

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-541311

(P2009-541311A)

(43) 公表日 平成21年11月26日 (2009. 11. 26)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 209/44 (2006. 01)	C O 7 D 209/44 C S P	4 C O 6 3
C O 7 D 401/10 (2006. 01)	C O 7 D 401/10	4 C O 7 2
C O 7 D 403/10 (2006. 01)	C O 7 D 403/10	4 C O 8 4
C O 7 D 405/14 (2006. 01)	C O 7 D 405/14	4 C O 8 6
C O 7 D 405/04 (2006. 01)	C O 7 D 405/04	4 C 2 0 4
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 157 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-516446 (P2009-516446)	(71) 出願人	391008951
(86) (22) 出願日	平成19年6月20日 (2007. 6. 20)		アストラゼネカ・アクチエボラード
(85) 翻訳文提出日	平成21年2月18日 (2009. 2. 18)		ASTRAZENECA AKTIEBO
(86) 国際出願番号	PCT/SE2007/000601		LAG
(87) 国際公開番号	W02007/149033		スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セ
(87) 国際公開日	平成19年12月27日 (2007. 12. 27)		ーデルテイエ
(31) 優先権主張番号	60/815, 800	(71) 出願人	506025512
(32) 優先日	平成18年6月22日 (2006. 6. 22)		アステックス・セラピューティクス・リミ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		テッド
(31) 優先権主張番号	60/818, 557		ASTEX THERAPEUTICS
(32) 優先日	平成18年7月5日 (2006. 7. 5)		LIMITED
(33) 優先権主張国	米国 (US)		英国シービー4・Oキューエイ、ケンブリ
(31) 優先権主張番号	60/891, 242		ッジ、ミルトン・ロード、ケンブリッジ・
(32) 優先日	平成19年2月23日 (2007. 2. 23)		サイエンス・パーク436番
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

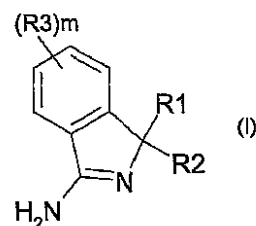
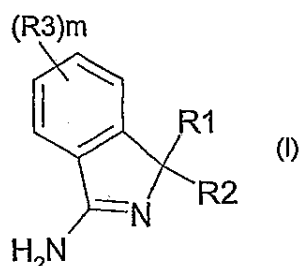
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 BACE インヒビターとしての置換イソインドール類及びそれらの使用

(57) 【要約】

本発明は、構造式 I を有する新規な化合物及びその薬学的に許容される塩、組成物並びに使用方法に関する。これらの新規な化合物は、認識機能障害、アルツハイマー病、神経変性及び認知症の治療又は予防を提供する。

【化 1】

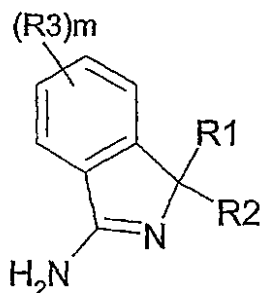


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



I

10

の遊離塩基としての化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物若しくは塩の溶媒和物。

式中、

R^1 は、水素、ニトロ、シアノ、 $-Q-C_{1-6}$ アルキル、 $-Q-C_{2-6}$ アルケニル、 $-Q-C_{2-6}$ アルキニル、 $-Q-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-Q-C_{5-7}$ シクロアルケニル、 $-Q-C_{1-6}$ アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 $-Q$ -アリール、 $-Q$ -ヘテロアリール、 $-Q-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-Q-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-Q$ -ヘテロ環及び $-Q-C_{1-6}$ アルキルヘテロ環から選択され、ここで、該 $-Q-C_{1-6}$ アルキル、 $-Q-C_{2-6}$ アルケニル、 $-Q-C_{2-6}$ アルキニル、 $-Q-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-Q-C_{5-7}$ シクロアルケニル、 $-Q-C_{1-6}$ アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 $-Q$ -アリール、 $-Q$ -ヘテロアリール、 $-Q-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-Q-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-Q$ -ヘテロ環又は $-Q-C_{1-6}$ アルキルヘテロ環は、場合により、1、2又は3個の R^7 で置換され；

20

R^2 は、 $(C(R^4)(R^5))_nR^6$ 、 C_{2-4} アルケニル R^6 、 C_{2-4} アルキニル R^6 、 C_{5-7} シクロアルケニル R^6 、ニトロ又はシアノであり、そして、 $n > 1$ の場合、 $C(R^4)(R^5)$ の各々は、他とは独立しており；

30

R^3 は、独立に、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{5-7} シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 C_{1-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルアリール、 C_{1-6} アルキルヘテロアリール及び C_{1-6} アルキルヘテロ環から選択され、ここで、該 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{5-7} シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 C_{1-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルアリール、 C_{1-6} アルキルヘテロアリール又は C_{1-6} アルキルヘテロ環は、場合により、1、2又は3個のAで置換され；

$-Q-$ は、直接結合、 $-CONH-$ 、 $-CO-$ 、 $-CON(C_{1-6}アルキル)-$ 、 $-CON(C_{3-6}シクロアルキル)-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2N(C_{1-6}アルキル)-$ 、 $-SO_2N(C_{3-6}シクロアルキル)-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-N(C_{1-6}アルキル)SO_2-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-N(C_{1-6}アルキル)CO-$ 、 $-N(C_{3-6}シクロアルキル)CO-$ 又は $-N(C_{3-6}シクロアルキル)SO_2-$ であり；

40

R^4 及び R^5 は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、シアノ、ハロ又はニトロから選択され；又は R^4 及び R^5 は一緒になって、オキソ、 C_{3-6} シクロアルキル又はヘテロ環を形成し；

R^6 は、メチル、 C_{3-6} シクロアルキル、ヘテロ環、アリール及びヘテロアリールから選択され、ここで、該メチル、 C_{3-6} シクロアルキル、ヘテロ環、アリール又はヘテロアリールは、それぞれ場合により、1～4個の R^7 で置換され、ここで、個々のアリール又はヘテロアリール基は、いずれも場合により、4、5、6又は7員環のシクロアルキル、

50

シクロアルケニル又はヘテロ環基と縮合して二環系を形成してもよく、ここで、該二環系は、場合により、1～4個のAで置換され；

R^7 は、独立に、ハロゲン、ニトロ、 CHO 、 C_{0-6} アルキル CN 、 OC_{1-6} アルキル CN 、 C_{0-6} アルキル OR^8 、 OC_{2-6} アルキル OR^8 、ヒドロキシ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 C_{0-6} アルキル NR^8R^9 、 OC_{2-6} アルキル NR^8R^9 、 OC_{2-6} アルキル OC_{2-6} アルキル NR^8R^9 、 NR^8OR^9 、 C_{0-6} アルキル CO_2R^8 、 OC_{1-6} アルキル CO_2R^8 、 C_{0-6} アルキル $CONR^8R^9$ 、 OC_{1-6} アルキル $CONR^8R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $NR^8(CO)R^9$ 、 C_{0-6} アルキル $NR^8(CO)R^9$ 、 $O(CO)NR^8R^9$ 、 $NR^8(CO)OR^9$ 、 $NR^8(CO)NR^8R^9$ 、 $O(CO)OR^8$ 、 $O(CO)R^8$ 、 C_{0-6} アルキル COR^8 、 OC_{1-6} アルキル COR^8 、 $NR^8(CO)(CO)R^8$ 、 $NR^8(CO)(CO)NR^8R^9$ 、 C_{0-6} アルキル SR^8 、 C_{0-6} アルキル $(SO_2)NR^8R^9$ 、 OC_{1-6} アルキル $NR^8(SO_2)R^9$ 、 OC_{0-6} アルキル $(SO_2)NR^8R^9$ 、 C_{0-6} アルキル $(SO)NR^8R^9$ 、 OC_{1-6} アルキル $(SO)NR^8R^9$ 、 OSO_2R^8 、 SO_3R^8 、 C_{0-6} アルキル $NR^8(SO_2)NR^8R^9$ 、 C_{0-6} アルキル $NR^8(SO)R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $NR^8(SO)R^8$ 、 OC_{1-6} アルキル SO_2R^8 、 C_{1-6} アルキル SO_2R^8 、 C_{0-6} アルキル SOR^8 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロ環及び OC_{2-6} アルキルヘテロ環から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロ環又は OC_{2-6} アルキルヘテロ環は、いずれも場合により、1個又はそれ以上の R^{14} で置換され、そして、個々のアリール又はヘテロアリール基は、いずれも場合により、4、5、6又は7員環のシクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロ環基と縮合して二環系を形成してもよく、ここで、該二環系は、場合により、1～4個のAで置換され；但し、該二環系は、インダン、ベンゾ[1,3]ジオキソール又は2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]-ジオキシン環系ではなく；

R^{14} は、ハロゲン、ニトロ、 CHO 、 C_{0-6} アルキル CN 、 OC_{1-6} アルキル CN 、 C_{0-6} アルキル OR^8 、 OC_{1-6} アルキル OR^8 、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 C_{0-6} アルキル NR^8R^9 、 OC_{2-6} アルキル NR^8R^9 、 OC_{2-6} アルキル OC_{2-6} アルキル NR^8R^9 、 NR^8OR^9 、 C_{0-6} アルキル CO_2R^8 、 OC_{1-6} アルキル CO_2R^8 、 C_{0-6} アルキル $CONR^8R^9$ 、 OC_{1-6} アルキル $CONR^8R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $NR^8(CO)R^9$ 、 C_{0-6} アルキル $NR^8(CO)R^9$ 、 $O(CO)NR^8R^9$ 、 $NR^8(CO)OR^9$ 、 $NR^8(CO)NR^8R^9$ 、 $O(CO)OR^8$ 、 $O(CO)R^8$ 、 C_{0-6} アルキル COR^8 、 OC_{1-6} アルキル COR^8 、 $NR^8(CO)(CO)R^8$ 、 $NR^8(CO)(CO)NR^8R^9$ 、 C_{0-6} アルキル SR^8 、 C_{0-6} アルキル $(SO_2)NR^8R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $NR^8(SO_2)R^9$ 、 OC_{0-6} アルキル $(SO_2)NR^8R^9$ 、 C_{0-6} アルキル $(SO)NR^8R^9$ 、 OC_{1-6} アルキル $(SO)NR^8R^9$ 、 OSO_2R^8 、 SO_3R^8 、 C_{0-6} アルキル $NR^8(SO_2)NR^8R^9$ 、 C_{0-6} アルキル $NR^8(SO)R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $NR^8(SO)R^8$ 、 OC_{1-6} アルキル SO_2R^8 、 C_{1-6} アルキル SO_2R^8 、 C_{0-6} アルキル SOR^8 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロ環及び OC_{2-6} アルキルヘテロ環から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロ環又は OC_{2-6} アルキルヘテロ環は、いずれも場合により、1～4個のAで置換され；

R^8 及び R^9 は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロ環及び C_{1-6} アルキル

$\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ から選択され、ここで、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール又は C_{0-6} アルキルヘテロ環は、場合により、1～4個のAで置換され；又は、

R^8 及び R^9 は、一緒になって、N、O又はSから選択される1つ又はそれ以上のヘテロ原子を含む4～6員環であって、場合によりAで置換されたヘテロ環を形成してもよく；ここで、2個の R^8 基が構造中に存在する場合はいつでも、それらは、場合により一緒になって、N、O又はSから選択される1個又はそれ以上のヘテロ原子を含む5又は6員環であって、場合によりAで置換されたヘテロ環を形成してもよく；

R^{10} 及び R^{11} は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロ環及び C_{0-6} アルキルヘテロアリールから選択され、ここで、該 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール又は C_{0-6} アルキルヘテロ環は、場合により、Aで置換され；又は、

R^{10} 及び R^{11} は、一緒になって、N、O又はSから選択される1個又はそれ以上のヘテロ原子を含む4～6員環であって、場合によりAで置換されたヘテロ環を形成してもよく；

mは、0、1、2又は3であり；

nは、0、1、2又は3であり；

Aは、独立に、オキソ、ハロゲン、ニトロ、 CN 、 OR^{12} 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルヘテロ環、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 OC_{2-6} アルキル $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{12}(\text{CO})\text{R}^{13}$ 、 $\text{O}(\text{CO})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $(\text{CO})\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 COR^{12} 、 $(\text{SO}_2)\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NSO}_2\text{R}^{12}$ 、 SO_2R^{12} 、 SOR^{12} 、 $(\text{CO})\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $(\text{SO}_2)\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{OSO}_2\text{R}^{12}$ 及び SO_3R^{12} から選択され、ここで、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロ環又は C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキルは、場合により、ハロ、 $\text{OSO}_2\text{R}^{12}$ 、 SO_3R^{12} 、ニトロ、シアノ、 OR^{12} 、 C_{1-6} アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ又はトリフルオロメトキシで置換され；

R^{12} 及び R^{13} は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロ環から選択され、ここで、該 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロ環は、場合により、1、2又は3個のヒドロキシ、シアノ、ハロ又は C_{1-3} アルキルオキシで置換され；又は、

R^{12} 及び R^{13} は、一緒になって、N、O又はSから選択される1つ又はそれ以上のヘテロ原子を含む4～6員環であって、場合によりヒドロキシ、 C_{1-3} アルキルオキシ、シアノ又はハロで置換されたヘテロ環を形成してもよく；

但し、以下の化合物：

3 - アミノ - 1 - シアノ - N - フェニル - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキシアミド；

3 - アミノ - 1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 H - イソインドール - 1 - カルボニトリル；

4 , 4 ' - (3 - アミノ - 1 H - イソインドール - 1 , 1 - ジイル) ジフェノール；

1 - フェニル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；

1 - メチル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；

1 , 1 - ジメチル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；

2 - [3 - アミノ - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] フェノール；

は除外される。

【請求項 2】

R^8 及び R^9 は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロ環及び C_{1-6} アルキル $NR^{10}R^{11}$ から選択され、ここで、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール又は C_{0-6} アルキルヘテロ環は、場合により A で置換され；又は、

10

R^8 及び R^9 は、一緒になって、N、O 又は S から選択される 1 つ又はそれ以上のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員環であって、場合により A で置換されたヘテロ環を形成してもよく；ここで、2 個の R^8 基が構造中に存在する場合はいつも、それらは、場合により一緒になって、N、O 又は S から選択される 1 個又はそれ以上のヘテロ原子を含む 5 又は 6 員環であって、場合により A で置換されたヘテロ環を形成してもよい；

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

以下：

3 - メチル - 3 - フェニルイソインドリン - 1 - イミン；

3' - (3 - メチル - 2、3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - イル) ビフェニル - 3 - カルボニトリル；

20

3 - (3' - メトキシビフェニル - 3 - イル) - 3 - メチルイソインドリン - 1 - イミン；

3 - (3' - クロロビフェニル - 3 - イル) - 3 - メチルイソインドリン - 1 - イミン；及び

3 - メチル - 3 - (3 - ピリジン - 3 - イルフェニル) イソインドリン - 1 - イミン；
の化合物が除外される、請求項 1 又は 2 に記載の遊離塩基としての化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物若しくは塩の溶媒和物。

【請求項 4】

R^1 は、- Q - アリール及び - Q - ヘテロアリールから選択され、ここで、該 - Q - アリール又は - Q - ヘテロアリールは、場合により、1、2 又は 3 個の R^7 で置換され；

30

R^2 は、 $(C(R^4)(R^5))_n R^6$ であり、そして、 $n > 1$ の場合、 $C(R^4)(R^5)$ の各々は、他とは独立しており；

R^3 は、独立に、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{5-7} シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 C_{1-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルアリール、 C_{1-6} アルキルヘテロアリール又は C_{1-6} アルキルヘテロ環から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{5-7} シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 C_{1-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルアリール、 C_{1-6} アルキルヘテロアリール又は C_{1-6} アルキルヘテロ環は、場合により、1、2 又は 3 個の A で置換され；

40

- Q - は、直接結合であり；

R^4 及び R^5 は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、シアノ、ハロ又はニトロから選択され；又は R^4 及び R^5 は、一緒になって、オキソ、 C_{3-6} シクロアルキル又はヘテロ環を形成し；

R^6 は、アリール又はヘテロアリールから選択され、ここで、該アリール又はヘテロアリールは、それぞれ場合により、1 ~ 4 個の R^7 で置換され、そして、個々のアリール又はヘテロアリール基は、いずれも場合により、4、5、6 又は 7 員環のシクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロ環基と縮合して、二環系を形成してもよく；

R^7 は、独立に、ハロゲン、 C_{0-6} アルキル OR^8 、ヒドロキシ、 OSO_2R^8 、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-6} アルキルアリール及び C_{0-6} アルキルヘテロアリールから選択され、ここで、

50

C_{1-6} アルキル、 C_{0-6} アルキルアリール及び C_{0-6} アルキルヘテロアリールは、いずれも場合により 1 つ又はそれ以上の R^{14} で置換されてもよく；

R^{14} は、ハロゲン、 OSO_2R^8 及び C_{0-6} アルキル OR^8 から選択され；

R^8 は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル及びトリフルオロメチルから選択される；

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 は、 $-Q-$ アリールであり、ここで、該 $-Q-$ アリールは、場合により、1、2 又は 3 個の R^7 で置換され；

R^2 は、 $(C(R^4)(R^5))_nR^6$ であり；

$-Q-$ は、直接結合であり；

R^6 は、アリールであり、ここで、該アリールは、場合により、1 ~ 4 個の R^7 で置換され；そして個々のアリール基は、場合により 4、5、6 又は 7 員環のヘテロ環基と縮合して、二環系を形成してもよく；

R^7 は、独立に、ハロゲン、 C_{0-6} アルキル OR^8 、ヒドロキシ、 OSO_2R^8 、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-6} アルキルアリール及び C_{0-6} アルキルヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-6} アルキルアリール及び C_{0-6} アルキルヘテロアリールは、いずれも場合により、1 個又はそれ以上の R^{14} で置換されてもよく；

R^{14} は、ハロゲン、 OSO_2R^8 及び C_{0-6} アルキル OR^8 から選択され、

R^8 は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル及びトリフルオロメチルから選択され；

m は、0 であり；

n は 0 である；

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 は、 $-Q-$ アリール及び $-Q-$ ヘテロアリールから選択され、ここで、該 $-Q-$ アリール又は $-Q-$ ヘテロアリールは、場合により、1、2 又は 3 個の R^7 で置換され；

R^2 は、 $(C(R^4)(R^5))_nR^6$ であり；

R^3 は、ハロゲンであり；

$-Q-$ は、直接結合であり；

R^6 は、アリール及びヘテロアリールから選択され、ここで、該アリール又はヘテロアリールは、場合により、1 ~ 4 個の R^7 で置換され；

R^7 は、独立に、ハロゲン、 C_{0-6} アルキル CN 、 C_{0-6} アルキル OR^8 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 C_{0-6} アルキルアリール及び C_{0-6} アルキルヘテロアリールから選択され、ここで、該 C_{0-6} アルキルアリール又は C_{0-6} アルキルヘテロアリールは、場合により、1 個又はそれ以上の R^{14} で置換され；

R^{14} は、ハロゲン、 CHO 、 C_{0-6} アルキル CN 、 C_{0-6} アルキル OR^8 、 C_{0-6} アルキル $CONR^8R^9$ 、 $(CO)R^9$ 及び C_{1-6} アルキルから選択され；

R^8 及び R^9 は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキルから選択され；

m は、0 又は 1 であり；そして、

n は、0 である；

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

R^1 は、 $-Q-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^2 は、 $(C(R^4)(R^5))_nR^6$ であり；

$-Q-$ は、直接結合であり；

R^6 は、アリールであり、該アリールは、場合により、1 又は 2 個の R^7 で置換され；

R^7 は、独立に、ハロゲン、 C_{0-6} アルキル CN 、 C_{0-6} アルキル OR^8 、 C_{0-6} アルキルアリール及び C_{0-6} アルキルヘテロアリールから選択され、ここで、該 C_{0-6} アルキルアリール又は C_{0-6} アルキルヘテロアリールは、場合により、1 個又はそれ以上の R^{14} で置換され；

R^{14} は、ハロゲン、 C_{0-6} アルキル CN 及び C_{0-6} アルキル OR^8 から選択され；

R^8 は、 C_{1-6} アルキルであり；

m は、0であり；そして、

n は、0である；

請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

R^1 は、1又は2個の R^7 で置換された-Q-アリールであり；

R^2 は、 $(C(R^4)(R^5))_n R^6$ であり；

-Q-は、直接結合であり；

R^6 は、アリール及びヘテロアリールから選択され、ここで、該アリール又はヘテロア
リールは、場合により、1～4個の R^7 で置換され；

R^7 は、独立に、ハロゲン、トリフルオロメチル、 OSO_2R^8 、 C_{0-6} アルキル OR^8 、
 C_{1-6} アルキル、 C_{0-6} アルキルアリール及び C_{0-6} アルキルヘテロアリールから選択され、
ここで、 C_{0-6} アルキルアリール又は C_{0-6} アルキルヘテロアリールは、いずれも場合に
より、1個又はそれ以上の R^{14} で置換され；

R^{14} は、ハロゲン、 C_{0-6} アルキルCN及び C_{0-6} アルキル OR^8 から選択され；

R^8 は、 C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチル、 C_{0-6} アルキルアリール及び C_{0-6} アルキ
ルヘテロアリールから選択され、ここで、該 C_{0-6} アルキルアリール又は C_{0-6} アルキルヘ
テロアリール又は C_{0-6} アルキルヘテロ環は、場合により、1個～4個のAで置換され；

m は、0であり；

n は、0であり；

Aは、ハロゲン及び C_{1-6} アルキルから選択される；

請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

R^1 は、1又は2個の R^7 で置換される-Q-アリールであり；

R^2 は、 $(C(R^4)(R^5))_n R^6$ であり；

-Q-は、直接結合であり；

R^6 は、1～4個の R^7 で置換されるアリールであり；

R^7 は、独立に、ハロゲン、 OSO_2R^8 、 C_{0-6} アルキル OR^8 、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-6}
アルキルアリール及び C_{0-6} アルキルヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{0-6} アルキ
ルアリール又は C_{0-6} アルキルヘテロアリールは、いずれも場合により、1個又はそれ以
上の R^{14} で置換され；

R^{14} は、ハロゲン、 C_{0-6} アルキルCN及び C_{0-6} アルキル OR^8 から選択され；

R^8 は、 C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチル、 C_{0-6} アルキルアリール及び C_{0-6} アルキ
ルヘテロアリールから選択され、ここで、該 C_{0-6} アルキルアリール又は C_{0-6} アルキルヘ
テロアリール又は C_{0-6} アルキルヘテロ環は、場合により、1～4個のAで置換され；

m は、0であり；

n は、0であり；

Aは、ハロゲン及び C_{1-6} アルキルから選択される；

請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

R^1 は、1又は2個の R^7 で置換された-Q-アリールであり；

R^2 は、 $(C(R^4)(R^5))_n R^6$ であり；

-Q-は、直接結合であり；

R^6 は、場合により、1～4個の R^7 で置換されたヘテロアリールであり；

R^7 は、独立に、ハロゲン、 OSO_2R^8 、 C_{0-6} アルキル OR^8 、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-6}
アルキルアリール及び C_{0-6} アルキルヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{0-6} アルキ
ルアリール又は C_{0-6} アルキルヘテロアリールは、いずれも場合により、1個又はそれ以
上の R^{14} で置換され；

R^{14} は、ハロゲン、 C_{0-6} アルキルCN及び C_{0-6} アルキル OR^8 から選択され；

R^8 は、 C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチル、 C_{0-6} アルキルアリール及び C_{0-6} アルキ

ルヘテロアリールから選択され、ここで、該 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール又は C_{0-6} アルキルヘテロ環は、場合により、1～4個のAで置換され；

mは、0であり；

nは、0であり；

Aは、ハロゲン及び C_{1-6} アルキルから選択される；

請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

以下：

3, 3 - ジフェニル - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン；

3 - (3' - メトキシ - ビフェニル - 3 - イル) - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩； 10

トリフルオロ - メタンスルホン酸 5 - [3 - アミノ - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - 3' - メトキシ - ビフェニル - 2 - イル エステル・トリフルオロ酢酸塩；

5 - [3 - アミノ - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - 3' - メトキシ - ビフェニル - 2 - オール・トリフルオロ酢酸塩；

4, 4' - (3 - アミノ - イソインドール - 1, 1 - ジイル) - ビス - フェノール；

4 - [3 - アミノ - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - 2 - ピリジン - 3 - イル - フェノール・トリフルオロ酢酸塩；

4 - [3 - アミノ - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - 2 - ピリミジン - 5 - イル - フェノール・トリフルオロ酢酸塩； 20

3 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 - (3 - ピリジン - 3 - イル - フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩；

3 - [3 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩；

3 - (3 - ブロモ - フェニル) - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン；

3 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 - [3 - (5 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩；

3 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 - (3 - ピリミジン - 5 - イル - フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩； 30

メタンスルホン酸 3' - [3 - アミノ - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - 5 - メトキシ - ビフェニル - 3 - イル エステル・トリフルオロ酢酸塩；

3 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ - 6 - イル) - 3 - (3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - アミン・トリフルオロ酢酸塩；

3 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ - 6 - イル) - 3 - (3 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - アミン・トリフルオロ酢酸塩； 40

3 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ - 6 - イル) - 3 - (3 - (ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - アミン・トリフルオロ酢酸塩；

3 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ - 6 - イル) - 3 - (3 - (ピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - アミン・トリフルオロ酢酸塩；

3 - (3' - メトキシ - ビフェニル - 3 - イル) - 3 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩；

3 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - 3 - [3 - (5 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸 50

塩；

3 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - 3 - (3 - ピリジン - 3 - イル - フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩；

3 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - 3 - (3 - ピリミジン - 5 - イル - フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩；

3 - [3 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - 3 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩；

メタンスルホン酸 3' - [3 - アミノ - 1 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - 5 - メトキシ - ビフェニル - 3 - イルエステル・トリフルオロ酢酸塩；

メタンスルホン酸 5' - (3 - アミノ - 1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - 6 - イル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - 5 - メトキシビフェニル - 3 - イル・トリフルオロ酢酸塩；

3 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - 6 - イル) - 3 - (3' - メトキシビフェニル - 3 - イル) - 3 H - イソインドール - 1 - アミン・トリフルオロ酢酸塩；

3 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル - 3 - (3 - ピリジン - 3 - イル) - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩；

3 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル - 3 - (3 - プロモフェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン；

3 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル - 3 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩；

3 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル - 3 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - フェニル] - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩；

3 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル - 3 - [3 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - フェニル] - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩；

の化合物から選択される遊離塩基としての化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物若しくは塩の溶媒和物。

【請求項 12】

以下：

3 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル - 3 - (3' - メトキシ - ビフェニル - 3 - イル) - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩；

メタンスルホン酸 3' - (3 - アミノ - 1 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - 5 - メトキシ - ビフェニル - 3 - イルエステル・トリフルオロ酢酸塩；

メタンスルホン酸 4 - [3 - アミノ - 1 - (3 - ピリジン - 3 - イル - フェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - フェニルエステル・トリフルオロ酢酸塩；

メタンスルホン酸 4 - [3 - アミノ - 1 - (3 - プロモ - フェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - フェニルエステル・トリフルオロ酢酸塩；

メタンスルホン酸 4 - { 3 - アミノ - 1 - [3 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - 1 H - イソインドール - 1 - イル } - フェニルエステル・トリフルオロ酢酸塩；

メタンスルホン酸 4 - [3 - アミノ - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イル - フェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - フェニルエステル・トリフルオロ酢酸塩；

メタンスルホン酸 4 - { 3 - アミノ - 1 - [3 - (5 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - 1 H - イソインドール - 1 - イル } - フェニルエステル・トリフルオロ酢酸塩；

- メタンスルホン酸 4 - [3 - アミノ - 1 - (3' - メトキシ - ビフェニル - 3 - イル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - フェニルエステル・トリフルオロ酢酸塩 ;
- メタンスルホン酸 4 - [3 - アミノ - 1 - (5' - メタンスルホニルオキシ - 3' - メトキシ - ビフェニル - 3 - イル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - フェニルエステル・トリフルオロ酢酸塩 ;
- 3 - [3 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - 3 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩 ;
- 3 - ピリジン - 4 - イル - 3 - (3 - ピリジン - 3 - イル - フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩 ;
- 3 - ピリジン - 4 - イル - 3 - (3 - ピリミジン - 5 - イル - フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩 ;
- 3 - [3 - (5 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - 3 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩 ;
- 3 - (3' - メトキシ - ビフェニル - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩 ;
- 3 - { 3 - [3 - アミノ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] フェニル } チオフェン - 2 - カルボアルデヒド・1 . 5 酢酸塩 ;
- 4 - [3 - アミノ - 1 - (3 - プロモフェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] ベンゾニトリル ;
- 1 - [3 - (1 - イソブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル] - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・0 . 5 酢酸塩 ;
- 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - [3 - (5 - メチル - 2 - フリル) フェニル] - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・0 . 5 酢酸塩 ;
- 3' - [3 - アミノ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] ビフェニル - 2 - カルボキシアミド・0 . 5 酢酸塩 ;
- 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・0 . 7 5 酢酸塩 ;
- 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・0 . 2 5 酢酸塩 ;
- 4 - [3 - アミノ - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] ベンゾニトリル・0 . 2 5 酢酸塩 ;
- 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・0 . 2 5 酢酸塩 ;
- 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・0 . 2 5 酢酸塩 ;
- 3 - [3 - (3 - アミノ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - イソインドール - 1 - イル) フェニル] チオフェン - 2 - カルボアルデヒド ;
- 1 - [3 - (1 - イソブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・0 . 2 5 酢酸塩 ;
- 1 - [3 - (5 - メチル - 2 - フリル) フェニル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・酢酸塩 ;
- 3' - (3 - アミノ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - イソインドール - 1 - イル) ビフェニル - 2 - カルボキシアミド・0 . 2 5 酢酸塩 ;
- 4 - { 3 - アミノ - 1 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 H - イソインドール - 1 - イル } ベンゾニトリル ;
- 1 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - イソインドール - 3 - アミン ;
- 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・0 . 7 5 酢酸塩 ;
- 1 - (4 - フルオロ - 3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 - ピリジン - 4 - イル

- 1 H - イソインドール - 3 - アミン・0.5 酢酸塩；
- 1 - [4 - フルオロ - 3 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・0.75 酢酸塩；
- 1 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・0.5 酢酸塩；
- 1 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・1.25 酢酸塩；
- 1 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・1.25 酢酸塩；
- 1 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 - (4 - フルオロ - 3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・1.25 酢酸塩；
- 1 - [4 - フルオロ - 3 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・1.5 酢酸塩；
- 1 - [4 - フルオロ - 3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・1.5 酢酸塩；
- 5 - [3 - (3 - アミノ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - イソインドール - 1 - イル) フェニル] ニコチノニトリル・酢酸塩；
- 6 - フルオロ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；
- 6 - フルオロ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (3 - ピリジン - 3 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；
- 6 - フルオロ - 1 - (3' - メトキシビフェニル - 3 - イル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；
- 6 - フルオロ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - [3 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；
- 6 - フルオロ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 - (3 - ピリジン - 3 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；
- 6 - フルオロ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；
- 6 - フルオロ - 1 - [3 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；
- 6 - フルオロ - 1 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；
- 1 - (3' , 5' - ジクロロビフェニル - 3 - イル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・酢酸塩；
- 3' - (3 - アミノ - 1 - シクロプロピル - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - 5 - メトキシビフェニル - 2 - カルボニトリル・酢酸塩；
- 1 - シクロプロピル - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・酢酸塩；
- 3' - (3 - アミノ - 1 - メチル - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - 5 - メトキシビフェニル - 2 - カルボニトリル・酢酸塩；
- 1 - (3' , 5' - ジクロロビフェニル - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・塩酸塩；
- 1 - メチル - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・酢酸塩；
- 1 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・酢酸塩；
- 1 - イソプロピル - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・酢酸塩；及び
- 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - イソ

インドール - 3 - アミン・酢酸塩；

の化合物から選択される遊離塩基としての化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物若しくは塩の溶媒和物。

【請求項 13】

以下：

- 1 - (2' - フルオロ - 5' - メトキシビフェニル - 3 - イル) - 1 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；
- 1 - (2' - フルオロ - 3' - メトキシビフェニル - 3 - イル) - 1 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；
- 1 - (2' , 6 - ジフルオロ - 3' - メトキシビフェニル - 3 - イル) - 1 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；
- 5 - { 3 - [3 - アミノ - 1 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] フェニル } ニコチノニトリル；
- 1 - (2' - フルオロ - 5' - メトキシビフェニル - 3 - イル) - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；
- 1 - (2' - フルオロ - 3' - メトキシビフェニル - 3 - イル) - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；
- 1 - [4 - フルオロ - 3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；
- 1 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；
- 1 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；
- 1 - (2' - フルオロ - 3' - メトキシビフェニル - 3 - イル) - 1 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；
- 1 - (2 - エチルピリジン - 4 - イル) - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；
- 1 - (2 - エチルピリジン - 4 - イル) - 1 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；
- 1 - (2 - イソプロピルピリジン - 4 - イル) - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；
- 1 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - (2 - イソプロピルピリジン - 4 - イル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；
- 1 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；
- 1 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；
- 1 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 1 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；
- 1 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；
- 1 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；
- 1 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；
- 1 - (4 - フルオロ - 3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；
- 1 - [4 - フルオロ - 3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；
- 6 - クロロ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) -

1 H - イソインドール - 3 - アミン ;

1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・0 . 6 6 酢酸塩 ;

5 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホン酸 3 - [3 - アミノ - 1 - (2 , 6 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] フェニル ;

6 - クロロイミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] チアゾール - 5 - スルホン酸 3 - [3 - アミノ - 1 - (2 , 6 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] フェニル ;

2 , 6 - ジフルオロベンゼンスルホン酸 3 - [3 - アミノ - 1 - (2 , 6 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] フェニル ;

トリフルオロメタンスルホン酸 3 - [3 - アミノ - 1 - (4 - フルオロ - 3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] フェニル ;

トリフルオロメタンスルホン酸 3 - [3 - アミノ - 1 - (4 - フルオロ - 3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] フェニル ; 及び

トリフルオロメタンスルホン酸 4 - [3 - アミノ - 1 - (4 - フルオロ - 3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] フェニル ;

の化合物から選択される遊離塩基としての化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物若しくは塩の溶媒和物。

【請求項 14】

治療に使用するための、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

薬学的に許容される賦形剤、担体又は希釈剤と共に、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療的有効量を活性成分として含む医薬製剤。

【請求項 16】

医薬品としての、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 17】

A が関連する病変を治療又は予防するための医薬品としての、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 18】

A が関連する病変を治療又は予防するための医薬品としての、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用であって、該 A が関連する病変が、ダウン症候群、アミロイド脈管障害、脳アミロイド脈管障害、遺伝的脳出血、認識機能障害に関係した疾患、MCI (「軽度認識機能障害」)、アルツハイマー病、記憶喪失、アルツハイマー病に関係した注意欠陥症状、アルツハイマー病に関係した神経変性、混合血管起源の認知症、変性起源の認知症、初老期認知症、老人性認知症、パーキンソン病に関係した認知症、進行性核上性麻痺又は大脳皮質基底核変性症である上記使用。

【請求項 19】

A が関連する病変を治療又は予防するための医薬品の製造における、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 20】

A が関連する病変を治療又は予防するための医薬品の製造における、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用であって、該 A が関連する病変がダウン症候群、アミロイド脈管障害、脳アミロイド脈管障害、遺伝的脳出血、認識機能障害に関係した疾患、MCI (「軽度認識機能障害」)、アルツハイマー病、記憶喪失、アルツハイマー病に関係した注意欠陥症状、アルツハイマー病に関係した神経変性、混合血管起源の認知症、変性起源の認知症、初老期認知症、老人性認知症、パーキンソン病に関係した認知症、進行性核上性麻痺又は大脳皮質基底核変性症である上記使用。

【請求項 21】

BACE を請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物と接触させることを含む B A

10

20

30

40

50

C E の活性を阻害する方法。

【請求項 2 2】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療的有效量を患者に投与することを含む哺乳類の A が関連する病変を治療又は予防する方法。

【請求項 2 3】

A が関連する病変がダウン症候群、アミロイド脈管障害、脳アミロイド脈管障害、遺伝的脳出血、認識機能障害に関係した疾患、M C I (「軽度認識機能障害」、アルツハイマー病、記憶喪失、アルツハイマー病に関係した注意欠陥症状、アルツハイマー病に関係した神経変性、混合血管起源の認知症、変性起源の認知症、初老期認知症、老人性認知症、パーキンソン病に関係した認知症、進行性核上性麻痺又は大脳皮質基底核変性症である請求項 2 2 に記載の方法。

10

【請求項 2 4】

哺乳類がヒトである請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 5】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療的有效量及び少なくとも 1 種の認識増強剤、記憶増強剤又はコリン・エステラーゼ・インヒビターを患者に投与することを含む哺乳類の A が関連する病変を治療又は予防する方法。

【請求項 2 6】

A が関連する病変がダウン症候群、アミロイド脈管障害、脳アミロイド脈管障害、遺伝的脳出血、認識機能障害に関係した疾患、M C I (「軽度認識機能障害」、アルツハイマー病、記憶喪失、アルツハイマー病に関係した注意欠陥症状、アルツハイマー病に関係した神経変性、混合血管起源の認知症、変性起源の認知症、初老期認知症、老人性認知症、パーキンソン病に関係した認知症、進行性核上性麻痺又は大脳皮質基底核変性症である請求項 2 5 に記載の方法。

20

【請求項 2 7】

哺乳類がヒトである請求項 2 5 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、新規化合物及びその医薬組成物に関する。更に本発明は、ダウン症候群並びに脳アミロイド脈管障害及び遺伝的脳出血などのような、しかしこれらに限定されないアミロイド脈管障害；M C I (「軽度認識機能障害」、アルツハイマー病、記憶喪失、アルツハイマー病に関係した注意欠陥症状などのような、しかしこれらに限定されない認識機能障害に関連する疾患；アルツハイマー病若しくは混合血管起源及び変性起源の認知症、初老期認知症、老人性認知症及びパーキンソン病に関係した認知症を含む認知症などのような疾患に関連した神経変性；進行性核上性麻痺又は大脳皮質基底核変性症；などの A が関連する病変を治療及び/又は予防するための治療方法に関する。

30

【背景技術】

【0 0 0 2】

複数のグループが - セクレターゼ活性を有するアスパラギン酸プロテイナーゼを同定し、単離している (Hussain et al., 1999; Lin et al., 2000; Yan et al., 1999; Sinha et al., 1999 and Vassar et al., 1999)。- セクレターゼは、また A s p 2 (Yan et al., 1999)、A P P のベータ部位切断酵素 (B A C E) (Vassar et al., 1999) 又はメマブシン - 2 (Lin et al., 2000) として文献の中で知られている。B A C E は、E S T データベース解析 (Hussain et al., 1999)；発現クローニング (Vassar et al. 1999)；予測された C.elegans (シノラブディス・エレガンス) タンパク質の公共データベースからの人間相同体の同定 (Yan et al., 1999)、そして最後にヒト脳由来のタンパク質を精製するためのインヒビターの利用 (Sinha et al., 1999) など、多数の実験的なアプローチを用いて同定された。従って、5 つのグループは、3 つの異なる実験的アプローチを採用して結果的に同一の酵素を同定するに至り、B A C E は - セクレターゼである

40

50

という確固たる主張を築いた。

【0003】

BACEは、N末端触媒ドメイン、膜貫通ドメイン及び小細胞質ドメインから成る成熟酵素である、ペプシン類似のアスパラギン酸プロテナーゼであることが分かった。BACEは、pH4.0～5.0 (Vassar et al., 1999) に至適活性を有し、ペプスタチンのような標準的なペプシンインヒビターによって弱く阻害される。膜貫通触媒ドメイン及び細胞質ドメインを差し引いた触媒ドメインは、基質のペプチドに対して活性を有することが示されている (Lin et al., 2000)。BACEは、部分的に活性なプロ酵素として合成され、脳組織に多量に発現される1型膜結合タンパク質である。それは、主要な γ -セクレターゼ活性を代表すると考えられ、アミロイド β -タンパク質(A β)産生の律速段階であると考えられている。それは、従って、アルツハイマー病の病理学において、そしてアルツハイマー病を治療する薬剤の開発において、特別の興味を持たれる。

10

【0004】

A β 、即ちアミロイド β -タンパク質は、アルツハイマー病に特徴的な脳内プラークの主要な構成成分である (De Strooper et al., 1999)。A β は、APP、即ちアミロイド前駆タンパク質、と呼ばれるクラスI膜貫通型タンパク質の特異的な切断によって形成される39～42残基のペプチドである。A β -セクレターゼ活性は、このタンパク質をMet671残基とAsp672残基 (APPのイソ型770アミノ酸の附番) の間を切断し、A β のN-末端を形成する。ペプチドの第2の切断は、 γ -セクレターゼに関係しており、A β のC-末端を形成する。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

アルツハイマー病(AD)は、世界的に2,000万人を超す人間を苦しめていると推定され、認知症の最も一般的な形態であると考えられている。アルツハイマー病は、凝集したタンパク質分解産物の塊状沈着-アミロイドプラーク及び神経原線維の絡みが脳に堆積する進行性の認知症である。アミロイドプラークは、アルツハイマー病の患者にみられる精神的衰退に関与すると考えられている。

【0006】

アルツハイマー病発症の可能性は年齢と共に高まり、そして先進国の高齢人口は増加しているので、この疾患は益々大きな問題となる。これに加えて、アルツハイマー病には家族性の関連があり、従って、Swedish変異として知られているAPPの二重突然変異(その変異したAPPは、BACEにとって著しく改善された基質を形成する)を有するどの個人も、ADを発症するより大きな機会を有し、そしてまた、若年でADを発症する大きな機会を有する(また、APP-Swedishを含む遺伝子組み換えげっ歯動物に関連する米国特許第6,245,964号及び同第5,877,399号を参照)。従って、これらの個人が予防的に使用することが出来る化合物の開発に対する強い要求がある。

30

【0007】

APPをコードする遺伝子は、21番目の染色体上に認められ、それはまたダウン症において余分なコピーとして認められる染色体である。ダウン症候群患者は早い年齢でアルツハイマー病を取得する傾向があり、年齢が40歳以上の患者の殆ど全てがアルツハイマー型病変を示す (Oyama et al., 1994)。これは、これらの患者にみられるAPP遺伝子の余分なコピーによると考えられ、それは、APPの過剰発現につながり、そしてそれ故この集団に見られるアルツハイマー病の高い有病率を起こすAPPレベルの増加に導く。従って、BACEのインヒビターは、ダウン症候群患者におけるアルツハイマー型病変を減少させるために有用である可能性がある。

40

【0008】

BACE活性を低下又は阻止する薬剤は、従って脳又は他のA β 若しくはその断片が沈着する場所におけるA β レベル及びA β の断片のレベルを低下させ、従って、アミロイドプラークの形成及びAD又はA β 若しくはその断片の沈着が関与する他の病気の進行を遅

50

らせる筈である (Yankner, 1996; De Strooper and Konig, 1999)。B A C E は、従って、ダウン症候群及び脳アミロイド脈管障害並びに遺伝的脳出血などのような、しかしこれに限定されない アミロイド脈管障害; M C I (「軽度認識機能障害」)、アルツハイマー病、記憶喪失、アルツハイマー病に関係した注意欠陥症状などのような、しかしこれに限定されない認識機能障害に関連する疾患; アルツハイマー病若しくは混合血管起源及び変性起源の認知症、初老期認知症、老人性認知症及びパーキンソン病に関係した認知症を含む認知症などのような疾患に関連した神経変性; 進行性核上性麻痺又は大脳皮質基底核変性症、などの A が関連する病変の治療及び / 又は予防としての薬剤を開発するための重要な候補である。

【 0 0 0 9 】

それ故に、本明細書に提供される化合物のようなインヒビターによる B A C E の阻害によって、A 及びその断片の沈着を抑制することは有用となる。

【 0 0 1 0 】

A の沈着を抑制することの治療的な潜在能力は、多数のグループがセクレターゼ酵素を分離して特徴付けをし、そしてその可能性のあるインヒビターを同定する動機づけとなっている (例えば、国際特許公開公報第 0 1 / 2 3 5 3 3 A 2 号、欧州特許第 0 8 5 5 4 4 4 号、国際特許公開公報第 0 0 / 1 7 3 6 9 号、国際特許公開公報第 0 0 / 5 8 4 7 9 号、国際特許公開公報第 0 0 / 4 7 6 1 8 号、国際特許公開公報第 0 0 / 7 7 0 3 0 号、国際特許公開公報第 0 1 / 0 0 6 6 5 号、国際特許公開公報第 0 1 / 0 0 6 6 3 号、国際特許公開公報第 0 1 / 2 9 5 6 3 号、国際特許公開公報第 0 2 / 2 5 2 7 6 号、米国特許第 5 , 9 4 2 , 4 0 0 号、米国特許第 6 , 2 4 5 , 8 8 4 号、米国特許第 6 , 2 2 1 , 6 6 7 号、米国特許第 6 , 2 1 1 , 2 3 5 号、国際特許公開公報第 0 2 / 0 2 5 0 5 号、国際特許公開公報第 0 2 / 0 2 5 0 6 号、国際特許公開公報第 0 2 / 0 2 5 1 2 号、国際特許公開公報第 0 2 / 0 2 5 1 8 号、国際特許公開公報第 0 2 / 0 2 5 2 0 号、国際特許公開公報第 0 2 / 1 4 2 6 4 号、国際特許公開公報第 0 5 / 0 5 8 3 1 1 号、国際特許公開公報第 0 5 / 0 9 7 7 6 7 号、国際特許公開公報第 0 6 / 0 4 1 4 0 4 号、国際特許公開公報第 0 6 / 0 4 1 4 0 5 号、国際特許公開公報第 0 6 / 0 0 6 5 2 0 4 号、国際特許公開公報第 0 6 / 0 0 6 5 2 7 7 号、米国特許公開第 2 0 0 6 2 8 7 2 9 4 号、国際特許公開公報第 0 6 / 1 3 8 2 6 5 号、米国特許公開第 2 0 0 5 0 2 8 2 8 2 6 号、米国特許公開第 2 0 0 5 0 2 8 2 8 2 5 号、米国特許公開第 2 0 0 6 0 2 8 1 7 2 9 号、国際特許公開公報第 0 6 / 1 3 8 2 1 7 号、国際特許公開公報第 0 6 / 1 3 8 2 3 0 号、国際特許公開公報第 0 6 / 1 3 8 2 6 4 号、国際特許公開公報第 0 6 / 1 3 8 2 6 5 号、国際特許公開公報第 0 6 / 1 3 8 2 6 6 号、国際特許公開公報第 0 6 / 0 9 9 3 7 9 号、国際特許公開公報第 0 6 / 0 7 6 2 8 4 号、米国特許公開第 2 0 0 7 0 0 0 4 7 8 6 号、米国特許公開第 2 0 0 7 0 0 0 4 7 3 0 号、国際特許公開公報第 0 7 / 0 1 1 8 3 3 号、国際特許公開公報第 0 7 / 0 1 1 8 1 0 号、米国特許公開第 2 0 0 7 0 0 9 9 8 7 5 号、米国特許公開第 2 0 0 7 0 0 9 9 8 9 8 号、国際特許公開公報第 0 7 / 0 4 9 5 3 2 号を参照)。

【 0 0 1 1 】

本発明の化合物は、業界で知られている可能性のあるインヒビターと比較して、有益な特性、例えば、改善された h E R G 選択性を示す。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 2 】

本明細書では、構造式 I :

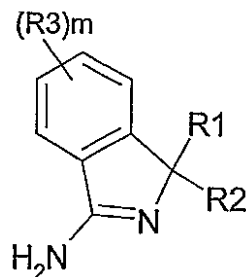
10

20

30

40

【化 1】



I

10

[式中、

R^1 は、水素、ニトロ、シアノ、 $-Q-C_{1-6}$ アルキル、 $-Q-C_{2-6}$ アルケニル、 $-Q-C_{2-6}$ アルキニル、 $-Q-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-Q-C_{5-7}$ シクロアルケニル、 $-Q-C_{1-6}$ アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 $-Q$ -アリール、 $-Q$ -ヘテロアリール、 $-Q-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-Q-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-Q$ -ヘテロ環及び $-Q-C_{1-6}$ アルキルヘテロ環から選択され、ここで、該 $-Q-C_{1-6}$ アルキル、 $-Q-C_{2-6}$ アルケニル、 $-Q-C_{2-6}$ アルキニル、 $-Q-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-Q-C_{5-7}$ シクロアルケニル、 $-Q-C_{1-6}$ アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 $-Q$ -アリール、 $-Q$ -ヘテロアリール、 $-Q-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-Q-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-Q$ -ヘテロ環又は $-Q-C_{1-6}$ アルキルヘテロ環は、場合により、1、2又は3個の R^7 で置換され；

20

R^2 は、 $(C(R^4)(R^5))_nR^6$ 、 C_{2-4} アルケニル R^6 、 C_{2-4} アルキニル R^6 、 C_{5-7} シクロアルケニル R^6 、ニトロ又はシアノであり、そして、 $n > 1$ の場合、 $C(R^4)(R^5)$ の各々は、他とは独立しており；

R^3 は、独立に、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{5-7} シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 C_{1-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルアリール、 C_{1-6} アルキルヘテロアリール及び C_{1-6} アルキルヘテロ環から選択され、ここで、該 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{5-7} シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 C_{1-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルアリール、 C_{1-6} アルキルヘテロアリール又は C_{1-6} アルキルヘテロ環は、場合により、1、2又は3個のAで置換され；

30

【 0 0 1 3 】

$-Q-$ は、直接結合、 $-CONH-$ 、 $-CO-$ 、 $-CON(C_{1-6}アルキル)-$ 、 $-CON(C_{3-6}シクロアルキル)-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2N(C_{1-6}アルキル)-$ 、 $-SO_2N(C_{3-6}シクロアルキル)-$ 、 $-NH SO_2-$ 、 $-N(C_{1-6}アルキル)SO_2-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-N(C_{1-6}アルキル)CO-$ 、 $-N(C_{3-6}シクロアルキル)CO-$ 又は $-N(C_{3-6}シクロアルキル)SO_2-$ であり；

R^4 及び R^5 は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、シアノ、ハロ又はニトロから選択され；又は R^4 及び R^5 は一緒になって、オキソ、 C_{3-6} シクロアルキル又はヘテロ環を形成し；

40

R^6 は、メチル、 C_{3-6} シクロアルキル、ヘテロ環、アリール及びヘテロアリールから選択され、ここで、該メチル、 C_{3-6} シクロアルキル、ヘテロ環、アリール又はヘテロアリールは、それぞれ場合により、1～4個の R^7 で置換され、ここで、個々のアリール又はヘテロアリール基は、いずれも場合により、4、5、6又は7員環のシクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロ環基と縮合して二環系を形成してもよく、ここで、二環系は、場合により、1～4個のAで置換され；

R^7 は、独立に、ハロゲン、ニトロ、 CHO 、 C_{0-6} アルキル CN 、 OC_{1-6} アルキル CN 、 C_{0-6} アルキル OR^8 、 OC_{2-6} アルキル OR^8 、ヒドロキシ、フルオロメチル、ジフル

50

オロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 C_{0-6} アルキル NR^8R^9 、 OC_{2-6} アルキル NR^8R^9 、 OC_{2-6} アルキル OC_{2-6} アルキル NR^8R^9 、 NR^8OR^9 、 C_{0-6} アルキル CO_2R^8 、 OC_{1-6} アルキル CO_2R^8 、 C_{0-6} アルキル $CONR^8R^9$ 、 OC_{1-6} アルキル $CONR^8R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $NR^8(CO)R^9$ 、 C_{0-6} アルキル $NR^8(CO)R^9$ 、 $O(CO)NR^8R^9$ 、 $NR^8(CO)OR^9$ 、 $NR^8(CO)NR^8R^9$ 、 $O(CO)OR^8$ 、 $O(CO)R^8$ 、 C_{0-6} アルキル COR^8 、 OC_{1-6} アルキル COR^8 、 $NR^8(CO)(CO)R^8$ 、 $NR^8(CO)(CO)NR^8R^9$ 、 C_{0-6} アルキル SR^8 、 C_{0-6} アルキル $(SO_2)NR^8R^9$ 、 OC_{1-6} アルキル $NR^8(SO_2)R^9$ 、 OC_{0-6} アルキル $(SO_2)NR^8R^9$ 、 C_{0-6} アルキル $(SO)NR^8R^9$ 、 OC_{1-6} アルキル $(SO)NR^8R^9$ 、 OSO_2R^8 、 SO_3R^8 、 C_{0-6} アルキル $NR^8(SO_2)NR^8R^9$ 、 C_{0-6} アルキル $NR^8(SO)R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $NR^8(SO)R^8$ 、 OC_{1-6} アルキル SO_2R^8 、 C_{1-6} アルキル SO_2R^8 、 C_{0-6} アルキル SOR^8 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロ環及び OC_{2-6} アルキルヘテロ環から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロ環又は OC_{2-6} アルキルヘテロ環は、いずれも場合により、1個又はそれ以上の R^{14} で置換され、そして、個々のアリール又はヘテロアリール基は、いずれも場合により、4、5、6又は7員環のシクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロ環基と縮合して二環系を形成してもよく、ここで、二環系は、場合により、1～4個のAで置換され；但し、該二環系は、インダン、ベンゾ[1,3]ジオキソール又は2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]-ジオキシン環系ではなく；

