

(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.

F I

C O 7 D 209/08 (2006.01)

C O 7 D 209/08 C S P

C O 7 D 231/56 (2006.01)

C O 7 D 231/56 Z

C O 7 D 403/04 (2006.01)

C O 7 D 403/04

C O 7 D 403/06 (2006.01)

C O 7 D 403/06

C O 7 D 405/06 (2006.01)

C O 7 D 405/06

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) 国際出願番号 PCT/CN2012/070597
 (87) 国際公開番号 W02012/097744
 (87) 国際公開日 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

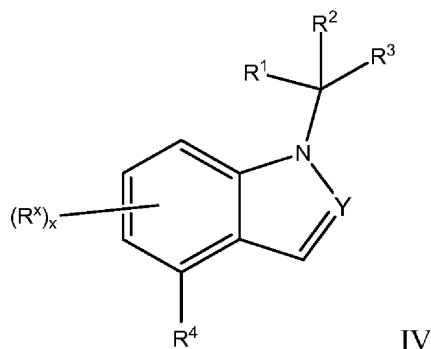
(54) 【発明の名称】 ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬

(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 C₁ - C₆ 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、N R_2 、 CF_3 、SR、OS(O) R^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) $-(CR^a_2)_n OC(O)R^c$

であり；

R^2 は、

1) $C_1 - C_6$ アルキル、

2) $-(CR^b_2)_m - C_3 - C_6$ シクロアルキル、

3) $-(CR^a_2)_m - C(O)OR^{11}$ 、

4) $-(CR^b_2)_m - C_2 - C_6$ アルケニル、または

5) $-(CR^b_2)_m - C_2 - C_6$ 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) $-NR^6 S(O)_2 R^8$ 、

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) $-(CR^a_2)_t - SO_2 R^{10}$

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、 $C(O)OR^{11}$ 、 $C(O)NRR^7$ 、 $C_1 - C_6$ 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 $S(O)_2 R^8$ 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

10

20

30

40

50

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^7 または CF_3 であり、当該アルキル、アリア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；

各 R^{10} は独立に、 $C_1 - C_6$ アルキル、アリアルまたは 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；

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。

【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

。

【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	10
(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	
(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	20
(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	
(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	30
(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	
(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	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	
(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	
(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	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-インダゾール-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	
(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	

ンドールー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	
(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	
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	
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-2-メチルペンタン-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- (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	

10

20

30

40

素	
1	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, 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
10	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
	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
	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 - 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) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド
20	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) - 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 - オキソペンタン - 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
	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 - [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 - (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
30	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
	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
	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
	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
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) - 1 H - インドール - 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) - 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	
3 - (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) - 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 - ヒドロキシペンタン - 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) -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	
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	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- (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	
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	20
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	
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- (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	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-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) -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	10
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	
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	
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- (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	20
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	
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) - 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, 6, 6 - トリフルオロヘキサ - 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 - 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

【請求項 8】

- (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 ; 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) - 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 ; 20
- 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 ;
- 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 ;
- { 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 ; 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 - 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) - 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) 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) - 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 - 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 ; 40
- 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) - 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 - 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) - 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 ;
- 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 ; 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) - 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

10

20

30

40

50

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 1 4】

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 1 5】

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、パ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。

【請求項 1 6】

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。

【請求項 1 7】

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、パ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】

【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 AT1R 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イクスルー」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イ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。

【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と思われる（Castren et al., J. of Neuroendocrinology, 3, 461-66 (1993)）。

10

20

30

40

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, EPHEUS 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, EPHEUS Investigators, Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHEUS), Circulation, 2008 Oct 14; 118(16): 1643-50; Bombardieri 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).

10

【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)。

20

【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】**

30

【特許文献1】 公開PCT出願WO2002/17895

【非特許文献】**【0007】**

【非特許文献1】 Castren 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., 1999, 341(10):709-717.

40

【非特許文献3】 Pitt B, et al, EPHEsus 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

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】Bombardier 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、パーター症候群、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。

【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。

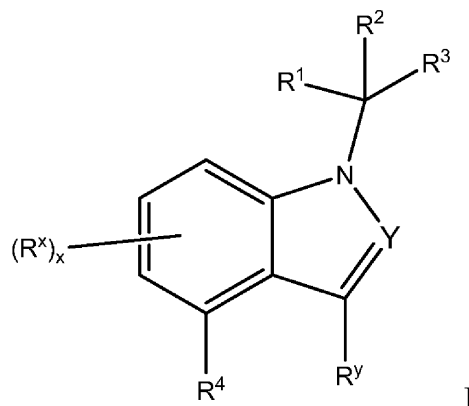
【課題を解決するための手段】

【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。

【0011】

【化1】



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。

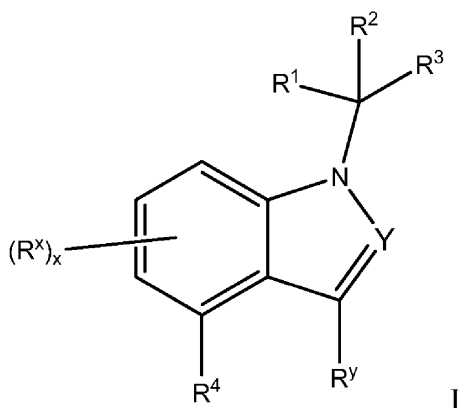
【発明を実施するための形態】

【0012】

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。

【 0 0 1 3 】

【 化 2 】



10

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 C₁ - C₆ 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、C₁ - C₆ アルキル、(C R₂)₀₋₁ CN、C(O)OR¹¹、C₃ - C₁₀ シクロアルキル、NR⁶COR、NR⁶SO₂R⁸ または NH₂ 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 C₁ - C₆ 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；

20

各 R は独立に、H、CF₃、C₁ - C₆ 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 C₁ - C₆ 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；

R¹ 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 R⁵ で置換されていても良い。)、

2) C₁ - C₆ アルキル (前記アルキルは 1 から 3 個の C₁ - C₆ アルキル、OR、NR₂、CF₃、SR、OS(O)₂R⁸、CN またはハロ置換基で置換されていても良い。)、

30

3) - (C R^a₂)_n C(O)OR¹¹、

4) - (C R^a₂)_n C(O)NR⁷、

5) - CN；

6) (C R^a₂)₀₋₄ C(O)R^c、

7) C₃ - C₁₀ シクロアルキル - R⁵、または

8) - (C R^a₂)_n OC(O)R^c

であり；

R² は、

40

1) H、

2) C₁ - C₆ アルキル、

3) - (C R^b₂)_m - C₃ - C₆ シクロアルキル、

4) - (C R^a₂)_m - C(O)OR¹¹、

5) - (C R^b₂)_m - C₂ - C₆ アルケニル、

6) - (C R^b₂)_m - C₂ - C₆ アルキニル、

7) - (C R^b₂)_m - アリール、または

8) - (C R^b₂)_m - 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

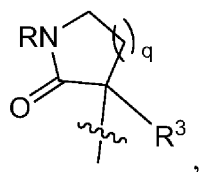
50

ールは、 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^1 および R^2 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、

【0014】

【化3】



10

整数 q は 1 または 2 であり；

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

R^4 は、

1) H、

2) $-NR^6S(O)_2R^8$ 、

3) $C_1 - C_6$ アルキル、

4) $C_3 - C_6$ シクロアルキル、

5) $-N(O)_2$ 、

6) $-(CH_2)_{0-1}-CN$ 、

7) ハロ、

8) $-C(O)OR^{11}$ 、

9) $-NH_2$ 、

10) $-OR$ 、

11) $-(CR^a_2)_t-SO_2R^{10}$ 、

12) $-NR^6C(O)R^{10}$ 、

13) $-NR^6C(O)OR^{10}$ 、

14) $-NR^6_2$ 、

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 $C_1 - C_6$ 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、アリール、ヘテロアリール、 $C(O)OR^{11}$ 、 $C(O)NRR^7$ 、 $C_1 - C_6$ 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；

40

50

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^7 、アリアルまたは CF_3 であり、当該アルキル、アリア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 、 NH_2 、アリアルまたはヘテロアリアルであり、当該アルキル、アリアルまたはヘテロアリアルは 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^{10} は独立に、 $C_1 - C_6$ アルキル、アリアル、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 、 $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリアルであり；

10

各 R^{12} は独立にハロ、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 $C(OR)^{11}$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 OR 、 NH_2 、アリアルまたはヘテロアリアルであり、当該アルキル、アリアルまたはヘテロアリアルは 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；

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；

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。

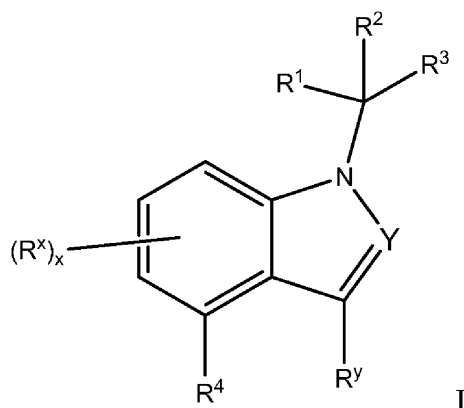
【0015】

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^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 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $(CR_2)_0 - 1$ CN 、 OR 、 $C(OR)^{11}$ 、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 NR^6COR 、 $NR^6SO_2R^8$ または NH_2 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 $C_1 - C_6$ 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；

50

各 R は独立に、H、 CF_3 、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 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八口、アリールおよび $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 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) $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル（前記アルキルは 1 から 3 個の OR、CN または八口置換基で置換されていても良い。）

3) $-(\text{CR}^a_2)_n \text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、

4) $-(\text{CR}^a_2)_n \text{C}(\text{O})\text{NR}^7$ 、

5) $(\text{CR}^a_2)_{1-4} \text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、または

6) $-\text{CN}$

であり；

R^2 は、

1) H、

2) $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル（当該アルキルは 1 から 3 個の OR、CN または八口置換基で置換されていても良い。）

3) $-(\text{CR}^b_2)_m - \text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキル（当該シクロアルキルは OR、八口または NH_2 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) $-(\text{CR}^a_2)_m - \text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、

5) $-(\text{CR}^b_2)_m - \text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニル、

6) $-(\text{CR}^b_2)_m - \text{C}_2 - \text{C}_6$ アルキニル、

7) $-(\text{CR}^b_2)_m$ - アリール、または

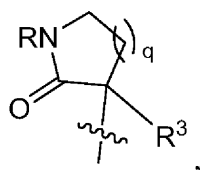
8) $-(\text{CR}^b_2)_m$ - ヘテロアリール

であり；

R^1 および R^2 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】



整数 q は 1 または 2 であり；

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

R^4 は、

1) H、

2) $-\text{NR}^6 \text{S}(\text{O})_2 \text{R}^8$ 、

3) $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、

4) $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキル、

5) $-\text{N}(\text{O})_2$ 、

6) $-(\text{CH}_2)_{0-1} - \text{CN}$ 、

7) 八口、

8) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、

9) $-\text{NH}_2$ 、

10) $-\text{OR}$ 、

11) $-(\text{CR}^a_2)_t - \text{SO}_2 \text{R}^{10}$ 、

12) $-\text{NR}^6 \text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、

13) アリール、

14) ヘテロシクリル、または

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 $C_1 - C_6$ 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、アリール、ヘテロアリール、 $C(O)NRR^7$ 、 $C_1 - C_6$ 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、アリールまたは 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、 OCF_3 、 $C_1 - C_6$ アルキル、OR、 NH_2 、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_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、 $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリールであり；

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、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；

R^c 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】

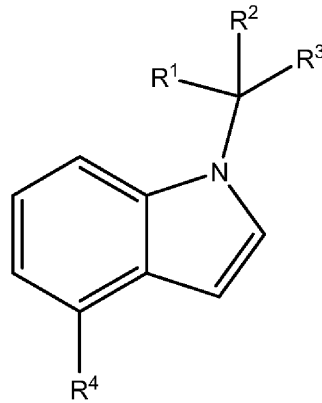
式 I の一実施形態において、 R^y は H であり、他の全ての可変要素は式 I ですでに定義の通りである。

【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】



II

式中、

R^2 は、

1) H、

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

であり；

各 R^9 は独立に、ハロまたは OR であり；

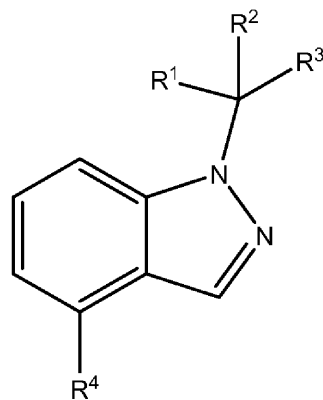
他の全ての可変要素は式 I ですでに定義の通りである。

【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】



III

式中、

R^2 は、

1) H、

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;

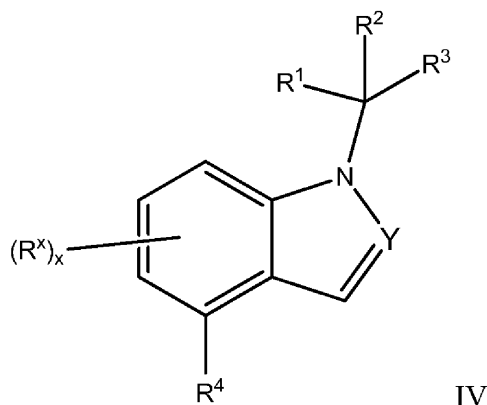
他の全ての可変要素は式 I ですでに定義の通りである。

【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;

40

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

50

であり；

R^2 は、

- 1) $C_1 - C_6$ アルキル、
- 2) $-(CR^b_2)_m - C_3 - C_6$ シクロアルキル、
- 3) $-(CR^b_2)_m - C(O)OR^{11}$ 、
- 4) $-(CR^b_2)_m - C_2 - C_6$ アルケニル、または
- 5) $-(CR^b_2)_m - C_2 - C_6$ 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 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $C(O)NRR^7$ 、 $C_1 - C_6$ 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、 NRR^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；

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 、

10

20

30

40

50

$C_1 - C_6$ 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；

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。

【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	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	
(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 t e r t -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tert-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] -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-インダゾール-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] -1H-インドール-1-イル} ブタンアミド	

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	
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	
(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	
(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	
(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]-1H-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]-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}-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]-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-(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} 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]-1H-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]-1H-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]-1H-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]-1H-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]-1H-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]-1H-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]-1H-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]-1H-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]-1H-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}-1H-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} 酢酸メチル	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} 酢酸メチル	
{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] 酢酸メチル	
{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] 酢酸メチル	
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 - [(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 - 2 - メチルペンタン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	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	

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, 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	10
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	
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 - 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) - 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	20
1 - (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) - 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	
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	30
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	
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	
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	
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	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) - 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	

－1H－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－ヒドロキシペンタン－3－イル）－1H－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－ヒドロキシペンタン－3－イル）－1H－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）－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－シアノブタン－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－（2－（4－クロロフェニル）－1－シアノブタン－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－（2－（4－クロロフェニル）－1－シアノブタン－2－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－（2－（4－クロロフェニル）－1－シアノブタン－2－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－2－（4－（トリフルオロメチル）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	
（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）－1H－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）－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）－5－シアノヘキス－4－エン－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－（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）－1H－インドール－4－イル）メタンスルホンアミド	
（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	
（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	
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	
（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）－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－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	
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	
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	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- (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	
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	20
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	
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- (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	
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	40
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) -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)-1,1,1-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	
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	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	
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	
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	20
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)-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)-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)-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	

ールー5ーイル) 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, 6-トリフルオロヘキサ-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-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

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;
- 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; 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-シアノペンタ-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 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
 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

10

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。

【 0 0 2 7 】

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 ;
 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
 - 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

20

30

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

【 0 0 2 8 】

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、シクロヘキシル、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_3 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、

【 0 0 2 9 】

【化 9】

“ξ—”,

によって表すことができ、エチルは「E t」または CH_2CH_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「 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。 C_{1-6} アルキルには、全てのヘキシル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。「 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る] 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（ 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「 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。

10

【0030】

別段の断りが無い限り、「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、直鎖もしくは分岐であることができるかそれらの組み合わせであること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。

20

【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る。いても良い。

30

【0032】

別段の断りが無い限り「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】

別段の断りが無い限り「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、イミダゾピ

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。ヘテロアリアルには、帯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単環式環または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、帯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。

10

【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romo)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】

「オキシ」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。

20

【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、アリアル、ヘテロアリア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。

30

【0039】

可変要素(例えば、R、R^a、R^x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。

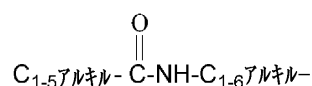
【0040】

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、C₁₋₅アルキルカルボニルアミノ-C₁₋₆アルキル置換基は、以下の式と等価である：

40

【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^a、R^b、R¹、R²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。

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】

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

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。

【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。

【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。

【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る。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(^1H)および重水素(^2H 、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

10

20

30

40

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。

【 0 0 5 1 】

本発明は、式 I の化合物の全ての立体異性体を含む。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。

【 0 0 5 2 】

本発明は、式 I の化合物の全てのアトロブ異性体を含む。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。

【 0 0 5 3 】

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。

【 0 0 5 4 】

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、樟脳酸塩、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、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、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、ポリガラクトロン酸塩、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、トシル酸塩、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

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、ペタイン、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、ヒドラバミン、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、テオプロミン、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、内部塩またはペタイン(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^x は独立にH、ハロ、OR、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $(CR_2)_{0-1}CN$ 、 NR^6COR 、 $NR^6SO_2R^8$ または NH_2 である。別の実施形態では、各 R^x は独立にH、ハロ、OR、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $(CR_2)_{0-1}CN$ である。別の実施形態では、各 R^x 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^y は独立にHまたは $C_1 - C_6$ アルキルである。別の実施形態において、各 R^y はHである。

【0061】

一実施形態において、 R^1 は、

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

2) $C_1 - C_6$ アルキル(当該アルキルは、1から3個の $C_1 - C_6$ アルキル、OR、

10

20

30

40

50

NR_2 、 CF_3 、 SR 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 CN またはハロ置換基で置換されていても良い。)、

- 3) $-(\text{CR}^a_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、
- 4) $-(\text{CR}^a_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^7$ 、
- 5) $-\text{CN}$ 、
- 6) $(\text{CR}^a_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、
- 7) C_3-C_{10} シクロアルキル $-\text{R}^5$ 、または
- 8) $-(\text{CR}^a_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$

である。

【0062】

10

さらに別の実施形態において、 R^1 は、

1) 5員ヘテロアリアルまたはヘテロシクリル(当該ヘテロアリア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(当該アルキルは、1から3個の C_1-C_6 アルキル、 OR 、 NR_2 、 CF_3 、 SR 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 CN またはハロ置換基で置換されていても良い。)、

- 3) $-(\text{CR}^a_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、
- 4) $(\text{CR}^a_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、
- 5) C_3-C_{10} シクロアルキル $-\text{R}^5$ 、または
- 6) $-(\text{CR}^a_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$

20

である。

【0063】

別の実施形態において、 R^1 は、

1) 5員ヘテロアリアル(当該ヘテロアリアルは、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(当該アルキルは、1から3個の C_1-C_6 アルキル、 OR 、 NR_2 、 CF_3 、 SR 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 CN またはハロ置換基で置換されていても良い。)、

- 3) $-(\text{CR}^a_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、
- 4) $(\text{CR}^a_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、または
- 5) C_3-C_{10} シクロアルキル $-\text{R}^5$

30

である。

【0064】

一実施形態において、 R^2 は、

- 1) C_1-C_6 アルキル、
- 2) $-(\text{CR}^b_2)_m-\text{C}_3-\text{C}_6$ シクロアルキル、
- 3) $-(\text{CR}^a_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、
- 4) $-(\text{CR}^b_2)_m-\text{C}_2-\text{C}_6$ アルケニル、
- 5) $-(\text{CR}^b_2)_m-\text{C}_2-\text{C}_6$ アルキニル、
- 6) $-(\text{CR}^b_2)_m$ - アリアル、または
- 7) $-(\text{CR}^b_2)_m$ - ヘテロアリアル

40

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、アリアルおよびヘテロアリアルは 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い。

【0065】

別の実施形態では、 R^2 は、1) C_1-C_6 アルキル、2) $-(\text{CR}^b_2)_m-\text{C}_3-\text{C}_6$ シクロアルキル、3) $-(\text{CR}^a_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、4) $-(\text{CR}^b_2)_m-\text{C}_2-\text{C}_6$ アルケニル、または5) $-(\text{CR}^b_2)_m-\text{C}_2-\text{C}_6$ 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 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い。別の実施形態において、 R^2 は、1) C_1-C_6 ア

50

ルキル、2) - (C R^b₂)_m - C₃ - C₆ シクロアルキル、3) - (C R^b₂)_m - C₂ - C₆ アルケニルまたは4) - (C R^b₂)_m - C₂ - C₆ 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^{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、R² は C₁ - C₆ アルキルである。

【0066】

一実施形態において、R³ は 1 から 3 個の R⁹ 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、R³ は 1 から 3 個のハロ、OR、CF₃ または C₁ - C₆ 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、R⁴ は、

- 1) - NR⁶ S(O)₂ R⁸、
- 2) C₁ - C₆ アルキル、
- 3) C₃ - C₆ シクロアルキル、
- 4) - N(O)₂、
- 5) - (CH₂)₀₋₁ - CN、
- 6) ハロ、
- 7) - C(O)OR^{1 1}、
- 8) - NH₂、
- 9) - OR、
- 10) - (C R^a₂)_t - SO₂ R^{1 0}、
- 11) - NR⁶ C(O)R^{1 0}、
- 12) - NR⁶ C(O)OR^{1 0}、
- 13) - NR⁶₂

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 C₁ - C₆ 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、R⁴ は 1) - NR⁶ S(O)₂ R⁸、2) C₁ - C₆ アルキル、3) C₃ - C₆ シクロアルキル、4) - C(O)OR^{1 1}、5) - (C R^a₂)_t - SO₂ R^{1 0}、6) - NR⁶ C(O)R^{1 0}、7) - NR⁶ C(O)OR^{1 0}、または 8) - NR⁶₂ 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 C₁ - C₆ 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、R⁴ は、1) - NR⁶ S(O)₂ R⁸、2) - (C R^a₂)_t - SO₂ R^{1 0}、または 3) - NR⁶₂ である。別の実施形態において、R⁴ は - NR⁶ S(O)₂ R⁸ 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でもある。

【0072】

本発明による式 I の化合物は、鉍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。

【 0 0 7 4 】

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。

【 0 0 7 5 】

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

【 0 0 7 6 】

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。

【 0 0 7 7 】

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、パーター症候群、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

【 0 0 7 8 】

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。

【 0 0 7 9 】

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。

【 0 0 8 0 】

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

【 0 0 8 1 】

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。

【 0 0 8 2 】

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、特にヒトに対して、自体で、互いの混合物で、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

【 0 0 8 3 】

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もある。

【 0 0 8 4 】

「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」などの類いの記述は、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态；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

【0085】

さらに、本発明の一主題は、活性成分として有効用量の少なくとも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。

【0086】

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な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

【0087】

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

【0088】

式Iの活性化化合物および/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700mg、好ましくは1から500mg/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

【0089】

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、ロウ類、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依りて決まり、一般的に行われるように、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100 mg/kg、好ましくは0.01から10 mg/kg、特には0.3から5 mg/kg（各場合で、mg/kg（体重））の1日用量が、体重約75 kg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、個々の応答に依りて、所定の1日用量から上下に逸脱させること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もできる。式Ⅰの化合物およびその塩はさらに、上記ですでに言及したように、他の医薬活性化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（固定量の薬剤組み合わせ）用いることができるか、活性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化合物には、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（例えば、アラセプリル、ベナゼプリル、カプトプリル、セロナプリル、シラザプリル、デラプリル、エナラプリル、エナラプリラート、ホシノプリル、イミダプリル、リシノプリル、モベルチプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、スピラプリル、テモカプリルまたはトランドラプリル）、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)およびスタト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(enalakin)、RO42-5892、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-メトキシプロボキシ)-フェニル]-オクタンアミド・ヘミフマレート)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、アプリカリム(aprilkalim)、ロブラゾラム)、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(sympatholytics)、-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、ピソプロロール、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(ニトロプ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PPAR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ピグアニド類;

(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-IV(DPP-4)阻害薬(例えば、シタグリプチン、サキサグリプチン、ビルダグリプチンおよびアログリプチン);

(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);

10

20

30

40

50

(h)(i) HMG-CoA レダクターゼ阻害薬（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、ニコチンアルコール、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CEPT 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；

10

(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) フェンフルラミン、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、オルリスタット、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（taranabant））、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（azulfidine）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；

20

(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】

30

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 レダクターゼ阻害薬、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-CoA：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；内皮リパーゼ阻害薬；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 / IIIa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

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PPAR- 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 (PPAR-) 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プロジルなどのPPAR- 作動薬；ビタミンB6 (ピリドキシンとも称される) およびHCl塩などのその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；ABCA1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 (CEPT) 阻害性化合物、5 - リボキシゲナーゼ活性化タンパク質 (FLAP) 阻害性化合物、5 - リボキシゲナーゼ (5 - LO) 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 (FXR) リガンド；肝臓X受容体 (LXR) - リガンド、LXR - 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。

10

【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 (R¹、R² および R⁹ 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。

20

【0098】

ABCA1 = アデノシン三リン酸結合カセット - ファミリー A1；
 Ac = アセテート、アセチル
 AIBN は 2, 2 - アゾビス (2 - メチルプロピオニトリル) であり；
 aq . は水系であり；
 Ar はアリールであり；
 Bn はベンジルであり；
 Boc は tert - ブチルカルバモイルであり；
 br は「広い」であり；
 Bu はブチルであり；
^tBu は tert - ブチルであり；
 CDI 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；
 CHO はチャイニーズハムスター卵巣であり；
 cpm はカウント / 分であり；
 は摂氏であり；
 は化学シフトであり；
^cPr はシクロプロピルであり；
 DAST はジエチルアミノ硫黄三フッ化物であり；
 DBU は 1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデク - 7 - エンであり；
 DCM はジクロロメタンであり；
 d は二重線であり；
 DEA はジエチルアミンであり；
 DEAD はアゾビカルボン酸ジエチルであり；
 DIAD はアゾジカルボン酸ジイソプロピルであり；
 DIBAL - H は水素化アルミニウムジイソブチルであり；
 DIPEA はジイソプロピルエチルアミンであり；
 DMAp は 4 - ジメチルアミノピリジンであり；

30

40

50

DMEは1, 2 - ジメトキシエタンであり ;	
DMFはN, N - ジメチルホルムアミドであり ;	
dppfは、1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンであり ;	
DMSOはジメチルスルホキシドであり ;	
EAは酢酸エチルであり ;	
EDC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 ;	
EDCI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 ;	
EDTAは、エチレンジアミンテトラ酢酸であり ;	10
ES - MSは、エレクトロスプレーイオン化質量分析であり ;	
Etはエチルであり ;	
Et ₂ Oはジエチルエーテルであり ;	
EtOHはエタノールであり ;	
EtOAcは酢酸エチルであり ;	
FBSはウシ胎仔血清であり ;	
FXR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 ;	
HATU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 ;	20
HetArまたはHARはヘテロアリアルであり ;	
HMG - CoA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 ;	
HMPAはヘキサメチルリン酸トリアミドであり ;	
¹ H NMRはプロトン核磁気共鳴であり ;	
HOAtは1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾールであり ;	
HOBtは、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールであり ;	
HPLCは高速液体クロマトグラフィーであり ;	
Hzはヘルツであり ;	
iはイソであり ;	
ⁱ Prはイソプロピルであり ;	30
IP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 ;	
kgはキログラムであり ;	
LiHMDSはリチウムビス(トリメチルシリル)アミドであり ;	
LGは脱離基であり ;	
LTB ₄ はロイコトリエンB ₄ であり ;	
LXR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 ;	
Meはメチルであり ;	40
μgはマイクログラムであり ;	
MeCNはアセトニトリルであり ;	
MeOHはメタノールであり ;	
MHzはメガヘルツであり ;	
mmはミリメートルであり ;	
μLはマイクロリットルであり ;	
mMはミリモル濃度であり ;	
μMはマイクロモル濃度であり ;	
mmolはミリモルであり ;	
Msはメタンスルホン酸であり ;	50

