(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2018-527336
(P2018-527336A)
(43)公表日　平成30年9月20日(2018.9.20)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 209/10	***(2006.01)***	C07D 209/10	CSP	4C063
C07D 209/14	***(2006.01)***	C07D 209/14		4C086
C07D 209/18	***(2006.01)***	C07D 209/18		4C204
C07D 209/12	***(2006.01)***	C07D 209/12		
C07D 403/12	***(2006.01)***	C07D 403/12		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 268 頁）　最終頁に続く

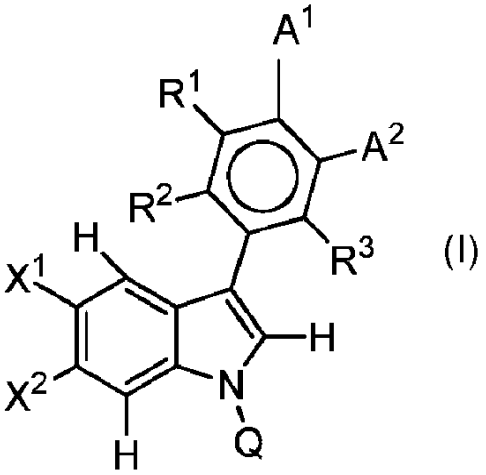
(21)出願番号　特願2018-506432 (P2018-506432)
(86)(22)出願日　平成28年8月4日 (2016.8.4)
(85)翻訳文提出日　平成30年4月4日 (2018.4.4)
(86)国際出願番号　PCT/IB2016/054701
(87)国際公開番号　WO2017/025868
(87)国際公開日　平成29年2月16日 (2017.2.16)
(31)優先権主張番号　62/203,032
(32)優先日　平成27年8月10日 (2015.8.10)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/309,530
(32)優先日　平成28年3月17日 (2016.3.17)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　593141953
ファイザー・インク
アメリカ合衆国１００１７ニューヨーク州
ニューヨーク市イースト・フォーティーセカンド・ストリート２３５
(71)出願人　516127112
アイティーオス　セラペウティクス
ベルギー国　Ｂ－６０４１　ゴスリ　リュ・デ・フレール・ウライト　２９
(74)代理人　100133927
弁理士　四本　能尚
(74)代理人　100137040
弁理士　宮澤　純子
(74)代理人　100147186
弁理士　佐藤　眞紀

最終頁に続く

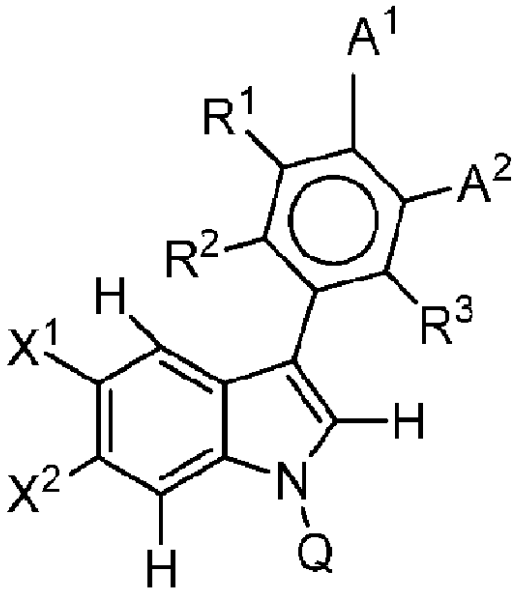
(54)【発明の名称】３－インドール置換誘導体、医薬組成物、および使用方法

(57)【要約】
式（Ｉ）の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物が提供される。本発明はさらに、式（Ｉ）の化合物のＴＤＯ２阻害剤としての使用に関する。本発明はまた、がん、パーキンソン病、アルツハイマー病、およびハンチントン病などの神経変性障害、ＨＣＶおよびＨＩＶなどの慢性ウイルス感染症、うつ病、ならびに肥満の治療および／または予防のための式Ｉの化合物の使用に関する。本発明はまた、式（Ｉ）の化合物を製造する方法に関する。
【化１】



(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉの化合物：
【化１】



Ｉ

または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物
［式中、
X^1およびX^2は、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、OR^7、またはＣ１～Ｃ４アルキルをそれぞれ独立に表し、
R^1、R^2、およびR^3は、独立に、Ｈ、ハロゲン、シアノ、R^7、ＯＲ７、NR^7R^8、$CONR^7$、$N(R^7)COR^8$、SO_2R^7、またはアルキルNR^7R^8であり、
Ｑは、Ｈ、またはCOR^7、または$CONR^7R^8$であり、
R^7およびR^8は、独立に、（ｉ）Ｈ、（ｉｉ）NH_2、（ｉｉｉ）オキソ、アミノ、ＯＨ、ハロゲン、もしくはＣ１～Ｃ４アルキルの１つもしくは複数から選択される１～３つの置換基で置換されていてもよいＣ１～Ｃ６分枝状もしくは非分枝状アルキル、（ｉｖ）Ｃ１～Ｃ３アルキル－ヘテロ環、または（ｖ）ヘテロ環であり、（ｉｖ）または（ｖ）のヘテロ環は、置換基がオキソ、ＯＨ、NH_2、またはハロゲン、アルキル、ＯＨ、オキソ、もしくはアミノの１つもしくは複数から選択される１～３つの置換基で置換されていてもよいＣ１～Ｃ３アルキルである、置換されていてもよい５または６員ヘテロ環であり、
A^1およびA^2は、独立に、（ｉ）Ｈ、（ｉｉ）ハロゲン、（ｉｉｉ）ＯＨ、（ｉｖ）SO_2R^5、（ｖ）$SO_2NR^5R^6$（R^5およびR^6は、（ｖ’）～（ｖｉｉ’）において以下に規定するとおりであり、またはNR^5R^6は、一緒になって、１、２、もしくは３個のヘテロ原子を有する４、５、もしくは６員のヘテロ環を形成していてもよく、前記ヘテロ環は、C_1～C_6アルキル、ＯＨ、ハロゲン、アミノ、SO_2、もしくはオキソの１つもしくは複数から選択される１、２、もしくは３つの置換基で置換されていてもよい）（ｖｉ）Ｃ１～Ｃ４アルキル（ハロゲン、アルキル、ＯＨ、オキソ、またはアミノの１つまたは複数から選択される１～３つの置換基で置換されていてもよい）、または（ｖｉｉ）（Ｃ１～Ｃ２）ONR^5R^6であり、
R^5およびR^6は、独立に、（ｉ’）Ｈ、（ｉｉ’）オキソ、（ｉｉｉ’）アミノ、また

は（ｉｖ’）
（ｖ’）直鎖状もしくは分枝状Ｃ１～Ｃ６アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、ＯＲ^{9}、ＣＯＯＲ^{9}、ＣＯＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＣＯＲ^{10}、ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、ＳＯＲ^{9}、アリール、またはＣＯ－アルキルの１つまたは複数から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよい）、
（ｖｉ’）ヘテロシクリルもしくはＣ１～Ｃ３アルキル－ヘテロシクリル（ヘテロシクリルは、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ＯＲ^{9}、ＣＯＯＲ^{9}、ＣＯＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＣＯＲ^{10}、ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、アリール、ＣＯ－アルキル、その主鎖に２個のＮ原子を有する５もしくは６員ヘテロ環、Ｆおよび３つのＯＨで置換されているピペリジン、またはアルキルの１つまたは複数から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、またはＣＯＯＨの１つまたは複数から選択される１～３つの基によって置換されていてもよい）、
（ｖｉｉ’）シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、ＯＲ^{9}、ＣＯＯＲ^{9}、ＣＯＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＣＯＲ^{10}、ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、アリール、ＣＯ－アルキル、またはハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、もしくはＣＯＯＨから選択される１つもしくは複数の基で置換されていてもよいＣ１～Ｃ６アルキルから選択される３つまでの置換基で置換されていてもよい）
から選択される置換されていてもよい基であり、
Ｒ^{9}およびＲ^{10}は、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル（置換されているとき、Ｃ１～Ｃ６アルキルは、１つまたは複数のハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、またはＣＯＯＨから選択される１、２、または３つの基を有する）、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、もしくはアルキルヘテロアリール（置換されているとき、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ＯＲ^{9}、ＣＯＯＲ^{9}、ＣＯＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＣＯＲ^{10}、ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、ＣＯ－アルキル、またはアミノの１つまたは複数である３つまでの置換基を有する）から選択される置換されていてもよい基をそれぞれ独立に表し、
但し、
Ａ^{1}またはＡ^{2}の一方が、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、または置換されていてもよいＣ１～Ｃ４アルキルである場合、他方は、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、または置換されていてもよいＣ１～Ｃ４アルキルではなく、
Ａ^{1}、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}が、それぞれＨである場合、Ａ^{2}は、ＣＯＯＮＨ$_{2}$ではなく、
Ａ２がＨであり、Ｘ^{1}がＣＨ$_{3}$であり、Ｒ^{1}およびＲ^{2}がそれぞれＨであり、Ｒ^{2}がハロゲンである場合、Ａ１は、ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$ではないことを条件とする］。
【請求項２】
ＱがＨである、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
Ｘ^{1}およびＸ^{2}が、独立に、Ｈ、Ｆ、またはＣｌである、請求項１に記載の化合物。
【請求項４】
Ｘ^{1}がＨであり、Ｘ^{2}がＦである、請求項３に記載の化合物。
【請求項５】
Ａ^{2}がＨである、請求項１に記載の化合物。
【請求項６】
Ａ１が、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}である、請求項１に記載の化合物。
【請求項７】
Ｒ^{5}および／もしくはＲ^{6}、ヘテロ環が、置換されていてもよい４、５、もしくは６員ヘテロ環であり、またはＮＲ^{5}Ｒ^{6}が、一緒になって、１、２、もしくは３個のヘテロ原

子を有する４、５、もしくは６員のヘテロ環を形成しており、前記ヘテロ環が、C_1～C_6アルキル、ＯＨ、ハロゲン、アミノ、SO_2、もしくはオキソから独立に選択される１、２、もしくは３つの置換基で置換されていてもよい、請求項６に記載の化合物。

【請求項８】

４、５、または６員ヘテロ環の１、２、または３個のヘテロ原子が、少なくとも１個のＮ原子を含む、請求項７に記載の化合物。

【請求項９】

$SO_2NR^5CR^9$において、R^9が、ＯＨまたはハロゲンで置換されていてもよいC_1～C_4アルキルである、請求項６に記載の化合物。

【請求項１０】

塩形態である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１１】

塩形態でない、請求項１に記載の化合物。

【請求項１２】

６－フルオロ－３－（４－メタンスルホニル－フェニル）－１Ｈ－インドール、

Ｎ－（２－アミノエチル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンズアミド、

（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）（ピペラジン－１－イル）メタノン、

６－フルオロ－３－（４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール、

４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）モルホリン、

４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド、

６－フルオロ－３－（３－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール、

Ｎ－（２－アミノエチル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド、

Ｎ－（２－アミノエチル）－３－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド、

３－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド、

３－（４－（（（ｃｉｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール、

（４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペラジン－２－イル）メタノール、

（１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペラジン－２－イル）メタノール、

（１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペラジン－２－イル）メタノール、

３－（４－（（（３Ｓ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール、

Ｎ－（２－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）エチル）アセトアミド、

（Ｒ）－（４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペラジン－２－イル）メタノール、

（Ｓ）－（４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペラジン－２－イル）メタノール、

６－フルオロ－３－（４－（（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール、

３－（４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール、

４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（２－（メチルスルホンアミド）－エチル）ベンゼンスルホンアミド、
６－フルオロ－３－（２－フルオロ－４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール、
３－（４－クロロ－３－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール、
６－フルオロ－３－（４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－インドール、
６－フルオロ－３－（２－メチル－４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール、
３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）プロパンアミド、
３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－メチルフェニルスルホンアミド）－プロパンアミド、
６－フルオロ－３－（３－フルオロ－４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール、
６－フルオロ－３－（３－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール、
Ｎ－（２－アミノエチル）－３－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－５－メチルベンゼン－スルホンアミド、
６－フルオロ－３－（３－（メチルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール、
５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペラジン－１－スルホニル）－ベンゾニトリル、
Ｎ－（２－アミノ－エチル）－５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－メチル－ベンゼンスルホンアミド、
６－フルオロ－３－（３－メチル－４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール、
５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェノール、
Ｎ－（２－アミノエチル）－２－クロロ－５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゼンスルホンアミド、
２－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－５－（ピペラジン－１－イルスルホニル）ベンゾニトリル、
Ｎ－（２－アミノエチル）－３－クロロ－５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゼンスルホンアミド、
Ｎ－（２－アミノエチル）－５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－ヒドロキシ－ベンゼンスルホンアミド、
４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペラジン－２－オン、
５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペラジン－１－イルスルホニル）ベンズアミド、
４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－１－メチルピペラジン－２－オン、
Ｎ－（２－アミノエチル）－２－フルオロ－５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゼンスルホンアミド、
Ｎ－（２－アミノエチル）－３－フルオロ－５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゼンスルホンアミド、
３－（３－クロロ－４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール、
４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（テトラヒドロ－ピラン－

４－イル）－ベンゼンスルホンアミド、
６－フルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキサミド、
４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（２－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－エチル）ベンゼンスルホンアミド、
３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド、
３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）－Ｎ－メチルプロパンアミド、
１－（６－フルオロ－３－（４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール－１－イル）プロパン－１－オン、
１－（６－フルオロ－３－（４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール－１－イル）－３－メチル－ブタン－１－オン、
４－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）ブタンアミド、
４－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－メチルフェニルスルホンアミド）－ブタンアミド、
（Ｒ）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（テトラヒドロフラン－３－イル）ベンゼンスルホン－アミド、
Ｎ－（２－アミノエチル）－５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－メチルベンゼンスルホン－アミド、
５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－メチル－２－（ピペラジン－１－イルスルホニル）－ベンズアミド、
（ｃｉｓ）－１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピロリジン－３，４－ジオール、
４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（２－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）エチル）－ベンゼンスルホンアミド、
６－フルオロ－Ｎ－メチル－３－（４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキサミド、
Ｎ－（２－アミノエチル）－３－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－５－メトキシベンゼンスルホン－アミド、
Ｎ－（２－アミノエチル）－４－フルオロ－３－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼン－スルホンアミド、
（１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）アゼチジン－３－イル）メタノール、
（Ｓ）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（テトラヒドロフラン－３－イル）ベンゼンスルホン－アミド、
１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）アゼチジン－３－オール、
（３Ｓ，４Ｓ）１－［４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゼンスルホニル］－ピロリジン－３，４－ジオール、
１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）アゼチジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－（アゼチジン－３－イル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド、
Ｎ－（２－アミノエチル）－３－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－５－ヒドロキシベンゼンスルホン－アミド、
１－（６－フルオロ－３－（４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール－１－イル）エタノン、

３－（３，５－ジメチル－４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール、
Ｎ－（２－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）エチル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド、
Ｎ－（２－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）エチル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゼンスルホンアミド、
（３Ｒ，４Ｒ）－１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピロリジン－３，４－ジオール、
３－（３，５－ジフルオロ－４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール、
３－（３，５－ジクロロ－４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール、
（Ｒ）－１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピロリジン－３－オール、
６－フルオロ－３－（４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキサミド、
（Ｓ）－１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピロリジン－３－オール、
（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロ－１－｛［４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル］スルホニル｝－ピロリジン－３－アミン、
（＋）－（ｃｉｓ）－４－フルオロ－１－｛［４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル］スルホニル｝－ピロリジン－３－アミン、
（３Ｒ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－｛［４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル］スルホニル｝－ピロリジン－３－アミン、
（－）－（ｃｉｓ）－４－フルオロ－１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－ピロリジン－３－アミン、
２－［（１－｛［４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル］スルホニル｝ピペリジン－４－イル）オキシ］－アセトアミド、
４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－［１－（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）エチル］－ベンゼンスルホンアミド、
４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－［（４－メチル－５－オキソモルホリン－２－イル－メチル］ベンゼンスルホンアミド、
Ｎ－（１，１－ジオキシドテトラヒドロチオフェン－３－イル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゼンスルホンアミド、
４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－［２－（メチルスルホニル）エチル］ベンゼンスルホン－アミド、
４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（（５－メチル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）メチル）－ベンゼンスルホンアミド、
１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－１，４－ジアゼパン－５－オン、
４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－ベンゼンスルホンアミド、
４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）メチル］－ベンゼンスルホンアミド、
（－）－（Ｒ）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（２－ヒドロキシプロピル）ベンゼンスルホン－アミド、
（＋）－（Ｓ）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（２－ヒドロキシプロピル）ベンゼンスルホン－アミド、
（ｃｉｓ）－３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）シクロブタン－カルボキサミド、

４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－［（２Ｒ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イル］ベンゼン－スルホンアミド、
（Ｔｒａｎｓ）－３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）シクロブタン－カルボキサミド、
４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（２－スルファモイルエチル）－ベンゼンスルホンアミド、
４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－［２－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）エチル］ベンゼン－スルホンアミド、
４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［２－（メチルスルファモイル）エチル］ベンゼンスルホンアミド、
（－）－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－［（２Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イル］－ベンゼンスルホンアミド、
４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（３－オキソ－３－（ピペラジン－１－イル）プロピル）ベンゼンスルホンアミド、
４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（３－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ベンゼンスルホンアミド、
（－）－（Ｓ）－３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）－Ｎ－（テトラヒドロ－フラン－３－イル）プロパンアミド、
（－）－Ｎ－（３－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－アミノ－４－フルオロピロリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド、
４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（３－モルホリノ－３－オキソプロピル）－ベンゼンスルホンアミド、
（＋）－（Ｒ）－３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）－Ｎ－（テトラヒドロ－フラン－３－イル）プロパンアミド、
Ｎ－（２－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）エチル）－モルホリン－４－カルボキサミド、
Ｎ－（２－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）エチル）ピペラジン－１－カルボキサミド、
Ｎ－（２－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）エチル）－４－メチル－ピペラジン－１－カルボキサミド、
４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（（２Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシブタン－２－イル）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）ベンゼンスルホンアミド、
（Ｓ）－（４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）モルホリン－３－イル）メタノール、
１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ピロリジン－３－オール
４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）ベンゼンスルホンアミド、
（Ｒ）－（４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）モルホリン－３－イル）メタノール、
Ｓ）－１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－３－メチルピロリジン－３－オール、
４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－（３－ヒドロキシプロピル）ベンゼンスルホンアミド、
４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－１，４－オキサゼパン－６－オール、
１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－３－（ピリミジン－４－イル）ピロリジン－３－オール、

１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－３－（ピリミジン－５－イル）ピロリジン－３－オール、
４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（２－ヒドロキシ－２－（ピリダジン－３－イル）エチル）－Ｎ－メチルベンゼンスルホンアミド、
１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－３－（（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－３－オール、
（（２Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロ－１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピロリジン－２－イル）メタノール、
１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピロリジン－３－オール、
（（２Ｒ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピロリジン－２－イル）メタノール、
（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピロリジン－２－イル）メタノール、
１－（（１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－３－ヒドロキシピロリジン－３－イル）メチル）ピロリジン－２－オン、
（３Ｓ，４Ｒ）－１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペリジン－３，４－ジオール、
（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－フルオロ－１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－２－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－３，４－ジオール、
（３Ｒ，４Ｒ）－１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペリジン－３，４－ジオール、
１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－３－（（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル）ピロリジン－３－オール、
１－（（１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－３－ヒドロキシピペリジン－３－イル）メチル）ピロリジン－２－オン、
４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（２－ヒドロキシ－２－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）エチル）－Ｎ－メチルベンゼンスルホンアミド、
（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ）－１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３，４－ジオール、
４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（２－ヒドロキシ－２－（ピラジン－２－イル）エチル）－Ｎ－メチルベンゼンスルホンアミド、
３－クロロ－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド、
３，５－ジクロロ－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド、
２－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－スルファモイルフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、
４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（２－ヒドロキシエチル）ベンゼンスルホンアミド、
４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（２－（メチルアミノ）エチル）ベンゼンスルホンアミド、
２－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド、
４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）ベンゼンスルホンアミド、
２－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－スルファモイルフェ

ニル）－Ｎ－メチルアセトアミド、
２－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－スルファモイルフェニル）アセトアミド、
４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－１－メチルピペラジン－２，６－ジオン、
（Ｒ）－１－（２，３－ジヒドロキシプロピル）－４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペラジン－２－オン、
（Ｓ）－１－（２，３－ジヒドロキシプロピル）－４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペラジン－２－オン、
１－（２－アミノエチル）－４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペラジン－２－オン、
１－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペラジン－２－オン、
４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－１－（２－（メチルアミノ）エチル）ピペラジン－２－オン、
４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－１－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－２－オン、
１－（３－アミノプロピル）－４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペラジン－２－オン、
４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－１－（３－（メチルアミノ）プロピル）ピペラジン－２－オン、
１－（３－（ジメチルアミノ）プロピル）－４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペラジン－２－オン、
４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）メチル）ベンゼンスルホンアミド、
Ｎ－（（１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）メチル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド、
４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）ベンゼンスルホンアミド、
３－クロロ－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）ベンゼンスルホンアミド、
（－）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（２－（メチルスルフィニル）エチル）ベンゼンスルホンアミド、
（＋）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（２－（メチルスルフィニル）エチル）ベンゼンスルホンアミド、
４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（２－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）エチル）ベンゼンスルホンアミド、
３－（２－エチル－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）プロパンアミド、
３－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－イソプロピルフェニル）スルホンアミド）プロパンアミド、
３－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－イソブチルフェニル）スルホンアミド）プロパンアミド、
３－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（メトキシメチル）フェニル）スルホンアミド）プロパンアミド、
３－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－イソプロポキシフェニル）スルホンアミド）プロパンアミド、
３－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ヒドロキシメチル）フェニル）スルホンアミド）プロパンアミド、
３－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（トリフルオロメ

チル）フェニル）スルホンアミド）プロパンアミド、
Ｎ－（３－（（ｃｉｓ）－３，４－ジヒドロキシピロリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド、
（＋）－Ｎ－（３－（（３Ｒ，４Ｒ）－３，４－ジヒドロキシピロリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド、
（－）－Ｎ－（３－（（３Ｓ，４Ｓ）－３，４－ジヒドロキシピロリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド、
（－）－Ｎ－（３－（（３Ｓ．４Ｒ）－３－アミノ－４－フルオロピロリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド、
（＋）－Ｎ－（３－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－アミノ－４－フルオロピロリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド、
（＋）－Ｎ－（３－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－アミノ－４－フルオロピロリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド、
３－（（２－（２，２－ジフルオロエチル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホンアミド）プロパンアミド、
４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ヒドロキシメチル）ベンゼンスルホンアミド、
２－（アミノメチル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド、
（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（メチルスルホニル）フェニル）メタンアミン、または
２－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（メチルスルホニル）フェニル）エタノール
からなる群から選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項１３】
請求項１から１２のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物と、少なくとも１種の薬学的に許容できる担体、希釈剤、賦形剤、および／または佐剤とを含む医薬組成物。

【請求項１４】
請求項１から１２のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物を含む医薬。

【請求項１５】
がん、パーキンソン病、アルツハイマー病、およびハンチントン病などの神経変性障害、ＨＣＶおよびＨＩＶなどの慢性ウイルス感染症、うつ病、ならびに肥満の治療および／または予防において使用するための、請求項１から１２のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物。

【請求項１６】
前記がんが、膀胱癌、肝癌、黒色腫、中皮腫、神経芽細胞腫、肉腫、乳癌、白血病、腎細胞癌、結腸直腸癌、頭頸部癌、肺癌、脳腫瘍、神経膠芽腫、星状細胞腫、骨髄腫、および膵臓癌からなる群から選択される、請求項１６に記載の化合物。

【請求項１７】
ＴＤＯ２阻害剤として使用するための、請求項１から１２のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物。

【請求項１８】

がん、パーキンソン病、アルツハイマー病、およびハンチントン病などの神経変性障害、ＨＣＶおよびＨＩＶなどの慢性ウイルス感染症、うつ病、ならびに肥満を治療および／もしくは予防する、またはＴＤＯ２を阻害する方法であって、１から１４のいずれかに記載の化合物を、それを必要とする対象に投与するステップを含む方法。

【請求項１９】

前記がんが、膀胱癌、肝癌、黒色腫、中皮腫、神経芽細胞腫、肉腫、乳癌、白血病、腎細胞癌、結腸直腸癌、頭頸部癌、肺癌、脳腫瘍、神経膠芽腫、星状細胞腫、骨髄腫、および膵臓癌からなる群から選択される、請求項１８に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物を含めた、新奇な３－（インドール－３－イル）－ピリジン誘導体に関する。本発明の化合物は、ＴＤＯ２（トリプトファン２，３－ジオキシゲナーゼ）の阻害剤であり、特にがんの治療および／または予防において、治療用化合物として有用である。

【背景技術】

【０００２】

胎盤の免疫特権の維持にトリプトファン異化が重要であることが発見（Ｍｕｎｎ，Ｄ．Ｈ．ら、Ｓｃｉｅｎｃｅ、１９９８、２８１、１１９１～１１９３）されてから２０年が過ぎ、その生物学的関連性は、積み重なる証拠によって、非自己に対する免疫寛容を超えて拡大している。一般に受け入れられている概念によれば、必須アミノ酸であるトリプトファンは、腫瘍の局所微小環境、免疫特権のある部位、または炎症部位において異化される（Ｍｅｌｌｏｒ ＡＬおよびＭｕｎｎ ＤＨ．、Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｉｍｍｕｎｏｌ、２００８、８、７４～８０）。これらの組織では、がん細胞、免疫細胞、または特殊化した上皮細胞（たとえば、胎盤中の合胞体栄養細胞）が、トリプトファンの枯渇および免疫抑制性のトリプトファン異化産物の蓄積を通して、Ｔ細胞アネルギーおよびアポトーシスを誘発することにより、腫瘍における免疫抑制性環境を作り出し、これにより、腫瘍および腫瘍排出リンパ節における抗腫瘍免疫応答は停止する（Ｍｕｎｎ ＤＨら、Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ．、１９９９、１８９、１３６３～１３７２；Ｆａｌｌａｒｉｎｏ Ｆら、Ｃｅｌｌ Ｄｅａｔｈ Ｄｉｆｆｅｒ．、２００２、９、１０６９～１０７７）。

【０００３】

最近では、肝臓において全身のトリプトファンレベルの調節を担うと考えられる、トリプトファン異化における鍵酵素であるトリプトファン２，３－ジオキシゲナーゼ（ＴＤＯ２）が、多種多様ながん、たとえば、膀胱癌、肝癌、黒色腫、中皮腫、神経芽細胞腫、肉腫、乳癌、白血病、腎細胞癌、結腸直腸癌、頭頸部癌、肺癌、脳腫瘍、神経膠芽腫、星状細胞腫、骨髄腫、および膵臓癌において恒常的に発現されることが発見されている（Ｐｉｌｏｔｔｅ Ｌら、Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ、２０１２、１０９（７）、２４９７～５０２）。腫瘍細胞におけるＴＤＯ２発現はトリプトファンを局所的に分解することによって、免疫系による腫瘍監視を妨げ、したがって、腫瘍拒絶を妨げる（Ｏｐｉｔｚ ＣＡら、Ｎａｔｕｒｅ、２０１１、４７８（７３６８）、１９７～２０３）。これについての第１の証拠は、低分子によりＴＤＯ２を阻害することにより得られ、これは、予防的ワクチン接種手法によってＰ８１５肥満細胞腫腫瘍モデルにおいて腫瘍成長を阻害した（Ｐｉｌｏｔｔｅ Ｌら、Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ、２０１２、１０９（７）、２４９７～５０２）。ＴＤＯ２発現Ｐ８１５ｍ腫瘍は、空のベクターを形質移入したＰ８１５腫瘍に比べて拒絶されず、ＴＤＯ２発現腫瘍の成長が有利になっていることが明確に示された。ＴＤＯ２阻害剤で阻害すると、Ｐ８１５ｍＴＤＯ２移植腫瘍における腫瘍成長は、強力に低下した。ＴＤＯ２阻害剤による抗腫瘍活性は、ＴＤＯ２陰性のＰ８１５対照移植腫瘍でも等しく認められ、したがって、動物の免疫系において発現されたＴＤＯ２の影響についての証拠が得られた。これらの実験によって、初めて、がん細胞ならびに免疫コンパートメントにおける発現を介した、腫瘍成長の調節に

おけるＴＤＯ２の役割についての明確な証拠が得られた。

【０００４】

ＴＤＯ２は、肝臓におけるその発現プロファイルと一致して、大部分が肝細胞癌（ＨＣＣ）において見出された（Ｐｉｌｏｔｔｅ Ｌら、Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ、２０１２、１０９（７）、２４９７～５０２）。トリプトファン異化の阻害、したがって、トリプトファン濃度の回復および下流代謝産物の産生の減少は、肝臓癌の段階へと進行する肝臓疾患の状況において有益となりうる。より詳細には、（ｉ）いくつかの報告により、補充によってトリプトファンの利用度を増大させると、タンパク質合成におけるトリプトファンの直接の使用が可能になり、たとえば硬変の肝臓にとって有益であることの証拠が示されており（Ｏｈｔａら、Ａｍｉｎｏ Ａｃｉｄｓ、１９９６、１０（４）、３６９～７８）、（ｉｉ）キノリン酸などの下流の血清トリプトファン代謝産物の増加と、肝硬変の患者における肝機能障害とには相関があり（Ｌａｈｄｏｕら、Ｈｕｍ Ｉｍｍｕｎｏｌ、２０１３、７４（１）、６０～６）、（ｉｉｉ）別のトリプトファン代謝産物であるインドール－３－乳酸の分泌の増加は、マウスにおけるアルコール誘発性肝臓疾患と関連付けられている（Ｍａｎｎａら、Ｊ Ｐｒｏｔｅｏｍｅ Ｒｅｓ、２０１１、１０（９）、４１２０～３３）。肝臓癌それ自体との関連では、ＴＤＯ２阻害剤の治療評価で、非常に高いＲＮＡ発現は良好な徴候である（Ｐｉｌｏｔｔｅ Ｌら、Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ、２０１２、１０９（７）、２４９７～５０２）。したがって、上記は、肝臓腫瘍発生のコントロールにおいてＴＤＯ２活性を調節することの明確な根拠となる。

【０００５】

肝臓における発現に加えて、ＴＤＯ２は、ニューロン、小膠細胞、および星状細胞において発現され、神経膠腫の状況でのＴＤＯ２阻害の潜在的恩恵が、別の動物モデルにおいて示された。Ｐｌａｔｔｅｎおよび共同研究者らは、腫瘍細胞において発現されたＴＤＯによって産生されたトリプトファン異化産物のキヌレニンが、オートクリン／パラクリン方式で、ＡＨＲを介して、抗腫瘍免疫応答を抑制し、腫瘍細胞の生存および運動性を促進することを証明した（Ｏｐｉｔｚ ＣＡら、Ｎａｔｕｒｅ、２０１１、４７８（７３６８）、１９７～２０３）。ＴＤＯ－ＡＨＲ経路は、ヒト脳腫瘍において活発であり、悪性化および不良な生存と関連付けられている。さらなる証拠が、ヒト神経膠腫に蓄積する、下流代謝産物のキノリン酸の蓄積からもたらされ、悪性表現型と関連付けられた（Ｓａｈｍら、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ、２０１３、７３（１１）、３２２５～３４）。そこでは、トリプトファン異化が小膠細胞でも起こることが示された。したがって、上記データは、脳に浸透する低分子を用いた、神経膠腫におけるＴＤＯ２ターゲティングについての証拠となる。

【０００６】

ＴＤＯ２ｍＲＮＡが見出された他の腫瘍タイプは、乳癌、膀胱、腎細胞、膵臓、結腸直腸、頭頸部癌、および肺癌、ならびに黒色腫であり、したがって、ＴＤＯ２ターゲティングの範囲は、ＨＣＣおよび神経膠腫を超えて広がる（Ｐｉｌｏｔｔｅ Ｌら、Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ、２０１２、１０９（７）、２４９７～５０２）。

【０００７】

婦人科のがん（卵巣癌、子宮頸がん、子宮内膜がん）の患者において認められるトリプトファン分解の増強は、これらのがんにおけるＴＤＯ２ターゲティングの追加の根拠となる（Ｓｐｅｒｎｅｒ－Ｕｎｔｅｒｗｅｇｅｒ Ｂら、Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ、２０１１、２１６（３）、２９６～３０１）。

【０００８】

一部のがんにおけるトリプトファン異化は、腫瘍細胞によるインドールアミン２，３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ１）の発現によっても増加する可能性がある（Ｕｙｔｔｅｎｈｏｖｅ，Ｃ．ら、Ｎａｔ．Ｍｅｄ．、２００３、９、１２６９～１２７４）。

【０００９】

トリプトファン異化は、炎症メディエーター、特にＩＦＮ－γによって誘発されるため

、過剰な免疫応答を制限し、それによって免疫病理を妨げる内因性機序に相当すると考えられる。しかし、がんの状況では、前がん性病変および定着したがんにおけるトリプトファン異化による抗腫瘍免疫応答の抑制が腫瘍成長を促進するという強力な証拠が存在し、このため、このような異化は、治療介入の魅力的なターゲットとなる（Ｄｏｌｕｓｉｃ ＥおよびＦｒｅｄｅｒｉｃｋ Ｒ.、Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ Ｔｈｅｒ Ｐａｔ.、２０１３、２３（１０）、１３６７～８１）。したがって、従来の化学療法、免疫チェックポイント（Ｈｏｌｍｇａａｒｄ ＲＢら、Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ.、２０１３、２１０（７）、１３８９～４０２）、または治療用ワクチンの有効性を高めるための、トリプトファン異化の選択的で有効な阻害剤を特定する相当な努力がなされている。

【００１０】

神経脳障害との関連では、ＴＤＯ２発現は、ニューロン、脳血管系、さらに、統合失調症の場合では星状膠細胞において立証されている（Ｍｉｌｌｅｒ Ｃら、２００４、Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌｏｇｙ Ｄｉｓ、１５（３）：６１８～２９）。キヌレニン経路は、現在、双極性障害またはトゥーレット症候群のような認知疾患、およびアルツハイマーのような神経変性障害、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、ハンチントン病、またはパーキンソン病のような運動ニューロン疾患において、治療ターゲットと考えられている（Ｓｔｏｎｅ ＴＷ、２０１３、Ｂｒ Ｊ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ、１６９（６）：１２１１～２７；Ｗｕら、２０１３、Ｐｌｏｓ Ｏｎｅ、８（４）：ｅ５９７４９；Ｆｕｖｅｓｉら、２０１２、Ｊ Ｎｅｕｒａｌ Ｔｒａｎｓｍ、１１９（２）：２２５～３４；Ｗｉｄｎｅｒら、２００２、Ｊ Ｎｅｕｒａｌ Ｔｒａｎｓｍ、１０９（２）：１８１～９；Ｃｏｍｉｎｇｓら、１９９６、Ｐｈａｒｍａｃｏｇｅｎｅｔｉｃｓ、６（４）：３０７～１８；Ｆｏｒｒｅｓｔ ２０１０、Ｊ Ｎｅｕｒｏｃｈｅｍ、１１２（１）：１１２～２２）。

【００１１】

トリプトファン異化に関連した認知変化は、ＨＩＶ関連神経認知障害（ＨＡＮＤ）と呼ばれる、ヒト免疫不全ウイルス１型（ＨＩＶ）に感染した患者においても示されている（Ｄａｖｉｅｓら、２０１０、Ｉｎｔ Ｊ ｏｆ Ｔｒｙｐｔｏｐｈａｎ Ｒｅｓ、３：１２１～４０）。加えて、ＨＩＶ感染患者では、Ｔ細胞反応性低下が、トリプトファン異化経路と最近関連付けられており、ことによると、たとえばＣ型肝炎のような他の慢性感染性疾患に拡大される。

【００１２】

いくつかのＴＤＯ２阻害剤が、ＷＯ２０１０／００８４２７において、およびＤｏｌｕｓｉｃ，Ｅ.ら（Ｄｏｌｕｓｉｃら、Ｊ.Ｍｅｄ.Ｃｈｅｍ.、２０１１、５４、５３２０～５３３４）によって提案されたが、ターゲットに対するそれらの親和性が限定されているか、またはそれらの薬物動態学的性質が、ヒトに使用する薬物としての開発に適していない。

【００１３】

したがって、がん治療および／または予防の有効性が改善されている新たなＴＤＯ２阻害剤が求められている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１４】

本発明は、がんと診断された患者、またはがんになるリスクのあるいずれかの対象を限定はせずに含めて、ＴＤＯ２の活性を調節する、特に低下させることが望ましい状態または疾患を有する哺乳動物対象に投与することができる新たなＴＤＯ２阻害剤を提供する。また、これらの化合物を含有する組成物およびその使用も提供される。

【課題を解決するための手段】

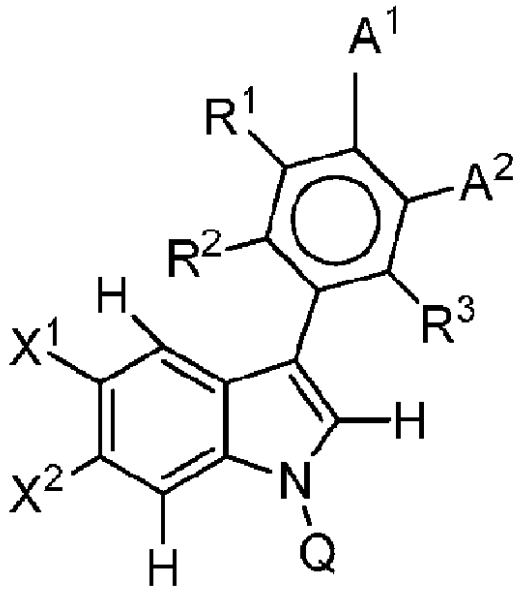
【００１５】

一態様では、A^1、A^2、Ｑ、R^1、R^2、R^3、X^1、およびX^2が本明細書で規定するとおりである、式Ｉの化合物または薬学的に許容できるその塩、溶媒、もしくは溶媒

和物が提供される。

【００１６】

【化１】



I

【００１７】

別の態様では、式Ｉに従う化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物と、少なくとも１種の薬学的に許容できる担体、希釈剤、賦形剤、および／または佐剤とを含む医薬組成物が提供される。

【００１８】

さらに別の態様では、式Ｉに従う化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物を含む医薬が提供される。

【００１９】

さらに別の態様では、がん、パーキンソン病、アルツハイマー病、およびハンチントン病などの神経変性障害、ＨＣＶおよびＨＩＶなどの慢性ウイルス感染症、うつ病、ならびに肥満の治療および／もしくは予防において使用するため、またはＴＤＯ２阻害剤として使用するための、式Ｉの化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物が提供される。

【００２０】

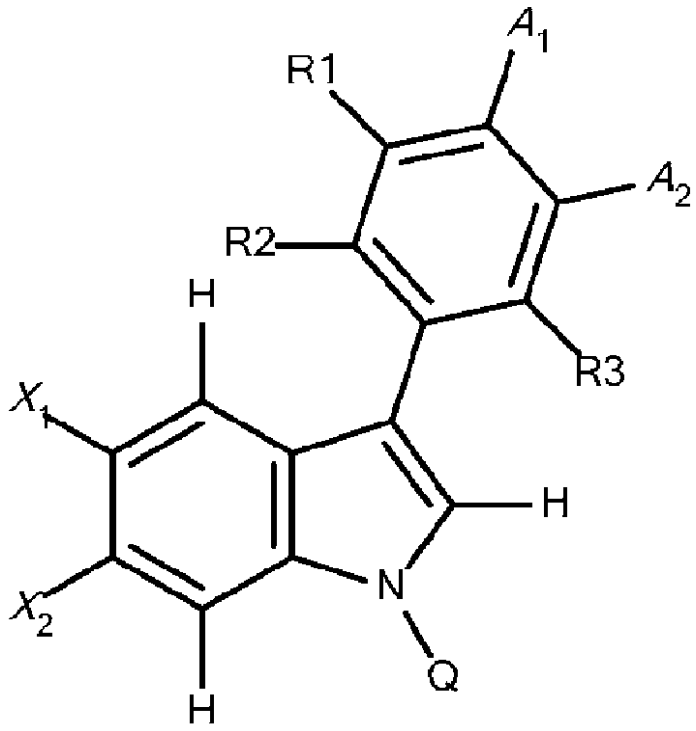
さらに別の態様では、がん、パーキンソン病、アルツハイマー病、およびハンチントン病などの神経変性障害、ＨＣＶおよびＨＩＶなどの慢性ウイルス感染症、うつ病、ならびに肥満を治療および／もしくは予防する、またはＴＤ０２を阻害する方法が提供される。方法は、式Ｉの化合物または薬学的に許容できるその塩を投与するステップを含む。

【００２１】

別の態様では、式Ｉの化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物を製造するための方法が提供される。方法は、

【００２２】

【化２】



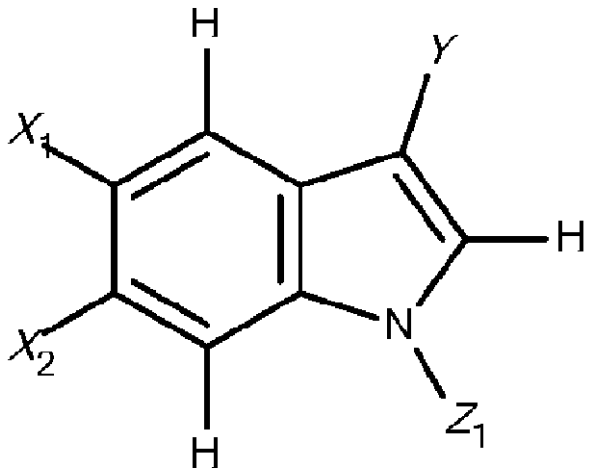
I

ならびに薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物［式中、X^1、X^2、R^1、R^2、R^3、A^1、A^2、およびＱは、式Ｉにおいて規定するとおりである］を含み、

（ａ１）式（ｉ）の化合物

【００２３】

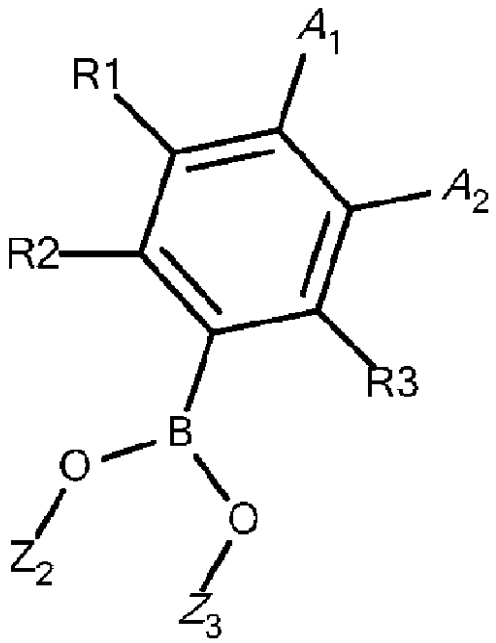
【化３】



(i)

［式中、X^1およびX^2は、式Ｉにおいて規定するとおりであり、
Z^1は、Ｑ、またはアミノ保護基、たとえば、アリールスルホニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、メトキシメチル、ｐａｒａ－メトキシベンジル、ベンジル、もしくは当業者に知られている適切な他のいずれかの保護基を表し、
Ｙは、ハロゲン（好ましくは、ヨウ素、臭素、または塩素）、１～６個の炭素原子を有するアルキルスルホニルオキシ（好ましくは、メチルスルホニルオキシまたはトリフルオロメチルスルホニルオキシ）、または６～１０個の炭素原子を有するアリールスルホニルオキシ（好ましくは、フェニル－またはｐ－トリルスルホニルオキシ）、または当業者に知られているいずれかの脱離基を表す］を、
式（ｉｉ）の化合物
【００２４】

【化４】

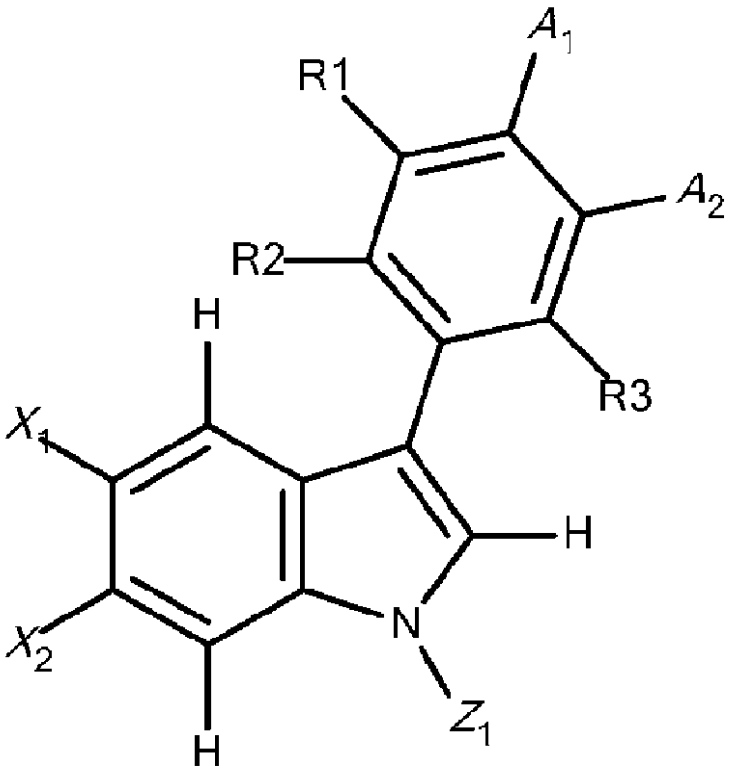


(ii)

［式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ａ[1]、Ａ[2]、およびＡ[3]は、式Ｉにおいて規定するとおりであり、
Ｚ[2]およびＺ[3]は、Ｈまたはアルキル基を表し、Ｚ[2]およびＺ[3]は、環を形成している可能性がある］と反応させて、
式（ｉｉｉ）の化合物

【００２５】

【化５】



(iii)

［式中、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ａ[1]、Ａ[2]、およびＺ[1]は、上で規定したとおりである］を取得するステップと、
（ｂ１）Ｚ[1]がＱでない場合では、式（ｉｉｉ）の化合物のインドールアミンを脱保護して、式Ｉの化合物を得るステップと
を含む。

【００２６】

本発明のさらに他の態様および利点は、以下の本発明の詳細な記述から明らかとなろう。

【発明を実施するための形態】

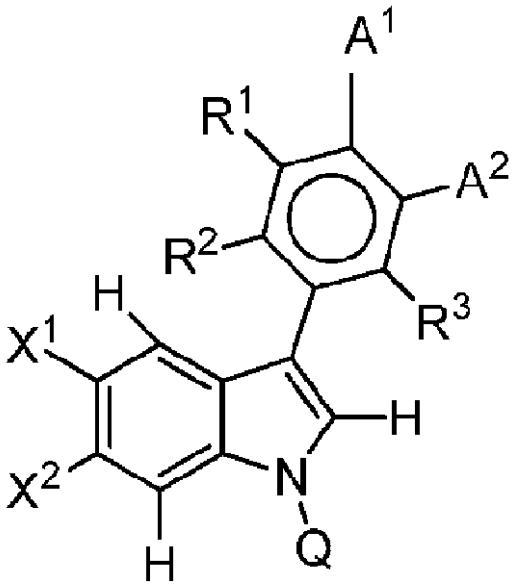
【００２７】

化合物

本明細書では、式Ｉの化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物が提供される。別段指定しない限り、便宜上、式Ｉおよびその使用ならびに製造方法への言及がなされるが、これらの記述の範囲内に、その下位式である式Ｉａ、Ｉｂ、およびＩＩが包含されると理解される。式Ｉは、構造：

【００２８】

【化６】



I

または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物を有し、
式中、
X^1およびX^2は、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、ＯＲ７、またはＣ１～Ｃ４アルキルをそれぞれ独立に表し、
R^1、R^2、およびR^3は、独立に、Ｈ、ハロゲン、シアノ、R^7、ＯＨ、OR^7、NR^7R^8、$CONR^7$、$N(R^7)COR^8$、SO_2R^7、またはアルキルNR^7R^8であり、
Ｑは、Ｈ、またはCOR^7、または$CONR^7R^8$であり、
R^7およびR^8は、独立に、（ｉ）Ｈ、（ｉｉ）NH_2、（ｉｉｉ）オキソ、アミノ、ＯＨ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキルから選択される１～３つの置換基で置換されていてもよいＣ１～Ｃ６分枝状または非分枝状アルキル、（ｉｖ）Ｃ１～Ｃ３アルキル－ヘテロ環またはヘテロ環、置換基がオキソ、ＯＨ、ＮＨ２、もしくは置換されていてもよいＣ１～Ｃ３アルキルである置換されていてもよい５もしくは６員ヘテロ環であり、
A^1は、（ｉ）Ｈ、（ｉｉ）ハロゲン、（ｉｉｉ）ＯＨ、（ｉｖ）SO_2R^5、（ｖ）$SO_2NR^5R^6$、（ｖｉ）置換基がハロゲン、アルキル、ＯＨ、もしくはアミノの１つもしくは複数から選択される、置換されていてもよいＣ１～Ｃ４アルキル、または（ｖｉｉ）$CONR^5R^6$であり、または
A^2は、（ｉ）Ｈ、（ｉｉ）ハロゲン、（ｉｉｉ）ＯＨ、（ｉｖ）SO_2R^5、（ｖ）$SO_2NR^5R^6$、（ｖｉ）置換基がハロゲン、アルキル、ＯＨ、もしくはアミノの１つもしくは複数から選択される、置換されていてもよいＣ１～Ｃ４アルキル、または（ｖｉｉ）$CONR^5R^6$であり、または
A^1およびA^2は、一緒になって、$SO_2NR^5CR^9$を含む５員縮合環構造を形成しており、R^9は、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基であり、
R^5およびR^6は、独立に、（ｉ’）Ｈ、（ｉｉ’）オキソ、（ｉｉｉ’）アミノ、（ｉ

ｖ’）ハロゲン、または
（ｖ’）直鎖状もしくは分枝状Ｃ１～Ｃ６アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、ＯＲ^{9}、ＣＯＯＲ^{9}、ＣＯＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＣＯＲ^{10}、ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、ＳＯＲ^{9}、アリール、またはＣＯ－アルキルから選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、Ｒ^{9}およびＲ^{10}は、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基をそれぞれ独立に表す）、
（ｖｉ’）ヘテロシクリルもしくはＣ１～Ｃ２アルキル－ヘテロシクリル（ヘテロシクリルは、独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ＯＲ^{9}、ＣＯＯＲ^{9}、ＣＯＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＣＯＲ^{10}、ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、アリール、ＣＯ－アルキル、またはアルキルである３つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基によって置換されていてもよく、Ｒ^{9}およびＲ^{10}は、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基をそれぞれ独立に表す）、
（ｖｉｉ’）シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、ＯＲ^{9}、ＣＯＯＲ^{9}、ＣＯＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＣＯＲ^{10}、ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＳＯ２Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、アリール、ＣＯ－アルキル、またはハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、もしくはＣＯＯＨから選択される１つもしくは複数の基で置換されていてもよいＣ１～Ｃ６アルキルから選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、Ｒ^{9}およびＲ^{10}は、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基をそれぞれ独立に表す）
から選択される置換されていてもよい基であり、
但し、
Ａ^{1}またはＡ^{2}の一方が、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、または置換されていてもよいＣ１～Ｃ４アルキルである場合、他方は、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、または置換されていてもよいＣ１～Ｃ４アルキルではなく、
Ａ^{1}、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}が、それぞれＨである場合、Ａ^{2}は、ＣＯＯＮＨ$_{2}$ではなく、
Ａ^{2}がＨであり、Ｘ^{1}がＣＨ$_{3}$であり、Ｒ^{1}およびＲ^{2}がそれぞれＨであり、Ｒ^{2}がハロゲンである場合、Ａ^{1}は、ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$ではないことを条件とする。式Ｉのある特定の実施形態では、Ｑは、Ｈである。式Ｉのある特定の実施形態では、Ｘ^{1}およびＸ^{2}は、独立に、Ｈ、Ｆ、またはＣｌ、好ましくはＦである。ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物において、Ａ^{2}は、Ｈ、ハロゲン、またはＯＨ、好ましくはＨである。

【００２９】

式Ｉのある特定の実施形態では、Ｒ^{5}および／もしくはＲ^{6}において、ヘテロ環は、置換されていてもよい４、５、もしくは６員ヘテロ環であり、またはＮＲ^{5}Ｒ^{6}は、一緒になって、１、２、もしくは３個のヘテロ原子を有する４、５、もしくは６員のヘテロ環を形成しており、前記ヘテロ環は、Ｃ１～Ｃ６アルキル、ＯＨ、ハロゲン、アミノ、ＳＯ$_{2}$、もしくはオキソから独立に選択される１、２、もしくは３つの置換基で置換されていてもよい。

【００３０】

式Ｉのある特定の実施形態では、Ｘ^{1}は、Ｈであり、Ｘ^{2}は、Ｆである。

【００３１】

式Ｉのある特定の実施形態では、Ａ^{1}は、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}である。

【００３２】

式Ｉのある特定の実施形態では、ある特定の実施形態において、Ａ^{1}およびＡ^{2}は、一

緒になって、$SO_2NR^5CR^9$を含む５員縮合環構造を形成しており、R^9は、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基である。別の実施形態では、A^1およびA^2は、一緒になって、$SO_2NR^5CR^{9'}$を含む５員縮合環構造を形成しており、$R^{9'}$は、C_1～C_4アルキル、ＯＨ、またはハロゲンである。

【００３３】

別の実施形態では、X^1およびX^2は、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、OR^7、またはＣ１～Ｃ４アルキルをそれぞれ独立に表し、R^1、R^2、およびR^3は、独立に、Ｈ、ハロゲン、シアノ、R^7、OR^7、NR^7R^8、$CONR^7$、$N(R^7)COR^8$、SO_2R^7、またはアルキルNR^7R^8であり、Ｑは、Ｈ、またはCOR^7、または$CONR^7R^8$であり、R^7およびR^8は、独立に、（ｉ）Ｈ、（ｉｉ）NH_2、（ｉｉｉ）オキソ、アミノ、ＯＨ、ハロゲン、もしくはＣ１～Ｃ４アルキルの１つもしくは複数から選択される１～３つの置換基で置換されていてもよいＣ１～Ｃ６分枝状もしくは非分枝状アルキル、（ｉｖ）Ｃ１～Ｃ３アルキル－ヘテロ環、または（ｖ）ヘテロ環であり、（ｉｖ）または（ｖ）のヘテロ環は、置換基がオキソ、ＯＨ、NH_2、またはハロゲン、アルキル、ＯＨ、オキソ、もしくはアミノの１つもしくは複数から選択される１～３つの置換基で置換されていてもよいＣ１～Ｃ３アルキルである、置換されていてもよい５または６員ヘテロ環である。

【００３４】

ある特定の実施形態では、A^1またはA^2は、独立に、（ｉ）Ｈ、（ｉｉ）ハロゲン、（ｉｉｉ）ＯＨ、（ｉｖ）SO_2R^5、（ｖ）$SO_2NR^5R^6$（R^5およびR^6は、（ｖ’）～（ｖｉｉ’）において以下に規定するとおりであり、またはNR^5R^6は、一緒になって、１、２、もしくは３個のヘテロ原子を有する４、５、もしくは６員のヘテロ環を形成していてもよく、前記ヘテロ環は、C_1～C_6アルキル、ＯＨ、ハロゲン、アミノ、SO_2、もしくはオキソの１つもしくは複数から選択される１、２、もしくは３つの置換基で置換されていてもよい）（ｖｉ）Ｃ１～Ｃ４アルキル（ハロゲン、アルキル、ＯＨ、オキソ、またはアミノの１つまたは複数から選択される１～３つの置換基で置換されていてもよい）、または（ｖｉｉ）（Ｃ１～Ｃ２）ONR^5R^6である。

【００３５】

ある特定の実施形態では、A^1およびA^2は、一緒になって、$SO_2NR^5CR^{9'}R^9$を含む５員縮合環構造を形成しており、$R^{9'}$は、Ｈであるか、または$R^{9'}$およびR^9は、それぞれメチルであり、$R^{9'}$がＨであるとき、R^9は、水素原子、シクロプロピル、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、もしくはアルキルヘテロアリールから選択される置換されていてもよい基であり、置換されていてもよい基は、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ＯＨ、オキソ、またはアミノの１つまたは複数から選択される１、２、または３つの置換基を有する。