【0014】

R^{14} は、ハロゲン、ニトロ、 CHO 、 C_{0-6} アルキル CN 、 OC_{1-6} アルキル CN 、 C_{0-6} アルキル OR^8 、 OC_{1-6} アルキル OR^8 、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 C_{0-6} アルキル NR^8R^9 、 OC_{2-6} アルキル NR^8R^9 、 OC_{2-6} アルキル OC_{2-6} アルキル NR^8R^9 、 NR^8OR^9 、 C_{0-6} アルキル CO_2R^8 、 OC_{1-6} アルキル CO_2R^8 、 C_{0-6} アルキル $CONR^8R^9$ 、 OC_{1-6} アルキル $CONR^8R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $NR^8(CO)R^9$ 、 C_{0-6} アルキル $NR^8(CO)R^9$ 、 $O(CO)NR^8R^9$ 、 $NR^8(CO)OR^9$ 、 $NR^8(CO)NR^8R^9$ 、 $O(CO)OR^8$ 、 $O(CO)R^8$ 、 C_{0-6} アルキル COR^8 、 OC_{1-6} アルキル COR^8 、 $NR^8(CO)(CO)R^8$ 、 $NR^8(CO)(CO)NR^8R^9$ 、 C_{0-6} アルキル SR^8 、 C_{0-6} アルキル $(SO_2)NR^8R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $NR^8(SO_2)R^9$ 、 OC_{0-6} アルキル $(SO_2)NR^8R^9$ 、 C_{0-6} アルキル $(SO)NR^8R^9$ 、 OC_{1-6} アルキル $(SO)NR^8R^9$ 、 OSO_2R^8 、 SO_3R^8 、 C_{0-6} アルキル $NR^8(SO_2)NR^8R^9$ 、 C_{0-6} アルキル $NR^8(SO)R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $NR^8(SO)R^8$ 、 OC_{1-6} アルキル SO_2R^8 、 C_{1-6} アルキル SO_2R^8 、 C_{0-6} アルキル SOR^8 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロ環及び OC_{2-6} アルキルヘテロ環から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロ環又は OC_{2-6} アルキルヘテロ環は、いずれも場合により、1～4個のAで置換され；

R^8 及び R^9 は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロ環及び C_{1-6} アルキル $NR^{10}R^{11}$ から選択され、ここで、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール又は C_{0-6} アルキルヘテロ環は、場合により、1～4個のAで置換され；又は、

R^8 及び R^9 は、一緒になって、N、O 又は S から選択される 1 つ又はそれ以上のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員環であって、場合により A で置換されたヘテロ環を形成してもよく；ここで、2 個の R^8 基が構造中に存在する場合はいつでも、それらは、場合により一緒になって、N、O 又は S から選択される 1 個又はそれ以上のヘテロ原子を含む 5 又は 6 員環であって、場合により A で置換されたヘテロ環を形成してもよく；

R^{10} 及び R^{11} は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロ環及び C_{0-6} アルキルヘテロアリールから選択され、ここで、該 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール又は C_{0-6} アルキルヘテロ環は、場合により、A で置換され；又は、

【0015】

R^{10} 及び R^{11} は、一緒になって、N、O 又は S から選択される 1 個又はそれ以上のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員環であって、場合により A で置換されたヘテロ環を形成してもよく；

m は、0、1、2 又は 3 であり；

n は、0、1、2 又は 3 であり；

A は、独立に、オキソ、ハロゲン、ニトロ、CN、 OR^{12} 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルヘテロ環、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 OC_{2-6} アルキル $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}(CO)R^{13}$ 、 $O(CO)C_{1-6}$ アルキル、 $(CO)OC_{1-6}$ アルキル、 COR^{12} 、 $(SO_2)NR^{12}R^{13}$ 、 NSO_2R^{12} 、 SO_2R^{12} 、 SOR^{12} 、 $(CO)C_{1-6}$ アルキル $NR^{12}R^{13}$ 、 $(SO_2)C_{1-6}$ アルキル $NR^{12}R^{13}$ 、 OSO_2R^{12} 及び SO_3R^{12} から選択され、ここで、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロ環又は C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキルは、場合により、ハロ、 OSO_2R^{12} 、 SO_3R^{12} 、ニトロ、シアノ、 OR^{12} 、 C_{1-6} アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ又はトリフルオロメトキシで置換され；

R^{12} 及び R^{13} は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロ環から選択され、ここで、該 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロ環は、場合により、1、2 又は 3 個のヒドロキシ、シアノ、ハロ又は C_{1-3} アルキルオキシで置換され；又は、

R^{12} 及び R^{13} は、一緒になって、N、O 又は S から選択される 1 つ又はそれ以上のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員環であって、場合によりヒドロキシ、 C_{1-3} アルキルオキシ、シアノ又はハロで置換されたヘテロ環を形成してもよい]

の新規な遊離塩基としての化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物若しくは塩の溶媒和物が提供される。

【0016】

本発明の別の態様において、式 I：

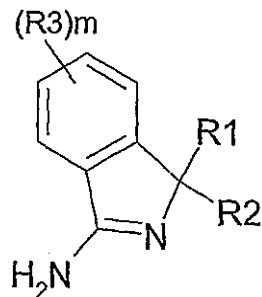
10

20

30

40

【化 2】



10

[式中、

R^1 は、水素、ニトロ、シアノ、 $-Q-C_{1-6}$ アルキル、 $-Q-C_{2-6}$ アルケニル、 $-Q-C_{2-6}$ アルキニル、 $-Q-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-Q-C_{5-7}$ シクロアルケニル、 $-Q-C_{1-6}$ アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 $-Q$ -アリール、 $-Q$ -ヘテロアリール、 $-Q-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-Q-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-Q$ -ヘテロ環及び $-Q-C_{1-6}$ アルキルヘテロ環から選択され、ここで、該 $-Q-C_{1-6}$ アルキル、 $-Q-C_{2-6}$ アルケニル、 $-Q-C_{2-6}$ アルキニル、 $-Q-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-Q-C_{5-7}$ シクロアルケニル、 $-Q-C_{1-6}$ アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 $-Q$ -アリール、 $-Q$ -ヘテロアリール、 $-Q-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-Q-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-Q$ -ヘテロ環又は $-Q-C_{1-6}$ アルキルヘテロ環は、場合により、1、2又は3個の R^7 で置換され；

20

R^2 は、 $(C(R^4)(R^5))_nR^6$ 、 C_{2-4} アルケニル R^6 、 C_{2-4} アルキニル R^6 、 C_{5-7} シクロアルケニル R^6 、ニトロ又はシアノであり、そして、 $n > 1$ の場合、 $C(R^4)(R^5)$ の各々は、他とは独立しており；

R^3 は、独立に、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{5-7} シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 C_{1-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルアリール、 C_{1-6} アルキルヘテロアリール及び C_{1-6} アルキルヘテロ環から選択され、ここで、該 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{5-7} シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 C_{1-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルアリール、 C_{1-6} アルキルヘテロアリール又は C_{1-6} アルキルヘテロ環は、場合により、1、2又は3個のAで置換され；

30

【0017】

$-Q-$ は、直接結合、 $-CONH-$ 、 $-CO-$ 、 $-CON(C_{1-6}アルキル)-$ 、 $-CON(C_{3-6}シクロアルキル)-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2N(C_{1-6}アルキル)-$ 、 $-SO_2N(C_{3-6}シクロアルキル)-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-N(C_{1-6}アルキル)SO_2-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-N(C_{1-6}アルキル)CO-$ 、 $-N(C_{3-6}シクロアルキル)CO-$ 又は $-N(C_{3-6}シクロアルキル)SO_2-$ であり；

R^4 及び R^5 は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、シアノ、ハロ又はニトロから選択され；又は R^4 及び R^5 は、一緒になり、オキソ、 C_{3-6} シクロアルキル又はヘテロ環を形成し；

40

R^6 は、メチル、 C_{3-6} シクロアルキル、ヘテロ環、アリール及びヘテロアリールから選択され、ここで、該メチル、 C_{3-6} シクロアルキル、ヘテロ環、アリール又はヘテロアリールは、それぞれ場合により、1～4個の R^7 で置換され、そして、個々のアリール又はヘテロアリール基は、いずれも場合により、4、5、6又は7員環のシクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロ環と縮合して、二環系を形成してもよく、該二環系は、場合により、1～4個のAで置換され；

R^7 は、独立に、ハロゲン、ニトロ、 CHO 、 C_{0-6} アルキル CN 、 OC_{1-6} アルキル CN 、 C_{0-6} アルキル OR^8 、 OC_{2-6} アルキル OR^8 、ヒドロキシ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオ

50

ロメトキシ、 C_{0-6} アルキル NR^8R^9 、 OC_{2-6} アルキル NR^8R^9 、 OC_{2-6} アルキル OC_{2-6} アルキル NR^8R^9 、 NR^8OR^9 、 C_{0-6} アルキル CO_2R^8 、 OC_{1-6} アルキル CO_2R^8 、 C_{0-6} アルキル $CONR^8R^9$ 、 OC_{1-6} アルキル $CONR^8R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $NR^8(CO)R^9$ 、 C_{0-6} アルキル $NR^8(CO)R^9$ 、 $O(CO)NR^8R^9$ 、 $NR^8(CO)OR^9$ 、 $NR^8(CO)NR^8R^9$ 、 $O(CO)OR^8$ 、 $O(CO)R^8$ 、 C_{0-6} アルキル COR^8 、 OC_{1-6} アルキル COR^8 、 $NR^8(CO)(CO)R^8$ 、 $NR^8(CO)(CO)NR^8R^9$ 、 C_{0-6} アルキル SR^8 、 C_{0-6} アルキル $(SO_2)NR^8R^9$ 、 OC_{1-6} アルキル $NR^8(SO_2)R^9$ 、 OC_{0-6} アルキル $(SO_2)NR^8R^9$ 、 C_{0-6} アルキル $(SO)NR^8R^9$ 、 OC_{1-6} アルキル $(SO)NR^8R^9$ 、 OSO_2R^8 、 SO_3R^8 、 C_{0-6} アルキル $NR^8(SO_2)NR^8R^9$ 、 C_{0-6} アルキル $NR^8(SO)R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $NR^8(SO)R^8$ 、 OC_{1-6} アルキル SO_2R^8 、 C_{1-6} アルキル SO_2R^8 、 C_{0-6} アルキル SOR^8 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロ環及び OC_{2-6} アルキルヘテロ環から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロ環又は OC_{2-6} アルキルヘテロ環は、いずれも、場合により、1個又はそれ以上の R^{14} で置換され、そして個々のアリール又はヘテロアリール基は、いずれも、場合により、4、5、6又は7員環のシクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロ環基と縮合して、二環系を形成してもよく、該二環系は、場合により、1～4個のAで置換され；但し、該二環系は、インダン、ベンゾ[1,3]ジオキソール又は2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]-ジオキシン環系ではなく；

【0018】

R^{14} は、ハロゲン、ニトロ、 CHO 、 C_{0-6} アルキル CN 、 OC_{1-6} アルキル CN 、 C_{0-6} アルキル OR^8 、 OC_{1-6} アルキル OR^8 、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 C_{0-6} アルキル NR^8R^9 、 OC_{2-6} アルキル NR^8R^9 、 OC_{2-6} アルキル OC_{2-6} アルキル NR^8R^9 、 NR^8OR^9 、 C_{0-6} アルキル CO_2R^8 、 OC_{1-6} アルキル CO_2R^8 、 C_{0-6} アルキル $CONR^8R^9$ 、 OC_{1-6} アルキル $CONR^8R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $NR^8(CO)R^9$ 、 C_{0-6} アルキル $NR^8(CO)R^9$ 、 $O(CO)NR^8R^9$ 、 $NR^8(CO)OR^9$ 、 $NR^8(CO)NR^8R^9$ 、 $O(CO)OR^8$ 、 $O(CO)R^8$ 、 C_{0-6} アルキル COR^8 、 OC_{1-6} アルキル COR^8 、 $NR^8(CO)(CO)R^8$ 、 $NR^8(CO)(CO)NR^8R^9$ 、 C_{0-6} アルキル SR^8 、 C_{0-6} アルキル $(SO_2)NR^8R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $NR^8(SO_2)R^9$ 、 OC_{0-6} アルキル $(SO_2)NR^8R^9$ 、 C_{0-6} アルキル $(SO)NR^8R^9$ 、 OC_{1-6} アルキル $(SO)NR^8R^9$ 、 OSO_2R^8 、 SO_3R^8 、 C_{0-6} アルキル $NR^8(SO_2)NR^8R^9$ 、 C_{0-6} アルキル $NR^8(SO)R^9$ 、 OC_{2-6} アルキル $NR^8(SO)R^8$ 、 OC_{1-6} アルキル SO_2R^8 、 C_{1-6} アルキル SO_2R^8 、 C_{0-6} アルキル SOR^8 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロ環及び OC_{2-6} アルキルヘテロ環から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロ環又は OC_{2-6} アルキルヘテロ環は、いずれも、場合により、1～4個のAで置換され；

R^8 及び R^9 は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロ環及び C_{1-6} アルキル $NR^{10}R^{11}$ から選択され、ここで、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール又は C_{0-6} アルキルヘテロ環は、場合により、1～4個のAで置換され；又は、

R^8 及び R^9 は、一緒になって、N、O又はSから選択される1個又はそれ以上のヘテロ

原子を含む 4 ~ 6 員環であって、場合により、A で置換されたヘテロ環を形成してもよく；ここで、2 個の R⁸ 基が構造中に存在する場合はいつも、それらは、場合により、N、O 又は S から選択される 1 個又はそれ以上のヘテロ原子を含む 5 又は 6 員環であって、場合により A で置換されたヘテロ環を形成してもよく；

【0019】

R¹⁰ 及び R¹¹ は、独立に、水素、C₁₋₆ アルキル、C₃₋₆ アルケニル、C₃₋₆ アルキニル、C₀₋₆ アルキル C₃₋₆ シクロアルキル、C₀₋₆ アルキルアリール、C₀₋₆ アルキルヘテロ環及び C₀₋₆ アルキルヘテロアリールから選択され、ここで、該 C₁₋₆ アルキル、C₃₋₆ アルケニル、C₃₋₆ アルキニル、C₀₋₆ アルキル C₃₋₆ シクロアルキル、C₀₋₆ アルキルアリール、C₀₋₆ アルキルヘテロアリール又は C₀₋₆ アルキルヘテロ環は、場合により、A で置換され；又は、

R¹⁰ 及び R¹¹ は、一緒になって、N、O 又は S から選択される 1 個又はそれ以上のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員環であって、場合により A で置換されたヘテロ環を形成してもよく；

m は、0、1、2 又は 3 であり；

n は、0、1、2 又は 3 であり；

A は、独立に、オキソ、ハロゲン、ニトロ、CN、OR¹²、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₀₋₆ アルキルアリール、C₀₋₆ アルキルヘテロアリール、C₀₋₆ アルキル C₃₋₆ シクロアルキル、C₀₋₆ アルキルヘテロ環、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、OC₂₋₆ アルキル NR¹² R¹³、NR¹² R¹³、CONR¹² R¹³、NR¹² (CO) R¹³、O (CO) C₁₋₆ アルキル、(CO) OC₁₋₆ アルキル、COR¹²、(SO₂) NR¹² R¹³、NSO₂ R¹²、SO₂ R¹²、SOR¹²、(CO) C₁₋₆ アルキル NR¹² R¹³、(SO₂) C₁₋₆ アルキル NR¹² R¹³、OSO₂ R¹² 及び SO₃ R¹² から選択され、ここで、該 C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₀₋₆ アルキルアリール、C₀₋₆ アルキルヘテロアリール、C₀₋₆ アルキルヘテロ環又は C₀₋₆ アルキル C₃₋₆ シクロアルキルは、場合により、ハロ、OSO₂ R¹²、SO₃ R¹²、ニトロ、シアノ、OR¹²、C₁₋₆ アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ又はトリフルオロメトキシで置換され；

R¹² 及び R¹³ は、独立に、水素、C₁₋₆ アルキル、C₃₋₆ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロ環から選択され、ここで、該 C₁₋₆ アルキル、C₃₋₆ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロ環は、場合により、1、2 又は 3 個のヒドロキシ、シアノ、ハロ又は C₁₋₃ アルキルオキシで置換され；又は、

R¹² 及び R¹³ は、一緒になって、N、O 又は S から選択される 1 個又はそれ以上のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員環であって、場合により、ヒドロキシ、C₁₋₃ アルキルオキシ、シアノ又はハロで置換されたヘテロ環を形成してもよく；

【0020】

但し、以下の化合物：

3 - アミノ - 1 - シアノ - N - フェニル - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキシアミド；

3 - アミノ - 1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 H - イソインドール - 1 - カルボニトリル；

4, 4' - (3 - アミノ - 1 H - イソインドール - 1, 1 - ジイル) ジフェノール；

1 - フェニル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；

1 - メチル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；

1, 1 - ジメチル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；

2 - [3 - アミノ - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] フェノール；

は除外される]

の遊離塩基としての化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物若しくは塩の溶媒

10

20

30

40

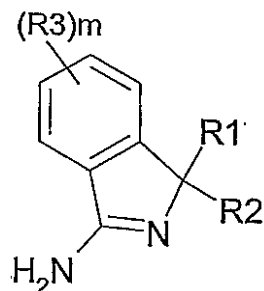
50

和物が提供される。

【 0 0 2 1 】

本発明の別の態様において、式 I :

【 化 3 】



I

10

[式中、

R¹は、水素、ニトロ、シアノ、- Q - C₁₋₆アルキル、- Q - C₂₋₆アルケニル、- Q - C₂₋₆アルキニル、- Q - C₃₋₆シクロアルキル、- Q - C₅₋₇シクロアルケニル、- Q - C₁₋₆アルキル C₃₋₆シクロアルキル、- Q - アリール、- Q - ヘテロアリール、- Q - C₁₋₆アルキルアリール、- Q - C₁₋₆アルキルヘテロアリール、- Q - ヘテロ環及び- Q - C₁₋₆アルキルヘテロ環から選択され、ここで、該- Q - C₁₋₆アルキル、- Q - C₂₋₆アルケニル、- Q - C₂₋₆アルキニル、- Q - C₃₋₆シクロアルキル、- Q - C₅₋₇シクロアルケニル、- Q - C₁₋₆アルキル C₃₋₆シクロアルキル、- Q - アリール、- Q - ヘテロアリール、- Q - C₁₋₆アルキルアリール、- Q - C₁₋₆アルキルヘテロアリール、- Q - ヘテロ環又は- Q - C₁₋₆アルキルヘテロ環は、場合により、1、2又は3個のR⁷で置換され；

20

R²は、(C (R⁴) (R⁵))_n R⁶、C₂₋₄アルケニル R⁶、C₂₋₄アルキニル R⁶、C₅₋₇シクロアルケニル R⁶、ニトロ又はシアノであり、そして、n > 1の場合、C (R⁴) (R⁵) の各々は、他とは独立しており；

R³は、独立に、水素、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆アルケニル、C₃₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₅₋₇シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、C₁₋₆アルキル C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₆アルキルアリール、C₁₋₆アルキルヘテロアリール及びC₁₋₆アルキルヘテロ環から選択され、ここで、該C₁₋₆アルキル、C₃₋₆アルケニル、C₃₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₅₋₇シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、C₁₋₆アルキル C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₆アルキルアリール、C₁₋₆アルキルヘテロアリール又はC₁₋₆アルキルヘテロ環は、場合により、1、2又は3個のAで置換され；

30

【 0 0 2 2 】

- Q - は、直接結合、- CONH -、- CO -、- CON (C₁₋₆アルキル) -、- CON (C₃₋₆シクロアルキル) -、- SO -、- SO₂ -、- SO₂NH -、- SO₂N (C₁₋₆アルキル) -、- SO₂N (C₃₋₆シクロアルキル) -、- NHSO₂ -、- N (C₁₋₆アルキル) SO₂ -、- NHCO -、- N (C₁₋₆アルキル) CO -、- N (C₃₋₆シクロアルキル) CO - 又は- N (C₃₋₆シクロアルキル) SO₂ - であり；

40

R⁴及びR⁵は、独立に、水素、C₁₋₆アルキル、シアノ、ハロ及びニトロから選択され；又はR⁴及びR⁵は、一緒になって、オキソ、C₃₋₆シクロアルキル又はヘテロ環を形成し；

R⁶は、メチル、C₃₋₆シクロアルキル、ヘテロ環、アリール及びヘテロアリールから選択され、ここで、該メチル、C₃₋₆シクロアルキル、ヘテロ環、アリール又はヘテロアリールは、場合により、1 ~ 4 個のR⁷で置換され、そしてここで、個々のアリール又はヘテロアリール基は、いずれも、場合により、4、5、6又は7員環のシクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロ環基と縮合して、二環系を形成してもよく、該二環系は、場合

50

により、1～4個のAで置換され；

R^7 は、独立に、ハロゲン、ニトロ、CHO、 C_{0-6} アルキルCN、 OC_{1-6} アルキルCN、 C_{0-6} アルキルOR⁸、 OC_{2-6} アルキルOR⁸、ヒドロキシ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 C_{0-6} アルキルNR⁸R⁹、 OC_{2-6} アルキルNR⁸R⁹、 OC_{2-6} アルキルOC₂₋₆アルキルNR⁸R⁹、NR⁸OR⁹、 C_{0-6} アルキルCO₂R⁸、 OC_{1-6} アルキルCO₂R⁸、 C_{0-6} アルキルCONR⁸R⁹、 OC_{1-6} アルキルCONR⁸R⁹、 OC_{2-6} アルキルNR⁸(CO)R⁹、 C_{0-6} アルキルNR⁸(CO)R⁹、O(CO)NR⁸R⁹、NR⁸(CO)OR⁹、NR⁸(CO)NR⁸R⁹、O(CO)OR⁸、O(CO)R⁸、 C_{0-6} アルキルCOR⁸、 OC_{1-6} アルキルCOR⁸、NR⁸(CO)(CO)R⁸、NR⁸(CO)(CO)NR⁸R⁹、 C_{0-6} アルキルSR⁸、 C_{0-6} アルキル(SO₂)NR⁸R⁹、 OC_{1-6} アルキルNR⁸(SO₂)R⁹、 OC_{0-6} アルキル(SO₂)NR⁸R⁹、 C_{0-6} アルキル(SO)NR⁸R⁹、 OC_{1-6} アルキル(SO)NR⁸R⁹、OSO₂R⁸、SO₃R⁸、 C_{0-6} アルキルNR⁸(SO₂)NR⁸R⁹、 C_{0-6} アルキルNR⁸(SO)R⁹、 OC_{2-6} アルキルNR⁸(SO)R⁸、 OC_{1-6} アルキルSO₂R⁸、 C_{1-6} アルキルSO₂R⁸、 C_{0-6} アルキルSOR⁸、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキルC₃₋₆シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロ環及びOC₂₋₆アルキルヘテロ環から選択され、ここで、該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、 C_{0-6} アルキルC₃₋₆シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロ環又はOC₂₋₆アルキルヘテロ環は、場合により、1つ又はそれ以上のR¹⁴で置換され、そしてここで、個々のアリール又はヘテロアリール基は、いずれも、場合により、4、5、6又は7員環のシクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロ環基と縮合して、二環系を形成してもよく、該二環系は、場合により、1～4個のAで置換され；但し、該二環系は、インダン、ベンゾ[1,3]ジオキソール又は2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]-ジオキシン環系ではなく；

【0023】

R^{14} は、ハロゲン、ニトロ、CHO、 C_{0-6} アルキルCN、 OC_{1-6} アルキルCN、 C_{0-6} アルキルOR⁸、 OC_{1-6} アルキルOR⁸、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 C_{0-6} アルキルNR⁸R⁹、 OC_{2-6} アルキルNR⁸R⁹、 OC_{2-6} アルキルOC₂₋₆アルキルNR⁸R⁹、NR⁸OR⁹、 C_{0-6} アルキルCO₂R⁸、 OC_{1-6} アルキルCO₂R⁸、 C_{0-6} アルキルCONR⁸R⁹、 OC_{1-6} アルキルCONR⁸R⁹、 OC_{2-6} アルキルNR⁸(CO)R⁹、 C_{0-6} アルキルNR⁸(CO)R⁹、O(CO)NR⁸R⁹、NR⁸(CO)OR⁹、NR⁸(CO)NR⁸R⁹、O(CO)OR⁸、O(CO)R⁸、 C_{0-6} アルキルCOR⁸、 OC_{1-6} アルキルCOR⁸、NR⁸(CO)(CO)R⁸、NR⁸(CO)(CO)NR⁸R⁹、 C_{0-6} アルキルSR⁸、 C_{0-6} アルキル(SO₂)NR⁸R⁹、 OC_{2-6} アルキルNR⁸(SO₂)R⁹、 OC_{0-6} アルキル(SO₂)NR⁸R⁹、 C_{0-6} アルキル(SO)NR⁸R⁹、 OC_{1-6} アルキル(SO)NR⁸R⁹、OSO₂R⁸、SO₃R⁸、 C_{0-6} アルキルNR⁸(SO₂)NR⁸R⁹、 C_{0-6} アルキルNR⁸(SO)R⁹、 OC_{2-6} アルキルNR⁸(SO)R⁸、 OC_{1-6} アルキルSO₂R⁸、 C_{1-6} アルキルSO₂R⁸、 C_{0-6} アルキルSOR⁸、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキルC₃₋₆シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロ環及びOC₂₋₆アルキルヘテロ環から選択され、ここで、該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、 C_{0-6} アルキルC₃₋₆シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロ環又はOC₂₋₆アルキルヘテロ環は、場合により、1～4個のAで置換され；

R^8 及び R^9 は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 C_{0-6} アルキルC₃₋₆シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロ環及びC₁₋₆アルキルNR¹⁰R¹¹から選択され、ここで、該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニ

ル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール又は C_{0-6} アルキルヘテロ環は、場合により、1～4個のAで置換され；又は、

R^8 及び R^9 は、一緒になって、N、O又はSから選択される1個又はそれ以上のヘテロ原子を含む4～6員環であって、場合によりAで置換されたヘテロ環を形成してもよく；ここで、2個の R^8 基が構造中に存在する場合は、いつも、それらは、場合により、N、O又はSから選択される1個又はそれ以上のヘテロ原子を含む5又は6員環であって、場合によりAで置換されたヘテロ環を形成してもよく；

【0024】

R^{10} 及び R^{11} は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロ環及び C_{0-6} アルキルヘテロアリールから選択され、ここで、該 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール又は C_{0-6} アルキルヘテロ環は、場合により、Aで置換され；又は、

R^{10} 及び R^{11} は、一緒になって、N、O又はSから選択される1個又はそれ以上のヘテロ原子を含む4～6員環であって、場合によりAで置換されたヘテロ環を形成してもよく；

mは、0、1、2又は3であり；

nは、0、1、2又は3であり；

Aは、独立に、オキソ、ハロゲン、ニトロ、CN、OR¹²、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルヘテロ環、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、OC₂₋₆アルキルNR¹²R¹³、NR¹²R¹³、CONR¹²R¹³、NR¹²(CO)R¹³、O(CO)C₁₋₆アルキル、(CO)OC₁₋₆アルキル、COR¹²、(SO₂)NR¹²R¹³、NSO₂R¹²、SO₂R¹²、SOR¹²、(CO)C₁₋₆アルキルNR¹²R¹³、(SO₂)C₁₋₆アルキルNR¹²R¹³、OSO₂R¹²及びSO₃R¹²から選択され、ここで、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロ環又は C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキルは、場合により、ハロ、OSO₂R¹²、SO₃R¹²、ニトロ、シアノ、OR¹²、 C_{1-6} アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ又はトリフルオロメトキシで置換され；

R^{12} 及び R^{13} は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールオ及びヘテロ環から選択され、ここで、該 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロ環は、場合により、1、2又は3個のヒドロキシ、シアノ、ハロ又は C_{1-3} アルキルオキシで置換され；又は、

R^{12} 及び R^{13} は、一緒になって、N、O又はSから選択される1個又はそれ以上のヘテロ原子を含む4～6員環であって、場合によりヒドロキシ、 C_{1-3} アルキルオキシ、シアノ又はハロで置換されたヘテロ環を形成してもよく；

【0025】

但し、以下の化合物：

3 - アミノ - 1 - シアノ - N - フェニル - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキシアミド；

3 - アミノ - 1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 H - イソインドール - 1 - カルボニトリル；

4, 4' - (3 - アミノ - 1 H - イソインドール - 1, 1 - ジイル)ジフェノール；

1 - フェニル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；

1 - メチル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；

1, 1 - ジメチル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン；

2 - [3 - アミノ - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イ

10

20

30

40

50

ル] フェノール ;

は除外され ; かつ、

以下の化合物 :

3 - メチル - 3 - フェニルイソインドリン - 1 - イミン ;

3' - (3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) ビフェニル - 3 - カルボニトリル ;

3 - (3' - メトキシビフェニル - 3 - イル) - 3 メチルイソインドリン - 1 - イミン ;

3 - (3' - クロロビフェニル - 3 - イル) - 3 - メチルイソインドリン - 1 - イミン ; 及び

3 - メチル - 3 - (3 - ピリジン - 3 - イルフェニル) イソインドリン - 1 - イミン ; は除外される]

の遊離塩基としての化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物若しくは塩の溶媒和物が提供される。

【 0 0 2 6 】

本発明の別の態様において、式 I の化合物であって、式中、

R^8 及び R^9 は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロ環及び C_{1-6} アルキル $NR^{10}R^{11}$ から選択され、ここで、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{0-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-6} アルキルアリール、 C_{0-6} アルキルヘテロアリール又は C_{0-6} アルキルヘテロ環は、場合により A で置換され ; 又は、

R^8 及び R^9 は、一緒になって、N、O 又は S から選択される 1 個又はそれ以上のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員環であって、場合により A で置換されたヘテロ環を形成してもよく ; ここで、2 個の R^8 基が、構造中に存在する場合はいつも、それらは、場合により、N、O 又は S から選択される 1 個又はそれ以上のヘテロ原子を含む 5 又は 6 員環であって、場合により A で置換されたヘテロ環を形成してもよい ;

化合物が提供される。

【 0 0 2 7 】

本発明の別の態様において、式 I の化合物であって、式中、

R^1 は、- Q - アリール及び - Q - ヘテロアリールから選択され、ここで、該 - Q - アリール又は - Q - ヘテロアリールは、場合により、1、2 又は 3 個の R^7 で置換され ;

R^2 は、 $(C(R^4)(R^5))_nR^6$ であり、ここで、 $n > 1$ の場合、 $C(R^4)(R^5)$ の各々は、他とは独立しており ;

R^3 は、独立に、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{5-7} シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 C_{1-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルアリール、 C_{1-6} アルキルヘテロアリール又は C_{1-6} アルキルヘテロ環から選択され、ここで、該 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{5-7} シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 C_{1-6} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルアリール、 C_{1-6} アルキルヘテロアリール又は C_{1-6} アルキルヘテロ環は、場合により、1、2 又は 3 個の A で置換され ;

- Q - は、直接結合であり ;

R^4 及び R^5 は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、シアノ、ハロ又はニトロから選択され ; 又は、 R^4 及び R^5 は、一緒になって、オキソ、 C_{3-6} シクロアルキル又はヘテロ環を形成し ;

R^6 は、アリール又はヘテロアリールから選択され、ここで、該アリール又はヘテロアリールは、それぞれ、場合により 1 ~ 4 個の R^7 で置換され、そして、個々のアリール又はヘテロアリール基は、いずれも、場合により、4、5、6 又は 7 員環のシクロアルキル

、シクロアルケニル又はヘテロ環基と縮合して、二環系を形成してもよく；

R^7 は、独立に、ハロゲン、 C_{0-6} アルキル OR^8 、ヒドロキシ、 OSO_2R^8 、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-6} アルキルアリール及び C_{0-6} アルキルヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-6} アルキルアリール及び C_{0-6} アルキルヘテロアリールは、いずれも、場合により1個又はそれ以上の R^{14} で置換されてもよく；

R^{14} は、ハロゲン、 OSO_2R^8 及び C_{0-6} アルキル OR^8 から選択され；

R^8 は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル及びトリフルオロメチルから選択される；

遊離塩基としての化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物若しくは塩の溶媒和物が提供される。

【0028】

10

別の態様において、本発明は、薬学的に許容される賦形剤、担体又は稀釈剤と共に、式Iの化合物の治療的有効量を活性成分として含む医薬組成物を提供する。

【0029】

別の態様において、本発明は、医薬品として使用するための、本明細書に記載される化合物又は薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0030】

更に別の態様において、本発明は、A が関連する病変の治療又は予防に使用するための、本明細書に記載される化合物又は薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0031】

更に別の態様において、本発明は、A が関連する病変がダウン症候群、アミロイド脈管障害、脳アミロイド脈管障害、遺伝的脳出血、認識機能障害に関係した疾患、MCI（「軽度認識機能障害」）、アルツハイマー病、記憶喪失、アルツハイマー病に関係した注意欠陥症状、アルツハイマー病に関係した神経変性、混合血管起源の認知症、変性起源の認知症、初老期認知症、老人性認知症、パーキンソン病に関係した認知症、進行性核上性麻痺又は大脳皮質基底核変性症である病変の治療又は予防に使用するための、本明細書に記載される化合物又は薬学的に許容されるその塩を提供する。

20

【0032】

更に別の態様において、本発明は、A が関連する病変を治療又は予防する医薬品の製造に使用するための、本明細書に記載される化合物を提供する。

【0033】

30

更に別の態様において、本発明は、A が関連する病変がダウン症候群、アミロイド脈管障害、脳アミロイド脈管障害、遺伝的脳出血、認識機能障害に関係した疾患、MCI（「軽度認識機能障害」）、アルツハイマー病、記憶喪失、アルツハイマー病に関係した注意欠陥症状、アルツハイマー病に関係した神経変性、混合血管起源の認知症、変性起源の認知症、初老期認知症、老人性認知症、パーキンソン病に関係した認知症、進行性核上性麻痺又は大脳皮質基底核変性症である病変の治療又は予防に使用する医薬品の製造に使用するための、本明細書に記載される化合物を提供する。

【0034】

更に別の態様において、本発明は、BACEを式Iの化合物と接触させることを含む、BACEの活性を阻害する方法を提供する。

40

【0035】

更に別の態様において、本発明は、式Iの化合物の治療的有効量を患者に投与することを含む、哺乳類のA が関連する病変を治療又は予防する方法を提供する。

【0036】

該方法は、式Iの化合物の治療的有効量及び少なくとも1種の認識増強剤、記憶増強剤、抗炎症剤又はコリン・エステラーゼ・インヒビターを患者に投与することを含む、哺乳類のA が関連する病変を治療又は予防する方法であってもよい。

【0037】

該方法は、式Iの化合物の治療的有効量を非定型抗精神病薬と併用して患者に投与することを含む、哺乳類のA が関連する病変を治療又は予防する方法であってもよい。

50

【 0 0 3 8 】

該方法は哺乳類に言及し、そして該哺乳類はヒトであってもよい。

【 0 0 3 9 】

該 A が関連する病変は、ダウン症候群、アミロイド脈管障害、脳アミロイド脈管障害、遺伝的脳出血、認識機能障害に関係した疾患、MCI（「軽度認識機能障害」）、アルツハイマー病、記憶喪失、アルツハイマー病に関係した注意欠陥症状、アルツハイマー病に関係した神経変性、混合血管起源の認知症、変性起源の認知症、初老期認知症、老人性認知症、パーキンソン病に関係した認知症、進行性核上性麻痺又は大脳皮質基底核変性症から選択することができる。

【 0 0 4 0 】

認識増強剤、記憶増強剤及びコリン・エステラーゼ・インヒビターとしては、ドネペジル（アリセプト）、ガランタミン（レミニール又はラザダイン）、リバスティグミン（エクセロン）、タクリン（コグネックス）及びメマンチン（ナメンダ、アクスラ又はエビキサ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 4 1 】

非定型抗精神病薬としては、オランザピン（ジブレキサという商品名で販売）、アリピプラゾール（エビリファイという商品名で販売）、リスペリドン（リスパダールという商品名で販売）、クエチアピン（セロクエルという商品名で販売）、クロザピン（クロザリルという商品名で販売）、ジブラシドン（ジオドンという商品名で販売）及びオランザピン／フルオキサチン（シンビアックスという商品名で販売）が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 4 2 】

本発明の別の態様において、本発明の化合物は、本明細書に定義される通りの治療的有効量の式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩をヒトに投与することを含む、A が関連する病変を予防する方法によって代表される。

【 0 0 4 3 】

本発明の別の態様において、本発明は、本発明の化合物で治療される哺乳類又はヒトは、本明細書に記載されるような特定の疾患又は障害があると診断されているものと規定する。これらの場合、治療される哺乳類又はヒトはそのような治療を必要としている。しかし、前もって診断される必要はない。

【 0 0 4 4 】

本発明の別の態様において、式 I の化合物であって、式中、

R^1 は、 $-Q-$ アリールであり、該 $-Q-$ アリールは、場合により、1、2 又は 3 個の R^7 で置換され；

R^2 は、 $(C(R^4)(R^5))_n R^6$ であり；

$-Q-$ は、直接結合であり；

R^6 は、アリールであり、ここで、該アリールは、場合により、1～4 個の R^7 で置換され、そして、個々のアリール又はヘテロアリール基は、いずれも、場合により、4、5、6 又は 7 員環のヘテロ環基と縮合して、二環系を形成してもよく；

R^7 は、独立に、ハロゲン、 C_{0-6} アルキル OR^8 、ヒドロキシ、 OSO_2R^8 、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-6} アルキルアリール及び C_{0-6} アルキルヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-6} アルキルアリール及び C_{0-6} アルキルヘテロアリールは、いずれも、場合により、1 個又はそれ以上の R^{14} で置換されてもよく；

R^{14} は、ハロゲン、 OSO_2R^8 及び C_{0-6} アルキル OR^8 から選択され；

R^8 は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル及びトリフルオロメチルから選択され；

m は、0 であり；

n は、0 である；

遊離塩基としての化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物若しくは塩の溶媒和物が提供される。

【 0 0 4 5 】

本発明の別の態様において、式 I の化合物であって、式中、

R^1 は、- Q - アリール及び - Q - ヘテロアリールから選択され、ここで、該 - Q - アリール又は - Q - ヘテロアリールは、場合により、1、2又は3個の R^7 で置換され；

R^2 は、 $(C(R^4)(R^5))_n R^6$ であり；

R^3 は、ハロゲンであり；

- Q - は、直接結合であり；

R^6 は、アリール及びヘテロアリールから選択され、ここで、該アリール又はヘテロアリールは、場合により、1～4個の R^7 で置換され；

R^7 は、独立に、ハロゲン、 C_{0-6} アルキルCN、 C_{0-6} アルキルOR⁸、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 C_{0-6} アルキルアリール及び C_{0-6} アルキルヘテロアリールから選択され、ここで、該 C_{0-6} アルキルアリール又は C_{0-6} アルキルヘテロアリールは、場合により、1個又はそれ以上の R^{14} で置換され；

R^{14} は、ハロゲン、CHO、 C_{0-6} アルキルCN、 C_{0-6} アルキルOR⁸、 C_{0-6} アルキルCONR⁸R⁹、(CO)R⁹及び C_{1-6} アルキルから選択され；

R^8 及び R^9 は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキルから選択され；

m は、0又は1であり；そして、

n は、0である；

化合物が提供される。

【0046】

本発明の別の態様において、式 I の化合物であって、式中、

R^1 は、- Q - C_{1-6} アルキルであり；

R^2 は、 $(C(R^4)(R^5))_n R^6$ であり；

- Q - は、直接結合であり；

R^6 は、アリールであり、該アリールは、場合により、1又は2個の R^7 で置換され；

R^7 は、独立に、ハロゲン、 C_{0-6} アルキルCN、 C_{0-6} アルキルOR⁸、 C_{0-6} アルキルアリール及び C_{0-6} アルキルヘテロアリールから選択され、ここで、該 C_{0-6} アルキルアリール又は C_{0-6} アルキルヘテロアリールは、場合により、1個又はそれ以上の R^{14} で置換され；

R^{14} は、ハロゲン、 C_{0-6} アルキルCN及び C_{0-6} アルキルOR⁸から選択され；

R^8 は、 C_{1-6} アルキルであり；

m は、0であり；そして、

n は、0である；

化合物が提供される。

【0047】

本発明の別の態様において、式 I の化合物であって、式中、

R^1 は、1又は2個の R^7 で置換された - Q - アリールであり；

R^2 は、 $(C(R^4)(R^5))_n R^6$ であり；

- Q - は、直接結合であり；

R^6 は、アリール及びヘテロアリールから選択され、ここで、該アリール又はヘテロアリールは、場合により、1～4個の R^7 で置換され；

R^7 は、独立に、ハロゲン、トリフルオロメチル、OSO₂R⁸、 C_{0-6} アルキルOR⁸、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-6} アルキルアリール及び C_{0-6} アルキルヘテロアリールから選択され、ここで、該 C_{0-6} アルキルアリール又は C_{0-6} アルキルヘテロアリールは、いずれも、場合により、1個又はそれ以上の R^{14} で置換され；

R^{14} は、ハロゲン、 C_{0-6} アルキルCN及び C_{0-6} アルキルOR⁸から選択され；

R^8 は、 C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチル、 C_{0-6} アルキルアリール及び C_{0-6} アルキルヘテロアリールから選択され、ここで、該 C_{0-6} アルキルアリール又は C_{0-6} アルキルヘテロアリール又は C_{0-6} アルキルヘテロ環は、場合により、1～4個の A で置換され；

m は、0であり；

n は、0であり；

10

20

30

40

50

A は、ハロゲン及び C_{1-6} アルキルから選択される；
化合物が提供される。

【0048】

本発明の別の態様において、式 I の化合物であって、式中、
 R^1 は、1 又は 2 個の R^7 で置換された - Q - アリールであり；
 R^2 は、 $(C(R^4)(R^5))_n R^6$ であり；
 - Q - は、直接結合であり；
 R^6 は、1 ~ 4 個の R^7 で置換されたアリールであり；
 R^7 は、独立に、ハロゲン、 OSO_2R^8 、 C_{0-6} アルキル OR^8 、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-6} アルキルアリール及び C_{0-6} アルキルヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{0-6} アルキルアリール又は C_{0-6} アルキルヘテロアリールは、いずれも、場合により、1 個又はそれ以上の R^{14} で置換され；

10

R^{14} は、ハロゲン、 C_{0-6} アルキル CN 及び C_{0-6} アルキル OR^8 から選択され；
 R^8 は、 C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチル、 C_{0-6} アルキルアリール及び C_{0-6} アルキルヘテロアリールから選択され、ここで、該 C_{0-6} アルキルアリール又は C_{0-6} アルキルヘテロアリール又は C_{0-6} アルキルヘテロ環は、場合により、1 ~ 4 個の A で置換され；

m は、0 であり；

n は、0 であり；

A は、ハロゲン及び C_{1-6} アルキルから選択される；
化合物が提供される。

20

【0049】

本発明の別の態様において、式 I の化合物であって、式中、
 R^1 は、1 又は 2 個の R^7 で置換された - Q - アリールであり；
 R^2 は、 $(C(R^4)(R^5))_n R^6$ であり；
 - Q - は、直接結合であり；
 R^6 は、ヘテロアリールであり、それは、場合により、1 ~ 4 個の R^7 で置換され；
 R^7 は、独立に、ハロゲン、 OSO_2R^8 、 C_{0-6} アルキル OR^8 、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-6} アルキルアリール及び C_{0-6} アルキルヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{0-6} アルキルアリール又は C_{0-6} アルキルヘテロアリールは、いずれも、場合により、1 個又はそれ以上の R^{14} で置換され；

30

R^{14} は、ハロゲン、 C_{0-6} アルキル CN 及び C_{0-6} アルキル OR^8 から選択され；
 R^8 は、 C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチル、 C_{0-6} アルキルアリール及び C_{0-6} アルキルヘテロアリールから選択され、ここで、該 C_{0-6} アルキルアリール又は C_{0-6} アルキルヘテロアリール又は C_{0-6} アルキルヘテロ環は、場合により、1 ~ 4 個の A で置換され；

m は、0 であり；

n は、0 であり；

A は、ハロゲン及び C_{1-6} アルキルから選択される；
化合物が提供される。

【0050】

本発明の別の態様において、式 I の化合物であって、以下の化合物：
 3, 3 - ジフェニル - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン；
 3 - (3' - メトキシ - ビフェニル - 3 - イル) - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩；
 トリフルオロ - メタンスルホン酸 5 - [3 - アミノ - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - 3' - メトキシ - ビフェニル - 2 - イルエステル・トリフルオロ酢酸塩；
 5 - [3 - アミノ - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - 3' - メトキシ - ビフェニル - 2 - オール・トリフルオロ酢酸塩；
 4, 4' - (3 - アミノ - イソインドール - 1, 1 - ジイル) - ビス - フェノール；
 4 - [3 - アミノ - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル]

40

50

ル] - 2 - ピリジン - 3 - イル - フェノール・トリフルオロ酢酸塩 ;
 4 - [3 - アミノ - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イ
 ル] - 2 - ピリミジン - 5 - イル - フェノール・トリフルオロ酢酸塩 ;
 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 - (3 - ピリジン - 3 - イル - フェニル) - 3 H
 - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩 ;
 3 - [3 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - 3 - (4 - メトキシ
 - フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩 ;
 3 - (3 - ブロモ - フェニル) - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 H - イソインド
 ール - 1 - イルアミン ;
 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 - [3 - (5 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル)
 - フェニル] - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩 ;
 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 - (3 - ピリミジン - 5 - イル - フェニル) - 3
 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩 ;
 メタンスルホン酸 3' - [3 - アミノ - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 H - イソ
 インドール - 1 - イル] - 5 - メトキシ - ビフェニル - 3 - イルエステル・トリフルオロ
 酢酸塩 ;

10

【 0 0 5 1 】

3 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 3 - (3 -
 (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - アミン・
 トリフルオロ酢酸塩 ;
 3 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 3 - (3 -
 (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - アミン・
 トリフルオロ酢酸塩 ;
 3 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 3 - (3 -
 (ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - アミン・トリフルオロ
 酢酸塩 ;
 3 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 3 - (3 -
 (ピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - アミン・トリフルオ
 ロ酢酸塩 ;
 3 - (3' - メトキシ - ビフェニル - 3 - イル) - 3 - (4 - メトキシ - 3 - メチル -
 フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩 ;
 3 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - 3 - [3 - (5 - メトキシ - ピリジン
 - 3 - イル) - フェニル] - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸
 塩 ;
 3 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - 3 - (3 - ピリジン - 3 - イル - フェ
 ニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩 ;
 3 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - 3 - (3 - ピリミジン - 5 - イル - フェ
 ニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩 ;
 3 - [3 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - 3 - (4 - メトキシ
 - 3 - メチル - フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸
 塩 ;
 メタンスルホン酸 3' - [3 - アミノ - 1 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル)
 - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - 5 - メトキシ - ビフェニル - 3 - イルエステル・
 トリフルオロ酢酸塩 ;
 メタンスルホン酸 5' - (3 - アミノ - 1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4
] ジオキシン - 6 - イル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - 5 - メトキシビフェニ
 ル - 3 - イル・トリフルオロ酢酸塩 ;

20

30

40

【 0 0 5 2 】

3 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 3 - (3'
 - メトキシビフェニル - 3 - イル) - 3 H - イソインドール - 1 - アミン・トリフルオロ

50

酢酸塩；

3 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - 3 - (3 - ピリジン - 3 - イル) - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩；

3 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - 3 - (3 - ブロモフェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン；

3 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - 3 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩；

3 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - 3 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - フェニル] - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩；

3 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - 3 - [3 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - フェニル] 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩；
から選択される遊離塩基としての化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物若しくは塩の溶媒和物が提供される。

【 0 0 5 3 】

本発明の別の態様において、式 I の化合物であって、以下の化合物；

3 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - 3 - (3 ' - メトキシ - ビフェニル - 3 - イル) - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩；

メタンスルホン酸 3 ' - (3 - アミノ - 1 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - 5 - メトキシ - ビフェニル - 3 - イルエステル・トリフルオロ酢酸塩；

メタンスルホン酸 4 - [3 - アミノ - 1 - (3 - ピリジン - 3 - イル - フェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - フェニルエステル・トリフルオロ酢酸塩；

メタンスルホン酸 4 - [3 - アミノ - 1 - (3 - ブロモ - フェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - フェニルエステル・トリフルオロ酢酸塩；

メタンスルホン酸 4 - { 3 - アミノ - 1 - [3 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - 1 H - イソインドール - 1 - イル } - フェニルエステル・トリフルオロ酢酸塩；

メタンスルホン酸 4 - [3 - アミノ - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イル - フェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - フェニルエステル・トリフルオロ酢酸塩；

メタンスルホン酸 4 - { 3 - アミノ - 1 - [3 - (5 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - 1 H - イソインドール - 1 - イル } - フェニルエステル・トリフルオロ酢酸塩；

メタンスルホン酸 4 - [3 - アミノ - 1 - (3 ' - メトキシ - ビフェニル - 3 - イル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - フェニルエステル・トリフルオロ酢酸塩；

メタンスルホン酸 4 - [3 - アミノ - 1 - (5 ' - メタンスルホニルオキシ - 3 ' - メトキシ - ビフェニル - 3 - イル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - フェニルエステル・トリフルオロ酢酸塩；

3 - [3 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - 3 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩；

3 - ピリジン - 4 - イル - 3 - (3 - ピリジン - 3 - イル - フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩；

3 - ピリジン - 4 - イル - 3 - (3 - ピリミジン - 5 - イル - フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩；

3 - [3 - (5 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - 3 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩；

3 - (3 ' - メトキシ - ビフェニル - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩；

【 0 0 5 4 】

3 - { 3 - [3 - アミノ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - イソインドール - 1

10

20

30

40

50

- イル } フェニル } チオフェン - 2 - カルボアルデヒド・ 1 . 5 酢酸塩 ;
- 4 - [3 - アミノ - 1 - (3 - プロモフェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル]
ベンゾニトリル ;
- 1 - [3 - (1 - イソブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル] - 1 - (4 -
メトキシフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・ 0 . 5 酢酸塩 ;
- 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - [3 - (5 - メチル - 2 - フリル) フェニル] -
1 H - イソインドール - 3 - アミン・ 0 . 5 酢酸塩 ;
- 3 ' - [3 - アミノ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル]
ピフェニル - 2 - カルボキシアミド・ 0 . 5 酢酸塩 ;
- 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - [4 - (トリフルオ
ロメトキシ) フェニル] - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・ 0 . 7 5 酢酸塩 ; 10
- 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェ
ニル] - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・ 0 . 2 5 酢酸塩 ;
- 4 - [3 - アミノ - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール
- 1 - イル] ベンゾニトリル・ 0 . 2 5 酢酸塩 ;
- 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - [4 - (トリフルオ
ロメチル) フェニル] - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・ 0 . 2 5 酢酸塩 ;
- 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェ
ニル] - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・ 0 . 2 5 酢酸塩 ;
- 3 - [3 - (3 - アミノ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - イソインドール - 1 - イル
) フェニル] チオフェン - 2 - カルボアルデヒド ; 20
- 1 - [3 - (1 - イソブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル] - 1 - ピリジ
ン - 4 - イル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・ 0 . 2 5 酢酸塩 ;
- 1 - [3 - (5 - メチル - 2 - フリル) フェニル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H -
イソインドール - 3 - アミン・ 酢酸塩 ;
- 3 ' - (3 - アミノ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - イソインドール - 1 - イル) ピ
フェニル - 2 - カルボキシアミド・ 0 . 2 5 酢酸塩 ;
- 4 - { 3 - アミノ - 1 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 H
- イソインドール - 1 - イル } ベンゾニトリル ;
- 【 0 0 5 5 】** 30
- 1 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - [4 - (トリフルオ
ロメチル) フェニル] - 1 H - イソインドール - 3 - アミン ;
- 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - ピリジン - 4 - イル
- 1 H - イソインドール - 3 - アミン・ 0 . 7 5 酢酸塩 ;
- 1 - (4 - フルオロ - 3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 - ピリジン - 4 - イル
- 1 H - イソインドール - 3 - アミン・ 0 . 5 酢酸塩 ;
- 1 - [4 - フルオロ - 3 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - ピリ
ジン - 4 - イル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・ 0 . 7 5 酢酸塩 ;
- 1 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 3 -
イル) フェニル] - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・ 0 . 5 酢酸塩 ; 40
- 1 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル
) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・ 1 . 2 5 酢酸塩 ;
- 1 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 -
イル) フェニル] - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・ 1 . 2 5 酢酸塩 ;
- 1 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 - (4 - フルオロ - 3 - ピリミジン - 5
- イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・ 1 . 2 5 酢酸塩 ;
- 1 - [4 - フルオロ - 3 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - (3
- フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・ 1 . 5 酢酸塩 ;
- 1 - [4 - フルオロ - 3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - (3
- フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・ 1 . 5 酢酸塩 ; 50