MSは質量スペクトラムであり、ES-MS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「ES」と称することができ；

MSCL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；

NBSはN-ブロモコハク酸イミドであり；

nmはナノメートルであり；

NMMはN-メチルモルホリンであり；

NMOはN-メチルモルホリン-N-オキサイドであり；

NMPはN-メチルピロリジン-2-オンであり；

nPrはn-プロピルであり；

pは五重線であり；

pはパラであり；

Pd/Cはパラジウム/炭素であり；

PEは石油エーテルであり；

PEGはポリエチレングリコールであり；

Phはフェニルであり；

Phen·H₂Oは1,10-フェナントロリン・1水和物であり；

Phthはフタルイミドイルであり；

PPARはペルオキシソーム増殖因子活性化受容体；

Prはプロピルであり；

iPrはイソプロピルであり；

Pre-HPLCは分取高速液体クロマトグラフィーであり；

Pt/Cは白金/炭素であり；

PtO₂は酸化白金(IV)であり；

PyBOP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；

rtまたはRTは室温であり；

sは一重線であり；

secはセカンダリーであり；

(s)は固体であり；

SECはサイズ排除クロマトグラフィーであり；

SEMは2-(トリメチルシリル)エトキシメチルであり；

SFC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-Buはt-ブチルであり；

^tBuOHはtert-ブタノールであり；

tertはターシャリーであり；

Tfはトリフルオロメタンスルホニルであり；

TEAはトリエチルアミンであり；

TFAはトリフルオロ酢酸であり；

TFAAは無水トリフルオロ酢酸であり；

THFはテトラヒドロフランであり；

TLCは薄層クロマトグラフィーであり；

TMSはトリメチルシリルであり；

Tsはトシルであり；

Uは単位であり；

UVは紫外線であり；

xg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。

【 0 0 9 9 】

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。

【 0 1 0 0 】

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 - プロモコハク酸イミドなどの臭素源で処理して、2 型の α -プロモフェニル酢酸エステルを得る。その反応は、70 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。

【 0 1 0 1 】

図式 A

【 0 1 0 2 】

【 化 1 1 】



A は Me、Et、*i*Pr または *t*Bu である。

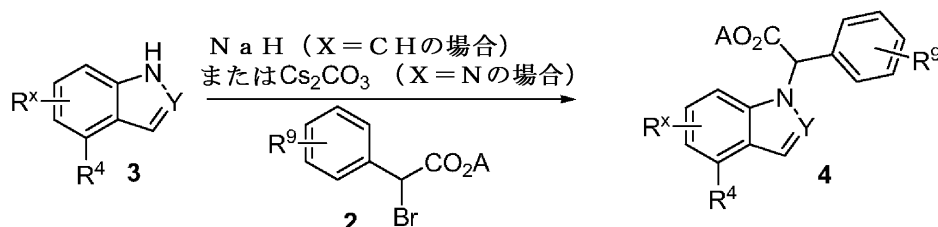
反応図式 B には、4 型の化合物の合成方法を示してある。この方法では、3 型の置換されているインドールまたはインダゾールを、置換されているインドールが関与する実施例では水素化ナトリウムなどの好適な塩基で、または置換されているインダゾールが関与する実施例では炭酸セシウムで処理し、次に 2 型の α -プロモフェニル酢酸エステルなどの求電子剤と反応させることで、4 型の化合物を得る。その反応は、DMF または DMSO などの極性非プロトン性溶媒中、0 から室温の温度で行う。生成物は 4 型の化合物であり、それを後の図式に記載の方法に従って処理して、本発明の化合物 (I) とすることができる。

【 0 1 0 3 】

図式 B

【 0 1 0 4 】

【 化 1 2 】



A は Me、Et、*i*Pr または *t*Bu である。

反応図式 C には、 $\text{R}^4 = \text{NO}_2$ である 4 a 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 4 a 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 4 a 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、4 a 型の化合物を塩化スズ (II) 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、ショットン・バ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 *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

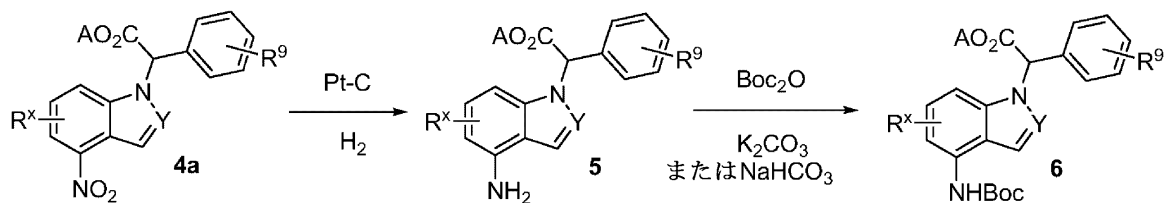
り、それを後の図式に記載の方法で処理して本発明の化合物 (I) とすることができる。

【 0 1 0 5 】

図式 C

【 0 1 0 6 】

【 化 1 3 】



10

AはMe、Et、*i*Prまたは*t*Buである。

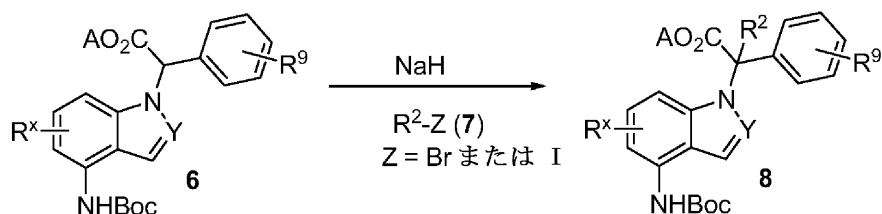
反応図式 D には、8 型の化合物の合成方法を示してある。この方法では、6 型の物質を水素化ナトリウムなどの好適な塩基で処理し、次に相当するアニオンを 7 型の求電子剤と反応させて、所望の生成物を得る。ほとんどの条件で、求電子剤 (7) を加える前に塩基を含む混合物に 6 の溶液をゆっくり加える。その反応は、DMF などの極性非プロトン性溶媒中、-20 から 0 の温度で行い、その反応の生成物は 8 型の化合物であり、それを後の図式に記載の方法に従って処理して、本発明の化合物 (I) とすることができる。

【 0 1 0 7 】

図式 D

【 0 1 0 8 】

【 化 1 4 】



30

AはMe、Et、*i*Prまたは*t*Buである。

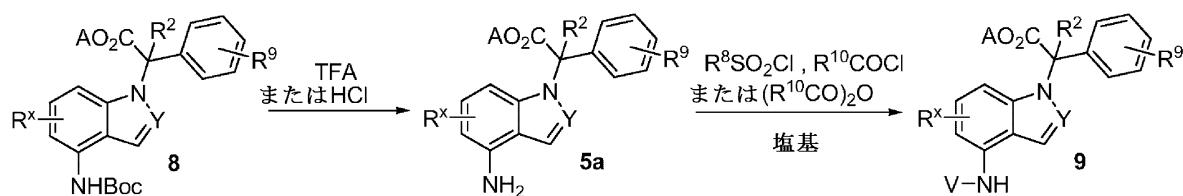
反応図式 E には、9 型の化合物の合成方法を示してある。この方法では、8 型の化合物を最初に、トリフルオロ酢酸または濃 HCl などの強酸性条件下に処理して、5a 型のアミノインドール類またはアミノインダゾール類を得て、それを次に 4 - メチルモルホリンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの好適な塩基の存在下に、スルホニルクロライドまたはアシルハライドもしくはアシル無水物などの好適な求電子剤源と反応させる。その反応の生成物は 9 型の化合物であり、それを後の図式に記載の方法に従って処理して、本発明の化合物 (I) とすることができる。

【 0 1 0 9 】

図式 E

【 0 1 1 0 】

【 化 1 5 】



AはMe、Et、*i*Prまたは*t*Buである。

Vは本発明 (I) において R4 に関して定義の -COR¹⁰ または -SOR⁸ である。

50

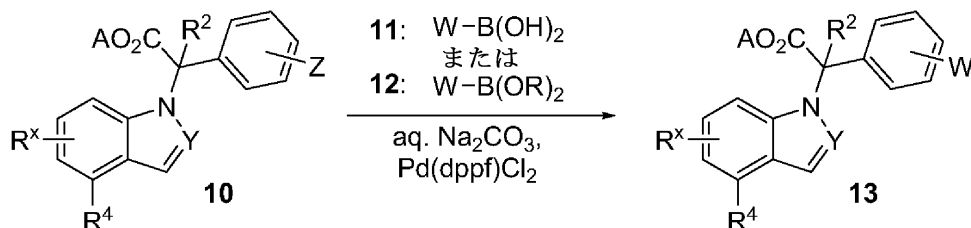
反応図式 F には、一般にスズキ反応と称される有機遷移金属触媒交差カップリング反応を介した構造式 12 の化合物の合成方法を示してある。この方法では、10 型のアリール化合物またはヘテロアリール化合物を、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)またはテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)などの好適なパラジウム触媒および炭酸ナトリウム水溶液またはリン酸ナトリウム水溶液などの塩基の存在下にボロン酸(11)またはボロン酸エステル(12)カップリング相手と反応させる(Pure Appl. Chem. 1991, 63, 419-422)。その反応は、トルエン-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)と得ることができる。

【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R⁹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R⁹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

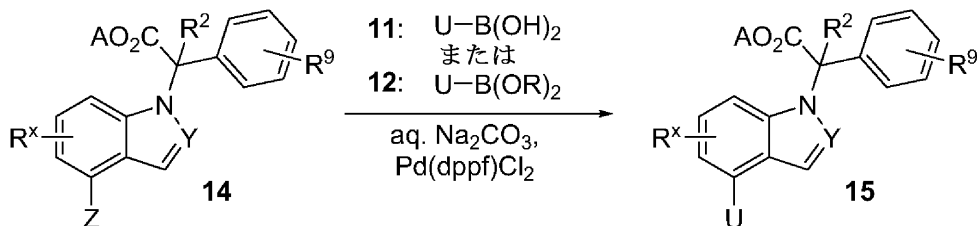
反応図式 G には、図式 F にすでに記載の方法と同様の方法に従う構造式 15 の化合物の合成方法を示してある。別の官能基を含む 14 型の投入材料から誘導される 15 型の化合物を処理して、他の本発明の化合物(I)を得ることができる。

【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R⁴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R⁴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

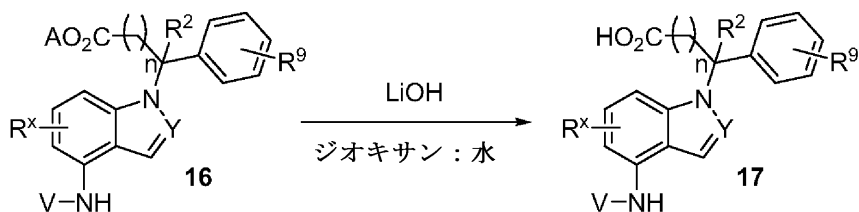
成の当業者には公知の各種方法を用いて、16型の化合物を加水分解して、17型のカルボン酸とすることができる。生成物である構造式17のカルボン酸を、有機合成で公知の各種方法で用いて、本発明の化合物(I)を得ることができる。

【0115】

図式H

【0116】

【化18】



$n = 0, 1$, または 2

YはMe、Et、*i*Prまたは*t*Buである。

Vは式(I)でR4に関して定義の-COR¹⁰または-SOR⁸である

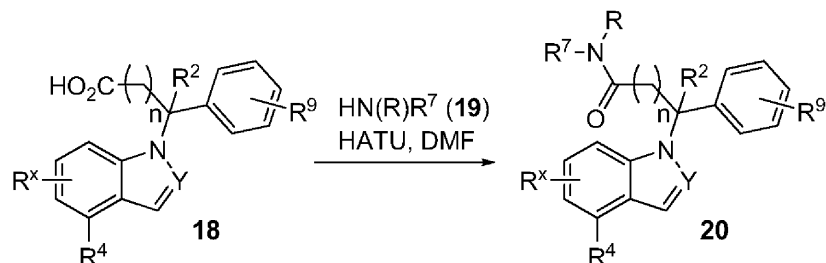
反応図式Iには、構造式20の化合物の合成方法を示してある。最も一般的な場合で、18型の化合物を19型のアミンで処理して、20型のアミドを得る。反応図式Iに示したアミド結合カップリング反応はDMF、DCMなどの適切な不活性溶媒中に行い、HATU、EDCまたはPyBOPなどのアミドカップリング反応に好適な各種試薬を用いて行うことができる。反応図式Iに示したアミド結合カップリング反応の条件は、有機合成における当業者には公知である。そのような変更には、トリエチルアミン、DIPEA、またはNMMなどの塩基性試薬の使用、またはHOAtもしくはHOBtなどの添加剤の添加などがあり得るが、それらに限定されるものではない。あるいは、19を18の活性化化エ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

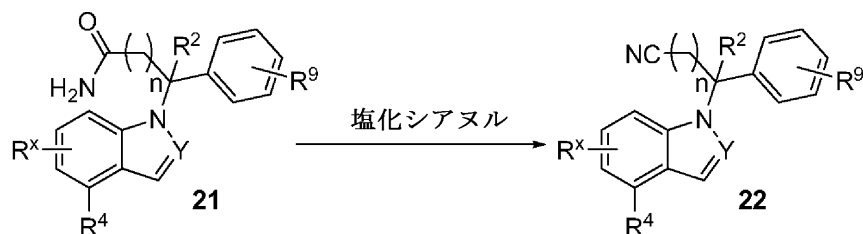
20

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る方法を、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】

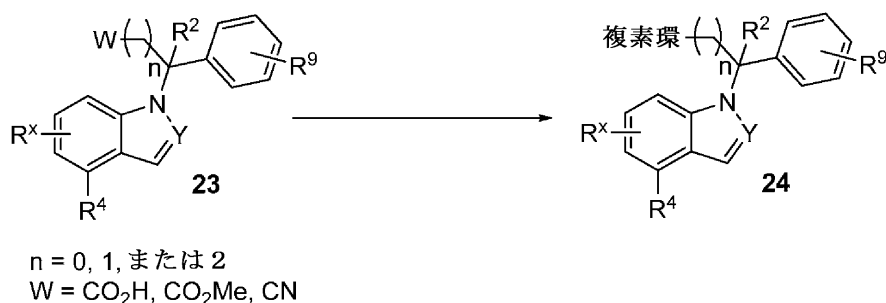
そのような変換は、1) Joule, J. A; Mills, K and Smith, G. F. *Heterocyclic Chemistry*, Chapman & Hall, 1995, 3rd Edn. およびそこに引用の参考文献; 2) Katritzky, A. R.; Rees, C. W. (Eds), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds*, Pergamon Press, Oxford, 1984, 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】



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

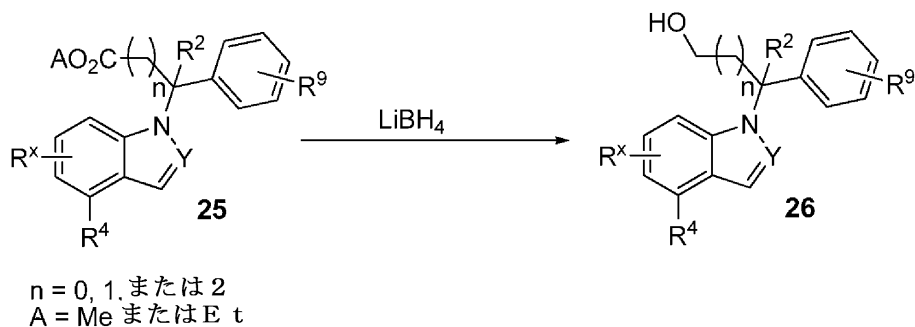
20

30

40

50

【化 2 2】

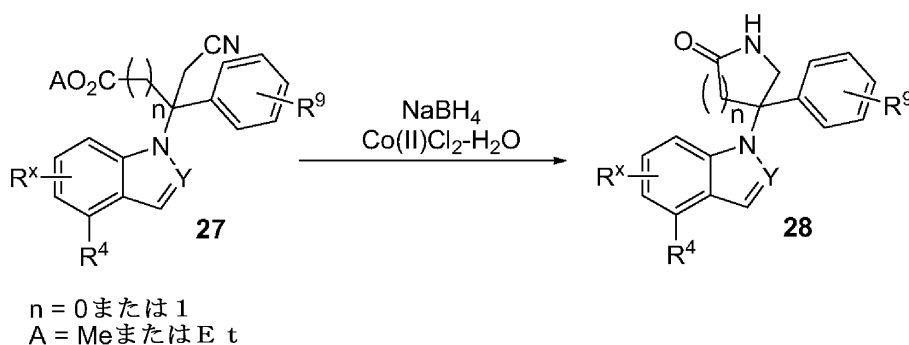


10

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 型のシアノエステルを、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、それはエステ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



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あり、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。

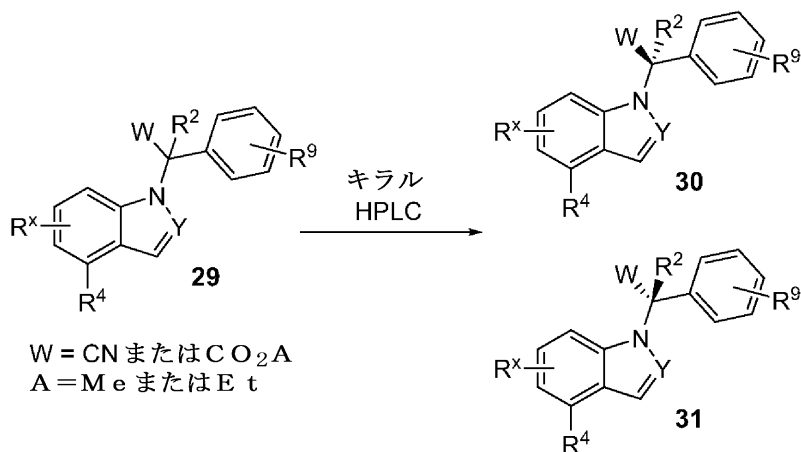
30

【0127】

図式 N

【0128】

【化 2 4】



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环境温度 (rt)、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、Biotage Initiator (商標名) または CEM Explorer (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 (TLC) および / またはタンデム高速液体クロマトグラフィー (HPLC) とそれに続くエレクトロスプレー質量分析 (MS) (本明細書においては LCMS 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、MS またはプロトン核磁気共鳴 (^1H NMR) 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 TLC または HPLC 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) ^1H NMR スペクトラムは、指定の溶媒を用いて 400、500 または 600 MHz で Varian Unity または Varian Inova 装置のいずれかで記録した。一覧表示する場合、NMR データは、残留溶媒ピークに対する百万分率 (ppm) 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、br : 広い、などである。

30

【0136】

8) MS データは、Hewlett-Packard (Agilent 1100) HPLC 装置とインターフェース接続され、MassLynx / OpenLynx ソフトウェアで動作する Waters Micromass 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 (ES+) または陰イオン (ES-) 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 HPLC による化合物の精製は、20 mL / 分で水 / アセトニトリル (0.1 % TFA) 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 YMC-Pack Pro C18 カラム (150 x 20 mm (内径)) を用いる Gilson システムで、または 50 mL / 分で水 / アセトニトリル (0.1 % TFA) 勾配によって溶離を行う Sunfire Prep C18 OBD 5 μM カラム (100 x 30 mm (内径)) を用いる Shimadzu システムで行った。

40

【0138】

10) 分取薄層クロマトグラフィー (PTLC) による化合物の精製は、Analtech または E. Merck から市販されているシリカゲルをコーティングした 20 x 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_2) を用いるガラスシリカゲルカラムで、または Biotage Horizon システムおよび Biotage SP-1 システムを用いる Biotage SiO_2 カートリッジシステムまたは Combiflash Rf システムを用いる Teledyne Isco SiO_2 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_{50} (最大可能阻害の 50% を生じるモル濃度)、 EC_{50} (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)。

10

【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】

20



段階 A : プロモ (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) 酢酸メチル (I - 1 a) 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 - プ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_2 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_4)、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 - 1 a を得た。 ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3): 7.82 (dd、1 H、 $J = 6.0, 8.8 \text{ Hz}$)、7.17 (dd、1 H、 $J = 2.6, 8.3 \text{ Hz}$)、7.08 (m、1 H)、5.88 (s、1 H)、3.84 (s、3 H)。

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。

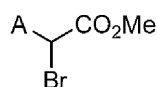
40

【0145】

表 i - 1

【0146】

【化 26】



【0147】

【表 2】

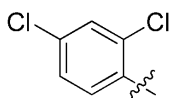
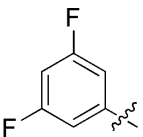
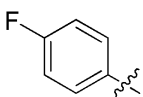
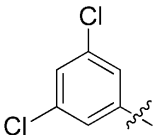
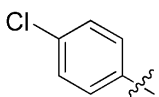
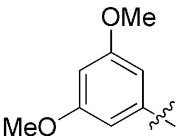
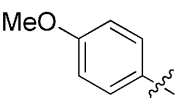
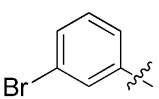
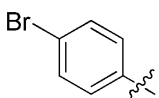
化合物 i-1	A	化合物 i-1	A
a		f	
b		g	
c		h	
d		i	
e			

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

【0148】

i - 1 a : プロモ (2 , 4 - ジクロロフェニル) 酢酸メチル : ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) : 7.75 (d、1 H、 $J = 8.6 \text{ Hz}$)、7.42 (s、1 H)、7.33 (d、1 H、 $J = 8.5 \text{ Hz}$)、5.86 (s、1 H)、3.83 (s、3 H)。

【0149】

i - 1 b : プロモ (4 - フルオロフェニル) 酢酸メチル : ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) : 7.58 (m、2 H)、7.08 (m、2 H)、5.38 (s、1 H)、3.82 (s、3 H)。

【0150】

i - 1 c : プロモ (4 - クロロフェニル) 酢酸メチル : ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) : 7.51 (d、2 H、 $J = 8.5 \text{ Hz}$)、7.37 (d、2 H、 $J = 8.5 \text{ Hz}$)、5.35 (s、1 H)、3.82 (s、3 H)。

【0151】

i - 1 d : プロモ (4 - メトキシフェニル) 酢酸メチル : ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) : 7.49 (d、2 H、 $J = 9.0 \text{ Hz}$)、6.88 (d、2 H、 $J = 9.0 \text{ Hz}$)、5.40 (s、1 H)、3.76 (s、3 H)、3.75 (s、3 H)。

【0152】

i - 1 e : プロモ (4 - ブロモフェニル) 酢酸メチル : ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) : 7.53 (d、2 H、 $J = 8.6 \text{ Hz}$)、7.45 (d、2 H、 $J = 8.5 \text{ Hz}$)、5.33 (s、1 H)、3.82 (s、3 H)。

【0153】

i - 1 f : プロモ (3 , 5 - ジフルオロフェニル) 酢酸メチル : ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) : 7.13 (m、2 H)、6.84 (m、1 H)、5.30 (s

10

20

30

40

50

、1 H)、3.84 (s、3 H)。

【0154】

i-1g: ブロモ(3,5-ジクロロフェニル)酢酸メチル: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.46 (m、1 H)、7.20 (m、2 H)、5.26 (s、1 H)、3.84 (s、3 H)。

【0155】

i-1i: ブロモ(3-ブロモフェニル)酢酸メチル: m/z (ES) 307 (MH)⁺。

【0156】

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。

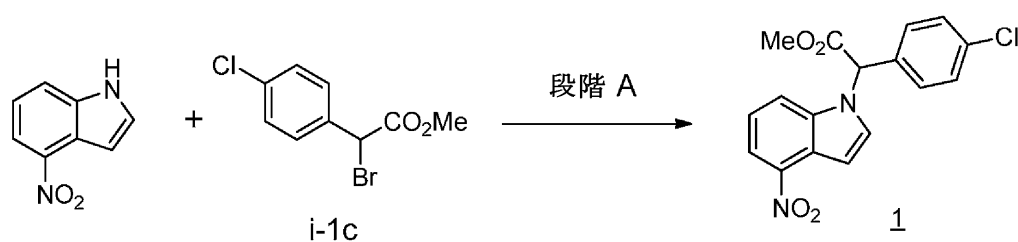
10

【0157】

実施例 1

【0158】

【化27】



20

段階 A: (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(1)の製造

水素化ナトリウム(60重量%の鉱油中分散品 1.70 g、42.5 mmol)の DMF (100 mL) 中懸濁液を 0 で攪拌しながら、それに 4-ニトロインドール(6.89 g、42.5 mmol)の DMF (20 mL) 中溶液を滴下した。10 分後、i-1c (11.2 g、42.5 mmol)の DMF (20 mL) 中溶液をゆっくり滴下し、得られた混合物を 0 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(MgSO_4)、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 1 を得た。 m/z (ES) 345 (MH)⁺; IP = C 評点。

30

【0159】

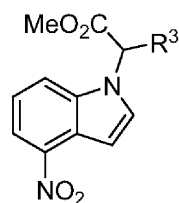
実施例 1 に記載の手順と同様の手順に従って、表 1 および 1 A に示した下記の別の化合物を製造した。

【0160】

表 1

【0161】

【化28】



40

【0162】

【表 3】

化合物番号	R ³	化合物番号	R ³
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)⁺ 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)⁺ ; 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 : ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 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 : ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 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】

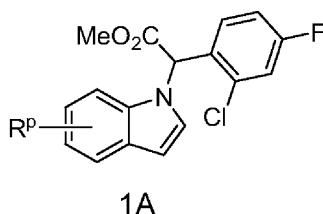
5 : (4-メトキシフェニル) (4-ニトロ-1H-インドール-1-イル) 酢酸メチル : ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 8.18 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.36 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 7.32 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.30 (m, 1H), 7.28 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 6.98 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.26 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)。IP = C 評点。 30

【0166】

表 1 A

【0167】

【化 29】



【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 ₂ Et		14	6-Cl
9	4-Cl		15	7-F
10	4-F		16	7-OBn
11	5-CN			

表 1 A : 化合物の親イオン m/z (MH)⁺ 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) (1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸メチル : m/z (ES) 318 (MH)⁺ ; IP = C 評点。

【0169】

7 : (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (4 - シアノ - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸メチル : m/z (ES) 343 (MH)⁺ ; 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] - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸エチル : m/z (ES) 390 (MH)⁺ ; IP = C 評点。