【００３６】

ある特定の実施形態では、R^5およびR^6は、独立に、（ｉ’）Ｈ、（ｉｉ’）オキソ、（ｉｉｉ’）アミノ、（ｉｖ’）ハロゲン、または
（ｖ’）直鎖状もしくは分枝状Ｃ１～Ｃ６アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、OR^9、$COOR^9$、$CONR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、NR^9R^{10}、SO_2R^9、$SO_2NR^9R^{10}$、$NR^9SO_2R^{10}$、SOR^9、アリール、またはＣＯ－アルキルの１つまたは複数から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよい）、
（ｖｉ’）ヘテロシクリルもしくはＣ１～Ｃ３アルキル－ヘテロシクリル（ヘテロシクリルは、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、OR^9、$COOR^9$、$CONR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、NR^9R^{10}、SO_2R^9、$SO_2NR^9R^{10}$、$NR^9SO_2R^{10}$、SO_2R^9、アリール、ＣＯ－アルキル、その主鎖に２個のＮ原子を有する５もしくは６員ヘテロ環、Ｆおよび３つのＯＨで置換されているピペリジン、またはアルキルの１つま

たは複数から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、またはＣＯＯＨの１つまたは複数から選択される１～３つの基によって置換されていてもよい）、
（ｖｉｉ’）シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、ＯＲ^{9}、ＣＯＯＲ^{9}、ＣＯＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＣＯＲ^{10}、ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、アリール、ＣＯ－アルキル、またはハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、もしくはＣＯＯＨから選択される１つもしくは複数の基で置換されていてもよいＣ１～Ｃ６アルキルから選択される３つまでの置換基で置換されていてもよい）
から選択される置換されていてもよい基であり、
Ｒ^{9}およびＲ^{10}は、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル（置換されているとき、Ｃ１～Ｃ６アルキルは、１つまたは複数のハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、またはＣＯＯＨから選択される１、２、または３つの基を有する）、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、もしくはアルキルヘテロアリール（置換されているとき、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ＯＲ^{9}、ＣＯＯＲ^{9}、ＣＯＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＣＯＲ^{10}、ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、ＣＯ－アルキル、またはアミノの１つまたは複数である３つまでの置換基を有する）から選択される置換されていてもよい基をそれぞれ独立に表し、
但し、Ａ^{1}またはＡ^{2}の一方が、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、または置換されていてもよいＣ１～Ｃ４アルキルである場合、他方は、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、または置換されていてもよいＣ１～Ｃ４アルキルではなく、Ａ^{1}、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}が、それぞれＨである場合、Ａ^{2}は、ＣＯＯＮＨ$_{2}$ではなく、Ａ２がＨであり、Ｘ^{1}がＣＨ$_{3}$であり、Ｒ^{1}およびＲ^{2}がそれぞれＨであり、Ｒ^{2}がハロゲンである場合、Ａ１は、ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$ではないことを条件とする。

【００３７】

ある特定の実施形態では、Ａ１は、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}である。他の実施形態では、Ｒ^{5}および／もしくはＲ^{6}のヘテロ環は、置換されていてもよい４、５、もしくは６員ヘテロ環であり、またはＮＲ^{5}Ｒ^{6}は、一緒になって、１、２、もしくは３個のヘテロ原子を有する４、５、もしくは６員のヘテロ環を形成しており、前記ヘテロ環は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、ＯＨ、ハロゲン、アミノ、ＳＯ$_{2}$、もしくはオキソから独立に選択される１、２、もしくは３つの置換基で置換されていてもよい。ある特定の実施形態では、４、５、または６員ヘテロ環の１、２、または３個のヘテロ原子は、少なくとも１個のＮ原子を含む。

【００３８】

他の実施形態では、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{5}ＣＲ^{9}において、Ｒ^{9}は、ＯＨまたはハロゲンで置換されていてもよいＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルである。

【００３９】

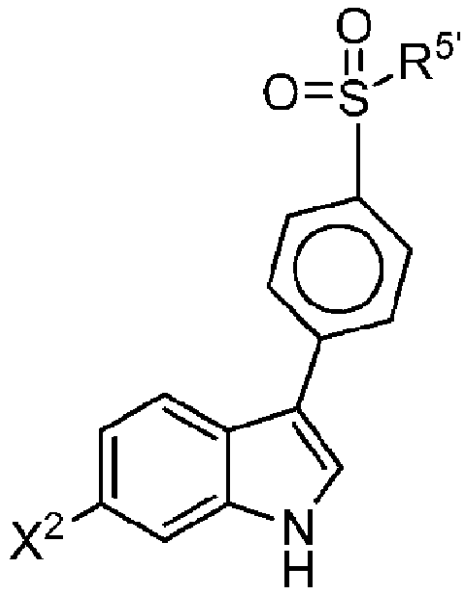
ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、塩形態である。別の実施形態では、遊離塩基（非塩）形態の式Ｉの化合物が提供される。

【００４０】

本明細書では、式Ｉａの化合物：

【００４１】

【化７】



Ia

または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物が提供され、
式中、
X^2は、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、OR^7、またはＣ１～Ｃ４アルキルであり、
$R^{5'}$は、ヘテロシクリルまたはＣ１～Ｃ２アルキル－ヘテロシクリル（ヘテロシクリルは、独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、OR^9、$COOR^9$、$CONR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、NR^9R^{10}、SO_2R^9、$SO_2NR^9R^{10}$、$NR^9SO_2R^{10}$、SO_2R^9、アリール、ＣＯ－アルキル、またはアルキルである３つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはＣＯＯＨから選択される１つまたは複数の基によって置換されていてもよく、R^9およびR^{10}は、水素原子、またはＣ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基をそれぞれ独立に表す）である。

【００４２】

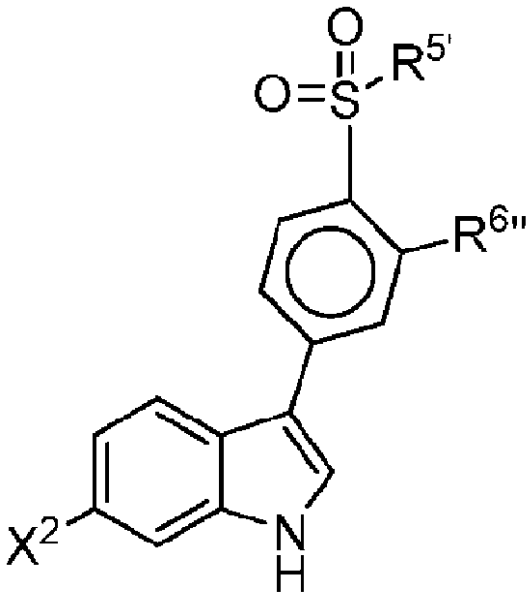
式Ｉａにおけるある特定の実施形態では、X^2は、Ｆである。式Ｉａにおけるある特定の実施形態では、X^1において、R^5は、ヘテロ環またはＣ１～Ｃ２アルキル－ヘテロ環であり、ヘテロ環は、ＮおよびＯから選択される１、２、または３個のヘテロ原子を有する５または６員環である。式Ｉａにおけるある特定の実施形態では、ヘテロ環は、少なくとも１個のＮを有する６員環である。式Ｉａにおけるある特定の実施形態では、ヘテロ環は、第２のＮヘテロ原子を有する。ある特定の実施形態では、式Ｉａの化合物は、塩形態である。別の実施形態では、遊離塩基（非塩）形態の式Ｉａの化合物が提供される。

【００４３】

本明細書では、式Ｉａ’の化合物：

【００４４】

【化８】



Ia'

または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物が提供され、
式中、
X^2は、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、OR^7、またはＣ１～Ｃ４アルキルであり、
$R^{5'}$は、ヘテロシクリルまたはＣ１～Ｃ３アルキル－ヘテロシクリル（ヘテロシクリルは、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、OR^9、$COOR^9$、$CONR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、NR^9R^{10}、SO_2R^9、$SO_2NR^9R^{10}$、$NR^9SO_2R^{10}$、SO_2R^9、アリール、ＣＯ－アルキル、その主鎖に２個のＮ原子を有する５もしくは６員ヘテロ環、Ｆおよび３つのＯＨで置換されているピペリジン、またはアルキルの１つまたは複数から選択される３つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、またはＣＯＯＨの１つまたは複数から選択される１～３つの基によって置換されていてもよい）である。

【００４５】

ある特定の実施形態では、$R^{6''}$は、Ｈ、または１、２、もしくは３つのＯＨ、オキソ、もしくはアミノで置換されていてもよいＣ１～Ｃ４アルキルである。

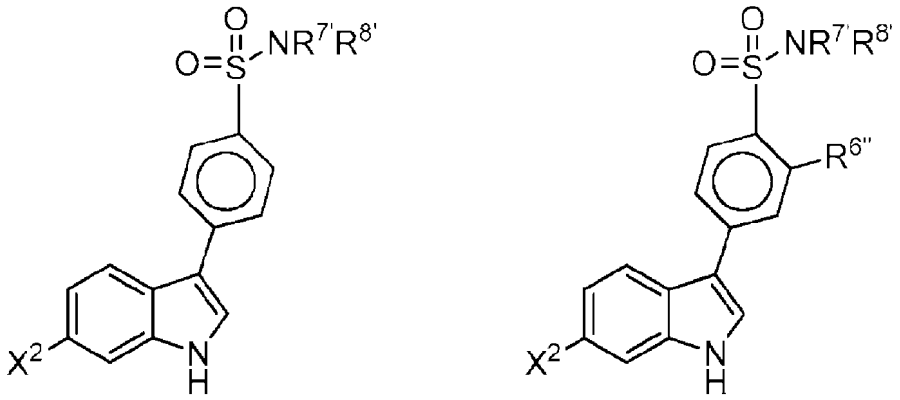
【００４６】

式Ｉａにおけるある特定の実施形態では、X^2は、Ｆである。式Ｉａにおけるある特定の実施形態では、X^1において、R^5は、ヘテロ環またはＣ１～Ｃ２アルキル－ヘテロ環であり、ヘテロ環は、ＮおよびＯから選択される１、２、または３個のヘテロ原子を有する５または６員環である。式Ｉａにおけるある特定の実施形態では、ヘテロ環は、少なくとも１個のＮを有する６員環である。式Ｉａにおけるある特定の実施形態では、ヘテロ環は、第２のＮヘテロ原子を有する。式Ｉａにおける他の実施形態では、ヘテロ環は、３個のＮヘテロ原子を有する。ある特定の実施形態では、式Ｉａの化合物は、塩形態である。別の実施形態では、遊離塩基（非塩）形態の式Ｉａの化合物が提供される。

【００４７】

本明細書では、式ＩｂもしくはＩｂ’の化合物：

【００４８】
【化９】



Ib もしくは Ib'

または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物がさらに提供され、
式中、
X^2は、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、ＯＲ$^{7'}$、またはＣ１～Ｃ４アルキルであり、
$R^{7'}$および$R^{8'}$は、独立に、Ｈであり、NH_2であり、オキソ、アミノ、ＯＨ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキルから選択される１～３つの置換基で置換されていてもよいＣ１～Ｃ６分枝状または非分枝状アルキルであり、Ｃ１～Ｃ３アルキル－ヘテロ環またはヘテロ環、置換基がオキソ、ＯＨ、もしくはＮＨ２から選択される基でそれ自体が置換されていてもよいＣ１～Ｃ３アルキルである置換されていてもよい５もしくは６員ヘテロ環であり、
但し、X^2がCH_3である場合、R^7およびR^8の両方がＨであることはないことを条件とする。

【００４９】
ある特定の実施形態では、ＮＲ$^{7'}$Ｒ$^{8'}$は、一緒になって、１、２、または３個のヘテロ原子を有する４、５、または６員のヘテロ環を形成していてもよく、前記ヘテロ環は、C_1～C_6アルキル、ＯＨ、ハロゲン、アミノ、SO_2、またはオキソの１つまたは複数から選択される１、２、または３つの置換基で置換されていてもよい。

【００５０】
ある特定の実施形態では、Ｒ$^{6''}$は、Ｈ、または１、２、もしくは３つのＯＨ、オキソ、もしくはアミノで置換されていてもよいＣ１～Ｃ４アルキルである。

【００５１】
式Ｉｂのある特定の実施形態では、$R^{7'}$および$R^{8'}$の一方は、オキソ、アミノ、ＯＨ、ハロゲン、またはヘテロ環から選択される１～３つの置換基で置換されていてもよいＣ１～Ｃ６分枝状または非分枝状アルキルである。

【００５２】
ある特定の実施形態では、ヘテロ環は、C_1～C_6アルキル、ＯＨ、ハロゲン、アミノ、SO_2、またはオキソの１つまたは複数から選択される１、２、または３つの置換基で置換されていてもよい。式Ｉｂの他の実施形態では、アルキルは、置換されていてもよいＣ２～Ｃ４アルキルである。

【００５３】
式Ｉｂのある特定の実施形態では、置換されていてもよいＣ２～Ｃ４アルキルは、オキソ、ＯＨ、メチル、またはアミノ基の１つまたは複数で置換されている。ある特定の実施

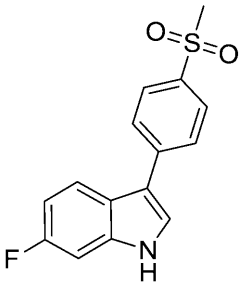
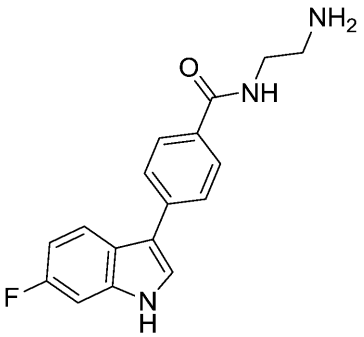
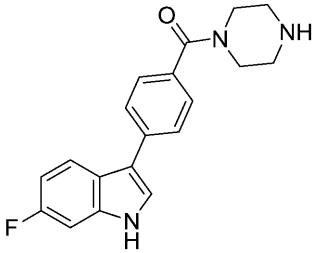
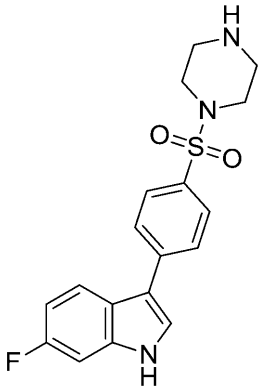
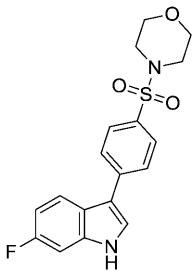
形態では、式Ｉｂの化合物は、塩形態である。別の実施形態では、遊離塩基（非塩）形態の式Ｉｂの化合物が提供される。

【００５４】

式Ｉの例示的な化合物は、以下で表１に挙げるもの：

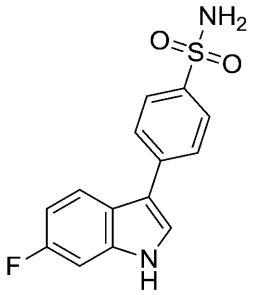
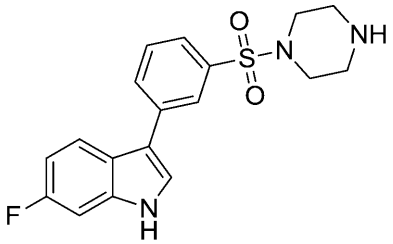
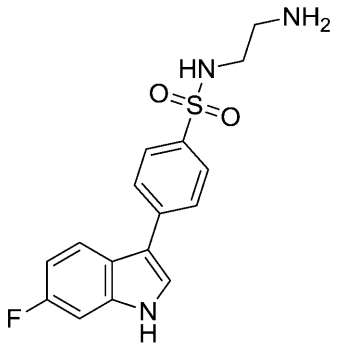
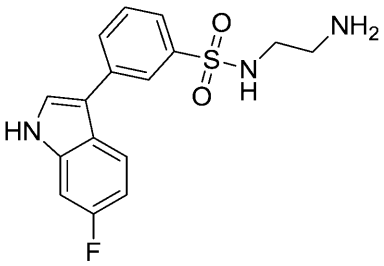
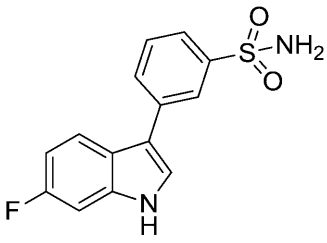
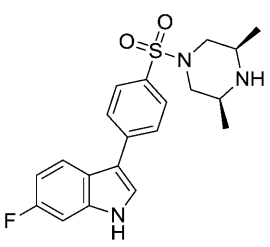
【００５５】

【表１－１】

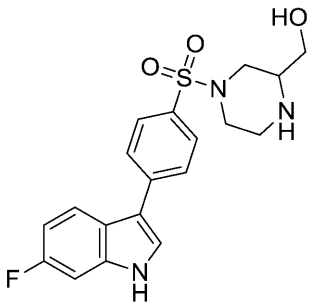
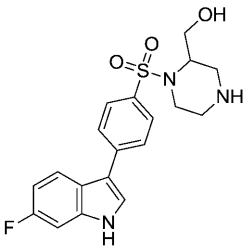
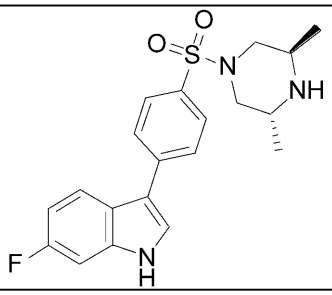
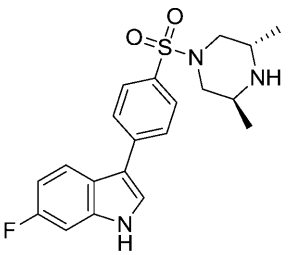
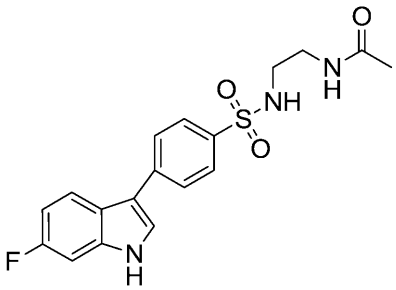
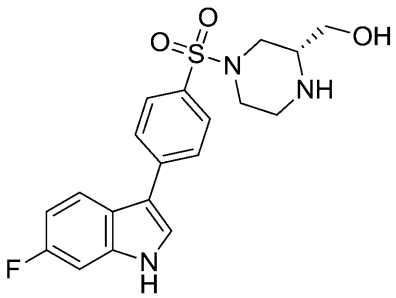
化合物－IUPAC 名	構造
6-フルオロ-3-(4-メタンスルホニル-フェニル)-*1H*-インドール	
N-(2-アミノエチル)-4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンズアミド	
(4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル)(ピペラジン-1-イル)メタノン	
6-フルオロ-3-(4-(ピペラジン-1-イルスルホニル)-フェニル)-*1H*-インドール	
4-((4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-フェニル)スルホニル)モルホリン	

【００５６】

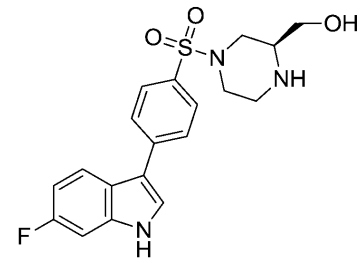
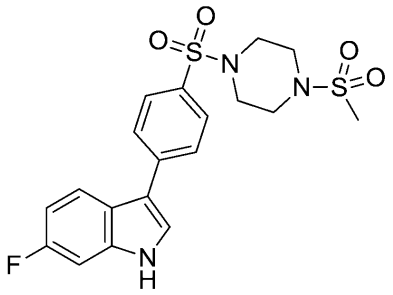
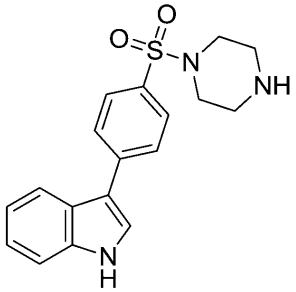
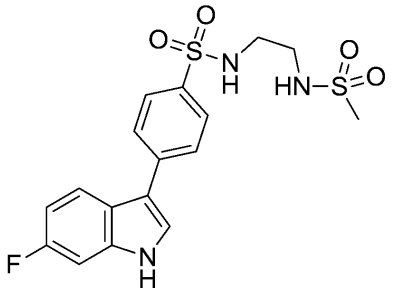
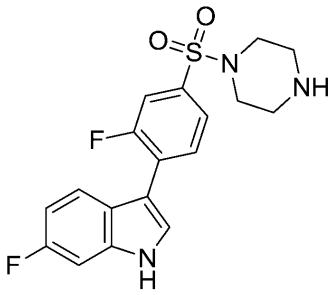
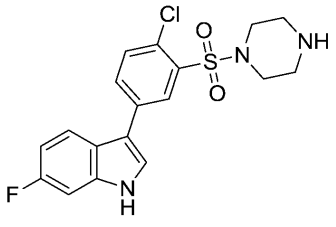
【表１－２】

化合物－IUPAC 名	構造
4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド	
6-フルオロ-3-(3-(ピペラジン-1-イルスルホニル)フェニル)-1*H*-インドール	
N-(2-アミノエチル)-4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド	
N-(2-アミノエチル)-3-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド	
3-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド	
3-(4-(((*cis*)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)スルホニル)フェニル)-6-フルオロ-*1H*-インドール	

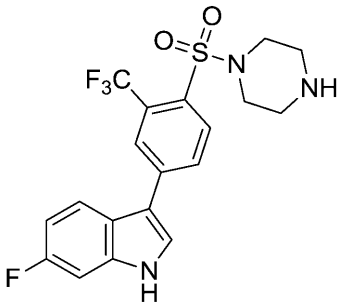
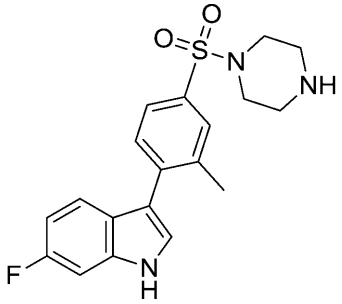
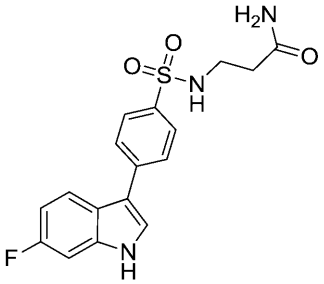
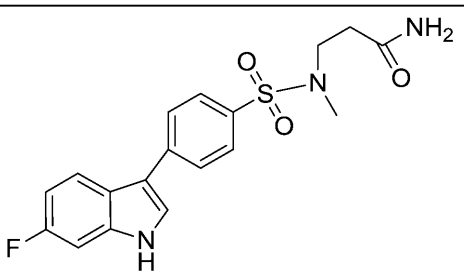
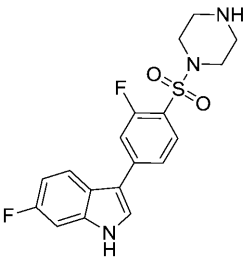
【００５７】
【表１－３】

化合物－IUPAC 名	構造
(4-((4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)ピペラジン-2-イル)メタノール	
(1-((4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)ピペラジン-2-イル)メタノール	
(3*R*,5*R*)-3-[4-(3,5-ジメチル-ピペラジン-1-スルホニル)-フェニル]-6-フルオロ-*1H*-インドール	
3-(4-(((*3S,5S*)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)スルホニル)フェニル)-6-フルオロ-*1H*-インドール	
N-(2-(4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル-スルホンアミド)エチル)アセトアミド	
(*R*)-(4-((4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)ピペラジン-2-イル)メタノール	

【００５８】
【表１－４】

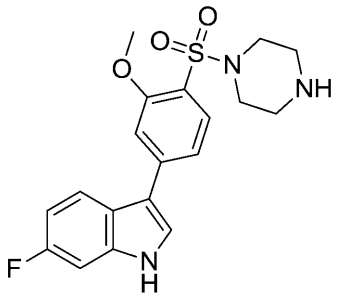
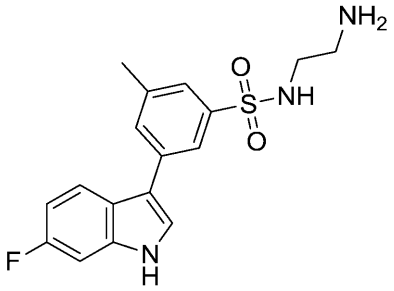
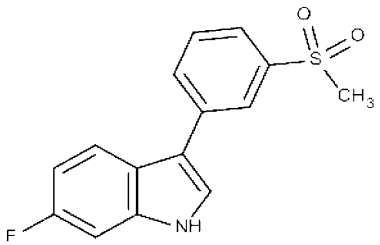
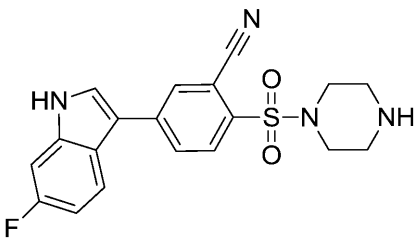
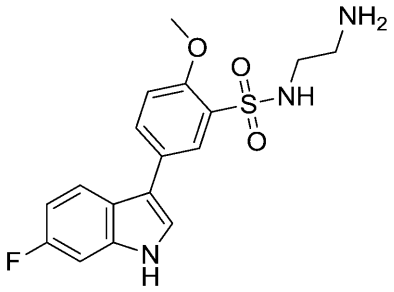
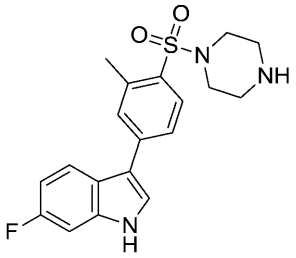
化合物－IUPAC 名	構造
(*S*)-(4-((4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)ピペラジン-2-イル)メタノール	
6-フルオロ-3-(4-((4-(メチルスルホニル)-ピペラジン-1-イル)スルホニル)フェニル)-*1H*-インドール	
3-(4-(ピペラジン-1-イルスルホニル)フェニル)-1*H*-インドール	
4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-*N*-(2-(メチルスルホンアミド)エチル)ベンゼンスルホンアミド	
6-フルオロ-3-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イルスルホニル)フェニル)-*1H*-インドール	
3-(4-クロロ-3-(ピペラジン-1-イルスルホニル)フェニル)-6-フルオロ-*1H*-インドール	

【００５９】
【表１－５】

化合物－IUPAC 名	構造
6-フルオロ-3-(4-(ピペラジン-1-イルスルホニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-*1H*-インドール	
6-フルオロ-3-(2-メチル-4-(ピペラジン-1-イルスルホニル)フェニル)-*1H*-インドール	
3-(4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)フェニルスルホンアミド)プロパンアミド	
3-(4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)-*N*-メチルフェニルスルホンアミド)プロパンアミド	
6-フルオロ-3-(3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イルスルホニル)フェニル)-*1H*-インドール	

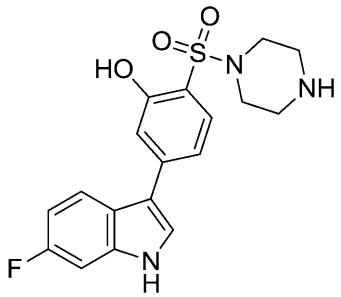
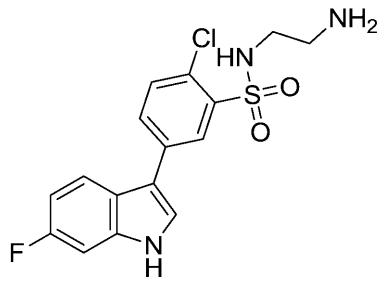
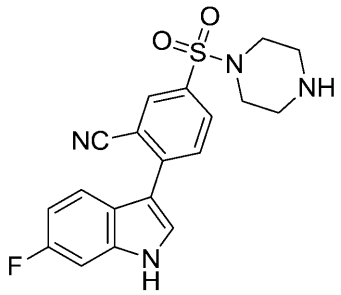
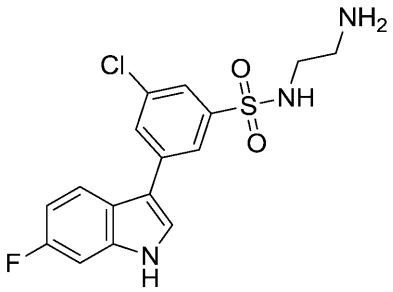
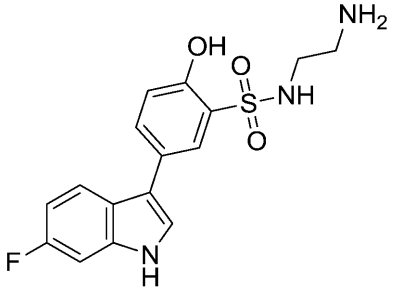
【００６０】

【表１－６】

化合物－IUPAC 名	構造
6-フルオロ-3-(3-メトキシ-4-(ピペラジン-1-イルスルホニル)フェニル)-*1H*-インドール	
N-(2-アミノエチル)-3-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)-5-メチルベンゼンスルホンアミド	
6-フルオロ-3-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-*1H*-インドール	
5-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)-2-(ピペラジン-1-スルホニル)-ベンゾニトリル	
N-(2-アミノ-エチル)-5-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)-2-メチル-ベンゼンスルホンアミド	
6-フルオロ-3-(3-メチル-4-(ピペラジン-1-イルスルホニル)フェニル)-*1H*-インドール	

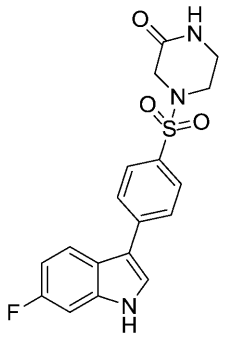
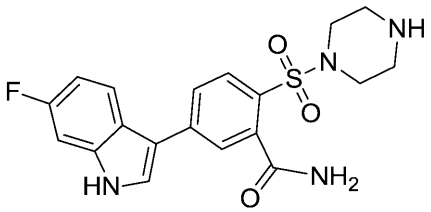
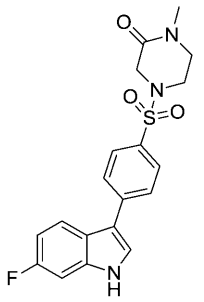
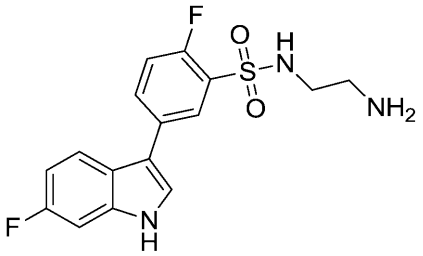
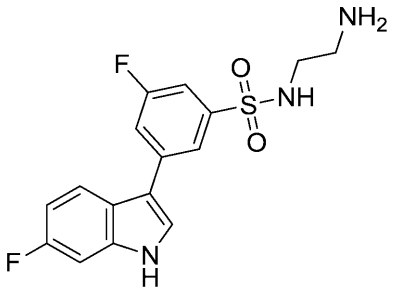
【００６１】

【表１－７】

化合物－IUPAC 名	構造
5-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)-2-(ピペラジン-1-イルスルホニル)フェノール	
N-(2-アミノエチル)-2-クロロ-5-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド	
2-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)-5-(ピペラジン-1-イルスルホニル)ベンゾニトリル	
N-(2-アミノエチル)-3-クロロ-5-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド	
N-(2-アミノエチル)-5-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	

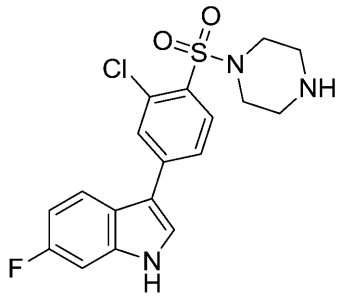
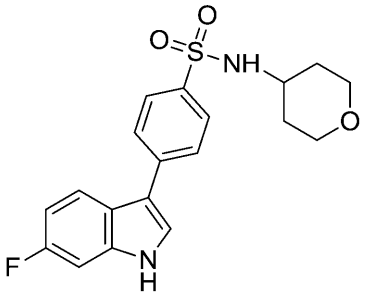
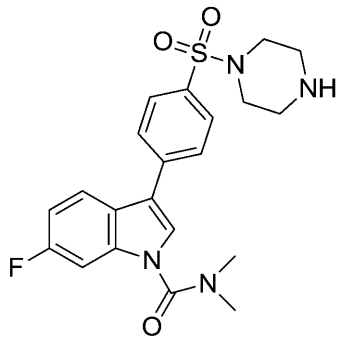
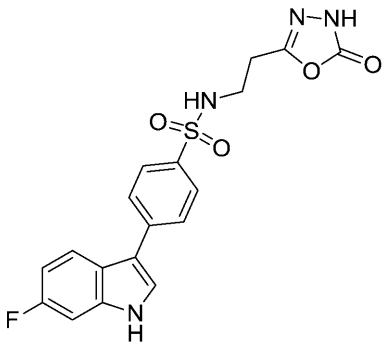
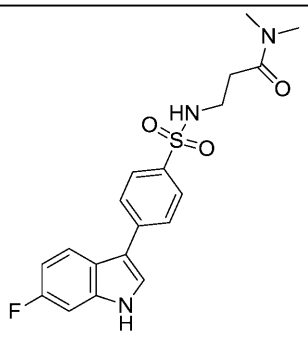
【００６２】

【表１－８】

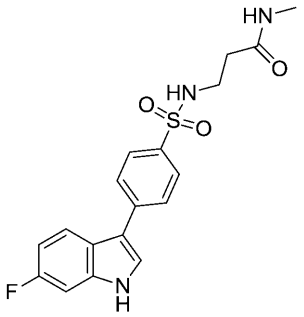
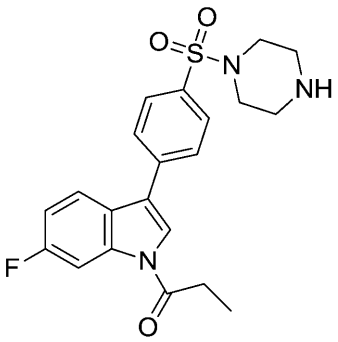
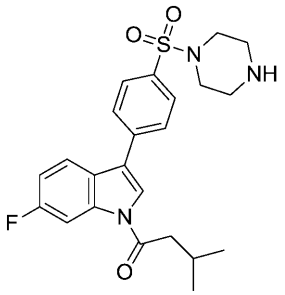
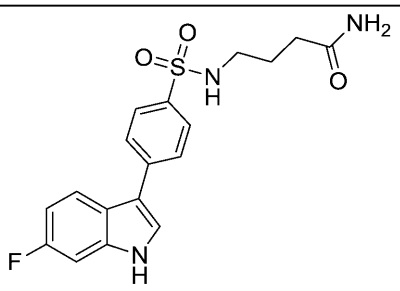
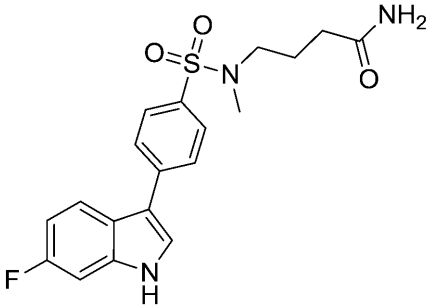
化合物－IUPAC 名	構造
4-((4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)-ピペラジン-2-オン	
5-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)-2-(ピペラジン-1-イルスルホニル)ベンズアミド	
4-((4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)-1-メチルピペラジン-2-オン	
N-(2-アミノエチル)-2-フルオロ-5-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド	
N-(2-アミノエチル)-3-フルオロ-5-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド	

【００６３】

【表１－９】

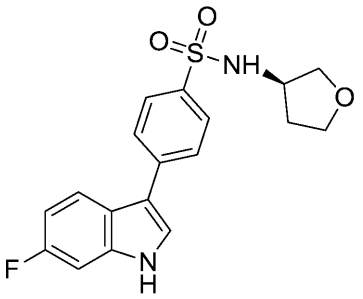
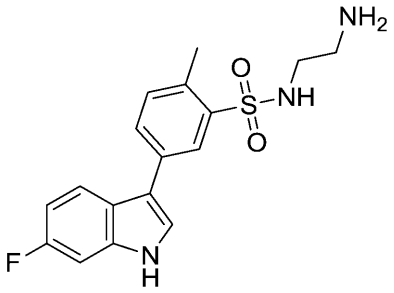
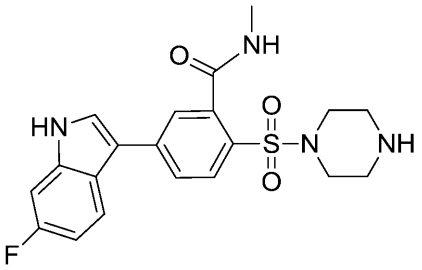
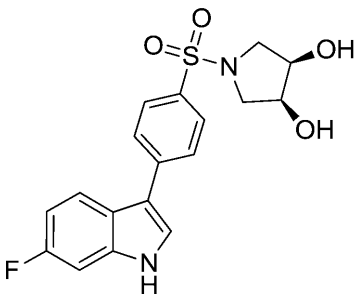
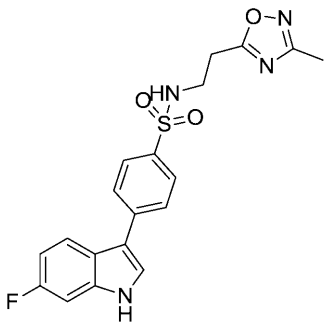
化合物－IUPAC 名	構造
3-(3-クロロ-4-(ピペラジン-1-イルスルホニル)-フェニル)-6-フルオロ-*1H*-インドール	
4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)-*N*-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-ベンゼンスルホンアミド	
6-フルオロ-*N,N*-ジメチル-3-(4-(ピペラジン-1-イルスルホニル)フェニル)-*1H*-インドール-1-カルボキサミド	
4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)-*N*-(2-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド	
3-(4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)フェニルスルホンアミド)-*N,N*-ジメチルプロパンアミド	

【００６４】
【表１－１０】

化合物－IUPAC 名	構造
3-(4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)フェニルスルホンアミド)-*N*-メチルプロパンアミド	
1-(6-フルオロ-3-(4-(ピペラジン-1-イルスルホニル)-フェニル)-1H-インドール-1-イル)プロパン-1-オン	
1-(6-フルオロ-3-(4-(ピペラジン-1-イルスルホニル)フェニル)-1H-インドール-1-イル)-3-メチルブタン-1-オン	
4-(4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)フェニルスルホンアミド)ブタンアミド	
4-(4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)-*N*-メチルフェニルスルホンアミド)ブタンアミド	

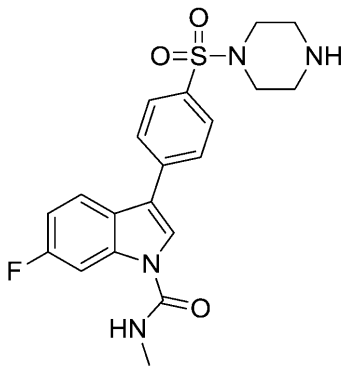
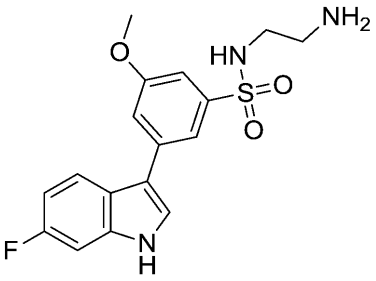
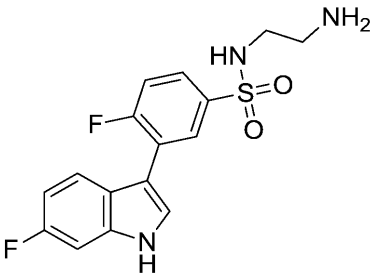
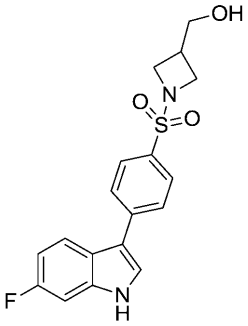
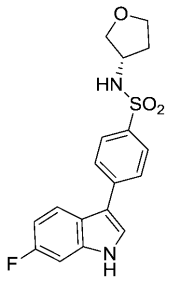
【００６５】

【表１－１１】

化合物－IUPAC 名	構造
(*R*)-4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)-*N*-(テトラヒドロフラン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド	
N-(2-アミノエチル)-5-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド	
5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-*N*-メチル-2-(ピペラジン-1-イルスルホニル)ベンズアミド	
(*cis*)-1-((4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)ピロリジン-3,4-ジオール	
4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-*N*-(2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド	

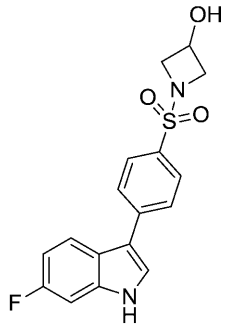
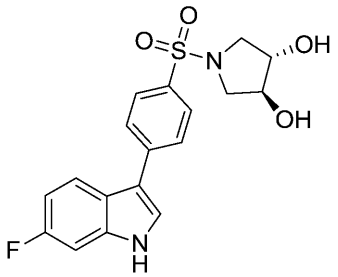
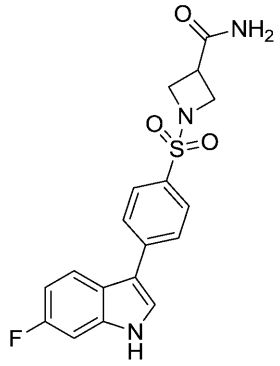
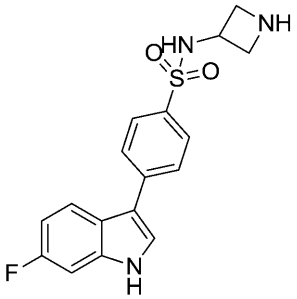
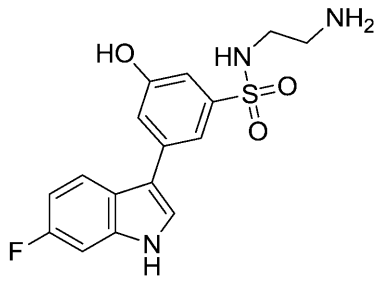
【００６６】

【表１－１２】

化合物－IUPAC 名	構造
6-フルオロ-*N*-メチル-3-(4-(ピペラジン-1-イルスルホニル)フェニル)-1*H*-インドール-1-カルボキサミド	
N-(2-アミノエチル)-3-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-5-メトキシベンゼンスルホンアミド	
N-(2-アミノエチル)-4-フルオロ-3-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド	
(1-((4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メタノール	
(*S*)-4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-*N*-(テトラヒドロフラン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド	

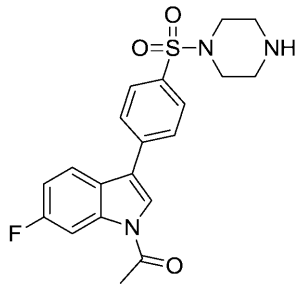
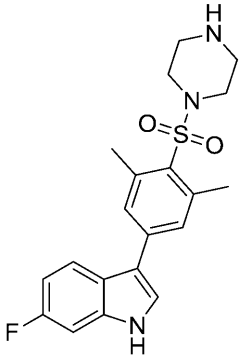
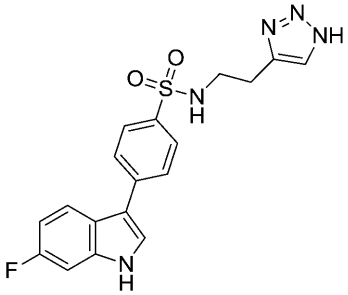
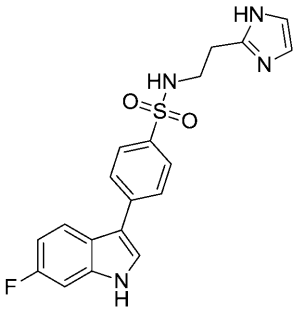
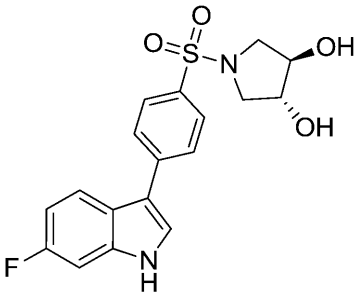
【００６７】

【表１－１３】

化合物－IUPAC 名	構造
1-((4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)アゼチジン-3-オール	
(3*S*,4*S*) 1-[4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-ベンゼンスルホニル]-ピロリジン-3,4-ジオール	
1-((4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル)-スルホニル)アゼチジン-3-カルボキサミド	
N-(アゼチジン-3-イル)-4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド	
N-(2-アミノエチル)-3-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-5-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	

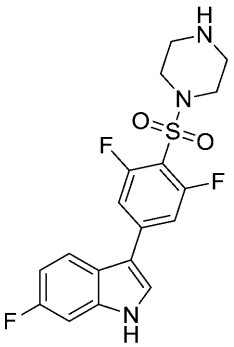
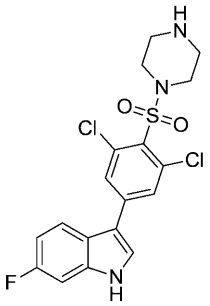
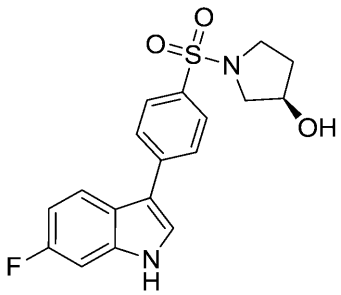
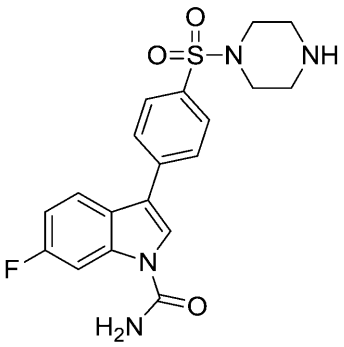
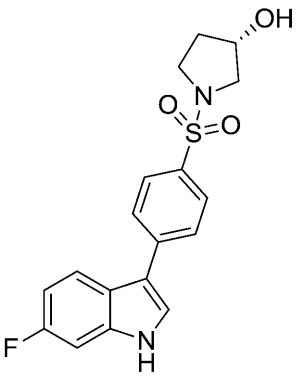
【００６８】

【表１－１４】

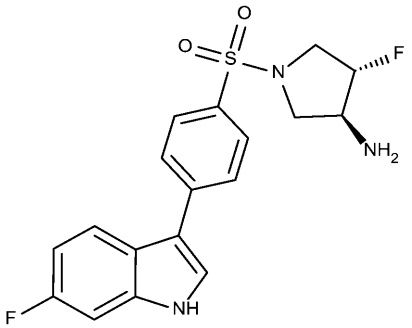
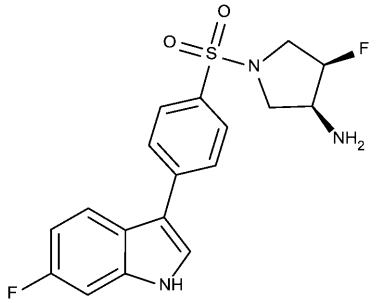
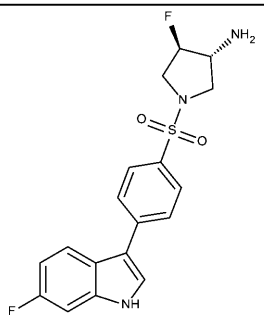
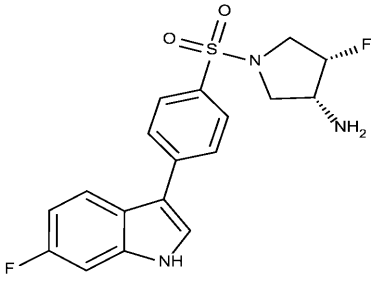
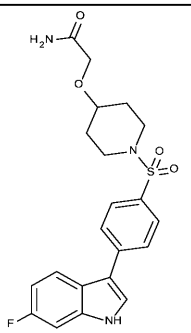
化合物－IUPAC 名	構造
1-(6-フルオロ-3-(4-(ピペラジン-1-イルスルホニル)フェニル)-1*H*-インドール-1-イル)エタノン	
3-(3,5-ジメチル-4-(ピペラジン-1-イルスルホニル)フェニル)-6-フルオロ-1*H*-インドール	
N-(2-(1*H*-1,2,3-トリアゾール-4-イル)エチル)-4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド	
N-(2-(1*H*-イミダゾール-2-イル)エチル)-4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド	
(*3R,4R*)-1-((4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-フェニル)スルホニル)ピロリジン-3,4-ジオール	

【００６９】

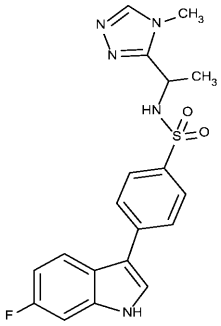
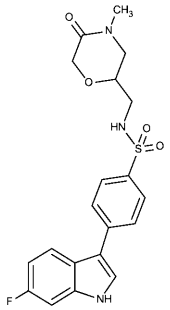
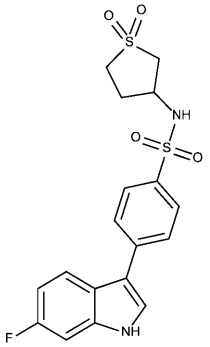
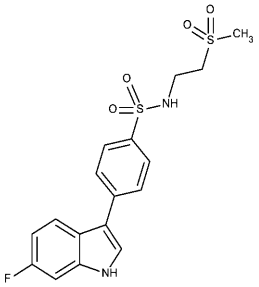
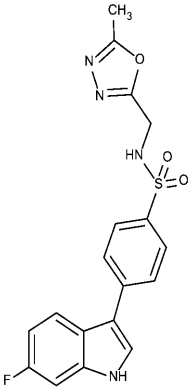
【表１－１５】

化合物－IUPAC 名	構造
3-(3,5-ジフルオロ-4-(ピペラジン-1-イルスルホニル)フェニル)-6-フルオロ-1*H*-インドール	
3-(3,5-ジクロロ-4-(ピペラジン-1-イルスルホニル)フェニル)-6-フルオロ-1*H*-インドール	
(*R*)-1-((4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)ピロリジン-3-オール	
6-フルオロ-3-(4-(ピペラジン-1-イルスルホニル)-フェニル)-1*H*-インドール-1-カルボキサミド	
(*S*)-1-((4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)ピロリジン-3-オール	

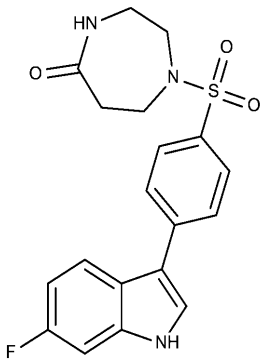
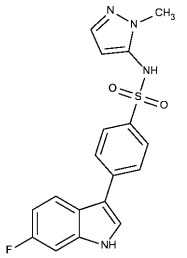
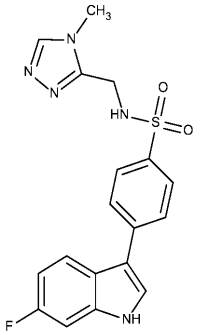
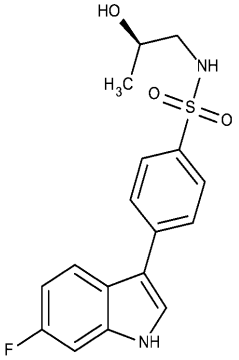
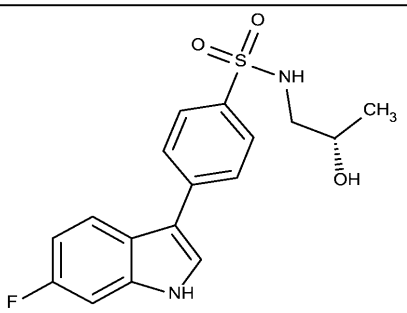
【００７０】
【表１－１６】

化合物－IUPAC 名	構造
(*3S,4 S*)-4-フルオロ-1-{[4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)フェニル]スルホニル}ピロリジン-3-アミン	
(+)-(*cis*)-4-フルオロ-1-{[4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル]スルホニル}ピロリジン-3-アミン	
(3*R*,4*R*)-4-フルオロ-1-{[4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル]スルホニル}ピロリジン-3-アミン	
(-)-(*cis*)-4-フルオロ-1-((4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)ピロリジン-3-アミン	
2-[(1-{[4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル]-スルホニル}ピペリジン-4-イル)オキシ]アセトアミド	

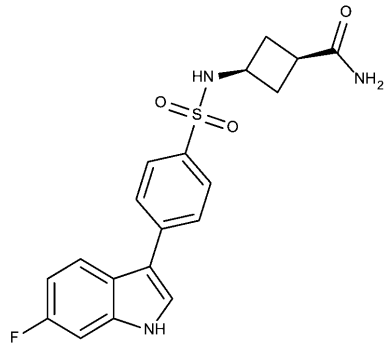
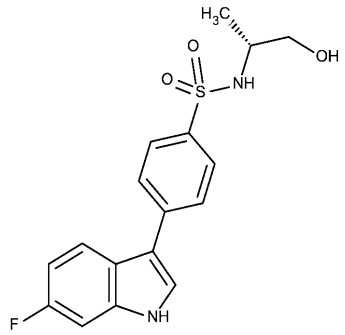
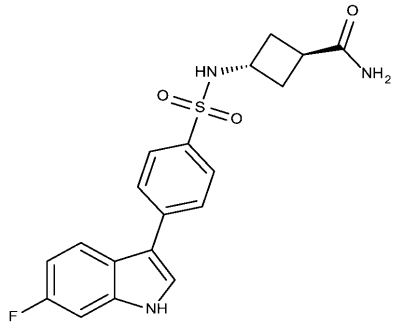
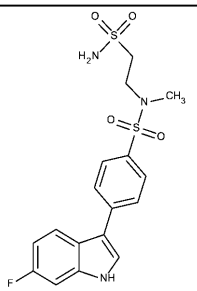
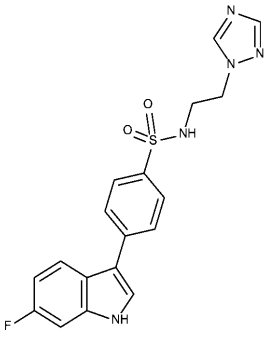
【００７１】
【表１－１７】

化合物－IUPAC 名	構造
4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-*N*-[1-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)エチル]ベンゼンスルホンアミド	
4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-*N*-[(4-メチル-5-オキソモルホリン-2-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド	
N-(1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフェン-3-イル)-4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド	
4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-*N*-[2-(メチルスルホニル)エチル]ベンゼンスルホンアミド	
4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-*N*-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド	

【００７２】
【表１－１８】

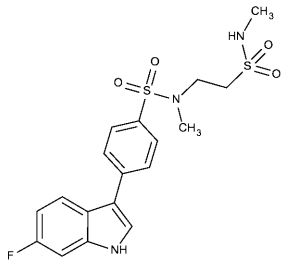
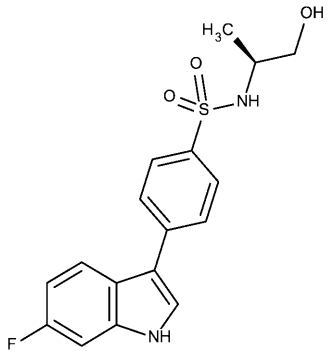
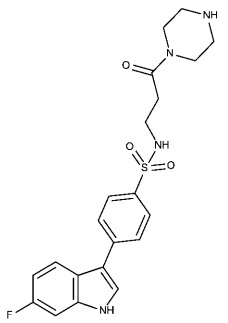
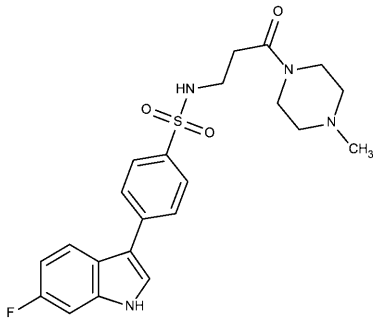
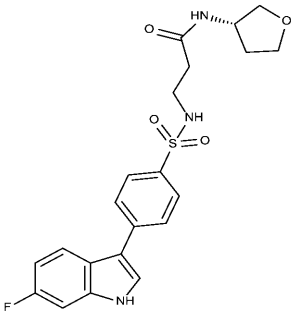
化合物－IUPAC 名	構造
1-((4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)-1,4-ジアゼパン-5-オン	
4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-*N*-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド	
4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-*N*-[(4-メチル-4*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド	
(-)-(*R*)-4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-*N*-(2-ヒドロキシプロピル)ベンゼンスルホンアミド	
(+)-(*S*)-4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-*N*-(2-ヒドロキシプロピル)ベンゼンスルホンアミド	

【００７３】
【表１－１９】

化合物－IUPAC 名	構造
(*cis*)-3-(4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル-スルホンアミド)シクロブタンカルボキサミド	
4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-*N*-[(2*R*)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド	
(*Trans*)-3-(4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)- フェニルスルホンアミド)シクロブタンカルボキサミド	
4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-*N*-メチル-*N*-(2-スルファモイルエチル)ベンゼンスルホンアミド	
4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-*N*-[2-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル]ベンゼンスルホンアミド	