5 - [3 - (3 - アミノ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - イソインドール - 1 - イル) フェニル] ニコチノニトリル・酢酸塩 ;

6 - フルオロ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン ;

6 - フルオロ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (3 - ピリジン - 3 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン ;

6 - フルオロ - 1 - (3' - メトキシビフェニル - 3 - イル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン ;

6 - フルオロ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - [3 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 H - イソインドール - 3 - アミン ;

10

【 0 0 5 6 】

6 - フルオロ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 - (3 - ピリジン - 3 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン ;

6 - フルオロ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン ;

6 - フルオロ - 1 - [3 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン ;

6 - フルオロ - 1 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン ;

1 - (3' , 5' - ジクロロビフェニル - 3 - イル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・酢酸塩 ;

20

3' - (3 - アミノ - 1 - シクロプロピル - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - 5 - メトキシビフェニル - 2 - カルボニトリル・酢酸塩 ;

1 - シクロプロピル - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・酢酸塩 ;

3' - (3 - アミノ - 1 - メチル - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - 5 - メトキシビフェニル - 2 - カルボニトリル・酢酸塩 ;

1 - (3' , 5' - ジクロロビフェニル - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・塩酸塩 ;

1 - メチル - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・酢酸塩 ;

30

1 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・酢酸塩 ;

1 - イソプロピル - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・酢酸塩 ; 及び

1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・酢酸塩 ;

から選択される遊離塩基としての化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物若しくは塩の溶媒和物が提供される。

40

【 0 0 5 7 】

本発明の別の態様において、式 I の化合物であって、以下の化合物 :

1 - (2' - フルオロ - 5' - メトキシビフェニル - 3 - イル) - 1 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン ;

1 - (2' - フルオロ - 3' - メトキシビフェニル - 3 - イル) - 1 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン ;

1 - (2' , 6 - ジフルオロ - 3' - メトキシビフェニル - 3 - イル) - 1 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン ;

5 - { 3 - [3 - アミノ - 1 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] フェニル } ニコチノニトリル ;

1 - (2' - フルオロ - 5' - メトキシビフェニル - 3 - イル) - 1 - ピリジン - 4 -

50

- イル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン ;
 1 - (2' - フルオロ - 3' - メトキシビフェニル - 3 - イル) - 1 - ピリジン - 4 -
 イル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン ;
 1 - [4 - フルオロ - 3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - ピリ
 ジン - 4 - イル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン ;
 1 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - (2 - メトキシピリ
 ミジン - 5 - イル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン ;
 1 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニ
 ル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン ;
 1 - (2' - フルオロ - 3' - メトキシビフェニル - 3 - イル) - 1 - (2 - メトキシ 10
 ピリミジン - 5 - イル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン ;
 1 - (2 - エチルピリジン - 4 - イル) - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル)
 - 1 H - イソインドール - 3 - アミン ;
 1 - (2 - エチルピリジン - 4 - イル) - 1 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イ
 ル) フェニル] - 1 H - イソインドール - 3 - アミン ;
 1 - (2 - イソプロピルピリジン - 4 - イル) - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェ
 ニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン ;
 【 0 0 5 8 】
 1 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - (2 - イソプロピル
 ピリジン - 4 - イル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン ;
 1 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 -
 イル) フェニル] - 1 H - イソインドール - 3 - アミン ;
 1 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - (2 - メトキシピリ
 ジン - 4 - イル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン ;
 1 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 1 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イ
 ル) フェニル] - 1 H - イソインドール - 3 - アミン ;
 1 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル)
 - 1 H - イソインドール - 3 - アミン ;
 1 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 -
 イル) フェニル] - 1 H - イソインドール - 3 - アミン ;
 1 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル
) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン ;
 1 - (4 - フルオロ - 3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 - (4 - メトキシ - 3
 - メチルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン ;
 1 - [4 - フルオロ - 3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - (4
 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン ;
 6 - クロロ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) -
 1 H - イソインドール - 3 - アミン ;
 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリ
 ジン - 3 - イル] - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・0 . 6 6 酢酸塩 ;
 5 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホン酸 3 - [3 - アミノ
 - 1 - (2 , 6 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] フ
 ェニル ;
 6 - クロロイミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] チアゾール - 5 - スルホン酸 3 - [3 -
 アミノ - 1 - (2 , 6 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 H - イソインドール - 1 - イ
 ル] フェニル ;
 2 , 6 - ジフルオロベンゼンスルホン酸 3 - [3 - アミノ - 1 - (2 , 6 - ジクロロピ
 リジン - 4 - イル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] フェニル ;
 トリフルオロメタンスルホン酸 3 - [3 - アミノ - 1 - (4 - フルオロ - 3 - ピリミジ
 ン - 5 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] フェニル ;

10

20

30

40

50

トリフルオロメタンスルホン酸 3 - [3 - アミノ - 1 - (4 - フルオロ - 3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] フェニル ; 及び

トリフルオロメタンスルホン酸 4 - [3 - アミノ - 1 - (4 - フルオロ - 3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] フェニル ;

から選択される遊離塩基としての化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物若しくは塩の溶媒和物が提供される。

【 0 0 5 9 】

ある種の式 I の化合物は、立体中心及び / 又は幾何異性中心 (E - 及び Z - 異性体) を有しても良く、本発明は、光学異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、アトロプ異性体、及び幾何異性体の全てを含む。

10

【 0 0 6 0 】

本発明は、上記で定義した式 I の化合物、並びにその塩の使用に関する。医薬組成物に使用される塩は、薬学的に許容される塩であるが、他の塩も式 I の化合物の製造において有用である。

【 0 0 6 1 】

本発明は、当然のことながら、式 I の化合物のいずれの及び全ての互変異性体にも関する。

【 0 0 6 2 】

本発明の化合物は、医薬品として使用することができる。いくつかの実施態様において、本発明は、医薬品として使用するための、式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩類、互変異性体又は生体内で加水分解可能な前駆体を提供する。いくつかの実施態様において、本発明は、A が関連する病変を治療又は予防する医薬品として使用するための、本明細書に記載される化合物を提供する。いくつかの更なる実施態様において、A が関連する病変はダウン症候群、アミロイド脈管障害、脳アミロイド脈管障害、遺伝的脳出血、認識機能障害に関係した疾患、MCI (「軽度認識機能障害」) 、アルツハイマー病、記憶喪失、アルツハイマー病に関係した注意欠陥症状、アルツハイマー病に関係した神経変性、混合血管起源の認知症、変性起源の認知症、初老期認知症、老人性認知症、パーキンソン病に関係した認知症、進行性核上性麻痺又は大脳皮質基底核変性症である。

20

【 0 0 6 3 】

いくつかの実施態様において、本発明は、A が関連する病変の治療又は予防のための医薬品の製造における、式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩、互変異性体又は生体内加水分解可能な前駆体の使用を提供する。いくつかの更なる実施態様において、A が関連する病変として、ダウン症候群及び脳アミロイド脈管障害並びに遺伝的脳出血などのような、しかしこれらに限定されないアミロイド脈管障害；MCI (「軽度認識機能障害」) 、アルツハイマー病、記憶喪失、アルツハイマー病に関係した注意欠陥症状などのような、しかしこれらに限定されない認識機能障害に関連する疾患；アルツハイマー病又は混合血管起源及び変性起源の認知症、初老期認知症、老人性認知症及びパーキンソン病に関係した認知症を含む認知症などのような疾患に関連した神経変性；進行性核上性麻痺又は大脳皮質基底核変性症などが挙げられる。

30

【 0 0 6 4 】

いくつかの実施態様において、本発明は、BACE を本発明の化合物と接触させることを含む、BACE の活性を阻害する方法を提供する。BACE は主要な γ - セクレターゼ活性を示すと考えられ、アミロイド β - タンパク質 (A β) の産生における律速段階であると考えられる。従って、本明細書に提供される化合物のようなインヒビターによるBACE の阻害は、A 及びその一部分の沈着を抑制するために有用となる。A 及びその一部分の沈着はアルツハイマー病のような疾患に関連するため、BACE は、ダウン症候群及び脳アミロイド脈管障害並びに遺伝的脳出血などのような、しかしこれらに限定されないアミロイド脈管障害；MCI (「軽度認識機能障害」) 、アルツハイマー病、記憶喪失、アルツハイマー病に関係した注意欠陥症状などのような、しかしこれらに限定されない認識機能障害に関連する疾患；アルツハイマー病又は混合血管起源及び変性起源の認

40

50

知症、初老期認知症、老人性認知症及びパーキンソン病に関係した認知症を含む認知症などのような疾患に関連した神経変性；進行性核上性麻痺又は大脳皮質基底核変性症、などの A が関連する病変の治療及び／又は予防としての薬剤を開発するための重要な候補である。

【0065】

いくつかの実施態様において、本発明は、治療的有効量の式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩、互変異性体又は生体内で加水分解可能な前駆体を哺乳類（ヒトを含む）に投与することを含めた、ダウン症候群及び脳アミロイド脈管障害並びに遺伝的脳出血などのような、しかしこれらに限定されない アミロイド脈管障害；MCI（「軽度認知機能障害」）、アルツハイマー病、記憶喪失、アルツハイマー病に関係した注意欠陥症状などのような、しかしこれらに限定されない認知機能障害に関連する疾患；アルツハイマー病又は混合血管起源及び変性起源の認知症、初老期認知症、老人性認知症及びパーキンソン病に関係した認知症を含む認知症などのような疾患に関連した神経変性；進行性核上性麻痺又は大脳皮質基底核変性症などの、A が関連する病変の治療方法を提供する。

10

【0066】

いくつかの実施態様において、本発明は、治療的有効量の式 I a の化合物、又は薬学的に許容される塩、互変異性体又は生体内で加水分解可能な前駆体を哺乳類（ヒトを含む）に投与することを含む、ダウン症候群及び脳アミロイド脈管障害並びに遺伝的脳出血などのような、しかしこれらに限定されない アミロイド脈管障害；MCI（「軽度認知機能障害」）、アルツハイマー病、記憶喪失、アルツハイマー病に関係した注意欠陥症状などのような、しかしこれらに限定されない認知機能障害に関連する疾患；アルツハイマー病又は混合血管起源及び変性起源の認知症、初老期認知症、老人性認知症及びパーキンソン病に関係した認知症を含む認知症などのような疾患に関連した神経変性；進行性核上性麻痺又は大脳皮質基底核変性症などの、A が関連する病変の予防方法を提供する。

20

【0067】

いくつかの実施態様において、本発明は、式 I の化合物又は薬学的に許容される塩、互変異性体又は生体内で加水分解可能な前駆体、及び認知増強剤及び／又は記憶増強剤を哺乳類（ヒトを含む）に投与することによる、ダウン症候群及び脳アミロイド脈管障害並びに遺伝的脳出血などのような、しかしこれらに限定されない アミロイド脈管障害；MCI（「軽度認知機能障害」）、アルツハイマー病、記憶喪失、アルツハイマー病に関係した注意欠陥症状などのような、しかしこれらに限定されない認知機能障害に関連する疾患；アルツハイマー病又は混合血管起源及び変性起源の認知症、初老期認知症、老人性認知症及びパーキンソン病に関係した認知症を含む認知症などのような疾患に関連した神経変性；進行性核上性麻痺又は大脳皮質基底核変性症などの、A が関連する病変を治療又は予防する方法を提供する。

30

【0068】

いくつかの実施態様において、本発明は、構成成分が本明細書に規定される式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩、互変異性体又は生体内で加水分解可能な前駆体、及びコリン・エステラーゼ・インヒビター又は抗炎症剤を哺乳類（ヒトを含む）に投与することによる、ダウン症候群及び脳アミロイド脈管障害並びに遺伝的脳出血などのような、しかしこれらに限定されない アミロイド脈管障害；MCI（「軽度認知機能障害」）、アルツハイマー病、記憶喪失、アルツハイマー病に関係した注意欠陥症状などのような、しかしこれらに限定されない認知機能障害に関連する疾患；アルツハイマー病又は混合血管起源及び変性起源の認知症、初老期認知症、老人性認知症及びパーキンソン病に関係した認知症を含む認知症などのような疾患に関連した神経変性；進行性核上性麻痺又は大脳皮質基底核変性症などの、A が関連する病変を治療又は予防する方法を提供する。

40

【0069】

いくつかの実施態様において、本発明は、本発明の化合物及び非定型抗精神病薬を哺乳類（ヒトを含む）に投与することによる、ダウン症候群及び脳アミロイド脈管障害並びに遺伝的脳出血などのような、しかしこれらに限定されない アミロイド脈管障害；MCI

50

(「軽度認識機能障害」)、アルツハイマー病、記憶喪失、アルツハイマー病に関係した注意欠陥症状などのような、しかしこれらに限定されない認識機能障害に関連する疾患；アルツハイマー病又は混合血管起源及び変性起源の認知症、初老期認知症、老人性認知症及びパーキンソン病に関係した認知症を含む認知症などのような疾患に関連した神経変性；進行性核上性麻痺又は大脳皮質基底核変性症；又は本明細書に記載されるいずれかの他の疾患、障害若しくは状態などの、A が関連する病変を治療又は予防する方法を提供する。非定型抗精神病薬としては、オランザピン（ジブレキサという商品名で販売）、アリピプラゾール（エビリファイという商品名で販売）、リスペリドン（リスパダールという商品名で販売）、クエチアピン（セロクエルという商品名で販売）、クロザピン（クロザリルという商品名で販売）、ジブラシドン（ジオドンという商品名で販売）及びオランザピン／フルオキセチン（シンビアックスという商品名で販売）が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0070】

いくつかの実施態様において、本発明の化合物で治療される哺乳類又はヒトは本明細書に記載されるような特定の疾患又は障害があると診断されている。これらの場合、治療される哺乳類又はヒトはそのような治療を必要としている。しかし、前もって診断される必要はない。

【0071】

本発明には、また活性成分として本明細書に記載の1つ又はそれ以上の本発明の化合物を、少なくとも1つの薬学的に許容される担体、稀釈剤又は賦形剤と共に含有する医薬組成物が包含される。

20

【発明を実施するための形態】

【0072】

本出願に記載される定義は、本出願の全体にわたって使用される用語を明確にすることを意図する。用語「本明細書において」は、本出願の全てを意味する。

【0073】

本発明における種々の化合物には、特定の幾何異性体又は立体異性体が存在しても良い。本発明は、シス及びトランス異性体、R-及びS-エナンチオマー、ジアステレオマー、(D)-異性体、(L)-異性体、それらのラセミ混合物及びそれらの他の混合物を含むそのような全ての化合物を、本発明の範囲内に含まれるものとして考慮に入れている。追加の不斉炭素原子がアルキル基などの置換基内に存在しても良い。全てのそのような異性体並びにそれらの混合物は、本発明に含まれることを意図している。本明細書に記載された化合物は、不斉中心を有しても良い。非対象に置換された原子を含む本発明の化合物は、光学活性体又はラセミ体として単離することができる。ラセミ体の分割、光学的に活性な出発物質からの合成、又は光学的に活性な試薬を用いた合成などによる光学活性体の製造方法は、当業者に公知である。必要に応じて、ラセミ混合物の分離は、当該分野で公知の方法により実施することができる。オレフィン、C=N二重結合などの多くの幾何異性体も、また本明細書に記載する化合物中に存在することが可能であり、そして、そのような全ての安定な異性体は、本発明において想定されている。本発明の化合物のシス及びトランス幾何異性体は記載され、異性体の混合物として又は分離された異性体として単離することができる。ある構造の全てのキラル体、ジアステレオマー、ラセミ体及び全ての幾何異性体は、特定の立体化学、又は異性体が具体的に示されていない限り、本発明に含まれることが意図される。

30

40

【0074】

置換基への結合が、環における2個の原子を結ぶ結合と交差するように示される場合は、そのような置換基は環上におけるいかなる原子と結合しても良い。置換基が、その原子を経由して与えられた式の化合物の残り部分に結合している原子を示唆することなしに記載される場合は、そのような置換基は、置換基のいかなる原子を経由して結合しても良い。置換基、置換基の位置及び/又は変形の組合せは、そのような組合せが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。

50

【 0 0 7 5 】

本明細書で使用されるように、単独で又は接尾辞若しくは接頭辞として用いられる「アルキル」、「アルキレニル」又は「アルキレン」は、1～12個の炭素原子を有する、分枝鎖状及び直鎖状の飽和脂肪族炭化水素基の両方を含むことを意図し、又は特定の炭素原子数が提示される場合は、その特定の数は意図したものである。例えば、「C₁₋₆アルキル」は、1、2、3、4、5又は6個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル及びヘキシルが挙げられるが、それらに限定されない。本明細書で使用されるように、「C₁₃アルキル」は、末端の置換基又は2個の置換基を結合するアルキレン（又は、アルキレニル）基のいずれであれ、具体的に、分枝鎖状及び直鎖状のメチル、エチル及びプロピルを含むと理解される。

10

【 0 0 7 6 】

本明細書で使用されるように、「アルケニル」は、1個又はそれ以上の炭素-炭素二重結合を有するアルキル基を意味する。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニル、シクロヘキセニルなどが挙げられる。用語「アルケニレニル」は、二価の結合アルケニル基を意味する。

【 0 0 7 7 】

本明細書で使用されるように、「アルキニル」は、1個又はそれ以上の炭素-炭素三重結合を有するアルキル基を意味する。アルキニル基の例としては、エチニル、プロビニルなどが挙げられる。用語「アルキニレニル」は、二価の結合アルキニル基を意味する。

20

【 0 0 7 8 】

本明細書で使用されるように、「芳香族」は、芳香族特性（例えば、4n+2個の非局在化電子）を有し、そして約14個までの炭素原子を含む1個又はそれ以上の多不飽和炭素環を有するヒドロカルビル基を意味する。

【 0 0 7 9 】

本明細書で使用されるように、用語「アリール」は、5～14個の炭素原子から成る芳香族環構造を意味する。5、6、7及び8個の炭素原子を含む環構造は、単環の芳香族環、例えば、フェニルがあり得る。8、9、10、11、12、13又は14個の原子を含む環構造は、少なくとも1つの炭素が、その中の隣接するいずれかの二環によって共有される（例えば、環は「縮合環」である）多環部分であり、例えば、ナフチルがある。芳香族環は、上記したような置換基によって、1個又はそれ以上の位置で置換することができる。用語「アリール」には、また2個又はそれ以上の環を有する多環系が含まれ、その中では2個又はそれ以上の炭素が、2つの隣接した環（環は「縮合環」である）によって共有されており、この場合、少なくとも1つの環は芳香族であり、例えば、他の環は、シクロアルキル、シクロアルケニル又はシクロアルキニルであっても良い。用語オルト、メタ及びパラは、1,2-、1,3-及び1,4-の2置換のベンゼンにそれぞれ適用される。例えば、名称、1,2-ジメチルベンゼン及びオルト-ジメチルベンゼンは同意語である。

30

【 0 0 8 0 】

本明細書で使用されるように、「シクロアルキル」は、特定の炭素原子数を有する環化されたアルキル、アルケニル及びアルキニル基を含む非芳香族性の炭化水素を意味する。

40

【 0 0 8 1 】

シクロアルキル基は、単環又は多環（例えば、2、3又は4個の縮合又は橋掛け環）基を含む。シクロアルキル基の例としては、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、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボルニル、ノルビニル、ノルカルニル、アダマンチルなどが挙げられる。シクロアルキルの定義に含まれるものとしては、また、シクロアルキル環に縮合した（即ち、共通の結合を有する）1個又はそれ以上の芳香族環を有する部分、例えば、シクロペンタンのベンゾ誘導体（即ち、インダニル）、シクロペンテン、シクロヘキサンなどのベンゾ誘導体が含まれる。用語「シクロアルキル」は、更に

50

、特定の原子数を有する飽和環基を含む。これらには、縮合又は橋掛けの多環系が含まれても良い。好ましいシクロアルキルは、それらの環構造中に3～10個の炭素原子を有し、そして、より好ましくは、環構造中に、3、4、5及び6個の炭素を有する。例えば、「C₃₋₆シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルを意味する。

【0082】

本明細書で使用されるように、「シクロアルケニル」は、環に少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有し、そして、3～12個の炭素原子を有する、環を含有するヒドロカルビル基を意味する。

【0083】

本明細書で使用されるように、「ハロ」又は「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを意味する。

【0084】

「対イオン」は、クロリド(Cl⁻)、ブロミド(Br⁻)、ヒドロキシド(OH⁻)、アセテート(CH₃COO⁻)、サルフェート(SO₄²⁻)、トシレート(CH₃-フェニル-SO₃⁻)、ベンゼンスルホネート(フェニル-SO₃⁻)、ナトリウムイオン(Na⁺)、カリウム(K⁺)、アンモニウム(NH₄⁺)などの、小さくて負又は正に荷電した化学種を表わすために用いられる。

【0085】

本明細書で使用されるように、用語「ヘテロシクリル」又は「ヘテロサイクリック」又は「ヘテロ環」は、環構造の一部として、N、O及びSから独立に選択される1個又はそれ以上のヘテロ原子を有する一価及び二価の構造を意味し、そして環内に3～20個の原子、より好ましくは3～7員環を含む。ヘテロ環における環形成原子の数は、本明細書では範囲で与えられる。例えば、C₅₋₁₀ヘテロ環は、5～10個の環形成原子を含み、ここで、少なくとも1つの環形成原子は、N、O又はSである。ヘテロ環基は、飽和又は部分飽和、又は1つ若しくはそれ以上の二重結合を含む不飽和であっても良く、そしてヘテロ環基は、多環系の場合と同様に、1つより多い環を含む。

【0086】

本明細書に記載されるヘテロ環は、生成した化合物が安定であるなら、炭素又はヘテロ原子上で置換することができる。具体的に指示があれば、ヘテロ環内の窒素は、場合により第四級化することができる。当然のことながら、ヘテロ環中のS及びOの全原子数が1を超える場合、これらのヘテロ原子は互いに隣接しない。

【0087】

ヘテロ環の例としては、1H-インダゾール、2-ピロリドニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、2H-ピロリル、3H-インドリル、4-ピペリドニル、4aH-カルバゾール、4H-キノリジニル、6H-1, 2, 5-チアジアジニル、アクリジニル、アザピシクロ、アゼチジン、アゼパン、アジリジン、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾジオキサソール、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、-カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリル、ジアゼパン、デカヒドロキノリニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、ジオキサラン、フリル、2, 3-ジヒドロフラン、2, 5-ジヒドロフラン、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、ホモピペリジニル、イミダゾリジン、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾ

10

20

30

40

50

リル、オキシラン、オキサゾリジニル、ペリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナルサジニル、フェナジニル、フェニチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、ピペリドニル、4 - ピペリドニル、プリニル、ピラニル、ピロリジニル、ピロリン、ピロリジン、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、N - オキシド - ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリジニルジオン、ピロリニル、ピロリル、ピリジン、キナゾリニル、キノリニル、4 H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、カルボリニル、テトラヒドロフラニル、テトラメチルピペリジニル、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリニル、チオフアン、チオテトラヒドロキノリニル、6 H - 1, 2, 5 - チアジアジニル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフエニル、チイラン、トリアジニル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 5 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル、キサンテニルが挙げられるが、それらに限定されない。

10

20

30

40

【0088】

本明細書で使用されるように、用語「ヘテロアリアル」は、硫黄、酸素又は窒素などの少なくとも1つのヘテロ環原子を有する芳香族ヘテロ環を意味する。ヘテロアリアル基は、単環及び多環（例えば、2、3又は4個の縮合環を有する）系を含む。ヘテロアリアル基の例としては、ピリジル（即ち、ピリジニル）、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル（即ち、フラニル）、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、プリニル、カルバゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリニルなどが挙げられるが、それらに限定されない。いくつかの実施態様においては、ヘテロアリアル基は1～約20個の炭素原子を有し、そして更なる実施態様においては、約3～約20個の炭素原子を有する。いくつかの実施態様においては、ヘテロアリアル基は、3～約14個、4～約14個、3～約7個、又は5～6個の環形成原子を含む。いくつかの実施態様においては、ヘテロアリアル基は、1～約4個、1～約3個又は1～2個のヘテロ原子を含む。いくつかの実施態様においては、ヘテロアリアル基は、1個のヘテロ原子を有する。

【0089】

本明細書で使用されるように、用語「ヘテロシクロアルキル」は、O、N及びSから独立に選択される1～3個の環ヘテロ原子を含む5～7員環の非芳香族基を意味する。ヘテロシクロアルキルの例としては、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、ピロリジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。適切なヘテロシクロアルキル基は、テトラヒドロフラニルである。

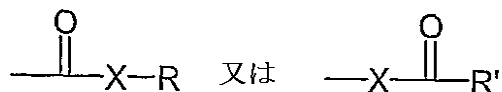
【0090】

本明細書で使用されるように、「アルコキシ」又は「アルキルオキシ」は、酸素橋を経由して結合された、指示された炭素原子数を有する上記で定義されたアルキル基を表わす。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、イソブトキシ、t - ブトキシ、n - ペントキシ、イソペントキシ、シクロプロピルメトキシ、アリルオキシ及びプロパルギルオキシが挙げられるが、これらに限定されない。同様に、「アルキルチオ」又は「チオアルコキシ」は、硫黄橋を経由して結合された、指示された炭素原子数を有する上記で定義されたアルキル基を表わす。

【0091】

本明細書で使用されるように、用語「カルボニル」は、下記の一般式：

【化 4】



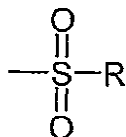
式中、Xは結合であり、又は酸素若しくは硫黄を表わし、そしてRは、水素、アルキル、アルケニル、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}'$ 、又は薬学的に許容される塩を表わし、R'は、水素、アルキル、アルケニル又は $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}'$ を表わし、ここで、mは、10以下の整数であり、R'は、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール又はヘテロアリールである；

で表わすことができるような部分として認識され、そしてそのような部分を含む。Xが酸素であり、R及びR'が水素でない場合、式は「エステル」を表わす。Xが酸素で、そしてRが上記で定義した通りである場合、その部分は、本明細書において、カルボキシル基と呼ばれ、そして特に、R'が水素である場合、式は「カルボン酸」を表わす。Xが酸素で、R'が水素である場合、式は「ホルメート」を表わす。一般的には、上記式の酸素原子が、硫黄で置換される場合、式は「チオカルボニル」基を表わす。Xが硫黄で、R及びR'が水素でない場合、式は「チオエステル」を表わす。Xが硫黄で、そしてRが水素である場合、式は「チオカルボン酸」を表わす。Xが硫黄で、R'が水素の場合、式は「チオホルメート」を表わす。一方、Xが結合で、Rが水素でない場合、上記式は「ケトン」基を表わす。Xが結合でRが水素である場合、上記式は「アルデヒド」基を表わす。

【0092】

本明細書で使用されるように、用語「スルホニル」は、下記の一般式：

【化 5】

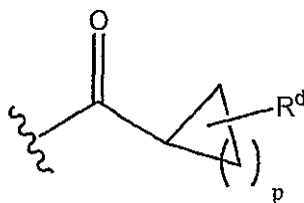


式中、Rは、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、又はヘテロアラルキルを表わすが、これらに限定されない；
で表わすことができる部分を意味する。

【0093】

本明細書で使用されるように、いくつかの置換基は、2個又はそれ以上の基と組合せて記載される。例えば、式「 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{3-9}$ シクロアルキル R^d 」は、以下の構造：

【化 6】



式中、pは、1、2、3、4、5、6又は7（即ち、 C_{3-9} シクロアルキル）である；を呼ぶことを意味し、 C_{3-9} シクロアルキルは、 R^d で置換され；そして「 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{3-9}$ シクロアルキル R^d 」が結合する点は、式の左側にあるカルボニル基の炭素原子を通じてである。

【0094】

本明細書で使用されるように、語句「保護基」は、潜在的に反応性のある官能基を、望ましくない化学的転換から保護する一時的な置換基を意味する。その様な保護基の例としては、カルボン酸のエステル、アルコールのシリルエーテル並びにアルデヒド及びケトン

のアセタール及びケタールがそれぞれ挙げられる。保護基の化学分野は、以下の文献に総説されている (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; Wiley: New York, 1999)。

【0095】

本明細書で使用されるように、「薬学的に許容される」は、本明細書においては、健全な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激症、アレルギー応答若しくはその他の問題又は合併症なしに、ヒト及び動物の組織に接触して使用する用途に対して適切であり、合理的な利益/リスク比と釣り合いの取れた、化合物、物質、組成物及び/又は剤形を意味するように使用される。

【0096】

本明細書で使用されるように、「薬学的に許容される塩」は、開示された化合物の誘導体であって、親化合物が、その酸又は塩基塩(即ち、対イオンも含む)を形成することにより修飾される誘導体を意味する。薬学的に許容される塩の例としては、アミンの様な塩基性残基の鉱酸又は有機酸の塩;カルボン酸などの酸性残基のアルカリ又は有機塩基の塩が挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に許容される塩としては、例えば、非毒性の無機又は有機酸から生成された親化合物の従来型の非毒性の塩又は第四級アンモニウム塩が挙げられる。例えば、その様な従来型の非毒性塩としては、塩酸、リン酸などの無機酸から誘導される塩;及び乳酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、メタンスルホン酸などの有機酸から製造される塩が挙げられる。

【0097】

本発明の薬学的に許容される塩は、塩基性又は酸性部分を含有する親化合物から従来の化学的方法により製造することができる。一般的には、その様な塩は、これらの化合物の遊離の酸又は塩基の形態を、水中又は有機溶媒中、又は両者の混合物中で、化学量論量の適切な塩基又は酸と反応させることにより製造することができ;エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール又はアセトニトリルなどの非水媒体を用いることができる。

【0098】

本明細書で使用されるように、「生体内で加水分解可能な前駆体」とは、カルボキシ又はヒドロキシ基を含む本明細書に記載されたいずれかの式の化合物の、生体内で加水分解可能な(又は切断可能な)エステルを意味する。例えば、アミノ酸エステル、メトキシメチルなどのC₁₋₆アルコキシメチル;ピバロイルオキシメチルなどのC₁₋₆アルカノイルオキシメチルエステル;1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチルなどのC₃₋₈シクロアルコキシカルボニルオキシC₁₋₆アルキルエステル、アセトキシメトキシ、又はホスホルアミド環状エステルなどが挙げられる。

【0099】

本明細書で使用されるように、「互変異性体」は、水素原子の移動からもたらされる平衡状態において存在する、別の構造異性体を意味する。例えば、得られた化合物が、ケトン及び不飽和アルコールの両方の性質を有するケト-エノール互変異性がある。

【0100】

本明細書で使用されるように、「安定な化合物」及び「安定な構造」とは、反応混合物から有用な純度で単離し、そして有効な治療薬への処方するのに耐えられる、十分な堅牢性を有する化合物を示唆する。

【0101】

本発明の化合物は、更に、水和物及び溶媒和物を含む。

【0102】

本発明は、更に、本発明の同位体標識化合物を含む。「同位体を用いた」又は「放射性標識」化合物は、1個又はそれ以上の原子が、自然界で通常認められる(即ち、自然界に存在する)原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を有する原子で代替又は置換された、本発明の化合物である。本発明の化合物に組み入れることができる適切な放射性核種は、²H(また、デューテリウムに対してDと書かれる)、³H(また、トリチウムに

10

20

30

40

50

対してTと書かれる)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 及び ^{131}I が挙げられるが、これらに限定されない。即時に放射性標識化合物に組み入れられる放射性核種は、その放射性標識化合物の具体的用途に依存する。例えば、生体外受容体及び競合アッセイ用としては、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 又は ^{35}S を組み入れた化合物が一般に最も有用である。放射性画像化の用途に対しては、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 又は ^{77}Br が、一般に最も有用である。

【0103】

当然のことながら、「放射性標識化合物」は、少なくとも1つの放射性核種を組み入れた化合物である。いくつかの実施態様において、放射性核種は、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 及び ^{82}Br から成るグループから選択される。

10

【0104】

本明細書に定義される抗認知症治療は、単独治療として適用されるか、又は本発明の化合物に加えて、従来の化学療法を含んでも良い。そのような化学療法としては、1種又はそれ以上の部類の薬剤：アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、抗炎症剤、認識及び/又は記憶増強剤又は非定型抗精神病剤を含んで良い。

【0105】

そのような共同治療は、その治療の個々の成分を、同時に、逐次的に、又は分離して投与することによって達成することができる。そのような組合せ製品として、本発明の化合物が採用される。

20

【0106】

本発明の化合物は、経口、非経口、口腔、腔内、経腸、吸入、吹入、舌下、筋肉内、皮下、局所、鼻腔内、腹膜、胸郭、静脈、硬膜外、硬膜下腔内、脳室内投与及び関節への注射により投与することができる。

【0107】

投与量は、特定の患者に対して、個々の治療計画及び最も適切な投与量を決定する際、投与の方式、疾患の重症度、患者の年齢、体重、及び担当医が通常考慮する他の要因に依存する。

【0108】

認知症の治療に使用するための本発明化合物の有効量は、温血動物、特にヒトにおいて、認知症の症状を軽減し、認知症の進行を遅らせ、又は認知症の症状を有する患者において、悪化のリスクを低減するために十分な量である。

30

【0109】

本発明の化合物から医薬組成物を調製するために、不活性な、薬学的に許容される担体は、固体又は液体のどちらであっても良い。固体形態の製剤としては、粉剤、錠剤、分散剤、顆粒剤、カプセル剤、カシェ剤及び坐薬が挙げられる。

【0110】

固体担体は、希釈剤、着香剤、可溶化剤、可塑剤、懸濁剤、結合剤又は錠剤崩壊剤として作用する、1種又はそれ以上の物質であっても良く、それは、またカプセル化材料であっても良い。

40

【0111】

粉末において、担体は、細かく分割された固体であり、それは、細かく分割された活性成分との混合物である。錠剤においては、活性成分は必要な結合特性を適切な割合で有する担体と混合され、そして所望の形状とサイズに圧縮される。

【0112】

坐薬組成物の調製のためには、脂肪酸グリセリド及びカカオ脂の混合物などの低融点ワックスを最初に溶融し、そして活性成分を、例えば、攪拌することによってその中に分散させる。次いで、溶融した均一な混合物を、都合の良いサイズの型に流し込み、そして冷却させ、固化させる。

【0113】

50

適切な担体としては、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラクトース、ショ糖、ペクチン、デキストリン、澱粉、トラガント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、カカオ脂などが挙げられる。

【0114】

いくつかの実施態様において、本発明は、ヒトを含む哺乳類の治療上の処置（予防的治療を含む）のために、式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、それは、通常、標準的な製薬実務に準拠して、医薬組成物として処方される。

【0115】

本発明の化合物に加えて、本発明の医薬組成物は、また本明細書に言及される１種又はそれ以上の疾患及び状態を治療するに値する１種又はそれ以上の薬物を含み、又は共投与（同時に、又は逐次的に）することができる。

10

【0116】

用語「組成物」は、活性成分、又は薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体との処方を含むことを意図している。例えば、本発明は、当該分野で良く知られた手段により、例えば、錠剤、カプセル剤、水性又は油性の溶液、懸濁剤、乳化剤、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、鼻腔用スプレー剤、坐薬、微粉化粉末、又はエアロゾル剤、又は吸引噴霧器用、及び滅菌された水性又は油性溶液又は懸濁液又は滅菌乳化剤の非経口的使用（静脈内、筋肉内又は注入を含む）の形態に処方して良い。

【0117】

液状形態の組成物としては、溶液、懸濁液及び乳化液を含む。活性成分の滅菌水、又は水-プロピレングリコール溶液は、非経口的投与に適切な液状製剤の例として挙げることができる。液状組成物は、また水性ポリエチレングリコール溶液中の溶液として処方することができる。経口投与用の水溶液は、活性成分を水に溶解し、所望により適切な着色剤、着香剤、安定化剤及び増粘剤を加えて調製することができる。経口投与用の水性懸濁液は、微粉化された活性成分を、天然・合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及び医薬製剤分野で公知のその他の懸濁化剤などの粘度の高い物質と一緒に、水中に懸濁させて作ることができる。

20

【0118】

医薬組成物は、単位投与量の形態とすることができる。そのような形態においては、組成物は、活性成分の適切な量を含む単位投与量に分けられる。単位投与量の形態は、包装された製剤であって良く、その包装品は不連続量の製剤、例えば、小分けされた錠剤、カプセル剤、及びガラス瓶又はアンプル中の粉末を含む。単位投与量の形態は、またそのカプセル剤、カシェ剤、又は錠剤自身であっても良く、又は適切な数のこれらの包装形態のいずれかであっても良い。

30

【0119】

組成物は、投与のいかなる適切なルート及び手段用としても処方可能である。薬学的に許容される担体又は希釈剤は、経口用、経腸用、経鼻用、局所用（口腔用及び舌下用を含む）、腔用、又は非経口用（皮下用、筋肉内、静脈内、皮内用、硬膜下腔内、及び硬膜外用を含む）投与に適切な処方に使用されるものを含む。製剤は、単位投与量の形態で好都合に提供することができ、そして、薬学分野で公知のいかなる方法によって調製することができる。

40

【0120】

固体組成物については、従来の非毒性の担体としては、例えば、使用可能な医薬品グレードのマニトール、ラクトース、セルロース、セルロース誘導体、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、グルコース、ショ糖、炭酸マグネシウムなどが挙げられる。液状の薬学的に投与可能な組成物は、例えば、上記で定義された活性化合物及び場合により医薬補助剤を、例えば、水、生理食塩水、水性デキストロース、グリセロール、エタノールなどのような担体に溶解し、それによって溶液又は懸濁液を生成することにより調製することができる。所望により、投与すべき医薬組成物は、また少量の、湿潤剤又は乳化剤、pH緩衝剤など、例えば、酢酸ナトリウム、ソルビタンモノラウ

50

レート、トリエタノールアミン酢酸ナトリウム、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレートなどの非毒性の補助物質を含有しても良い。そのような剤形を調製する実際の方法は、当業者に公知であり、又は明白である；例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 15th Edition, 1975. を参照されたい。

【0121】

本発明の化合物は、種々の方法で誘導体化することができる。本明細書で使用されるように、化合物の「誘導体」は、塩（例えば、薬学的に許容される塩）、あらゆる錯体（例えば、シクロデキストリンなどの化合物との包接錯体又はクラスレート錯体、又は Mn^{2+} 及び Zn^{2+} などの金属イオンとの配位錯体）、遊離の酸又は塩基、化合物の多形体、溶媒和物（例えば、水和物）、プロドラッグ又は脂質、カップリングの相手、及び保護基をも含む。「プロドラッグ」は、例えば、生体内で生物学的に活性な化合物へ転換するあらゆる化合物を意味する。

10

【0122】

本発明の化合物の塩は、好ましくは、生理学的に十分耐性があり、そして非毒性のものである。塩の多くの例は、当業者に公知である。その様なすべての塩は本発明の範囲内であり、そして、化合物の言及は、その化合物の塩の形態をも含むものである。

【0123】

化合物がアミン官能基を有する場合、これらは、例えば、当業者に公知の方法に従って、アルキル化剤により第四級アンモニウム塩を生成することができる。その様な第四級アンモニウム塩は、本発明の範囲内である。

20

【0124】

アミン官能基を含む化合物は、またN - オキシド体を形成することもできる。本明細書におけるアミン官能基を含む化合物の言及は、またN - オキシド体も含む。

【0125】

化合物が数個のアミン官能基を含む場合、1個又はそれ以上の窒素原子を酸化して、N - オキシド体を生成することができる。N - オキシド体の特別の例は、第三級アミン、又は窒素含有ヘテロ環の窒素原子のN - オキシド体である。

【0126】

N - オキシド体は、対応するアミンを、過酸化水素又は過酸（例えば、ペルオキシカルボン酸）などの酸化剤で処理することにより生成することができる。例えば、Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pagesを参照されたい。より特別には、N - オキシド体は、L. W. Dedy (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514) の手順により作ることができ、この文献では、アミン化合物は、m - クロロ過安息香酸（MCPCA）を用いて、例えば、ジクロロメタンなどの不活性溶媒中で反応させる。

30

【0127】

本化合物がキラル中心を含む場合、エナンチオマー、エピマー及びジアステレオマーなどの全ての光学異性体、並びに本化合物のラセミ混合物は、本発明の範囲内である。

【0128】

本化合物は、多くの異なった幾何異性体、互変異性体の形態で存在しても良く、そして本化合物への言及は、その様な全ての形態を含む。疑問を避けるために、本化合物が数種の幾何異性体又は互変異性体の中の1つの形態で存在し、そして1つの形態のみが具体的に記述され又は示されている場合でも、他の全ての形態は本発明の範囲内に包含される。

40

【0129】

投与する本化合物の量は、治療すべき患者に対して変化し、1日当たり約100 ng / kg ~ 100 mg / kg（体重）で変化し、そして好ましくは、1日当たり10 µg / kg ~ 10 mg / kgである。例えば、投与量は、これだけの開示及び当該分野の知識から当業者により容易に確認できるであろう。従って、当業者は、本発明の方法で投与すべき、組成物中の化合物、及び場合により添加剤、ビヒクル及び/又は担体の量を容易に決定

50

することができる。

【0130】

本発明の化合物は、生体外で β -セクレターゼ (BACE を含む) 活性を阻害することが示されている。 β -セクレターゼ阻害剤は、A ペプチドの生成又は凝集を封鎖することに有用であり、それ故、アルツハイマー病及び高レベルの A ペプチド及び / 又は A ペプチドの沈積物と関連するその他の神経組織変性疾患の治療に有益な効果を示すことが示されている。従って、本発明の化合物は、アルツハイマー病及び認知症と関連する疾患の治療に使用できるものと考えられる。それ故、本発明の化合物及びそれらの塩は、アルツハイマー病などの年齢関連の疾患、並びにダウン症候群及び β -アミロイド脈管障害などの病理学に関連する他の A 関連病変に対して活性を有すると期待されている。本発明の化合物は、単品としての使用が最も可能性があるが、しかし、広範囲の認識増強剤と組み合わせ使用することができると期待されている。

10

【0131】

製造方法

本発明は、また遊離塩基としての式 I の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を製造する方法に関する。そのような方法の以下の記載全体を通して、当然のことながら、必要に応じて、有機成分野における当業者により容易に理解できる手順で、適切な保護基が種々の反応物質及び中間体に加えられ、その後それらから除去される。そのような保護基を用いる従来の手順並びに適切な保護基の例としては、例えば、“Protective Groups in Organic Synthesis”, T.W. Greene、P.G.M Wutz、Wiley-Interscience、New York、1999に記載されている。当然ながら、反応混合物を加熱するために、マイクロ波を使用することができる。

20

【0132】

実施例

一般的方法

本発明の化合物を製造するための一般的手順は以下の通りである。

本発明は、以下の非限定的な実施例で説明されるが、それらの中では、特に指示のない限り下記の通りである：

温度は摂氏 () で示され；特に指示のない限り、操作は室温又は常温、即ち、18 ~ 25 の範囲で実施され；

30

有機溶液は、無水の硫酸マグネシウムで乾燥し；溶媒の蒸発はロータリーエバポレーターを用い、減圧下 (600 ~ 4,000 パスカ；4 . 5 ~ 30 mm Hg)、浴温 60 で行われ；

クロマトグラフィーは、シリカゲル上でのフラッシュ・クロマトグラフィーを意味し；薄層クロマトグラフィー (TLC) は、シリカゲルプレート上で行われ；

一般に、反応のコースは TLC 又は HPLC で追跡し、そして反応時間は説明のためだけに与えられ；

融点は補正せず、そして (dec) は分解を示し；

最終生成物は、満足すべきプロトン核磁気共鳴 (NMR) スペクトルを有し；

NMR データが与えられている場合は、主要特徴的なプロトンに対するデルタ値の形であり、内部標準としてのテトラメチルシランと比較した百万分率 (ppm) で与えられ；

40

溶媒として重水素化クロロホルム ($CDCl_3$)、ジメチルスルホキシド (d_6 -DMSO) 又はジメチルスルホキシド / TFA (d_6 -DMSO / TFA) を用いて、300 ~ 500 MHz で測定し；シグナル形状に対しては従来の略号を用い；AB スペクトルに対して直接観察されたシフトを報告し；カップリング定数 (J) は Hz で与えられ；Ar は、そのような帰属がなされた場合、芳香族プロトンを意味し；

【0133】

減圧は絶対圧パスカル (Pa) で与えられ；高圧はゲージ圧バールで与えられ；

非水性反応は、窒素雰囲気下で行われ；

溶媒の比率は、体積：体積 (v/v) で与えられ；そして、

50

マスペクトル(MS)は、大気圧化学イオン化(APCI)、電子衝撃(EI)、大気圧光イオン化(APPI)又はエレクトロスプレー(+ES)イオン化を備えた自動システムを用いて行った。一般に、親分子の質量が観察されるスペクトルのみ報告する。時には、同位体の分離が多重のマスペクトルピークをもたらす場合、最低の質量の主イオンを、その分子に対して報告する(例えば、塩素が存在する場合)。

【0134】

マスペクトルは、Hewlett Packard 5988A及びMicroMass Quattro-1 Mass Spectrometerを用いて測定し、親分子イオンの m/z をその相対的強度をとって報告する。

【0135】

LC-MSHPLCの条件：カラム：Agilent Zorbax SB-C8、2 mm ID × 50 mm；流速：1.4 mL/min；傾斜溶離：3分かけて95% Aから90% Bへ、保持時間1分、1分かけて95% Aへ傾斜、保持時間1分。A = 2% アセトニトリル/水 + 0.1% ギ酸、B = 2% 水/アセトニトリル + 0.1% ギ酸。UV-DAD 210 ~ 400 nm。

正確なマスデータに対するLC-MS・HPLCの条件：カラム：Agilent Zorbax SB-C8、2 mm ID × 50 mm；流速：1.4 mL/分；傾斜溶離：11.5分かけて95% Aから90% Bへ、保持時間1分、1分かけて95% Aへ傾斜、保持時間1分。A = 2% アセトニトリル/水 + 0.1% ギ酸、B = 2% 水/アセトニトリル + 0.1% ギ酸。UV-DAD：210 ~ 400 nm。

【0136】

マスペクトルは、特に指示のない限り、以下のシステムを用いて測定した：

LCMS分析は、Waters Alliance 2795 HPLC、Waters PDA 2996ダイオードアレイ検出器、Sedex 75 ELS検出器、及びZMDシングル四重極マスペクトルメーターから成るLC-MSシステムで行った。マスペクトルメーターは、正又は負イオンモードで操作するエレクトロスプレーイオン源(ES)を備えていた。キャピラリー電圧は3.2 kV、コーン電圧は30 Vにそれぞれ設定した。マスペクトロメーターは、 $m/z = 100 \sim 600$ の間で、スキャン時間0.7秒で走査した。ダイオードアレイ検出器は、200 ~ 400 nmで走査した。ELS検出器の温度は40 に調節し、圧力は1.9 バールに設定した。分離のため、線形傾斜を適用し、100% A (A：10 mM 酢酸アンモニウム/5% アセトニトリル)から出発し、100% B (B：アセトニトリル)で終了した。使用カラムは、X-Terra MS C8、3.0 mm × 50 mm、3.5 μm (Waters)を用い、流速1.0 mL/分で操作した。カラム温度は40 に設定した。又は、

【0137】

LC-MS分析は、Waters Alliance 2795 HPLC、Waters PDA 2996ダイオードアレイ検出器、Sedex 75 ELS検出器、及びZQシングル四重極マスペクトロメーターよりなるLC-MSシステムで行った。マスペクトロメーターは、正又は負イオンモードで操作するエレクトロスプレーイオン源(ES)を備えていた。キャピラリー電圧は、3.2 kVに、コーン電圧は30 Vにそれぞれ設定した。マスペクトロメーターは、 $m/z = 100 \sim 700$ 間で走査し、走査時間は0.3秒であった。ダイオードアレイ検出器は200 ~ 400 nm間で走査した。ELS検出器の温度は、40 に調節し、圧力は1.9 バールに設定した。分離は、X-Terra MS C8、3.0 mm × 50 mm、3.5 μm (Waters)：流速：1 mL/minの条件で行った。線形傾斜溶離は、100% A (A：10 mM 酢酸アンモニウム/5% アセトニトリル、又は8 mM ギ酸/5% アセトニトリル)で出発し、100% B (B：アセトニトリル)で終了する条件を適用した。カラムオープン温度は、40 度に設定した。又は、

【0138】

LC-MS分析は、PDA(Waters2996)、及びWaters ZQマスペクトロメーターを備えたWater Acquityシステムで行った。カラム；Acquity UPLC(登録商標) BEHC₈、1.7 μm、2.1 × 50 mm。カラム温度は、65 に設定した。100% A (A：95%、0.01 M 酢酸アンモニウム/MilliQ水 + 5% アセトニトリル)から出発して、100% B (B：5%、0.01 M 酢酸アンモニウム/MilliQ水 + 95% アセトニトリル)で終える

線形 2 分間傾斜溶離を、流速：1.2 mL / 分で行う LC - 分離に適用した。PDA は、210 ~ 350 nm 間で走査し、254 nm は、純度決定のために用いた。ZQ マススペクトロメーターは、正 / 負交換モードの ES で操作した。キャピラリー電圧を 3 kV に、コーン電圧を 30 V に設定した。又は、

【0139】

LC - MS 分析は、Waters sample manager 2777C、Waters 1525 μ 、双対ポンプ、Waters 1500 カラムオープン、Waters ZQ シングル四重極マススペクトロメーター、Waters PDA2996 ダイオードアレー検出器、及び Sedex 85 ELS 検出器より成る LC - MS で実施した。マススペクトロメーターは、大気圧ケミカルイオン化 (APCI) イオン源を構成し、それは、更に、大気圧フォトイオン化 (APPI) 装置を備えていた。マススペクトロメーターは、APCI と APPI 間で交換する正イオンモードで走査した。質量の範囲は $m/z = 120 \sim 800$ に設定し、走査時間 0.3 秒を用いた。APPI リペラー及び APCI コロナを、0.86 kV 及び 0.80 μ A に設定した。更に、脱溶媒和温度 (300)、脱溶媒和気体 (400 L / Hr)、コーン気体 (5 L / Hr) を、APCI 及び APPI モードで一定にした。分離を、Gemini カラム：C18、3.0 mm \times 50 mm、3 μ m (Phenomenex) を用いて行い、流速は 1 mL / min であった。線形傾斜溶離は、100% A (A : 10 mM、 NH_4OAc / 5% MeOH) から出発し、100% B (B : MeOH) で終了した。カラムオープン温度は、40 に設定した。又は、

10

【0140】

LC - MS 分析は、Waters sample manager 2777C、Waters 1525 μ 双対ポンプ、Waters 1500 カラムオープン、Waters ZQ シングル四重極マススペクトロメーター、Waters PDA2996 ダイオードアレー検出器、及び Sedex 85 ELS 検出器より成る LC - MS で実施した。マススペクトロメーターは、正イオン源で操作するエレクトロスプレーイオン源 (ES) を備えていた。マススペクトロメーターは、 $m/z = 100 \sim 700$ 間で走査し、走査時間は 0.3 秒であった。キャピラリー電圧は 3.4 kV、コーン電圧は 30 V にそれぞれ設定した。ダイオードアレー検出器は、200 ~ 400 nm 間で走査した。ELS 検出器の温度は 40 に設定し、圧力は 1.9 バールに設定した。分離のため、線形溶離は、100% A (A : 10 mM、 NH_4OAc / 5% CH_3CN 、又はギ酸 / 5% CH_3CN) で出発し、100% B (B : 5% CH_3CN) で終了する条件を適用した。使用カラムは、Gemini C18、3.0 mm \times 50 mm、3 μ m (Phenomenex) であり、その流速は 1 mL / 分で行った。カラムオープン温度は 40 に設定した。

20

30

【0141】

GC - MS : 化合物の同定は、Agilent Technologies 社製の GC - MS システム (GC 6890、5973N MSD) で実施した。使用カラムは、VF-5 MS、ID 0.25 mm \times 15 m、0.25 μ m (Varian Inc.) であった。線形温度傾斜は、40 (1 分間保持) で出発し、300 (1 分間保持) で終了し、25 / 分の条件を適用した。マススペクトロメーターは、ケミカルイオン化イオン源を備え、反応ガスはメタンであった。マススペクトロメーターは、電子衝撃 (EI) イオン源を備え、電子電圧は、70 eV に設定した。マススペクトロメーターは、 $m/z = 50 \sim 500$ 間で走査し、走査速度は、3.25 スキャン / 秒に設定した。

