

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6078004号  
(P6078004)

(45) 発行日 平成29年2月8日(2017.2.8)

(24) 登録日 平成29年1月20日(2017.1.20)

(51) Int.Cl.

C07D 209/08	(2006.01)	C07D 209/08	C S P
C07D 231/56	(2006.01)	C07D 231/56	Z
C07D 403/04	(2006.01)	C07D 403/04	
C07D 403/06	(2006.01)	C07D 403/06	
C07D 405/06	(2006.01)	C07D 405/06	

F 1

請求項の数 17 (全 177 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-549707 (P2013-549707)  
 (86) (22) 出願日 平成24年1月19日 (2012.1.19)  
 (65) 公表番号 特表2014-502979 (P2014-502979A)  
 (43) 公表日 平成26年2月6日 (2014.2.6)  
 (86) 國際出願番号 PCT/CN2012/070597  
 (87) 國際公開番号 WO2012/097744  
 (87) 國際公開日 平成24年7月26日 (2012.7.26)  
 審査請求日 平成27年1月8日 (2015.1.8)  
 (31) 優先権主張番号 61/434,543  
 (32) 優先日 平成23年1月20日 (2011.1.20)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 596129215  
 メルク・シャープ・アンド・ドーム・コー  
 ポレーション  
 Merck Sharp & Dohme  
 Corp.  
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O  
 7065-0907 ローウェイ、イース  
 ト・リンカーン・アベニュー・126  
 126 East Lincoln Av  
 enue, Rahway, New Jer  
 sey 07065-0907 U. S.  
 A.  
 (74) 代理人 100146318  
 弁理士 岩瀬 吉和

最終頁に続く

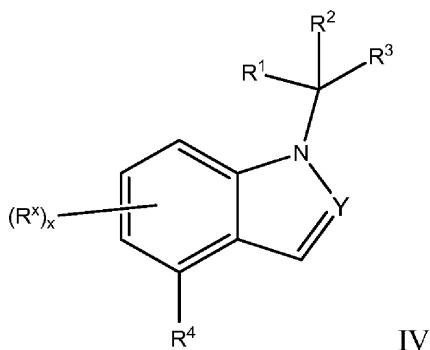
(54) 【発明の名称】ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記式 I V によって示される化合物または該化合物の医薬として許容される塩。

## 【化 7】



[式中、

Y は N または C R Y であり；

各 R Y は独立に H または C 1 - C 6 アルキルであり、当該アルキルはハロまたは O H で置換されていても良く；

20

各  $R^x$  は独立に H、ハロ、OR または  $C_1 - C_6$  アルキルであり、当該アルキルはハロ、OR および  $C_1 - C_6$  アルキルから選択される 1 から 3 個の置換基で置換されていても良く；

各  $R$  は独立に、H、 $CF_3$ 、 $C_1 - C_6$  アルキルまたはアリールであり、当該アルキルおよびアリールはハロ、アリールおよび  $C_1 - C_6$  アルキルから選択される 1 から 3 個の置換基で置換されていても良く；

$R^1$  は、

1) 5 員のヘテロアリールまたはヘテロシクリル（前記ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは 1 から 3 個の  $R^5$  で置換されていても良い。）、

2)  $C_1 - C_6$  アルキル（前記アルキルは 1 から 3 個の  $C_1 - C_6$  アルキル、OR、 $NR_2$ 、 $CF_3$ 、SR、OS(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、CN またはハロ置換基で置換されていても良い。）、

3) - (CR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)OR<sup>1-1</sup>、

4) (CR<sup>a</sup>)<sub>0-4</sub>C(O)R<sup>c</sup>、

5)  $C_3 - C_1$  シクロアルキル -  $R^5$ 、または

6) - (CR<sup>a</sup>)<sub>n</sub>OC(O)R<sup>c</sup>

であり；

$R^2$  は、

1)  $C_1 - C_6$  アルキル、

2) - (CR<sup>b</sup>)<sub>m</sub> -  $C_3 - C_6$  シクロアルキル、

3) - (CR<sup>a</sup>)<sub>m</sub> - C(O)OR<sup>1-1</sup>、

4) - (CR<sup>b</sup>)<sub>m</sub> -  $C_2 - C_6$  アルケニル、または

5) - (CR<sup>b</sup>)<sub>m</sub> -  $C_2 - C_6$  アルキニル

であり；

前記アルキル、シクロアルキル、アルケニルおよびアルキニルは、 $R^{1-2}$  から選択される 1 から 3 個の基で置換されていても良く；

$R^3$  はフェニルであり、当該フェニルは 1 から 3 個の  $R^9$  で置換されていても良く；

$R^4$  は、

1) -  $NR^6S(O)_2R^8$ 、

2)  $C_1 - C_6$  アルキル、

3) ハロ、

4) - C(O)OR<sup>1-1</sup>、

5) - NH<sub>2</sub>、

6) - OR、または

7) - (CR<sup>a</sup>)<sub>t</sub> - SO<sub>2</sub>R<sup>1-0</sup>

であり；

前記アルキルは、1 から 3 個のハロ、OR または  $C_1 - C_6$  アルキル置換基で置換されていても良く；

各  $R^5$  は独立に、H、OR、CN、C(O)OR<sup>1-1</sup>、C(O)NRR<sup>7</sup>、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $CF_3$  または  $C_3 - C_1$  シクロアルキルであり、当該アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは 1 から 3 個のハロ、OR または  $CF_3$  で置換されていても良く；

各  $R^6$  は独立に H、 $C_1 - C_6$  アルキル、C(O)OR<sup>1-1</sup> または  $S(O)_2R^8$  であり；

各  $R^7$  は独立に、

1) H、

2) ハロ、OR、CN、 $CF_3$ 、アリールおよび  $C_3 - C_1$  シクロアルキルから選択される 1 から 3 個の置換基で置換されていても良い  $C_1 - C_6$  アルキル（当該アリールおよびシクロアルキルはアリールで置換されていても良い。）、

3) 1 から 3 個の OR、CN、 $CF_3$ 、アリールまたはハロ置換基で置換されていても

良い  $C_3 - C_{10}$  シクロアルキル、  
 4) - (  $CR^a_2$  )  $n$   $C(O)OR^{11}$  、  
 5) - (  $CR^a_2$  )  $n$   $C(O)R^c$  、または  
 6) - (  $CR^a_2$  )  $n$   $C(O)NR_2$

であり；

各  $R^8$  は独立に、  $C_1 - C_6$  アルキル、  $C_3 - C_{10}$  シクロアルキル、  $NR^7R^7$  または  $CF_3$  であり、当該アルキル、アリールおよびシクロアルキルは 1 から 3 個のハロ、  $CN$  、  $OR$  または  $NH_2$  置換基で置換されていても良く；

各  $R^9$  は独立に、ハロ、  $CN$  、  $CF_3$  、  $OCF_3$  、  $C_1 - C_6$  アルキル、  $OR$  または  $NH_2$  であり、当該アルキルは 1 から 3 個のハロ、  $CN$  、  $OCF_3$  、  $OR$  、  $C_1 - C_6$  アルキルまたは  $NH_2$  置換基で置換されていても良く； 10

各  $R^{10}$  は独立に、  $C_1 - C_6$  アルキル、アリールまたは  $CF_3$  であり、当該アルキルは 1 から 3 個のハロ置換基で置換されていても良く；

各  $R^{11}$  は独立に  $H$  または  $C_1 - C_6$  アルキルであり；

各  $R^{12}$  は独立にハロ、  $CN$  、  $CF_3$  、  $OCF_3$  、  $C(O)OR^{11}$  、  $C_1 - C_6$  アルキル、  $OR$  、  $NH_2$  であり、当該アルキルは 1 から 3 個のハロ、  $CN$  、  $OCF_3$  、  $OR$  、  $C_1 - C_6$  アルキルまたは  $NH_2$  置換基で置換されていても良く；

各  $R^a$  は独立に  $H$  または  $C_1 - C_6$  アルキルであり、当該アルキルは 1 から 3 個のハロ置換基で置換されていても良く；

各  $R^b$  は独立に  $H$  、  $OR$  、ハロまたは  $C_1 - C_6$  アルキルであり、当該アルキルは 1 から 3 個のハロ置換基で置換されていても良く； 20

$R^c$  は  $C_1 - C_6$  アルキルまたはヘテロシクリルであり、当該アルキルおよびヘテロシクリルは、 1 から 3 個のハロ、  $CN$  、  $OCF_3$  、  $OR$  、  $C_1 - C_6$  アルキルまたは  $NH_2$  置換基で置換されていても良く；

$m$  は 0 または 1 であり；

$n$  は 0 、 1 、 2 、 3 または 4 であり；

$t$  は 0 、 1 または 2 であり；

$x$  は 0 または 1 である。 ]

#### 【請求項 2】

各  $R^x$  は独立に  $H$  またはハロである、請求項 1 に記載の化合物。

30

#### 【請求項 3】

$R^y$  は  $H$  である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

#### 【請求項 4】

$R^2$  は  $C_1 - C_6$  アルキルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

#### 【請求項 5】

$R^3$  はフェニルであり、当該フェニルは 1 から 3 個のハロ、  $OR$  、  $CF_3$  または  $C_1 - C_6$  アルキル置換基で置換されていても良い、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

#### 【請求項 6】

$R^4$  は  $-NR^6S(O)_2R^8$  である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物 40  
。

#### 【請求項 7】

下記のものから選択される化合物または該化合物の医薬として許容される塩。

【表1】

IUPAC名	
(4-クロロフェニル) (4-ニトロ-1H-インドール-1-イル) 酢酸メチル	
(2-クロロ-4-フルオロフェニル) (4-ニトロ-1H-インドール-1-イル) 酢酸メチル	
(2, 4-ジクロロフェニル) (4-ニトロ-1H-インドール-1-イル) 酢酸メチル	10
(3-ブロモフェニル) (4-ニトロ-1H-インドール-1-イル) 酢酸メチル	
(4-メトキシフェニル) (4-ニトロ-1H-インドール-1-イル) 酢酸メチル	
(2-クロロ-4-フルオロフェニル) (1H-インドール-1-イル) 酢酸メチル	
(2-クロロ-4-フルオロフェニル) (4-シアノ-1H-インドール-1-イル) 酢酸メチル	
1-[1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メトキシ-2-オキソエチル]-1H-インドール-4-カルボン酸エチル	20
(2-クロロ-4-フルオロフェニル) (4-クロロ-1H-インドール-1-イル) 酢酸メチル	
(2-クロロ-4-フルオロフェニル) (4-フルオロ-1H-インドール-1-イル) 酢酸メチル	
(2-クロロ-4-フルオロフェニル) (5-シアノ-1H-インドール-1-イル) 酢酸メチル	
(2-クロロ-4-フルオロフェニル) (5-クロロ-1H-インドール-1-イル) 酢酸メチル	
(2-クロロ-4-フルオロフェニル) (5-フルオロ-1H-インドール-1-イル) 酢酸メチル	30
(2-クロロ-4-フルオロフェニル) (6-クロロ-1H-インドール-1-イル) 酢酸メチル	
(2-クロロ-4-フルオロフェニル) (7-フルオロ-1H-インドール-1-イル) 酢酸メチル	
[7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-1-イル] (2-クロロ-4-フルオロフェニル) 酢酸メチル	
(4-クロロフェニル) {4-[ (メチルスルホニル) アミノ] -1H-インドール-1-イル} 酢酸メチル	
(4-クロロフェニル) {4-[ (メチルスルホニル) アミノ] -1H-インドール-1-イル} 酢酸tert-ブチル	40
(4-クロロフェニル) {4-[ (メチルスルホニル) アミノ] -1H-インドール-1-イル} 酢酸メチル	
(2-クロロ-4-フルオロフェニル) (4-{ [ (トリフルオロメチル) スルホニル] アミノ} -1H-インドール-1-イル) 酢酸メチル	
{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] -1H-インドール-1-イル} (フェ	

ニル) 酢酸メチル	
(2-クロロ-4-フルオロフェニル) {4-[ (メチルスルホニル) アミノ]-1H-インドール-1-イル} 酢酸メチル	
(2, 4-ジクロロフェニル) {4-[ (メチルスルホニル) アミノ]-1H-インドール-1-イル} 酢酸メチル	
(4-ブロモフェニル) {4-[ (メチルスルホニル) アミノ]-1H-インドール-1-イル} 酢酸メチル	
2-(4-クロロフェニル)-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ]-1H-インドール-1-イル} 酪酸メチル	10
(R)-2-(4-クロロフェニル)-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ]-1H-インドール-1-イル} 酪酸メチル	
(S)-2-(4-クロロフェニル)-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ]-1H-インドール-1-イル} 酪酸メチル	
2-(4-クロロフェニル)-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ]-1H-インドール-1-イル} 酪酸 t e r t -ブチル	
2-(4-クロロフェニル)-3-シアノ-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ]-1H-インドール-1-イル} プロパン酸 t e r t -ブチル	
2-(4-クロロフェニル)-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ]-1H-インドール-1-イル} プロパン酸メチル	20
2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ]-1H-インドール-1-イル} プロパン酸メチル	
2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ]-1H-インドール-1-イル} 酪酸メチル	
2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ]-1H-インドール-1-イル} 酪酸メチル	
2-(4-クロロフェニル)-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ]-1H-インドール-1-イル} 酪酸メチル	
2-(4-クロロフェニル)-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ]-1H-インドール-1-イル} ペント-4-エン酸メチル	30
2-(4-クロロフェニル)-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ]-1H-インドール-1-イル}-3-フェニルプロパン酸メチル	
2-(4-クロロフェニル)-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ]-1H-インドール-1-イル} ブタンジ酸ジメチル	
2-(4-クロロフェニル)-3-シアノ-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ]-1H-インドール-1-イル} プロパン酸メチル	
2-(4-クロロフェニル)-3-メトキシ-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ]-1H-インドール-1-イル} プロパン酸メチル	
2-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ]-1H-インドール-1-イル} プロパン酸メチル	40
(R)-2-(4-クロロフェニル)-N-メチル-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ]-1H-インドール-1-イル} ブタンアミド	
(R)-2-(4-クロロフェニル)-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ]-1H-インドール-1-イル} ブタンアミド	

(R) - 2 - (4-クロロフェニル) - N-シクロプロピル-2 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H-インドール-1-イル} ブタンアミド	
2 - (4-クロロフェニル) - N- (2-メトキシエチル) - 2 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H-インドール-1-イル} ブタンアミド	
(R) - N-ベンジル-2 - (4-クロロフェニル) - 2 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H-インドール-1-イル} ブタンアミド	
(R) - 2 - (4-クロロフェニル) - N- (1-メチルエチル) - 2 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H-インドール-1-イル} ブタンアミド	
(R) - N-tert-ブチル-2 - (4-クロロフェニル) - 2 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H-インドール-1-イル} ブタンアミド	10
2 - (4-クロロフェニル) - N-エチル-2 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H-インドール-1-イル} ブタンアミド	
(R) - 2 - (4-クロロフェニル) - 2 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H-インドール-1-イル} - N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ブタンアミド	
2 - (4-クロロフェニル) - N- (2-シアノエチル) - 2 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H-インドール-1-イル} ブタンアミド	
2 - (4-クロロフェニル) - N- (2-フルオロエチル) - 2 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H-インドール-1-イル} ブタンアミド	20
2 - (4-クロロフェニル) - 2 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H-インドール-1-イル} - N- (2-フェニルエチル) ブタンアミド	
(R) - 2 - (4-クロロフェニル) - N- (シアノメチル) - 2 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H-インドール-1-イル} ブタンアミド	
N- [2 - (4-クロロフェニル) - 2 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H-インドール-1-イル} ブタノイル] グリシン酸メチル	
2 - (4-クロロフェニル) - 3-シアノ-N-メチル-2 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H-インドール-1-イル} プロパンアミド	
N-ベンジル-2 - (4-クロロフェニル) - 3-シアノ-2 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H-インドール-1-イル} プロパンアミド	30
2 - (4-クロロフェニル) - 3-シアノ-2 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H-インドール-1-イル} - N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) プロパンアミド	
2 - (4-クロロフェニル) - 3-シクロプロピル-N-メチル-2 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H-インドール-1-イル} プロパンアミド	
(R) - メチルN- {1 - [1 - (4-クロロフェニル) - 1 - (5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) プロピル] - 1 H-インドール-4-イル} メタンスルホンアミド	
(R) - N- {1 - [1 - (4-クロロフェニル) - 1 - (5-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) プロピル] - 1 H-インドール-4-イル} メタンスルホンアミド	40
(R) - N- (1 - {1 - (4-クロロフェニル) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロピル} - 1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	

(R) -N- (1- {1- (4-クロロフェニル) -1- [5- (4-クロロフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロピル} -1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
(R) -N- (1- {1- (4-クロロフェニル) -1- [5- (4-メトキシフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロピル} -1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
(R) -N- {1- [1- (4-クロロフェニル) -1- (5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) プロピル] -1 H-インドール-4-イル} メタンスルホンアミド	10
N- {1- [ (4-クロロフェニル) (3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) メチル] -1 H-インドール-4-イル} メタンスルホンアミド	
(R) -N- {1- [1- (4-クロロフェニル) -1- (3-フェニル-1 H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル) プロピル] -1 H-インドール-4-イル} メタンスルホンアミド	
(R) -N- {1- [1- (4-クロロフェニル) -1- (5-メチル-4 H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) プロピル] -1 H-インドール-4-イル} メタンスルホンアミド	20
(R) -N- (1- {1- (4-クロロフェニル) -1- [5- (トリフルオロメチル) -4 H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] プロピル} -1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
(R) -N- {1- [1- (4-クロロフェニル) -1- (5-シクロプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) プロピル] -1 H-インドール-4-イル} メタンスルホンアミド	
N- {1- [1- (4-クロロフェニル) -1- (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) プロピル] -1 H-インドール-4-イル} メタンスルホンアミド	
N- (1- {1- (4-クロロフェニル) -1- [5- (トリフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] プロピル} -1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	30
(R) -N- {1- [1- (4-クロロフェニル) -1- (5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) プロピル] -1 H-インドール-4-イル} メタンスルホンアミド	
(R) -N- (1- {1- (4-クロロフェニル) -1- [5- (4-クロロフェニル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] プロピル} -1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
(R) -N- (1- {1- (4-クロロフェニル) -1- [5- (4-フルオロフェニル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] プロピル} -1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	40
(R) -N- {1- [1- (4-クロロフェニル) -1- {5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} プロピル] -1 H-インドール-4-イル} メタンスルホンアミド	
(R) -N- (1- {1- (4-クロロフェニル) -1- [5- (4-メトキシフェニル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] プロピル} -1 H-イ	

ンドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
(R) -N- (1- {1- (4-クロロフェニル) -1- [5- (3, 5-ジフルオロフェニル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] プロピル} -1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- {1- [1- (4-クロロフェニル) -2-シアノ-1- (5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) エチル] -1 H-インドール-4-イル} メタンスルホンアミド	10
N- {1- [1- (4-クロロフェニル) -1- (4-フェニル-1, 3-オキサゾール-2-イル) プロピル} メタンスルホンアミド	
2- (3'-メトキシビフェニル-3-イル) -2- {4- [(メチルスルホニル) アミノ] -1 H-インドール-1-イル} 酪酸メチル	
(2'-クロロビフェニル-3-イル) {4- [(メチルスルホニル) アミノ] -1 H-インドール-1-イル} 酪酸メチル	
{4- [(メチルスルホニル) アミノ] -1 H-インドール-1-イル} [2'- (トリフルオロメトキシ) ビフェニル-3-イル] 酪酸メチル	
{4- [(メチルスルホニル) アミノ] -1 H-インドール-1-イル} [4'- (トリフルオロメトキシ) ビフェニル-3-イル] 酪酸メチル	
N- {1- [(2R) -2- (4-クロロフェニル) -1-ヒドロキシブタン-2-イル] -1 H-インドール-4-イル} メタンスルホンアミド	20
N- {1- [(2) -2- (4-クロロフェニル) -1-ヒドロキシブタン-2-イル] -1 H-インドール-4-イル} メタンスルホンアミド	
2- (4-クロロフェニル) -3-シアノ-2- {4- [(メチルスルホニル) アミノ] -1 H-インドール-1-イル} プロパン酸メチル	
N- {1- [3- (4-クロロフェニル) -2-オキソピロリジン-3-イル] -1 H-インドール-4-イル} メタンスルホンアミド	
N- (1- (2- (4-クロロフェニル) -1-ヒドロキシブタン-2-イル) -6-フルオロ-1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (2- (2, 4-ジクロロフェニル) -1-ヒドロキシブタン-2-イル) -1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	30
N- (1- (2- (4-クロロフェニル) -1-ヒドロキシブタン-2-イル) -1 H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (1-ヒドロキシ-2- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) ブタン-2-イル) -1 H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -2-ヒドロキシ-2-メチルペンタ-3-イル) -6-フルオロ-1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -2-ヒドロキシ-2-メチルペンタ-3-イル) -1 H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド	40
N- (1- (2-ヒドロキシ-2-メチル-3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) ペンタ-3-イル) -1 H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド	
1- (1- (3- (4-クロロフェニル) -2-ヒドロキシ-2-メチルペンタ-3-イル) -1 H-インダゾール-4-イル) -3-メチルスルホニル尿	

素	
1- (1- (3- (4-クロロフェニル) -2-ヒドロキシ-2-メチルペンタ ン-3-イル) -1H-インダゾール-4-イル) -3, 3-ジメチルースルホ ニル尿素	
N- (1- (2- (4-クロロフェニル) -1-メトキシブタン-2-イル) - 1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (2- (4-クロロフェニル) -1-メトキシブタン-2-イル) - 1H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -2-オキソペニタン-3-イル) - 6-フルオロ-1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	10
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -2-オキソペニタン-3-イル) - 1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -2-オキソペニタン-3-イル) - 1H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -2-オキソペニタン-3-イル) - 1H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (2-オキソ-3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) ペンタ ン-3-イル) -1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (2-オキソ-3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) ペンタ ン-3-イル) -1H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド	20
1- (1- (3- (4-クロロフェニル) -2-オキソペニタン-3-イル) - 1H-インダゾール-4-イル) -3-メチルースルホニル尿素	
N- {1- [3- (4-クロロフェニル) -2-ヒドロキシペニタン-3-イル] -1H-インダゾール-4-イルメタンスルホンアミド	
N- {1- [3- (4-クロロフェニル) -2-ヒドロキシペニタン-3-イル] -1H-インダゾール-4-イルメタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -2-ヒドロキシペニタン-3-イル) -1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -2-ヒドロキシペニタン-3-イル) -1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	30
N- (1- (3- (2, 4-ジクロロフェニル) -2-ヒドロキシペニタン-3-イル) -1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -2-ヒドロキシペニタン-3-イル) -6-フルオロ-1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (6-フルオロ-1- (2-ヒドロキシ-3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) ペンタン-3-イル) -1H-インダゾール-4-イル) メタンスル ホンアミド	
N- (1- (2-ヒドロキシ-3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) ペ ンタン-3-イル) -1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	40
N- (1- (2-ヒドロキシ-3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) ペ ンタン-3-イル) -1H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (2-ヒドロキシ-3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) ペ ンタン-3-イル) -1H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド	

1 - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシベンタン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 3 - メチルスルホニル尿素	
3 - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシベンタン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1, 1 - ジメチルスルホニル尿素	
N - (3 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシベンタン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 7 - イル) メタンスルホンアミド	
N - (1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2 - シアノシクロプロピル) プロピル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	
N - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノブタン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	10
N - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノブタン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	
N - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノブタン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	
N - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノブタン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	
N - (1 - (1 - シアノ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ブタン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	
(E) - N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノペント - 1 - エン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	20
(E) - N - (1 - (1 - シアノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) ペント - 1 - エン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	
(E) - N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノペント - 1 - エン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	
(E) - N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノペント - 1 - エン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	
N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - シアノヘキス - 4 - エン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	30
N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノ - 2 - メチルペント - 1 - エン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	
(E) - 4 - (4 - アミノ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 4 - (4 - クロロフェニル) ヘキス - 2 - エンニトリル	
(E) - 4 - (4 - アミノ - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 4 - (4 - クロロフェニル) ヘキス - 2 - エンニトリル	
N - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - N - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) メタンスルホンアミド	40
(E) - N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノペント - 1 - エン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - N - (メチルスルホニル) メタンスルホンアミド	
N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノペント - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	

N- (1- (3- (4-クロロフェニル) - 1-シアノペンタン-3-イル) - 1H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (1-シアノ-3- (4-メトキシフェニル) ペンタン-3-イル) - 1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) - 1-シアノペンタン-3-イル) - 1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (1-シアノ-3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) ペンタノ-3-イル) - 1H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド	10
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) - 1-シアノペンタン-3-イル) - 6-フルオロ-1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) - 1-シアノペンタン-3-イル) - 6-フルオロ-1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (1-シアノ-3-フェニルペンタン-3-イル) - 6-フルオロ-1H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) - 1-シアノペンタン-3-イル) - 6-フルオロ-1H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) - 1-シアノ-2-オキソペンタン-3-イル) - 1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	20
N- (1- (1- (4-クロロフェニル) - 1- (3-シアノ-4, 5-ジヒドロフラン-2-イル) プロピル) - 1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (2-クロロエチル) - 2- (4-クロロフェニル) - 2- (4- (メチルスルホンアミド) - 1H-インドール-1-イル) ブタンアミド	
2- (4-クロロフェニル) - N- (シアノメチル) - 2- (4- (メチルスルホンアミド) - 1H-インドール-1-イル) ブタンアミド	
N- (1- (1- (4-クロロフェニル) - 1- (3-エチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) プロピル) - 1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	30
N- (1- (1- (4-クロロフェニル) - 1- (3-エチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) プロピル) - 1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (1- (4-クロロフェニル) - 1- (2-エチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) プロピル) - 1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
2- (4-クロロフェニル) - 2- (4- (2- (メチルスルホニル) エチル) - 1H-インドール-1-イル) 酪酸メチル	
N- (1- (1- (4-クロロフェニル) - 1- (1-ヒドロキシクロロプロピル) プロピル) - 1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	40
2- (4-クロロフェニル) - 4-フルオロ-2- (4- (メチルスルホンアミド) - 1H-インドール-1-イル) 酪酸メチル	
5- (1- (4-クロロフェニル) - 1- (4- (メチルスルホンアミド) - 1H-インダゾール-1-イル) プロピル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド	

N- (1- (1- (4-クロロフェニル) - 1- (3-シアノ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) プロピル) - 1H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) - 1, 1-トリフルオロペンタン-3-イル) - 1H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) - 1-ヒドロキシペンタン-3-イル) - 1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) - 1-ヒドロキシペンタン-3-イル) - 1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	10
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) - 1-フルオロペンタン-3-イル) - 1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) - 1-フルオロペンタン-3-イル) - 1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
メタンスルホン酸3- (4-クロロフェニル) - 3- (4- (メチルスルホンアミド) - 1H-インドール-1-イル) ペンチル	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) - 1-メトキシペンタン-3-イル) - 1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) - 1- (メチルチオ) ペンタン-3-イル) - 1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	20
4- (4-アミノ-1H-インドール-1-イル) - 4- (4-クロロフェニル) ヘキサン酸メチル	
4- (4-クロロフェニル) - 4- (4- (メチルスルホンアミド) - 1H-インダゾール-1-イル) ヘキサン酸メチル	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) - 6-ヒドロキシヘキサン-3-イル) - 1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) - 6-フルオロヘキサン-3-イル) - 1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
(E) - 4- (4-クロロフェニル) - 4- (4- (メチルスルホンアミド) - 1H-インダゾール-1-イル) ヘキス-2-エン酸メチル	30
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) - 6-オキソヘプタン-3-イル) - 1H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) - 2-ヒドロキシ-1-メトキシペンタン-3-イル) - 1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) ペンタン-3-イル) - 1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) ペント-1-エン-3-イル) - 1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (2-アミノ-3- (4-クロロフェニル) ペンタン-3-イル) - 1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	40
N- (1- (1-アミノ-2- (4-クロロフェニル) ブタン-2-イル) - 1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (1- (4-クロロフェニル) - 1-シアノプロピル) - 1H-インドール-4-イル) エタンスルホンアミド	

N- (1- (1- (4-クロロフェニル) - 1- (2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル) プロピル) - 1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) - 6, 6-トリフルオロヘキサン-3-イル) - 1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) - 1-シアノペント-1-イン-3-イル) - 1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド

## 【請求項 8】

(R) - N - { 1 - [ (2R) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシブタン-2-イル] - 1H - インドール-4-イル } メタンスルホンアミド ; 10  
 N - (1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2 - シアノシクロプロピル) プロピル) - 1H - インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド ;  
 N - (1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (3 - エチル-1, 2, 4 - オキサジアゾール-5-イル) プロピル) - 1H - インドール-4-イル) メタンスルホンアミド ;  
 N - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシブタン-2-イル) - 1H - インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド ; 20  
 N - (1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (1 - ヒドロキシシクロプロピル) プロピル) - 1H - インドール-4-イル) メタンスルホンアミド ;  
 N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシペンタン-3-イル) - 6 - フルオロ - 1H - インドール-4-イル) メタンスルホンアミド ;  
N - { 1 - [ 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシペンタン-3-イル ] - 1H - インダゾール-4-イル } メタンスルホンアミド ;  
 N - (1 - (2 - アミノ-3 - (4 - クロロフェニル) ペンタン-3-イル) - 1H - インドール-4-イル) メタンスルホンアミド ;  
 1 - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシ-2 - メチルペンタン-3-イル) - 1H - インダゾール-4-イル) - 3 - メチル - スルホニル尿素 ;  
{ 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ ] - 1H - インドール-1-イル } (フェニル) 酢酸メチル ; 30  
 N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシ-2 - メチルペンタン-3-イル) - 6 - フルオロ - 1H - インドール-4-イル) メタンスルホンアミド ;  
 N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシ-2 - メチルペンタン-3-イル) - 1H - インドール-4-イル) メタンスルホンアミド ;  
 N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシ-2 - メチルペンタン-3-イル) - 1H - インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド ;  
 N - (1 - (2 - ヒドロキシ-2 - メチル-3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ペンタン-3-イル) - 1H - インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド ;  
 N - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メトキシブタン-2-イル) - 1H - インドール-4-イル) メタンスルホンアミド ; 40  
 N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - オキソペンタン-3-イル) - 1H - インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド ;  
 N - (1 - (2 - ヒドロキシ-3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ペンタン-3-イル) - 1H - インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド ;  
 (E) - N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノペント-1-エン-3-イル) - 6 - フルオロ - 1H - インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド ;  
 N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノペンタン-3-イル) - 1H - インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド ;  
 N - (1 - (1 - シアノ-3 - (4 - メトキシフェニル) ペンタン-3-イル) - 1H - インドール-4-イル) メタンスルホンアミド ; 50

N - ( 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - シアノペンタン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド ;

N - ( 1 - ( 1 - シアノ - 3 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ペンタン - 3 - イル ) - 1 H - インダゾール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド ;

N - ( 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - シアノペンタン - 3 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド ;

N - ( 1 - ( 1 - シアノ - 3 - フェニルペンタン - 3 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド ;

N - ( 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ヒドロキシペンタン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド ;

N - ( 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 6 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド ;

N - ( 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) ペンタン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド

である請求項 7 に記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩。

【請求項 9】

( R ) - N - { 1 - [ ( 2 R ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } メタンスルホンアミド ;

N - ( 1 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 2 - シアノシクロプロピル ) プロピル ) - 1 H - インダゾール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド ;

N - ( 1 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 3 - エチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) プロピル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド ;

N - ( 1 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ) - 1 H - インダゾール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド ;

N - ( 1 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロプロピル ) プロピル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド ;

N - ( 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシベンタン - 3 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド ;

N - { 1 - [ 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシベンタン - 3 - イル ] - 1 H - インダゾール - 4 - イルメタンスルホンアミド ;

N - ( 1 - ( 2 - アミノ - 3 - ( 4 - クロロフェニル ) ペンタン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド ;

1 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルベンタン - 3 - イル ) - 1 H - インダゾール - 4 - イル ) - 3 - メチル - スルホニル尿素

である請求項 8 に記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩、および医薬として許容される担体からなる医薬組成物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩に加えて 1 以上の医薬として活性な薬剤を含む医薬組成物。

【請求項 12】

処置を必要とするヒト患者でのアルドステロン介在障害の治療のための医薬の製造における請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩の使用であって、前記治療は治療有効量の該化合物または該化合物の医薬として許容される塩を投与することを含む、使用。

【請求項 13】

処置を必要とするヒト患者での心血管疾患、心不全、高血圧、アテローム性動脈硬化、原発性高アルドステロン症または関連状態の治療のための医薬の製造における、治療有効

量の請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩の使用であって、前記治療は治療有効量の該化合物または該化合物の医薬として許容される塩を投与することを含む、使用。

【請求項 14】

処置を必要とする哺乳動物での代謝症候群の治療のための医薬の製造における、治療有効量の請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩の使用であって、前記治療は治療有効量の該化合物または該化合物の医薬として許容される塩を投与することを含む、使用。

【請求項 15】

処置を必要とするヒト患者での、コーン症候群、原発性および続発性高アルドステロン症、ナトリウム貯留増加、マグネシウムおよびカリウム排泄増加（利尿）、水貯留増加、高血圧（収縮期および収縮期／拡張期）、不整脈、心筋線維症、心筋梗塞、バーター症候群ならびに過剰なカテコールアミンレベルに関連する障害などから選択される生理的もしくは病的疾患の治療のための医薬の製造における、治療有効量の請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩の使用であって、前記治療は治療有効量の該化合物または該化合物の医薬として許容される塩を投与することを含む、使用。

10

【請求項 16】

処置を必要とするヒト患者での腎不全の治療のための医薬の製造における、治療有効量の請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩の使用であって、前記治療は治療有効量の該化合物または該化合物の医薬として許容される塩を投与することを含む、使用。

20

【請求項 17】

心血管疾患、心不全、高血圧、アテローム性動脈硬化、原発性高アルドステロン症、代謝症候群、腎不全、コーン症候群、原発性および続発性高アルドステロン症、ナトリウム貯留増加、マグネシウムおよびカリウム排泄増加（利尿）、水貯留増加、高血圧（収縮期および収縮期／拡張期）、不整脈、心筋線維症、心筋梗塞、バーター症候群ならびに過剰なカテコールアミンレベルに関連する障害からなる群から選択される 1 以上の状態の治療または予防に有用な医薬の製造における請求項 1 に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

ミネラルコルチコイド受容体（MR）は、アルドステロンによって活性化され、電解質恒常性および心血管疾患に関与する多くの遺伝子の発現を調節する核ホルモン受容体である。循環アルドステロンが上昇すると、そのナトリウム利尿に対する効果によって血圧が上昇し、脳、心臓および血管系に対してさらに影響がある可能性がある。さらに、高アルドステロン症が多くの病態生理学的プロセスに関わって、腎臓疾患および心血管疾患を生じている。高アルドステロン症は、一般的にはアルドステロン産生性腺腫によって引き起こされるが、抵抗性高血圧患者は非常に多くの場合、血清カリウム上昇または残留 AT 1 R 活性上昇の結果としてアルドステロンレベルの上昇に苦しみ、それは「アルドステロンブレークスルー」と称されることが多い。高アルドステロン症およびアルドステロンブレークスルーによって代表的には MR 活性上昇が生じ、MR拮抗薬は、抗高血圧薬として、そして心不全および原発性高アルドステロン症の治療においても有効であることが明らかになっている。

40

【0002】

さらに、腎臓および腸などの内臓組織では、MR はアルドステロンに応答してナトリウム貯留、カリウム排泄および水バランスを調節する。脳における MR 発現も、神経細胞興奮性の制御、視床下部・下垂体・副腎系軸の陰性フィードバック調節、および行動実行の認知的曲面において役割を有するように思われる（Castren et al., J. of Neuroendocrinology, 3, 461-66 (1993)）。

50

## 【背景技術】

## 【0003】

エプレレノンおよびスピロノラクトンが、心血管疾患、特に高血圧および心不全を治療する上で有効であることがわかっている二種類のMR拮抗薬である (RALES Investigators (1999) The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure, *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341(10):709-717; Pitt B, et al., EPHECUS investigator (2003) Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction, *N. Engl. J. Med.*, 348(14):1309-1321; Funder JW., (2010) Eplerenone in chronic renal disease: the EVALUATE trial, *Hypertens. Res.*, 33(6):539-40.)。さらに、複数の研究により、スピロノラクトンまたはエプレレノンで処理することで、軽度ないし中等度の肥満、収縮期、PHAおよび抵抗性高血圧患者における収縮期血圧を大幅に低下させることが明らかになっている (Calhoun DA, et al., (2008) Effectiveness of the selective aldosterone blocker, eplerenone, in patients with resistant hypertension, *J. Am. Soc. Hypertens.*, 2008 Nov-Dec; 2(6):462-8; Huang BS, et al., (2010) Central neuronal activation and pressor responses induced by circulating ANG II: role of the brain aldosterone-Ouabain pathway, *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, (2):H422-30; The RALES Investigators. (1996) Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure, (The Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]), *Am. J. Cardiol.*, 1996; 78:902-907; Pitt B, et al., EPHECUS Investigators, Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHECUS), *Circulation*, 2008 Oct 14; 118(16): 1643-50; Bomba ck AS et al., (2009), Low-dose spironolactone, added to long-term ACE inhibitor therapy, reduces blood pressure and urinary albumin excretion in obese patients with hypertensive target organ damage, *Clin. Nephrol.*, 72(6):449-56; Williams JS, Hypertension: spironolactone and resistant hypertension, *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2010 May; 6(5):248-50; Nishizaka MK, et al., The role of aldosterone antagonist 10 20 30 40 50

s in the management of resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2005 Oct; 7(5): 343-7. Review; Gaddam K, et al., (2010) Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical study, *Hypertension*, 55(5): 1137-42; Zannad F, et al., (2010) Rationale and design of the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF), *Eur. J. Heart Fail.*, 12(6): 617-22).

#### 【0004】

前臨床モデルにおける証拠も、MR拮抗薬が代謝症候群およびアテローム性動脈硬化症を治療する上で有効である可能性があることを示唆している (Takai, S. et al., (2005) Eplerenone inhibits atherosclerosis in nonhuman primates. *Hypertension*. 46(5): 1135-9; Tirosh, A. et al., GK. (2010) Mineralocorticoid receptor antagonists and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2010 Aug; 12(4): 252-7)。

#### 【0005】

さらに、公開PCT出願WO2002/17895には、アルドステロン拮抗薬が精神病、認知障害（記憶障害など）、気分障害（抑鬱および双極性障害など）、不安障害および人格障害など（これらに限定されるものではない）の1以上の認知機能障害を患う対象者の治療において有用であることが開示されている。

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

#### 【0006】

#### 【特許文献1】公開PCT出願WO2002/17895

#### 【非特許文献】

#### 【0007】

【非特許文献1】Castrén et al., *J. of Neuroendocrinology*, 3, 461-66 (1993)。

【非特許文献2】RALES Investigators (1999) The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure, *N. Engl. J. Med.*, 341(10): 709-717.

【非特許文献3】Pitt B, et al., EPHEBUS investigator (2003) Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction, *N. Engl. J. Med.*, 348(14): 1309-1321.

【非特許文献4】Funder JW., (2010) Eplerenone in chronic renal disease: the EVALUATE trial, *Hypertens. Res.*, 33(6): 539-40.

#### 【非特許文献5】Calhoun DA, et al., (2008) Effect

10

20

30

40

50

iveness of the selective aldosterone blocker, eplerenone, in patients with resistant hypertension, *J. Am. Soc. Hypertens.*, 2008 Nov-Dec; 2(6): 462-8.

【非特許文献6】Huang BS, et al., (2010) Central neuronal activation and pressor responses induced by circulating ANG II: role of the brain aldosterone- Ouabain pathway, *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, (2): H422-30. 10

【非特許文献7】The RALES Investigators. (1996) Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure, (The Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]), *Am. J. Cardiol.*, 1996; 78: 902-907.

【非特許文献8】Pitt B, et al, EPHESUS Investigators, Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS), *Circulation*, 2008 Oct 14; 118(16): 1643-50. 20

【非特許文献9】Bombach AS et al., (2009), Low-dose spironolactone, added to long-term ACE inhibitor therapy, reduces blood pressure and urinary albumin excretion in obese patients with hypertensive target organ damage, *Clin. Nephrol.*, 72(6): 449-56. 30

【非特許文献10】Williams JS, Hypertension: spironolactone and resistant hypertension, *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2010 May; 6(5): 248-50.

【非特許文献11】Nishizaka MK, et al., The role of aldosterone antagonists in the management of resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2005 Oct; 7(5): 343-7.

【非特許文献12】Review; Gaddam K, et al., (2010) Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical study, *Hypertension*, 55(5): 1137-42. 40

【非特許文献13】Zannad F, et al., (2010) Rationale and design of the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF), *Eur. J. Heart Fail.*, 12(6): 617-22). 50

【非特許文献14】Takai, S. et al, (2005) Eplerenone inhibits atherosclerosis in nonhuman primates. *Hypertension*. 46(5): 1135-9.

【非特許文献15】Tirosh, A. et al., GK. (2010) Mineralocorticoid receptor antagonists and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2010 Aug; 12(4): 252-7.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

アルドステロンレベル上昇、またはミネラルコルチコイド受容体の過剰刺激は、コーン症候群、原発性および続発性高アルドステロン症、ナトリウム貯留増加、マグネシウムおよびカリウム排泄増加（利尿）、水貯留増加、高血圧（収縮期および収縮期／拡張期）、不整脈、心筋線維症、心筋梗塞、バーター症候群、および過剰カテコールアミンレベル関連の障害などのいくつかの生理障害または病的疾患状態に関連している（Hadley, M. E., *ENDOCRINOLOGY*, 2nd Ed., pp. 366-81, (1988)；およびBrilla et al, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 25 (5), pp. 563-75 (1993)）。MR拮抗薬として作用する化合物および/または医薬組成物は、上記状態の治療において有用であるはずである。

10

【0009】

高血圧および心不全の治療においては治療にかなりの進歩があるにも拘わらず、現行の医療基準は次善のものであり、追加の治療的/薬理的介入が医学的に明らかに必要であるが、それはまだ満足されていない。本発明は、高血圧、心不全、他の心血管障害および他のアルドステロン障害の治療または予防のための化合物、組成物および方法を提供することでそのニーズを扱うものである。

20

【課題を解決するための手段】

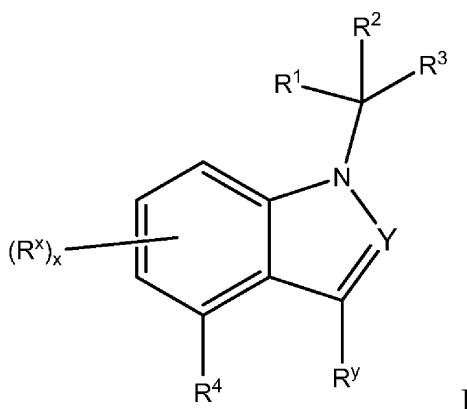
【0010】

本発明は、疾患の治療および予防のための、例えば心血管疾患などのアルドステロン介在障害の治療のための貴重な医薬活性化合物であるミネラルコルチコイド受容体（MR）拮抗薬活性を有する化合物に関するものである。本発明は、下記式Iの化合物またはその医薬として許容される塩に関するものである。

30

【0011】

【化1】



40

本発明はさらに、上記の疾患を治療および予防する方法、ならびに式Iの化合物および式Iの化合物を含む医薬製剤の製造方法に関する。

【発明を実施するための形態】

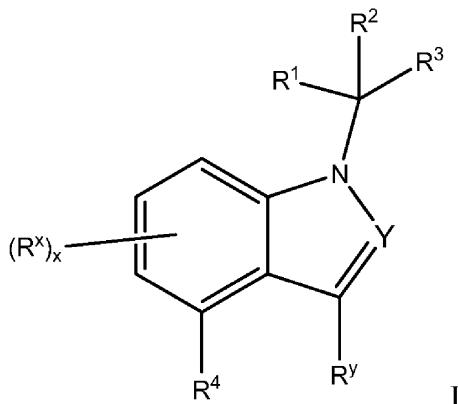
【0012】

50

本発明は、下記式 I の化合物またはその医薬として許容される塩に関する。

【0013】

【化2】



式中、

Y は N または C R<sup>y</sup> であり；

各 R<sup>y</sup> は独立に H または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、当該アルキルはハロまたは OH で置換されていても良く；

各 R<sup>x</sup> は独立に H、ハロ、OR、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、(CR<sub>2</sub>)<sub>0 - 1</sub>CN、C(O)OR<sup>1 1</sup>、C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> シクロアルキル、NR<sup>6</sup>COR、NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> または NH<sub>2</sub> であり、当該アルキルおよびシクロアルキルはハロ、OR および C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルから選択される 1 から 3 個の置換基で置換されていても良く；

各 R は独立に、H、CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルまたはアリールであり、当該アルキルおよびアリールはハロ、アリールおよび C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルから選択される 1 から 3 個の置換基で置換されていても良く；

R<sup>1</sup> は、

1) 5 員のヘテロアリールまたはヘテロシクリル（前記ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは 1 から 3 個の R<sup>5</sup> で置換されていても良い。）、

2) C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル（前記アルキルは 1 から 3 個の C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、OR、NR<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、SR、OS(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、CN またはハロ置換基で置換されていても良い。）、

3) -(CR<sup>a</sup><sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)OR<sup>1 1</sup>、

4) -(CR<sup>a</sup><sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NRR<sup>7</sup>、

5) -CN；

6) (CR<sup>a</sup><sub>2</sub>)<sub>0 - 4</sub>C(O)R<sup>c</sup>、

7) C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> シクロアルキル - R<sup>5</sup>、または

8) -(CR<sup>a</sup><sub>2</sub>)<sub>n</sub>OC(O)R<sup>c</sup>

であり；

R<sup>2</sup> は、

1) H、

2) C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、

3) -(CR<sup>b</sup><sub>2</sub>)<sub>m</sub> - C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、

4) -(CR<sup>a</sup><sub>2</sub>)<sub>m</sub> - C(O)OR<sup>1 1</sup>、

5) -(CR<sup>b</sup><sub>2</sub>)<sub>m</sub> - C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、

6) -(CR<sup>b</sup><sub>2</sub>)<sub>m</sub> - C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、

7) -(CR<sup>b</sup><sub>2</sub>)<sub>m</sub> - アリール、または

8) -(CR<sup>b</sup><sub>2</sub>)<sub>m</sub> - ヘテロアリール

であり；

前記アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリ

20

30

40

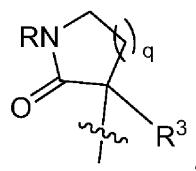
50

ールは、R<sup>1</sup>～R<sup>2</sup>から選択される1から3個の基で置換されても良く；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が一体となって、下記で示したように環を形成しても良く、

【0014】

【化3】



10

整数qは1または2であり；

R<sup>3</sup>はアリールであり、当該アリールは1から3個のR<sup>9</sup>で置換されても良く；

R<sup>4</sup>は、

- 1) H、
- 2) -N R<sup>6</sup> S (O)<sub>2</sub> R<sup>8</sup>、
- 3) C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、
- 4) C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、
- 5) -N (O)<sub>2</sub>、
- 6) -(C H<sub>2</sub>)<sub>0</sub> - <sub>1</sub> - C N、

7) ハロ、

8) -C (O) OR<sup>1</sup>、

9) -NH<sub>2</sub>、

10) -OR、

11) -(C R<sup>a</sup><sub>2</sub>)<sub>t</sub> - SO<sub>2</sub> R<sup>1</sup>、

12) -NR<sup>6</sup> C (O) R<sup>1</sup>、

13) -NR<sup>6</sup> C (O) OR<sup>1</sup>、

14) -NR<sup>6</sup><sub>2</sub>、

15) アリール、

16) ヘテロシクリル、または

17) ヘテロアリール

20

であり；

前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、

1から3個のハロ、ORまたはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル置換基で置換されても良く；

各R<sup>5</sup>は独立に、H、OR、CN、アリール、ヘテロアリール、C (O) OR<sup>1</sup>、C (O) NR R<sup>7</sup>、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、CF<sub>3</sub>またはC<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> シクロアルキルであり、当該アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは1から3個のハロ、ORまたはCF<sub>3</sub>で置換されても良く；

各R<sup>6</sup>は独立にH、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C (O) OR<sup>1</sup>またはS (O)<sub>2</sub> R<sup>8</sup>であり；

各R<sup>7</sup>は独立に、

40

1) H、

2) ハロ、OR、CN、CF<sub>3</sub>、アリールおよびC<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> シクロアルキルから選択される1から3個の置換基で置換されても良いC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル（当該アリールおよびシクロアルキルはアリールで置換されても良い。）、

3) 1から3個のOR、CN、CF<sub>3</sub>、アリールまたはハロ置換基で置換されても良いC<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> シクロアルキル、

4) -(C R<sup>a</sup><sub>2</sub>)<sub>n</sub> C (O) OR<sup>1</sup>、

5) -(C R<sup>a</sup><sub>2</sub>)<sub>n</sub> C (O) R<sup>c</sup>、または

6) -(C R<sup>a</sup><sub>2</sub>)<sub>n</sub> C (O) NR<sub>2</sub>

であり；

50

各 R<sup>8</sup> は独立に、 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、 C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> シクロアルキル、 NRR<sup>7</sup>、 アリールまたは CF<sub>3</sub> であり、当該アルキル、アリールおよびシクロアルキルは 1 から 3 個のハロ、 CN、 OR または NH<sub>2</sub> 置換基で置換されていても良く；

各 R<sup>9</sup> は独立に、ハロ、 CN、 CF<sub>3</sub>、 OCF<sub>3</sub>、 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、 OR、 NH<sub>2</sub>、 アリールまたはヘテロアリールであり、当該アルキル、アリールまたはヘテロアリールは 1 から 3 個のハロ、 CN、 OCF<sub>3</sub>、 OR、 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルまたは NH<sub>2</sub> 置換基で置換されていても良く；

各 R<sup>10</sup> は独立に、 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、アリール、または CF<sub>3</sub> であり、当該アルキルは 1 から 3 個のハロ置換基で置換されていても良く；

各 R<sup>11</sup> は独立に H、 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルまたはアリールであり；

10

各 R<sup>12</sup> は独立にハロ、 CN、 CF<sub>3</sub>、 OCF<sub>3</sub>、 C(O)OR<sup>11</sup>、 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、 OR、 NH<sub>2</sub>、 アリールまたはヘテロアリールであり、当該アルキル、アリールまたはヘテロアリールは 1 から 3 個のハロ、 CN、 OCF<sub>3</sub>、 OR、 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルまたは NH<sub>2</sub> 置換基で置換されていても良く；

各 R<sup>a</sup> は独立に H または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、当該アルキルは 1 から 3 個のハロ置換基で置換されていても良く；

各 R<sup>b</sup> は独立に H、 OR、 ハロまたは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、当該アルキルは 1 から 3 個のハロ置換基で置換されていても良く；

R<sup>c</sup> は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルまたはヘテロシクリルであり、当該アルキルおよびヘテロシクリルは、 1 から 3 個のハロ、 CN、 OCF<sub>3</sub>、 OR、 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルまたは NH<sub>2</sub> 置換基で置換されていても良く；

20

m は 0 または 1 であり；

n は 0、 1、 2、 3 または 4 であり；

t は 0、 1、 2 または 3 であり；

x は 0、 1、 2 または 3 である。

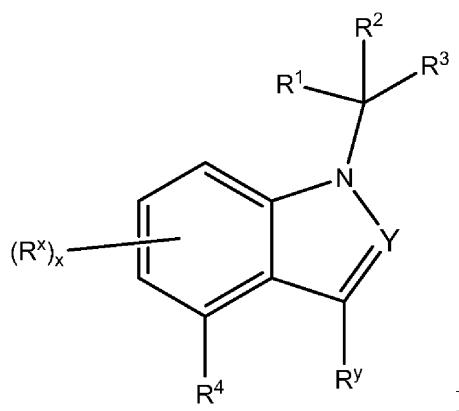
### 【0015】

一実施形態において、本発明は下記式 I の化合物またはその医薬として許容される塩に関するものである。

### 【0016】

### 【化4】

30



40

式中、

Y は N または CR<sup>y</sup> であり；

各 R<sup>y</sup> は独立に H または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、当該アルキルはハロまたは OH で置換されていても良く；

各 R<sup>x</sup> は独立に H、ハロ、OR、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、(CR<sub>2</sub>)<sub>0 - 1</sub>CN、OR、C(O)OR<sup>11</sup>、C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> シクロアルキル、NR<sup>6</sup>COR、NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> または NH<sub>2</sub> であり、当該アルキルおよびシクロアルキルはハロ、OR および C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルから選択される 1 から 3 個の置換基で置換されていても良く；

50

各 R は独立に、H、CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルまたはアリールであり、当該アルキルおよびアリールはハロ、アリールおよびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルから選択される 1 から 3 個の置換基で置換されていても良く；

R<sup>1</sup> は、

1) 5 員のヘテロアリールまたはヘテロシクリル（前記ヘテロアリールまたはヘテロシリルは 1 から 3 個の R<sup>5</sup> で置換されていても良い。）、