【0171】

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

【0172】

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

【0173】

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

【0174】

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

【0175】

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

【0176】

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

【0177】

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

【0178】

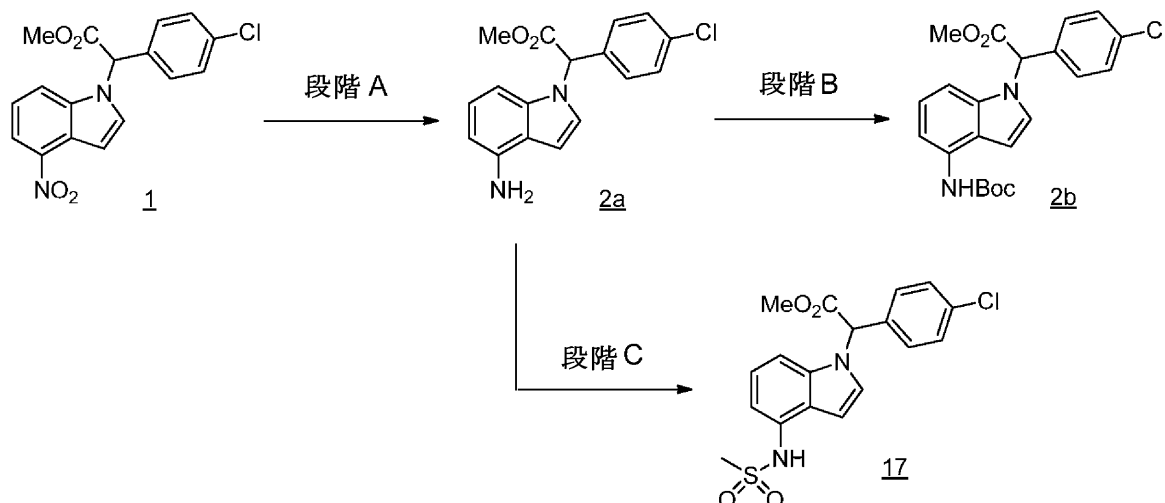
16 : [7 - (ベンジルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - イル] (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) 酢酸メチル : m/z (ES) 424 (MH)⁺ ; IP = C 評点。

【 0 1 7 9 】

実施例 2

【 0 1 8 0 】

【 化 3 0 】



10

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

20

1 (8 . 2 8 g , 2 4 . 0 m m o l) の酢酸エチル (2 4 0 m L) 中溶液を脱気し、その時点で白金 / 炭素 (1 0 重量 % 混合物 1 . 4 1 g , 0 . 7 2 1 m m o l) 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 E t O A c 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 2 a を得た。m / z (E S) 3 1 5 (M H) ⁺。

【 0 1 8 1 】

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

30

2 a (7 . 5 6 g , 2 4 . 0 m m o l) のジオキサン (6 0 m L) 中溶液および飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1 5 m L) を攪拌しながら、それにジ - t e r t - ブチルジカーボネート (5 . 2 4 g , 2 4 . 0 m m o l) 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 (N a ₂ S O ₄) 、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 2 b を得た。m / z (E S) 4 3 7 (M N a) ⁺。

【 0 1 8 2 】

段階 C : (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) 酢酸メチル (1 7) の製造

40

2 b (3 2 0 m g , 1 . 0 2 m m o l) およびトリエチルアミン (2 1 3 μ L , 1 . 5 3 m m o l) の D C M (3 m L) 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 (1 5 9 μ L , 2 . 0 4 m m o l) を加えた。1 時間後、反応混合物を水に投入し、D C M で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、脱水し (N a ₂ S O ₄) 、濾過し、減圧下に濃縮した。粗残留物を、Y M C P a c k P r o C 1 8 固定相 (溶離液として C H ₃ C N / H ₂ O 、調節剤としての 0 . 0 5 % T F A) での分取逆相 H P L C 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 1 7 を得た。m / z (E S) 3 9 3 (M H) ⁺ I P = C 評点。

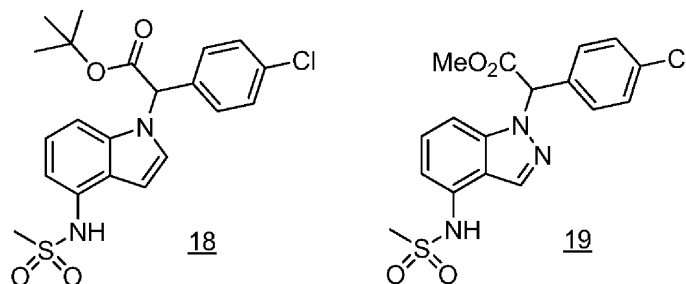
【 0 1 8 3 】

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 】



10

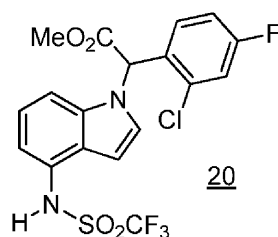
18 : (4 - クロロフェニル) { 4 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 1 H - インドール - 1 - イル } 酢酸 tert - ブチル : m / z (E S) 4 3 5 (M H) ⁺ ; I P = C 評点。

【 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] - 1 H - インダゾール - 1 - イル } 酢酸メチル : m / z (E S) 3 9 4 (M H) ⁺ ; I P = C 評点。

【 0 1 8 6 】

【 化 3 2 】



20

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 } - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸メチル : m / z (E S) 4 6 5 (M H) ⁺ ; I P = 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。

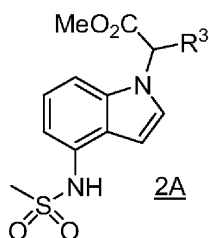
30

【 0 1 8 8 】

表 2

【 0 1 8 9 】

【 化 3 3 】



40

【 0 1 9 0 】

【 表 5 】

化合物番号	R ³	化合物番号	R ³
2 1	フェニル	2 3	2, 4 - ジクロロフェニル
2 2	2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル	2 4	4 - ブロモフェニル

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

50

21: {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: m/z (ES) 381 (MNa)⁺; IP = 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] - 1H - インドール - 1 - イル} 酢酸メチル: m/z (ES) 411 (MH)⁺; IP = 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] - 1H - インドール - 1 - イル} 酢酸メチル: m/z (ES) 427 (MH)⁺; IP = A 評点。

【0193】

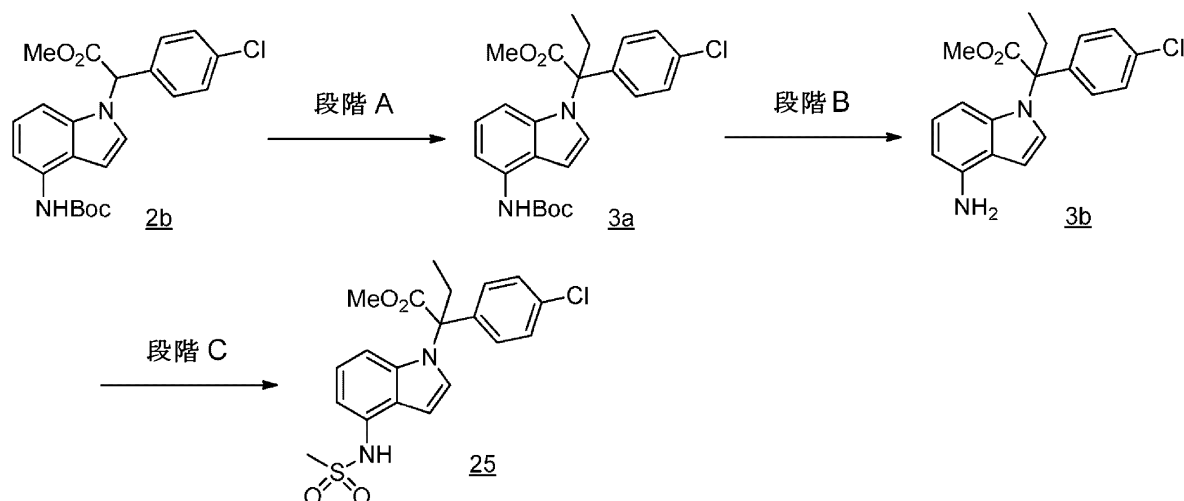
24: (4 - ブロモフェニル) {4-[(メチルスルホニル) アミノ] - 1H - インドール - 1 - イル} 酢酸メチル: m/z (ES) 437 (MH)⁺; IP = C 評点。

【0194】

実施例 3

【0195】

【化34】



段階 A: 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) 酢酸メチル (3a) の製造

水素化ナトリウム (鉱油中 60 重量% 分散品 964 mg、24.1 mmol) の DMF (60 mL) 中懸濁液を 0 で攪拌しながら、それに 2b (10.0 g、24.1 mmol) の DMF (20 mL) 中溶液をシリンジ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 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 (MgSO₄)、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 3a を得た。 m/z (ES) 465 (MNa)⁺。

【0196】

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

3a (8.62 g、19.5 mmol) の DCM (100 mL) 中溶液を 0 で攪拌しながら、それにトリフルオロ酢酸 (37.5 mL、487 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 NaHCO₃ (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 (MgSO₄)、濾過し、減圧下に濃縮して標題化合物 3b を得た。 m/z (ES) 343 (MH)⁺。

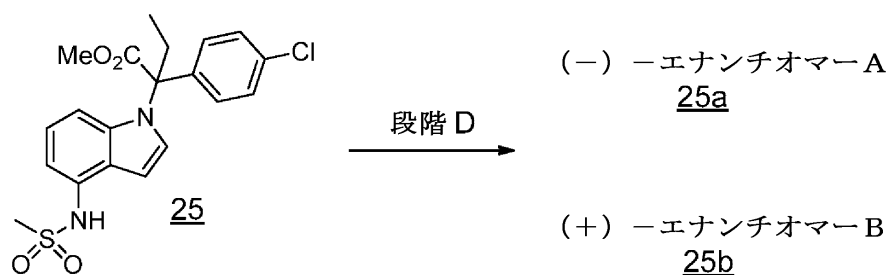
【 0 1 9 7 】

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] - 1 H - インドール - 1 - イル } 酪酸メチル (2 5) の製造

3 b (6 . 6 7 g , 1 9 . 5 m m o l) および 4 - メチルモルホリン (2 . 7 8 m L , 2 5 . 3 m m o l) の D C M (1 0 0 m L) 中溶液を 0 で撹拌しながら、それにメタン
スルホニルクロライド (1 . 5 9 m L , 2 0 . 4 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 . 8 0 m L , 1 0 . 2 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で洗浄し、脱水し (Na_2SO_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 5 0 % EtOAc / ヘキサン) によって精製して、標題
化合物 2 5 を得た。m / z (E S) 4 2 1 (M H) ⁺ ; I P = A 評点。

【 0 1 9 8 】

【 化 3 5 】



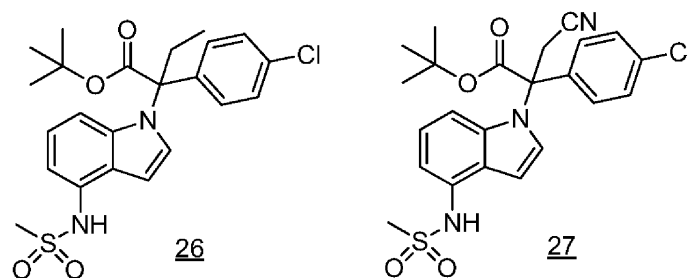
エナンチオマー 2 5 a および 2 5 b を、分取順相キラル H P L C を用いて分離した。2 5
の Me O H / アセトニトリル中溶液を、キラルセル (C H I R A L C E L) (登録商標)
A S - H (C h i r a l T e c h n o l o g i e s , I n c . , E x t o n ,
P a . から入手可能) 半分取 (2 5 0 × 3 0 m m) H P L C カラム (カラム温度 3 5 、
7 0 m L / 分、2 2 0 n m での U V 検出を用いて 4 5 % [(2 : 1) Me O H : アセト
ニトリル] / CO_2 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 2 5 a は保持時間 2 . 6 1 分を有し、遅く溶出したエナンチオマー 2 5 b は保持
時間 3 . 1 3 分を有し、それらの保持時間は分析キラルセル (登録商標) A S - H H P L
C カラム (4 . 6 × 2 5 0 m m 、 2 . 1 m L / 分、 4 0 % [(2 : 1) Me O H : アセト
ニトリル] / CO_2 、 3 5) 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 2 5 a および 2 5 b 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 2 5 a が最終生成物を製造する上で好ましい。2 5 a : m /
z (E S) 4 2 1 (M H) ⁺ ; I P = A 評点。2 5 b : m / z (E S) 4 2 1 (M H) ⁺
; I P = B 評点。

【 0 1 9 9 】

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。

【 0 2 0 0 】

【 化 3 6 】



2 6 : 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 } 酪酸 t e r t - ブチル : m / z (E S) 4 6 3 (M H) ⁺ ;

IP = B 評点。

【0201】

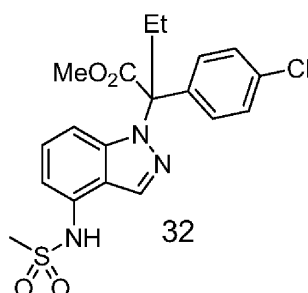
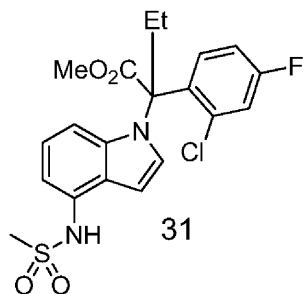
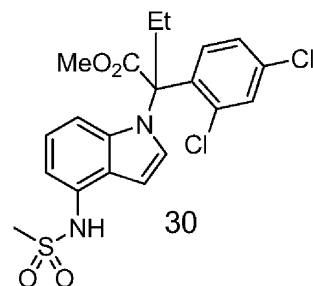
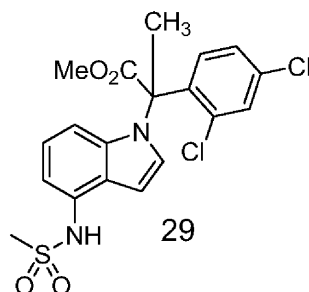
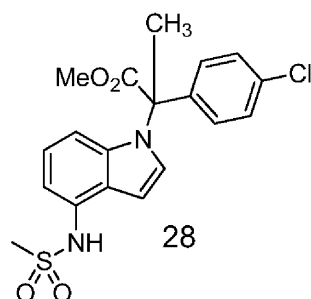
27: 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - シアノ - 2 - { 4 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 1 H - インドール - 1 - イル } プロパン酸 tert - ブチル : m/z (ES) 496 (MNa)⁺ ; IP = B 評点。

【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)⁺ ; IP = B 評点。

【0204】

29: 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 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)⁺ ; IP = C 評点。

【0205】

30: 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 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)⁺ ; IP = 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)⁺ ; IP = 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 - インドール - 1 - イル } 酪酸メチル : m/z (ES) 422 (MH)⁺ ; IP = B 評点。

【0208】

表 3 に示した別の化合物を製造した。

【0209】

表 3

10

20

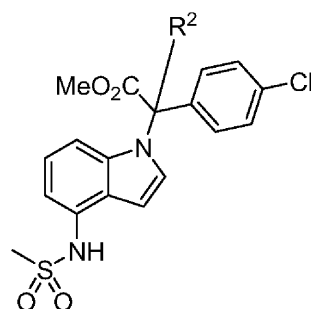
30

40

50

【 0 2 1 0 】

【 化 3 8 】



10

【 0 2 1 1 】

【 表 6 】

実施例	R ²
33	-CH ₂ CH=CH ₂
34	-CH ₂ Ph
35	-CH ₂ CO ₂ Me
36	-CH ₂ CN
37	-CH ₂ OMe
38	-CH ₂ ^c Pr

20

表 3 . 化合物の親イオン m/z (MH)⁺ 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 H - インドール - 1 - イル } ペント - 4 - エン酸メチル : m/z (ES) 433 (MH)⁺ ; IP = B 評点。

30

【 0 2 1 2 】

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)⁺ ; IP = B 評点。

【 0 2 1 3 】

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 } ブタン二酸ジメチル : m/z (ES) 487 (MNa)⁺ ; IP = A 評点。

40

【 0 2 1 4 】

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)⁺ ; IP = A 評点。

【 0 2 1 5 】

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)⁺ ; IP = C 評点。

【 0 2 1 6 】

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

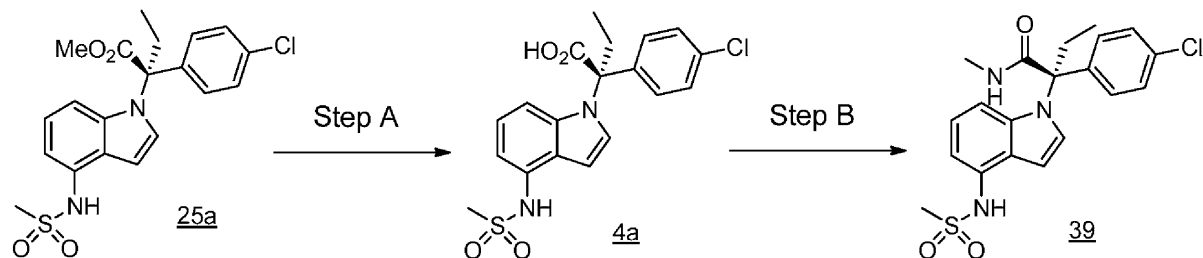
ホニル)アミノ]-1H-インドール-1-イル}プロパン酸メチル: m/z (ES) 469 (MNa)⁺; IP = A 評点。

【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}ブタン酸(4a)の製造

325a (850 mg、2.02 mmol) のジオキサン (16 mL) および水 (4 mL) 中溶液を撹拌し、それに水酸化リチウム (484 mg、20.2 mmol) 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 1 M 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 (Na₂SO₄)、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)⁺。

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}ブタンアミド(39)の製造

4a (967 mg、2.38 mmol) および 4-メチルモルホリン (523 μL、4.75 mmol) の DMF (12 mL) 中溶液を撹拌し、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 (1.34 g、3.56 mmol) を加えた。5 分後、メチルアミン (2.0 M のメタノール中溶液 3.56 mL、7.13 mmol) を加え、得られた混合物を室温で撹拌した。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 (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 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)⁺; IP = B 評点。

30

【0220】

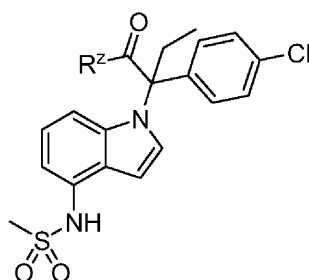
実施例 4 で上記のものと同様の手順に従って、表 4 に示した下記の別の化合物を製造した。

【0221】

表 4

【0222】

【化40】



【0223】

50

【表 7】

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

10

20

30

表 4 . 化合物の親イオン m / z (M H) ⁺ および主要アッセイ I P 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] - 1 H - インドール - 1 - イル } ブタンアミド : m / z (E S) 406 (M H) ⁺ ; I P = B 評点。

【 0 2 2 4 】

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] - 1 H - インドール - 1 - イル } ブタンアミド : m / z (E S) 446 (M H) ⁺ ; I P = B 評点。

【 0 2 2 5 】

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] - 1 H - インドール - 1 - イル } ブタンアミド : m / z (E S) 464 (M H) ⁺ ; I P = C 評点。

40

【 0 2 2 6 】

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] - 1 H - インドール - 1 - イル } ブタンアミド : m / z (E S) 496 (M H) ⁺ ; I P = C 評点。

【 0 2 2 7 】

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] - 1 H - インドール - 1 - イル } ブタンアミド : m / z (E S) 448 (M H) ⁺ ; I P = B 評点。

50

【0228】

45: (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] - 1H - インドール - 1 - イル} ブタンアミド: m/z (ES) 462 (MH)⁺; 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} ブタンアミド: m/z (ES) 434 (MH)⁺; 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) ブタンアミド: m/z (ES) 488 (MH)⁺; 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} ブタンアミド: m/z (ES) 459 (MH)⁺; 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} ブタンアミド: m/z (ES) 474 (MNa)⁺; 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) ブタンアミド: m/z (ES) 532 (MNa)⁺; 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} ブタンアミド: m/z (ES) 467 (MNa)⁺; IP = A 評点。

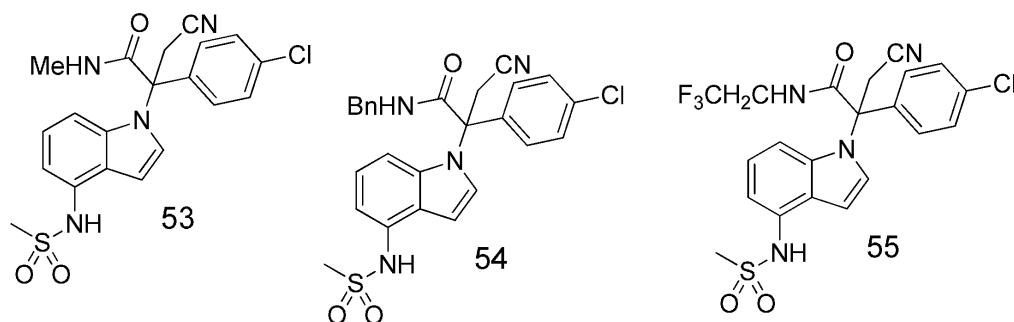
【0235】

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} ブタノイル] グリシン酸メチル: m/z (ES) 478 (MH)⁺; IP = B 評点。

30

【0236】

【化41】



40

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)⁺; 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

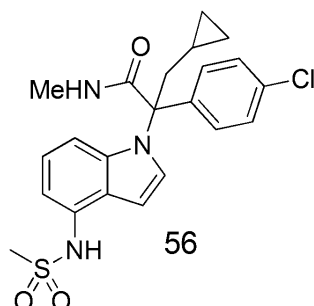
) 507 (MH)⁺; IP = B 評点。

【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 (ES) 499 (MH)⁺; IP = 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 (ES) 468 (MNa)⁺; IP = B 評点。

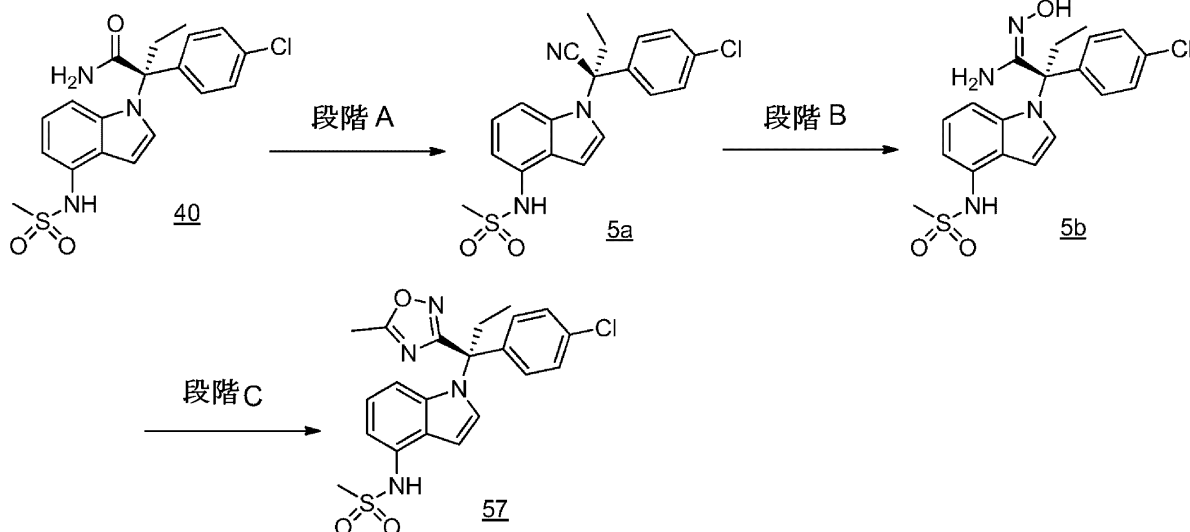
【0240】

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 DMF (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 (ES) 361 (M-CN)⁺; IP = 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 μ L、2.55 mmol)および炭酸カリウム(1.1 mg、7.7 μ 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 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_2SO_4)、濾過し、減圧下に濃縮して標題化合物5bを得た。 m/z (ES) 421 (MH)⁺。

【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 μ L、0.083 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(29 μ 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 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 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、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 (MH)⁺; IP = A 評点。

【0244】

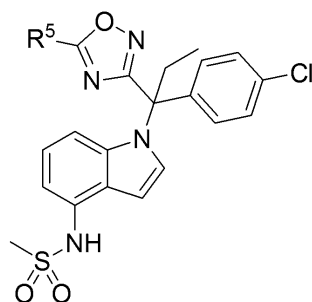
実施例5で上記のものと同様の手順に従って、表5に示した下記の別の化合物を製造した。

【0245】

表5

【0246】

【化44】



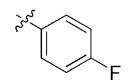
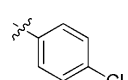
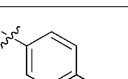
【0247】

10

20

30

【表 8】

実施例	R ⁵
58	Ph
59	
60	
61	
62	cPr

10

表 5 . 化合物の親イオン m/z (MH)⁺ 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)⁺ ; 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)⁺ ; 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)⁺ ; 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)⁺ ; 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)⁺ ; IP = A 評点。

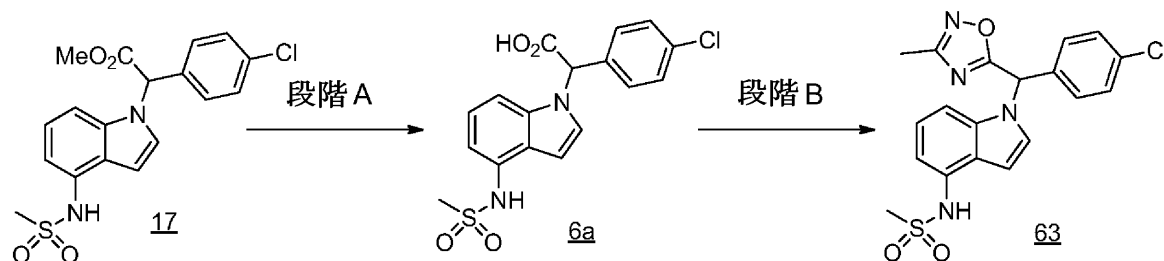
【0251】

実施例 6

【0252】

【化 45】

40



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

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。

【 0 2 5 3 】

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 (6 3) の製造

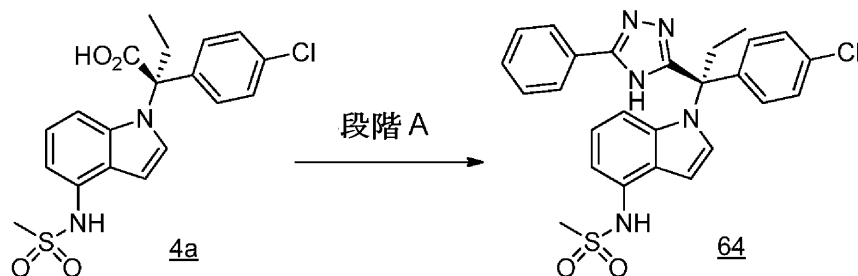
化合物 6 a (9 0 m g 、 0 . 2 4 m m o l) 、 N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N - エチルカルボキシイミド塩酸塩 (9 1 m g 、 0 . 4 8 m m o l) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (4 4 m g 、 0 . 2 9 m m o l) および N , N , - ジイソプロピルエチルアミン (5 0 μ L 、 0 . 2 9 m m o l) の DMF (2 . 4 m L) 中溶液を攪拌し、それに N - ヒドロキシベンゼンカルボキシイミドアミド (4 9 m g 、 0 . 3 6 m m o l) を加えた。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、MgSO₄ 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 m L) に溶かした。得られた混合物を加熱して 1 0 0 °C 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 CH₃CN / H₂O、調節剤としての 0 . 0 5 % 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 6 3 を得た。m / z (ES) 4 7 9 (MH)⁺ ; IP = C 評点。

【 0 2 5 4 】

実施例 7

【 0 2 5 5 】

【 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 (6 4) 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) 5 0 6 (MH)⁺ ; IP = C 評点。

【 0 2 5 6 】

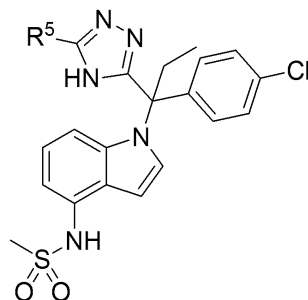
実施例 7 で上記のものと同様の手順に従って、表 7 に示した下記の別の化合物を製造した。