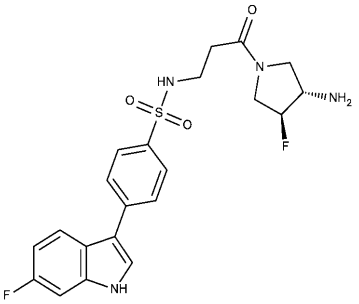
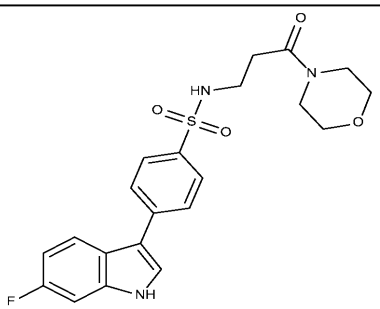
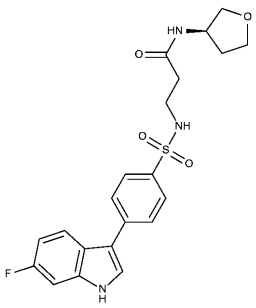
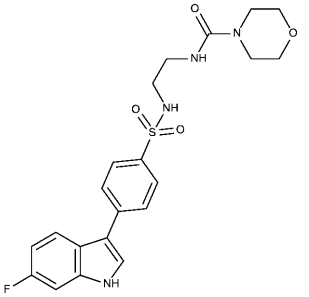
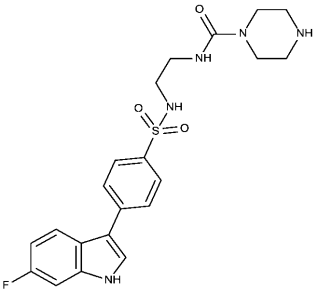
【００７４】

【表１－２０】

化合物－IUPAC 名	構造
4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-*N*-メチル-*N*-[2-(メチルスルファモイル)エチル]ベンゼンスルホンアミド	
(-)-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-*N*-[(2*S*)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド	
4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-*N*-(3-オキソ-3-(ピペラジン-1-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド	
4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-*N*-(3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル)-ベンゼンスルホンアミド	
(-)-(*S*)-3-(4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニルスルホンアミド)-*N*-(テトラヒドロフラン-3-イル)プロパンアミド	

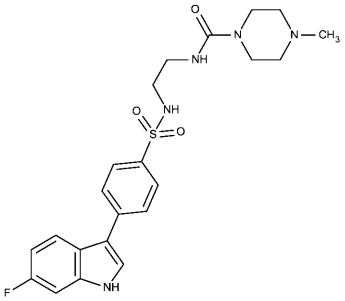
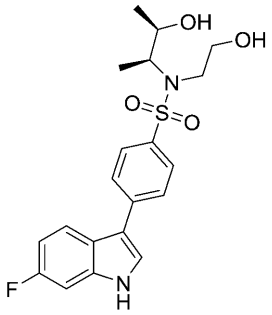
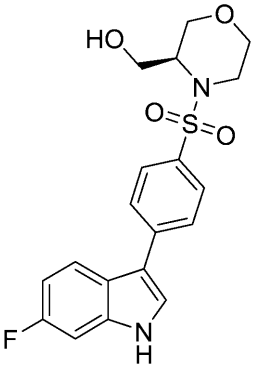
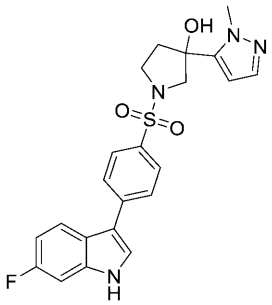
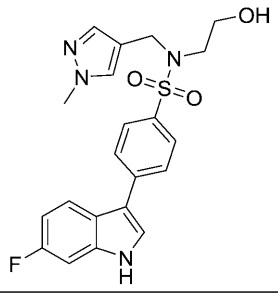
【００７５】

【表１－２１】

化合物－IUPAC 名	構造
(-)-*N*-(3-((3*S*,4*S*)-3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-イル)-3-オキソプロピル)-4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド	
4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-*N*-(3-モルホリノ-3-オキソプロピル)ベンゼンスルホンアミド	
(+)-(*R*)-3-(4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニルスルホンアミド)-*N*-(テトラヒドロフラン-3-イル)プロパンアミド	
N-(2-(4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニルスルホンアミド)エチル)モルホリン-4-カルボキサミド	
N-(2-(4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニルスルホンアミド)エチル)ピペラジン-1-カルボキサミド	

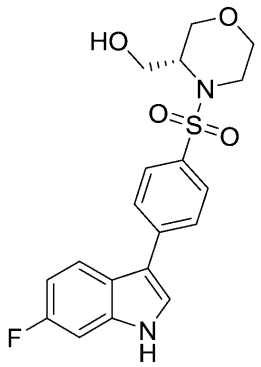
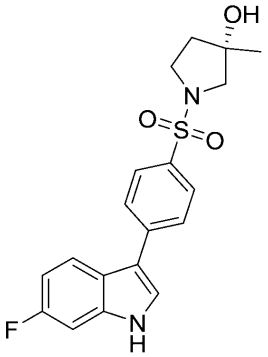
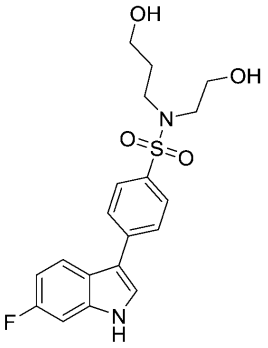
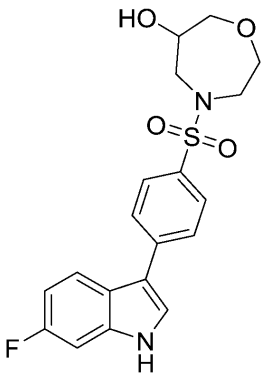
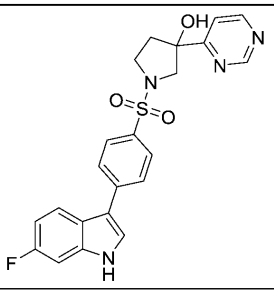
【００７６】

【表１－２２】

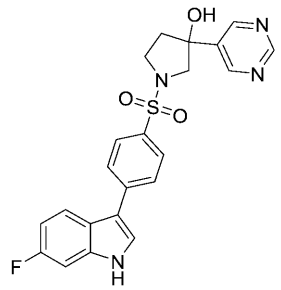
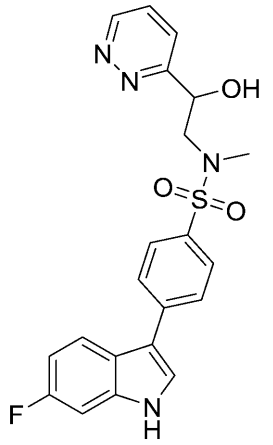
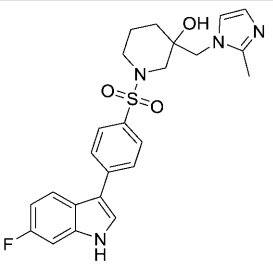
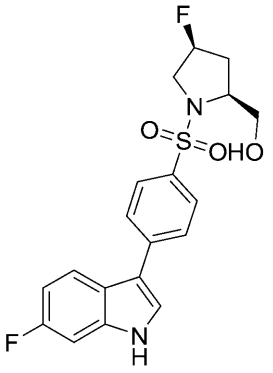
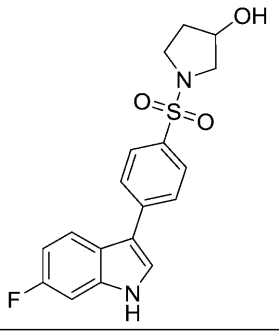
化合物－IUPAC 名	構造
N-(2-(4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニルスルホンアミド)エチル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	
4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-((2S,3R)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド	
(S)-(4-((4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)モルホリン-3-イル)メタノール	
1-((4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-3-オール	
4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド	

【００７７】

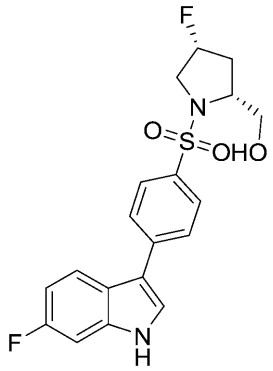
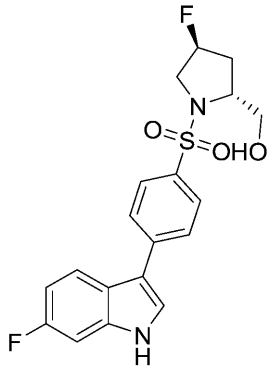
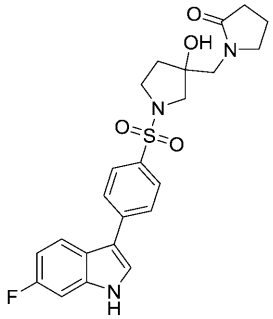
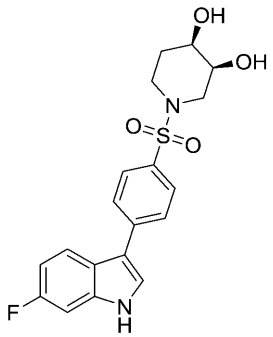
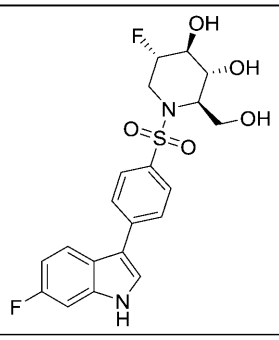
【表１－２３】

化合物－IUPAC 名	構造
(R)-(4-((4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)モルホリン-3-イル)メタノール	
(S)-1-((4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)-3-メチルピロリジン-3-オール	
4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(3-ヒドロキシプロピル)ベンゼンスルホンアミド	
4-((4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)-1,4-オキサゼパン-6-オール	
1-((4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)-3-(ピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-オール	

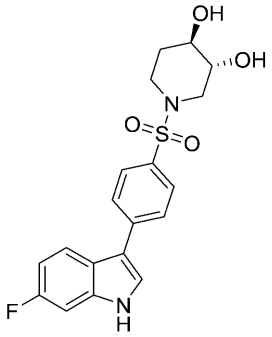
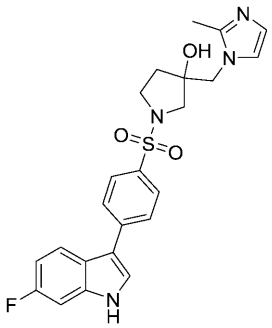
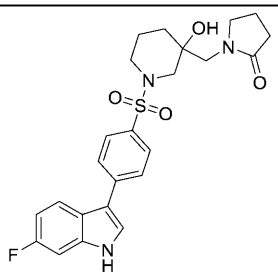
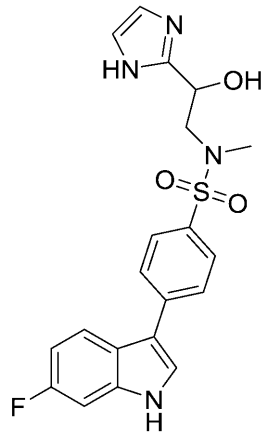
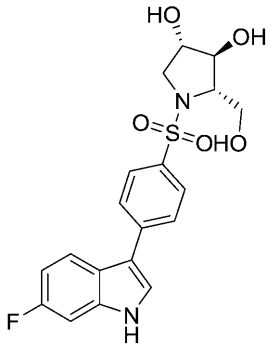
【００７８】
【表１－２４】

化合物－IUPAC 名	構造
1-((4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)-3-(ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-オール	
4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-(2-ヒドロキシ-2-(ピリダジン-3-イル)エチル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド	
1-((4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)-3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-3-オール	
((2S,4S)-4-フルオロ-1-((4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)ピロリジン-2-イル)メタノール	
1-((4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)ピロリジン-3-オール	

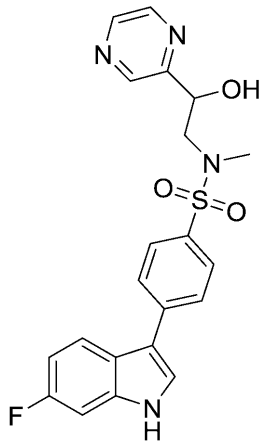
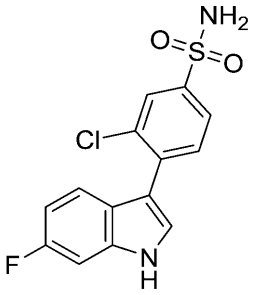
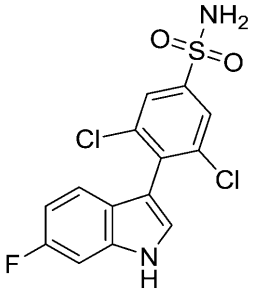
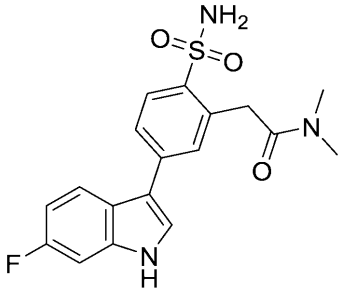
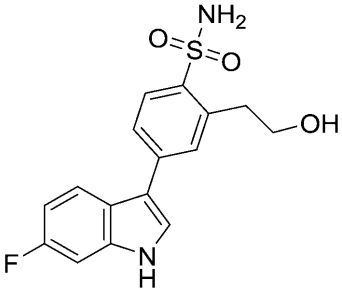
【００７９】
【表１－２５】

化合物－IUPAC 名	構造
((2R,4R)-4-フルオロ-1-((4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)ピロリジン-2-イル)メタノール	
((2R,4S)-4-フルオロ-1-((4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)ピロリジン-2-イル)メタノール	
1-((1-((4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)-3-ヒドロキシピロリジン-3-イル)メチル)ピロリジン-2-オン	
(3S,4R)-1-((4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)ピペリジン-3,4-ジオール	
(2R,3R,4S,5S)-5-フルオロ-1-((4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4-ジオール	

【００８０】
【表１－２６】

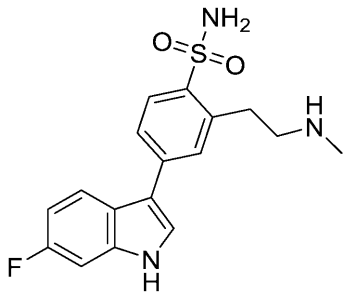
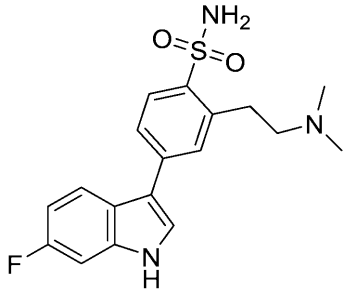
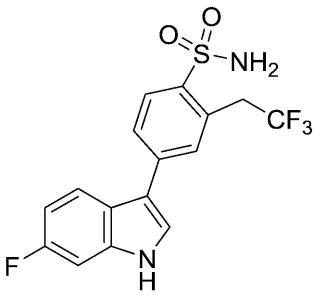
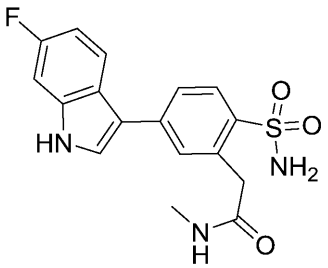
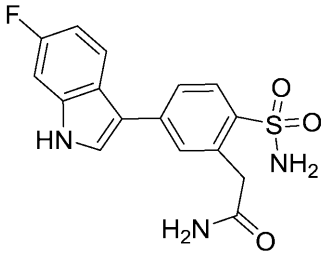
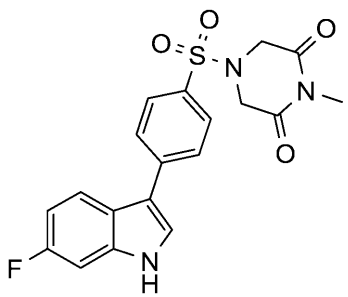
化合物－IUPAC 名	構造
(3R,4R)-1-((4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)ピペリジン-3,4-ジオール	
1-((4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)-3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)ピロリジン-3-オール	
1-((1-((4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)-3-ヒドロキシピペリジン-3-イル)メチル)ピロリジン-2-オン	
4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-(2-ヒドロキシ-2-(1H-イミダゾール-2-イル)エチル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド	
(2S,3S,4S)-1-((4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3,4-ジオール	

【００８１】
【表１－２７】

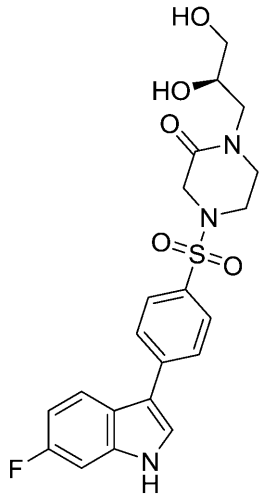
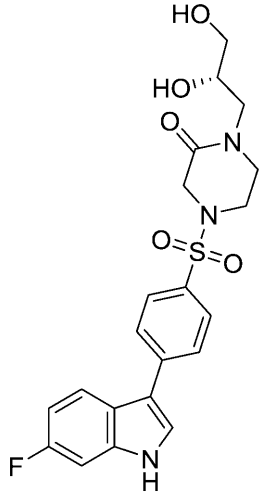
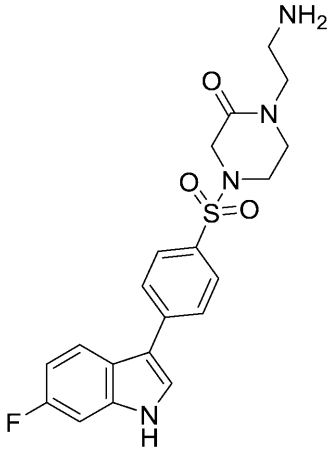
化合物－IUPAC 名	構造
4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-(2-ヒドロキシ-2-(ピラジン-2-イル)エチル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド	
3-クロロ-4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド	
3,5-ジクロロ-4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド	
2-(5-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)-2-スルファモイルフェニル)-N,*N*-ジメチルアセトアミド	
4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)-2-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド	

【００８２】

【表１－２８】

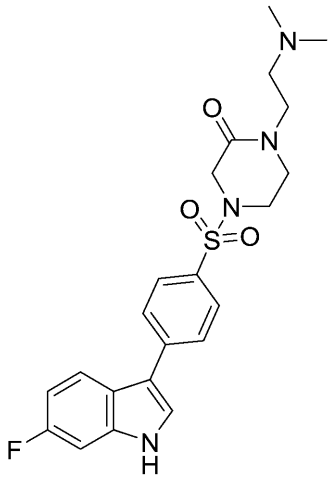
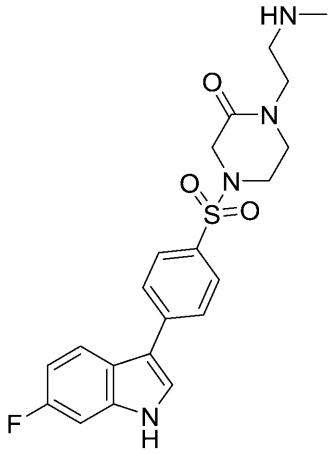
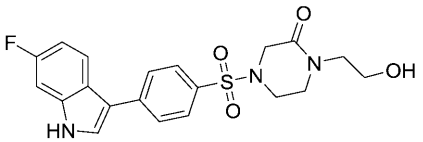
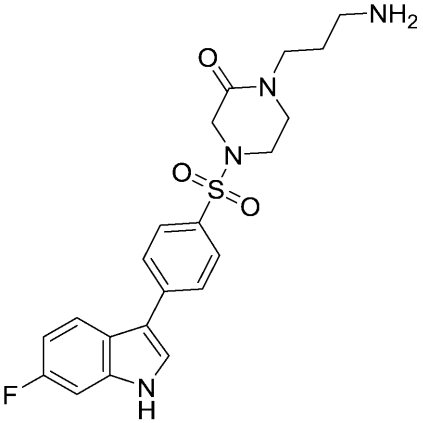
化合物－IUPAC 名	構造
4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)-2-(2-(メチルアミノ)エチル)ベンゼンスルホンアミド	
2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド	
4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゼンスルホンアミド	
2-(5-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)-2-スルファモイルフェニル)-*N*-メチルアセトアミド	
2-(5-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)-2-スルファモイルフェニル)アセトアミド	
4-((4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)-1-メチルピペラジン-2,6-ジオン	

【００８３】
【表１－２９】

化合物－IUPAC 名	構造
(R)-1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-((4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)ピペラジン-2-オン	
(S)-1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-((4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)ピペラジン-2-オン	
1-(2-アミノエチル)-4-((4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)ピペラジン-2-オン	

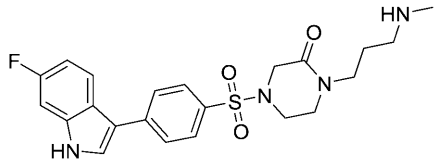
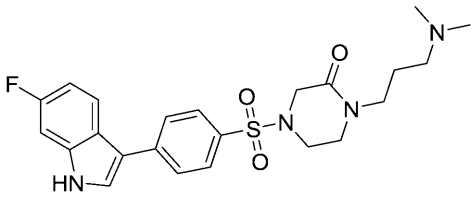
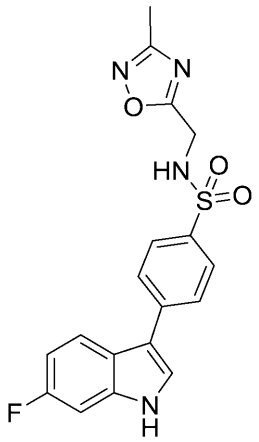
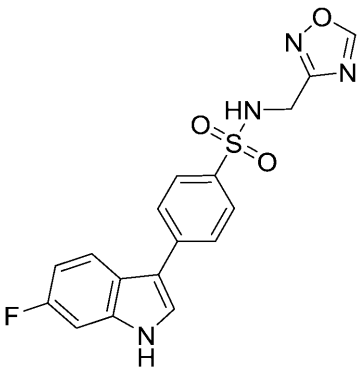
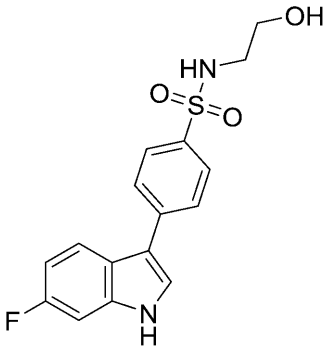
【００８４】

【表１－３０】

化合物－IUPAC 名	構造
1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-((4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)ピペラジン-2-オン	
4-((4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)-1-(2-(メチルアミノ)エチル)ピペラジン-2-オン	
4-((4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-2-オン	
1-(3-アミノプロピル)-4-((4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)ピペラジン-2-オン	

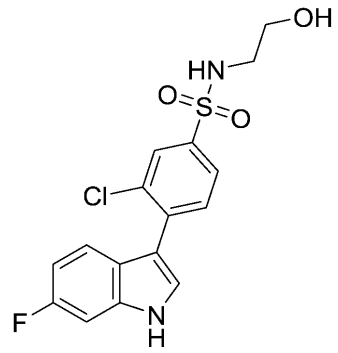
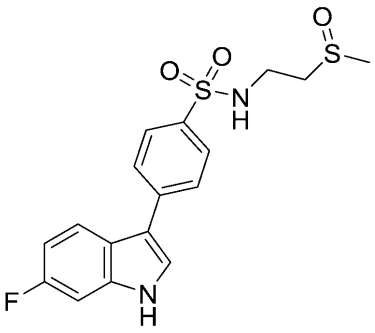
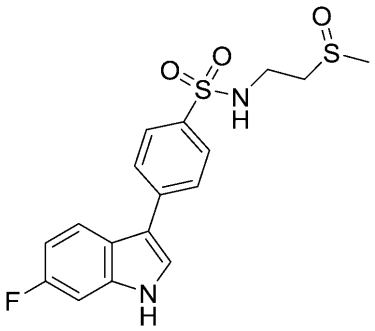
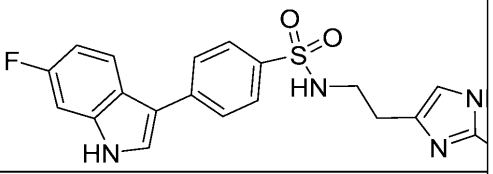
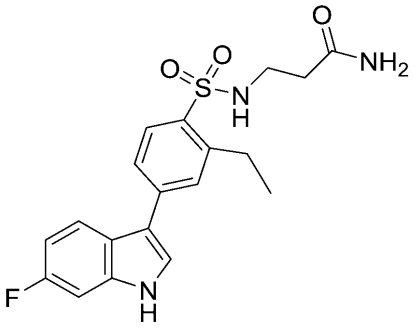
【００８５】

【表１－３１】

化合物－IUPAC 名	構造
4-((4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)-1-(3-(メチルアミノ)プロピル)ピペラジン-2-オン	
1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-4-((4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)ピペラジン-2-オン	
4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)-*N*-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド	
N-((1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド	
4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)-*N*-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド	

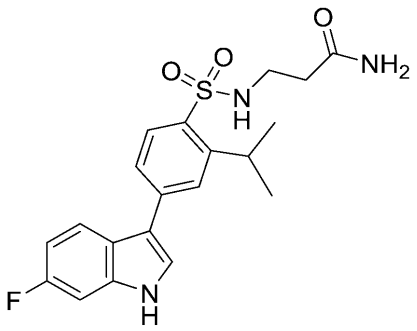
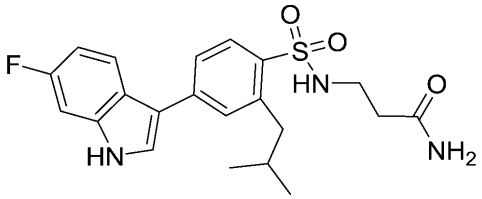
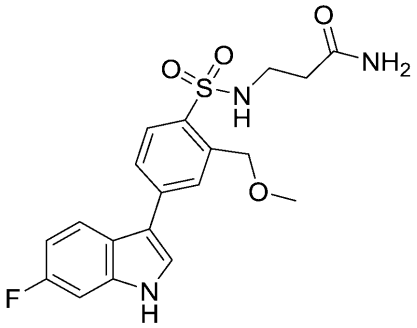
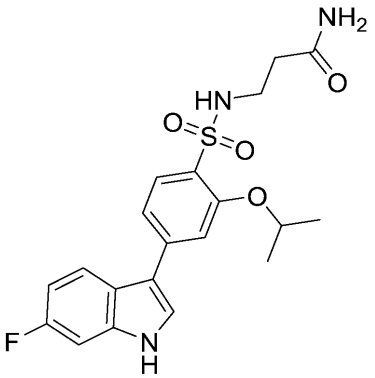
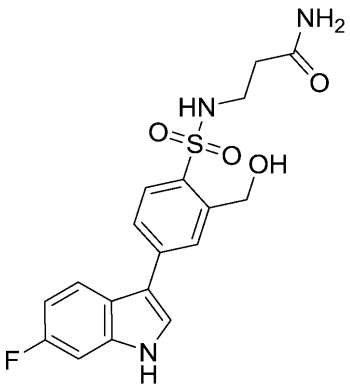
【００８６】

【表１－３２】

化合物－IUPAC 名	構造
3-クロロ-4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)-*N*-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド	
(-)-4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)-*N*-(2-(メチルスルフィニル)エチル)ベンゼンスルホンアミド	
(+)-4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)-*N*-(2-(メチルスルフィニル)エチル)ベンゼンスルホンアミド	
4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)-*N*-(2-(2-メチル-*1H*-*イミダゾール*-4-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド	
3-(2-エチル-4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)フェニルスルホンアミド)プロパンアミド	

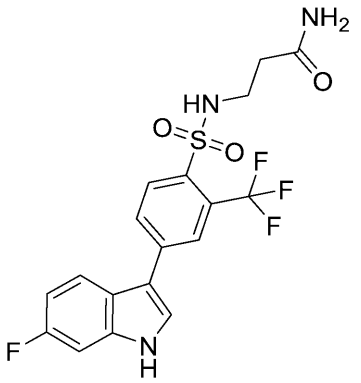
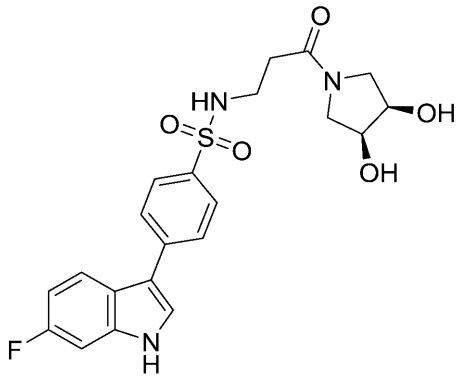
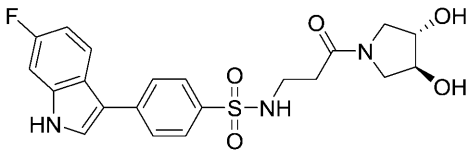
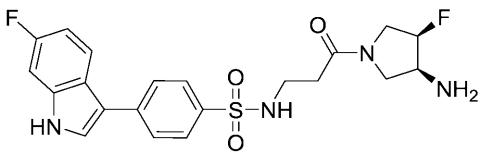
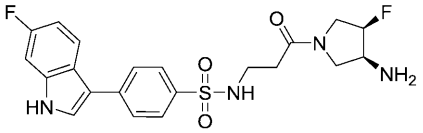
【００８７】

【表１－３３】

化合物－IUPAC 名	構造
3-((4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)-2-イソプロピルフェニル)スルホンアミド)プロパンアミド	
3-((4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)-2-イソブチルフェニル)スルホンアミド)プロパンアミド	
3-((4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)-2-(メトキシメチル)フェニル)スルホンアミド)プロパンアミド	
3-((4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)-2-イソプロポキシフェニル)スルホンアミド)プロパンアミド	
3-((4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)スルホンアミド)プロパンアミド	

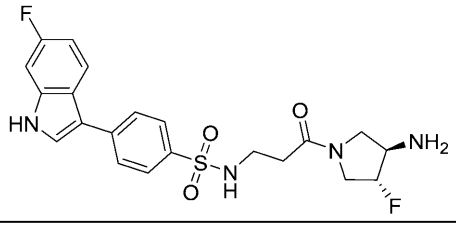
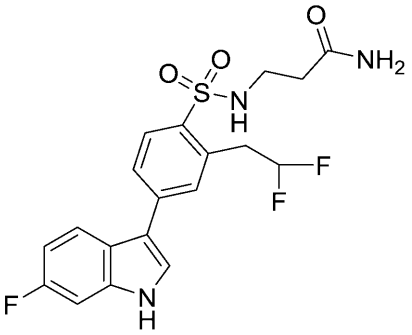
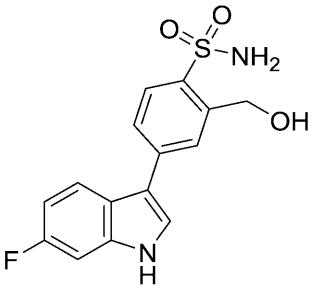
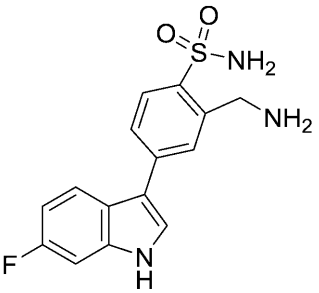
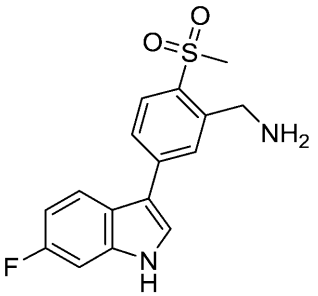
【００８８】

【表１－３４】

化合物－IUPAC 名	構造
3-((4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホンアミド)プロパンアミド	
N-(3-((cis)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-オキソプロピル)-4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド	
(-)-*N*-(3-((*3S,4S*)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-オキソプロピル)-4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド	
(-)-*N*-(3-((*3S.4R*)-3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-イル)-3-オキソプロピル)-4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド	
(+)-*N*-(3-((*3S,4R*)-3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-イル)-3-オキソプロピル)-4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド	

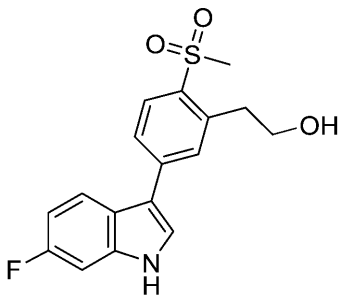
【００８９】

【表１－３５】

化合物－IUPAC 名	構造
(+)-N-(3-((3R,4R)-3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-イル)-3-オキソプロピル)-4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド	
3-((2-(2,2-ジフルオロエチル)-4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホンアミド)プロパンアミド	
4-(6-フルオロ-*1H*-インドール-3-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド	
2-(アミノメチル)-4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド	
(5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-(メチルスルホニル)フェニル)メタンアミン	

【００９０】

【表１－３６】

化合物－IUPAC 名	構造
2-(5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2-(メチルスルホニル)フェニル)エタノール	

または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物である。一実施形態では、鏡像異性体である化合物が選択される。別の実施形態では、塩である化合物が選択される。別の実施形態では、溶媒和物である化合物が選択される。さらに別の実施形態では、表１、すなわち遊離塩基（非塩）である式Ｉ（またはその下位式）の化合物が選択される。また、所与の式の塩、鏡像異性体の塩、およびそのような塩の溶媒和物も本明細書に包含される。

【００９１】

表１の化合物は、ＣｈｅｍＢｉｏＤｒａｗ（登録商標）Ｕｌｔｒａバージョン１２．０（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を使用して命名した。

【００９２】

式Ｉおよびその下位式の化合物は、不斉中心を含んでいる場合があり、したがって、異なる立体異性体型として存在する場合がある。それに応じて、本発明は、考えられるすべての立体異性体を包含し、ラセミ化合物だけでなく、個々の鏡像異性体およびその非ラセミ混合物も包含する。化合物が単一鏡像異性体として所望されるとき、単一鏡像異性体は、それぞれ当業界で知られているとおりの立体特異的合成、最終生成物もしくは好都合ないずれかの中間体の分割、またはキラルクロマトグラフィー法によって、取得することができる。最終生成物、中間体、または出発材料の分割は、当業界で知られている適切などんな方法によって実施してもよい。

【００９３】

本発明の化合物は、「薬学的に許容できる塩」の形態でよい。式Ｉの化合物の薬学的に許容できる塩には、その酸付加塩および塩基塩が含まれる。適切な酸付加塩は、非毒性の塩を形成する酸から形成される。例としては、酢酸塩、ラクトビオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ラウリン酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、炭酸水素塩／炭酸塩、硫酸水素塩／硫酸塩、ホウ酸塩、カムシル酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩／塩化物、臭化水素酸塩／臭化物、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンダル酸塩（ｍａｎｄａｌａｔｅ）、酒石酸水素塩、メチル臭化物、臭化物、メチル硝酸塩、エデト酸カルシウム、粘液酸塩、ナプシル酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、ブチル（Ｎ）オレイン酸塩、エデト酸塩、エストール酸塩、パントテン酸塩、ポリガラクロン酸塩、サリチル酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、硫酸塩、ヘキシルロソルシン酸塩（ｈｅｘｙｌｒｏｓｏｒｃｉｎａｔｅ）、次酢酸塩、ヒドラバミン、ヒドロキシナフタロ酸塩（ｈｙｄｒｏｘｙｎａｐｈｔｈａｌｏａｔｅ）、エトール酸塩（ｅｔｏｌａｔｅ）、トリエチオジド（ｔｒｉｅｔｈｉｏｄｉｄｅ）、吉草酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、２－ナプシル酸塩（２－ｎａｐｓｙｌａｔｅ）、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロト酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ピログルタミン酸塩、糖酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、およびキシノホ酸塩（ｘｉｎｏｆｏａｔｅ）が挙げられる。適切な塩基塩は、非毒性の塩

を形成する塩基から形成される。例としては、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジオールアミン、グリシン、リシン、マグネシウム、メグルミン、オールアミン、オルニチン、Ｎ，Ｎ－ジベンジエテレンジアミン（Ｎ，Ｎ－ｄｉｂｅｎｚｙｅｔｈｅｌｅｎｅｄｉａｍｉｎｅ）、ピペラジン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、水酸化テトラメチルアンモニウム、メチルグルカミン、アンモニウム塩、カリウム、ナトリウム、トロメタミン、２－（ジエチルアミノ）エタノール、エタノールアミン、モルホリン、４－（２－ヒドロキシエチル）－モルホリン、および亜鉛塩が挙げられる。酸および塩基の半塩、たとえば、半硫酸塩および半カルシウム塩を形成してもよい。好ましい薬学的に許容できる塩としては、塩酸塩／塩化物、臭化水素酸塩／臭化物、硫酸水素塩／硫酸塩、硝酸塩、クエン酸塩、および酢酸塩が挙げられる。

【００９４】

本発明の化合物が酸性基および塩基性基を含有しているとき、本発明の化合物は、分子内塩を形成する場合もあり、そのような化合物は、本発明の範囲内である。本発明の化合物が、水素供与ヘテロ原子（たとえばＮＨ）を含有しているとき、本発明は、前記水素原子が分子内の塩基性基または原子へと移動することにより形成される塩および／または異性体も包含する。

【００９５】

式Ｉの化合物の薬学的に許容できる塩は、

（ｉ）式Ｉの化合物を所望の酸と反応させることによる方法、

（ｉｉ）式Ｉの化合物を所望の塩基と反応させることによる方法、

（ｉｉｉ）式Ｉの化合物の適切な前駆体から、酸もしくは塩基に不安定な保護基を除去する、または適切な環状前駆体、たとえば、ラクトンもしくはラクタムを、所望の酸を使用して開環することによる方法、または

（ｉｖ）式Ｉの化合物のある塩を、適切な酸との反応によって、もしくは適切なイオン交換カラムによって、別の塩に変換することによる方法

の１つまたは複数によって、調製することができる。

【００９６】

これらの反応はすべて、通常は溶液中で実施される。塩は、溶液から沈殿する場合があり、濾過によって収集することができるか、または溶媒の蒸発によって回収してもよい。塩のイオン化の程度は、完全なイオン化からほとんどイオン化していない程度まで様々となりうる。

【００９７】

本発明の化合物は、上で規定したとおりの薬学的に許容できる塩の形態で投与することができる。これらの塩は、たとえば、遊離酸を適切な有機または無機塩基と反応させることによる標準手順によって調製することができる。アミノなどの塩基性基が存在する場合では、酸性塩、すなわち、塩酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、パルモ酸塩（ｐａｌｍｏａｔｅ）などを、剤形として使用することができる。

【００９８】

また、アルコール基が存在する場合では、薬学的に許容できるエステル、たとえば、酢酸エステル、マレイン酸エステル、ピバロイルオキシメチルなど、および溶解性または加水分解特性を加減することが当業界で知られているエステルを用いて、持効性またはプロドラッグ製剤として使用することができる。

【００９９】

製造方法

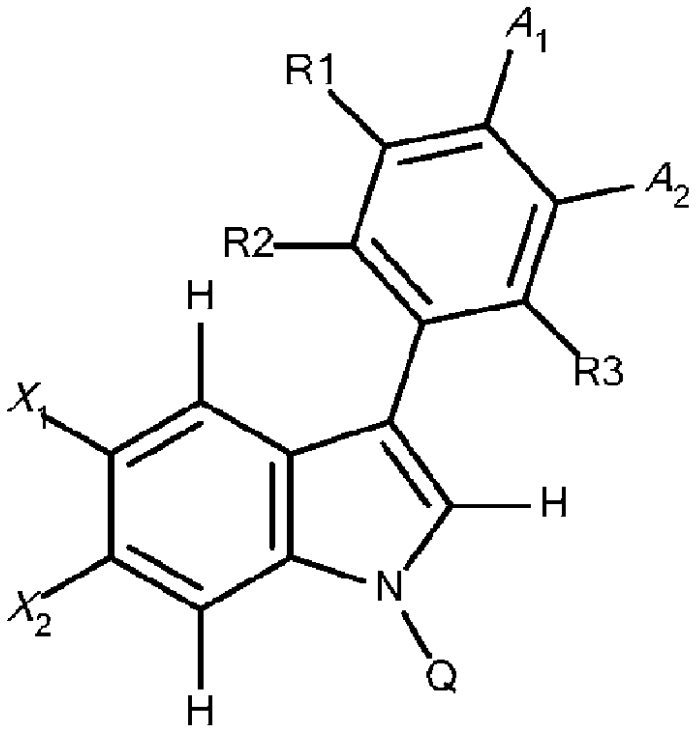
式Ｉの化合物は、当業者に知られている反応を用いた異なる方法によって調製することができる。

【０１００】

本発明はさらに、式Ｉの化合物

【０１０１】

【化１０】



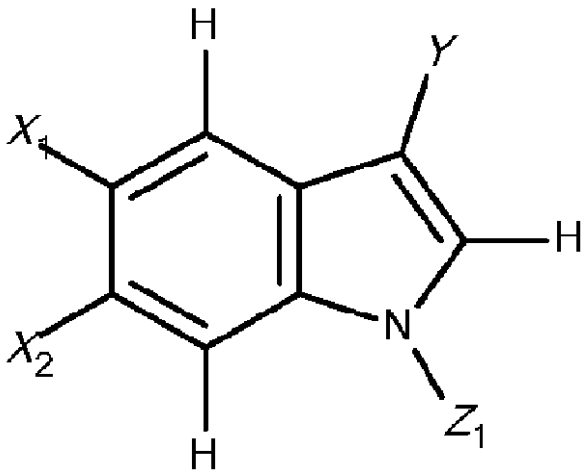
I

ならびに薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物［式中、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ａ[1]、Ａ[2]、およびＱは、式Ｉにおいて規定するとおりである］の製造のための第１の方法であって、

（ａ１）式（ｉ）の化合物

【０１０２】

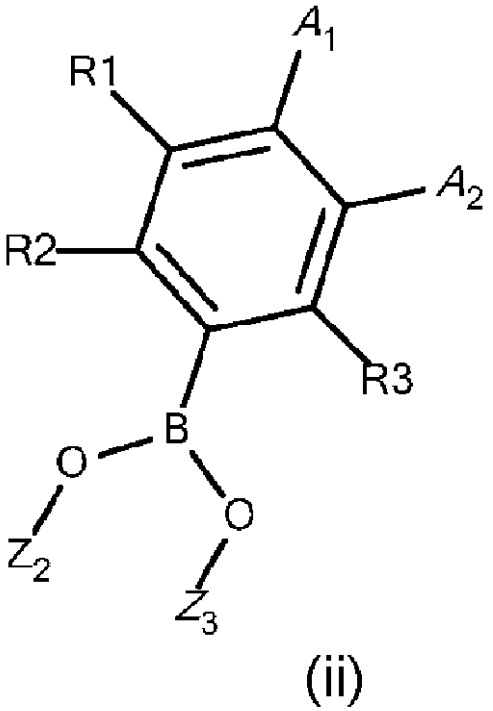
【化１１】



(i)

［式中、

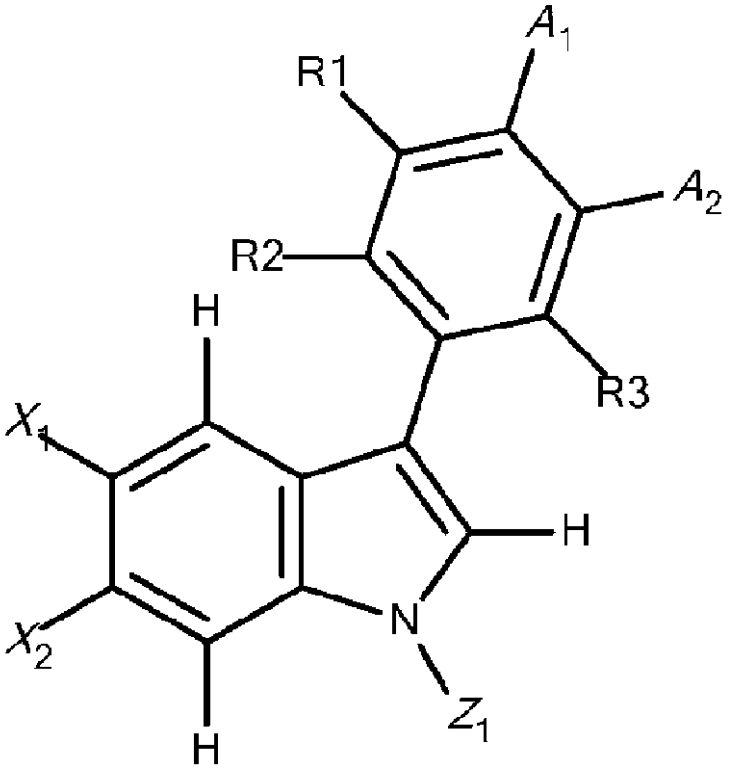
X^1およびX^2は、式Ｉにおいて規定するとおりであり、
Z^1は、Ｑ、またはアミノ保護基、たとえば、アリールスルホニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、メトキシメチル、ｐａｒａ－メトキシベンジル、ベンジル、もしくは当業者に知られている適切な他のいずれかの保護基を表し、
Ｙは、ハロゲン（好ましくは、ヨウ素、臭素、または塩素）、１～６個の炭素原子を有するアルキルスルホニルオキシ（好ましくは、メチルスルホニルオキシまたはトリフルオロメチルスルホニルオキシ）、または６～１０個の炭素原子を有するアリールスルホニルオキシ（好ましくは、フェニル－またはｐ－トリルスルホニルオキシ）、または当業者に知られているいずれかの脱離基を表す］を、
式（ｉｉ）の化合物
【０１０３】
【化１２】



(ii)

［式中、
R^1、R^2、R^3、A^1、A^2、およびA^3は、式Ｉにおいて規定するとおりであり、
Z^2およびZ^3は、Ｈまたはアルキル基を表し、Z^2およびZ^3は、環を形成している可能性がある］と反応させて、
式（ｉｉｉ）の化合物
【０１０４】

【化１３】



(iii)

［式中、X^1、X^2、R^1、R^2、R^3、A^1、A^2、およびZ^1は、上で規定したとおりである］を取得するステップと、
（ｂ１）Z^1がＱでない場合では、式（ｉｉｉ）の化合物のインドールアミンを脱保護して、式Ｉの化合物を得るステップと
を含む方法に関する。

【０１０５】

一実施形態によれば、ステップ（ａ１）は、これらに限定されないがＸ－Ｐｈｏｓ、Ｓ－Ｐｈｏｓ、Ｐ（ｏＴｏｌ）$_3$、ＰＰｈ$_3$、ＢＩＮＡＰ、Ｐ（ｔＢｕ）$_3$、または当業者に知られている適切な他のいずれかのホスフィン配位子などの追加の配位子の存在下または非存在下で、これらに限定されないがＰｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$、ジクロロビス－（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）または１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－ジクロロパラジウム（ＩＩ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$、またはＰｄ／Ｃなどの触媒を用いて、または用いずに実施することができる。

【０１０６】

一実施形態によれば、ステップ（ａ１）は、これらに限定されないがＫ$_3$ＰＯ$_4$、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$などの塩基の存在下で実施することができる。

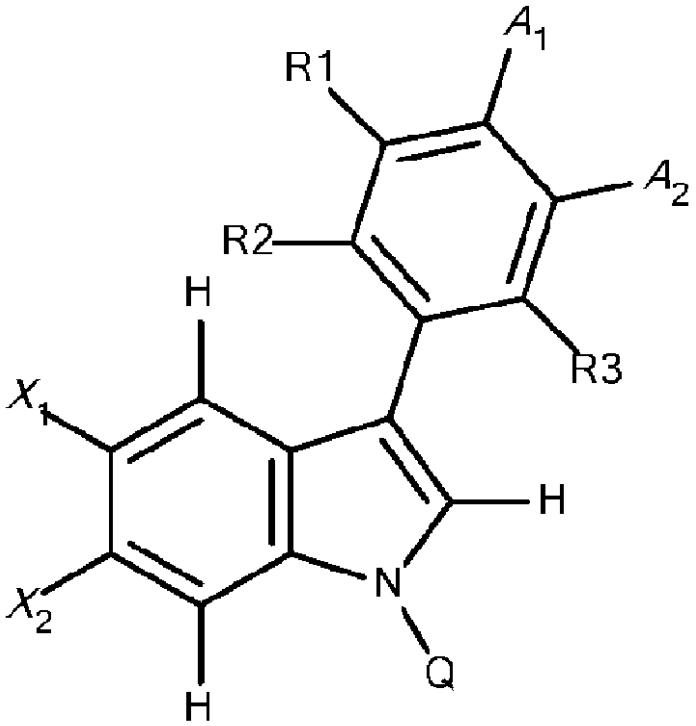
【０１０７】

一実施形態によれば、ステップ（ａ１）は、これらに限定されないが、ジオキサン、ＴＨＦ、ＤＭＦ、水、またはこれらの混合物などの適切な溶媒の存在下で、好ましくは、ジオキサンまたはＴＨＦと水の混合物中で実施することができる。

【０１０８】

一実施形態によれば、ステップ（ａ１）は、マイクロ波照射を用いて、または用いずに、２０℃～約１８０℃の範囲の温度で、１０分～数時間の範囲の期間、たとえば、１０分～２４時間実施することができる。

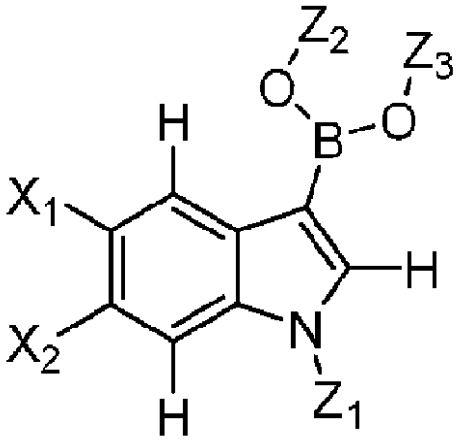
【０１０９】
一実施形態によれば、脱保護（ｂ１）は、Ｚ^{1}基の性質に応じて、これらに限定されないが、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどの塩基での処理によって行うことができる。一実施形態によれば、脱保護は、これらに限定されないが、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ｔｅｒｔ－ブタノール、ＴＨＦ、ＤＭＦ、ジオキサン、水、またはこれらの混合物などの適切な溶媒の存在下または非存在下で行うことができる。一実施形態によれば、脱保護は、２０℃～１００℃の範囲の温度、好ましくは約８５℃で、数時間、たとえば、１時間～２４時間行うことができる。
【０１１０】
代替の実施形態によれば、脱保護（ｂ１）は、Ｚ^{1}基の性質に応じて、これらに限定されないが、ＨＣｌ、ＴＦＡ、ＨＦ、ＨＢｒなどの強酸の存在下で行うことができる。一実施形態によれば、脱保護は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ｔｅｒｔ－ブタノール、ＴＨＦ、ＤＭＦ、ジオキサン、水、またはこれらの混合物などの適切な溶媒の存在下または非存在下で行うことができる。一実施形態によれば、脱保護は、約２０℃～約１００℃の間の温度で、１０分～数時間の間からなる期間、たとえば、１０分～２４時間行うことができる。
【０１１１】
また、式Ｉの化合物
【０１１２】
【化１４】



Ｉ

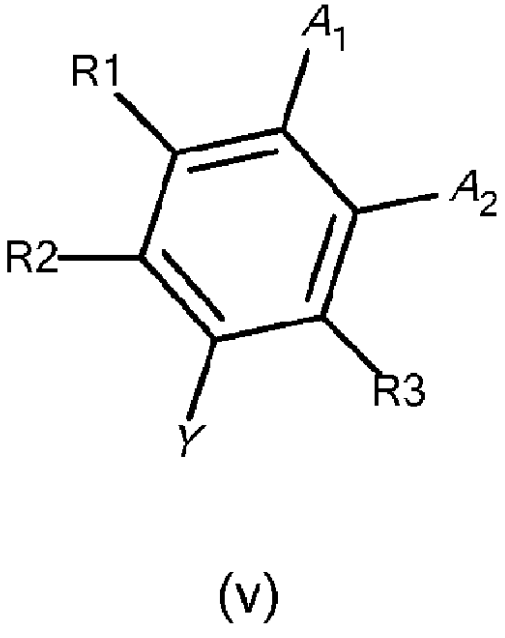
ならびに薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物［式中、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ａ^{1}、Ａ^{2}、およびＱは、式Ｉにおいて規定するとおりである］の製造の第２の方法であって、
（ａ２）式（ｉｖ）の化合物
【０１１３】

【化１５】



(iv)

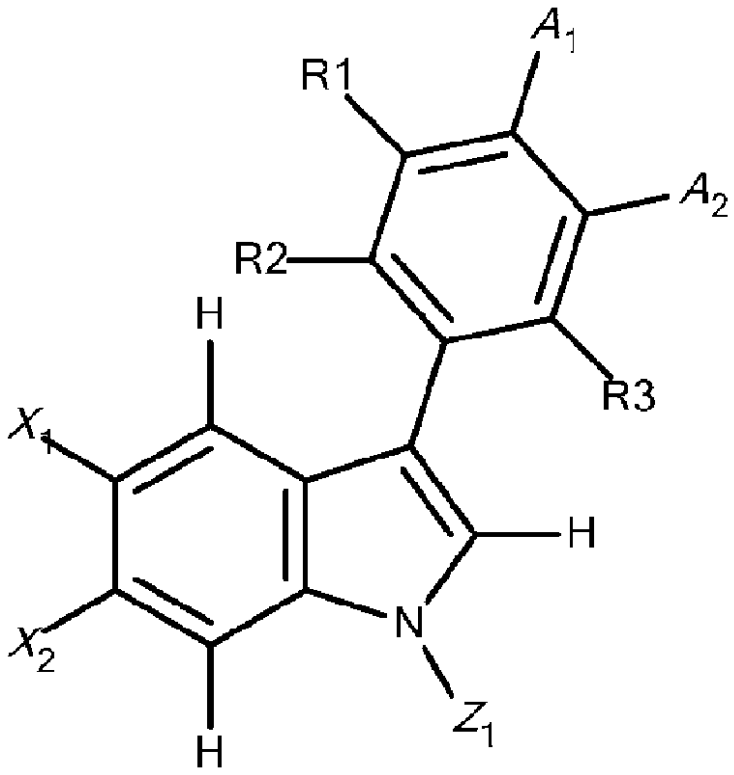
［式中、
X^1およびX^2は、式Ｉにおいて規定するとおりであり、
Z^1は、Ｑ、またはアミノ保護基、たとえば、アリールスルホニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、メトキシメチル、ｐａｒａ－メトキシベンジル、ベンジル、もしくは当業者に知られている適切な他のいずれかの保護基を表し、
Z^2およびZ^3は、Ｈまたはアルキル基を表し、Z^2およびZ^3は、環を形成している可能性がある］を、
式（ｖ）の化合物
【０１１４】
【化１６】



(v)

［式中、
R^1、R^2、R^3、A^1、およびA^2は、式Ｉにおいて規定するとおりであり、
Ｙは、ハロゲン（好ましくは、ヨウ素、臭素、または塩素）、１～６個の炭素原子を有するアルキルスルホニルオキシ（好ましくは、メチルスルホニルオキシまたはトリフルオロメチルスルホニルオキシ）、または６～１０個の炭素原子を有するアリールスルホニルオ

キシ（好ましくは、フェニル－またはｐ－トリルスルホニルオキシ）、または当業者に知られているいずれかの脱離基を表す］と反応させて、
式（ｖｉ）の化合物
【０１１５】
【化１７】



(vi)

［式中、X^1、X^2、R^1、R^2、R^3、A^1、A^2、およびZ^1は、上で規定したとおりである］を取得するステップと、
（ｂ２）Z^1がＱでない場合では、式（ｘｉｉ）の化合物のインドールアミンを脱保護して、式Ｉ（またはその下位式）の化合物を得るステップと
を含む方法も提供される。
【０１１６】
一実施形態によれば、ステップ（ａ２）は、これらに限定されないがＸ－Ｐｈｏｓ、Ｓ－Ｐｈｏｓ、Ｐ（ｏＴｏｌ）$_3$、ＰＰｈ$_3$、ＢＩＮＡＰ、Ｐ（ｔＢｕ）$_3$、または当業者に知られている適切な他のいずれかのホスフィン配位子などの追加の配位子の存在下または非存在下で、これらに限定されないがＰｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$、ジクロロビス－（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）または１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－ジクロロパラジウム（ＩＩ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$、またはＰｄ／Ｃなどの触媒を用いて、または用いずに実施することができる。
【０１１７】
一実施形態によれば、ステップ（ａ２）は、これらに限定されないがＫ$_3$ＰＯ$_4$、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$などの塩基の存在下で実施することができる。
【０１１８】
一実施形態によれば、ステップ（ａ２）は、これらに限定されないが、ジオキサン、ＴＨＦ、ＤＭＦ、水、またはこれらの混合物などの適切な溶媒の存在下で、好ましくは、ジオキサンまたはＴＨＦと水の混合物中で実施することができる。