2) C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル（前記アルキルは 1 から 3 個の OR、CN またはハロ置換基で置換されていても良い。）、

3) -(CR<sup>a</sup><sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)OR<sup>1</sup><sup>1</sup>、

4) -(CR<sup>a</sup><sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NRR<sup>7</sup>、

5) (CR<sup>a</sup><sub>2</sub>)<sub>1</sub> - C(O)R<sup>c</sup>、または

6) -CN

10

であり；

R<sup>2</sup> は、

1) H、

2) C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル（当該アルキルは 1 から 3 個の OR、CN またはハロ置換基で置換されていても良い。）、

3) -(CR<sup>b</sup><sub>2</sub>)<sub>m</sub> - C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル（当該シクロアルキルは OR、ハロまたは NH<sub>2</sub> から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されていても良い。）、

4) -(CR<sup>a</sup><sub>2</sub>)<sub>m</sub> - C(O)OR<sup>1</sup><sup>1</sup>、

20

5) -(CR<sup>b</sup><sub>2</sub>)<sub>m</sub> - C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、

6) -(CR<sup>b</sup><sub>2</sub>)<sub>m</sub> - C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、

7) -(CR<sup>b</sup><sub>2</sub>)<sub>m</sub> - アリール、または

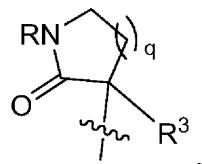
8) -(CR<sup>b</sup><sub>2</sub>)<sub>m</sub> - ヘテロアリール

であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が一体となって、下記で示したように環を形成していても良く、

【0017】

【化5】



30

整数 q は 1 または 2 であり；

R<sup>3</sup> はアリールであり、当該アリールは 1 から 3 個の R<sup>9</sup> で置換されていても良く；

R<sup>4</sup> は、

1) H、

2) -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、

3) C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、

4) C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、

40

5) -N(O)<sub>2</sub>、

6) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub> - 1 - CN、

7) ハロ、

8) -C(O)OR<sup>1</sup><sup>1</sup>、

9) -NH<sub>2</sub>、

10) -OR、

11) -(CR<sup>a</sup><sub>2</sub>)<sub>t</sub> - SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup><sup>0</sup>、

12) -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>1</sup><sup>0</sup>、

13) アリール、

14) ヘテロシクリル、または

50

15) ヘテロアリール  
であり；

前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、1から3個のハロ、ORまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル置換基で置換されていても良く；

各R<sup>5</sup>は独立に、H、アリール、ヘテロアリール、C(O)NRR<sup>7</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、CF<sub>3</sub>またはC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキルであり、当該アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは1から3個のハロ、ORまたはCF<sub>3</sub>で置換されていても良く；

各R<sup>6</sup>は独立にH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたはS(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>であり；

各R<sup>7</sup>は独立に、

10

1) H、

2) ハロ、OR、CN、CF<sub>3</sub>、アリールおよびC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキルから選択される1から3個の置換基で置換されていても良いC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル（当該アリールおよびシクロアルキルはアリールで置換されていても良い。）、

3) 1から3個のOR、CN、CF<sub>3</sub>、アリールまたはハロ置換基で置換されていても良いC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、

4) -(CR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)OR<sup>11</sup>、

5) -(CR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)R<sup>c</sup>、または

6) -(CR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NR<sub>2</sub>

であり；

20

各R<sup>8</sup>は独立に、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、アリールまたはCF<sub>3</sub>であり、当該アルキル、アリールおよびシクロアルキルは1から3個のハロ、CN、ORまたはNH<sub>2</sub>置換基で置換されていても良く；

各R<sup>9</sup>は独立に、ハロ、CN、OCF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、OR、NH<sub>2</sub>、アリールまたはヘテロアリールであり、当該アルキル、アリールまたはヘテロアリールは1から3個のハロ、CN、OCF<sub>3</sub>、OR、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたはNH<sub>2</sub>置換基で置換されていても良く；

各R<sup>10</sup>は独立に、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール、またはCF<sub>3</sub>であり、当該アルキルは1から3個のハロ置換基で置換されていても良く；

各R<sup>11</sup>は独立にH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたはアリールであり；

30

各R<sup>a</sup>は独立にHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、当該アルキルは1から3個のハロ置換基で置換されていても良く；

各R<sup>b</sup>は独立にH、ハロまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、当該アルキルは1から3個のハロ置換基で置換されていても良く；

R<sup>c</sup>はヘテロシクリルであり；

mは0または1であり；

nは0、1または2であり；

tは0または1であり；

xは0、1、2または3である。

【0018】

40

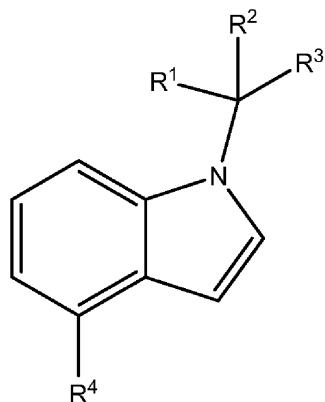
式Iの一実施形態において、R<sup>y</sup>はHであり、他の全ての可変要素は式Iすでに定義の通りである。

【0019】

別の実施形態では、本発明は、下記式IIによって示される式Iの化合物またはその医薬として許容される塩に関するものである。

【0020】

## 【化6】



10

II

式中、

R<sup>2</sup> は、

1) H、

2) C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル（当該アルキルは 1 から 3 個の OR、CN またはハロ置換基で置換されていても良い。）、または

20

3) - (CR<sup>b</sup>)<sub>m</sub> - C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル（当該シクロアルキルは 1 から 3 個の OR、ハロまたは NH<sub>2</sub> 置換基で置換されていても良い。）

であり；

R<sup>3</sup> はフェニルであり、当該フェニルは 1 から 3 個の R<sup>9</sup> で置換されていても良く；R<sup>4</sup> は、1) - N R<sup>6</sup> S (O)<sub>2</sub> R<sup>8</sup>、2) - (CR<sup>a</sup>)<sub>t</sub> - SO<sub>2</sub> R<sup>10</sup> または3) - N R<sup>6</sup> C (O) R<sup>10</sup>

であり；

各 R<sup>9</sup> は独立に、ハロまたは OR であり；

30

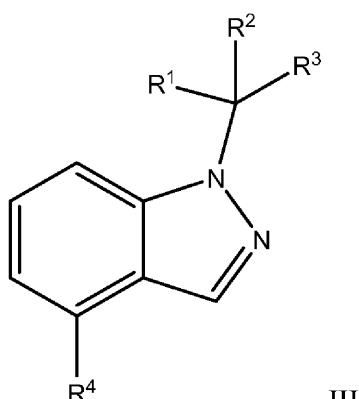
他の全ての可変要素は式 I すでに定義の通りである。

## 【0021】

別の実施形態において、本発明は、下記式 III によって示された式 I の化合物またはその医薬として許容される塩に関するものである。

## 【0022】

## 【化7】



40

III

式中、

R<sup>2</sup> は、

1) H、

50

2)  $C_1 - C_6$  アルキル (当該アルキルは 1 から 3 個の  $OR$ 、 $CN$  またはハロ置換基で置換されていても良い。)、または

3)  $-(CR^b_2)_m - C_3 - C_6$  シクロアルキル (当該シクロアルキルは 1 から 3 個の  $OR$ 、ハロまたは  $NH_2$  置換基で置換されていても良い。)

であり；

$R^3$  はフェニルであり、当該フェニルは 1 から 3 個の  $R^9$  で置換されていても良く；

$R^4$  は、

1)  $-NR^6S(O)_2R^8$ 、

2)  $-(CR^a_2)_t - SO_2R^{10}$  または

3)  $-NR^6C(O)R^{10}$

10

であり；

各  $R^9$  は独立に、ハロまたは  $OR$  であり；

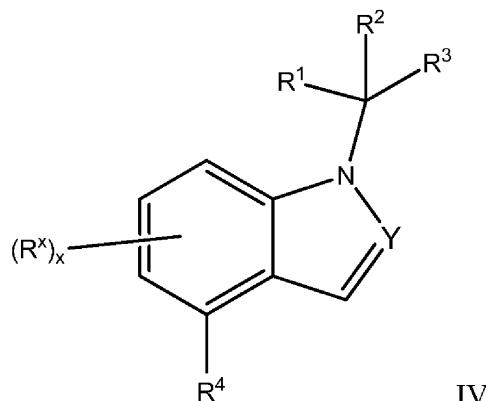
他の全ての可変要素は式 I すでに定義の通りである。

### 【0023】

別の実施形態において、本発明は、下記式 IV によって示された式 I の化合物またはそれの医薬として許容される塩に関するものである。

### 【0024】

#### 【化8】



20

IV

30

式中、

$Y$  は  $N$  または  $CR^y$  であり；

各  $R^y$  は独立に  $H$  または  $C_1 - C_6$  アルキルであり、当該アルキルはハロまたは  $OH$  で置換されていても良く；

各  $R^x$  は独立に  $H$ 、ハロ、 $OR$  または  $C_1 - C_6$  アルキルであり、当該アルキルはハロ、 $OR$  および  $C_1 - C_6$  アルキルから選択される 1 から 3 個の置換基で置換されていても良く；

各  $R$  は独立に、 $H$ 、 $CF_3$ 、 $C_1 - C_6$  アルキルまたはアリールであり、当該アルキルおよびアリールはハロ、アリールおよび  $C_1 - C_6$  アルキルから選択される 1 から 3 個の置換基で置換されていても良く；

$R^1$  は、

1) 5 員のヘテロアリールまたはヘテロシクリル (前記ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは 1 から 3 個の  $R^5$  で置換されていても良い。)、

2)  $C_1 - C_6$  アルキル (前記アルキルは 1 から 3 個の  $C_1 - C_6$  アルキル、 $OR$ 、 $NR_2$ 、 $CF_3$ 、 $SR$ 、 $OS(O)_2R^8$ 、 $CN$  またはハロ置換基で置換されていても良い。)、

3)  $-(CR^a_2)_n C(O)OR^{11}$ 、

4)  $(CR^a_2)_0 - 4 C(O)R^c$ 、

5)  $C_3 - C_{10}$  シクロアルキル -  $R^5$ 、または

6)  $-(CR^a_2)_n OC(O)R^c$

40

50

であり；

$R^2$  は、

- 1)  $C_1 - C_6$  アルキル、
- 2)  $-(CR_2^b)_m - C_3 - C_6$  シクロアルキル、
- 3)  $-(CR_2^b)_m - C(O)OR^{11}$ 、
- 4)  $-(CR_2^b)_m - C_2 - C_6$  アルケニル、または
- 5)  $-(CR_2^b)_m - C_2 - C_6$  アルキニル

であり；

前記アルキル、シクロアルキル、アルケニルおよびアルキニルは、 $R^{12}$  から選択される 1 から 3 個の基で置換されていても良く；

$R^3$  はフェニルであり、当該フェニルは 1 から 3 個の  $R^9$  で置換されていても良く；

$R^4$  は、

- 1)  $-NR^6S(O)_2R^8$ 、
- 2)  $C_1 - C_6$  アルキル、
- 3) ハロ、
- 4)  $-C(O)OR^{11}$ 、
- 5)  $-NH_2$ 、
- 6)  $-OR$ 、または
- 7)  $-(CR^a_2)_t - SO_2R^{10}$

であり；

前記アルキルは、1 から 3 個のハロ、OR または  $C_1 - C_6$  アルキル置換基で置換されていても良く；

各  $R^5$  は独立に、H、OR、CN、 $C(O)OR^{11}$ 、 $C(O)NR_2R^7$ 、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $CF_3$  または  $C_3 - C_{10}$  シクロアルキルであり、当該アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは 1 から 3 個のハロ、OR または  $CF_3$  で置換されていても良く；

各  $R^6$  は独立に H、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C(O)OR^{11}$  または  $S(O)_2R^8$  であり；

各  $R^7$  は独立に、

1) H、  
2) ハロ、OR、CN、 $CF_3$ 、アリールおよび  $C_3 - C_{10}$  シクロアルキルから選択される 1 から 3 個の置換基で置換されていても良い  $C_1 - C_6$  アルキル（当該アリールおよびシクロアルキルはアリールで置換されていても良い。）、

3) 1 から 3 個の OR、CN、 $CF_3$ 、アリールまたはハロ置換基で置換されていても良い  $C_3 - C_{10}$  シクロアルキル、

- 4)  $-(CR^a_2)_n C(O)OR^{11}$ 、
- 5)  $-(CR^a_2)_n C(O)R^c$ 、または
- 6)  $-(CR^a_2)_n C(O)NR_2$

であり；

各  $R^8$  は独立に、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_{10}$  シクロアルキル、 $NR_2R^7$  または  $CF_3$  であり、当該アルキル、アリールおよびシクロアルキルは 1 から 3 個のハロ、CN、OR または  $NH_2$  置換基で置換されていても良く；

各  $R^9$  は独立に、ハロ、CN、 $CF_3$ 、 $O_2CF_3$ 、 $C_1 - C_6$  アルキル、OR または  $NH_2$  であり、当該アルキルは 1 から 3 個のハロ、CN、 $O_2CF_3$ 、OR、 $C_1 - C_6$  アルキルまたは  $NH_2$  置換基で置換されていても良く；

各  $R^{10}$  は独立に、 $C_1 - C_6$  アルキル、アリールまたは  $CF_3$  であり、当該アルキルは 1 から 3 個のハロ置換基で置換されていても良く；

各  $R^{11}$  は独立に H または  $C_1 - C_6$  アルキルであり；

各  $R^{12}$  は独立にハロ、CN、 $CF_3$ 、 $O_2CF_3$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $C_1 - C_6$  アルキル、OR、 $NH_2$  であり、当該アルキルは 1 から 3 個のハロ、CN、 $O_2CF_3$ 、OR、

10

20

30

40

50

C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルまたはN H<sub>2</sub> 置換基で置換されていても良く；

各R<sup>a</sup>は独立にHまたはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、当該アルキルは1から3個のハロ置換基で置換されていても良く；

各R<sup>b</sup>は独立にH、OR、ハロまたはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、当該アルキルは1から3個のハロ置換基で置換されていても良く；

R<sup>c</sup>はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルまたはヘテロシクリルであり、当該アルキルおよびヘテロシクリルは、1から3個のハロ、CN、OCF<sub>3</sub>、OR、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルまたはNH<sub>2</sub> 置換基で置換されていても良く；

mは0または1であり；

nは0、1、2、3または4であり；

tは0、1または2であり；

xは0または1である。

【0025】

一実施形態において、本発明は下記の化合物またはその医薬として許容される塩である。

【0026】

【表1】

IUPAC名	
(4-クロロフェニル) (4-ニトロ-1H-インドール-1-イル) 酢酸メチル	
(2-クロロ-4-フルオロフェニル) (4-ニトロ-1H-インドール-1-イル) 酢酸メチル	
(2, 4-ジクロロフェニル) (4-ニトロ-1H-インドール-1-イル) 酢酸メチル	
(3-ブロモフェニル) (4-ニトロ-1H-インドール-1-イル) 酢酸メチル	10
(4-メトキシフェニル) (4-ニトロ-1H-インドール-1-イル) 酢酸メチル	
(2-クロロ-4-フルオロフェニル) (1H-インドール-1-イル) 酢酸メチル	
(2-クロロ-4-フルオロフェニル) (4-シアノ-1H-インドール-1-イル) 酢酸メチル	
1-[1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メトキシ-2-オキソエチル]-1H-インドール-4-カルボン酸エチル	
(2-クロロ-4-フルオロフェニル) (4-クロロ-1H-インドール-1-イル) 酢酸メチル	20
(2-クロロ-4-フルオロフェニル) (4-フルオロ-1H-インドール-1-イル) 酢酸メチル	
(2-クロロ-4-フルオロフェニル) (5-シアノ-1H-インドール-1-イル) 酢酸メチル	
(2-クロロ-4-フルオロフェニル) (5-クロロ-1H-インドール-1-イル) 酢酸メチル	
(2-クロロ-4-フルオロフェニル) (5-フルオロ-1H-インドール-1-イル) 酢酸メチル	
(2-クロロ-4-フルオロフェニル) (6-クロロ-1H-インドール-1-イル) 酢酸メチル	30
(2-クロロ-4-フルオロフェニル) (7-フルオロ-1H-インドール-1-イル) 酢酸メチル	
[7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-1-イル] (2-クロロ-4-フルオロフェニル) 酢酸メチル	
(4-クロロフェニル) {4-[ (メチルスルホニル) アミノ] -1H-インドール-1-イル} 酢酸メチル	
(4-クロロフェニル) {4-[ (メチルスルホニル) アミノ] -1H-インドール-1-イル} 酢酸tert-ブチル	40
(4-クロロフェニル) {4-[ (メチルスルホニル) アミノ] -1H-インダゾール-1-イル} 酢酸メチル	
(2-クロロ-4-フルオロフェニル) (4-{ [ (トリフルオロメチル) スルホニル] アミノ} -1H-インドール-1-イル) 酢酸メチル	
{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] -1H-インドール-1-イル} (フェニル) 酢酸メチル	

(2-クロロ-4-フルオロフェニル) {4-[ (メチルスルホニル) アミノ] -1H-インドール-1-イル} 酢酸メチル	
(2, 4-ジクロロフェニル) {4-[ (メチルスルホニル) アミノ] -1H-インドール-1-イル} 酢酸メチル	
(4-ブロモフェニル) {4-[ (メチルスルホニル) アミノ] -1H-インドール-1-イル} 酢酸メチル	
2-(4-クロロフェニル)-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] -1H-インドール-1-イル} 酪酸メチル	
(R)-2-(4-クロロフェニル)-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] -1H-インドール-1-イル} 酪酸メチル	10
(S)-2-(4-クロロフェニル)-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] -1H-インドール-1-イル} 酪酸メチル	
2-(4-クロロフェニル)-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] -1H-インドール-1-イル} 酪酸 t e r t -ブチル	
2-(4-クロロフェニル)-3-シアノ-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] -1H-インドール-1-イル} プロパン酸 t e r t -ブチル	
2-(4-クロロフェニル)-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] -1H-インドール-1-イル} プロパン酸メチル	
2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] -1H-インドール-1-イル} プロパン酸メチル	20
2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] -1H-インドール-1-イル} 酪酸メチル	
2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] -1H-インドール-1-イル} 酪酸メチル	
2-(4-クロロフェニル)-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] -1H-インドール-1-イル} 酪酸メチル	
2-(4-クロロフェニル)-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] -1H-インドール-1-イル} ペント-4-エン酸メチル	30
2-(4-クロロフェニル)-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] -1H-インドール-1-イル}-3-フェニルプロパン酸メチル	
2-(4-クロロフェニル)-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] -1H-インドール-1-イル} ブタンジ酸ジメチル	
2-(4-クロロフェニル)-3-シアノ-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] -1H-インドール-1-イル} プロパン酸メチル	
2-(4-クロロフェニル)-3-メトキシ-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] -1H-インドール-1-イル} プロパン酸メチル	
2-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] -1H-インドール-1-イル} プロパン酸メチル	40
(R)-2-(4-クロロフェニル)-N-メチル-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] -1H-インドール-1-イル} ブタニアミド	
(R)-2-(4-クロロフェニル)-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] -1H-インドール-1-イル} ブタニアミド	
(R)-2-(4-クロロフェニル)-N-シクロプロピル-2-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] -1H-インドール-1-イル} ブタニアミド	

チルスルホニル) アミノ] - 1 H-インドール-1-イル} ブタンアミド	
2 - (4-クロロフェニル) -N- (2-メトキシエチル) -2 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H-インドール-1-イル} ブタンアミド	
(R) -N-ベンジル-2 - (4-クロロフェニル) -2 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H-インドール-1-イル} ブタンアミド	
(R) -2 - (4-クロロフェニル) -N- (1-メチルエチル) -2 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H-インドール-1-イル} ブタンアミド	
(R) -N-tert-ブチル-2 - (4-クロロフェニル) -2 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H-インドール-1-イル} ブタンアミド	10
2 - (4-クロロフェニル) -N-エチル-2 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H-インドール-1-イル} ブタンアミド	
(R) -2 - (4-クロロフェニル) -2 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H-インドール-1-イル} -N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ブタンアミド	
2 - (4-クロロフェニル) -N- (2-シアノエチル) -2 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H-インドール-1-イル} ブタンアミド	
2 - (4-クロロフェニル) -N- (2-フルオロエチル) -2 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H-インドール-1-イル} ブタンアミド	
2 - (4-クロロフェニル) -2 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H-インドール-1-イル} -N- (2-フェニルエチル) ブタンアミド	20
(R) -2 - (4-クロロフェニル) -N- (シアノメチル) -2 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H-インドール-1-イル} ブタンアミド	
N - [2 - (4-クロロフェニル) -2 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H-インドール-1-イル} ブタノイル] グリシン酸メチル	
2 - (4-クロロフェニル) -3-シアノ-N-メチル-2 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H-インドール-1-イル} プロパンアミド	
N-ベンジル-2 - (4-クロロフェニル) -3-シアノ-2 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H-インドール-1-イル} プロパンアミド	
2 - (4-クロロフェニル) -3-シアノ-2 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H-インドール-1-イル} -N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) プロパンアミド	30
2 - (4-クロロフェニル) -3-シクロプロピル-N-メチル-2 - {4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H-インドール-1-イル} プロパンアミド	
(R) -メチルN- {1 - [1 - (4-クロロフェニル) -1 - (5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) プロピル] - 1 H-インドール-4-イル} メタンスルホンアミド	
(R) -N- {1 - [1 - (4-クロロフェニル) -1 - (5-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) プロピル] - 1 H-インドール-4-イル} メタンスルホンアミド	40
(R) -N- (1 - {1 - (4-クロロフェニル) -1 - [5 - (4-フルオロフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロピル} - 1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
(R) -N- (1 - {1 - (4-クロロフェニル) -1 - [5 - (4-クロロフ	

エニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロピル} - 1 H-イン ドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
(R) -N- (1 - {1 - (4-クロロフェニル) - 1 - [5 - (4-メトキシ フェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロピル} - 1 H-イ ンドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
(R) -N- {1 - [1 - (4-クロロフェニル) - 1 - (5-シクロプロピル - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) プロピル] - 1 H-インドール-4- イル} メタンスルホンアミド	
N- {1 - [(4-クロロフェニル) (3-フェニル-1, 2, 4-オキサジア ゾール-5-イル) メチル] - 1 H-インドール-4-イル} メタンスルホンア ミド	10
(R) -N- {1 - [1 - (4-クロロフェニル) - 1 - (3-フェニル-1 H - 1, 2, 4-トリアゾール-5-イル) プロピル] - 1 H-インドール-4- イル} メタンスルホンアミド	
(R) -N- {1 - [1 - (4-クロロフェニル) - 1 - (5-メチル-4 H- 1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) プロピル] - 1 H-インドール-4-イ ル} メタンスルホンアミド	
(R) -N- (1 - {1 - (4-クロロフェニル) - 1 - [5 - (トリフルオロ メチル) - 4 H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] プロピル} - 1 H-イ ンドール-4-イル) メタンスルホンアミド	20
(R) -N- {1 - [1 - (4-クロロフェニル) - 1 - (5-シクロプロピル - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) プロピル] - 1 H-インドール-4- イル} メタンスルホンアミド	
N- {1 - [1 - (4-クロロフェニル) - 1 - (5-メチル-1, 3, 4-オ キサジアゾール-2-イル) プロピル] - 1 H-インドール-4-イル} メタン スルホンアミド	
N- (1 - {1 - (4-クロロフェニル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] プロピル} - 1 H-インドール-4- イル) メタンスルホンアミド	30
(R) -N- {1 - [1 - (4-クロロフェニル) - 1 - (5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) プロピル] - 1 H-インドール-4-イ ル} メタンスルホンアミド	
(R) -N- (1 - {1 - (4-クロロフェニル) - 1 - [5 - (4-クロロフ ェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] プロピル} - 1 H-イン ドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
(R) -N- (1 - {1 - (4-クロロフェニル) - 1 - [5 - (4-フルオロ フェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] プロピル} - 1 H-イ ンドール-4-イル) メタンスルホンアミド	40
(R) -N- {1 - [1 - (4-クロロフェニル) - 1 - {5 - [4 - (トリフ ルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} プロピ ル] - 1 H-インドール-4-イル} メタンスルホンアミド	
(R) -N- (1 - {1 - (4-クロロフェニル) - 1 - [5 - (4-メトキシ フェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] プロピル} - 1 H-イ ンドール-4-イル) メタンスルホンアミド	

(R) -N- (1- {1- (4-クロロフェニル) -1- [5- (3, 5-ジフルオロフェニル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] プロピル} -1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- {1- [1- (4-クロロフェニル) -2-シアノ-1- (5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) エチル] -1 H-インドール-4-イル} メタンスルホンアミド	
N- {1- [1- (4-クロロフェニル) -1- (4-フェニル-1, 3-オキサゾール-2-イル) プロピル} メタンスルホンアミド	
2- (3'-メトキシビフェニル-3-イル) -2- {4- [(メチルスルホニル) アミノ] -1 H-インドール-1-イル} 酪酸メチル	10
(2'-クロロビフェニル-3-イル) {4- [(メチルスルホニル) アミノ] -1 H-インドール-1-イル} 酪酸メチル	
{4- [(メチルスルホニル) アミノ] -1 H-インドール-1-イル} [2'- (トリフルオロメトキシ) ビフェニル-3-イル] 酪酸メチル	
{4- [(メチルスルホニル) アミノ] -1 H-インドール-1-イル} [4'- (トリフルオロメトキシ) ビフェニル-3-イル] 酪酸メチル	
N- {1- [(2R) -2- (4-クロロフェニル) -1-ヒドロキシブタン-2-イル] -1 H-インドール-4-イル} メタンスルホンアミド	
N- {1- [(2) -2- (4-クロロフェニル) -1-ヒドロキシブタン-2-イル] -1 H-インドール-4-イル} メタンスルホンアミド	20
2- (4-クロロフェニル) -3-シアノ-2- {4- [(メチルスルホニル) アミノ] -1 H-インドール-1-イル} プロパン酸メチル	
N- {1- [3- (4-クロロフェニル) -2-オキソピロリジン-3-イル] -1 H-インドール-4-イル} メタンスルホンアミド	
N- (1- (2- (4-クロロフェニル) -1-ヒドロキシブタン-2-イル) -6-フルオロ-1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (2- (2, 4-ジクロロフェニル) -1-ヒドロキシブタン-2-イル) -1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	30
N- (1- (2- (4-クロロフェニル) -1-ヒドロキシブタン-2-イル) -1 H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (1-ヒドロキシ-2- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) ブタン-2-イル) -1 H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -2-ヒドロキシ-2-メチルペンタ-3-イル) -6-フルオロ-1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -2-ヒドロキシ-2-メチルペンタ-3-イル) -1 H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド	40
N- (1- (2-ヒドロキシ-2-メチル-3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) ペンタン-3-イル) -1 H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド	
1- (1- (3- (4-クロロフェニル) -2-ヒドロキシ-2-メチルペンタ-3-イル) -1 H-インダゾール-4-イル) -3-メチルスルホニル尿素	

1 - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルペント - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 3, 3 - ジメチルスルホニル尿素	
N - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メトキシブタン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	
N - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メトキシブタン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	
N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - オキソペント - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	10
N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - オキソペント - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	
N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - オキソペント - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	
N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - オキソペント - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	
N - (1 - (2 - オキソ - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ペント - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	
N - (1 - (2 - オキソ - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ペント - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	20
1 - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - オキソペント - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 3 - メチルスルホニル尿素	
N - {1 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシペント - 3 - イル] - 1 H - インダゾール - 4 - イルメタンスルホンアミド}	
N - {1 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシペント - 3 - イル] - 1 H - インダゾール - 4 - イルメタンスルホンアミド}	
N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシペント - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	
N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシペント - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	30
N - (1 - (3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - ヒドロキシペント - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	
N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシペント - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	
N - (6 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ペント - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	
N - (1 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ペント - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	40
N - (1 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ペント - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	
N - (1 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ペント - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	
1 - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシペント - 3 - イル)	

– 1 H–インダゾール–4–イル) – 3–メチルースルホニル尿素	
3–(1–(3–(4–クロロフェニル)–2–ヒドロキシベンタン–3–イル)–1 H–インダゾール–4–イル)–1, 1–ジメチルースルホニル尿素	
N–(3–(3–(4–クロロフェニル)–2–ヒドロキシベンタン–3–イル)–1 H–インダゾール–7–イル) メタンスルホンアミド	
N–(1–(1–(4–クロロフェニル)–1–(2–シアノシクロプロピル)プロピル)–1 H–インダゾール–4–イル) メタンスルホンアミド	10
N–(1–(2–(4–クロロフェニル)–1–シアノブタン–2–イル)–1 H–インドール–4–イル) メタンスルホンアミド	
N–(1–(2–(4–クロロフェニル)–1–シアノブタン–2–イル)–1 H–インダゾール–4–イル) メタンスルホンアミド	
N–(1–(2–(4–クロロフェニル)–1–シアノブタン–2–イル)–6–フルオロ–1 H–インドール–4–イル) メタンスルホンアミド	
N–(1–(2–(4–クロロフェニル)–1–シアノブタン–2–イル)–6–フルオロ–1 H–インドール–4–イル) メタンスルホンアミド	
N–(1–(1–シアノ–2–(4–(トリフルオロメチル)フェニル)ブタン–2–イル)–1 H–インドール–4–イル) メタンスルホンアミド	
(E)–N–(1–(3–(4–クロロフェニル)–1–シアノペント–1–エン–3–イル)–1 H–インドール–4–イル) メタンスルホンアミド	20
(E)–N–(1–(1–シアノ–3–(4–メトキシフェニル)ペント–1–エン–3–イル)–1 H–インドール–4–イル) メタンスルホンアミド	
(E)–N–(1–(3–(4–クロロフェニル)–1–シアノペント–1–エン–3–イル)–1 H–インダゾール–4–イル) メタンスルホンアミド	
(E)–N–(1–(3–(4–クロロフェニル)–1–シアノペント–1–エン–3–イル)–6–フルオロ–1 H–インダゾール–4–イル) メタンスルホンアミド	
N–(1–(3–(4–クロロフェニル)–5–シアノヘキス–4–エン–3–イル)–1 H–インドール–4–イル) メタンスルホンアミド	30
N–(1–(3–(4–クロロフェニル)–1–シアノ–2–メチルペント–1–エン–3–イル)–1 H–インドール–4–イル) メタンスルホンアミド	
(E)–4–(4–アミノ–1 H–インダゾール–1–イル)–4–(4–クロロフェニル)ヘキス–2–エンニトリル	
(E)–4–(4–アミノ–6–フルオロ–1 H–インダゾール–1–イル)–4–(4–クロロフェニル)ヘキス–2–エンニトリル	
N–(1–(2–(4–クロロフェニル)–1–ヒドロキシブタン–2–イル)–1 H–インダゾール–4–イル)–N–((2–(トリメチルシリル)エトキシ)メチル) メタンスルホンアミド	
(E)–N–(1–(3–(4–クロロフェニル)–1–シアノペント–1–エン–3–イル)–6–フルオロ–1 H–インダゾール–4–イル)–N–(メチルスルホニル) メタンスルホンアミド	40
N–(1–(3–(4–クロロフェニル)–1–シアノペント–3–イル)–1 H–インダゾール–4–イル) メタンスルホンアミド	
N–(1–(3–(4–クロロフェニル)–1–シアノペント–3–イル)–	

1 H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (1-シアノ-3- (4-メトキシフェニル) ペンタン-3-イル) -1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -1-シアノペンタン-3-イル) -1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (1-シアノ-3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) ペンタン-3-イル) -1 H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド	10
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -1-シアノペンタン-3-イル) -6-フルオロ-1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -1-シアノペンタン-3-イル) -6-フルオロ-1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (1-シアノ-3-フェニルペンタン-3-イル) -6-フルオロ-1 H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -1-シアノペンタン-3-イル) -6-フルオロ-1 H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -1-シアノ-2-オキソペンタン-3-イル) -1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	20
N- (1- (1- (4-クロロフェニル) -1- (3-シアノ-4, 5-ジヒドロフラン-2-イル) プロピル) -1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (2-クロロエチル) -2- (4-クロロフェニル) -2- (4- (メチルスルホンアミド) -1 H-インドール-1-イル) ブタンアミド	
2- (4-クロロフェニル) -N- (シアノメチル) -2- (4- (メチルスルホンアミド) -1 H-インドール-1-イル) ブタンアミド	
N- (1- (1- (4-クロロフェニル) -1- (3-エチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) プロピル) -1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	30
N- (1- (1- (4-クロロフェニル) -1- (3-エチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) プロピル) -1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (1- (4-クロロフェニル) -1- (2-エチル-2 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) プロピル) -1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
2- (4-クロロフェニル) -2- (4- (2- (メチルスルホニル) エチル) -1 H-インドール-1-イル) 酪酸メチル	
N- (1- (1- (4-クロロフェニル) -1- (1-ヒドロキシクロロプロピル) プロピル) -1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	40
2- (4-クロロフェニル) -4-フルオロ-2- (4- (メチルスルホンアミド) -1 H-インドール-1-イル) 酪酸メチル	
5- (1- (4-クロロフェニル) -1- (4- (メチルスルホンアミド) -1 H-インダゾール-1-イル) プロピル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド	
N- (1- (1- (4-クロロフェニル) -1- (3-シアノ-1, 2, 4-オ	

キサジアゾール-5-イル) プロピル) -1 H-インダゾール-4-イル) メタ ンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -1, 1, 1-トリフルオロベンタン -3-イル) -1 H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -1-ヒドロキシベンタン-3-イル) -1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -1-ヒドロキシベンタン-3-イル) -1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -1-フルオロベンタン-3-イル) -1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	10
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -1-フルオロベンタン-3-イル) -1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -1-フルオロベンタン-3-イル) -1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
メタンスルホン酸3- (4-クロロフェニル) -3- (4- (メチルスルホンア ミド) -1 H-インドール-1-イル) ペンチル	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -1-メトキシベンタン-3-イル) -1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -1- (メチルチオ) ペンタン-3- イル) -1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
4- (4-アミノ-1 H-インドール-1-イル) -4- (4-クロロフェニル) ヘキサン酸メチル	20
4- (4-クロロフェニル) -4- (4- (メチルスルホンアミド) -1 H-イ ンダゾール-1-イル) ヘキサン酸メチル	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -6-ヒドロキシヘキサン-3-イル) -1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -6-フルオロヘキサン-3-イル) -1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
(E) -4- (4-クロロフェニル) -4- (4- (メチルスルホンアミド) - 1 H-インダゾール-1-イル) ヘキス-2-エン酸メチル	30
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -6-オキソヘプタン-3-イル) - 1 H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-メトキシベン タン-3-イル) -1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) ペンタン-3-イル) -1 H-インド ール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) ペント-1-エン-3-イル) -1 H -インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (2-アミノ-3- (4-クロロフェニル) ペンタン-3-イル) - 1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	40
N- (1- (1-アミノ-2- (4-クロロフェニル) ブタン-2-イル) -1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	
N- (1- (1- (4-クロロフェニル) -1-シアノプロピル) -1 H-イ ンドール-4-イル) エタンスルホンアミド	
N- (1- (1- (4-クロロフェニル) -1- (2-エチル-2 H-テトラゾ	

ール-5-イル) プロピル) -1H-インドール-4-イル) メタンスルホニアミド
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -6, 6, 6-トリフルオロヘキサン-3-イル) -1H-インドール-4-イル) メタンスルホニアミド
N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -1-シアノペント-1-イン-3-イル) -1H-インドール-4-イル) メタンスルホニアミド

別の実施形態では、本発明は、

(R) - N - { 1 - [ (2R) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシブタン-2-イル] - 1H - インドール-4-イル } メタンスルホニアミド； 10  
 N - (1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2 - シアノシクロプロピル) プロピル) - 1H - インダゾール-4-イル) メタンスルホニアミド；  
 N - (1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (3 - エチル-1, 2, 4 - オキサジアゾール-5-イル) プロピル) - 1H - インドール-4-イル) メタンスルホニアミド；  
 N - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシブタン-2-イル) - 1H - インダゾール-4-イル) メタンスルホニアミド；  
 N - (1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (1 - ヒドロキシシクロプロピル) プロピル) - 1H - インドール-4-イル) メタンスルホニアミド；  
 N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシペンタン-3-イル) - 6 - フルオロ - 1H - インドール-4-イル) メタンスルホニアミド； 20  
 N - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシブタン-2-イル) インドリン-4-イル) メタンスルホニアミド；  
 N - { 1 - [ 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシペンタン-3-イル ] - 1H - インダゾール-4-イル } メタンスルホニアミド；  
 N - (1 - (2 - アミノ-3 - (4 - クロロフェニル) ペンタン-3-イル) - 1H - インドール-4-イル) メタンスルホニアミド；  
 1 - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシ-2 - メチルペンタン-3-イル) - 1H - インダゾール-4-イル) - 3 - メチル - スルホニル尿素；  
 { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ ] - 1H - インドール-1-イル } (フェニル) 30  
 酢酸メチル；  
 N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシ-2 - メチルペンタン-3-イル) - 6 - フルオロ - 1H - インドール-4-イル) メタンスルホニアミド；  
 N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシ-2 - メチルペンタン-3-イル) - 1H - インドール-4-イル) メタンスルホニアミド；  
 N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシ-2 - メチルペンタン-3-イル) - 1H - インダゾール-4-イル) メタンスルホニアミド；  
 N - (1 - (2 - ヒドロキシ-2 - メチル-3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ペンタン-3-イル) - 1H - インダゾール-4-イル) メタンスルホニアミド；  
 N - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メトキシブタン-2-イル) - 1H - インドール-4-イル) メタンスルホニアミド； 40  
 N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - オキソペンタン-3-イル) - 1H - インダゾール-4-イル) メタンスルホニアミド；  
 N - (1 - (2 - ヒドロキシ-3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ペンタン-3-イル) - 1H - インダゾール-4-イル) メタンスルホニアミド；  
 (E) - N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノペント-1-エン-3-イル) - 6 - フルオロ - 1H - インダゾール-4-イル) メタンスルホニアミド；  
 N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノペンタン-3-イル) - 1H - インダゾール-4-イル) メタンスルホニアミド；  
 N - (1 - (1 - シアノ-3 - (4 - メトキシフェニル) ペンタン-3-イル) - 1H 50

- インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド ;  
 N - ( 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - シアノペンタン - 3 - イル ) - 1 H -  
 インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド ;  
 N - ( 1 - ( 1 - シアノ - 3 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ペンタン - 3  
 - イル ) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) メタンスルホンアミド ;  
 N - ( 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - シアノペンタン - 3 - イル ) - 6 - フ  
 ルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド ;  
 N - ( 1 - ( 1 - シアノ - 3 - フェニルペンタン - 3 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H -  
 インダゾール - 4 - イル) メタンスルホンアミド ;  
 N - ( 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ヒドロキシペンタン - 3 - イル ) - 1 10  
 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド ;  
 N - ( 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 6 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イル ) - 1  
 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド ;  
 N - ( 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) ペンタン - 3 - イル ) - 1 H - インドール -  
 4 - イル) メタンスルホンアミド

である化合物またはその医薬として許容される塩である。

【0027】

別の実施形態において、本発明は、

( R ) - N - { 1 - [ ( 2 R ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ヒドロキシブタン  
 - 2 - イル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } メタンスルホンアミド ; 20  
 N - ( 1 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 2 - シアノシクロプロピル ) プロピ  
 ル ) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) メタンスルホンアミド ;  
 N - ( 1 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 3 - エチル - 1 , 2 , 4 - オキサジ  
 アゾール - 5 - イル ) プロピル ) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド  
 ;  
 N - ( 1 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ) - 1 H  
 - インダゾール - 4 - イル) メタンスルホンアミド ;  
 N - ( 1 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロプロピル ) プ  
 ロピル ) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド ;  
 N - ( 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシペンタン - 3 - イル ) - 6 30  
 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド ;  
 N - ( 1 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ) インド  
 リン - 4 - イル) メタンスルホンアミド ;  
 N - { 1 - [ 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシペンタン - 3 - イル ] - 1  
 H - インダゾール - 4 - イルメタンスルホンアミド ;  
 N - ( 1 - ( 2 - アミノ - 3 - ( 4 - クロロフェニル ) ペンタン - 3 - イル ) - 1 H -  
 インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド ;  
 1 - ( 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルペンタン - 3  
 - イル ) - 1 H - インダゾール - 4 - イル ) - 3 - メチル - スルホニル尿素

である化合物またはその医薬として許容される塩である。 40

【0028】

断りがある場合を除いて本明細書で使用される場合の「アルキル」は、指定数の炭素原子を有する分岐および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むものである。「シクロアルキル」という用語は、ヘテロ原子を含まない炭素環を意味する。シクロアルキルには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチル、デカヒドロナフチルなどがある。アルキル基について一般に使用される略称を本明細書を通じて使用しており、例えばメチルは「Me」またはCH<sub>3</sub>などの従来の略称または定義された末端期を持たない延長された結合である記号、例えば、

【0029】

## 【化9】

"ξ—",

によって表すことができ、エチルは「E t」または $\text{CH}_2\text{CH}_3$ によって表すことができ、プロピルは「P r」または $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ によって表すことができ、ブチルは「B u」または $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ によって表すことができるなどである。例えば「 $\text{C}_{1-6}$ アルキル」(または「 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル」)は、全ての異性体を含む指定数の炭素原子を有する直鎖または分岐のアルキル基を意味する。 $\text{C}_{1-6}$ アルキルには、全てのヘキシリアルキルおよびペンチルアルキル異性体ならびにn-、イソ-、sec-およびt-ブチル、n-およびイソプロピル、エチルおよびメチルなどがある。「 $\text{C}_{1-4}$ アルキル」は、n-、イソ-、sec-およびt-ブチル、n-およびイソプロピル、エチルおよびメチルを意味する。数が指定されていない場合は、直鎖または分岐のアルキル基については1から10個の炭素原子が意図される。「 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル[当該アルキルは1から3個の・・・によって置換されていても良い。]基」という表現は、1以上の炭素原子に結合した0、1、2または3個の置換基を有するアルキル基を指す。例えば、置換されているブチル基( $\text{C}_4$ アルキル)は、ブチル基の炭素原子のうちの1個、2個、3個もしくは4個上に1、2または3個の置換基を有することができると考えられる。さらに、基「 $\text{CF}_3$ 」は例えば、同一の炭素原子に3個のフッ素原子を有するメチル基である。

## 【0030】

別段の断りがない限り、「アルケニル」は、少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を含み、直鎖もしくは分岐ができるかそれらの組み合わせができる炭素鎖を意味する。アルケニルの例には、ビニル、アリル、イソプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、1-プロペニル、2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。「シクロアルケニル」という用語は、少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を有するヘテロ原子を含まない炭素環を意味する。

## 【0031】

「アルキニル」という用語は、2から10個の炭素原子および少なくとも一つの炭素-炭素三重結合を含む直鎖、分岐もしくは環状の炭化水素基を指す。炭素-炭素三重結合は3個まで存在することができる。従って、「 $\text{C}_2-\text{C}_6$ アルキニル」は、2から6個の炭素原子を有するアルキニル基を意味する。アルキニル基には、エチニル、プロピニル、ブチニル、3-メチルブチニルなどがある。アルキニル基の直鎖、分岐または環状部分は三重結合を含むことができ、置換されているアルキニル基が示されている場合は置換されていても良い。

## 【0032】

別段の断りがない限り「アリール」は、6から12個の炭素原子を含む単環式および二環式芳香環を意味する。アリールの例には、フェニル、ナフチル、インデニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。「アリール」は、アリール基に縮合している単環式環も含む。例としては、テトラヒドロナフチル、インダニルなどがある。好ましいアリールはフェニルである。

## 【0033】

別段の断りがない限り「ヘテロアリール」は、5から10個の原子を有し、O、SおよびNから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む単環式もしくは二環式の芳香族の環もしくは環系を意味する。例としてはピロリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリジニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、トリアジニル、チエニル、ピリミジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。ヘテロアリールには、非芳香族もしくは部分芳香族である複素環に縮合した芳香族ヘテロ環状基、シクロアルキル環に縮合した芳香族ヘテロ環状基などもある。ヘテロアリールの別の例には、ジヒドロフラニル、インダゾリル、チエノピラゾリル、イミダゾピリダジニル、ピラゾロピラゾリル、ピラゾロピリジニル、イミダゾビ

10

20

30

40

50

リジニルおよびイミダゾチアゾリルなどがあるが、これらに限定されるものではない。ヘテロアリールには、帶電型でのそのような基、例えばピリジニウムなどもある。

【0034】

別段の断りがない限り「ヘテロシクリル」は、N、SおよびOから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む4員、5員もしくは6員の単環式飽和環であって、結合位置が炭素もしくは窒素であることができるものを意味する。「ヘテロシクリル」の例には、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、イミダゾリジニル、2,3-ジヒドロフロ(2,3-b)ピリジル、ベンゾオキサジニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。その用語には、窒素を介して結合した2-または4-ピリドン類などの芳香族ではない部分不飽和单環式環またはN-置換されている-(1H,3H)-ピリミジン-2,4-ジオン類(N-置換されているウラシル類)も含まれる。ヘテロシクリルにはさらに、帶電型でのそのような部分、例えばピペリジニウムも含まれる。

【0035】

別段の断りがない限り「ハロゲン(またはハロ)」には、フッ素(フルオロ)、塩素(クロロ)、臭素(ブロモ)およびヨウ素(ヨード)などがある。一実施形態において、ハロはフッ素または塩素である。

【0036】

「オキソ」とは、二重結合を介して分子に連結されている酸素原子である官能基「=O」を意味し、例えば(1)「C=(O)」、すなわちカルボニル基；(2)「S=(O)」、すなわちスルホキシド基；および(3)「N=(O)」、すなわちN-オキサイド基、例えばピリジル-N-オキサイドなどである。

【0037】

逆の意味で明瞭に記載されていない限り、環置換が化学的に許容され、安定な化合物を生じるのであれば、環(例えば、アリール、ヘテロアリール環または飽和ヘテロ環状基)中のいずれの原子上でも、指定の置換基による置換は許容される。「安定な」化合物は、製造および単離が可能であり、その構造および特性が維持され、本明細書に記載の目的(例えば、対象者への治療的または予防的投与)のために化合物を使用できるだけの期間にわたって実質的に変化せずに留まることができる化合物である。

【0038】

構造式Iの化合物への言及は、式II、式IIIおよび/または式IVなど(それらに限定されるものではない)の式Iの範囲内の他の一般的構造式の化合物を含む。

【0039】

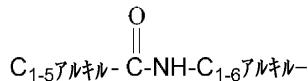
可変要素(例えば、R、R<sup>a</sup>、R<sup>x</sup>など)がいずれかの構成要素または式Iにおいて複数個ある場合、各場合でのその定義は、他の全ての場合でのその定義から独立している。さらに、置換基および/または可変要素の組み合わせは、そのような組み合わせによって安定な化合物が得られる場合に限り許容される。

【0040】

本開示を通じて使用される標準命名法下では、指定された側鎖の末端部分を先に記載し、次いで、隣接の官能基を結合点に向かって記載する。例えば、C<sub>1-5</sub>アルキルカルボニルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル置換基は、以下の式と等価である：

【0041】

【化10】



本発明の化合物を選択するに際し、種々の置換基、すなわち、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>などは、化学構造の連結性と安定性についての周知の原則に従って選択されるべきであることは当業者には明らかであろう。

10

20

30

40

50

## 【0042】

「置換された」という用語は、命名した置換基により多様な度合いで置換されていることを意味するものとする。多様な置換基部分が開示または特許請求されている場合、置換された化合物は、独立して1つ以上の開示または特許請求された置換基部分により、単一または複数、置換され得る。独立して置換されたとは、(2つ以上の)置換基が同一または異なり得ることを意味する。

## 【0043】

置換基または可変要素が複数の定義を有する場合、その置換基または可変要素は指定の定義からなる群から選択されるものと定義されることは明らかである。

## 【0044】

10

光学異性体 - ジアステレオマー - 幾何異性体 - 互変異体 - アトロブ異性体

構造式Iの化合物は1以上の不斉中心を有することから、ラセミ体およびラセミ混合物、単独のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして得られる可能性がある。本発明は、構造式Iの化合物のそのような全ての異性体型を包含するものである。

## 【0045】

構造式Iの化合物は、例えばメタノールもしくは酢酸エチルまたはそれらの混合物などの好適な溶媒からの分別結晶によって、あるいは光学活性固定相を用いるキラルクロマトグラフィーによって、個々のジアステレオマーに分離することができる。絶対立体化学は、必要に応じて、既知の絶対配置の不斉中心を含む試薬で誘導体化した結晶生成物または結晶中間体のX線結晶解析によって決定することができる。

20

## 【0046】

あるいは一般構造式Iの化合物の立体異性体または異性体は、絶対配置が既知である光学的に純粋な原料または試薬を用いる立体特異的合成によって得ることができる。

## 【0047】

所望に応じて、化合物のラセミ混合物を分離して、個々のエナンチオマーが単離されるようにすることができる。分離は、化合物のラセミ混合物をエナンチオマー的に純粋な化合物にカップリングさせてジアステレオマー混合物を生成し、次に分別結晶またはクロマトグラフィーなどの標準的な方法によって個々のジアステレオマーを分離する等の当業界で公知の方法によって行うことができる。カップリング反応は多くの場合、エナンチオマー的に純粋な酸または塩基を用いた塩の生成である。次いで、ジアステレオマー誘導体は、付加されたキラル残基の切断によって、純粋なエナンチオマーに変換することができる。化合物のラセミ混合物は、当業界において公知の方法であるキラル固定相を用いたクロマトグラフィー法によって直接分離することも可能である。

30

## 【0048】

オレフィン系二重結合を含む本明細書に記載の化合物の場合、別段の断りがない限り、それはEおよびZの両方の幾何異性体を含むものである。

## 【0049】

本明細書に記載の化合物の一部は、1以上の二重結合移動を伴う水素の異なる結合箇所を有する互変異体として存在し得る。例えばケトンおよびそのエノール型は、ケト-エノール互変異体である。個々の互変異体ならびにそれらの混合物は、本発明の化合物に包含される。

40

## 【0050】

式Iの化合物において、原子は天然の同位体存在量を示すことができるか、1以上に原子が、同じ原子番号を有するが天然で支配的に認められる原子質量もしくは質量数とは異なる原子質量もしくは質量数を有する特定の同位体を人為的に豊富とすることができます。本発明は、構造式Iの化合物の全ての好適な同位体変形形態を包含するものである。例えば、水素(H)の異なる同位体型には、プロチウム(<sup>1</sup>H)および重水素(<sup>2</sup>H、Dとも示される)などがある。プロチウムは、天然で認められる支配的な水素同位体である。重水素を豊富化することは、イン・ビボ半減期の延長または用量必要量の低減などのある種

50

の治療的利点を提供し得るか、生体サンプルの特性決定用の標準として有用な化合物を提供することができる。構造式 I に包含される同位体豊富化合物は、適切な同位体豊富の試薬および/または中間体を用いて、当業者には公知の従来の技術または本明細書中の図式および実施例に記載のものと同様の方法によって、不必要な実験を行わずに製造することができる。

#### 【0051】

本発明は、式 I の化合物の全ての立体異性体型を含む。式 I の化合物に存在する不斉中心は、いずれも互いに独立に S 配置または R 配置を有することができる。本発明は、全ての可能なエナンチオマーおよびジアステレオマーならびに 2 以上の立体異性体の混合物、例えばあらゆる比率でのエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーの混合物を含む。従って、エナンチオマーは、左旋性対掌体および右旋性対掌体の両方としてのエナンチオマー的に純粋な形態で、ラセミ体の形態で、そして全ての比率での 2 種類のエナンチオマーの混合物の形態で本発明の主題である。シス/トランス異性の場合、本発明は、シス体およびトランス体の両方、ならびにあらゆる比率でのこれらの形態の混合物を含む。個々の立体異性体の製造は、所望に応じて、一般的な方法、例えばクロマトグラフィーもしくは結晶化による混合物の分離による混合物の分離によって、合成に立体化学的に均一な原料を用いることで、または立体選択的合成によって行うことができる。適宜に、誘導体化を行ってから、立体異性体の分離を行うことができる。立体異性体の混合物の分離は、式 I の化合物の段階で、または合成時の中間体の段階で行うことができる。本発明はさらに、式 I の化合物の全ての互変異体型も含む。

10

20

#### 【0052】

本発明は、式 I の化合物の全てのアトロブ異性体型を含む。アトロブ異性体は、回転に対する立体歪み障壁が配座異性体の単離を可能とするだけの高いものである、単結合を中心とした回転が障害されることで生じる立体異性体である。アトロブ異性体は軸性キラリティーを示す。アトロブ異性体の分離は、選択的結晶化などのキラル分割法によって行うことが可能である。

#### 【0053】

##### 塩

本明細書で使用される場合、構造式 I の化合物への言及は、医薬として許容される塩、および遊離化合物またはそれの医薬として許容される塩への前駆体として、他の合成手法で使用される場合には医薬として許容されない塩も含むことは明らかである。