【 0 2 5 7 】

表 7

【 0 2 5 8 】

【化 47】



10

【0259】

【表 9】

実施例	R ⁵
65	Me
66	CF ₃

表 7 . 化合物の親イオン m/z (MH)⁺ 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 - 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 : m/z (ES) 444 (MH)⁺ ; 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) - 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 : m/z (ES) 428 (M - CF₃)⁺ ; IP = B 評点。

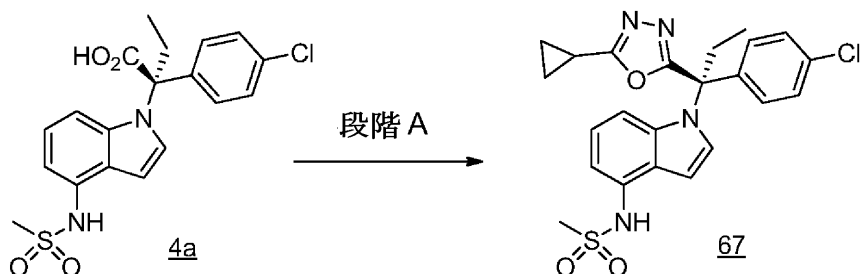
【0261】

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] - 1 H - インドール - 4 - イル } メタンスルホンアミド (67) の製造

4a (60 mg、0.147 mmol)、シクロプロピルカルボン酸ヒドラジド (15.5 mg、0.155 mmol)、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 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 (84 mg、0.221 mmol) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (77 μ L、0.442 mmol) の DMF (1 mL) 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で洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下に濃縮して粗残留物を得て、それを THF (2 mL) に

50

溶かした。

【 0 2 6 3 】

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（105 mg、0.442 mmol）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CH₃CN/H₂O、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）⁺；IP = B 評点。

【 0 2 6 4 】

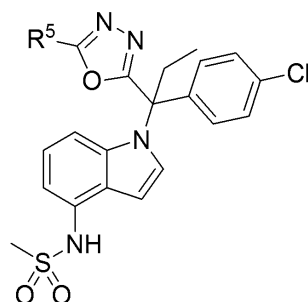
実施例8で上記のものと同様の手順に従って、表8で示した下記の別の化合物を製造した。

【 0 2 6 5 】

表 8

【 0 2 6 6 】

【 化 4 9 】



【 0 2 6 7 】

【 表 1 0 】

実施例 8	R ⁵		実施例 8	R ⁵
68	Me		72	
69	CF ₃		73	
70	Ph		74	
71			75	

表 8 . 化合物の親イオン m/z（MH）⁺ 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] - 1 H - インドール - 4 - イル } メタンスルホンアミド：m/z（ES）467（MNa）⁺；IP = B 評点。

【 0 2 6 8 】

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 } - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド：m/z（ES）499（MNa）⁺；IP = B 評点。

【 0 2 6 9 】

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) ⁺ ; 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) ⁺ ; 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) ⁺ ; 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) ⁺ ; I P = B 評点。

【 0273 】

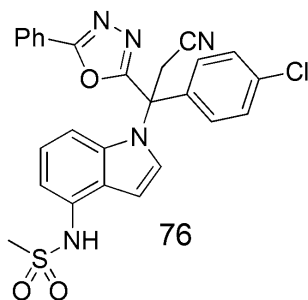
74: N - (1 - { 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] プロピル } - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド : m / z (E S) 537 (M H) ⁺ ; I P = B 評点。

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) ⁺ ; I P = C 評点。

【 0274 】

【 化 50 】



30

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) ⁺ ; I P = B 評点。

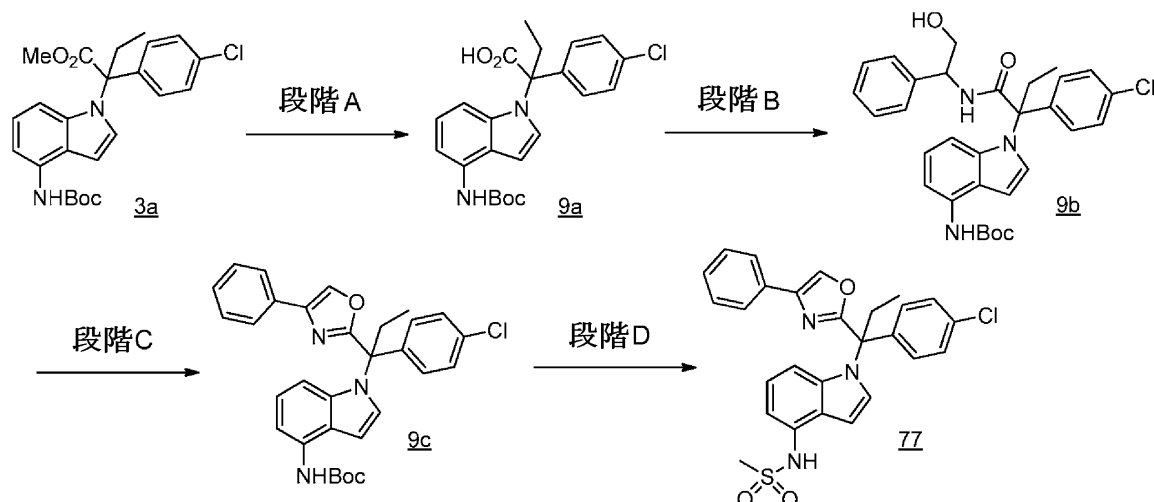
【 0275 】

実施例 9

【 0276 】

40

【化 5 1】



10

段階 A : 2 - { 4 - [(t e r t - 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) 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) 4 2 9 (M H) ⁺。

【 0 2 7 7 】

20

段階 B : t e r t - ブチル (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 - オキシブタン - 2 - イル } - 1 H - インドール - 4 - イル) カルバメート (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) 5 4 8 (M H) ⁺。

【 0 2 7 8 】

段階 C : t e r t - ブチル { 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 } カルバメート (9 c) の製造

9 b (4 0 m g 、 0 . 0 7 3 m m o l) の D C M (0 . 7 3 m L) 中溶液を 0 で攪拌し、それにデス - マーチンペルヨージナン (4 6 m g 、 0 . 1 0 9 m m o l) 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 (N a ₂ S O ₄)、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 m L) に溶かし、トリフェニルホスフィン (1 7 2 m g 、 0 . 6 5 7 m m o l) と次にトリエチルアミン (3 1 μ L 、 0 . 2 2 0 m m o l) を D C M (1 m L) 中のヨウ素 (2 8 m g 、 0 . 1 1 0 m m o l) に 0 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 (N a ₂ S O ₄)、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 5 0 % 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) 5 2 8 (M H) ⁺。

30

【 0 2 7 9 】

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 (7 7) 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 7 7 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 7 7 に変換した。m / z (E S) 5 2 8 (M N a) ⁺ ; I P = C 評点。

【 0 2 8 0 】

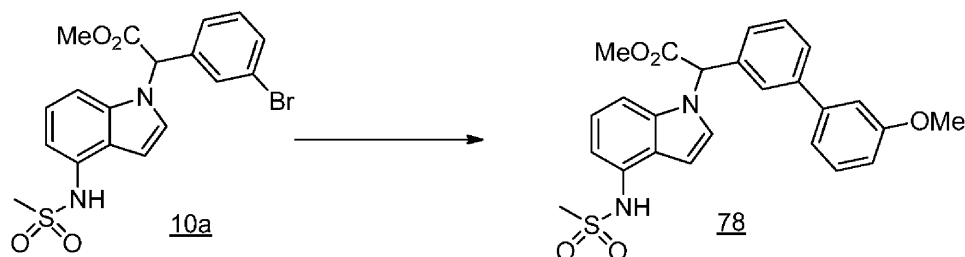
40

50

実施例 10

【0281】

【化52】



10

段階 A : (3 - 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 (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) ⁺。

【0282】

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 } 酢酸メチル (78) の製造

20

10 a (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 CH₃CN / H₂O、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 78 を得た。m /
z (E S) 465 (M H) ⁺ ; I P = C 評点。

30

【0283】

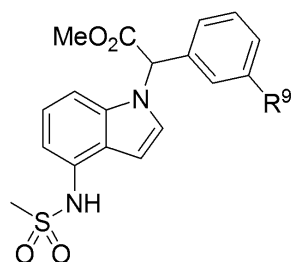
実施例 10 で上記のものと同様の手順に従って、表 10 に示した下記の別の化合物を製
造した。

【0284】

表 10

【0285】

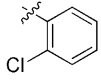
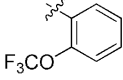
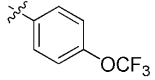
【化53】



40

【0286】

【表 1 1】

化合物番号	R ⁹
79	
80	
81	

10

表 1 0 . 化合物の親イオン m/z (MH)⁺ および主要アッセイ IP データ

79 : (2 - クロロピフェニル - 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 } 酢酸メチル : m/z (ES) 469 (MH)⁺ ; IP = C 評点。

【0287】

80 : { 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) ピフェニル - 3 - イル] 酢酸メチル : m/z (ES) 519 (MH)⁺ ; IP = C 評点。

20

【0288】

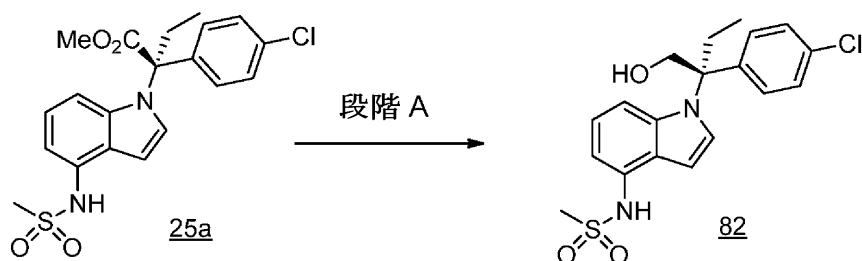
81 : { 4 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 1 H - インドール - 1 - イル } [4 - (トリフルオロメトキシ) ピフェニル - 3 - イル] 酢酸メチル : m/z (ES) 519 (MH)⁺ ; IP = C 評点。

【0289】

実施例 11

【0290】

【化 5 4】



30

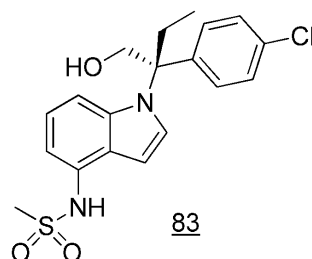
段階 A : (R) - N - { 1 - [(2R) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 4 - イル } メタンサルホンアミド (82) の製造

40

25a (200 mg、0.475 mmol) の THF (2.4 mL) 中溶液を 0 で攪拌し、それに水素化リチウムホウ素 (15 mg、0.713 mmol) を加え、反応混合物を終夜で昇温させて室温とした。1 M HCl を注意深く加えることで過剰の水素化リチウムホウ素を失活させ、得られた混合物を酢酸エチルとブラインとの間で分配した。層を分離し、有機層を脱水し (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下に濃縮した。得られ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 60 % EtOAc / ヘキサン) によって精製して標題化合物 82 を得た。 m/z (ES) 393 (MH)⁺ ; IP = A 評点。

【0291】

【化 5 5】



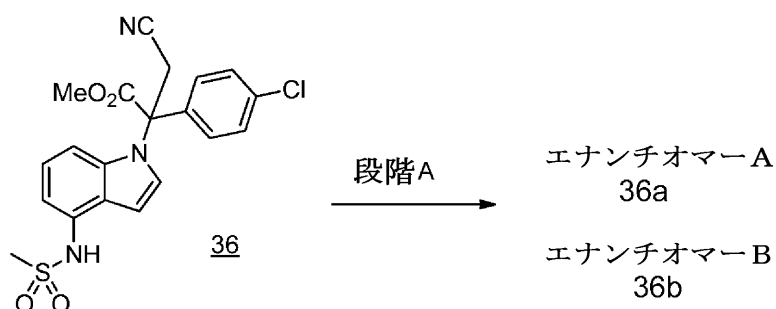
実施例 11 で上記のものと同様の手順に従って、化合物 25 a に代えて化合物 25 b を用いることで、化合物 83 を製造した。m/z (ES) 393 (MH)⁺; IP = B 評点。

【0292】

実施例 12

【0293】

【化 5 6】



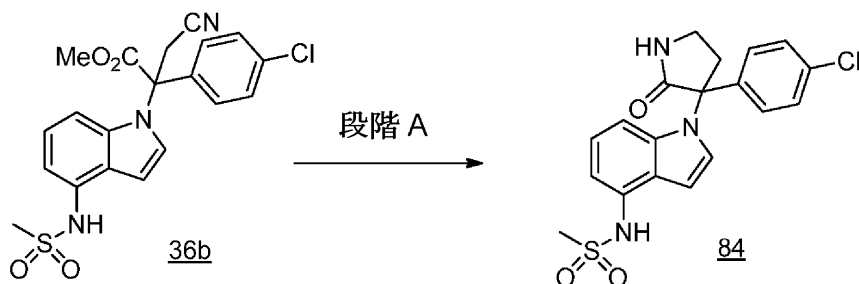
分取順相キラル HPLC を用いてエナンチオマー 36 a および 36 b を分離した。36 の DCM / MeOH / アセトニトリル中溶液を、キラルセル (登録商標) OD-H (Chiral Technologies, Inc., Exton, Pa. から入手可能) 半分取 (250 × 30 mm) HPLC カラム (カラム温度 35、70 mL / 分で、230 nm での UV 検出を用いる 40% [(2:1) MeOH : アセトニトリル] / CO₂ で溶離) に注入した。エナンチオマーを分離し、先に溶出したエナンチオマー 36 a は保持時間 2.33 分を有し、後で溶出したエナンチオマー 36 b 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 × 250 mm、2.4 mL / 分、40% [(2:1) MeOH : アセトニトリル] / CO₂、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 36 a および 36 b 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 36 b が最終生成物を製造する上で好ましい。36 a : m/z (ES) 432 (MH)⁺; IP = C 評点。36 b : m/z (ES) 432 (MH)⁺; IP = A 評点。

【0294】

実施例 13

【0295】

【化 5 7】



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

3 6 b (3 0 m g 、 0 . 0 6 9 m m o l) および塩化コバルト (I I) ・ 6 水和物 (8 . 3 m g 、 0 . 0 3 5 m m o l) のメタノール (0 . 3 5 m L) 中溶液を攪拌し、それに、水素化ホウ素ナトリウム (1 3 m g 、 0 . 3 4 7 m m o l) を数回に分けて加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。1 M H C l 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、Y M C P a c k P r o C 1 8 固定相での分取逆相 H P L C (溶離液として C H ₃ C N / H ₂ O 、調節剤として 0 . 0 5 % T F A) 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 8 4 を得た。m / z (E S) 4 0 4 (M H) ⁺。I P = B 評点。

10

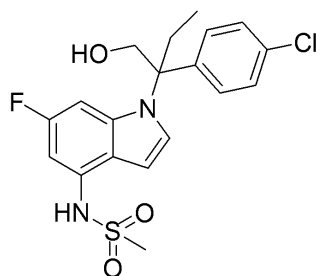
【 0 2 9 6 】

実施例 1 4

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 8 5)

【 0 2 9 7 】

【 化 5 8 】

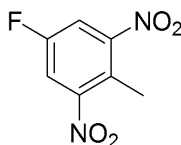


20

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

【 0 2 9 8 】

【 化 5 9 】



30

発煙硫酸 (1 0 5 m L) を - 5 から 0 で 4 - フルオロ - 1 - メチル - 2 - ニトロベンゼン (3 0 g 、 0 . 1 9 4 m o l) に滴下し、発煙硫酸 (5 4 m L) および発煙硝酸 (1 8 m L) 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。T L C 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 (6 0 0 m L) 、飽和重炭酸ナトリウム (6 0 0 m L) およびブライン (6 0 0 m L) 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 (P E : E A = 2 0 : 1) によって精製して標題化合物を得た。

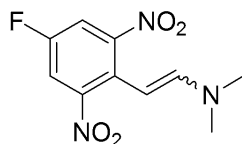
40

【 0 2 9 9 】

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

【 0 3 0 0 】

【化 6 0】



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。LC / MS m / z = 2 5 6 . 2 [M + H] ⁺。

10

【 0 3 0 1】

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

【 0 3 0 2】

【化 6 1】



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、10 % 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 = 1 5 1 . 2 [M + H] ⁺。

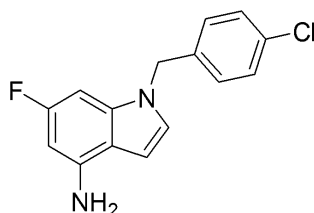
【 0 3 0 3】

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

【 0 3 0 4】

【化 6 2】

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ュ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。LC / MS m / z = 2 7 5 . 1 [M + H] ⁺。

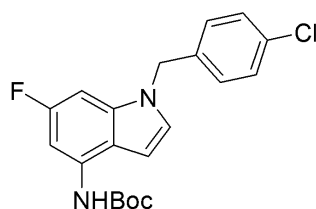
40

【 0 3 0 5】

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

【 0 3 0 6】

【化 6 3】



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 - ブチルジカーボネート (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] ⁺。

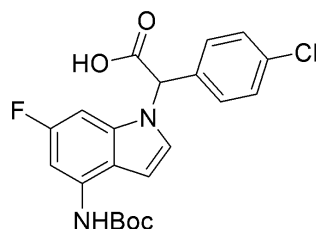
10

【 0 3 0 7 】

段階 F : 2 - (4 - (t e r t - 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

【 0 3 0 8 】

【化 6 4】



20

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 分間撹拌した。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] ⁺。

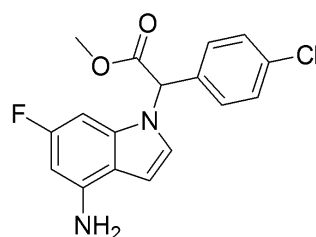
30

【 0 3 0 9 】

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

【 0 3 1 0 】

【化 6 5】



40

2 - (4 - (t e r t - 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 (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 時間撹拌した。
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

50

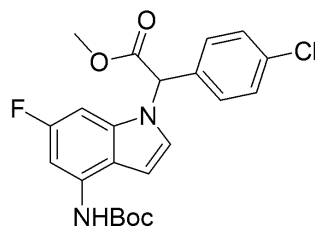
して粗標題化合物を得て(5.7 g)、それをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。LC/MSm/z = 333.1 [M + H]⁺。

【0311】

段階H: 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)酢酸メチル

【0312】

【化66】



10

2-(4-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)酢酸メチル(5.7 g、0.017 mol)およびジ-tert-ブチルジカーボネート(7.4 g、0.034 mol)のt-ブチルアルコール(80 mL)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/MSm/z = 377.1 [M - tBu + H]⁺。

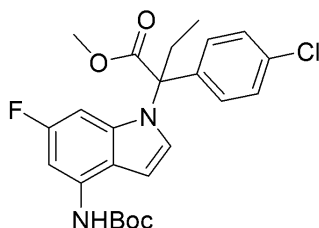
20

【0313】

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

【0314】

【化67】



30

2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-2-(4-クロロフェニル)酪酸メチル(4.32 g、0.010 mol)のTHF(80 mL)およびHMPA(20 mL)中溶液を-78℃で攪拌しながら、それにLiHMDS(20 mL、0.020 mol)を滴下した。得られた混合物を-78℃でさらに1時間攪拌した。ヨードエタン(2.3 g、0.015 mol)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分間攪拌した。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で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/MSm/z = 405.1 [M - tBu + H]⁺。

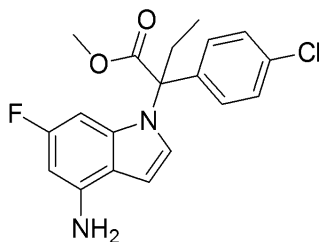
40

【0315】

段階J: 2-(4-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)酪酸メチル

【0316】

【化 6 8】



2 - (4 - (t e r t - 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) 酪酸メチル (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 = 3 6 1 . 1 [M + H] ⁺。

10

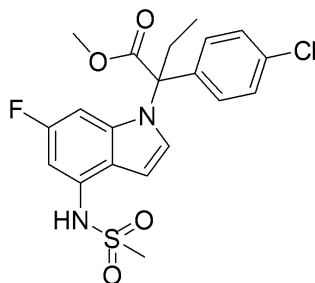
【 0 3 1 7 】

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

【 0 3 1 8 】

【化 6 9】

20



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) 酪酸メチル (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ンクロライド (0 . 2 3 g 、 2 m m o l) を加えた。3 0 分後、追加量のメタンスルホンクロライド (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 = 4 3 9 . 1 [M + H] ⁺。

30

【 0 3 1 9 】

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) メタンスルホンアミド (化合物 8 5)

40

2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - フルオロ - 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 (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、p H = 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 = 4 1 1 . 1 [M + H] ⁺。

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

カラム温度：40.2。

20

【0324】

【表 1 2】

表 1 1

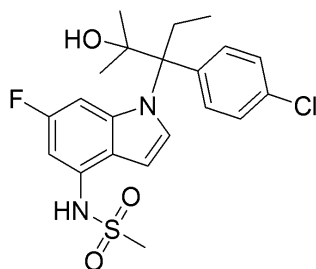
化合物 番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
85	B		N-(1-(2-(4-クロロフェニル)-1-ヒドロキシブタン-2-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-4-イル)メタンスルホンアミド	411.1
86	A		N-(1-(2-(4-クロロフェニル)-1-ヒドロキシブタン-2-イル)-1H-インドール-4-イル)メタンスルホンアミド (エナンチオマー)	393.1
87	B		N-(1-(2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシブタン-2-イル)-1H-インドール-4-イル)メタンスルホンアミド	427.1
88	A		N-(1-(2-(4-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

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 (化合物 90)

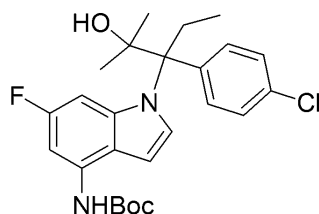
【0325】

【化 70】



段階 A : 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
【 0 3 2 6 】

【化 71】



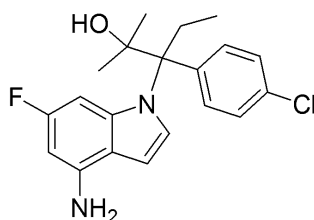
実施例 1 4 段階 I に記載の 2 - (4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 6 -
フルオロ - 1 H - インドール - 1 - イル) - 2 - (4 - クロロフェニル) 酪酸メチル (1
. 0 g、2 . 1 7 m m o l) のエーテル (5 m L) 中溶液に、C H ₃ L i (7 . 2 m L、
2 1 . 7 m m o l、3 . 0 M エーテル中溶液) を 0 で滴下し、3 0 分間撹拌した。混合
物を飽和塩化アンモニウム溶液で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブライン
で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物を分取 T L C (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。L C / M
S m / z = 4 6 1 . 2 [M + H] ⁺。

【 0 3 2 7 】

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

【 0 3 2 8 】

【化 72】



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 (2 5 0
m g、0 . 5 4 3 m m o l) および T F A / D C M (体積比 = 1 / 4、1 0 m L) の混合
物を室温で 2 時間撹拌した。溶媒除去後、残留物を酢酸エチル (2 0 m L) に溶かし、飽
和重炭酸ナトリウム溶液で p H 値を 9 から 1 0 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。L C / M S m / z =
3 6 1 . 2 [M + H] ⁺。

【 0 3 2 9 】

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

(化合物90)

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撹拌した。飽和塩化アンモニウム溶液で反応停止し、酢酸エチル (50 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 / MS m/z = 438.9 [M + H]⁺。¹H 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)。

10

【0330】

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) 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) - 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 - 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) 酪酸メチル、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) フェニル) 酪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。

20

【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；

30

移動相：A：CO₂、B：MeOH (0.1% DEA)、3.0 mL / 分で A : B = 70 : 30；

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% DEA)、1.0 mL / 分で A : B = 70 : 30；

カラム温度：40。

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% DEA)、3.0 mL / 分で A : B = 70 : 30；

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】

50

カラム：A S - H；

移動相：A：CO₂、B：MeOH、3.0 mL / 分で A：B = 70：30；

カラム温度：38.1。

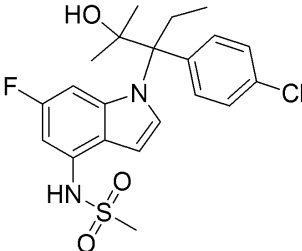
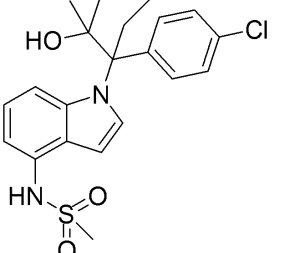
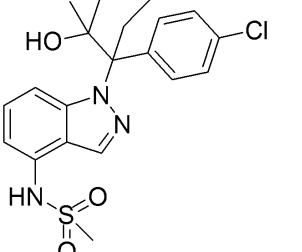
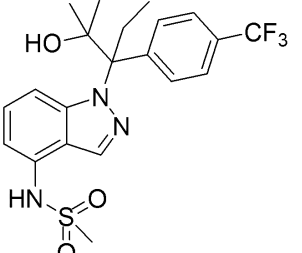
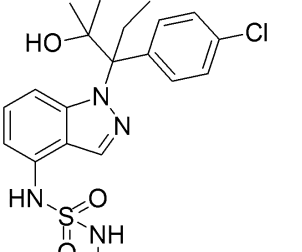
【0339】

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

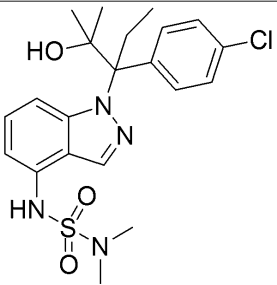
化合物 番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
90	A		N-（1-（3-（4-クロロフェニル）-2-ヒドロキシ-2-メチルペンタン-3-イル）-6-フルオロ-1H-インドール-4-イル）メタンスルホンアミド（エナンチオマー B、保持時間=3.11分）	438.9
91	A		N-（1-（3-（4-クロロフェニル）-2-ヒドロキシ-2-メチルペンタン-3-イル）-1H-インドール-4-イル）メタンスルホンアミド（エナンチオマー A、保持時間=9.61分）	421.1
92	A		N-（1-（3-（4-クロロフェニル）-2-ヒドロキシ-2-メチルペンタン-3-イル）-1H-インダゾール-4-イル）メタンスルホンアミド（エナンチオマー A、保持時間=2.2分）	422.1
93	A		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（エナンチオマー A、保持時間=1.87分）	456.1
94	A		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（エナンチオマー）	437.1

10

20

30

40

化合物 番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
95	B		3 - (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) - 1 , 1 - ジメチルスルホニル尿素 (エナンチオマー)	451.1

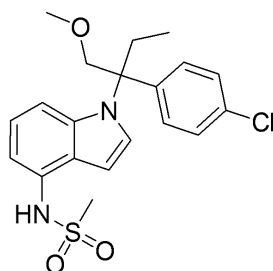
10

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) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド

【 0 3 4 1 】

【 化 7 3 】

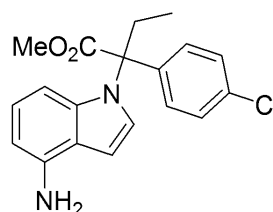


20

段階 A : 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

【 0 3 4 2 】

【 化 7 4 】



30

実施例 3 段階 A に記載の 2 - (4 - (t e r t - 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) 酪酸メチル (5 0 0 m g) の 4 N H C l / M e O H (1 0 m L) 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 E A (3 0 m L) に溶かし、pH 値を飽和 N a H C O ₃ 水溶液で 9 から 1 0 に調節した。有機層を水 (1 0 m L) 、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。L C / M S m / z = 3 4 3 . 2 [M + H] ⁺。