40

【0142】

分取型クロマトグラフィーは以下の条件で実施した。

Agilent 分取型逆相 HPLC の条件：化合物は、Phenomenex Luna C18 逆相カラム (250 \times 21 mm、10 μ 粒径) を用いて精製した。当業者にとっては当然のことながら、粗試料はメタノール又は DMF、又は広範囲のアセトニトリル / 水の混合物に、希薄から濃厚の濃度範囲において、TFA、メタノール又は DMF を用いるか用いないかで溶解することができる。全ての精製は、画分の収集用に 220 nm の波長を用いた。保持時間 (t_R) = 分。Agilent Gradient 1 (AG1) : 0% アセトニトリル + 0.1% TFA、3 分、傾斜：0 ~ 50% アセトニトリル / 水 + 0.1% TFA、12 分間、保持、50% アセトニトリル / 水、3 分間、50 ~ 100% アセトニトリル / 水 + 0.1% TFA、7

50

分間；流速：40 mL/min。Agilent Gradient 2 (AG2)：5～100%アセトニトリル/水+0.1% TFA、20分；流速：40 mL/分。Agilent Gradient 3 (AG3)：0%アセトニトリル+0.1% TFA、3分、傾斜：0～100%アセトニトリル/水+0.1% TFA、25分；流速：40 mL/分。又は、

分取型クロマトグラフィーは、ダイオードアレー検出器を備えたWaters自動精製HPLCで行った。カラム：XTerra MS C8：19×300 mm、10 μm。傾斜溶離液は、5%アセトニトリル/MilliQ水中での、アセトニトリル/0.1 M 酢酸アンモニウムで行った。流速：20 mL/分。

代わりに、精製は、Shimadzu SPD-10A UV-可視検出器、Waters Symmetry (登録商標) カラム (C18：5 μm、100 mm×19 mm) を備えた半分取型Shimadzu LC-8A HPLCで行った。傾斜溶離液：アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/MilliQ水。流速：10 mL/分。更に、別のカラムも用いた；Atlantis C18：19×100 mm、5 μmカラム。傾斜溶離液：アセトニトリル/0.1 M 酢酸アンモニウム/5%アセトニトリル/MilliQ水。流速：15 mL/min。又は、

分取型HPLCは、Waters Fraction Lynxシステムで操作し、それは、自動画分収集器(Waters 2767)、グラジエントポンプ(Waters 2525)、再生ポンプ(Waters 600)、補填ポンプ(Waters 515)、Watersアクティブスプリッター、カラムスイッチ(Waters CFO)、PDA (Waters 2996)及びWaters ZQマスマススペクトロメーターを組み合わせた、自動サンプラーを有する。カラム；XBridge(登録商標)Prep C8：5 μm、OBD(登録商標)19×100 mm、保護カラム付；XTerra(登録商標)：Prep MS C8、10 μm、19×100 mmカートリッジ。傾斜溶離：100% A (95%：0.1 M 酢酸アンモニウム/MilliQ水+5%アセトニトリル) から、100% B (100%：アセトニトリル) を、LC-分離に適用し、流速：25 mL/minであった。PDAを、210～350 nm間で走査した。ZQマスマススペクトロメーターを、正モードでのESで操作した。キャピラリー電圧3 kVに、そして、コーン電圧を30 Vに設定した。混合トリガリング、UV及びMSシグナルで、収集画分を決定した。

【0143】

HPLC分析は、G1379A マイクロ真空脱気装置¹、G1312A 双対ポンプ²、G1367 ウェルプレート自動サンプラー³、G1316A サーモスタット・カラム・コンパートメント、及びG1315Bダイオードアレー検出器から成るAgilent HP1100システムで行った。ダイオードアレー検出器は、210～300 nm間で走査し、ピーク幅は2 nm及び0.05分で設定した。使用カラムは、X-Terra MS C8：3.0×100 mm：3.5 μm(Waters)で、流速は1.0 mL/分であった。カラムオープン温度は、40℃に設定した。線形傾斜溶離は、100% A (A：10 mM NH₄OAc / 5% CH₃CN) で出発し、100% B (B：CH₃CN) で終了する条件を適用した。

【0144】

正相クロマトグラフィー条件：選択した中間体の精製方法として、フラッシュクロマトグラフィーを採用した。Isco CombiFlash Sq16x装置：装填済みの使い捨てRediSep SiO₂固定相カラム(4、12、40、120グラムサイズ)、傾斜溶離、選択された2つの混合溶媒、5～125 mL/min、UV検出(190～760 nm範囲)又は時間を記録した収集、フローセルパス長：0.1 mm、又はMerck製シリカゲル60(0.040～0.063 mm)を用いた。

【0145】

¹H NMRスペクトルは、特に指示のない限り、Z-グラデーションを有する4核プローブヘッド備えた、400 MHzで操作するBruker DPX400 NMRスペクトロメーターを用い、又は3 mmのフロー注入SEI、Z-グラデーションを有する¹H / D - ¹³C プローブヘッドを備えたBruker av400 NMRスペクトロメーターを用い、BEST 215試料注入用の液体ハンドラーを用いて、指示された重水素化溶媒中400 MHzで測定した。共鳴多重度は、一重項、二重項、三重項、四重項、多重項及び広幅項に対して、それぞれ、s、d、t、q、m及びbrと表示した。

10

20

30

40

50

【 0 1 4 6 】

マイクロ波加熱装置：Creator、Initiatorを備えた、Personal Chemistry Smith Synthesizerユニット（モノモダル、2.45 GHz、300 W max）、又は、Smith Synthesizerシングルモードマイクロ波キャビティーであって、2450 MHzで連続照射する機器を、反応溶液のマイクロ波加熱に使用した。

市販の反応試薬は、更に精製をせずに用いた。

室温は、20～25を意味する。

用語及び略語：混合溶媒組成は、体積パーセント又は体積比で示す。NMRスペクトルは、複雑な場合、診断シグナルのみ報告する。atm：大気圧；Boc：t-ブトキシカルボニル；Cbz：ベンジルオキシカルボニル；DCM：ジクロロメタン；DIPEA：ジイソプロピルエチルアミン；DMF：N,N-ジメチルホルムアミド；DMSO：ジメチルスルホキシド；Et₂O：ジエチルエーテル；EtOAc：酢酸エチル；h：時間；HPLC：高速液体クロマトグラフィー；min.：分；NMR：核磁気共鳴；psi：平方インチ当たりのポンド；TFA：トリフルオロ酢酸；THF：テトラヒドロフラン；ACN：アセトニトリル。

10

【 0 1 4 7 】

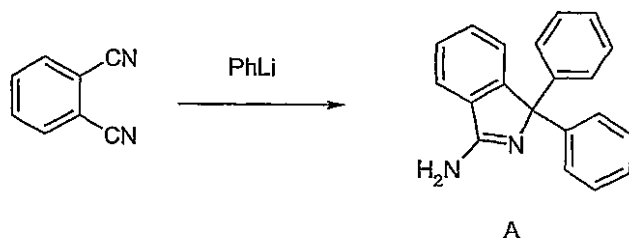
化合物の命名は、ACD/Name、version 8.08, or version 9.0 software from Advanced Chemistry Development, Inc. (ACD/Labs), Toronto ON, Canada, www.acdlabs.com, 2004 and 2005; Beilstein AutoNom version 4.01, MDL Information Systems GmbH, Frankfurt Germany、又はChemDraw Ultra version 9.0, software from CambridgeSoft Corporation, Cambridge, MA, USA, www.cambridgesoft.com.を用いて行った。

20

【 0 1 4 8 】

【 化 7 】

スキーム 1



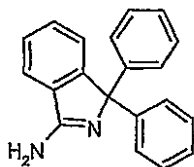
30

【 0 1 4 9 】

〔 実施例 1 〕

3,3-ジフェニル-3H-インドール-1-イルアミン（スキーム 1、A）

【 化 8 】



40

- 78 に冷却した1,2-ジシアノベンゼン（200 mg、1.56 mmol）のテトラヒドロフラン（10 mL）溶液に、1.8 Mのフェニルリチウムのジ-n-ブチルエーテル（1.73 mL、3.12 mmol）溶液を加えた。30分後、反応溶液を室温まで温め、水（1.5 mL）を加えてクエンチし、溶媒を減圧下で除去した。褐色の固体を、逆相HPLCにより、C18カラム上で移動相としてアセトニトリル/水を用い、下記の傾斜溶離で精製した：

【表 1】

時間	水 (%)	アセトニトリル (%)
0	80	20
4	78	22
15.5	30	70
16.5	10	90
17	80	20
19	80	20

10

【0150】

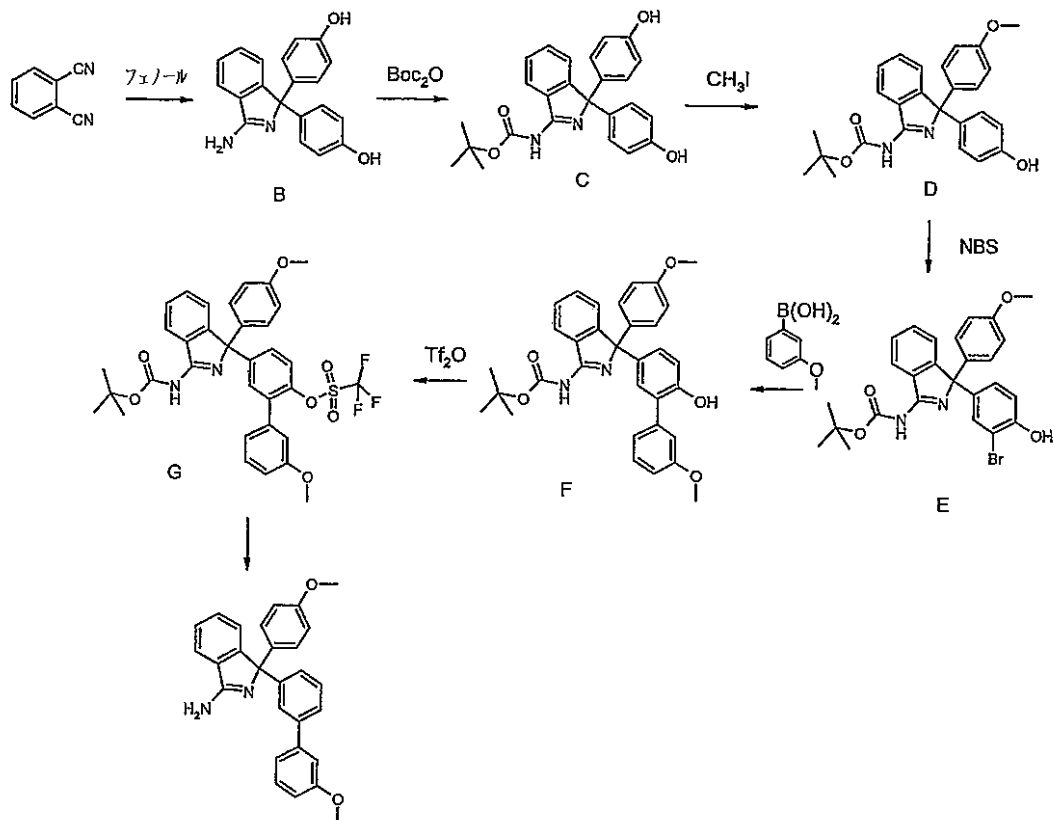
第2の精製は、分取型SFCを用いることが必要であり、Bergerピリジルカラムを用い、傾斜溶離として10～35% MeOH・CO₂、8分間(RT=5.36分)の条件、標題化合物を白色固体(37mg、8%)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.64 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 7.41 (dt, J = 8.8, 4.9 Hz, 2H), 7.30 - 7.14 (m, 10H); MS (TOF ES+) m/z : 285 [M+1]⁺; t_R = 6.65 min。正確な質量: 計算値: 285.1392、測定値: 285.1315。

20

【化 9】

スキーム 2



30

40

【0151】

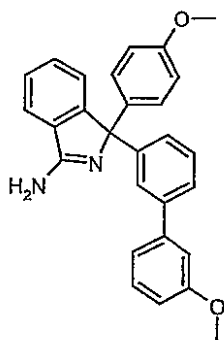
〔実施例 2〕

3 - (3'-メトキシ-ピフェニル-3-イル) - 3 - (4-メトキシ-フェニル) - 3

50

H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩 (スキーム 2、H)

【化 10】



10

トリフルオロ - メタンスルホン酸 5 - [3 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - 3 ' - メトキシ - ビフェニル - 2 - イルエステル (スキーム 2、G) (50 mg、0.075 mmol) に、リン酸カリウム (32 mg、0.15 mmol)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (16 mg、0.022 mmol) 及び 1, 2 - ジメトキシエタン : 水 ; エタノール (7 : 3 : 2、2.0 mL) を加えた。反応溶液を、マイクロ波を用いて 125 °C で 15 分間加熱し、更に、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (16 mg、0.022 mmol) を加え、反応溶液を 125 °C で 15 分間再加熱した。溶媒を減圧下で除去し、粗製物をアセニトリル / 水 / トリフルオロ酢酸 (75 : 25 : 0.1、1.0 mL) に溶解し、不溶物質を濾過して除去し、濾液を、R P - H P L C A G 1 ($t_R = 21.2$ 分) を用いて精製した。精製画分を合わせ、凍結乾燥し、標題の化合物 (9.0 mg) を得た。

20

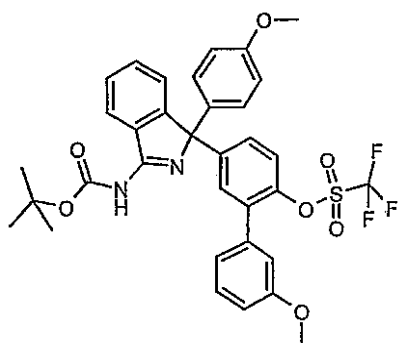
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 / TFA- d) : 8.33 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.22 - 7.13 (m, 4H), 7.76 - 7.64 (m, 2H), 7.59 - 7.47 (m, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H); MS (ES+) m/z : 421 [$M + 1$]⁺; $t_R = 2.08$ min.

30

【 0152】

トリフルオロ - メタンスルホン酸 5 - [3 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - 3 ' - メトキシ - ビフェニル - 2 - イルエステル (スキーム 2、G)

【化 11】



40

[3 - (6 - ヒドロキシ - 3 ' - メトキシ - ビフェニル - 3 - イル) - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イル] - カルバミド酸 t e r t - ブチルエステル (スキーム 2、F) (196 mg、0.365 mmol) の氷冷したジクロロメタン溶液に、ピリジン (60.0 μ L、0.730 mmol) を加え、次いでトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (93 μ L、0.438 mmol) を加えた。30 分間撹拌した後、反応溶液から減圧下で溶媒を除去し、そして未精製の混合物を、シリカ (20 g)

50

上、5%アセトン/ジクロロメタンを用いて溶離し、標題の化合物を白色固体(226 mg、93%)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 7.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.58 - 7.36 (m, 5H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.02 - 6.84 (m, 5H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (m, 3H), 1.49 (m, 9H); MS (APCI+) m/z : 669 [M+1]⁺; $t_R = 2.94$ min。

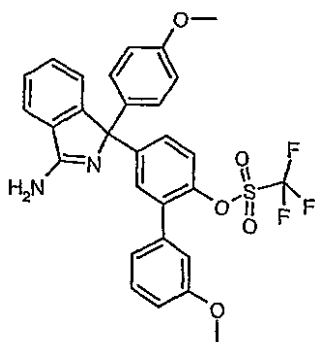
【0153】

〔実施例3〕

トリフルオロ-メタンスルホン酸5-[3-アミノ-1-(4-メトキシ-フェニル)-1H-イソインドール-1-イル]-3'-メトキシ-ビフェニル-2-イルエステル・トリフルオロ酢酸塩

10

【化12】



20

トリフルオロ-メタンスルホン酸5-[3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-(4-メトキシ-フェニル)-1H-イソインドール-1-イル]-3'-メトキシ-ビフェニル-2-イルエステル(スキーム2、G)(22.5 mg、33.6 μmol)に、トリフルオロ酢酸のジクロロメタン(10%、1~2 mL)溶液を加え、反応溶液を60分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られたゴム状物質を高真空下に50℃で終夜放置し、標題化合物をワックス状固体(22.9 mg)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 8.30 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.88 (q, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 3H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 7.05 - 6.96 (m, 5H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); MS (APCI+) m/z : 569 [M+1]⁺; $t_R = 2.64$ min。

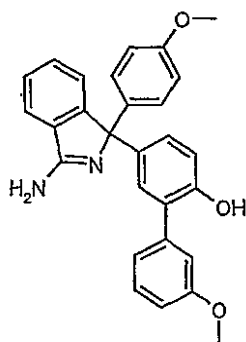
30

【0154】

〔実施例4〕

5-[3-アミノ-1-(4-メトキシ-フェニル)-1H-イソインドール-1-イル]-3'-メトキシ-ビフェニル-2-オール・トリフルオロ酢酸塩

【化13】



40

[3-(6-ヒドロキシ-3'-メトキシ-ビフェニル-3-イル)-3-(4-メト

50

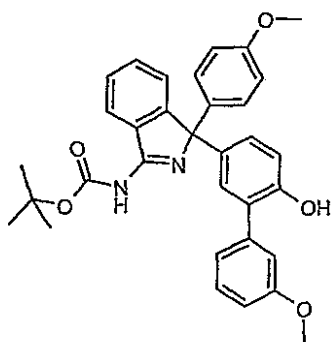
キシ - フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イル] - カルバミド酸 *tert* - ブチル エステル (スキーム 2、F) (10.0 mg、18.6 μ mol) に、トリフルオロ酢酸 のジクロロメタン (10%、1~2 mL) 溶液を加え、反応溶液を60分間攪拌した。溶 媒を減圧下で除去し、得られたゴム状物質を高真空下に50 で終夜放置し、標題化合物 をワックス状固体 (10.4 mg) として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 8.26 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H) , 7.85 - 7.67 (m, 3 H) , 7.32 - 7.18 (m, 4 H) , 7.03 - 6.85 (m, 8 H) , 3.74 (d, $J = 2.7$ Hz, 6 H) ; MS (APCI+) m/z : 437 [M+1]⁺ ; $t_R = 2.14$ min。

【0155】

[3 - (6 - ヒドロキシ - 3' - メトキシ - ビフェニル - 3 - イル) - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イル] - カルバミド酸 *tert* - ブチル エステル (スキーム 2、F)

【化14】



[3 - (3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イル] - カルバミド酸 *tert* - ブチル エステル (スキーム 2、E) (364 mg、0.72 mmol) に、リン酸カリウム (303 mg、1.43 mmol)、3 - メトキシフェニルボロン酸 (163 mg、1.07 mmol)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (50 mg、0.072 mmol) 及び 1、2 - ジメトキシエタン : 水 : エタノール (7 : 3 : 2、20 mL) を加えた。反応溶液を温浴に置き、還流下で加熱した。10分後、更に、3 - メトキシフェニルボロン酸 (60 mg) 及びジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (25 mg) を加え、反応溶液を30分間還流した。酢酸エチルを加え、塩を濾過で分離し、濾液の溶媒を減圧下で除去した。混合物を、3回 ; 1回目 : シリカ (20 g)、5% アセトン / ジクロロメタンを用い、2回目 : シリカ (20 g)、ジクロロメタン、次いで5% アセトン / ジクロロメタンで溶離、3回目 : シリカ (40 g)、ヘキサン ~ 50% 酢酸エチル / ヘキサンの傾斜溶離を用いて精製した。生成物から減圧下で溶媒を除去し、標題の化合物を高真空下で終夜放置し、白色固体 (208 mg、54%) を得た。

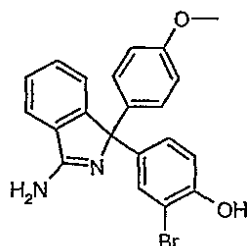
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 / TFA- d) : 8.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H) , 7.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H) , 7.78 - 7.69 (m, 2 H) , 7.34 - 7.29 (m, 4 H) , 7.10 - 7.02 (m, 3 H) , 6.95 - 6.86 (m, 4 H) , 3.76 (d, $J = 2.1$ Hz, 6 H) , 1.62 (s, 9 H) ; MS (APCI+) m/z : 537 [M+1]⁺ ; $t_R = 2.50$ min。

【0156】

【実施例 5】

4 - [3 - アミノ - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - 2 - ブロモ - フェノール・トリフルオロ酢酸塩

【化 15】



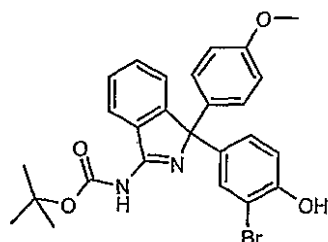
[3 - (3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イル] - カルバミド酸 *tert* - ブチルエステル (スキーム 2、E) (9.5 mg、18.6 μmol) に、トリフルオロ酢酸のジクロロメタン (10%、1 ~ 2 mL) 溶液を加え、そして反応溶液を 30 分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られたゴム状物質を高真空下に 50 で終夜放置し、標題の化合物をワックス状固体 (10.3 mg) として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO - d_6) : 8.26 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1 H), 7.83 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1 H), 7.76 - 7.68 (m, 2 H), 7.30 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H), 7.16 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2 H), 7.04 (dd, $J = 8.5, 2.3 \text{ Hz}$, 1 H), 6.97 - 6.93 (m, 3 H), 3.75 (s, 3 H); MS (APCI+) m/z : 409 [$M + 1$]⁺; $t_R = 1.95 \text{ min}$.

【 0157】

[3 - (3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イル] - カルバミド酸 *tert* - ブチル エステル (スキーム 2、E)

【化 16】



氷冷した [3 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イル] - カルバミド酸 *tert* - ブチルエステル (スキーム 2、D) (663 mg、1.540 mmol) の無水クロロホルム溶液に、N - プロモスクシンイミド (274 mg、1.540 mmol) を 30 分間に亘って滴下しながら加え、反応溶液を 25 分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、混合物を、80 g のシリカ上、5% アセトン / ジクロロメタン溶液で溶離するクロマトグラフィーで精製した。合わせた精製留分から減圧下で溶媒を除去し、高真空化に放置して、標題の化合物を褐色固体 (390 mg、50%) として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO - d_6 / TFA - d) : 8.63 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1 H), 7.88 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1 H), 7.75 - 7.70 (m, 2 H), 7.48 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H), 7.29 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 2 H), 7.07 (dd, $J = 8.6, 2.3 \text{ Hz}$, 1 H), 6.94 (dd, $J = 8.8, 2.4 \text{ Hz}$, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 1.62 (s, 9 H); MS (APCI+) m/z : 509 [$M + 1$]⁺; $t_R = 2.27 \text{ min}$.

【 0158】

[3 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イル] - カルバミド酸 *tert* - ブチルエステル (スキーム # 2、D)

10

20

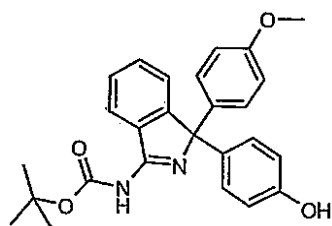
30

40

50

：

【化 1 7】



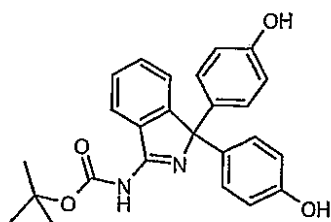
〔 3、3 - ビス - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イル]
- カルバミド酸 *tert* - ブチルエステル (スキーム 2、C) (5 . 0 g、12 . 0 mmol) 及び炭酸セシウム (3 . 9 mL、12 . 0 mmol) の N、N - ジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液に、ヨードメタン (0 . 7 mL、11 . 4 mmol) の N、N - ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液を加え、そして混合物を常温で 18 時間撹拌した。N、N - ジメチルホルムアミドを減圧下で除去し、コハク色のシロップを得た。これに酢酸エチル (250 mL) を加え、混合物を 0 . 5 時間強力に撹拌した。不溶物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、褐色の固体を得た。粗製の化合物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ ; ジクロロメタン : 酢酸エチル = 90 : 10) で精製し、標題の化合物を白色固体 (2 . 11 g、34 %) として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO - d_6) : 7 . 83 (d, J = 7 . 5 Hz, 1 H), 7 . 64 (t, J = 7 . 3 Hz, 1 H), 7 . 55 - 7 . 49 (m, 2 H), 7 . 16 (d, J = 8 . 8 Hz, 2 H), 7 . 04 (d, J = 8 . 6 Hz, 2 H), 6 . 89 (d, J = 8 . 8 Hz, 2 H), 6 . 71 (d, J = 8 . 7 Hz, 2 H), 3 . 71 (d, J = 8 . 3 Hz, 3 H), 1 . 46 (s, 9 H); MS (APCI +) m/z : 430 [$M + 1$]⁺; t_R = 2 . 20 min。

【 0 1 5 9 】

〔 3、3 - ビス - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イル] - カルバミド酸 *tert* - ブチルエステル (スキーム 2、C) :

【化 1 8】



4,4' - (3 - アミノ - イソインドール - 1,1 - ジイル) - ビス - フェノール (スキーム 2、B、実施例 6) (5 . 0 g、15 . 8 mmol) 及びトリエチルアミン (6 . 6 mL、47 . 4 mmol) の N、N - ジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液に、二炭酸ジ - *tert* - ブチル (3 . 8 g、17 . 4 mmol) を加え、そして混合物を常温で 18 時間撹拌した。N、N - ジメチルホルムアミドを減圧下で除去し、オレンジ色のシロップを得た。これにジクロロメタン (200 mL) を加え、得られた沈殿物を濾過し、標題化合物を淡いピンク色の固体 (6 . 1 g、92 %) として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO - d_6 / TFA - d) : 8 . 59 (d, J = 7 . 8 Hz, 1 H), 7 . 86 (t, J = 7 . 2 Hz, 1 H), 7 . 68 (m, 2 H), 7 . 14 (d, J = 8 . 7 Hz, 4 H), 6 . 75 (d, J = 8 . 7 Hz, 4 H), 1 . 61 (s, 9 H); MS (APCI +) m/z : 417 [$M + 1$]⁺; t_R = 1 . 48 min。

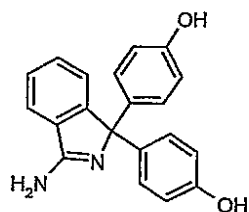
【 0 1 6 0 】

〔 実施例 6 〕

4,4' - (3 - アミノ - イソインドール - 1,1 - ジイル) - ビス - フェノール (スキ

ー△#2、B)

【化19】



フェノール (294 g、3.10 moles) 及び 1,2-ジシアノベンゼン (20 g、0.16 moles) の混合物を、還流下で 185 に加熱した。反応溶液を室温に冷却し、そしてエーテル：ヘキサン = 2：1 (1.5 L) で希釈した。得られた沈殿物を 1 時間攪拌し、濾過した。単離したフィルターケーキをジクロロメタン (0.6 L) で粉碎し、0.5 時間攪拌し、そして濾過した。粗製の化合物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ；ジクロロメタン：アセトン：メタノール = 65：30：5 + 0.1% NH₄OH、8 L；ジクロロメタン：メタノール = 50：50 + 0.1% NH₄OH、4 L；メタノール + 0.1% NH₄OH、1 L) を用いて精製し、標題の化合物を淡黄色の固体 (9 g、20%) として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆/TFA-d) : 8.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 4H); MS (ES+) m/z : 317 [M+1]⁺; t_R = 1.24 min。

【0161】

〔実施例 7～9〕

以下の化合物を、上記のルートを用いて製造した：

10

20

【表 2】

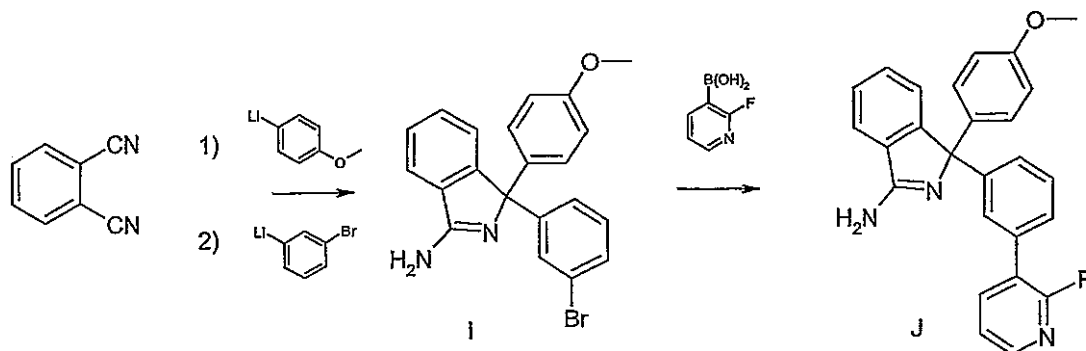
表 1

実施例	化合物名	構造	NMR	m/z M+1 (イオン化)	LC t _R (min)
7	4-[3-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-イソインドール-1-イル]-2-ピリジン-3-イルフェノールトリフルオロ酢酸塩		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.72 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.27 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.86 - 7.80 (m, 2 H), 7.73 - 7.68 (m, 1 H), 7.53 - 7.49 (m, 1 H), 7.21 - 7.10 (m, 3 H), 7.01 - 6.92 (m, 4 H), 3.74 (s, 3 H).	408 (APCI+)	1.60
8	4-[3-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-イソインドール-1-イル]-2-ピリミジン-5-イルフェノールトリフルオロ酢酸塩		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.11 (s, 1 H), 8.92 (s, 2 H), 8.26 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 7.73 - 7.66 (m, 1 H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.19 - 7.14 (m, 2 H), 7.03 - 6.99 (m, 2 H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.75 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H).	409 (APCI+)	1.82
9	3-(4-メトキシフェニル)-3-(3-ピリジン-3-イルフェニル)-3H-イソインドール-1-イルアミン・トリフルオロ酢酸塩		¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.85 (s, 1H), 8.60 (s, 1 H), 8.29 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.85 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.76 - 7.71 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.56 - 7.50 (m, 2 H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H).	392 (ES+)	1.51

【 0 1 6 2 】

【 化 2 0 】

スキーム 3

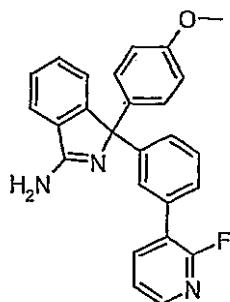


【 0 1 6 3 】

【 実施例 1 0 】

3-[3-(2-フルオロピリジン-3-イル)-フェニル]-3-(4-メトキシフェニル)-3H-イソインドール-1-イルアミン・トリフルオロ酢酸塩（スキーム3、J）

【化 2 1】



10

3 - (3 - ブロモ - フェニル) - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン (スキーム 3、I、実施例 1 1) (5 0 m g、0 . 1 3 m m o l) に、リン酸カリウム (8 1 m g、0 . 3 8 m m o l)、2 - フルオロピリジル - 3 - ボロン酸 (2 7 m g、0 . 1 9 m m o l)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (9 m g、0 . 0 1 3 m m o l) 及び 1 , 2 - ジメトキシエタン : 水 : エタノール (7 : 3 : 2、2 . 0 m L) を加えた。反応溶液を、マイクロ波反応器中 1 0 0 で 1 5 分間加熱した。反応溶液を濾過し、濾液から溶媒を減圧下で除去した。得られた残留物を、アクリロニトリル / 水 / トリフルオロ酢酸 (7 5 : 2 5 : 0 . 1、2 . 0 m L) に溶解し、R P - H P L C A G 2 ($t_R = 1 5 . 2$ 分) を用いて精製した。合わせた精製画分を凍結乾燥し、標題化合物 (4 0 . 5 m g、6 1 %) を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (5 0 0 M H z , D M S O) : 8 . 2 9 (d , $J = 7 . 8$ H z , 1 H) , 8 . 2 5 (d , $J = 4 . 6$ H z , 1 H) , 8 . 0 8 - 8 . 0 4 (m , 1 H) , 7 . 8 4 (d , $J = 4 . 0$ H z , 2 H) , 7 . 7 5 - 7 . 7 1 (m , 1 H) , 7 . 6 4 (d , $J = 7 . 6$ H z , 1 H) , 7 . 5 5 (t , $J = 7 . 8$ H z , 2 H) , 7 . 5 1 (s , 1 H) , 7 . 4 8 - 7 . 4 5 (m , 2 H) , 7 . 3 8 (d , $J = 8 . 0$ H z , 1 H) , 7 . 1 7 (d , $J = 8 . 9$ H z , 1 H) , 6 . 9 6 (d , $J = 8 . 9$ H z , 1 H) , 3 . 7 5 (s , 3 H) ; M S (E S +) m/z : 5 3 7 [$M + 1$] $^+$; $t_R = 2 . 5 0$ m i n .

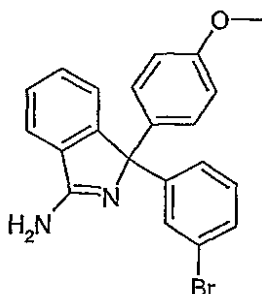
【 0 1 6 4 】

〔 実施例 1 1 〕

3 - (3 - ブロモ - フェニル) - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン (スキーム 3、I)

30

【化 2 2】



40

- 7 8 に冷却した 4 - ブロモアニソール (4 8 9 μ L、3 . 9 0 m m o l) のテトラヒドロフラン (2 0 m L) 溶液に、1 . 6 M の n - ブチルリチウムのヘキサン溶液 (2 . 4 4 m L、3 . 9 0 m m o l) を加え、そして溶液を 1 0 分間撹拌した。これを、1 , 2 - ジシアノベンゼン (5 0 0 m g、3 . 9 0 m m o l) のテトラヒドロフラン (2 0 m L) 溶液に - 7 8 で挿入した。丸底分離フラスコに、1 , 3 - ジプロモベンゼン (4 7 1 μ L、3 . 9 0 m m o l) 及びテトラヒドロフラン (2 0 m L) を加え、溶液を - 7 8 浴で冷却した。これに、1 . 6 M の n - ブチルリチウムのヘキサン (2 . 4 4 m L、3 . 9 0 m m o l) 溶液を加えた。このアニオンを、1 , 2 - ジシアノベンゼン反応溶液にカニューレを通じて導入し、そして混合物を - 7 8 で 2 時間撹拌した。この反応溶液を

50

、飽和の塩化アンモニウム溶液に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和の塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去し、コハク色の油状物質を得た。コハク色の油状物質を、シリカゲル(40 g)上、ジクロロメタン/メタノール(9:1)を用いて溶離し、合わせた精製画分から溶媒を減圧下で除去し、標題化合物を褐色の固体(170 mg、11%)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 /TFA- d) : 8.33 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.89 - 7.71 (m, 3H), 7.60 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H); MS (ES+) m/z : 393 $[M+1]^+$; $t_R = 1.89$ min。

10

【0165】

〔実施例12～25〕

以下の化合物を上記に記載したルートを用いて製造した：

【表 3】

表 2

実施例	化合物	構造	NMR	m/z M+1 (イオン化)	LC t _R (min)
12	3-(4-メトキシフェニル)-3-[3-(5-メトキシピリジン-3-イル)-フェニル]-3H-イソインドール-1-イルアミン トリフルオロ酢酸塩		¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.83-8.78 (m, 1 H), 8.74-8.68 (m, 1 H), 8.38-8.33 (m, 2 H), 7.97-7.84 (m, 3 H), 7.77-7.72 (m, 2 H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.96 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 4.07 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H).	422 (ES+)	1.72
13	3-(4-メトキシフェニル)-3-(3-ピリミジン-5-イル-フェニル)-3H-イソインドール-1-イルアミン トリフルオロ酢酸塩		¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.21 (s, 1 H), 9.11 (s, 2 H), 8.33 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.88-7.82 (m, 2 H), 7.73 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 3.76 (s, 3 H).	393 (ES+)	1.66
14	メタンスルホン酸 3'-[3-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-イソインドール-1-イル]-5-メトキシビフェニル-3-イル エステル トリフルオロ酢酸塩		¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.34 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.93-7.84 (m, 2 H), 7.75-7.71 (m, 2 H), 7.67-7.62 (m, 1 H), 7.59-7.51 (m, 3 H), 7.44-7.30 (m, 2 H), 7.20-7.15 (m, 2 H), 6.98-6.96 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H).	515 (ES+)	2.11
15	3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-3-(3-(2-フルオロピリジン-3-イル)フェニル)-3H-イソインドール-1-イルアミン トリフルオロ酢酸塩		¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.67 (s, 1 H), 10.01 (s, 1 H), 9.45 (s, 1 H), 8.28 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 8.26-8.24 (m, 1 H), 8.07 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.88-7.82 (m, 2 H), 7.73 (t, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.47 (t, J = 6.1 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.91-6.87 (m, 1 H), 6.73-6.68 (m, 2 H), 4.27-4.20 (m, 4 H).	438 (ES+)	1.90

10

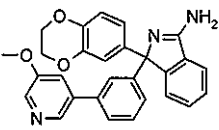
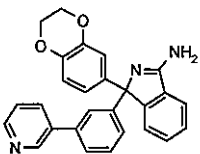
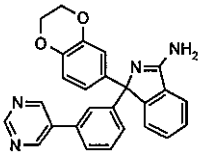
20

30

40

【表 4】

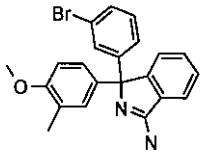
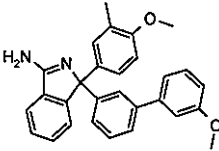
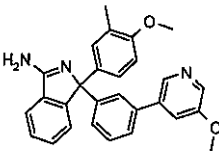
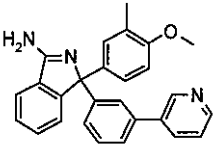
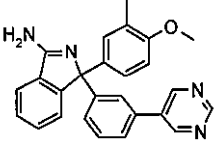
表 2 (続き)

16	3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-3-(3-(5-メトキシピリジン-3-イル)フェニル)-3H-インドール-1-アミン トリフルオロ酢酸塩		¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.66 (s, 1 H), 10.01 (s, 1 H), 9.47 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.32 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.85 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.62-7.60 (m, 1 H), 7.59-7.57 (m, 1 H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.71-6.67 (m, 2 H), 4.25-4.19 (m, 4 H), 3.90 (s, 3 H).	450 (ES+)	1.77	10
17	3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-3-(3-(ピリジン-3-イル)フェニル)-3H-インドール-1-アミン トリフルオロ酢酸塩		¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.67 (s, 1 H), 10.00 (s, 1 H), 9.46 (s, 1 H), 8.86-8.84 (m, 1 H), 8.60 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.29 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.85 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.76-7.72 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.57-7.50 (m, 2 H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.90-6.87 (m, 1 H), 6.72-6.68 (m, 2 H), 4.25-4.19 (m, 4 H).	420 (ES+)	1.58	20
18	3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-3-(3-(ピリミジン-5-イル)フェニル)-3H-インドール-1-アミン トリフルオロ酢酸塩		¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.68 (s, 1 H), 10.02 (s, 1 H), 9.48 (s, 1 H), 9.20 (s, 1 H), 9.08 (s, 2 H), 8.29 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.87-7.80 (m, 2 H), 7.73 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.71-7.69 (m, 1 H), 7.58 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.90-6.86 (m, 1 H), 6.70-6.67 (m, 2 H), 4.25-4.18 (m, 4 H).	421 (ES+)	1.71	30

40

【表 5】

表 2 (続き)

19	3-(3-ブロモフェニル)-3-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)-3H-イソインドール-1-イルアミントリフルオロ酢酸塩		¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.32 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.87 - 7.81 (m, 2 H), 7.75 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.16 (m, 2 H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H).	407 (APCI+)	2.22
20	3-(3'-メトキシ-ビフェニル-3-イル)-3-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)-3H-イソインドール-1-イルアミントリフルオロ酢酸塩		¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.32 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.85 (m, 2 H), 7.77 - 7.63 (m, 2 H), 7.54 - 7.45 (m, 2 H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7.05 (m, 2 H), 6.96 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H).	435 (ES+)	2.46
21	3-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)-3-[3-(5-メトキシピリジン-3-イル)-フェニル]-3H-イソインドール-1-イルアミントリフルオロ酢酸塩		¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.80 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.38 - 8.33 (m, 2 H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.91 - 7.84 (m, 2 H), 7.77 - 7.72 (m, 2 H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.09 (m, 2 H), 6.96 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 4.06 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H).	436 (ES+)	1.80
22	3-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)-3-(3-ピリジン-3-イルフェニル)-3H-イソインドール-1-イルアミントリフルオロ酢酸塩		¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.20 (s, 1 H), 8.95 (m, 1 H), 8.32 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 8.15 (m, 1 H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.91 - 7.84 (m, 2 H), 7.77 - 7.72 (m, 2 H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.02 (m, 2 H), 6.96 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H).	406 (ES+)	1.61
23	3-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)-3-(3-ピリミジン-5-イルフェニル)-3H-イソインドール-1-イルアミントリフルオロ酢酸塩		¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.21 (s, 1 H), 9.10 (s, 2 H), 8.35 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.88 - 7.82 (m, 2 H), 7.78 - 7.73 (m, 2 H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.18 (m, 2 H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H).	407 (ES+)	2.04

10

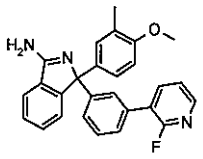
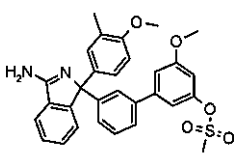
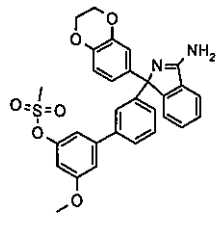
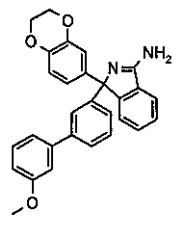
20

30

40

【表 6】

表 2 (続き)

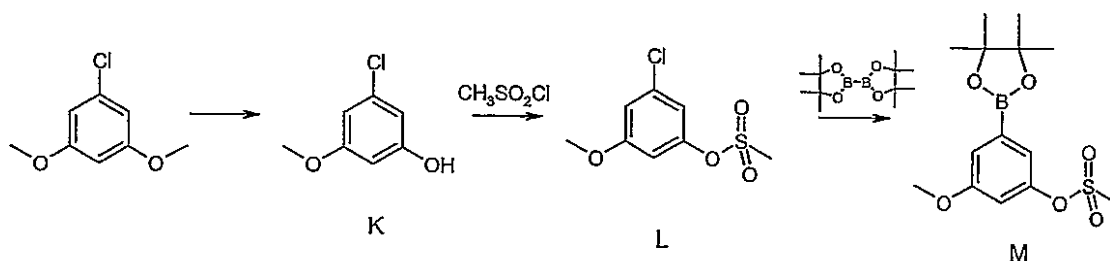
24	3-[3-(2-フルオロ-ピリジン-3-イル)-フェニル]-3-(4-メトキシ-3-メチル-フェニル)-3H-イソインドール-1-イルアミン トリフルオロ酢酸塩		$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 8.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.27 (m, 1 H), 7.84 (m, 2 H), 7.75 (m, 1 H), 7.65 (m, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 7.58 - 7.51 (m, 2 H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.05 (m, 2 H), 6.96 (d, $J = 9.5$ Hz, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H).	424 (ES+)	2.20
25	メタンスルホン酸 3'-[3-アミノ-1-(4-メトキシ-3-メチル-フェニル)-1H-イソインドール-1-イル]-5-メトキシ-ビフェニル-3-イル エステル トリフルオロ酢酸塩		$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 8.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.93 - 7.84 (m, 2 H), 7.75 - 7.71 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J = 2\text{H}$, 8.0 Hz, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.05 (m, 2 H), 6.96 (s, 1 H), 6.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H).	529 (ES+)	2.15
26	5'-(3-アミノ-1-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシン-6-イル)-1H-イソインドール-1-イル)-5-メトキシビフェニル-3-イル メタンスルホン酸 トリフルオロ酢酸塩		$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 11.61 (s, 1 H), 9.99 (s, 1 H), 9.44 (s, 1 H), 8.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.85 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.76 - 7.69 (m, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.51 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.14 (d, $J = 15.3$ Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.88 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 6.71 - 6.67 (m, 2 H), 4.25 - 4.21 (m, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H).	543 (ES+)	2.15
27	3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシン-6-イル)-3-(3'-メトキシビフェニル-3-イル)-3H-イソインドール-1-イルアミン トリフルオロ酢酸塩		$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 11.63 (s, 1 H), 9.98 (s, 1 H), 9.43 (s, 1 H), 8.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.93 - 7.82 (m, 2 H), 7.73 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.49 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.38 (t, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.90 - 6.87 (m, 1 H), 6.73 - 6.68 (m, 2 H), 4.22 (s, 4 H), 3.80 (s, 3 H).	449 (ES+)	2.20

【0169】

実施例 14 に必要なボロン酸エステルを、スキーム 4 で概説するように製造した：

【化 2 3】

スキーム 4

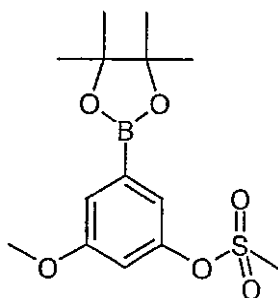


10

【0170】

メタンスルホン酸 3 - メトキシ - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニルエステル (スキーム 4 , M)

【化 2 4】



20

丸底フラスコ内のトリシクロヘキシルホスフィン (1 . 7 8 g , 6 . 3 4 mmol) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (1 . 9 3 g , 2 . 1 1 mmol) に、窒素雰囲気下で、1 , 2 - ジメトキシエタン (5 0 mL) を加え、反応溶液を 1 0 分間撹拌した。これにメタンスルホン酸 3 - クロロ - 5 - メトキシ - フェニルエステル (スキーム # 4 , L) (5 . 0 0 g , 2 1 . 1 3 mmol) 、 4 , 4 , 4 ' , 4 ' , 5 , 5 , 5 ' , 5 ' - オクタメチル - 2 , 2 ' - ビ - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (8 . 0 5 g , 3 1 . 6 9 mmol) 及び酢酸カリウム (4 . 1 5 g , 4 2 . 2 5 mmol) を加え、そして得られた混合物を還流下で 5 時間加熱した。冷却後、混合物を Celite を通して濾過し、溶媒を減圧下で除去し、褐色のゴム状物質を得た。混合物を、クロマトグラフィーを用い、最初に、シリカ (3 0 0 g) 上ヘキサン / ジクロロメタン = 0 ~ 1 0 0 % で溶離し、最後にアセトンで洗浄し、次いでシリカ (4 0 g) 上酢酸エチル / ヘキサン = 5 0 % で溶離し、標題の化合物を半精製のゴム状物質 (1 . 0 2 g) として得、それを Suzuki

30

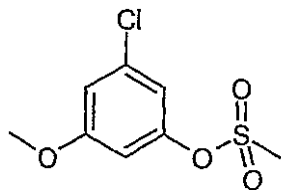
MS (ES +) m / z : 3 2 9 [M + 1] ⁺ ; t_R = 2 . 3 5 min .

【0171】

メタンスルホン酸 3 - クロロ - 5 - メトキシ - フェニルエステル (スキーム # 4 , L)

【化 2 5】

40



3 - クロロ - 5 - メトキシ - フェノール (スキーム 4 , K) (1 6 . 6 2 g , 1 0 4 . 8 0 mmol) 及びピリジン (1 2 . 8 mL , 1 5 7 . 2 0 mmol) のジクロロメタン (1 5 0 mL) 溶液に、0 でメタンスルホン酸クロリド (8 . 9 mL , 1 1 5 . 2 8 mmol) を加えた。反応溶液を室温まで温め、2 4 時間撹拌した。ジクロロメタンを減圧

50

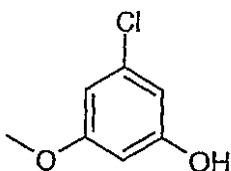
下で除去し、粗製物を酢酸エチル及び 1 N の塩酸の間で分配した。有機層を 1 N の塩酸 (4 ×)、飽和の塩化ナトリウム水溶液 (1 ×)、飽和の炭酸カリウム水溶液 (3 ×)、飽和の塩化ナトリウム水溶液 (1 ×) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。未精製の固体を終夜、ジクロロメタン (50 mL) から結晶化させ、結晶を濾過し、ジクロロメタンで洗浄し、高真空下に置いて標題化合物 (9.35 g、38%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 7.09 (t, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.05 (t, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 6.93 (t, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.42 (s, 3 H); MS (APCI+) m/z : 237 [$M + 1$]⁺; $t_R = 2.28$ min。

【 0172 】

3 - クロロ - 5 - メトキシ - フェノール (スキーム 4、K)

【 化 26 】



ナトリウムメタンチオラート (12.32 g、173.80 mmol) に 1 - メチル - 2 - ピロリジン (75 mL) を加え、次いで 1 - クロロ - 3, 5 - ジメトキシ - ベンゼン (20.00 g、115.87 mmol) を加え、そして反応溶液を 140 °C の浴で 2.5 時間加熱し、次いで室温で終夜撹拌した。1 - メチル - 2 - ピロリジンを減圧下で除去し、物質を酢酸エチル / 水 / 1 N の塩酸の間で分配した。有機層を 1 N の塩酸で 2 回、飽和の塩化ナトリウム水溶液で 1 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去し、黄色を帯びた固体を得た。固体を、シリカゲルプラグ (400 mL) 上ジクロロメタンで溶離するクロマトグラフィーで精製した。合わせた精製画分から溶媒を除去し、標題の化合物を黄色の固体 (16.62 g、90%) として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 6.43 (t, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 6.40 (t, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 6.28 (t, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H); MS (APCI+) m/z : 159 [$M + 1$]⁺; $t_R = 2.04$ min。

【 0173 】

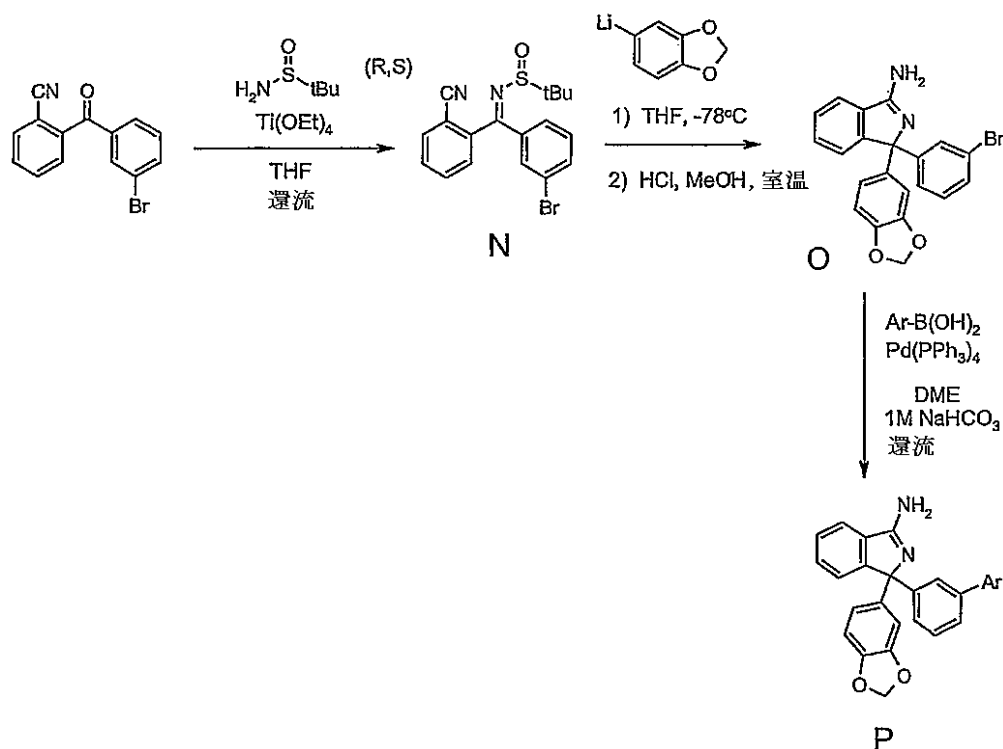
10

20

30

【化 2 7】

スキーム 5



10

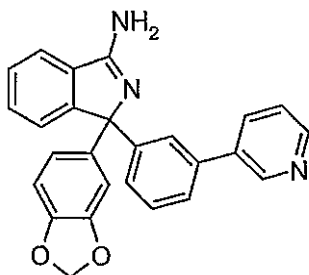
20

【 0 1 7 4】

〔 実施例 2 8 〕

3 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - 3 - (3 - ピリジン - 3 - イル) - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩 (スキーム 5、P)

【化 2 8】



30

40

3 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - 3 - (3 - プロモフェニル) - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン (0 . 0 6 0 g、0 . 1 4 7 m m o l) (スキーム # 5、O、実施例 2 9)、及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1 0 m g) を、エチレングリコールジメチルエーテル (1 . 4 m L) 中に混合した。ピリジン - 3 - ボロン酸 (0 . 0 2 5 g、0 . 2 0 3 m m o l) 及び 1 M の重炭酸ナトリウム溶液 (1 . 0 m L) をそれぞれ加えた。混合物を 1 時間還流し、常温に冷却し、そして濾過した。濾液を水及び酢酸エチル間で分配した。有機部分を (水、ブライン) で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、蒸発させた。粗製物を、クロマトグラフィーを用い、シリカゲルフラッシュカラム上で、メタノール / ジクロロメタン = 1 0 % 中 2 M アンモニア溶液で溶離し、次いで半精製した物質をアセトニトリル / 水中に溶解し、そして R P - H P L C : A G 2 ($t_R = 10.7 \text{ min}$) で精製した。合わせた精製画分を凍結乾燥し、標題化合物 (0 . 0 6 6 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (5 0 0 M H z , D M S O - d_6) : 11 . 7 1 (s , 1 H) , 10 . 0 2 (

50

s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.61 - 8.60 (m, 1H), 8.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.74 - 6.72 (m, 1H), 6.03 (s, 2H); MS (APCI+) m/z: 406 [M+1]⁺; t_R = 1.67 min.