30

#### 【0054】

本発明の化合物は、医薬として許容される塩の形態で投与することができる。「製薬上許容される塩」という用語は、無機もしくは有機塩基および無機もしくは有機酸などの製薬上許容される無毒性の塩基もしくは酸から製造される塩を指す。「医薬として許容される塩」という標語に包含される塩基性化合物の塩は、その遊離塩基を好適な有機または無機酸と反応させることで製造される本発明の化合物の無毒性塩を指す。本発明の塩基性化合物の代表的な塩には、酢酸塩、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、酪酸塩、樟脑酸塩、カンファースルホン酸塩、カムシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストル酸塩、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドロバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフト酸塩、ヨウ化物、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル臭化物、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、メタンスルホン酸塩、ムコ酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩(エンボン酸塩)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、チオシオン酸塩、トリエチオダイド、吉草酸塩などがあるが、これらに限定される

40

50

ものではない。さらに、本発明の化合物が酸性部分を有する場合、好適なその医薬として許容される塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン、亜マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの無機塩基から誘導される塩などがあるが、これらに限定されるものではない。特に好ましいものは、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウムおよびナトリウム塩である。医薬として許容される有機無毒性塩基から誘導される塩には、1級、2級および3級アミン、環状アミン、ジシクロヘキシルアミン類および塩基性イオン交換樹脂、例えばアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドロバミニン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン類、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの塩などがある。

【0055】

さらに、カルボン酸(-COOH)またはアルコール基が本発明の化合物に存在する場合、メチル、エチルもしくはピバロイルオキシメチルなどのカルボン酸誘導体またはO-アセチル、O-ピバロイル、O-ベンゾイルおよびO-アミノアシルなどのアルコール類のアシル誘導体の医薬として許容されるエステルを用いることができる。徐放製剤もしくはプロドラッグ製剤としての使用のために溶解度または加水分解特性を変えるための当業界で公知のエステルおよびアシル基も含まれる。

【0056】

構造式Iの化合物の酢酸エチル溶媒和物、特には水和物など(これらに限定されるものではない)の溶媒和物も本発明に含まれる。

【0057】

式Iの化合物が同時に分子中に酸性基および塩基性基を同時に含む場合、本発明は、言及した塩型以外に、内部塩またはベタイン(両性イオン)も含む。当業者に公知の一般的な方法によって、例えば溶媒または分散剤中の有機もしくは無機の酸もしくは塩基の組み合わせによって、または他の塩からのアニオン交換もしくはカチオン交換によって、式Iの化合物から塩を得ることができる。本発明は、生理的適合性が低いために、医薬で使用するには直接好適ではないが、例えば化学反応または生理的に許容される塩製造における中間体として用いることが可能である式Iの化合物の全ての塩も含む。「生理的に許容される塩」および「医薬として許容される塩」という用語は、同じ意味を有するものであり、本明細書では互換的に用いられる。

【0058】

適宜に、下記の実施実施形態が、構造式I、II、IIIおよび/またはIVに適用され得る。

【0059】

一実施形態において、各R<sup>x</sup>は独立にH、ハロ、OR、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、(CR<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>CN、NR<sup>6</sup>COR、NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>またはNH<sub>2</sub>である。別の実施形態では、各R<sup>x</sup>は独立にH、ハロ、OR、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたは(CR<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>CNである。別の実施形態では、各R<sup>x</sup>は独立にHまたはハロである。

【0060】

一実施形態において、各R<sup>y</sup>は独立にHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである。別の実施形態において、各R<sup>y</sup>はHである。

【0061】

一実施形態において、R<sup>1</sup>は、

1) 5員のヘテロアリールまたはヘテロシクリル(当該ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは1から3個のR<sup>5</sup>によって置換されていても良い。)、

2) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル(当該アルキルは、1から3個のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、OR、

10

20

30

40

50

$\text{NR}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{SR}$ 、 $\text{OS(O)}_2\text{R}^8$ 、 $\text{CN}$ またはハロ置換基で置換されていても良い。)、

- 3) - ( $\text{CR}^a_2$ )<sub>n</sub>  $\text{C(O)OR}^{1-1}$ 、
- 4) - ( $\text{CR}^a_2$ )<sub>n</sub>  $\text{C(O)NRR}^7$ 、
- 5) -  $\text{CN}$ 、
- 6) ( $\text{CR}^a_2$ )<sub>0-4</sub>  $\text{C(O)R}^c$ 、
- 7)  $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$  シクロアルキル -  $\text{R}^5$ 、または
- 8) - ( $\text{CR}^a_2$ )<sub>n</sub>  $\text{OC(O)R}^c$

である。

#### 【0062】

さらに別の実施形態において、 $\text{R}^1$  は、

1) 5員ヘテロアリールまたはヘテロシクリル(当該ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは1から3個の $\text{R}^5$  で置換されていても良い。)、

2)  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキル(当該アルキルは、1から3個の $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキル、 $\text{OR}$ 、 $\text{NR}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{SR}$ 、 $\text{OS(O)}_2\text{R}^8$ 、 $\text{CN}$ またはハロ置換基で置換されていても良い。)、

- 3) - ( $\text{CR}^a_2$ )<sub>n</sub>  $\text{C(O)OR}^{1-1}$ 、
- 4) ( $\text{CR}^a_2$ )<sub>0-4</sub>  $\text{C(O)R}^c$ 、
- 5)  $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$  シクロアルキル -  $\text{R}^5$ 、または
- 6) - ( $\text{CR}^a_2$ )<sub>n</sub>  $\text{OC(O)R}^c$

である。

#### 【0063】

別の実施形態において、 $\text{R}^1$  は、

1) 5員ヘテロアリール(当該ヘテロアリールは、1から3個の $\text{R}^5$  で置換されていても良い。)、

2)  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキル(当該アルキルは、1から3個の $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキル、 $\text{OR}$ 、 $\text{NR}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{SR}$ 、 $\text{OS(O)}_2\text{R}^8$ 、 $\text{CN}$ またはハロ置換基で置換されていても良い。)、

- 3) - ( $\text{CR}^a_2$ )<sub>n</sub>  $\text{C(O)OR}^{1-1}$ 、
- 4) ( $\text{CR}^a_2$ )<sub>0-4</sub>  $\text{C(O)R}^c$ 、または
- 5)  $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$  シクロアルキル -  $\text{R}^5$

である。

#### 【0064】

一実施形態において、 $\text{R}^2$  は、

- 1)  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキル、
- 2) - ( $\text{CR}^b_2$ )<sub>m</sub> -  $\text{C}_3 - \text{C}_6$  シクロアルキル、
- 3) - ( $\text{CR}^a_2$ )<sub>m</sub> -  $\text{C(O)OR}^{1-1}$ 、
- 4) - ( $\text{CR}^b_2$ )<sub>m</sub> -  $\text{C}_2 - \text{C}_6$  アルケニル、
- 5) - ( $\text{CR}^b_2$ )<sub>m</sub> -  $\text{C}_2 - \text{C}_6$  アルキニル、
- 6) - ( $\text{CR}^b_2$ )<sub>m</sub> - アリール、または
- 7) - ( $\text{CR}^b_2$ )<sub>m</sub> - ヘテロアリール

であり；

前記アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは $\text{R}^{1-2}$  から選択される1から3個の基で置換されていても良い。

#### 【0065】

別の実施形態では、 $\text{R}^2$  は、1)  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキル、2) - ( $\text{CR}^b_2$ )<sub>m</sub> -  $\text{C}_3 - \text{C}_6$  シクロアルキル、3) - ( $\text{CR}^a_2$ )<sub>m</sub> -  $\text{C(O)OR}^{1-1}$ 、4) - ( $\text{CR}^b_2$ )<sub>m</sub> -  $\text{C}_2 - \text{C}_6$  アルケニル、または5) - ( $\text{CR}^b_2$ )<sub>m</sub> -  $\text{C}_2 - \text{C}_6$  アルキニルであり、当該アルキル、シクロアルキル、アルケニルまたはアルキニルは $\text{R}^{1-2}$  から選択される1から3個の基で置換されていても良い。別の実施形態において、 $\text{R}^2$  は、1)  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  ア

10

20

30

40

50

ルキル、2) - (C R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、3) - (C R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニルまたは4) - (C R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニルであり、前記アルキル、シクロアルキル、アルケニルまたはアルキニルはR<sup>1</sup>から選択される1から3個の基で置換されていても良い。別の実施形態において、R<sup>2</sup>はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルである。

#### 【0066】

一実施形態において、R<sup>3</sup>は1から3個のR<sup>9</sup>で置換されていても良いフェニルである。別の実施形態において、R<sup>3</sup>は1から3個のハロ、OR、CF<sub>3</sub>またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基で置換されていても良いフェニルである。

#### 【0067】

一実施形態において、R<sup>4</sup>は、

- 1) - NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、
- 2) C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、
- 3) C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、
- 4) - N(O)<sub>2</sub>、
- 5) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub> - 1 - CN、
- 6) ハロ、
- 7) - C(O)OR<sup>1</sup>、
- 8) - NH<sub>2</sub>、
- 9) - OR、
- 10) - (CR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>)<sub>t</sub> - SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、
- 11) - NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>1</sup>、
- 12) - NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>1</sup>、
- 13) - NR<sup>6</sup><sub>2</sub>

であり、

前記アルキルおよびシクロアルキルは、1から3個のハロ、ORまたはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル置換基で置換されていても良い。

#### 【0068】

別の実施形態において、R<sup>4</sup>は1) - NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、2) C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、3) C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、4) - C(O)OR<sup>1</sup>、5) - (CR<sup>a</sup>)<sub>t</sub> - SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、6) - NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>1</sup>、7) - NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>1</sup>、または8) - NR<sup>6</sup><sub>2</sub> であり、当該アルキルおよびシクロアルキルは1から3個のハロ、ORまたはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル置換基で置換されていても良い。別の実施形態において、R<sup>4</sup>は、1) - NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、2) - (CR<sup>a</sup>)<sub>t</sub> - SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、または3) - NR<sup>6</sup><sub>2</sub> である。別の実施形態において、R<sup>4</sup>は - NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> である。

#### 【0069】

一実施形態において、tは0、1、2または3である。別の実施形態において、tは0、1または2である。

#### 【0070】

一実施形態において、xは0、1、2または3である。別の実施形態において、xは0、1または2である。さらに別の実施形態において、xは0または1である。

#### 【0071】

本発明は、下記に記載であり、本発明の化合物を得ることができる式Iの化合物の製造方法に関するものもある。

#### 【0072】

本発明による式Iの化合物は、鉱質コルチコイド受容体(MR)と競争的に拮抗することから、アルドステロンレベル上昇に関係する障害の治療および予防に有用な薬剤である。式Iの化合物がMRに拮抗する能力は、例えば下記に記載の活性アッセイで調べることができる。

#### 【0073】

10

20

30

40

50

興味深い本発明の一態様は、ヒトまたは動物の身体の治療による処理方法で使用される式Iによる化合物またはその医薬として許容される塩に関するものである。

【0074】

興味深い本発明の別の態様は、ヒトまたは動物での降圧剤として使用される式Iによる化合物またはその医薬として許容される塩に関するものである。

【0075】

興味深い本発明の別の態様は、治療上有効量の式Iの化合物またはその医薬として許容される塩を投与することを含む、処置を必要とするヒト患者での心血管疾患、心不全、高血圧、アテローム性動脈硬化、原発性高アルドステロン症または関連状態の治療方法である。

10

【0076】

興味深い本発明の別の態様は、治療上有効量の式Iの化合物またはその医薬として許容される塩を投与することを含む、処置を必要とする哺乳動物での代謝症候群の治療方法に関する。

【0077】

興味深い本発明の別の態様は、治療上有効量の式Iの化合物またはその医薬として許容される塩を患者に投与することを含む、処置を必要とするヒト患者でのコーン症候群、原発性および続発性高アルドステロン症、ナトリウム貯留増加、マグネシウムおよびカリウム排泄増加（利尿）、水貯留増加、高血圧（収縮期および収縮期／拡張期）、不整脈、心筋線維症、心筋梗塞、バーター症候群、および過剰カテコールアミンレベル関連の障害などから選択される生理的疾患または病理的疾患の治療方法に関するものである。

20

【0078】

興味深い本発明の別の態様は、治療上有効量の式Iの化合物またはその医薬として許容される塩を患者に投与することを含む、処置を必要とするヒト患者での腎不全の治療方法である。

【0079】

興味深い本発明の別の態様は、本態性高血圧、抵抗性高血圧、収縮期高血圧、肺動脈高血圧など（これらに限定されるものではない）の高血圧の治療方法である。

【0080】

さらに、本発明の別の態様は、肥満の動物またはヒトにおける高血圧の治療方法である。

30

【0081】

さらに、本発明の別の態様は、糖尿病の動物またはヒトにおける高血圧の治療方法である。

【0082】

式Iの化合物およびその医薬として許容される塩は、動物、好ましくは哺乳動物、特にはヒトに対して、自体で、互いとの混合物で、または医薬製剤の形態で医薬として投与することができる。「患者」という用語には、医学的状態の予防もしくは治療のために本発明の活性薬剤を用いる動物、好ましくは哺乳動物、特にはヒトを含む。薬剤の患者への投与は、自己投与および別人による患者への投与の両方を含む。患者は既存の疾患もしくは医学的状態を治療する必要がある可能性があるか、当該疾患もしくは医学的状態の予防またはリスク低減のために予防的処置を望む可能性がある。

40

【0083】

従って、本発明の主題は、医薬として使用される式Iの化合物およびそれらの医薬として許容される塩、ミネラルコルチコイド受容体に拮抗するためのそれらの使用、特には上記症候群の治療および予防におけるそれらの使用、ならびにこれらの目的のための医薬品製造におけるそれらの使用である。

【0084】

「治療上有効（または効果的）量」という用語および「治療に効果的な量」などの類似の記述は、研究者、獣医、医師その他の臨床担当者が追求している組織、系、動物または

50

ヒトの生理的もしくは医学的応答を誘発するであろう医薬の量を意味するものである。「予防上有効（または効果的）量」という用語および「予防に効果的な量」などの類似の記述は、研究者、獣医、医師その他の臨床担当者によって組織、系、動物またはヒトにおいて予防することが求められている生理的もしくは医学的事象を予防または発生リスク低下させるであろう医薬の量を意味するものである。本発明の化合物を利用する投与法は、患者の種類、動物種、年齢、体重、性別および医学的状態；治療すべき状態の重度；投与すべく選択される化合物の効力；投与経路；ならびに患者の腎機能および肝機能などの各種因子に従って選択される。これらの因子について検討することは、状態を予防、処置または進行停止するのに必要な治療上有効な用量もしくは予防上有効な用量の決定に関して通常の技術を有する臨床担当者の技術範囲に十分に含まれるものである。具体的な1日用量が同時に、例えば高血圧治療のための治療上有効量と例えば心筋梗塞予防のための予防上有効量の両方であることが可能なことは明らかである。

10

〔 0 0 8 5 〕

さらに、本発明の一主題は、活性成分として有效用量の少なくとも1種類の式Iの化合物および/またはその医薬として許容される塩および一般的な医薬として許容される担体、すなわち、1以上の医薬として許容される担体物質および/または添加剤を含む医薬製剤（または医薬組成物）である。

〔 0 0 8 6 〕

従って、本発明の一主題は、例えば、活性成分として有効用量の前記化合物および／またはそれの生理的に（または医薬として）許容される塩および一般的医薬として許容される担体を含む医薬、医薬製剤としての使用するための前記化合物およびそれの生理的にもしくは医薬として許容される塩、および上記症候群の治療もしくは予防での前記化合物および／またはそれの生理的に（または医薬として）許容される塩の使用、ならびにこれらの目的のための医薬製造のためのそれらの使用である。

20

【 0 0 8 7 】

本発明による医薬は、例えば丸薬、錠剤、ラッカー塗装錠、糖衣錠、粒剤、硬および軟ゼラチンカプセル、水溶液、アルコール溶液もしくはオイル溶液、シロップ、乳濁液もしくは懸濁液の形態で経口的に、または例えば坐剤の形態で直腸的に投与することができる。投与は、注射または注入用の液剤の形態で非経口的に、例えば皮下、筋肉もしくは静脈で行うこともできる。他の好適な投与形態は例えば、例えば軟膏、チンキ剤、噴霧剤または経皮治療系の形態での経皮または局所投与、または経鼻噴霧剤もしくはエアロゾル混合物の形態での吸入投与、または例えば、マイクロカプセル、インプラントまたはロッドの形態での投与である。好ましい投与形態は、例えば治療すべき疾患およびその重度によって決まる。

30

[ 0 0 8 8 ]

式 I の活性化合物および / またはその生理的に ( または医薬として ) 許容される塩の医薬製剤中の量は、 0.2 から 700 mg 、好ましくは 1 から 500 mg / 投与であるが、医薬製剤の種類に応じて、それより高くなる可能性もある。医薬製剤は通常、 0.5 から 90 重量 % の式 I の化合物および / またはその生理的に ( または医薬として ) 許容される塩を含む。医薬製剤の製造は、自体公知の方法で行うことができる。そのためには、 1 以上の式 I の化合物および / またはそれらの医薬として許容される塩を、 1 以上の固体もしくは液体の医薬担体物質および / または添加剤 ( または補助物質 ) とともに、そして所望に応じて治療作用もしくは予防作用を有する他の医薬活性化合物と組み合わせて、好適な投与形態または製剤とし、それを次に、ヒトまたは動物医療における医薬として用いることができる。

40

〔 0 0 8 9 〕

丸薬、錠剤、糖衣錠および硬ゼラチンカプセルの製造に関しては、例えば乳糖、デンプン、例えばトウモロコシデンプン、またはデンプン誘導体、タルク、ステアリン酸もしくはその塩などを用いることが可能である。軟ゼラチンカプセルおよび坐剤用の担体は、例えば脂肪、口ウ類、半固体および液体の多価アルコール、天然もしくは硬化油などであ

50

る。好適な液剤、例えば注射用液剤、または乳濁液もしくはシロップの製造用の担体は、例えば、水、生理食塩水、エタノールなどのアルコール類、グリセリン、多価アルコール、ショ糖、転化糖、グルコース、マンニトール、植物油などである。式Iの化合物およびその生理的に（または医薬として）許容される塩を凍結乾燥し、得られた凍結乾燥品を、例えば注射もしくは注入用製剤の製造に用いることも可能である。マイクロカプセル、インプラントまたはロッド用の好適な担体は、例えばグリコール酸および乳酸のコポリマーである。

#### 【0090】

活性化合物および担体以外に、医薬製剤は、一般的な添加剤、例えば充填剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、湿展剤、安定剤、乳化剤、分散剤、保存剤、甘味剤、着色剤、香味剤、芳香剤、増粘剤、希釈剤、緩衝物質、溶媒、可溶化剤、デポー効果をもたらすための薬剤、浸透圧を変えるための塩、コーティング剤または酸化防止剤を含むこともできる。

10

#### 【0091】

投与される式Iの活性化合物および／またはその医薬として許容される塩の用量は個々の場合に応じて決まり、一般的に行われるよう、個々の環境に対して調整して、至適な効果を得るようにする。従って、それは、治療すべき障害の性質および重度、および治療対象のヒトもしくは動物の性別、年齢、体重および個々の応答性、使用される化合物の作用の効力および作用期間、療法が急性であるか慢性であるか予防的であるか否か、または他の活性化合物が式Iの化合物に加えて投与されるか否かによって決まる。概して、約0.01から100mg/kg、好ましくは0.01から10mg/kg、特には0.3から5mg/kg（各場合で、mg/kg（体重））の1日用量が、体重約75kgの成人に投与して所望の結果を得る上で適切である。その1日用量は、1回投与で、または特により大きい量を投与する場合、数回、例えば2回、3回もしくは4回の個々の用量で投与することができる。一部の場合で、個々の応答に応じて、所定の1日用量から上下に逸脱させが必要な場合があり得る。

20

#### 【0092】

式Iの化合物はミネラルコルチコイド受容体に結合し、アルドステロンおよびコルチゾルの生理的効果に拮抗する。この特性のため、ヒト医療および獣医治療での医薬活性化合物としての使用は別として、それらはミネラルコルチコイド受容体に対するそのような効果が意図される科学的手段としてまたは生化学的研究用の補助物として、そして診断用に、例えば細胞サンプルもしくは組織サンプルのイン・ビトロ診断で用いることができる。式Iの化合物およびその塩はさらに、上記すでに言及したように、他の医薬活性化合物の製造のための中間体として用いることができる。

30

#### 【0093】

1以上の別の薬理活性剤を、式Iの化合物と組み合わせて投与することができる。別の活性薬剤（または複数薬剤）は、式Iの化合物とは異なる医薬活性剤（または複数薬剤）を意味するものである。一般に、抗高血圧剤、脂質修飾化合物などの抗アテローム性動脈硬化剤、抗糖尿病薬および／または抗肥満薬など（これらに限定されるものではない）の好適な別の活性薬剤または複数薬剤は、単一製剤で式Iの化合物と組み合わせて（固定用量の薬剤組み合わせ）用いることができるか、活性薬剤の同時もしくは順次投与を可能とする1以上の別々の製剤で（別々の活性剤の同時投与）患者に投与することができる。

40

#### 【0094】

上記化合物は、他の薬理活性化合物と併用もされる。同時投与または固定された組み合わせで本発明の化合物と組み合わせて使用することができる別の活性化合物には、アンギオテンシン変換酵素阻害薬（例えば、アラセブリル、ベナゼブリル、カプトブリル、セロナブリル、シラザブリル、デラブリル、エナラブリル、エナラブリラート、ホシノブリル、イミダブリル、リシノブリル、モベルチブリル、ペリンドブリル、キナブリル、ラミブリル、スピラブリル、テモカブリルまたはトランドラブリル）、アンジオテンシンII受容体拮抗薬（例えば、ロサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン）、中性エンドペプチダーゼ阻害薬（例えば、チオルファンおよびホスホラ

50

ミドン)、アルドステロン拮抗薬、レニン阻害薬(例えば、ジ-およびトリ-ペプチドの尿素誘導体(米国特許第5116835号参照)、アミノ酸および誘導体(米国特許第5095119号および同5104869号)、非ペプチド結合によって連結されたアミノ酸鎖(米国特許第5114937号)、ジ-およびトリ-ペプチド誘導体(米国特許第5106835号)、ペプチジルアミノジオール類(米国特許第5063208号および同4845079号)およびペプチジル-アミノアシルアミノジオールカーバメート類(米国特許第5089471号);さらには、米国特許第5071837号;同5064965号;同5063207号;同5036054号;同5036053号;同5034512号および同4894437号に開示の各種他のペプチド類縁体、および小分子レニン阻害薬(ジオールスルホンアミド類およびスルフィニル類(米国特許第5098924号)、N-モルホリノ誘導体(米国特許第5055466号)、N-ヘテロ環状アルコール類(米国特許第4885292号)およびピロールイミダゾロン類(米国特許第5075451号);さらには、ペプスタチン誘導体(米国特許第4980283号)およびスタン含有ペプチドのフルオロ-およびクロロ-誘導体(米国特許第5066643号)、エナルクレイン(enalkrein)、R042-5892、A65317、CP80794、ES1005、ES8891、SQ34017、アリスキレン(aliskiren)(2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(2-カルバモイル-2-メチルプロピル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2,7-ジイソプロピル-8-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-フェニル]-オクタンアミド・ヘミスマレート)SPP600、SPP630およびSPP635など)、エンドテリン受容体拮抗薬、血管拡張薬、カルシウムチャンネル遮断薬(例えば、アムロジピン、ニフェジピン、ベラパミル(verapamil)、ジルチアゼム、ガロパミル、ニルジピン、ニモジピン類、ニカルジピン)、カリウムチャンネル活性化剤(例えば、ニコランジル、ピナシジル、クロマカリム、ミノキシジル、アブリカリム(aprilcalim)、ロプラゾラム)、利尿薬(例えば、ヒドロクロロチアジド、クロロサリドン、フロセミド)、交感神経遮断薬(sympatholitics)、-アドレナリン遮断薬(例えば、プロプラノロール、アテノロール、ビソプロロール、カルベジロール、メトプロロール、または酒石酸メトプロロール)、-アドレナリン遮断薬(例えば、ドキサゾシン、プラゾシンまたはアルファメチルドーパ)、中枢性アルファアドレナリン作動薬、末梢血管拡張薬(例えば、ヒドララジン)、脂質低下薬(例えば、ナイアシン、HMG Co-Aレダクターゼ阻害薬)、インスリン感作薬および関連化合物等の代謝改善薬(metabolic altering agent)(例えば、ムラグリタザール、グリピザイド、メトホルミン、ロシグリタゾン)、または上述の疾患の予防もしくは治療に有益な他の薬剤(ニトロブルシドおよびジアゾキシド等)などがあるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0095】

式Iの化合物と組み合わせて投与することができ、別個にもしくは同じ医薬組成物で投与することができる他の有効成分の例には、

- (a) グリタゾン類および非グリタゾン類の両方(例:トログリタゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン、MCC-555、ロシグリタゾン、バラグリタゾン、ネットグリタゾン、T-131、LY-300512、LY-818およびWO02/08188、WO2004/020408、およびWO2004/020409に開示の化合物)を含むPAR作動薬および部分作動薬;
- (b) メトホルミンおよびフェンホルミンなどのビグアニド類;
- (c) タンパク質チロシンホスファターゼ-1B(PTP-1B)阻害薬;
- (d) ジペプチジルペプチダーゼ-I V(DPP-4)阻害薬(例えば、シタグリブチン、サキサグリブチン、ビルダグリブチンおよびアログリブチン);
- (e) インシュリンまたはインシュリン模倣薬;
- (f) トルブタミド、グリメピリド、グリピジドなどのスルホニル尿素類および関連物;
- (g) -グルコシダーゼ阻害薬(アカルボースなど);

(h) (i) HMG - CoA レダクター阻害薬 (ロバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、リバスタチン、イタバスタチン、ZD - 4522 および他のスタチン類)、(ii) 胆汁酸封鎖剤 (コレステラミン、コレステチポールおよび架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体)、(iii) ナイアシン受容体作動薬、ニコチニルアルコール、ニコチン酸またはそれらの塩、(iv) フィブリン酸誘導体 (ゲムフィブロジル、クロフィブレート、フェノフィブレートおよびベザフィブレート) などの PPAR 作動薬、(v) エゼチミベなどのコレステロール吸収阻害薬、(vi) 例えばアバシミベなどのアシルCoA : コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) 阻害薬、(vii) トルセトラピブなどの CETP 阻害薬、ならびに (viii) プロブコールなどのフェノール系抗酸化剤などの患者の脂質プロファイルを改善する薬剤；

(i) ムラグリタザール、テサグリタザール、ファルグリタザールおよび JT - 501 などの PPAR / 二重作動薬；

(j) WO 97 / 28149 に開示のものなどの PPAR 作動薬；

(k) フエンフルラミン、デクスフェンフルラミン、フェンチラミン、スルビトラミン、オルリストット、神経ペプチド YY5 阻害薬、MC4R 作動薬、カンナビノイド受容体 1 (CB - 1) 拮抗薬 / 逆作動薬 (例えば、リモナバントおよびタラナバント (tarabant))、および 3 アドレナリン受容体作動薬などの抗肥満化合物；

(l) 回腸胆汁酸輸送体阻害薬；

(m) アスピリン、非ステロイド系抗炎症薬、糖コルチコイド類、アザルフィジン (azulidine) およびシクロオキシゲナーゼ - 2 (Cox - 2) 選択的阻害薬などの炎症状態で使用される薬剤；

(n) グルカゴン受容体拮抗薬；

(o) GLP - 1；

(p) GIP - 1；

(q) エキセンジン類 (例えば、エキセニチドおよびリルグルチド) などの GLP - 1 類縁体および誘導体、および

(r) 11 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ - 1 (HSD - 1) 阻害薬などがあるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0096】

1 以上の別の活性薬剤を、本明細書に記載の化合物とともに投与することができる。その別の活性薬剤または複数薬剤は、脂質改善性化合物または他の医薬活性を有する薬剤、または脂質改善効果および他の医薬活性の両方を有する薬剤であることができる。使用可能な別の活性薬剤の例には、ラクトン化型またはジヒドロキシ開環酸型でのスタチン類ならびにそれらの医薬として許容される塩およびエステルなどの HMG - CoA レダクター阻害薬、例えばロバスタチン (米国特許第 4,342,767 号参照)、シンバスタチン (米国特許第 4,444,784 号参照)、ジヒドロキシ開環酸シンバスタチン、特にそれはそのアンモニウム塩またはカルシウム塩、プラバスタチン、特にそれはそのナトリウム塩 (米国特許第 4,346,227 号参照)、フルバスタチン、特にそれはそのナトリウム塩 (米国特許第 5,354,772 号参照)、アトルバスタチン、特にそれはそのカルシウム塩 (米国特許第 5,273,995 号参照)、NK - 104 とも称されるピタバスタチン (PCT 国際公開番号 WO 97 / 23200 参照) および CRESTOR (登録商標) との称されるロスバスタチン (米国特許第 5,260,440 号参照) (これらに限定されるものではない。)；HMG - CoA 合成酵素阻害薬；スクアレンエポキシダーゼ阻害薬；スクアレン合成酵素阻害薬 (スクアレン合成酵素阻害薬とも称される)、ACAT - 1 または ACAT - 2 の選択的阻害薬ならびに ACAT - 1 および - 2 の二重阻害薬などのアシル - コエンザイム A : コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) 阻害薬；ミクロゾームトリグリセリド転移タンパク質 (MTP) 阻害薬；内皮リバーゼ阻害薬；胆汁酸封鎖剤；LDL 受容体誘発剤；血小板凝集阻害薬、例えば糖タンパク質 IIb / IIa フィブリノーゲン受容体拮抗薬およびアスピリン；一般にグリタゾン類との称さ

10

20

30

40

50

れる化合物、例えばピオグリタゾンおよびロシグリタゾンなど、そしてチアゾリジンジオン類と称される構造分類内に含まれる化合物ならびにチアゾリジンジオン構造分類に含まれないP P A R - 作動薬などのヒトペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (P P A R - ) 作動薬；クロフィブレート、微粉化フェノフィブレートなどのフェノフィブレートおよびゲムフィブロジルなどのP P A R - 作動薬；ビタミンB6 (ピリドキシンとも称される) およびH C 1 塩などのその医薬として許容される塩；ビタミンB12 (シアノコバラミンとの称される) ；葉酸またはナトリウム塩などのその医薬として許容される塩もしくはエステル、およびメチルグルカミン塩；ビタミンC およびE そして - カロテンなどの抗酸化性ビタミン類； - 遮断薬；利尿剤 (例えば、クロルタリドン、ヒドロクロロチアジド) 、交感神経抑制薬、エンドテリン拮抗薬；A B C A 1 遺伝子発現を促進する薬剤；コレステリルエステル移動タンパク質 (C E T P ) 阻害性化合物、5 - リポキシゲナーゼ活性化タンパク質 (F L A P ) 阻害性化合物、5 - リポキシゲナーゼ (5 - L O ) 阻害性化合物、拮抗薬および作動薬の両方を含むファルネソイドX受容体 (F X R ) リガンド；肝臓X受容体 (L X R ) - リガンド、L X R - リガンド、アレンドロン酸ナトリウムなどのビスホスホン酸化合物；ロフェコキシブおよびセレコキシブなどのシクロオキシゲナーゼ - 2 阻害薬；および血管炎症を減弱する化合物などがあるが、これらに限定されるものではない。

## 【0097】

式Iの化合物は、提供される具体的な実施例を考慮して、下記で提供される一般図式 (R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> およびR<sup>9</sup> は上記で定義の通りである (別段の断りがない限り)。) に従って合成することができる。別段の断りがない限り、合成図式および実施例を通じて、略称を用い、それらは下記の意味を有する。

## 【0098】

A B C A 1 = アデノシン三リン酸結合力セット - ファミリーA 1 ；  
 A c = アセテート、アセチル  
 A I B N は2 , 2 - アズビス (2 - メチルプロピオニトリル) であり ；  
 a q . は水系であり ；  
 A r はアリールであり ；  
 B n はベンジルであり ；  
 B o c はt e r t - プチルカルバモイルであり ；  
 b r は「広い」であり ；  
 B u はブチルであり ；  
<sup>t</sup> B u はt e r t - プチルであり ；  
 C D I はカルボニルジイミダゾールであり ；  
 セライトは、セライト (登録商標) 珪藻土であり ；  
 C H O はチャイニーズハムスター卵巣であり ；  
 c p m はカウント / 分であり ；  
 は摂氏であり ；  
 は化学シフトであり ；  
<sup>c</sup> P r はシクロプロピルであり ；  
 D A S T はジエチルアミノ硫黄三フッ化物であり ；  
 D B U は1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデク - 7 - エンであり ；  
 D C M はジクロロメタンであり ；  
 d は二重線であり ；  
 D E A はジエチルアミンであり ；  
 D E A D はアゾビカルボン酸ジエチルであり ；  
 D I A D はアゾジカルボン酸ジイソプロピルであり ；  
 D I B A L - H は水素化アルミニウムジイソブチルであり ；  
 D I P E A はジイソプロピルエチルアミンであり ；  
 D M A P は4 - ジメチルアミノピリジンであり ；

10

20

30

40

50

D M E は 1 , 2 - ジメトキシエタンであり ;  
 D M F は N , N - ジメチルホルムアミドであり ;  
 d p p f は、 1 , 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンであり ;  
 D M S O はジメチルスルホキシドであり ;  
 E A は酢酸エチルであり ;  
 E D C は、 N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N - エチルカルボジイミド塩酸塩であり ;  
 E D C I は、 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩であり ;  
 E D T A は、 エチレンジアミンテトラ酢酸であり ;  
 E S - M S は、 エレクトロスプレイイオン化質量分析であり ;  
 E t はエチルであり ;  
 E t <sub>2</sub> O はジエチルエーテルであり ;  
 E t O H はエタノールであり ;  
 E t O A c は酢酸エチルであり ;  
 F B S はウシ胎仔血清であり ;  
 F X R はファルネソイド X 受容体であり ;  
 ハロはハロゲン (好ましくはフッ素または塩素) であり ;  
 H A T U は、 O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N , N -  
 テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロホスフェート ;  
 H e t A r または H A R はヘテロアリールであり ;  
 H M G - C o A は、 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - グルタリルコエンザイム A であり ;  
 H M P A はヘキサメチルリン酸トリアミドであり ;  
<sup>1</sup> H N M R はプロトン核磁気共鳴であり ;  
 H O A t は 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾールであり ;  
 H O B t は、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールであり ;  
 H P L C は高速液体クロマトグラフィーであり ;  
 H z はヘルツであり ;  
 i はイソであり ;  
<sup>i</sup> P r はイソプロピルであり ;  
 I P は、 所定の用量 - 応答滴定曲線の変曲点であり ;  
 J は、 核間カップリング定数であり ;  
 k g はキログラムであり ;  
 L i H M D S はリチウムビス (トリメチルシリル) アミドであり ;  
 L G は脱離基であり ;  
 L T B <sub>4</sub> はロイコトリエン B <sub>4</sub> であり ;  
 L X R は肝臓 X 受容体であり ;  
 m は多重線であり ;  
 M はモル濃度であり ;  
 M e はメチルであり ;  
 $\mu$  g はミクログラムであり ;  
 M e C N はアセトニトリルであり ;  
 M e O H はメタノールであり ;  
 M H z はメガヘルツであり ;  
 m m はミリメートルであり ;  
 $\mu$  L はマイクロリットルであり ;  
 m M はミリモル濃度であり ;  
 $\mu$  M はマイクロモル濃度であり ;  
 m m o l はミリモルであり ;  
 M s はメタンスルホニルであり ;

10

20

30

40

50

M S は質量スペクトラムであり、E S - M S によって得られる質量スペクトラムは本明細書においては「E S」と称することができ；

M s C 1 はメタンスルホニルクロライドであり；

m / z は質量 / 電荷比であり；

n は「ノルマル」であり；

N B S はN - ブロモコハク酸イミドであり；

n m はナノメートルであり；

N M M はN - メチルモルホリンであり；

N M O はN - メチルモルホリン - N - オキサイドであり；

N M P はN - メチルピロリジン - 2 - オンであり；

n P r はn - プロピルであり；

p は五重線であり；

p はパラであり；

P d / C はパラジウム / 炭素であり；

P E は石油エーテルであり；

P E G はポリエチレングリコールであり；

P h はフェニルであり；

P h e n · H<sub>2</sub>O は1,10 - フェナントロリン・1水和物であり；

P h t h はフタルイミドイルであり；

P P A R はペルオキシソーム増殖因子活性化受容体；

P r はプロピルであり；

i P r はイソプロピルであり；

P r e - H P L C は分取高速液体クロマトグラフィーであり；

P t / C は白金 / 炭素であり；

P t O<sub>2</sub> は酸化白金 (IV) であり；

P y B O P はベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリス - ピロリジノ - ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェートであり；

q は四重線であり；

r t またはR T は室温であり；

s は一重線であり；

s e c はセカンダリーであり；

(s) は固体であり；

S E C はサイズ排除クロマトグラフィーであり；

S E M は2 - (トリメチルシリル)エトキシメチルであり；

S F C は、超臨界流体クロマトグラフィーであり；

t は三重線であり；

t - B u はt - ブチルであり；

<sup>t</sup> B u O H は<sup>t</sup> e r t - ブタノールであり；

t e r t はターシャリーであり；

T f はトリフルオロメタンスルホニルであり；

T E A はトリエチルアミンであり；

T F A はトリフルオロ酢酸であり；

T F A A は無水トリフルオロ酢酸であり；

T H F はテトラヒドロフランであり；

T L C は薄層クロマトグラフィーであり；

T M S はトリメチルシリルであり；

T s はトシリルであり；

U は単位であり；

U V は紫外線であり；

× g は重力倍数であり；

10

20

30

40

50

% w t / w t は、所定の固体試薬の重量パーセントである。

【0099】

図式

反応図式 A から N には、式 I の化合物の合成で用いられる方法を示してある。別段の断りがない限り、略称はいずれも上記で定義の通りである。これらの図式において、別段の断りがない限り、置換基はいずれも式 I において上記で定義の通りである。

【0100】

反応図式 A には、2型の化合物の合成方法を示してある。この方法では、1型のフェニル酢酸誘導体を A I B N などの好適な開始剤の存在下に N - ブロモコハク酸イミドなどの臭素源で処理して、2型の - ブロモフェニル酢酸エステルを得る。その反応は、70 10 から溶媒沸点までの高温で、四塩化炭素またはベンゼンなどの不活性溶媒中で行う。

【0101】

図式 A

【0102】

【化11】



AはMe、Et、<sup>i</sup>Prまたは<sup>t</sup>Buである。

反応図式 B には、4型の化合物の合成方法を示してある。この方法では、3型の置換されているインドールまたはインダゾールを、置換されているインドールが関与する実施例では水素化ナトリウムなどの好適な塩基で、または置換されているインダゾールが関与する実施例では炭酸セシウムで処理し、次に2型の - ブロモフェニル酢酸エステルなどの求電子剤と反応させることで、4型の化合物を得る。その反応は、DMF または DMSO などの極性非プロトン性溶媒中、0 から室温の温度で行う。生成物は4型の化合物であり、それを後の図式に記載の方法に従って処理して、本発明の化合物(I)とすることができます。

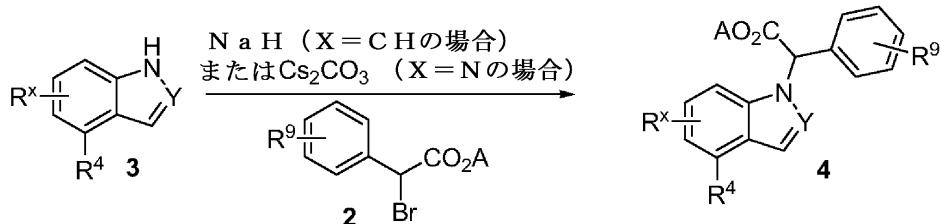
【0103】

30

図式 B

【0104】

【化12】



AはMe、Et、<sup>i</sup>Prまたは<sup>t</sup>Buである。

反応図式 C には、R<sup>4</sup> = NO<sub>2</sub> である 4a 型の化合物を処理することによる 6 型の化合物の製造方法を示してある。この方法では、化合物 4a を、水素雰囲気(風船圧)下に酢酸エチルなどの好適な溶媒中、Pt/C など(化合物 4a がハロゲン置換のような別の反応性官能基を含まない場合は、Pd/C を用いることができる。)の好適な触媒で処理して、5 型のアミノインドールを得る。別法として、濃 HCl または硫酸などの強酸存在下に、エタノールなどのプロトン性溶媒中、50 から溶媒の沸点までの高温で、4a 型の化合物を塩化スズ(I)で処理することで、ニトロ基を還元することができる。5 型の生成物を、ショッテン・パウマン条件として知られる反応条件などの塩基性条件下でジ-tert-ブチル・ジカーボネートで処理することができる。生成物は 6 型の化合物であ

40

50

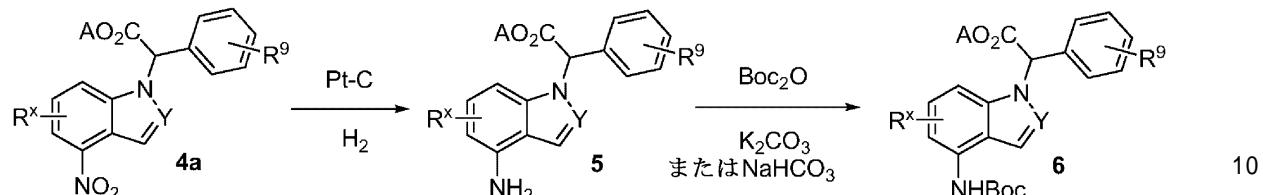
り、それを後の図式に記載の方法で処理して本発明の化合物(I)とすることができます。

【0105】

図式C

【0106】

【化13】



AはMe、Et、<sup>i</sup>Prまたは<sup>t</sup>Buである。

反応図式Dには、8型の化合物の合成方法を示してある。この方法では、6型の物質を水素化ナトリウムなどの好適な塩基で処理し、次に相当するアニオンを7型の求電子剤と反応させて、所望の生成物を得る。ほとんどの条件で、求電子剤(7)を加える前に塩基を含む混合物に6の溶液をゆっくり加える。その反応は、DMFなどの極性非プロトン性溶媒中、-20から0の温度で行い、その反応の生成物は8型の化合物であり、それを後の図式に記載の方法に従って処理して、本発明の化合物(I)とすることができます。

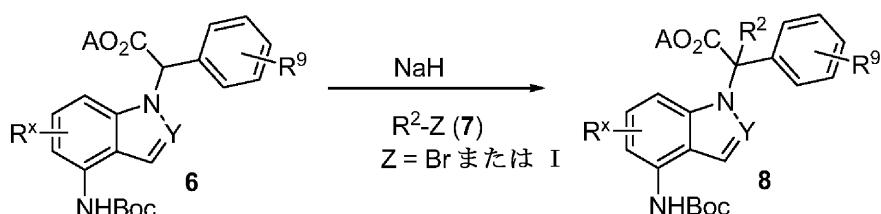
【0107】

20

図式D

【0108】

【化14】



30

AはMe、Et、<sup>i</sup>Prまたは<sup>t</sup>Buである。

反応図式Eには、9型の化合物の合成方法を示してある。この方法では、8型の化合物を最初に、トリフルオロ酢酸または濃HClなどの強酸性条件下に処理して、5a型のアミノインドール類またはアミノインダゾール類を得て、それを次に4-メチルモルホリンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの好適な塩基の存在下に、スルホニルクロライドまたはアシルハライドもしくはアシル無水物などの好適な求電子剤源と反応させる。その反応の生成物は9型の化合物であり、それを後の図式に記載の方法に従って処理して、本発明の化合物(I)とすることができます。

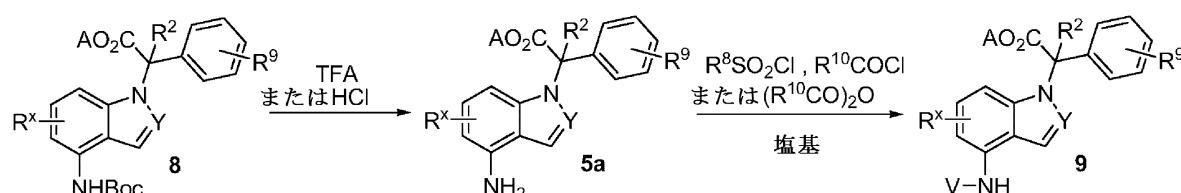
【0109】

40

図式E

【0110】

【化15】



AはMe、Et、<sup>i</sup>Prまたは<sup>t</sup>Buである。

Vは本発明(I)においてR4に関して定義の-COR<sup>10</sup>または-SOR<sup>8</sup>である。

50

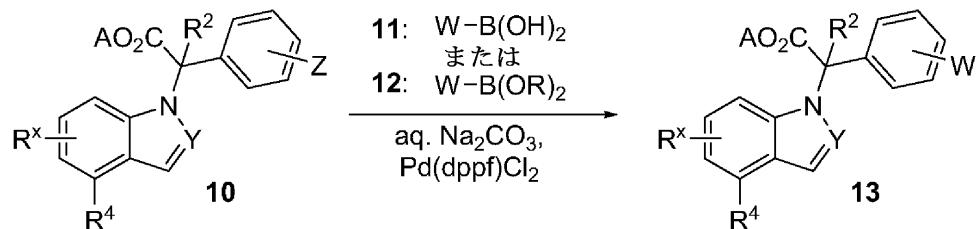
反応図式 F には、一般にスズキ反応と称される有機遷移金属触媒交差カップリング反応を介した構造式 12 の化合物の合成方法を示してある。この方法では、10 型のアリール化合物またはヘテロアリール化合物を、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)またはテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)などの好適なパラジウム触媒および炭酸ナトリウム水溶液またはリン酸ナトリウム水溶液などの塩基の存在下にボロン酸(11)またはボロン酸エステル(12)カップリング相手と反応させる(Pure Appl. Chem. 1991, 63, 419-422)。その反応は、トルエン-EtOH混合物またはジオキサンなどの不活性有機溶媒中、室温より高い温度で、3から24時間の期間にわたって行う。スズキ反応における最近の進歩によって、多くの場合でこの種の変換を室温で行うことが可能となっている(例えば、J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020-4028およびそこに引用の参考文献を参照。)。その反応の生成物は13型の化合物であり、それを後の図式に記載の方法に従って処理して、本発明の化合物(I)を得ることができる。

【0111】

図式 F

【0112】

【化16】



AはMe、Et、iPrまたはtBuである。

Z=OTf、BrまたはIなどの好適な脱離基

W=式IにおけるR<sup>9</sup>について定義のアリールもしくはヘテロアリール基  
または式IにおけるR<sup>9</sup>について定義のアリールもしくはヘテロアリールに  
変換できる基

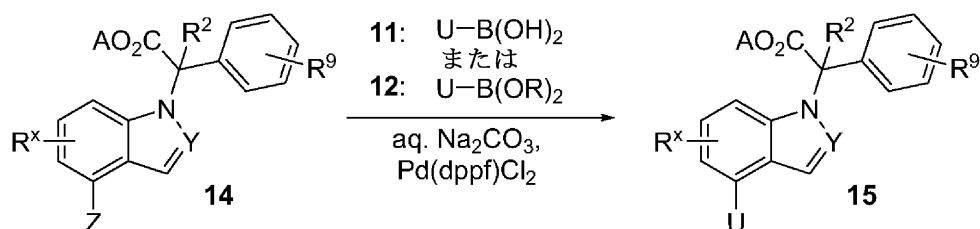
反応図式 G には、図式 F にすでに記載の方法と同様の方法に従う構造式 15 の化合物の合成方法を示してある。別の官能基を含む 14 型の投入材料から誘導される 15 型の化合物を処理して、他の本発明の化合物(I)を得ることができる。

【0113】

図式 G

【0114】

【化17】



AはMe、Et、iPrまたはtBuである。

Z=OTf、BrまたはIなどの好適な脱離基

U=式IにおけるR<sup>4</sup>について定義のアリールもしくはヘテロアリール基  
または式IにおけるR<sup>4</sup>について定義のアリールもしくはヘテロアリールに  
変換できる基

反応図式 H には、構造式 17 の化合物の合成方法を示してある。この方法では、有機合

10

20

30

40

50

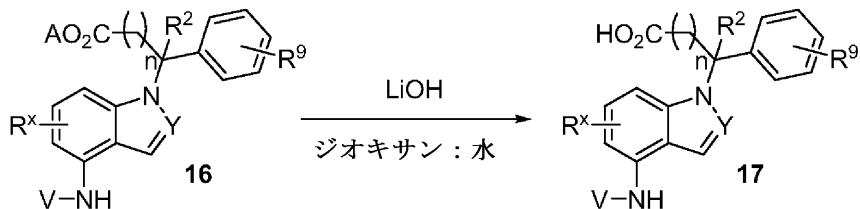
成の当業者には公知の各種方法を用いて、16型の化合物を加水分解して、17型のカルボン酸とすることができます。生成物である構造式17のカルボン酸を、有機合成で公知の各種方法で用いて、本発明の化合物(I)を得ることができる。

【0115】

図式H

【0116】

【化18】

 $n = 0, 1$  または  $2$ YはMe、Et、<sup>i</sup>Prまたは<sup>t</sup>Buである。Vは式(I)でR4に関して定義の-COR<sup>10</sup>または-SOR<sup>8</sup>である

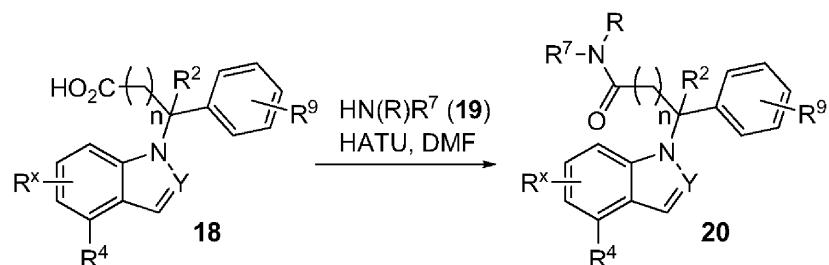
反応図式Iには、構造式20の化合物の合成方法を示してある。最も一般的な場合で、18型の化合物を19型のアミンで処理して、20型のアミドを得る。反応図式Iに示したアミド結合カップリング反応はDMF、DCMなどの適切な不活性溶媒中で行い、HATU、EDCまたはPyBOPなどのアミド結合カップリング反応に好適な各種試薬を用いて行うことができる。反応図式Iに示したアミド結合カップリング反応の条件は、有機合成における当業者には公知である。そのような変更には、トリエチルアミン、DIPEA、またはNMMなどの塩基性試薬の使用、またはHOAtもしくはHOBtなどの添加剤の添加などがあり得るが、それらに限定されるものではない。あるいは、19を18の活性化工ステルまたは酸塩化物誘導体で処理することができ、それによっても20が得られる。反応図式Iに示したアミド結合カップリングは通常、0から室温の温度で、場合により高温で行い、そのカップリング反応は1から24時間の期間にわたって行う。その反応の生成物は20型の化合物であり、それを後の図式に記載の方法に従って処理して、本発明の化合物(I)を得ることができる。

【0117】

図式I

【0118】

【化19】



反応図式Jには、22型の化合物の合成方法を示してある。この方法では、21型の1級アミドを塩化シアヌルなどの脱水剤で処理して、22型のニトリルを生成する。その反応は、DCMまたはDMFなどの不活性溶媒中、0から室温で行う。その反応の生成物は22型の化合物であり、それを後の図式に記載の方法に従って処理して、他の本発明の化合物(I)を得ることができる。

【0119】

図式J

【0120】

10

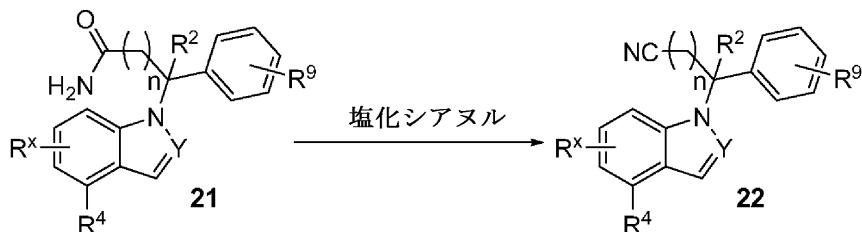
20

30

40

50

## 【化20】



図式Kには、有機合成で公知の方法を用いて23型の化合物を構造式24の各種ヘテロ環状誘導体とすることができます。最も一般的な形態で示してある。そのような変換の具体例は、実施例のセクションに示してある。