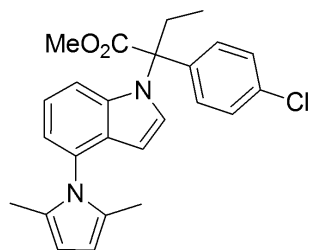
40

【 0 3 4 3 】

段階 B : 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) 酪酸メチル

【 0 3 4 4 】

【化 7 5】



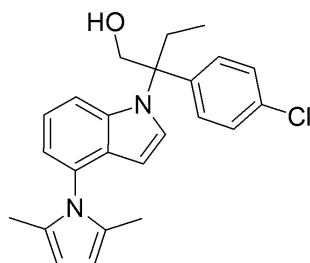
2 - (4 - アミノ - 1 H - インドール - 1 - イル) - 2 - (4 - クロロフェニル) 酪酸メチル (1 4 0 m g)、ヘキサン - 2 , 5 - ジオン (1 6 6 m g) および 4 - メチルベンゼンスルホン酸 (3 m g) のトルエン (5 m L) 中混合物を還流下に 3 0 分間撹拌した。濃縮し、残留物をシリカゲルカラムでのクロマトグラフィー (5 % から 1 5 % 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を黄色固体として得た。LC / MS m / z = 4 2 1 . 2 [M + H] ⁺。

【 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) ブタン - 1 - オール

【 0 3 4 6】

【化 7 6】



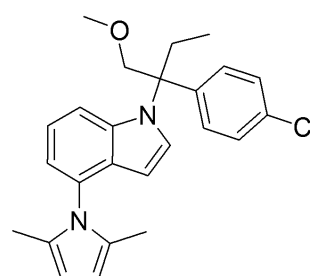
LiBH₄ (2 2 m g) の THF (3 m L) 中懸濁液に、MeOH (3 2 m g、5 . 4 3 m m o l) および 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 1 H - インドール - 1 - イル) 酪酸メチル (1 0 5 m g) の THF (3 m L) 中溶液を加えた。混合物を室温で 2 時間撹拌した。溶液を飽和塩化アンモニウム溶液で反応停止し、酢酸エチル (2 0 m L) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒留去した。残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィー (2 5 % から 3 5 % 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 = 3 9 3 . 2 [M + H] ⁺。

【 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】



2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 -

10

20

30

40

50

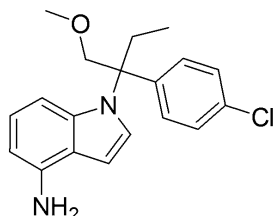
イル) - 1 H - インドール - 1 - イル) ブタン - 1 - オール (8 9 m g) の脱水 D M F (3 m L) 中溶液を、0 で 3 0 分間 N a H (オイル中 6 0 % 品、1 8 m g) によって処理し、ヨードメタン (9 7 m g) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶液を飽和塩化アンモニウム溶液で反応停止し、酢酸エチル (2 5 m L) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒留去して、標題化合物を白色固体として得た。L C / M S m / z = 4 0 7 . 1 [M + H] ⁺。

【 0 3 4 9 】

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

【 0 3 5 0 】

【 化 7 8 】



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 (7 0 m g) のエタノール / H ₂ O (3 m L / 1 m L) 中混合物に N H ₂ O H - H C l (1 7 8 m g) およびトリエチルアミン (8 7 m g) を加え、反応混合物を油浴で 1 8 時間還流し、冷却して室温とし、濃縮し、酢酸エチル (3 0 m L) 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 (2 0 % から 4 0 % 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 = 3 2 9 . 1 [M + H] ⁺。

【 0 3 5 1 】

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 (3 0 m g) および 4 - メチルモルホリン (4 6 m g) の D C M (3 m L) 中混合物にメタンスルホニルクロライド (1 6 m g) 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 (2 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、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 (2 0 % から 3 0 % 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 = 4 0 7 . 1 [M + H] ⁺。

【 0 3 5 2 】

段階 A で 2 - (4 - (t e r t - 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) 酪酸メチルに代えて 2 - (4 - (t e r t - 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) 酪酸メチルを用いた以外は、実施例 1 3 に記載の手順を用い、表 1 3 の化合物 9 7 を製造した。

【 0 3 5 3 】

化合物 9 6 および化合物 9 7 を、下記のキラル分離条件によって得た。

【 0 3 5 4 】

カラム : O Z - H ;

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

カラム温度 : 4 0 . 2 。

10

20

30

40

50

【 0 3 5 5 】

【表 1 4】

表 1 3

化合物 番号	IP評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
96	A		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 (エナンチオマー A、保持時間 = 2. 3 6 分)	407.1
97	A		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 (エナンチオマー A、保持時間 = 3. 2 4 分)	408.1

10

20

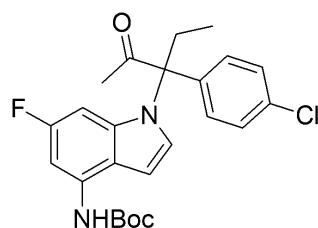
実施例 1 7

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 9 8)

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

【 0 3 5 6 】

【化 7 9】



30

実施例 1 5 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。

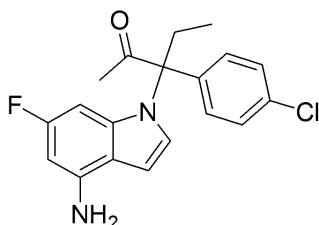
40

【 0 3 5 7 】

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

【 0 3 5 8 】

【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 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 1 5 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。LC / MS m / z = 345 . 2 [M + H] ⁺。

【 0 3 5 9 】

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) メタンスルホンアミド (化合物 9 8)
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 - オンを用いた以外は実施例 1 5 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。LC / MS m / z = 423 . 2 [M + H] ⁺。

【 0 3 6 0 】

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) 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) - 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 - 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) 酪酸メチル、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)酪酸メチル、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)酪酸メチルを用いた以外は実施例 1 7 に記載の手順を用いて、表 1 4 の化合物 9 9 から 1 0 4 をそれぞれ製造した。やはり、段階 C でメタンスルホン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 1 7 に記載の手順を用い、表 1 4 の化合物 1 0 5 を製造した。

【 0 3 6 1 】

化合物 1 0 0 および化合物 1 0 1 を、下記のキラル分離条件によって得た。

【 0 3 6 2 】

カラム : O J - H ;

移動相 : A : ヘキサン、B : MeOH、3 . 0 mL / 分で A : B = 6 0 : 4 0 ;

カラム温度 : 4 0 . 7 。

【 0 3 6 3 】

化合物 1 0 2 および化合物 1 0 3 を、下記のキラル分離条件によって得た。

【 0 3 6 4 】

カラム : A D - H ;

移動相 : A : CO₂、B : MeOH、3 . 0 mL / 分で A : B = 8 5 : 1 5 ;

カラム温度 : 4 1 . 3 。

【 0 3 6 5 】

化合物 1 0 4 を下記のキラル分離条件によって得た。

【 0 3 6 6 】

10

20

30

40

50

カラム：OJ - H；

移動相：A：CO₂、B：MeOH（0.1%DEA）、3.0mL/分でA：B = 70：30；

カラム温度：39.9。

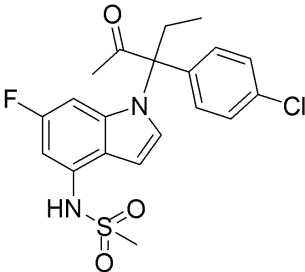
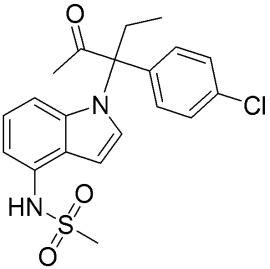
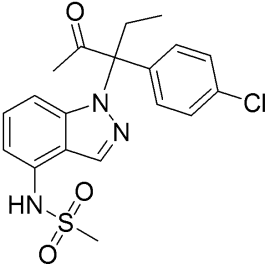
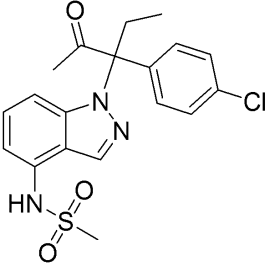
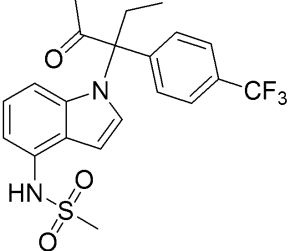
【0367】

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

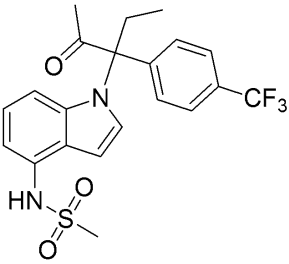
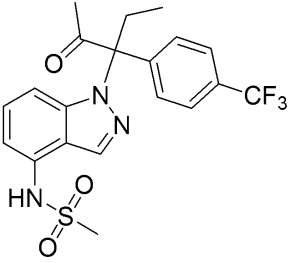
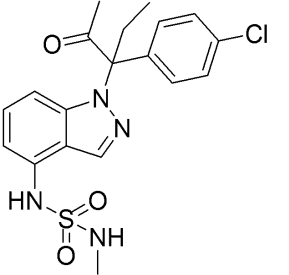
化合物 番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
98	A		N-(1-(3-(4-クロロフェニル)-2-オキソペンタン-3-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-4-イル)メタンスルホンアミド	423.1
99	A		N-(1-(3-(4-クロロフェニル)-2-オキソペンタン-3-イル)-1H-インドール-4-イル)メタンスルホンアミド	405.1
100	A		N-(1-(3-(4-クロロフェニル)-2-オキソペンタン-3-イル)-1H-インドール-4-イル)メタンスルホンアミド(エナンチオマーA、保持時間=2.85分)	406.1
101	B		N-(1-(3-(4-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

10

20

30

40

化合物 番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
103	B		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 (エナンチオマーB、保持時間=4.69分)	439.1
104	B		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 (エナンチオマーA、保持時間=1.81分)	440.1
105	A		1-(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)-3-メチルスルホニル尿素 (エナンチオマー)	421.1

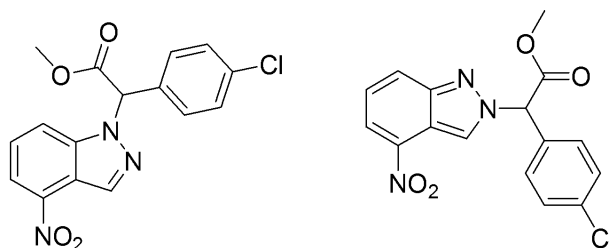
実施例 18

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 - 1 H - 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 - 2 H - インダゾール - 2 - イル) 酢酸メチルの混合物

【 0 3 6 9 】

【 化 8 1 】



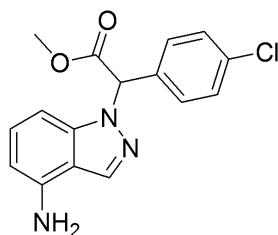
ボトルフラスコに CH_3CN (500 mL) 中の K_2CO_3 (85 g、613 mmol) を入れ、次に 4 - ニトロ - 1 H - インダゾール (50 g、307 mmol) の CH_3CN (500 mL) 中溶液を加えた。溶液を 30 分間攪拌した後、実施例 1 段階 A に記載の 2 - ブロモ - 2 - (4 - クロロフェニル) 酢酸メチル (100 g、379 mmol) の CH_3CN (250 mL) 中溶液を室温で滴下した。混合物を終夜攪拌し、次にセライト層で濾過した。濾液を濃縮し、残留物 (黒色油状物) を凍結させて固体を得た。エーテル (150 mL) 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。

【 0 3 7 0 】

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

【 0 3 7 1 】

【 化 8 2 】



10

段階 A からの生成物の混合物 (3 9 g 、 1 1 3 m m o l) をエタノール (4 0 0 m L) 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 (2 2 g 、 6 2 %) を次の段階で直接用いた。LC / MS m / z = 3 1 6 . 1 [M + H] ⁺。

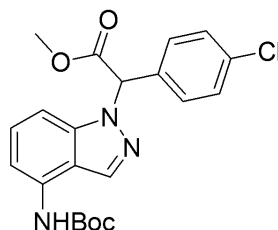
【 0 3 7 2 】

段階 C : 2 - (4 - (t e r t - 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) 酢酸メチル

20

【 0 3 7 3 】

【 化 8 3 】



30

段階 B からの化合物 (2 2 g 、 7 0 m m o l) および (B o c) ₂ O (3 0 g 、 1 4 0 m m o l) をジオキサン (2 6 0 m L) に溶かした。次に飽和 Na₂CO₃ 水溶液 (5 0 m L) を 0 で混合物に加えた。混合物を室温で2日間撹拌した。次に、溶媒を減圧下に除去し、残留物を EtOAc (5 0 0 m L) に溶かし、H₂O (1 0 0 m L) 、ブライン (1 0 0 m L) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (P E : E A = 2 0 : 1 から 8 : 1) によって精製して標題化合物を得た (2 3 g 、 8 0 %) 。LC / MS m / z = 4 1 6 . 1 [M + H] ⁺。

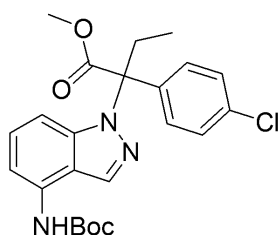
【 0 3 7 4 】

段階 D : 2 - (4 - (t e r t - 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) 酪酸メチル

40

【 0 3 7 5 】

【 化 8 4 】



段階 C からの化合物 (1 g 、 2 . 4 m m o l) および EtI (4 2 m g 、 2 . 6 m m o

50

1) を脱水DMF (10 mL) に溶かした。次に、NaH (144 mg、3.6 mmol、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NH₄Cl (10 mL) によって反応停止し、EAで抽出し、無水Na₂SO₄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 (0.608 g、57%)。LC/MSm/z = 444.1 [M + H]⁺。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 ;

移動相 : A : CO₂、B : MeOH、1.0 mL / 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

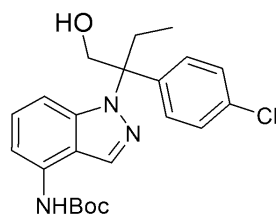
。

【0378】

段階E : tert-ブチル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】



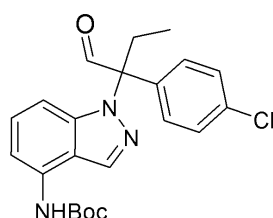
2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1H-インダゾール-1-イル]-2-(4-クロロフェニル)酪酸メチル (3.5 g、7.90 mmol) のTHF (140 mL) 中溶液に0 でLiBH₄ (0.7 g、31.6 mmol) を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。次に、それを飽和NH₄Cl (200 mL) で注意深く反応停止し、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層をブライン (80 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して所望の生成物を得た。LC/MSm/z = 416.3 [M + H]⁺。

【0380】

段階F : tert-ブチル1-[2-(4-クロロフェニル)-1-オキシブタン-2-イル]-1H-インダゾール-4-イルカーバメート

【0381】

【化86】



デス-マーチンペルヨージナン (8.12 g、19.15 mmol) のDCM (90 mL) 中溶液に0 で、tert-ブチル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 (3.18 g、7.67 mmol) のDCM (20 mL) 中溶液を加えた。混合物を室温で2時間撹拌した。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

10

20

30

40

50

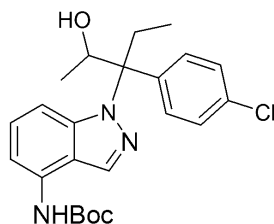
マトグラフィー（０％から１０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）を介して精製して所望の生成物を得た。

【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ブロマイド（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 NH₄Cl（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。

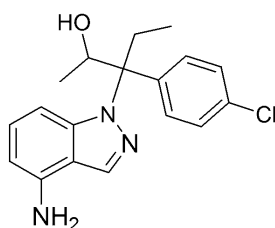
20

【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]⁺。

【０３８７】

段階Ｅで 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

50

) 酪酸メチル、2 - (4 - (t e r t - ブ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 - 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 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) 酪酸メチル、2 - (4 - (t e r t - ブ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 - 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) 酪酸メチル、2 - (4 - (t e r t - 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

【 0 3 8 8 】

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。

【 0 3 8 9 】

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

【 0 3 9 0 】

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。

【 0 3 9 1 】

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 。

【 0 3 9 2 】

化合物 111 を、キラル分離条件に従うことで得た。

【 0 3 9 3 】

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 。

30

【 0 3 9 4 】

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。

【 0 3 9 5 】

カラム : A D - H ;

移動相 : A : C O ₂ 、 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

【 0 3 9 6 】

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。

【 0 3 9 7 】

カラム : A S - H ;

移動相 : A : C O ₂ 、 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 。

【 0 3 9 8 】

【表 1 6】

表 1 5

化合物 番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] +
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 . 3 9 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 = 1 1 . 7 1 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 . 2 7 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 = 2 1 . 5 9 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] +
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-1H-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) -1H-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) -1H-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) -1H-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) -1H-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

10

20

30

40

化合物 番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] +
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)-1H-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)-1H-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	423.1
119	A		3-(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)-1,1-ジメチルスルホニル尿素	437.1

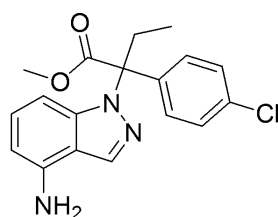
実施例 20

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)-1H-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-1H-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-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 (3.0 g、6.

10

20

30

40

50

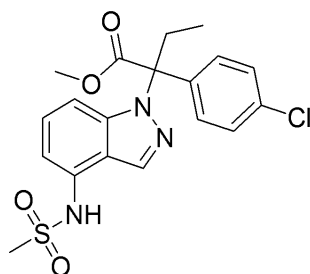
8 mmol) の 4 N HCl / MeOH (20 mL) 中混合物を室温で 2 時間撹拌した。溶媒除去後、残留物を酢酸エチル (80 mL) に溶かし、飽和重炭酸ナトリウム溶液で pH 値を 9 から 10 に調節し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。有機溶媒除去後、残留物を精製せずに次の段階に用いた。LC / MS m / z = 344 . 1 [M + H] ⁺。

【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撹拌した。溶液を飽和 NH₄Cl 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] ⁺。

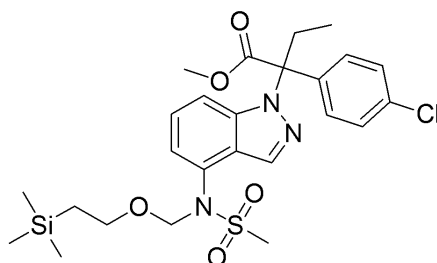
20

【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 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 時間撹拌した。溶液を飽和 NH₄Cl 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] ⁺。

40

【0404】

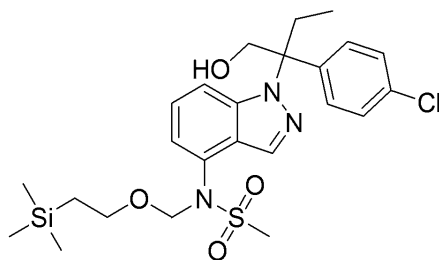
段階 D : N - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル)

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

【 0 4 0 5 】

【 化 9 2 】



10

LiBH₄ (120 mg、5.43 mmol) の THF (5 mL) 中懸濁液に、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 時間撹拌した。溶液を飽和 NH₄Cl 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]⁺。

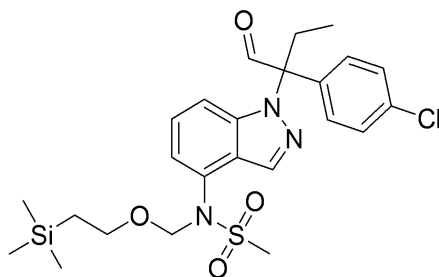
20

【 0 4 0 6 】

段階 E : N - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - オキシブタン - 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

【 0 4 0 7 】

【 化 9 3 】



30

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 (560 mg、1.07 mmol) の DCM (10 mL) 中溶液を 0 でデス - 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 時間撹拌した。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]⁺。

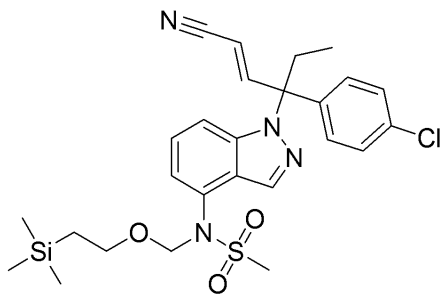
40

【 0 4 0 8 】

段階 F : (E) - N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノペンタ - 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

【 0 4 0 9 】

【化 9 4】



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]⁺。

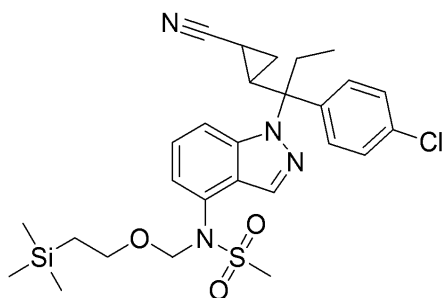
【0410】

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 9 5】



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 - シアノペンタ - 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 NH₄Cl 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]⁺。

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 2 N 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

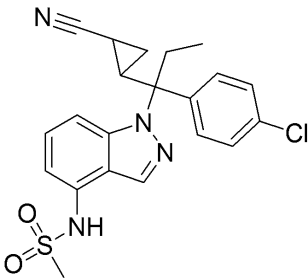
50

)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 (PE/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。LC / MS m / z = 429 . 1 [M + H] ⁺。

【 0 4 1 3 】

【表 1 7】

表 1 7

化合物 番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
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 - インダゾール - 4 - イル) メタンスルホンアミド	429.1

10

実施例 2 1

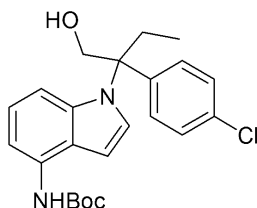
N - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノブタン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド

20

段階 A : tert - ブチル 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

【 0 4 1 4 】

【化 9 6】



30

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) - 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 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 中溶液に 0 で水素化リチウムアルミニウム (644 mg、16 . 95 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。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、PE / 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。LC / MS m / z = 359 . 9 [M - ^t Bu + H] ⁺。

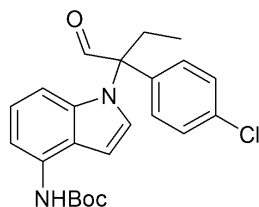
40

【 0 4 1 5 】

段階 B : tert - ブチル 1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - オキシブタン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イルカーバメート

【 0 4 1 6 】

【化 9 7】



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 - マーチンベルヨージナン (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、PE/EA (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。LC/MSm/z = 357.9 [M - ^tBu + H]⁺。

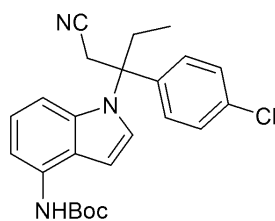
10

【0417】

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

【0418】

【化 9 8】



20

t - BuOK (683 mg、6.10 mmol) の THF (30 mL) 中懸濁液に - 7
8 で、トリシ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、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に溶媒
留去した。粗生成物を、PE/EA (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。LC
/MSm/z = 446.1 [M + Na]⁺。

30

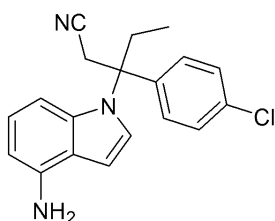
【0419】

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

40

【0420】

【化 9 9】



50

段階Cからの生成物(250mg、0.59mmol)および4N HCl/MeOH(10mL)の混合物を室温で2時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去した後、残留物を酢酸エチル(20mL)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/MSm/z = 324.1 [M+H]⁺。

【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)-1H-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(170mg、0.52mmol)およびN-メチルモルホリン(105mg、1.04mmol)のジクロロメタン(15mL)中溶液に、メタンスルホニルクロライド(89mg、0.79mmol)を室温で加えた。混合物を2時間撹拌し、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、Na₂SO₄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/MSm/z = 402.1 [M+H]⁺。

【0422】

段階Aで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)-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-(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 Cell-OD；

移動相：A：CO₂、B：MeOH、1.0mL/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：CO₂、B：MeOH(0.1%DEA)、3.0mL/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、1.0mL/分でA：B = 70：30；

カラム温度：40。

【0429】

10

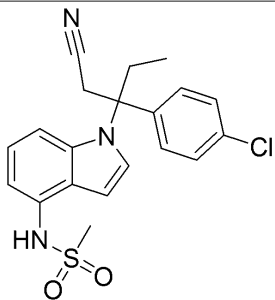
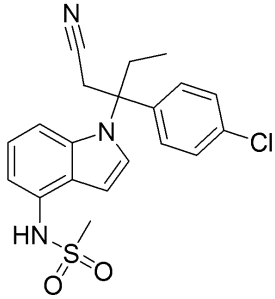
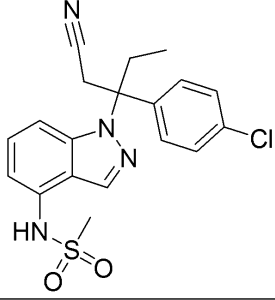
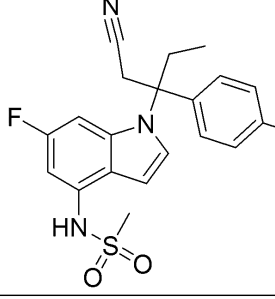
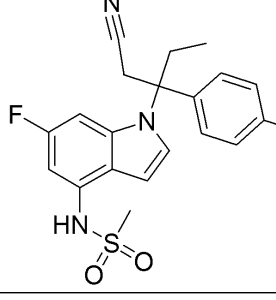
20

30

40

【表 18】

表 18

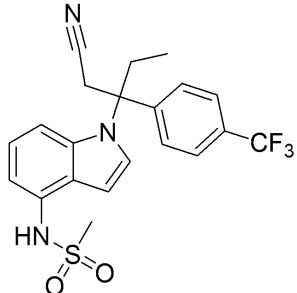
化合物 番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
121	A		N- (1- (2- (4-クロロフェニル) -1-シアノブタン-2-イル) -1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド (エナンチオマーA、保持時間=2.23分)	402.1
122	A		N- (1- (2- (4-クロロフェニル) -1-シアノブタン-2-イル) -1H-インドール-4-イル) メタンスルホンアミド (エナンチオマーB、保持時間=3.32分)	402.1
123	A		N- (1- (2- (4-クロロフェニル) -1-シアノブタン-2-イル) -1H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド (エナンチオマーA、保持時間=3.28分)	403.1
124	B		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-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=4.77分)	420.1
125	A		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-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B、保持時間=9.89分)	420.1

10

20

30

40

化合物 番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
126	A		N - (1 - (1 - シアノ - (2 - (4 - (トリフ ルオロメチル) フェニル) ブタン - 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

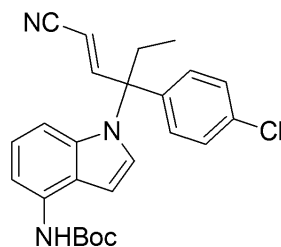
実施例 2 2

(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 1 2 7)

段階 A : (E) - t e r t - 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 - インドール - 4 - イルカーバメート

【 0 4 3 0 】

【 化 1 0 0 】



20

シアノメチルホスホン酸ジエチル (1 4 5 m g 、 0 . 7 6 m m o l) 、 L i C l (4 3
m g 、 1 . 0 1 m m o l) および D B U (2 5 5 m g 、 1 . 0 1 m m o l) のアセトニト
リル (1 5 m L) 中混合物に、実施例 2 1 段階 B に記載の t e r t - 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 (2 1 0 m g 、 1 . 0 2 m m o l) のアセトニトリル (3 m L) 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 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 5 8 . 1 [M + N a] ⁺。