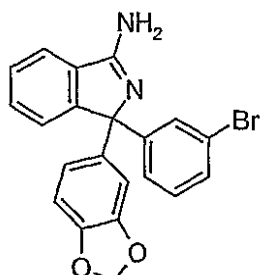
【0175】

〔実施例29〕

3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-3-(3-ブロモフェニル)-3H-イソインドール-1-イルアミン(スキーム5、O)

10

【化29】



20

n-ブチルリチウム溶液(1.6 M、0.75 mL、1.15 mmol)を、-78に冷却した4-ブロモ-1,2-メチレンジオキシベンゼン(0.25 g、1.24 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(4.8 mL)に滴下しながら加え、30分間撹拌した。N-[(3-ブロモフェニル)(2-シアノフェニル)メチレン]-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド(0.400 g、1.03 mmol)(スキーム#5、N)のテトラヒドロフラン(3.0 mL)溶液を15分間に亘って滴下しながら加え、-78で2時間撹拌した。反応溶液を-25までゆっくりと温め、水(5 mL)を加えてクエンチした。混合物を水及び酢酸エチルの間で分配した。有機部分を洗浄し(水、ブライン)、乾燥し(硫酸マグネシウム)、濃縮して粗製の油状物質を得た。油状物質を、クロマトグラフィーを用いて、シリカゲルフラッシュカラム上、ヘキサン/酢酸エチル=3:1で溶離し、中間体を白色ゴム状物質として得た。ゴム状物質をメタノール(10 mL)に溶解し、1 Mの塩化水素のジエチルエーテル溶液(2 mL)で処理し、常温で22時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、そして残留物を重炭酸ナトリウム水溶液及びジクロロメタンの間で分配した。有機部分を洗浄し(ブライン)、乾燥し(硫酸ナトリウム)、そして蒸発させた。粗製物を、シリカゲルフラッシュカラム上で、メタノール/ジクロロメタン=5%中2 Mアンモニア溶液で溶離するクロマトグラフィーで精製し、次いでヘキサンで粉砕し、標題化合物を灰色を帯びた白色固体(0.300 g、71%)として得た。

30

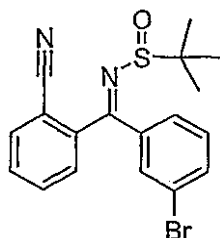
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7.78 - 7.67 (m, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 4H), 7.31 - 7.19 (m, 2H), 6.78 - 6.72 (m, 5H), 5.95 (s, 2H); MS (APCI+) m/z: 407 [M+1]⁺; t_R = 2.12 min.

40

【0176】

N-[(3-ブロモフェニル)(2-シアノフェニル)メチレン]-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド(スキーム#5、N)

【化 3 0】



チタン(Ⅳ)エトキシド(3.48 g、15.3 mmol)のテトラヒドロフラン(14.0 mL)溶液に、3-ブロモ-2'-シアノベンゾフェノン(2.00、7.0 mmol)を加えた。2分間撹拌した後、2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド(0.93 g、7.68 mmol)を加えた。混合物を13時間還流し、50℃で31時間加熱した。常温まで冷却した後、混合物をメタノール(15 mL)で希釈し、飽和の重炭酸ナトリウム水溶液(15滴)で処理し、ゲル状の沈殿物を得た。この物質を更に酢酸エチルで希釈し、硫酸ナトリウムのパッドを通して減圧濾過し、沈殿物を除去した。濾液を濃縮して粗製の油状物質を得、それをシリカゲル上アセトニトリル/ジクロロメタン=10%で溶離するフラッシュクロマトグラフィーで精製し、そしてヘキサン/酢酸エチルで粉碎し、標題化合物を黄色の固体(1.81 g、66%)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 7.98 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.64-7.43 (m, 3H), 1.27 (s, 9H)。

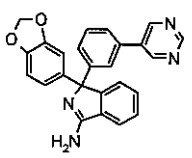
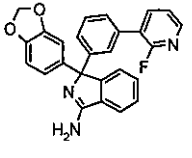
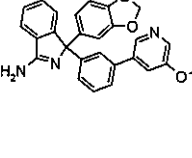
【0177】

〔実施例30～33〕

表3における更なる化合物を、適切なボロン酸出発物質を用いて、スキーム5に従って製造した。

【表 7】

表 3

実施例	化合物	構造	NMR	m/z M+1 (イオン化)	LC t _R (min)
30	3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-3-(3-ピリミジン-5-イルフェニル)-3H-イソインドール-1-イルアミン トリフルオロ酢酸塩		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.68 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 8.29 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 6.92 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.72-6.70 (m, 1H), 6.03 (s, 2H).	407 (APCI+)	1.80
31	3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-3-[3-(2-フルオロピリジン-3-イル)フェニル]-3H-イソインドール-1-イルアミン トリフルオロ酢酸塩		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.72 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.30-8.24 (m, 2H), 8.09-8.05 (m, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.57-7.45 (m, 3H), 7.37 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.73 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H).	424 (APCI+)	1.98
32	3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-3-[3-(5-メトキシピリジン-3-イル)フェニル]-3H-イソインドール-1-イルアミン トリフルオロ酢酸塩		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.70 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.33-8.28 (m, 2H), 7.94 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 3H), 7.37 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.73-6.71 (m, 2H), 6.03 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).	436 (APCI+)	1.86

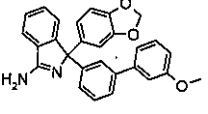
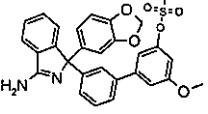
10

20

30

【表 8】

表 3 (続き)

33	3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-3-(3'-メトキシ-ビフェニル-3-イル)-3H-イソインドール-1-イルアミン トリフルオロ酢酸塩		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.71 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.29 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.91-7.84 (m, 2H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.68 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.28 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.75-6.73 (m, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).	435 (APCI+)	2.23
34	メタンスルホン酸 3'-(3-アミノ-1-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-1H-イソインドール-1-イル)-5-メトキシ-ビフェニル-3-イル エステル トリフルオロ酢酸塩		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.70 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.29 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.33 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.92 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.74-6.71 (m, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.41 (s, 3H).	529 (APCI+)	2.24

【 0 1 7 9 】

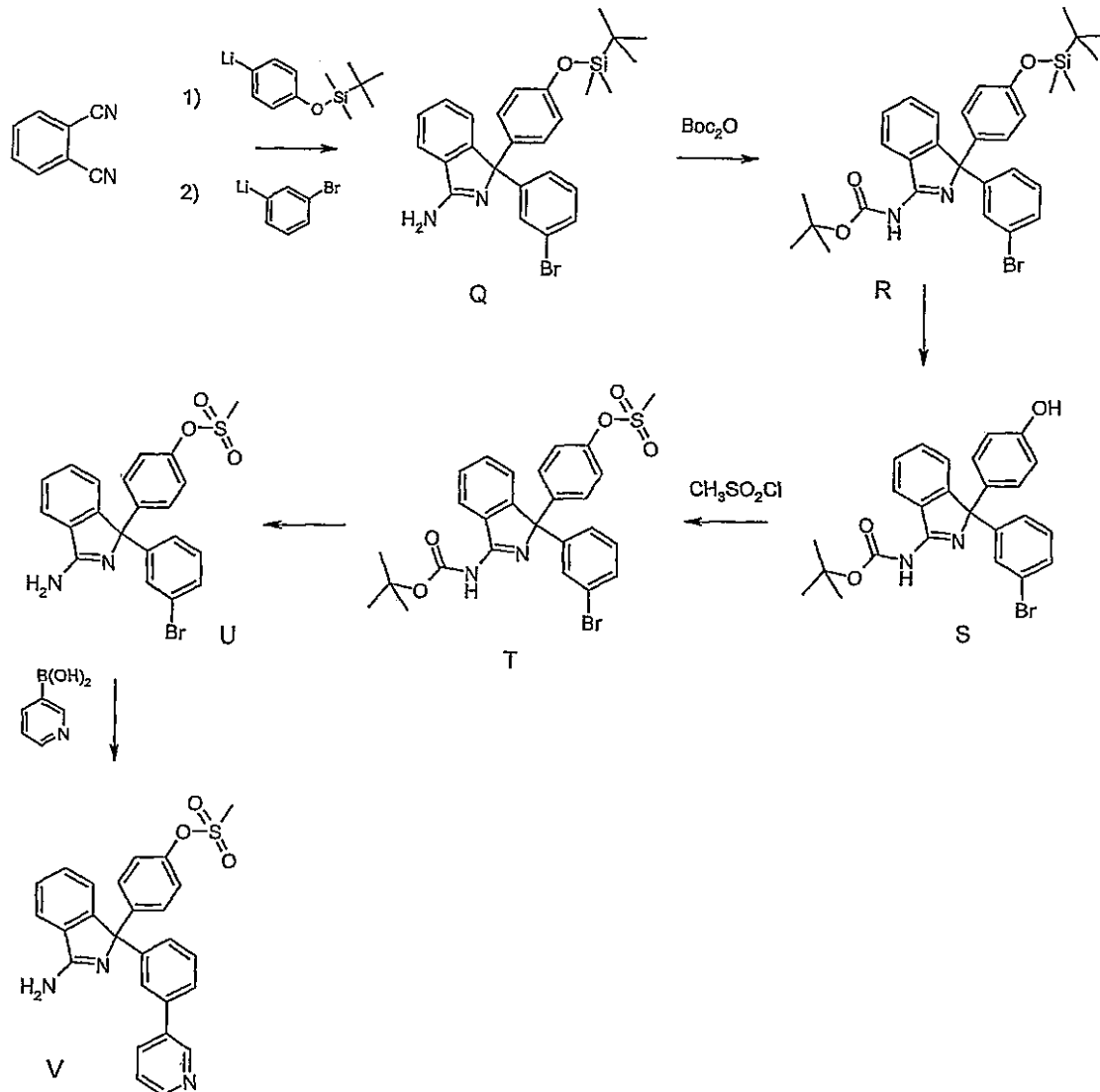
10

20

30

【化 3 1】

スキーム 6

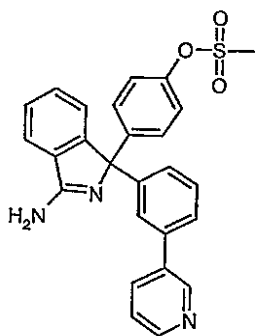


【 0 1 8 0 】

〔 実 施 例 3 5 〕

メタンスルホン酸 4 - [3 - アミノ - 1 - (3 - ピリジン - 3 - イル - フェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - フェニルエステル・トリフルオロ酢酸塩 (スキーム 6 、 V)

【 化 3 2 】



メタンスルホン酸 4 - [3 - アミノ - 1 - (3 - プロモ - フェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - フェニルエステル (スキーム # 6 、 U) (1 0 0 m g 、 0 . 1 8 m

mol) に、リン酸カリウム (112 mg、0.53 mmol)、3-ピリジルボロン酸 (33 mg、0.26 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (12 mg、0.018 mmol) 及び 1,2-ジメトキシエタン：水：エタノール (7:3:2; 3.0 mL) を加えた。反応溶液を、アルミニウムブロック内で、100 で 15 分間加熱した。混合物をシリジフィルターを通して濾過し、濾液の溶媒を減圧下で除去した。得られた残留物をアセトニトリル/水+トリフルオロ酢酸 (75:25:0.1、4 mL) に溶解し、RP-HPLCAG2 ($t_R = 10.6 \text{ min}$) を用いて精製した。合わせた精製画分を凍結乾燥し、標題化合物 (52.3 mg、59%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 /TFA- d) : 9.23 (d, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.96 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.87 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.37 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.17 (dd, $J = 8.2, 5.7 \text{ Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.90 (dd, $J = 18.6, 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.67 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.41 (s, 4H), 3.39 (s, 3H); MS (ES+) m/z : 456 [$M + 1$] $^+$; $t_R = 1.42 \text{ min}$ 。

10

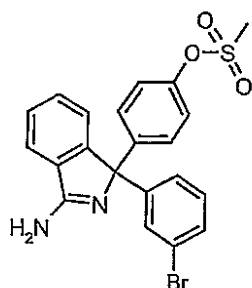
【0181】

〔実施例 36〕

メタンスルホン酸 4-[3-アミノ-1-(3-プロモ-フェニル)-1H-イソインドール-1-イル]-フェニルエステル・トリフルオロ酢酸塩 (スキーム #6、U)

20

【化 33】



30

メタンスルホン酸 4-[1-(3-プロモ-フェニル)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1H-イソインドール-1-イル]-フェニルエステル (スキーム #6、T) (730 mg、1.31 mmol) に、トリフルオロ酢酸のジクロロメタン (10%、10 L) 溶液を加え、そして反応溶液を 30 分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた油状物質を高真空下に置いた。エーテル (20 mL) をゴム状物質に加え、溶媒を減圧下で除去し標題化合物 (671 mg、90%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) : 8.32 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H), 7.76 (dddd, $J = 7.9, 6.1, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.46 (t, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.41-7.35 (m, 5H), 7.31 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.40 (d, $J = 4.0 \text{ Hz}$, 3H); MS (ES+) m/z : 457 [$M + 1$] $^+$; $t_R = 1.84 \text{ min}$ 。

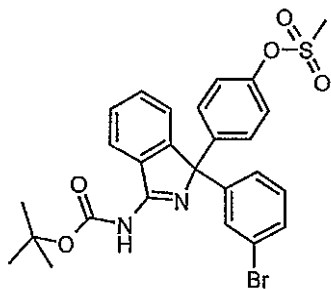
40

【0182】

メタンスルホン酸 4-[1-(3-プロモ-フェニル)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1H-イソインドール-1-イル]-フェニルエステル (スキーム 6、T)

)

【化 3 4】



10

[3-(3-ブromo-フェニル)-3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-3H-イソインドール-1-イル]-カルバミド酸tert-ブチルエステル(スキーム6、S)(900mg、1.88mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、ピリジン(306μL、3.76mmol)及びメタンスルホニルクロリド(218μL、2.82mmol)を加えた。終夜撹拌した後、追加のピリジン(306μL、3.76mmol)及びメタンスルホニルクロリド(218μL、2.82mmol)を加え、反応溶液を8時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた油状物質を高真空下に置いた。粗製物を、シリカゲル(20g)上で、メタノール/ジクロロメタン=2.5%で溶離するクロマトグラフィーで精製し、合わせた精製画分から溶媒を除去し、標題の化合物を白色固体(734mg、70%)として得た。

20

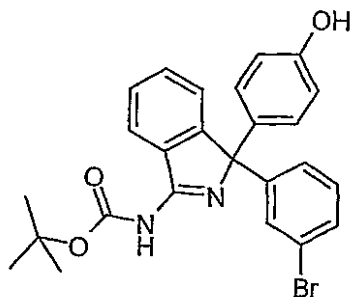
$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 /TFA- d) : 8.67(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.92(t, J = 7.6Hz, 1H), 7.84(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.78(t, J = 7.7Hz, 1H), 7.62(d, J = 7.6Hz, 2H), 7.49(d, J = 8.7Hz, 2H), 7.39-7.33(m, 4H), 3.40(s, 3H), 1.63(s, 9H); MS(ES+) m/e : 557 [$M+1$] $^+$; t_R = 2.29min.

【0183】

[3-(3-ブromo-フェニル)-3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-3H-イソインドール-1-イル]-カルバミド酸tert-ブチルエステル(スキーム6、S)

【化 3 5】

30



{3-(3-ブromo-フェニル)-3-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-フェニル]-3H-イソインドール-1-イル}-カルバミド酸tert-ブチルエステル(スキーム6、R)(1.07g、1.80mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、1.0Mのテトラブチルアンモニウム・フルオリドのテトラヒドロフラン(1.98mL、1.98mmol)溶液を加えた。10分後、反応溶液を水(50mL)でクエンチし、そして酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和の塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去し、黄色の油状物質を得た。これを、シリカゲル(20g)上酢酸エチル/ヘキサン=40%で溶離するクロマトグラフィーで精製し、合わせた精製画分から溶媒を除去し、標題の化合物を黄色固体(906mg、定量的収率)として得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 /TFA- d) : 8.64(d, J = 7.7

50

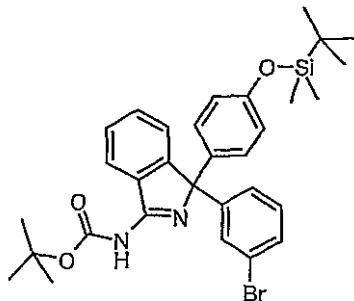
H z , 1 H) , 7 . 8 9 (t , J = 7 . 7 H z , 1 H) , 7 . 7 4 (t , J = 7 . 5 H z , 2 H) , 7 . 6 1 - 7 . 5 7 (m , 2 H) , 7 . 3 3 (d d , J = 4 . 7 , 1 . 2 H z , 2 H) , 7 . 1 4 (d d , J = 6 . 8 , 1 . 9 H z , 2 H) , 6 . 7 8 (d , J = 8 . 9 H z , 2 H) , 1 . 6 2 (s , 9 H) ; M S (A P C I +) m / z : 4 7 9 [M + 1]⁺ ; t_R = 2 . 2 3 m i n .

【 0 1 8 4 】

{ 3 - (3 - ブロモ - フェニル) - 3 - [4 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニル オキシ) - フェニル] - 3 H - イソインドール - 1 - イル } - カルバミド酸 t e r t - ブチルエステル (スキーム 6 、 R)

【 化 3 6 】

10



3 - (3 - ブロモ - フェニル) - 3 - [4 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニル オキシ) - フェニル] - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン (スキーム 6 、 Q) (1 . 6 4 g 、 3 . 3 2 m m o l) のジクロロメタン溶液に、二炭酸ジ - t - ブチル (1 . 0 9 g 、 4 . 9 8 m m o l) を加えた。30分後、追加の二炭酸ジ - t - ブチル (0 . 7 5 g 、 3 . 4 4 m m o l) を加え、そして反応溶液を1時間撹拌した。混合物を直接シリカゲルカラム (2 0 g) 上に注ぎ、ジクロロメタンで溶離し、合わせた画分から溶媒を減圧下で除去し、生成物を半精製物質として得た。次いで、この物質を、シリカゲルカラム (2 0 g) 上へキサンからジクロロメタンへの25%段階傾斜溶離 (各段階で200mL溶出) により精製した。合わせた精製画分から溶媒を減圧下で除去し、標題化合物を黄色の固体 (1 . 0 7 g 、 5 4 %) として得た。

20

¹H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d₆) : 7 . 8 6 (d , J = 7 . 4 H z , 1 H) , 7 . 6 9 - 7 . 4 2 (m , 5 H) , 7 . 2 9 (q u i n t e t , J = 7 . 9 H z , 2 H) , 7 . 1 6 (d , J = 8 . 7 H z , 2 H) , 6 . 8 4 - 6 . 7 5 (m , 2 H) , 1 . 5 0 (d , J = 1 3 . 7 H z , 9 H) , 0 . 9 3 (s , 9 H) , 0 . 1 7 (d , J = 6 . 7 H z , 6 H) ; M S (A P C I +) m / z : 5 9 3 [M + 1]⁺ ; t_R = 3 . 3 9 m i n

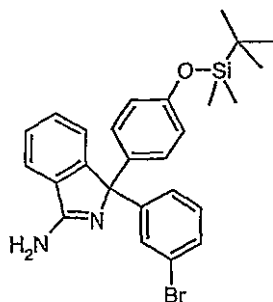
30

【 0 1 8 5 】

3 - (3 - ブロモ - フェニル) - 3 - [4 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニル オキシ) - フェニル] - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン (スキーム 6 、 Q)

【 化 3 7 】

40



- 7 8 に冷却した (4 - ブロモ - フェノキシ) - t e r t - ブチル - ジメチル - シラニル (3 . 8 2 m L 、 1 5 . 6 1 m m o l) のテトラヒドロフラン (5 0 m L) 溶液に、

50

2.5 M の *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (6.2 mL、15.61 mmol) を加え、そしてそのアニオンを 20 分間攪拌した。-78 °C で冷却した 1,3-ジブロモベンゼン (2.83 mL、23.41 mmol) 及びテトラヒドロフラン (50 mL) を含む丸底フラスコに、2.5 M の *n*-ブチルリチウムのヘキサン (9.37 mL、23.41 mmol) 溶液を同時に加え、アニオンを 20 分間攪拌した。第一のアニオンを、-78 °C に冷却した 1,2-ジシアノベンゼン (2.00 g、15.61 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液にカニューレを通じて導入し、この混合物を 10 分間攪拌した。第二のアニオンを反応溶液にカニューレを通じて導入し、混合物を 45 分間攪拌した。反応溶液を飽和の塩化アンモニウム (100 mL) 中に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和の塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を除去し、コハク色の泡状体を得た。粗製物を、シリカゲルカラム (180 g) 上、ジクロロメタンからジクロロメタン/メタノール (9:1) の傾斜溶離液を用い、30 分間にわたって 40 mL/分の条件で溶離し、合わせた精製画分の溶媒を減圧下で除去し、標題の化合物を灰色を帯びた白色の固体 (1.64 g、21%) として得た。

10

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) : 7.69 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 3H), 7.42 (s, 2H), 7.28 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.16 (s, 6H); MS (APCI+) *m/z*: 493 [M+1]⁺; *t*_R = 2.79 min。

20

【0186】

〔実施例 37 ~ 41〕

表 4 の更なる化合物を、適切なボロン酸出発物質を用いて、スキーム 6 に従って製造した。

【表 9】

表 4

実施例	化合物	構造	NMR	m/z M+1 (イオン化)	LC t _R (min)
37	メタンスルホン酸 4-〔3-アミノ- 1-〔3-(2-フル オロ-ピリジン -3-イル)-フェ ニル〕-1H-イソ インドール-1- イル〕-フェニル エステル トリフ ルオロ酢酸塩		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d) δ 8.36 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J=4.1 Hz, 1H), 8.08 (ddd, J=9.8, 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.88 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.76 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.47-7.40 (m, 6H), 3.39 (s, 3H).	474 (ES+)	1.75
38	メタンスルホン酸 4-〔3-アミノ- 1-(3-ピリミジ ン-5-イル-フェ ニル)-1H-イソ インドール-1- イル〕-フェニル エステル トリフ ルオロ酢酸塩		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d) δ 9.23-9.22 (m, 1H), 9.12 (s, 2H), 8.35 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.01 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.78-7.75 (m, 2H), 7.61 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 4H), 3.39 (s, 3H).	457 (ES+)	1.61
39	メタンスルホン酸 4-〔3-アミノ- 1-〔3-(5-メ トキシ-ピリジン -3-イル)-フェ ニル〕-1H-イソ インドール-1- イル〕-フェニル エステル トリフ ルオロ酢酸塩		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d) δ 8.82 (s, 1H), 8.72 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.94-7.87 (m, 2H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.65 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.42-7.37 (m, 4H), 4.07 (s, 3H), 3.39 (s, 3H).	486 (ES+)	1.63

10

20

30

【 0 1 8 7 】

【表 10】

表 4 (続き)

40	メタンスルホン酸 4-[3-アミノ- 1-(3'-メトキシ シ-ビフェニル- 3-イル)-1H- イソインドール- 1-イル]-フェニ ルエステル トリ フルオロ酢酸塩		¹ H NMR (500 MHz , DMSO-d ₆ /TFA-d) δ 7.95 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.89 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.76 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 6 H), 7.32 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.96 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.39 (s, 3H).	485 (ES+)	2.03
41	メタンスルホン酸 4-[3-アミノ- 1-(5'-メタン スルホニルオキシ -3'-メトキシ -ビフェニル-3- イル)-1H-イ ソインドール-1- イル]-フェニル エステル トリフ ルオロ酢酸塩		¹ H NMR (500 MHz , DMSO-d ₆ /TFA-d) δ 8.35 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.89 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.76 (t, J=9.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 4 H), 7.16 (d, J=9.6 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.40 (d, J= 9.2 Hz, 6 H).	579 (ES+)	2.02

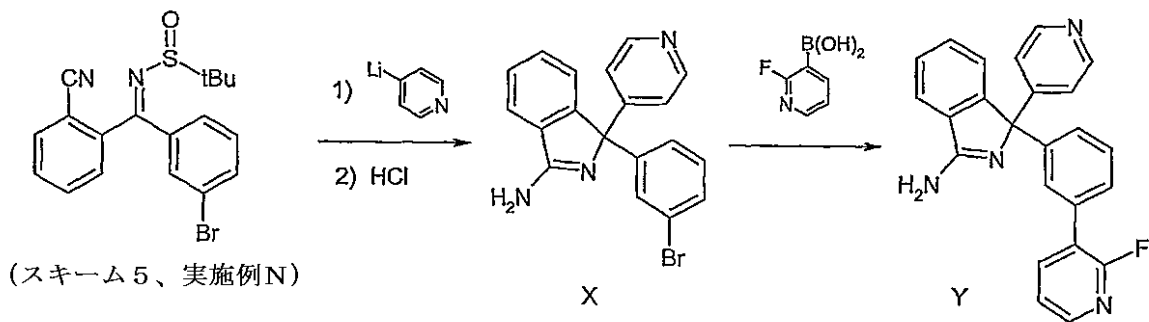
10

20

【 0 1 8 8 】

【 化 3 8 】

スキーム 7



30

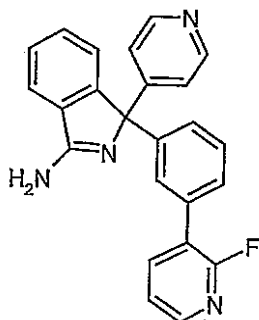
【 0 1 8 9 】

〔 実施例 4 2 〕

3-[3-(2-フルオロ-ピリジン-3-イル)-フェニル]-3-ピリジン-4-イル-3H-イソインドール-1-イルアミン・トリフルオロ酢酸塩 (スキーム 7、Y)

40

【化 3 9】



10

3 - (3 - ブロモ - フェニル) - 3 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン (スキーム 7、X) (100 mg、0.25 mmol) に、リン酸カリウム (160 mg、0.75 mmol)、2 - フルオロピリジル - 3 - ボロン酸 (53 mg、0.37 mmol)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (18 mg、0.025 mmol)、及び 1, 2 - ジメトキシエタン : 水 : エタノール (7 : 3 : 2、3.0 mL) を加えた。反応溶液をアルミニウムブロック内で、100 で 30 分間加熱した。混合物をシリンジフィルターを通して濾過し、濾液から溶媒を減圧下で除去した。得られた残留物を、アセトニトリル / 水 + トリフルオロ酢酸 (75 : 25 : 0.1、4 mL) に溶解し、RP - HPLC : AG1 ($t_R = 10.6 \text{ min}$) を用いて精製した。合わせた精製画分を凍結乾燥し、高真空下で 50 に置き、標題化合物 (43 mg、35%) を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 / TFA- d) : 9.01 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2H), 8.41 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H), 8.12 - 8.08 (m, 1H), 8.04 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.95 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.84 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.61 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H); MS (ES+) m/z : 381 [$M + 1$]⁺; $t_R = 1.37 \text{ min}$ 。

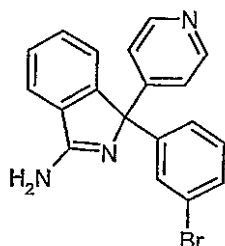
30

【 0 1 9 0 】

〔 実施例 4 3 〕

3 - (3 - ブロモ - フェニル) - 3 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - イソインドール - 1 - イルアミン・トリフルオロ酢酸塩 (スキーム 7、X)

【 化 4 0 】



40

4 - ブロモピリジン・塩酸塩の水溶液 (20 mL) に、激しく攪拌しながら、固体の重炭酸ナトリウムをガスの発生が止むまで加えた。混合物をエーテルで 2 回 (各回 25 mL) 洗浄し、合わせた有機物を飽和の塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、コハク色のガラス瓶に入れ、硫酸ナトリウムで乾燥し、その間 - 7 の冷凍器に置いた。乾燥剤を濾過し、最小量のエーテルで洗浄した。エーテルを濾液から窒素雰囲気下で除去した。4 - ブロモピリジンの油状物質を、高真空下に 10 分間置き、次いで窒素雰囲気下で冷凍器内で保存した (6.4 g、79%)。

50

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) : 8.48 (dd, $J = 4.6$, 1.4 Hz, 2H), 7.68 (dd, $J = 4.6$, 1.5 Hz, 2H)。

【0191】

オーブンで乾燥し、窒素パージした、三口フラスコ(250 mL)に、N, N, N', N'-テトラメチル-エタン-1, 2-ジアミン(1.70 mL、11.30 mmol)を加え、次いで無水テトラヒドロフラン(40 mL)を加え、そして、溶液を液体窒素/ペンタン浴で-106の内部温度になるまで冷却した。この溶液に、1.7 Mのt-ブチルリチウムのペンタン溶液(13.3 mL、22.59 mmol)を加え、黄色の溶液を内部温度-140に維持した。乾燥した分離用一口丸底フラスコ(50 mL)に窒素を吹き込み、新たに調製した4-プロモピリジン(1.78 g、11.30 mmol)を加え、溶液を-78浴で冷却した。4-プロモピリジン溶液を、t-ブチルリチウム反応溶液に20分間に亘って注意深く加え、その間温度を-78以下に維持した。添加後、反応溶液を-98に冷却した。乾燥した分離用一口丸底フラスコ(50 mL)に窒素を吹き込み、N-[(3-プロモフェニル)(2-シアノフェニル)メチレン]-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド(スキーム5、製造例Nで製造した)(1.50 g、3.77 mmol)及びテトラヒドロフラン(20 mL)を加え、そして溶液を-78浴で冷却した。この溶液を、4-リチオピリジンのアニオン反応溶液に2分間かけてカニユールを通じて導入した。反応溶液を15分間攪拌し、水でクエンチし、室温まで温め、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和の塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を除去し、褐色の固体を得た。固体をシリカゲル(50 g)上で、ジクロロメタン及びジクロロメタンの混合物にメタノール(2.5%、5%及び10%)を加えたもので溶離するクロマトグラフィーで精製した。生成物を、保護された物質及び保護されていない物質として、4.5:1の比率で単離し、これらを一緒にして直接、次の工程で用いた(1.82 g)。

【0192】

メタノール(5 mL)中の保護化体及び非保護化体の混合物(1.82 g)に、1.25 Mの塩酸のメタノール溶液(30 mL)を加え、15分間攪拌した。溶媒を減圧下で処理し、褐色の固体を得た。固体をエーテル(25 mL)で粉砕し、濾過し、メタノールに溶解してフラスコに移した。溶媒を減圧下で除去し、物質を高真空下で50に置き、標題化合物を褐色の固体として得、それを未精製のまま次の反応に用いた(1.91 g)。少量(100 mg)の物質を、RP-HPLC: AG1($t_R = 11.6$ min)で精製し、精製した標題化合物(70 mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 /TFA- d) : 9.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 8.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); MS (ES+) m/z: 364 [$M + 1$] $^+$; $t_R = 1.34$ min。

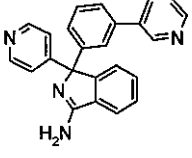
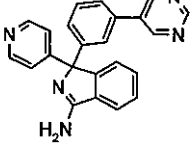
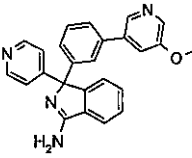
【0193】

〔実施例44~47〕

表5の更なる化合物を、適切なボロン酸出発物質を用いて、スキーム7に従い製造した。

【表 1 1】

表5

実施例	化合物	構造	NMR	m/z M+1 (イオン化)	LC t _R (min)
44	3-ピリジン-4-イル-3-(3-ピリジン-3-イル-フェニル)-3H-イソインドール-1-イルアミン トリフルオロ酢酸塩		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d) δ 9.26 (d, J=1.7 Hz, 1H), 9.03 (d, J=6.8 Hz, 2H), 9.00 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.20 (dd, J=8.2, 5.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J=7.0 Hz, 2H), 8.08 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.95 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.84 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.9 Hz, 1H).	363 (ES+)	1.02
45	3-ピリジン-4-イル-3-(3-ピリミジン-5-イル-フェニル)-3H-イソインドール-1-イルアミン トリフルオロ酢酸塩		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d) δ 9.23 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 9.01 (d, J=6.8 Hz, 2H), 8.41 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J=6.8 Hz, 2H), 8.07 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.95 (q, J=7.1 Hz, 2H), 7.84 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.9 Hz, 1H).	364 (ES+)	1.14
46	3-[3-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-フェニル]-3-ピリジン-4-イル-3H-イソインドール-1-イルアミン トリフルオロ酢酸塩		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d) δ 9.02 (d, J=6.8 Hz, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.76 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J=7.2 Hz, 2H), 8.08 (d, J=6.3 Hz, 3H), 8.01 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.95 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.84 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H).	393 (ES+)	1.26

10

20

30

40

【 0 1 9 4 】

【表 1 2】

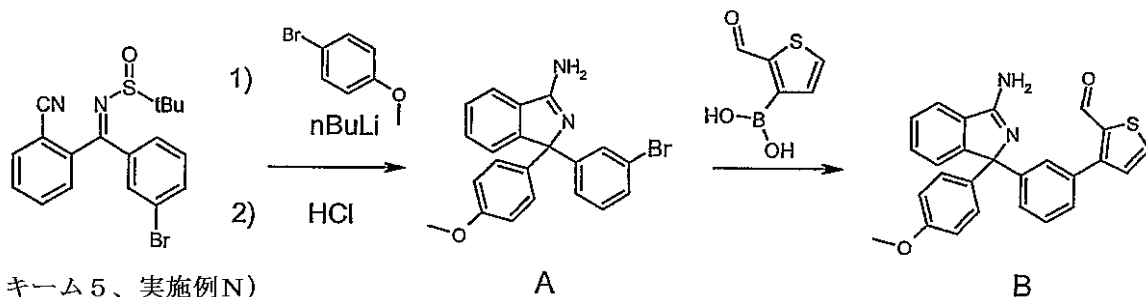
表5 (続き)

47	3-(3'-メトキシ-ビフェニル-3-イル)-3-ピリジン-4-イル-3H-イソインドール-1-イルアミントリフルオロ酢酸塩		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d) δ 9.00 (d, J=6.7 Hz, 2H), 8.41 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J=6.8 Hz, 2H), 8.06 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.95 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.84 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.38 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.98 (dd, J=8.3, 2.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H).	392 (ES+)	1.69
----	--	--	---	-----------	------

【0195】

【化41】

スキーム 8

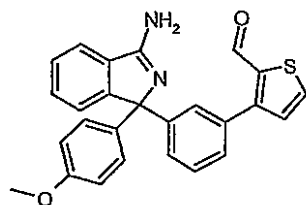


【0196】

〔実施例48〕

3-{3-[3-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-イソインドール-1-イル]フェニル}チオフェン-2-カルボアルデヒド・1.5酢酸塩(スキーム#8、B)

【化42】



1-(3-プロモフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-イソインドール-3-アミン(0.079g、0.2mmol)(スキーム8、A)、(2-ホルミル-3-チエニル)ボロン酸(0.047g、0.3mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)クロリド・ジクロロメタン付加物(0.016g、0.02mmol)、炭酸カリウム(0.083g、0.6mmol)及び溶媒(ジメトキシエタン、水及びエタノールの6:3:1の比率での混合物、3mL)に、アルゴン雰囲気下、マイクロ波を130℃で15分間照射した。常温に冷却し、混合物を濾過し、ジメチルスルホキシド(1.0mL)を加えた。溶液を減圧下で濃縮し、分取

10

20

30

40

50

型 HPLC で精製し、標題化合物 (0.003 g、収率：4%) を得た。

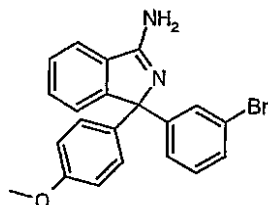
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 9.68 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 5.02$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 5.52$, 3.01 Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 5.52$, 2.76 Hz, 1H), 7.68 - 7.53 (m, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 5H), 7.33 (d, $J = 5.02$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.78$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.78$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.91 (s, 3H); MS (AP) m/z : 425 [$M + 1$] $^+$ 。

【0197】

1 - (3 - プロモフェニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - イソインドール - 3 - アミン (スキーム 8、A)

10

【化 43】



- 78 に冷却した 4 - プロモアニソール (0.45 mL、3.6 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に、*n* - ブチルリチウム (2.5 M のヘキサン溶液、1.3 mL、3.3 mmol) を加え、0.5 時間後、N - [(3 - プロモフェニル) (2 - シアノフェニル) メチレン] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (スキーム 5、N) (1.2 g、3.0 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を加えた。反応混合物を - 78 で 3 時間攪拌し、水を加えてクエンチした。酢酸エチルを加え、混合物を水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をメタノール (25 mL) に溶解し、塩酸 (2 M のジエチルエーテル溶液、3.0 mL、6.0 mmol) で終夜処理した。反応混合物を濃縮し、次いで飽和の重炭酸ナトリウム水溶液及びクロロホルムの間で分配し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。メタノール/ジクロロメタン傾斜溶離液を用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物 (0.70 g、59%) を得た。

20

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$) : 7.57 - 7.48 (m, 3H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.10 (t, $J = 7.83$ Hz, 1H), 6.83 - 6.77 (m, 2H), 5.86 (br s, 2H), 3.75 (s, 3H); MS (AP) m/z : 393, 395 [$M + 1$] $^+$ 。

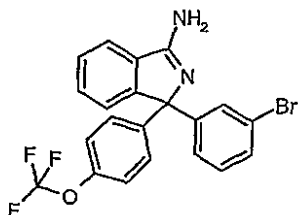
【0198】

〔実施例 49〕

1 - (3 - プロモフェニル) - 1 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1H - イソインドール - 3 - アミン

【化 44】

40



標題化合物を、スキーム 8、A に記載したようにして、1 - プロモ - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼンから出発して、収率 56% で合成した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.78 - 7.71

50

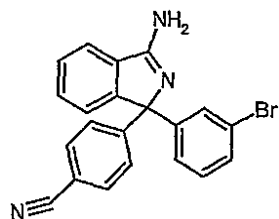
(m, 1H), 7.55 - 7.36 (m, 6H), 7.36 - 7.21 (m, 4H), 6.89 (brs, 2H); MS (AP) m/z: 447, 449 [M + 1]⁺.

【0199】

〔実施例50〕

4 - [3 - アミノ - 1 - (3 - ブロモフェニル) - 1H - イソインドール - 1 - イル] ベンゾニトリル

【化45】



10

標題化合物を、スキーム # 8、A に記載したようにして、4 - ブロモベンゾニトリルから出発して、収率 69 % で合成した。

¹H NMR (DMSO - d₆) : 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 3H), 7.51 - 7.40 (m, 6H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 6.95 (brs, 2H); MS (AP) m/z: 387, 389 [M + 1]⁺.

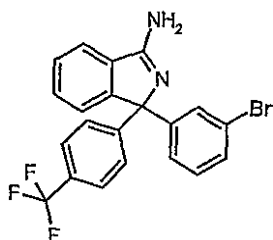
20

【0200】

〔実施例51〕

1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1H - イソインドール - 3 - アミン

【化46】



30

標題化合物を、スキーム 8、A に記載したようにして、1 - ブロモ - 4 - トリフルオロメチルベンゼンから出発して、収率 82 % で合成した。

¹H NMR (DMSO - d₆) : 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.53 - 7.39 (m, 6H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 6.92 (brs, 2H); MS (AP) m/z: 430, 432 [M + 1]⁺.

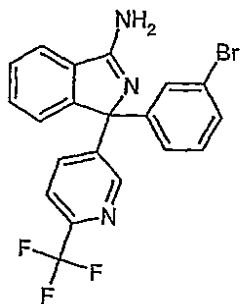
【0201】

〔実施例52〕

1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル] - 1H - イソインドール - 3 - アミン・酢酸塩

40

【化 4 7】



10

標題化合物を、スキーム 8、A に記載したようにして、5 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジンから製造した。カラムクロマトグラフィーにより、ジクロロメタンからジクロロメタン / 3 . 5 M アンモニアのメタノール溶液 = 9 5 : 5 の傾斜溶離及び分取型 HPLC を用いて精製し、収率 1 3 % で標題化合物を得た。

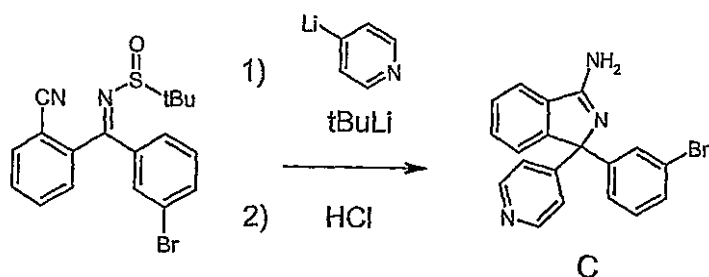
$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 8 . 6 7 (d, $J = 2 . 0 1 \text{ Hz}$, 1 H), 7 . 9 4 (dd, $J = 8 . 0 3$, 1 . 7 6 Hz, 1 H), 7 . 8 9 - 7 . 7 9 (m, 3 H), 7 . 5 6 - 7 . 4 2 (m, 4 H), 7 . 3 9 - 7 . 3 2 (m, 1 H), 7 . 3 2 - 7 . 2 3 (m, 1 H), 7 . 0 0 (brs, 2 H), 1 . 8 9 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 4 3 2, 4 3 4 [$M + 1$] $^+$ 。

20

【 0 2 0 2】

【化 4 8】

スキーム 9



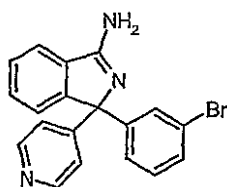
30

(スキーム 5、実施例 N)

【 0 2 0 3】

1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン (スキーム 9、C)

【化 4 9】



40

tert - ブチルリチウム (1 . 7 M のペンタン溶液、3 . 5 mL、6 . 0 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、- 105 で 4 - ヨードピリジン (0 . 6 8 g、3 . 3 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を滴下しながら加えた。次に、N - [(3 - ブロモフェニル) (2 - シアノフェニル) メチレン] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィアミド (1 . 2 g、3 . 0 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を加えた。- 105 で 1 時間後、反応溶液に水を加えてクエンチした。得られた混合物を、酢酸エチル及び水の間で分配し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。残留物をメタノール (25 mL) に溶解し、塩酸 (2 M のジエチルエーテル溶

50

液、3.0 mL、6.0 mm l) で終夜処理した。反応混合物を濃縮し、次いで飽和の重炭酸ナトリウム水溶液及びクロロホルムの間で分配し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグラフィーで、メタノール/酢酸エチル(5~10%) + トリエチルアミン1%での段階的傾斜溶離液を用いて溶離し、標題化合物(0.66 g、61%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 8.56 - 8.48 (m, 2H), 7.60 - 7.38 (m, 6H), 7.27 - 7.21 (m, 3H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 5.16 (brs, 2H); MS (AP) m/z : 364, 366 [$\text{M} + 1$] $^+$ 。

【0204】

〔実施例53~64〕

10

以下の化合物を、実施例48(スキーム#8、B)に従って、上記の出発物質及び適切なボロン酸又はボロン酸エステルから製造した。

【表 13】

表6

実施例	化合物	構造	NMR	M/z
53	1-[3-(1-イソブチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]-1-(4-メトキシフェニル)-1H-イソインドール-3-アミン 0.5 酢酸塩		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.00 (s, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.53-7.34 (m, 4H), 7.27-7.12 (m, 4H), 6.81 (d, J=9.03 Hz, 2H), 3.91 (d, J=7.28 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.20-2.02 (m, 1H), 0.84 (d, 6H), 1.91 (s, 1.5 H).	437 (AP+)
54	1-(4-メトキシフェニル)-1-[3-(5-メチル-2-フリル)フェニル]-1H-イソインドール-3-アミン 0.5 酢酸塩		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 7.78 (dd, J = 5.65, 2.38 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=5.77, 2.26 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.26 (t, J=7.65 Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 3H), 6.81 (d, J=8.78 Hz, 2H), 6.67 (d, J=3.26 Hz, 1H), 6.20-6.13 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.91 (s, 1.5 H).	395 (AP+)
55	3'-[3-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-イソインドール-1-イル]ピフェニル-2-カルボキシアミド 0.5 酢酸塩		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 7.76 (d, J=7.28 Hz, 1H), 7.71 (d, J=7.28 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.49-7.34 (m, 5H), 7.34-7.18 (m, 6H), 6.80 (d, J=8.78 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.91 (s, 1.5 H).	434 (AP+)
56	1-[3-(5-フルオロピリジン-3-イル)フェニル]-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-イソインドール-3-アミン 0.75 酢酸塩		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.64 (s, 1H), 8.57 (d, J=2.76 Hz, 1H), 7.96-7.90 (m, 1H), 7.88 (d, J=6.53 Hz, 1H), 7.82 (d, J=6.02 Hz, 1H), 7.70-7.57 (m, 2H), 7.53-7.37 (m, 6H), 7.26 (d, J=8.53 Hz, 2H), 6.86 (br s, 2H), 1.91 (s, 2.3 H).	464 (AP+)

【0205】

【表 1 4】

表6 (続き)

57	1- (3-ピリミジン-5-イルフェニル) -1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -1H-イソインドール-3-アミン 0.25 酢酸塩		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 9.18 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.53 - 7.41 (m, 6H), 7.26 (d, J=8.28 Hz, 2H), 6.82 (br s, 2H), 1.91 (s, 0.5H).	447 (AP+)
58	4- [3-アミノ-1- (3-ピリミジン-5-イルフェニル) -1H-イソインドール-1-イル] ベンズニトリル 0.25 酢酸塩		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 9.18 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.73 (d, J=8.53 Hz, 2H), 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.55 - 7.44 (m, 6H), 6.89 (br s, 2H), 1.91 (s, 0.5H).	388 (AP+)
59	1- [3- (5-フルオロピリジン-3-イル) フェニル] -1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-イソインドール-3-アミン 0.25 酢酸塩		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.65 (s, 1H), 8.57 (d, J=2.51 Hz, 1H), 7.93 (d, J=10.04 Hz, 1H), 7.88 (d, J=6.53 Hz, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 4H), 7.57 - 7.40 (m, 6H), 6.87 (br s, 2H), 1.91 (s, 1.0H).	446 (ES-)
60	1- (3-ピリミジン-5-イルフェニル) -1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-イソインドール-3-アミン 0.25 酢酸塩		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 9.18 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 4H), 7.58 - 7.44 (m, 6H), 6.86 (br s, 2H), 1.91 (s, 0.5H).	429 (ES-)
61	3- [3- (3-アミノ-1-ピリジン-4-イル-1H-イソインドール-1-イル) フェニル] チオフェン-2-カルボアルデヒド			396 (ES+)

10

20

30

40

【表 15】

表6 (続き)

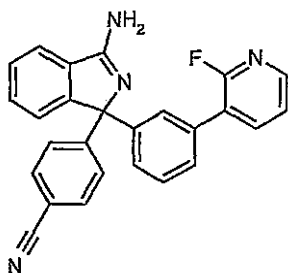
62	1-[3-(1-イソブチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]-1-ピリジン-4-イル-1H-イソインドール-3-アミン 0.25 酢酸塩		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.44 (dd, J = 4.52, 1.51 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 5.14, 3.14 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 3H), 7.43 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.31-7.23 (m, 3H), 7.21-7.13 (m, 1H), 6.84 (br s, 2H), 3.91 (d, J = 7.28 Hz, 2H), 2.18-2.05 (m, 1H), 0.85 (d, J = 6.78 Hz, 6H), 1.91 (s, 1.0 H).	408 (ES+)
63	1-[3-(5-メチル-2-フリル)フェニル]-1-ピリジン-4-イル-1H-イソインドール-3-アミン 酢酸塩		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.45 (dd, J = 4.52, 1.51 Hz, 2H), 7.87-7.80 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55-7.45 (m, 3H), 7.34-7.25 (m, 3H), 7.20 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 6.88 (br s, 2H), 6.70 (d, J = 3.26 Hz, 1H), 6.21-6.12 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.91 (s, 3.0 H).	366 (AP+)
64	3'-(3-アミノ-1-ピリジン-4-イル-1H-イソインドール-1-イル)ピフェニル-2-カルボキシアミド 0.25 酢酸塩		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.49-8.41 (m, 2H), 7.79 (t, J = 6.90 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.53-7.25 (m, 11H), 6.84 (br s, 2H), 1.91 (s, 1.0 H).	405 (ES+)

【0207】

〔実施例65〕

4-{3-アミノ-1-[3-(2-フルオロピリジン-3-イル)フェニル]-1H-イソインドール-1-イル}ベンゾニトリル

【化50】



40

4-[3-アミノ-1-(3-プロモフェニル)-1H-イソインドール-1-イル]ベンゾニトリル(0.086g、0.22mmol)(実施例50)、(2-フルオロピリジン-3-イル)ボロン酸(0.047g、0.33mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)クロリド・ジクロロメタン付加物(0.018g、0.022mmol)、炭酸カリウム(0.091g、0.66mmol)

50

o 1) 及び溶媒 (ジメトキシエテン、水及びエタノールの 6 : 3 : 1 の比率での混合物、3 mL) に、アルゴン雰囲気下、マイクロ波を 125 で 6 分間照射した。常温まで冷却した後、混合物を酢酸エチル及び水の間で分配し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。分取型 HPLC で精製し、標題化合物 (0.062 g、収率 : 70%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 8.22 (dd, $J = 3.28, 1.52$ Hz, 1H), 8.05 - 7.94 (m, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 7.56 - 7.34 (m, 9H), 6.90 (brs, 2H); MS (AP) m/z : 405 [$M + 1$] $^+$ 。

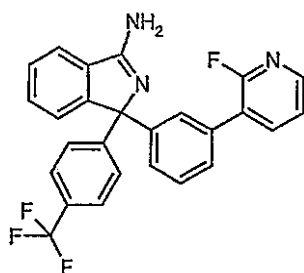
【0208】

10

〔実施例 66〕

1 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1H - イソインドール - 3 - アミン

【化 51】



20

標題化合物を実施例 65 に記載したようにして、1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1H - イソインドール - 3 - アミン (実施例 51) から出発して、収率 70% で合成した。

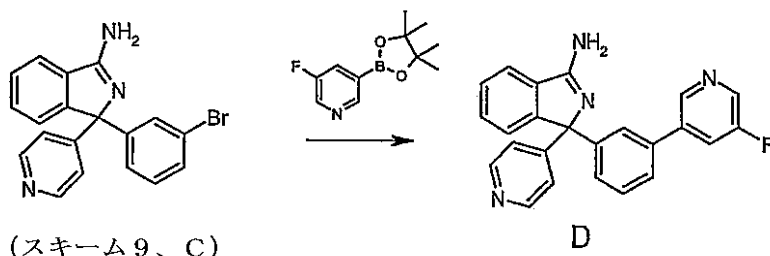
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 8.25 - 8.18 (m, 1H)、8.05 - 7.95 (m, 1H)、7.85 - 7.73 (m, 2H)、7.63 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H)、7.57 - 7.37 (m, 9H)、6.89 (brs, 2H); MS (AP) m/z : 448 [$M + 1$] $^+$ 。

【0209】

30

【化 52】

スキーム 10



(スキーム 9、C)

D

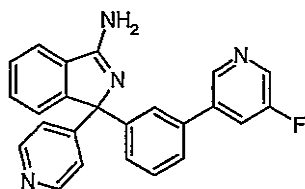
40

【0210】

〔実施例 67〕

1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1H - イソインドール - 3 - アミン・0.75 酢酸塩 (スキーム 10、D)

【化 5 3】



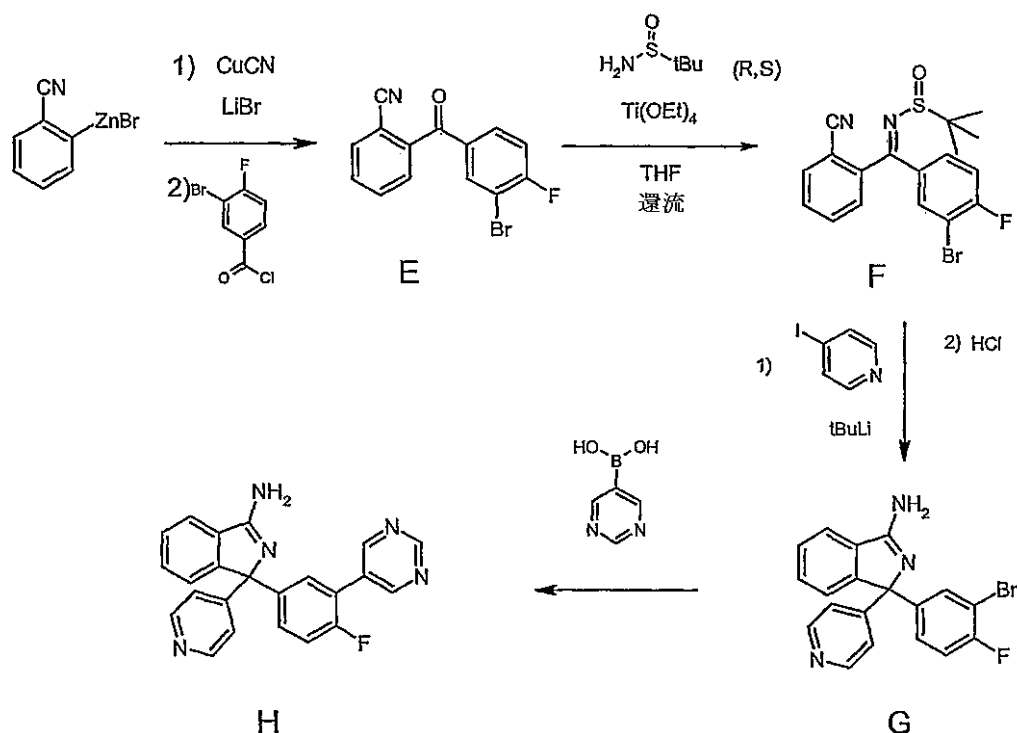
1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン (スキーム 9、C) (0 . 0 7 3 g、0 . 2 0 m m o l)、3 - フルオロ - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン (0 . 0 6 7 g、0 . 3 0 m m o l)、炭酸カリウム (0 . 0 5 5 g、0 . 4 0 m m o l)、[1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) クロリド・ジクロロメタン付加物 (0 . 0 2 0 g、0 . 0 2 5 m m o l)、ジメトキシエタン (2 m L)、水 (1 m L) 及びエタノール (0 . 3 m L) の混合物に、アルゴン雰囲気下、100 で15分間マイクロ波を照射した。反応混合物を濾過し、水及び酢酸エチルの間で分配し、有機相を濃縮し、残留物を分取型 H P L C で精製し、標題の化合物 (0 . 0 4 1 g、5 4 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 8 . 6 7 - 8 . 6 3 (m , 1 H) , 8 . 5 7 (d , J = 2 . 7 8 \text{ Hz} , 1 H) , 8 . 4 9 - 8 . 4 2 (m , 2 H) , 7 . 9 9 - 7 . 9 0 (m , 2 H) , 7 . 8 5 - 7 . 7 9 (m , 1 H) , 7 . 6 7 - 7 . 6 2 (m , 2 H) , 7 . 5 5 - 7 . 4 1 (m , 4 H) , 7 . 3 7 - 7 . 2 8 (m , 2 H) , 6 . 9 5 (b r s , 2 H) , 1 . 9 1 (s , 2 . 2 H) ; MS (ESI) m / z : 3 8 1 [M + 1] $^+$.