## 【0121】

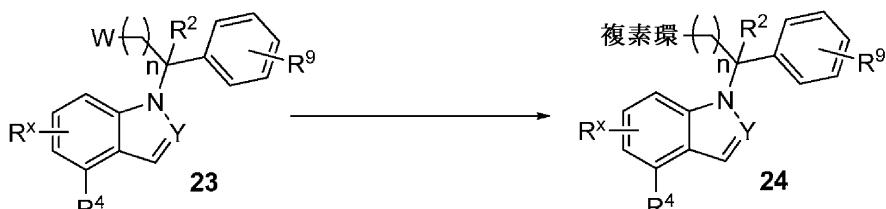
そのような変換は、1) Joule, J. A.; Mills, K and Smith, G. F. *Heterocyclic Chemistry*, Chapman & Hall, 1995, 3rd Edn. およびそこに引用の参考文献；2) Katritzky, A.R.; Rees, C.W. (Eds), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds*, Pergamon Press, Oxford, 1984, 8v およびそこに引用の参考文献；および3) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: Review of the Literature 1982-1995: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds*, Pergamon Press, New York, 2nd Edn., 1996, 11v およびそこに引用の参考文献に記載されている。(Comprehensive Heterocyclic Chemistry, vol. 4-6 Pergamon Press, New York, 1984 およびそこでの参考文献)。

## 【0122】

## 図式K

## 【0123】

## 【化21】



$n = 0, 1, \text{または} 2$   
 $W = \text{CO}_2\text{H}, \text{CO}_2\text{Me}, \text{CN}$

図式Lには、26型の化合物の合成方法を示してある。この方法では、25型のエステルを、THFまたはジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒中、0から室温で水素化リチウムホウ素または水素化リチウムアルミニウムなどの強力な還元剤で処理する。その反応の生成物は26型のアルコールであり、それを後の図式に記載の方法に従って処理して、本発明の化合物(I)を得ることができる。

## 【0124】

## 図式L

## 【0125】

10

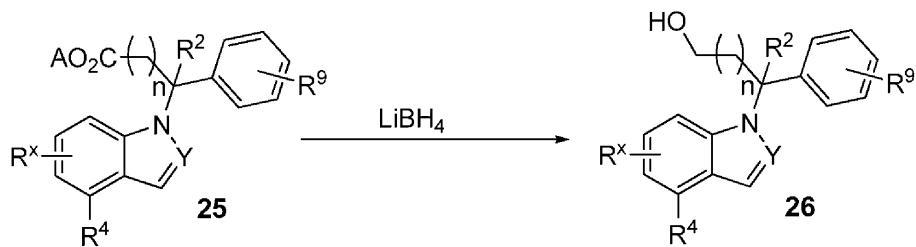
20

30

40

50

## 【化22】



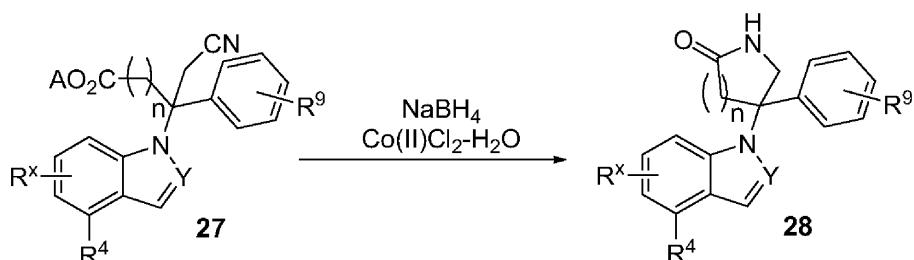
$n = 0, 1$  または  $2$   
 $A = Me$  または  $E$   $t$

10

図式Mには、28型の化合物の合成方法を示している。この方法では、27型のシアノエスチルを、塩化コバルト(II)などの無機促進剤の存在下に水素化ホウ素ナトリウムなどの過剰の還元剤で処理してアミン中間体(不図示)を得て、それはエスチル部分で分子内環化を起こして、28型のラクタムが得られる。この生成物を、後の図式に記載の方法に従って処理して、他の本発明の化合物(I)を得ることができる。

## 【0126】

## 図式M



$n = 0$  または  $1$   
 $A = Me$  または  $E$   $t$

20

図式Nには、構造式29のラセミ化合物の分割方法を示しており、星印の炭素がキラリティの中心である。概して、キラル固定相液体クロマトグラフィー技術その他の有機合成で公知の好適な方法によって後者またはその製造途中の中間体を分割して、30および31などのエナンチオマー的に純粋な化合物を得ることができる。

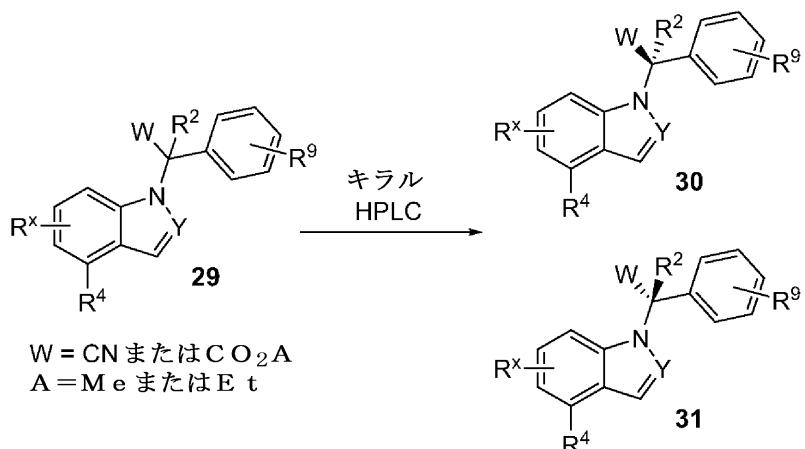
30

## 【0127】

## 図式N

## 【0128】

## 【化24】



$W = CN$  または  $CO_2A$   
 $A = Me$  または  $E$   $t$

40

下記の実施例は、本発明についての理解を深めるために提供されるものである。別段の断りがない限り、原料は市販されている。それらはいずれの形でも本発明を限定するもの

50

と解釈すべきではない。

【0129】

代表例

下記の実施例は、本発明についての理解を深めるために提供されるものであり、いずれの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。別段の断りがない限り、

1) 全ての操作は室温または環境温度( *r t* )、すなわち 18 から 25 の範囲の温度で実施した。

【0130】

2) 反応は、窒素またはアルゴンという不活性雰囲気下に市販の脱水溶媒を用いて行う。

10

【0131】

3) マイクロ波反応は、 Bi o t a g e I n i t i a t o r (商標名) または C E M E x p l o r e r (登録商標) システムを用いて行った。

【0132】

4) 溶媒留去は、 50 以下の浴温で、減圧下に ( 4.5 から 30 mmHg ) 、ロータリーエバポレータを用いて実施した。

【0133】

5) 反応の経過は、薄層クロマトグラフィー( T L C ) および / またはタンデム高速液体クロマトグラフィー( H P L C ) とそれに続くエレクトロスプレー質量分析( M S ) ( 本明細書においては L C M S と称する ) によって追跡し、反応時間はいずれも例示のみを目的として提供されているものである。

20

【0134】

6) 全ての最終化合物の構造を、 M S またはプロトン核磁気共鳴( <sup>1</sup> H N M R ) スペクトル測定という技術のうちの少なくとも一つによって確認し、純度は T L C または H P L C という技術のうちの少なくとも一つによって確認した。

【0135】

7) <sup>1</sup> H N M R スペクトラムは、指定の溶媒を用いて 400 、 500 または 600 M H z で Var i a n Un i t y または Var i a n In o v a 装置のいずれかで記録した。一覧表示する場合、 N M R データは、残留溶媒ピークに対する百万分率( p p m ) で提供される主要な特徴的プロトンの 値(多重度および水素数)の形態である。シグナル形状について使用される従来の略称は、 s : 一重線、 d : 二重線(見かけ)、 t : 三重線(見かけ)、 m : 多重線、 b r : 広い、などである。

30

【0136】

8) M S データは、 Hew l e t - P a c k a r d ( A g i l e n t 1100 ) H P L C 装置とインターフェース接続され、 Mass L y n x / O p e n L y n x ソフトウェアで動作する W a t e r s M i c r o m a s s ユニットで記録した。エレクトロスプレーイオン化を、陽イオン( E S + ) または陰イオン( E S - ) 検出およびダイオードアレイ検出によって用いた。

【0137】

9) 分取逆相 H P L C による化合物の精製は、 20 m L / 分で水 / アセトニトリル( 0 . 1 % T F A ) 勾配( 5 % アセトニトリルから 95 % アセトニトリル ) によって溶離を行う Y M C - P a c k P r o C 18 カラム( 150 × 20 mm ( 内径 ) ) を用いる G i l s o n システムで、または 50 m L / 分で水 / アセトニトリル( 0 . 1 % T F A ) 勾配によって溶離を行う S u n f i r e P r e p C 18 O B D 5 μ M カラム( 100 × 30 mm ( 内径 ) ) を用いる S h i m a d z u システムで行った。

40

【0138】

10) 分取薄層クロマトグラフィー( P T L C ) による化合物の精製は、 A n a l t e c h または E . M e r c k から市販されているシリカゲルをコーティングした 20 × 20 cm ガラスプレートで行った。

【0139】

50

11) フラッシュカラムクロマトグラフィーは、Kieselgel 60、0.063から0.200 mm (SiO<sub>2</sub>)を用いるガラスシリカゲルカラムで、またはBiotope HorizonシステムおよびBiotope SP-1システムを用いるBiotope SiO<sub>2</sub>カートリッジシステムまたはCombiFlashシステムを用いるTelecynne Isco SiO<sub>2</sub>カートリッジで行った。

【0140】

12) 化学記号は通常の意味を有し、下記の略称も用いており、すなわちh(時間)、min(分)、v(体積)、w(重量)、b.p.(沸点)、m.p.(融点)、L(リットル)、mL(ミリリットル)、g(グラム)、mg(ミリグラム)、mol(モル)、mmol(ミリモル)、eqまたはequiv(当量)、IC<sub>50</sub>(最大可能阻害の50%を生じるモル濃度)、EC<sub>50</sub>(最大可能効力の50%を生じるモル濃度)、μM(マイクロモル濃度)、nM(ナノモル濃度)。

【0141】

中間体

本発明の化合物の合成で使用される中間体は、下記の手順を用いて製造することができる。下記図式に関連する表では、質量分析データを有する化合物を、合成的に製造した。

【0142】

実施例 I - 1 A

【0143】

【化25】

10

20



段階 A : ブロモ(2-クロロ-4-フルオロフェニル)酢酸メチル(I-1a)の製造

2-クロロ-4-フルオロフェニル酢酸メチル(3.15 g、15.6 mmol)、N-ブロモコハク酸イミド(2.77 g、15.6 mmol)およびAIBN(255 mg、1.56 mmol)をベンゼン(50.0 mL)に懸濁させ、N<sub>2</sub>気流を介して脱気した。得られた混合物を加熱して80として12時間経過させた。冷却して室温とした後、混合物を減圧下に部分濃縮し、エーテルと水との間で分配した。層を分離し、有機層を水およびブラインで洗浄した。有機層を脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた粗油状物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(勾配溶離；0%から20% EtOAc/ヘキサン溶離液として)によって精製して標題化合物I-1aを得た。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.82 (dd, 1H, J = 6.0, 8.8 Hz)、7.17 (dd, 1H, J = 2.6, 8.3 Hz)、7.08 (m, 1H)、5.88 (s, 1H)、3.84 (s, 3H)。

30

【0144】

図式i-1に記載の手順と同様の手順に従って、表i-1に表される下記の別の化合物を製造することができる。

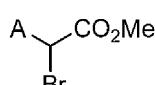
40

【0145】

表i-1

【0146】

【化26】



【0147】

【表2】

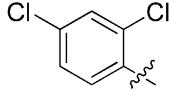
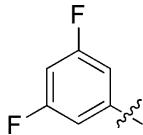
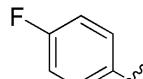
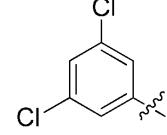
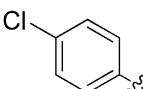
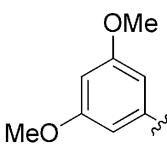
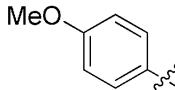
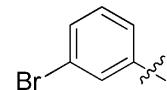
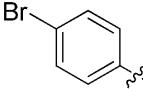
化合物 i-1	A	化合物 i-1	A
a		f	
b		g	
c		h	
d		i	
e			

表 i - 1 : 化合物についての  $^1\text{H}$  NMR および親イオン  $m/z$  (MH) $^+$  データ。

## 【0148】

i - 1 a : ブロモ (2, 4 - ジクロロフェニル) 酢酸メチル :  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.75 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.42 (s, 1H)、7.33 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 5.86 (s, 1H)、3.83 (s, 3H)。

## 【0149】

i - 1 b : ブロモ (4 - フルオロフェニル) 酢酸メチル :  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.58 (m, 2H)、7.08 (m, 2H)、5.38 (s, 1H)、3.82 (s, 3H)。

## 【0150】

i - 1 c : ブロモ (4 - クロロフェニル) 酢酸メチル :  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.51 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.37 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 5.35 (s, 1H)、3.82 (s, 3H)。

## 【0151】

i - 1 d : ブロモ (4 - メトキシフェニル) 酢酸メチル :  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.49 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.88 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 5.40 (s, 1H)、3.76 (s, 3H)、3.75 (s, 3H)。

## 【0152】

i - 1 e : ブロモ (4 - ブロモフェニル) 酢酸メチル :  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.53 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.45 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 5.33 (s, 1H)、3.82 (s, 3H)。

## 【0153】

i - 1 f : ブロモ (3, 5 - ジフルオロフェニル) 酢酸メチル :  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.13 (m, 2H)、6.84 (m, 1H)、5.30 (s, 50

、 1 H ) 、 3 . 8 4 ( s 、 3 H ) 。

【 0 1 5 4 】

i - 1 g : ブロモ ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) 酢酸メチル : <sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z 、 C D C l <sub>3</sub> ) : 7 . 4 6 ( m 、 1 H ) 、 7 . 2 0 ( m 、 2 H ) 、 5 . 2 6 ( s 、 1 H ) 、 3 . 8 4 ( s 、 3 H ) 。

【 0 1 5 5 】

i - 1 i : ブロモ ( 3 - ブロモフェニル ) 酢酸メチル : m / z ( E S ) 3 0 7 ( M H ) <sup>+</sup> 。

【 0 1 5 6 】

下記の実施例における表では、質量分析データを有する化合物を合成的に製造した。

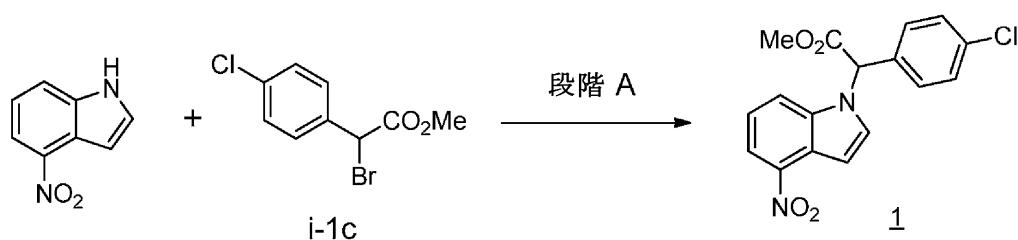
10

【 0 1 5 7 】

実施例 1

【 0 1 5 8 】

【 化 2 7 】



段階 A : ( 4 - クロロフェニル ) ( 4 - ニトロ - 1 H - インドール - 1 - イル ) 酢酸メチル ( 1 ) の製造

水素化ナトリウム ( 6 0 重量 % の鉱油中分散品 1 . 7 0 g 、 4 2 . 5 m m o l ) の D M F ( 1 0 0 m L ) 中懸濁液を 0 度で攪拌しながら、それに 4 - ニトロインドール ( 6 . 8 9 g 、 4 2 . 5 m m o l ) の D M F ( 2 0 m L ) 中溶液を滴下した。1 0 分後、i - 1 c ( 1 1 . 2 g 、 4 2 . 5 m m o l ) の D M F ( 2 0 m L ) 中溶液をゆっくり滴下し、得られた混合物を 0 度で 3 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えることで反応停止し、エーテルで抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、脱水し ( M g S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた粗油状物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー ( 勾配溶離 ; 溶離液として 0 % から 2 0 % E t O A c / ヘキサン ) によって精製して標題化合物 1 を得た。m / z ( E S ) 3 4 5 ( M H ) <sup>+</sup> ; I P = C 評点。

30

【 0 1 5 9 】

実施例 1 に記載の手順と同様の手順に従って、表 1 および 1 A に示した下記の別の化合物を製造した。

【 0 1 6 0 】

表 1

【 0 1 6 1 】

【 化 2 8 】



40

【 0 1 6 2 】

## 【表3】

化合物番号	R <sup>3</sup>	化合物番号	R <sup>3</sup>
2	2-クロロ-4-フルオロフェニル	4	3-ブロモフェニル
3	2, 4-ジクロロフェニル	5	4-メトキシフェニル

表1. 化合物の親イオンm/z (MH)<sup>+</sup> および主要アッセイIPデータ

2 : (2-クロロ-4-フルオロフェニル)(4-ニトロ-1H-インドール-1-イル)酢酸メチル: m/z (ES) 363 (MH)<sup>+</sup>; IP = B評点。 10

## 【0163】

3 : (2, 4-ジクロロフェニル)(4-ニトロ-1H-インドール-1-イル)酢酸メチル: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.20 (dd, 1H, J = 4.6, 7.9 Hz)、7.72 (d, 1H, J = 8.2 Hz)、7.53 (m, 1H)、7.36 (m, 4H)、7.22 (m, 1H)、6.64 (s, 1H)、3.88 (s, 3H)。IP = B評点。

## 【0164】

4 : (3-ブロモフェニル)(4-ニトロ-1H-インドール-1-イル)酢酸メチル: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.21 (d, 1H, J = 8.0 Hz)、7.66 (d, 1H, J = 8.3 Hz)、7.60 (d, 1H, J = 8.0 Hz)、7.52 (s, 1H)、7.46 (d, 1H, J = 3.3 Hz)、7.35 (m, 3H)、7.27 (d, 1H, J = 7.9 Hz)、6.29 (s, 1H)、3.88 (s, 3H)。IP = C評点。 20

## 【0165】

5 : (4-メトキシフェニル)(4-ニトロ-1H-インドール-1-イル)酢酸メチル: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.18 (d, 1H, J = 8.3 Hz)、7.68 (d, 1H, J = 8.1 Hz)、7.36 (d, 1H, J = 3.4 Hz)、7.32 (d, 2H, J = 8.4 Hz)、7.30 (m, 1H)、7.28 (d, 1H, J = 3.3 Hz)、6.98 (d, 2H, J = 8.7 Hz)、6.26 (s, 1H)、3.86 (s, 3H)、3.85 (s, 3H)。IP = C評点。 30

## 【0166】

## 表1A

## 【0167】

## 【化29】



1A

## 【0168】

【表4】

化合物番号	Rp	化合物番号	Rp
6	H	12	5-Cl
7	4-CN	13	5-F
8	4-CO <sub>2</sub> Et	14	6-Cl
9	4-Cl	15	7-F
10	4-F	16	7-OBn
11	5-CN		

表1A：化合物の親イオンm/z(MH)<sup>+</sup>および主要アッセイIPデータ

6：(2-クロロ-4-フルオロフェニル)(1H-インドール-1-イル)酢酸メチル：m/z(ES)318(MH)<sup>+</sup>；IP=C評点。

## 【0169】

7：(2-クロロ-4-フルオロフェニル)(4-シアノ-1H-インドール-1-イル)酢酸メチル：m/z(ES)343(MH)<sup>+</sup>；IP=B評点。

## 【0170】

8：1-[1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メトキシ-2-オキソエチル]-1H-インドール-4-カルボン酸エチル：m/z(ES)390(MH)<sup>+</sup>；IP=C評点。

## 【0171】

9：(2-クロロ-4-フルオロフェニル)(4-クロロ-1H-インドール-1-イル)酢酸メチル：m/z(ES)352(MH)<sup>+</sup>；IP=C評点。

## 【0172】

10：(2-クロロ-4-フルオロフェニル)(4-フルオロ-1H-インドール-1-イル)酢酸メチル：m/z(ES)336(MH)<sup>+</sup>；IP=C評点。

## 【0173】

11：(2-クロロ-4-フルオロフェニル)(5-シアノ-1H-インドール-1-イル)酢酸メチル：m/z(ES)343(MH)<sup>+</sup>；IP=C評点。

## 【0174】

12：(2-クロロ-4-フルオロフェニル)(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)酢酸メチル：m/z(ES)352(MH)<sup>+</sup>；IP=C評点。

## 【0175】

13：(2-クロロ-4-フルオロフェニル)(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)酢酸メチル：m/z(ES)336(MH)<sup>+</sup>；IP=C評点。

## 【0176】

14：(2-クロロ-4-フルオロフェニル)(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)酢酸メチル：m/z(ES)352(MH)<sup>+</sup>；IP=C評点。

## 【0177】

15：(2-クロロ-4-フルオロフェニル)(7-フルオロ-1H-インドール-1-イル)酢酸メチル：m/z(ES)336(MH)<sup>+</sup>；IP=C評点。

## 【0178】

16：[7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-1-イル](2-クロロ-4-フルオロフェニル)酢酸メチル：m/z(ES)424(MH)<sup>+</sup>；IP=C評点。

10

20

30

40

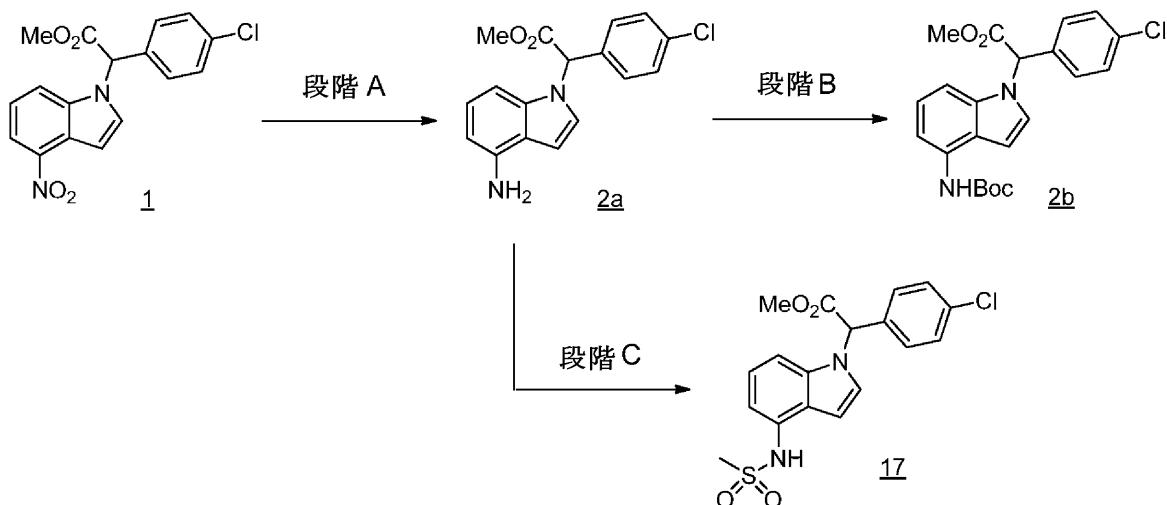
50

【0179】

## 実施例2

【0180】

【化30】



10

## 段階A：(4-アミノ-1H-インドール-1-イル)(4-クロロフェニル)酢酸メチル(2a)の製造

20

1 (8.28 g、24.0 mmol) の酢酸エチル (240 mL) 中溶液を脱気し、その時点で白金 / 炭素 (10重量%混合物 1.41 g、0.721 mmol) を加え、得られた懸濁液を水素雰囲気(風船)下に攪拌した。3時間後、反応混合物を EtOAc で溶離を行うセライト(登録商標)の短いカラムで濾過した。合わせた有機層を減圧下に濃縮して、標題化合物 2a を得た。m/z (ES) 315 (MH)<sup>+</sup>。

【0181】

## 段階B：{4-[tert-ブトキカルボニル]アミノ-1H-インドール-1-イル}(4-クロロフェニル)酢酸メチル(2b)の製造

30

2a (7.56 g、24.0 mmol) のジオキサン (60 mL) 中溶液および飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (15 mL) を攪拌しながら、それにジ-tert-ブチルジカルボネート (5.24 g、24.0 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で終夜攪拌し、その時点で反応液を減圧下に部分濃縮した。得られた混合物を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液との間で分配した。層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を脱水し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた粗油状物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(勾配溶離；溶離液として0%から20% EtOAc / ヘキサン)によって精製して、標題化合物 2b を得た。m/z (ES) 437 (MNa)<sup>+</sup>。

【0182】

## 段階C：(4-クロロフェニル)(4-[メチルスルホニル]アミノ)-1H-インドール-1-イル)酢酸メチル(17)の製造

40

2b (320 mg、1.02 mmol) およびトリエチルアミン (213 μL、1.53 mmol) のDCM (3 mL) 中溶液を室温で攪拌しながら、それにメタンスルホニルクロライド (159 μL、2.04 mmol) を加えた。1時間後、反応混合物を水に投入し、DCMで抽出した。合わせた有機層をブラインドで洗浄し、脱水し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下に濃縮した。粗残留物を、YMC Pack Pro C18 固定相(溶離液としてCH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O、調節剤としての0.05% TFA)での分取逆相HPLCと、次に精製分画の凍結乾燥によって精製して、標題化合物 17 を得た。m/z (ES) 393 (MH)<sup>+</sup> I.P. = C 評点。

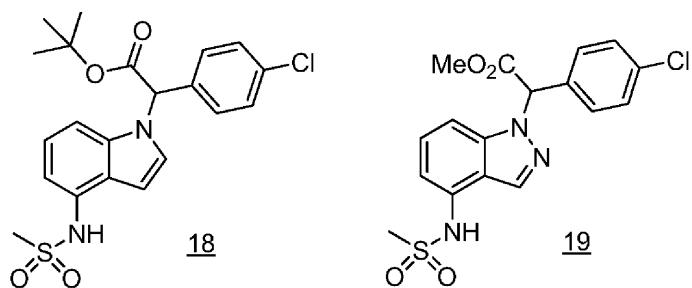
【0183】

実施例2で上記のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

50

【 0 1 8 4 】

【化 3 1】



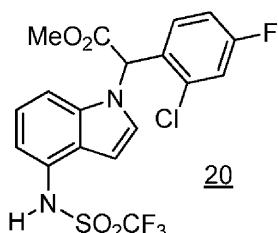
18 : (4-クロロフェニル){4-[（メチルスルホニル）アミノ]-1H-インドール-1-イル}酢酸tert-ブチル: m/z (ES) 435 (MH)<sup>+</sup>; IP = C 評点。

【 0 1 8 5 】

19 : (4-クロロフェニル){4-[（メチルスルホニル）アミノ]-1H-インダゾール-1-イル}酢酸メチル: m/z (ES) 394 (MH)<sup>+</sup>; IP = C 評点。

【 0 1 8 6 】

### 【化 3 2】



20 : (2-クロロ-4-フルオロフェニル)(4-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]アミノ}-1H-インドール-1-イル)酢酸メチル: m/z (ES) 465 (MH)<sup>+</sup>; IP = C 評点。

【 0 1 8 7 】

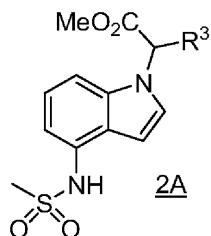
実施例 2 に記載の手順と同様の手順に従って、表 2 に示した下記の別の化合物を製造した。

〔 0 1 8 8 〕

表 2

【 0 1 8 9 】

### 【化 3 3】



【 0 1 9 0 】

【表5】

化合物番号	R <sup>3</sup>	化合物番号	R <sup>3</sup>
21	フェニル	23	2, 4-ジクロロフェニル
22	2-クロロ-4-フルオロフェニル	24	4-ブロモフェニル

表2. 化合物の親イオン  $m/z$  (MH)<sup>+</sup> および主要アッセイ I P データ

21 : { 4 - [ ( メチルスルホニル ) アミノ ] - 1 H - インドール - 1 - イル } ( フェニル ) 酢酸メチル : m / z ( E S ) 381 ( M N a ) <sup>+</sup> ; I P = C 評点。

【 0191 】

22 : ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) { 4 - [ ( メチルスルホニル ) アミノ ] - 1 H - インドール - 1 - イル } 酢酸メチル : m / z ( E S ) 411 ( M H ) <sup>+</sup> ; I P = B 評点。

【 0192 】

23 : ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) { 4 - [ ( メチルスルホニル ) アミノ ] - 1 H - インドール - 1 - イル } 酢酸メチル : m / z ( E S ) 427 ( M H ) <sup>+</sup> ; I P = A 評点。

【 0193 】

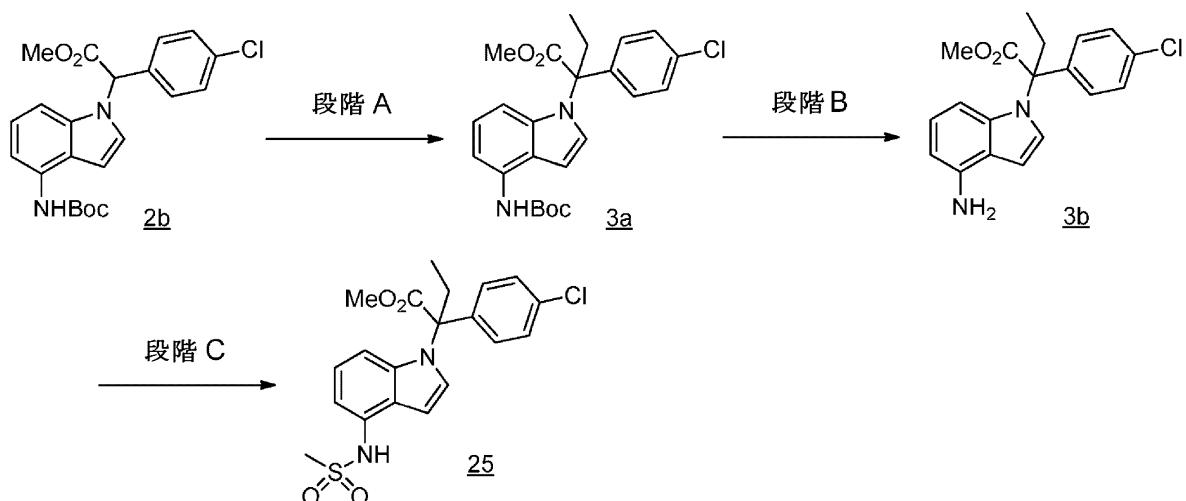
24 : ( 4 - ブロモフェニル ) { 4 - [ ( メチルスルホニル ) アミノ ] - 1 H - インドール - 1 - イル } 酢酸メチル : m / z ( E S ) 437 ( M H ) <sup>+</sup> ; I P = C 評点。

【 0194 】

実施例 3

【 0195 】

【 化 34 】



段階 A : 2 - { 4 - [ ( t e r t - プトキシカルボニル ) アミノ ] - 1 H - インドール - 1 - イル } - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) 酢酸メチル ( 3 a ) の製造

水素化ナトリウム ( 鉛油中 60 重量 % 分散品 964 mg 、 24.1 mmol ) の D M F ( 60 mL ) 中懸濁液を 0  $^{\circ}$  C で攪拌しながら、それに 2b ( 10.0 g, 24.1 mmol ) の D M F ( 20 mL ) 中溶液をシリンドリポンプによって加えた ( 1.6 mL / 分 )。15 分後、ヨードエタン ( 2.34 mL, 28.9 mmol ) を急速に滴下し、得られた混合物を 0  $^{\circ}$  C で 2 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えることで反応停止し、エーテルで抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、脱水し ( M g S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた粗油状物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー ( 勾配溶離 ; 溶離液として 0 % から 20 % E t O A c / ヘキサン ) によって精製して、標題化合物 3a を得た。m / z ( E S ) 465 ( M N a ) <sup>+</sup> 。

【 0196 】

段階 B : 2 - ( 4 - アミノ - 1 H - インドール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) 酢酸メチル ( 3 b ) の製造

3a ( 8.62 g, 19.5 mmol ) の D C M ( 100 mL ) 中溶液を 0  $^{\circ}$  C で攪拌しながら、それにトリフルオロ酢酸 ( 37.5 mL, 48.7 mmol ) を急速に滴下した。1 時間後、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、次に N a H C O <sub>3</sub> ( 固体 ) を注意深く加えることで反応停止し、エーテルで抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し ( M g S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、減圧下に濃縮して標題化合物 3b を得た。m / z ( E S ) 343 ( M H ) <sup>+</sup> 。

10

20

30

40

50

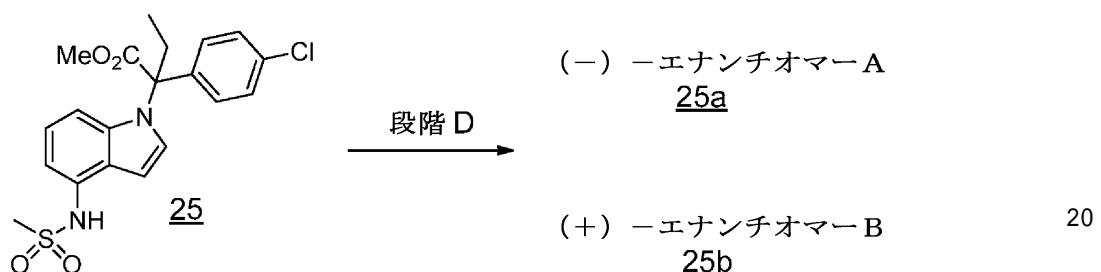
## 【0197】

## 段階C：2-(4-クロロフェニル)-2-{4-[（メチルスルホニル）アミノ]-1H-インドール-1-イル}酪酸メチル(25)の製造

3b(6.67g, 19.5mmol)および4-メチルモルホリン(2.78mL, 25.3mmol)のDCM(100mL)中溶液を0で搅拌しながら、それにメタンスルホニルクロライド(1.59mL, 20.4mmol)を加えた。30分後、追加量のメタンスルホニルクロライド(0.80mL, 10.2mmol)を加えた。1時間後、反応混合物をDCMと飽和塩化アンモニウム水溶液との間で分配した。層を分離し、水層をDCMで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、脱水し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、減圧下に濃縮した。粗残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(勾配溶離；溶離液として0%から50%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、標題化合物25を得た。m/z(ES)421(MH)<sup>+</sup>; IP=A評点。

## 【0198】

## 【化35】



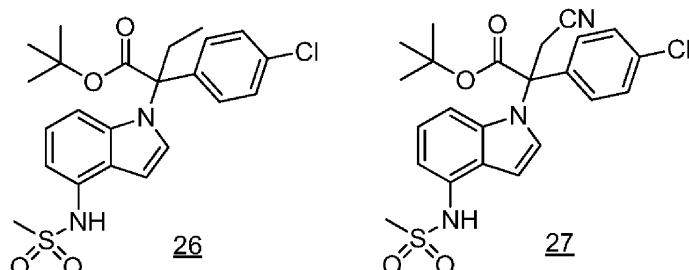
エナンチオマー-25aおよび25bを、分取順相キラルHPLCを用いて分離した。25のMeOH/アセトニトリル中溶液を、キラルセル(CHIRAL C E L)(登録商標)AS-H(Chiral Technologies, Inc., Exton, Pa. から入手可能)半分取(250×30mm)HPLCカラム(カラム温度35、70mL/分で、220nmでのUV検出を用いて45%[(2:1)MeOH:アセトニトリル]/CO<sub>2</sub>で溶離)に注入した。エナンチオマーを分離し、先に溶出したエナンチオマー-25aは保持時間2.61分を有し、遅く溶出したエナンチオマー-25bは保持時間3.13分を有し、それらの保持時間は分析キラルセル(登録商標)AS-H HPLCカラム(4.6×250mm、2.1mL/分、40%[(2:1)MeOH:アセトニトリル]/CO<sub>2</sub>、35)への注入から算出したものである。分離された分画を濃縮して、エナンチオマー-25aおよび25bを得た。上記で引用の分離条件下に、先に溶出した(R)-エナンチオマー-25aが最終生成物を製造する上で好ましい。25a:m/z(ES)421(MH)<sup>+</sup>; IP=A評点。25b:m/z(ES)421(MH)<sup>+</sup>; IP=B評点。

## 【0199】

実施例3で上記のものと同様の手順に従って、下記の化合物を製造した。

## 【0200】

## 【化36】



26:2-(4-クロロフェニル)-2-{4-[（メチルスルホニル）アミノ]-1H-インドール-1-イル}酪酸tert-ブチル:m/z(ES)463(MH)<sup>+</sup>; IP=1

50

I P = B 評点。

【0201】

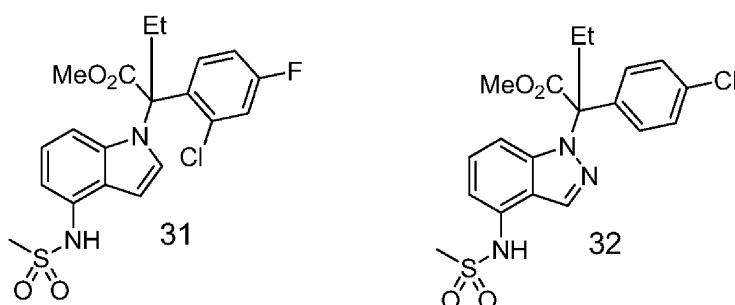
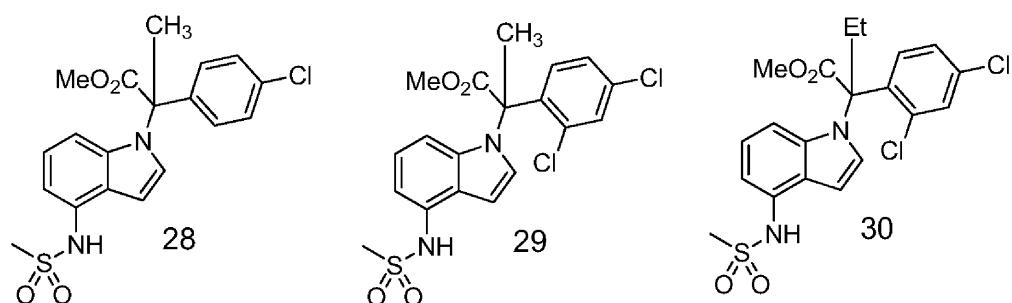
27 : 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - シアノ - 2 - { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H - インドール - 1 - イル} プロパン酸 *tert* - ブチル: m/z (ES) 496 (MNa)<sup>+</sup>; I P = B 評点。

【0202】

実施例3で上記のものと同様の手順に従って、下記の別の化合物を製造した。

【0203】

【化37】



28 : 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H - インドール - 1 - イル} プロパン酸メチル: m/z (ES) 407 (MH)<sup>+</sup>; I P = B 評点。

【0204】

29 : 2 - (2, 4 - デクロロフェニル) - 2 - { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H - インドール - 1 - イル} プロパン酸メチル: m/z (ES) 441 (MH)<sup>+</sup>; I P = C 評点。

【0205】

30 : 2 - (2, 4 - デクロロフェニル) - 2 - { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H - インドール - 1 - イル} 酪酸メチル: m/z (ES) 455 (MH)<sup>+</sup>; I P = B 評点。

【0206】

31 : 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H - インドール - 1 - イル} 酪酸メチル: m/z (ES) 439 (MH)<sup>+</sup>; I P = B 評点。

【0207】

32 : 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H - インダゾール - 1 - イル} 酪酸メチル: m/z (ES) 422 (MH)<sup>+</sup>; I P = B 評点。

【0208】

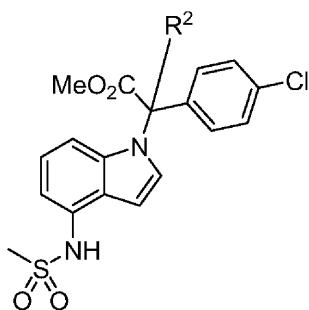
表3に示した別の化合物を製造した。

【0209】

表3

【0210】

【化38】



10

【0211】

【表6】

実施例	R2
33	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>
34	-CH <sub>2</sub> Ph
35	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me
36	-CH <sub>2</sub> CN
37	-CH <sub>2</sub> OMe
38	-CH <sub>2</sub> <sup>c</sup> Pr

20

表3. 化合物の親イオンm/z (MH)<sup>+</sup> および主要アッセイIPデータ

33: 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1

30

H - インドール - 1 - イル } ベント - 4 - エン酸メチル: m/z (ES) 433 (MH)<sup>+</sup>; IP = B評点。

【0212】

34: 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1

H - インドール - 1 - イル } - 3 - フェニルプロパン酸メチル: m/z (ES) 483 (MH)<sup>+</sup>; IP = B評点。

【0213】

35: 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1

H - インドール - 1 - イル } プタン二酸ジメチル: m/z (ES) 487 (MNa)<sup>+</sup>; IP = A評点。

40

【0214】

36: 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - シアノ - 2 - { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H - インドール - 1 - イル } プロパン酸メチル: m/z (ES) 432 (MH)<sup>+</sup>; IP = A評点。

【0215】

37: 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メトキシ - 2 - { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H - インドール - 1 - イル } プロパン酸メチル: m/z (ES) 437 (MH)<sup>+</sup>; IP = C評点。

【0216】

38: 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - シクロプロピル - 2 - { 4 - [ (メチルスル

50

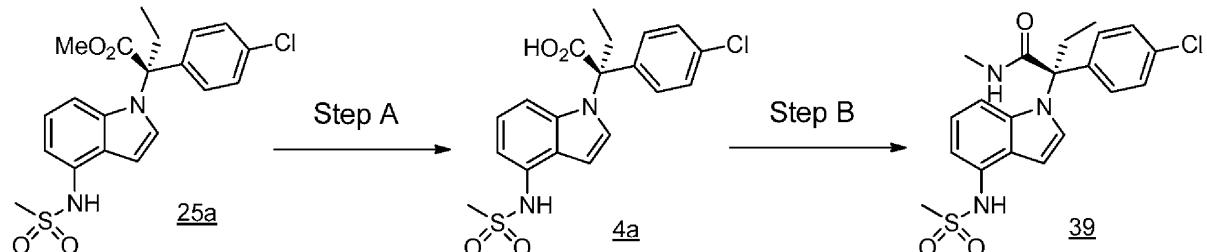
ホニル)アミノ]-1H-インドール-1-イル}プロパン酸メチル: m/z (ES) 469 (MNa)<sup>+</sup>; IP = A評点。

【0217】

実施例4

【0218】

【化39】



10

段階A: (R)-2-(4-クロロフェニル)-2-{4-[ (メチルスルホニル)アミノ]-1H-インドール-1-イル}プロパン酸(4a)の製造

325a (850mg, 2.02mmol) のジオキサン (16mL) および水 (4mL) 中溶液を攪拌し、それに水酸化リチウム (484mg, 20.2mmol) を加え、得られた混合物を加熱して70として3時間経過させた。冷却して室温とした後、反応混合物を1M HClに投入し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、脱水し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下に濃縮して標題化合物4aを得た。m/z (ES) 407 (MH)<sup>+</sup>。

20

【0219】

段階B: (R)-2-(4-クロロフェニル)-N-メチル-2-{4-[ (メチルスルホニル)アミノ]-1H-インドール-1-イル}プロパンアミド(39)の製造

4a (967mg, 2.38mmol) および4-メチルモルホリン (523μL, 4.75mmol) のDMF (12mL) 中溶液を攪拌し、それにO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (1.34g, 3.56mmol) を加えた。5分後、メチルアミン (2.0Mのメタノール中溶液3.56mL, 7.13mmol) を加え、得られた混合物を室温で攪拌した。3時間後、反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。層を分離し、有機層を水およびブラインで洗浄し、脱水し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下に濃縮した。粗残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(勾配溶離；溶離液として0%から85%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、標題化合物39を得た。m/z (ES) 420 (MH)<sup>+</sup>; IP = B評点。

30

【0220】

実施例4で上記のものと同様の手順に従って、表4に示した下記の別の化合物を製造した。

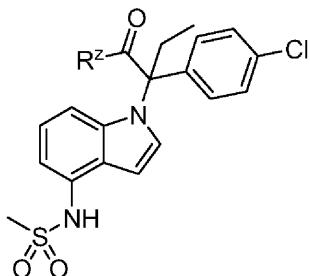
【0221】

表4

【0222】

【化40】

40



【0223】

50

【表7】

実施例4	R <sup>Z</sup>
40	-NH <sub>2</sub>
41	-NH <sup>c</sup> Pr
42	-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe
43	-NHBn
44	-NH <sup>i</sup> Pr
45	-NH <sup>t</sup> Bu
46	-NHET
47	-NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
48	-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN
49	-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> F
50	-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph
51	-NHCH <sub>2</sub> CN
52	-NHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me

10

20

30

表4. 化合物の親イオンm/z(MH)<sup>+</sup>および主要アッセイIPデータ

40 : (R) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - { 4 - [ (メチルスルホニル)アミノ] - 1H - インドール - 1 - イル } ブタンアミド : m/z (ES) 406 (MH)<sup>+</sup> ; IP = B 評点。

## 【0224】

41 : (R) - 2 - (4 - クロロフェニル) - N - シクロプロピル - 2 - { 4 - [ (メチルスルホニル)アミノ] - 1H - インドール - 1 - イル } ブタンアミド : m/z (ES) 446 (MH)<sup>+</sup> ; IP = B 評点。

## 【0225】

42 : 2 - (4 - クロロフェニル) - N - (2 - メトキシエチル) - 2 - { 4 - [ (メチルスルホニル)アミノ] - 1H - インドール - 1 - イル } ブタンアミド : m/z (ES) 464 (MH)<sup>+</sup> ; IP = C 評点。

## 【0226】

43 : (R) - N - ベンジル - 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - { 4 - [ (メチルスルホニル)アミノ] - 1H - インドール - 1 - イル } ブタンアミド : m/z (ES) 496 (MH)<sup>+</sup> ; IP = C 評点。

## 【0227】

44 : (R) - 2 - (4 - クロロフェニル) - N - (1 - メチルエチル) - 2 - { 4 - [ (メチルスルホニル)アミノ] - 1H - インドール - 1 - イル } ブタンアミド : m/z (ES) 448 (MH)<sup>+</sup> ; IP = B 評点。

40

50

## 【0228】

45 : (R) - N - tert - プチル - 2 - { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1H - インドール - 1 - イル} プタンアミド : m/z (ES) 462 (MH)<sup>+</sup>; IP = C 評点。

## 【0229】

46 : 2 - (4 - クロロフェニル) - N - エチル - 2 - { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1H - インドール - 1 - イル} プタンアミド : m/z (ES) 434 (MH)<sup>+</sup>; IP = B 評点。

## 【0230】

47 : (R) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1H - インドール - 1 - イル} - N - (2,2,2 - トリフルオロエチル) プタンアミド : m/z (ES) 488 (MH)<sup>+</sup>; IP = A 評点。 10

## 【0231】

48 : 2 - (4 - クロロフェニル) - N - (2 - シアノエチル) - 2 - { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1H - インドール - 1 - イル} プタンアミド : m/z (ES) 459 (MH)<sup>+</sup>; IP = C 評点。

## 【0232】

49 : 2 - (4 - クロロフェニル) - N - (2 - フルオロエチル) - 2 - { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1H - インドール - 1 - イル} プタンアミド : m/z (ES) 474 (MNa)<sup>+</sup>; IP = B 評点。 20

## 【0233】

50 : 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1H - インドール - 1 - イル} - N - (2 - フェニルエチル) プタンアミド : m/z (ES) 532 (MNa)<sup>+</sup>; IP = C 評点。

## 【0234】

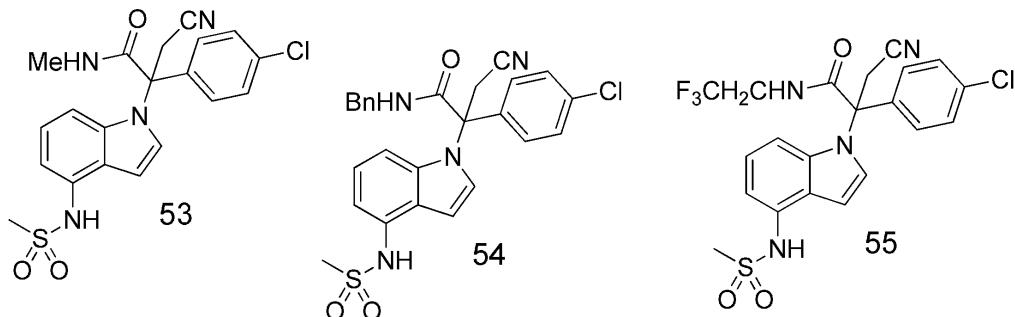
51 : 2 - (4 - クロロフェニル) - N - (シアノメチル) - 2 - { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1H - インドール - 1 - イル} プタンアミド : m/z (ES) 467 (MNa)<sup>+</sup>; IP = A 評点。

## 【0235】

52 : N - [ 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1H - インドール - 1 - イル} プタノイル] グリシン酸メチル : m/z (ES) 478 (MH)<sup>+</sup>; IP = B 評点。 30

## 【0236】

## 【化41】



53 : 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - シアノ - N - メチル - 2 - { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1H - インドール - 1 - イル} プロパンアミド : m/z (ES) 431 (MH)<sup>+</sup>; IP = B 評点。

## 【0237】

54 : N - ベンジル - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - シアノ - 2 - { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1H - インドール - 1 - イル} プロパンアミド : m/z (ES) 50

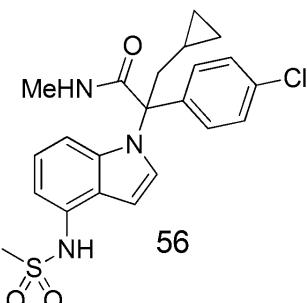
) 507 (M H) + ; I P = B 評点。

【0238】

55 : 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - シアノ - 2 - { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H - インドール - 1 - イル} - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) プロパンアミド : m / z (E S) 499 (M H) + ; I P = B 評点。

【0239】

【化42】



10

56 : 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - シクロプロピル - N - メチル - 2 - { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H - インドール - 1 - イル} プロパンアミド : m / z (E S) 468 (M Na) + ; I P = B 評点。

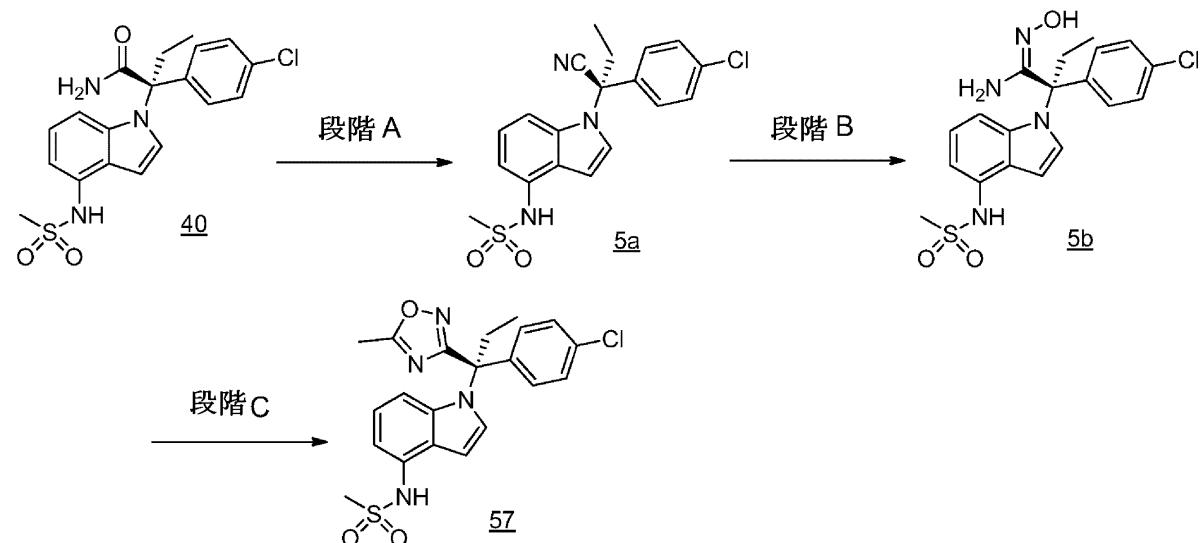
【0240】

20

実施例5

【0241】

【化43】



30

段階 A : (R) - N - { 1 - [ 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノプロピル] - 1 H - インドール - 4 - イル} メタンスルホンアミド (5a) の製造

40

40 (38.0 mg, 0.094 mmol) の D M F (0.50 mL) 中溶液を攪拌し、それに塩化シアヌル (17.3 mg, 0.094 mmol) を加え、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物をブラインに投入し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を脱水し (Na2SO4)、濾過し、減圧下に濃縮した。粗残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (勾配溶離；溶離液として 0 % から 50 % EtOAc / ヘキサン) によって精製して標題化合物 5a を得た。m / z (E S) 361 (M - CN) + ; I P = A 評点。

【0242】

段階 B : (R) - (1E) - 2 - (4 - クロロフェニル) - N - ヒドロキシ - 2 - { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] - 1 H - インドール - 1 - イル} ブタンイミドアミ