【０１１９】
一実施形態によれば、ステップ（ａ２）は、マイクロ波照射を用いて、または用いずに、２０℃～約１８０℃の範囲の温度で、１０分～数時間の範囲の期間、たとえば、１０分～２４時間実施することができる。
【０１２０】
一実施形態によれば、脱保護ステップ（ｂ２）は、脱保護（ｂ１）について上述した条件において実施することができる。
【０１２１】
一般に、個々のいずれかの式（Ｉ）の化合物の合成経路は、各分子の特定の置換基、および必要な中間体の入手しやすさに応じて決まり、このような要素もまた、当業者に認識されている。
【０１２２】
さらなる一般法によれば、式Ｉの化合物は、当業者によく知られている適切な相互変換技術を用いて、式Ｉの代替化合物に変換することができる。
【０１２３】
式Ｉおよび関連式の化合物は、加溶媒分解または水素化分解剤での処理によって、式Ｉの化合物をその官能基誘導体の１つから遊離させることによりさらに取得することができる。
【０１２４】
加溶媒分解または水素化分解のための好ましい出発材料は、１つまたは複数の遊離アミノおよび／またはヒドロキシル基に代えて、対応する保護されたアミノおよび／またはヒドロキシル基を含有する以外は式Ｉおよび関連式と一致するもの、好ましくは、Ｎ原子に結合したＨ原子に代えてアミノ保護基を有するもの、特に、ＨＮ基に代えてＲ＊－Ｎ基［式中、Ｒ＊は、アミノ保護基を意味する］を有するもの、および／またはヒドロキシル基のＨ原子に代えてヒドロキシル保護基を有するもの、たとえば、－ＣＯＯＨ基に代えて－ＣＯＯＲ＊＊基［式中、Ｒ＊＊は、ヒドロキシル保護基を意味する］を有する以外は式Ｉと一致するものである。
【０１２５】
出発材料の分子中に（同一または異なる）複数の保護されたアミノおよび／またはヒドロキシル基が存在することもありうる。存在する保護基が互いに異なっていれば、多くの場合、それらを選択的に切り離すことができる。
【０１２６】
用語「アミノ保護基」は、一般用語で知られており、化学反応に対してアミノ基を保護する（ブロックする）のに適するが、分子中の他の場所で所望の化学反応が実施された後に容易に除去される基に関する。このような基の典型的なものは、特に、非置換または置換アシル、アリール、アラルコキシメチル、またはアラルキル基である。アミノ保護基は、所望の反応（または反応順序）の後に除去されるので、さらに
、その種類および大きさは決定的に重要ではないが、１～２０個、特に１～８個の炭素原子を有するものが好ましい。用語「アシル基」は、本方法に関連して、最も広い意味で理解される。この用語は、脂肪族、芳香脂肪族（ａｒａｌｉｐｈａｔｉｃ）、芳香族、またはヘテロ環式のカルボン酸またはスルホン酸から誘導されるアシル基、特に、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、とりわけ、アラルコキシカルボニル基を包含する。このようなアシル基の例は、アセチル、プロピオニル、およびブチリルなどのアルカノイル；フェニルアセチルなどのアラルカノイル；ベンゾイルおよびトリルなどのアロイル；ＰＯＡなどのアリールオキシアルカノイル；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル、ＢＯＣ（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）、および２－ヨードエトキシカルボニルなどのアルコキシカルボニル；ＣＢＺ（「カルボベンゾキシ」）、４－メトキシベンジルオキシカルボニル、およびＦＭＯＣなどのアラルコキシカルボニル；ならびにＭｔｒなどのアリールスルホニルである。好ましいアミノ保護基は、ＢＯＣおよびＭｔｒ、ＣＢＺ、Ｆｍｏｃ、ベンジルおよびアセチルである。

【０１２７】
用語「ヒドロキシル保護基」は、同じく一般用語で知られており、化学反応に対してヒドロキシル基を保護するのに適するが、分子中の他の場所で所望の化学反応が実施された後に容易に除去される基に関する。このような基の典型的なものは、上で言及した非置換または置換アリール、アラルキル、またはアシル基、さらにまたアルキル基である。所望の化学反応または反応順序の後にやはり除去されるので、ヒドロキシル保護基の性質および大きさは決定的に重要ではなく、１～２０個、特に１～１０個の炭素原子を有する基が好ましい。ヒドロキシル保護基の例は、特に、ベンジル、４－メトキシベンジル、ｐ－ニトロベンゾイル、ｐ－トルエンスルホニル、ｔｅｒｔ－ブチル、およびアセチルであり、ベンジルおよびｔｅｒｔ－ブチルが特に好ましい。

【０１２８】
式Ｉおよび関連式の化合物は、使用した保護基に応じて、たとえば、塩酸、過塩素酸、もしくは硫酸などの強無機酸、トリクロロ酢酸、ＴＦＡなどの強有機カルボン酸、またはベンゼン－もしくはｐ－トルエンスルホン酸などのスルホン酸を用いて、その官能基誘導体から遊離させる。追加の不活性溶媒の存在が考えられるが、必ずしも必要とは限らない。適切な不活性溶媒は、好ましくは、有機、たとえば、酢酸などのカルボン酸、テトラヒドロフランまたはジオキサンなどのエーテル、ＤＭＦなどのアミド、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素、さらにまた、メタノール、エタノール、またはイソプロパノールなどのアルコール、および水である。上で言及した溶媒の混合物はさらに適する。ＴＦＡは、別の溶媒を加えずに過剰に使用することが好ましく、過塩素酸は、酢酸と７０％過塩素酸の９：１の比の混合物の形で使用することが好ましい。切断のための反応温度は、約０～約５０℃の間、好ましくは１５～３０℃の間（室温）であることが有利である。

【０１２９】
ＢＯＣ、ＯｔＢｕ、およびＭｔｒ基は、たとえば、好ましくは、１５～３０℃において、ジクロロメタン中ＴＦＡを使用するか、またはジオキサン中およそ３～５ＮのＨＣｌを使用して切り離すことができ、ＦＭＯＣ基は、１５～３０℃で、ジメチルアミン、ジエチルアミン、またはピペリジンのおよそ５～５０％のＤＭＦ中の溶液を使用して切り離すことができる。

【０１３０】
水素化分解によって除去することができる保護基（たとえば、ＣＢＺ、ベンジル、またはアミジノ基のそのオキサジアゾール誘導体からの遊離）は、たとえば、触媒（たとえば、炭素などに担持されていることが有利な、パラジウムなどの貴金属触媒）の存在下、水素での処理によって切り離すことができる。ここでの適切な溶媒は、上で示したもの、特に、たとえば、メタノールもしくはエタノールなどのアルコール、またはＤＭＦなどのアミドである。水素化分解は、約０～１００℃の間の温度、および約１～２００バールの間の圧力、好ましくは、２０～３０℃、および１～１０バールで一般に実施される。ＣＢＺ基の水素化分解は、たとえば、２０～３０℃において、メタノール中５～１０％のＰｄ／Ｃで、またはメタノール／ＤＭＦ中のＰｄ／Ｃで（水素の代わりに）ギ酸アンモニウムを使用すると、好結果が得られる。

【０１３１】
適切な不活性溶媒の例は、ヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエン、もしくはキシレンなどの炭化水素；トリクロロエチレン、１，２－ジクロロエタン、テトラクロロメタン、トリフルオロメチルベンゼン、クロロホルム、もしくはジクロロメタンなどの塩素化炭化水素；メタノール、エタノール、イソプロパノール、ｎ－プロパノール、ｎ－ブタノール、もしくはｔｅｒｔ－ブタノールなどのアルコール；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、もしくはジオキサンなどのエーテル；エチレングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテルもしくはエチレングリコールジメチルエーテル（ジグリム）などのグリコールエーテル；アセトンもしくはブタノンなどのケトン；アセトアミド、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン（ＮＭＰ）、もしくはジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）などのアミド；アセトニトリルなどのニトリル

；ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）などのスルホキシド；二硫化炭素；ギ酸もしくは酢酸などのカルボン酸；ニトロメタンもしくはニトロベンゼンなどのニトロ化合物；酢酸エチルなどのエステル、または前記溶媒の混合物である。

【０１３２】

エステルは、たとえば、水、水／ＴＨＦ、水／ＴＨＦ／エタノール、または水／ジオキサン中にて、０～１００℃の間の温度で、ＨＣｌ、H_2SO_4を使用して、またはＬｉＯＨ、ＮａＯＨ、もしくはＫＯＨを使用して加水分解することができる。

【０１３３】

さらに、遊離アミノ基は、有利にはジクロロメタンもしくはＴＨＦなどの不活性溶媒中にて、かつ／またはトリエチルアミンもしくはピリジンなどの塩基の存在下、－６０℃～＋３０℃の間の温度で、アシル塩化物もしくは無水物を使用する従来の方法でアシル化するか、または非置換もしくは置換ハロゲン化アルキルを使用してアルキル化することができる。

【０１３４】

すべての保護および脱保護法について、Ｐｈｉｌｉｐ Ｊ．Ｋｏｃｉｅｎｓｋｉ、「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ」、Ｇｅｏｒｇ Ｔｈｉｅｍｅ Ｖｅｒｌａｇ Ｓｔｕｔｔｇａｒｔ、ニューヨーク、１９９４、ならびにＴｈｅｏｄｏｒａ Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅおよびｐｅｔｅｒ Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ、「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ、第３版 １９９９を参照されたい。

【０１３５】

実施例の部において記載する反応スキームは、例示にすぎず、決して本発明を限定すると解釈すべきでない。

【０１３６】

適用例

式Ｉ（その下位式、たとえば、式Ｉａ、Ｉｂ、およびＩＩを含む）の化合物または薬学的に許容できる鏡像異性体、塩、および溶媒和物は、医薬組成物または調製物における活性成分として有用である。一実施形態では、化合物は、ＴＤＯ２阻害剤として使用される。

【０１３７】

したがって、特に好ましい実施形態では、限定はせずに上記表１の化合物を含めて、式Ｉおよび下位式の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物を、ＴＤＯ２阻害剤として使用する。

【０１３８】

したがって、別の態様では、これらの化合物またはその鏡像異性体、塩、および溶媒和物を、ＴＤＯ２阻害剤などの医薬活性成分の合成において使用する。

【０１３９】

一実施形態では、式Ｉおよび下位式の化合物、特に上記表１の化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物を、免疫認識およびがん細胞の破壊を増進するのに使用する。

【０１４０】

式Ｉおよび下位式の化合物は、医薬として、詳細には、がんの予防および／または治療において有用である。

【０１４１】

一実施形態では、本明細書に記載の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物は、がん、パーキンソン病、アルツハイマー病、およびハンチントン病などの神経変性障害、ＨＣＶおよびＨＩＶなどの慢性ウイルス感染症、うつ病、ならびに肥満の治療および／または予防において使用するためのものである。

【０１４２】

また、がん、パーキンソン病、アルツハイマー病、およびハンチントン病などの神経変

性障害、ＨＣＶおよびＨＩＶなどの慢性ウイルス感染症、うつ病、ならびに肥満の治療または予防のための方法であって、治療有効量の本発明による化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物を、それを必要とする哺乳動物種に投与するステップを含む方法も提供される。

【０１４３】

様々ながんが当業界で知られている。がんは、転移性でも非転移性でもよい。がんは、家族性でも散発性でもよい。一部の実施形態では、がんは、白血病および多発性骨髄腫からなる群から選択される。本発明の方法を使用して治療することができるさらなるがんとして、たとえば、良性および悪性の固形腫瘍ならびに良性および悪性の非固形腫瘍が挙げられる。

【０１４４】

固形腫瘍の例としては、これらに限定されないが、胆道がん、脳腫瘍（神経膠芽腫および髄芽細胞腫を含む）、乳がん、子宮頸がん、絨毛癌、結腸がん、子宮内膜がん、食道がん、胃がん、上皮内新生物（ボーエン病およびページェット病を含む）、肝臓がん、肺がん、神経芽細胞腫、口腔がん（扁平上皮癌を含む）、卵巣がん（上皮細胞、間質細胞、胚細胞、および間葉細胞から生じるものを含む）、膵臓がん、前立腺がん、直腸がん、腎がん（腺癌およびウィルムス腫瘍を含む）、肉腫（平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、および骨肉腫を含む）、皮膚がん（黒色腫、カポジ肉腫、基底細胞がん、および扁平上皮がんを含む）、胚腫瘍（ｇｅｒｍｉｎａｌ　ｔｕｍｏｒ）を含む精巣がん（精上皮腫、ならびに奇形腫および絨毛癌などの非精上皮腫）、間質性腫瘍、胚細胞腫瘍、および甲状腺がん（甲状腺腺癌および髄様癌を含む）が挙げられる。

【０１４５】

非固形腫瘍の例としては、これに限定されないが、血液腫瘍が挙げられる。本明細書で使用する場合、血液腫瘍とは、リンパ性障害、骨髄性障害、およびＡＩＤＳと関連する白血病を包含する専門用語である。

【０１４６】

リンパ性障害には、これらに限定されないが、急性リンパ球性白血病および慢性リンパ球増殖性障害（たとえば、リンパ腫、骨髄腫、および慢性リンパ性白血病）が含まれる。リンパ腫としては、たとえば、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、およびリンパ球性リンパ腫が挙げられる。慢性リンパ性白血病としては、たとえば、Ｔ細胞慢性リンパ性白血病およびＢ細胞慢性リンパ性白血病が挙げられる。

【０１４７】

本発明はまた、患者においてがんの発症を遅らせるための方法であって、薬学的有効量の式Ｉの化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物の、それを必要とする患者への投与を含む方法を提供する。

【０１４８】

患者は、温血動物、より好ましくはヒトであることが好ましい。

【０１４９】

本発明の化合物は、がんの治療および／または予防においてとりわけ有用である。

【０１５０】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、がんの治療および／または予防においてとりわけ有用である。

【０１５１】

本発明は、がんを治療および／または予防するための医薬の製造のための、式Ｉの化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物の使用をさらに提供する。

【０１５２】

本発明の別の特色によれば、そのような治療を必要とする患者、好ましくは温血動物、好ましくは哺乳動物、さらにより好ましくはヒトにおいてＴＤＯ２活性を調節するための方法であって、前記患者に有効量の本発明の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異

性体、塩、および溶媒和物を投与するステップを含む方法が提供される。

【０１５３】

別の実施形態では、本発明は、がんの治療および／または予防において使用するための、式Ｉ（またはその下位式）の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物の使用を提供する。一実施形態では、がんは、膀胱癌である。別の実施形態では、がんは、肝癌である。別の実施形態では、がんは、黒色腫である。別の実施形態では、がんは、中皮腫である。別の実施形態では、がんは、神経芽細胞腫である。別の実施形態では、がんは、肉腫である。別の実施形態では、がんは、乳癌である。さらに別の実施形態では、がんは、白血病である。別の実施形態では、がんは、腎細胞癌である。別の実施形態では、がんは、結腸直腸癌である。さらに別の実施形態では、がんは、頭頸部癌である。別の実施形態では、がんは、肺癌である。さらに別の実施形態では、がんは、脳腫瘍である。別の実施形態では、がんは、神経膠芽腫である。さらに別の実施形態では、がんは、星状細胞腫である。別の実施形態では、がんは、骨髄腫である。さらに別の実施形態では、がんは、膵臓癌である。

【０１５４】

別の実施形態では、本発明は、神経変性障害の治療において使用するための、式Ｉ（またはその下位式）の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物の使用を提供する。一実施形態では、障害は、パーキンソン病である。別の実施形態では、障害は、アルツハイマー病である。別の実施形態では、障害は、ハンチントン病である。

【０１５５】

さらに別の実施形態では、ＨＣＶおよびＨＩＶなどの慢性ウイルス感染症の治療における式Ｉ（またはその下位式）の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物の使用が提供される。

【０１５６】

別の実施形態では、うつ病の治療における式Ｉ（またはその下位式）の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物の使用が提供される。

【０１５７】

別の実施形態では、肥満の治療における式Ｉ（またはその下位式）の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物の使用が提供される。

【０１５８】

このような治療において使用するために、本明細書で提供される化合物は、次のとおりに製剤することができる。

【０１５９】

製剤

本発明は、式Ｉおよび／もしくはその下位式の１種もしくは複数の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物と、少なくとも１種の薬学的に許容できる担体、希釈剤、賦形剤、および／または佐剤とを含む医薬組成物も提供する。上で指摘したとおり、本発明は、活性成分としての本発明の化合物、薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物に加えて、追加の治療剤および／または活性成分を含有する医薬組成物も包含する。

【０１６０】

本発明の別の目的は、少なくとも１種の本発明の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物を活性成分として含む医薬である。

【０１６１】

本発明の別の特色によれば、そのような治療を必要とする患者においてＴＤＯ２活性を調節するための医薬の製造のための式Ｉの化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物の使用であって、前記患者に有効量の本発明の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物を投与することを含む使用が提供される。

【０１６２】
一般に、医薬として使用するために、本発明の化合物は、少なくとも１種の本発明の化合物と、少なくとも１種の薬学的に許容できる担体、希釈剤、賦形剤、および／または佐剤と、場合により、１種または複数の別の薬学的に活性のある化合物とを含む医薬調製物として製剤することができる。
【０１６３】
非限定的な例によって、このような製剤は、経口投与、非経口投与（静脈内、筋肉内、もしくは皮下注射、または静脈内注入によるものなど）、局所投与（眼を含む）、吸入、皮膚パッチ、植込錠、坐剤による投与などに適する形態にすることができる。このような適切な投与形態（投与方式に応じて固体、半固体、または液体の場合がある）、ならびにその調製において使用する方法、ならびに担体、希釈剤、および賦形剤は、当業者には明白となり、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓの最新版が参照される。
【０１６４】
このような調製物の一部の好ましいが非限定的な例として、錠剤、丸剤、粉末、口中錠、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル、懸濁液、乳濁液、溶液、シロップ、エアロゾル、軟膏、クリーム、ローション、軟および硬ゼラチンカプセル剤、坐剤、滴剤、滅菌注射溶液、ならびにボーラスとしての投与および／または継続的な投与のための（通常は使用前に復元される）包装された滅菌粉末が挙げられ、これらは、それ自体がこのような製剤に適する担体、賦形剤、および希釈剤、たとえば、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、セルロース、（滅菌）水、メチルセルロース、ヒドロキシ安息香酸メチルおよびプロピル、タルク、ステアリン酸マグネシウム、食用油、植物油、および鉱油、またはこれらの適切な混合物を用いて製剤することができる。製剤は、医薬製剤中に一般に使用される他の物質、たとえば、滑沢剤、湿潤剤、乳化および懸濁化剤、分散剤、崩壊剤、増量剤、充填剤、保存剤、甘味剤、着香剤、流動性調整剤（ｆｌｏｗ　ｒｅｇｕｌａｔｏｒ）、離型剤などを場合により含有してよい。組成物は、その中に含有されている活性化合物の急速、持続、または遅延放出が実現されるように製剤してもよい。
【０１６５】
一実施形態では、式Ｉ、その下位式の少なくとも１種の化合物またはその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約６００ｍｇ／ｋｇの範囲の量、または約１ｍｇ～約５００ｍｇの用量で対象に送達される。しかし、たとえば、治療する適応症、ならびに／または患者の年齢および体重などの要素を考慮に入れて、より多いまたは少ない量を選択してもよい。
【０１６６】
本発明の医薬調製物は、単位剤形であることが好ましく、たとえば、箱、ブリスター、バイアル、ボトル、サシェ、アンプル、または適切な他のいずれかの単一用量もしくは多用量保持器もしくは容器（適切にラベルが貼られることがある）に、場合により、製品情報および／または使用説明が収載されている１つまたは複数の折込み印刷物と共に、適切に包装することができる。
【０１６７】
本発明の活性化合物は、予防または治療される状態、および投与経路に応じて、１回の日用量として、日用量を１回もしくは複数に分けて、または、たとえば点滴注入を使用して本質的に継続して投与することができる。
【０１６８】
定義
本明細書で使用する場合、以下の用語は、次の意味を有する。
基が置換されていてもよい場合では、そのような基は、１つまたは複数の置換基、好ま

しくは、１、２、または３つの置換基で置換されていてもよい。置換基は、これらに限定されないが、たとえば、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、アミド、カルボキシ、アミノ、シアノ、ハロアルコキシ、およびハロアルキルを含む群から選択することができる。ある特定の実施形態では、基の同じ原子上に１つを超える置換基があってもよい（たとえば、ＮまたはＣにおけるジメチル置換）。他の実施形態では、実施例において記載および／または例示するものなどの他の置換基を選択してもよい。

【０１６９】

用語「ハロゲン」とは、フルオロ（Ｆ）、クロロ（Ｃｌ）、ブロモ（Ｂｒ）、またはヨード（Ｉ）を意味する。

【０１７０】

以下の定義は、本明細書に記載の化合物に関連して使用される。一般に、所与の基に存在する炭素原子の数は、「Ｃｘ～Ｃｙ」と示し、ｘおよびｙは、それぞれ下限および上限である。本明細書における定義で使用する炭素数は、炭素主鎖および炭素分枝を指すが、アルコキシ置換などの置換基の炭素原子は含まない。別段指摘しない限り、本明細書で明示的に定義されない置換基の命名は、官能基の末端部に続いて、結合点の方へと、近接する官能基を、左から右に命名することにより決定される。本明細書で使用する場合、「置換されていてもよい」とは、置換されていてもよい基の少なくとも１個の水素原子が置き換えられていることを意味する。

【０１７１】

用語「アルキル」とは、それだけで、または別の置換基の一部として、式C_nH_{2n+1}（式中、ｎは、１以上の数である）のヒドロカルビルラジカルを指す。アルキル基は、１～１０個の炭素（両端の数を含む）を含有する場合がある、すなわち、Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３、Ｃ４、Ｃ５、Ｃ６、Ｃ７、Ｃ８、Ｃ９、またはＣ１０、すなわちＣ１～Ｃ１０アルキル。ある特定の実施形態では、本発明のアルキル基は、１～６個の炭素原子、好ましくは１～４個の炭素原子、より好ましくは１～３個の炭素原子を含む。アルキル基は、直鎖状でも分枝状でもよく、本明細書で示すとおりに置換されていてもよい。適切なアルキル基としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｉ－ブチル、ｓ－ブチル、およびｔ－ブチル、ペンチルおよびその異性体（たとえば、ｎ－ペンチル、ｉｓｏ－ペンチル）、ならびにヘキシルおよびその異性体（たとえば、ｎ－ヘキシル、ｉｓｏ－ヘキシル）が挙げられる。

【０１７２】

用語「ハロアルキル」とは、単独または複合語で、１個または複数の水素が上で定義したとおりのハロゲンで置き換えられている、上で定義したとおりの意味を有するアルキルラジカルを指す。このようなハロアルキルラジカルの非限定的な例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。一例では、ハロアルキルは、少なくとも１個のハロゲンで置換されているＣ１～Ｃ６アルキル基である。別の例では、ハロアルキルは、少なくとも１個のハロゲンで置換されているＣ１～Ｃ４アルキル基である。各ハロゲン置換は、独立に選択されていてよい。

【０１７３】

本明細書で使用する用語「シクロアルキル」とは、環状アルキル基、すなわち、１つまたは２つの環状構造を有する一価の飽和または不飽和ヒドロカルビル基である。シクロアルキルには、単環式または二環式ヒドロカルビル基が含まれる。シクロアルキル基は、環中に３個以上の炭素原子を含んでよく、一般に、本発明によれば、３～１０個、より好ましくは３～８個の炭素原子、さらにより好ましくは３～６個の炭素原子を含む。シクロアルキル基の例としては、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられ、シクロプロピルが特に好ましい。

【０１７４】

用語「ヘテロ原子」とは、硫黄、窒素、または酸素原子を指す。

【０１７５】

シクロアルキル基の少なくとも１個の炭素原子がヘテロ原子で置き換えられている場合

、結果として生じる環を、本明細書では「ヘテロシクリル」と呼ぶ。

【０１７６】

本明細書で使用する用語「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環」とは、それだけで、または別の基の一部として、少なくとも１つの含炭素原子環中に少なくとも１個のヘテロ原子を有する完全飽和または部分不飽和の非芳香族環式基（たとえば、３～７員単環式、７～１１員二環式、または合計３～１０個の環原子を含有する）を指す。ヘテロ原子を含有するヘテロ環式基の各環は、窒素、酸素、および／または硫黄原子から選択される１、２、３、または４個のヘテロ原子を有する場合があり、窒素および硫黄ヘテロ原子は、場合により酸化していてもよく、窒素ヘテロ原子は、場合により四級化されていてもよい。ヘテロ環は、３～７個（両端の数を含む）またはその間の整数の炭素原子を含有していてよい。ヘテロ環式基の炭素原子のいずれかが、オキソで置換されている場合がある（たとえば、ピペリドン、ピロリジノン）。ヘテロ環式基は、原子価の点で可能な場合、環または環系のいずれのヘテロ原子または炭素原子で結合していてもよい。多環ヘテロ環の環は、縮合し、架橋し、かつ／または１個もしくは複数のスピロ原子を介して連結していてもよい。一実施形態では、ヘテロ環は、４、５、または６員環であり、その主鎖における１、２、または３個のヘテロ原子は、１個または複数のＮまたはＯから選択される。一実施形態では、ヘテロ環は、３個のＮを有する５員環である。本明細書で使用する場合、ヘテロ原子の数が指定されているとき、ヘテロ環主鎖の残りの環員は、Ｃ原子である。非限定的な例示的なヘテロ環式基として、ピペリジニル、アゼチジニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、イミダゾリニル、モルホリニル、オキセタニル、ピラゾリジニル　イミダゾリジニル、イソオキサゾリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロキノリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルスルホキシド、チオモルホリニルスルホン、ピロリジニルが挙げられる。

【０１７７】

本明細書で使用する用語「アリール」とは、単一の環（すなわちフェニル）、または縮合し合った（たとえば、ナフチル）もしくは共有結合によって連結した複数の芳香族環を有し、通常は５～１２個、好ましくは６～１０個の原子を含有し、少なくとも１つの環は芳香族である、多価不飽和芳香族ヒドロカルビル基を指す。芳香族環は、それに縮合した１～２つの追加の環（シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールのいずれか）を場合により含んでもよい。アリールは、本明細書において列挙する炭素環（含炭素環）系の、部分的に水素化された誘導体も包含するものとする。アリールの非限定的な例は、フェニル、ビフェニリル、ビフェニレニルナフタレニル、インデニルを含む。

【０１７８】

本明細書で使用する用語「ヘテロアリール」とは、それだけで、または別の基の一部として、これらに限定されないが、５～１２個の炭素原子の芳香族環、または縮合し合い、もしくは共有結合によって連結している１～２つの環を含有し、通常は５～６個の原子を含有し、その少なくとも１つが芳香族である環系であって、これらの環の１つもしくは複数における１個もしくは複数の炭素原子が、酸素、窒素、および／もしくは硫黄原子により置き換えられている環系を指し、窒素および硫黄ヘテロ原子は、場合により酸化していてもよく、窒素ヘテロ原子は、場合により四級化されていてもよい。このような環は、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル環に縮合していてもよい。このようなヘテロアリールの非限定的な例としては、ピリダジニル、ピリジニル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、オキサトリアゾリル、チアトリアゾリル、ピリミジル、ピラジニル、オキサジニル、ジオキシニル、チアジニル、トリアジニル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニルが挙げられる。

【０１７９】
用語「アリールアルキル」とは、いずれかの－アルキル－アリール基を指す。用語「アルキルアリール」とは、いずれかの－アリール－アルキル基を指す。
【０１８０】
用語「ヘテロアリールアルキル」とは、いずれかの－アルキル－ヘテロアリール基を指す。用語「アルキルヘテロアリール」とは、いずれかの－ヘテロアリール－アルキル基を指す。
【０１８１】
用語「アルコキシ」とは、いずれかのＯ－アルキル基を指す。用語「ハロアルコキシ」とは、いずれかのＯ－ハロアルキル基を指す。
【０１８２】
用語「オキソ」とは、＝Ｏ部分を指す。
【０１８３】
用語「アミノ」とは、－NH_2基、または１個もしくは２個の水素原子が有機脂肪族もしくは芳香族基によって置換されることによりそれから誘導されるいずれかの基を指す。－NH_2から誘導される基は、モノアルキルアミノおよびジアルキルアミノを含む、「アルキルアミノ」基、すなわち、Ｎ－アルキル基であることが好ましい。用語「アミノ」の限定されない例として、NH_2、ＮＨＭｅもしくはNMe_2、ＮＨＣＯＯＨ、ＮＨＣＯＯCH_3、ＮＨＣＯＣＨ$_3$、またはＮ（ＣＨ３）ＣＯＣＨ３が挙げられる。
【０１８４】
用語「アミノ保護基」とは、アミン官能基のための保護基を指す。好ましい実施形態によれば、アミノ保護基は、アリールスルホニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、メトキシメチル、ｐａｒａ－メトキシベンジル、またはベンジルを含む群の中で選択される。
【０１８５】
用語「脱離基」とは、ヘテロリティックな結合開裂において一対の電子と共に離れる分子断片を指す。好ましい実施形態によれば、脱離基は、ハロゲン、好ましくは、ヨウ素、臭素、もしくは塩素；１～６個の炭素原子を有するアルキルスルホニルオキシ、好ましくは、メチルスルホニルオキシもしくはトリフルオロメチルスルホニルオキシ；または６～１０個の炭素原子を有するアリールスルホニルオキシ、好ましくは、フェニル－もしくはｐ－トリルスルホニルオキシを含む群の中で選択される。
【０１８６】
用語「溶媒和物」は、本明細書では、化学量論量または化学量論量未満の１種または複数の薬学的に許容できる溶媒分子、たとえばエタノールを含有する本発明における化合物を記載するのに使用する。通常、溶媒和物は、化合物の生理活性または毒性を著しくは変化させず、そのため、本明細書で規定するとおりの式Ｉおよびその下位式の非溶媒和物化合物の薬理学的同等物として機能しうる。本明細書で使用する用語「溶媒和物」とは、本発明の化合物の溶媒分子との組合せ、物理的会合、および／または溶媒和である。この物理的会合には、水素結合を始めとする、様々な度合いのイオン結合および共有結合が関与する。ある特定の例では、１種または複数の溶媒分子が結晶質固体の結晶格子に組み込まれているときなどに、溶媒和物を単離することができる。したがって、「溶媒和物」は、溶液相および単離可能の両方の溶媒和物を包含する。「溶媒和物」は、式Ｉの化合物の塩の溶媒和物を包含する場合がある。
【０１８７】
用語「水和物」とは、溶媒分子が水であり、ｎH_2O（式中、ｎは、塩の式単位あたりの水分子の数である）を含有する無機塩となりうる場合を指す。ｎは、１／２、１１／２、または１～１０の整数でありうる。水を失った水和物。
【０１８８】
本発明の化合物には、そのすべての多形体および晶癖を含めた、上で規定したとおりの式Ｉの化合物、そのプロドラッグおよびプロドラッグ、ならびに同位体標識された式Ｉの化合物が含まれる。

【０１８９】
本発明は、一般に、式Ｉの化合物の薬学的に許容できるすべてのプレドラッグおよびプロドラッグも包含する。
【０１９０】
本明細書で使用する用語「プロドラッグ」とは、そのｉｎ　ｖｉｖｏ生体変換産物が生物学的活性薬物を生じる、たとえばエステルなどの、式Ｉの化合物の薬理学的に許容できる誘導体を意味する。プロドラッグは、一般に、向上した生物学的利用能を特徴とし、ｉｎ　ｖｉｖｏで生物学的活性化合物へと容易に代謝される。
【０１９１】
本明細書で使用する用語「プレドラッグ」とは、薬物種を形成するように修飾される、いずれかの化合物を意味し、修飾は、身体の内部または外部で、また薬物の投与が指示されている身体領域にプレドラッグが到達する前または後に、起きうる。
【０１９２】
用語「患者」とは、医療を受けるのを待っているもしくは受けている、または医療処置の対象である／となる、温血動物、より好ましくはヒトを指す。
【０１９３】
用語「ヒト」とは、両方の性別および発達のいずれかの段階（すなわち、新生児、小児、少年、青年、成人）の対象を指す。
【０１９４】
本明細書で使用する用語「治療する」、「治療すること」、および「治療」とは、状態もしくは疾患および／またはそれに伴う症状を緩和、軽減、または抑止することを包含するものとする。
【０１９５】
本明細書で使用する用語「予防する」、「予防すること」、および「予防」とは、状態もしくは疾患および／またはそれに伴う症状の発症を遅らせ、または妨げて、患者が状態もしくは疾患に見舞われないようにするか、または患者が状態もしくは疾患に見舞われるリスクを低減する方法を指す。
【０１９６】
本明細書で使用する用語「治療有効量」（またはより簡潔に「有効量」）とは、活性薬剤または活性成分の、それが投与される患者において所望の治療または予防効果を得るのに十分な量を意味する。
【０１９７】
用語「投与」またはその変形（たとえば「投与すること」）とは、状態、症状、または疾患が治療または予防される患者に、活性薬剤または活性成分を、単独または薬学的に許容できる組成物の一部として提供することを意味する。
【０１９８】
「薬学的に許容できる」とは、医薬組成物の成分が、互いに共存でき、かつその患者にとって有害でないことを意味する。
【０１９９】
本明細書で使用する用語「医薬ビヒクル」とは、薬学的に活性のある薬剤を製剤および／または投与する溶媒または希釈剤として使用される担体または不活性媒体を意味する。医薬ビヒクルの非限定的な例として、クリーム、ゲル、ローション、溶液、およびリポソームが挙げられる。
【０２００】
語「ｃｏｍｐｒｉｓｅ」、「ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ」、および「ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ」（含む）は、排他的でなく包含的に解釈される。語「ｃｏｎｓｉｓｔ」、「ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ」（なる）、およびその変形は、包含的でなく排他的に解釈される。
【０２０１】
本明細書で使用する場合、用語「約」とは、別段指定しない限り、言及したものからの１０％の変動性を意味する。

【実施例】
【０２０２】
本発明は、以下の実施例を参照することでより深く理解される。これらの実施例は、本発明の特定の実施形態を代表するものであり、本発明の範囲を限定するものではない。
【０２０３】
Ｉ．化学実施例
以下に記載する実施例で提供する質量分析（ＭＳ）データは、次のとおりに取得した。質量スペクトル：ＬＣ／ＭＳ　Ａｇｉｌｅｎｔ６１１０（電子スプレーイオン化、ＥＳＩ）またはＷａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＳＱＤ（ＥＳＩ）。
【０２０４】
以下に記載する実施例において提供するＮＭＲデータは、次のとおりに取得した。Ｂｒｕｋｅｒ　Ｕｌｔｒａｓｈｉｅｌｄ（商標）４００　ＰＬＵＳおよびＢｒｕｋｅｒ　Ｆｏｕｒｉｅｒ　３００ＭＨｚ。ＴＭＳを内部標準として使用した。
【０２０５】
マイクロ波化学反応は、Ｂｉｏｔａｇｅの単一モードマイクロ波反応器Ｉｎｉｔｉａｔｏｒ　Ｍｉｃｒｏｗａｖｅ　Ｓｙｓｔｅｍ　ＥＵにおいて実施した。
【０２０６】
分取高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）精製は、別段報告しない限り、Ｘｂｒｉｄｇｅ（商標）Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム　１９×１５０ｍｍ　５μｍを備えたＷａｔｅｒｓの質量式自動精製Ｆｒａｃｔｉｏｎｌｙｎｘで実施した。すべてのＨＰＬＣ精製を、CH_3CN／H_2O／NH_4HCO_3（５ｍＭ）、CH_3CN／H_2O／ＴＦＡ（０．１％）、またはCH_3CN／H_2O／NH_3H_2O（０．１％）の勾配で実施した。
【０２０７】
以下の略語が本明細書で使用され、示される定義を有する。ＡＣＮは、アセトニトリルであり、ＤＭＳＯは、ジメチルスルホキシドであり、ＤＣＭは、ジクロロメタンであり、ＤＩＰＥＡは、ジイソプロピルエチルアミンであり、ＤＭＦは、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドであり、ｄｐｐｆは、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンであり、ＥｔＯＨは、エタノールであり、ＨＡＴＵは、２－（１Ｈ－７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートメタンアミニウムであり、Ｈｚは、ヘルツであり、ＫＯＡｃは、酢酸カリウムであり、ＭｅＯＨは、メタノールであり、ＭｅＮＨ２は、メチルアミドであり、ＢＨ３ＭｅＳは、ジメチルスルフィドボランである。ＢｕＯＫは、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシドである。ＭｅＩは、ヨウ化メチルである。ＭＨｚは、メガヘルツであり、ｍＭは、ミリモル濃度であり、ｍＬは、ミリリットルであり、ｍｉｎは、分であり、ｍｏｌは、モルであり、Ｍ＋は、分子イオンであり、［Ｍ＋Ｈ］＋は、プロトン化分子イオンであり、Ｎは、規定度であり、ＮＭＲは、核磁気共鳴であり、ＰＥは、石油エーテル（ｐｅｔｒｏｌ　ｅｔｈｅｒ）であり、ＥＡは、酢酸エチルである。ＰＰｈ３は、トリフェニルホスフィンであり、ｐｓｉは、重量ポンド毎平方インチであり、ＰＰＭは、百万分率であり、ｑｄ　ｐｏは、経口で毎日を意味し、ｒｔは、室温であり、ＲＴは、保持時間であり、ＴＬＣは、薄層クロマトグラフィーであり、ＴＦＡは、トリフルオロ酢酸であり、ＴＥＡは、トリメチルアミンであり、ＳＦＣは、超臨界流体クロマトグラフィーである。ＬＣＭＳ（ＬＣ－ＭＳも）は、液体クロマトグラフィー－質量分析である。ＨＰＬＣは、高速液体クロマトグラフィーである。ＴＢＡＦは、フッ化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウムである。ＡＩＢＮは、アゾビスイソブチロニトリルであり、ＢＮＳは、ベンゼンスルホン酸であり、ＴＢＤＰＳＣｌは、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルクロロシランである。
【０２０８】
中間体１：ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

６－フルオロ－１Ｈ－インドール（１０．０ｇ、７４．０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２００ｍＬ）中の溶液に、（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ（１９．４ｇ、８８．９ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（１１．２ｇ、１５．４ｍｍｏｌ）、およびＤＭＡＰ（１．８１ｇ、１４．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を１８℃で１８時間撹拌した。混合物をＨＣｌ水溶液（１Ｍ、１００ｍＬ）およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して、１７．４ｇの粗生成物を得、これを精製せずに次のステップに使用した。

【０２０９】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル３－ブロモ－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（１７．４ｇ、７４．０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２００ｍＬ）中の溶液に、ＮＢＳ（１５．８ｇ、８８．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を４０℃で６時間撹拌した。混合物を水およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０：１）によって精製して、表題化合物を白色の固体として得た。

【０２１０】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル３－ブロモ－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（１０．０ｇ、３２．０ｍｍｏｌ）のジオキサン（１５０ｍＬ）中の溶液に、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）（１２．０ｇ、４７．０ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（９．３０ｇ、９５．０ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（２．３０ｇ、３．１０ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を９０℃で５時間撹拌した。溶媒を除去し、ＤＣＭ（３００ｍＬ）を加えた。混合物をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０：１）によって精製して、表題化合物（６．００ｇ、５０％）を白色の固体として得た。

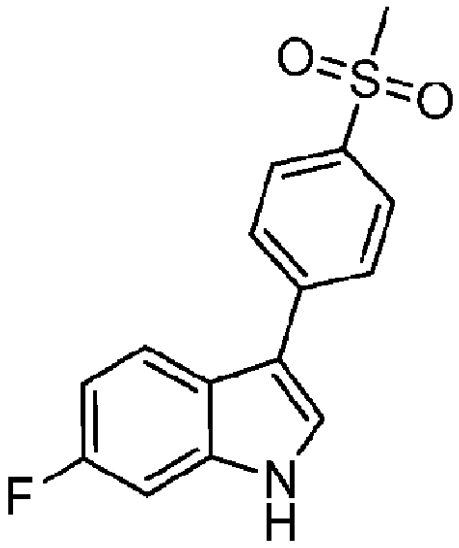
【０２１１】

（実施例１）

６－フルオロ－３－（４－メタンスルホニル－フェニル）－１Ｈ－インドール

【０２１２】

【化１８】



ステップ１：６－フルオロ－３－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール

１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－３－ヨード－１Ｈ－インドール（ＷＯ２０１０／１３６４９１Ａ１に記載の方法に従って調製した；３００ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）のジオキサン／$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＬ／１ｍＬ）中の溶液に、４－ボロノフェニルメチルスルホン（１９５ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）、$Ｋ_3ＰＯ_4$（４７７ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）$Ｃｌ_2$（２０ｍｇ）を加えた。混合物を１００℃で３時間撹拌した。溶液を水（１０ｍＬ）中に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１５／１）によって精製して、表題化合物（１８０ｍｇ、５６％）を白色の固体として得た。

【０２１３】

ステップ２：６－フルオロ－３－（４－メタンスルホニル－フェニル）－１Ｈ－インドール

１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－３－（４－メタンスルホニル－フェニル）－１Ｈ－インドール（１６０ｍｇ、０．３７２ｍｍｏｌ）およびＮａＯＨ（７４ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ）の$ＣＨ_3ＯＨ$（２０ｍＬ）中の混合物を、８０℃で２時間撹拌した。溶液を水（１０ｍＬ）中に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）によって精製し、分取ＨＰＬＣによってさらに精製して、表題化合物（２５ｍｇ、収率２３％）を白色の固体として得た。$C_{15}H_{12}FNO_2S$-H^-[M-H]$^-$についてのLC-MS:計算値:288.1;実測値:288.0.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.7 (s, 1H), 8.00-7.90 (m, 6H), 7.28 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz,
1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 3.24 (s, 3H).

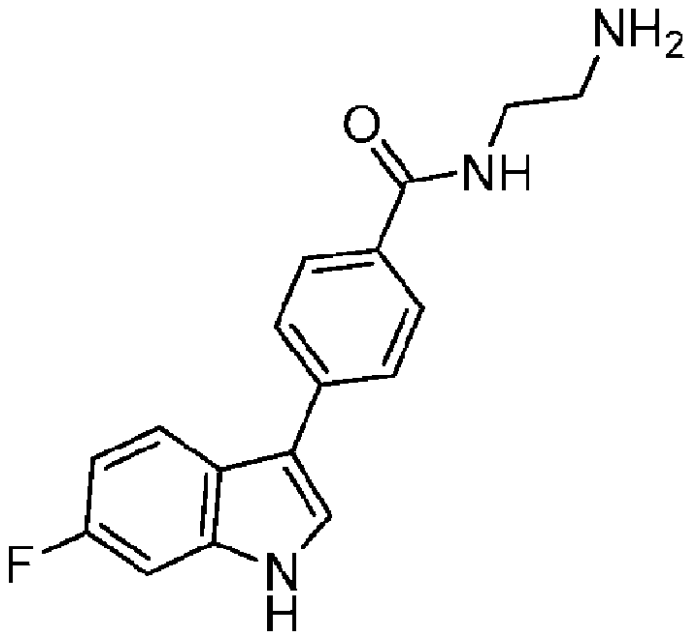
【０２１４】

（実施例２）

Ｎ－（２－アミノエチル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンズアミド

【０２１５】

【化１９】



ステップ１：メチル４－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾエート

１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－３－ヨード－１Ｈ－インドール（４．０ｇ、

１０ｍｍｏｌ）、（４－ボロン酸）－安息香酸メチルエステル（２．１６ｇ、１２．０ｍｍｏｌ）、およびK_3PO_4（６．３６ｇ、３０．０ｍｍｏｌ）のジオキサン／H_2O（２００ｍＬ／２０ｍＬ）中の溶液を、N_2で１０分間脱気した。次いで、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（８２ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を９０℃で４時間撹拌した後、これをＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈した。有機層を水（２００ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１０：１）によって精製して、表題化合物（４．０ｇ、収率７５％）を褐色の固体として得た。$C_{22}H_{16}FNO_4S$-H^-[M-H]$^-$についてのLC-MS:計算値:408.1;実測値:408.4.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.33 (s, 1H), 8.19-8.16 (m, 2H), 8.06 (d, J = 8.8
Hz, 2H), 7.93-7.89 (m, 3H), 7.84 (dd, J = 10, 2.0 Hz, 1H), 7.76-7.62
(m, 1H), 7.64 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.26 (dt, J = 9.6, 2.8
Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).

【０２１６】

ステップ２：４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）安息香酸

４－（１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－安息香酸メチルエステル（４００ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ／H_2O（２０ｍＬ／５ｍＬ）中の溶液に、ＮａＯＨ（２００ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、$NaHCO_3$（飽和、水溶液）（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中にて濃縮して、生成物（５９５ｍｇ、８６％）を桃色の固体として得た。$C_{15}H_{10}FNO_2$-H^-[M-H]$^-$についてのLC-MS:計算値:254.1;実測値:254.4.

【０２１７】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンズアミド）エチル）カルバメート

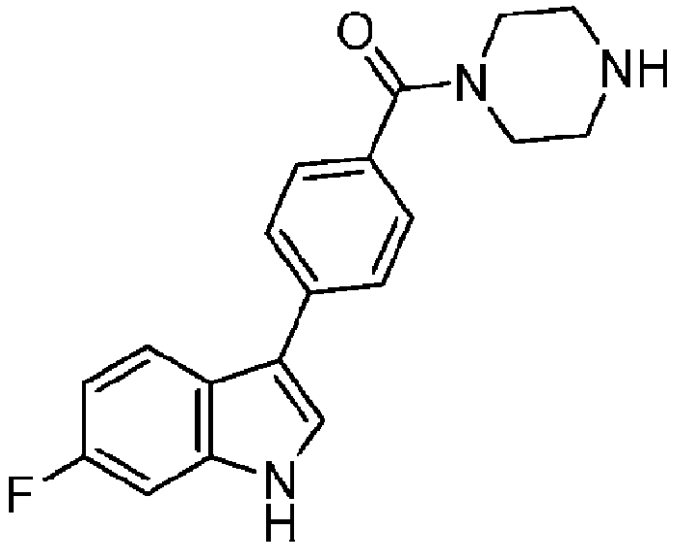
４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－安息香酸（２５５ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／ＤＭＦ（２０ｍＬ／２ｍＬ）中の溶液に、ＨＡＴＵ（７６０ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３８７ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１０分間撹拌した。次いで、（２－アミノ－エチル）－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１９２ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で４時間撹拌した。得られる混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、白色の固体（３９９ｍｇ、重量超過）を得、これをそれ以上精製せずに次のステップで使用した。$C_{22}H_{24}FN_3O_3$-C_4H_8+H^+[M-56+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:341.2;実測値:341.9

【０２１８】

ステップ４：Ｎ－（２－アミノエチル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンズアミド

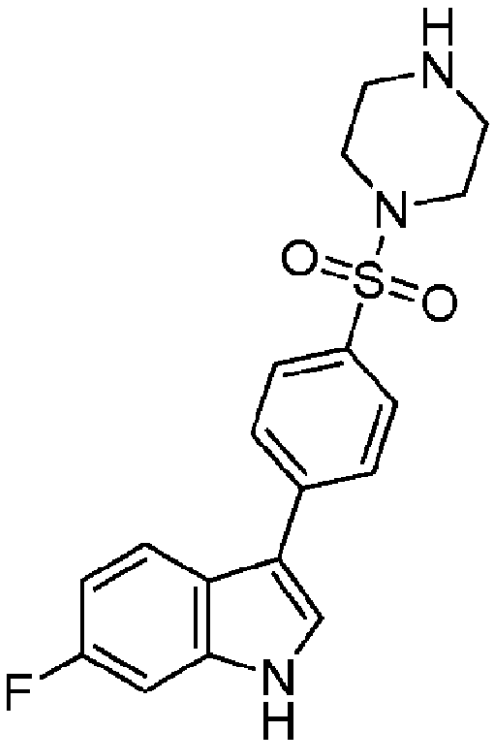
｛２－［４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゾイルアミノ］－エチル｝－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３９９ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）のＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（２Ｍ、２０ｍＬ）中の溶液を、室温で１時間撹拌した。得られる混合物を$NaHCO_3$水溶液（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×４）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製して、生成物（９ｍｇ、３％）を白色の固体として得た。$C_{17}H_{16}FN_3O$+H^+[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:298.1;実測値:298.1.
^{1}H NMR (400
MHz, DMSO-d_6) δ
[ppm] 11.57 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.94-7.88 (m, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (d, J
= 8.4 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (dt, J
= 10.0, 2.4 Hz, 1H), 3.32-3.29 (m, 2H), 2.73 (t, J = 6.4 Hz,
2H).

【０２１９】
（実施例３）
（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）（ピペラジン－１－イル）メタノン
【０２２０】
【化２０】



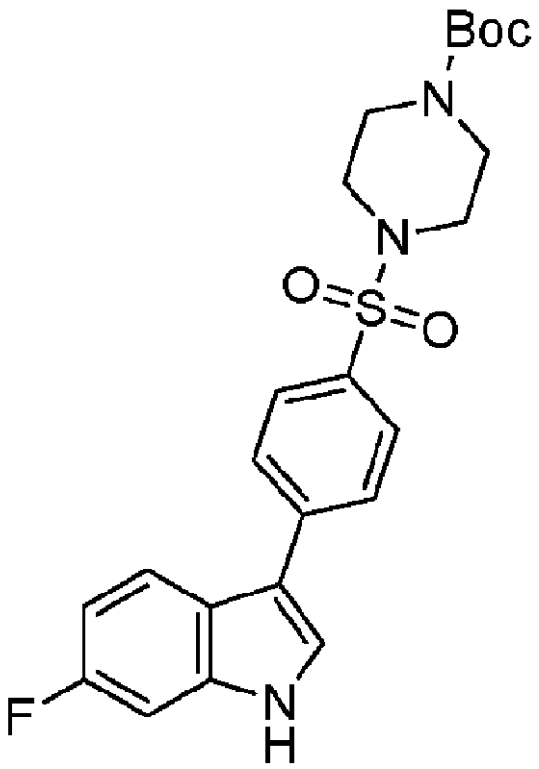
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゾイル）－ピペラジン－１－カルボキシレート
４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－安息香酸（実施例２における中間体２、２５５ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）およびＤＭＦ（２ｍＬ）中の混合物に、ＨＡＴＵ（７６０ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３８７ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１０分間撹拌した。ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２２３ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温で４時間撹拌した。混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈した。有機層を水（２０ｍＬ×４）で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮して、４－［４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゾイル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３５８ｍｇ、粗生成物）を黄色の固体として得た。C24H26FN3O3+H+[M+H]+についてのLC-MS:計算値:424.2;実測値:424.7.
【０２２１】
ステップ２：（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）（ピペラジン－１－イル）メタノン
４－［４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゾイル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３５８ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）のＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ、１Ｍ）中の混合物を、室温で１時間撹拌した。混合物を$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製して、生成物（１２６ｍｇ、４３％）を白色の固体として得た。$C_{19}H_{18}FN_3O$ $+H^+$ $[M+H]^+$についてのLC-MS:計算値:324.1;実測値:324.1.
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.52 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 3.48-3.31 (m, 4H), 2.74-2.60 (m, 4H).
【０２２２】

（実施例４）
６－フルオロ－３－（４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール
【０２２３】
【化２１】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）ピペラジン－１－カルボキシレート
４－ブロモベンゼン－１－スルホニルクロリド（１ｇ、３．９１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）中の０℃の溶液に、ＴＥＡ（１．０８ｍＬ、７．８３ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（８７３ｍｇ、４．６９ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2下にて室温で１時間撹拌した。混合物をNH_4Cl水溶液（３０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３０ｍＬ×２）で抽出した。有機層をブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１．７４ｇ、１００％）を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 7.90-7.85 (m, 2H), 7.69-7.65 (m,
2H), 3.40 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.88 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 1.39 (s, 9H).
【０２２４】
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペラジン－１－カルボキシレート
【０２２５】

【化２２】



ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（中間体１；３６６ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４５０ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）、およびK_2CO_3（４１８ｍｇ、３．０３ｍｍｏｌ）のジオキサン／水（２０ｍＬ／５ｍＬ）中の溶液に、窒素下にてＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ（８２ｍｇ、０．１０１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2下にて１００℃で４．５時間撹拌した。混合物をセライトに通して濾過し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）およびNH_4Clの水溶液（６０ｍＬ）で希釈した。水層をＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝６／１～３／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２９２ｍｇ、６３％）を黄色の固体として得た。C23H26FN3O4S-C4H8+H+[M-56+H]+についてのLC-MS:計算値:404.1;実測値:404.6. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 11.70 (s, 1H), 7.95 (m, 4H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 9.8, 2.3 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 9.4, 2.4 Hz, 1H), 3.45-3.40 (m, 4H), 2.94-2.86 (m, 4H), 1.33 (s, 9H).

【０２２６】

ステップ３：６－フルオロ－３－（４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－ピペラジン－１－カルボキシレート（２５３ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１８ｍＬ）中の溶液に、ＴＦＡ（５ｍＬ）を加えた。得られる混合物を室温で２０分間撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$水溶液（９０ｍＬ）中に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製して、６－フルオロ－３－（４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール（５５ｍｇ、２８％）を白色の固体として得た

。$C_{18}H_{18}FN_3O_2S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:360.1;実測値:360.6.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.68 (brs, 1H), 7.99-7.92 (m, 4H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 2H),
7.27 (dd, J = 9.8, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 2.85-2.79 (m, 4H), 2.76-2.70 (m, 4H), 2.24 (br s, 1H).

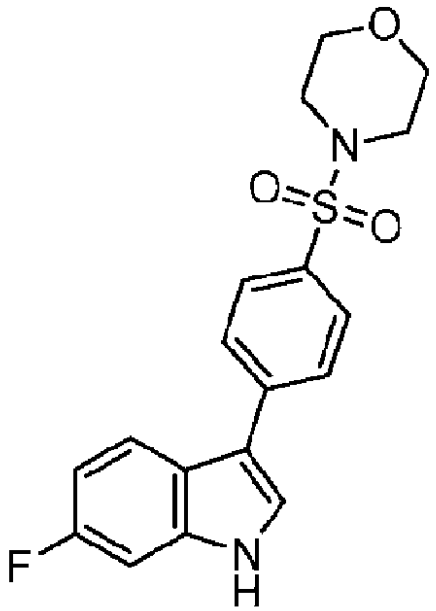
【０２２７】

（実施例５）

４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）モルホリン

【０２２８】

【化２３】



実施例４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、モルホリンから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{18}H_{17}FN_2O_3S$-H$^-$[M-H]$^-$についてのLC-MS:計算値:359.1;実測値:359.8.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 11.69 (s, 1H), 7.99-7.93 (m, 4H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H),
7.27 (dd, J = 9.8, 2.4 Hz, ^{1}H), 7.02 (td, J = 9.4, 2.4 Hz, ^{1}H),
3.65 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.91 (t, J = 4.8 Hz, 4H).

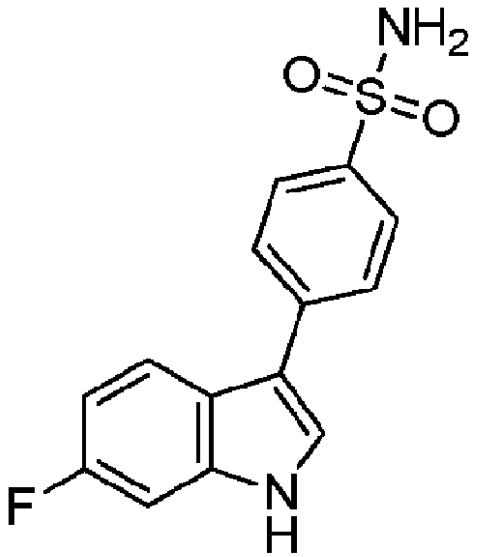
【０２２９】

（実施例６）

４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド

【０２３０】

【化２４】



実施例４で概略を述べたとおりの一般法に従って、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{14}H_{11}FN_2O_2S$-H^- [M-H]$^-$についてのLC-MS:計算値:289.1;実測値:289.0.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.61 (s, 1H), 7.95-7.83 (m, 6H), 7.32 (s, 2H), 7.26 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 7.00 (td, J = 9.5, 2.4 Hz, 1H).