【 0 2 1 1 】

【化 5 4】

スキーム 11



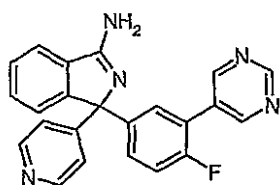
【 0 2 1 2 】

〔 実施例 6 8 〕

1 - (4 - フルオロ - 3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 - ピリジン - 4 - イル -

1 H - イソインドール - 3 - アミン・0.5 酢酸塩 (スキーム 11、H)

【化 5 5】



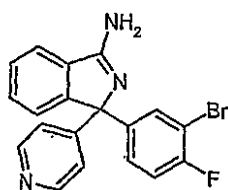
標題化合物を、1 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン (スキーム 11、G) から、ピリミジン - 5 - イル
ボロン酸を用いて、実施例 67 (スキーム 10、D) に記載したようにして、収率 41%
で合成した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 9.02 (s, 1H), 8.78 - 8.72 (m, 2H), 8.30 - 8.23 (m, 2H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 4H), 7.20 - 7.08 (m, 3H), 6.76 (br s, 2H), 1.72 (s, 1.9H); MS (ESI) m/z : 382 [$M+1$] $^+$.

【0213】

1 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - イソイン
ドール - 3 - アミン (スキーム 11、G)

【化 5 6】



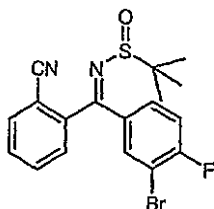
標題化合物を、スキーム 9、C に記載したようにして、N - [(3 - ブロモ - 4 - フル
オロフェニル) (2 - シアノフェニル) メチレン] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィ
ンアミド (スキーム 11、F) から出発して、収率 16% で合成した。

MS (AP) m/z : 382, 384 [$M+1$] $^+$.

【0214】

N - [(3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) (2 - シアノフェニル) メチレン] - 2 -
メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (スキーム 11、F)

【化 5 7】



2 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾイル) ベンゾニトリル (スキーム 11、E)、
及びオルトチタン酸テトラエチル (1 M のテトラヒドロフラン溶液、18.3 mL、18
.3 mmol) の混合物を 5 分間攪拌し、次いで 2 - メチル - 2 - プロパンスルフィン
アミド (1.11 g、9.13 mmol) を加え、得られた混合物を還流下で終夜加熱した
。反応溶液を室温まで冷却し、メタノール、飽和の重炭酸ナトリウム水溶液及び酢酸エチ
ルを加えた。反応混合物を、硫酸ナトリウムのパッドを通して濾過した後、濾液を濃縮し
た。残留物をカラムクロマトグラフィーで、溶離液としてクロロホルムを用いて精製し、
標題化合物 (1.22 g、2 段階で 30%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$) : 7.90 - 7.69 (m, 3H), 7.68 - 7.39 (m

10

20

30

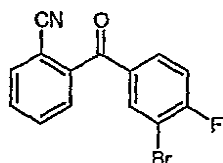
40

50

, 3 H), 7.18 (t, J = 8.21 Hz, 1 H), 1.38 (br s, 9 H); MS (AP) m/z 407, 409 [M + 1]⁺.

【0215】

2 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾイル) ベンゾニトリル (スキーム 11、E)
【化 58】



10

2 - シアノフェニル亜鉛ブロミド (0.5 M のテトラヒドロフラン溶液、20 mL、10 mmol) の -20 に冷却した溶液に、シアン化銅 (0.94 g、10.5 mmol) 及びリチウムブロミド (1.82 g、21.0 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液を加え、反応溶液を徐々に室温まで温め、15 分後、反応混合物を -25 に再冷却した。3 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾイルクロリド (1.45 g、10.5 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) を加え、反応混合物を -25 で 1 時間、そして室温で終夜撹拌した。塩化アンモニウム水溶液及びジエチルエーテルの間で分配した後、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、粗製の標題化合物を得、それを更に精製せずに、次の工程で用いた。

MS (ESI) m/z : 304, 306 [M + 1]⁺.

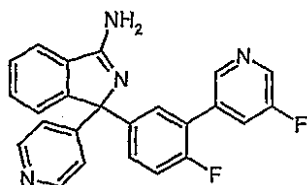
20

【0216】

〔実施例 69〕

1 - [4 - フルオロ - 3 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・0.75 酢酸塩

【化 59】



30

標題化合物を、1 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン (スキーム 11、G) から、実施例 67 (スキーム 10、D) に記載したようにして、3 - フルオロ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジンを用いて、収率 31% で合成した。

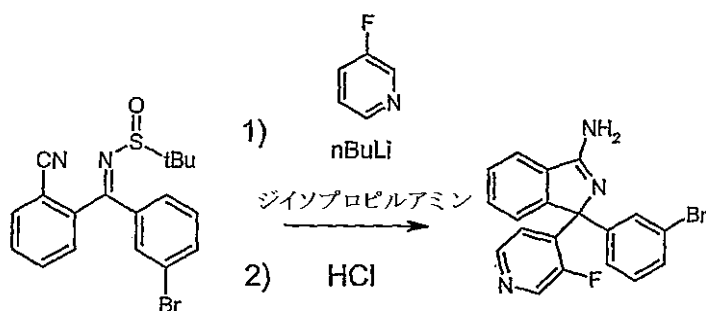
¹H NMR (DMSO - d₆) : 8.63 (d, J = 2.78 Hz, 1 H), 8.57 - 8.51 (m, 1 H), 8.50 - 8.42 (m, 2 H), 7.95 - 7.86 (m, 2 H), 7.85 - 7.78 (m, 1 H), 7.56 - 7.46 (m, 4 H), 7.36 - 7.27 (m, 3 H), 6.96 (br s, 2 H), 1.91 (s, 2.5 H); MS (ESI) m/z : 399 [M + 1]⁺.

40

【0217】

【化 6 0】

スキーム 12



(スキーム 5、実施例 N)

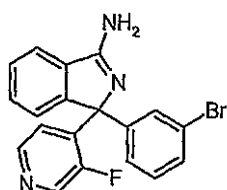
I

10

【0218】

1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1H - イソインドール - 3 - アミン (スキーム 12、I)

【化 6 1】



20

ジイソプロピルアミン (0.77 mL、5.50 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、-78 で n - ブチルリチウム (2.5 M のヘキサン溶液、2.20 mL、5.50 mmol) を加え、混合物を 0.5 時間攪拌し、次いで 3 - フルオロピリジン (0.47 mL、5.50 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液を加え、そして更に 0.5 時間後、N - [(3 - ブロモフェニル) (2 - シアノフェニル) メチレン] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (スキーム 5、N) (1.95 g、5.0 mmol) を加えた。1.5 時間後、-78 で水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をメタノール (40 mL) に溶解し、塩酸 (2 M のジエチルエーテル溶液、5 mL、10.0 mmol) で終夜処理した。蒸発後、残留物を、飽和の重炭酸ナトリウム水溶液及びクロロホルムの間で分配し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。カラムクロマトグラフィーにより、溶解液としてメタノール/クロロホルム (0 ~ 10 %) を用いる段階的傾斜溶離で精製し、標題化合物 (1.22 g、64 %) を得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) : 8.43 (d, J = 2.78 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.05 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 3H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 5.37 (br s, 2H); MS (AP) m/z : 382, 384 [M + 1]⁺.

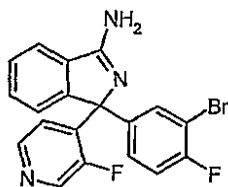
40

【0219】

〔実施例 70〕

1 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1H - イソインドール - 3 - アミン

【化 6 2】



標題化合物を、(スキーム 12、I)に記載したようにして、N-[(3-ブromo-4-フルオロフェニル)(2-シアノフェニル)メチレン]-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド(スキーム 11、F)から出発して、収率 74%で合成した。

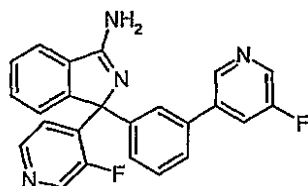
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 8.46 (d, $J = 2.78 \text{ Hz}$, 1H), 8.38 (d, $J = 5.05 \text{ Hz}$, 1H), 7.89 - 7.71 (m, 2H), 7.66 - 7.53 (m, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 7.05 (t, $J = 8.34 \text{ Hz}$, 1H); MS (ESI) m/z : 400, 402 [$M + 1$] $^+$ 。

【0220】

〔実施例 71〕

1-(3-フルオロピリジン-4-イル)-1-[3-(5-フルオロピリジン-3-イル)フェニル]-1H-イソインドール-3-アミン・0.5酢酸塩

【化 6 3】



標題化合物を、1-(3-ブromoフェニル)-1-(3-フルオロピリジン-4-イル)-1H-イソインドール-3-アミン(スキーム 12、I)から、(スキーム 10、D)に記載したようにして、3-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンを用いて、収率 57%で合成した。

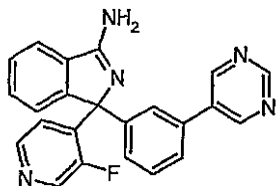
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 8.58 - 8.52 (m, 1H), 8.49 (d, $J = 2.78 \text{ Hz}$, 1H), 8.37 (d, $J = 2.78 \text{ Hz}$, 1H), 8.27 (d, $J = 4.80 \text{ Hz}$, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 2H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 3H), 7.35 (t, $J = 7.71 \text{ Hz}$, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.21 (dd, $J = 6.82, 5.05 \text{ Hz}$, 1H), 6.95 (br s, 2H), 1.84 (s, 1.4H); MS (ESI) m/z : 399 [$M + 1$] $^+$ 。

【0221】

〔実施例 72〕

1-(3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(3-ピリミジン-5-イルフェニル)-1H-イソインドール-3-アミン・1.25酢酸塩

【化 6 4】



標題化合物を、1-(3-ブromoフェニル)-1-(3-フルオロピリジン-4-イル)-1H-イソインドール-3-アミン(スキーム 12、I)から(スキーム 10、D)

に記載したようにして、ピリミジン - 5 - イルボロン酸を用いて、収率 91% で合成した。

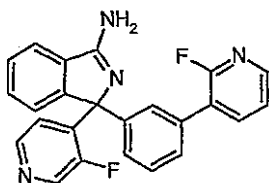
$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 9.10 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.37 (d, $J = 2.78$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 5.05$ Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 3H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.21 (dd, $J = 6.82, 5.05$ Hz, 1H), 6.95 (br s, 2H), 1.84 (s, 3.6H); MS (ESI) m/z : 382 [M + 1] $^+$.

【0222】

〔実施例 73〕

1 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1H - イソインドール - 3 - アミン・1.25 酢酸塩

【化 65】



標題化合物を、1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1H - イソインドール - 3 - アミン (スキーム 12、I) から、(スキーム 10、D) に記載したようにして、(2 - フルオロピリジン - 3 - イル) ボロン酸を用いて、収率 47% で製造した。

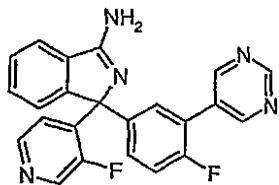
$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 8.38 (d, $J = 2.78$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 5.05$ Hz, 1H), 8.17 - 8.12 (m, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 6H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 6.93 (br s, 2H), 1.89 (s, 3.9H); MS (ESI) m/z : 397 [M - 1] $^-$.

【0223】

〔実施例 74〕

1 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 - (4 - フルオロ - 3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1H - イソインドール - 3 - アミン・1.25 酢酸塩

【化 66】



標題化合物を、1 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1H - イソインドール - 3 - アミン (実施例 70) から、(スキーム 10、D) に記載したようにして、ピリミジン - 5 - イルボロン酸を用いて、収率 47% で合成した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 9.00 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 1.26$ Hz, 2H), 8.24 (d, $J = 3.03$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 5.05$ Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.35 - 7.24 (m, 3H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.11 (dd, $J = 10.11, 8.84$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 6.82, 5.05$ Hz, 1H), 6.82 (br s, 2H), 1.88 (s, 3.8H); MS (ESI) m/z : 400 [M + 1] $^+$.

【0224】

10

20

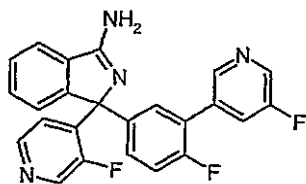
30

40

50

〔実施例 75〕

1 - [4 - フルオロ - 3 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・1.5 酢酸塩
【化 67】



10

標題化合物を、1 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン (実施例 70) から、(スキーム 10、D) に記載したようにして、3 - フルオロ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジンを用いて、収率 26 % で合成した。

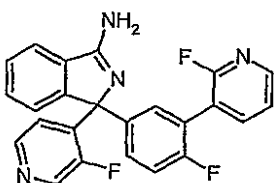
$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 8.41 (d, $J = 2.78 \text{ Hz}$, 1 H), 8.30 (d, $J = 1.52 \text{ Hz}$, 1 H), 8.25 (d, $J = 2.78 \text{ Hz}$, 1 H), 8.13 (d, $J = 4.80 \text{ Hz}$, 1 H), 7.59 - 7.70 (m, 3 H), 7.35 - 7.27 (m, 2 H), 7.25 - 7.15 (m, 2 H), 7.13 - 7.03 (m, 2 H), 6.83 (br s, 2 H), 1.89 (s, 4.3 H); MS (ESI) m/z : 415 [$M - 1$] $^-$ 。

20

【0225】

〔実施例 76〕

1 - [4 - フルオロ - 3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・1.5 酢酸塩
【化 68】



30

標題化合物を、1 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン (実施例 70) から、(スキーム 10、D) に記載したようにして、(2 - フルオロピリジン - 3 - イル) ボロン酸を用いて、収率 21 % で合成した。

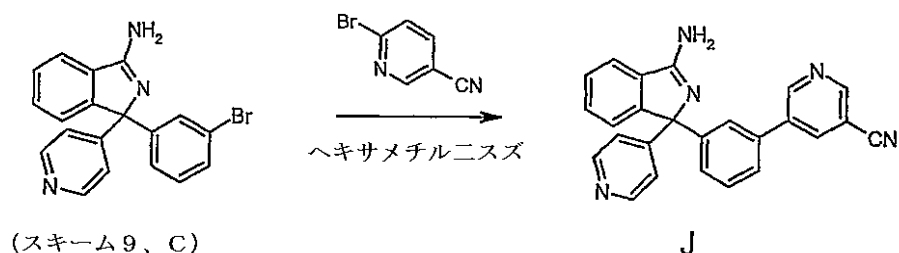
$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 8.25 (d, $J = 2.78 \text{ Hz}$, 1 H), 8.16 - 8.06 (m, 2 H), 7.79 - 7.69 (m, 1 H), 7.67 - 7.60 (m, 1 H), 7.60 - 7.54 (m, 1 H), 7.36 - 7.22 (m, 3 H), 7.21 - 7.11 (m, 2 H), 7.11 - 7.03 (m, 2 H), 6.82 (br s, 2 H), 1.87 (s, 4.3 H); MS (ESI) m/z : 415 [$M - 1$] $^-$ 。

40

【0226】

【化 6 9】

スキーム 13



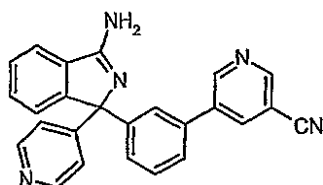
10

【 0 2 2 7 】

〔実施例 7 7〕

5 - [3 - (3 - アミノ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - イソインドール - 1 - イル)
フェニル] ニコチノニトリル・酢酸塩 (スキーム 13、J)

【化 7 0】



20

5 - ブロモ - 3 - シアノピリジン (0 . 0 7 3 g、0 . 4 0 m m o l)、ヘキサメチル
ジすず (0 . 1 3 g、0 . 4 0 m m o l)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラ
ジウム (0 . 0 1 2 g、0 . 0 1 0 m m o l) 及びジメトキシエタン (2 m L) の混合物
に、アルゴン雰囲気下で、マイクロ波を 1 3 0 で 1 時間照射した。1 - (3 - ブロモフ
ェニル) - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン (スキーム 9、
C) (0 . 0 7 3 g、0 . 2 0 m m o l) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パ
ラジウム (0 . 0 1 2 g、0 . 0 1 0 m m o l) を反応混合物に加え、加熱を 1 0 0 で
2 時間継続した。反応混合物を濾過し、水及び酢酸エチルの間で分配し、有機相を濃縮し
、残留物を分取型 H P L C で精製し、標題の化合物 (0 . 0 1 7 g、2 3 %) を得た。

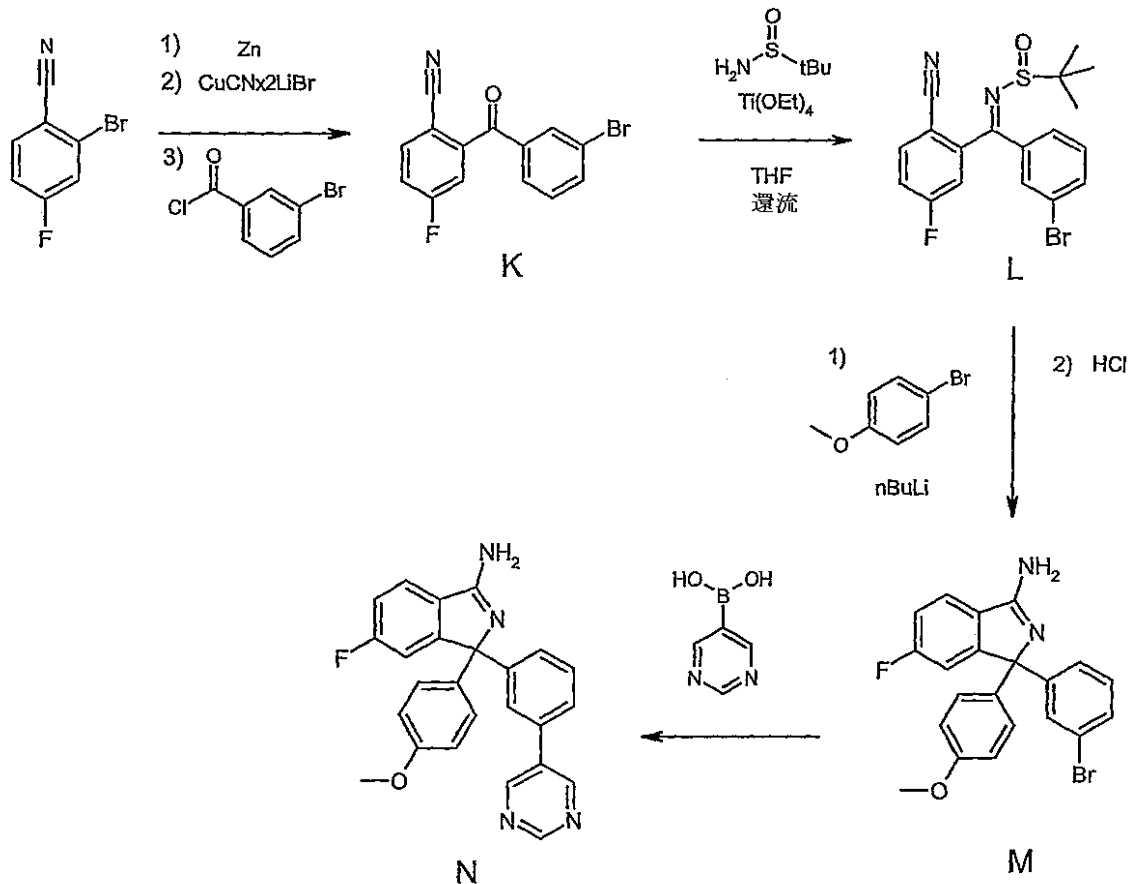
30

$^1\text{H NMR}$ (D M S O - d_6) : 8 . 9 7 (d , $J = 2 . 2 7 \text{ Hz}$, 1 H) , 8 . 9 3 (d , $J = 1 . 7 7 \text{ Hz}$, 1 H) , 8 . 4 8 (t , $J = 2 . 0 2 \text{ Hz}$, 1 H) , 8 . 4 3 - 8 . 3 4 (m , 2 H) , 7 . 9 1 - 7 . 8 5 (m , 1 H) , 7 . 7 8 - 7 . 7 3 (m , 1 H) , 7 . 6 6 - 7 . 5 7 (m , 2 H) , 7 . 4 8 - 7 . 3 5 (m , 4 H) , 7 . 2 3 (d , $J = 6 . 0 6 \text{ Hz}$, 2 H) , 6 . 9 1 (b r s , 2 H) , 1 . 8 3 (s , 2 . 9 H) ; MS (E S I) m/z : 3 8 8 [$\text{M} + 1$] $^+$ 。

【 0 2 2 8 】

【化 7 1】

スキーム 14

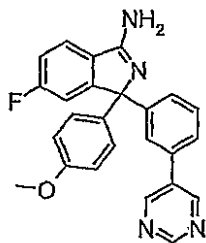


【 0 2 2 9 】

〔 実施例 7 8 〕

6 - フルオロ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン (スキーム 1 4 、 N) 30

【 化 7 2 】



1 - (3 - プロモフェニル) - 6 - フルオロ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン (スキーム 1 4 、 M) (7 7 m g 、 0 . 1 8 7 m m o l) 、 ピリミジン - 5 - イルボロン酸 (3 0 m g 、 0 . 2 4 3 m m o l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリド・ジクロロメタン付加物 (1 5 . 5 m g 、 0 . 0 1 9 m m o l) 及び炭酸セシウム (1 8 3 m g 、 0 . 5 6 1 m m o l) の、ジメトキシエタン、水及びエタノール (6 : 3 : 1 、 5 m L) 中の混合物に、アルゴン雰囲気下、マイクロ波を 1 3 0 で 1 5 分間照射した。常温まで冷却した後、混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、分取型 H P L C で精製し、標題化合物 (1 0 . 3 m g 、 収率 : 1 3 . 4 %) を得た。 40

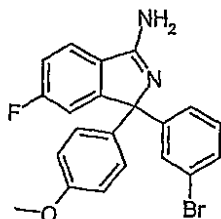
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 9 . 1 7 (s , 1 H) , 8 . 8 7 (s , 2 H) , 7 . 5 3 (m , 1 H) , 7 . 4 8 - 7 . 3 7 (m , 4 H) , 7 . 2 4 (m , 3 H) , 7 . 1 2 (m , 50

1 H), 6.82 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H); MS (ESI) m/z: 411 [M + 1]⁺.

【0230】

1 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - フルオロ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン (スキーム 14、M)

【化 73】



10

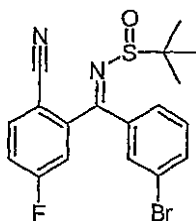
標題化合物を、スキーム 5、O に記載したようにして、N - [(3 - ブロモフェニル) (2 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) メチレン] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (スキーム 14、L) を出発物質として用いて製造した (収率: 73.5%)。 ¹H NMR (CDCl₃) : 7.45 (t, J = 1.77 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J = 8.21, 4.67 Hz, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 7.25 - 7.17 (m, 4 H), 7.19 - 7.09 (m, 2 H), 6.81 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H)。

20

【0231】

N - [(3 - ブロモフェニル) (2 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) メチレン] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (スキーム 14、L)

【化 74】



30

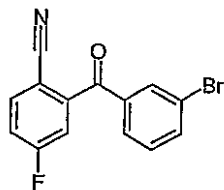
標題化合物を、スキーム 5、N に記載したようにして、2 - (3 - ブロモベンゾイル) - 4 - フルオロベンズニトリル (スキーム 14、K) を出発物質として用いて製造した (収率: 55%)。

¹H NMR (CDCl₃) : 7.82 - 7.72 (m, 2 H), 7.67 (m, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 7.12 (m, 1 H), 1.39 (br s, 9 H)。

【0232】

2 - (3 - ブロモベンゾイル) - 4 - フルオロベンズニトリル (スキーム 14、K)

【化 75】



40

高活性亜鉛粉末のテトラヒドロフラン中の懸濁液 (0.1 g/mL) (33 mL、50 mmol) を、カニユーレを通して、2 - ブロモ - 4 - フルオロベンズニトリル (5.0 g、25 mmol) の無水テトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に、室温、アルゴン雰囲気下で移した。混合物を室温で 5 時間攪拌し、次いで超音波を 30 分間照射した。過

50

剰の亜鉛を - 20 で一夜放置し沈殿させた。溶液の上部を、カニユーレを通して他のフラスコにアルゴン雰囲気下で移し、- 20 に冷却した。この溶液に、1 M の $\text{CuCN} \times 2 \text{LiBr}$ 錯体のテトラヒドロフラン溶液 (26.3 mL) を加えた。得られた溶液を - 20 で 10 分間、次いで 0 で 25 分間攪拌し、その後それを - 25 に冷却し、3 - プロモベンゾイルクロリドを加えた。混合物を 1 時間攪拌し、その間、- 25 ~ - 15 に維持し、その後冷蔵庫内に 0 で 2 日半保存した。反応溶液を飽和の塩化アンモニウム溶液を加えてクエンチした。混合物を酢酸エチルで希釈し、相を分離し、有機相を 1 M の塩酸及び 1 M の炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。カラムクロマトグラフィーで、ヘプタン中の酢酸エチルの濃度 (0 ~ 40 %) を徐々に増大させる傾斜溶離液を用いた精製により、標題化合物 (5.58 g、収率：73 %) を得た。

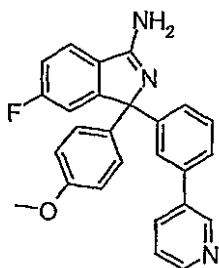
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.96 (t, $J = 1.64 \text{ Hz}$, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.46, 4.93 \text{ Hz}$, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.35 (dd, $J = 8.08, 2.53 \text{ Hz}$, 1H); MS (EI) m/z : 304, 306 [$\text{M} + 1$] $^+$ 。

【0233】

〔実施例 79〕

6 - フルオロ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (3 - ピリジン - 3 - イルフェニル) - 1H - イソインドール - 3 - アミン

【化 76】



標題化合物を、実施例 78 (スキーム 14、N) に記載したようにして、ピリジン - 3 - イルボロン酸 (収率：15 %) を用いて製造した。

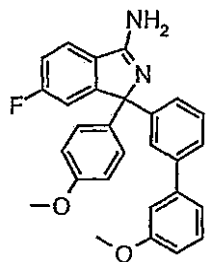
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 8.76 (dd, $J = 2.40, 0.88 \text{ Hz}$, 1H), 8.56 (dd, $J = 4.80, 1.52 \text{ Hz}$, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.27 - 7.23 (m, 3H), 7.12 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 3.79 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 410 [$\text{M} + 1$] $^+$ 。

【0234】

〔実施例 80〕

6 - フルオロ - 1 - (3' - メトキシビフェニル - 3 - イル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - イソインドール - 3 - アミン

【化 77】



標題化合物を、実施例 78 (スキーム 14、N) に記載したようにして、(3 - メトキシフェニル) ボロン酸を用いて製造した (収率：23 %)。

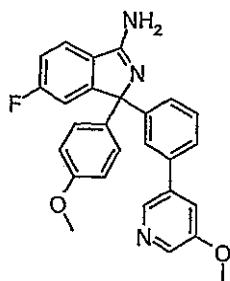
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.53 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.34, 4.55 \text{ Hz}$, 1H), 7.28 (m, 6H), 7.09 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.81 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 439 $[\text{M} + 1]^+$.

【0235】

〔実施例 81〕

6 - フルオロ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - [3 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル)フェニル] - 1H - イソインドール - 3 - アミン

【化 78】



10

標題化合物を、実施例 78 (スキーム 14、N) に記載したようにして、(5 - メトキシピリジン - 3 - イル) ボロン酸を用いて製造した (収率: 42%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 8.36 (d, $J = 1.77 \text{ Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J = 2.78 \text{ Hz}$, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.30 (dd, $J = 2.78, 1.77 \text{ Hz}$, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.12 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 440 $[\text{M} + 1]^+$.

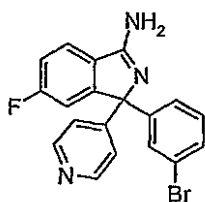
20

【0236】

〔実施例 82〕

1 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - フルオロ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1H - イソインドール - 3 - アミン

【化 79】



30

標題化合物を、(スキーム 9、C) に記載したようにして、N - [(3 - ブロモフェニル) (2 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) メチレン] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (スキーム 14、L) を出発物質として用いて製造した (収率: 90%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 8.46 m, 2H), 7.83 (dd, $J = 8.46, 4.93 \text{ Hz}$, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.97, 2.15 \text{ Hz}$, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 3H), 6.98 (brs, 2H)。

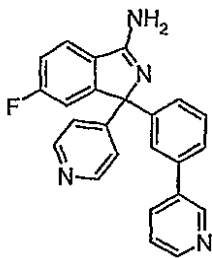
40

【0237】

〔実施例 83〕

6 - フルオロ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 - (3 - ピリジン - 3 - イルフェニル) - 1H - イソインドール - 3 - アミン

【化 8 0】



標題化合物を、実施例 78 (スキーム 14、N) に記載したようにして、ピリジン - 3 - イルボロン酸及び 1 - (3 - プロモフェニル) - 6 - フルオロ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1H - イソインドール - 3 - アミン (実施例 82) を用いて製造した (収率: 18.5%)。

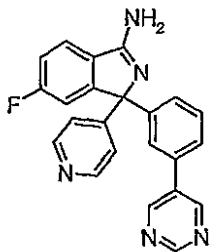
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 8.77 (m, 1H), 8.55 (dd, $J = 4.80$, 1.52 Hz, 1H), 8.46 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.39 - 7.44 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 3H), 6.96 (brs, 2H); MS (ESI) m/z : 381 $[M + 1]^+$ 。

【0238】

〔実施例 84〕

6 - フルオロ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1H - イソインドール - 3 - アミン

【化 8 1】



標題化合物を、実施例 78 (スキーム 14、N) に記載したようにして、ピリミジン - 5 - イルボロン酸及び 1 - (3 - プロモフェニル) - 6 - フルオロ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1H - イソインドール - 3 - アミン (実施例 82) を用いて製造した (収率: 26%)。

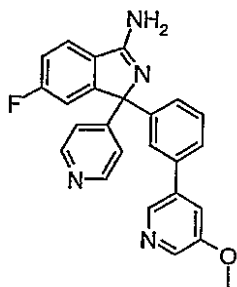
$^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$) : 9.19 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 8.55 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 4H), 7.36 (m, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 3H), 7.20 (m, 1H); MS (ESI) m/z : 382 $[M + 1]^+$ 。

【0239】

〔実施例 85〕

6 - フルオロ - 1 - [3 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル)フェニル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1H - イソインドール - 3 - アミン

【化 8 2】



10

標題化合物を、実施例 78 (スキーム 14、N) に記載したようにして、(5-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸及び 1-(3-プロモフェニル)-6-フルオロ-1-ピリジン-4-イル-1H-イソインドール-3-アミン(実施例 82)を用いて製造した(収率: 16%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) : 8.54 (m, 2H), 8.36 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.78 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 5H), 7.18 (m, 1H), 3.90 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 411 [M + 1]⁺。

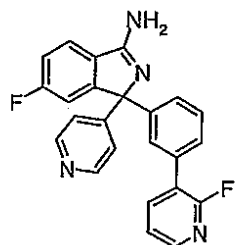
【0240】

20

〔実施例 86〕

6-フルオロ-1-[3-(2-フルオロピリジン-3-イル)フェニル]-1-ピリジン-4-イル-1H-イソインドール-3-アミン

【化 8 3】



30

標題化合物を、実施例 78 (スキーム 14、N) に記載したようにして、(2-フルオロピリジン-3-イル)ボロン酸及び 1-(3-プロモフェニル)-6-フルオロ-1-ピリジン-4-イル-1H-イソインドール-3-アミン(実施例 82)を用いて製造した(収率: 22.5%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) : 8.54 (m, 2H), 8.18 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 7.32 (m, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 4H), 7.18 (m, 1H); MS (ESI) m/z : 399 [M + 1]⁺。

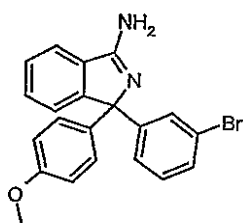
【0241】

40

〔実施例 87〕

1-(3-プロモフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-イソインドール-3-アミン・酢酸塩

【化 8 4】



50

標題化合物を、(スキーム 3、I) に記載したようにして製造し、そしてカラムクロマトグラフィーによりメタノール/ジクロロメタン = 0 ~ 10 % 溶液を用い、次いでカラムクロマトグラフィーにより酢酸エチル/メタノール = 4 : 1 + 1 % 酢酸を用いて精製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz) : 7.82 - 7.58 (m, 3H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 3H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 6.96 - 6.86 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.91 (s, 3H); MS (ES) m/z : 393, 395 [M + 1]⁺。

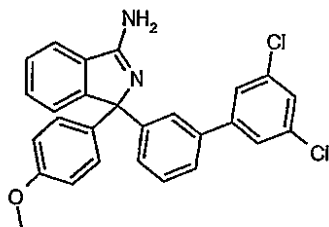
【0242】

〔実施例 88〕

10

1 - (3', 5' - ジクロロビフェニル - 3 - イル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - イソインドール - 3 - アミン・酢酸塩

【化 85】



20

標題化合物を、実施例 78 (スキーム 14、N) に記載したようにして、1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - イソインドール - 3 - アミン・酢酸塩 (実施例 87) 及び (3, 5 - ジクロロフェニル) ボロン酸から出発して製造した (収率 : 28 %)。

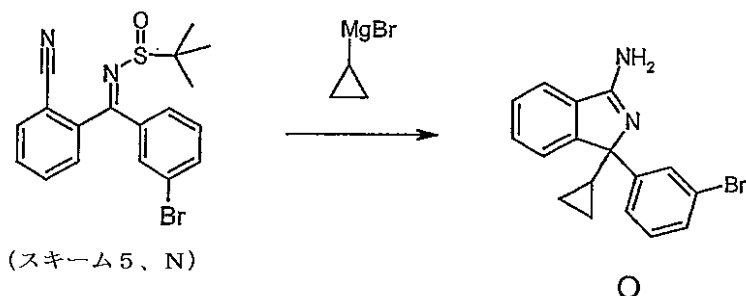
$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d₆) : 7.78 - 7.74 (m, 2H), 7.59 - 7.52 (m, 5H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 6.82 - 6.77 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.88 (s, 3H); MS (ES) m/z : 459, 461, 463 [M + 1]⁺。

【0243】

30

【化 86】

スキーム 15

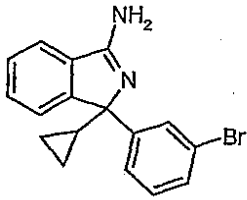


40

【0244】

1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - シクロプロピル - 1H - イソインドール - 3 - アミン・酢酸塩 (スキーム 15、O)

【化 8 7】



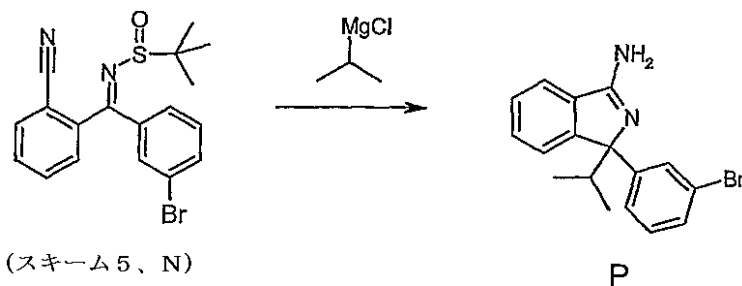
シクロプロピルマグネシウムブロミド (7.20 mL、3.60 mmol、0.5 M のテトラヒドロフラン溶液) を、N - [(3 - ブロモフェニル) (2 - シアノフェニル) メチレン] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィナムド (スキーム 5、N) (1.00 g、2.57 mmol) の無水テトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温で滴下した。反応溶液を 30 に加熱して 2.5 時間攪拌し、次いで 0 に冷却した。反応溶液をメタノール (5 mL) でクエンチし、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機相を合わせて洗浄し (飽和の塩化アンモニウム水溶液及び水)、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグラフィーにより、ジクロロメタンから、ジクロロメタン : 3.5 M のアンモニアのメタノール溶液 = 97 : 3 への傾斜溶離液を用いて精製し、次いで分取型 HPLC (カラム : Gemini C8 ; 移動相 : 0.1 M 酢酸アンモニウム中のアセトニトリル / 水 = 35 % ; 流速 : 1 mL / 分) により標題化合物 (0.108 g、収率 : 11 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 7.72 - 7.69 (m, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 3H), 7.40 - 7.35 (m, 3H), 7.25 (t, $J = 7.78$ Hz, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.86 - 1.81 (m, 1H), 0.46 - 0.35 (m, 2H), 0.21 - 0.13 (m, 1H), -0.09 - -0.02 (m, 1H); MS (ES) m/z : 327, 329 [$M + 1$] $^+$ 。

【0245】

【化 8 8】

スキーム 16

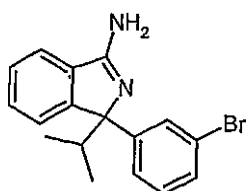


【0246】

〔実施例 89〕

1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - イソプロピル - 1H - イソインドール - 3 - アミン・塩酸塩 (スキーム 16、P)

【化 8 9】



イソプロピルマグネシウムクロリド (1.56 mL、3.08 mmol、2 M のテト

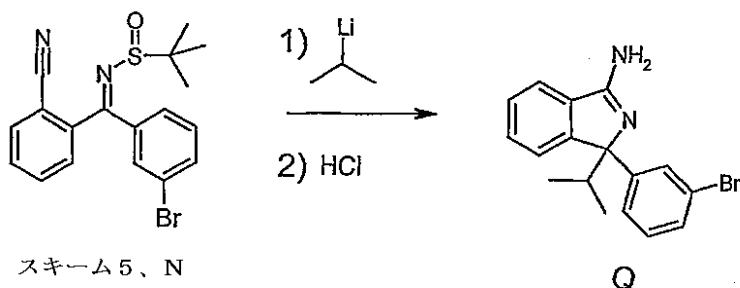
ラヒドロフラン溶液)を、N - [(3 - プロモフェニル) (2 - シアノフェニル) メチレン] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィアミド (スキーム 5、N) (1 . 0 0 g、2 . 5 7 m m o l) の無水テトラヒドロフラン (1 5 m L) 溶液に、徐々に滴下しながら、アルゴン雰囲気下、室温で加えた。反応溶液を 3 0 に加熱して 3 時間攪拌し、次いで 0 に冷却した。反応溶液を水 (5 m L) でクエンチし、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機相を合わせて飽和の塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。生成物を 2 M の塩酸で 5 回、6 M の塩酸で 1 回抽出した。水相を水酸化ナトリウムで中和し、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機相を濃縮した。クロロホルム中のアンモニア飽和クロロホルム溶液 (2 0 ~ 1 0 0 %)、及びクロロホルム中のアンモニアクロロホルム溶液 (0 ~ 1 0 0 %) を用いたカラムクロマトグラフィーでは、純粋な生成物を得ることはできなかった。更に、分取型 H P L C で、0 . 1 M の酢酸アンモニウム中のアセトニトリル (5 ~ 1 0 0 %) を用いて精製し、次いで分取型 H P L C (カラム : Gemini C8) で、アセトニトリル : 水 = 3 7 : 6 3 + 1 % トリフルオロ酢酸を用いて精製を行った。残留物を酢酸エチル及び重炭酸ナトリウムの間で分配した。有機相を洗浄 (水) し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物を塩酸のジエチルエーテル溶液 (0 . 1 3 m L、1 M) に溶解し、1 時間常温で攪拌し、そして濃縮して、標題化合物 (3 0 . 1 m g、収率 : 3 . 2 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 8 . 2 7 (d , $J = 8 . 0 3 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 9 2 (d , $J = 7 . 7 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 8 4 - 7 . 7 6 (m , 2 H) , 7 . 7 0 (d , $J = 8 . 0 3 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 6 4 (t , $J = 7 . 5 3 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 5 7 - 7 . 5 2 (m , 1 H) , 7 . 3 9 (t , $J = 7 . 9 1 \text{ Hz}$, 1 H) , 3 . 1 7 - 3 . 0 7 (m , 1 H) , 0 . 8 8 (d , $J = 7 . 0 3 \text{ Hz}$, 3 H) , 0 . 5 1 (d , $J = 6 . 7 8 \text{ Hz}$, 3 H) ; MS (ES) m/z : 3 2 9 , 3 3 1 [$M + 1$] $^+$ 。

【 0 2 4 7 】

【 化 9 0 】

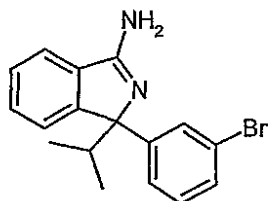
スキーム 17



【 0 2 4 8 】

1 - (3 - プロモフェニル) - 1 - イソプロピル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・酢酸塩 (スキーム 17、Q)

【 化 9 1 】



イソプロピルリチウム (0 . 8 8 m L、0 . 6 1 6 m m o l、0 . 7 M のペンタン溶液) を、N - [(3 - プロモフェニル) (2 - シアノフェニル) メチレン] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィアミド (スキーム 5、N) (0 . 2 0 0 g、0 . 5 1 4 m m o l) のテトラヒドロフラン (5 m L) 溶液に - 7 8 で加えた。2 時間の攪拌を行った後、

温度を - 25 に上昇した。反応溶液を水 (2 m L) でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。有機相を (水及びブライン) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をメタノール (5 m L) に溶解し、そして塩酸 (1 m L 、 1 M のジエチルエーテル溶液) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物をジクロロメタン及び飽和の重炭酸ナトリウム水溶液の間で分配した。有機相を洗浄 (ブライン) し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグラフィーにより、ジクロロメタンからジクロロメタン : 3 . 5 M のアンモニアのメタノール溶液 = 90 : 10 への傾斜溶離液を用いて精製し、標題化合物 (9 . 0 m g 、収率 : 4 . 5 %) を得た。

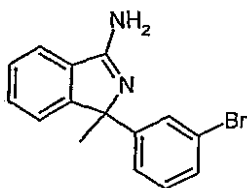
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7 . 97 (d , $J = 7 . 83 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 69 (t , $J = 1 . 89 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 67 - 7 . 63 (m , 1 H) , 7 . 61 - 7 . 55 (m , 1 H) , 7 . 55 - 7 . 45 (m , 2 H) , 7 . 43 - 7 . 35 (m , 1 H) , 7 . 22 (t , $J = 7 . 96 \text{ Hz}$, 1 H) , 2 . 92 - 2 . 77 (m , 1 H) , 2 . 11 (s , 3 H) , 1 . 02 (d , $J = 6 . 82 \text{ Hz}$, 3 H) , 0 . 63 (d , $J = 6 . 57 \text{ Hz}$, 3 H) ; MS (ES) m/z : 329 , 331 [$\text{M} + 1$]⁺。

【 0249 】

〔 実施例 90 〕

1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - メチル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン

【 化 92 】



アルゴン雰囲気下、 - 78 に冷却した N - [(3 - ブロモフェニル) (2 - シアノフェニル) メチレン] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィアミド (スキーム 5 、 N) (1 . 00 g 、 2 . 57 mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液 (20 m L) を、メチルリチウム (1 . 93 m L 、 3 . 08 mmol 、 1 . 6 M のジエチルエーテル溶液) の無水テトラヒドロフラン (10 m L) 溶液に滴下しながら加えた。反応溶液を 2 時間攪拌し、次いで温度を - 25 に上昇した。反応溶液を水 (10 m L) でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせ、洗浄 (ブライン、水) し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグラフィーにより、クロロホルムからクロロホルム : アンモニアで飽和させたクロロホルム = 0 : 100 への傾斜溶離液を用いて精製して中間体を得た。それをメタノール (25 m L) に溶解し、そして塩酸 (5 m L 、 1 M のジエチルエーテル溶液) を加えた。反応混合物を 23 時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物をジクロロメタン及び飽和の重炭酸ナトリウム水溶液の間で分配した。有機相を合わせて洗浄 (ブライン) し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグラフィーにより、ジクロロメタンからジクロロメタン : 3 . 5 M のアンモニアのメタノール溶液 = 95 : 5 への傾斜溶離液を用いて精製し、標題化合物 (0 . 456 g 、収率 : 59 %) を得た。

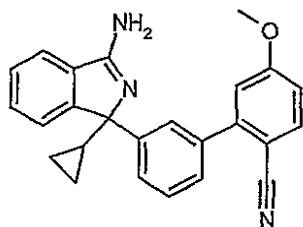
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 7 . 73 - 7 . 68 (m , 1 H) , 7 . 59 - 7 . 52 (m , 3 H) , 7 . 39 - 7 . 33 (m , 3 H) , 7 . 24 (t , $J = 8 . 03 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 59 (br s , 2 H) , 1 . 66 (s , 3 H) ; MS (ES) m/z : 301 , 303 [$\text{M} + 1$]⁺。

【 0250 】

〔 実施例 91 〕

3' - (3 - アミノ - 1 - シクロプロピル - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - 5 - メトキシビフェニル - 2 - カルボニトリル・酢酸塩

【化 9 3】



標題化合物を、実施例 78 (スキーム 14、N) に記載したようにして、1-(3-ブ
ロモフェニル)-1-シクロプロピル-1H-イソインドール-3-アミン・酢酸塩(ス
キーム 15、O) 及び 4-メトキシ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-
ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾニトリルから出発して、収率 51% で製造した。

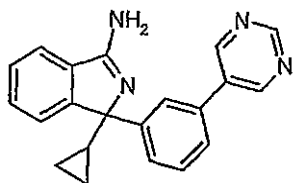
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 4H), 7.12 (dd, $J = 8.66, 2.64$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.51$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.92 - 1.83 (m, 4H), 0.49 - 0.38 (m, 2H), 0.25 - 0.16 (m, 1H), -0.04 - 0.03 (m, 1H); MS (ES) m/z : 380 $[M+1]^+$.

【0251】

〔実施例 92〕

1-シクロプロピル-1-(3-ピリミジン-5-イルフェニル)-1H-イソインドール-3-アミン・酢酸塩

【化 9 4】



標題化合物を、実施例 78 (スキーム 14、N) に記載したようにして、1-(3-ブ
ロモフェニル)-1-シクロプロピル-1H-イソインドール-3-アミン・酢酸塩(ス
キーム 15、O) 及びピリミジン-5-イルボロン酸から出発して、収率 85% で製造し
た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 9.19 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.02 (t, $J = 1.76$ Hz, 1H), 7.77 (t, $J = 8.03$ Hz, 2H), 7.64 (dd, $J = 7.78, 1.25$ Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 0.52 - 0.41 (m, 2H), 0.28 - 0.17 (m, 1H), -0.04 - 0.05 (m, 1H); MS (ES) m/z : 327 $[M+1]^+$.

【0252】

〔実施例 93〕

3'-(3-アミノ-1-メチル-1H-イソインドール-1-イル)-5-メトキシビ
フェニル-2-カルボニトリル・酢酸塩

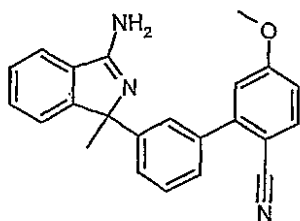
10

20

30

40

【化 9 5】



標題化合物を、実施例 78 (スキーム 14、N) に記載したようにして、1 - (3 - プロモフェニル) - 1 - メチル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン (実施例 90) 及び 4 - メトキシ - 2 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾニトリルから出発して、収率 49 % で製造した。

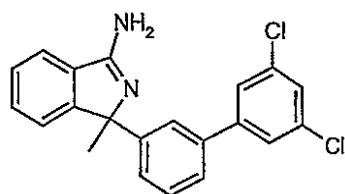
$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 7.86 (d, $J = 8.78 \text{ Hz}$, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 4H), 7.12 (dd, $J = 8.66, 2.64 \text{ Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J = 2.51 \text{ Hz}$, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.73 (s, 3H); MS (ES) m/z : 354 [$M + 1$] $^+$.

【0253】

〔実施例 94〕

1 - (3', 5' - ジクロロビフェニル - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・塩酸塩

【化 9 6】



標題化合物を、1 - (3 - プロモフェニル) - 1 - メチル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン (実施例 90) (71.4 mg、0.237 mmol) 及び (3, 5 - ジクロロフェニル) ボロン酸 (47.4 mg、0.249 mmol) から出発し、ジクロロメタン (1 mL) に生成物を溶解し、塩酸 (0.71 mL、1 M のジエチルエーテル溶液) を加えて塩酸塩を作ること除いて、実施例 78 (スキーム 14、N) に記載したようにして製造した。溶液を 1 時間攪拌し、次いで濃縮して、標題化合物 (31.0 mg、収率: 32 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 8.23 (d, $J = 7.78 \text{ Hz}$, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 4H), 7.71 (d, $J = 7.78 \text{ Hz}$, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.47 (t, $J = 7.78 \text{ Hz}$, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 2.06 (s, 3H); MS (ES) m/z : 367, 369, 371 [$M + 1$] $^+$.