50

ド(5b)の製造

5a (30.0 mg、0.077 mmol)、ヒドロキシルアミン (50重量%水溶液 156  $\mu$ L、2.55 mmol) および炭酸カリウム (1.1 mg、7.7  $\mu$ mol) のエタノール (1.2 mL) 中混合物をマイクロ波リアクター中 120  $^{\circ}$ で 10 分間加熱した。冷却して室温とした後、反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた粗残留物を酢酸エチルと水との間で分配した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、脱水し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下に濃縮して標題化合物 5b を得た。m/z (ES) 421 (M $H$ )<sup>+</sup>。

## 【0243】

段階C: (R)-メチルN-{1-[1-(4-クロロフェニル)-1-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)プロピル]-1H-インドール-4-イル}メタンスルホンアミド (57) の製造

5b (35 mg、0.083 mmol)、酢酸 (4.8  $\mu$ L、0.083 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (29  $\mu$ L、0.166 mmol) のアセトニトリル (1.50 mL) 中混合物に、(ベンジルトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート (37 mg、0.083 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 30 秒間攪拌し、マイクロ波リアクター中にて 150  $^{\circ}$ で 20 分間加熱した。冷却して室温とした後、反応混合物を水で希釈し、混合物を YMC Pack Pro C18 固定相での分取逆相 HPLC (溶離液として C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O、調節剤として 0.05% TFA) とそれに続く精製分画の凍結乾燥によって精製して、標題化合物 57 を得た。m/z (ES) 445 (M $H$ )<sup>+</sup> ; IP = A 評点。

## 【0244】

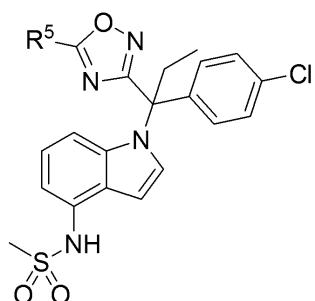
実施例 5 で上記のものと同様の手順に従って、表 5 に示した下記の別の化合物を製造した。

## 【0245】

## 表 5

## 【0246】

## 【化44】



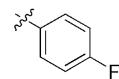
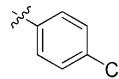
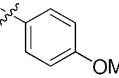
## 【0247】

10

20

30

【表 8】

実施例	R <sup>5</sup>
58	Ph
59	
60	
61	
62	cPr

10

表 5. 化合物の親イオン m/z (MH)<sup>+</sup> および主要アッセイ IP データ

58 : (R) - N - { 1 - [ 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (5 - フェニル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) プロピル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } メタ  
ンスルホンアミド : m/z (ES) 507 (MH)<sup>+</sup> ; IP = C 評点。 20

## 【0248】

59 : N - (1 - { 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [ 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ] プロピル } - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド : m/z (ES) 525 (MH)<sup>+</sup> ; IP = A 評点。

## 【0249】

60 : N - (1 - { 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [ 5 - (4 - クロロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ] プロピル } - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド : m/z (ES) 541 (MH)<sup>+</sup> ; IP = A 評点。

## 【0250】

61 : (R) - N - (1 - { 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [ 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ] プロピル } - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド : m/z (ES) 537 (MH)<sup>+</sup> ; IP = A 評点。 30

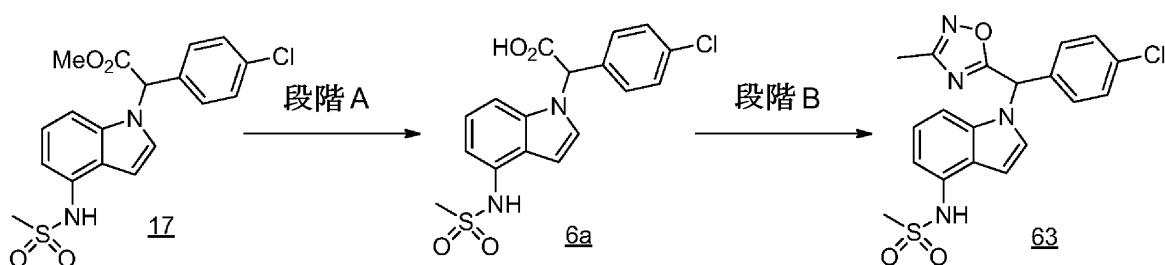
62 : (R) - N - { 1 - [ 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) プロピル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } メタンスルホンアミド : m/z (ES) 471 (MH)<sup>+</sup> ; IP = A 評点。

## 【0251】

## 実施例 6

## 【0252】

## 【化45】



段階 A : (4 - クロロフェニル) { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ ] - 1 H - イン  
ドール - 1 - イル } 酢酸 (6 a) の製造

40

50

実施例 4 段階 A で前述の手順と同様の手順に従って、化合物 6 a を化合物 1 7 から製造した。

【0253】

段階 B : N - { 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) ( 3 - フェニル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) メチル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } メタンスルホンアミド ( 63 ) の製造

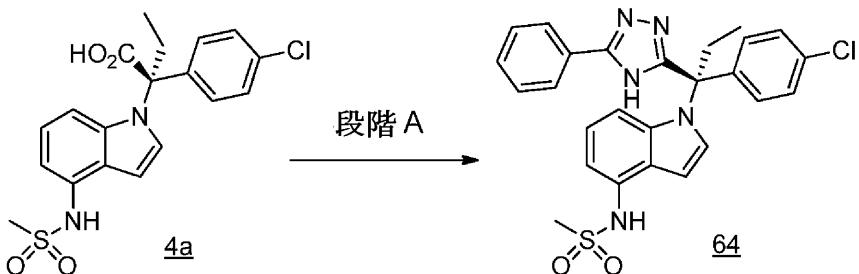
化合物 6 a ( 90 mg 、 0.24 mmol ) 、 N - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - N - エチルカルボキシイミド塩酸塩 ( 91 mg 、 0.48 mmol ) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 44 mg 、 0.29 mmol ) および N , N , - ジイソプロピルエチルアミン ( 50  $\mu$ L 、 0.29 mmol ) の DMF ( 2.4 mL ) 中溶液を攪拌し、それに N - ヒドロキシベンゼンカルボキシイミドアミド ( 49 mg 、 0.36 mmol ) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌し、その時点で、反応液を酢酸エチルと水との間で分配した。層を分離し、有機層を水およびブラインで洗浄し、  $MgSO_4$  で脱水し、濾過し、濃縮して粗油状物を得て、それをトルエン ( 2.0 mL ) に溶かした。得られた混合物を加熱して 100 として 1 時間経過させ、その時点で反応液を減圧下に濃縮し、得られた粗残留物を YMC Pack Pro C18 固定相での分取逆相 HPLC ( 溶離液として  $CH_3CN/H_2O$  、調節剤としての 0.05% TFA ) と、次に精製分画の凍結乾燥によって精製して、標題化合物 63 を得た。  $m/z$  ( ES ) 479 (  $MH^+$  ) ; IP = C 評点。

【0254】

実施例 7

【0255】

【化 4 6】



段階 A : ( R ) - N - { 1 - [ 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 3 - フェニル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル ) プロピル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } メタンスルホンアミド ( 64 ) の製造

N - ヒドロキシベンゼンカルボキシイミドアミドに代えてヨウ化 [ イミノ ( フェニル ) メチル ] ヒドラジニウムを用い、実施例 6 で提供される同様の手順に従って、化合物 6 4 を化合物 4 a から合成した。  $m/z$  ( ES ) 506 (  $MH^+$  ) ; IP = C 評点。

【0256】

実施例 7 で上記のものと同様の手順に従って、表 7 に示した下記の別の化合物を製造した。

【0257】

表 7

【0258】

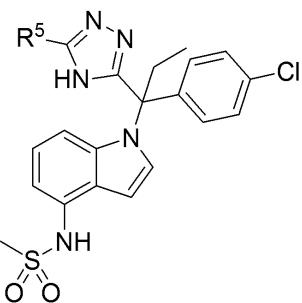
10

20

30

40

## 【化47】



10

## 【0259】

## 【表9】

実施例	R <sup>5</sup>
65	Me
66	CF <sub>3</sub>

表7. 化合物の親イオンm/z (MH)<sup>+</sup>および主要アッセイIPデータ

20

65: (R)-N-{1-[1-(4-クロロフェニル)-1-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロピル]-1H-インドール-4-イル}メタンスルホンアミド: m/z (ES) 444 (MH)<sup>+</sup>; IP = B評点。

## 【0260】

66: (R)-N-{1-[1-(4-クロロフェニル)-1-[5-(トリフルオロメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]プロピル]-1H-インドール-4-イル}メタンスルホンアミド: m/z (ES) 428 (M-CF<sub>3</sub>)<sup>+</sup>; IP = B評点。

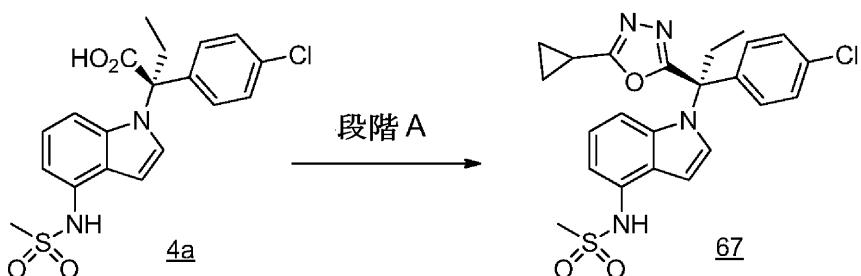
## 【0261】

## 実施例8

30

## 【0262】

## 【化48】



40

段階A: (R)-N-{1-[1-(4-クロロフェニル)-1-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]-1H-インドール-4-イル}メタンスルホンアミド(67)の製造

4a (60mg、0.147mmol)、シクロプロピルカルボン酸ヒドラジド(15.5mg、0.155mmol)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N,N-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(84mg、0.221mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(77μL、0.442mmol)のDMF(1mL)中溶液を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。層を分離し、有機層を水およびブライントで洗浄し、脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下に濃縮して粗残留物を得て、それをTHF(2mL)に

50

溶かした。

【0263】

水酸化(メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチルアンモニウム(105mg、0.442mmol)を加え、得られた混合物を60°で2時間加熱した。冷却して室温とした後、反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた粗残留物をYMC Pack Pro C18固定相での分取逆相HPLC(溶離液としてCH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O、調節剤としての0.05%TFA)と次に精製分画の凍結乾燥によって精製して、標題化合物67を得た。m/z(ES)471(MH)<sup>+</sup>; IP=B評点。

【0264】

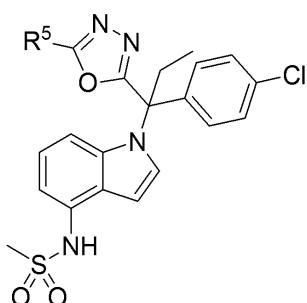
実施例8で上記のものと同様の手順に従って、表8で示した下記の別の化合物を製造した。

【0265】

表8

【0266】

【化49】



【0267】

【表10】

実施例8	R <sup>5</sup>	実施例8	R <sup>5</sup>
68	Me	72	
69	CF <sub>3</sub>	73	
70	Ph	74	
71		75	

表8. 化合物の親イオンm/z(MH)<sup>+</sup>および主要アッセイIPデータ

68: N - {1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (5 - メチル - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イル) プロピル] - 1H - インドール - 4 - イル} メタンスルホンアミド: m/z(ES)467(MNa)<sup>+</sup>; IP=B評点。

【0268】

69: N - (1 - {1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イル] プロピル} - 1H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド: m/z(ES)499(MNa)<sup>+</sup>; IP=B評点。

【0269】

10

20

30

40

50

70 : N - { 1 - [ 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 5 - フェニル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) プロピル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } メタンスルホンアミド : m / z ( E S ) 529 ( M N a ) <sup>+</sup> ; I P = C 評点。

## 【 0270 】

71 : N - ( 1 - { 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - [ 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ] プロピル } - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド : m / z ( E S ) 563 ( M N a ) <sup>+</sup> ; I P = A 評点。

## 【 0271 】

72 : N - ( 1 - { 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - [ 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ] プロピル } - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド : m / z ( E S ) 547 ( M N a ) <sup>+</sup> ; I P = B 評点。 10

## 【 0272 】

73 : N - { 1 - [ 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - { 5 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル } プロピル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } メタンスルホンアミド : m / z ( E S ) 597 ( M N a ) <sup>+</sup> ; I P = B 評点。

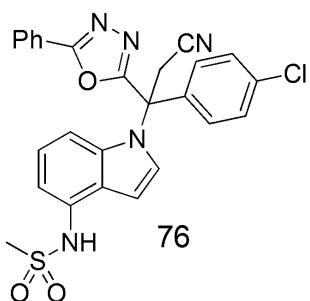
## 【 0273 】

74 : N - ( 1 - { 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - [ 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ] プロピル } - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド : m / z ( E S ) 537 ( M H ) <sup>+</sup> ; I P = B 評点。 20

75 : N - ( 1 - { 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - [ 5 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ] プロピル } - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド : m / z ( E S ) 565 ( M N a ) <sup>+</sup> ; I P = C 評点。

## 【 0274 】

## 【 化 50 】



76 : N - { 1 - [ 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - シアノ - 1 - ( 5 - フェニル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) エチル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } メタンスルホンアミド : m / z ( E S ) 540 ( M N a ) <sup>+</sup> ; I P = B 評点。 30

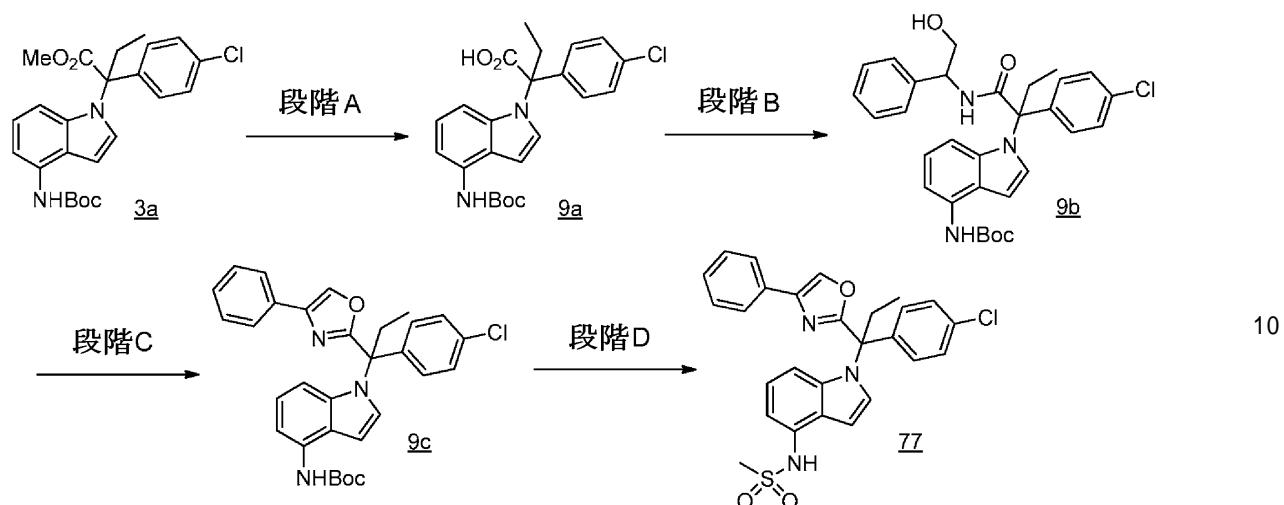
## 【 0275 】

実施例 9

## 【 0276 】

40

## 【化 5 1】



段階 A : 2 - { 4 - [ ( t e r t - プトキシカルボニル ) アミノ ] - 1 H - インドール - 1 - イル } - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) ブタン酸 ( 9 a ) の製造

化合物 3 c に代えて化合物 3 a を用い、実施例 4 段階 A に記載のものと同様の手順に従って、化合物 9 a を化合物 3 a から製造した。m / z ( E S ) 429 ( M H ) <sup>+</sup>。

## 【0277】

段階 B : t e r t - プチル { 1 - { 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - [ ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) アミノ ] - 1 - オキソブタン - 2 - イル } - 1 H - インドール - 4 - イル } カーバメート ( 9 b ) の製造

化合物 4 a に代えて化合物 9 a を用い、実施例 4 段階 B に記載のものと同様の手順に従って、化合物 9 b を化合物 9 a から製造した。m / z ( E S ) 548 ( M H ) <sup>+</sup>。

## 【0278】

段階 C : t e r t - プチル { 1 - [ 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) プロピル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } カーバメート ( 9 c ) の製造

9 b ( 40 mg、0.073 mmol ) の D C M ( 0.73 mL ) 中溶液を 0  $^{\circ}$  で攪拌し、それにデス - マーチンペルヨージナン ( 46 mg、0.109 mmol ) を加えた。2 時間後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えることで反応停止し、D C M で抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、脱水し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、濾過し、減圧下に濃縮して粗残留物を得て、それを D C M ( 1 mL ) に溶かし、トリフェニルホスフィン ( 172 mg、0.657 mmol ) と次にトリエチルアミン ( 31  $\mu$ L、0.220 mmol ) を D C M ( 1 mL ) 中のヨウ素 ( 28 mg、0.110 mmol ) に 0  $^{\circ}$  で加えておいた溶液を攪拌したものに滴下した。得られた混合物を昇温させて室温とし、1 時間後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で反応停止した。混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、脱水し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、濾過し、減圧下に濃縮して粗残留物を得て、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー ( 勾配溶離 ; 溶離液として 0 % から 50 % E t O A c / ヘキサン ) によって精製して標題化合物 9 c を得た。m / z ( E S ) 528 ( M H ) <sup>+</sup>。

## 【0279】

段階 D : N - { 1 - [ 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル ) プロピル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } メタンスルホンアミド ( 77 ) の製造

化合物 3 a に代えて化合物 9 c を用い、実施例 3 段階 B に記載の手順に従って 2 段階で、化合物 77 を化合物 9 c から製造し、実施例 3 段階 C に記載の手順に従って、生成物を化合物 77 に変換した。m / z ( E S ) 528 ( M N a ) <sup>+</sup> ; I P = C 評点。

## 【0280】

10

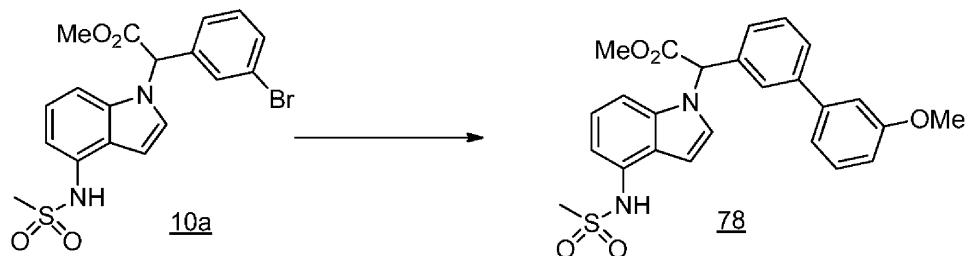
20

30

40

50

## 実施例 1 0



10

段階 A : ( 3 - プロモフェニル ) { 4 - [ ( メチルスルホニル ) アミノ ] - 1 H - インドール - 1 - イル } 酢酸メチル ( 10 a ) の製造

最初に実施例 1 に記載の手順に従って *i* - 1 *i* を 4 - ニトロインドールと反応させることで、化合物 10 a を製造した。その反応の生成物を、実施例 2 段階 A と次に実施例 2 段階 C に記載の条件下に反応させて、標題化合物 10 a を得た。m / z ( E S ) 437 ( M H ) <sup>+</sup>。

[ 0 2 8 2 ]

段階 B : 2 - ( 3 , - メトキシビフェニル - 3 - イル ) - 2 - { 4 - [ ( メチルスルホニル ) アミノ ] - 1 H - インドール - 1 - イル } 酪酸メチル ( 78 ) の製造

20

10a (50 mg, 0.114 mmol) および 3-メトキシフェニルボロン酸 (21 mg, 0.140 mmol) のジオキサン (0.6 mL) および飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (0.125 mL) 中溶液を攪拌し、それに室温で、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (17 mg, 0.24 mmol) を加えた。得られた溶液に、マイクロ波リアクターにおいて 120 で 10 分間の照射を行った。冷却して室温とした後、反応混合物を、EtOAc で溶離を行うセライト (登録商標) の短いカラムで濾過した。得られた粗油状物を、YMC Pack Pro C18 固定相 (溶離液として  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、調節剤として 0.05% TFA) での分取逆相 HPLC と、次に精製分画の凍結乾燥によって精製して標題化合物 7aを得た。m/z (ES) 465 ( $\text{M}^+$ )<sup>+</sup>; IR = C 評点。

30

[ 0 2 8 3 ]

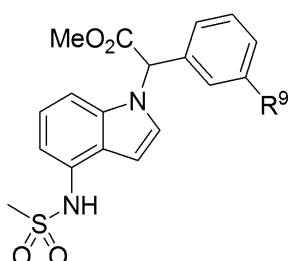
実施例10で上記のものと同様の手順に従って、表10に示した下記の別の化合物を製造した。

[ 0 2 8 4 ]

表 10

〔 0 2 8 5 〕

【化 5.3】

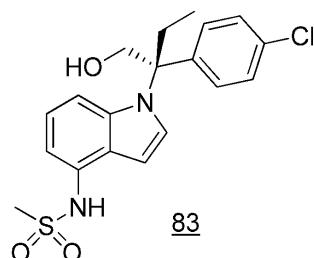


40

[ 0 2 8 6 ]



【化55】



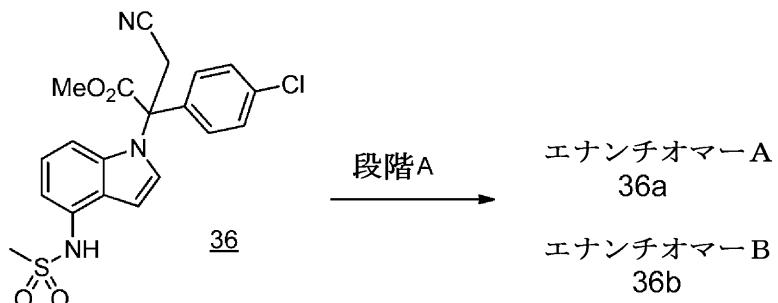
実施例11で上記のものと同様の手順に従って、化合物25aに代えて化合物25bを用いることで、化合物83を製造した。 $m/z$  (ES) 393 ( $MH^+$ )<sup>+</sup>；IP = B評点。

【0292】

実施例12

【0293】

【化56】



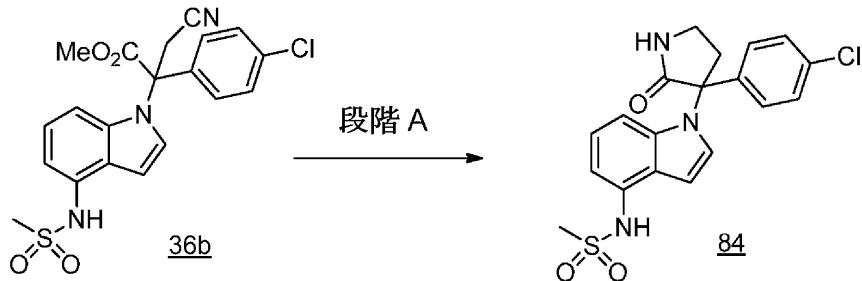
分取順相キラルHPLCを用いてエナンチオマー36aおよび36bを分離した。36のDCM/MeOH/アセトニトリル中溶液を、キラルセル(登録商標)OD-H (Chiral Technologies, Inc., Exton, Pa. から入手可能)半分取(250×30mm)HPLCカラム(カラム温度35、70mL/分で、230nmでのUV検出を用いる40%[(2:1)MeOH:アセトニトリル]/CO<sub>2</sub>で溶離)に注入した。エナンチオマーを分離し、先に溶出したエナンチオマー36aは保持時間2.33分を有し、後で溶出したエナンチオマー36bは保持時間2.93分を有し、保持時間は分析用キラルセル(登録商標)OD-H HPLCカラム(4.6×250mm、2.4mL/分、40%[(2:1)MeOH:アセトニトリル]/CO<sub>2</sub>、35)への注入から算出したものである。分離した分画を濃縮して、エナンチオマー36aおよび36bを得た。上記で引用の分離条件下で、後で溶出したエナンチオマー36bが最終生成物を製造する上で好ましい。36a:  $m/z$  (ES) 432 ( $MH^+$ )<sup>+</sup>；IP = C評点。36b:  $m/z$  (ES) 432 ( $MH^+$ )<sup>+</sup>；IP = A評点。

【0294】

実施例13

【0295】

【化57】



10

20

30

40

50

段階 A : N - { 1 - [ 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } メタンスルホンアミド ( 8 4 ) の製造

36b ( 30 mg, 0.069 mmol ) および塩化コバルト ( II ) · 6 水和物 ( 8.3 mg, 0.035 mmol ) のメタノール ( 0.35 mL ) 中溶液を攪拌し、それに、水素化ホウ素ナトリウム ( 13 mg, 0.347 mmol ) を数回に分けて加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。1M HCl を注意深く加えることで反応停止し、アセトニトリルで希釈した。得られた溶液を、YMC Pack Pro C18 固定相での分取逆相 HPLC ( 溶離液として  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  、調節剤として 0.05% TFA ) と次に精製分画の凍結乾燥によって直接精製して標題化合物 84 を得た。m/z ( ESI ) 404 (  $\text{M}^+$  )<sup>+</sup>。IP = B 評点。

10

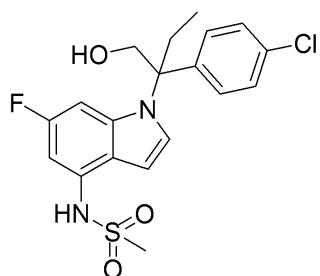
## 【0296】

実施例 14

N - ( 1 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド ( 化合物 85 )

## 【0297】

## 【化58】

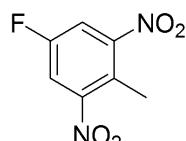


20

段階 A : 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 , 3 - ジニトロベンゼン

## 【0298】

## 【化59】



30

発煙硫酸 ( 105 mL ) を -5 から 0 で 4 - フルオロ - 1 - メチル - 2 - ニトロベンゼン ( 30 g, 0.194 mol ) に滴下し、発煙硫酸 ( 54 mL ) および発煙硝酸 ( 18 mL ) の混合物をそれに -5 から 0 で 3 時間の期間をかけて滴下した。添加完了後、反応混合物を環境温度で 3 時間攪拌した。TLC は、原料の生成物への完全な変換を示した。反応混合物を氷に投入し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を水 ( 600 mL ) 、飽和重炭酸ナトリウム ( 600 mL ) およびブライン ( 600 mL ) で洗浄した。それを無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下に濃縮して粗生成物を得て、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( PE : EA = 20 : 1 ) によって精製して標題化合物を得た。

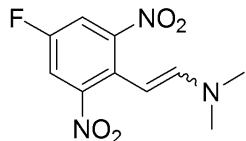
40

## 【0299】

段階 B : 2 - ( 4 - フルオロ - 2 , 6 - ジニトロフェニル ) - N , N - ジメチルエテンアミン

## 【0300】

## 【化60】



5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 , 3 - ジニトロベンゼン ( 1 5 g 、 0 . 0 7 5 m o l ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 3 0 0 m L ) 中溶液に、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール ( 8 9 g 、 0 . 7 5 m o l ) を加えた。明赤色反応混合物を 1 2 0 で 5 時間加熱し、次に減圧下に濃縮して粗生成物 1 8 g を得て、それをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。 L C / M S m / z = 2 5 6 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

## 【0301】

段階 C : 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - アミン

## 【0302】

## 【化61】



20

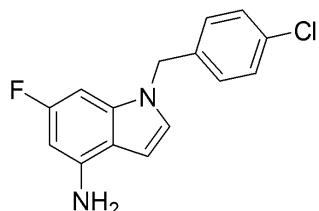
2 - ( 4 - フルオロ - 2 、 6 - ジニトロフェニル ) - N , N - ジメチルエテンアミン ( 1 8 g 、 0 . 0 7 1 m o l ) をエタノール ( 1 0 0 0 m L ) に溶かし、 1 0 % パラジウム / 炭素 ( 2 . 0 g ) を加えた。混合物を室温で終夜水素化した。混合物をセライトで濾過し、エタノールで洗浄した。濾液を合わせ、減圧下に溶媒留去した。残留物をシリカゲルフラッショクロマトグラフィー ( P E : E A = 2 : 1 ) によって精製して標題化合物を得た。 L C / M S m / z = 1 5 1 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

## 【0303】

段階 D : 1 - ( 4 - クロロベンジル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - アミン

## 【0304】

## 【化62】



30

6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - アミン ( 5 g 、 0 . 0 3 3 m o l ) 、 4 - クロロベンジルクロライド ( 5 . 5 5 g 、 0 . 0 3 5 m o l ) および水酸化ナトリウム ( 1 . 3 2 g 、 0 . 0 3 3 m o l ) の混合物を 6 0 で 3 時間加熱した。溶媒留去し、残留物を E A ( 1 5 0 m L ) および水 ( 7 0 m L ) に溶かした。水層を E A で抽出し、ブライン ( 1 0 0 m L ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルフラッショクロマトグラフィー ( P E : E A = 8 1 ) によって精製して標題化合物を得た。 L C / M S m / z = 2 7 5 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

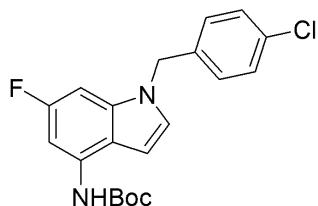
40

## 【0305】

段階 E : t e r t - ブチル 1 - ( 4 - クロロベンジル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イルカーバメート

## 【0306】

## 【化63】



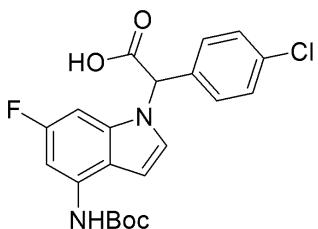
1 - ( 4 - クロロベンジル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - アミン ( 7 g、0 . 0 2 6 m o l ) およびジ - t e r t - ブチルジカルボネート ( 1 1 g、0 . 0 5 1 m o l ) の t - ブチルアルコール ( 1 0 0 m L ) 中混合物を 5 0 ° で 1 6 時間加熱した。溶媒留去し、固体を濾過し、P E で洗浄して標題化合物を得た。L C / M S m / z = 3 7 5 . 1 [ M + H ] + 。 10

## 【0307】

段階F : 2 - ( 4 - ( t e r t - プトキシカルボニルアミノ ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) 酢酸

## 【0308】

## 【化64】



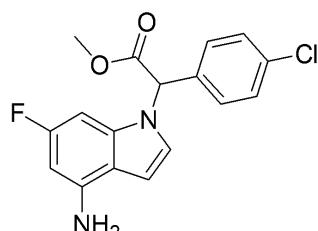
t e r t - ブチル 1 - ( 4 - クロロベンジル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イルカーバメート ( 8 g、0 . 0 2 1 m o l ) の T H F ( 3 0 0 m L ) 中混合物に、B u L i ( 2 . 5 M、3 4 m L、0 . 0 8 4 m o l ) を - 7 8 ° で滴下し、混合物を - 7 8 ° でさらに 3 0 分間攪拌した。過剰のドライアイスを加え、溶液を徐々に昇温させて室温とした。得られた混合物を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液との間で分配した。水層を E A で抽出し、ブライン ( 1 0 0 m L ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮して標題化合物を得た ( 8 g、収率 8 9 % )。L C / M S m / z = 3 6 3 . 1 [ M - t B u + H ] + 。 20

## 【0309】

段階G : 2 - ( 4 - アミノ - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) 酢酸メチル

## 【0310】

## 【化65】



2 - ( 4 - ( t e r t - プトキシカルボニルアミノ ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) 酢酸 ( 8 g、0 . 0 1 9 m o l ) のメタノール ( 1 0 0 m L ) 中溶液に硫酸 ( 1 m L ) を加え。混合物を 5 0 ° で 2 時間攪拌した。得られた混合物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。水層を E A で抽出し、ブライン ( 1 0 0 m L ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮 40

50

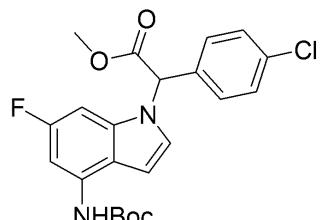
して粗標題化合物を得て(5.7g)、それをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。LC/MS m/z = 333.1 [M + H]<sup>+</sup>。

【0311】

段階H: 2 - (4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - 2 - (4 - クロロフェニル) 酢酸メチル

【0312】

【化66】



10

2 - (4 - アミノ - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - 2 - (4 - クロロフェニル) 酢酸メチル(5.7g、0.017mol)およびジ - tert - ブチルジカーボネート(7.4g、0.034mol)のtert - ブチルアルコール(80mL)中混合物を50℃で10時間加熱した。溶媒留去し、残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(PE : EA = 8 : 1)によって精製して標題化合物を得た。LC/MS m/z = 377.1 [M - <sup>t</sup>Bu + H]<sup>+</sup>。

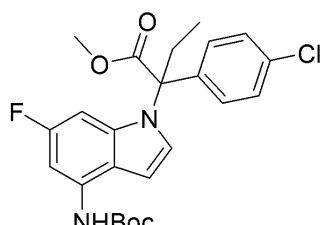
20

【0313】

段階I: 2 - (4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - 2 - (4 - クロロフェニル) 酢酸メチル

【0314】

【化67】



30

2 - (4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - 2 - (4 - クロロフェニル) 酢酸メチル(4.32g、0.010mol)のTHF(80mL)およびHMPA(20mL)中溶液を-78℃で搅拌しながら、それにLiHMDS(20mL、0.020mol)を滴下した。得られた混合物を-78℃でさらに1時間搅拌した。ヨードエタン(2.3g、0.015mol)を上記の溶液に加えた。反応混合物を昇温させて-20℃とし、20分間搅拌した。混合物を飽和塩化アンモニウムで反応停止し、で抽出しEA、で洗浄しブラインおよび脱水し硫酸ナトリウム、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(PE : EA = 8 : 1)によって精製して、標題化合物を得た。LC/MS m/z = 405.1 [M - <sup>t</sup>Bu + H]<sup>+</sup>。

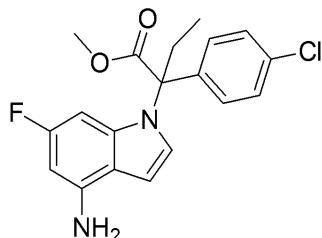
40

【0315】

段階J: 2 - (4 - アミノ - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - 2 - (4 - クロロフェニル) 酢酸メチル

【0316】

## 【化68】



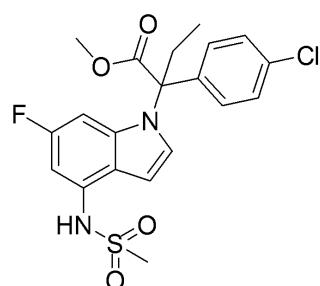
2 - ( 4 - ( t e r t - プトキシカルボニルアミノ ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) 酯酸メチル ( 0 . 9 2 g 、 2 m m o l ) の D C M ( 1 0 m L ) 中溶液を攪拌し、それに 0 でトリフルオロ酢酸 ( 4 m L ) を急速に滴下した。1時間後、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を注意深く加えることで反応停止し、次にエーテルによる抽出を行った。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して標題化合物を得た。 L C / M S m / z = 361 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

## 【0317】

段階 K : 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - ( メチルスルホニアミド ) - 1 H - インドール - 1 - イル ) 酯酸メチル

## 【0318】

## 【化69】



2 - ( 4 - アミノ - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) 酯酸メチル ( 0 . 6 g 、 1 . 7 m m o l ) および 4 - メチルモルホリン ( 0 . 2 5 g 、 2 . 5 m m o l ) の D C M ( 8 m L ) 中溶液を 0 で攪拌し、それにメタンスルホニルクロライド ( 0 . 2 3 g 、 2 m m o l ) を加えた。30分後、追加量のメタンスルホニルクロライド ( 0 . 1 g 、 1 m m o l ) を加えた。1時間後、反応混合物を D C M と飽和塩化アンモニウム水溶液との間で分配した。層を分離し、水層を D C M で抽出した。合わせた有機層をブラインドで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー ( P E : E A = 2 : 1 ) によって精製して標題化合物を得た。 L C / M S m / z = 439 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

## 【0319】

段階 L : N - ( 1 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホニアミド ( 化合物 8 5 )

2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - ( メチルスルホニアミド ) - 1 H - インドール - 1 - イル ) 酯酸メチル ( 0 . 5 g 、 1 . 1 4 m m o l ) の T H F ( 5 m L ) 中溶液に、水素化リチウムアルミニウム溶液 ( 1 . 4 m L 、 1 M T H F 中溶液 ) を - 7 8 で滴下した。反応混合物を 0 . 5 時間で - 7 8 で攪拌した。 T L C および L C M S で反応終了をモニタリングし、氷浴にて 3 M H C l 溶液を注意深く反応液に加えて、pH = 2 から 3 に調節した。有機層を分離し、水層を E A で抽出した。合わせた有機層をブラインドで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。得られた混合物を濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー ( P E : E A = 2 : 1 ) によって精製して標題化合物を得た。 L C / M S m / z = 411 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

10

20

40

50

## 【0320】

段階Jで2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-2-(4-クロロフェニル)酪酸エステルに代えて2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1H-インドール-1-イル)-2-(4-クロロフェニル)酪酸メチル、2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1H-インドール-1-イル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)酪酸メチル、2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1H-インダゾール-1-イル)-2-(4-クロロフェニル)酪酸メチル、2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1H-インダゾール-1-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)酪酸メチルを用いた以外は、実施例14に記載の手順を用いて、表11の化合物86から89をそれぞれ製造した。 10

## 【0321】

原料として実施例3段階Dにおけるエナンチオマーを用いて、化合物86を得た。

## 【0322】

下記のキラル分離条件によって、化合物88を得た。

## 【0323】

カラム：AS-H

移動相：1.0mL/分でA：ヘキサン、B：EtOH(0.1%DEA)、A:B=70:30

カラム温度：40.2。

## 【0324】

【表 1 2】

表 1 1

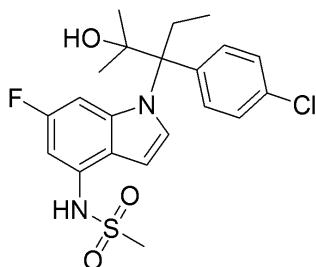
化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>	
85	B		N - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	411.1	10
86	A		N - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド (エナンチオマー)	393.1	20
87	B		N - (1 - (2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	427.1	
88	A		N - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) メタンスルホンアミド (エナンチオマー A、保持時間 = 9.17 分)	394.1	30
89	B		N - (1 - (1 - ヒドロキシ - (2 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)フェニル)ブタン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	428.1	40

## 実施例 1 5

N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルベンタン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド (化合物 90)

【0325】

【化70】

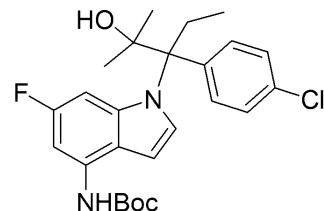


段階 A : tert - プチル 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルペンタン - 3 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イルカーバメート

10

【0326】

【化71】



20

実施例 14 段階 I に記載の 2 - ( 4 - ( tert - プトキシカルボニルアミノ ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) 酪酸メチル ( 1 . 0 g、2 . 17 mmol ) のエーテル ( 5 mL ) 中溶液に、CH<sub>3</sub>Li ( 7 . 2 mL、21 . 7 mmol、3 . 0 M エーテル中溶液 ) を 0°で滴下し、30 分間攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物を分取 TLC ( 溶離液 : 酢酸エチル / 石油エーテル = 4 : 1 ) によって精製して標題化合物を得た。LC / MS m / z = 461 . 2 [ M + H ]<sup>+</sup>。

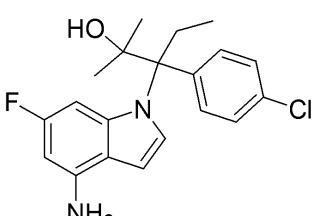
【0327】

段階 B : 3 - ( 4 - アミノ - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル ) - 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - メチルペンタン - 2 - オール

30

【0328】

【化72】



40

tert - プチル 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルペンタン - 3 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イルカーバメート ( 250 mg、0 . 543 mmol ) および TFA / DCM ( 体積比 = 1 / 4、10 mL ) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒除去後、残留物を酢酸エチル ( 20 mL ) に溶かし、飽和重炭酸ナトリウム溶液で pH 値を 9 から 10 に調節し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。有機溶媒を除去後、粗化合物を得て、それを精製しなかった。LC / MS m / z = 361 . 2 [ M + H ]<sup>+</sup>。

【0329】

段階 C : N - ( 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルペンタン - 3 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド

50

(化合物 9 0 )

化合物 3 - (4 - アミノ - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メチルペンタン - 2 - オール (176 mg, 0.489 mmol) および NMM (145 mg, 1.467 mmol) の DCM (10.0 mL) 中混合物に、メタンスルホニルクロライド (112 mg, 0.978 mmol) を滴下した。次に、混合物を室温で終夜攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液で反応停止し、酢酸エチル (5.0 mL) で抽出した。有機層をブライインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物を分取 TLC (溶離液：酢酸エチル / 石油 = 4 : 1) によって精製して標題化合物を得た。LC / M S m / z = 438.9 [M + H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) 8.02 (s, 1H)、7.57 - 7.25 (m, 4H)、6.86 (dd, J = 10.9, 2.1 Hz, 1H)、6.74 (d, J = 3.6 Hz, 1H)、5.85 (d, J = 11.1 Hz, 1H)、3.00 (s, 3H)、2.84 - 2.73 (m, 1H)、2.61 - 2.47 (m, 1H)、1.31 (s, 3H)、1.27 (s, 3H)、0.64 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。<sup>10</sup>

## 【0330】

段階 A で 2 - (4 - (tert - プトキシカルボニルアミノ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - 2 - (4 - クロロフェニル) 酯酸エステルに代えて 2 - (4 - (tert - プトキシカルボニルアミノ) - 1 H - インドール - 1 - イル) - 2 - (4 - クロロフェニル) 酯酸メチル、2 - (4 - (tert - プトキシカルボニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - (4 - クロロフェニル) 酯酸メチル、2 - (4 - (tert - プトキシカルボニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) 酯酸メチルを用いた以外は、実施例 15 に記載の手順を用いて、表 12 の 91 から 93 の化合物をそれぞれ製造した。やはり段階 C でメタンスルホニルクロライドに代えてメチルスルファモイルクロライド、ジメチルスルファモイルクロライドを用いた以外は、実施例 15 に記載の手順を用いて、表 12 の化合物 94 および 95 をそれぞれ製造した。<sup>20</sup>

## 【0331】

下記のキラル分離条件によって化合物 90 を得た。

## 【0332】

カラム : AS - H ;

移動相 : A : CO<sub>2</sub>、B : MeOH (0.1% D E A)、3.0 mL / 分で A : B = 70 : 30；<sup>30</sup>

カラム温度 : 40°。

## 【0333】

下記のキラル分離条件によって化合物 91 を得た。

## 【0334】

カラム : OJ - H ;

移動相 : A : n - ヘキサン、B : EtOH (0.1% D E A)、1.0 mL / 分で A : B = 70 : 30；<sup>40</sup>

カラム温度 : 40°。

## 【0335】

下記のキラル分離条件によって化合物 92 を得た。

## 【0336】

カラム : OJ - H ;

移動相 : A : n - ヘキサン、B : MeOH (0.1% D E A)、3.0 mL / 分で A : B = 70 : 30；<sup>40</sup>

カラム温度 : 37.7°。

## 【0337】

下記のキラル分離条件によって化合物 93 を得た。

【0338】<sup>50</sup>

カラム: A S - H;

移動相: A: CO<sub>2</sub>、B: MeOH、3.0 mL/分で A:B = 70:30;

カラム温度: 38.1°。

## 【0339】

原料としてエナンチオマーA中間体(実施例18段階D)を用いて、化合物94および95を得た。

## 【0340】

## 【表13】

表12

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>
90	A		N-(1-(3-(4-chlorophenyl)-2-hydroxy-2-methylpentyl)-4-(4-chlorophenyl)-1H-indol-2-yl)methyl sulfone (エナンチオマーB、保持時間=3.11分)	438.9
91	A		N-(1-(3-(4-chlorophenyl)-2-hydroxy-2-methylpentyl)-1H-indol-2-yl)methyl sulfone (エナンチオマーA、保持時間=9.61分)	421.1
92	A		N-(1-(3-(4-chlorophenyl)-2-hydroxy-2-methylpentyl)-1H-indol-2-yl)methyl sulfone (エナンチオマーA、保持時間=2.2分)	422.1
93	A		N-(1-(3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-hydroxy-2-methylpentyl)-1H-indol-2-yl)methyl sulfone (エナンチオマーA、保持時間=1.87分)	456.1
94	A		1-(1-(3-(4-chlorophenyl)-2-hydroxy-2-methylpentyl)-1H-indol-2-yl)methyl carbamate (エナンチオマー)	437.1

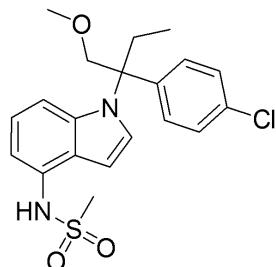
化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>	
95	B		3-(1-(3-(4-chlorophenyl)-2-hydroxypropyl)-4-(4-chlorophenyl)-2-methylpentan-3-yl)-1,1-dimethylsulfur urea (enantiomer)	451.1	10

実施例 1 6

N-(1-(2-(4-クロロフェニル)-1-メトキシブタン-2-イル)-1H-インドール-4-イル)メタンスルホンアミド

【0341】

【化73】

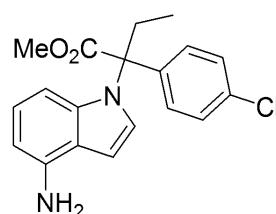


20

段階 A : 2-(4-アミノ-1H-インドール-1-イル)-2-(4-クロロフェニル)酪酸メチル

【0342】

【化74】



30

実施例 3 段階 A に記載の 2-(4-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-1H-インドール-1-イル)-2-(4-クロロフェニル)酪酸メチル (500mg) の 4 N

HCl / MeOH (10mL) 中混合物を室温で 1 時間攪拌した。次に、溶媒を除去した。残留物を EA (30mL) に溶かし、pH 値を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で 9 から 10 に調節した。有機層を水 (10mL)、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、標題生成物を淡褐色固体として得た。LC / MS m/z = 343.2 [M + H]<sup>+</sup>。

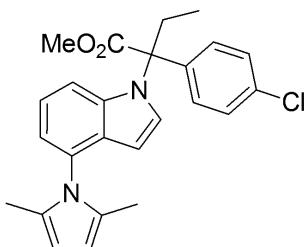
【0343】

段階 B : 2-(4-クロロフェニル)-2-(4-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-1H-インドール-1-イル)酪酸メチル

【0344】

40

【化 7 5】



2 - ( 4 - アミノ - 1 H - インドール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) 酪酸メチル ( 140 mg ) 、ヘキサン - 2 , 5 - ジオン ( 166 mg ) および 4 - メチルベンゼンスルホン酸 ( 3 mg ) のトルエン ( 5 mL ) 中混合物を還流下に 30 分間攪拌した。濃縮し、残留物をシリカゲルカラムでのクロマトグラフィー ( 5 % から 15 % 酢酸エチル / ヘキサン ) によって精製して、標題化合物を黄色固体として得た。 L C / M S m / z = 421.2 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

( 0 3 4 5 )

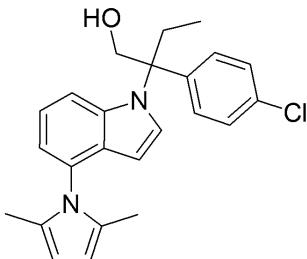
段階 C : 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - イル ) プタン - 1 - オール

〔 0 3 4 6 〕

【化 7 6 】

10

20



$\text{LiBH}_4$  (22 mg) の THF (3 mL) 中懸濁液に、MeOH (32 mg, 5.4 mmol) および 2-(4-クロロフェニル)-2-(4-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-1H-インドール-1-イル) 酪酸メチル (105 mg) の THF (3 mL) 中溶液を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶液を飽和塩化アンモニウム溶液で反応停止し、酢酸エチル (20 mL) で抽出した。有機層をブラインド洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒留去した。残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィー (25 % から 35 % 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を淡黄色固体を得た。LC / MS m/z = 393.2 [M + H]<sup>+</sup>。

〔 0 3 4 7 〕

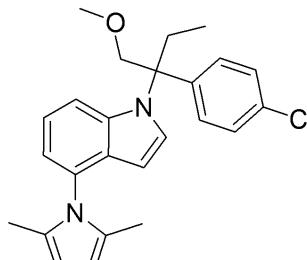
段階 D : 1 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - メトキシブタン - 2 - イル ) - 4 - ( 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル 9 - 1 H - インドール

【 0 3 4 8 】

【化 7 7 】

30

40



2 - ( 4 - クロロフエニル ) - 2 - ( 4 - ( 2 - 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 -

50

イル) - 1 H - インドール - 1 - イル) ブタン - 1 - オール (89 mg) の脱水 D M F (3 mL) 中溶液を、0 で 30 分間 N a H (オイル中 60% 品、18 mg) によって処理し、ヨードメタン (97 mg) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶液を飽和塩化アンモニウム溶液で反応停止し、酢酸エチル (25 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒留去して、標題化合物を白色固体として得た。L C / M S m / z = 407.1 [M + H]<sup>+</sup>。

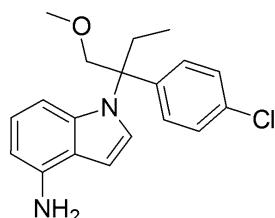
## 【0349】

段階 E : 1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メトキシブタン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 4 - アミン

## 【0350】

## 【化78】

10



1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メトキシブタン - 2 - イル) - 4 - (2,5 -ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 1 H - インドール (70 mg) のエタノール / H<sub>2</sub>O (3 mL / 1 mL) 中混合物に N H<sub>2</sub> O H - H C l (178 mg) およびトリエチルアミン (87 mg) を加え、反応混合物を油浴で 18 時間還流し、冷却して室温とし、濃縮し、酢酸エチル (30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム (20% から 40% 酢酸エチル / ヘキサン) を用いて精製して、標題化合物を褐色固体として得た。L C / M S m / z = 329.1 [M + H]<sup>+</sup>。

20

## 【0351】

段階 F : N - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メトキシブタン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド

1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メトキシブタン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 4 - アミン (30 mg) および 4 - メチルモルホリン (46 mg) の D C M (3 mL) 中混合物にメタンスルホニルクロライド (16 mg) を滴下した。次に、混合物を室温で終夜攪拌した。溶液を飽和塩化アンモニウム溶液で反応停止し、酢酸エチル (20 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒留去した。残留物を、シリカゲルでのクロマトグラフィー (20% から 30% 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製して標題化合物を白色固体として得た。L C / M S m / z = 407.1 [M + H]<sup>+</sup>。

30

## 【0352】

段階 A で 2 - (4 - (tert - プトキシカルボニルアミノ) - 1 H - インドール - 1 - イル) - 2 - (4 - クロロフェニル) 酪酸メチルに代えて 2 - (4 - (tert - プトキシカルボニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - (4 - クロロフェニル) 酪酸メチルを用いた以外は、実施例 13 に記載の手順を用い、表 13 の化合物 97 を製造した。

40

## 【0353】

化合物 96 および化合物 97 を、下記のキラル分離条件によって得た。

## 【0354】

カラム : O Z - H ;

移動相 : A : C O<sub>2</sub>、B : M e O H (0.1% D E A)、3.0 mL / 分で A : B = 7 0 : 30 ;

カラム温度 : 40.2 °C

50

【0355】

【表14】

表13

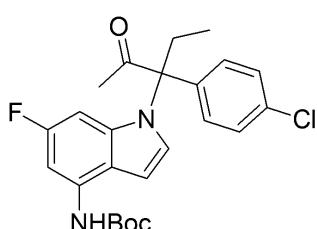
化合物番号	IP評点	構造	IUPAC名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>
96	A		N - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メトキシブタノ - 2 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド (エナンチオマーA、保持時間 = 2.36分)	407.1
97	A		N - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メトキシブタノ - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) メタンスルホンアミド (エナンチオマーA、保持時間 = 3.24分)	408.1

## 実施例17

N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - オキソペンタン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド (化合物98)  
段階A : t e r t - ブチル1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - オキソペンタン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イルカーバメート

【0356】

【化79】



実施例15段階Aで両方の生成物 t e r t - ブチル1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - オキソペンタン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イルカーバメートおよび t e r t - ブチル1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルペンタン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イルカーバメートを得た。

【0357】

段階B : 3 - (4 - アミノ - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - 3 - (4 - クロロフェニル) ペンタン - 2 - オン

【0358】

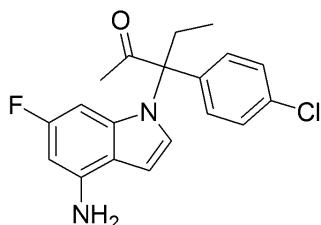
10

20

30

40

## 【化 8 0】



tert - ブチル 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルペ  
ンタン - 3 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イルカーバメートに代えて 10  
tert - ブチル 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - オキソペンタン - 3 - イル )  
- 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イルカーバメートを用いた以外は実施例 15 段  
階 B の製造について記載の同じ手順を用いて、標題化合物を得た。 L C / M S m / z = 3  
45.2 [ M + H ] + 。