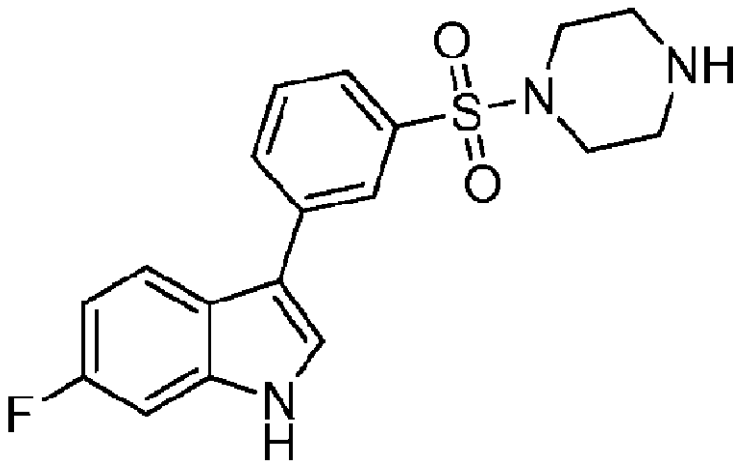
【０２３１】

（実施例７）

６－フルオロ－３－（３－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール

【０２３２】

【化２５】



実施例４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレートおよび３－ブロモベンゼン－１－スルホニルクロリドから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{18}H_{18}FN_3O_2S$+H^+ [M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:360.1;実測値:360.1.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.64 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.81 (dd, J = 5.2, 8.8 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H),7.26 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (td, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 2.84

(t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.72 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.16 (s,1H).

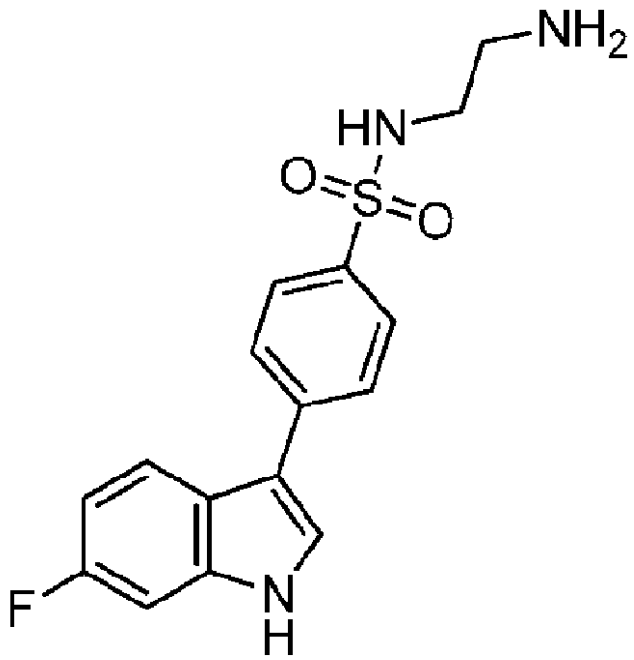
【０２３３】

（実施例８）

Ｎ－（２－アミノエチル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゼンスルホンアミド

【０２３４】

【化２６】



実施例４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、ｔｅｒｔ－ブチル（２－アミノエチル）カルバメートから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{16}H_{16}FN_3O_2S+H^+[M+H]^+$についてのLC-MS:計算値:334.1;実測値:334.0.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.65 (br s, 1H), 7.96-7.89 (m, 4H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 9.8, 2.4 Hz, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 2H), 2.56-2.50 (m, 2H).

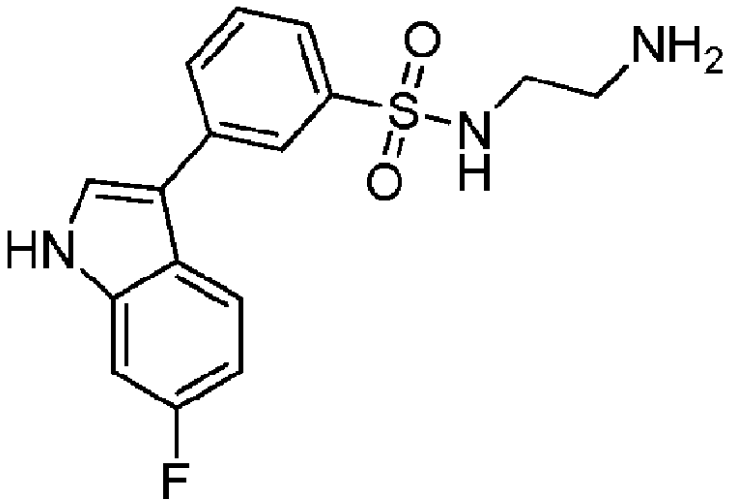
【０２３５】

（実施例９）

Ｎ－（２－アミノエチル）－３－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド

【０２３６】

【化２７】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（３－ブロモフェニルスルホンアミド）エチル）カルバメート

３－ブロモ－ベンゼンスルホニルクロリド（１．００ｇ、３．９３ｍｏｌ）および（２－アミノ－エチル）－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．２ｇ、１１．７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の混合物に、Et_3N（１．１８ｍｍｏｌ、１１．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／１）によって精製して、表題化合物（１．２ｇ、収率８０％）を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 7.92-7.78 (m, 3H), 7.59-7.55 (m, 1H), 6.78 (br s, 1H), 2.95 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H).

【０２３７】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（Ｎ－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）－スルファモイル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

［２－（３－ブロモ－ベンゼンスルホニルアミノ）－エチル］－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１６３ｍｇ、０．４３ｍｏｌ）、６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］－ジオキサボロラン－２－イル）－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（中間体１、１２０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、およびNa_2CO_3（１３５ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）およびH_2O（０．５ｍＬ）中の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２０ｍｇ）を加えた。反応液をN_2雰囲気下にて７０℃で１０時間撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝５／１）によって精製して、表題化合物（１００ｍｇ、収率３３％）を白色の固体として得た。

【０２３８】

ステップ３：Ｎ－（２－アミノエチル）－３－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド

３－［３－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－エチルスルファモイル）フェニル］－６－フルオロ－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３５０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（５ｍＬ）およびＤＣＭ（５ｍＬ）中の混合物を、室温で１６時間撹拌した。混合物を氷水（２０ｍＬ）中に注ぎ、ｐＨを飽和Na_2CO_3水溶液で８に調整した。混合物をＤＣＭ（４０ｍＬ×３）で抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（水中５～９５％のアセトニトリル）によって精製して、表題化合物（１４ｍｇ、収率６％）を白色の固体として得た。$C_{16}H_{16}FN$

$_3O_2S+H^+[M+H]^+$についてのLC-MS:計算値:334.1;実測値:334.1.
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.58 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95-7.83 (m, 3H), 7.64-7.61
(m, 2H), 7.26 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.04-6.99 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 2.82-2.76 (m, 2H), 2.56-2.51 (m, 2H).

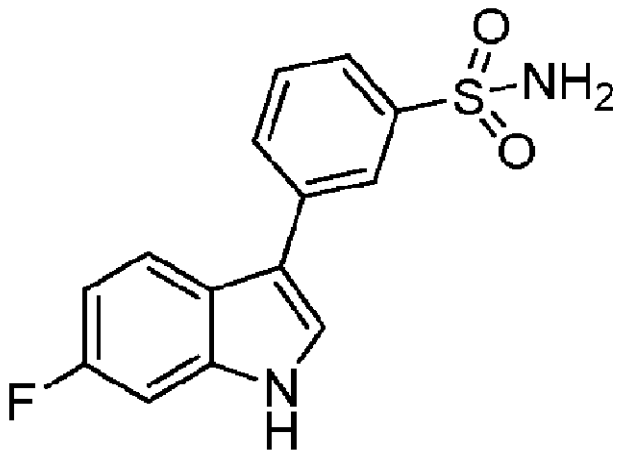
【０２３９】

（実施例１０）

３－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド

【０２４０】

【化２８】



ステップ１：３－ブロモベンゼンスルホンアミド

３－ブロモ－ベンゼンスルホニルクロリド（１．０ｇ、３．９２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）中の０℃の溶液に、NH_3－H_2O（３ｍＬ）を加えた。反応液を０℃で４時間撹拌した。混合物を濾過して、３－ブロモ－ベンゼンスルホンアミド（０．９ｇ、９７％）を白色の固体として得た。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 7.99 (s, 1H), 7.83 (dd J = 8.4, 1.2
Hz, 2H), 7.55(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 2H).

【０２４１】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（３－スルファモイルフェニル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（中間体１、１００ｍｇ、０．２７６ｍｍｏｌ）のジオキサン／H_2O（３／０．３ｍＬ）中の溶液に、３－ブロモ－ベンゼンスルホンアミド（６５ｍｇ、０．２７６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２０ｍｇ、０．０２７６ｍｍｏｌ）、およびNa_2CO_3（８８ｍｇ、０．８２８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2下にてマイクロ波反応器中１００℃で１．５時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ－ＥｔＯＡｃ＝１０／１～６／１）によって精製して、表題化合物（９５ｍｇ、８８％）を黄色の固体として得た。$C_{19}H_{19}FN_2O_4S+H^+[M+H]^+$についてのLC-MS:計算値:391.1;実測値:391.1.

【０２４２】

ステップ３：３－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド

６－フルオロ－３－（３－スルファモイル－フェニル）－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１９０ｍｇ、０．４８７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）中の溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を加えた。混合物を室温で６時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、表題化合物（６０ｍｇ、４２％）を白色の固体と

して得た。$C_{14}H_{11}FN_2O_2S$-H^- [M-H]$^-$についてのLC-MS.計算値:289.1;実測値:289.0.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.57 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.80 (d, J =
2.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.25 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz 1H), 7.00 (td, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H).

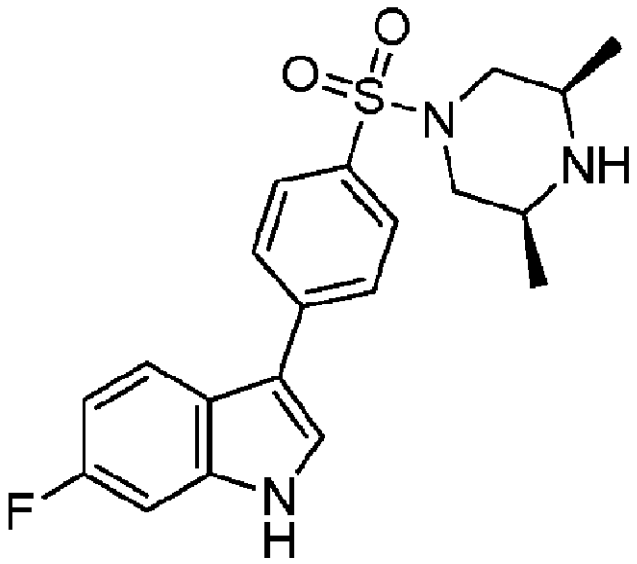
【０２４３】

（実施例１１）

３－（４－（（（ｃｉｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール

【０２４４】

【化２９】



ステップ１：（ｃｉｓ）－１－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）－３，５－ジメチルピペラジン

ｃｉｓ－２，６－ジメチル－ピペラジン（２２８ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中の撹拌した０℃の溶液に、４－ブロモ－ベンゼンスルホニルクロリド（５１１ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）を加えた。ＴＥＡ（２０２ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）を滴下し、混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ～ＥｔＯＡｃ）によって精製して、５６０ｍｇ（８４％）の表題化合物を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.61 (dd, J = 11.2, 1.2 Hz, 2H), 3.02-2.91 (m, 2H), 1.83 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.03 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

【０２４５】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（（（ｃｉｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

１－（４－ブロモ－ベンゼンスルホニル）－３，５－ジメチル－ピペラジン（２００ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（中間体１、２６１ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（２４８ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ）、および$Pd(dppf)Cl_2$（２２ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）のジオキサン／水（１０ｍＬ／２ｍＬ）中の混合物を、N_2下にて１００℃で３時間撹拌した。混合物を冷却し、濃縮し、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）で再溶解した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５／１～３／１）によって精製して、２１６ｍｇ（７４％）の表題化

合物を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 7.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J
= 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 10.8, 2.4 Hz, 2H), 3.05-2.96 (m, 2H), 1.90 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.70 (s, 9H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

【０２４６】

ステップ３：３－（４－（（（ｃｉｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール

ｃｉｓ－３－［４－（３，５－ジメチル－ピペラジン－１－スルホニル）－フェニル］－６－フルオロ－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１００ｍｇ、０．２０５ｍｍｏｌ）のＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ、２Ｍ）中の混合物を、室温で１６時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ×２）およびブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＴＬＣ（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１／２）によって精製して、５２ｍｇ（６６％）の表題化合物を白色の固体として得た。$C_{20}H_{22}FN_3O_2S+H^+[M+H]^+$についてのLC-MS:計算値:388.1;実測値:388.1.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.68 (brs, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.95-7.92 (m, 2H),
7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.87-2.75 (m, 2H), 1.77 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 0.95 (d, J = 6.0, 6H).

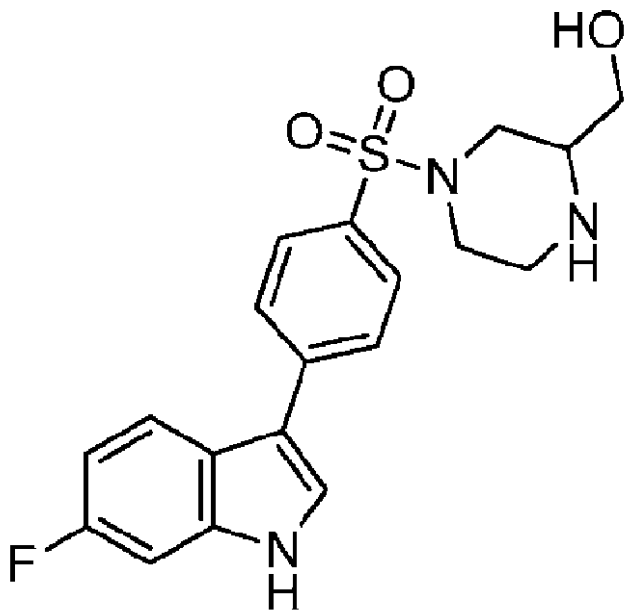
【０２４７】

（実施例１２）

（４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペラジン－２－イル）－メタノール

【０２４８】

【化３０】



ステップ１：１－ｔｅｒｔ－ブチル２－メチル４－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）ピペラジン－１，２－ジカルボキシレート

ピペラジン－１，２－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル２－メチルエステル（９７７ｍｇ、４．０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中の撹拌した０℃の溶液に、４－

ブロモ－ベンゼンスルホニルクロリド（１．０２ｍｇ、４．０ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、ＴＥＡ（４０４ｍｇ、４．０ｍｍｏｌ）を滴下し、混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２０／１～５／１）によって精製して、１．６６ｇ（９０％）の表題化合物を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.89-4.60
(m, 1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 4.04-3.82 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76-3.61 (m, 1H), 3.35-3.11 (m, 1H), 2.51 (dd, J = 11.6, 4.0 Hz, 1H), 2.33 (td, J = 11.6, 4.0 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H).

【０２４９】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）－２－（ヒドロキシメチル）－ピペラジン－１－カルボキシレート

４－（４－ブロモ－ベンゼンスルホニル）－ピペラジン－１，２－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル２－メチルエステル（１．６６ｇ、３．５９ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の撹拌した０℃の溶液に、ＬｉＡｌＨ$_4$（１３７ｍｇ、３．５９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した後、これをＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）で希釈した。有機混合物を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５／１～３／１）によって精製して、９１０ｍｇ（５８％）の表題化合物を白色の固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.28-4.20
(m, 1H), 4.04-3.93 (m, 1H), 3.91-3.71 (m, 3H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.44-2.27 (m, 2H), 1.99 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H).

【０２５０】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－（ヒドロキシメチル）－ピペラジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

４－（４－ブロモ－ベンゼンスルホニル）－２－ヒドロキシメチル－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１２０ｍｇ、０．２７７ｍｍｏｌ）、６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（中間体１、１００ｍｇ、０．２７７ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１１４ｍｇ、０．８３１ｍｍｏｌ）、および$Pd(dppf)Cl_2$（２０ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）のジオキサン／水（１０ｍＬ／２ｍＬ）中の混合物を、N_2下にて９０℃で４時間撹拌した。混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）で希釈した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５／１～３／１）によって精製して、１２０ｍｇ（７４％）の表題化合物を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.81-7.74 (m, 3H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.08 (td, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.95-3.79 (m, 2H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.17 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.49 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 2.41 (td, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 2.02 (brs, 1H), 1.70 (s, 9H), 1.42 (s, 9H).

【０２５１】

ステップ４：（４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－ピペラジン－２－イル）メタノール

３－［４－（４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ヒドロキシメチル－ピペラジン－１－スルホニル）－フェニル］－６－フルオロ－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１２０ｍｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（５ｍＬ）中の撹拌した溶液に、０℃でＴＦＡ（３ｍＬ）を滴下した。混合物を室温で３時間撹拌した後、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）およびＴＥＡ（５ｍＬ）を加えた。混合物を水（２０ｍＬ）および

ブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（添加剤としてのNH_3H_2O）によって精製して、３６ｍｇ（４６％）の表題化合物を白色の固体として得た。$C_{19}H_{20}FN_3O_3S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:390.1;実測値:390.1.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]

11.67 (brs, 1H), 7.99-7.91 (m, 4H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.45 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.27-3.16 (m, 1H), 2.91 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.89 (t, J = 10.8 Hz, 1H).

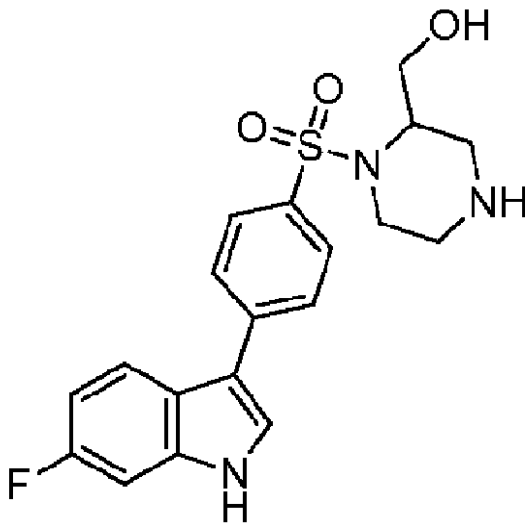
【０２５２】

（実施例１３）

（１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペラジン－２－イル）メタノール

【０２５３】

【化３１】



実施例１２で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、１－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチルピペラジン－１，３－ジカルボキシレートから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{19}H_{20}FN_3O_3S$-H$^-$[M-H]$^-$についてのLC-MS:計算値:388.1;実測値:388.1.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]

11.66 (br s, 1H), 7.95-7.91 (m, 4H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.76 (br s, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.51-3.48 (m, 1H), 3.37-3.29 (m, 2H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.71-2.68 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 2H).

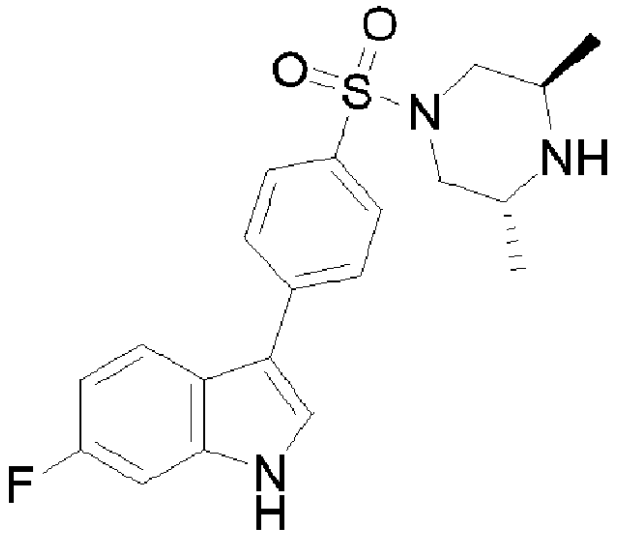
【０２５４】

（実施例１４）

（３Ｒ，５Ｒ）－３－［４－（３，５－ジメチル－ピペラジン－１－スルホニル）－フェニル］－６－フルオロ－１Ｈ－インドール

【０２５５】

【化３２】



実施例１１で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、（２Ｒ，６Ｒ）－２，６－ジメチル－ピペラジンから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{20}H_{22}FN_3O_2S+H^+[M+H]^+$についてのLC-MS:計算値:388.1;実測値:388.3.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.69 (brs, 1H), 8.00-7.91 (m, 4H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 3.14-3.03 (m, 2H), 2.91-2.82 (m, 2H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.01 (brs, 1H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

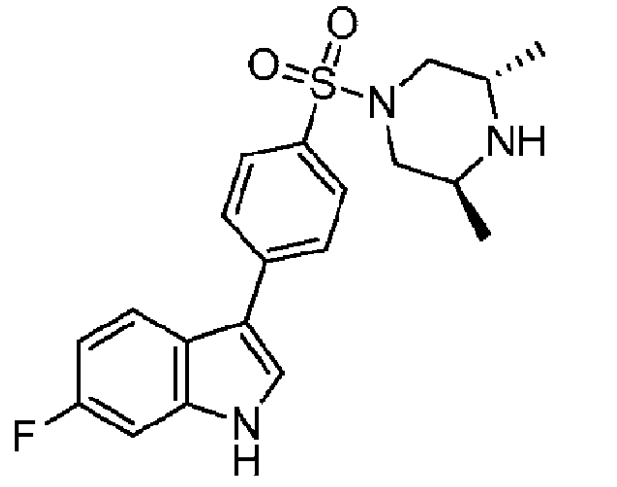
【０２５６】

（実施例１５）

３－（４－（（（３Ｓ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール

【０２５７】

【化３３】



実施例１１で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、（２Ｓ，６Ｓ）－２，６－ジメチル－ピペラジンから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{20}H_{22}FN_3O_2S+H^+[M+H]^+$についてのLC-MS:計算値:388.1;実測値:388.3.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.69 (brs, 1H), 7.96-7.93 (m, 4H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 3.11-3.07 (m,

2H), 2.89-2.86 (m, 2H), 2.48-2.47 (m, 2H), 2.01 (brs, 1H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

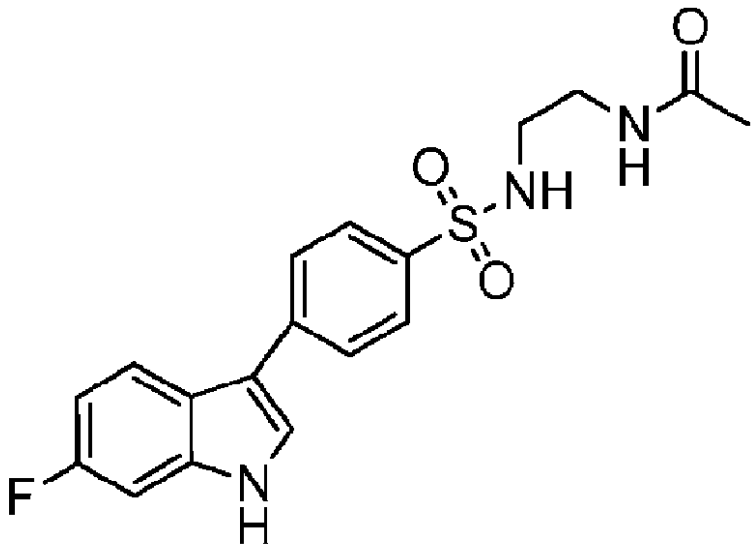
【０２５８】

（実施例１６）

Ｎ－（２－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）－エチル）アセトアミド

【０２５９】

【化３４】



実施例１１で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、Ｎ－（２－アミノエチル）アセトアミドから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{18}H_{18}FN_3O_3S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:376.1;実測値:376.1.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.65 (s, 1H), 7.95-7.87 (m, 5H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H),
7.64 (br s, 1H), 7.26 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 7.00 (td, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 3.09 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.79 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 1.75 (s, 3H).

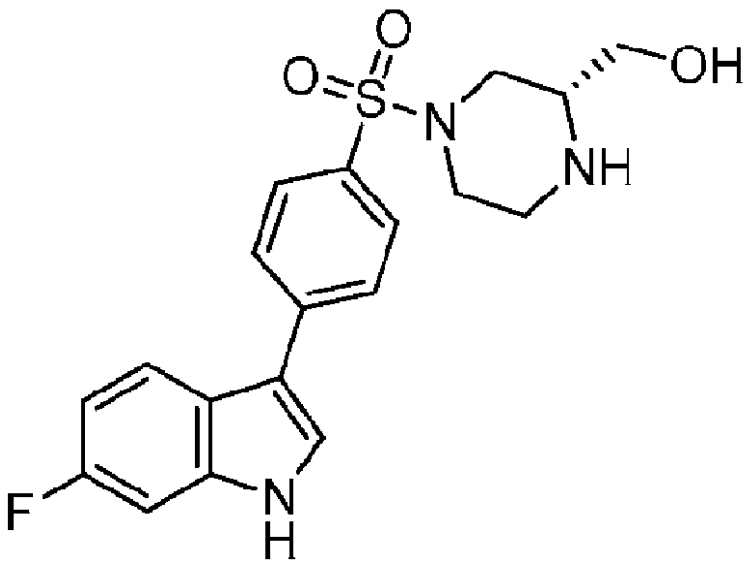
【０２６０】

（実施例１７）

（Ｒ）－（４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペラジン－２－イル）メタノール

【０２６１】

【化３５】



実施例１２で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、（Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル２－メチルピペラジン－１，２－ジカルボキシレートから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{19}H_{20}FN_3O_3S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:390.1;実測値:390.1.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.69 (brs, 1H), 7.99-7.91 (m, 4H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H),
7.26 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.45 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.27-3.16 (m, 1H), 2.91 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.89 (t, J = 10.8 Hz, 1H).

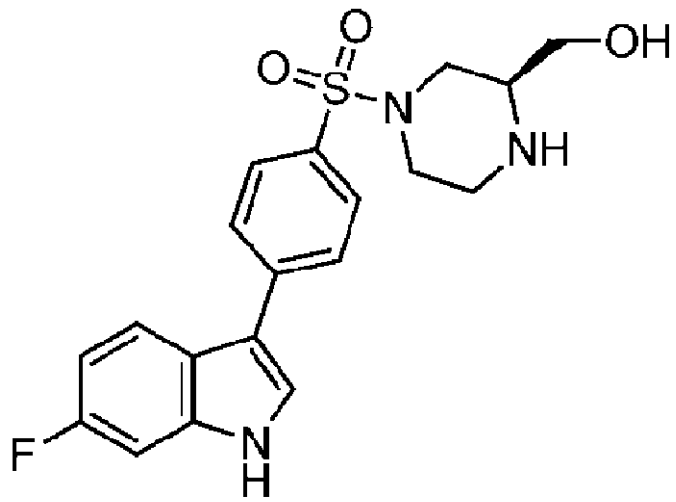
【０２６２】

（実施例１８）

（Ｓ）－（４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペラジン－２－イル）メタノール

【０２６３】

【化３６】



実施例１２で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、（Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチ

ル２－メチルピペラジン－１，２－ジカルボキシレートから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{19}H_{20}FN_3O_3S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:390.1;実測値:390.1.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.69 (brs, 1H), 7.99-7.91 (m, 4H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H),
7.26 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.45 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.27-3.16 (m, 1H), 2.91 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.89 (t, J = 10.8 Hz, 1H).

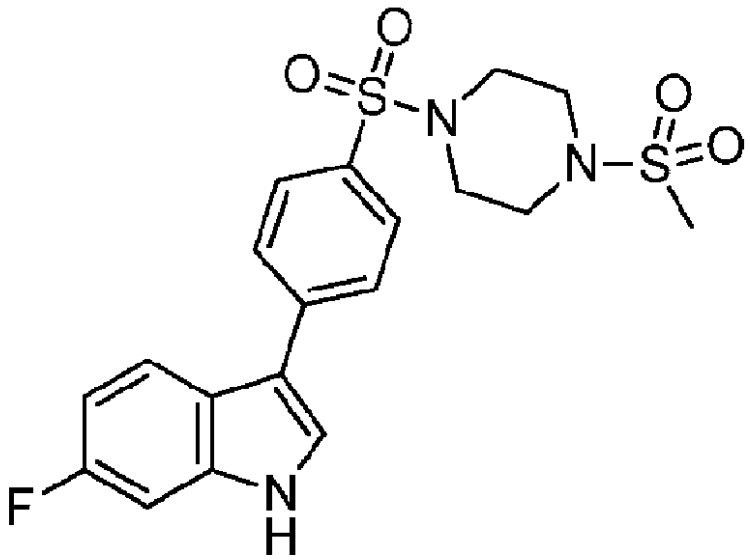
【０２６４】

（実施例１９）

６－フルオロ－３－（４－（（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール

【０２６５】

【化３７】



実施例１１で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、１－メタンスルホニル－ピペラジンから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。

$C_{19}H_{20}FN_3O_4S_2$-H^-[M-H]$^-$についてのLC-MS:計算値:436.1;実測値:436.1.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.72 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 4H), 7.76(m, 2H), 7.24 (dd, J =
10.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 3.23 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.06-3.02 (m, 4H), 2.89 (s, 3H).

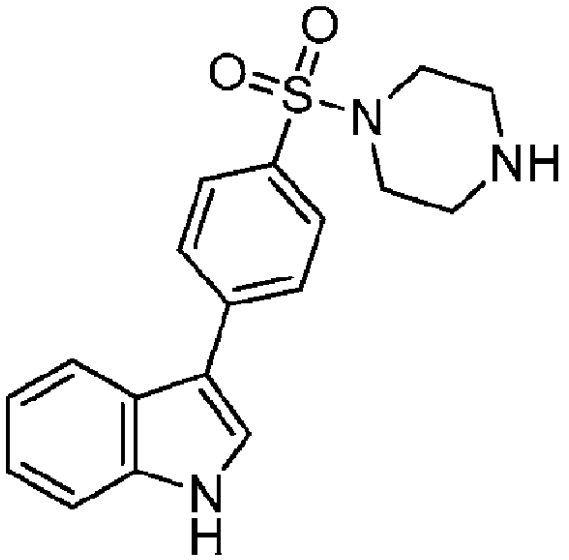
【０２６６】

（実施例２０）

３－（４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール

【０２６７】

【化３８】



実施例１１で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、１Ｈ－インドールおよびピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{18}H_{19}N_3O_2S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:342.1;実測値:341.8. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 11.63 (d, J = 1.8 Hz ,1H), 7.99-7.93 (m, 4H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H). 2.82-2.73 (m, 4H), 2.54-2.46 (m, 4H).

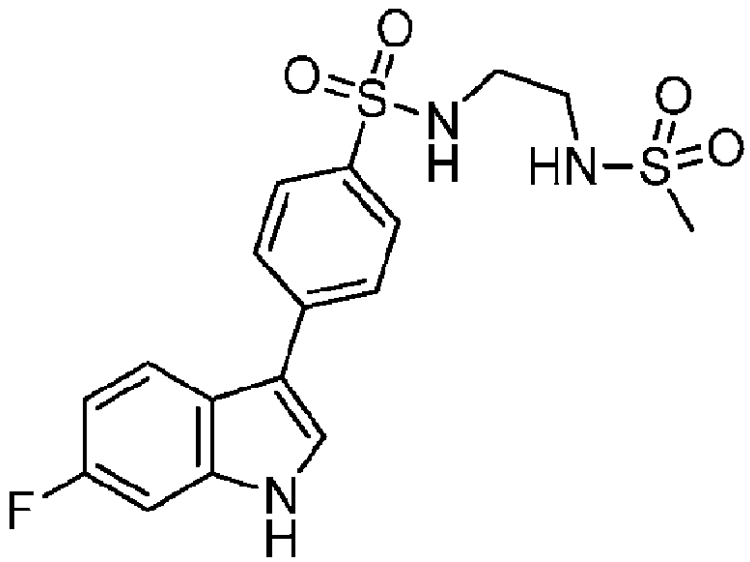
【０２６８】

（実施例２１）

４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（２－（メチルスルホンアミド）－エチル）ベンゼンスルホンアミド

【０２６９】

【化３９】



実施例１１で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、（２－アミノエチル－メチル－スルホニル）アミンから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{17}H_{18}FN_3O_4S_2+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:412.1;実測値:411.8.

^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) δ
[ppm] 11.66 (s, 1H), 7.95-7.90 (m, 4H), 7.80(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26(d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.00(t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.01(t, J = 6.0Hz, 2H), 2.86 (m, 5H).

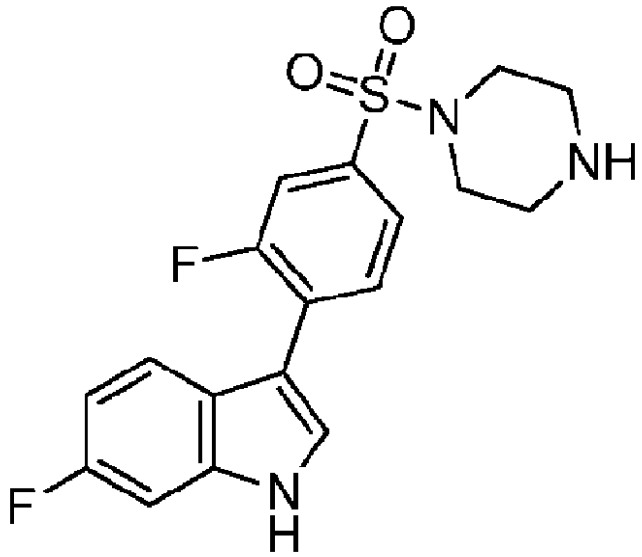
【０２７０】

（実施例２２）

６－フルオロ－３－（２－フルオロ－４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）－フェニル）－１Ｈ－インドール

【０２７１】

【化４０】



実施例４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレートおよび４－ブロモ－３－フルオロベンゼン－１－スルホニルクロリドから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{18}H_{17}F_2N_3O_2S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:378.1;実測値:377.8.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.87 (s, 1H), 8.69 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 8.08 (t, J = 7.8 Hz,1H), 7.86 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.28-3.23 (m, 8H).

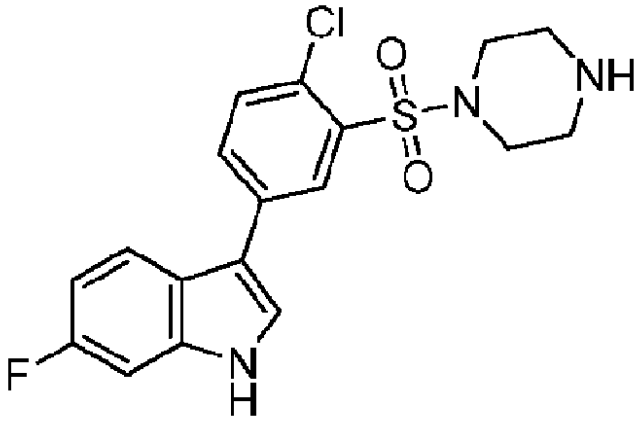
【０２７２】

（実施例２３）

３－（４－クロロ－３－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール

【０２７３】

【化４１】



実施例４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレートおよび５－ブロモ－２－クロロベンゼン－１－スルホニルクロリドから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{18}H_{17}ClFN_3O_2S+H^+[M+H]^+$についてのLC-MS:計算値:394.1;実測値:393.9.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.69 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.4,
2.0 Hz, 1H), 7.91(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79(dd, J = 9.2, 5.6 Hz,, 1H), 7.73(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.75 (t, J = 4.8 Hz, 4H).

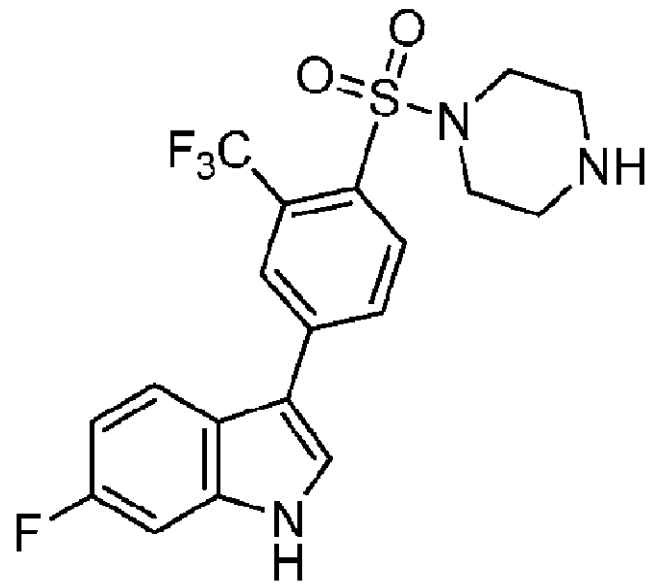
【０２７４】

（実施例２４）

６－フルオロ－３－（４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）－３－（トリフルオロメチル）－フェニル）－１Ｈ－インドール

【０２７５】

【化４２】



実施例４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレートおよび４－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）ベンゼン－１－スルホニルクロリドから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{19}H_{17}F_4N_3O_2S+H^+[M+H]^+$についてのLC-MS:計算値:428.1;実測値:427.9.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.87 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.4

Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.93(dd, J = 9.2, 5.2 Hz,1H), 7.29 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz,1H), 7.06 (td, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 3.06 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.74 (t, J = 4.8 Hz, 4H).

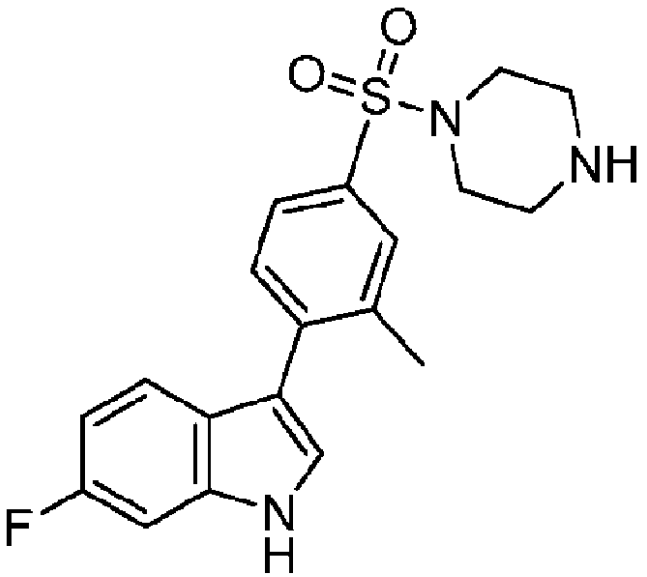
【０２７６】

（実施例２５）

６－フルオロ－３－（２－メチル－４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）－フェニル）－１Ｈ－インドール

【０２７７】

【化４３】



実施例４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレートおよび４－ブロモ－３－メチルベンゼン－１－スルホニルクロリドから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{19}H_{20}FN_3O_2S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:374.1;実測値:373.9.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.58 (s, 1H), 7.67-7.57 (m, 4H), 7.46 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz,
1H), 7.25 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 2.84 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.76 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.43 (s, 3H).

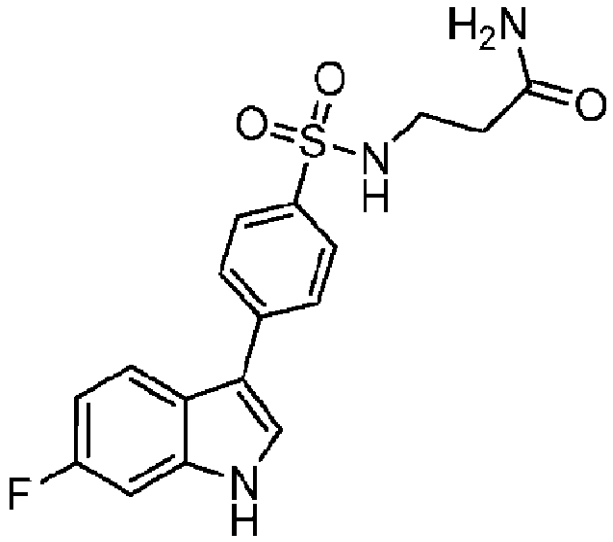
【０２７８】

（実施例２６）

３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）プロパンアミド

【０２７９】

【化４４】



実施例４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、３－アミノ－プロピオンアミドから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{17}H_{16}FN_3O_3S+H^+[M+H]^+$についてのLC-MS:計算値:362.1;実測値:361.8.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.67 (s, 1H), 7.96-7.90 (m, 4H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.59 (t,
J = 5.6 Hz, 1H), 7.36 (br s, 1H), 7.26 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.00 (td, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.86 (br s, 1H), 2.94 (dd, J = 13.2, 7.2 Hz, 2H), 2.25 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

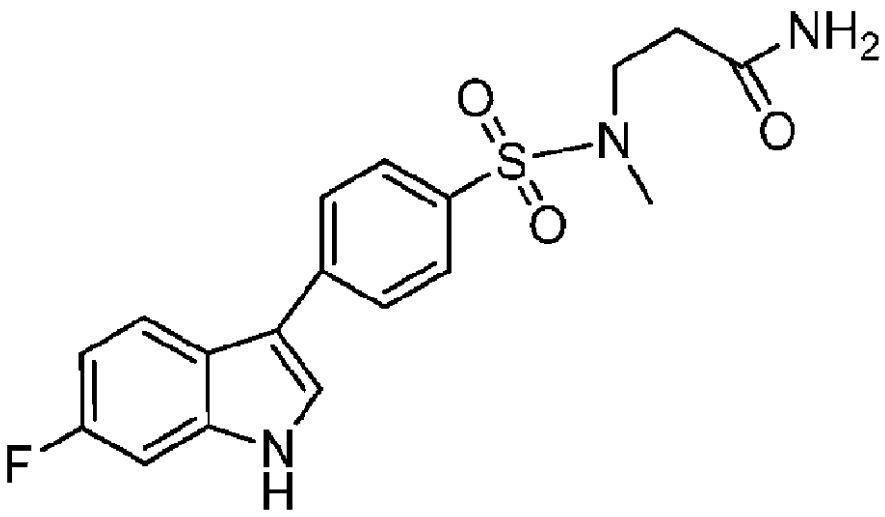
【０２８０】

（実施例２７）

３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－メチルフェニルスルホンアミド）－プロパンアミド

【０２８１】

【化４５】



実施例４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、３－メチルアミノ－プロピオンアミドから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{18}H_{18}FN_3O_3S+H^+[M+H]^+$についてのLC-MS:計算値:376.1;実測値:375.9.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.70 (br s, 1H), 7.96-7.94 (m, 4H), 7.78 (d,

J = 8.0 Hz,
2H), 7.42 (br s, 1H), 7.27 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.92(br s, 1H), 3.18 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.35 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

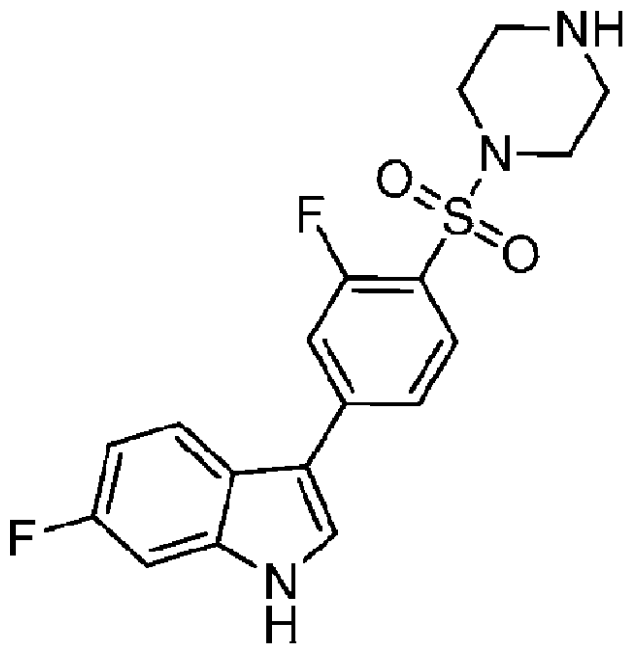
【０２８２】

（実施例２８）

６－フルオロ－３－（３－フルオロ－４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）－フェニル）－１Ｈ－インドール

【０２８３】

【化４６】



実施例４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルおよび４－ブロモ－２－フルオロ－ベンゼン－スルホニルクロリドから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{18}H_{17}F_2N_3O_2S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:378.1;実測値:377.9.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.82 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.05-7.96 (m, 1H), 7.79-7.73 (m,
3H), 7.28 (dd, J =9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 2.74 (d, J = 4.8 Hz, 4H).

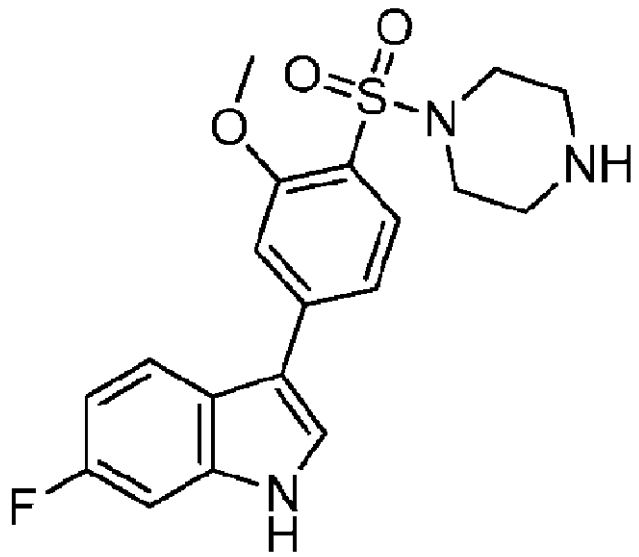
【０２８４】

（実施例２９）

６－フルオロ－３－（３－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）－フェニル）－１Ｈ－インドール

【０２８５】

【化４７】



実施例４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレートおよび４－ブロモ－２－メトキシベンゼン－１－スルホニルクロリドから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{19}H_{20}FN_3O_3S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:390.1;実測値:389.9.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.70 (br s, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.06-3.01 (m, 4H), 2.78-2.74 (m, 4H).

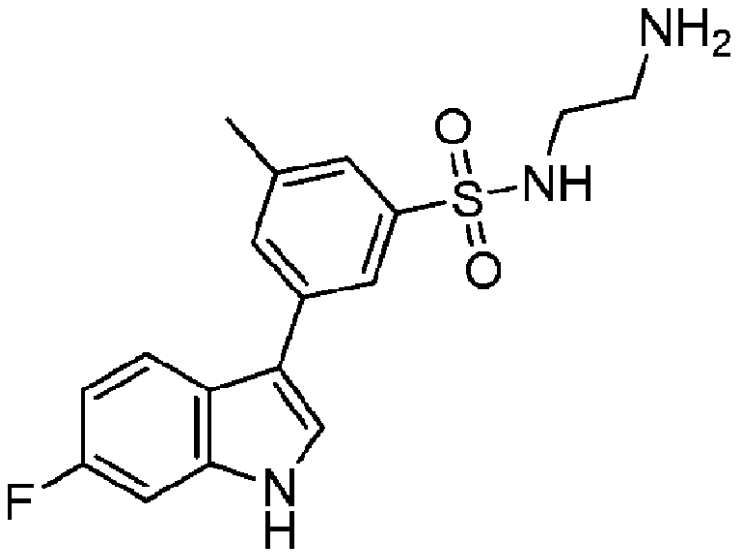
【０２８６】

（実施例３０）

Ｎ－（２－アミノエチル）－３－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－５－メチル－ベンゼンスルホンアミド

【０２８７】

【化４８】



実施例４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、ｔｅｒｔ－ブチル（２－アミノエチル）カルバメートおよび３－ブロモ－５－メチルベンゼン－１－スルホニルクロリドから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{17}H_{18}FN_3O_2S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:348.1;実測値:347.9.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.59 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.46
(s, 1H), 7.25 (dd, J = 10.0, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 2.77 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.46 (s, 3H).

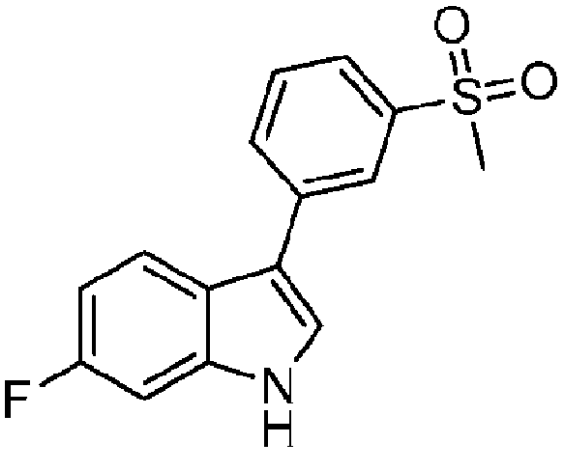
【０２８８】

（実施例３１）

６－フルオロ－３－（３－（メチルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール

【０２８９】

【化４９】



ステップ１：６－フルオロ－３－（３－（メチルスルホニル）フェニル）－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール

１－ベンゼンスルホニル－６－フルオロ－３－ヨード－１Ｈ－インドール（４００ｍｇ、１ｍｍｏｌ）および３－（メチルスルホニル）フェニルボロン酸（２２１ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）のジオキサン／H_2O（１０ｍＬ／１ｍＬ）中の溶液に、N_2雰囲気下にK_3PO_4（６３６ｍｇ、３ｍｍｏｌ）および$Pd(dppf)Cl_2$（４０ｍｇ）を加えた。反応液を８５℃で終夜撹拌した。混合物を真空中にて濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＤＣＭ＝１００／１～１／２）によって精製して、６－フルオロ－３－（３－（メチルスルホニル）－フェニル）－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール（３１８ｍｇ、７４％）を黄色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.41 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (d,
J = 7.2 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.94-7.83 (m,
3H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.64 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.29 (dt, J =
9.2, 2.4 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H).

【０２９０】

ステップ２：６－フルオロ－３－（３－（メチルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール

ＮａＯＨ（７０ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の溶液に、６－フルオロ－３－（３－（メチルスルホニル）フェニル）－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール（１５０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を７５℃で４５分間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＰＥ＝６／１）によって精製して、６－フルオロ－３－（３－（メチルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール（１１２ｍｇ、１００％）を黄色の固体として得た。$C_{15}H_{12}FNO_2S$-H^- [M-H]$^-$についてのLC-MS: 計算値:288.1;実測値:287.9.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.65 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz,
1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (t, J =
8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 6.99 (t, J =

8.8Hz, 1H), 3.29 (s, 3H).

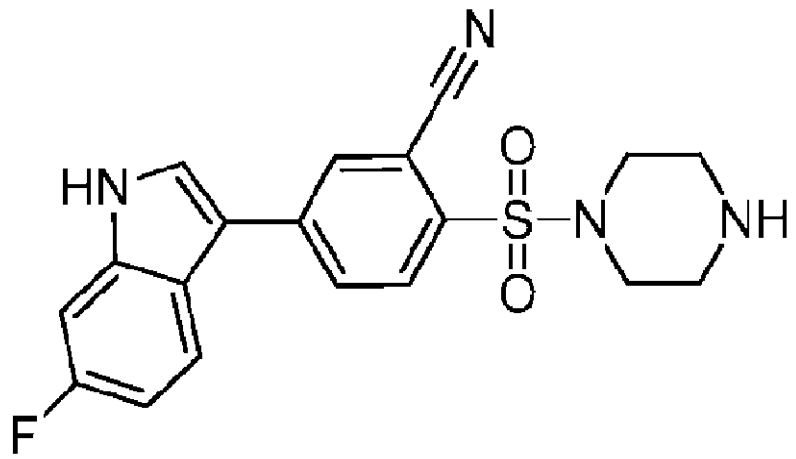
【０２９１】

（実施例３２）

５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペラジン－１－スルホニル）－ベンゾニトリル

【０２９２】

【化５０】



実施例４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレートおよび４－ブロモ－２－シアノベンゼン－１－スルホニルクロリドから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{19}H_{17}FN_4O_2S$+H+[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:385.1;実測値:384.8.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.89 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15
(s, 1H), 8.06-7.92 (m, 2H), 7.29 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.05-2.95 (m, 4H), 2.76-2.73 (m, 4H).

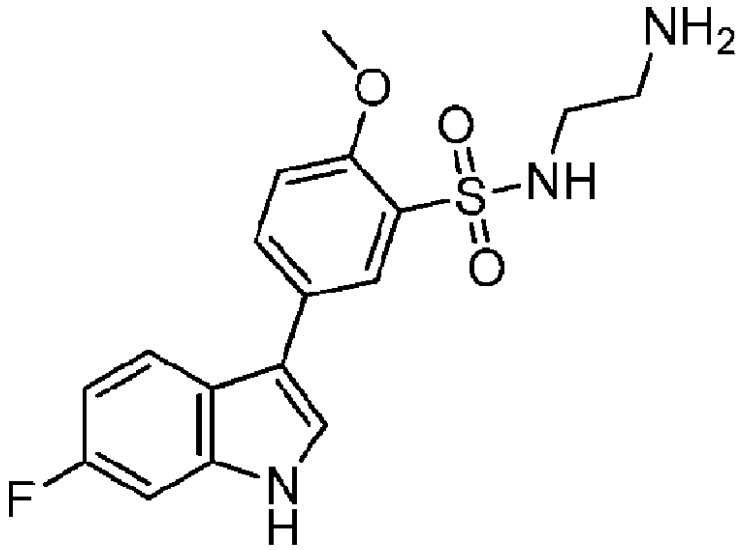
【０２９３】

（実施例３３）

Ｎ－（２－アミノ－エチル）－５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－メチル－ベンゼンスルホンアミド

【０２９４】

【化５１】



実施例４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、ｔｅｒｔ－ブチル（２－アミノエチル）カルバメートおよび５－ブロモ－２－メトキシ－ベンゼンスルホニルクロリドから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{17}H_{18}FN_3O_3S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:364.1;実測値363.9.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.47(s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74
(dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.78 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 6.4 Hz, 2H).

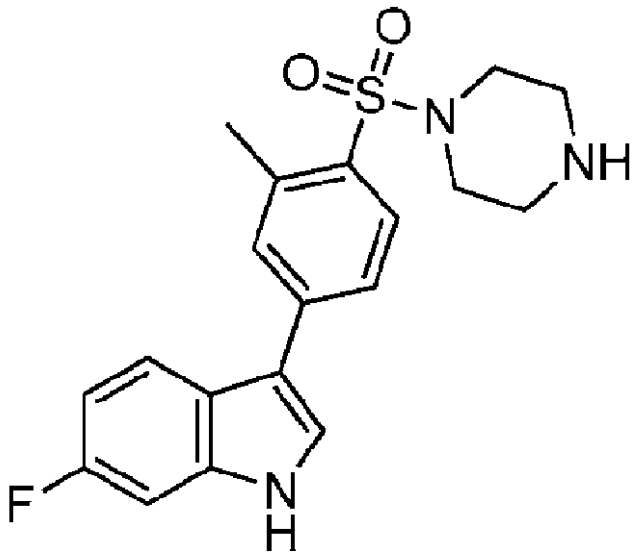
【０２９５】

（実施例３４）

６－フルオロ－３－（３－メチル－４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）－フェニル）－１Ｈ－インドール

【０２９６】

【化５２】



実施例４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレートおよび４－ブロモ－２－メチル－ベンゼンスルホニルクロリドから

出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{19}H_{20}FN_3O_2S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:374.1;実測値:373.9.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.75 (s, 1H), 8.80 (brs, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.85-7.77
(m, 3H), 7.27(d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.27-3.25 (m, 4H), 3.15-3.13 (m, 4H), 2.64 (s, 3H).

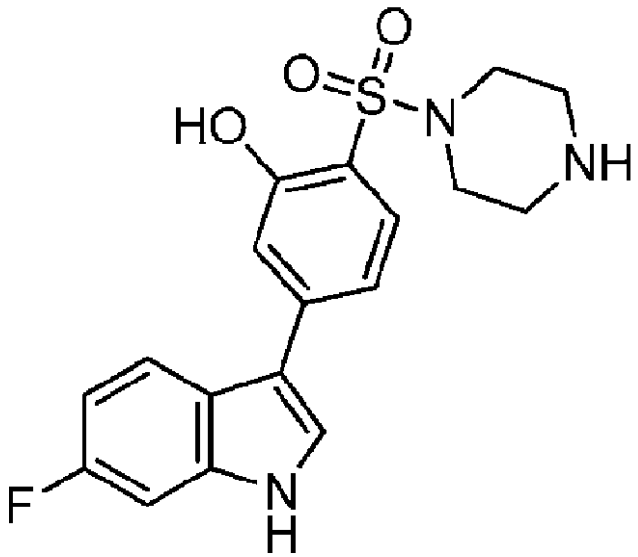
【０２９７】

（実施例３５）

５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェノール

【０２９８】

【化５３】



６－フルオロ－３－（３－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）－フェニル）－１Ｈ－インドール（実施例２９、１００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ中の溶液に、－５０℃で、ＤＣＭ（２ｍＬ）中のＢＢｒ$_3$（９４ｍｇ、０．３７５ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を室温で終夜撹拌した後、これをＮａＨＣＯ$_3$溶液（３０ｍＬ）で失活させた。ｐＨを８～１０に調整した。混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（添加剤としてのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）によって精製して、表題化合物（４０ｍｇ、４３％）を白色の固体として得た。$C_{18}H_{18}FN_3O_3S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:376.1;実測値:375.8.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.63 (br s,1H), 7.89-7.83 (m, 2H),
7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (td, J = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 3.03 (s, 4H), 2.74 (s, 4H).