【0254】

〔実施例 95〕

1 - メチル - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・酢酸塩

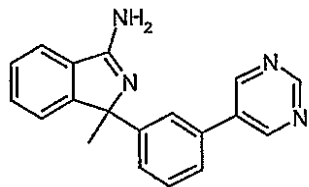
10

20

30

40

【化 9 7】



標題化合物を、1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - メチル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン (実施例 9 0) 及びピリミジン - 5 - イルボロン酸から出発し、生成物を分取型 H P L C で精製する前に、カラムクロマトグラフィーで、ジクロロメタンからジクロロメタン : 3 . 5 M のアンモニアのメタノール溶液 = 9 5 : 5 への傾斜溶離液を用いて生成物を精製することを除いて、実施例 7 8 (スキーム 1 4 、 N) に記載したようにして、収率 8 9 % で製造した。

10

$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 9 . 1 9 (s , 1 H) , 9 . 1 1 (s , 2 H) , 7 . 9 4 (t , $J = 1 . 7 6 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 8 2 - 7 . 7 7 (m , 1 H) , 7 . 7 0 (dd , $J = 6 . 4 0$, $0 . 8 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 6 5 - 7 . 6 1 (m , 1 H) , 7 . 5 4 - 7 . 5 0 (m , 1 H) , 7 . 4 7 - 7 . 3 7 (m , 3 H) , 1 . 9 0 (s , 3 H) , 1 . 8 0 (s , 3 H) ; MS (ES) m/z : 3 0 1 [$M + 1$] $^+$ 。

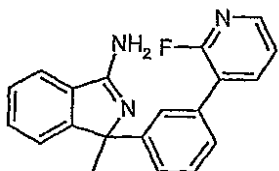
【 0 2 5 5 】

20

〔 実施例 9 6 〕

1 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - メチル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・酢酸塩

【化 9 8】



標題化合物を、実施例 7 8 (スキーム 1 4 、 N) に記載したようにして、1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - メチル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン (実施例 9 0) 及び (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) ボロン酸から出発して、収率 7 6 % で製造した。

30

$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 8 . 2 7 - 8 . 2 0 (m , 1 H) , 8 . 1 0 - 8 . 0 2 (m , 1 H) , 7 . 8 0 - 7 . 7 3 (m , 1 H) , 7 . 7 1 (d , $J = 1 . 2 5 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 6 6 - 7 . 6 1 (m , 1 H) , 7 . 5 9 - 7 . 5 3 (m , 1 H) , 7 . 5 0 - 7 . 3 5 (m , 5 H) , 1 . 8 7 (s , 3 H) , 1 . 7 4 (s , 3 H) ; MS (ES) m/z : 3 1 8 [$M + 1$] $^+$ 。

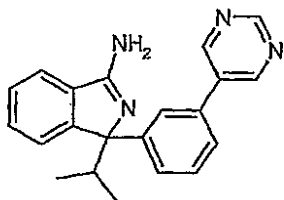
【 0 2 5 6 】

〔 実施例 9 7 〕

1 - イソプロピル - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・酢酸塩

40

【化 9 9】



標題化合物を、実施例 7 8 (スキーム 1 4 、 N) に記載したようにして、1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - イソプロピル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・塩酸塩 (実施

50

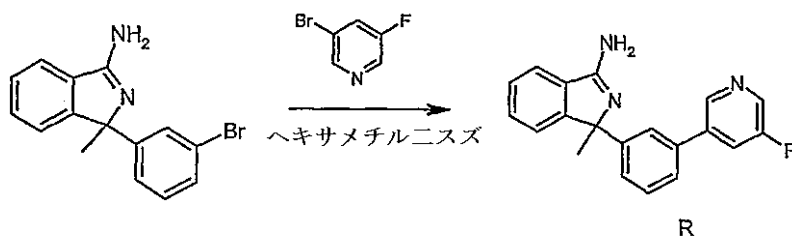
例 89、スキーム 16、P) (15.0 mg、0.0410 mmol)、1-(3-ブロモフェニル)-1-イソプロピル-1H-イソインドール-3-アミン・酢酸塩 (スキーム 17、Q) (6.5 mg、0.0167 mmol) 及びピリジン-5-イルボロン酸 (15.9 mg、0.128 mmol) から出発して製造し、標題化合物 (18.2 mg、収率：81%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 9.19 (d, $J = 2.14$ Hz, 1H), 9.10 (d, $J = 2.14$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J = 1.23$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.58$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 9.19$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 7.66$ Hz, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 3H), 3.02 - 2.91 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 0.86 (d, $J = 6.74$ Hz, 3H), 0.43 (d, $J = 6.43$ Hz, 3H); MS (ES) m/z : 329 $[M + 1]^+$.

【0257】

【化100】

スキーム 18

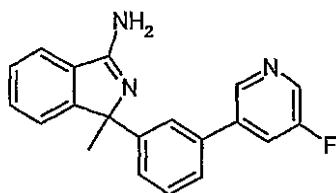


【0258】

【実施例 98】

1-[3-(5-フルオロピリジン-3-イル)フェニル]-1-メチル-1H-イソインドール-3-アミン・酢酸塩 (スキーム 18、R)

【化101】



3-ブロモ-5-フルオロピリジン (205 mg、1.17 mmol)、ヘキサメチルジスズ (0.24 mL、1.17 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (34.0 mg、0.0294 mmol) を、無水のテトラヒドロフラン (3 mL) に溶解し、そしてマイクロ波により 130 で 30 分間加熱した。1-(3-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-イソインドール-3-アミン (実施例 90) (82.5 mg、0.274 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (13.5 mg、0.0117 mmol) を加え、反応混合物を、マイクロ波により 130 で 10 時間加熱した。LC-MS 分析では生成物を検出出来なかった。酸化銀 (Ag_2O) (38.3 mg、0.274 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (13.5 mg、0.0117 mmol) を加え、反応混合物を、130 で 30 分間、そして 150 で 2 時間マイクロ波で加熱した。常温まで冷却した後、混合物を濾過し、そしてカラムクロマトグラフィーにより、ジクロロメタンからジクロロメタン：3.5 M のアンモニアのメタノール溶液 = 95：5 への傾斜溶離液を用い、そして分取型 HPLC で精製して、標題の化合物 (20.2 mg、収率：20%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 8.74 (t, $J = 1.76\text{ Hz}$, 1H), 8.57 (d, $J = 2.76\text{ Hz}$, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 1H), 7.90 (t, $J = 1.63\text{ Hz}$, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 7.69 (dd, $J = 6.15, 1.88\text{ Hz}$, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.76 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 318 $[M + 1]^+$.

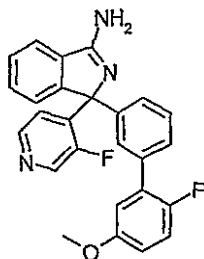
【0259】

〔実施例99〕

1-(2'-フルオロ-5'-メトキシビフェニル-3-イル)-1-(3-フルオロピリジン-4-イル)-1H-イソインドール-3-アミン

10

【化102】



標題化合物を、1-(3-ブロモフェニル)-1-(3-フルオロピリジン-4-イル)-1H-イソインドール-3-アミン(スキーム12、I)から、実施例67(スキーム10、D)に記載したようにして、2-フルオロ-5-メトキシフェニルボロン酸を用いて収率73%で合成した。

20

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 8.45 (d, $J = 2.78\text{ Hz}$, 1H), 8.34 (d, $J = 4.80\text{ Hz}$, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 4H), 7.27 - 7.15 (m, 2H), 7.04 - 6.85 (m, 4H), 3.76 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 428 $[M + 1]^+$.

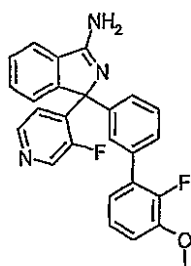
【0260】

〔実施例100〕

1-(2'-フルオロ-3'-メトキシビフェニル-3-イル)-1-(3-フルオロピリジン-4-イル)-1H-イソインドール-3-アミン

30

【化103】



40

標題化合物を、1-(3-ブロモフェニル)-1-(3-フルオロピリジン-4-イル)-1H-イソインドール-3-アミン(スキーム12、I)から、実施例67(スキーム10、D)に記載したようにして、2-フルオロ-3-メトキシフェニルボロン酸を用いて、収率69%で合成した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 8.26 (d, $J = 2.78\text{ Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J = 5.05\text{ Hz}$, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.21 - 7.10 (m, 4H), 7.07 - 6.92 (m, 3H), 6.77 (brs, 2H), 6.74 - 6.68 (m, 1H), 3.65 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 428 $[M + 1]^+$.

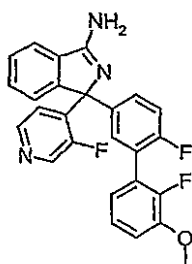
50

【 0 2 6 1 】

〔 実施例 1 0 1 〕

1 - (2 ' , 6 - ジフルオロ - 3 ' - メトキシビフェニル - 3 - イル) - 1 - (3 - フル
オロピリジン - 4 - イル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン

【 化 1 0 4 】



10

標 題 化 合 物 を、 1 - (3 - ブ ロ モ - 4 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル) - 1 - (3 - フ ル オ ロ ピ リ
ジ ン - 4 - イ ル) - 1 H - イ ソ イ ン ド ー ル - 3 - ア ミ ン (実 施 例 7 0) か ら、 実 施 例 6 7
(ス キ ー ム 1 0、 D) に 記 載 し た よ う し て、 2 - フ ル オ ロ - 3 - メ ト キ シ フ ェ ニ ル ボ ロ ン
酸 を 用 い て、 収 率 2 % で 合 成 し た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 8 . 3 9 (d , $J = 3 . 0 3 \text{ Hz}$, 1 H) , 8 . 2 6 (d , $J = 5 . 0 5 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 8 3 - 7 . 7 3 (m , 1 H) , 7 . 7 1 - 7 . 6 4 (m , 1 H) , 7 . 4 8 - 7 . 3 9 (m , 2 H) , 7 . 2 9 - 7 . 1 1 (m , 6 H) , 6 . 9 2 (b r s , 2 H) , 6 . 8 1 - 6 . 7 3 (m , 1 H) , 3 . 7 9 (s , 3 H) ; MS (ESI) m/z : 4 4 6 [$\text{M} + 1$] $^+$ 。

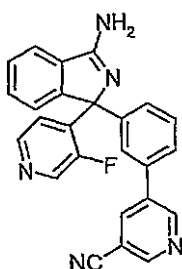
20

【 0 2 6 2 】

〔 実施例 1 0 2 〕

5 - { 3 - [3 - ア ミ ノ - 1 - (3 - フ ル オ ロ ピ リ ジ ン - 4 - イ ル) - 1 H - イ ソ イ ン ド
ー ル - 1 - イ ル] フ ェ ニ ル } ニ コ チ ノ ニ ト リ ル

【 化 1 0 5 】



30

標 題 化 合 物 を、 1 - (3 - ブ ロ モ フ ェ ニ ル) - 1 - (3 - フ ル オ ロ ピ リ ジ ン - 4 - イ ル)
- 1 H - イ ソ イ ン ド ー ル - 3 - ア ミ ン (ス キ ー ム 1 2、 I) か ら、 実 施 例 7 7 (ス キ ー
ム 1 3、 J) に 記 載 し た よ う に し て、 収 率 3 7 % で 製 造 し た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 8 . 9 2 (d d , $J = 1 0 . 7 4$, 2 . 1 5 Hz , 2 H) , 8 . 4 3 (t , $J = 2 . 1 5 \text{ Hz}$, 1 H) , 8 . 3 4 (d , $J = 3 . 0 3 \text{ Hz}$, 1 H) , 8 . 2 5 (d , $J = 5 . 0 5 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 8 0 - 7 . 7 2 (m , 2 H) , 7 . 6 1 - 7 . 5 5 (m , 1 H) , 7 . 5 4 - 7 . 5 0 (m , 1 H) , 7 . 4 5 - 7 . 3 9 (m , 2 H) , 7 . 3 8 - 7 . 2 6 (m , 2 H) , 7 . 1 7 (d d , $J = 6 . 8 2$, 5 . 0 5 Hz , 1 H) , 6 . 8 9 (b r s , 2 H) ; MS (ESI) m/z : 4 0 6 [$\text{M} + 1$] $^+$ 。

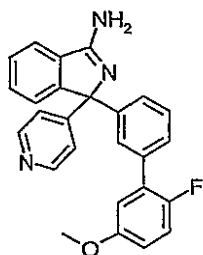
40

【 0 2 6 3 】

〔 実施例 1 0 3 〕

1 - (2 ' - フ ル オ ロ - 5 ' - メ ト キ シ ビ フ ェ ニ ル - 3 - イ ル) - 1 - ピ リ ジ ン - 4 - イ
ル - 1 H - イ ソ イ ン ド ー ル - 3 - ア ミ ン

【化 1 0 6】



標題化合物を、1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン (スキーム 9、C) から、2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニルボロン酸を用いて、実施例 6 7 (スキーム 1 0、D) に記載したようにして、2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニルボロン酸を用いて、収率 6 6 % で合成した。

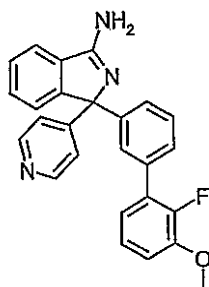
$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 8 . 3 1 - 8 . 2 3 (m , 2 H) , 7 . 6 7 - 7 . 5 5 (m , 2 H) , 7 . 3 4 - 7 . 2 5 (m , 3 H) , 7 . 2 5 - 7 . 1 0 (m , 5 H) , 7 . 0 1 (dd , $J = 10 . 11$, 8 . 8 4 Hz , 1 H) , 6 . 6 2 - 6 . 8 4 (m , 4 H) , 3 . 5 8 (s , 3 H) ; MS (ESI) m/z : 4 1 0 [$M + 1$] $^+$ 。

【 0 2 6 4 】

[実施例 1 0 4]

1 - (2 ' - フルオロ - 3 ' - メトキシビフェニル - 3 - イル) - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン

【化 1 0 7】



標題化合物を、1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン (スキーム 9、C) から、実施例 6 7 (スキーム 1 0、D) に記載したようにして、2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニルボロン酸を用いて、収率 5 0 % で合成した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 8 . 4 2 - 8 . 3 2 (m , 2 H) , 7 . 7 8 - 7 . 6 7 (m , 2 H) , 7 . 4 4 - 7 . 3 4 (m , 3 H) , 7 . 3 4 - 7 . 2 0 (m , 5 H) , 7 . 1 5 - 7 . 0 2 (m , 2 H) , 6 . 9 2 - 6 . 7 4 (m , 3 H) , 3 . 7 8 (s , 3 H) ; MS (ESI) m/z : 4 1 0 [$M + 1$] $^+$ 。

【 0 2 6 5 】

[実施例 1 0 5]

1 - [4 - フルオロ - 3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン

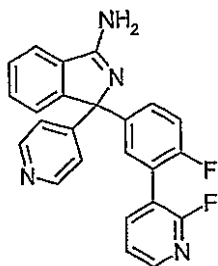
10

20

30

40

【化 1 0 8】



標題化合物を、1 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - ピリジン - 4 - イル
- 1 H - イソインドール - 3 - アミン (スキーム 1 1、G) から、実施例 6 7 (スキーム
1 0、D) に記載したようにして、2 - フルオロピリジン - 3 - ボロン酸を用いて合成し
た。

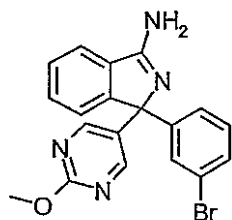
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 8 . 4 9 - 8 . 4 1 (m , 2 H) , 8 . 3 2 - 8 . 2 7
(m , 1 H) , 8 . 0 4 - 7 . 9 5 (m , 1 H) , 7 . 8 8 - 7 . 7 9 (m , 2 H) , 7
. 5 5 - 7 . 4 0 (m , 5 H) , 7 . 3 5 - 7 . 2 5 (m , 3 H) , 6 . 9 2 (b r s ,
2 H) ; MS (ESI) m/z : 3 9 9 [$\text{M} + 1$] $^+$ 。

【 0 2 6 6 】

[実施例 1 0 6]

1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1 H - イソ
インドール - 3 - アミン

【化 1 0 9】



標題化合物を、(スキーム 8、A) に記載したようにして、5 - ブロモ - 2 - メトキシ
ピリミジンから出発し、- 1 0 0 で、収率 6 6 % で合成した。

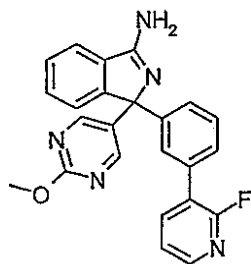
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 8 . 5 1 (s , 2 H) , 7 . 9 9 - 7 . 7 5 (m , 2 H)
(m , 2 H) , 7 . 5 6 - 7 . 4 1 (m , 4 H) , 7 . 4 0 - 7 . 3 3 (m , 1 H) , 7 . 2 6 (t
, $J = 7 . 8 3 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 9 7 (b r s , 2 H) , 3 . 8 8 (s , 3 H) ; MS
(ESI) m/z : 3 9 5 , 3 9 7 [$\text{M} + 1$] $^+$ 。

【 0 2 6 7 】

[実施例 1 0 7]

1 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - (2 - メトキシピリミ
ジン - 5 - イル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン

【化 1 1 0】



標題化合物を、1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イ
ル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン (実施例 1 0 6) から、実施例 6 7 (スキーム

10

20

30

40

50

10、D)に記載したようにして、2-フルオロピリジン-3-ボロン酸を用いて、収率34%で合成した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 8.47 (s, 2H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.77 (d, $J = 5.56\text{ Hz}$, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.32 (m, 6H), 6.88 (brs, 2H), 3.80 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 412 $[M + 1]^+$ 。

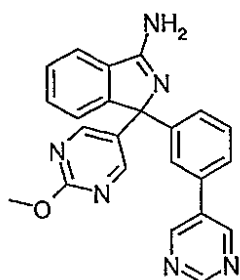
【0268】

〔実施例108〕

1-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1-(3-ピリミジン-5-イルフェニル)-1H-イソインドール-3-アミン

10

【化111】



20

標題化合物を、1-(3-ブロモフェニル)-1-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-イソインドール-3-アミン(実施例106)から、実施例67(スキーム10、D)に記載したようにして、ピリミジン-5-ボロン酸を用いて、収率54%で合成した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 9.18 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.55 (s, 2H), 7.98 - 8.11 (m, 1H), 7.79 - 7.88 (m, 1H), 7.70 - 7.77 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 7.58\text{ Hz}$, 1H), 7.41 - 7.57 (m, 4H), 6.96 (brs, 2H), 3.87 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 395 $[M + 1]^+$ 。

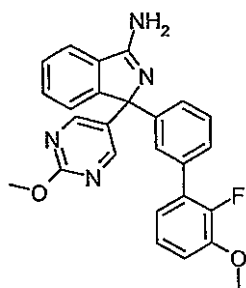
【0269】

30

〔実施例109〕

1-(2'-フルオロ-3'-メトキシビフェニル-3-イル)-1-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-イソインドール-3-アミン

【化112】



40

標題化合物を、1-(3-ブロモフェニル)-1-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-イソインドール-3-アミン(実施例106)から、実施例67(スキーム10、D)に記載したようにして、2-フルオロ-3-メトキシフェニルボロン酸を用いて、収率27%で合成した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 8.55 (s, 2H), 7.96 - 7.79 (m, 2H), 7.58 - 7.43 (m, 3H), 7.43 - 7.34 (m, 3H), 7.24 - 7.12 (m, 2H), 7.08 - 6.83 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.8

50

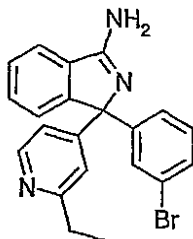
6 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 441 [M + 1]⁺.

【0270】

〔実施例110〕

1-(3-プロモフェニル)-1-(2-エチルピリジン-4-イル)-1H-イソインドール-3-アミン

【化113】



10

標題化合物を、(スキーム9、C)に記載したようにして、4-プロモ-2-エチルピリジン (Comins et al., J. Org. Chem. 4410に従って合成された) から出発して、収率45%で合成した。

¹H NMR (DMSO-d₆) : 8.41 - 8.34 (m, 1H), 7.92 - 7.73 (m, 2H), 7.59 - 7.38 (m, 4H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 5.18, 1.64 Hz, 1H), 6.95 (brs, 2H), 2.68 (q, J = 7.58 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.58 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 392, 394 [M + 1]⁺.

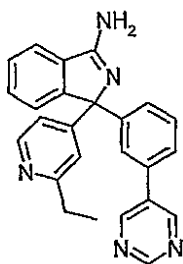
20

【0271】

〔実施例111〕

1-(2-エチルピリジン-4-イル)-1-(3-ピリミジン-5-イルフェニル)-1H-イソインドール-3-アミン

【化114】



30

標題化合物を、1-(3-プロモフェニル)-1-(2-エチルピリジン-4-イル)-1H-イソインドール-3-アミン (実施例110) から、実施例67 (スキーム10、D) に記載したようにして、ピリミジン-5-ボロン酸を用いて、収率58%で合成した。

¹H NMR (DMSO-d₆) : 9.11 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.28 (d, J = 5.30 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 6.06, 1.77 Hz, 1H), 7.80 - 7.68 (m, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 4H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 5.18, 1.64 Hz, 1H), 6.85 (brs, 2H), 2.59 (q, J = 7.58 Hz, 2H), 1.08 (t, J = 7.58 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 392 [M + 1]⁺.

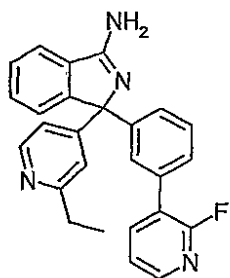
40

【0272】

〔実施例112〕

1-(2-エチルピリジン-4-イル)-1-[3-(2-フルオロピリジン-3-イル)フェニル]-1H-イソインドール-3-アミン

【化 1 1 5】



標題化合物を、1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - (2 - エチルピリジン - 4 - イル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン (実施例 1 1 0) から、実施例 6 7 (スキーム 1 0、D) に記載したようにして、2 - フルオロピリジン - 3 - ボロン酸を用いて、収率 6 1 % で合成した。

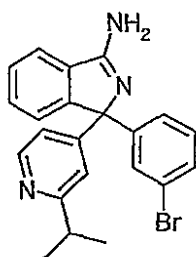
$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 8 . 2 8 (d, $J = 5 . 3 1 \text{ Hz}$, 1 H), 8 . 2 0 - 8 . 1 1 (m, 1 H), 7 . 9 8 - 7 . 8 9 (m, 1 H), 7 . 7 9 - 7 . 7 1 (m, 2 H), 7 . 4 7 - 7 . 2 8 (m, 7 H), 7 . 1 5 - 7 . 1 0 (m, 1 H), 7 . 0 6 (dd, $J = 5 . 1 8$, $1 . 6 4 \text{ Hz}$, 1 H), 6 . 8 3 (brs, 2 H), 2 . 6 0 (q, $J = 7 . 5 8 \text{ Hz}$, 2 H), 1 . 0 8 (t, $J = 7 . 5 8 \text{ Hz}$, 3 H); MS (ESI) m/z : 4 0 9 [M + 1] $^+$ 。

【0 2 7 3】

〔実施例 1 1 3〕

1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - (2 - イソプロピルピリジン - 4 - イル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン

【化 1 1 6】



標題化合物を、(スキーム 9、C) に記載したようにして、4 - ブロモ - 2 - イソプロピルピリジン (Comins et al., J. Org. Chem. 4410 に記載の手順に従って得られた) から出発して、収率 3 7 % で合成した。

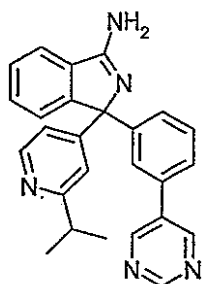
$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 8 . 3 8 (d, $J = 5 . 0 5 \text{ Hz}$, 1 H), 7 . 8 8 - 7 . 7 5 (m, 2 H), 7 . 5 5 - 7 . 3 8 (m, 4 H), 7 . 3 3 - 7 . 2 3 (m, 2 H), 7 . 1 7 - 7 . 1 2 (m, 1 H), 7 . 1 0 (dd, $J = 5 . 3 1$, $1 . 7 7 \text{ Hz}$, 1 H), 6 . 9 4 (brs, 2 H), 3 . 0 1 - 2 . 8 5 (m, 1 H), 1 . 1 6 (d, $J = 6 . 8 2 \text{ Hz}$, 6 H); MS (ESI) m/z : 4 0 6, 4 0 8 [M + 1] $^+$ 。

【0 2 7 4】

〔実施例 1 1 4〕

1 - (2 - イソプロピルピリジン - 4 - イル) - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン

【化 1 1 7】



標題化合物を、1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - (2 - イソプロピルピリジン - 4 - イル) - 1H - イソインドール - 3 - アミン (実施例 1 1 3) から、実施例 6 7 (スキーム 1 0、D) に記載したようにして、ピリミジン - 5 - ボロン酸を用いて、収率 5 8 % で合成した。

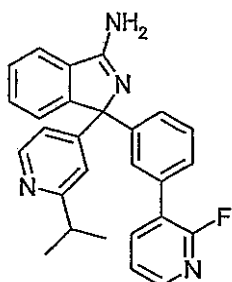
$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 9 . 1 1 (s , 1 H) , 8 . 9 3 (s , 2 H) , 8 . 3 0 (d , J = 5 . 3 0 Hz , 1 H) , 7 . 9 0 - 7 . 8 2 (m , 1 H) , 7 . 8 1 - 7 . 6 9 (m , 1 H) , 7 . 6 5 - 7 . 5 3 (m , 2 H) , 7 . 4 9 - 7 . 3 3 (m , 4 H) , 7 . 1 7 - 7 . 1 1 (m , 1 H) , 7 . 0 7 (dd , J = 5 . 3 1 , 1 . 7 7 Hz , 1 H) , 6 . 8 6 (brs , 2 H) , 2 . 9 7 - 2 . 7 5 (m , 1 H) , 1 . 0 8 (d , J = 6 . 8 2 Hz , 6 H) ; MS (ESI) m/z : 4 0 6 [$M + 1$]⁺.

【 0 2 7 5】

〔実施例 1 1 5〕

1 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - (2 - イソプロピルピリジン - 4 - イル) - 1H - イソインドール - 3 - アミン

【化 1 1 8】



標題化合物を、1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - (2 - イソプロピルピリジン - 4 - イル) - 1H - イソインドール - 3 - アミン (実施例 1 1 3) から、実施例 6 7 (スキーム 1 0、D) に記載したようにして、2 - フルオロピリジン - 3 - ボロン酸を用いて、収率 4 2 % で合成した。

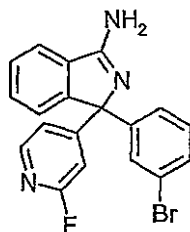
$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 8 . 2 9 (d , J = 5 . 3 0 Hz , 1 H) , 8 . 1 9 - 8 . 1 1 (m , 1 H) , 7 . 9 7 - 7 . 9 0 (m , 1 H) , 7 . 8 2 - 7 . 7 0 (m , 2 H) , 7 . 4 9 - 7 . 2 7 (m , 7 H) , 7 . 1 8 - 7 . 1 1 (m , 1 H) , 7 . 0 5 (dd , J = 5 . 3 1 , 1 . 7 7 Hz , 1 H) , 6 . 8 4 (brs , 2 H) , 2 . 9 3 - 2 . 7 7 (m , 1 H) , 1 . 0 8 (d , J = 6 . 8 2 Hz , 6 H) ; MS (ESI) m/z : 4 2 3 [$M + 1$]⁺.

【 0 2 7 6】

〔実施例 1 1 6〕

1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1H - イソインドール - 3 - アミン

【化 1 1 9】



標題化合物を、(スキーム 9、C)に記載したようにして、4 - ブロモ - 2 - フルオロピリジンから出発して合成した。

10

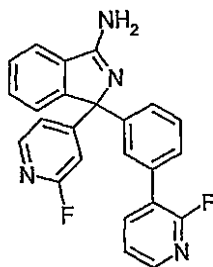
$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 8.15 (d, $J = 5.05 \text{ Hz}$, 1H), 7.98 - 7.78 (m, 2H), 7.58 - 7.38 (m, 4H), 7.37 - 7.22 (m, 3H), 7.10 - 6.92 (m, 3H); MS (ESI) m/z : 382, 384 [$M + 1$] $^+$ 。

【0277】

〔実施例 117〕

1 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル)フェニル] - 1H - イソインドール - 3 - アミン

【化 1 2 0】



20

標題化合物を、1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1H - イソインドール - 3 - アミン (実施例 116) から、実施例 67 (スキーム 10、D)に記載したようにして、2 - フルオロピリジン - 3 - ボロン酸を用いて、収率 19%で合成した。

30

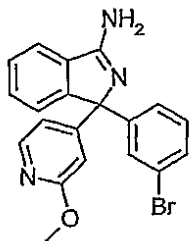
$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 8.26 - 8.19 (m, 1H), 8.15 (d, $J = 5.31 \text{ Hz}$, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 1H), 7.95 - 7.79 (m, 2H), 7.59 - 7.38 (m, 7H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.18 - 6.82 (m, 3H); MS (ESI) m/z : 399 [$M + 1$] $^+$ 。

【0278】

〔実施例 118〕

1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 1H - イソインドール - 3 - アミン

【化 1 2 1】



40

標題化合物を、1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1H - イソインドール - 3 - アミン (実施例 116) の合成における副生成物として

50

得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 8.12 - 8.00 (m, 1H), 7.91 - 7.72 (m, 2H), 7.61 - 7.36 (m, 3H), 7.35 - 7.20 (m, 3H), 7.05 - 6.80 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 3.80 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 394, 396 [$M+1$] $^+$ 。

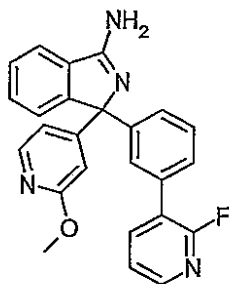
【0279】

〔実施例119〕

1 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 1H - イソインドール - 3 - アミン

【化122】

10



標題化合物を、1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 1H - イソインドール - 3 - アミン (実施例118) から、実施例67 (スキーム10、D) に記載したようにして、2 - フルオロピリジン - 3 - ボロン酸を用いて、収率23%で合成した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 8.20 - 8.26 (m, 1H), 7.97 - 8.09 (m, 2H), 7.75 - 7.92 (m, 2H), 7.37 - 7.58 (m, 7H), 6.78 - 7.10 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 3.79 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 411 [$M+1$] $^+$ 。

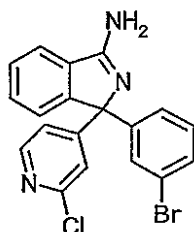
【0280】

〔実施例120〕

1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 1H - イソインドール - 3 - アミン

【化123】

30



標題化合物を、(スキーム9、C) に記載したようにして、2 - クロロ - 4 - ヨードピリジンから出発して、収率85%で合成した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 8.37 - 8.28 (m, 1H), 7.91 - 7.79 (m, 2H), 7.59 - 7.43 (m, 4H), 7.39 - 7.23 (m, 4H), 7.04 (brs, 2H); MS (ESI) m/z : 398, 400 [$M+1$] $^+$ 。

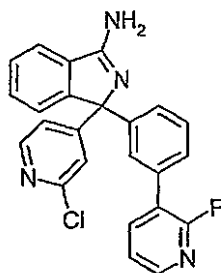
【0281】

〔実施例121〕

1 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 1 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1H - イソインドール - 3 - アミン

40

【化 1 2 4】



標題化合物を、1 - (3 - プロモフェニル) - 1 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン (実施例 1 2 0) から、実施例 6 7 (スキーム 1 0、D) に記載したようにして、2 - フルオロピリジン - 3 - ボロン酸を用いて、収率 3 5 % で合成した。

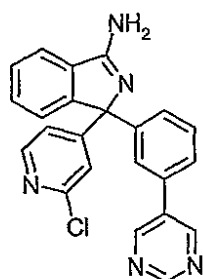
$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 8 . 3 2 (d, $J = 5 . 3 1 \text{ Hz}$, 1 H), 8 . 2 7 - 8 . 1 9 (m, 1 H), 8 . 0 8 - 7 . 9 9 (m, 1 H), 7 . 9 6 - 7 . 8 1 (m, 2 H), 7 . 6 1 - 7 . 3 1 (m, 9 H), 7 . 0 1 (brs, 2 H); MS (ESI) m/z : 4 1 5 [M + 1] $^+$.

【0 2 8 2】

〔実施例 1 2 2〕

1 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン

【化 1 2 5】



標題化合物を、1 - (3 - プロモフェニル) - 1 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン (実施例 1 2 0) から、実施例 6 7 (スキーム 1 0、D) に記載したようにして、ピリミジン - 5 - ボロン酸を用いて、収率 5 1 % で合成した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 9 . 1 8 (s, 1 H), 9 . 0 4 (s, 2 H), 8 . 3 1 (d, $J = 5 . 3 0 \text{ Hz}$, 1 H), 8 . 0 6 - 7 . 9 4 (m, 1 H), 7 . 8 9 - 7 . 8 1 (m, 1 H), 7 . 7 2 - 7 . 6 5 (m, 2 H), 7 . 5 7 - 7 . 4 5 (m, 4 H), 7 . 3 8 (dd, $J = 5 . 3 1, 1 . 5 2 \text{ Hz}$, 1 H), 7 . 3 6 - 7 . 3 3 (m, 1 H), 7 . 0 1 (brs, 2 H); MS (ESI) m/z : 3 9 8 [M + 1] $^+$.

【0 2 8 3】

〔実施例 1 2 3〕

1 - (3 - プロモフェニル) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン

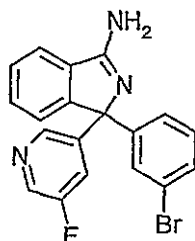
10

20

30

40

【化 1 2 6】



標題化合物を、(スキーム 9、C)に記載したようにして、3 - ブロモ - 5 - フルオロ
ピリジンから出発して、収率 80 %で合成した。

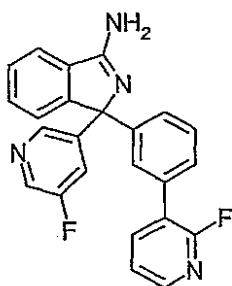
$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 8.52 - 8.38 (m, 2H), 7.95 - 7.79 (m, 2H), 7.60 - 7.40 (m, 5H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 7.01 (brs, 2H); MS (ESI) m/z : 382, 384 [M + 1] $^+$ 。

【0284】

〔実施例 124〕

1 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 - [3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル)フェニル] - 1H - イソインドール - 3 - アミン

【化 1 2 7】



標題化合物を、1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1H - イソインドール - 3 - アミン (実施例 123) から、実施例 67 (スキーム 10、D)に記載したようにして、2 - フルオロピリジン - 3 - ボロン酸を用いて収率 26 %で合成した。

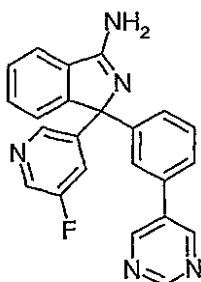
$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 8.35 - 8.45 (m, 2H), 8.12 - 8.21 (m, 1H), 7.92 - 8.01 (m, 1H), 7.83 - 7.90 (m, 1H), 7.73 - 7.82 (m, 1H), 7.33 - 7.56 (m, 8H), 6.91 (brs, 2H); MS (ESI) m/z : 399 [M + 1] $^+$ 。

【0285】

〔実施例 125〕

1 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1H - イソインドール - 3 - アミン

【化 1 2 8】



標題化合物を、1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル

10

20

30

40

50

) - 1H - イソインドール - 3 - アミン (実施例 123) から、実施例 67 (スキーム 10、D) に記載したようにして、ピリミジン - 5 - ボロン酸を用いて、収率 41% で合成した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 9.18 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.49 (t, $J = 1.77\text{ Hz}$, 1H), 8.45 (d, $J = 2.53\text{ Hz}$, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 2H), 7.62 - 7.43 (m, 5H), 6.98 (brs, 2H); MS (ESI) m/z : 382 $[M + 1]^+$ 。

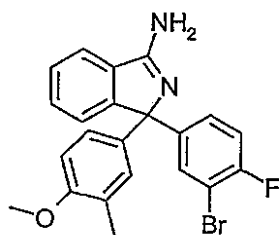
【0286】

〔実施例 126〕

10

1 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) - 1H - イソインドール - 3 - アミン

【化 129】



20

4 - ブロモ - 1 - メトキシ - 2 - メチルベンゼン (1.21 g、6.0 mmol) のジエチルエーテル (10 mL) 溶液を、マグネシウム (0.22 g、9.0 mmol) 及びヨウ素に滴下しながら加えた。得られた混合物を還流下で 2 時間加熱し、次いで放置して室温まで冷却した。調製したこの試薬を、N - ((3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) (2 - シアノフェニル) メチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (スキーム 11、F; 0.82 g、2.0 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に 0 で加えた。混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次いで飽和の塩化アンモニウム水溶液を加えてクエンチした。反応混合物を水及び酢酸エチルの間で分配し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。残留物をメタノール (20 mL) に溶解し、塩酸 (2 M のジエチルエーテル溶液、2 mL) で終夜処理した。溶媒を蒸発させ、残留物を飽和の重炭酸ナトリウム水溶液及びクロロホルムの間で分配し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーにより、クロロホルム：メタノール (9 : 1) を用いて精製し、標題の化合物 (0.53 g、収率：63%) を得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 7.90 - 7.74 (m, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.59 - 7.42 (m, 3H), 7.35 - 7.21 (m, 2H), 7.12 - 7.00 (m, 2H), 6.97 - 6.71 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 425, 427 $[M + 1]^+$ 。

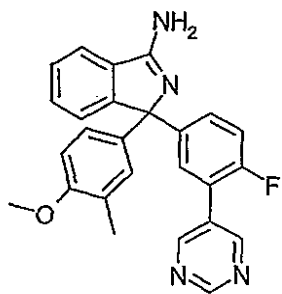
【0287】

〔実施例 127〕

40

1 - (4 - フルオロ - 3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) - 1H - イソインドール - 3 - アミン

【化 1 3 0】



10

標題化合物を、1 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン (実施例 1 2 6) から、実施例 6 7 (スキーム 1 0、D) に記載したようにして、ピリミジン - 5 - ボロン酸を用いて、収率 4 1 % で合成した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 9 . 0 7 (s , 1 H) , 8 . 7 8 (d , J = 1 . 2 6 H z , 2 H) , 7 . 7 6 - 7 . 6 1 (m , 2 H) , 7 . 4 3 - 7 . 2 4 (m , 4 H) , 7 . 2 2 - 7 . 1 1 (m , 1 H) , 7 . 0 1 - 6 . 9 0 (m , 2 H) , 6 . 8 8 - 6 . 5 4 (m , 3 H) , 3 . 5 8 (s , 3 H) , 1 . 9 2 (s , 3 H) ; MS (ESI) m/z : 4 2 5 [$M + 1$] $^+$ 。

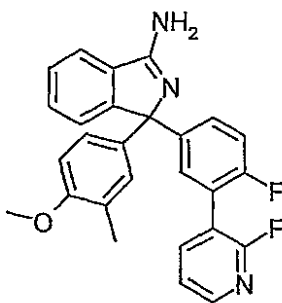
20

【 0 2 8 8 】

〔 実施例 1 2 8 〕

1 - [4 - フルオロ - 3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン

【化 1 3 1】



30

標題化合物を、1 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン (実施例 1 2 6) から、実施例 6 7 (スキーム 1 0、D) に記載したようにして、2 - フルオロピリジン - 3 - ボロン酸を用いて、収率 5 % で合成した。

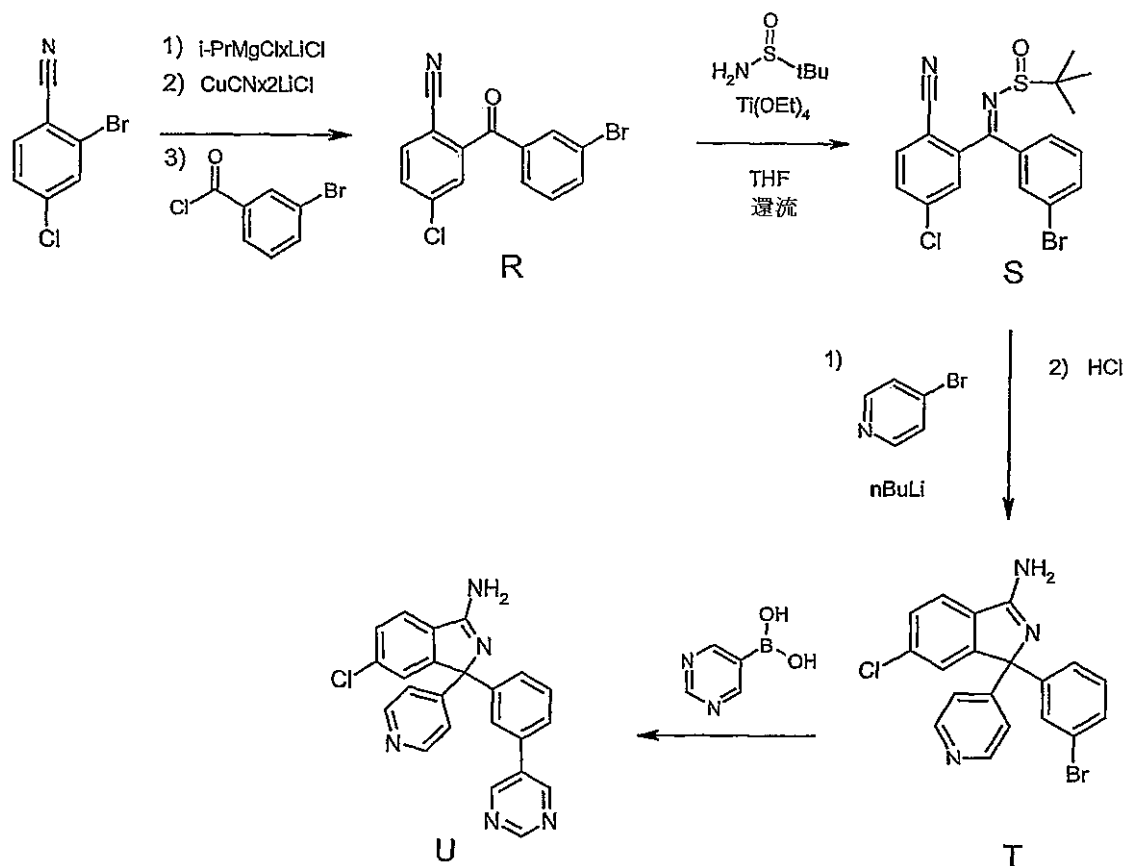
$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 8 . 5 4 - 8 . 4 6 (m , 1 H) , 8 . 2 2 - 8 . 1 5 (m , 1 H) , 8 . 0 5 - 7 . 8 4 (m , 2 H) , 7 . 7 6 - 7 . 5 5 (m , 5 H) , 7 . 5 3 - 7 . 4 1 (m , 1 H) , 7 . 3 2 - 7 . 2 3 (m , 2 H) , 7 . 0 8 - 6 . 7 8 (m , 3 H) , 3 . 9 3 (s , 3 H) , 2 . 2 7 (s , 3 H) ; MS (ESI) m/z : 4 4 2 [$M + 1$] $^+$ 。

40

【 0 2 8 9 】

【化 1 3 2】

スキーム 18



10

20

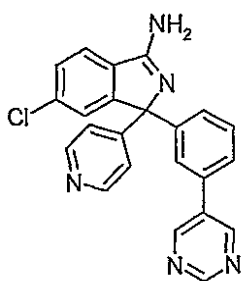
【 0 2 9 0】

〔実施例 1 2 9〕

6 - クロロ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 3 - アミン (スキーム 1 8、U)

30

【化 1 3 3】



40

標題化合物を、1 - (3 - プロモフェニル) - 6 - クロロ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン (スキーム 1 8、T) から、実施例 6 7 (スキーム 1 0、D) に記載したようにして、ピリミジン - 5 - ボロン酸を用いて、収率 6 1 % で合成した。

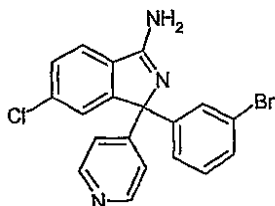
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 9.06 (s , 1 H) , 8.93 (s , 2 H) , 8.47 - 8.44 (m , 1 H) , 8.37 - 8.33 (m , 2 H) , 7.88 (d , $J = 1.01 \text{ Hz}$, 2 H) , 7.59 - 7.53 (m , 2 H) , 7.43 - 7.33 (m , 2 H) , 7.24 - 7.19 (m , 2 H) , 7.02 (b r s , 2 H) ; MS (ESI) m/z : 398 [$\text{M} + 1$] $^+$.

50

【 0 2 9 1 】

1 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - クロロ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - イソインドール - 3 - アミン・0.3 酢酸塩 (スキーム 1 8、T)

【 化 1 3 4 】



10

tert - ブチルリチウム (1.7 M のペンタン溶液、2.20 mL、3.72 mmol) を、テトラヒドロフラン (15 mL) に、アルゴン雰囲気下、-105 で加えた。4 - ヨードピリジンのテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を 10 分間かけて加えた。N - [(1 E) - (3 - ブロモフェニル) (5 - クロロ - 2 - シアノフェニル) メチレン] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (スキーム 1 8、S ; 0.789 g、1.86 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を、滴下しながら加えた。混合物を約 -90 で 1.5 時間攪拌し、次いで温度を徐々に -65 まで上昇するにまかせた。反応溶液を水 (4 mL) でクエンチし、反応混合物を更に水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、濃縮した。残留物をメタノール (15 mL) に溶解し、塩酸 (1 M のジエチルエーテル溶液、2 mL) を、アルゴン雰囲気下、室温で加えた。混合物を週末の間中攪拌し、次いで濃縮した。残留物を、飽和の重炭酸ナトリウム及びジクロロメタンの間で分配した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。分取型 HPLC で精製し、標題化合物 (0.249 g、収率 29%) を得た。

20

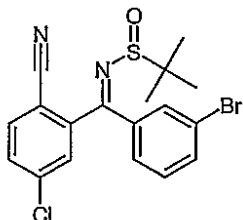
$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 8.46 (d , $J = 6.02\text{ Hz}$, 2 H) , 7.92 (d , $J = 1.51\text{ Hz}$, 1 H) , 7.82 (d , $J = 8.03\text{ Hz}$, 1 H) , 7.57 (dd , $J = 8.03$, 1.76 Hz , 1 H) , 7.52 - 7.40 (m , 2 H) , 7.36 - 7.22 (m , 4 H) , 6.99 (br. s. , 2 H) , 1.90 (s , 1 H) ; MS (ES) m/z : 398 , 400 , 402 [$M + H$] $^+$.

【 0 2 9 2 】

30

N - [(1 E) - (3 - ブロモフェニル) (5 - クロロ - 2 - シアノフェニル) メチレン] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (スキーム 1 8、S)

【 化 1 3 5 】



40

チタン (IV) エトキシド (1 M のテトラヒドロフラン溶液、7.07 mL、7.07 mmol) を、2 - (3 - ブロモベンゾイル) - 4 - クロロベンズニトリル (スキーム 1 8、R ; 1.03 g、3.21 mmol) に、アルゴン雰囲気下、室温で加えた。2 - メチル - 2 - プロパンスルフィンアミド (0.428 g、3.53 mmol) を、2 分後加えた。反応混合物を終夜還流し、次いで 50 で 24 時間攪拌した。混合物を常温まで冷却し、メタノール (7 mL) で希釈した。飽和の重炭酸ナトリウム水溶液を加え、混合物を酢酸エチルで希釈した。生成したゲル状の沈殿物を、硫酸マグネシウムパッド (上部) 及び珪藻土 (底部) を通して濾過した。濾液を濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより、酢酸エチル / ヘプタン = 0 ~ 40% を用いて精製し、標題化合物 (0.956 g、収率 : 70%) を得た。

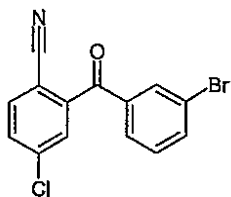
50

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 8.01 (d, $J = 6.53\text{ Hz}$, 1H), 7.95 - 7.75 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 1.28 (s, 9H)。

【0293】

2 - (3 - ブロモベンゾイル) - 4 - クロロベンゾニトリル (スキーム 18、R)

【化 136】



10

2 - ブロモ - 4 - クロロベンゾニトリル (1.00 g、4.62 mmol) を、イソプロピルマグネシウムクロリド x 塩化リチウムクロリド錯体 (1.05 M のテトラヒドロフラン溶液、4.62 mL、1.05 mmol) に、アルゴン雰囲気下、-15 で加えた。1.5 時間撹拌した後、3 - ブロモベンゾイルクロリド及び $\text{CuCN} \times 2\text{LiCl}$ 錯体溶液 (1 M のテトラヒドロフラン溶液、0.092 mL、0.0924 mmol) を加え、温度を 0 に上昇させた。2 時間撹拌した後、反応溶液を飽和の塩化アンモニウム (10 mL) でクエンチし、水で希釈した。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン/ヘプタン = 0 ~ 100 % を用いて精製し、標題化合物 (1.03 g、収率: 70 %) を得た。

20

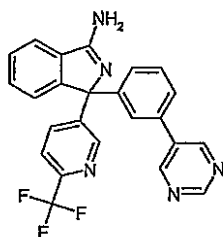
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 8.12 (d, $J = 8.28\text{ Hz}$, 1H)、8.00 - 7.92 (m, 3H)、7.88 (d, $J = 2.01\text{ Hz}$, 1H)、7.77 (d, $J = 8.03\text{ Hz}$, 1H)、7.60 - 7.53 (m, 1H); MS (ES) m/z : 320、322 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0294】

〔実施例 130〕

1 - (3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 1H - イソインドール - 3 - アミン・0.66 酢酸塩

【化 137】



30

1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 1H - イソインドール - 3 - アミン・酢酸塩 (実施例 52、0.046 g、0.09 mmol)、ピリミジン - 5 - ボロン酸 (0.023 g、0.186 mmol)、[1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] パラジウム (II) クロリド・ジクロロメタン付加物 (0.004 g、0.0046 mmol) 及び炭酸セシウム (0.092 g、0.284 mmol) を、1, 2 - ジメトキシエタン: エタノール: 水 (6: 3: 1; 2 mL) に溶解し、そして 130 で 20 分間マイクロ波オーブン内で加熱した。追加の [1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] パラジウム (II) クロリド・ジクロロメタン付加物 (0.004 g、0.0046 mmol) を加え、得られた混合物を 130 で更に 20 分間加熱した。常温に冷却した後混合物を濾過し、分取型 HPLC で精製し、標題化合物 (0.011 g、収率: 26 %) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (MeOD) : 9.12 (s, 1H), 9.02 - 8.95 (m, 2H),

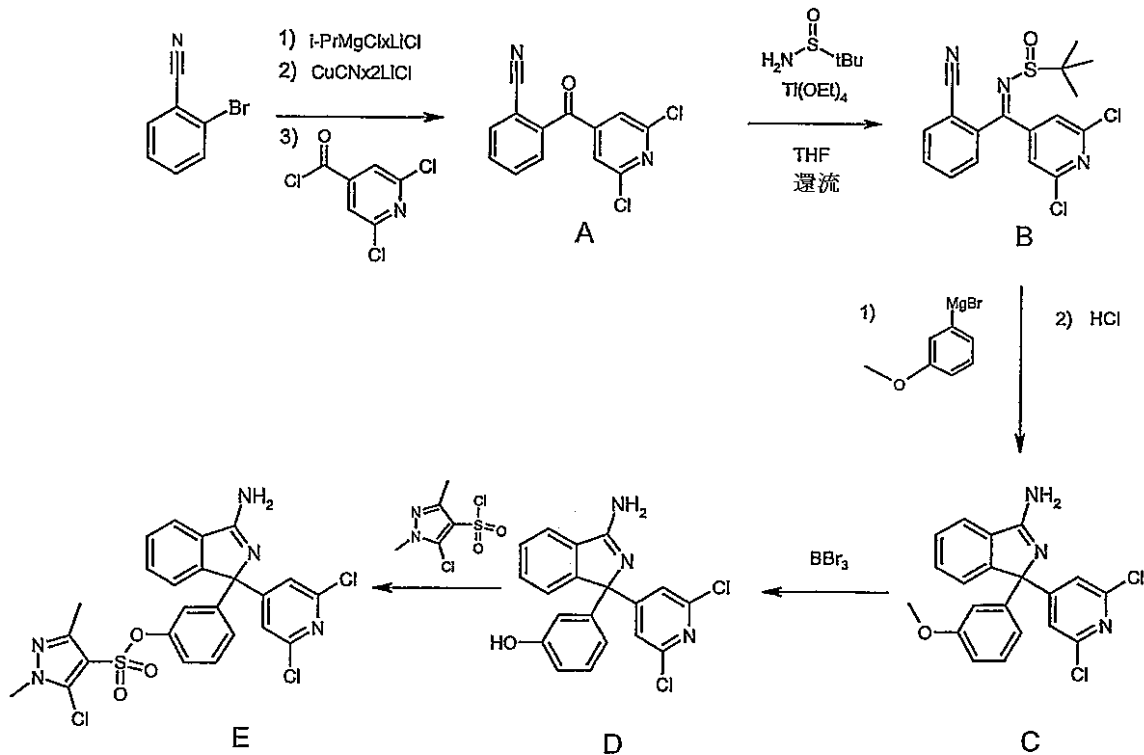
50

8.64 (d, $J = 2.02 \text{ Hz}$, 1H), 8.06 - 7.92 (m, 2H), 7.80 (dd, $J = 7.96, 2.40 \text{ Hz}$, 2H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.57 (t, $J = 7.83 \text{ Hz}$, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 1.94 (s, 2H); MS (ES) m/z 430 [M - H]⁻, m/z : 432 [M + H]⁺.