## 【0359】

段階 C : N - ( 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - オキソペンタン - 3 - イル )  
- 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホニアミド ( 化合物 98 )  
3 - ( 4 - アミノ - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル ) - 3 - ( 4 - クロロ  
フェニル ) - 2 - メチルペンタン - 2 - オールに代えて 3 - ( 4 - アミノ - 6 - フルオロ  
- 1 H - インドール - 1 - イル ) - 3 - ( 4 - クロロフェニル ) ペンタン - 2 - オンを用 20  
いた以外は実施例 15 段階 C の製造について記載の同じ手順を用いて、標題化合物を得た。  
L C / M S m / z = 423.2 [ M + H ] + 。

## 【0360】

段階 A で 2 - ( 4 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 6 - フルオロ - 1 H -  
インドール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) 酯酸エステルに代えて 2 - ( 4 -  
( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 1 H - インドール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 -  
クロロフェニル ) 酯酸メチル、 2 - ( 4 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 1  
H - インダゾール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) 酯酸メチル、 2 - ( 4 -  
( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 1 H - インドール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 -  
( トリフルオロメチル ) フェニル ) 酯酸メチル、 2 - ( 4 - ( tert - ブトキシカルボニ  
ルアミノ ) - 1 H - インダゾール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェ 30  
ニル ) 酯酸メチルを用いた以外は実施例 17 に記載の手順を用いて、表 14 の化合物 99  
から 104 をそれぞれ製造した。やはり、段階 C でメタンスルホニルクロライドに代えて  
メチルスルファモイルクロライドを用いた以外は実施例 17 に記載の手順を用い、表 14  
の化合物 105 を製造した。

## 【0361】

化合物 100 および化合物 101 を、下記のキラル分離条件によって得た。

## 【0362】

カラム : O J - H ;

移動相 : A : ヘキサン、 B : M e O H 、 3.0 m L / 分で A : B = 60 : 40 ; 40

カラム温度 : 40.7 。

## 【0363】

化合物 102 および化合物 103 を、下記のキラル分離条件によって得た。

## 【0364】

カラム : A D - H ;

移動相 : A : C O 2 、 B : M e O H 、 3.0 m L / 分で A : B = 85 : 15 ;

カラム温度 : 41.3 。

## 【0365】

化合物 104 を下記のキラル分離条件によって得た。

## 【0366】

カラム: O J - H;

移動相: A: CO<sub>2</sub>、B: MeOH (0.1% D E A)、3.0 mL/分で A: B = 70:30;

カラム温度: 39.9°。

【0367】

原料として実施例18段階DにおけるエナンチオマーAを用いて化合物105を得た。

【0368】

【表15】

表14

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>
98	A		N-(1-(3-(4-クロロフェニル)-2-オキソペニタン-3-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-4-イル)メタンスルホンアミド	423.1
99	A		N-(1-(3-(4-クロロフェニル)-2-オキソペニタン-3-イル)-1H-インドール-4-イル)メタンスルホンアミド	405.1
100	A		N-(1-(3-(4-クロロフェニル)-2-オキソペニタン-3-イル)-1H-インドール-4-イル)メタンスルホンアミド(エナンチオマーA、保持時間=2.85分)	406.1
101	B		N-(1-(3-(4-クロロフェニル)-2-オキソペニタン-3-イル)-1H-インダゾール-4-イル)メタンスルホンアミド(エナンチオマーB、保持時間=3.79分)	406.1
102	B		N-(1-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ペニタン-3-イル)-1H-インドール-4-イル)メタンスルホンアミド(エナンチオマーA、保持時間=3.74分)	439.1

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>
103	B		N-(1-(2-oxo-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pentan-3-yl)-1H-indazol-3-yl)sulfamoyl methyl ketone (エナンチオマーB、保持時間=4.69分)	439.1
104	B		N-(1-(2-oxo-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pentan-3-yl)-1H-indazol-3-yl)sulfamoyl methyl ketone (エナンチオマーA、保持時間=1.81分)	440.1
105	A		1-(1-(3-(4-chlorophenyl)-2-oxo-3-(4-(4-chlorophenyl)butyl)propan-2-yl)-1H-indazol-3-yl)sulfamoyl methyl ketone (エナンチオマー)	421.1

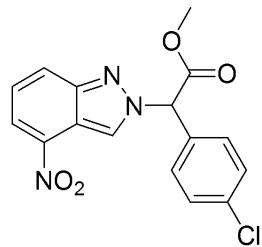
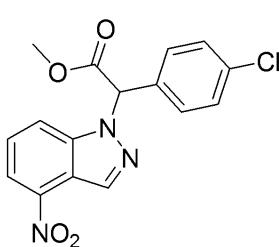
実施例 18

N - { 1 - [ 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシペンタン - 3 - イル ] - 1  
H - インダゾール - 4 - イルメタンスルホンアミド ( 化合物 106 ) }

段階 A : 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ニトロ - 1H - インダゾール - 1 -  
イル ) 酢酸メチルおよび 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ニトロ - 2H - インダ  
ゾール - 2 - イル ) 酢酸メチルの混合物

**【0369】**

**【化81】**



ボトルフラスコに  $\text{CH}_3\text{CN}$  (500 mL) 中の  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (85 g, 613 mmol) を入れ、次に 4 - ニトロ - 1H - インダゾール (50 g, 307 mmol) の  $\text{CH}_3\text{CN}$  (500 mL) 中溶液を加えた。溶液を 30 分間攪拌した後、実施例 1 段階 A に記載の 2 - プロモ - 2 - (4 - クロロフェニル) 酢酸メチル (100 g, 379 mmol) の  $\text{CH}_3\text{CN}$  (250 mL) 中溶液を室温で滴下した。混合物を終夜攪拌し、次にセライト層で濾過した。濾液を濃縮し、残留物 (黒色油状物) を凍結させて固体を得た。エーテル (150 mL) を加え、混合物を 15 分間攪拌した。次に、それを濾過し、固体を PE (100 mL) で洗浄した。粗標題化合物 (39 g, 37%) を次の段階で直接用いた。

10

20

30

40

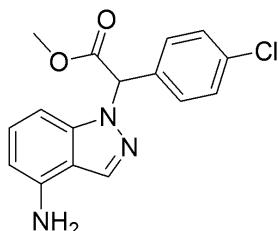
50

【0370】

段階 B : 2 - ( 4 - アミノ - 1 H - インダゾール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) 酢酸メチル

【0371】

【化82】



10

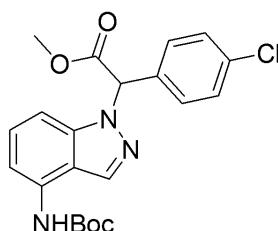
段階 A からの生成物の混合物 ( 39 g、113 mmol ) をエタノール ( 400 mL ) に溶かし、10% 白金 / 炭素 ( 4.0 g ) を加えた。混合物を室温で 2 日間水素化した。混合物をセライトで濾過し、エタノールで洗浄した。濾液を合わせ、減圧下に溶媒留去した。粗生成物 ( 22 g、62% ) を次の段階で直接用いた。LC/MS m/z = 316.1 [M + H]<sup>+</sup>。

【0372】

段階 C : 2 - ( 4 - ( tert - プトキシカルボニルアミノ ) - 1 H - インダゾール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) 酢酸メチル

【0373】

【化83】



30

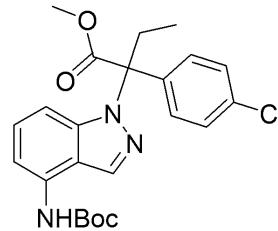
段階 B からの化合物 ( 22 g、70 mmol ) および ( Boc )<sub>2</sub>O ( 30 g、140 mmol ) をジオキサン ( 260 mL ) に溶かした。次に飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 ( 50 mL ) を 0° で混合物に加えた。混合物を室温で 2 日間攪拌した。次に、溶媒を減圧下に除去し、残留物を EtOAc ( 500 mL ) に溶かし、H<sub>2</sub>O ( 100 mL ) 、ブライン ( 100 mL ) で洗浄した。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濃縮し、残留物をシリカゲルカラム ( PE : EA = 20 : 1 から 8 : 1 ) によって精製して標題化合物を得た ( 23 g、80% )。LC/MS m/z = 416.1 [M + H]<sup>+</sup>。

【0374】

段階 D : 2 - ( 4 - ( tert - プトキシカルボニルアミノ ) - 1 H - インダゾール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) 酢酸メチル

【0375】

【化84】



40

段階 C からの化合物 ( 1 g、2.4 mmol ) および EtI ( 42 mg、2.6 mmol )

50

1) を脱水DMF (10mL) に溶かした。次に、NaH (144mg、3.6mmol、60%) を混合物に0でゆっくり加えた。30分後、反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl (10mL) によって反応停止し、EAで抽出し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (PE : EA = 20 : 1 から 5 : 1) によって精製して標題化合物を得た (0.608g、57%)。LC/MS m/z = 444.1 [M + H]<sup>+</sup>。SFCキラル分離によって2種類のエナンチオマーを分離した。

## 【0376】

エナンチオマーAおよびエナンチオマーBを、下記のキラル分離条件によって得た。

## 【0377】

カラム : AD - H ;

10

移動相 : A : CO<sub>2</sub>、B : MeOH、1.0mL/分でA : B = 80 : 20 ;

カラム温度 : 38.3 ;

エナンチオマーA、保持時間 = 3.71分、エナンチオマーB、保持時間 = 4.73分

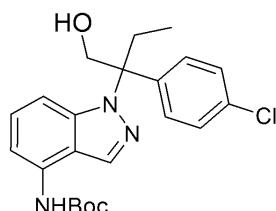
。

## 【0378】

段階E : t e r t - プチル1 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ] - 1H - インダゾール - 4 - イルカーバメート

## 【0379】

## 【化85】



20

2 - [ 4 - ( t e r t - プトキシカルボニルアミノ ) - 1H - インダゾール - 1 - イル ] - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) 酯酸メチル ( 3.5g、7.90mmol ) の THF ( 140mL ) 中溶液に0でLiBH<sub>4</sub> ( 0.7g、31.6mmol ) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。次に、それを飽和NH<sub>4</sub>Cl ( 200mL ) で注意深く反応停止し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 80mL ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して所望の生成物を得た。LC/MS m/z = 416.3 [M + H]<sup>+</sup>。

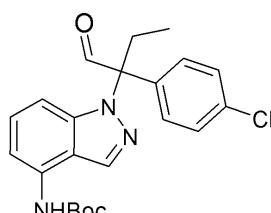
30

## 【0380】

段階F : t e r t - プチル1 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル1 - 1H - インダゾール - 4 - イルカーバメート

## 【0381】

## 【化86】



40

デス - マーチンペルヨージナン ( 8.12g、19.15mmol ) のDCM ( 90mL ) 中溶液に0で、tert - プチル1 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ] - 1H - インダゾール - 4 - イルカーバメート ( 3.18g、7.67mmol ) のDCM ( 20mL ) 中溶液を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。次に、それを濾過し、濾液を減圧下に濃縮して粗生成物を得た。生成物を、カラムクロ

50

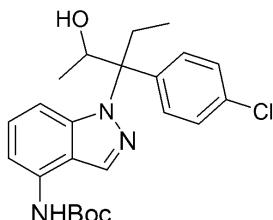
マトグラフィー（0%から10%EtOAc/ヘキサン）を介して精製して所望の生成物を得た。

【0382】

段階G: tert-ブチル1-[3-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシペンタン-3-イル]-1H-インダゾール-4-イルカーバメート

【0383】

【化87】



10

tert-ブチル1-[2-(4-クロロフェニル)-1-オキソブタン-2-イル]-1H-インダゾール-4-イルカーバメート(2.50g, 6.05mmol)の脱水THF(50mL)中溶液に0でメチルマグネシウムプロマイド(2.5Mエーテル中溶液、7.3mL, 18.15mmol)を加えた。混合物を0でさらに30分間攪拌し、次に飽和NH<sub>4</sub>Cl(100mL)を加え、混合物をEAで抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して所望の生成物を得た。

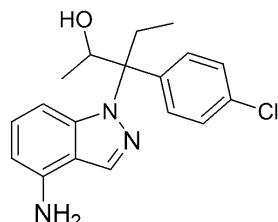
20

【0384】

段階H: 3-(4-アミノ-1H-インダゾール-1-イル)-3-(4-クロロフェニル)ペンタン-2-オール

【0385】

【化88】



30

段階Bでtert-ブチル1-[3-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルペンタン-3-イル]-6-フルオロ-1H-インドール-4-イルカーバメートに代えてtert-ブチル1-[2-(4-クロロフェニル)-1-オキソブタン-2-イル]-1H-インダゾール-4-イルカーバメートを用いた以外は実施例15の製造について記載の同じ手順を用いて、標題化合物を得た。

【0386】

段階I: N-(1-(3-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシペンタン-3-イル)-1H-インダゾール-4-イル)メタン-スルホンアミド

40

段階Cで3-(4-アミノ-6-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-3-(4-クロロフェニル)-2-メチルペンタン-2-オールに代えて3-(4-アミノ-1H-インダゾール-1-イル)-3-(4-クロロフェニル)ペンタン-2-オールを用いた以外は実施例15の製造について記載の同じ手順を用いて、標題化合物を得た。LC/MS m/z = 408.2 [M + H]<sup>+</sup>。

【0387】

段階Eで2-[4-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-1H-インダゾール-1-イル]-2-(4-クロロフェニル)酪酸メチルに代えて2-(4-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-1H-インドール-1-イル)-2-(4-クロロフェニル)

50

) 酪酸メチル、2 - ( 4 - ( t e r t - プトキシカルボニルアミノ ) - 1 H - インドール - 1 - イル ) - 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) 酪酸メチル、2 - ( 4 - ( t e r t - プトキシカルボニルアミノ ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル ) - 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) 酪酸メチル、2 - ( 4 - ( t e r t - プトキシカルボニルアミノ ) - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 酪酸メチル、2 - ( 4 - ( t e r t - プトキシカルボニルアミノ ) - 1 H - インドール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 酪酸メチル、2 - ( 4 - ( t e r t - プトキシカルボニルアミノ ) - 1 H - インダゾール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 酪酸メチルを用いた以外は実施例 18 に記載の手順を用い、表 15 の 108 から 117 の化合物をそれぞれ製造した。やはり、段階 E でメタンスルホニルクロライドに代えてメチルスルファモイルクロライドおよびジメチルスルファモイルクロライドを用いた以外は実施例 18 に記載の手順を用い、表 15 の化合物 118 および化合物 119 をそれぞれ製造した。 10

## 【0388】

化合物 106 および化合物 107 を、下記のキラル分離条件によって得た。

## 【0389】

カラム： I C ;

移動相： A : ヘキサン、 B : E t O H ( 0 . 1 % D E A ) 、 1 . 0 m L / 分で A : B = 70 : 30 ;

カラム温度： 40 。 20

## 【0390】

化合物 108 および化合物 109 を、下記のキラル分離条件によって得た。

## 【0391】

カラム： I A ;

移動相： A : ヘキサン、 B : E t O H ( 0 . 1 % D E A ) 、 1 . 0 m L / 分で A : B = 70 : 30 ;

カラム温度： 30 。

## 【0392】

化合物 111 を、キラル分離条件に従うことで得た。

## 【0393】

カラム： I A ;

移動相： A : ヘキサン、 B : E t O H ( 0 . 1 % D E A ) 、 1 . 0 m L / 分で A : B = 70 : 30 ;

カラム温度： 30 。

## 【0394】

化合物 113 および化合物 114 を、下記のキラル分離条件によって得た。

## 【0395】

カラム： A D - H ;

移動相： A : C O<sub>2</sub> 、 B : M e O H ( 0 . 1 % D E A ) 、 3 . 0 m L / 分で A : B = 50 : 50 ;

カラム温度： 38 . 4 。 40

## 【0396】

化合物 115 、 116 および化合物 117 を、下記のキラル分離条件によって得た。

## 【0397】

カラム： A S - H ;

移動相： A : C O<sub>2</sub> 、 B : M e O H ( 0 . 1 % D E A ) 、 3 . 0 m L / 分で A : B = 93 : 7 ;

カラム温度： 41 . 3 。

## 【0398】

【表 1 6】

表 1 5

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] <sub>+</sub>
106	A		N - { 1 - [ 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシペンタン - 3 - イル ] - 1 H - インダゾール - 4 - イルメタンスルホンアミド ( ジアステレオマー A 、 保持時間 = 6.39 分 )	408.2
107	A		N - { 1 - [ 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシペンタン - 3 - イル ] - 1 H - インダゾール - 4 - イルメタンスルホンアミド ( ジアステレオマー B 、 保持時間 = 11.71 分 )	408.2
108	A		N - ( 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシペンタン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド ( ジアステレオマー A 、 保持時間 = 8.27 分 )	407.1
109	A		N - ( 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシペンタン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド ( ジアステレオマー B 、 保持時間 = 21.59 分 )	407.1
110	A		N - ( 1 - ( 3 - ( 2,4 - ジクロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシペンタン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド	441.1

10

20

30

40

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] <sub>+</sub>
111	A		N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -2-ヒドロキシペンタン-3-イル) -6-フルオロ-1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド (ジアステレオマーA、保持時間=1. 97分)	425.1
112	A		N- (6-フルオロ-1- (2-ヒドロキシ-3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) ペンタン-3-イル) -1 H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド	425.1
113	A		N- (1- (2-ヒドロキシ-3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) ペンタン-3-イル) -1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド (ジアステレオマーA、保持時間=1. 44分)	441.1
114	A		N- (1- (2-ヒドロキシ-3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) ペンタン-3-イル) -1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド (ジアステレオマーB、保持時間=2. 52分)	441.1
115	A		N- (1- (2-ヒドロキシ-3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) ペンタン-3-イル) -1 H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド (ジアステレオマーA、保持時間=4. 91分)	442.1

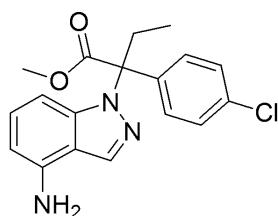
化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] <sub>+</sub>
116	A		N - (1 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ペンタン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) メタンスルホンアミド (ジアステレオマーC、保持時間 = 5.35分)	442.1
117	A		N - (1 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ペンタン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) メタンスルホンアミド (ジアステレオマーD、保持時間 = 6.05分)	442.1
118	A		1 - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシペニタン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 3 - メチルスルホニル尿素	423.1
119	A		3 - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシペニタン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1,1-ジメチルスルホニル尿素	437.1

実施例 20

N - (1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2 - シアノシクロプロピル) プロピル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) メタンスルホンアミド (化合物 120)  
段階 A : 2 - (4 - アミノ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - (4 - クロロフェニル) 酪酸メチル

【0399】

【化89】



実施例 18 段階 D に記載の 2 - (4 - (tert - プトキシカルボニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - (4 - クロロフェニル) 酪酸メチル (3.0 g, 6.50

10

20

30

40

50

8 mmol) の 4 N H C 1 / MeOH (20 mL) 中混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒除去後、残留物を酢酸エチル (80 mL) に溶かし、飽和重炭酸ナトリウム溶液で pH 値を 9 から 10 に調節し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。有機溶媒除去後、残留物を精製せずに次の段階に用いた。LC/MS m/z = 344.1 [M + H]<sup>+</sup>。

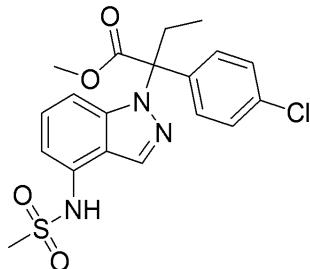
【0400】

段階 B : 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (メチルスルホンアミド) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酪酸メチル

【0401】

【化90】

10



2 - (4 - アミノ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - (4 - クロロフェニル) 酪酸メチル (1.0 g, mmol) および NMM (0.9 g, 8.7 mmol) の DCM (10 mL) 中混合物に MsCl (0.4 g, 3.2 mmol) を滴下した。次に、混合物を室温で終夜攪拌した。溶液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液で反応停止し、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: PE / EA = 4 / 1) によって精製して、標題化合物を黄色固体として得た。LC/MS m/z = 422.1 [M + H]<sup>+</sup>。

20

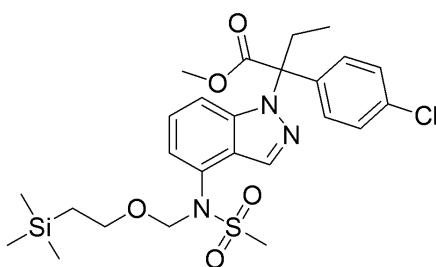
【0402】

段階 C : 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (N - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル)メチルスルホンアミド) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酪酸メチル

【0403】

【化91】

30



2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (メチルスルホンアミド) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酪酸メチル (500 mg, 1.19 mmol) の脱水 THF (8 mL) 中溶液を 0 度で 30 分間にわたり NaH (95 mg, 2.38 mmol, オイル中 60 % 品) によって処理し、次に (2 - (クロロメトキシ)エチル)トリメチルシラン (295 mg, 1.78 mmol) を滴下した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液で反応停止し、酢酸エチル (30 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE / EA = 6 / 1) によって精製して、標題化合物を淡黄色固体として得た。LC/MS m/z = 551.8 [M + H]<sup>+</sup>。

40

【0404】

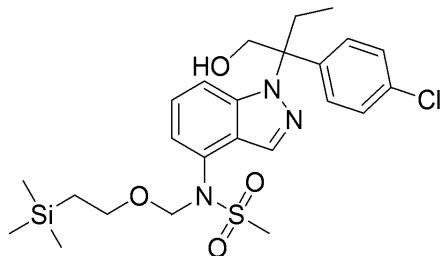
段階 D : N - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル

50

)-1H-インダゾール-4-イル)-N-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)メタンスルホンアミド

【0405】

【化92】



10

$\text{LiBH}_4$  (120 mg, 5.43 mmol) の THF (5 mL) 中懸濁液に、 $\text{MeOH}$  (174 mg, 5.43 mmol) を加え、次に 2-(4-クロロフェニル)-2-(4-(N-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-1-イル) 酪酸メチル (600 mg, 1.09 mmol) の THF (8 mL) 中溶液を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶液を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液で反応停止し、酢酸エチル (30 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE / EA = 3 / 1) によって精製して、標題化合物を淡黄色固体として得た。LC/MS m/z = 524.2 [M + H]<sup>+</sup>。

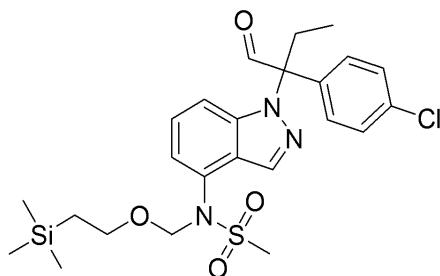
20

【0406】

段階 E : N - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 4 - イル) - N - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル)メタンスルホンアミド

【0407】

【化93】



30

$\text{N} - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - \text{ヒドロキシブタン} - 2 - \text{イル}) - 1\text{H} - \text{インダゾール} - 4 - \text{イル}) - \text{N} - ((2 - (\text{トリメチルシリル})\text{エトキシ})\text{メチル})\text{メタンスルホンアミド}$  (560 mg, 1.07 mmol) の DCM (10 mL) 中溶液を 0 度デス - マーチンペルヨージナン (590 mg, 1.39 mmol) に少量ずつ加え、1.5 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE / EA = 8 / 1) によって精製して、標題化合物を黄色固体として得た。LC/MS m/z = 522.1 [M + H]<sup>+</sup>。

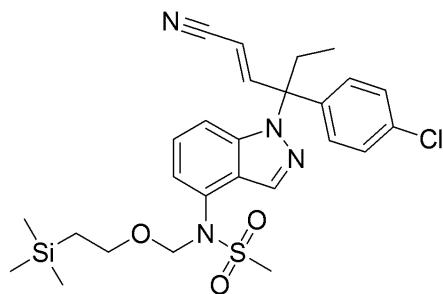
40

【0408】

段階 F : (E) - N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノペント - 1 - エン - 3 - イル) - 1H - インダゾール - 4 - イル) - N - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル)メタンスルホンアミド

【0409】

## 【化94】



10

シアノメチルホスホン酸ジエチル (20 mg、0.12 mmol)、LiCl (5 mg、0.12 mmol) および DBU (18 mg、0.12 mmol) の MeCN (2 mL) 中混合物に N - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - N - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル)メタンスルホンアミド (50 mg、0.10 mmol) の MeCN (1 mL) 中溶液を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、溶媒留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE / EA = 6 / 1) によって精製して、標題化合物を白色固体として得た。LC / MS m/z = 545.2 [M + H]<sup>+</sup>。

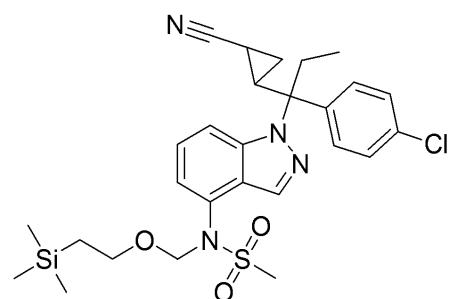
## 【0410】

段階 G : N - (1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2 - シアノシクロプロピル)プロピル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - N - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル)メタンスルホンアミド

20

## 【0411】

## 【化95】



30

NaH (22 mg) の脱水 DMSO (0.9 mL) 中懸濁液に、0 でヨウ化トリメチルスルホキソニウム (128 mg) を加え、溶液が透明になるまで混合物を室温で 3 時間攪拌した。次に、(E) - N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノペント - 1 - エン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - N - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル)メタンスルホンアミド (42 mg) の脱水 DMSO (0.1 mL) 中溶液を加え、反応混合物を 70 で 16 時間攪拌した。溶液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液で反応停止し、酢酸エチル (15 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE / EA = 4 / 1) によって精製して、標題化合物を白色固体として得た。LC / MS m/z = 559.2 [M + H]<sup>+</sup>。

40

## 【0412】

段階 H : N - (1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2 - シアノシクロプロピル)プロピル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル)メタンスルホンアミド (化合物 120)

N - (1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2 - シアノシクロプロピル)プロピル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - N - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル)メタンスルホンアミド (14 mg) の 2N HCl / EtOH (1 mL / 1 mL) 中混合物を 50 で 3 時間攪拌し、冷却して室温とし、濃縮し、酢酸エチル (10 mL)

50

) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム (P E / E A = 3 / 1) を用いて精製して、標題化合物を褐色固体として得た。L C / M S m / z = 4 2 9 . 1 [M + H]<sup>+</sup>。

【0413】

【表17】

表17

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>	10
120	A		N - (1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2 - シアノシクロプロピル) プロピル) - 1 - H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	429.1	

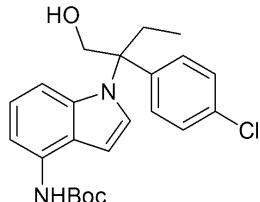
実施例21

N - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノブタン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド

段階A : t e r t - プチル 1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イルカーバメート

【0414】

【化96】



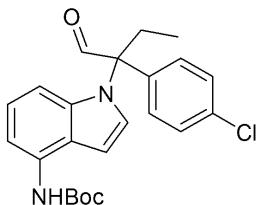
実施例3段階Aに記載の2 - (4 - (t e r t - プトキシカルボニルアミノ) - 1 H - インドール - 1 - イル) - 2 - (4 - クロロフェニル) 酪酸メチル (5 g、11 . 3 mm o l) のテトラヒドロフラン (50 mL) 中溶液に0 °C で水素化リチウムアルミニウム (644 mg、16 . 95 mm o l) を加えた。混合物を徐々に昇温させて室温とし、4時間攪拌した。反応混合物に水 (10 mL) を注意深く加え、次に酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を、P E / E A (30 / 1 から 10 / 1、体積比) 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、標題化合物を無色非晶質固体として得た。L C / M S m / z = 359 . 9 [M - <sup>t</sup> B u + H]<sup>+</sup>。

【0415】

段階B : t e r t - プチル 1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イルカーバメート

【0416】

## 【化97】



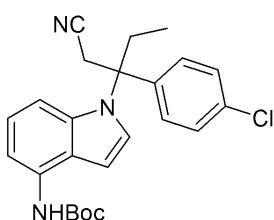
ジクロロメタン (30 mL) 中の段階 A からの生成物 (2 g、4.82 mmol) に、0 でデス - マーチンペルヨージナン (3.06 g、7.23 mmol) を加えた。混合物を 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。粗生成物を、P E / E A (30 / 1 から 15 / 1、体積比) で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を無色非晶質固体として得た。L C / M S m / z = 357.9 [M - <sup>t</sup> Bu + H]<sup>+</sup>。

## 【0417】

段階 C : t e r t - ブチル 1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノブタン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イルカーバメート

## 【0418】

## 【化98】



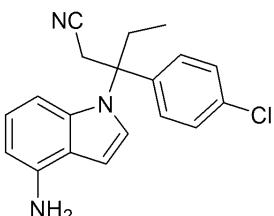
t - BuOK (683 mg、6.10 mmol) の THF (30 mL) 中懸濁液に - 7 8 で、トリルメチルイソシアニド (239 mg、1.22 mmol) の THF (5 mL) 中溶液を加えた。混合物を 15 分間攪拌し、次に段階 B からの生成物 (419 mg、1.02 mmol) の THF (10 mL) 中溶液を滴下し、攪拌を - 78 で 1.5 時間続けた。冷却した反応混合物に、メタノール (100 mL) を加えた。混合物を短いシリカゲルカラムによって濾過し、溶媒留去した。残留物を MeOH (40 mL) に溶かし、t - BuOK (137 mg、1.22 mmol) を加えた。得られた混合物を 30 分間還流した。溶媒除去後、残留物を水 (50 mL) に溶かし、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去した。粗生成物を、P E / E A (20 / 1 から 5 / 1、体積比) で溶離を行うシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色固体として得た。L C / M S m / z = 446.1 [M + Na]<sup>+</sup>。

## 【0419】

段階 D : 3 - (4 - アミノ - 1 H - インドール - 1 - イル) - 3 - (4 - クロロフェニル) ペンタニトリル

## 【0420】

## 【化99】



10

20

30

40

50

段階 C からの生成物 ( 250 mg、0.59 mmol ) および 4 N HCl / MeOH ( 10 mL ) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した後、残留物を酢酸エチル ( 20 mL ) に溶かし、飽和重炭酸ナトリウム溶液で pH 値を 9 から 10 に調節し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。有機溶媒を除去後、無色油状物としての標題化合物を得た。LC / MS m/z = 324.1 [M + H]<sup>+</sup>。

【0421】

段階 E : N - ( 1 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - シアノブタン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホニアミド

段階 D からの生成物 ( 170 mg、0.52 mmol ) および N - メチルモルホリン ( 105 mg、1.04 mmol ) のジクロロメタン ( 15 mL ) 中溶液に、メタンスルホニルクロライド ( 89 mg、0.79 mmol ) を室温で加えた。混合物を 2 時間攪拌し、水 ( 15 mL ) で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブライン ( 10 mL ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を PREP - TLC で溶離を行う PE / EA ( 3 / 1、体積比 ) によって精製して、標題化合物を無色非晶質固体として得た。LC / MS m/z = 402.1 [M + H]<sup>+</sup>。

【0422】

段階 A で 2 - ( 4 - ( tert - プトキシカルボニルアミノ ) - 1 H - インドール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) 酪酸エステルに代えて 2 - ( 4 - ( tert - プトキシカルボニルアミノ ) - 1 H - インダゾール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) 酪酸メチル、2 - ( 4 - ( tert - プトキシカルボニルアミノ ) - 1 H - インドール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) 酪酸メチル、2 - ( 4 - ( tert - プトキシカルボニルアミノ ) - 1 H - インドール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 酪酸メチルを用いた以外は実施例 21 に記載の手順を用いて、表 18 の化合物 123 から 126 をそれぞれ製造した。

【0423】

化合物 121 および化合物 122 を、下記のキラル分離条件によって得た。

【0424】

カラム : Regis Celle - OD ;

移動相 : A : CO<sub>2</sub>、B : MeOH、1.0 mL / 分で A : B = 60 : 40 ;

カラム温度 : 39.9 。

【0425】

化合物 123 を下記のキラル分離条件によって得た。

【0426】

カラム : AD - H ;

移動相 : A : CO<sub>2</sub>、B : MeOH ( 0.1% DEA )、3.0 mL / 分で A : B = 55 : 45 ;

カラム温度 : 39.7 。

【0427】

化合物 124 および化合物 126 を、下記のキラル分離条件によって得た。

【0428】

カラム : OJ - H ;

移動相 : A : n - ヘキサン、B : EtOH、1.0 mL / 分で A : B = 70 : 30 ;

カラム温度 : 40 。

【0429】

10

20

30

40

【表 18】

表 18

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>
121	A		N-(1-(2-(4-chlorophenyl)-1-cyano-2-methylpropyl)-1H-indole-3-yl)ammonium (エナンチオマーA、保持時間=2.23分)	402.1
122	A		N-(1-(2-(4-chlorophenyl)-1-cyano-2-methylpropyl)-1H-indole-3-yl)ammonium (エナンチオマーB、保持時間=3.32分)	402.1
123	A		N-(1-(2-(4-chlorophenyl)-1-cyano-2-methylpropyl)-1H-pyrazole-3-yl)ammonium (エナンチオマーA、保持時間=3.28分)	403.1
124	B		N-(1-(2-(4-chlorophenyl)-1-cyano-2-methylpropyl)-6-fluoro-1H-indole-3-yl)ammonium (エナンチオマーA、保持時間=4.77分)	420.1
125	A		N-(1-(2-(4-chlorophenyl)-1-cyano-2-methylpropyl)-6-fluoro-1H-indole-3-yl)ammonium (エナンチオマーB、保持時間=9.89分)	420.1

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>
126	A		N - (1 - (1 -シアノ - (2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ブタノ - 2 -イル) - 1 H - インドール - 4 -イル) メタンスルホンアミド	436.1

10

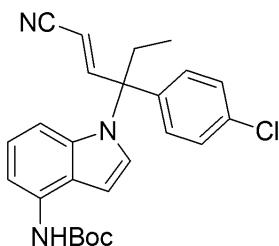
実施例 2 2

(E) - N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノペント - 1 - エン - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド (化合物 127)

段階 A : (E) - t e r t - プチル 1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノペント - 1 - エン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イルカーバメート

【0430】

【化100】



20

シアノメチルホスホン酸ジエチル (145 mg、0.76 mmol)、LiCl (43 mg、1.01 mmol) および DBU (255 mg、1.01 mmol) のアセトニトリル (15 mL) 中混合物に、実施例 2 1 段階 B に記載の tert - プチル 1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イルカーバメート (210 mg、1.02 mmol) のアセトニトリル (3 mL) 中溶液を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、揮発分を留去した。残留物を PE / EA (10 / 1 から 3 / 1、体積比) 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、標題化合物を白色固体として得た。LC / MS m/z = 458.1 [M + Na]<sup>+</sup>。

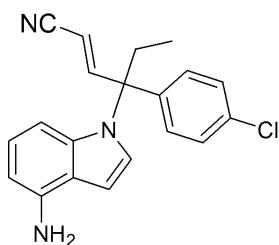
30

【0431】

段階 B : (E) - 4 - (4 - アミノ - 1 H - インドール - 1 - イル) - 4 - (4 - クロロフェニル) ヘキス - 2 - エンニトリル

【0432】

【化101】



40

段階 A からの生成物 (177 mg、0.406 mmol) および 4 N HCl / MeOH (10 mL) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒除去後、残留物を真空乾燥して、標題化合物を白色固体として得た。LC / MS m/z = 336.1 [M + H]<sup>+</sup>。

50

## 【0433】

段階C：(E)-N-(1-(3-(4-クロロフェニル)-1-シアノペント-1-エン-3-イル)V1H-インドール-4-イル)メタンスルホンアミド

段階Bからの化合物(123mg、0.367mmol)およびNMM(74mg、0.734mmol)のDCM(15mL)中混合物に、メタンスルホニルクロライド(62mg、0.550mmol)を滴下した。次に、混合物を室温で終夜攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液で反応停止し、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物をPE/EA(10/1から3/1、体積比)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、標題化合物を白色固体として得た。LC/MS m/z = 436.1 [M + Na]<sup>+</sup>。 10

## 【0434】

段階Aでtert-ブチル1-(2-(4-クロロフェニル)-1-オキソブタン-2-イル)-1H-インドール-4-イルカーバメートに代えてtert-ブチル1-(2-(4-メトキシフェニル)-1-オキソブタン-2-イル)-1H-インドール-4-イルカーバメート、tert-ブチル1-(2-(4-クロロフェニル)-1-オキソブタン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イルカーバメート、tert-ブチル1-(2-(4-クロロフェニル)-1-オキソブタン-2-イル)-6-フルオロ-1H-インダゾール-4-イルカーバメートを用いた以外は、実施例22に記載の手順を用いて、表19の化合物128から130をそれぞれ製造した。段階Aでシアノメチルホスホン酸ジエチルに代えて1-シアノエチルホスホン酸ジエチルを用いた以外は実施例22に記載の手順を用いて、化合物131を製造した。 20

## 【0435】

【表 19】

表 19

化合物番号	IP評点	構造	IUPAC名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>
127	A		(E)-N-(1-(3-(4-crotonylphenyl)-1-azepent-1-en-3-yl)-1H-indole-4-yl) メタンスルホンアミド	414.1 10
128	A		(E)-N-(1-(1-azido-3-(4-methoxyphenyl)pent-1-en-3-yl)-1H-indole-4-yl) メタンスルホンアミド	410.1
129	A		(E)-N-(1-(3-(4-crotonylphenyl)-1-azepent-1-en-3-yl)-1H-indole-4-yl) メタンスルホンアミド	415.1 20
130	A		(E)-N-(1-(3-(4-crotonylphenyl)-1-azepent-1-en-3-yl)-6-fluoro-1H-indole-1-yl) methanesulfonamide	433.1 30
131	A		N-(1-(3-(4-crotonylphenyl)-1-azepent-1-en-3-yl)-5-oxohex-1-yl) methanesulfonamide (Z および E)	428.1

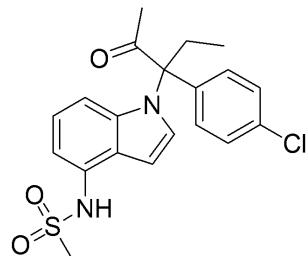
実施例 2 3

N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノ - 2 - メチルペント - 1 - エン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド (化合物 132)

段階 A : N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - オキソヘキサン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド

【0436】

## 【化102】



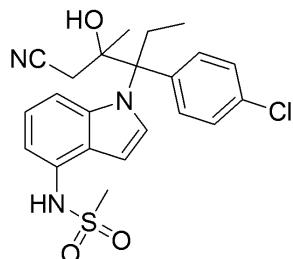
実施例3段階Cに記載の2-(4-クロロフェニル)-2-(4-(メチルスルホニアミド)-1H-インドール-1-イル)酪酸メチル(1g、2.38mmol)のTHF(30mL)中溶液にCH<sub>3</sub>Li(3.2mL、4.76mmol、1.5Mエーテル中溶液)を0℃で滴下し、0.5時間攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物をPE/EA(15/1から6/1、体積比)で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を無色非晶質固体として得た。LC/MS m/z = 427.1 [M + Na]<sup>+</sup>。

## 【0437】

段階B: N-(1-(3-(4-クロロフェニル)-1-シアノ-2-ヒドロキシ-2-メチル pentan-3-イル)-1H-インドール-4-イル)メタンスルホニアミド

## 【0438】

## 【化103】



アセトニトリル(244mg、5.94mmol)のTHF(20mL)中溶液に、-78℃でn-BuLi(2.6mL、6.5mmol、2.5Mヘキサン溶液)を滴下した。0.5時間攪拌後、段階Aからの生成物(480mg、1.19mmol)のTHF(5mL)中溶液を混合物に-78℃で加えた。得られた混合物を-78℃で0.5時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム溶液で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物をPE/EA(15/1から4/1、体積比)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、標題化合物を無色非晶質固体として得た。LC/MS m/z = 468.0 [M + Na]<sup>+</sup>。

## 【0439】

段階C: N-(1-(3-(4-クロロフェニル)-1-シアノ-2-メチルpentan-1-エン-3-イル)-1H-インドール-4-イル)メタンスルホニアミド(化合物132)

段階Bからの生成物(200mg、0.449mmol)、TFAA(283mg、1.35mmol)、トリエチルアミン(136mg、1.35mmol)およびDMAAP(165mg、1.35mmol)のジクロロメタン(20mL)中混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒留去し、残留物をPE/EA(3/1、体積比)で溶離を行うPREP-TLCによって精製して、標題化合物を無色非晶質固体として得た。LC/MS m/z = 450.0 [M + Na]<sup>+</sup>。

## 【0440】

10

20

30

40

50

【表 2 0】

表 2 0

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z	
				[M+Na] <sup>+</sup>	
132	A		N- (1- (3- (4-クロロフェニル) - 1-シアノ-2-メチルペント-1-エン-3-イル) - 1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド (E)	450.0	10

## 実施例 2 4

(E) - 4 - (4 - アミノ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 4 - (4 - クロロフェニル) ヘキス - 2 - エンニトリル (化合物 133)

段階 A で *tert* - ブチル 1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イルカーバメートに代えて *tert* - ブチル 1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イルカーバメート、*tert* - ブチル 1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 4 - イルカーバメートを用いた以外は実施例 2 2 の製造について記載の同じ手順を用いて、化合物 133 および化合物 134 を得た。

## 【0441】

【表 2 1】

表 2 1

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z	
				[M+H] <sup>+</sup>	
133	B		(E) - 4 - (4 - アミノ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 4 - (4 - クロロフェニル) ヘキス - 2 - エンニトリル	337.1	30
134	B		(E) - 4 - (4 - アミノ - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 4 - (4 - クロロフェニル) ヘキス - 2 - エンニトリル	355.1	40

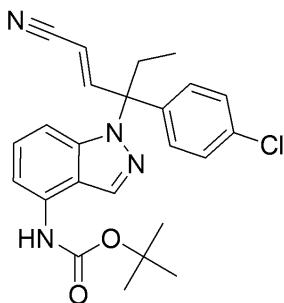
## 実施例 2 5

(E) - *tert* - ブチル 1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノペント - 1 - エン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル (メチルスルホニル) カーバメート (化合物 135)

段階 A : (E) - *tert* - ブチル 1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノペント - 1 - エン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イルカーバメート

## 【0442】

## 【化104】



10

シアノメチルホスホン酸ジエチル (305 mg)、LiCl (74 mg) およびDBU (327 mg) のMeCN (15 mL) 中混合物に、実施例18段階Fに記載の(E)-tert-ブチル1-(3-(4-クロロフェニル)-1-シアノペント-1-エン-3-イル)-1H-インダゾール-4-イルカーバメート (600 mg) のMeCN (5 mL) 中溶液を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、溶媒留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA = 6/1) によって精製して標題化合物を白色固体として得た。LC/MS m/z = 437.1 [M + H]<sup>+</sup>。

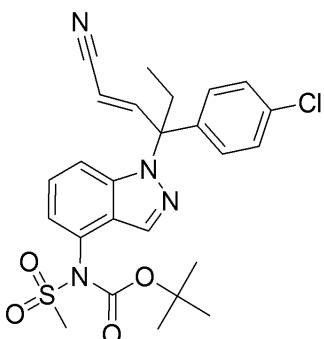
## 【0443】

段階B: N-(1-(2-(4-クロロフェニル)-1-ヒドロキシブタン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)-N-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)メタンスルホンアミド

20

## 【0444】

## 【化105】



30

(E)-tert-ブチル1-(3-(4-クロロフェニル)-1-シアノペント-1-エン-3-イル)-1H-インダゾール-4-イルカーバメート (50 mg、1.19 mmol) の脱水DMF (2 mL) 中溶液を0で、NaH (9 mg、オイル中60%品) によって30分間処理し、メタンスルホニルクロライド (50 mg) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。溶液を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液で反応停止し、酢酸エチル (15 mL) で抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA = 6/1) によって精製して、標題化合物を白色固体として得た。LC/MS m/z = 515.2 [M + H]<sup>+</sup>。

40

## 【0445】

## 【表 2 2】

表 2 2

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>	
135	A		N - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - N - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル)メタンスルホンアミド (E)	515.2	10

## 実施例 2 6

(E) - N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノペント - 1 - エン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - N - (メチルスルホニル)メタンスルホンアミド (化合物 136)

(E) - 4 - (4 - アミノ - 1 H - インドール - 1 - イル) - 4 - (4 - クロロフェニル)ヘキス - 2 - エンニトリルに代えて (E) - 4 - (4 - アミノ - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 4 - (4 - クロロフェニル)ヘキス - 2 - エンニトリルを用いた以外は実施例 2 2 段階 C の製造について記載の同じ手順を用いて、化合物 136を得た。

## 【0446】

## 【表 2 3】

表 2 3

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>	
136	A		(E) - N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノペント - 1 - エン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - N - (メチルスルホニル)メタンスルホンアミド	511.1	30

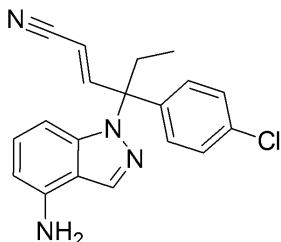
## 実施例 2 7

N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノペンタン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル)メタンスルホンアミド

段階 A : (E) - 4 - (4 - アミノ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 4 - (4 - クロロフェニル)ヘキス - 2 - エンニトリル

## 【0447】

## 【化106】



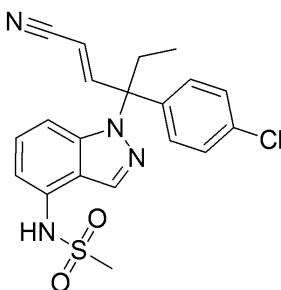
実施例2 5段階Aに記載のメチル(E)-tert-ブチル1-(3-(4-クロロフェニル)-1-シアノペント-1-エン-3-イル)-1H-インダゾール-4-イルカーバメート(500mg)の4N HCl/MeOH(15mL)中混合物を室温で1時間攪拌した。次に、溶媒を除去した。残留物をEA(30mL)に溶かし、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液でpH値を9から10に調節した。有機層を水(10mL)、ブラインで洗浄し、脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物を逆相HPLC(0.05%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O-MeCN)で精製して、標題生成物を淡褐色固体を得た。LC/MSm/z=337.2[M+H]<sup>+</sup>。

## 【0448】

段階B: (E)-N-(1-(3-(4-クロロフェニル)-1-シアノペント-1-エン-3-イル)-1H-インダゾール-4-イル)メタンスルホンアミド

## 【0449】

## 【化107】



(E)-4-(4-アミノ-1H-インダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)ヘキス-2-エンニトリル(130mg)およびNMM(117mg)のDCM(5mL)中混合物にMsCl(53mg)を加えた。次に、混合物を室温で2時間攪拌した。溶液を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液で反応停止し、酢酸エチル(30mL)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:PE/EA=5/1)によって精製して、標題化合物を淡黄色固体として得た。LC/MSm/z=415.2[M+H]<sup>+</sup>。

## 【0450】

段階C: N-(1-(3-(4-クロロフェニル)-1-シアノペント-3-イル)-1H-インダゾール-4-イル)メタンスルホンアミド

(E)-N-(1-(3-(4-クロロフェニル)-1-シアノペント-1-エン-3-イル)-1H-インダゾール-4-イル)メタンスルホンアミド(60mg)および10%Pd/CのEA(4mL)中混合物を、室温でH<sub>2</sub>雰囲気下に16時間攪拌した。混合物を濾過し、溶媒留去して、標題化合物を淡黄色固体として得た。LC/MSm/z=417.2[M+H]<sup>+</sup>。

## 【0451】

段階Bで(E)-4-(4-アミノ-1H-インダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)ヘキス-2-エンニトリルに代えて(E)-4-(4-アミノ-1H-インダゾール-1-イル)-4-(4-メトキシフェニル)ヘキス-2-エンニトリル、(

10

20

30

40

50

E) - 4 - (4 - アミノ - 1H - インドール - 1 -イル) - 4 - (4 - クロロフェニル)ヘキス - 2 - エンニトリル、(E) - 4 - (4 - アミノ - 1H - インダゾール - 1 -イル) - 4 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ヘキス - 2 - エンニトリル、(E) - 4 - (4 - アミノ - 6 - フルオロ - 1H - インドール - 1 -イル) - 4 - (4 - クロロフェニル)ヘキス - 2 - エンニトリル、(E) - 4 - (4 - アミノ - 6 - フルオロ - 1H - インダゾール - 1 -イル) - 4 - フェニルヘキス - 2 - エンニトリル、(E) - 4 - (4 - アミノ - 6 - フルオロ - 1H - インダゾール - 1 -イル) - 4 - (4 - クロロフェニル)ヘキス - 2 - エンニトリルを用い、実施例27に記載の手順を用いて、化合物139から145をそれぞれ製造した。

## 【0452】

10

化合物137および化合物138を、下記のキラル分離条件によって得た。

## 【0453】

カラム：AS - H；

移動相：A : CO<sub>2</sub>、B : MeOH、3.0mL / 分で A : B = 60 : 40；

カラム温度：38.8。

## 【0454】

化合物140を下記のキラル分離条件によって得た。

## 【0455】

カラム：AD - H；

移動相：A : CO<sub>2</sub>、B : MeOH、3.0mL / 分で A : B = 60 : 40；

20

カラム温度：38.6。

## 【0456】

化合物141を下記のキラル分離条件によって得た。

## 【0457】

カラム：AD - H；

移動相：A : CO<sub>2</sub>、B : MeOH (0.1%DEA)、2.97mL / 分で A : B = 93 : 7；

カラム温度：40.1。

## 【0458】

化合物142および化合物144を、下記のキラル分離条件によって得た。

30

## 【0459】

カラム：AS - H；

移動相：A : CO<sub>2</sub>、B : MeOH、3.0mL / 分で A : B = 50 : 50；

カラム温度：39.9。

## 【0460】

【表 2 4】

表 2 4

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>
137	B		N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -1-シアノペンタン-3-イル) -1 H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド (エナンチオマー A、保持時間 = 2.4 分)	417.2 10
138	A		N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -1-シアノペンタン-3-イル) -1 H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド (エナンチオマー B、保持時間 = 3.9 分)	417.2 20
139	A		N- (1- (1-シアノ-3- (4-メトキシフェニル) ペンタン-3-イル) -1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド	412.2
140	A		N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -1-シアノペンタン-3-イル) -1 H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド (エナンチオマー A、保持時間 = 3.5 分)	416.1 30
141	A		N- (1- (1-シアノ-3- (4-(トリフルオロメチル)フェニル) フェニル) ペンタン-3-イル) -1 H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド (エナンチオマー A、保持時間 = 4.9 分)	451.1 40

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>
142	A		N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノペントン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド (エナンチオマーA、保持時間 = 2. 12分)	434.1
143	A		N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノペントン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド (エナンチオマーB、保持時間 = 2. 85分)	434.1
144	A		N - (1 - (1 - シアノ - 3 - フェニルペントン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	401.1
145	A		N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノペントン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	435.1

実施例 2 8

N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノ - 2 - オキソペントン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド (化合物 146)

段階 A : N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノ - 2 - オキソペントン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタン - スルホンアミド

アセトニトリル (180 mg、4.4 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 中溶液に、-78 で BuLi (1.9 mL、4.8 mmol、2.5 M ヘキサン中溶液) を加えた。30 分間攪拌後、実施例 3 段階 D に記載の 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (メチルスルホンアミド) - 1 H - インドール - 1 - イル) 酪酸メチル (840 mg、2.0 mmol、エナンチオマー A) のテトラヒドロフラン (3 mL) 中溶液を混合物に -78 で加えた。得られた混合物を -78 でさらに 1 時間攪拌し、水 (15 mL) で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで溶離を行う PE / EA (5 / 1 から 3 / 1、体積比) によって精製して、標題化合物を無色非晶質固体 (エナンチオマー A) として得た。LC / MS m / z = 429.8 [M +

10

20

30

40

50

H] +。

【0461】

【表25】

表25

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>
146	A		N-(1-(3-(4-cyano-1-methyl-1-phenylpropan-2-yl)-3-indolinyl)-4-chlorophenyl)sulfamoylamine	429.8

## 実施例29

N-(1-(1-(4-cyano-1-methyl-1-phenylpropan-2-yl)-3-indolinyl)-4,5-dihydrofuran-2-yl)propyl-1H-indole-4-yl)メタンスルホンアミド(化合物147)