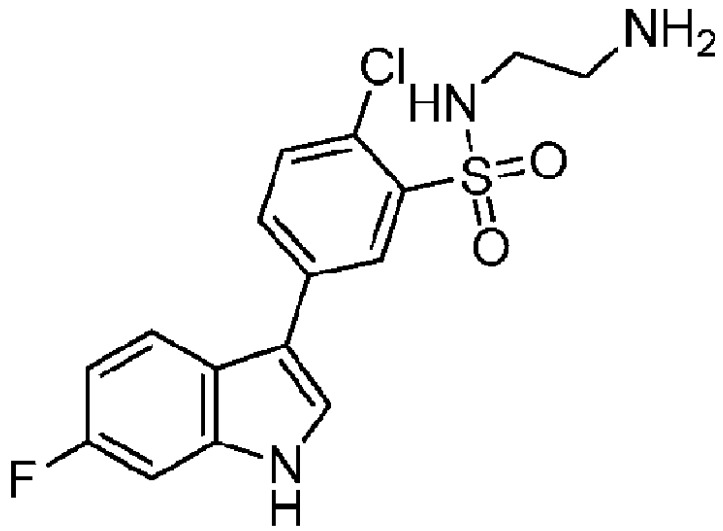
【０２９９】

（実施例３６）

Ｎ－（２－アミノエチル）－２－クロロ－５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゼンスルホンアミド

【０３００】

【化５４】



実施例４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、ｔｅｒｔ－ブチル（２－アミノエチル）カルバメートおよび５－ブロモ－２－クロロ－ベンゼンスルホニルクロリドから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{16}H_{15}ClFN_3O_2S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:368.1;実測値:367.8.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.75 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03-7.97 (m, 3H), 7.95-7.92 (m,
2H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz,1H),7.28 (d, J = 10.0 Hz, 1H) 7.05 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.13 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 6.4 Hz, 2H).

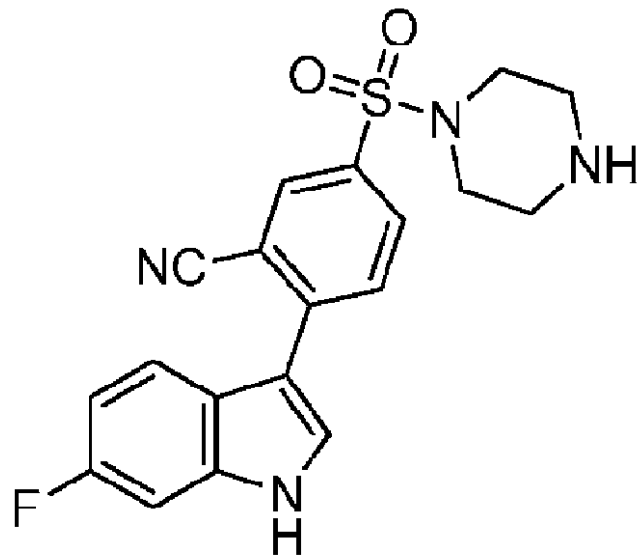
【０３０１】

（実施例３７）

２－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－５－（ピペラジン－１－イルスルホニル）ベンゾニトリル

【０３０２】

【化５５】



ステップ１：４－ブロモ－３－シアノベンゼン－１－スルホニルクロリド

水（１３ｍＬ）を、０℃で、塩化チオニル（２．１ｍＬ、２８．９６ｍｍｏｌ）に１時間かけて滴下し、溶液を１８時間かけて室温に温めた。ＣｕＣｌ（５０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を－５℃で１５分間撹拌した（溶液Ａ）。

５－アミノ－２－ブロモ－ベンゾニトリル（２３４ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）のＨＣｌ（１２Ｍ、１．５３ｍＬ）中の０℃の溶液に、$NaNO_2$（１１８ｍｇ）の水（０．５ｍＬ）中の溶液を５分間かけて滴下した。得られる混合物を－５℃で１０分間撹拌した後、溶液Ａを滴下した。反応液を０℃で２時間撹拌した。混合物を濾過し、水で洗浄した。濾過ケークをＥｔＯＡｃに溶解させ、濃縮して、３７９ｍｇの表題化合物を黄色の油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

【０３０３】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－ブロモ－３－シアノフェニル）スルホニル）ピペラジン－１－カルボキシレート

ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１５０ｍｇ、０．８０５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中の撹拌した０℃の溶液に、４－ブロモ－３－シアノベンゼン－１－スルホニルクロリド（２０４ｍｇ、０．７３１ｍｍｏｌ）を加えた。ＤＩＥＡ（１４１ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）を滴下し、混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を減圧下にて除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１～３／１）によって精製して、２１０ｍｇ（６５％）の表題化合物を黄色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.26 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.39 (t, J = 4.4 Hz,, 4H), 2.95 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 1.35(s, 9H).

【０３０４】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）スルホニル）－２－シアノフェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－ブロモ－３－シアノフェニル）スルホニル）－ピペラジン－１－カルボキシレート（２１０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（中間体１、２６５ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（２０２ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）、および$Pd(dppf)Cl_2$（１８ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４ｍＬ）中の混合物を、マイクロ波反応器中９５℃で２時間加熱した。混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）で希釈した。有機層をブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＴＬＣ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝４／１）によって精製して、１８１ｍｇ（６４％）の表題化合物を黄色の油状物として得た。$C_{29}H_{33}FN_4O_6S$+H^+[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:585.2;実測値:585.1.

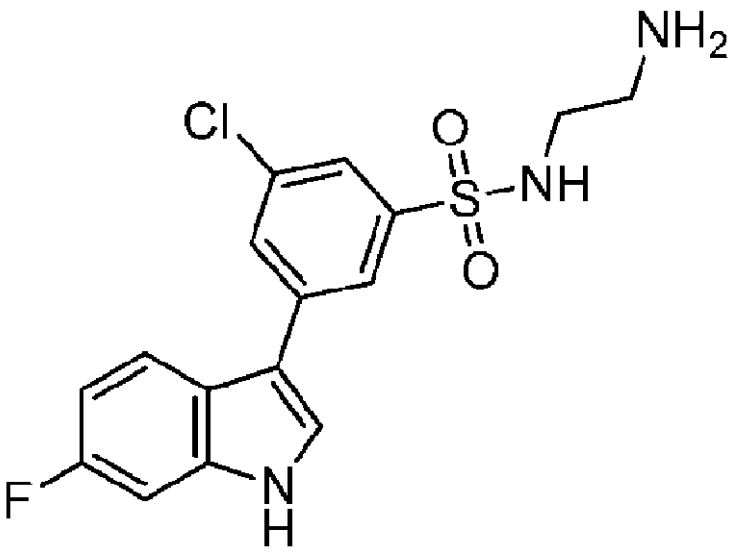
【０３０５】

ステップ４：２－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－５－（ピペラジン－１－イルスルホニル）ベンゾニトリル

ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）－スルホニル）－２－シアノフェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（１８１ｍｇ、０．３１０ｍｍｏｌ）のＨＣｌ／ＭｅＯＨ（２Ｍ、１０ｍＬ）中の混合物を、室温で終夜撹拌した。溶媒を減圧下にて除去した。残渣を$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）で塩基性化し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させ、分取ＨＰＬＣ（添加剤としてのNH_4HCO_3）によって精製して、５．５ｍｇの表題化合物を白色の固体として得た。$C_{19}H_{17}FN_4O_2S$+H^+[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:385.1;実測値:384.8.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ [ppm] 11.93 (brs, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02-7.97 (m, 3H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.04 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.88-2.79 (m, 4H), 2.75-2.70 (m, 4H).

【０３０６】
（実施例３８）
Ｎ－（２－アミノエチル）－３－クロロ－５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゼンスルホンアミド
【０３０７】
【化５６】



ステップ１：３－ブロモ－５－クロロベンゼン－１－スルホニルクロリド
水（１３ｍＬ）を、０℃で、塩化チオニル（２．１ｍＬ、２８．９６ｍｍｏｌ）に１時間かけて滴下し、溶液を１８時間かけて室温に温めた。ＣｕＣｌ（５０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を－５℃で１５分間撹拌した（溶液Ａ）。３－ブロモ－５－クロロ－フェニルアミン（２５０ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）の濃ＨＣｌ（１ｍＬ）中の０℃の混合物に、$NaNO_2$（１２５．６ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）のH_2O（２ｍＬ）中の溶液を加えた。反応混合物を－５℃で２０分間撹拌した後、これを３分間かけて溶液Ａに滴下した。反応液を０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、固体を真空下にて５０℃で乾燥させて、表題生成物（２００ｍｇ、５８％）を黄色の固体として得、これをそれ以上精製せずに次のステップに使用した。
【０３０８】
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（３－ブロモ－５－クロロフェニルスルホンアミド）エチル）カルバメート
（２－アミノ－エチル）－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１２２ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の撹拌した溶液に、室温で３－ブロモ－５－クロロ－ベンゼンスルホニルクロリド（２００ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１３３ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で３時間撹拌した後、これをH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取ＴＬＣ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／３）によって精製して、３００ｍｇ（粗生成物）の表題化合物を淡黄色の油状物として得た。
【０３０９】
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（３－クロロ－５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホン－アミド）エチル）カルバメート
６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（中間体１、３００ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（２－（３－ブロモ－５－クロロフェニルスルホンアミド）エチル）カルバメート（３４４ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１７２ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３０ｍｇ、０

．０４ｍｍｏｌ）のジオキサン／H_2O（１０ｍＬ／２ｍＬ）中の混合物を、N_2下にて９５℃で終夜撹拌した。混合物を冷却した後、これをＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２－（３－ブロモ－５－クロロフェニルスルホンアミド）－エチル）カルバメート（３５０ｍｇ）を淡黄色の油状物として得、これをそれ以上精製せずにそのまま使用した。

【０３１０】

ステップ４：Ｎ－（２－アミノエチル）－３－クロロ－５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド

｛２－［３－クロロ－５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゼンスルホニル－アミノ］－エチル｝－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３５０ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ／ＨＣｌ（５ｍＬ）中の混合物を、室温で終夜撹拌した。溶媒を減圧下にて除去した。残渣を分取ＨＰＬＣ（添加剤としてのNH_4HCO_3）によって精製して、Ｎ－（２－アミノエチル）－３－クロロ－５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゼンスルホンアミド（２３ｍｇ、６％）を黄色の固体として得た。$C_{16}H_{15}ClFN_3O_2S+H^+[M+H]^+$についてのLC-MS:計算値:368.1;実測値:367.9.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.76 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.86 (dd, J = 8.4,
5.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.55 (t, J = 6.4 Hz, 1H).

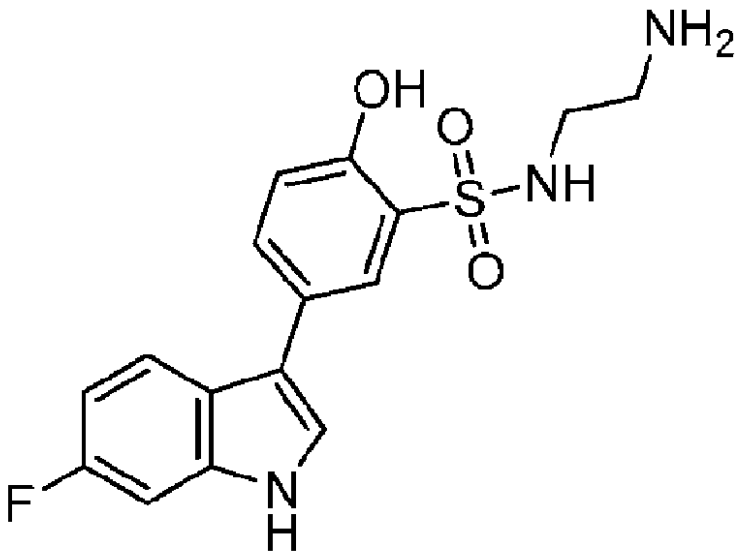
【０３１１】

（実施例３９）

Ｎ－（２－アミノエチル）－５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－ヒドロキシ－ベンゼンスルホンアミド

【０３１２】

【化５７】



Ｎ－（２－アミノ－エチル）－５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－メトキシ－ベンゼンスルホンアミド（実施例３８、５００ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ中の－５０℃の溶液に、ＤＣＭ（２ｍＬ）中のBBr_3（５４０．５ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を室温で終夜撹拌した。得られる混合物をH_2O（５０ｍＬ）および$NaHCO_3$溶液で失活させた。ｐＨを８に調整した。混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（添加剤としてのNH_4HCO_3）によって精製して、５０ｍｇ（１３．２％）の表題化合物を白色の

固体として得た。$C_{16}H_{16}FN_3O_3S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:350.1;実測値349.8.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.31 (br s, 1H), 7.82 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J =
11.6 ,7.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 12.0, 2.4Hz,1H), 7.53 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 13.6, 2.8Hz,1H), 6.98-6.86 (m, 2H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.68-2.63(m, 2H).

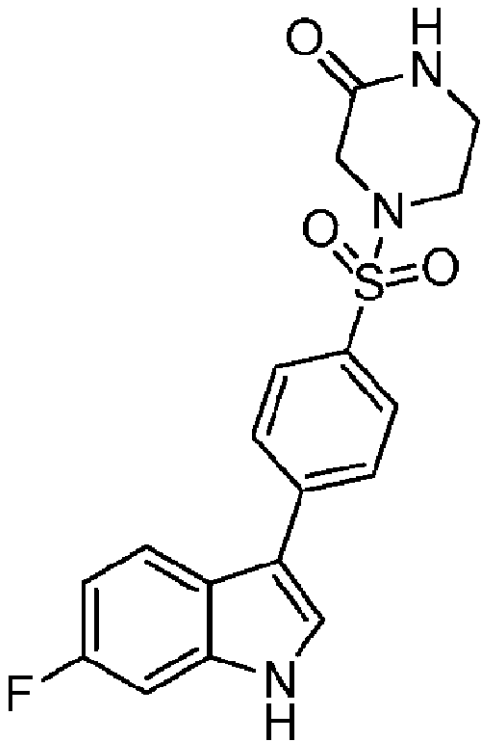
【０３１３】

（実施例４０）

４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペラジン－２－オン

【０３１４】

【化５８】



実施例４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、ピペラジン－２－オンおよび４－ブロモ－ベンゼンスルホニルクロリドから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{18}H_{16}FN_3O_3S-H^-$[M-H]$^-$についてのLC-MS:計算値:372.1;実測値:371.8.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.72 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.96 (m, 4H), 7.82 (d, J = 8.2
Hz, 2H), 7.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.23 (s, 4H).

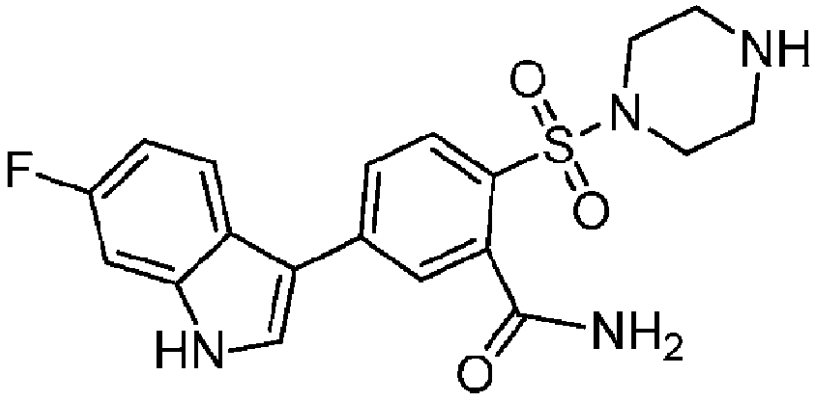
【０３１５】

（実施例４１）

５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ピペラジン－１－イルスルホニル）ベンズアミド

【０３１６】

【化５９】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－ブロモ－２－カルバモイルフェニル）スルホニル）ピペラジン－１－カルボキシレート

４－（４－ブロモ－２－シアノ－ベンゼンスルホニル）－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（実施例３２における中間体２、８００ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の混合物に、０℃でK_2CO_3（３３３ｍｇ、２．４２ｍｍｏｌ）およびH_2O_2（２７４ｍｇ、２．４２ｍｍｏｌ、水中３０％）を加えた。反応液を３０分間撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）中に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、表題化合物（５７０ｍｇ、収率６８％）を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.92 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 3.36-3.34 (m, 4H), 3.06-3.03 (m, 4H).

【０３１７】

ステップ２およびステップ３は、実施例３７に関する手順と同様の手順で実施した。表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{19}H_{19}FN_4O_3S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:403.1;実測値:403.0.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.7 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.87 (s, 1H),
7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 3.01-2.95 (m, 4H), 2.74-2.71 (m, 4H).

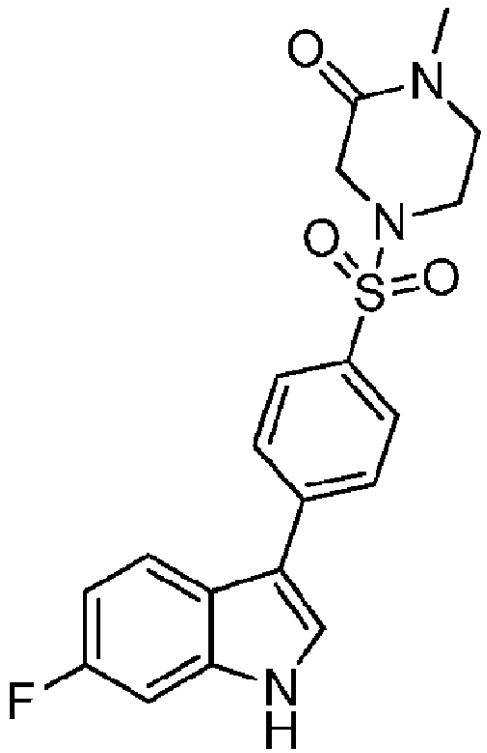
【０３１８】

（実施例４２）

４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－１－メチルピペラジン－２－オン

【０３１９】

【化６０】



実施例４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、１－メチルピペラジン－２－オンおよび４－ブロモ－ベンゼンスルホニルクロリドから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{19}H_{18}FN_3O_3S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:388.1;実測値:388.0.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.73 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.96 -7.92 (m, 1H),
7.82 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.9 Hz, 1H),
3.58 (s, 2H), 3.34-3.28 (m, 4H), 2.77 (s, 3H).

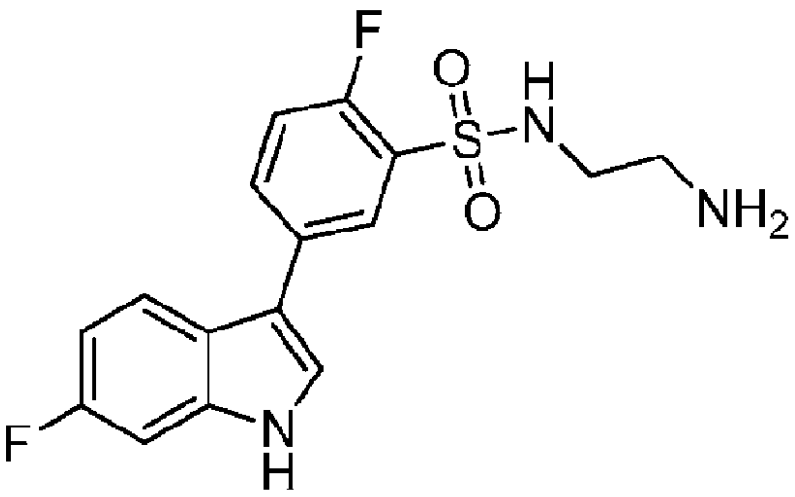
【０３２０】

（実施例４３）

Ｎ－（２－アミノエチル）－２－フルオロ－５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゼンスルホンアミド

【０３２１】

【化６１】



実施例４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、ｔｅｒｔ－ブチル（２－アミノエチル）カルバメートおよび５－ブロモ－２－フルオロ－ベンゼンスルホニルクロリドから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{16}H_{15}F_2N_3O_2S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:352.1;実測値:351.9.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.60 (br s, 1H), 8.00 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H), 7.50 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.48 (brs, 2H), 2.89 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 6.4 Hz, 2H).

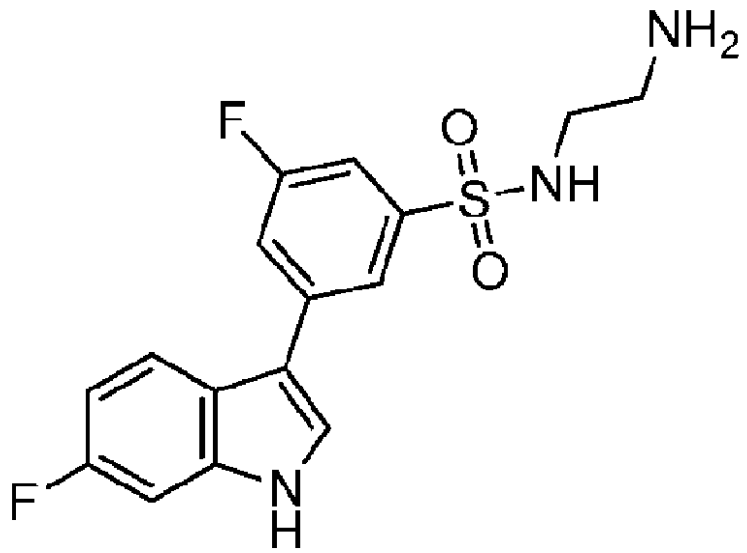
【０３２２】

（実施例４４）

Ｎ－（２－アミノエチル）－３－フルオロ－５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゼンスルホンアミド

【０３２３】

【化６２】



実施例４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、ｔｅｒｔ－ブチル（２－アミノエチル）カルバメートおよび３－ブロモ－５－フルオロベンゼン－１－スルホニルクロリドから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{16}H_{15}F_2N_3O_2S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:352.1;実測値:351.8.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ [ppm] 7.97 (s, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 9.2, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 2.98 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H).

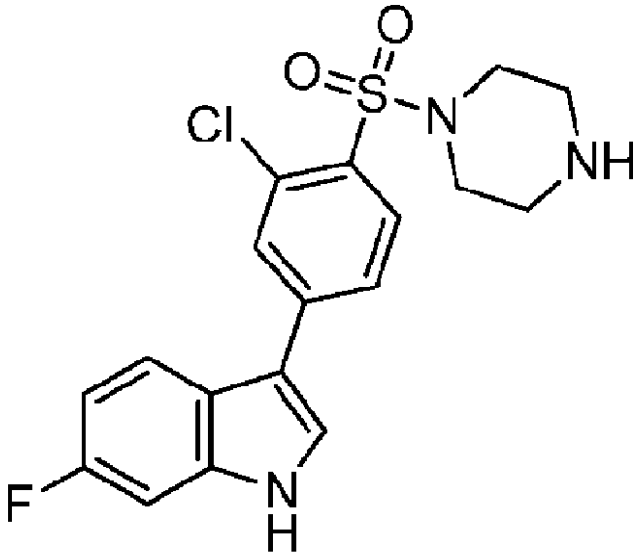
【０３２４】

（実施例４５）

３－（３－クロロ－４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール

【０３２５】

【化６３】



実施例４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレートおよび４－ブロモ－２－クロロベンゼン－１－スルホニルクロリドから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{18}H_{17}ClFN_3O_2S+H^+[M+H]^+$についてのLC-MS:計算値:394.1;実測値:393.8.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.82 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 -7.89 (m, 4H),
7.27 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.75 (t, J = 4.4 Hz, 4H).

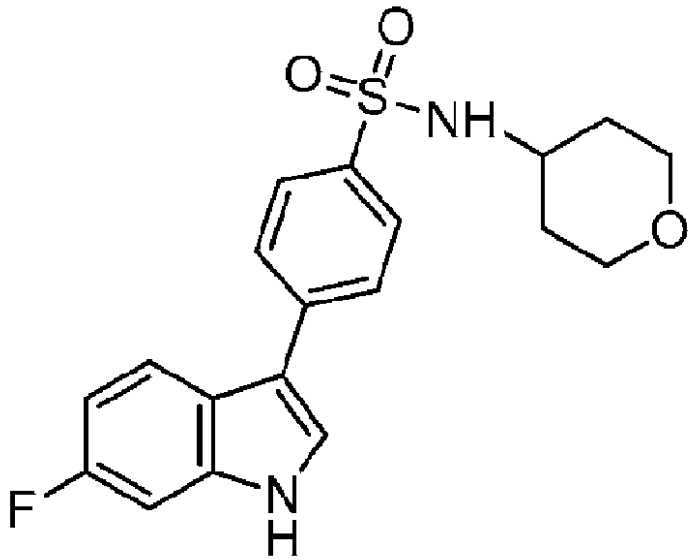
【０３２６】

（実施例４６）

４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－ベンゼンスルホンアミド

【０３２７】

【化６４】



実施例４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－アミンから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{19}H_{19}FN_2O_3S+H^+[M+H]^+$についてのLC-MS:計算値:375.1;実測値:374.9.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.69 (br s, 1H), 7.96-7.93 (m, 4H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz,
2H), 7.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.74-3.71 (m, 2H), 3.26-3.18 (m, 3H), 1.57-1.54 (m, 2H), 1.42-1.33 (m, 2H).

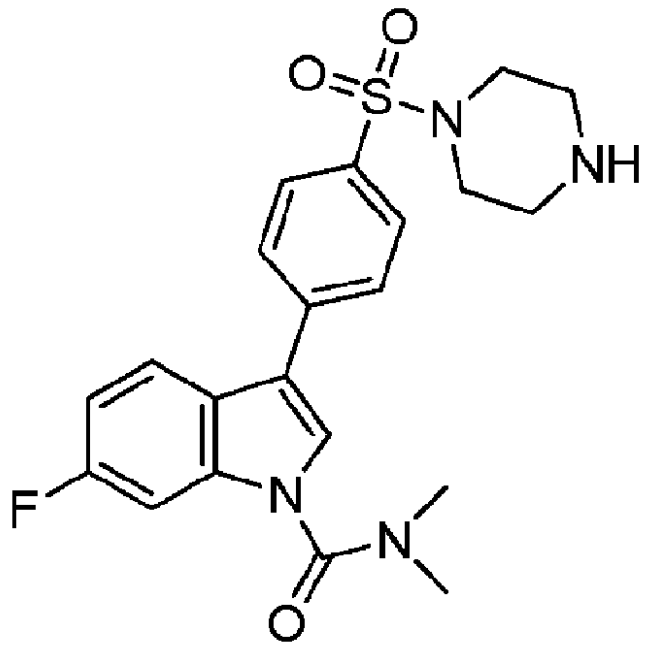
【０３２８】

（実施例４７）

６－フルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキサミド

【０３２９】

【化６５】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－ピペラジン－１－カルボキシレート

６－フルオロ－３－ヨード－１－（フェニルスルホニル）インドール（２．５ｇ、６．２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル４－｛［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］スルホニル｝ピペラジンカルボキシレート（２．８ｇ、６．２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．２３ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、およびK_2CO_3を加えた。混合物をN_2下にて８０℃で終夜撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝１：２）によって精製して、２．８ｇ（７５％）の表題化合物を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 7.95 (d, J = 7.2 Hz,2H), 7.84-7.67
(m, 7H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz,1H), 7.51(t, J = 8.0 Hz,2H), 7.11(t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 4.8Hz, 4H), 3.03 (t, J = 4.0Hz, 4H), 1.40 (s, 9H).

【０３３０】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペラジン－１－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル４－（｛４－［６－フルオロ－１－（フェニルスルホニル）インドール－３－イル］フェニル｝スルホニル）ピペラジンカルボキシレート６－フルオロ－３－ヨードインドール（２．８ｇ、４．６５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ＮａＯＨ（２００ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で１時間撹

拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝１：２）によって精製して、２．１ｇの表題化合物を得た。

【０３３１】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（１－（ジメチルカルバモイル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）－スルホニル）ピペラジン－１－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）－スルホニル）－ピペラジン－１－カルボキシレート（２５０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５．０ｍＬ）中の撹拌した０℃の溶液に、ＮａＨ（４０ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、ジメチルカルバミン酸クロリド（６４．５ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝１：２）によって精製して、２５０ｍｇの表題化合物を得た。$C_{26}H_{31}FN_4O_5S+Na^+$[M+Na]$^+$についてのLC-MS:計算値:553.2;実測値:552.8.

【０３３２】

ステップ４：６－フルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキサミド

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（１－（ジメチルカルバモイル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２５０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）のＥｔ$_2$Ｏ（２５ｍＬ）中の撹拌した溶液に、ＨＣｌ／Ｅｔ$_2$Ｏ（１ｍＬ、２Ｍ）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、５１．８ｍｇの表題化合物を得た。$C_{21}H_{23}FN_4O_3S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:431.1;実測値:430.9.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 8.15 (s, 1H), 8.02-7.94 (m, 3H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H),
7.50(dd, J = 9.6 Hz,1.6Hz, 1H), 7.19(t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.08 (s, 6H), 2.86 (d, J = 4.0Hz, 4H), 2.79 (d, J = 3.6Hz, 4H).

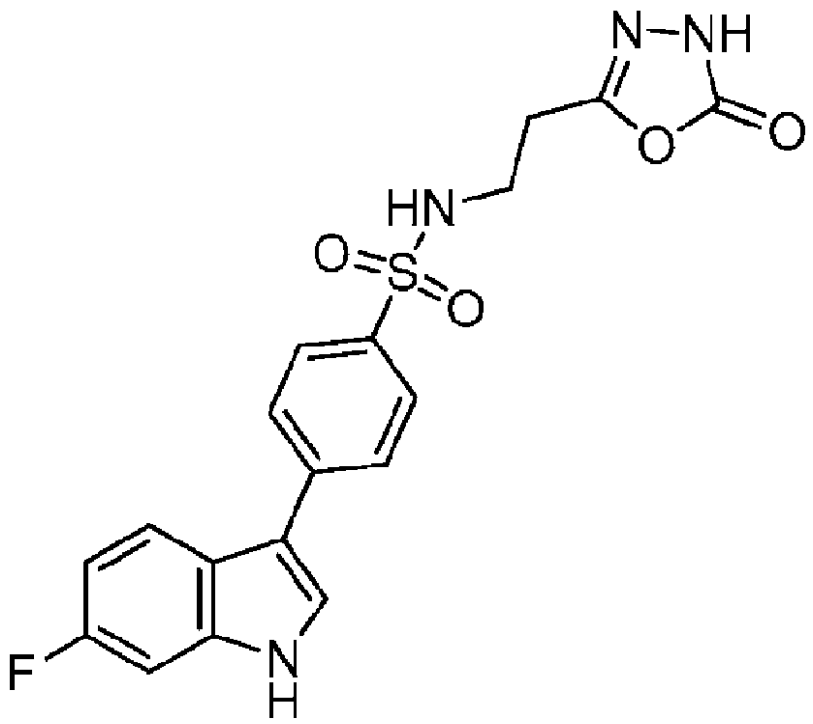
【０３３３】

（実施例４８）

４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（２－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）エチル）ベンゼンスルホンアミド

【０３３４】

【化６６】



ステップ１は、実施例４におけるステップ１に従って実施した。

【０３３５】

ステップ２：４－ブロモ－Ｎ－（３－ヒドラジニル－３－オキソプロピル）ベンゼンスルホンアミド

３－（４－ブロモ－ベンゼンスルホニルアミノ）－プロピオン酸メチルエステル（９００ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（３０ｍＬ）中の溶液に、ヒドラジン水和物（２１０ｍｇ、４．１９ｍｍｏｌ）をN_2下にて室温で加えた。得られる混合物をN_2下にて８７℃で２４時間撹拌した。反応混合物を冷却し、濾過し、ＥｔＯＨ（１０ｍＬ×２）で洗浄して、４－ブロモ－Ｎ－（３－ヒドラジニル－３－オキソプロピル）－ベンゼンスルホンアミド（６０９ｍｇ、６８％）を白色の固体として得た。$C_9H_{12}BrN_3O_3S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:322.0;実測値:322.0.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 9.02 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.80-7.74 (m, 1H),
7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.15 (br s, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.17 (t, J = 7.3 Hz, 2H).

【０３３６】

ステップ３：４－ブロモ－Ｎ－（２－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）エチル）ベンゼン－スルホンアミド

４－ブロモ－Ｎ－（３－ヒドラジニル－３－オキソプロピル）－ベンゼンスルホンアミド（５０９ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）中のN_2下０℃の溶液に、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の炭酸ジトリクロロメチルエステル（３５２ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2下にて４３℃で９時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、濾過し、固体をＤＣＭ（１０ｍＬ×２）で洗浄して、４６０ｍｇ（８４％）の表題化合物を白色の固体として得た。$C_{10}H_{10}BrN_3O_4S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:348.0;実測値:348.0.

【０３３７】

ステップ４および５は、実施例４におけるステップ２およびステップ３について記載したプロトコールに従って実施した。$C_{18}H_{15}FN_4O_4S$-H$^-$[M-H]$^-$についてのLC-MS:計算値:401.1;実測値:401.0.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 7.98-7.86 (m, 4H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (dd, J =
9.9, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 6.08 (br s, 1H), 3.06 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 6.7 Hz, 2H).

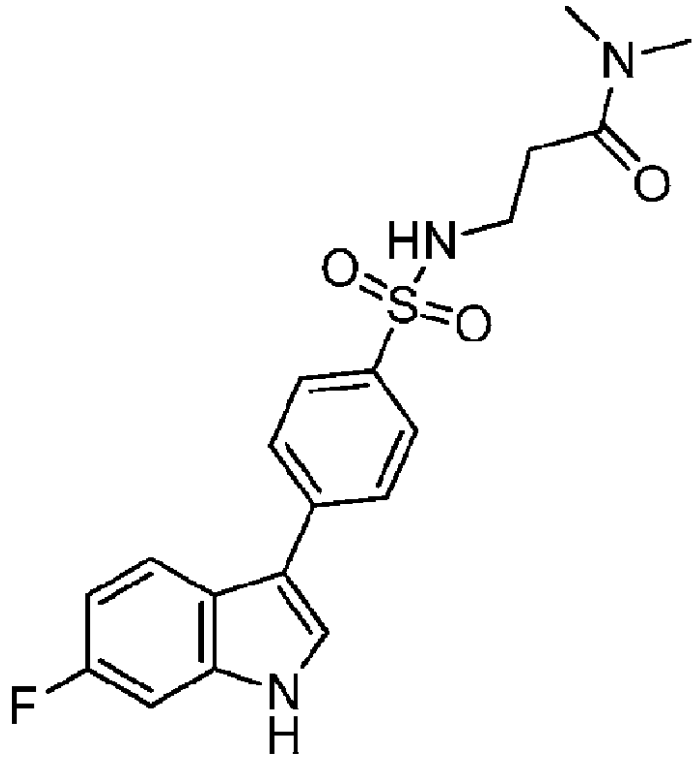
【０３３８】

（実施例４９）

３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド

【０３３９】

【化６７】



実施例４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、３－アミノ－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミドおよび４－ブロモ－ベンゼンスルホニルクロリドから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{19}H_{20}FN_3O_3S$+H^+[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:390.1;実測値:389.9.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ
[ppm] 7.90-7.86 (m, 5H), 7.65 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 9.7, 2.3 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 3.17 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.56 (t, J = 6.8 Hz, 2H).

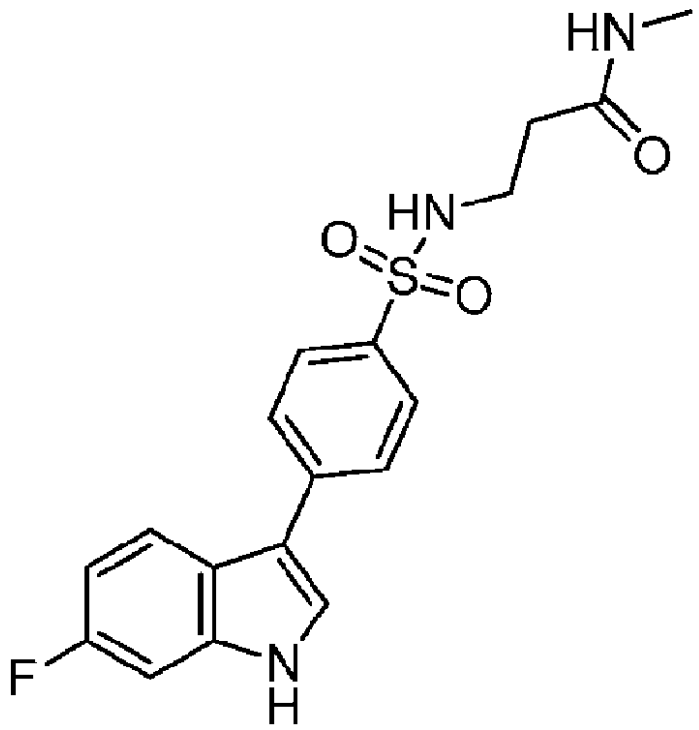
【０３４０】

（実施例５０）

３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）－Ｎ－メチルプロパンアミド

【０３４１】

【化６８】



実施例４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、３－アミノ－Ｎ－メチルプロパンアミドから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{18}H_{18}FN_3O_3S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:376.1;実測値:376.3.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.66 (s, 1H), 7.97-7.89 (m, 4H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 3H),
7.60 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 9.8, 2.3 Hz, 1H), 7.00 (td, J = 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.96 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.53 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.25 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

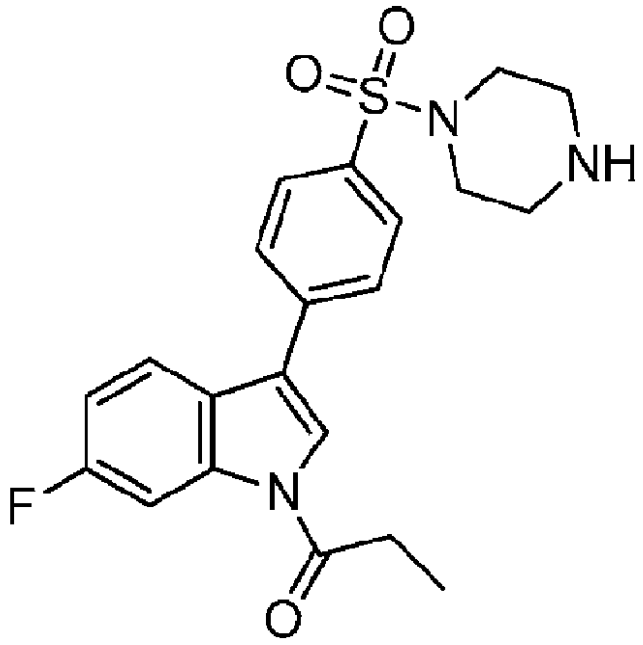
【０３４２】

（実施例５１）

１－（６－フルオロ－３－（４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール－１－イル）－プロパン－１－オン

【０３４３】

【化６９】



実施例４７で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、塩化プロピオニルから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。

$C_{21}H_{22}FN_3O_3S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:416.1;実測値:415.8.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 8.32 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 7.86(d, J = 8.4 Hz, 2H),
7.77(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.13 (t, J =2.4 Hz, 1H), 3.07-2.95 (m, 10H), 1.39 (t, J = 7.2Hz, 3H).

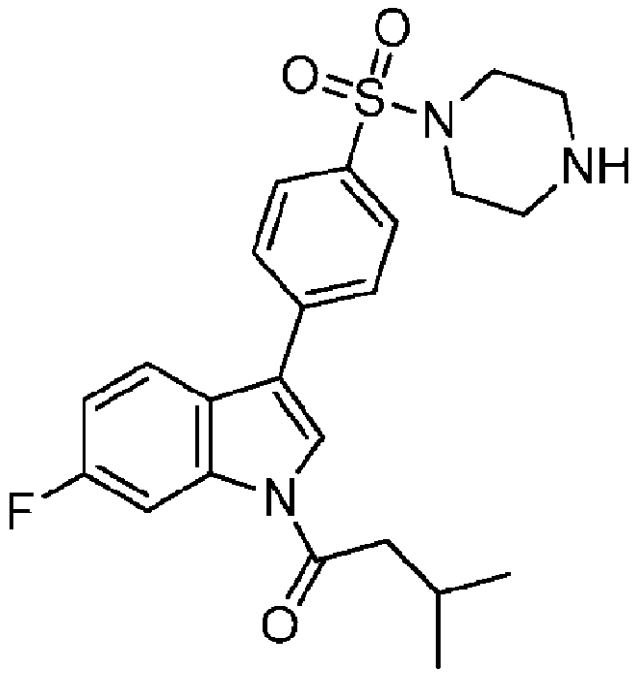
【０３４４】

（実施例５２）

１－（６－フルオロ－３－（４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール－１－イル）－３－メチルブタン－１－オン

【０３４５】

【化７０】



実施例４７で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、３－メチルブタノイルクロリドから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。

$C_{23}H_{26}FN_3O_3S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:444.2;実測値:443.9.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 8.34 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H),
7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72-7. 69 (m, 1H), 7.61 (s,
1H), 7.13 (td, J = 8.4Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.06 (t, J = 4.0 Hz, 4H), 2.97 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.85 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.42-2.39 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.8Hz, 6H).

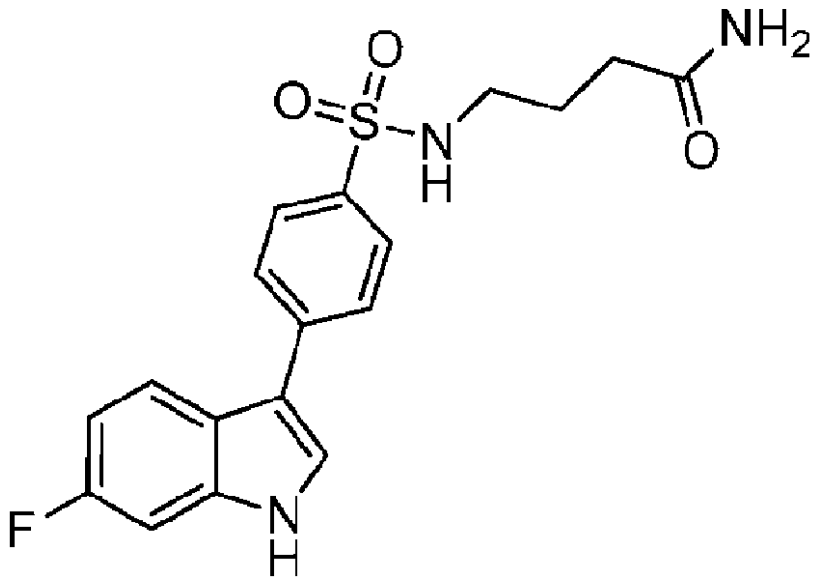
【０３４６】

（実施例５３）

４－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）ブタンアミド

【０３４７】

【化７１】



実施例４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、４－（４－ブロモフェニルスルホンアミド）ブタンアミドから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{18}H_{18}FN_3O_3S+H^+[M+H]^+$についてのLC-MS:計算値:376.1;実測値:376.0.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.65 (s, 1H), 7.95-7.89 (m, 4H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H),
7.58 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.73 (s, 1H),
2.75 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.06 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.61 (t, J = 7.2 Hz, 2H),

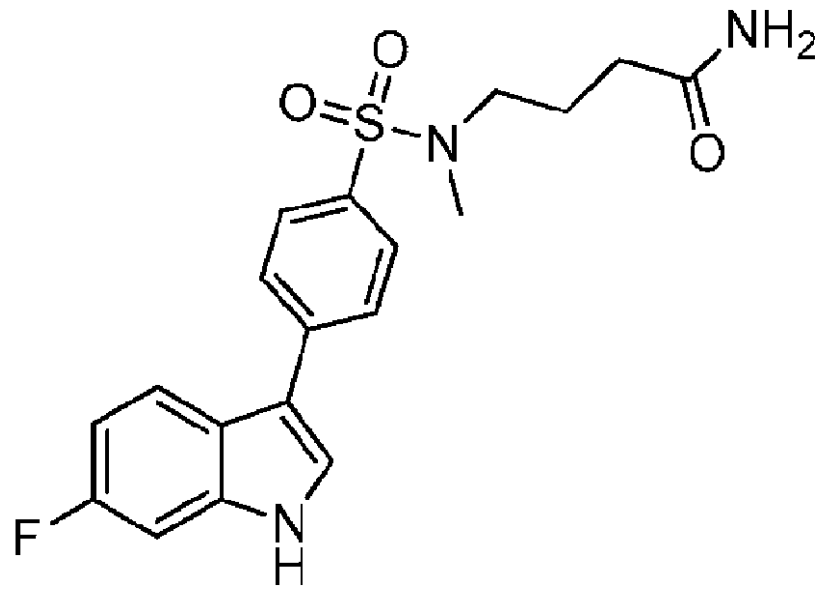
【０３４８】

（実施例５４）

４－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－メチルフェニルスルホンアミド）－ブタンアミド

【０３４９】

【化７２】



実施例４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、４－（４－ブロモ－Ｎ－メチルフェニルスルホンアミド）ブタンアミドから出発して、表題化合物が白色の固体として得

られた。$C_{19}H_{20}FN_3O_3S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:390.1;実測値:390.1.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.68 (s, 1H), 7.94-7.92 (m, 4H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H),
7.30-7.25 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 2.96 (t, J = 6.8 Hz, 2H),
2.68 (s, 3H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.74-1.69 (m, 2H).

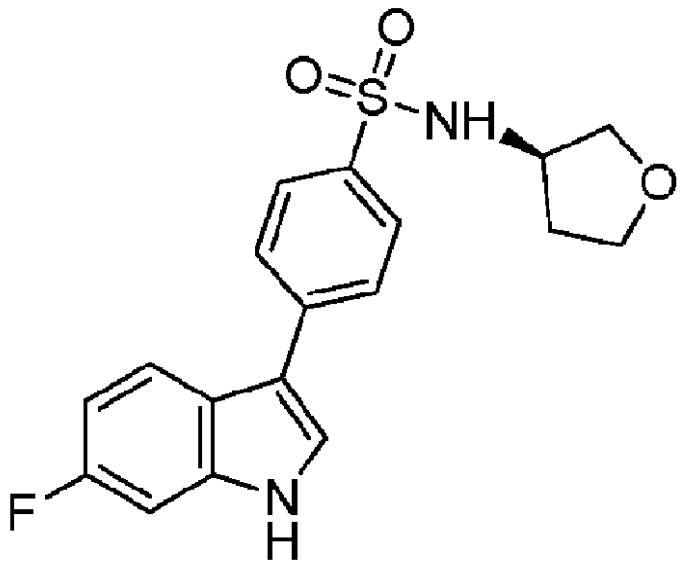
【０３５０】

（実施例５５）

（Ｒ）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（テトラヒドロフラン－３－イル）－ベンゼンスルホンアミド

【０３５１】

【化７３】



実施例４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－アミンから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{18}H_{17}FN_2O_3S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:361.1;実測値:360.8.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.69 (brs, 1H), 7.96-7.89 (m, 5H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H),
7.26 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 3.73-3.57 (m, 4H), 3.43-3.34 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.67-1.64 (m, 1H).

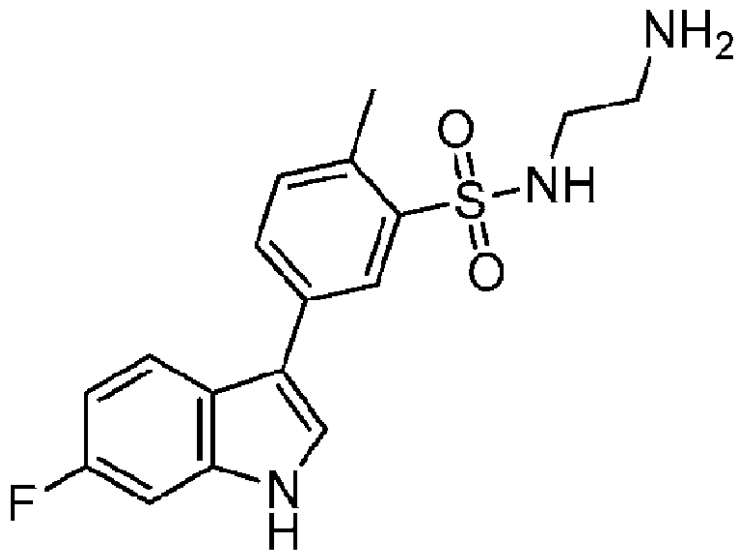
【０３５２】

（実施例５６）

Ｎ－（２－アミノエチル）－５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－メチルベンゼンスルホンアミド

【０３５３】

【化７４】



実施例４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、ｔｅｒｔ－ブチル（２－アミノエチル）カルバメートおよび５－ブロモ－２－メチルベンゼン－１－スルホニルクロリドから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{17}H_{18}FN_3O_3S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:348.1.;実測値:347.9.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ [ppm] 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.54 (s, 1H),
7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 9.6, 1.6 Hz, 1H), 2.98 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.0 Hz, 2H).

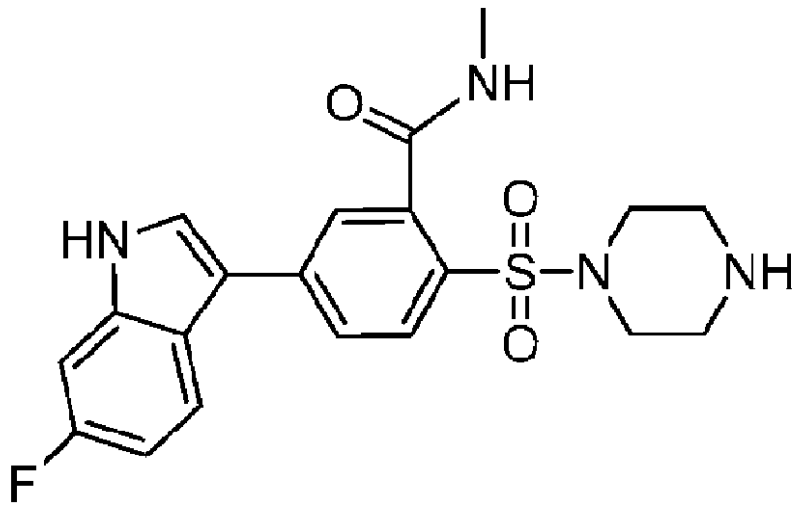
【０３５４】

（実施例５７）

５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－メチル－２－（ピペラジン－１－イルスルホニル）－ベンズアミド

【０３５５】

【化７５】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－ブロモ－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－カルバモイル）フェニル）スルホニル）－ピペラジン－１－カルボキシレート

４－（４－ブロモ－２－カルバモイル－ベンゼンスルホニル）－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（実施例４１における中間体１、１．６０ｇ、３．５７

ｍｍｏｌ）、（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ（９３３ｍｇ、４２８ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（４３５ｍｇ、３．５７ｍｍｏｌ）、およびＴＥＡ（２ｍＬ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）中の混合物を、６０℃で終夜撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＤＣＭで希釈した。混合物をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）によって精製して、１．０５ｇ（５４％）の表題化合物を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 10.91 (s, 1H), 7.89-7.81 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.42-3.35 (m, 4H), 3.14-3.05 (m, 4H), 1.35-1.20 (m, 18 H).

【０３５６】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－ブロモ－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）カルバモイル）－フェニル）スルホニル）ピペラジン－１－カルボキシレート

４－（４－ブロモ－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノカルボニル－ベンゼンスルホニル）－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２５０ｍｇ、０．４５６ｍｍｏｌ）、ＣＨ$_3$Ｉ（７８ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、およびＮａＨ（２７ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ、油中６０％）の無水ＴＨＦ（５ｍＬ）中の混合物を、室温で終夜撹拌した。反応混合物をＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液で失活させ、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×４）で抽出した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これを分取ＴＬＣによってさらに精製して、１３０ｍｇ（５１％）の表題化合物を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 7.86-7.81 (m, 2H), 7.70 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 3.38-3.34 (m, 4H), 3.17 (s, 3H), 3.01-2.95 (m, 4H), 1.36 (s, 9H), 1.01 (s, 9H).

【０３５７】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）カルバモイル）－４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

４－［４－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－メチル－アミノカルボニル）－ベンゼンスルホニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１３０ｍｇ、０．２３１ｍｍｏｌ）、６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（中間体１、１００ｍｇ、０．２７７ｍｍｏｌ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（９５．０ｍｇ、０．６９３ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$の１，４－ジオキサン／Ｈ$_2$Ｏの溶液（１０ｍＬ／１ｍＬ）中の混合物を、Ｎ$_2$雰囲気下にて８０℃で終夜撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これを分取ＴＬＣによって精製して、１００ｍｇ（６１％）の表題化合物を白色の固体として得た。

【０３５８】

ステップ４：５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－メチル－２－（ピペラジン－１－イルスルホニル）ベンズアミド

３－［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－メチル－アミノカルボニル）－４－（４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－ピペラジン－１－スルホニル）－フェニル］－６－フルオロ－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１００ｍｇ、０．１３９ｍｍｏｌ）のＨＣｌ／ＣＨ$_3$ＯＨの溶液（１０ｍＬ）中の混合物を、室温で５時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、粗生成物を得、これを分取ＨＰＬＣによって精製して、１０．３ｍｇの（１７％）表題化合物を白色の固体として得た。$C_{20}H_{21}FN_4O_3S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:417.1;実測値:416.8.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.73 (br s, 1H), 8.27 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.6 Hz 1H), 7.99-7.85 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (s,1H), 7.29-7.23 (m,

1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.03-2.95 (m, 4H), 2.78-2.70 (m, 7H).

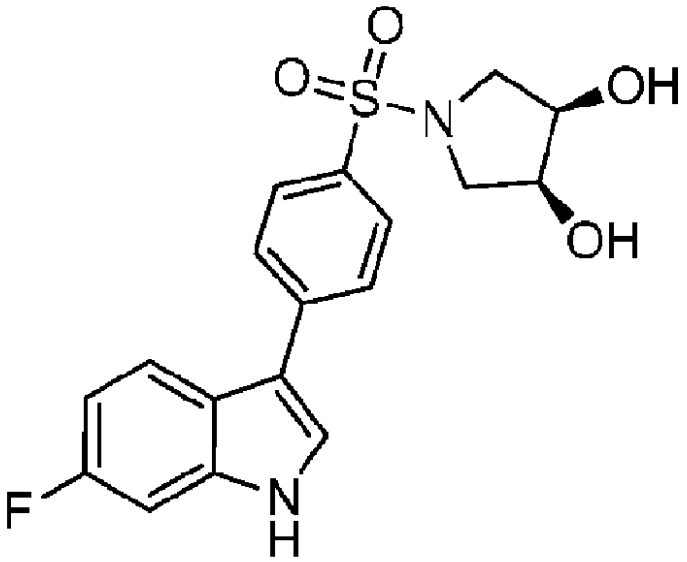
【０３５９】

（実施例５８）

（ｃｉｓ）－１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－ピロリジン－３，４－ジオール

【０３６０】

【化７６】



ステップ１：１－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール

４－ブロモ－ベンゼンスルホニルクロリド（５．００ｇ、２２．６ｍｍｏｌ）のピリジン（３０ｍＬ）中の室温の溶液に、２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（１．２０、１７．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を終夜撹拌した。混合物を水（２００ｍＬ）中に注ぎ、ＤＣＭ（１００ｍＬ×３）で抽出した。有機層をＨＣｌ（２Ｍ、２００ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、３．６ｇ（５５％）の表題化合物を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.73 (s, 2H), 4.04 (s, 4H).

【０３６１】

ステップ２：（ｃｉｓ）－１－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）ピロリジン－３，４－ジオール

１－（４－ブロモ－ベンゼンスルホニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（３．６０ｇ、５．５２ｍｍｏｌ）、４－メチル－モルホリン４－オキシド（３．６４ｇ、６．６２ｍｍｏｌ）、およびK_2OsO_4（７８０ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／H_2O／ｔ－ブタノール（３６ｍＬ／３６ｍＬ／４ｍＬ）中の混合物を、室温で７２時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をＤＣＭ（３００ｍＬ）に溶解させ、ブライン（５０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、粗化合物を得、これをＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１５／１、５０ｍＬ）から摩砕して、１．９ｇ（４７％）の表題化合物を灰色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5..01-4.92 (m, 2H), 3.89-3.80 (m, 2H), 3.28-3.32 (m, 2H), 3.01-2.90 (m, 2H).