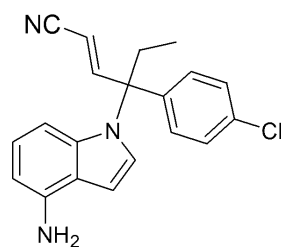
30

【 0 4 3 1 】

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) ヘキサ - 2 - エンニトリル

【 0 4 3 2 】

【 化 1 0 1 】



40

段階 A からの生成物 (1 7 7 m g 、 0 . 4 0 6 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、
標題化合物を白色固体として得た。L C / M S m / z = 3 3 6 . 1 [M + H] ⁺。

50

【 0 4 3 3 】

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 V 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 (1 2 3 m g 、 0 . 3 6 7 m m o l) および N M M (7 4 m g 、 0 . 7 3 4 m m o l) の D C M (1 5 m L) 中混合物に、メタンスルホニルクロライド (6 2 m g 、 0 . 5 5 0 m m o l) を滴下した。次に、混合物を室温で終夜撹拌した。飽和塩化アンモニウム溶液で反応停止し、酢酸エチル (2 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 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 3 6 . 1 [M + N a] ⁺。

10

【 0 4 3 4 】

段階 A で t e r t - ブチル 1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - オキシブタン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イルカーバメートに代えて t e r t - ブチル 1 - (2 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - オキシブタン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イルカーバメート、t e r t - ブチル 1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - オキシブタン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イルカーバメート、t e r t - ブチル 1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - オキシブタン - 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 に記載の手順を用いて、表 1 9 の化合物 1 2 8 から 1 3 0 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 2 2 に記載の手順を用いて、化合物 1 3 1 を製造した。

20

【 0 4 3 5 】

【表 19】

表 19

化合物 番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
127	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)-1H-インドール-4-イル)メタンスルホンアミド	414.1
128	A		(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)-1H-インドール-4-イル)メタンスルホンアミド	410.1
129	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)-1H-インダゾール-4-イル)メタンスルホンアミド	415.1
130	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-1H-インダゾール-4-イル)メタンスルホンアミド	433.1
131	A		N-(1-(3-(4-クロロフェニル)-5-シアノヘキス-4-エン-3-イル)-1H-インドール-4-イル)メタンスルホンアミド (Z および E)	428.1

実施例 23

N-(1-(3-(4-クロロフェニル)-1-シアノ-2-メチルpent-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 (化合物 132)
段階 A: N-(1-(3-(4-クロロフェニル)-2-オキソペンタン-3-イル)-1H-インドール-4-イル)メタンスルホンアミド

【0436】

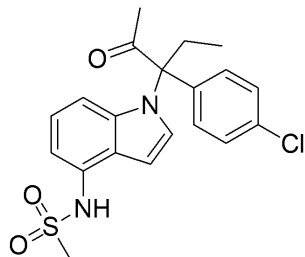
10

20

30

40

【化 1 0 2】



実施例 3 段階 C に記載の 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (メチルスルホンアミド) - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸メチル (1 g 、 2 . 3 8 m m o l) の T H F (3 0 m L) 中溶液に CH_3Li (3 . 2 m L 、 4 . 7 6 m m o l 、 1 . 5 M 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 P E / E A (1 5 / 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 = 4 2 7 . 1 [M + N a] ⁺。

10

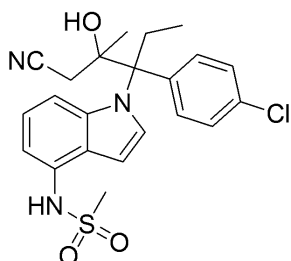
【 0 4 3 7 】

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

【 0 4 3 8 】

【化 1 0 3】



30

アセトニトリル (2 4 4 m g 、 5 . 9 4 m m o l) の T H F (2 0 m L) 中溶液に、 - 7 8 で $n\text{-BuLi}$ (2 . 6 m L 、 6 . 5 m m o l 、 2 . 5 M 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 (4 8 0 m g 、 1 . 1 9 m m o l) の T H F (5 m L) 中溶液を混合物に - 7 8 で加えた。得られた混合物を - 7 8 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 P E / E A (1 5 / 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 = 4 6 8 . 0 [M + N a] ⁺。

【 0 4 3 9 】

40

段階 C : 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 1 3 2)

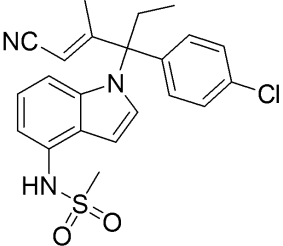
段階 B からの生成物 (2 0 0 m g 、 0 . 4 4 9 m m o l) 、 T F A A (2 8 3 m g 、 1 . 3 5 m m o l) 、 トリエチルアミン (1 3 6 m g 、 1 . 3 5 m m o l) および D M A P (1 6 5 m g 、 1 . 3 5 m m o l) のジクロロメタン (2 0 m L) 中混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒留去し、残留物を P E / E A (3 / 1 、体積比) で溶離を行う P R E P - T L C によって精製して、標題化合物を無色非晶質固体として得た。LC / MS m / z = 4 5 0 . 0 [M + N a] ⁺。

【 0 4 4 0 】

50

【表 2 0】

表 2 0

化合物 番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+Na] ⁺
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 - インダゾール - 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 1 3 3)

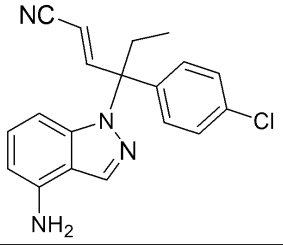
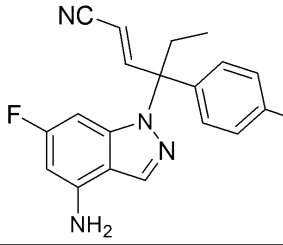
段階 A で tert - ブチル 1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - オキシブタン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イルカーバメートに代えて tert - ブチル 1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - オキシブタン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イルカーバメート、tert - ブチル 1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - オキシブタン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 4 - イルカーバメートを用いた以外は実施例 2 2 の製造について記載の同じ手順を用いて、化合物 1 3 3 および化合物 1 3 4 を得た。

20

【0 4 4 1】

【表 2 1】

表 2 1

化合物 番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
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
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

30

40

実施例 2 5

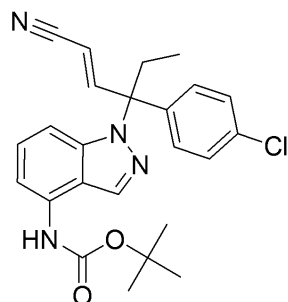
(E) - tert - ブチル 1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノペント - 1 - エン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル (メチルスルホニル) カーバメート (化合物 1 3 5)

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

【0 4 4 2】

50

【化 1 0 4】



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]⁺。

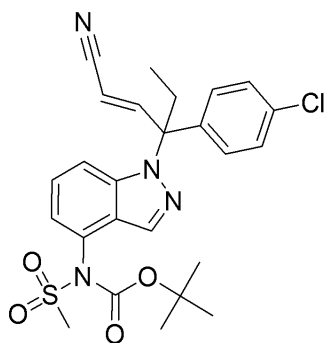
【0443】

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 1 0 5】



30

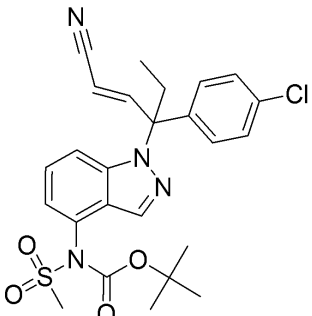
(E) - tert - ブチル 1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノペント - 1 - エン - 3 - イル) - 1H - インダゾール - 4 - イルカーバメート (50 mg、1.19 mmol) の脱水 DMF (2 mL) 中溶液を 0 で、NaH (9 mg、オイル中 60% 品) によって 30 分間処理し、メタンスルホンクロライド (50 mg) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶液を飽和 NH₄Cl 溶液で反応停止し、酢酸エチル (15 mL) で抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。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]⁺。

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] ⁺
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)-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 (E)	515.2

10

実施例 2 6

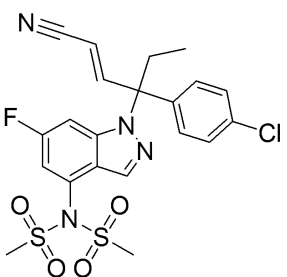
(E)-N-((1-((3-((4-クロロフェニル)-1-シアノペンタ-1-エン-3-イル)-6-フルオロ-1H-インダゾール-4-イル)-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド (化合物 1 3 6))

(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-2-エンニトリルに代えて(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)ヘキサ-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 1 3 6 を得た。

【0 4 4 6】

【表 2 3】

表 2 3

化合物 番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
136	A		(E)-N-((1-((3-((4-クロロフェニル)-1-シアノペンタ-1-エン-3-イル)-6-フルオロ-1H-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

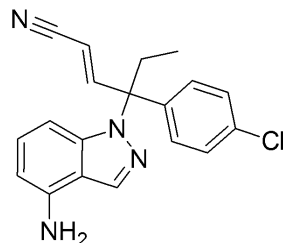
N-((1-((3-((4-クロロフェニル)-1-シアノペンタ-1-エン-3-イル)-1H-インダゾール-4-イル)メタンスルホンアミド

段階 A: (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)ヘキサ-2-エンニトリル

【0 4 4 7】

40

【化 106】



実施例 25 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 (500 mg) の 4N HCl / MeOH (15 mL) 中混合物を室温で 1 時間撹拌した。次に、溶媒を除去した。残留物を EA (30 mL) に溶かし、飽和 NaHCO₃ 水溶液で pH 値を 9 から 10 に調節した。有機層を水 (10 mL)、ブラインで洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、濃縮した。残留物を逆相 HPLC (0.05% NH₄HCO₃ / H₂O - MeCN) で精製して、標題生成物を淡褐色固体を得た。LC / MS m/z = 337.2 [M + H]⁺。

10

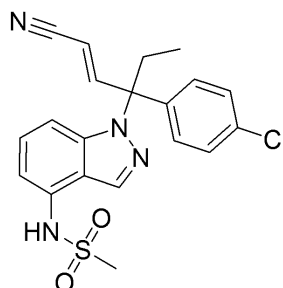
【0448】

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

20

【0449】

【化 107】



30

(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 (130 mg) および NMM (117 mg) の DCM (5 mL) 中混合物に MsCl (53 mg) を加えた。次に、混合物を室温で 2 時間撹拌した。溶液を飽和 NH₄Cl 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 (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 / MS m/z = 415.2 [M + H]⁺。

【0450】

段階 C : 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

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) - 1H - インダゾール - 4 - イル)メタンスルホンアミド (60 mg) および 10% Pd / C の EA (4 mL) 中混合物を、室温で H₂ 雰囲気下に 16 時間撹拌した。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 / MS m/z = 417.2 [M + H]⁺。

【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、(

50

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、(E) - 4 - (4 - アミノ - 1 H - 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 - 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、(E) - 4 - (4 - アミノ - 6 - フルオロ - 1 H - 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 - 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、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：CO₂、B：MeOH、3.0 mL / 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：CO₂、B：MeOH、3.0 mL / 分で A：B = 60：40；

カラム温度：38.6。

20

【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：CO₂、B：MeOH (0.1% DEA)、2.97 mL / 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；

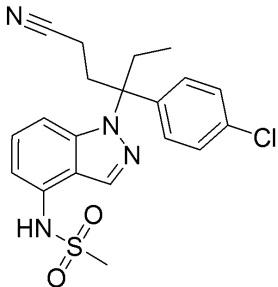
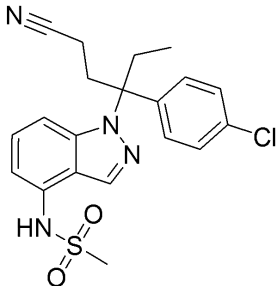
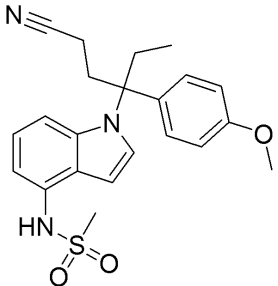
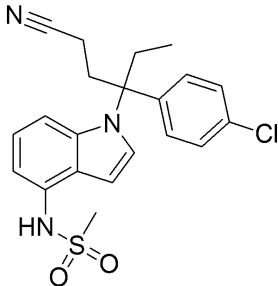
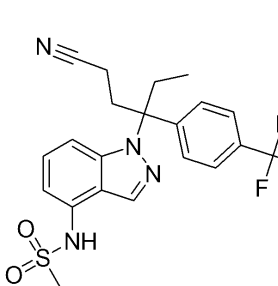
移動相：A：CO₂、B：MeOH、3.0 mL / 分で A：B = 50：50；

カラム温度：39.9。

【0460】

【表 2 4】

表 2 4

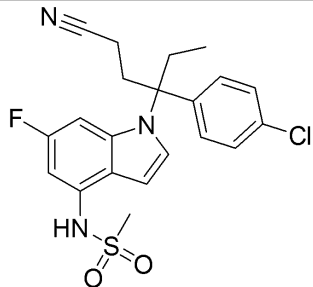
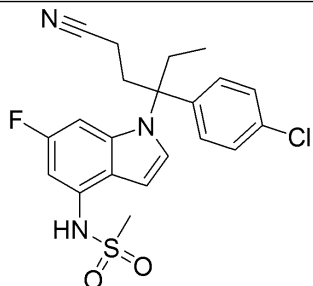
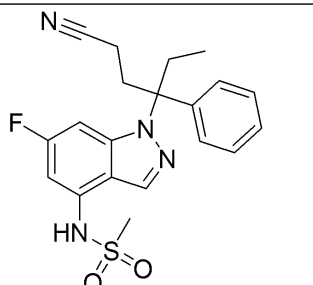
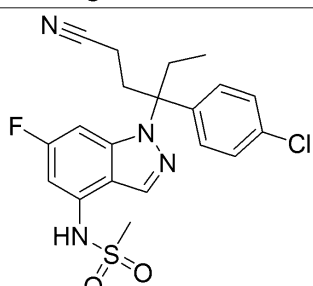
化合物 番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
137	B		N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -1-シアノペンタン-3-イル) -1 H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド (エナンチオマーA、保持時間=2.4分)	417.2
138	A		N- (1- (3- (4-クロロフェニル) -1-シアノペンタン-3-イル) -1 H-インダゾール-4-イル) メタンスルホンアミド (エナンチオマーB、保持時間=3.94分)	417.2
139	A		N- (1- (1-シアノ-3- (4-メトキシフェニル) ペンタン-3-イル) -1 H-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=3.57分)	416.1
141	A		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 (エナンチオマーA、保持時間=4.91分)	451.1

10

20

30

40

化合物 番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
142	A		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 (エナンチオマー A、保持時間 = 2. 1 2 分)	434.1
143	A		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 (エナンチオマー B、保持時間 = 2. 8 5 分)	434.1
144	A		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	401.1
145	A		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	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 1 4 6)

段階 A : 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

アセトニトリル (1 8 0 m g 、 4 . 4 m m o l) のテトラヒドロフラン (3 m L) 中溶液に、 - 7 8 で BuLi (1 . 9 m L 、 4 . 8 m m o l 、 2 . 5 M ヘキサン中溶液) を加えた。3 0 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 (8 4 0 m g 、 2 . 0 m m o l 、 エナンチオマー A) のテトラヒドロフラン (3 m L) 中溶液を混合物に - 7 8 で加えた。得られた混合物を - 7 8 でさらに 1 時間攪拌し、水 (1 5 m L) 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 (1 5 m L) で洗浄し、Na₂SO₄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 = 4 2 9 . 8 [M +

10

20

30

40

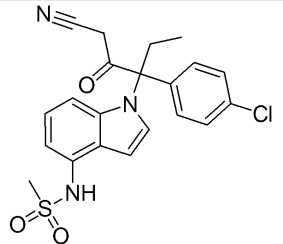
50

H]⁺。

【0461】

【表25】

表25

化合物 番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
146	A		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-sルホンアミド (エナンチオマー)	429.8

10

実施例 29

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-s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-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-sルホンアミド (50 mg、0.116 mmol、エナンチオマー A) の DMF (2 mL) 中溶液に、0 で NaH (9 mg、0.348 mmol、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 (22 mg、0.116 mmol) 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 (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 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 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]⁺。

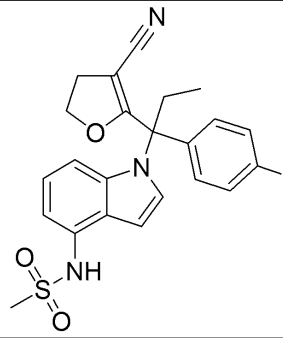
20

【0462】

【表26】

30

表26

化合物 番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
147	B		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-sルホンアミド (エナンチオマー)	456.1

40

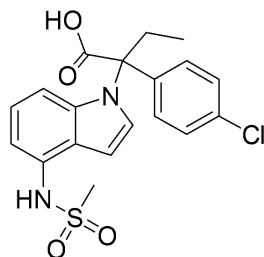
実施例 30

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 (化合物 148)

段階 A: 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)酪酸

【0463】

【化 108】



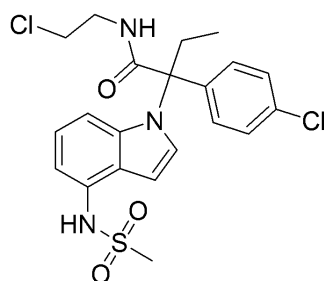
実施例 3 段階 C に記載の 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (メチルスルホンアミド) - 1 H - インドール - 1 - イル) 酪酸メチル (840 mg、2 mmol) および 2 M LiOH (5 mL) のメタノール (5 mL) 中混合物を加熱して 50℃ として 5 時間経過させた。反応液を 1 M HCl で酸性とし、揮発分を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチル (80 mL) および水 (20 mL) に溶かした。有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を無色固体として得た。LC/MS 407.0 (M + 1)。

【 0464 】

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

【 0465 】

【化 109】



段階 A の生成物 (40 mg、0.1 mmol)、HATU (57 mg、0.15 mmol)、N,N - ジイソプロピルエチルアミン (26 mg、0.2 mmol) および 2 - クロロエタンアミン (16 mg、0.2 mmol) の N,N - ジメチルホルムアミド (2 mL) 中混合物を室温で終夜撹拌した。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]⁺。

【 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 30 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 】

10

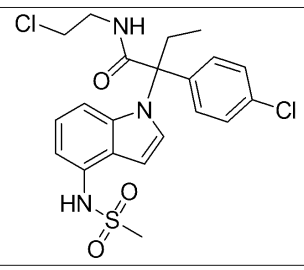
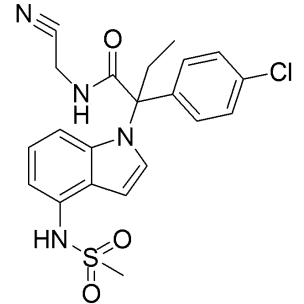
20

30

40

【表 2 7】

表 2 7

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

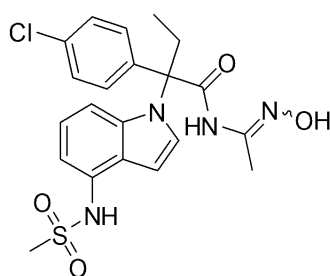
実施例 3 1

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)-1H-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)-1H-インドール-1-イル)ブタンアミド

【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)-1H-インドール-1-イル]ブタン酸 (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)-1H-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 (148 mg、0.32 mmol) の THF (5 mL) 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。

【0470】

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 31 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。

【0471】

化合物 150 を下記のキラル分離条件によって得た。

【0472】

カラム: OJ - H ;

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

カラム温度: 40 。

【0473】

化合物 151 を下記のキラル分離条件によって得た。

【0474】

カラム: AS - H ;

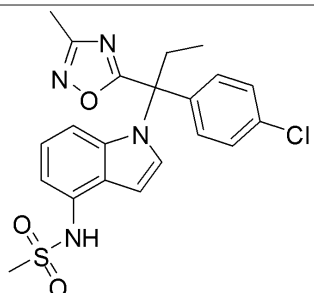
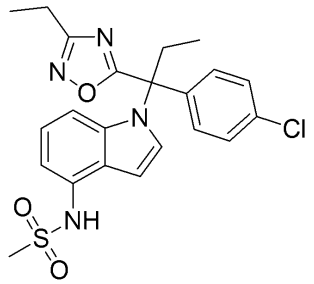
移動相: A : CO₂、B : MeOH (0.1% DEA)、3.0 mL / 分で A : B = 70 : 30 ;

カラム温度: 39.8 。

【0475】

【表 28】

表 28

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
150	A		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) - 1H - インドール - 4 - イル) メタンズルホンアミド (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) メタンズルホンアミド (エナンチオマー A、保持時間 = 2.84 分)	458.9

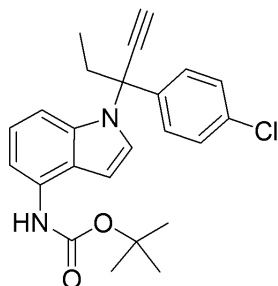
実施例 32

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) メタンズルホンアミド (化合物 152)

段階 A : tert - 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

【 0 4 7 6 】

【 化 1 1 1 】



10

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) - 1 - オキシブタン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イルカーバメート (5 0 0 m g , 1 . 2 1 m m o l) および 1 - ジアゾ - 2 - オキシプロピルホスホン酸ジメチル (2 4 4 m g , 1 . 2 7 m m o l) の Me O H (1 0 m L) 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 - 3 0 % E t O A c / ヘキサン) を介して精製して標題化合物を得た。

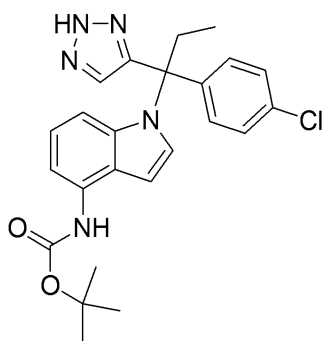
【 0 4 7 7 】

20

段階 B : tert - 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

【 0 4 7 8 】

【 化 1 1 2 】



30

tert - 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 (2 0 0 m g , 0 . 5 m m o l) のトリメチルシリルアジド (3 m L) 中溶液を 1 0 0 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 (1 0 m L) で希釈し、E A 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 (7 5 % 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。

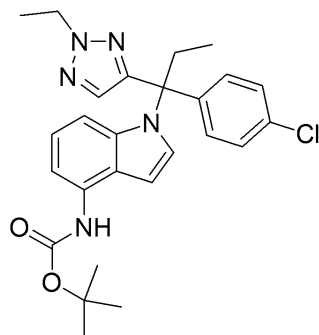
40

【 0 4 7 9 】

段階 C : tert - 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

【 0 4 8 0 】

【化 1 1 3】



10

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 (1 5 0 m g 、 0 . 3 3 m m o l) の DMF (5 m L) 中溶液に、炭酸カリウム (9 1 m g 、 0 . 6 6 m m o l) およびヨードエタン (6 2 m g 、 0 . 4 0 m m o l) 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 (1 0 m L) で希釈し、E A で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 0 m L) 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 (5 0 % 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。

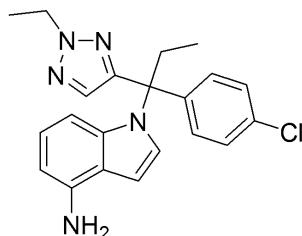
【 0 4 8 1 】

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

【 0 4 8 2 】

【化 1 1 4】



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) 酢酸に代えて 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 - イルカーバメートを用いた以外は実施例 1 4 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。

【 0 4 8 3 】

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 1 5 2)

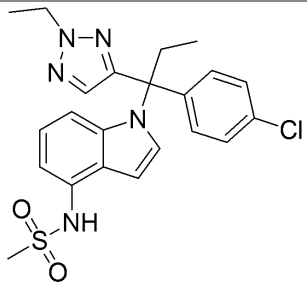
40

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) 酪酸メチルに代えて 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 1 4 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。

【 0 4 8 4 】

【表 2 9】

表 2 9

化合物 番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
152	A		N-(1-(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	480.1

10

実施例 3 3

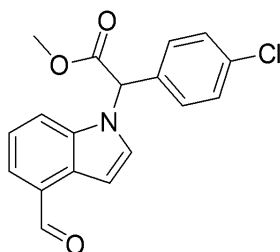
2-(4-クロロフェニル)-2-(4-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1H-インドール-1-イル)酪酸メチル(化合物 153)

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

【0485】

【化115】

20



1H-インドール-4-カルボアルデヒド(2.0g、13.79mmol)のDMF(50mL)中溶液に0 で、NaH(0.66g、16.55mmol)を加えた。0 で30分間撹拌した後、2-ブromo-2-(4-クロロフェニル)-酪酸メチル(4.67g、17.92mmol)のDMF(20mL)中溶液を滴下した。反応を昇温させて室温とし、さらに1時間撹拌した。次に、それをEtOAc(200mL)で希釈し、水で反応停止した。有機層を分離し、ブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄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

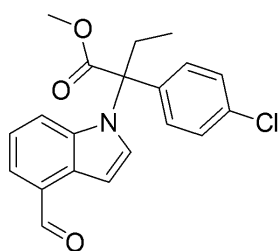
【0486】

段階 B: 2-(4-クロロフェニル)-2-(4-ホルミル-1H-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-1H-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 で、LiHMDS (1M THF 中溶液、11.0 mL、11 mmol) を滴下した。混合物を 0 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 でさらに 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、Na₂SO₄ 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。

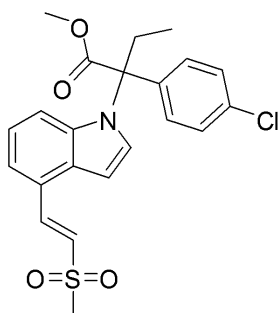
【0488】

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) - 1H - インドール - 1 - イル) 酪酸メチル

10

【0489】

【化117】



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 CH₃CN (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 - 1H - インドール - 1 - イル) 酪酸メチル (1.35 g、3.80 mmol) の CH₃CN (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、Na₂SO₄ 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]⁺。

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) - 1H - インドール - 1 - イル) 酪酸メチル

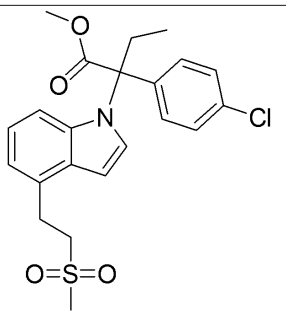
(E) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (2 - (メチルスルホニル) ビニル) - 1H - インドール - 1 - イル) 酪酸メチル (1.18 g、2.73 mmol) の EtOAc (50 mL) 中溶液に Pd/C (10% 炭素担持品、0.2 g) を加えた。混合物を H₂ 雰囲気下に 30 分間攪拌した。次に、反応混合物をセライト層で濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (0% から 30% EtOAc / ヘキサン) を介して精製して標題化合物を得た。LC / MS m/z = 434.1 [M + H]⁺。

40

【0491】

【表 3 0】

表 3 0

化合物 番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
153	A		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) ブ タン酸メチル	434.1

10

実施例 3 4

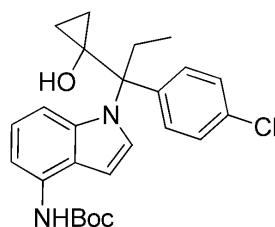
N - (1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (1 - ヒドロキシシクロプロピル) プ
ロピル) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド (化合物 1 5 4)

段階 A : t e r t - ブチル 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 - イルカーバメート

【 0 4 9 2 】

20

【 化 1 1 8 】



実施例 3 段階 A に記載の 2 - { 4 - [(t e r t - 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) 酪酸メチル (0 . 4 4 g 、 1
mmol) の T H F (2 0 m L) 中溶液にチタン (I V) イソプロポキシド (0 . 3 g 、
1 mmol) 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 3 N の
エーテル中溶液 (1 . 8 m L 、 5 mmol) をシリンジポンプによって 1 時間かけて加え
、反応をこの温度でさらに 3 0 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 E A で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で処理し、E A および D C M
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 / E A 9 5 : 5 から E A で溶離) によって精製して標題化合
物を得た。L C / M S m / z = 4 4 1 . 0 [M + H] ⁺。