実施例28段階Aに記載のN-(1-(3-(4-cyano-1-methyl-1-phenylpropan-2-yl)-3-indolinyl)-4,5-dihydrofuran-2-yl)propyl-1H-indole-4-yl)メタンスルホンアミド(化合物147) 50mg、0.116mmol、エナンチオマーA)のDMF(2mL)中溶液に、0でNaH(9mg、0.348mmol、オイル中60%品)を加えた。30分間攪拌後、1,2-ジブロモエタン(22mg、0.116mmol)を混合物に0で加えた。得られた混合物を0でさらに1時間攪拌し、次に水(15mL)で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで溶離を行うPE/EA(5/1から3/1、体積比)によって精製して、標題化合物を無色非晶質固体として得た。LC/MS m/z = 456.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0462】

【表26】

表26

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>
147	B		N-(1-(1-(4-cyano-1-methyl-1-phenylpropan-2-yl)-3-indolinyl)-4,5-dihydrofuran-2-yl)propyl-1H-indole-4-yl)metansulphonamide	456.1

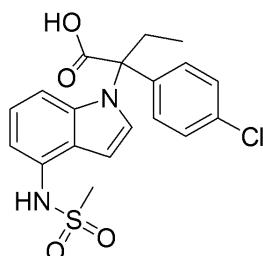
## 実施例30

N-(2-cyanoethyl)-2-(4-cyano-1-methyl-1-phenylpropan-2-yl)-2-(4-(methylsulfonyl)amino)-1H-indole-1-yl)butanamide(化合物148)

段階A: 2-(4-cyano-1-methyl-1-phenylpropan-2-yl)-2-(4-(methylsulfonyl)amino)-1H-indole-1-yl)酪酸

【0463】

## 【化108】



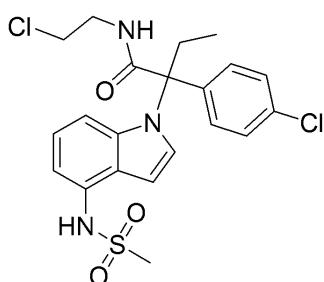
実施例3段階Cに記載の2-(4-クロロフェニル)-2-(4-(メチルスルホニアミド)-1H-インドール-1-イル)酪酸メチル(840mg、2mmol)および2M LiOH(5mL)のメタノール(5mL)中混合物を加熱して50として5時間経過させた。反応液を1M HClで酸性とし、揮発分を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチル(80mL)および水(20mL)に溶かした。有機層をブライン(10mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を無色固体として得た。LC/MS 407.0(M+1)。 10

## 【0464】

段階B：N-(2-クロロエチル)-2-(4-クロロフェニル)-2-(4-(メチルスルホニアミド)-1H-インドール-1-イル)ブタンアミド

## 【0465】

## 【化109】



段階Aの生成物(40mg、0.1mmol)、HATU(57mg、0.15mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(26mg、0.2mmol)および2-クロロエタンアミン(16mg、0.2mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)中混合物を室温で終夜攪拌した。粗生成物をCombiFlash(移動相：アセトニトリル/水(0.03%TFA))によって精製して、標題化合物を白色非晶質固体として得た。LC/MS m/z = 467.9 [M+H]<sup>+</sup>。 20

## 【0466】

2-クロロエタンアミンに代えて2-アミノアセトニトリルを用いた以外は、実施例3段階Bの製造のための同じ手順に従い、表27の化合物149を得た。

## 【0467】

40

【表 27】

表 27

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>
148	B		N - (2 - (2 - (4 - (4 - (メチルスルホンアミド) - 1 H - インドール - 1 - イル) ブタニアミド (エナンチオマー) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (メチルスルホンアミド) - 1 H - インドール - 1 - イル) ブタニアミド (エナンチオマー) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	456.1
149	A		2 - (2 - (4 - (4 - (メチルスルホンアミド) - 1 H - インドール - 1 - イル) ブタニアミド (エナンチオマー) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	445.1

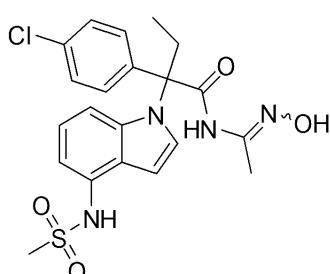
## 実施例 31

N - (1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロピル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド (化合物 150)

段階 A : 2 - (4 - クロロフェニル) - N - (1 - (ヒドロキシイミノ) エチル) - 2 - (4 - (メチルスルホンアミド) - 1 H - インドール - 1 - イル) ブタニアミド

【0468】

【化110】



実施例 30 段階 A に記載の 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - [4 - (メチルスルホンアミド) - 1 H - インドール - 1 - イル] ブタニ酸 (200 mg, 0.49 mmol) の THF (5 mL) 中溶液に、室温で EDCI (141 mg, 0.74 mmol)、トリエチルアミン (75 mg, 0.74 mmol) および HOBt (13 mg, 0.098 mmol) を加えた。混合物を 15 分間攪拌し、N - ヒドロキシアセトイミドアミド (73 mg, 1.47 mmol) を加えた。4 時間後、得られた混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) で希釈し、EA (20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を、それ以上精製せずに次の段階に用いた。

【0469】

段階 B : N - (1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロピル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド

10

20

30

40

50

2-(4-クロロフェニル)-N-(1-(ヒドロキシイミノ)エチル)-2-(4-(メチルスルホンアミド)-1H-インドール-1-イル)ブタンアミド(148mg、0.32mmol)のTHF(5mL)中溶液を70°で2日間加熱した。次に、溶媒を減圧下に除去して粗生成物を得た。生成物を、下記の条件に従うキラル分離によってカラムクロマトグラフィー(50%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、標題化合物を単一のエナンチオマーとして得た。

[ 0 4 7 0 ]

段階 A で N - ヒドロキシアセトイミドアミドに代えて N - ヒドロキシプロピオンイミドアミドを用いた以外は実施例 3 1 の製造について記載の同じ手順を用いて、標題化合物 151 を得た。

【 0 4 7 1 】

化合物 150 を下記のキラル分離条件によって得た。

[ 0 4 7 2 ]

カラム：OJ-H；

移動相：A：n-ヘキサン、B：EtOH(0.1%DEA)、1.0mL/分でA:B=7.0:3.0：

カラム温度：40

[ 0 4 7 3 ]

化合物 1,5,1 を下記のキラル分離条件によって得た。

[ 0 4 7 4 ]

カラム・AS・H・

移動相: A : C O<sub>2</sub>、B : MeOH (0.1% D E A)、3.0 mL/分で A : B = 7.0 : 3.0

力 云 人 溫 度 : 3 9 8

九少云溫度

【表2-8】

表 2.8

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>
150	A		N- (1 - (1 - (4 - クロ フェニル) - 1 - (3 - メ チル - 1, 2, 4 - オキサジ アゾール - 5 - イル) プロピ ル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミ ド (エナンチオマーA、保持 時間 = 13.95分)	445.1
151	A		N- (1 - (1 - (4 - クロ フェニル) - 1 - (3 - エ チル - 1, 2, 4 - オキサジ アゾール - 5 - イル) プロピ ル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミ ド (エナンチオマーA、保持 時間 = 2.84分)	458.9

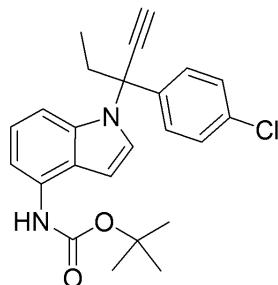
### 実施例 3 2

N - ( 1 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 2 - エチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) プロピル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド ( 化合物 152 )

段階 A : tert - プチル 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) ペント - 1 - イン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - イルカーバメート

【0476】

【化111】



10

実施例 2 1 段階 B に記載の tert - プチル 1 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - イルカーバメート ( 500 mg, 1.21 mmol) および 1 - ジアゾ - 2 - オキソプロピルホスホン酸ジメチル ( 244 mg, 1.27 mmol) の MeOH ( 10 mL ) 中混合物を室温で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した後、残留物を、カラムクロマトグラフィー ( 0 - 30 % EtOAc / ヘキサン ) を介して精製して標題化合物を得た。

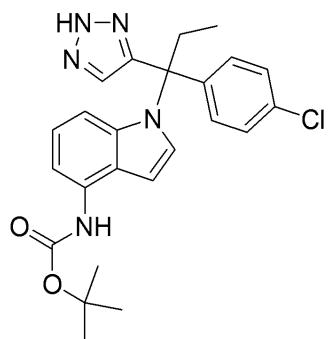
【0477】

20

段階 B : tert - プチル 1 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) プロピル ) - 1 H - インドール - 4 - イルカーバメート

【0478】

【化112】



30

tert - プチル 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) ペント - 1 - イン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - イルカーバメート ( 200 mg, 0.5 mmol ) のトリメチルシリルアジド ( 3 mL ) 中溶液を 100 °C でマイクロ波下に 3 時間加熱した。得られた混合物をブライン ( 10 mL ) で希釈し、EA で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して粗生成物を得た。生成物を、カラムクロマトグラフィー ( 75 % EtOAc / ヘキサン ) を介して精製して標題生成物を得た。

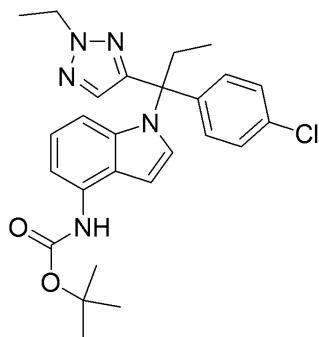
【0479】

40

段階 C : tert - プチル 1 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 2 - エチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) プロピル ) - 1 H - インドール - 4 - イルカーバメート

【0480】

## 【化113】



10

t e r t - ブチル 1 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) プロピル ) - 1 H - インドール - 4 - イルカーバメート ( 150 m g 、 0.33 mmol ) の D M F ( 5 mL ) 中溶液に、炭酸カリウム ( 91 m g 、 0.66 mmol ) およびヨードエタン ( 62 m g 、 0.40 mmol ) を加えた。2時間攪拌後、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 ( 10 mL ) で希釈し、E A で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 10 mL ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して粗生成物を得た。生成物を、カラムクロマトグラフィー ( 50% E t O A c / ヘキサン ) を介して精製して標題生成物を得た。

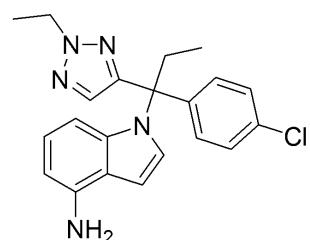
## 【0481】

20

段階D : 1 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 2 - エチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) プロピル ) - 1 H - インドール - 4 - アミン

## 【0482】

## 【化114】



30

2 - ( 4 - ( t e r t - ブトキカルボニルアミノ ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) 酢酸に代えて t e r t - ブチル 1 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 2 - エチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) プロピル ) - 1 H - インドール - 4 - イルカーバメートを用いた以外は実施例14段階Gの製造について記載の同じ手順を用いて、標題化合物を得た。

## 【0483】

段階E : N - ( 1 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 2 - エチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) プロピル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド ( 化合物152 )

40

2 - ( 4 - アミノ - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) 酢酸メチルに代えて 1 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 2 - エチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) プロピル ) - 1 H - インドール - 4 - アミンを用いた以外は実施例14段階Kの製造について記載の同じ手順を用いて、標題化合物を得た。

## 【0484】

【表 2 9】

表 2 9

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>
152	A		N - (1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2 - エチル - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) プロピル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	480.1

## 実施例 3 3

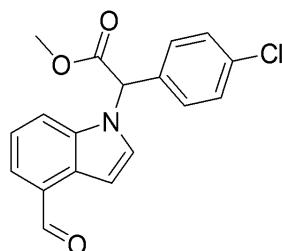
2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (2 - (メチルスルホニル)エチル) - 1 H - インドール - 1 - イル) 酪酸メチル (化合物 153)

段階 A : 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - ホルミル - 1 H - インドール - 1 - イル) 酪酸メチル

【0485】

【化115】

10



1 H - インドール - 4 - カルボアルデヒド (2.0 g、13.79 mmol) の D M F (50 mL) 中溶液に 0 で、NaH (0.66 g、16.55 mmol) を加えた。0 で 30 分間攪拌した後、2 - プロモ - 2 - (4 - クロロフェニル) - 酪酸メチル (4.67 g、17.92 mmol) の D M F (20 mL) 中溶液を滴下した。反応を昇温させて室温とし、さらに 1 時間攪拌した。次に、それを EtOAc (200 mL) で希釈し、水で反応停止した。有機層を分離し、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (0% から 20% EtOAc / ヘキサン) を介して精製して標題化合物を得た。

30

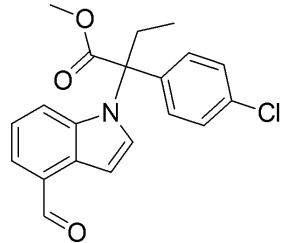
【0486】

段階 B : 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - ホルミル - 1 H - インドール - 1 - イル) 酪酸メチル

【0487】

【化116】

40



2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - ホルミル - 1 H - インドール - 1 - イル) 酪

50

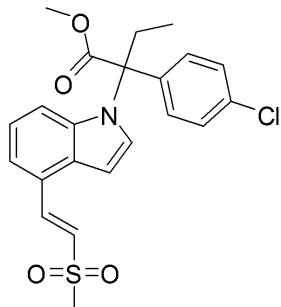
酸メチル (2.34 g、7.17 mmol) の THF (60 mL) および HMPA (15 mL) 中溶液に 0 度で、LiHMDS (1 M THF 中溶液、11.0 mL、11 mmol) を滴下した。混合物を 0 度で 30 分間攪拌してから、ヨードエタン (1.23 g、7.88 mmol) を得た。0 度さらに 30 分間攪拌後、混合物を EtOAc (120 mL) で希釈し、水 (20 mL) で反応停止した。有機層を分離し、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (0% から 15% EtOAc / ヘキサン) を介して精製して標題化合物を得た。

## 【0488】

段階 C : (E) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (2 - (メチルスルホニル) ビニル) - 1 H - インドール - 1 - イル) 酯酸メチル 10

## 【0489】

## 【化117】



10

20

メチルスルホニルメチルホスホン酸ジエチル (1.05 g、4.56 mmol) の CH<sub>3</sub>CN (30 mL) 中溶液に室温で、LiCl (0.16 g、3.80 mmol) および DBU (2.40 g、9.56 mmol) を加えた。5 分後、2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - ホルミル - 1 H - インドール - 1 - イル) 酯酸メチル (1.35 g、3.80 mmol) の CH<sub>3</sub>CN (10 mL) 中溶液を滴下した。得られた混合物を室温で 4 時間攪拌した。次に、それを DCM (50 mL) で希釈し、有機層を水 (30 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過した。溶媒除去後、残留物を、カラムクロマトグラフィー (0 - 30% EtOAc / ヘキサン) を介して精製して標題化合物を得た。LC/MS m/z = 432.0 [M + H]<sup>+</sup>。 30

## 【0490】

段階 D : 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1 H - インドール - 1 - イル) 酯酸メチル

(E) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (2 - (メチルスルホニル) ビニル) - 1 H - インドール - 1 - イル) 酯酸メチル (1.18 g、2.73 mmol) の EtOAc (50 mL) 中溶液に Pd/C (10% 炭素担持品、0.2 g) を加えた。混合物を H<sub>2</sub> 霧囲気下に 30 分間攪拌した。次に、反応混合物をセライト層で濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (0% から 30% EtOAc / ヘキサン) を介して精製して標題化合物を得た。LC/MS m/z = 434.1 [M + H]<sup>+</sup>。 40

## 【0491】

【表30】

表30

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>
153	A		2-(4-(2-(4-(2-(4-chlorophenyl)-2-methylpropyl)indolin-3-yl)propanoic acid methyl ester) -2-(4-(2-(4-chlorophenyl)-2-methylpropyl)indolin-3-yl)propanoic acid methyl ester -1 H-indole-1-yl)propanoic acid methyl ester	434.1

### 寒施例 3 4

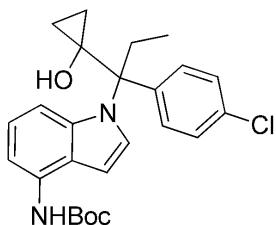
N - (1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (1 - ヒドロキシクロプロピル) プロピル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド (化合物 154)

段階 A : t e r t - プチル 1 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 1 - ヒドロキシクロプロピル ) プロピル ) - 1 H - インドール - 4 - イルカーバメート

【 0 4 9 2 】

【化 1 1 8 】

20



実施例3段階Aに記載の2-[4-[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]-1H-インドール-1-イル}-2-(4-クロロフェニル)酪酸メチル(0.44g, 1mmol)のTHF(20mL)中溶液にチタン(IV)イソプロポキシド(0.3g, 1mmol)を加え、溶液を冷却して0とした。エチルマグネシウムプロマイド3Nのエーテル中溶液(1.8mL, 5mmol)をシリングポンプによって1時間かけて加え、反応をこの温度でさらに30分間攪拌した。混合物を昇温させて室温とし、終夜攪拌した。最終混合物をEAで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で処理し、EAおよびDCMで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EA 95:5からEAで溶離)によって精製して標題化合物を得た。LC/MS m/z = 441.0 [M+H]<sup>+</sup>。

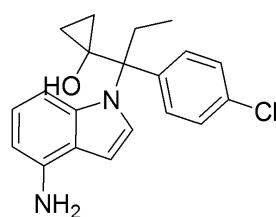
【 0 4 9 3 】

段階 B : 1 - ( 1 - ( 4 - アミノ - 1 H - インドール - 1 - イル ) - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) プロピル ) シクロプロパノール

【 0 4 9 4 】

【化 1 1 9】

40



50

段階 A からの化合物 (9.6 mg, 0.22 mmol) を 4 N HCl / MeOH 溶液 10 mL で終夜処理した。溶媒を減圧によって除去して、白色生成物を得た。LC / MS m/z = 341.0 [M + H]<sup>+</sup>。

【0495】

段階 C : N - (1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (1 - ヒドロキシシクロプロピル) プロピル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド

段階 B からの化合物 (8.3 mg, 0.22 mmol) および NMM (4.4 mg, 0.44 mmol) の DCM (5 mL) 中混合物にメチルスルホニルクロライド (3.7 mg, 0.3 mmol) を滴下した。次に、混合物を室温で終夜攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液で反応停止し、酢酸エチル (20 mL) で抽出した。有機層をブライインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物を Pre - HPLC によって精製して標題化合物を白色固体として得た。LC / MS m/z = 419.1 [M + H]<sup>+</sup>。

【0496】

化合物 154 を下記のキラル分離条件によって得た。

【0497】

カラム : ODS - H ;

移動相 : A : CO<sub>2</sub>、B : MeOH、3.0 mL / 分で A : B = 70 : 30 ;

カラム温度 : 40.2 °C。

【0498】

【表 31】

10

20

表 31

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>
154	A		N - (1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (1 - ヒドロキシシクロプロピル) プロピル) プロピル - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド (エナンチオマー A、保持時間 = 3.32 分)	419.1

30

実施例 35

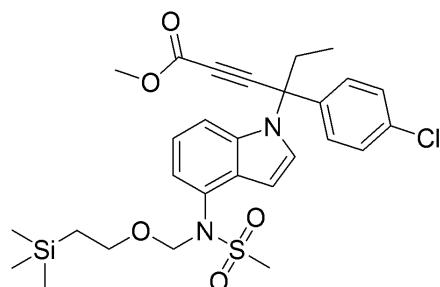
N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノペント - 1 - イン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド

段階 A : 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - (N - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ) メチル) メチルスルホンアミド) - 1 H - インドール - 1 - イル) ヘキス - 2 - イン酸メチル

【0499】

【化 120】

40



実施例 55 段階 A に記載の化合物 N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ペント - 1

50

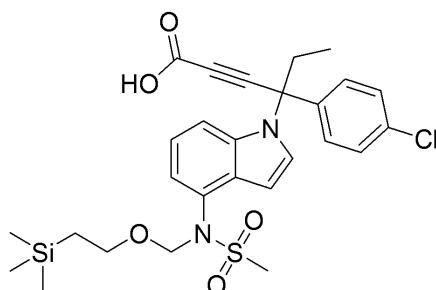
- イン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ) - N - ( ( 2 - ( ト リ メ チ ル シ リ ル ) エトキシ ) メチル ) メタンスルホンアミド ( 2 . 9 g 、 5 . 6 mmol 、 エナンチオマー - A ) の脱水 THF ( 10 mL ) 中溶液に - 78 °C で BuLi ( 4 . 5 mL 、 11 . 2 mmol 、 2 . 5 M ヘキサン中溶液 ) を加えた。 30 分間攪拌後、 メチルカーボンクロリデート ( 0 . 88 mL 、 6 . 2 mmol ) を混合物に - 78 °C で加えた。 得られた混合物をさらに 2 時間攪拌し、 飽和 NH4Cl ( 10 mL ) で反応停止し、 酢酸エチルで抽出し、 ブライン ( 50 mL ) で洗浄し、 硫酸ナトリウムで脱水し、 濾過した。 有機溶媒を除去後、 残留物をカラムクロマトグラフィー ( EA / PE = 1 : 10 ) によって精製して標題化合物を得た。 LC / MS m/z = 597 . 0 [ M + Na ] + 。

【 0500 】

段階 B : 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ( 4 - ( N - ( ( 2 - ( ト リ メ チ ル シ リ ル ) エトキシ ) メチル ) メチルスルホンアミド ) - 1 H - インドール - 1 - イル ) ヘキス - 2 - イン酸

【 0501 】

【 化 121 】



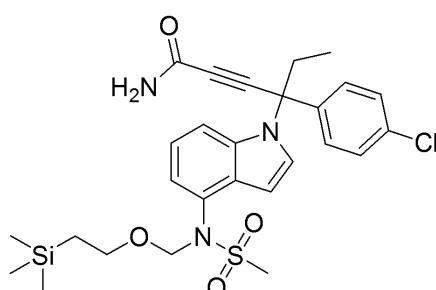
段階 A からの化合物 ( 100 mg 、 0 . 17 mmol 、 エナンチオマー - A ) の MeOH ( 5 mL ) 中溶液に H2O ( 1 mL ) 、 LiOH ( 72 mg 、 1 . 7 mmol ) を加えた。 混合物を室温で終夜攪拌した。 有機溶媒除去後、 残留物を H2O ( 5 mL ) に溶かし、 1 M HCl で pH = 4 に調節し、 酢酸エチルで抽出し、 ブライン ( 20 mL ) で洗浄し、 無水硫酸ナトリウムで脱水し、 濾過した。 溶媒を留去して標題化合物を得た。 LC / MS m/z = 583 . 0 [ M + Na ] + 。

【 0502 】

段階 C : 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ( 4 - ( N - ( ( 2 - ( ト リ メ チ ル シ リ ル ) エトキシ ) メチル ) メチルスルホンアミド ) - 1 H - インドール - 1 - イル ) ヘキス - 2 - インアミド

【 0503 】

【 化 122 】



段階 B からの生成物 ( 40 mg 、 0 . 071 mmol 、 エナンチオマー - A ) の DMF ( 5 mL ) 中溶液に DIPEA ( 18 mg 、 0 . 142 mmol ) 、 HATU ( 40 mg 、 0 . 11 mmol ) 、 NH4Cl ( 38 mg 、 0 . 71 mmol ) を加えた。 混合物を室温で終夜攪拌した。 有機溶媒除去後、 残留物を H2O ( 20 mL ) に溶かし、 酢酸エチルで抽出し、 ブラインで洗浄し、 硫酸ナトリウムで脱水し、 濾過した。 溶媒留去し、 残留物を Prep - TLC ( EA / PE = 2 : 1 ) によって精製して標題化合物を得た。 LC /

10

20

30

40

50

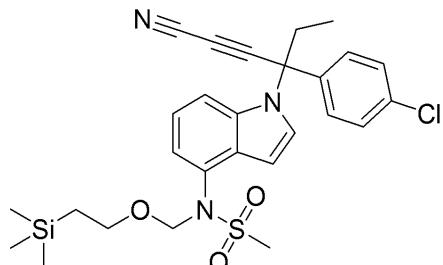
M S m / z = 5 8 2 . 0 [ M + N a ] <sup>+</sup>。

【 0 5 0 4 】

段階 D : N - ( 1 - ( - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - シアノペント - 1 - イン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ) - N - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) メタンスルホンアミド

【 0 5 0 5 】

【 化 1 2 3 】



10

段階 C からの生成物 ( 2 0 m g 、 0 . 0 3 6 m m o l 、 エナンチオマー A ) のピリジン中溶液に P O C l <sub>3</sub> ( 0 . 0 5 m L ) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。残留物を C o m b i f l a s h ( 移動相 : M e O H / H <sub>2</sub> O ( 0 . 0 8 % の N H <sub>4</sub> H C O <sub>3</sub> ) ) によって精製して、標題化合物を得た。 L C / M S m / z = 5 6 4 . 0 [ M + N a ] <sup>+</sup>。

【 0 5 0 6 】

20

段階 E : N - ( 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - シアノペント - 1 - イン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド

段階 D からの生成物 ( 1 5 m g 、 0 . 0 2 8 m m o l 、 エナンチオマー A ) の E t O H ( 2 m L ) 中溶液に 2 N H C l ( 0 . 5 m L ) を加えた。混合物を 5 0 ℃ で終夜攪拌した。揮発分を減圧下に除去し、残留物を C o m b i F l a s h ( 移動相 : M e O H / H <sub>2</sub> O ( 0 . 0 8 % の N H <sub>4</sub> H C O <sub>3</sub> ) ) によって精製して標題化合物を得た。 L C / M S m / z = 4 1 2 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>。 <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z, C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 5 3 ( d, J = 3 . 6 H z, 1 H ) 、 7 . 3 3 ( d, J = 8 . 8 H z, 2 H ) 、 7 . 1 7 ( d, J = 8 . 0 H z, 1 H ) 、 7 . 1 2 ( d, J = 8 . 4 H z, 2 H ) 、 7 . 0 1 ( t, J = 8 . 0 H z, 1 H ) 、 6 . 7 3 ( d, J = 8 . 4 H z, 1 H ) 、 6 . 7 0 ( d, J = 3 . 6 H z, 1 H ) 、 6 . 6 2 ( b r, 1 H ) 、 3 . 0 4 ( s, 3 H ) 、 2 . 8 0 - 2 . 7 6 ( m, 1 H ) 、 2 . 5 2 - 2 . 4 8 ( m, 1 H ) 、 1 . 0 5 ( t, J = 7 . 2 H z, 3 H ) ) 。

30

【 0 5 0 7 】

【 表 3 2 】

表 5 3

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>
155	A		N- ( 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - シアノペント - 1 - イン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド ( エナンチオマー )	412.1

40

実施例 3 6

2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - フルオロ - 2 - ( 4 - ( メチルスルホンアミド ) -

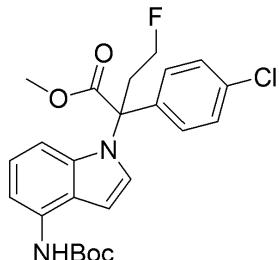
50

## 1 H - インドール - 1 - イル) 酯酸メチル (化合物 156)

段階 A : 2 - ( 4 - ( t e r t - プトキシカルボニルアミノ ) - 1 H - インドール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - フルオロ酢酸メチル

【0508】

【化124】



10

N a H ( 鉛油中 6 0 % 分散品 ) ( 2 2 m g 、 0 . 5 5 m m o l ) の脱水 D M F ( 3 m L ) 中懸濁液に窒素雰囲気下に、実施例 2 段階 B に記載の 2 - ( 4 - ( t e r t - プトキシカルボニルアミノ ) - 1 H - インドール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) 酢酸メチル ( 2 0 7 m g 、 0 . 5 m m o l ) の脱水 D M F ( 2 m L ) を加え、混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。この混合物に、1 - フルオロ - 2 - ヨードエタン ( 1 7 . 4 m g 、 1 m m o l ) を加え、混合物を室温で 4 時間攪拌した。揮発分を留去した。残留物を P E / E A ( 1 0 / 1 から 3 / 1 、体積比 ) 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標題化合物を白色固体として得た。 L C / M S m / z = 4 0 5 . 1 [ M + H ] + 。

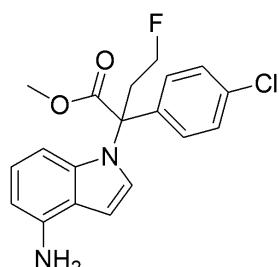
20

【0509】

段階 B : 2 - ( 4 - アミノ - 1 H - インドール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - フルオロ酢酸メチル

【0510】

【化125】



30

段階 A からの生成物 ( 1 0 0 m g 、 0 . 2 1 7 m m o l ) および 4 N H C l / M e O H ( 1 0 m L ) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒除去後、残留物を真空乾燥して、標題化合物を褐色油状物として得た。 L C / M S m / z = 3 6 1 . 1 [ M + H ] + 。

【0511】

段階 C : 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - フルオロ - 2 - ( 4 - ( メチルスルホニアミド ) - 1 H - インドール - 1 - イル ) 酢酸メチル

40

段階 B からの化合物 ( 6 8 m g 、 0 . 1 8 9 m m o l ) および N M M ( 3 8 m g 、 0 . 3 7 m m o l ) の D C M ( 7 m L ) 中混合物にメチルスルホニルクロライド ( 3 2 m g 、 0 . 2 8 3 m m o l ) を滴下した。次に、混合物を室温で 4 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液で反応停止し、酢酸エチル ( 5 0 m L ) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで溶離を行う P E / E A ( 1 0 / 1 から 3 / 1 、体積比 ) によって精製して、標題化合物を白色固体として得た。 L C / M S m / z = 4 3 9 . 0 [ M + H ] + 。

【0512】

【表 3 3】

表 3 3

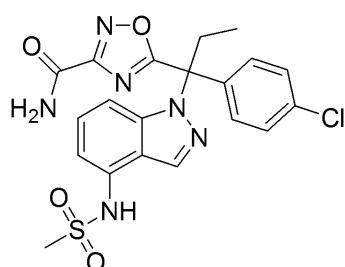
化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>	
156	A		2-(4-(4-(4-(4-(4-chlorophenyl)-2-(4-(methylsulfonyl)amino)butyl)butyl)oxy)acetonitrile	439.0	10

## 実施例 3 7

5 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - ( メチルスルホンアミド ) - 1 H - インダゾール - 1 - イル ) プロピル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド

【0513】  
【化126】

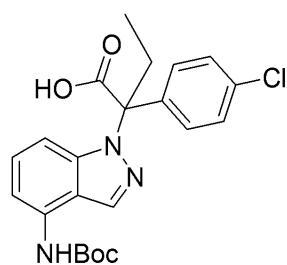
20



段階 A : 2 - ( 4 - ( ( t e r t - プトキシカルボニル ) アミノ ) - 1 H - インダゾール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) プタン酸

【0514】  
【化127】

30



40

実施例 1 8 段階 D に記載の 2 - ( ( t e r t - プトキシカルボニル ) アミノ ) - 1 H - インダゾール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) 酪酸メチル ( 0 . 5 g 、 1 . 1 3 m m o l ) ( エナンチオマー A 中間体 ) を 1 , 4 - ジオキサン ( 1 . 0 m L ) および水 ( 0 . 2 5 m L ) の混合物に溶かし、次に LiOH ( 0 . 2 7 g 、 1 1 . 2 6 m m o l ) を加えた。混合物を 7 0 ℃ で 5 時間攪拌し、濃縮して溶媒を除去した。残留物を水 ( 2 0 m L ) に溶かし、 1 N HCl 水溶液 ( 1 1 . 3 m L ) で酸性として白色沈殿を得た。固体を濾過し、水で洗浄し、真空乾燥して、標題化合物を得た。LC / M S m / z = 430 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

【0515】

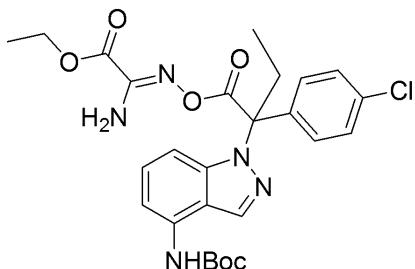
段階 B : 2 - アミノ - 2 - ( ( 2 - ( 4 - ( ( t e r t - プトキシカルボニル ) アミ

50

ノ ) - 1 H - インダゾール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) ブタノイル ) オキシ ) イミノ ) 酢酸エチル

【 0 5 1 6 】

【化 1 2 8 】



10

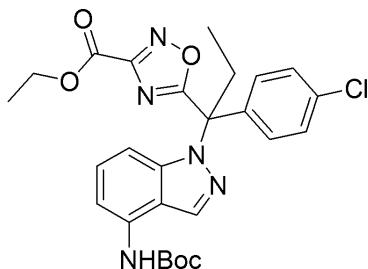
上記段階 A からの 2 - ( ( t e r t - プトキシカルボニル ) アミノ ) - 1 H - インダゾール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) ブタン酸 ( 0 . 1 6 g 、 0 . 3 7 mmol ) の D C M ( 1 . 5 mL ) 中懸濁液に、 1 , 1 - カルボニルジイミダゾール ( 0 . 1 3 g 、 0 . 7 8 mmol ) を加えて透明溶液を得た。混合物を室温で 7 . 5 時間攪拌してから、 2 - オキシイミノオキサミド酸エチル ( 0 . 1 3 g 、 0 . 9 3 mmol ) を加えた。室温で終夜攪拌後、得られた混合物を E t O A c で希釈し、飽和 N a H C O 3 溶液、水およびブラインで洗浄した。有機層を分離し、濃縮した。得られた粗生成物をアセトニトリルおよび水の混合物に再溶解し、凍結乾燥して、標題化合物を明黄色固体として得た。 L C / M S m / z = 5 4 4 . 1 [ M + H ] + 。

【 0 5 1 7 】

段階 C : 5 - ( 1 - ( 4 - ( ( t e r t - プトキシカルボニル ) アミノ ) - 1 H - インダゾール - 1 - イル ) - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) プロピル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボン酸エチル

【 0 5 1 8 】

【化 1 2 9 】



30

上記段階 B からの生成物 ( 0 . 1 8 g 、 0 . 3 3 mmol ) のピリジン ( 9 . 0 mL ) 中溶液に五塩化リン ( 0 . 2 5 g 、 1 . 6 5 mmol ) を加えた。混合物を 7 0 で 7 時間加熱し、 3 5 で終夜攪拌し、減圧下に濃縮乾固させた。残留物を E t O A c に溶かし、飽和 N a H C O 3 、水およびブラインで洗浄した。有機層を分離し、 N a 2 S O 4 で脱水した。粗生成物を、 0 % から 5 0 % 酢酸エチル / ヘキサンの勾配を用いるシリカゲルカラムで精製して、標題化合物を明褐色固体として得た。 L C / M S m / z = 5 2 6 . 1 [ M + H ] + 。

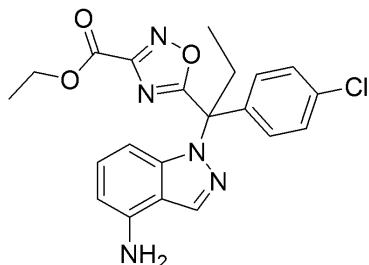
【 0 5 1 9 】

段階 D : 5 - ( 1 - ( 4 - アミノ - 1 H - インダゾール - 1 - イル ) - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) プロピル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボン酸エチル

【 0 5 2 0 】

40

## 【化130】



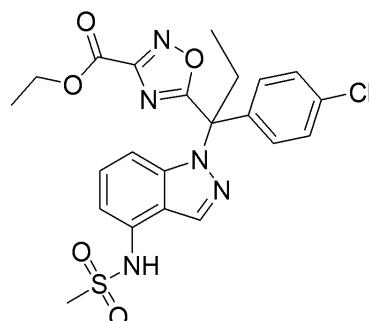
上記段階 C からの生成物 (0.083 g、0.16 mmol) およびアニソール (0.068 g、0.63 mmol) の DCM (1.0 mL) 中溶液に、TFA (0.18 g、1.58 mmol) を加えた。室温で終夜攪拌した後、反応混合物を減圧下に濃縮乾固させた。得られた残留物をアセトニトリルおよび水の混合物に再溶解し、次に 1N HCl 水溶液 (0.16 mL) を加えた。溶液を凍結乾燥して、粗標題化合物を得た。LC/MS m/z = 426.1 [M + H]<sup>+</sup>。 10

## 【0521】

段階 E : 5 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (メチルスルホニアミド) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) プロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボン酸エチル

## 【0522】

## 【化131】



上記段階 D からの生成物 (0.080 g、0.17 mmol) および N - メチルモルホリン (0.035 g、0.35 mmol) の DCM (1.0 mL) 中溶液に 0 でメタンスルホニルクロライド (0.019 g、0.17 mmol) を加えた。室温で 30 分間攪拌後、反応混合物を減圧下に濃縮した。得られた残留物をジオキサン / 水で希釈し、TFA で酸性とし、RP-HPLC で直接精製して標題化合物を得た。LC/MS m/z = 504.1 [M + H]<sup>+</sup>。 20

## 【0523】

段階 F : 5 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (メチルスルホニアミド) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) プロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド

上記の段階 E からの生成物 (0.015 g、0.030 mmol) を 7N アンモニア / メタノール溶液 (2.6 mL) に溶かした。室温で 45 分間攪拌後、得られた混合物を減圧下に濃縮した。残留物をジオキサン / 水に溶かし、TFA で酸性とし、RP-HPLC で直接精製して標題化合物を得た。LC/MS m/z = 475.0 [M + H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : (ppm) 8.34 (s, 1H)、7.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.16 - 7.14 (m, 2H)；6.48 - 6.45 (m, 1H)、3.20 - 3.12 (m, 1H)、3.14 - 3.05 (m, 1H)、3.04 (s, 3H)、0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。 40

【 0 5 2 4 】

【表3-4】

表3 4

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>
157	B		5-(1-(4-chlorophenyl)-1H-indazol-1-yl)-1-(4-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-(methylsulfonyl)phenyl)-1H-imidazole-4-carboxamide	475.0

### 実施例 3 8

N - ( 1 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 3 - シアノ - 1 , 2 , 4 - オキサジ  
アゾール - 5 - イル ) プロピル ) - 1 H - インダゾール - 4 - イル ) メタンスルホンアミ  
ド

上記の実施例3 7段階Fからの生成物(6.8mg、0.014mmol)のピリジン(1.0mL)中溶液に0でPOCl<sub>3</sub>(32.8mg、0.28mmol)を加えた。室温で終夜攪拌後、反応混合物を減圧下に濃縮した。得られた残留物をジオキサン/水で希釈し、TFAで酸性とし、RP-HPLCで直接精製して標題化合物を得た。LC/MS m/z = 457.1 [M + H]<sup>+</sup>。

【 0 5 2 5 】

【表 3 5】

表3 5

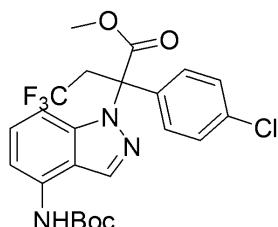
### 実施例 3 9

N - ( 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロペンタン - 3 - イル ) - 1 H - インダゾール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド ( 化合物 159 )

段階 A : 2 - ( 4 - ( tert - プトキシカルボニルアミノ ) - 1 H - インダゾール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ酸メチル

【 0 5 2 6 】

## 【化132】



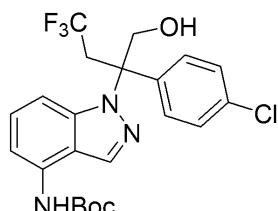
ボトルフラスコに、NaH (580 mg、14.4 mmol、オイル中60%品)を入れ、0 で実施例18段階Cに記載の2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1H-インダゾール-1-イル)-2-(4-クロロフェニル)酢酸メチル (3 g、7.22 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸2,2,2-トリフルオロエチル (3.35 g、14.4 mmol) のTHF (40 mL) 中溶液を入れた。混合物を30分間攪拌し、飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液 (10 mL) で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE / EA = 3 : 1) によって精製して、標題化合物を無色油状物として得た。LC / MS m/z = 498.1 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0527】

段階B : tert-ブチル1-(2-(4-クロロフェニル)-4,4,4-トリフルオロ-1-ヒドロキシブタン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イルカーバメート

## 【0528】

## 【化133】



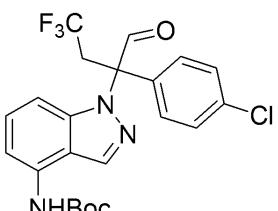
段階Aの生成物 (300 mg、0.6 mmol) のTHF (5 mL) 中溶液に、0 でLiAlH<sub>4</sub> (38 mg、0.96 mmol) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、H<sub>2</sub>O (5 mL) で反応停止し、酢酸エチルで抽出し、ブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。溶媒を除去した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (EA / PE = 1 : 3) によって精製して標題化合物を得た。LC / MS m/z = 470.1 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0529】

段階C : tert-ブチル1-(2-(4-クロロフェニル)-4,4,4-トリフルオロ-1-オキソブタン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イルカーバメート

## 【0530】

## 【化134】



段階Bの生成物 (200 mg、0.42 mmol) のDCM (5 mL) 中溶液に、デスマーチンペルヨージナン (350 mg、0.84 mmol) を室温で少量ずつ加えた。混合物を0.5時間攪拌し、水 (5 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブ

10

20

40

50

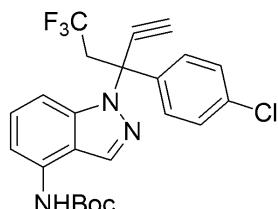
ライン (5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (EA / PE = 1 : 8) によって精製して標題化合物を得た。LC / MS m/z = 468.2 [M + H]<sup>+</sup>。

【0531】

段階D : tert-ブチル1-(3-(4-クロロフェニル)-5,5,5-トリフルオロペント-1-イン-3-イル)-1H-インダゾール-4-イルカーバメート

【0532】

【化135】



10

段階Cの生成物 (120 mg、0.25 mmol) のメタノール (5 mL) 中溶液にK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (69 mg、0.5 mmol)、1-ジアゾ-2-オキソプロピルホスホン酸ジメチル (96 mg、0.5 mmol) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。有機溶媒を除去した後、残留物にH<sub>2</sub>O (10 mL) を加え、酢酸エチルで抽出し、ブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。有機溶媒を留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (EA / PE = 1 : 8) によって精製して、標題化合物を無色油状物として得た。LC / MS m/z = 464.1 [M + H]<sup>+</sup>。

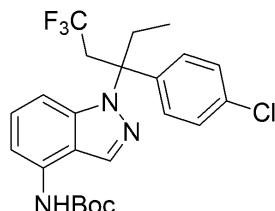
20

【0533】

段階E : tert-ブチル1-(3-(4-クロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロペンタン-3-イル)-1H-インダゾール-4-イルカーバメート

【0534】

【化136】



30

段階Dの生成物 (100 mg、0.21 mmol) のエタノール (3 mL) 中溶液に、室温でH<sub>2</sub>雰囲気下にPtO<sub>2</sub> (10 mg、0.044 mmol) を加えて2時間経過させた。固体を濾去し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を無色油状物として得た。LC / MS m/z = 468.1 [M + H]<sup>+</sup>。

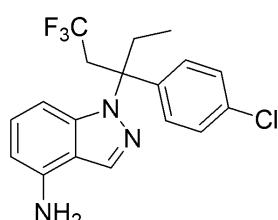
【0535】

段階F : 1-(3-(4-クロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロペンタン-3-イル)-1H-インダゾール-4-アミン

40

【0536】

【化137】



50

段階 E の生成物 (80 mg、0.17 mmol) および 4 N HCl / MeOH (2 mL) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒除去後、残留物を真空乾燥して、標題化合物を無色油状物として得た。LC/MS m/z = 368.1 [M + H]<sup>+</sup>。

【0537】

段階 G : N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロペンタン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) メタンスルホンアミド

段階 F の生成物 (50 mg、0.13 mmol) および NMM (31 mg、0.3 mmol) の DCM (3 mL) 中混合物にメタンスルホニルクロライド (20 mg、0.21 mmol) を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム溶液 (10 mL) で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物を Pre - HPLC (移動相 : アセトニトリル / 水 (0.03% TFA)) によって精製して標題化合物を得た。LC/MS m/z = 446.1 [M + H]<sup>+</sup>。

【0538】

【表36】

表36

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>
159	A		N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロペンタン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	446.1

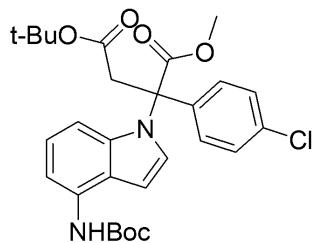
実施例 40

N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシペンタン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド

段階 A : 2 - (4 - (tert - プトキシカルボニルアミノ) - 1 H - インドール - 1 - イル) - 2 - (4 - クロロフェニル) コハク酸 4 - tert - ブチル 1 - メチル

【0539】

【化138】



実施例 2 段階 B に記載の 2 - (4 - (tert - プトキシカルボニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - (4 - クロロフェニル) 酢酸メチル (2 g、4.83 mmol) および 2 - プロモ酢酸 tert - ブチル (1.4 g、7.25 mmol) の THF (10 mL) 中溶液を、0 度 NaH (290 mg、7.25 mmol、オイル中 60% 品) に滴下し、30 分間攪拌した。混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EA = 3 : 1) によって精製して標題化合物を得た。LC/MS m/z = 529.2 [M + H]<sup>+</sup>。

10

20

30

40

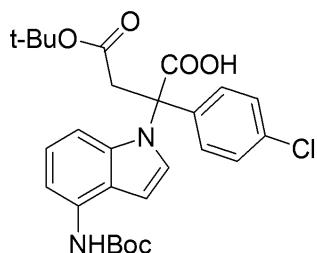
50

## 【0540】

段階B : 4 - tert - プトキシ - 2 - ( 4 - ( tert - プトキシカルボニルアミノ ) - 1 H - インドール - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - オキソブタン酸

## 【0541】

## 【化139】



10

段階Aの生成物 ( 1 . 8 g、3 . 4 mmol ) および 3 N LiOH ( 410 mg、17 mmol ) の混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒留去後、残留物を酢酸エチル ( 20 mL ) に溶かし、1 M HCl で pH 値を 6 から 7 に調節した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を無色油状物として得た。LC/MS m/z = 515.2 [M + H]<sup>+</sup>。

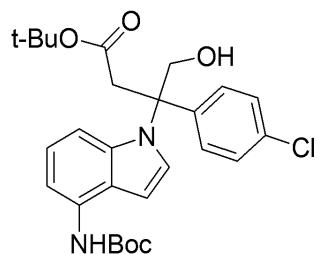
## 【0542】

段階C : 3 - ( 4 - ( tert - プトキシカルボニルアミノ ) - 1 H - インドール - 1 - イル ) - 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシ酪酸 tert - プチル

20

## 【0543】

## 【化140】



30

段階Bの生成物 ( 1 . 5 g、2 . 9 mmol ) および NMM ( 590 mg、5 . 83 mmol ) の DME ( 15 mL ) 中混合物にイソブチルカルボノクロリダート ( 793 mg、5 . 83 mmol ) を 0° で滴下した。30分間攪拌後、混合物に 0° で NaBH<sub>4</sub> を加えた。得られた混合物を室温でさらに1時間攪拌し、次に飽和塩化アンモニウム溶液 ( 10 mL ) で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブライン ( 10 mL ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー ( PE : EA = 3 : 1 ) によって精製して、標題化合物を無色油状物として得た。LC/MS m/z = 501.2 [M + H]<sup>+</sup>。

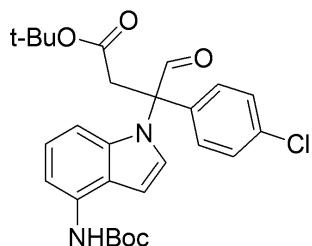
## 【0544】

40

段階D : 3 - ( 4 - ( tert - プトキシカルボニルアミノ ) - 1 H - インドール - 1 - イル ) - 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - オキソ酪酸 tert - プチル

## 【0545】

## 【化141】



段階 C の生成物 (1.2 g、2.4 mmol) の DCM (10 mL) 中溶液に、室温で 10 デス - マーチンペルヨージナン (2.03 g、4.8 mmol) を少量ずつ加えた。0.5 時間攪拌後、混合物を水 (15 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (EA / PE = 1 : 8) によって精製して標題化合物を得た。LC / MS m/z = 499.2 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0546】

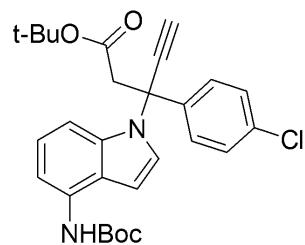
段階 E : 3 - (4 - (tert - プトキシカルボニルアミノ) - 1H - インドール - 1 - イル) - 3 - (4 - クロロフェニル) ペント - 4 - イン酸 tert - ブチル

## 【0547】

## 【化142】

10

20



段階 D の生成物 (750 mg、1.5 mmol) の MeOH (10 mL) 中溶液に K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (414 mg、3 mmol) および 1 - ジアゾ - 2 - オキソプロピルホスホン酸ジメチル (576 mg、3 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。有機溶媒を除去後、残留物に H<sub>2</sub>O (10 mL) を加え、酢酸エチルで抽出し、ブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。減圧下に溶媒留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (EA / PE = 1 : 8) によって精製して、標題化合物を無色固体として得た。LC / MS m/z = 495.2 [M + H]<sup>+</sup>。

30

## 【0548】

段階 F : 3 - (4 - (tert - プトキシカルボニルアミノ) - 1H - インドール - 1 - イル) - 3 - (4 - クロロフェニル) ペンタン酸 tert - ブチル

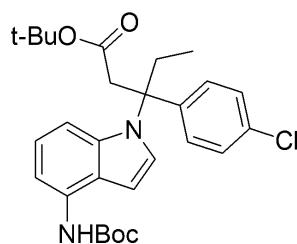
## 【0549】

## 【化143】

段階 E の生成物 (150 mg、0.3 mmol) のエタノール (3 mL) 中溶液に、室温で H<sub>2</sub> 霧囲気下に PtO<sub>2</sub> (6.8 mg、0.03 mmol) を加えて 2 時間経過させた。固体を濾去し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を無色油状物として得た。LC / MS m/z = 499.2 [M + H]<sup>+</sup>。

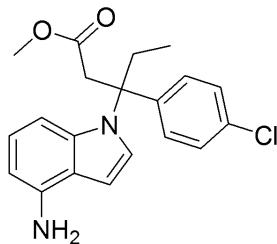
40

50



## 【0550】

段階G : 3 - (4 - アミノ - 1H - インドール - 1 - イル) - 3 - (4 - クロロフェニル) ペンタン酸メチル



10

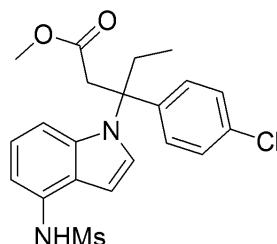
段階Fの生成物(120mg、0.24mmol)および4N HCl / MeOH(2mL)の混合物を室温で2時間攪拌した。揮発分を減圧下に除去して、標題化合物を無色油状物として得た。LC/MS m/z = 357.1 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0551】

段階H : 3 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - (メチルスルホニアミド) - 1H - インドール - 1 - イル) ペンタン酸メチル

## 【0552】

## 【化145】



20

段階Gの生成物(75mg、0.21mmol)およびNMM(42mg、0.42mmol)のDCM(3mL)中混合物にメタンスルホニルクロライド(36mg、0.38mmol)を加えた。次に、混合物を室温で3時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム溶液で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブライン(10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(PE / EA = 3 / 1)によって精製して、標題化合物を無色油状物として得た。LC/MS m/z = 435.1 [M + H]<sup>+</sup>。

30

## 【0553】

段階I : N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシペンタン - 3 - イル) - 1H - インドール - 4 - イル) メタンスルホニアミド

段階Hの生成物(60mg、0.138mmol)のTHF(5mL)中溶液に0でLiAlH<sub>4</sub>(10.4mg、0.276mmol)を加えた。混合物を1時間攪拌し、H<sub>2</sub>O(2mL)で反応停止し、酢酸エチルで抽出し、ブライン(5mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。有機溶媒を除去した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(EA / PE = 1 : 3)によって精製して、標題ラセミ化合物を得た。そのラセミ化合物について、AS - Hカラム(50% EtOH / CO<sub>2</sub>、4.6 × 250mm、39.3)を用いるキラルSFC分離を行って、2種類の分離されたエナンチオマーを得た。LC/MS m/z = 406.9 [M + H]<sup>+</sup>。

40

## 【0554】

化合物160および化合物161を、下記のキラル分離条件によって得た。

## 【0555】

カラム : AS - H ;

50

移動相：A : C O<sub>2</sub>、B : M e O H (0.1% D E A)、3.0 m L / 分で A : B = 5  
5 : 4 5；

カラム温度：40.2

【0556】

【表37】

表37

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>	
160	A		N-(1-(3-(4-chlorophenyl)-1-hydroxypropyl)-3-indolyl)methanesulfonamide (エナンチオマーA、保持時間=2.67分)	406.9	10
161	A		N-(1-(3-(4-chlorophenyl)-1-hydroxypropyl)-3-indolyl)methanesulfonamide (エナンチオマーB、保持時間=3.22分)	406.9	20

実施例41

N-(1-(3-(4-chlorophenyl)-1-hydroxypropyl)-3-indolyl)methanesulfonamide  
段階A : N-(1-(3-(4-chlorophenyl)-1-hydroxypropyl)-3-indolyl)methanesulfonamide