【０３６２】

ステップ３：（ｃｉｓ）－１－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）－３，４－ビス（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）－メトキシ）ピロリジン

（ｃｉｓ）－１－（４－ブロモ－ベンゼンスルホニル）－ピロリジン－３，４－ジオール（３００ｍｇ、０．９３１ｍｍｏｌ）、ＳＥＭ－Ｃｌ（４６６ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（０．６８７ｍＬ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の混合物を、室温で３時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１５／１）によって精製して、３８０ｍｇ（７０％）の表題化合物を白色の固体として得た。

【０３６３】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（（ｃｉｓ）－３，４－ビス（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メトキシ）－ピロリジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

１－（４－ブロモ－ベンゼンスルホニル）－３，４－ビス－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ピロリジン（３８０ｍｇ、０．６５２ｍｍｏｌ）、６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２８２ｍｇ、０．７８３ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（２６９ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５０ｍｇ）の１，４－ジオキサン／H_2O（１０ｍＬ／１ｍＬ）中の混合物を、N_2雰囲気下にて８０℃で終夜撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）によって精製して、３３０ｍｇ（６９％）の表題化合物を無色の油状物として得た。

【０３６４】

ステップ５：（ｃｉｓ）－１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－ピロリジン－３，４－ジオール

（ｃｉｓ）－３－｛４－［３，４－ビス－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－ピロリジン－１－スルホニル］－フェニル｝－６－フルオロ－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３３０ｍｇ、０．４４７ｍｍｏｌ）のＨＣｌ（１０ｍＬ、CH_3OH中）中の混合物を、室温で終夜撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、１２．１ｍｇ（７％）の表題化合物を白色の固体として得た。$C_{18}H_{17}FN_2O_4S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:377.1;実測値:376.8.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.69 (s, 1H), 7.97-7.90 (m, 4H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H),
7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 4.4 Hz, 2H),
3.87 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.07-3.00 (m, 2H).

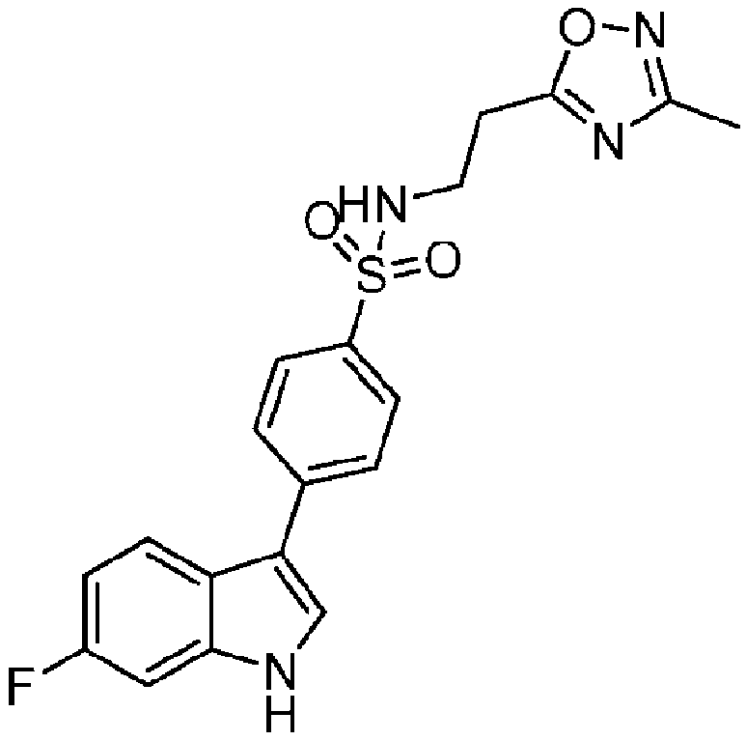
【０３６５】

（実施例５９）

４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（２－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－エチル）ベンゼンスルホンアミド

【０３６６】

【化７７】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４－（Ｎ－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）－スルファモイル）フェニル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（中間体１、３００ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）、３－（４－ブロモ－ベンゼンスルホニルアミノ）－プロピオン酸メチルエステル（２６８ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）、およびK_2CO_3（１７２ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）のジオキサン（３０ｍＬ）／水（５ｍＬ）中の窒素下の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３１ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2下にて１００℃で２時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）およびNH_4Clの水溶液（６０ｍＬ）で希釈した。水層をＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／１～０／１）によって精製して、３１９ｍｇ（８０％）の表題化合物を黄色の油状物として得た。$C_{23}H_{25}FN_2O_6S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:477.1;実測値:477.4

【０３６７】

ステップ２：メチル３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）プロパノエート

６－フルオロ－３－［４－（２－メトキシカルボニル－エチルスルファモイル）－フェニル］－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１９６ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中の溶液に、ＴＦＡ（６ｍＬ）を加えた。得られる混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を$NaHCO_3$水溶液（９０ｍＬ）中に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、２２０ｍｇ（８７％）の表題化合物を赤色の油状物として得た。

【０３６８】

ステップ３：（Ｅ）－Ｎ’－ヒドロキシアセトイミドアミド

ヒドロキシルアミン塩酸塩（２．００ｇ、２８．７８ｍｍｏｌ）の水（５ｍＬ）中の混合物に、水（５ｍｌ）およびＭｅＣＮ（３０ｍＬ）中のＮａＯＨ（１．１５ｇ、２８．７

８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で２４時間撹拌し、次いで濃縮した。残渣をＥｔＯＨ（８０ｍＬ）中に懸濁させ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、表題化合物（１．３７ｇ、６４．３％）を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8.69 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 1.62 (s, 3H).

【０３６９】

ステップ４：４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（２－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）－エチル）ベンゼンスルホンアミド

Ｎ－ヒドロキシ－アセトアミジン（４７．６ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）中のN_2下の混合物に、ＮａＨ（２４．５ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、ＴＨＦ（５ｍＬ）中の３－［４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゼンスルホニルアミノ］－プロピオン酸メチルエステル（２２０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2下にて１２時間還流させた後、これを飽和NH_4Cl水溶液で失活させ、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、表題化合物（３５ｍｇ、１５％）を黄色の固体として得た。$C_{19}H_{17}FN_4O_3S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:401.1;実測値:400.8.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.67 (s, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 4H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.20 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H).

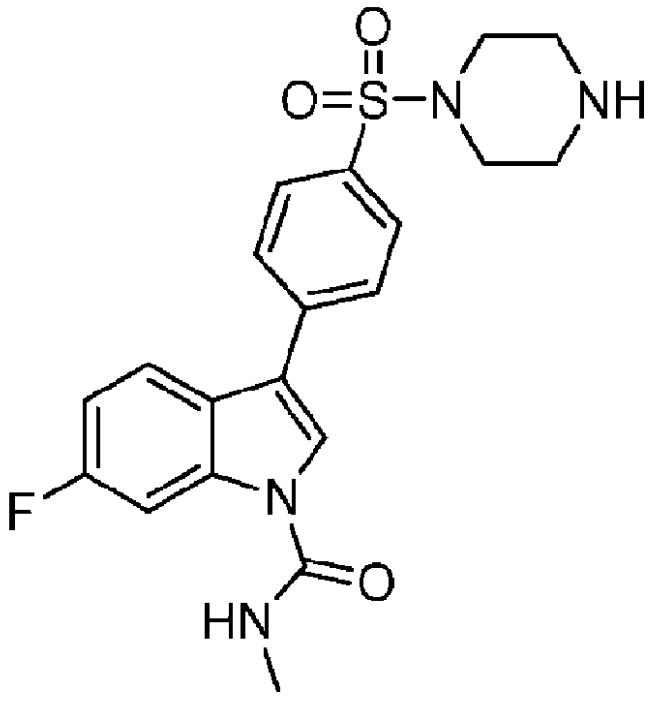
【０３７０】

（実施例６０）

６－フルオロ－Ｎ－メチル－３－（４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキサミド

【０３７１】

【化７８】



表題化合物は、実施例４７で概略を述べたとおりの一般法に従って調製した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 8.00 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H),

7.74-7.70 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.08 (td, J =8.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.11(d, J = 4.8Hz, 3H), 3.04-3.03 (m, 4H), 2.95 (t, J = 4.4Hz, 4H). $C_{20}H_{21}FN_4O_3S+H^+[M+H]^+$についてのLC-MS: 計算値: 417.1; 実測値: 417.0

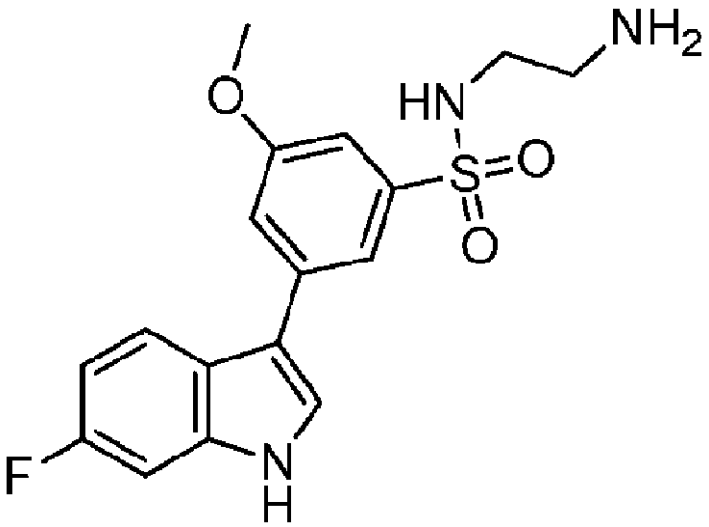
【０３７２】

（実施例６１）

Ｎ－（２－アミノエチル）－３－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－５－メトキシベンゼン－スルホンアミド

【０３７３】

【化７９】



実施例３７で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、ｔｅｒｔ－ブチル（２－アミノエチル）カルバメートおよび３－ブロモ－５－メトキシ－フェニルアミンから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{17}H_{18}FN_3O_3S+H^+[M+H]^+$についてのLC-MS:計算値:364.1;実測値:363.9.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.62 (s, 1H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.42 (s, 1H),
7.25 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.78 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 6.4 Hz, 2H).

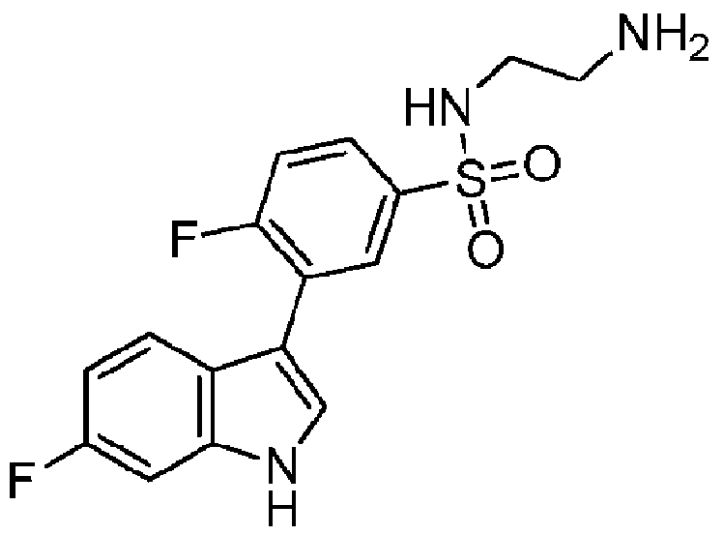
【０３７４】

（実施例６２）

Ｎ－（２－アミノエチル）－４－フルオロ－３－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼン－スルホンアミド

【０３７５】

【化８０】



実施例３７で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、ｔｅｒｔ－ブチル（２－アミノエチル）カルバメートおよび３－ブロモ－４－フルオロベンゼン－１－スルホニルクロリドから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{16}H_{15}F_2N_3O_2S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:352.1;実測値:351.8.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ
[ppm] 8.21 (dd, J = 6.5, 2.0 Hz, 1H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.62 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 6.94 (td, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 3.01 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 6.0 Hz, 2H).

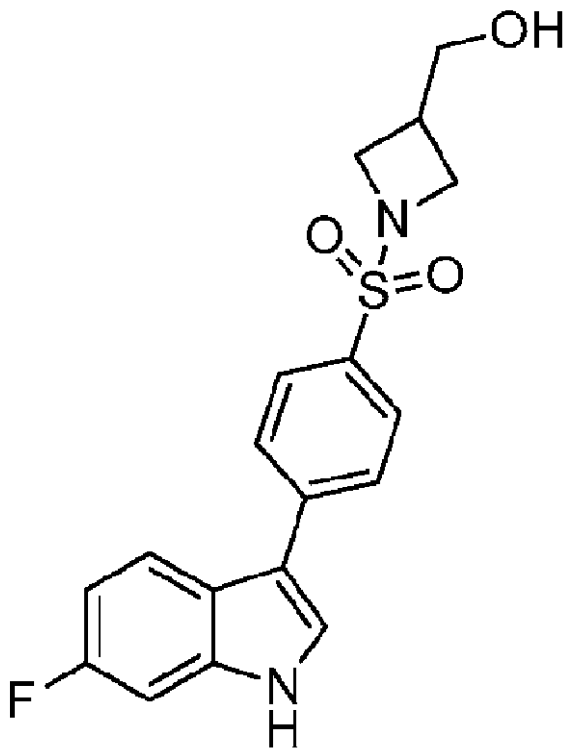
【０３７６】

（実施例６３）

（１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－アゼチジン－３－イル）メタノール

【０３７７】

【化８１】



ステップ１：メチルアゼチジン－３－カルボキシレート

アゼチジン－３－カルボン酸（１．００ｇ、９．８９ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ中の０℃の溶液に、塩化チオニル（１．４４ｍｌ、１９．７８ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温に温め、次いで２時間還流させた。反応混合物を濃縮して、表題化合物（１．１４ｇ、１００％）を黄色の油状物として得、これをそれ以上精製せずに次のステップに使用した。

【０３７８】

ステップ２：メチル１－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）アゼチジン－３－カルボキシレート

４－ブロモ－ベンゼンスルホニルクロリド（２．５２ｇ、９．８９ｍｍｏｌ）、アゼチジン－３－カルボン酸メチルエステル（１．１４ｇ、９．８９ｍｍｏｌ）、およびＴＥＡ（２．７５ｍＬ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中の混合物を、室温で２時間撹拌した。次いで、混合物をＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）で希釈した。有機層をNH_4Cl（６０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝６：１～３：１）によって精製して、表題化合物（２．７１ｇ、８２％）を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.80-3.73 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.42-3.32 (m, 1H).

【０３７９】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４－（（３－（メトキシカルボニル）アゼチジン－１－イル）スルホニル）－フェニル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

化合物１－（４－ブロモ－ベンゼンスルホニル）－アゼチジン－３－カルボン酸メチルエステル（３６９ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）、６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］－ジオキサボロラン－２－イル）－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（中間体１、４００ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４０．６１ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、およびK_2CO_3（２３０ｍｇ

、１．６７ｍｍｏｌ）のジオキサン／H_2O（３０ｍＬ／５ｍＬ）中の混合物を、N_2雰囲気下にて１００℃で２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝６／１～３／１）によって精製して、表題化合物（３２２ｍｇ、５９％）を黄色の油状物として得た。$C_{24}H_{25}FN_2O_6S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:489.1;実測値:489.0

【０３８０】

ステップ４：メチル１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）アゼチジン－３－カルボキシレート

６－フルオロ－３－［４－（３－メトキシカルボニル－アゼチジン－１－スルホニル）－フェニル］－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３２２ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中の溶液に、ＴＦＡ（６ｍＬ）を加えた。得られる混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$水溶液（９０ｍＬ）中に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、２５６ｍｇ（１００％）の表題化合物を黄色の油状物として得た。$C_{19}H_{17}FN_2O_4S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:389.1;実測値:389.0.

【０３８１】

ステップ５：（１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－アゼチジン－３－イル）メタノール

$LiAlH_4$（２９．６ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の０℃の混合物に、N_2下にて１－［４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゼンスルホニル］－アゼチジン－３－カルボン酸メチルエステル（２５６．０ｍｇ、０．６５ｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2下にて室温で２時間撹拌した。反応混合物を水（２ｍＬ）で失活させ、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）で希釈した。混合物を乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製して、表題化合物（１６．０ｍｇ、６．８％）を白色の固体として得た。$C_{18}H_{17}FN_2O_3S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:361.1;実測値:360.8.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8.04 - 7.95 (m, 4H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (dd, J =
9.8, 2.3 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 4.69-4.65 (m, 1H), 3.74 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.49-3.44 (m, 3H), 3.25-3.20 (m, 2H).

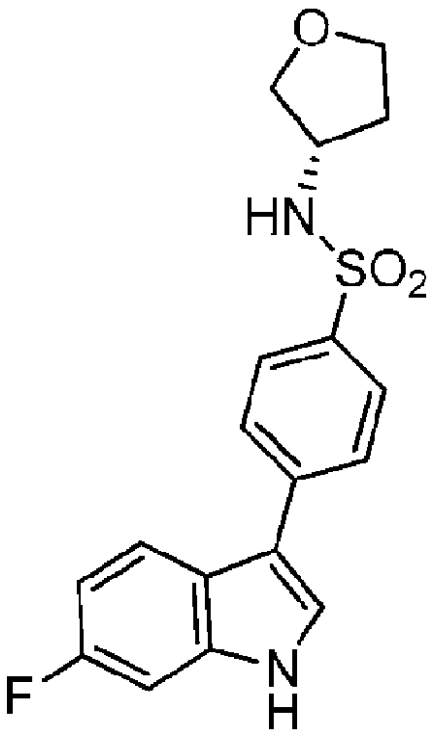
【０３８２】

（実施例６４）

（Ｓ）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（テトラヒドロフラン－３－イル）－ベンゼンスルホンアミド

【０３８３】

【化８２】



実施例４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－アミンおよび４－ブロモ－ベンゼンスルホニルクロリドから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{18}H_{17}FN_2O_3S$-H^- [M-H]$^-$についてのLC-MS:計算値:359.1;実測値:359.0.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.66 (s, 1H), 7.96-7.90 (m,5H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H),
7.26 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz,1H), 7.00 (td, J = 9.6, 2.0 Hz,1H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.65-3.56 (m, 2H), 3.39 (dd, J = 8.8, 4.0 Hz,1H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 1H).

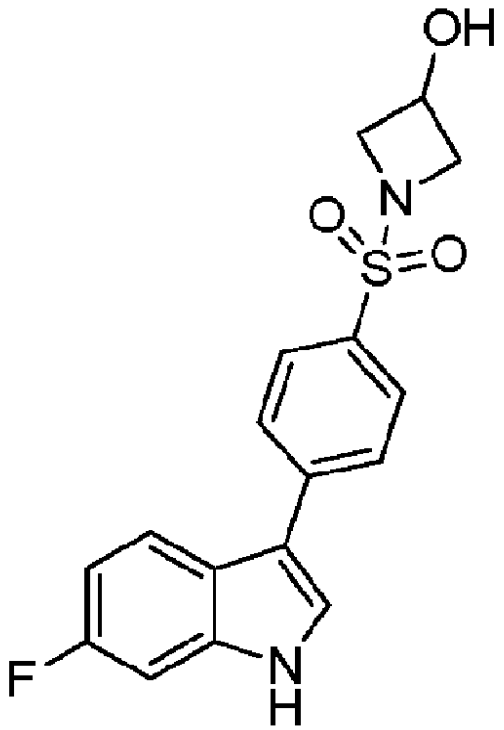
【０３８４】

（実施例６５）

１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）アゼチジン－３－オール

【０３８５】

【化８３】



実施例４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、アゼチジン－３－イルアセテートおよび４－ブロモ－ベンゼンスルホニルクロリドから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{17}H_{15}FN_2O_3S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:347.1;実測値:346.8.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.73 (s, 1H), 8.06-7.95 (m, 4H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H),
7.28 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.36-4.26 (m, 1H), 3.91 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.40 (s, 2H).

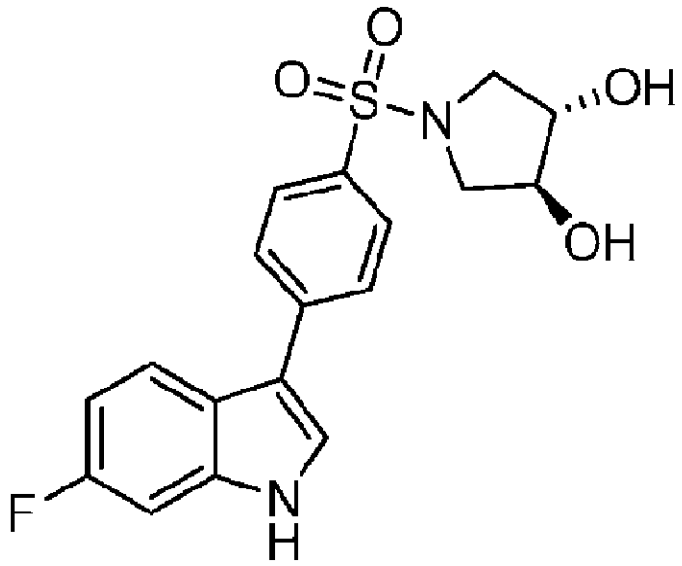
【０３８６】

（実施例６６）

（３Ｓ，４Ｓ）１－［４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゼンスルホニル］－ピロリジン－３，４－ジオール

【０３８７】

【化８４】



ステップ１：（３Ｒ，４Ｒ）１－ベンジル－３，４－ジヒドロキシ－ピロリジン－２，５－ジオン

Ｄｅａｎ－ｓｔａｒｋ装置を備えた二口丸底フラスコに、（２Ｒ，３Ｒ）－２，３－ジヒドロキシコハク酸（７．０ｇ、４６．６ｍｍｏｌ）、$BnNH_2$（７．５ｇ、７０．０ｍｍｏｌ）、およびキシレン（３００ｍＬ）を加えた。反応混合物を終夜還流させた。混合物を室温に冷却し、濾過した。残渣をＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝５／１、２００ｍＬ）で摩砕して、５．５ｇ（５４％）の表題化合物を白色の固体として得た。

【０３８８】

ステップ２：（３Ｓ，４Ｓ）－１－ベンジルピロリジン－３，４－ジオール

$LiAlH_4$（２．８ｇ、７４．６ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の混合物に、１－ベンジル－３，４－ジヒドロキシ－ピロリジン－２，５－ジオン（５．５ｇ、２４．９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を３時間還流させた。室温に冷却した後、混合物をH_2O（２ｍＬ）およびＮａＯＨ水溶液（２ｍＬ、水中１５％）で失活させた。ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）を加え、混合物を乾燥させ、濾過し、濃縮して、２．５ｇ（５２％）の表題化合物を無色の油状物として得た。

【０３８９】

ステップ３：（３Ｓ，４Ｓ）－１－ベンジルピロリジン－３，４－ジイルジアセテート

１－ベンジル－ピロリジン－３，４－ジオール（３．４０ｇ、１７．５ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（１０ｍｇ）、Ac_2O（４．４６ｇ、４．３８ｍｍｏｌ）、およびＴＥＡ（３ｍＬ）の無水ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の混合物を、室温で３時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、ブライン（２０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュカラムによってさらに精製して、２．９ｇ（６０％）の表題化合物を無色の油状物として得た。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 7.38-7.23 (m, 5H), 4.99-4.93 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.95 (dd, J = 10.4, 6.4 Hz, 2H), 2.43 (dd, J = 10.4, 4.0 Hz, 2H), 2.00 (s, 6H).

【０３９０】

ステップ４：（３Ｓ，４Ｓ）－ピロリジン－３，４－ジイルジアセテート

酢酸４－アセトキシ－１－ベンジル－ピロリジン－３－イルエステル（１．２ｇ、４．３３ｍｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（２０ｍｇ）のCH_3OH（２０ｍＬ）中の混合物を、H_2雰囲気下にて室温で終夜撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して、８００ｍｇ（９９％）の表題化合物を無色の油状物として得た。

【０３９１】
ステップ５：（３Ｓ，４Ｓ）－１－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）ピロリジン－３，４－ジイルジアセテート
酢酸４－アセトキシ－ピロリジン－３－イルエステル（０．８０ｇ、４．２８ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－ベンゼンスルホニルクロリド（１．３１ｇ、５．１３ｍｍｏｌ）、およびＴＥＡ（１．２９ｇ、１２．８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中の混合物を、室温で３時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝５／１）によって精製して、１．２１ｇ（６３％）の表題化合物を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.99-4.93 (m, 2H), 3.52 (dd, J = 12.3, 3.6 Hz, 2H), 3.44-3.35 (m, 2H), 1.81 (s, 6 H).

【０３９２】
ステップ６：（３Ｓ，４Ｓ）－１－（（４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピロリジン－３，４－ジイルジアセテート
酢酸４－アセトキシ－１－（４－ブロモ－ベンゼンスルホニル）－ピロリジン－３－イルエステル（３００ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）、６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］－ジオキサボロラン－２－イル）－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（中間体１、３２０ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２０ｍｇ）、およびK_2CO_3（３０５ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ）のジオキサン／H_2O（１０ｍＬ／１ｍＬ）中の混合物を、N_2雰囲気下にて８０℃で終夜撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、ブライン（２０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＴＬＣ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／１）によって精製して、表題化合物（１３０ｍｇ）を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.12 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.96-7.90 (m, 4H), 7.27 (dt, J = 8.4 Hz, 1H), 5.00-4.97 (m, 2H), 3.65-3.52 (m, 2H), 3.41(d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.78 (s, 6H), 1.66 (s, 9H).

【０３９３】
ステップ７：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（（（３Ｓ，４Ｓ）－３，４－ジヒドロキシピロリジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート
３－［４－（３－アセトキシ－４－ヒドロキシ－ピロリジン－１－スルホニル）－フェニル］－６－フルオロ－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１３０ｍｇ、０．２５１ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（１０３ｍｇ、０．７５３ｍｍｏｌ）のCH_3OH（１０ｍＬ）中の混合物を、室温で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）に溶解させた。有機層をブライン（２０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、９４ｍｇ（１００％）の表題化合物を白色の固体として得、これをそれ以上精製せずに次のステップに使用した。

【０３９４】
ステップ８：（３Ｓ，４Ｓ）－１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）－スルホニル）ピロリジン－３，４－ジオール
３－［４－（３，４－ジヒドロキシ－ピロリジン－１－スルホニル）－フェニル］－６－フルオロ－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２０４ｍｇ、０．４２８ｍｍｏｌ）のＨＣｌ（１０ｍＬ、CH_3OH中）中の混合物を、室温で３時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、３０ｍｇ（１９％）の表題化合物を白色の固体として得た。$C_{18}H_{17}FN_2O_4S$-H^- [M-H]$^-$についてのLC-MS:計算値:375.1;実測値:375.0.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.66 (s, 1H), 7.96-7.87 (m, 4H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.26

(dd, J = 14.4, 2.4Hz, 1H), 7.03-6.98 (m,1H), 5.11 (br s, 2H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.35-3.33 (m, 2H), 3.11 (d, J = 10.8Hz, 2H).

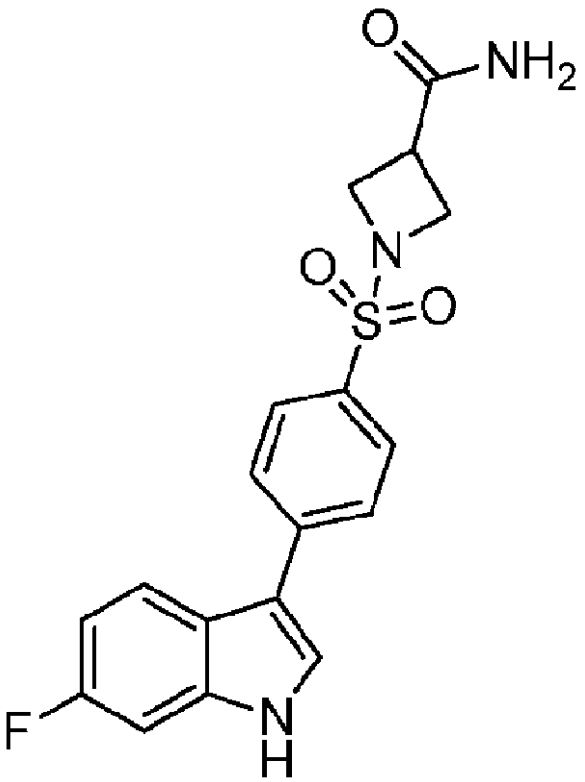
【０３９５】

（実施例６７）

１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）アゼチジン－３－カルボキサミド

【０３９６】

【化８５】



ステップ１：１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）アゼチジン－３－カルボン酸

６－フルオロ－３－［４－（３－メトキシカルボニル－アゼチジン－１－スルホニル）－フェニル］－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（実施例６３における中間体３、５５３．０ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）およびＮａＯＨ（９０．４ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３０ｍｌ）／水（３ｍＬ）中の混合物を、室温で２時間撹拌した。混合物を１２Ｍ　ＨＣｌでｐＨ＝５に酸性化した。混合物をＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）で希釈した。有機層を水（６０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、４２２ｍｇ（１００％）の表題化合物を白色の固体として得た。$C_{18}H_{15}FN_2O_4S+H^+[M+H]^+$についてのLC-MS:計算値:375.1;実測値:374.8.

【０３９７】

ステップ２：１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－アゼチジン－３－カルボキサミド

１－［４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゼンスルホニル］－アゼチジン－３－カルボン酸（４２２ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（５５７ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（０．４ｍＬ、２．２６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／ＤＭＦ（３０ｍＬ／５ｍＬ）中の混合物を、１０分間撹拌した。NH_4Cl（６６ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）を加え、混合物をN_2下にて室温で終夜撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）で希釈した。有機層を水（６０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製して、表題化合物（１００

ｍｇ、２３．７％）を白色の固体として得た。$C_{18}H_{16}FN_3O_3S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:374.1;実測値:373.8.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.72 (s, 1H), 8.05-7.95 (m, 4H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H),
7.35 (br s, 1H), 7.28 (dd, J = 9.8, 2.3 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 9.4, 2.3 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.84- 3.76 (m, 4H), 3.23-3.12 (m, 1H).

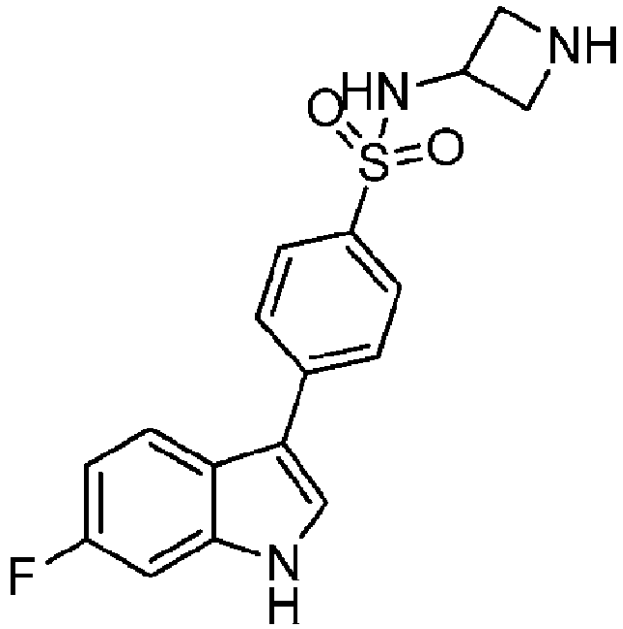
【０３９８】

（実施例６８）

Ｎ－（アゼチジン－３－イル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド

【０３９９】

【化８６】



実施例４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、アゼチジン－３－イルアミンおよび４－ブロモ－ベンゼンスルホニルクロリドから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{17}H_{16}FN_3O_2S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:346.1;実測値:345.8.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.72 (s, 1H), 8.05-7.89 (m, 4H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H),
7.29-7.26 (m, 1H), 7.03 (td, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 3.87 (dt, J = 14.8, 3.9 Hz, 2H), 3.58 - 3.41 (m, 2H), 3.35-3.24 (m, 3H).

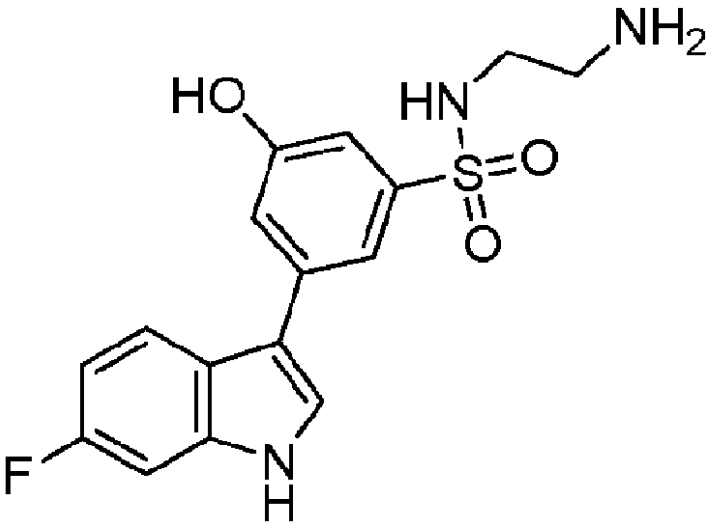
【０４００】

（実施例６９）

Ｎ－（２－アミノエチル）－３－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－５－ヒドロキシ－ベンゼンスルホンアミド

【０４０１】

【化８７】



Ｎ－（２－アミノ－エチル）－３－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－５－メトキシ－ベンゼンスルホンアミド（実施例６１、１００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６ｍＬ）中の溶液に、０℃でＢＢｒ$_3$（１０３ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で終夜撹拌し、濃縮乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、表題化合物（３１ｍｇ、３２％）を白色の固体として得た。$C_{16}H_{16}FN_3O_3S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:350.1;実測値:349.8.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ
[ppm] 7.86-7.82 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.33(s, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 6.94 (dt, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 3.01 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.4 Hz, 2H).

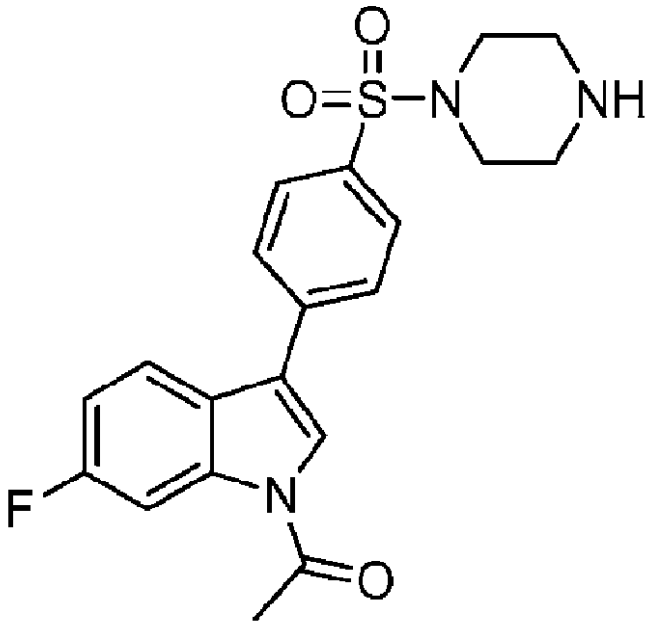
【０４０２】

（実施例７０）

１－（６－フルオロ－３－（４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール－１－イル）エタノン

【０４０３】

【化８８】



表題化合物は、実施例４７で概略を述べたとおりの一般法に従って調製した。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.41(s, 1H), 8.35(br s, 1H), 8.20 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H),
8.09 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.96 (d, J =3.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J =8.4 Hz, 2H), 7.29 (t, J =2.4 Hz, 1H), 3.13(s, 8H), 2.75 (s, 3H). $C_{20}H_{20}FN_3O_3S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS: 計算値: 402.1; 実測値: 401.8.

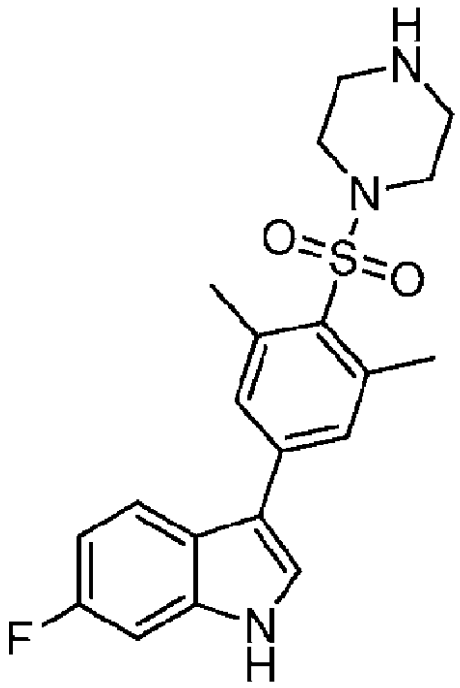
【０４０４】

（実施例７１）

３－（３，５－ジメチル－４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール

【０４０５】

【化８９】



ステップ１：４－ブロモ－２，６－ジメチルベンゼン－１－スルホニルクロリド

１－ブロモ－３，５－ジメチル－ベンゼン（３７０ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）の$CHCl_3$（１５ｍＬ）中の０℃の溶液に、$HOSO_2Cl$（１．４５ｇ、１２．５ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を０℃で２時間撹拌した。反応混合物を氷水（５０ｍＬ）中に注ぎ、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、粗生成物（５４４ｍｇ、９６％）を黄色の固体として得、これをそれ以上精製せずに次のステップで使用した。

【０４０６】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－ブロモ－２，６－ジメチルフェニル）スルホニル）ピペラジン－１－カルボキシレート

４－ブロモ－２，６－ジメチル－ベンゼンスルホニルクロリド（５４０ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）およびピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（４２８ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中の溶液に、ＴＥＡ（３８５ｍｇ、３．８ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を室温で３０分間撹拌し、次いで水（３０ｍＬ）を加えた。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＤＣＭ＝１：１～１：２、次いでＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：２０）によって精製して、生成物（７９８ｍｇ、９７％）を白色の固体として得た。

^1H NMR
(400 MHz, $CDCl_3$) δ
[ppm] 7.33 (s, 2H), 3.46 (t, J = 5.2Hz, 4H), 3.13 (t, J = 5.2Hz, 4H), 2.63 (s, 6H), 1.45 (s, 9H).

【０４０７】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）スルホニル）－３，５－ジメチルフェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（中間体１、４３３ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）、４－（４－ブロモ－２，６－ジメチル－ベンゼンスルホニル）－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（４３３ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（２０７ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）のジオキサン／H_2O（１０ｍＬ／

２ｍＬ）中の溶液に、N_2下にてＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３０ｍｇ）を加えた。混合物をN_2下にて６０℃で終夜撹拌した。溶媒を除去し、混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ×４）で抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１０：１～６：１）で精製して、生成物（３２５ｍｇ、収率４６％）を黄色の固体として得た。

【０４０８】

ステップ４：３－（３，５－ジメチル－４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール

３－［４－（４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－ピペラジン－１－スルホニル）－３，５－ジメチル－フェニル］－６－フルオロ－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３４０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）中の溶液に、ＨＣｌ／Et_2O（１５ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で４時間撹拌した。溶媒を除去し、水（２０ｍＬ）を加えた。ｐＨをNa_2CO_3溶液で８に調整した。混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ×３）で抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、生成物（１２０ｍｇ、収率５３．６％）を黄色の固体として得た。$C_{20}H_{22}FN_3O_2S[M+H]^+$についてのLC-MS:計算値:388.1;実測値:387.9.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.65 (br s, 1H), 7.96 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H),
7.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 6.99 (dt, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 2.98 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.70 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.66 (s, 6H).

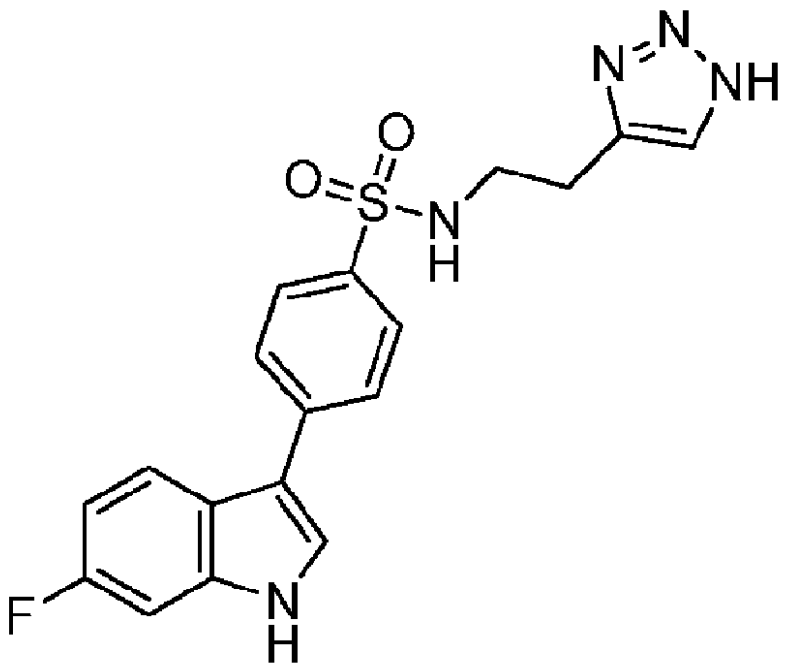
【０４０９】

（実施例７２）

Ｎ－（２－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）エチル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼン－スルホンアミド

【０４１０】

【化９０】



ステップ１：４－ブロモ－Ｎ－（ブタ－３－イン－１－イル）ベンゼンスルホンアミド

４－ブロモ－ベンゼンスルホニルクロリド（４．８ｇ、１８．８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）中の撹拌した０℃の溶液に、３－ブチニルアミンＨＣｌ塩（２．０ｇ、１９．０ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、ＤＩＥＡ（７．３ｇ、５６．３ｍｍｏｌ）を滴下し、

混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝５／１）によって精製して、３００ｍｇ（６２．８％）の表題化合物を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 7.96 (t, J = 5.8 Hz,1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.90-2.84 (m, 3H), 2.30-2.26 (m, 2H).

【０４１１】

ステップ２：Ｎ－（２－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）エチル）－４－ブロモベンゼンスルホンアミド

４－ブロモ－Ｎ－ブタ－３－イニル－ベンゼンスルホンアミド（１．０ｇ、３．４７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中の撹拌した室温の溶液に、ＣｕＩ（３３ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）および$TMSN_3$（２．０ｇ、１７．３６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を９０℃で６時間撹拌した後、これを冷却した。混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、０．８ｇ（７０．０％）の表題化合物を黄色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 7.85 (br s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (br s, 1H), 2.98 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.74-2.70 (m, 2H).

【０４１２】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（２－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）エチル）－スルファモイル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

４－ブロモ－Ｎ－［２－（１Ｈ－［１，２，３］トリアゾール－４－イル）－エチル］－ベンゼンスルホンアミド（６００ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）、６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（中間体１、６５６ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（３７６ｍｇ、２．７３ｍｍｏｌ）、および$Pd(dppf)Cl_2$（１３３ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）のジオキサン／H_2O（１０ｍＬ／２ｍＬ）中の混合物を、N_2下にて１００℃で終夜撹拌した。混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＴＬＣ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）によって精製して、３００ｍｇの表題化合物を淡黄色の固体として得た。

【０４１３】

ステップ４：Ｎ－（２－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）エチル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド

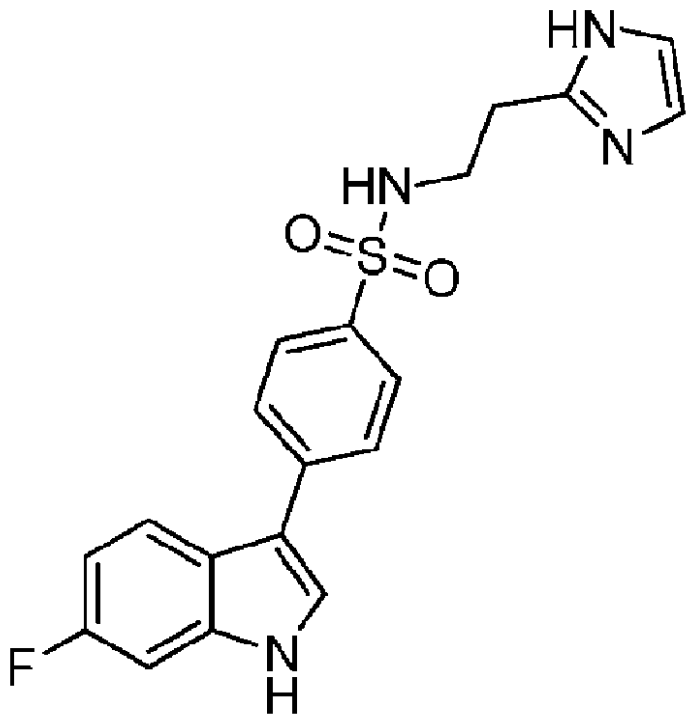
６－フルオロ－３－｛４－［２－（１Ｈ－［１，２，３］トリアゾール－４－イル）－エチルスルファモイル］－フェニル｝－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３００ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中の混合物に、ＴＦＡ（３ｍＬ）を加えた。反応液を室温で２時間撹拌した。混合物を$NaHCO_3$水溶液で失活させ、ｐＨを８～１０に調整した。溶媒を除去し、残渣を分取ＨＰＬＣ（添加剤としてのNH_4HCO_3）によって精製して、１４．５ｍｇ（９．２％）の表題化合物を白色の粉末として得た。$C_{18}H_{16}FN_5O_2S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:386.1;実測値:385.8. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.67 (br s, 1H), 7.97-7.89 (m, 5H), 7.83-7.74 (m, 3H), 7.25 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.07-3.01 (m, 2H), 2.82-2.77 (m, 2H).

【０４１４】

（実施例７３）

Ｎ－（２－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）エチル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－イ

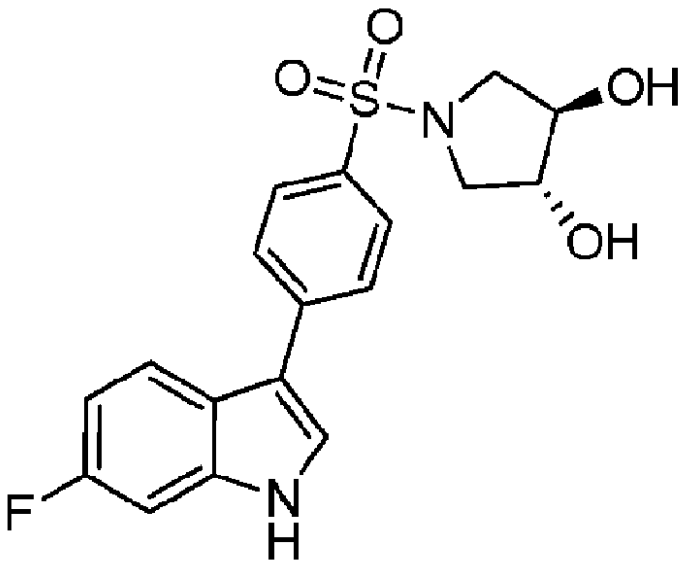
ンドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド
【０４１５】
【化９１】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキシレート
２－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）エタンアミン塩酸塩（４８０ｍｇ、３．２５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（１．５６ｇ、７．１５ｍｍｏｌ）、およびＴＥＡ（１．６４ｇ、１６．３０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中の混合物を、室温で終夜撹拌した。混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝５／１）によって精製して、表題化合物（７２０ｍｇ、７１％）を無色の油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 7.43 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.79 (br s, 1H), 3.33-3.26 (m, 2H), 3.02 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.20 (s, 9H).
【０４１６】
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－（４－ブロモ－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－フェニルスルホンアミド）－エチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキシレート
２－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－エチル）－イミダゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（７２０ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の－７８℃の溶液に、N_2下にてＬｉＨＭＤＳ（２．１２ｍＬ、２．８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。次いで、（４－ブロモフェニル）クロロスルホン（６１３ｍｇ、３．５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中の溶液を加えた。混合物を－７８℃で２時間撹拌した後、これをNH_4Cl水溶液で失活させ、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝５／１）によって精製して、表題化合物（９５８ｍｇ、７８％）を黄色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 7.86 (s, 4H), 7.48 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.19 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.20 (s, 9H).

【０４１７】
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ－（２－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）エチル）スルファモイル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート
ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル（１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル））インドールカルボキシレート（６５２ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）、２－（２－｛（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－Ｎ－［（４－ブロモフェニル）－スルホニル］カルボニルアミノ｝エチル）イミダゾールカルボキシレート（９５８ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（７４５ｍｇ、５．４ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１３１ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／H_2O（２０ｍＬ／２ｍＬ）中の混合物を、N_2下にて９５℃で終夜撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物（９８９ｍｇ、粗生成物）を褐色の固体として得た。固体をそのまま次のステップに使用した。
【０４１８】
ステップ４：Ｎ－（２－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）エチル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド
ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ－（２－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）エチル）スルファモイル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（９８９ｍｇ、粗生成物、１．４５ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（５ｍＬ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）中の混合物を、室温で４時間撹拌した。混合物を濃縮した。残渣を$NaHCO_3$水溶液で中和し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、表題化合物（２６．９ｍｇ、４．８％）を黄色の固体として得た。$C_{19}H_{17}FN_4O_2S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:385.1;実測値:384.8.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.93 (br s, 1H), 11.65 (s, 1H), 7.96-7.89 (m, 4H), 7.81 (d,
J = 8.4 Hz, 2H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 7.00 (td, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 3.10-3.05 (m, 2H), 2.77 (t, J = 8.0 Hz, 2H).
【０４１９】
（実施例７４）
（３Ｒ，４Ｒ）－１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）－スルホニル）ピロリジン－３，４－ジオール
【０４２０】

【化９２】



実施例６６で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ジヒドロキシコハク酸から出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{18}H_{17}FN_2O_4S+H^+[M+H]^+$についてのLC-MS:計算値:377.1;実測値:376.8.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.67 (br s, 1H), 7.95-7.86 (m, 4H), 7.83-7.77 (m, 2H),
7.30-7.24 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 5.12-5.09 (m, 2H), 3.89-3.83 (m, 2H),
3.46-3.32 (m, 2H), 3.11 (d, J = 10.8Hz, 2H).

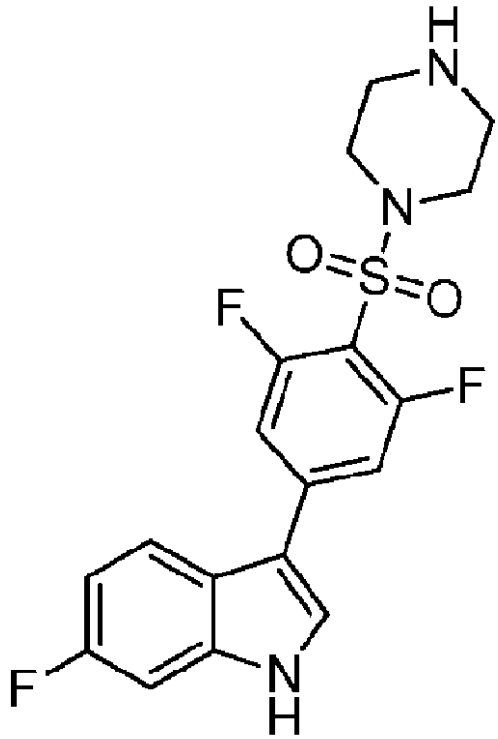
【０４２１】

（実施例７５）

３－（３，５－ジフルオロ－４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール

【０４２２】

【化９３】



実施例７６で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、１－ブロモ－３，５－ジフルオロ－ベンゼンから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{18}H_{16}F_3N_3O_2S$+H^+[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:396.1;実測値:396.0

^{1}H NMR
(400 MHz, DMSO-d_6) δ
[ppm] 11.90 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (dt, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 3.03 (s, 4H), 2.78 (t, J = 4.8 Hz, 4H).

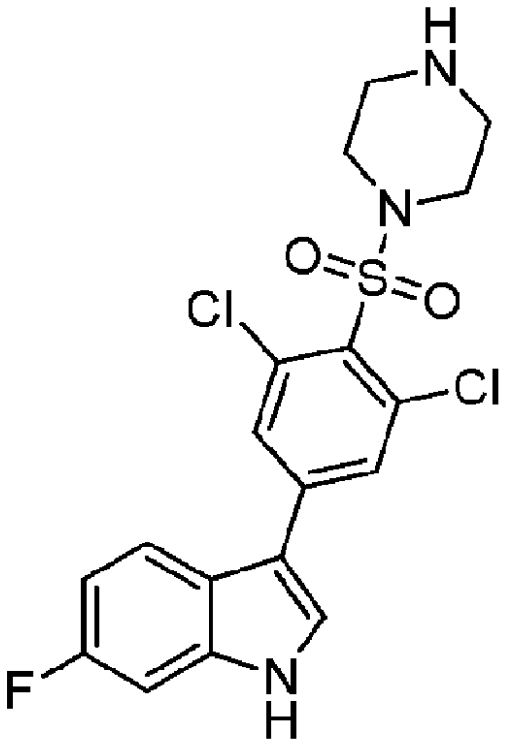
【０４２３】

（実施例７６）

３－（３，５－ジクロロ－４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール

【０４２４】

【化９４】



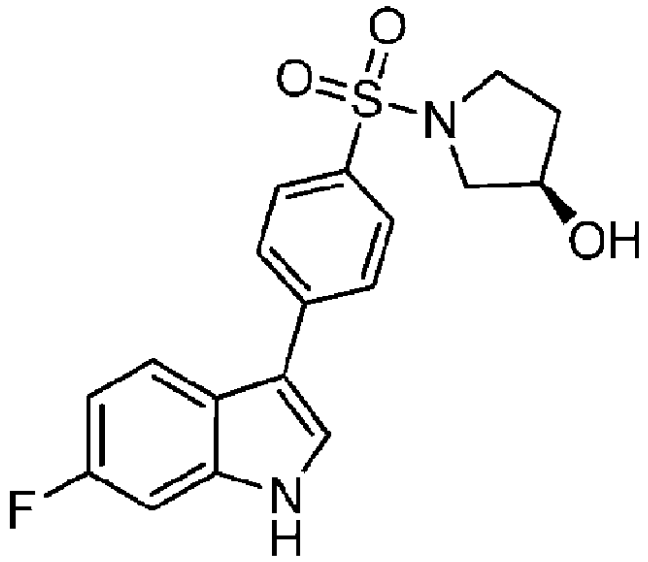
ステップ１：４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゼン－１－スルホニルクロリド

１－ブロモ－３，５－ジクロロ－ベンゼン（３．０ｇ、１３．３ｍｍｏｌ）のＨＯＳＯ$_2$Ｃｌ（１０ｍＬ）中の溶液を、６０℃で２時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（２００ｍＬ）で希釈し、水およびブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、粗生成物（２．６ｇ、６０．５％）を黄色の固体として得、これをそれ以上精製せずに次のステップで使用した。ステップ２、３および４は、実施例７１について記載したとおりに実施した。表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{18}H_{16}C_{12}FN_3O_2S$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:428.1;実測値:427.9.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ
[ppm] 11.92 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94-7.90 (m, 3H), 7.28 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (dt, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 3.20 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.73 (t, J = 4.8 Hz, 4H).

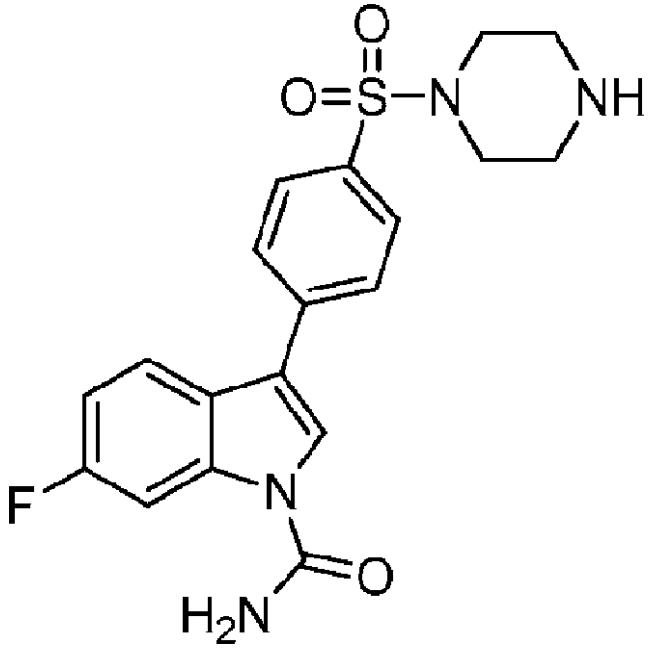
【０４２５】

（実施例７７）
（Ｒ）－１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－ピロリジン－３－オール
【０４２６】
【化９５】



実施例６６で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、（Ｒ）－２－ヒドロキシコハク酸から出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{18}H_{17}FN_2O_3S$+H+[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:361.1;実測値:360.8.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 11.67 (s, 1H), 7.95-7.91(m, 4H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.26 (dd,
J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.18 - 4.17 (m, 1H), 3.37-3.23 (m, 3H), 3.04-3.01(m, 1H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.66-1.64 (m, 1H).
【０４２７】
（実施例７８）
６－フルオロ－３－（４－（ピペラジン－１－イルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキサミド
【０４２８】

【化９６】



表題化合物は、実施例４７で概略を述べたとおりの一般法に従って調製した。$C_{19}H_{19}FN_4O_3S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:403.1;実測値:402.9

^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) δ

[ppm] 9.33(br s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.13 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 8.03(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.96-7.87 (m, 4H), 7.20 (td, J = 8.8, 2.0Hz, 1H), 3.25-3.15 (m, 8H).