【0295】

【化138】

スキーム 19

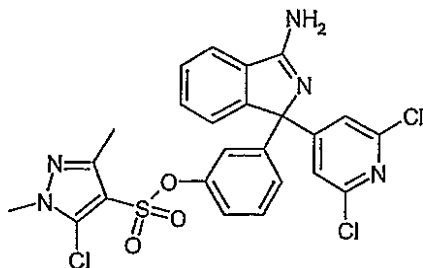


【0296】

〔実施例 131〕

5 - クロロ - 1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - スルホン酸 3 - [3 - アミノ - 1 - (2, 6 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1H - イソインドール - 1 - イル] フェニル (スキーム 19、E)

【化139】



水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 M、0.559 ml、1.12 mmol) を、3 - (3 - アミノ - 1 - (2, 6 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1H - イソインドール - 1 - イル) フェノール (スキーム 19、D; 0.069 g、0.19 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に、0 で加えた。その後、5 - クロロ - 1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - スルホニルクロリド (0.051 g、0.22 mmol) を反応混合物に加えた。30 分後、反応混合物を酢酸エチル及び水の間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフ

イーにより、酢酸エチルを用いて精製し、次いで分取型 HPLC を用いて、標題化合物 (0.029 g、収率：28%) を得た。

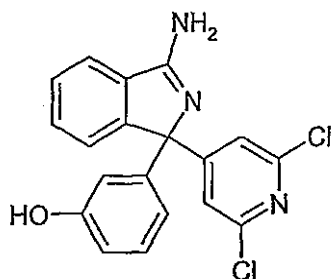
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 7.87 - 7.77 (m, 2H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.12 - 7.01 (m, 3H), 6.91 (d, $J = 1.77\text{ Hz}$, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.89 (s, 3H); MS (AP) m/z : 562 [$M + 1$] $^+$.

【0297】

3 - (3 - アミノ - 1 - (2, 6 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1H - イソインドール - 1 - イル) フェノール (スキーム 19、D)

【化 140】

10



三臭化ボロン (0.229 mL、2.42 mmol) を、1 - (2, 6 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 1H - イソインドール - 3 - アミン (スキーム 19、C; 0.62 g、1.61 mmol) の無水ジクロロメタン (40 mL) 溶液に 0 で加えた。反応溶液を室温まで上昇させ、そして 6 時間攪拌した。反応溶液を飽和の炭酸水素ナトリウムを加えてクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーにより、酢酸エチルを用いて精製し、標題化合物 (0.302 g、収率：51%) を得た。

20

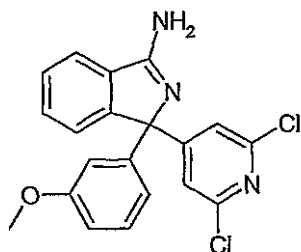
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 7.86 - 7.77 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.07 (t, $J = 7.83\text{ Hz}$, 1H), 6.96 (brs, 2H), 6.72 - 6.58 (m, 3H); MS (API) m/z : 370 [$M + 1$] $^+$.

30

【0298】

1 - (2, 6 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 1H - イソインドール - 3 - アミン (スキーム 19、C)

【化 141】



40

(E) - N - ((2 - シアノフェニル) (2, 6 - ジクロロピリジン - 4 - イル) メチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (スキーム 19、B; 0.69 g、1.81 mmol) を、無水テトラヒドロフラン (20 mL) に 0 で溶解し、それに 3 - メトキシフェニルマグネシウムブロミド (1.0 M のテトラヒドロフラン溶液; 5.44 mL、5.44 mmol) のテトラヒドロフラン溶液を加えた。反応溶液を 50 分間攪拌し、次いで飽和の塩化アンモニウム水溶液 (25 mL) を加えてクエンチし、その後、飽和の炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相は硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させた。残留物をメタノール (20 mL) に溶解し、塩酸 (

50

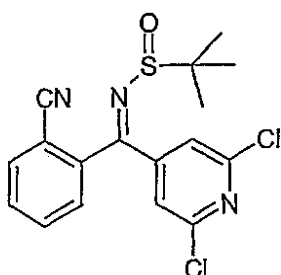
1.0 M のジエチルエーテル溶液；3.63 mL、3.63 mmol）で1.5時間処理し、その後更に飽和の炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、酢酸エチルで洗浄した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーにより、酢酸エチルを用いて精製し、標題化合物（0.621 g、収率：89%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.59 - 7.43 (m, 4H), 7.29 - 7.20 (m, 3H), 6.89 - 6.87 (m, 3H), 3.75 (s, 3H). MS (AP) m/z : 384 $[\text{M} + 1]^+$.

【0299】

(E) - N - ((2 - シアノフェニル) (2, 6 - ジクロロピリジン - 4 - イル) メチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (スキーム 19、B)

【化 142】



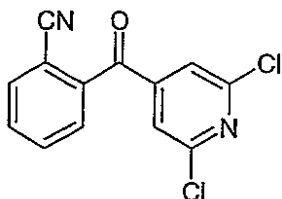
チタン (IV) エトキシド (1 M のテトラヒドロフラン溶液、10.2 mL、10.2 mmol) を、2 - ((2, 6 - ジクロロイソニコチノイル) ベンゾニトリル (スキーム 19、A；1.0 g、3.3 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) に室温に加えた。5 分後、2 - メチル - プロパンスルフィンアミド (0.48 g、3.96 mmol) を加え、反応混合物を終夜還流した。追加のチタン (IV) エトキシド (1 M のテトラヒドロフラン溶液；3.0 mL、3.0 mmol) 及び 2 - メチル - プロパンスルフィンアミド (0.2 g、1.6 mmol) を加え、反応混合物を 5 時間還流した。室温まで冷却し、メタノール (5 mL) 及び飽和の炭酸水素ナトリウム (0.1 mL) 水溶液を反応混合物に加えた。沈澱が発生し、蒸発する前に粗製物を硫酸ナトリウムのパッドを通して濾過した。フラッシュクロマトグラフィーにより、酢酸エチル / ヘプタンの段階的傾斜溶離を用いて精製し、標題化合物 (収率：44%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.32 (s, 2H), 1.38 (s, 9H); MS (API) m/z : 380 $[\text{M} + 1]^+$.

【0300】

2 - ((2, 6 - ジクロロイソニコチノイル) ベンゾニトリル (スキーム 19、A)

【化 143】



テトラヒドロフラン (20 mL) 中、シアン化銅 (0.94 g、10.05 mmol) 及びリチウムブロミド (1.82 g、21.0 mmol) を混合して調製した溶液を、-20 に冷却した 2 - シアノフェニル亜鉛ブロミド (0.5 M のテトラヒドロフラン溶液；20 mL、10 mmol) のテトラヒドロフラン溶液に加えた。反応混合物を 0 に上昇するにまかせ 15 分間攪拌した。反応混合物を -30 に冷却し、その後、2, 6 - ジクロロ - イソニコチン酸 (1.9 g、10 mmol) をチオニルクロリド (20 mL) 中で 2 時間還流し、次いでトルエンと共蒸留して、2, 6 - ジクロロ - イソニコチノイルク

ロリドのテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液を生成した。反応混合物を4時間還流し、室温に戻した。混合物を飽和の塩化アンモニウム水溶液で処理し、ジエチルエーテルで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーにより、酢酸エチル/ヘプタンの段階的傾斜溶離を用いて精製し、標題化合物 (1.8 g、65%) を得た。

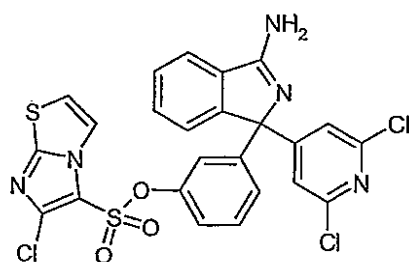
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 2H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.55 (s, 2H). MS (AP) m/z : 277 $[M+1]^+$.

【0301】

〔実施例132〕

6-クロロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-5-スルホン酸3-[3-アミノ-1-(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)-1H-イソインドール-1-イル]フェニル

【化144】



標題化合物を、実施例131 (スキーム19、E) に記載したようにして、6-クロロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-5-スルホンクロリドを用いて、収率56%で製造した。

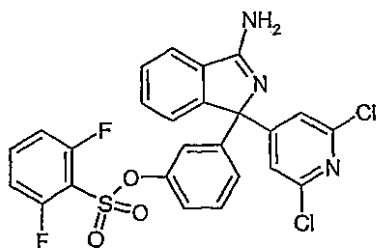
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 7.86 - 7.76 (m, 2H), 7.70 (d, $J = 5.56 \text{ Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J = 4.55 \text{ Hz}$, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.11 - 7.00 (m, 3H), 6.82 (s, 1H); MS (ES) m/z : 590 $[M+1]^+$.

【0302】

〔実施例133〕

2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸3-[3-アミノ-1-(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)-1H-イソインドール-1-イル]フェニル

【化145】



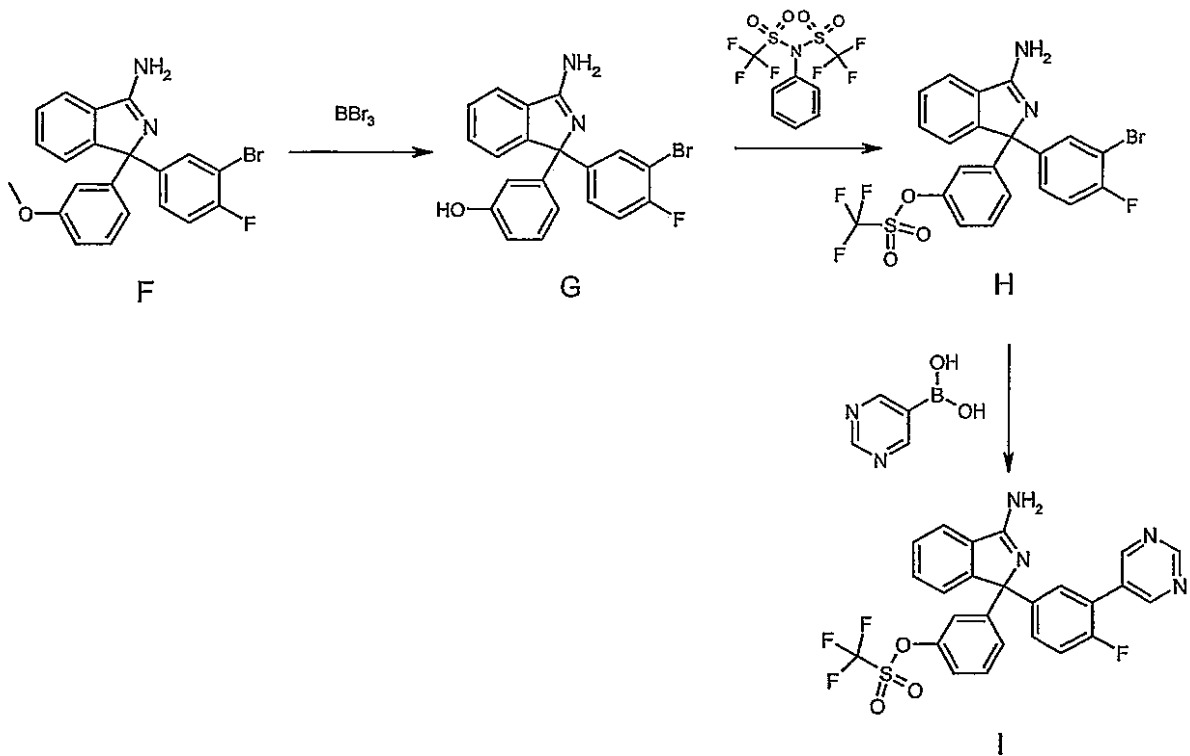
標題化合物を、実施例131 (スキーム19、E) に記載したようにして、2,6-ジフルオロベンゼンスルホンクロリドを用いて、収率55%で製造した。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 7.89 - 7.79 (m, 2H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 4H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.05 (br s, 2H), 6.84 (t, $J = 2.02 \text{ Hz}$, 1H); MS (ES) m/z : 546 $[M+1]^+$.

【 0 3 0 3 】

【 化 1 4 6 】

スキーム 20

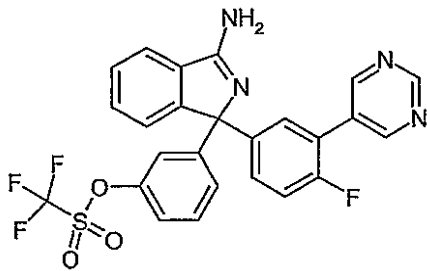


【 0 3 0 4 】

〔 実施例 1 3 4 〕

トリフルオロメタンスルホン酸 3 - [3 - アミノ - 1 - (4 - フルオロ - 3 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] フェニル (スキーム 2 0 、 I)

【 化 1 4 7 】



トリフルオロメタン - スルホン酸 3 - (3 - アミノ - 1 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル) フェニル (スキーム 2 0 ; H 、 0 . 0 8 3 g 、 0 . 1 6 m m o l) 、 5 - ピリミジニルボロン酸 (0 . 0 1 9 g 、 0 . 1 6 m m o l) 、 酢酸カリウム (0 . 0 3 1 g 、 0 . 3 1 m m o l) 、 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (I I) ジクロリド・ジクロロメタン (0 . 0 0 6 g 、 7 . 8 4 μ m o l) 及び溶媒 (2 m L 、 ジメトキシエテン及び水の混合物 ; 組成比 = 4 : 1) に、アルゴン雰囲気下で、マイクロ波を 1 3 0 で 2 0 分間照射した。常温に冷却してから、混合物を酢酸エチル及び水の間で分配し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。分取型 H P L C で精製し、標題化合物 (0 . 0 3 1 g 、 3 7 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 9 . 1 8 (s , 1 H) , 8 . 8 6 (d , $J = 1 . 2 6 \text{ Hz}$, 2 H) , 7 . 5 8 - 7 . 4 5 (m , 4 H) , 7 . 4 3 - 7 . 3 1 (m , 4 H) , 7 . 3 0

10

20

30

40

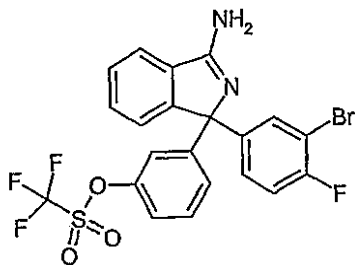
50

- 7.25 (m, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 5.43 (brs, 2H); MS (ES) m/z: 529 [M+1]⁺.

【0305】

トリフルオロメタン - スルホン酸 3 - [3 - アミノ - 1 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1H - イソインドール - 1 - イル] フェニル (スキーム 20、H)

【化 148】



10

3 - (3 - アミノ - 1 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1H - インデン - 1 - イル) フェノール (スキーム 20、G; 0.165 g、0.42 mmol) 及び N - フェニルビス (トリフルオロメタン スルホン イミド) (0.164 g、0.46 mmol) の無水ジクロロメタン (10 mL) 溶液をアルゴンでパージし、0 に冷却した。トリエチルアミン (0.064 mL、0.46 mmol) を滴下しながら加え、温度を室温に戻した。2 時間後、更に N - フェニルビス (トリフルオロメタン スルホン イミド) (0.041 g、0.12 mmol) を加え、そして反応溶液を終夜撹拌した。反応混合物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーにより、酢酸エチルを用いて精製し、標題化合物 (0.168 g、収率: 76%) を得た。

20

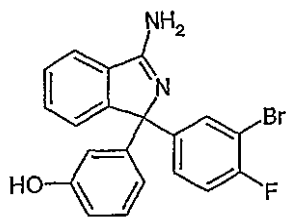
¹H NMR (CDCl₃) : 7.64 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 4H), 7.29 (t, J = 7.96 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.11 - 7.00 (m, 2H), 6.97 - 6.81 (m, 2H); MS (AP) m/z: 529 [M+1]⁺.

【0306】

3 - (3 - アミノ - 1 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1H - インデン - 1 - イル) フェノール (スキーム 20、G)

30

【化 149】



標題化合物を、(スキーム 19、D) に記載したようにして、1 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 1H - イソインドール - 3 - アミン (スキーム 20、F) を用いて、収率 68% で合成した。

40

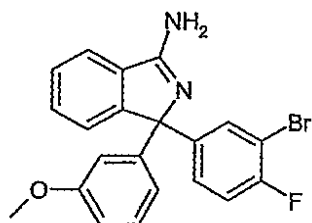
¹H NMR (CDCl₃) : 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 7.08 (t, J = 7.96 Hz, 1H), 6.98 - 6.88 (m, 2H), 6.78 - 6.70 (m, 1H), 6.56 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 5.89 (brs, 2H); MS (AP) m/z: 397, 398 [M+1]⁺.

【0307】

1 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 1H - イソインドール - 3 - アミン (スキーム 20、F)

50

【化 1 5 0】



標題化合物を、(スキーム 19、C)に記載したようにして、2-(3-ブromo-4-フルオロベンゾイル)ベンゾニトリル(スキーム 11、E)を用いて、収率 56%で合成した。

10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.57 - 7.39 (m, 5H), 7.28 - 7.16 (m, 2H), 6.99 (t, $J = 8.46 \text{ Hz}$, 1H), 6.89 - 6.84 (m, 2H), 6.82 - 6.74 (m, 1H), 4.79 (brs, 2H), 3.73 (s, 3H); MS (AP) m/z : 411 [$\text{M} + 1$] $^+$ 。

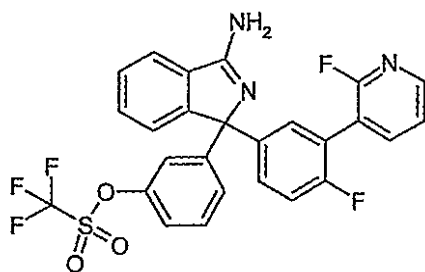
【0308】

〔実施例 135〕

トリフルオロメタンスルホン酸 3-[3-アミノ-1-(4-フルオロ-3-ピリミジン-5-イルフェニル)-1H-イソインドール-1-イル]フェニル

【化 1 5 1】

20



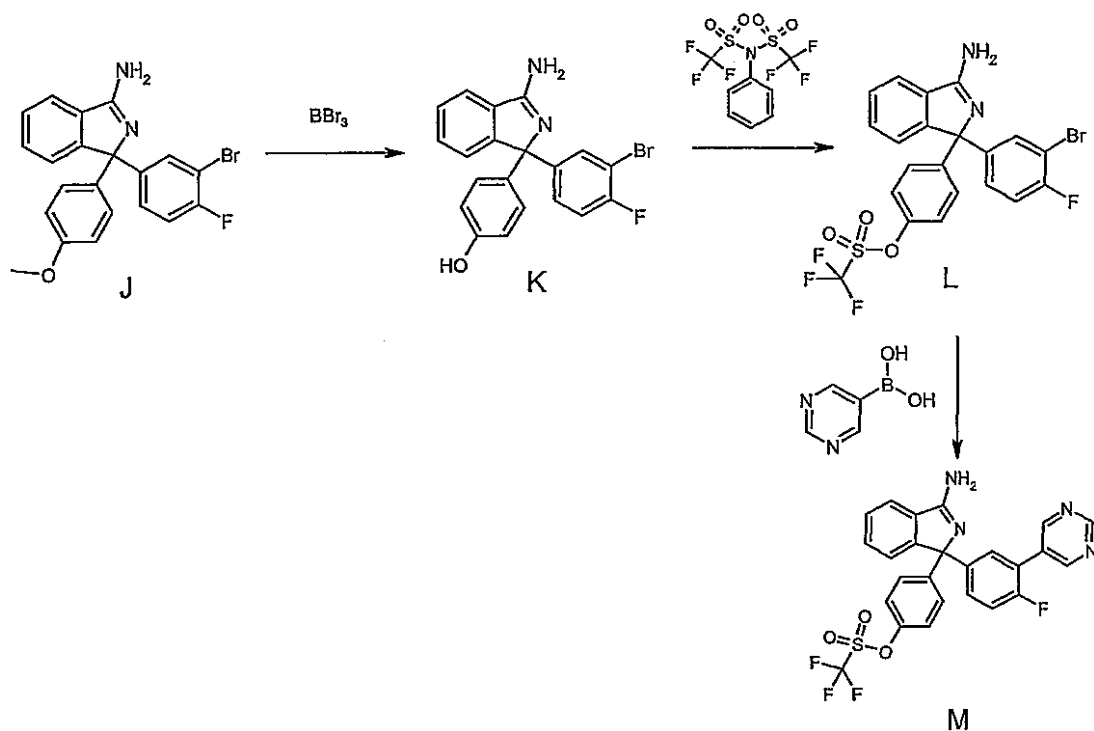
標題化合物を、(スキーム 20、I)に記載したようにして、2-フルオロピリジン-3-ボロン酸を用いて、収率 29%で合成した。

30

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 8.29 (d, $J = 4.80 \text{ Hz}$, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 1H), 7.88 - 7.77 (m, 2H), 7.53 - 7.40 (m, 6H), 7.39 - 7.32 (m, 3H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 6.92 (brs, 2H); MS (ES) m/z : 546 [$\text{M} + 1$] $^+$ 。

【0309】

スキーム 21



20

トリフルオロメタンスルホン酸 4 - [3 - アミノ - 1 - (4 - フルオロ - 3 - ピリミジン
- 5 - イルフェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル] フェニル (スキーム 2 1、
M)

30

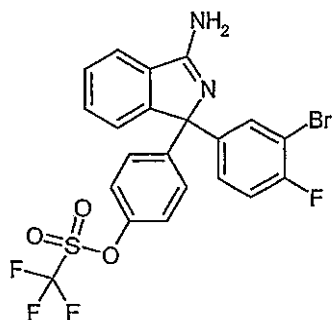
標題化合物を、(スキーム20、I)に記載したようにして、トリフルオロメタンスルホン酸4-(3-アミノ-1-(3-ブromo-4-フルオロフェニル)-1H-イソインドール-1-イル)フェニル(スキーム21、L)を用いて、収率39%で合成した。

40

¹H NMR (DMSO - d₆) : 9.20 (s, 1H), 8.92 (d, J = 1.52 Hz, 2H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.59 - 7.43 (m, 6H), 7.42 - 7.28 (m, 3H), 6.87 (br s, 2H); MS (ES) m/z : 529 [M + 1]⁺.

トリフルオロメタン - スルホン酸 4 - (3 - アミノ - 1 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1 H - イソインドール - 1 - イル) フェニル (スキーム 21、L)

【化 1 5 4】



10

標題化合物を、(スキーム 20、H)に記載したようにして、4-(3-アミノ-1-(3-ブromo-4-フルオロフェニル)-1H-イソインドール-1-イル)フェノール(スキーム 21、K)を用いて、収率 69%で合成した。

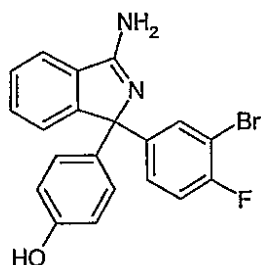
$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) : 7.58 - 7.42 (m, 5H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.22 - 7.13 (m, 3H), 7.01 (t, J = 8.34 Hz, 1H), 6.26 (br s, 2H); MS (AP) m/z : 529, 531 [M + 1]⁺.

【0312】

4-(3-アミノ-1-(3-ブromo-4-フルオロフェニル)-1H-イソインドール-1-イル)フェノール(スキーム 21、K)

【化 1 5 5】

20



標題化合物を、(スキーム 20、G)に記載したようにして、1-(3-ブromo-4-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-イソインドール-3-アミン(スキーム 21、J)から出発して、収率 70%で合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) : 7.77 (dd, J = 5.43, 2.65 Hz, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 6.82, 2.02 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.35 - 7.20 (m, 2H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.68 - 6.54 (m, 2H); MS (API) m/z : 397, 399 [M + 1]⁺.

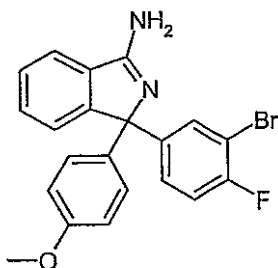
30

【0313】

1-(3-ブromo-4-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-イソインドール-3-アミン(スキーム 21、J)

【化 1 5 6】

40



標題化合物を、(スキーム 20、F)に記載したようにして、2-(3-ブromo-4-フルオロベンゾイル)ベンゾニトリル(スキーム 11、E)から出発して、収率 68%で

50

合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.40 (m, 3H), 7.28 - 7.18 (m, 3H), 6.99 (t, $J = 8.46 \text{ Hz}$, 1H), 6.84 - 6.77 (m, 2H), 4.90 (br s, 2H), 3.77 (s, 3H); MS (AP) m/z : 411, 413 [$M + 1$] $^+$ 。

【0314】

アッセイ

化合物は、下記のアッセイの少なくとも1つで試験した。

【0315】

セクレターゼ酵素

I GEN切断アッセイ、蛍光アッセイ、TR - FRETアッセイ及びBiaCoreアッセイで用いる酵素は、以下の通りである：

ヒト - セクレターゼの可溶性の部分（アミノ酸配列1～460）は、ASP2 - Fc10 - 1 - IRES - GFP - neoK哺乳動物発現ベクターにクローニングした。遺伝子は、IgG1（親和性タグ）のFc領域と融合させ、HEK293細胞に安定的にクローニングさせた。精製したsBACE - Fcは、Tris緩衝液、pH9.2に保存し、純度は95%であった。

【0316】

I GEN切断アッセイ

酵素は、MES (40 mM) pH5.0で43 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に希釈した。I GEN基質は、MES (40 mM) pH5.0で12 μM に希釈した。化合物は、ジメチルスルホキシドで目的の濃度に希釈した（アッセイ中の最終ジメチルスルホキシド濃度は5%であった）。アッセイは、Greiner (#650201)の96ウェルPCRプレートの中で行なった。ジメチルスルホキシドに溶解した化合物 (3 μL) 及び酵素 (27 μL) をプレートに添加し、10分間ブレインキュベーションした。反応は、基質 (30 μL) を用いて開始した。酵素の最終希釈は20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、基質の最終濃度は6 μM であった。室温で20分間反応させた後、10 μL の反応液を取りだし、それをTrizma - HCl (0.2 M)、pH8.0で1:25に希釈することによって反応を停止させた。生成物は、50 μL の反応混合物の1:25希釈液に、50 μL の1:5,000希釈のネオエピトープ抗体を添加することによって定量化した（全ての抗体及びストレプトアビジン被覆ビーズは、BSA (0.5%) 及びTween20 (0.5%) 含有のPBSで希釈した）。次に、100 μL のストレプトアビジン被覆ビーズ (0.2 mg/mL) (Dynabeads M-280) 及び1:5,000希釈のルテニル化抗ウサギヤギ (Ru - G R) 抗体を添加した。室温で2時間振とうしながらインキュベートした後、混合物の電気化学発光をBioVeris M8 Analyzerで測定した。ジメチルスルホキシドのコントロールで100%活性レベルを定義し、0%活性は酵素を除く（代わりにMES緩衝液 (40 mM)、pH5.0を用いる）ことによって定義した。

【0317】

蛍光アッセイ

酵素は、MES (40 mM)、pH5.0で52 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に希釈した。基質 (Dabcyl - Edans) は、MES (40 mM)、pH5.0で30 μM に希釈した。化合物は、ジメチルスルホキシドで目的の濃度に希釈した（アッセイ中の最終ジメチルスルホキシド濃度は5%であった）。アッセイは、Corningの384ウェル丸底、低容積、非吸着表面プレート (Corning #3676) の中で行なった。酵素 (9 μL) をジメチルスルホキシドに溶解した化合物1 μL と共にプレートに添加し、10分間ブレインキュベーションした。基質 (10 μL) を添加し、暗所室温で25分間反応させた。酵素の最終希釈は23 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、基質の最終濃度は15 μM (K_m 値は25 μM) であった。生成物の蛍光は、360 nmの励起波長及び485 nmの放射波長を用い、標識エドマンペプチド用のプロトコルを用いてVictor IIプレート・リーダー上で測定した。ジメチルスルホキシドのコントロールで100%活性レベルを定義し、0%活性は酵素を除く（代わりにMES緩衝液

10

20

30

40

50

(40 mM)、pH 5.0を用いる)ことによって定義した。

【0318】

TR-FRETアッセイ

酵素は6 µg/mLに、そして基質(ユーロピウム)CEVNLDAEFK(Qsy7)は200 nMに、反応緩衝液(酢酸ナトリウム、CHAPS、Triton X-100、EDTA pH 4.5))で希釈した。化合物は、ジメチルスルホキシドで目的の濃度に希釈した(アッセイ中の最終ジメチルスルホキシド濃度は5%であった)。アッセイは、Costar 384ウェル丸底、低容積、非吸着表面プレート(Corning #3676)の中で行なった。酵素(9 µL)及び1 µLのジメチルスルホキシドに溶解した化合物をプレートに添加し、混合し、そして10分間プレインキュベーションした。基質(10 µL)を添加し、暗所室温で15分間反応させた。反応は、7 µLの酢酸ナトリウム、pH 9を添加して停止させた。生成物の蛍光は、340 nmの励起波長及び615 nmの放射波長でVictor IIプレートリーダー上で測定した。酵素の最終濃度は2.7 µg/mLであり、基質の最終濃度は100 nM(K_m値は290 nM)であった。ジメチルスルホキシドのコントロールで100%活性レベルを定義し、0%活性は酵素を除く(代わりにMES緩衝液(40 mM)、pH 5.0を用いる)ことによって定義した。

10

【0319】

BACEのBiacoreセンサーチップの調製

BACEは、Biacore 3000機器によって、Biacore CM5センサーチップの表面にペプチド遷移状態等配電子体(TSI)又はペプチド性TSIのスクランブルをかけたバージョン(scramble version)のいずれかを付けることにより、アッセイした。CM5センサーチップの表面は、ペプチドとの連結に使用することができる4本の別個のチャンネルを有している。スクランブルをかけたペプチドのKFES-スタチン-ETIAEVENVをチャンネル1に連結させ、TSIインヒビターのKTEEISEVN-スタチン-VAEFは同じチップのチャンネル2に連結させた。2つのペプチドは、酢酸ナトリウム(20 mM)、pH 4.5で0.2 mg/mLに溶解し、次にその溶液を14,000 rpmで遠心して粒子状物質を除去した。デキストラン層上のカルボキシル基は、N-エチル-N'(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(0.5 M)とN-ヒドロキシスクシンイミド(0.5 M)の1:1混合物を、5 µL/分で7分間注射することによって活性化した。次いで、コントロールペプチドの保存溶液を、5 µL/分で7分間チャンネル1に注射し、次に、残存する活性化カルボキシル基はエタノールアミン(1 M)を5 µL/分で7分間注射して塞いだ。

20

30

【0320】

BACEのBiacoreアッセイプロトコル

BACEのBiacoreアッセイは、BACEをpH 4.5の酢酸ナトリウム緩衝液(移動緩衝液からジメチルスルホキシドを差し引いた)で0.5 µMに希釈して行った。希釈したBACEは、ジメチルスルホキシドの最終濃度が5%で、ジメチルスルホキシド又はジメチルスルホキシドで希釈した化合物と混合した。BACE/インヒビター混合物は、CM5 Biacoreチップのチャンネル1及び2に20 µL/分の速度で注入する前に、室温で30分の間インキュベーションした。チップに結合したBACEとして、シグナルを反応単位(RU)で測定した。チャンネル2のTSIインヒビターに結合したBACEは、一定の信号を与えた。BACEインヒビターが存在すると、BACEに結合し、BACEとチップ上のペプチドTSIとの相互作用が抑制されることによって、その信号は減少させられた。チャンネル1への如何なる結合も非特異的なものであり、チャンネル2の応答から差し引いた。ジメチルスルホキシドのコントロールを100%として定義し、化合物の効果はジメチルスルホキシド・コントロールのパーセント阻害として報告した。

40

【0321】

セクレターゼの全細胞アッセイ

HEK293-APP695の生成

ヒト完全長APP695のcDNAをコードしているpcDNA3.1プラスミドを、

50

リポフェクタミン・トランスフェクション試薬を使用し、製造元 (Invitrogen) のプロトコルに従って、安定的に H E K - 2 9 3 細胞に移入した。コロニーは、ゼオシン (0 . 1 ~ 0 . 5 m g / m L) を用いて選択した。限界希釈クローニングを行って均質な株化細胞にした。クローンは、自前で開発した E L I S A アッセイを用いて、A P P の発現レベル及び馴化培地に分泌された A で特徴付けをした。

【 0 3 2 2 】

H E K 2 9 3 - A P P 6 9 5 のための細胞培養

ヒトの野生型 A P P を安定的に発現する H E K 2 9 3 細胞 (H E K 2 9 3 - A P P 6 9 5) は、4 , 5 0 0 g / L のグルコース、G l u t a M A X 及びピルビン酸ナトリウムを含み、F B S (1 0 %) 、非必須アミノ酸 (1 %) 及び選択用抗生物質のゼオシン (0 . 1 m g / m L) を補足した D M E M で、5 % C O ₂ 、3 7 で培養した。

10

【 0 3 2 3 】

A 4 0 放出アッセイ

H E K 2 9 3 - A P P 6 9 5 細胞は、8 0 ~ 9 0 % 密集状態で収穫し、0 . 2 × 1 0 ⁶ 細胞 / m L の濃度で、1 0 0 m L 細胞懸濁液 / ウェルをブラック透明底のポリ - D - リジン被覆 9 6 ウェルプレートに播種した。3 7 、5 % C O ₂ で一晩インキュベーションした後、細胞培地を、ジメチルスルホキシドの最終濃度が 1 % になる試験化合物を含みペニシリン及びストレプトマイシン (それぞれ、1 0 0 U / m L 、1 0 0 μ g / m L) を有する細胞培養培地と交換した。細胞を、3 7 、5 % C O ₂ で、試験化合物に 2 4 時間接触させた。放出された A を計量するため、1 0 0 μ L の細胞培地を丸底のポリプロピレン製 9 6 ウェルプレート (アッセイプレート) に移した。細胞プレートは、下記の A T P アッセイのために保存した。アッセイプレートに、抗 A 4 0 ウサギ抗体 (0 . 5 μ g / m L) 及びビオチニル化マウス 6 E 1 0 モノクローナル抗体 (0 . 5 μ g / m L) を含み、B S A (0 . 5 %) 及び Tween-20 (0 . 5 %) の入った D P B S の第一検出液をウェル当たり 5 0 μ L 添加し、4 で一晩インキュベーションした。次に、ルテニル化抗ウサギ抗体 (0 . 5 μ g / m L) 及びストレプトアビジン被覆ビーズ (Dynabeads M-280) (0 . 2 m g / m L) を含む第二検出液をウェル当たり 5 0 μ L 添加した。プレートは、室温で 1 ~ 2 時間激しく振盪した。プレートは、次いで BioVeris M8 Analyzer で電気化学発光を測定した。

20

【 0 3 2 4 】

S H - S Y 5 Y の細胞培養

S H - S Y 5 Y 細胞は、H E P E S (1 m M) 、F B S (1 0 %) 及び非必須アミノ酸 (1 %) を補足した G l u t a M A X 含有の D M E M / F - 1 2 の 1 : 1 混合培地中、5 % C O ₂ 、3 7 で培養した。

30

【 0 3 2 5 】

s A P P 放出アッセイ

S H - S Y 5 Y 細胞は、8 0 ~ 9 0 % 密集状態で収穫し、1 . 5 × 1 0 ⁶ 細胞 / m L の濃度で、1 0 0 m L 細胞懸濁液 / ウェルをブラック透明平底の 9 6 ウェルの組織培養プレートに播種した。3 7 、5 % C O ₂ で 7 時間インキュベーションした後、細胞培地を、ジメチルスルホキシドの最終濃度が 1 % になる試験化合物を含みペニシリン及びストレプトマイシン (それぞれ、1 0 0 U / m L 、1 0 0 μ g / m L) を有する 9 0 μ L の細胞培養培地と交換した。細胞を、3 7 、5 % C O ₂ で、試験化合物に 1 8 時間接触させた。細胞培地に放出された s A P P を測定するために、Meso Scale Discovery (M S D) の s A P P マイクロプレートを使用し、アッセイは製造元のプロトコルに従って行った。簡単に言うと、2 5 μ L の細胞培地を、予めブロックされた M S D の s A P P マイクロプレートに移した。細胞プレートは、下記の A T P アッセイのために保存した。s A P P は、室温で 1 時間振とうする間に、マイクロプレートのウェルにスポットした抗体によって捕捉させた。複数回の洗浄の後、S U L F O - T A G 標識した検出抗体をアッセイプレートに添加 (2 5 μ L / ウェル、最終濃度 1 n M) し、プレートは、振とうしながら室温で 1 時間インキュベーションした。複数回の洗浄に続いて、1 5 0 μ L / ウェルの Read

40

50

Buffer Tをプレートに添加した。室温で10分間経過後、プレートの電気化学発光をSECTOR (登録商標) Imagerで読み取った。

【0326】

A T P アッセイ

上に示したように、細胞プレートからA 40又はs A P P の分析用の培地を移した後、プレートは、全細胞性A T Pを測定するCambrex BioScienceのViaLight (登録商標) Plus細胞増殖/細胞毒性キットを用いて、細胞毒性を分析するために使用した。アッセイは、製造元のプロトコルに従って行った。簡単に言うと、ウェル当たり50 μ Lの細胞溶解試薬を添加した。プレートを、室温で10分間インキュベーションした。100 μ Lの再構成したViaLight (登録商標) Plus A T P試薬を添加した2分後に、発光を、Wallac Victor² 1420 multilabel 計数装置で測定した。

10

【0327】

h E R G アッセイ

細胞培養

h E R Gを発現するチャイニーズハムスター卵巣K1 (CHO) 細胞 (Persson, Carlsson, Duker及びJacobsonによって2005年に記載されている) は、L - グルタミン、牛胎児血清 (FCS) (10%) 及びヒグロマイシン (0.6 mg/mL) (全て、Sigma-Aldrich) を含むF-12 Ham培地中で、加湿環境 (5% CO₂) 下、37 でセミ - コンフルエントまで増殖させた。使用する前に、予め加温 (37 に) した3 mLのVersene 1:5, 000 (Invitrogen) を用いて単層細胞を洗浄した。この溶液を吸引除去した後、フラスコは、更に2 mLのVersene 1:5, 000を用い、37 のインキュベーター内で6分間インキュベーションした。次に、フラスコを軽くたたいて底から細胞を剥離させ、カルシウム (0.9 mM) 及びマグネシウム (0.5 mM) を含む10 mLのDulbeccoのリン酸緩衝生理食塩水 (PBS; Invitrogen) をフラスコに添加し、15 mLの遠心チューブの中に吸引した後遠心分離 (50 g、4分間) した。生じた上清を捨て、ペレットを3 mLのPBSに穏やかに再懸濁させた。0.5 mL量の細胞懸濁液を取り出し、細胞再懸濁液量をPBSで調節して必要な最終細胞濃度に行うことができるように、生細胞数 (トリパンブルー排除に基づく) を自動読取装置 (Cedex; Innovatis) で測定した。このパラメーターを参照する場合に引用されるのは、アッセイのこの点での細胞濃度である。IonWorks (登録商標) HTの電圧消失を調整するために使用するCHO - Kv1.5細胞は、維持し、同じ方法で使用するために調製した。

20

30

【0328】

電気生理学

この装置の原理及び操作法は、2003年にSchroeder、Neaglie、Trezise及びWorleyによって記述されている。概略すると、その技術は、384ウェルプレート (PatchPlate (登録商標)) に基づいており、吸引を使用して細胞を分離した2つの流体チャンバを隔てる小さな穴に配置して保持させることによって、各ウェルで記録を試みるものである。一旦遮水 (sealing) が起こると、PatchPlate (登録商標) の下側の溶液をアンホテリシンBを含むものに変える。これが各ウェルにおいて穴を覆う細胞膜のパッチを透過可能にし、そして実質的に穴の開いた、全細胞パッチクランプ記録の実施を可能にする。

40

【0329】

Essen InstrumentのA 試験用IonWorks (登録商標) HTを使用した。この装置には溶液を加温する機能がないので、室温 (~21) で以下のように作動させた。「緩衝液」位置の容器に4 mLのPBSを入れ、「細胞」位置の容器には上記のCHO - h E R G細胞懸濁液を入れた。被験化合物 (最終試験濃度の3倍) が入った96ウェルのプレート (V - 底、Greiner Bio-one) は、「プレート1」位置に置き、PatchPlate (登録商標) はPatchPlate (登録商標) 位置に取り付けた。各化合物プレートは、10の8点濃度効果曲線を構築できるように12列内に配置し; プレート上の残りの2列はアッセイのベースラインを定義するための媒体 (最終濃度は0.33% DMSO) 及び100%抑制レベルを定義するための最大阻害濃度以上のシサブリド (最終濃度10 μ M) に使った。次いで、Io

50

nWorks (登録商標) HTの流体ヘッド (F - ヘッド) は、 $3.5 \mu\text{L}$ の PBS を PatchPlate (登録商標) の各ウェルに添加し、その下面に以下の組成を有する「内部」溶液を灌流させた：グルコン酸カリウム (100 mM)、 KCl (40 mM)、 MgCl_2 (3.2 mM)、EGTA (3 mM) 及び HEPES (5 mM) (全てSigma-Aldrich; KOH (10 M) を用いて $\text{pH} 7.25 \sim 7.30$)。呼び水して脱気した後、電子ヘッド (E - ヘッド) は、次に PatchPlate (登録商標) を動き回って、穴試験 (即ち、各ウェルの穴が開いたかどうかを測定するために電圧パルスを加える) を実施した。次いで、F - ヘッドは、上記の細胞懸濁液 $3.5 \mu\text{L}$ を PatchPlate (登録商標) の各ウェルに分注し、細胞が各ウェルの穴に到達して穴を塞ぐために 200 秒間静置した。これに続いて、E - ヘッドは PatchPlate (登録商標) を動き回って、各ウェルで得られる封鎖抵抗を測定した。次に、PatchPlate (登録商標) の下面の溶液を、以下の組成を有する「アクセス」溶液に変えた： KCl (140 mM)、EGTA (1 mM)、 MgCl_2 (1 mM) 及び HEPES (20 mM) (KOH (10 M) を用いて $\text{pH} 7.25 \sim 7.30$) 及びアンホテリシン B ($100 \mu\text{g} / \text{mL}$) (Sigma-Aldrich)。パッチ穿孔を起こさせるために 9 分間放置した後、E - ヘッドは一度に PatchPlate (登録商標) の 48 ウェルを動き回って、化合物処理前の hERG 電流測定値を得た。次いで、F - ヘッドは化合物プレートの各ウェルから $3.5 \mu\text{L}$ の溶液を PatchPlate (登録商標) の 4 個のウェルに添加した (全てのウェルの DMSO の最終濃度は 0.33% であった)。このことは、持ち越し化合物の影響を最小にするために、化合物プレートの最大希釈のウェルから最大濃度のウェルに移動することによって達成された。約 3.5 分間インキュベーションした後、E - ヘッドは、PatchPlate (登録商標) の 384 の全てのウェルを移動し、化合物処理後の hERG 電流測定値を得た。この方法で、合格基準が十分な率のウェルで達成されるなら (下記参照)、化合物のそれぞれの濃度の効果は $1 \sim 4$ 個の細胞からの記録に基づいたものであり、非累積濃度作用曲線が作り出される可能性がある。

10

20

30

40

【0330】

化合物処理前及び処理後の hERG 電流は、 -70 mV で 20 秒間保持、 -60 mV への 160 ミリ秒工程 (漏れの推定値を得る)、 -70 mV に戻す 100 ミリ秒工程、 $+40 \text{ mV}$ への 1 秒工程、 -30 mV への 2 秒工程、そして最後に -70 mV への 500 ミリ秒工程から成る単一の電圧パルスによって誘起した。化合物処理前及び処理後の電圧パルスの中に、膜電位のクランプは一切なかった。電流は、電圧パルス・プロトコルのスタートにおける $+10 \text{ mV}$ 工程の間に誘起される電流の推定値を基に、漏れ電流を差し引いた。IonWorks (登録商標) HT の如何なる電圧消失も、2通りの方法の1つで調整した。化合物の力価を測定する場合、極性をなくす電圧傾斜を $\text{CHO-Kv}1.5$ 細胞に適用し、電流痕跡に変曲点がある点 (即ち、チャンネル活性化が傾斜プロトコルによって見られた点) の電圧を記録した。これが生じた点の電圧は、従来の電気生理学の同じ電圧コマンドを使用して、以前に決定されており、 -15 mV であることが分かっている (データの提示なし) ; 従って、消失電位は、この値を対照として用い IonWorks (登録商標) HT ソフトウェアに入力できる可能性がある。hERG の基本的な電気生理学的性質を測定する場合、どんな電圧消失も、IonWorks (登録商標) HT における hERG のテイル電流の逆転電位を測定し、それを従来の電気生理学で得られる値 (-82 mV) と比較し、次に IonWorks (登録商標) HT ソフトウェア内で必要な消失補正を行うことによって調整される。電流シグナルは、 2.5 kHz でサンプリングした。

【0331】

走査前及び走査後の hERG 電流強度は、 -70 mV の初期保持期間の 40 ミリ秒平均の電流 (ベースライン電流) をとり、これをテイル電流応答のピークから差し引くことによって、IonWorks (登録商標) HT ソフトウェアにより、漏れを差し引いた痕跡から自動的に測定した。各ウェルで誘起された電流の合否基準は：走査前封鎖抵抗 $> 60 \text{ M}$ 、走査前 hERG テイル電流の大きさ $> 150 \text{ pA}$; 走査後封鎖抵抗 $> 60 \text{ M}$ であった。hERG 電流の抑制の程度は、各ウェルの走査後 hERG 電流を対応する走査前 hERG 電流で割ることによって評価した。

50

【 0 3 3 2 】

結果

本発明の化合物の典型的な I C 5 0 値は、約 1 から約 1 0 0 , 0 0 0 n M の範囲にあった。例示された最終化合物の生物学的データを、下の表 7 に示す。

【表 1 6 】

表 7

実施例番号	TR-FRETアッセイでの I C 5 0 (nM)
1	9139
2	110
3	12006
4	67
6	3516
7	86
8	40
9	154
10	78
12	68
13	106
14	153
15	748
16	425
17	1523
18	593
19	1360
20	101
21	42
22	145
23	88
24	54
25	86
26	1278

10

20

30

40

【 0 3 3 3 】

【表 17】

表7 (続き)

27	1059
28	1609
30	942
31	768
32	708
33	1331
34	1089
35	950
37	569
38	706
39	350
40	570
41	575
42	110
44	213
45	501
46	98
47	55
48	300
53	3100
54	1000
55	2000
56	200
57	180
58	710
59	630
60	570

10

20

30

40

【表 18】

表7 (続き)

61	2000
62	>10000
63	1100
64	>3100
65	400
66	520
67	92
68	81
69	99
71	190
72	250
73	130
74	150
75	280
76	100
77	150
78	28
79	54
80	84
81	26
83	75
84	94
85	45
86	47
88	65
91	413
92	270

10

20

30

40

【表 19】

表7 (続き)

93	4351
94	880
95	2010
96	2200
97	1000
98	2000
99	220
100	220
101	230
102	310
103	110
104	59
105	29
107	440
108	970
109	750
111	95
112	96
114	300
115	210
117	100
119	110
121	80
122	160
124	560
125	810
127	33

10

20

30

40

【表 2 0】

表 7 (続き)

128	40
129	85
130	1300
131	1071
132	未定
133	3236
134	347
135	269
136	457

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000601

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC: see extra sheet According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC: C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CHEM. ABS DATA, WPI, EPO-INTERNAL, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2006099379 A2 (TRANSTECH PHARMA, INC.), 21 Sept 2006 (21.09.2006) --	1-27
P,X	WO 2006076284 A2 (WYETH), 20 July 2006 (20.07.2006) --	1-27
A	BLANCHARD, BARBARA J. et al, "Efficient reversal of Alzheimer's disease fibril formation and elimination of neurotoxicity by a small molecule", PNAS, 5 October 2004, Vol. 101, No. 40, page 14326 - 14332 --	1-27
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
7 November 2007		12 -11- 2007
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer Carolina Gómez Lagerlöf/EÖ Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2007/000601

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006020879 A1 (ASTRAZENECA AB ET AL), 23 February 2006 (23.02.2006) -- -----	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000601

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16-18 and 21-27
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
See next sheet.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000601

Box II

Box II.1

Claims 16-18 and 21-27 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000601

International patent classification (IPC)

C07D 209/44 (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01)
A61K 31/4433 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument(service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is **DIVIRZKHLJ**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

01/09/2007

International application No.

PCT/SE2007/000601

WO	2006099379	A2	21/09/2006	US	20060223849	A	05/10/2006
WO	2006076284	A2	20/07/2006	AR	052458	A	21/03/2007
				AU	2006205127	A	20/07/2006
				CA	2593515	A	20/07/2006
				EP	1836208	A	26/09/2007
				NO	20073099	B	31/07/2007
				US	20060160828	A	20/07/2006
WO	2006020879	A1	23/02/2006	AR	050691	A	15/11/2006
				AU	2005272738	A	23/02/2006
				CA	2575853	A	23/02/2006
				EP	1778634	A	02/05/2007
				NO	20070583	A	08/03/2007

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 405/10 (2006.01)	C 0 7 D 405/10	
C 0 7 D 513/04 (2006.01)	C 0 7 D 513/04	3 5 5
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C 0 7 D 409/10 (2006.01)	C 0 7 D 409/10	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/4035 (2006.01)	A 6 1 K 31/4035	
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
A 6 1 K 31/429 (2006.01)	A 6 1 K 31/429	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100127926

弁理士 結田 純次

(74)代理人 100105290

弁理士 三輪 昭次

(74)代理人 100140132

弁理士 竹林 則幸

(74)代理人 100091731

弁理士 高木 千嘉

(72)発明者 ジェイムズ・アーノルド

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 1 2 3 . サンフランシスコ . トレドウェイ 9 6 . アパートメント 3 0 5

(72)発明者 ステファン・ベルイ

スウェーデン国 S - 1 5 1 8 5 セーデルティエ . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・セーデルティエ

(72)発明者 ジャンニ・チェッサーリ

イギリス国ケンブリッジ C B 4 0 Q A . ミルトンロード . ケンブリッジサイエンスパーク 4 3 6 . アステックス・セラピューティクス・リミテッド

(72)発明者 マイルズ・コングリーヴ

イギリス国ケンブリッジ C B 2 2 3 D S . ソーストン . ウェイクリンアヴェニュー 5 5

(72)発明者 フィル・エドワーズ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 3 4 8 . ケネットスクエア . マールボロロード 1 9 2 1

(72)発明者 イェルク・ホーレンツ

スウェーデン国 S - 1 5 1 8 5 セーデルティエ . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・セーデルティエ

- (72)発明者 アニカ・ケシュ
スウェーデン国 S - 1 5 1 8 5 セーデルティエ・アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・セーデルティエ
- (72)発明者 カーリン・コルモディン
スウェーデン国 S - 1 5 1 8 5 セーデルティエ・アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・セーデルティエ
- (72)発明者 クリストファー・マレー
イギリス国ケンブリッジ C B 4 0 Q A . ミルトンロード・ケンブリッジサイエンスパーク 4 3 6 . アステックス・セラピューティクス・リミテッド
- (72)発明者 サーヒル・パテール
イギリス国ケンブリッジ C B 4 0 Q A . ミルトンロード・ケンブリッジサイエンスパーク 4 3 6 . アステックス・セラピューティクス・リミテッド
- (72)発明者 ラースロウ・ラーコス
スウェーデン国 S - 1 5 1 8 5 セーデルティエ・アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・セーデルティエ
- (72)発明者 ディディエ・ロティッチ
スウェーデン国 S - 1 5 1 8 5 セーデルティエ・アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・セーデルティエ
- (72)発明者 マーク・シルヴェスター
アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン・ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7 . コンコードパイク 1 8 0 0 . アストラゼネカ・ウィルミントン
- (72)発明者 リーセ・ローテ・エーベルイ
スウェーデン国 S - 1 5 1 8 5 セーデルティエ・アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・セーデルティエ

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB06 CC12 CC29 CC75 CC82 CC94 DD07
EE01
4C072 AA01 BB02 CC02 CC16 EE03 FF05 GG07 HH02 HH07 UU01
4C084 AA19 MA02 MA13 MA17 MA22 MA23 MA28 MA31 MA35 MA37
MA41 MA43 MA52 MA56 MA57 MA59 MA60 MA63 MA66 NA14
ZA15 ZA16 ZA36 ZC20 ZC75
4C086 AA01 AA02 AA03 BC10 BC17 BC36 BC42 CB27 GA02 GA04
GA07 GA08 MA01 MA04 MA13 MA17 MA22 MA23 MA28 MA31
MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA56 MA57 MA59 MA60 MA63
MA66 NA14 ZA15 ZA16 ZA36 ZC20 ZC75
4C204 BB01 BB09 CB04 DB15 DB31 EB10 FB40 GB01