実施例40段階Iに記載のN-(1-(3-(4-chlorophenyl)-1-hydroxypropyl)-3-indolyl)methanesulfonamide (20 mg、0.05 mmol)のD C M (5 m L)中溶液に、0でD A S T (16 mg、0.1 mmol)を加えた。混合物を1時間攪拌し、次に飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 m L)で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。合させた有機層を水 (5 m L)およびブライン (5 m L)で洗浄し、M g S O<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮した。得られた粗生成物をP r e - H P L C (移動相：アセトニトリル / 水 (0.03% T F A))によって精製して、標題のラセミ化合物を白色固体として得た。そのラセミ化合物について、I C (30% M e O H (0.1% D E A) / C O<sub>2</sub>、4.6 × 250 mm、41)を用いるキラルS F C分離を行って、2種類の分離されたエナンチオマーを得た。L C / M S m / z = 409.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0557】

下記のキラル分離条件に従うことで、化合物162および化合物163を得た。

【0558】

カラム：I C；

移動相：A : C O<sub>2</sub>、B : M e O H (0.1% E D A)、3.0 m L / 分で A : B = 7  
0 : 3 0；

カラム温度：39.1。

【0559】

【表 3 8】

表 3 8

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>
162	A		N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - フルオロペンタン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド (エナンチオマー A、保持時間 = 3. 5 分)	409.1
163	A		N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - フルオロペンタン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド (エナンチオマー B、保持時間 = 4. 16 分)	409.1

## 実施例 4 2

メタンスルホン酸 3 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - (メチルスルホンアミド) - 1 H - インドール - 1 - イル) ペンチル (化合物 164)

段階 A : メタンスルホン酸 3 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - (メチルスルホンアミド) - 1 H - インドール - 1 - イル) ペンチル

実施例 4 0 段階 I に記載の N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシペンタン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド (20 mg、0.05 mmol) および NMM (10 mg、0.1 mmol) の DCM (3 mL) 中混合物に、メタンスルホニルクロライド (7 mg、0.06 mmol) を加えた。次に、混合物を室温で 1 時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム溶液 (5 mL) で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブライン (5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物を Prep - TLC (PE / EA = 4 / 1) によって精製して、標題化合物を無色油状物として得た。LC / MS m/z = 485.1 [M + H]<sup>+</sup>。

【0560】

【表 3 9】

表 3 9

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>
164	A		メタンスルホン酸 3 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - (メチルスルホンアミド) - 1 H - インドール - 1 - イル) ペンチル	485.1

実施例 4 3

N - ( 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - メトキシペンタン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド ( 化合物 165 )  
段階 A : N - ( 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - メトキシペンタン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド

実施例 4 0 段階 I に記載のメタンスルホン酸 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - ( 4 - ( メチルスルホンアミド ) - 1 H - インドール - 1 - イル ) ペンチル ( 10 mg, 0.02 mmol ) のメタノール ( 2 mL ) 中混合物に、室温で  $\text{CH}_3\text{ONa}$  ( 21 mg, 0.4 mmol ) を加えた。次に、混合物を加熱して 40 として 2 時間経過させた。溶液を飽和塩化アンモニウム溶液 ( 10 mL ) で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物を Prep - HPLC ( 移動相 : アセトニトリル / 水 ( 0.03% TFA ) ) によって精製して、標題化合物を白色固体として得た。LC/MS  $m/z = 421.1 [M + H]^+$ 。

## 【 0561 】

ナトリウムメタンチオレートを用いた以外は、実施例 4 3 の製造についてと同じ手順に従って、表 4 0 の化合物 166 を得た。

## 【 0562 】

## 【表 4 0】

表 4 0

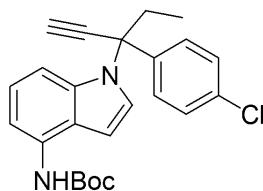
化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS $m/z$ [M+H] <sup>+</sup>
165	A		N - ( 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - メトキシペンタン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド	421.1
166	A		N - ( 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( メチルチオ ) ペンタン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド	437.1

実施例 4 4

4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ( 4 - ( メチルスルホンアミド ) - 1 H - インドール - 1 - イル ) ヘキサン酸メチル ( 化合物 167 )  
段階 A : t e r t - ブチル 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) ペント - 1 - イン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - イルカーバメート

## 【 0563 】

## 【化146】



実施例2 1段階Bに記載のtert-ブチル(1-(2-(4-クロロフェニル)-1H-インドール-4-イル)カーバメート(412mg、1mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(276mg、2mmol)のメタノール(10mL)中混合物に、室温で1-ジアゾ-2-オキソプロピルホスホン酸ジメチル(230mg、1.2mmol)を加えた。混合物を2時間攪拌し、固体を濾去し、濾液を減圧下に濃縮した。粗生成物をPE/EA(20/1から10/1、体積比)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、標題化合物を無色非晶質固体として得た。LC/MS m/z = 352.9 [M - tBu + H]<sup>+</sup>。

## 【0564】

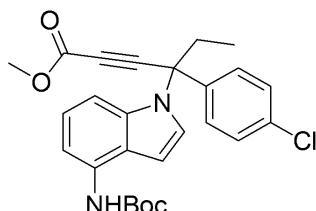
段階B: 4-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1H-インドール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)ヘキス-2-イン酸メチル

## 【0565】

## 【化147】

10

20



段階Aの生成物(436.5mg、1.07mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)中溶液に、-78℃でBuLi(0.9mL、2.25mmol、2.5Mのヘキサン中溶液)を加えた。-78℃で30分間攪拌後、メチルカーボンクロリデート(121mg、1.28mmol)を混合物に加えた。得られた混合物をさらに1時間攪拌し、次に水NH<sub>4</sub>Cl(10mL)で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブライン(15mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで溶離を行うPE/EA(20/1から10/1、体積比)によって精製して、標題化合物を無色非晶質固体として得た。LC/MS m/z = 410.9 [M - tBu + H]<sup>+</sup>。

30

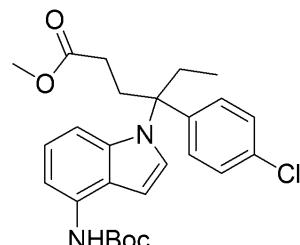
## 【0566】

段階C: 4-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1H-インドール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)ヘキサン酸メチル

## 【0567】

## 【化148】

40



段階Bの生成物(200mg、0.43mmol)、PtO<sub>2</sub>(10mg、0.043

50

mmol) およびメタノール (2 mL) の混合物を 3 回脱気し、水素を再充填した。混合物を水素雰囲気下に室温で 2 時間搅拌した。固体を濾去し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を無色油状物として得た。LC/MS m/z = 414.9 [M - tBu + H]<sup>+</sup>。

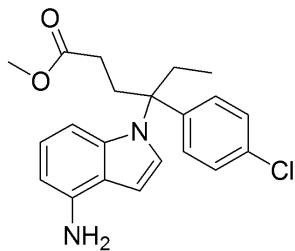
## 【0568】

段階 D : 4 - (4 - アミノ - 1H - インドール - 1 - イル) - 4 - (4 - クロロフェニル) ヘキサン酸メチル

## 【0569】

## 【化149】

10



段階 C の生成物 (190 mg、0.4 mmol) および MeOH / HCl (2 mL、4 M) の混合物を室温で 2 時間搅拌した。揮発分を減圧下に除去して、標題化合物を無色油状物として得た。LC/MS m/z = 371.1 [M + H]<sup>+</sup>。

20

## 【0570】

段階 E : 4 - (4 - アミノ - 1H - インドール - 1 - イル) - 4 - (4 - クロロフェニル) ヘキサン酸メチル

段階 D の生成物 (100 mg、0.27 mmol) および N - メチルモルホリン (41 mg、0.4 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 中溶液に、室温でメタンスルホニルクロライド (40 mg、0.35 mmol) を加えた。混合物を 2 時間搅拌し、次に水 (15 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を P E / E A (4 / 1、体積比) で溶離を行う P R E P - T L C によって精製して、標題化合物を無色非晶質固体として得た。LC/MS m/z = 471.0 [M + Na]<sup>+</sup>。

30

## 【0571】

段階 A で、tert - ブチル (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 4 - イル) カーバメートを用いた以外は、実施例 4 4 の製造についての同じ手順に従って、表 41 の化合物 168 を得た。

## 【0572】

【表 4 1】

表 4 1

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>
167	A		4-(4-アミノ-1H-インドール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)ヘキサン酸メチル	449.1
168	A		4-(4-クロロフェニル)-4-(4-(メチルスルホニアミド)-1H-インドール-1-イル)ヘキサン酸メチル	450.1

## 実施例 4 5

N - ( 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 6 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イル ) - 1

H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホニアミド

段階 A : N - ( 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 6 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホニアミド

実施例 4 4 段階 E に記載の 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ( 4 - ( メチルスルホニアミド ) - 1 H - インドール - 1 - イル ) ヘキサン酸メチル ( 20 mg, 0.045 mmol ) のテトラヒドロフラン ( 2 mL ) 中溶液に、 0 で水素化リチウムアルミニウム ( 2.5 mg, 0.0675 mmol ) を加えた。混合物を徐々に昇温させて室温とし、 4 時間攪拌した。水 ( 1 mL ) を反応混合物に注意深く加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブライン ( 30 mL ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を P E / E A ( 2 / 1 、体積比 ) で溶離を行う P R E P - T L C によって精製して、標題化合物を無色油状物として得た。 L C / M S m / z = 421.0 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

## 【0573】

化合物 169 を下記のキラル分離条件によって得た。

## 【0574】

カラム : O D - H ;

移動相 : A : C O <sub>2</sub> 、 B : M e O H 、 3 . 0 m L / 分で A : B = 70 : 30 ;

カラム温度 : 39.9 。

## 【0575】

10

20

30

40

【表42】

表42

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>
169	A		N-(1-(3-(4-chlorophenyl)-6-hydroxyhexyl)-3-indolyl)-1H-indole-4-yl)methanesulfonamide (化合物169)	421.0

## 実施例46

N-(1-(3-(4-chlorophenyl)-6-hydroxyhexyl)-3-indolyl)-1H-indole-4-yl)methanesulfonamide (化合物170)

段階A: N-(1-(3-(4-chlorophenyl)-6-hydroxyhexyl)-3-indolyl)-1H-indole-4-yl)methanesulfonamide

実施例45段階Aに記載のN-(1-(3-(4-chlorophenyl)-6-hydroxyhexyl)-3-indolyl)-1H-indole-4-yl)methanesulfonamide (21mg、0.05mmol) のジクロロメタン (2mL) 中溶液に、-78°CでDAST (16mg、0.1mmol) を加えた。混合物を徐々に昇温させて室温とし、3時間攪拌し、次にメタノール (0.5mL) で反応停止した。粗生成物をPE/EA (2/1、体積比) で溶離を行うPREP-TLCによって精製して、標題化合物を無色油状物として得た。LC/MS m/z = 444.7 [M+Na]<sup>+</sup>。

【0576】

【表43】

表43

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC名	LCMS m/z [M+Na] <sup>+</sup>
170	A		N-(1-(3-(4-chlorophenyl)-6-fluorohexyl)-3-indolyl)-1H-indole-4-yl)methanesulfonamide (化合物170)	444.7

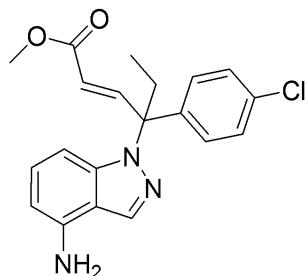
## 実施例47

(E)-4-(4-chlorophenyl)-4-(4-(methanesulfonamido)-1-indazolyl)-1H-indazole-1-carboxymethyl ester (化合物171)

段階A: (E)-4-(4-amino-1H-indazole-1-yl)-4-(4-chlorophenyl)-1H-indazole-1-carboxymethyl ester

【0577】

【化 1 5 0 】



実施例2 2段階Aに記載のメチル( E )-tert-ブチル1-(3-(4-クロロフェニル)-1-シアノペント-1-エン-3-イル)-1H-インダゾール-4-イルカーバメート(500mg)の4N HCl / MeOH(15mL)中混合物を室温で1時間攪拌した。次に、溶媒を除去した。残留物をEA(30mL)に溶かし、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液でpH値を9から10に調節した。有機層を水(10mL)、ブラインで洗浄し、脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物を逆相HPLC(0.05%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> / H<sub>2</sub>O - MeCN)で精製して、標題生成物を淡褐色固体として得た。LC / MS m/z = 370.2 [M + H]<sup>+</sup>。

【 0 5 7 8 】

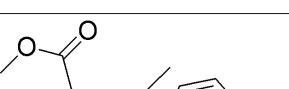
段階 B : ( E ) - 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ( 4 - ( メチルスルホニアミド ) - 1 H - インダゾール - 1 - イル ) ヘキス - 2 - エン酸メチル

(E)-4-(4-アミノ-1H-インダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)ヘキス-2-エン酸メチル(120mg)およびNMM(98mg)のDCM(5mL)中混合物に、MsCl(45mg)を加えた。次に、混合物を室温で2時間攪拌した。溶液を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液で反応停止し、酢酸エチル(30mL)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(P/E/EA=5/1)によって精製して、標題化合物を淡黄色固体として得た。LC/MS m/z = 448.2 [M + H]<sup>+</sup>。

〔 0 5 7 9 〕

【表 4-4】

表 4-4

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>
171	B		(E) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - (メチルスルホニアミド) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ヘキス - 2 - エン酸メチル	448.2

### 実施例 4 8

段階 A : N - ( 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 6 - オキソヘプタン - 3 - イル ) - 1 H - インダゾール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド

実施例4 4段階Eに記載の4-(4-クロロフェニル)-4-(4-(メチルスルホニアミド)-1H-インダゾール-1-イル)ヘキサン酸メチル(50mg)の脱水THF(2mL)中混合物に、CH<sub>3</sub>Li(1.5Mエーテル中溶液、0.2mL)を0℃で滴

下し、30分間攪拌した。溶液を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液で反応停止し、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層をブライൻで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物を逆相HPLC(0.05%TFA/H<sub>2</sub>O-MeCN)で精製して、標題生成物を白色固体として得た。LC/MS m/z = 434.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0580】

【表45】

表45

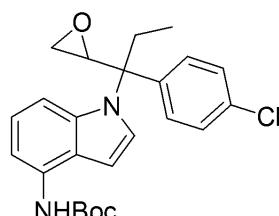
化合物番号	IP評点	構造	IUPAC名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>
172	A		N-(1-(3-(4-chlorophenyl)-1H-indol-4-yl)-1H-pentan-3-yl)-1-(4-(tert-butyloxycarbonyl)amino)-1H-pentan-3-yl methyl sulfone	434.1

実施例49

N-(1-(3-(4-chlorophenyl)-1H-indol-4-yl)-1H-pentan-3-yl)-1H-indole-4-yl methyl sulfone (化合物173)  
段階A: tert-ブチル(1-(1-(4-クロロフェニル)-1H-インダゾール-4-イル)メタンスルホンアミド)

【0581】

【化151】



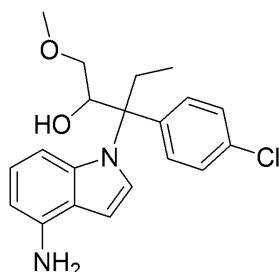
NaH(41mg、0.764mmol、オイル中60%品)のDMSO(15mL)中溶液に0で、ヨウ化トリメチルスルホキソニウム(235mg、1.07mmol)を数回に分けて加えた。混合物が透明になるまで、混合物を室温で攪拌した。実施例21段階Bに記載のtert-ブチル1-(2-(4-クロロフェニル)-1H-オキソブタン-2-イル)-1H-インドール-4-イルカーバメート(210mg、0.509mmol)のTHF(15mL)中溶液に、上記の溶液を0で滴下した。次に、混合物を室温で2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブライൻ(15mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物をPE/EA(10/1から3/1、体積比)を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を無色固体として得た。LC/MS m/z = 448.9 [M+Na]<sup>+</sup>。

【0582】

段階B: 3-(4-アミノ-1H-インドール-1-イル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メトキシペンタン-2-オール

【0583】

## 【化152】



段階 A からの生成物 (60 mg、0.140 mmol) の MeOH (3 mL) 中溶液に MeONa (15 mg、0.281 mmol) を加えた。混合物を 120 でマイクロ波下に 0.5 時間攪拌した。溶液を除去し、残留物を PE / EA (1/1、体積比) で溶離を行う PREP - TLC によって精製て、標題化合物を無色非晶質固体として得た。LC / MS m/z = 359.1 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0584】

段階 C : N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メトキシペ  
ンタン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド

段階 B からの生成物 (39 mg、0.108 mmol) および NMM (22 mg、0.216 mmol) の DCM (8 mL) 中混合物に、メチルスルホニルクロライド (18 mg、0.163 mmol) を滴下した。次に、混合物を室温で終夜攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液で反応停止し、酢酸エチル (10 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物を PE / EA (1/1、体積比) で溶離を行う PREP - TLC によって精製して、標題化合物を無色非晶質固体として得た。LC / MS m/z = 437.1 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0585】

## 【表46】

表46

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>
173	B	 	N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メトキシペ ンタン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メ タンスルホンアミド	437.1

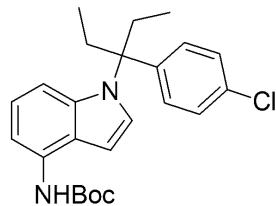
## 実施例50

N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ベンタン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド (化合物 174)

段階 A : t e r t - ブチル 1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ベンタン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イルカーバメート

## 【0586】

## 【化153】



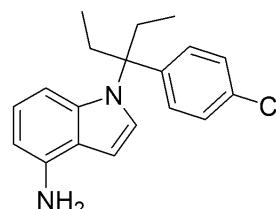
実施例4 4段階Aに記載のtert-ブチル1-(3-(4-クロロフェニル)ペント-1-イン-3-イル)-1H-インドール-4-イルカーバメート(100mg、0.245mmol)、PtO<sub>2</sub>(5.5mg、0.0245mmol)およびメタノール(2mL)の混合物を3回脱気し、水素ガスで再充填した。混合物を、水素ガス雰囲気下に室温で2時間攪拌した。固体を濾去し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を無色油状物として得た。LC/MSm/z=357.0 [M-tBu+H]<sup>+</sup>。

## 【0587】

段階B：1-(3-(4-クロロフェニル)ペンタン-3-イル)-1H-インドール-4-アミン

## 【0588】

## 【化154】



段階Aの生成物(90mg、0.218mmol)およびMeOH/HCl(2mL、4M)の混合物を室温で2時間攪拌した。揮発分を減圧下に除去して、標題化合物を無色油状物として得た。LC/MSm/z=313.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0589】

段階C：N-(1-(3-(4-クロロフェニル)ペンタン-3-イル)-1H-インドール-4-イル)メタンスルホンアミド

段階Bの生成物(50mg、0.16mmol)およびN-メチルモルホリン(32mg、0.32mmol)のジクロロメタン(2mL)中溶液に、メタンスルホニルクロライド(23mg、0.24mmol)を室温で加えた。混合物を2時間攪拌し、次に水(15mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を、PE/EA(2/1、体積比)で溶離を行うPREP-TLCによって精製して、標題化合物を無色固体として得た。LC/MSm/z=391.0 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0590】

10

20

30

## 【表47】

表47

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>
174	B		N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ペント - 1 - エン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド (化合物 175)	391.0

## 実施例 5 1

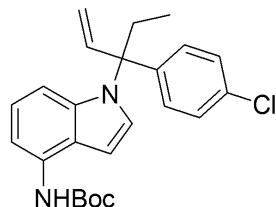
N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ペント - 1 - エン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド (化合物 175)

段階 A : t e r t - プチル 1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ペント - 1 - エン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イルカーバメート

【0591】

【化155】

10



実施例 4 4 段階 A に記載の t e r t - プチル 1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ペント - 1 - エン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イルカーバメート (100 mg, 0.245 mmol)、リンドラー触媒 (10 mg) およびメタノール (2 mL) の混合物を 3 回脱気し、水素を再充填した。混合物を水素雰囲気下に室温で 2 時間攪拌した。固体を濾去し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を無色油状物として得た。LC/MS m/z = 355.0 [M - tBu + H]<sup>+</sup>。

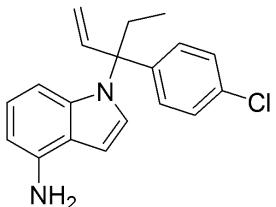
30

【0592】

段階 B : 1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ペント - 1 - エン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - アミン

【0593】

【化156】



40

段階 A の生成物 (95 mg, 0.232 mmol) および MeOH / HCl (4 mL, 2 M) の混合物を 0 度で 2 時間攪拌した。揮発分を減圧下に除去して、標題化合物を無色油状物として得た。LC/MS m/z = 311.1 [M + H]<sup>+</sup>。

【0594】

段階 C : N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ペント - 1 - エン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド

50

H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド

段階 B の生成物 (40 mg、0.128 mmol) および N - メチルモルホリン (26 mg、0.256 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中溶液にメタンスルホニルクロライド (18 mg、0.192 mmol) を室温で加えた。混合物を 2 時間攪拌し、次に水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を P E / E A (3/1、体積比) で溶離を行う P R E P - T L C によって精製して、標題化合物を無色固体として得た。LC / M S m/z = 388.9 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0595】

化合物 175 を下記のキラル分離条件によって得た。

10

## 【0596】

カラム: A D - H;

移動相: A :  $\text{CO}_2$ 、B :  $\text{MeOH}$ 、3.0 mL / 分で A : B = 70 : 30;

カラム温度: 38.6°。

## 【0597】

## 【表 48】

表 48

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>
175	B		N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ペント - 1 - エン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド (エナンチオマー B、保持時間 = 4.33 分)	388.9

20

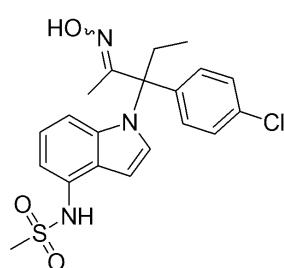
実施例 5.2

N - (1 - (2 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) ペンタン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド (化合物 176)

段階 A : N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (ヒドロキシイミノ) ペンタ - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド

## 【0598】

## 【化 157】



30

実施例 2 3 段階 A に記載の N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - オキソペニ - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド (200 mg、0.49 mmol) の EtOH (5 mL) 中溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (6.8 mg、0.99 mmol) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (137 mg、0.99 mmol) を加えた。混合物を 130° でマイクロ波下に 2 時間攪拌した。溶媒除去後、残留物を酢酸エチル (50

40

30 mL) に溶かした。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。有機溶媒を除去した後、残留物を P E / E A (10 / 1 から 5 / 1、体積比) 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、標題化合物を白色固体として得た。LC / MS m / z = 441.9 [M + Na]<sup>+</sup>。

【0599】

段階 B : N - (1 - (2 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) ペンタン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド

段階 A からの生成物 (68 mg、0.162 mmol) およびラネー - Ni (1 mg) の MeOH (10 mL) 中混合物を 3 回空気バージし、H<sub>2</sub> を再充填した。混合物を環境温度で終夜攪拌した。懸濁液を濾去し、濾液を濃縮して、標題化合物を無色固体として得た。LC / MS m / z = 406.0 [M + H]<sup>+</sup>。化合物 176 を下記のキラル分離条件によって得た。

【0600】

カラム : AS - H ;

移動相 : A : CO<sub>2</sub>、B : MeOH、3.0 mL / 分で A : B = 70 : 30 ;

カラム温度 : 39.8 °C。

【0601】

段階 A で N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - オキソペンタン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミドに代えて N - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミドを用いた以外は、実施例 39 に記載の手順を用い、表 49 の化合物 177 を製造した。

【0602】

【表 49】

表 49

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>
176	A		N - (1 - (2 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) ペンタン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド (ジアステレオマー B、保持時間 = 4.67 分)	406.0
177	B		N - (1 - (1 - アミノ - 2 - (4 - クロロフェニル) ブタン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	392.2

実施例 53

N - (1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノプロピル) - 1 H - インドール - 4 - イル) エタンスルホンアミド (化合物 178)

段階 A : 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (エチルスルホンアミド) - 1 H - インドール - 1 - イル) 酪酸メチル

【0603】

10

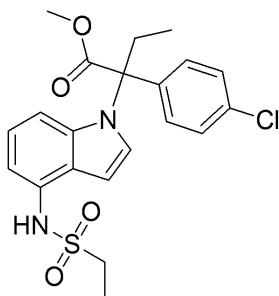
20

30

40

50

## 【化158】



10

実施例3段階Bに記載の2-(4-アミノ-1H-インドール-1-イル)-2-(4-クロロフェニル)酪酸メチル(0.58g、1.7mmol)および4-メチルモルホリン(0.25g、2.5mmol)のDCM(8mL)中溶液を0で攪拌し、それにエタンスルホニルクロライト(0.26g、2mmol)を加えた。30分後、追加量のエタンスルホニルクロライト(0.1g、1mmol)を加えた。1時間後、反応混合物をDCMと飽和塩化アンモニウム水溶液との間で分配した。層を分離し、水層をDCMで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(PE:EA=2:1)によって精製して標題化合物を得た。LC/MS m/z = 435.1 [M+H]<sup>+</sup>。

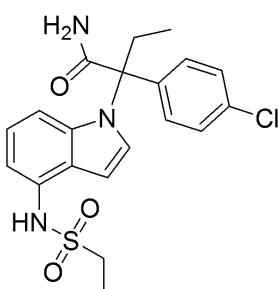
## 【0604】

20

段階B: 2-(4-クロロフェニル)-2-(4-(エチルスルホニアミド)-1H-インドール-1-イル)ブタンアミド

## 【0605】

## 【化159】



30

上記の段階Aからの生成物(0.43g、1.0mmol)を、7Nアンモニア/メタノール溶液(25mL)に溶かした。室温で10時間攪拌後、得られた混合物を減圧下に濃縮した。残留物をジオキサン/水に溶かし、TFAで酸性とし、RP-HPLCで直接精製して標題化合物を得た。LC/MS m/z = 420.1 [M+H]<sup>+</sup>。2種類のエナンチオマーをSFCキラル分離によって分離した。

## 【0606】

40

エナンチオマーAおよびエナンチオマーBを、下記のキラル分離条件によって得た。

## 【0607】

カラム: IA;

移動相: A: CO<sub>2</sub>、B: MeOH(0.1%DEA)、1.0mL/分でA:B=6.0:4.0;

カラム温度: 39.6;

エナンチオマーA、保持時間=2.1分、エナンチオマーB、保持時間=3.54分。

## 【0608】

段階C: N-(1-(1-(4-クロロフェニル)-1-シアノプロピル)-1H-インドール-4-イル)エタンスルホニアミド

段階Bからの生成物エナンチオマーA(210mg、0.5mmol)のDMF(3m

50

L) 中溶液を搅拌し、それに塩化シアヌル(92mg、0.5mmol)を加え、反応混合物を室温で3時間搅拌した。反応混合物をブラインに投入し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(P.E.:E.A.=2:1)によって精製して標題化合物を得た。LC/MS m/z = 402.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0609】

【表50】

表50

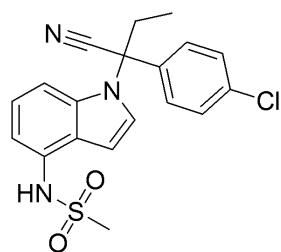
化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>
178	B		N-(1-(1-(4-クロロフェニル)-1-シアノプロピル)-1H-インドール-4-イル)エタンスルホンアミド(エナンチオマー)	402.0

実施例54

N - ( 1 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) プロピル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド  
段階 A : N - ( 1 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - シアノプロピル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド

【0610】

【化160】



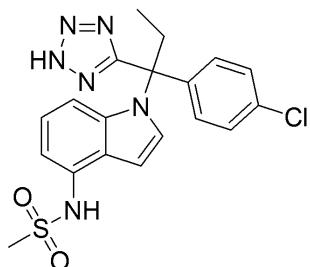
実施例53に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。

【0611】

段階 B : N - ( 1 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) プロピル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド

【0612】

【化161】



N - ( 1 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - シアノプロピル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタンスルホンアミド(100mg、0.258mmol)および塩化アン

10

20

30

40

50

モニウム (110.6 g、2.067 mmol) の DMF (2 mL) 中溶液を攪拌し、それにアジ化ナトリウム (117.6 mg、1.809 mmol) を加え、マイクロ波リアクターで 130 °C で 3 時間加熱した。水で反応停止し、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物を PE / EA (5 / 1 から 1 / 1、体積比) 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、標題化合物を黄色固体として得た。LC / MS m/z = 431.0 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0613】

段階 C : N - (1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) プロピル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド

10

段階 B からの生成物 (65 mg、0.151 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (41.7 mg、0.302 mmol) およびヨードエタン (30.8 mg 0.181 mmol) の DMF (1 mL) 中混合物を 80 °C で終夜攪拌した。揮発分を溶媒留去した。残留物を酢酸エチル (50 mL) で抽出した。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、濾過し、溶媒留去した。残留物を PE / EA (5 / 1 から 1 / 1、体積比) 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、標題化合物を黄色固体として得た。LC / MS m/z = 459.0 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0614】

化合物 179 を下記のキラル分離条件によって得た。

## 【0615】

20

カラム : AS - H ;

移動相 : A : CO<sub>2</sub>、B : MeOH、3.0 mL / 分で A : B = 70 : 30 ;

カラム温度 : 38.2 °C 。

## 【0616】

## 【表 51】

表 51

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>
179	A		N - (1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) プロピル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド (エナンチオマー A、保持時間 = 3.4 分)	459.0

30

## 実施例 55

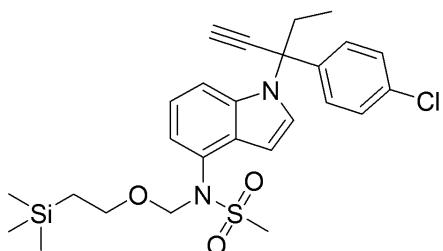
40

N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 6 , 6 , 6 - トリフルオロヘキサン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド (化合物 180)

段階 A : N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ペント - 1 - イン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) - N - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) メタンスルホンアミド

## 【0617】

【化 1 6 2 】



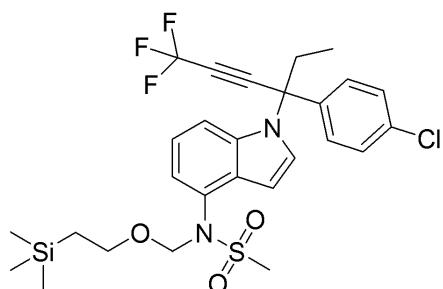
原料として実施例20段階Eに記載のN-(1-(2-(4-クロロフェニル)-1-オキソブタン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)-N-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)メタンスルホンアミド(エナンチオマーA)を用いて、実施例32段階Aにおける手順に従って、標題化合物を製造した。

[ 0 6 1 8 ]

段階 B : N - ( 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 6 , 6 , 6 - トリフルオロヘキス - 4 - イン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ) - N - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) メタンスルホンアミド

【 0 6 1 9 】

【化 1 6 3】



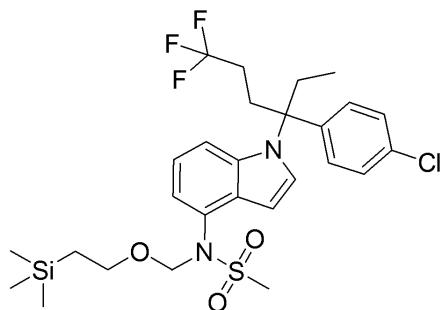
三頸丸底フラスコに、CuI (38 mg, 0.2 mmol)、Phen・H<sub>2</sub>O (40 mg, 0.2 mmol)、KF (58 mg, 1.0 mmol) および攪拌バーを入れた。フラスコを減圧下に130°で3時間乾燥した。冷却して室温とした後、フラスコに空気を再充填し、TMS-CF<sub>3</sub> (142 mg, 1.0 mmol)、DMF (2 mL) を加えた。次に、フラスコを加熱して130°として30分間を得た。N-(1-(3-(4-クロロフェニル)ペント-1-イン-3-イル)-1H-インドール-4-イル)-N(2-トリメチルシリル)エトキシ)メチル)メタンスルホンアミド (102 mg, 0.2 mmol、エナンチオマーA) のDMF (1 mL) 中溶液を、混合物に130°で1時間かけてゆっくり加えた。得られた混合物を130°でさらに1時間攪拌した。粗生成物をCombiflash (移動相: CH<sub>3</sub>CN / 水 (0.08% の NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)) によって精製して標題化合物を得た。LC / MS m/z = 606.7 [M + Na]<sup>+</sup>。

【 0 6 2 0 】

段階 C : N - ( 1 - ( 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 6 , 6 , 6 - トリフルオロヘキサ  
ン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ) - N - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エ  
トキシ ) メチル ) メタンスルホンアミド

【 0 6 2 1 】

## 【化164】



10

段階Bからの生成物(63mg、0.108mmol、エナンチオマーA)およびPtO<sub>2</sub>(2.4mg、0.0108mmol)のMeOH(3mL)中混合物を空気で3回ページし、H<sub>2</sub>を再充填した。混合物を室温で終夜攪拌した。懸濁液を濾去し、濾液を濃縮して標題化合物を得て、それを精製せずに次の段階に用いた。LC/MS m/z = 610.7 [M+Na]<sup>+</sup>。

## 【0622】

段階D: N-(1-(3-(4-クロロフェニル)-6,6,6-トリフルオロヘキサン-3-イル)-1H-インドール-4-イル)メタンスルホンアミド

段階Cからの生成物(20mg、0.034mmol、エナンチオマーA)、2M HCl(1mL)およびEtOH(2mL)の混合物を加熱して50として3時間経過させた。揮発分を減圧下に除去した。残留物をCombiFlash(移動相: MeOH/水(0.08%のNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>))によって精製して、標題化合物を得た。LC/MS m/z = 458.7 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.50(d, J = 3.6Hz, 1H)、7.29(d, J = 8.4Hz, 2H)、7.10(d, J = 7.6Hz, 1H)、7.05(d, J = 8.8Hz, 2H)、6.86(t, J = 8.1Hz, 1H)、6.59-6.58(m, 2H)、6.40(d, J = 8.4Hz, 1H)、3.03(s, 3H)、2.74-2.67(m, 1H)、2.55-2.45(m, 2H)、2.26-2.16(m, 1H)、1.89-1.86(m, 1H)、1.45-1.38(m, 1H)、0.67(t, J = 7.2Hz, 3H)。

20

## 【0623】

30

## 【表52】

表52

化合物番号	IP評点	構造	IUPAC名	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>
180	A		N-(1-(3-(4-クロロフェニル)-6,6,6-トリフルオロヘキサン-3-イル)-1H-インドール-4-イル)メタンスルホンアミド(エナンチオマー)	458.7

40

生物アッセイ

ミネラルコルチコイド受容体拮抗作用に関する本発明の化合物の活性は、下記のアッセイを用いて評価することができる。

## 【0624】

hMR NH ProアッセイでのMR効力の評価

ヒトMR NH Proアッセイは、化合物が活性化補助因子ペプチドへの全長ヒトミ

50

ネラルコルチコイド受容体 (M R ) の結合に拮抗する能力を測定する市販の P a t h H u n t e r (商標名) タンパク質: タンパク質相互作用アッセイ (D i s c o v e R x ; h t t p : / / w w w . d i s c o v e r x . c o m / n h r s / p r o d - n h r s . p h p ) である。ヒト M R を発現する P a t h H u n t e r (商標名) C H O - K 1 細胞 (カタログ番号 9 3 - 0 4 5 6 C 2 、ロット番号: 0 9 B 0 9 1 3 ) を、増殖培地 (1 0 % H I F B S (G i b c o 1 6 0 0 0 ) を補充したグルタミンおよびフェノールレッド含有 F 1 2 K (G i b c o 1 1 7 6 5 - 0 4 7 ) ; 0 . 2 5 m g / m L のハイグロマイシン / P B S (I n v i t r o g e n 1 0 6 8 7 - 0 1 0 、 5 0 m g / m L ) ; 1 0 0 I . U . / m L および 1 0 0  $\mu$  g / m L の P e n / S t r e p (G i b c o 1 5 1 4 0 - 1 2 2 ) ; 0 . 6 m g / m L ジェネシン) で培養した。 10

#### 【 0 6 2 5 】

1 % 活性炭 / デキストラン処理 F B S (H y c l o n e # S H 3 0 0 6 8 . 0 1 ) およびアルドステロン (0 . 3 n M ) を補給したグルタミンおよびフェノールレッド含有 F 1 2 K 培地 (I n v i t r o g e n 1 1 7 6 5 - 0 4 7 ) 中にて力価測定用量の化合物とともに細胞を 3 7 で 6 時間インキュベートすることで、化合物の M R 拮抗薬活性を評価した。次に、細胞を室温で 1 時間にわたり D i s c o v e R x 検出試薬で処理し、E n v i s i o n 発光読取装置を用いて読み取った。アルドステロン単独で処理した細胞と比較して活性 % を測定し、I C <sub>50</sub> 値を A D A ソフトウェアを用いて計算した。

#### 【 0 6 2 6 】

##### 1 . 増殖培地

グルタミンおよびフェノールレッド含有 F 1 2 K (G i b c o 1 1 7 6 5 - 0 4 7 ) 1 0 % H I F B S (G i b c o 1 6 0 0 0 ) 0 . 2 5 m g / m L のハイグロマイシン / P B S (I n v i t r o g e n 1 0 6 8 7 - 0 1 0 、 5 0 m g / m L ) 1 0 0 I . U . / m L および 1 0 0  $\mu$  g / m L の P e n / S t r e p (G i b c o 1 5 1 4 0 - 1 2 2 ) 0 . 6 m g / m L ジェネシン (G i b c o 1 0 1 3 1 、 5 0 m g / m L ) 。

#### 【 0 6 2 7 】

##### 2 . アッセイ培地

グルタミンおよびフェノールレッド含有 F 1 2 K (I n v i t r o g e n 1 1 7 6 5 - 0 4 7 ) 1 % 活性炭 / デキストラン処理 F B S (H y c l o n e # S H 3 0 0 6 8 . 0 1 ) 。

#### 【 0 6 2 8 】

3 . 3 倍 P a t h H u n t e r 検出試薬 (カタログ番号 9 3 - 0 0 0 1 ) (約 6 m L / プレート必要)。試薬は 3 回を超えて冷凍および解凍を行わない。

#### 【 0 6 2 9 】

1 9 倍 P a t h H u n t e r 細胞アッセイ緩衝液  
5 倍 E m e r a l d I I  
1 倍 G a l a c t o n S t a r 。

#### 【 0 6 3 0 】

4 . 対照作動薬: アルドステロン: S i g m a カタログ番号 A 9 4 7 7  
原液を調製 - 1 0  $\mu$  M D M S O 中溶液を - 2 に維持する。

#### 【 0 6 3 1 】

アッセイの場合、アッセイ培地で 1 . 8 または 6 n M に希釈する (最終濃度 = 約 0 . 3 n M から約 1 . 0 n M の 6 倍)。

#### 【 0 6 3 2 】

5 . 細胞系: 操作用 (o p e r a t i o n ) 液体窒素ストックからの P a t h H u n t e r C H O - K 1 M R 細胞カタログ番号 9 3 - 0 4 5 6 C 2 、ロット番号: 0 9 B 0 9 1 3 。

#### 【 0 6 3 3 】

10

20

30

40

50

6. 対照拮抗薬：スピロノラクトン：Sigma # S - 3378 およびレプレレノンSigma # 107724 - 20 - 9（やはりDMSO中で調製され、-20で保存した10mM原液濃度）。

【0634】

方法

アッセイ準備および計算

1. 細胞を、F12 + FBS + ハイグロマイシン + pen/strep + Genetinで増殖させる。

【0635】

2. 0.05%トリプシンを用いて細胞を回収し、細胞懸濁液を遠心し、1体積量のF12 + 1.5%CD-FBSに再懸濁させ、カウントする。 10

【0636】

3. 細胞を細胞  $4 \times 10^5$  個 / mL に懸濁させる。

【0637】

4. 細胞を、384ウェルプレートのウェルに加える（25 μL / ウェル）。

【0638】

5. 次に、プレートを、5%CO<sub>2</sub>を含む加湿インキュベータ中にて37で終夜インキュベートする。

【0639】

6. 試験化合物を、1:3希釈で4.4mMで開始して、10ポイント分析で力価測定する。 20

【0640】

7. アルドステロンを、10 μM原液からアッセイ培地で希釈して1.8nMまたは6nMとする（最終濃度は約0.3nMから約1.0nMである）。

【0641】

384ウェルプレート方式におけるプロトコール：6時間処理

1. Multidrop (Thermo Electron)（白色壁、透明底アッセイプレート（Costar # 3570）を使用）を用いて各ウェルにアッセイ培地に再懸濁させた10K指数増殖細胞 / ウェル（25 μL）を蒔き、37、5%CO<sub>2</sub>で終夜インキュベートする。 30

【0642】

2. 各ウェルにn = 2、36.7 μM最終濃度を開始点として10点分析で120 × 試験化合物（最終DMSO濃度は、<1%でなければならない）0.25 μLを加える。

【0643】

3. 6 × 作動薬（最終アルドステロン濃度は、約0.3nMから約1.0nMでなければならない）5 μLを全てのウェル（PlateMate Plus.を使用）（Thermo Fisher）（23欄および24欄のウェルを除く）に加える。

【0644】

4. アッセイ培地5 μLを23欄および24欄における全てのウェルに加える。

【0645】

5. 37、5%CO<sub>2</sub>で6時間インキュベートする。

【0646】

6. 3 × Discovex 検出試薬15 μLを各ウェルに加える。

【0647】

7. 室温で1時間インキュベートする（プレートを暗所に保存した状態とする）。

【0648】

8. Envision (PerkinElmer) 発光プレート読取装置でプレートを読み取り、ADAを用いて分析する。

【0649】

L C / M S 方法：(LC2M\_low/Med\_Positiveモード)。 50

## 【0650】

L C 条件：1.25分かけて5%から98%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O+v0.1%TFA；流量=1.5mL/分、UV波長254nm；カラム：Waters X Terra（登録商標）MS C18 3.5μm 2.1×20mm IS（商標名）。

## 【0651】

上記の実施例に示したように、試験を行ってIP値が0nMより高いが100nM未満であった本発明の化合物を「A」評点とした。試験を行ってIP値が100nM以上であるが500nM未満であった本発明の化合物を「B」評点とした。試験を行ってIP値が500nM以上であるが5000nM未満であった本発明の化合物を「C」評点とした。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
C 0 7 D 413/06 (2006.01)	C 0 7 D 413/06
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404
A 6 1 K 31/405 (2006.01)	A 6 1 K 31/405
A 6 1 K 31/416 (2006.01)	A 6 1 K 31/416
A 6 1 K 31/4192 (2006.01)	A 6 1 K 31/4192
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245
A 6 1 P 5/42 (2006.01)	A 6 1 P 5/42
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00
A 6 1 P 3/12 (2006.01)	A 6 1 P 3/12
A 6 1 P 7/10 (2006.01)	A 6 1 P 7/10
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/06
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 101
	A 6 1 P 9/10 103
	A 6 1 P 9/12
(74)代理人 100114188	
弁理士 小野 誠	
(74)代理人 100119253	
弁理士 金山 賢教	
(74)代理人 100124855	
弁理士 坪倉 道明	
(74)代理人 100129713	
弁理士 重森 一輝	
(74)代理人 100137213	
弁理士 安藤 健司	
(74)代理人 230105223	
弁護士 城山 康文	
(72)発明者 クレスポ, アレジヤンドロ	
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、ピー・オー・ボツク ス・2000	
(72)発明者 ラン, ピーン	
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、ピー・オー・ボツク ス・2000	
(72)発明者 マル, ルドラジト	
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、ピー・オー・ボツク ス・2000	
(72)発明者 オガワ, アンソニー	
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、ピー・オー・ボツク ス・2000	
(72)発明者 シエン, ホン	
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・08550、ウエスト・ワインザー、グレイシア・ドライ ブ・3	

- (72)発明者 シンクレア , ピーター・ジエイ  
アメリカ合衆国、ペンシルベニア・18902、ドイルスタウン、リツジトップ・ロード・463  
8
- (72)発明者 スン , ジョーンシアーン  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、ピー・オー・ボツク  
ス・2000
- (72)発明者 バンテ , エレン・ケイ・バンデ  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、ピー・オー・ボツク  
ス・2000
- (72)発明者 ウー , ジーツアイ  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、ピー・オー・ボツク  
ス・2000
- (72)発明者 リウ , クン  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、ピー・オー・ボツク  
ス・2000
- (72)発明者 デビタ , ロバート・ジエイ  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、ピー・オー・ボツク  
ス・2000
- (72)発明者 シエン , ドン - ミン  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、ピー・オー・ボツク  
ス・2000
- (72)発明者 シュウ , ミン  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、ピー・オー・ボツク  
ス・2000
- (72)発明者 タン , ジヨン・チアーン  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、ピー・オー・ボツク  
ス・2000
- (72)発明者 チイ , チヤーンホ  
中華人民共和国、シャンハイ・200233、シユイホイ・デイストリクト、チンジョウ・ロード  
・780、アパートメント・1312
- (72)発明者 ワーン , ユイグワーン  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・08831、モンロー、トール・オーフス・ドライブ・1  
7
- (72)発明者 ピアシス , リチャード  
中華人民共和国、シャンハイ・200040、シメン・ナンバー2・ロード・199、ビルデイン  
グ・1、アパートメント・ナンバー2504

審査官 安藤 倫世

- (56)参考文献 特表2007-500253 (JP, A)  
特表2010-512420 (JP, A)  
特表2009-510066 (JP, A)  
特表2008-500983 (JP, A)  
特表2007-536300 (JP, A)  
特表2007-531751 (JP, A)  
特表2007-531750 (JP, A)  
特表2004-533993 (JP, A)  
特表2002-533345 (JP, A)  
特開平09-263583 (JP, A)  
特開平09-077744 (JP, A)

英國特許第00705652 (GB, B)  
 國際公開第2010/124114 (WO, A1)  
 特表2012-524805 (JP, A)  
 C.G.WERMUTH編, 『最新創薬化学上巻』, 株式会社テクノミック, 1998年 8月15日, 235-271頁, 13章 等価置換に基づく分子の変換  
 Bayindir, Sinan; Erdogan, Esra; Kilic, Haydar; Saracoglu, Nurullah, An efficient synthesis of new aza-substituted indoles via Michael-type addition, *Synlett*, 2010年, (10), p.1455-1458  
 Heffernan, Gavin D.; Coghlan, Richard D.; Manas, Eric S.; McDevitt, Robert E.; Li, Yanfang; Mahaney, Paige E.; Robichaud, Albert J.; Huselton, Christine; Alfinito, Peter; Bray, Jenifer A.; Cosmi, Scott A.; Johnston, Grace H.; Kenney, Thomas; Koury, Elizabeth; Winneker, Richard C.; Deecher, Darlene C.; Trybulski, Eugene J., Dual acting norepinephrine reuptake inhibitors and 5-HT2A receptor antagonists: Identification, synthesis and activity of novel 4-aminoethyl-3-(phenylsulfonyl)-1H-indoles, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2009年, 17(22), p.7802-7815  
 Stanley, Levi M.; Hartwig, John F., Iridium-Catalyzed Regio- and Enantioselective N-Alylation of Indoles, *Angewandte Chemie, International Edition*, 2009年, 48(42), p.7841-7844  
 Mahaney, Paige E.; Kim, Callain Y.; Coghlan, Richard D.; Cohn, Stephen T.; Heffernan, Gavin D.; Huselton, Christine A.; Terefenko, Eugene A.; Vu, An T.; Zhang, Puwen; Burroughs, Kevin D.; Cosmi, Scott A.; Bray, Jenifer A.; Johnston, Grace H.; Deecher, Darlene C.; Trybulski, Eugene J., Structure-activity relationships of the 1-amino-3-(1H-indol-1-yl)-3-phenylpropan-2-ol series of monoamine reuptake inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2009年, 19(19), p.5807-5810  
 Hanson, Robert M., Epoxide migration (Payne rearrangement) and related reactions, STN File CAPLUS [Online] S0: Organic Reactions (Hoboken, NJ, United States), 2002年, 60, AN:2008:1383564 DN 149:512445  
 Abid, Mohammed; Spaeth, Andrew; Torok, Bela, Solvent-free solid acid-catalyzed electrophilic annelations: a new green approach for the synthesis of substituted five-membered N-heterocycles, *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2006年, 348(15), p.2191-2196  
 Schirok, Hartmut, Microwave-assisted synthesis of N-sec- and N-tert-alkylated indoles, *Synthesis*, 2008年, (9), p.1404-1414  
 Matsuda, Yohei; Kitajima, Mariko; Takayama, Hiromitsu, First Total Synthesis of Trimeric Indole Alkaloid, *Psychotrimine*, *Organic Letters*, 2008年, 10(1), p.125-128  
 Mahaney, Paige E.; Vu, An T.; McComas, Casey C.; Zhang, Puwen; Nogle, Lisa M.; Watts, William L.; Sarkahian, Ani; Leventhal, Liza; Sullivan, Nicole R.; Uveges, Albert J.; Trybulski, Eugene J., Synthesis and activity of a new class of dual acting norepinephrine and serotonin reuptake inhibitors: 3-(1H-indol-1-yl)-3-arylpropan-1-amines, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2006年, 14(24), p.8455-8466  
 Siebeneicher, Holger; Bytschkov, Igor; Doye, Sven, A flexible and catalytic one-pot procedure for the synthesis of indoles, *Angewandte Chemie, International Edition*, 2003年, 42(26), p.3042-3044  
 Nilsson, Ingemar; Berg, Ulf; Sandstroem, Jan, Studies of chiral indoles. Part III. The absolute configuration of 1-(1-phenylethyl)indole, *Acta Chemica Scandinavica, Series B: Organic Chemistry and Biochemistry*, 1987年, B41(4), p.261-6  
 Nilsson, Ingemar; Berg, Ulf; Sandstroem, Jan, Studies of chiral indoles. Part II: Conformational analysis of 1- and 3-(1-phenylethyl)indoles. A dynamic proton NMR, molecular mechanics, and circular dichroism investigation, *Acta Chemica Scandinavica, Series B: Organic Chemistry and Biochemistry*, 1986年, B40(8), p.625-51  
 Nilsson, Ingemar; Isaksson, Roland, Studies of chiral indoles. Part I. Indoles with

chiral 1- and 3-substituents. Synthesis and preparative enantiomeric separation by chromatography on microcrystalline triacetylcellulose, *Acta Chemica Scandinavica, Series B: Organic Chemistry and Biochemistry*, 1985年, B39(7), p.531-47

Fujiwara, Junya; Fukutani, Yoshimi; Sano, Hiromi; Maruoka, Keiji; Yamamoto, Hisashi, Nucleophilic aromatic substitution by organoaluminum reagents. Application to the synthesis of indoles, *Journal of the American Chemical Society*, 1983年, 105(24), p.7177-9

Wolinsky, Joseph; Sundeen, J. E., Reaction of 3-propylindole with aldehydes. Preparation of 2-(*-aminoalkyl)indoles, *Tetrahedron*, 1970年, 26(23), p.5427-35*

Waterson, Alex G.; Petrov, Kimberly G.; Hornberger, Keith R.; Hubbard, Robert D.; Sammond, Douglas M.; Smith, Stephon C.; Dickson, Hamilton D.; Caferro, Thomas R.; Hinkle, Kevin W.; Stevens, Kirk L.; Dickerson, Scott H.; Rusnak, David W.; Spehar, Glenn M.; Wood, Edgar R.; Griffin, Robert J.; Uehling, David E., Synthesis and evaluation of aniline headgroups for alkynyl thienopyrimidine dual EGFR/ErbB-2 kinase inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2009年, 19(5), p.1332-1336

Mastalerz, Harold; Chang, Ming; Chen, Ping; Dextraze, Pierre; Fink, Brian E.; Gavai, A shvinikumar; Goyal, Bindu; Han, Wen-Ching; Johnson, Walter; Langley, David; Lee, Francis Y.; Marathe, Punit; Mathur, Arvind; Oppenheimer, Simone; Ruediger, Edward; Tarrant, James; Tokarski, John S.; Vite, Gregory D.; Vyas, Dolatrai M.; Wong, Henry; Wong, Tai W.; Zhang, Hongjian; Zhang, Guifen, New C-5 substituted pyrrolotriazine dual inhibitors of EGFR and HER2 protein tyrosine kinases, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2007年, 17(7), p.2036-2042

CAPLUS(STN)[Online], 1985年, [検索日 2015.06.26]AN:1996:756681 DN:126:131069、AN:1985:487738 DN:103:87738、AN:1973:58181 DN:78:58181、AN:1971:529858 DN:75:129858

REGISTRY(STN)[online], 2008.06.11[検索日 2015.06.26]CAS登録番号 1027156-94-0、102655 4-14-2、1025820-39-6、939288-35-4、938514-03-5、930837-85-7、930837-84-6など

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07D

A 61K

C A P L U S / R E G I S T R Y ( S T N )