30

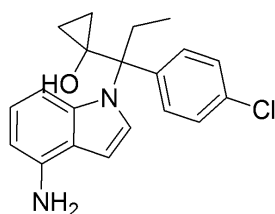
【 0 4 9 3 】

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

40

【 0 4 9 4 】

【 化 1 1 9 】



50

段階 A からの化合物 (96 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]⁺。

【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 (83 mg、0.22 mmol) および NMM (44 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 (37 mg、0.3 mmol) を滴下した。次に、混合物を室温で終夜撹拌した。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]⁺。

【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 : OD - H ;

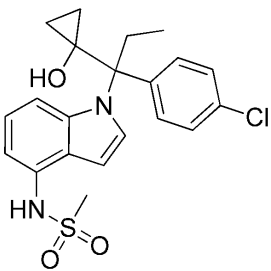
移動相 : A : CO₂、B : MeOH、3.0 mL / 分で A : B = 70 : 30 ;

カラム温度 : 40.2 。

【0498】

【表 31】

表 31

化合物 番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
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) - 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

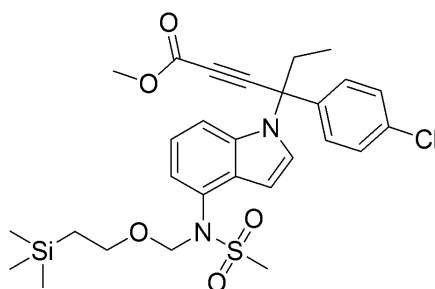
実施例 35

N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - シアノペンタ - 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) ヘキサ - 2 - イン酸メチル

【0499】

【化 120】



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) ペンタ - 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) メチルスルホンアミド (2 . 9 g , 5 . 6 m m o l , エナンチオマー A) の脱水 T H F (1 0 m L) 中溶液に - 7 8 で B u L i (4 . 5 m L , 1 1 . 2 m m o l , 2 . 5 M ヘキサン中溶液) を加えた。3 0 分間攪拌後、メチルカーボクロリド (0 . 8 8 m L , 6 . 2 m m o l) を混合物に - 7 8 で加えた。得られた混合物をさらに 2 時間攪拌し、飽和 N H ₄ C l (1 0 m L) で反応停止し、酢酸エチルで抽出し、ブライン (5 0 m L) 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 (E A / P E = 1 : 1 0) によって精製して標題化合物を得た。L C / M S m / z = 5 9 7 . 0 [M + N a] ⁺。

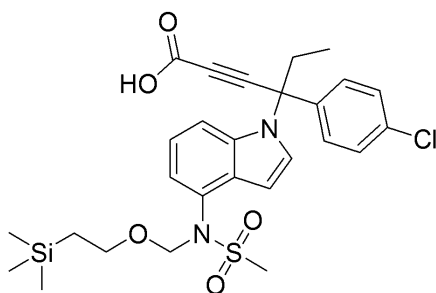
【 0 5 0 0 】

10

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

【 0 5 0 1 】

【 化 1 2 1 】



20

段階 A からの化合物 (1 0 0 m g , 0 . 1 7 m m o l , エナンチオマー A) の M e O H (5 m L) 中溶液に H ₂ O (1 m L) , L i O H (7 2 m g , 1 . 7 m m o l) 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 H ₂ O (5 m L) に溶かし、1 M H C l で p H = 4 に調節し、酢酸エチルで抽出し、ブライン (2 0 m L) 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。L C / M S m / z = 5 8 3 . 0 [M + N a] ⁺。

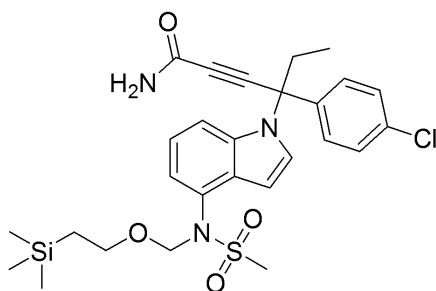
30

【 0 5 0 2 】

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

【 0 5 0 3 】

【 化 1 2 2 】



40

段階 B からの生成物 (4 0 m g , 0 . 0 7 1 m m o l , エナンチオマー A) の D M F (5 m L) 中溶液に D I P E A (1 8 m g , 0 . 1 4 2 m m o l) , H A T U (4 0 m g , 0 . 1 1 m m o l) , N H ₄ C l (3 8 m g , 0 . 7 1 m m o l) 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 H ₂ O (2 0 m L) 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 P r e p - T L C (E A / P E = 2 : 1) によって精製して標題化合物を得た。L C /

50

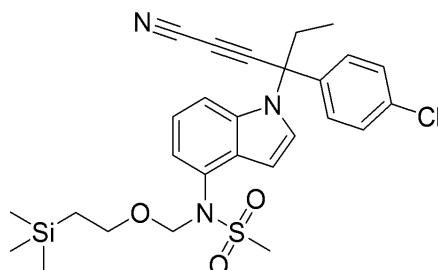
MS m/z = 582.0 [M + Na]⁺。

【0504】

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) - 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

【0505】

【化123】



段階Cからの生成物 (20 mg、0.036 mmol、エナンチオマーA) のピリジン中溶液にPOCl₃ (0.05 mL) を加えた。混合物を室温で2時間撹拌した。残留物をCombiflash (移動相：MeOH / H₂O (0.08%のNH₄HCO₃)) によって精製して、標題化合物を得た。LC / MS m/z = 564.0 [M + Na]⁺。

【0506】

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) - 1H - 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 (15 mg、0.028 mmol、エナンチオマーA) のEtOH (2 mL) 中溶液に2N HCl (0.5 mL) を加えた。混合物を50℃で終夜撹拌した。揮発分を減圧下に除去し、残留物をCombiflash (移動相：MeOH / H₂O (0.08%のNH₄HCO₃)) によって精製して標題化合物を得た。LC / MS m/z = 412.1 [M + H]⁺。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.53 (d、J = 3.6 Hz、1H)、7.33 (d、J = 8.8 Hz、2H)、7.17 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.12 (d、J = 8.4 Hz、2H)、7.01 (t、J = 8.0 Hz、1H)、6.73 (d、J = 8.4 Hz、1H)、6.70 (d、J = 3.6 Hz、1H)、6.62 (br、1H)、3.04 (s、3H)、2.80 - 2.76 (m、1H)、2.52 - 2.48 (m、1H)、1.05 (t、J = 7.2 Hz、3H)。

【0507】

【表32】

表53

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
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) - 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)	412.1

実施例 36

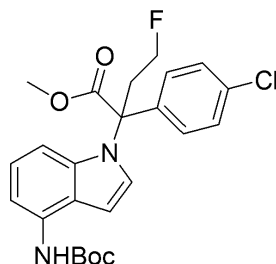
2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (4 - (メチルスルホンアミド) -

1 H - インドール - 1 - イル) 酪酸メチル (化合物 1 5 6)

段階 A : 2 - (4 - (t e r t - 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) - 4 - フルオロ酪酸メチル

【 0 5 0 8 】

【 化 1 2 4 】



10

NaH (鉱油中 6 0 % 分散品) (2 2 m g 、 0 . 5 5 m m o l) の脱水 DMF (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 - 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) 酪酸メチル (2 0 7 m g 、 0 . 5 m m o l) の脱水 DMF (2 m L) を加え、混合物を 0 で 1 時間撹拌した。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 時間撹拌した。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。LC / MS m / z = 4 0 5 . 1 [M + H] ⁺。

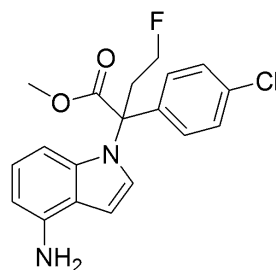
20

【 0 5 0 9 】

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 - フルオロ酪酸メチル

【 0 5 1 0 】

【 化 1 2 5 】



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 時間撹拌した。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。LC / MS m / z = 3 6 1 . 1 [M + H] ⁺。

【 0 5 1 1 】

段階 C : 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (4 - (メチルスルホンアミド) - 1 H - インドール - 1 - イル) 酪酸メチル

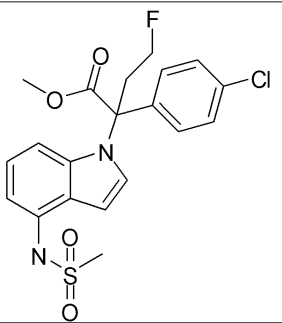
40

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ンクロライド (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 時間撹拌した。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。LC / MS m / z = 4 3 9 . 0 [M + H] ⁺。

【 0 5 1 2 】

【表 3 3】

表 3 3

化合物 番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
156	A		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) ブタン酸メチル	439.0

10

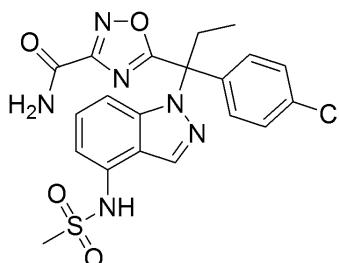
実施例 3 7

5-(1-(4-クロロフェニル)-1-(4-(メチルスルホンアミド)-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

【0 5 1 3】

【化 1 2 6】

20

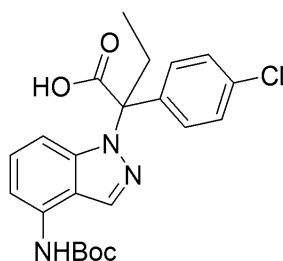


段階 A: 2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-1H-インダゾール-1-イル)-2-(4-クロロフェニル)ブタン酸

【0 5 1 4】

【化 1 2 7】

30



40

実施例 1 8 段階 D 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)酪酸メチル (0.5 g、1.13 mmol) (エナンチオマー A 中間体) を 1,4-ジオキサン (1.0 mL) および水 (0.25 mL) の混合物に溶かし、次に LiOH (0.27 g、11.26 mmol) を加えた。混合物を 70 で 5 時間攪拌し、濃縮して溶媒を除去した。残留物を水 (20 mL) に溶かし、1N HCl 水溶液 (11.3 mL) 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/MS m/z = 430.1 [M+H]⁺。

【0 5 1 5】

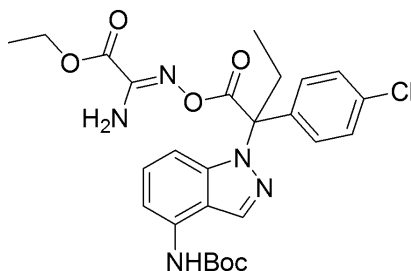
段階 B: 2-アミノ-2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミ

50

ノ) - 1H - 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

【0516】

【化128】



10

上記段階 A からの 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) ブタン酸 (0.16 g、0.37 mmol) の DCM (1.5 mL) 中懸濁液に、1, 1 - カルボニルジイミダゾール (0.13 g、0.78 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 (0.13 g、0.93 mmol) を加えた。室温で終夜攪拌後、得られた混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ 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。LC/MS m/z = 544.1 [M + H]⁺。

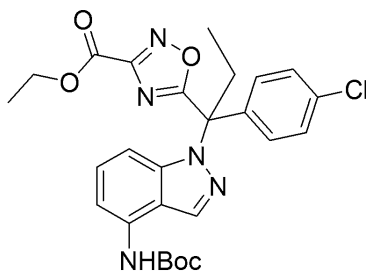
20

【0517】

段階 C : 5 - (1 - (4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 1H - 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

【0518】

【化129】



30

上記段階 B からの生成物 (0.18 g、0.33 mmol) のピリジン (9.0 mL) 中溶液に五塩化リン (0.25 g、1.65 mmol) を加えた。混合物を 70 °C で 7 時間加熱し、35 °C で終夜攪拌し、減圧下に濃縮乾固させた。残留物を EtOAc に溶かし、飽和 NaHCO₃、水およびブラインで洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で脱水した。粗生成物を、0% から 50% 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。LC/MS m/z = 526.1 [M + H]⁺。

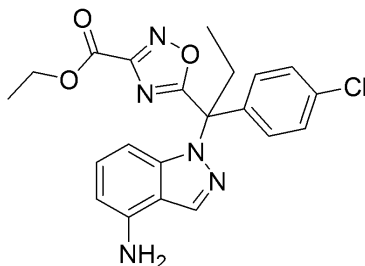
40

【0519】

段階 D : 5 - (1 - (4 - アミノ - 1H - 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

【0520】

【化 1 3 0】



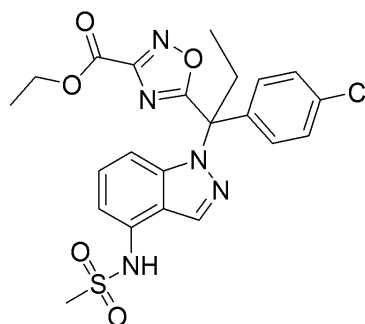
上記段階 C からの生成物 (0.083 g、0.16 mmol) およびアニソール (0.068 g、0.63 mmol) の DCM (1.0 mL) 中溶液に、TFA (0.18 g、1.58 mmol) を加えた。室温で終夜撹拌した後、反応混合物を減圧下に濃縮乾固させた。得られた残留物をアセトニトリルおよび水の混合物に再溶解し、次に 1 N HCl 水溶液 (0.16 mL) を加えた。溶液を凍結乾燥して、粗標題化合物を得た。LC/MS $m/z = 426.1 [M+H]^+$ 。

【0521】

段階 E: 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 - カルボン酸エチル

【0522】

【化 1 3 1】



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 でメタンサルホニルクロライド (0.019 g、0.17 mmol) を加えた。室温で 30 分間撹拌後、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 $m/z = 504.1 [M+H]^+$ 。

【0523】

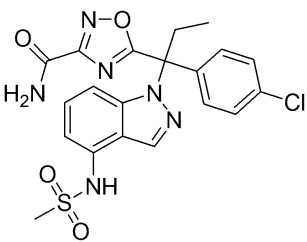
段階 F: 5 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (メチルスルホンアミド) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) プロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド

上記の段階 E からの生成物 (0.015 g、0.030 mmol) を 7 N アンモニア / メタノール溶液 (2.6 mL) に溶かした。室温で 45 分間撹拌後、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 $m/z = 475.0 [M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz、CD₃OD): (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)。

【 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] ⁺
157	B		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 (エナンチオマー)	475.0

10

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)-1H-インダゾール-4-イル)メタン
スルホンアミド

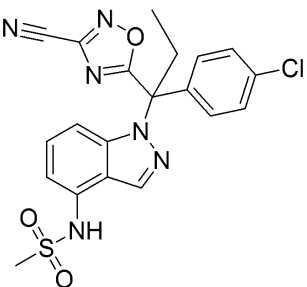
20

上記の実施例 3 7 段階 F からの生成物 (6.8 mg、0.014 mmol) のピリジン (1.0 mL) 中溶液に 0 で POCl_3 (32.8 mg、0.28 mmol) を加えた。室温で終夜撹拌後、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]⁺。

【 0 5 2 5 】

【 表 3 5 】

表 3 5

化合物 番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
158	A		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 (エナンチオマー)	457.1

30

40

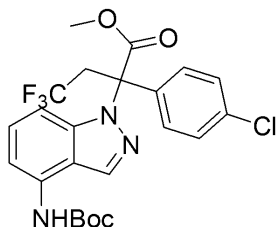
実施例 3 9

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)-1H-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-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)-4,4,4-トリフルオロ酪酸メチル

【 0 5 2 6 】

【化 1 3 2】



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 NH₄Cl 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/MSm/z = 498.1 [M + H]⁺。

10

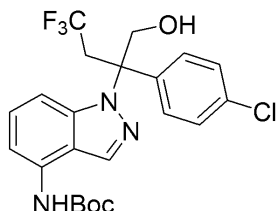
【0527】

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

20

【0528】

【化 1 3 3】



段階 A の生成物 (300 mg、0.6 mmol) の THF (5 mL) 中溶液に、0 で LiAlH₄ (38 mg、0.96 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、H₂O (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/MSm/z = 470.1 [M + H]⁺。

30

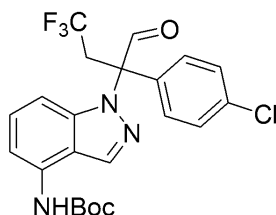
【0529】

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 1 3 4】

40



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

50

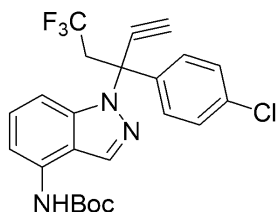
ライン (5 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (E A / P E = 1 : 8) によって精製して標題化合物を得た。LC / MS m / z = 468 . 2 [M + H] ⁺。

【 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
オロペンタ - 1 - イン - 3 - イル) - 1 H - 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 K₂CO₃ (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H₂O (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 (E A / P E = 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] ⁺。

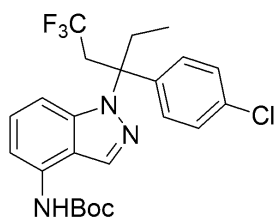
20

【 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 - 3 - イル) - 1 H - 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H₂雰囲気下にPtO₂ (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] ⁺。

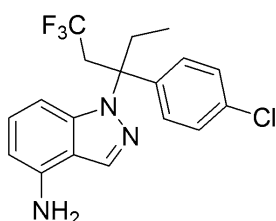
【 0535 】

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 - 3
- イル) - 1 H - 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 時間撹拌した。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]⁺。

【 0537 】

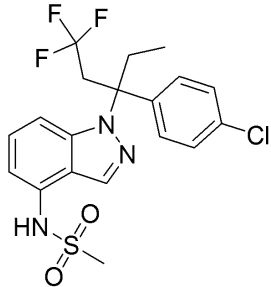
段階 G : N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロペンタン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) メタンスルホンアミド

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 時間撹拌し、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]⁺。

【 0538 】

【表 36】

表 36

化合物 番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
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

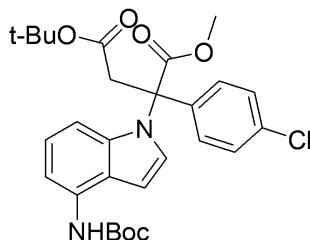
実施例 40

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 - インダゾール - 4 - イル) メタンスルホンアミド

段階 A : 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) コハク酸 4 - tert - ブチル 1 - メチル

【 0539 】

【化 138】



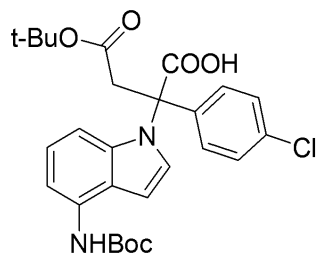
実施例 2 段階 B に記載の 2 - (4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - (4 - クロロフェニル) 酢酸メチル (2 g、4.83 mmol) および 2 - ブロモ酢酸 tert - ブチル (1.4 g、7.25 mmol) の THF (10 mL) 中溶液を、0 で NaH (290 mg、7.25 mmol、オイル中 60 % 品) に滴下し、30 分間撹拌した。混合物を飽和 NH₄Cl 溶液で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、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]⁺。

【 0 5 4 0 】

段階 B : 4 - t e r t - ブトキシ - 2 - (4 - (t e r t - 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) - 4 - オキシブタン酸

【 0 5 4 1 】

【 化 1 3 9 】



10

段階 A の生成物 (1 . 8 g 、 3 . 4 m m o l) および 3 N L i O H (4 1 0 m g 、 1 7 m m o l) の混合物を室温で 3 時間撹拌した。溶媒留去後、残留物を酢酸エチル (2 0 m L) に溶かし、1 M H C l 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。L C / M S m / z = 5 1 5 . 2 [M + H] ⁺。

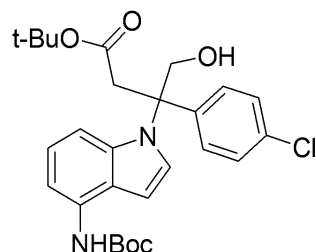
【 0 5 4 2 】

段階 C : 3 - (4 - (t e r t - ブ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 t e r t - ブチル

20

【 0 5 4 3 】

【 化 1 4 0 】



30

段階 B の生成物 (1 . 5 g 、 2 . 9 m m o l) および N M M (5 9 0 m g 、 5 . 8 3 m m o l) の D M E (1 5 m L) 中混合物にイソブチルカルボノクロリダート (7 9 3 m g 、 5 . 8 3 m m o l) を 0 で滴下した。30 分間撹拌後、混合物に 0 で N a B H ₄ を加えた。得られた混合物を室温でさらに 1 時間撹拌し、次に飽和塩化アンモニウム溶液 (1 0 m L) で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブライン (1 0 m L) 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 (P E : E A = 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。L C / M S m / z = 5 0 1 . 2 [M + H] ⁺。

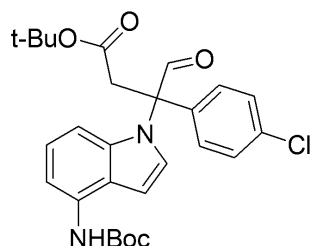
【 0 5 4 4 】

40

段階 D : 3 - (4 - (t e r t - ブ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 - オキシ酪酸 t e r t - ブチル

【 0 5 4 5 】

【化 1 4 1】



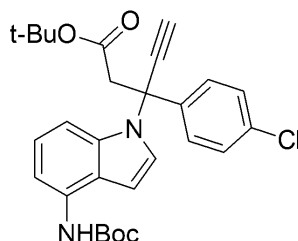
段階 C の生成物 (1 . 2 g 、 2 . 4 m m o l) の D C M (1 0 m L) 中溶液に、室温で
 デス - マーチンペルヨージナン (2 . 0 3 g 、 4 . 8 m m o l) を少量ずつ加えた。0 .
 5 時間攪拌後、混合物を水 (1 5 m L) で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラ
 イン (1 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物を
 シリカゲルクロマトグラフィー (E A / P E = 1 : 8) によって精製して標題化合物を得
 た。L C / M S m / z = 4 9 9 . 2 [M + H] ⁺。

【 0 5 4 6 】

段階 E : 3 - (4 - (t e r t - ブ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) ペント - 4 - イン酸 t e r t - ブチル

【 0 5 4 7 】

【化 1 4 2】



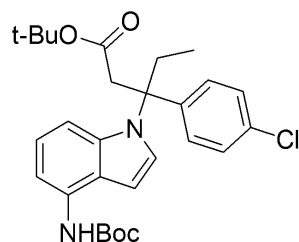
段階 D の生成物 (7 5 0 m g 、 1 . 5 m m o l) の M e O H (1 0 m L) 中溶液に K ₂
 C O ₃ (4 1 4 m g 、 3 m m o l) および 1 - ジアゾ - 2 - オキソプロピルホスホン酸ジ
 メチル (5 7 6 m g 、 3 m m o l) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。有機溶媒
 を除去後、残留物に H ₂ O (1 0 m L) を加え、酢酸エチルで抽出し、ブライン (1 0 m
 L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。減圧下に溶媒留去し、残留物をシリ
 カゲルクロマトグラフィー (E A / P E = 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。L C / M S m / z = 4 9 5 . 2 [M + H] ⁺。

【 0 5 4 8 】

段階 F : 3 - (4 - (t e r t - ブ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) ペンタン酸 t e r t - ブチル

【 0 5 4 9 】

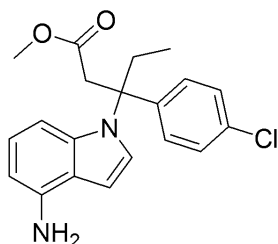
【化 1 4 3】



段階 E の生成物 (1 5 0 m g 、 0 . 3 m m o l) のエタノール (3 m L) 中溶液に、室
 温で H ₂ 雰囲気下に P t O ₂ (6 . 8 m g 、 0 . 0 3 m m o l) 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。L C
 / M S m / z = 4 9 9 . 2 [M + H] ⁺。

【 0 5 5 0 】

段階 G : 3 - (4 - アミノ - 1 H - インドール - 1 - イル) - 3 - (4 - クロロフェニル) ペンタン酸メチル



10

段階 F の生成物 (1 2 0 m g 、 0 . 2 4 m m o l) および 4 N H C l / M e O H (2 m L) の混合物を室温で 2 時間撹拌した。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 = 3 5 7 . 1 [M + H] ⁺。

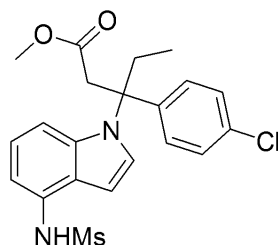
【 0 5 5 1 】

段階 H : 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) ペンタン酸メチル

【 0 5 5 2 】

【 化 1 4 5 】

20



段階 G の生成物 (7 5 m g 、 0 . 2 1 m m o l) および N M M (4 2 m g 、 0 . 4 2 m m o l) の D C M (3 m L) 中混合物にメタンスルホニルクロライド (3 6 m g 、 0 . 3 8 m m o l) を加えた。次に、混合物を室温で 3 時間撹拌し、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 (1 0 m L) 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 (P E / E A = 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 = 4 3 5 . 1 [M + H] ⁺。

30

【 0 5 5 3 】

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) - 1 H - インドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド

段階 H の生成物 (6 0 m g 、 0 . 1 3 8 m m o l) の T H F (5 m L) 中溶液に 0 で L i A l H ₄ (1 0 . 4 m g 、 0 . 2 7 6 m m o l) を加えた。混合物を 1 時間撹拌し、H₂O (2 m L) で反応停止し、酢酸エチルで抽出し、ブライン (5 m L) 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 (E A / P E = 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、A S - H カラム (5 0 % E t O H / C O ₂ 、 4 . 6 × 2 5 0 m m 、 3 9 . 3) 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。LC / MS m / z = 4 0 6 . 9 [M + H] ⁺。

40

【 0 5 5 4 】

化合物 1 6 0 および化合物 1 6 1 を、下記のキラル分離条件によって得た。

【 0 5 5 5 】

カラム : A S - H ;

50

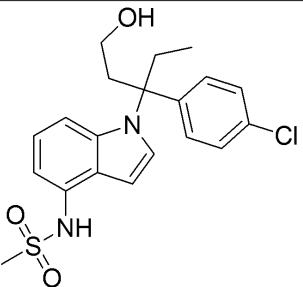
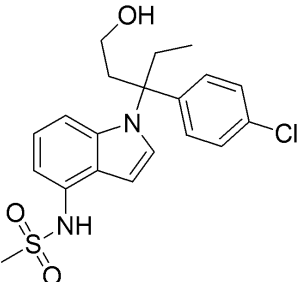
移動相：A：CO₂、B：MeOH（0.1%DEA）、3.0mL/分でA：B＝55：45；

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] ⁺
160	A		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(エナンチオマーA、保持時間＝2.67分)	406.9
161	A		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(エナンチオマーB、保持時間＝3.22分)	406.9

実施例41

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

段階A：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

実施例40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)-1H-インドール-4-イル)メタンスルホンアミド(20mg、0.05mmol)のDCM(5mL)中溶液に、0 でDAST(16mg、0.1mmol)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(5mL)で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水(5mL)およびブライン(5mL)で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。得られた粗生成物を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、IC(30%MeOH(0.1%DEA)/CO₂、4.6×250mm、41)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＝409.1[M+H]⁺。

【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：IC；

移動相：A：CO₂、B：MeOH(0.1%EDA)、3.0mL/分でA：B＝70：30；

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] ⁺
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]⁺。

【0560】

【表 3 9】

表 3 9

化合物 番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
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 1 6 5)

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 (1 0 m g 、 0 . 0 2 m m o l) のメタノール (2 m L) 中混合物に、室温で CH_3ONa (2 1 m g 、 0 . 4 m m o l) を加えた。次に、混合物を加熱して 4 0 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 (1 0 m L) 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 P r e p - H P L C (移動相 : アセトニトリル / 水 (0 . 0 3 % T F A)) 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 = 4 2 1 . 1 [M + H] ⁺。

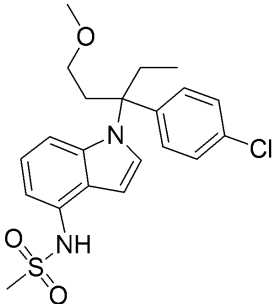
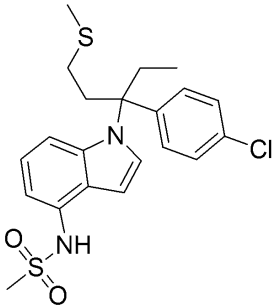
【 0 5 6 1 】

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 1 6 6 を得た。

【 0 5 6 2 】

【 表 4 0 】

表 4 0

化合物 番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
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

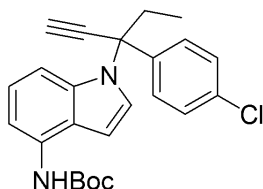
実施例 4 4

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) ヘキサ酸メチル (化合物 1 6 7)

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

【 0 5 6 3 】

【化 1 4 6】



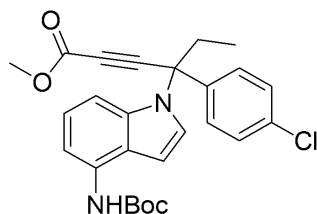
実施例 2 1 段階 B に記載の *tert*-ブチル (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - オキソプロタン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) カーバメート (412 mg、1 mmol) および K_2CO_3 (276 mg、2 mmol) のメタノール (10 mL) 中混合物に、室温で 1 - ジアゾ - 2 - オキソプロピルホスホン酸ジメチル (230 mg、1.2 mmol) を加えた。混合物を 2 時間攪拌し、固体を濾去し、濾液を減圧下に濃縮した。粗生成物を PE/E A (20/1 から 10/1、体積比) で溶離を行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 $m/z = 352.9 [M - tBu + H]^+$ 。

【0564】

段階 B : 4 - (4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 1 H - インドール - 1 - イル) - 4 - (4 - クロロフェニル) ヘキサ - 2 - イン酸メチル

【0565】

【化 1 4 7】



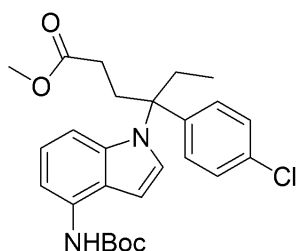
段階 A の生成物 (436.5 mg、1.07 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 中溶液に、-78 で BuLi (0.9 mL、2.25 mmol、2.5 M のヘキサン中溶液) を加えた。-78 で 30 分間攪拌後、メチルカーボנקロリデート (121 mg、1.28 mmol) を混合物に加えた。得られた混合物をさらに 1 時間攪拌し、次に NH_4Cl (10 mL) で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで溶離を行う PE/E A (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 $m/z = 410.9 [M - tBu + H]^+$ 。

【0566】

段階 C : 4 - (4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 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

【0567】

【化 1 4 8】



段階 B の生成物 (200 mg、0.43 mmol)、 PtO_2 (10 mg、0.043

10

20

30

40

50

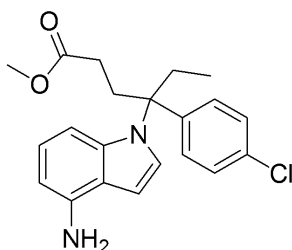
mmol) およびメタノール (2 mL) の混合物を 3 回脱気し、水素を再充填した。混合物を水素雰囲気下に室温で 2 時間撹拌した。固体を濾去し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を無色油状物として得た。LC/MS m/z = 414.9 [M - tBu + H]⁺。

【0568】

段階 D: 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

【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 時間撹拌した。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]⁺。

20

【0570】

段階 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 時間撹拌し、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、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を PE/EA (4/1、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 = 471.0 [M + Na]⁺。

30

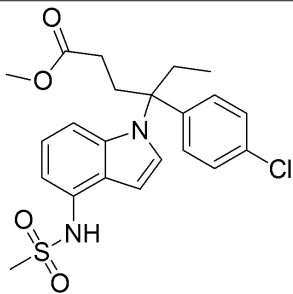
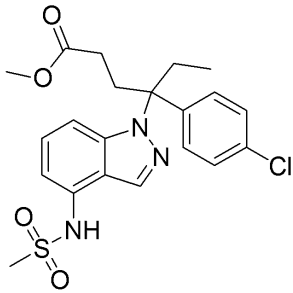
【0571】

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) - 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 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] ⁺
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-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-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)-1H-インドール-4-イル)メタンスルホンアミド

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)-1H-インドール-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-(メチルスルホンアミド)-1H-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 時間撹拌した。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 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 = 421.0 [M+H]⁺。

【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: OD-H;

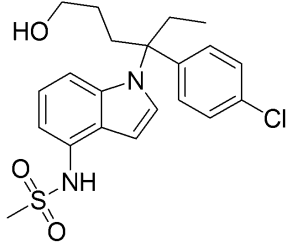
移動相: A: CO₂、B: MeOH、3.0 mL/分で A:B = 70:30;

カラム温度: 39.9。

【0575】

【表 4 2】

表 4 2

化合物 番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
169	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)-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 = 3.49 分)	421.0

10

実施例 4 6

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 (化合物 170)

段階 A: 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

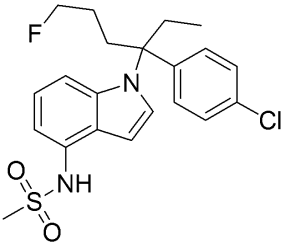
実施例 4 5 段階 A に記載の N-(1-(3-(4-クロロフェニル)-6-ヒドロキシヘキサン-3-イル)-1H-インドール-4-イル)メタンスルホンアミド (21 mg、0.05 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中溶液に、-78 °C で DAST (16 mg、0.1 mmol) を加えた。混合物を徐々に昇温させて室温とし、3 時間攪拌し、次にメタノール (0.5 mL) で反応停止した。粗生成物を PE/EA (2/1、体積比) で溶離を行う PREP-TLC によって精製して、標題化合物を無色油状物として得た。LC/MS m/z = 444.7 [M+Na]⁺。

20

【0576】

【表 4 3】

表 4 3

化合物 番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+Na] ⁺
170	A		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	444.7

30

40

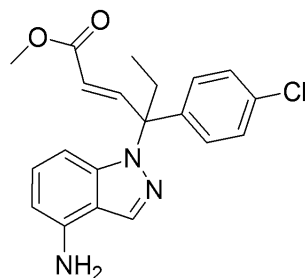
実施例 4 7

(E)-4-(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 (化合物 171)

段階 A: (E)-4-(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

【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) - 1 H - インダゾール - 4 - イルカーバメート (500 mg) の 4 N HCl / MeOH (15 mL) 中混合物を室温で 1 時間撹拌した。次に、溶媒を除去した。残留物を EA (30 mL) に溶かし、飽和 NaHCO₃ 水溶液で pH 値を 9 から 10 に調節した。有機層を水 (10 mL)、ブラインで洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、濃縮した。残留物を逆相 HPLC (0.05% NH₄HCO₃ / H₂O - 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]⁺。

【0578】

段階 B : (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) ヘキサ - 2 - エン酸メチル

(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) ヘキサ - 2 - エン酸メチル (120 mg) および NMM (98 mg) の DCM (5 mL) 中混合物に、MSCl (45 mg) を加えた。次に、混合物を室温で 2 時間撹拌した。溶液を飽和 NH₄Cl 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 = 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]⁺。

【0579】

【表 4 4】

表 4 4

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
171	B		(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) ヘキサ - 2 - エン酸メチル	448.2

実施例 4 8

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 (化合物 172)

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

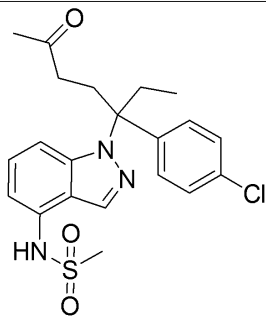
実施例 4 4 段階 E に記載の 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - (メチルスルホンアミド) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ヘキサ酸メチル (50 mg) の脱水 THF (2 mL) 中混合物に、CH₃Li (1.5 M エーテル中溶液、0.2 mL) を 0 で滴

下し、30分間撹拌した。溶液を飽和 NH_4Cl 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、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_2O -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]⁺。

【0580】

【表45】

表45

化合物 番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
172	A		N-(1-(3-(4-クロロフェニル)-6-オキソヘプタン-3-イル)-1H-インドール-4-イル)メタンスルホンアミド	434.1

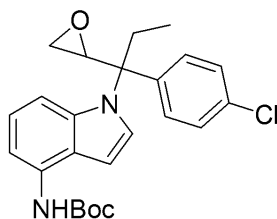
実施例49

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(化合物173)

段階A: tert-ブチル(1-(1-(4-クロロフェニル)-1-(オキシラン-2-イル)プロピル)-1H-インドール-4-イル)カーバメート

【0581】

【化151】



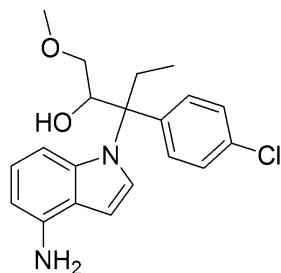
NaH(41 mg、0.764 mmol、オイル中60%品)のDMSO(15 mL)中溶液に0 で、ヨウ化トリメチルスルホキソニウム(235 mg、1.07 mmol)を数回に分けて加えた。混合物が透明になるまで、混合物を室温で撹拌した。実施例21段階Bに記載のtert-ブチル1-(2-(4-クロロフェニル)-1-オキソブタン-2-イル)-1H-インドール-4-イルカーバメート(210 mg、0.509 mmol)のTHF(15 mL)中溶液に、上記の溶液を0 で滴下した。次に、混合物を室温で2時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム溶液で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブライン(15 mL)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]⁺。

【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 1 5 2】



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 時間撹拌した。溶液を除去し、残留物を PE/E A (1/1、体積比) で溶離を行う PREP-TLC によって精製で、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]⁺。

【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撹拌した。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/E A (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]⁺。

【0585】

【表 4 6】

表 4 6

化合物 番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
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 5 0

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 (化合物 1 7 4)

段階 A : tert - ブチル 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 - イルカーバメート

【0586】

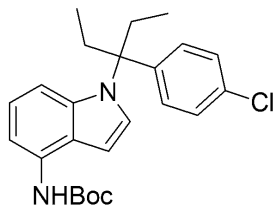
10

20

30

40

【化 1 5 3】



実施例 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) - 1 H - インドール - 4 - イルカーバメート (1 0 0 m g 、 0 .
2 4 5 m m o l) 、 P t O ₂ (5 . 5 m g 、 0 . 0 2 4 5 m m o l) およびメタノール (2 m L) 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 時間撹拌した。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 = 3 5 7 . 0 [M - t B u + H] ⁺。

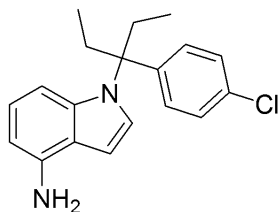
10

【 0 5 8 7 】

段階 B : 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 - アミン

【 0 5 8 8 】

【化 1 5 4】



20

段階 A の生成物 (9 0 m g 、 0 . 2 1 8 m m o l) および Me O H / H C l (2 m L 、
4 M) の混合物を室温で 2 時間撹拌した。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 = 3 1 3 . 1 [M + H] ⁺。

【 0 5 8 9 】

段階 C : 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

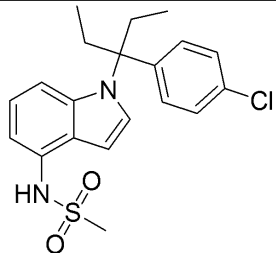
30

段階 B の生成物 (5 0 m g 、 0 . 1 6 m m o l) および N - メチルモルホリン (3 2 m
g 、 0 . 3 2 m m o l) のジクロロメタン (2 m L) 中溶液に、メタンスルホニルクロラ
イド (2 3 m g 、 0 . 2 4 m m o l) を室温で加えた。混合物を 2 時間撹拌し、次に水 (1
5 m L) 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 (1 0 m L) で
洗浄し、Na₂SO₄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 / MS m / z = 3 9 1 . 0 [M + H] ⁺。

【 0 5 9 0 】

【表 4 7】

表 4 7

化合物 番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
174	B		N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) 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	391.0

10

実施例 5 1

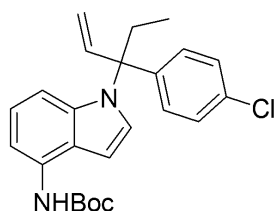
N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ペン - 1 - エン - 3 - イル) - 1 H - イン
ドール - 4 - イル) メタンスルホンアミド (化合物 1 7 5)

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

【 0 5 9 1 】

【 化 1 5 5 】

20



実施例 4 4 段階 A に記載の t e r t - ブチル 1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ペン
- 1 - エン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イルカーバメート (1 0 0 m g 、 0 .
2 4 5 m m o l) 、 リンドラー触媒 (1 0 m g) およびメタノール (2 m L) 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。L C / M S m /
z = 3 5 5 . 0 [M - t B u + H] ⁺。

30

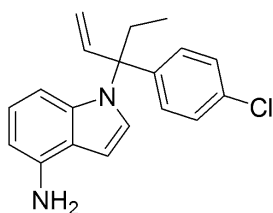
【 0 5 9 2 】

段階 B : 1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ペン - 1 - エン - 3 - イル) - 1 H - イン
ドール - 4 - アミン

【 0 5 9 3 】

【 化 1 5 6 】

40



段階 A の生成物 (9 5 m g 、 0 . 2 3 2 m m o l) および M e O H / H C l (4 m L 、
2 M) の混合物を 0 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。L C / M S m / z = 3 1 1 . 1 [M + H] ⁺。

【 0 5 9 4 】

段階 C : N - (1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ペン - 1 - エン - 3 - イル) - 1

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)を室温に加えた。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、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をPE/E A(3/1、体積比)で溶離を行うPREP - TLCによって精製して、標題化合物を無色固体として得た。LC/MS m/z = 388.9 [M + H]⁺。

【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 ;

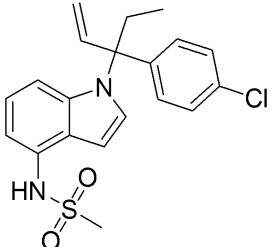
移動相: A : CO₂、B : MeOH、3.0 mL / 分でA : B = 70 : 30 ;

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] ⁺
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

30

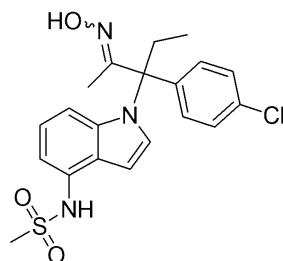
実施例52

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)ペンタン - 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】



40

実施例23段階Aに記載の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(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(68 mg、0.99 mmol)およびK₂CO₃(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

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 PE/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]⁺。

【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 回空気パージし、H₂ を再充填した。混合物を環境温度で終夜撹拌した。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]⁺。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 : A S - H ;

移動相 : A : CO₂、B : MeOH、3.0 mL / 分で A : B = 70 : 30 ;

カラム温度 : 39.8 °。

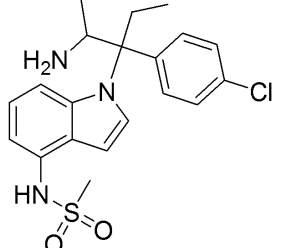
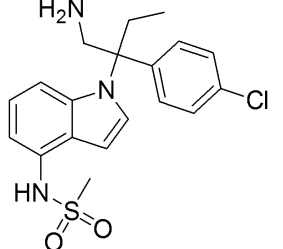
【0601】

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] ⁺
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

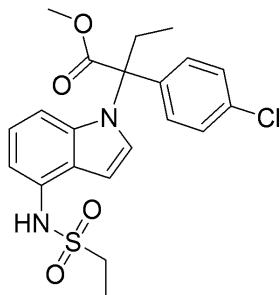
実施例 53

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】

【化 1 5 8】



10

実施例 3 段階 B に記載の 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 (0 . 5 8 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、それにエタンスルホンクロライド (0 . 2 6 g 、 2 m m o l) を加えた。30 分後、追加量のエタンスルホンクロライド (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 = 4 3 5 . 1 [M + H] ⁺。

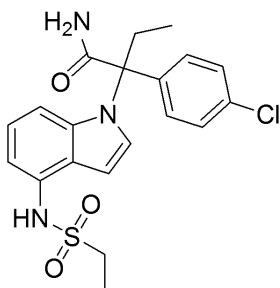
【 0 6 0 4 】

20

段階 B : 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) ブタンアミド

【 0 6 0 5 】

【化 1 5 9】



30

上記の段階 A からの生成物 (0 . 4 3 g 、 1 . 0 m m o l) を、7 N アンモニア / メタノール溶液 (2 5 m L) 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、T F A で酸性とし、R P - H P L C で直接精製して標題化合物を得た。L C / M S m / z = 4 2 0 . 1 [M + H] ⁺。2 種類のエナンチオマーを S F C キラル分離によって分離した。

【 0 6 0 6 】

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。

40

【 0 6 0 7 】

カラム : I A ;

移動相 : A : C O ₂ 、 B : M e O H (0 . 1 % D E A) 、 1 . 0 m L / 分で A : B = 6 0 : 4 0 ;

カラム温度 : 3 9 . 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 . 5 4 分。

【 0 6 0 8 】

段階 C : 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

段階 B からの生成物エナンチオマー A (2 1 0 m g 、 0 . 5 m m o l) の D M F (3 m

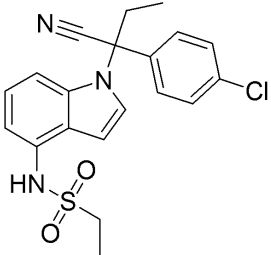
50

L) 中溶液を攪拌し、それに塩化シアヌル (92 mg、0.5 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、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 (PE : EA = 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]⁺。

【0609】

【表50】

表50

化合物番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
178	B		N-(1-(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

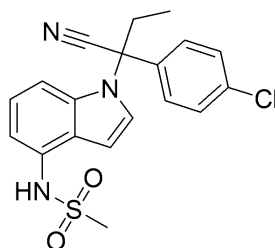
実施例 5 4

N-(1-(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

段階 A : N-(1-(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)メタンスルホンアミド

【0610】

【化160】



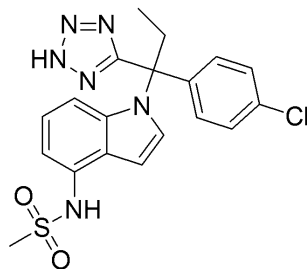
実施例 5 3 に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。

【0611】

段階 B : N-(1-(1-(1-(4-クロロフェニル)-1-(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

【0612】

【化161】



N-(1-(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)メタンスルホンアミド (100 mg、0.258 mmol) および塩化アン

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 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]⁺。

【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

段階 B からの生成物 (65 mg、0.151 mmol)、K₂CO₃ (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 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]⁺。

【0614】

化合物 179 を下記のキラル分離条件によって得た。

【0615】

カラム: AS - H ;

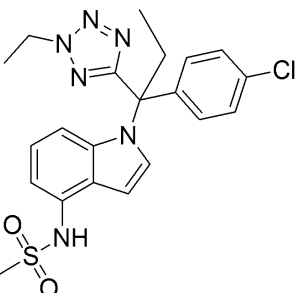
移動相: A : CO₂、B : MeOH、3.0 mL / 分で A : B = 70 : 30 ;

カラム温度: 38.2 。

【0616】

【表 5 1】

表 5 1

化合物 番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
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

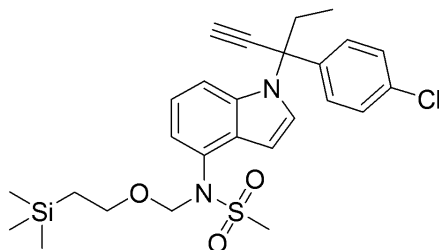
実施例 5 5

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) - 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 (エナンチオマー A) を用いて、実施例 3 2 段階 A における手順に従って、標題化合物を製造した。

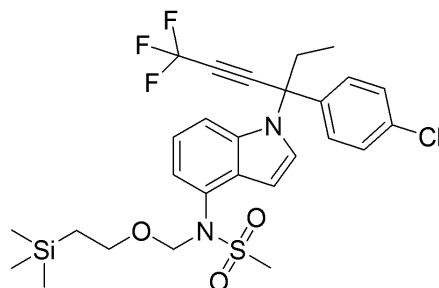
10

【 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】



20

三頸丸底フラスコに、CuI (38 mg、0.2 mmol)、Phen · H₂O (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、TMSCF₃ (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) - 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 (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 : CH₃CN / 水 (0.08% の NH₄HCO₃)) によって精製して標題化合物を得た。LC / MS m / z = 606.7 [M + Na]⁺。

30

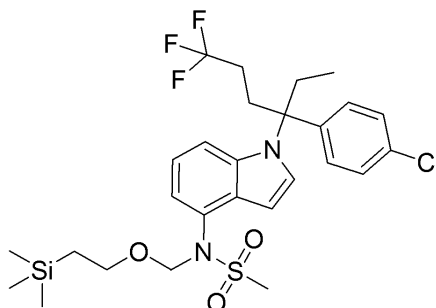
【 0 6 2 0】

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

40

【 0 6 2 1】

【化 1 6 4】



10

段階 B からの生成物 (63 mg、0.108 mmol、エナンチオマー A) および PtO₂ (2.4 mg、0.0108 mmol) の MeOH (3 mL) 中混合物を空気で 3 回パージし、H₂ を再充填した。混合物を室温で終夜撹拌した。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]⁺。

【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 (20 mg、0.034 mmol、エナンチオマー A)、2 M HCl (1 mL) および EtOH (2 mL) 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 NH₄HCO₃)) によって精製して、標題化合物を得た。LC/MS m/z = 458.7 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.50 (d、J = 3.6 Hz、1H)、7.29 (d、J = 8.4 Hz、2H)、7.10 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.05 (d、J = 8.8 Hz、2H)、6.86 (t、J = 8.1 Hz、1H)、6.59 - 6.58 (m、2H)、6.40 (d、J = 8.4 Hz、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 = 7.2 Hz、3H)。

20

【0623】

30

【表 5 2】

表 5 2

化合物 番号	IP 評点	構造	IUPAC 名	LCMS m/z [M+H] ⁺
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 (MR) の結合に拮抗する能力を測定する市販の Path Hunter (商標名) タンパク質: タンパク質相互作用アッセイ (DiscoverX; <http://www.discoverx.com/nhrs/prod-nhrs.php>) である。ヒトMRを発現する Path Hunter (商標名) CHO-K1 細胞 (カタログ番号 93-0456C2、ロット番号: 09B0913) を、増殖培地 (10% HI FBS (Gibco 16000)) を補充したグルタミンおよびフェノールレッド含有 F12K (Gibco 11765-047); 0.25 mg/mL のハイグロマイシン / PBS (Invitrogen 10687-010、50 mg/mL); 100 I.U. / mL および 100 µg/mL の Pen / Strep (Gibco 15140-122); 0.6 mg/mL ジェネテシン) で培養した。

10

【0625】

1% 活性炭 / デキストラン処理 FBS (Hyclone #SH30068.01) およびアルドステロン (0.3 nM) を補給したグルタミンおよびフェノールレッド含有 F12K 培地 (Invitrogen 11765-047) 中に力価測定用量の化合物とともに細胞を 37 °C で 6 時間インキュベートすることで、化合物の MR 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 DiscoverX 検出試薬で処理し、Envision 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、IC₅₀ 値を ADA ソフトウェアを用いて計算した。

【0626】

1. 増殖培地

20

グルタミンおよびフェノールレッド含有 F12K (Gibco 11765-047)
10% HI FBS (Gibco 16000)
0.25 mg/mL のハイグロマイシン / PBS (Invitrogen 10687-010、50 mg/mL)
100 I.U. / mL および 100 µg/mL の Pen / Strep (Gibco 15140-122)
0.6 mg/mL ジェネテシン (Gibco 10131、50 mg/mL)。

【0627】

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 F12K (Invitrogen 11765-047)
1% 活性炭 / デキストラン処理 FBS (Hyclone #SH30068.01)。

30

【0628】

3. 3 倍 Path Hunter 検出試薬 (カタログ番号 93-0001) (約 6 mL / 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。

【0629】

19 倍 Path Hunter 細胞アッセイ緩衝液
5 倍 Emerald II
1 倍 Galacton Star。

【0630】

40

4. 対照作動薬: アルドステロン: Sigma カタログ番号 A9477

原液を調製 - 10 µM DMSO 中溶液を - 2 °C に維持する。

【0631】

アッセイの場合、アッセイ培地で 1.8 または 6 nM に希釈する (最終濃度 = 約 0.3 nM から約 1.0 nM の 6 倍)。

【0632】

5. 細胞系: 操作用 (operation) 液体窒素ストックからの Path Hunter CHO-K1 MR 細胞カタログ番号 93-0456C2、ロット番号: 09B0913。

【0633】

50

6. 対照拮抗薬：スピロラクトン：Sigma # S - 3378 およびレプレノン 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 + Geneticin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 4×10^5 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 μ L / ウェル)。

【0638】

5. 次に、プレートを、5%CO₂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 μ M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 μ L) を蒔き、37、5%CO₂で終夜インキュベートする。

30

【0642】

2. 各ウェルにn = 2、36.7 μ M最終濃度を開始点として10点分析で120 \times 試験化合物 (最終DMSO濃度は、< 1%でなければならない) 0.25 μ Lを加える。

【0643】

3. 6 \times 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 μ Lを全てのウェル (PlateMate Plus. を使用) (ThermoFisher) (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 μ L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%CO₂で6時間インキュベートする。

40

【0646】

6. 3 \times Discover \times 検出試薬15 μ L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】

LC / MS方法：(LC2M__Low / Med__Positiveモード)。

50

【 0 6 5 0 】

LC 条件：1 . 2 5 分かけて5 % から9 8 % $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O} + \text{v} 0 . 1 \% \text{TFA}$;
流量 = 1 . 5 m L / 分、UV 波長 2 5 4 n m ; カラム：W a t e r s X T e r r a (登
録商標) M S C 1 8 3 . 5 μm 2 . 1 \times 2 0 m m I S (商標名) 。

【 0 6 5 1 】

上記の実施例に示したように、試験を行ってIP 値が0 n M より高いが1 0 0 n M 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1 0 0 n M 以上であるが5 0 0 n M 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5 0 0 n M 以上であるが5 0 0 0 n M 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	1 0 1
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3
		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 クレスボ, アレジヤンドロ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、ピー・オー・ボックス・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、ローウェイ、ピー・オー・ボックス・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、ローウェイ、ピー・オー・ボックス・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、ローウェイ、ピー・オー・ボックス・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・ウインザー、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、リツジトツプ・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, ジョン・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, チャーンホ
中華人民共和国、シヤンハイ・２００２３３、シユイホイ・デイストリクト、チンジヨウ・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・オークス・ドライブ・１
７
- (72)発明者 ビアシス, リチャード
中華人民共和国、シヤンハイ・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)

英国特許第 0 0 7 0 5 6 5 2 (GB, B)

国際公開第 2 0 1 0 / 1 2 4 1 1 4 (WO, A 1)

特表 2 0 1 2 - 5 2 4 8 0 5 (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-HT_{2A} 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-Alkylation 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 annulations: 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-(α -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, Ashvinikumar; 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、1026554-14-2、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)

C07D

A61K

CAPLUS / REGISTRY (STN)