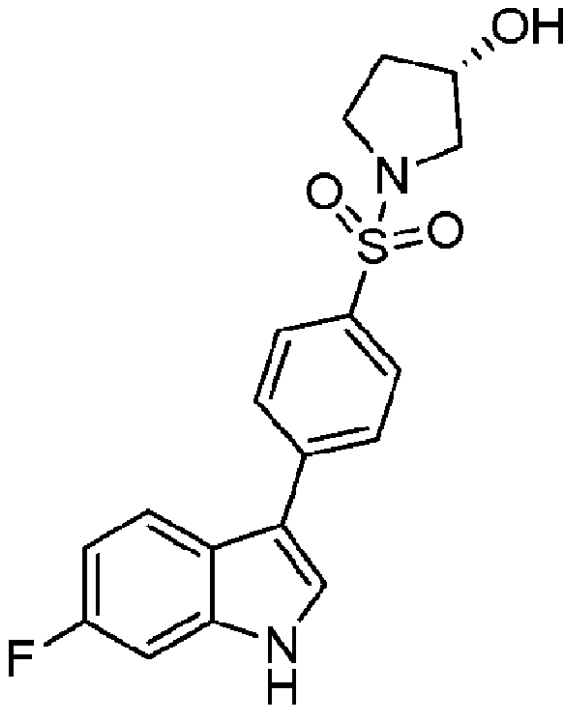
【０４２９】

（実施例７９）

（Ｓ）－１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－ピロリジン－３－オール

【０４３０】

【化９７】



実施例６６で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、（Ｓ）－２－ヒドロキシコハク酸から出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。$C_{18}H_{17}FN_2O_3S+H^+$[M+H]$^+$についてのLC-MS:計算値:361.1;実測値:360.8.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.68 (s, 1H), 7.98-7.90 (m, 4H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 9.8, 2.3 Hz, 1H), 7.02 (td, J = 9.4, 2.4 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.34-3.21 (m, 3H), 3.05 (dd, J = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H).

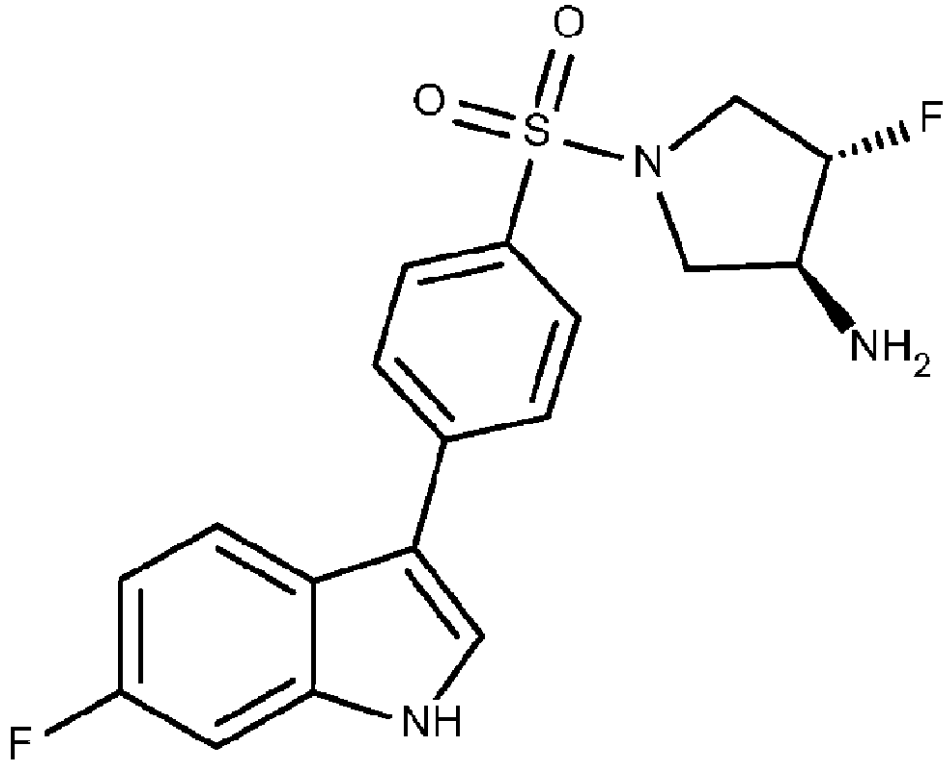
【０４３１】

（実施例８０）

（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロ－１－｛［４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル］スルホニル｝ピロリジン－３－アミン

【０４３２】

【化９８】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｓ，４Ｓ）－１－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）－４－フルオロピロリジン－３－イル）カルバメート

ｐ－ブロモフェニルスルホニルクロリド（２５０．３ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２５ｍＬ）中の無色の溶液に、０℃でｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）カルバメート（２００ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）およびEt_3N（９９．１ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）を加えた。無色の溶液を０～２０℃で１時間撹拌した。反応液を水（２０ｍＬ）で失活させ、飽和$NaHCO_3$（２０ｍＬ）、水（２０ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中にて濃縮して、粗固体（３２０ｍｇ）を得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ＥｔＯＡｃ／石油エーテル＝０％～３０％）によって精製して、表題化合物（２００ｍｇ、収率６３％）を白色の固体として得た。

【０４３３】

ステップ２：（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロ－１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－ピロリジン－３－アミン

ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｓ，４Ｓ）－１－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）－４－フルオロピロリジン－３－イル）カルバメート（１５０ｍｇ、０．４１５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（中間体１；１３４ｍｇ、０．４１５ｍｍｏｌ）、およびCs_2CO_3（２７１ｍｇ、０．８３１ｍｍｏｌ）のジオキサン（９ｍＬ）およびH_2O（３ｍＬ）中の懸濁液に、N_2下にて$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（３０．４ｍｇ、０．０４１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。得られる混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、次いでＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×２）で抽出した。有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下にて濃縮乾固して、粗固体（１９７ｍｇ）を得、これにＤＣＭ（１０ｍＬ）およびＴＦＡ（１ｍＬ）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌し、濃縮し、$NH_3.H_2O$（３ｍＬ）を加えてｐＨ＝９～１０にし、次いでＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×２）で抽出した。有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥

させ、濾過し、減圧下にて濃縮乾固して、粗固体１３７ｍｇを得、粗固体を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＤｕｒａＳｈｅｌｌ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：H_2O中３２％CH_3CN（０．０５％アンモニア－ＡＣＮ）～H_2O中５２％CH_3CN（０．０５％アンモニア－ＡＣＮ））による精製に供した。ＭｅＣＮの大部分を減圧下にて除去し、溶媒を凍結乾燥によって除去して、表題化合物（ＨＰＬＣ純度９８．５％で５１．６２ｍｇ、３０％の収率）を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 11.68 (br. s., 1H), 7.92 (d, J=6.8
Hz, 4H), 7.82 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.27 (dd, J=2.0, 9.8 Hz, 1H), 7.01 (dt, J=2.3, 9.3 Hz, 1H), 4.85 - 4.66 (m, 1H), 3.67 - 3.36 (m, 4H), 3.09 (d, J=10.0 Hz, 1H), 1.68 (br. s., 2H).

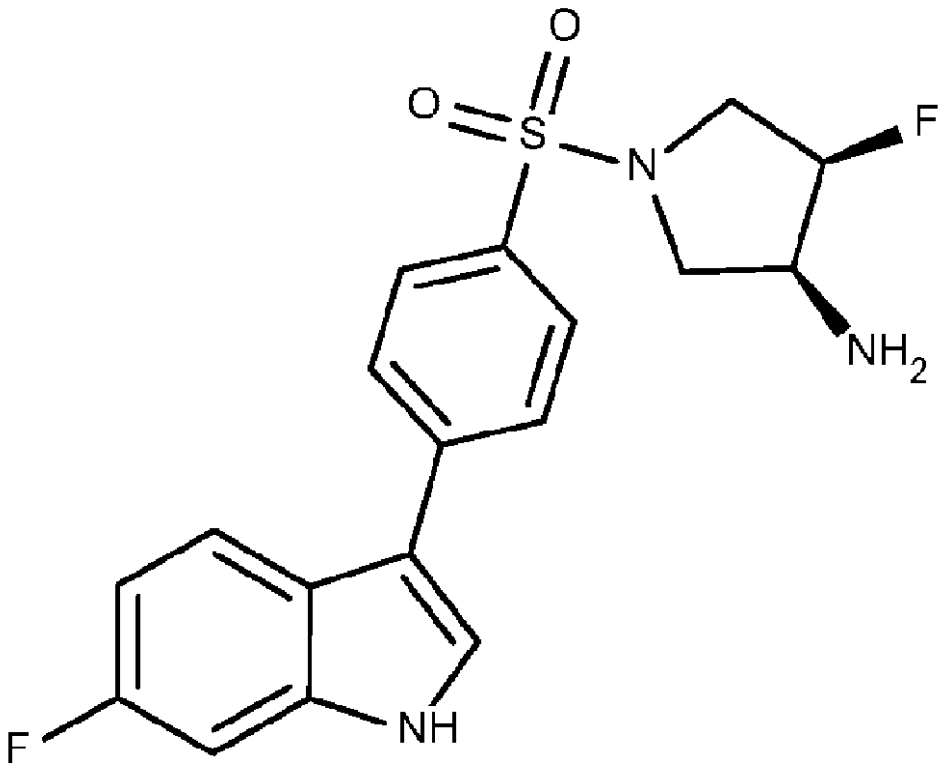
【０４３４】

（実施例８１）

（＋）－（ｃｉｓ）－４－フルオロ－１－｛［４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル］－スルホニル｝ピロリジン－３－アミン

【０４３５】

【化９９】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（（ｃｉｓ）－１－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）－４－フルオロピロリジン－３－イル）カルバメート

ｔｅｒｔ－ブチル（（ｃｉｓ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）カルバメート（２００ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）およびｐ－ブロモフェニルスルホニルクロリド（３００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ、１．２当量）のCH_2Cl_2（９．８ｍＬ）中の黄色の溶液に、０℃でＴＥＡ（０．２７ｍＬ、１．９６ｍｍｏｌ、２．０当量）を加えた。黄色の溶液を２０℃に温め、２０℃で１５時間撹拌した。反応液を飽和$NaHCO_3$溶液で失活させ、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄した。溶媒を真空中にて除去して、表題化合物（４６７ｍｇ、１００％）を黄色の固体として得た。LC-MS m/z=324.9.

【０４３６】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（（ｃｉｓ）－４－フルオロ－１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－フェニル）スルホニル）ピロリジン－３－イル）

カルバメート
ｔｅｒｔ－ブチル（（ｃｉｓ）－１－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）－４－フルオロピロリジン－３－イル）カルバメート（４６７ｍｇ、０．９７９ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（３，３，４，４－テトラメチルボロラン－１－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（中間体１、６７７ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）CH_2Cl_2（７３．１ｍｇ、０．０９７９ｍｍｏｌ）、およびCs_2CO_3（９５７ｍｇ、２．９４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（８．０ｍＬ）および水（２．０ｍＬ）中の混合物を、窒素で１分間バブリングし、反応混合物を１００℃で１５時間撹拌した。反応液を濃縮乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィー（２０ｇのシリカゲル、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１～５％）によって精製して、粗生成物（４８８ｍｇ、１００％）を黄色の固体として得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣによってさらに精製した。所望の画分を合わせ、真空中にて蒸発させて、表題化合物（２５５ｍｇ、５４．５％）を黄色の固体として得た。キラルＳＦＣによって分離して、２つの分離した鏡像異性体、最初の溶出（鏡像異性体Ａ、ピーク１、１３４ｍｇ、５２．５％）を黄色の固体として、２番目の溶出（鏡像異性体Ｂ、ピーク２、１７９ｍｇ、７０．２％）を黄色の固体として得た。

【０４３７】

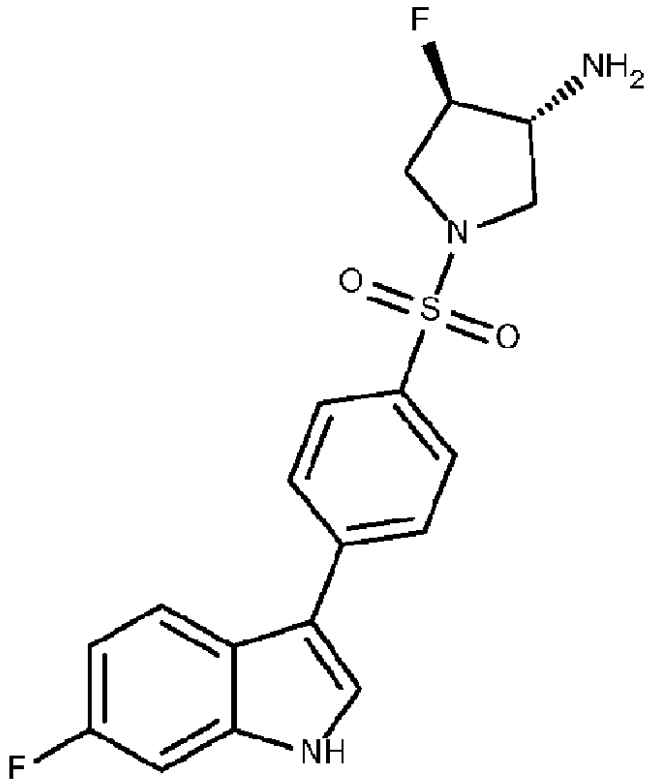
ステップ３：（＋）－（ｃｉｓ）－４－フルオロ－１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）－スルホニル）ピロリジン－３－アミン
ｔｅｒｔ－ブチル（（ｃｉｓ）－４－フルオロ－１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）－スルホニル）ピロリジン－３－イル）カルバメート（鏡像異性体Ａ、１３４ｍｇ、０．２８０ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（３ｍＬ）中の溶液に、０℃でＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４Ｍ、１０ｍＬ）を加え、０～１８℃で２時間撹拌した。反応溶液を真空中にて２０℃で濃縮した。残渣をＭｅＯＨに再溶解させ、アンモニア（３ｍＬ）で塩基性化した。次いで、塩基性化した溶液を前のバッチと合わせた。次いで、溶媒を真空中にて除去し、分取ＨＰＬＣによって精製した。所望の画分を合わせた。溶媒を真空中にて除去し、凍結乾燥によって乾燥させて、表題化合物（５０ｍｇ、４７．２％）を白色の固体として得た。LC-MS m/z=377.9 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 11.66 (br. s., 1H), 7.96 - 7.83 (m, 6H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 7.00 (dt, J=2.0, 9.3 Hz, 1H), 4.86 - 4.64 (m, 1H), 3.61 - 3.46 (m, 2H), 3.16 (dd, J=4.0, 13.6 Hz, 2H), 2.88 - 2.69 (m, 2H), 2.47 - 2.39 (m, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ +67.9° (c=1.085 mg/mL,MeOH).

【０４３８】

（実施例８２）
（３Ｒ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－｛［４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル］スルホニル｝ピロリジン－３－アミン

【０４３９】

【化１００】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｒ，４Ｒ）－１－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）－４－フルオロピロリジン－３－イル）カルバメート

このステップは、実施例８１、ステップ１について記載したとおりに実施した。

【０４４０】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（（ｔｒａｎｓ）－４－フルオロ－１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピロリジン－３－イル）カルバメート

ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（中間体１、５００ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（（ｔｒａｎｓ）－１－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）－４－フルオロピロリジン－３－イル）カルバメート（５８６ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（１０１ｍｇ、０．１３８ｍｍｏｌ）、およびCs_2CO_3（９０２ｍｇ、２．７７ｍｍｏｌ）のジオキサン（１２ｍＬ）およびH_2O（４ｍＬ）中の赤色の懸濁液を、N_2雰囲気下にて１００℃で６時間撹拌した。反応液をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、分離した。有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固して、粗ｔｅｒｔ－ブチル（（ｔｒａｎｓ）－４－フルオロ－１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピロリジン－３－イル）カルバメート（６４０ｍｇ）を暗色の油状物として得、これをそのまま次のステップに使用した。

【０４４１】

ステップ３：（－）－（３Ｒ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）－スルホニル）ピロリジン－３－アミン

ｔｅｒｔ－ブチル（（ｔｒａｎｓ）－４－フルオロ－１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）－スルホニル）ピロリジン－３－イル）カルバメート（６４０ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）の４Ｍ　ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）中の溶液を、１５℃で１時間撹拌した。得られる黒色の反応混合物を濃縮乾固した。残渣を飽和$NaHCO_3$（１０ｍＬ）で塩基性化し、次いでＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した

。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固して、粗生成物（５００ｍｇ）を得、これを分取ＨＰＬＣで精製した。得られる溶液を濃縮して、ラセミ生成物（４００ｍｇ）をオフホワイト色の固体として得た。ラセミ生成物固体をキラルＳＦＣによってさらに精製した。最初の溶出生成物を濃縮し、次いで凍結乾燥して、表題化合物を白色の固体として得た。LC-MS: 377.8(M+H)$^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 11.67 (br. s., 1H), 8.14 - 7.70 (m, 6H), 7.42 - 6.83 (m, 2H), 4.99 - 4.49 (m, 1H), 3.70-3.40 (m, 4H, H2Oシグナルと重複), 3.20-3.00 (m, 1H), 1.90-1.55 (m, 2H). ^{1}H NMR (400MHz, CD3OD) δ [ppm] 7.92 - 7.85 (m, 5H), 7.66 (s, 1H), 7.16 (dd, J=2.3, 9.5 Hz, 1H), 6.98-6.90 (m, 1H), 4.90-4.80 (m, 0.5H, H2Oシグナルと重複), 4.80- 4.65 (m, 0.5H), 3.76 - 3.61 (m, 1H), 3.57 - 3.45 (m, 3H), 3.22 - 3.15 (m, 1H). [α]$^{20}_D$ -1.3° (c=1.5 mg/ml, MeOH).

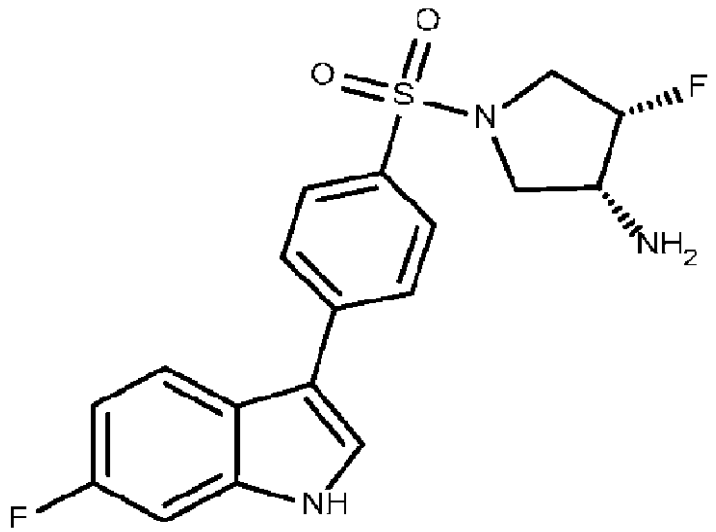
【０４４２】

（実施例８３）

（－）－（ｃｉｓ）－４－フルオロ－１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－フェニル）スルホニル）－ピロリジン－３－アミン

【０４４３】

【化１０１】



この実施例は、ステップ２の中間体の鏡像異性体Ｂ（２番目の溶出鏡像異性体）から出発し、実施例８１、ステップ３について記載したとおりにして得られた。LC-MS m/z=378.0 (M+H)$^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 11.65 (br. s., 1H), 7.97 - 7.83 (m, 6H), 7.26 (dd, J=2.3, 9.8 Hz, 1H), 7.01 (dt, J=2.3, 9.2 Hz, 1H), 4.85 - 4.65 (m, 1H), 3.64 - 3.44 (m, 2H), 3.20 - 3.03 (m, 2H), 2.87 - 2.66 (m, 2H), 2.44 (t, J=10.5 Hz, 1H). [α]$^{20}_D$ -12.9° (c=0.8 mg/ml, MeOH).

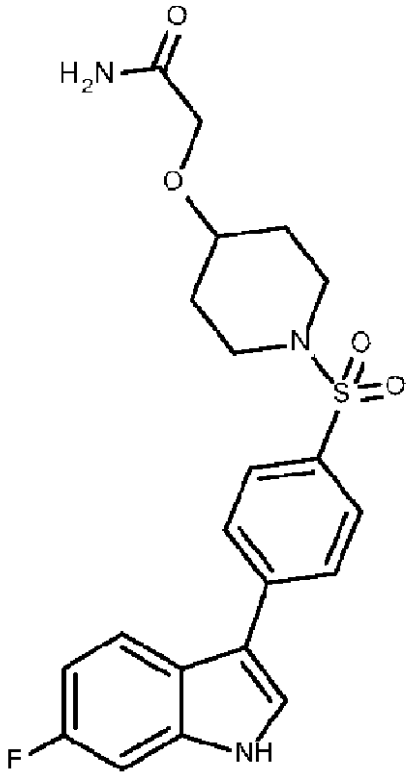
【０４４４】

（実施例８４）

２－［（１－｛［４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル］スルホニル｝ピペリジン－４－イル）－オキシ］アセトアミド

【０４４５】

【化１０２】



ステップ１：２－（（１－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）オキシ）アセトアミド

２－（ピペリジン－４－イルオキシ）アセトアミド（１８０ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）およびｐ－ブロモフェニルスルホニルクロリド（２８３ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、１．２当量）のCH_2Cl_2（９．２５ｍＬ）中の溶液に、０℃でＴＥＡ（２８０ｍｇ、０．３９ｍＬ、２．８ｍｍｏｌ、３．０当量）を加えた。次いで、黄色の溶液を２０℃に温め、２０℃で４時間撹拌した。CH_2Cl_2の大部分を真空中にて除去した。残渣をＰＥで希釈し、濾過した。ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（３０：１）で洗浄した後、固体を真空下にて乾燥させて、粗生成物（６４５ｍｇ、＞１００％）を白色の固体として得、これをそのまま次のステップに使用した。

【０４４６】

ステップ２．　２－（（１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－オキシ）アセトアミド

ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（３，３，４，４－テトラメチルボロラン－１－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（中間体１、２００ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、２－（（１－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）オキシ）アセトアミド（４１８ｍｇ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）CH_2Cl_2（４１ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）、およびCs_2CO_3（７２２ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（８ｍＬ）および水（２ｍＬ）中の混合物を、窒素で１分間バブリングし、反応混合物を１００℃で１５時間撹拌した。反応溶液をＭｅＯＨで希釈し、真空中にて濃縮乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィー（４０ｇのシリカゲル、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１～８％）によって精製して、粗生成物（２４８ｍｇ、＞１００％）を黄色の固体として得、これを分取ＨＰＬＣによってさらに精製した。溶媒を真空中にて除去し、凍結乾燥によって乾燥させて、表題化合物（９０ｍｇ、３７．７％）を白色の固体として得た。

LC-MS m/z=431.9 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d6, 400MHz):

δ [ppm] 11.67 (br. s., 1H),

7.89-7.98 (m, 4H), 7.75 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.26 (dd, J=9.8, 2.3 Hz, 1H), 7.19

(br. s., 1H), 7.07 (br. s., 1H), 7.01 (td, J=9.2, 2.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.40 (dt, J=7.5, 3.8 Hz, 1H), 3.17-3.26 (m, 2H), 2.78 (t, J=8.3 Hz, 2H), 1.82-1.92 (m, 2H), 1.54-1.69 ppm (m, 2H).

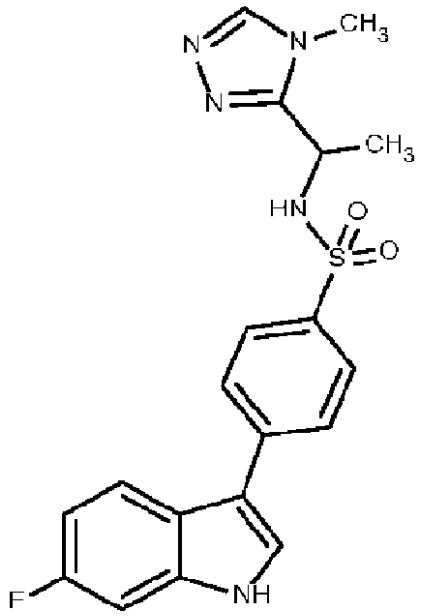
【０４４７】

（実施例８５）

４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－［１－（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）エチル］ベンゼンスルホンアミド

【０４４８】

【化１０３】



実施例８４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、［１－（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）エチルアミンから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 11.67 (br. s, 1H), 8.32 - 8.28 (m, 2H), 7.94 - 7.88 (m, 4H), 7.81 - 7.79(m, 2H), 7.28-7.25 (dd, 1H), 7.04-7.02 (dt, 1H), 4.71-4.66 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.32-1.30 (d, 3H); LC-MS: m/z 400.1 $[M+H]^{+}$.

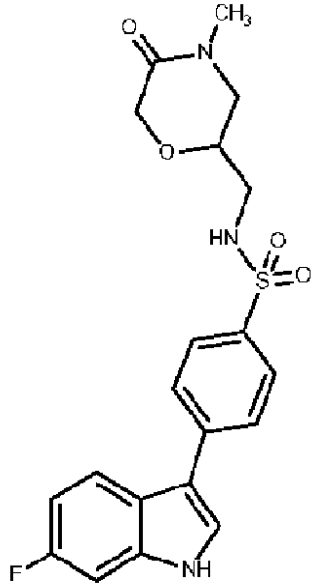
【０４４９】

（実施例８６）

４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－［（４－メチル－５－オキソモルホリン－２－イル）メチル］ベンゼンスルホンアミド

【０４５０】

【化１０４】



実施例８０で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、６－（アミノメチル）－４－メチルモルホリン－３－オンから出発して、表題化合物が黄色の固体として得られた。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 11.67 (br, 1H), 8.00 - 7.87 (m, 5H), 7.86 - 7.80 (m, 2H), 7.27 (dd, J=2.3, 9.8 Hz, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 4.07 - 3.90 (m, 2H), 3.82 (dd, J=4.9, 8.4 Hz, 1H), 3.27 - 3.15 (m, 2H), 2.95 (br. s., 2H), 2.82 (s, 3H); LC-MS: m/z 440.2 $(M+Na)^{+}$.

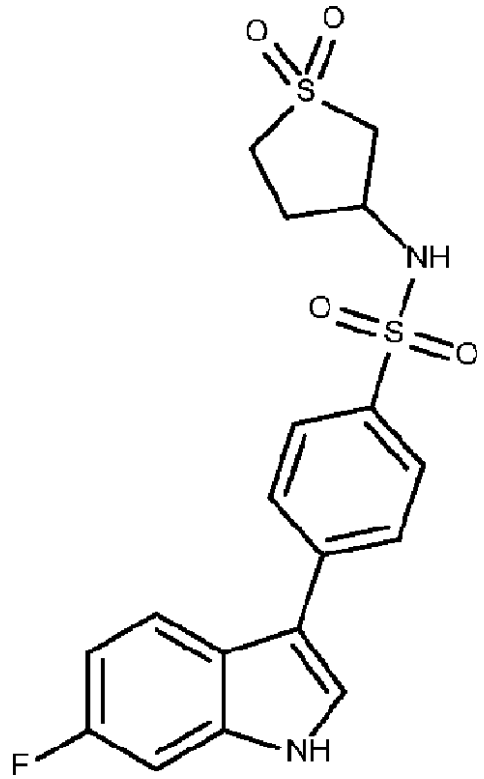
【０４５１】

（実施例８７）

Ｎ－（１，１－ジオキシドテトラヒドロチオフェン－３－イル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゼンスルホンアミド

【０４５２】

【化１０５】



実施例８０で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、３－アミノテトラヒドロチオフェン１，１－ジオキシドから出発して、表題化合物がオフホワイト色の固体として得られた。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 11.67 (brs, 1H), 8.23 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.98-7.88 (m, 4H), 7.85 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.26 (dd, J=9.6 Hz, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 4.05-3.88 (m, 1H), 3.30-3.15 (m, 2H), 3.15-3.02 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.08-1.92 (m, 1H). LC-MS: m/z 430.8.

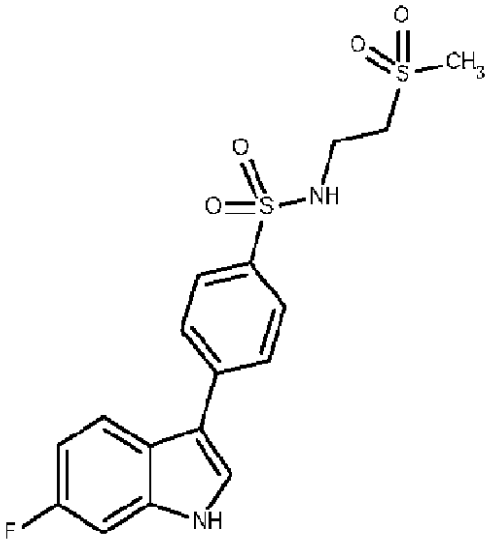
【０４５３】

（実施例８８）

４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－［２－（メチルスルホニル）エチル］－ベンゼン－スルホンアミド

【０４５４】

【化１０６】



実施例８４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、２－（メチルスルホニル）エタンアミンから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 419.0 [M+Na$^+$]$^+$.^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ [ppm] 11.67 (br. s., 1H), 7.98 - 7.89 (m, 5H), 7.86 - 7.81 (m, 2H), 7.27 (dd, J=2.5, 9.8 Hz, 1H), 7.01 (dt, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 3.21 - 3.14 (m, 2H), 3.03 (s, 3H)

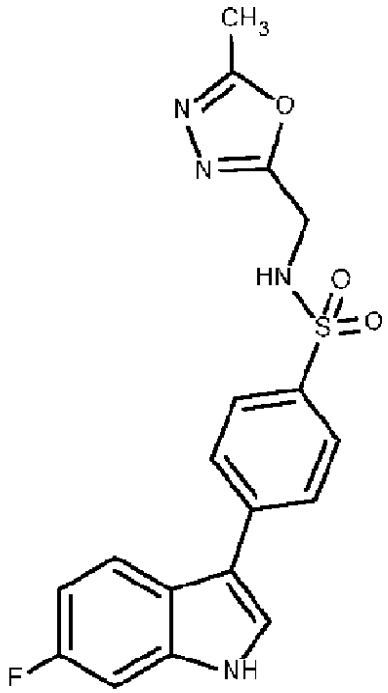
【０４５５】

（実施例８９）

４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（（５－メチル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）メチル）ベンゼンスルホンアミド

【０４５６】

【化１０７】



実施例８４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、（５－メチル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）メタンアミンから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 408.8 [M+Na]$^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 11.66 (br. s., 1H), 8.49 (br. s., 1H), 7.94 - 7.86 (m, 4H), 7.75 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.26 (dd, J=2.3, 9.8 Hz, 1H), 7.01 (dt, J=2.5, 9.3 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.27 (s, 3H).

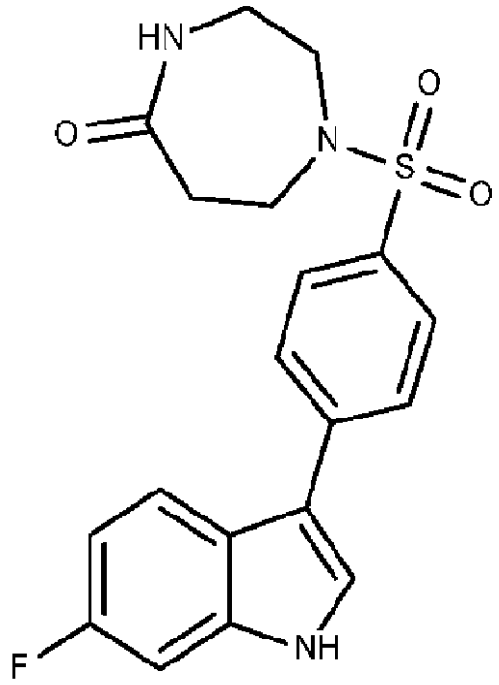
【０４５７】

（実施例９０）

１－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－１，４－ジアゼパン－５－オン

【０４５８】

【化１０８】



実施例８０で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、１，４－ジアゼパン－５－オンから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 388.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 11.68 (br. s., 1H), 7.97 - 7.90 (m, 4H), 7.77 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.68 (t, J=5.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=2.3, 9.8 Hz, 1H), 7.01 (dt, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 6H), 2.58 - 2.53 (m, 2H).

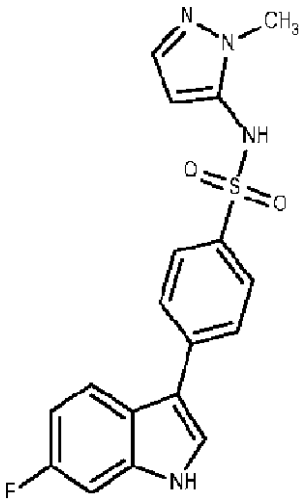
【０４５９】

（実施例９１）

４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ベンゼン－スルホンアミド

【０４６０】

【化１０９】



ステップ１：４－ブロモ－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ベンゼンスルホンアミド

４－ブロモベンゼン－１－スルホニルクロリド（８８０ｍｇ、３．４４ｍｍｏｌ）および１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－アミン（４０１ｍｇ、４．１３ｍｍｏｌ）のピリジン（１０ｍＬ）中の溶液を、１５℃で１時間撹拌した。得られる混合物を減圧下にて濃縮乾固した。残渣を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下にて濃縮乾固して、粗生成物（１．２ｇ）を得た。粗生成物をＥｔＯＡｃ／ＰＥ（５ｍＬ／８ｍＬ）で洗浄して、粗４－ブロモ－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ベンゼンスルホンアミド（６００ｍｇ、収率５５．１％）を黄色の固体として得た。

【０４６１】

ステップ２：４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ベンゼン－スルホンアミド：

このステップは、実施例８０のステップ２について記載したプロトコールに従って実施した。表題化合物（４５ｍｇ、収率１４％）がオフホワイト色の固体として得られた。^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 11.69 (brs, 1H), 10.28 (brs, 1H), 8.00-7.88 (m, 4H), 7.74 (d, J=6.8 Hz, 2H), 7.34-7.20 (m, 2H), 7.10-6.95 (m, 1H), 5.69 (d, J=2.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H). LC-MS: m/z 370.8 $[M+H]^+$.

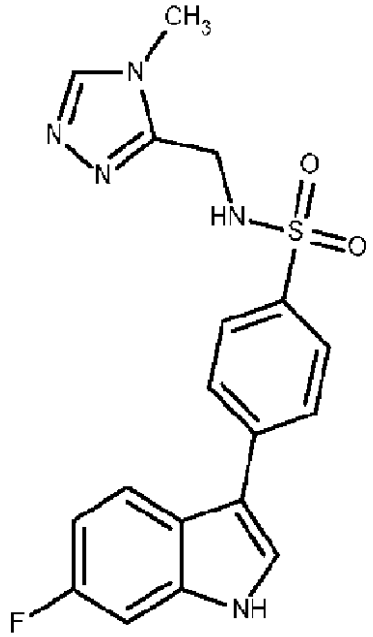
【０４６２】

（実施例９２）

４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）メチル］－ベンゼンスルホンアミド

【０４６３】

【化１１０】



ステップ１．　Ｎ－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）メチル］ベンゼンスルホンアミド

このステップは、（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）メタンアミンから出発して、実施例９１のステップ１について記載したプロトコールに従って実施した。表題化合物（１３６ｍｇ、収率９２％）が淡黄色の固体として得られた。LC-MS: m/z 354.9 $[M+Na^+]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.69 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.54 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 2H), 7.74 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.29 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H).

【０４６４】

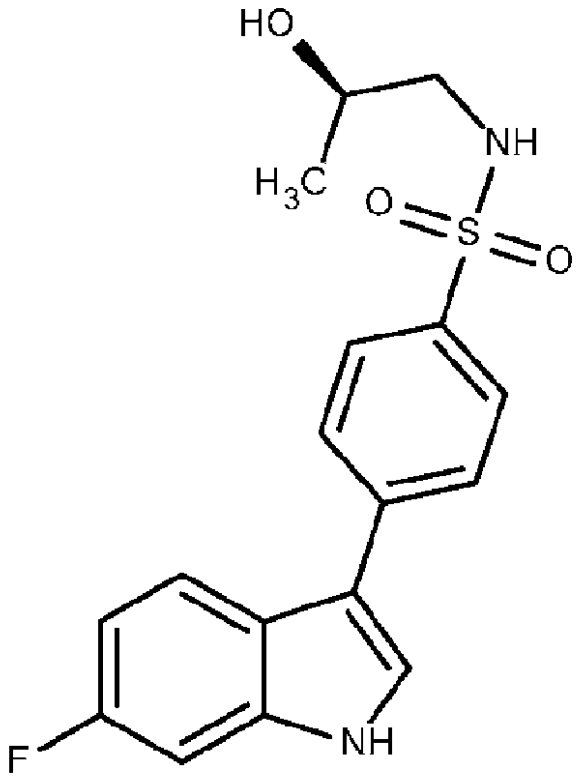
ステップ２：４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－［（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）メチル］－ベンゼンスルホンアミド
このステップは、実施例８４のステップ２について記載したプロトコールに従って実施した。表題化合物（２０ｍｇ）が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 385.9 $[M+H^+]^+$.^{1}H NMR
(400MHz, DMSO-d_6) δ
[ppm] 11.67 (br. s., 1H), 8.37 (s, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 7.98 - 7.89 (m, 4H), 7.84 - 7.79 (m, 2H), 7.27 (dd, J=2.4, 9.9 Hz, 1H), 7.01 (dt, J=2.4,9.2 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 3H).

【０４６５】

（実施例９３）
（－）－（Ｒ）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（２－ヒドロキシプロピル）－ベンゼン－スルホンアミド

【０４６６】

【化１１１】



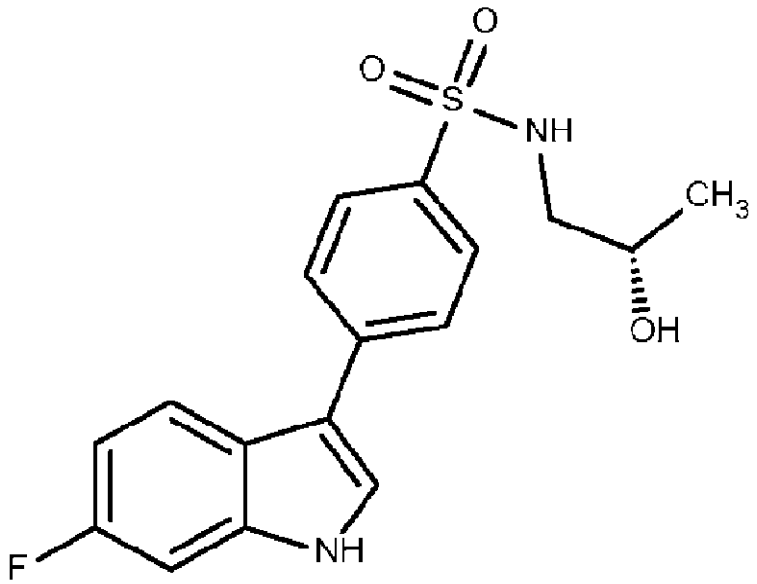
実施例８４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、（Ｒ）－１－アミノプロパン－２－オールから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 11.64 (brs, 1H), 8.00-7.86 (m, 4H), 7.82 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.54 (t, J=6.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=10.0, 2.4 Hz, 1H), 7.06-6.92 (m, 1H), 4.70 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.70-3.55 (m, 1H), 2.80-2.60 (m, 2H), 1.02 (d, J=6.0 Hz, 3H); LC-MS: m/z 349.1 $[M+H]^+$. $[\alpha]^{20}_D$ -1.3° (c=1.5 mg/ml, MeOH).

【０４６７】

（実施例９４）
（＋）－（Ｓ）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（２－ヒドロキシプロピル）－ベンゼン－スルホンアミド

【０４６８】

【化１１２】



実施例８４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、（Ｓ）－１－アミノプロパン－２－オールから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 348.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 11.64 (br. s., 1H), 7.98 - 7.87 (m, 4H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.54 (br. s., 1H), 7.26 (dd, J=2.4, 9.9 Hz, 1H), 7.00 (dt, J=2.3, 9.3 Hz, 1H), 4.69 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 2.75 - 2.60 (m, 2H), 1.01 (d, J=6.3 Hz, 3H). $[\alpha]^{20}_D$ +1.2° (c=1.1 mg/ml, MeOH).

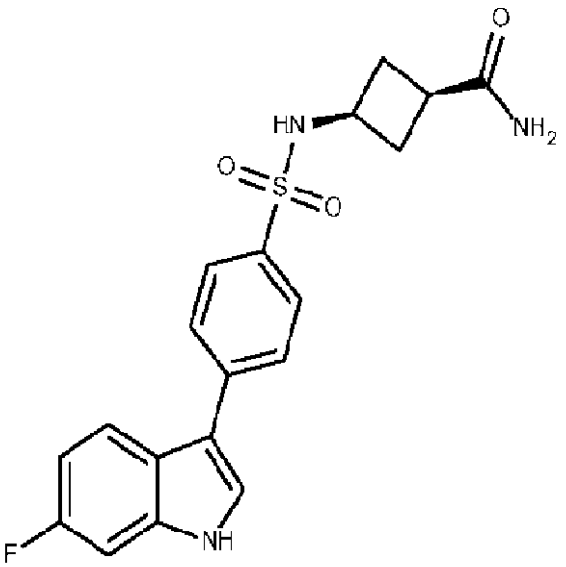
【０４６９】

（実施例９５）

（ｃｉｓ）－３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホン－アミド）シクロブタン－カルボキサミド

【０４７０】

【化１１３】



ステップ１：（ｃｉｓ）－メチル３－アミノシクロブタンカルボキシレート：

（ｃｉｓ）－メチル３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロブタン－カルボキシレート（５００ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）の４Ｍ　ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（１５

ｍＬ）中の溶液を、１５℃で１時間撹拌した。得られる混合物を濃縮乾固して、（ｃｉｓ）－メチル３－アミノシクロブタンカルボキシレート塩酸塩（３６１ｍｇ、定量的収率）を白色の固体として得た。

【０４７１】

ステップ２：（ｃｉｓ）－メチル３－（４－ブロモフェニルスルホンアミド）シクロブタン－カルボキシレート：

４－ブロモベンゼン－１－スルホニルクロリド（５５７ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）および（ｃｉｓ）－メチル３－アミノシクロブタンカルボキシレート（３６１ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の溶液に、１５℃でＴＥＡ（４４１ｍｇ、４．３６ｍｍｏｌ）を加え、次いで混合物を１５℃で１時間撹拌した。得られる混合物を濃縮乾固した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中で撹拌し、次いで濾過した。濾液を濃縮乾固して、粗（ｃｉｓ）－メチル３－（４－ブロモフェニルスルホンアミド）シクロブタンカルボキシレート（８００ｍｇ）を無色の油状物として得、これをそれ以上精製せずに次のステップに使用した。

【０４７２】

ステップ３：（ｃｉｓ）－３－（４－ブロモフェニルスルホンアミド）シクロブタンカルボキサミド：

（ｃｉｓ）－メチル３－（４－ブロモフェニルスルホンアミド）シクロ－ブタンカルボキシレート（７５９ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）および$NH_3 . H_2O$（６１１０ｍｇ、４３．６ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の無色の溶液を、１５～２０℃で１６時間撹拌した。ＴＬＣは、材料が完全に消費されたことを示した。懸濁液を濾過し、濾過ケークを水（２０ｍＬ）で洗浄し、次いで高真空下にて乾燥させて、表題化合物（３６６ｍｇ、収率５０．４％）を白色の固体として得た。

【０４７３】

ステップ４：（ｃｉｓ）－３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）－シクロブタンカルボキサミド

このステップは、実施例８４、ステップ２について記載したプロトコールに従って実施した。（ｃｉｓ）－３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）シクロブタン－カルボキサミド（７０ｍｇ、収率２６％）がオフホワイト色の固体として得られた。LC-MS: m/z 387.9 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 11.65 (brs, 1H), 8.10 - 7.66 (m, 7H), 7.37-6.90 (m, 3H), 6.80-6.55 (m, 1H), 3.68-3.50 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 1H, DMSOシグナルと重複), 2.18-2.00 (m, 2H), 2.00-1.75 (m, 2H).

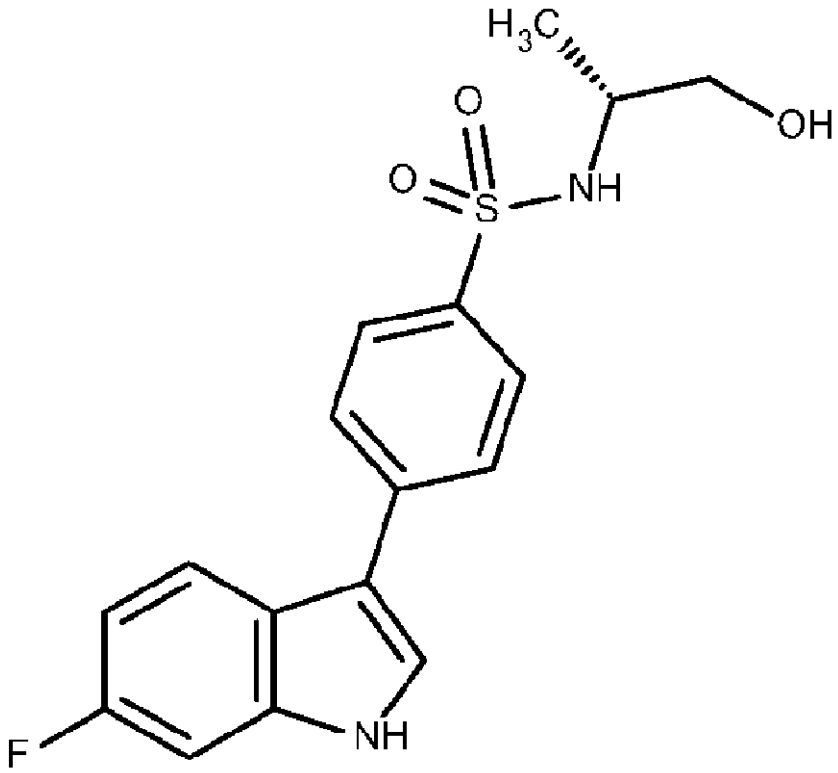
【０４７４】

（実施例９６）

４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－［（２Ｒ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イル］ベンゼン－スルホンアミド

【０４７５】

【化１１４】



実施例８４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、（Ｒ）－２－アミノプロパン－１－オールから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) d = 11.65 (br. s., 1H), 7.99 - 7.79 (m, 6H), 7.58 - 7.40 (m, 1H), 7.27 (dd, J=2.3, 9.8 Hz, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 1H), 4.71 (br. s., 1H), 3.22 - 3.06 (m, 2H), 0.93 (d, J=6.3 Hz, 3H).

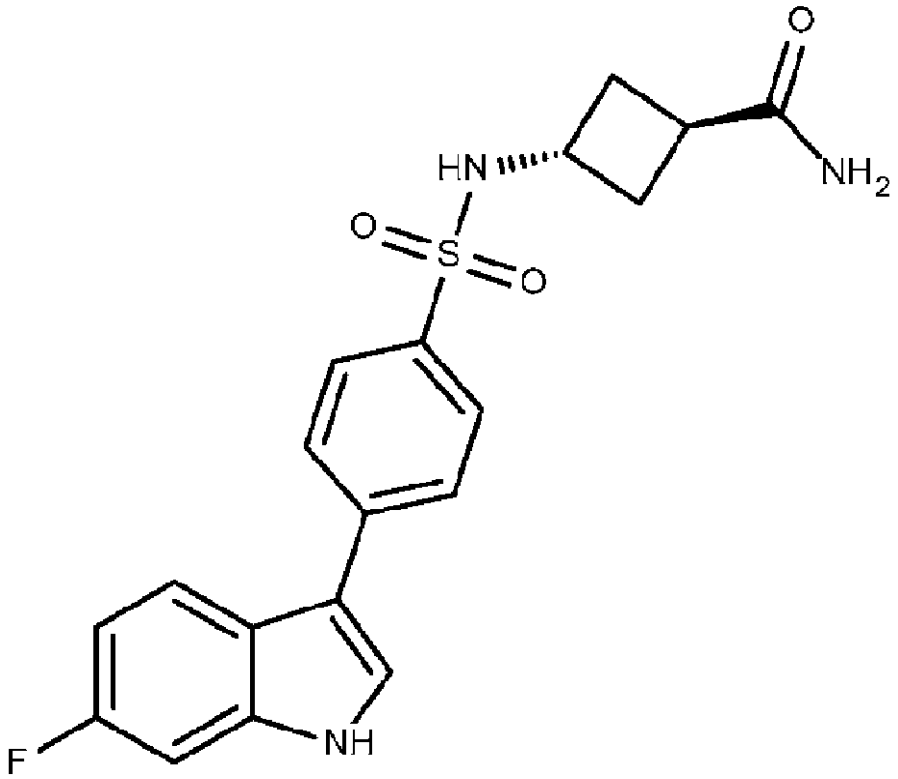
【０４７６】

（実施例９７）

（ｔｒａｎｓ）－３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル－スルホンアミド）シクロブタン－カルボキサミド

【０４７７】

【化１１５】



実施例９５で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、（ｔｒａｎｓ）－メチル３－アミノシクロブタンカルボキシレートから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 388.1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 11.64 (br. s., 1H), 8.00 - 7.86 (m, 5H), 7.79 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.26 (dd, J=2.0, 9.8 Hz, 1H), 7.17 (br. s., 1H), 7.05 - 6.94 (m, 1H), 6.73 (br. s., 1H), 3.91 - 3.76 (m, 1H), 2.71 (t, J=9.5 Hz, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 2.04 - 1.90 (m, 2H).

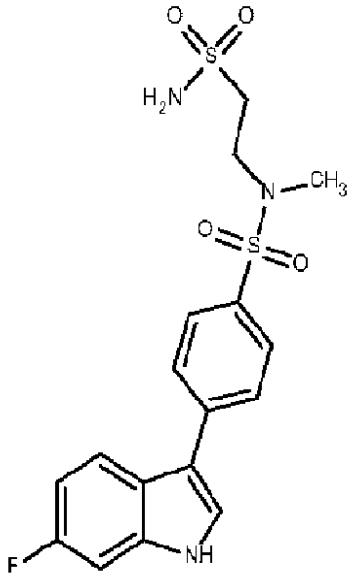
【０４７８】

（実施例９８）

４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（２－スルファモイルエチル）ベンゼン－スルホンアミド

【０４７９】

【化１１６】



実施例８４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、２－（メチルアミノ）エタンスルホンアミドから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 11.70 (brs, 1H), 8.05-7.88 (m, 4H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.27 (dd, J=10.0, 2.4 Hz, 1H), 7.10-6.90 (m, 3H), 3.47-3.36 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), HPLC:00709873-0018-01b 98.09%純度; LC-MS: m/z 433.9 $(M+Na)^+$.

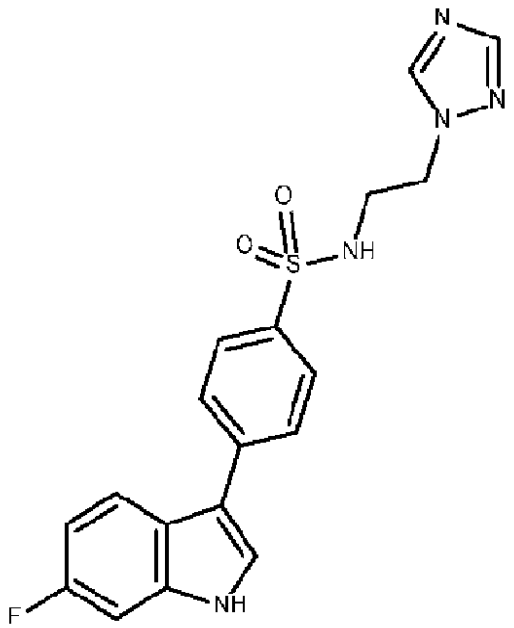
【０４８０】

（実施例９９）

４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－［２－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－エチル］ベンゼン－スルホンアミド

【０４８１】

【化１１７】



実施例８４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、２－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）エタンアミンから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 11.65 (br, s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.04 - 7.65 (m, 8H), 7.95-7.78 (m, 8H), 7.27-7.25(m, 1H), 7.03-7.01(m, 1H),

4.27-4.24(m, 2H), 3.21-3.17(m, 2H); LC-MS: m/z 386.1 $[M+H]^+$.

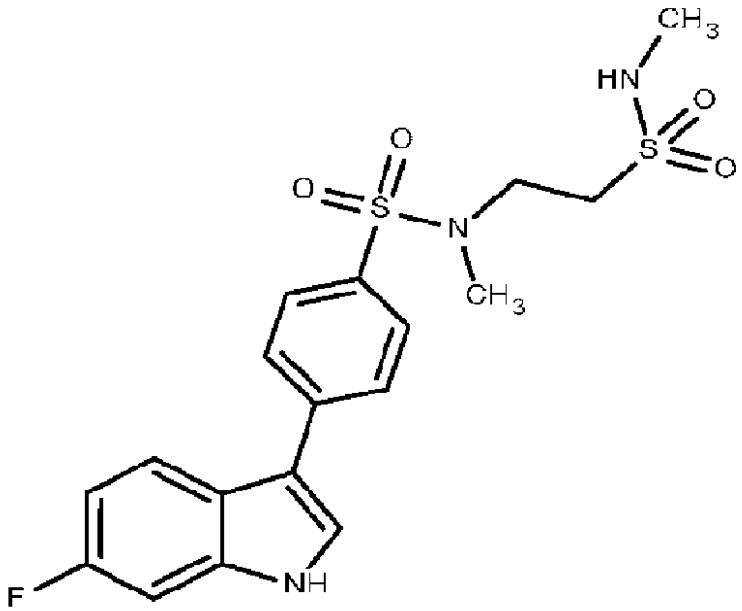
【０４８２】

（実施例１００）

４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［２－（メチルスルファモイル）エチル］ベンゼンスルホンアミド

【０４８３】

【化１１８】



ステップ１：Ｎ－メチルエテンスルホンアミド

２－クロロエタンスルホニルクロリド（５．００ｇ、３０．６７ｍｍｏｌ）のメチルアミン（４０ｍｌ、ＴＨＦ中２Ｍ）中の懸濁液を、５０℃で２日間撹拌した。黄色の懸濁液を濾過し、減圧下にて濃縮乾固し、得られる混合物をシリカゲルカラム（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ～ＥｔＯＡｃ＝１０／１～１／１）によって精製して、Ｎ－メチルエテンスルホンアミド（１．０ｇ、収率２７％）を黄色の油状物として得た。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 6.54 - 6.42 (m, 1H), 6.28 (d, J=16.6 Hz, 1H), 6.00 (d, J=9.8 Hz, 1H), 2.74 (d, J=5.5 Hz, 3H).

【０４８４】

ステップ２：Ｎ－メチル－２－（メチルアミノ）エタンスルホンアミド：

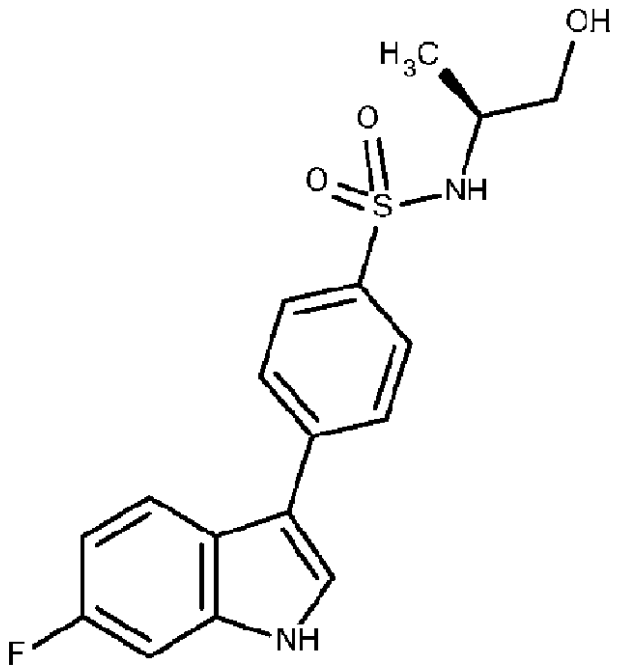
Ｎ－メチルエテンスルホンアミド（１．００ｇ、８．２５４ｍｍｏｌ）のメチルアミン（２０ｍｌ、ＥｔＯＨ中約４０％）中の溶液を、２５℃で１４時間撹拌した。黄色の溶液を減圧下にて濃縮乾固して、粗Ｎ－メチル－２－（メチルアミノ）エタンスルホンアミド（１．２ｇ、収率９５％）を黄色の油状物として得た。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 5.61 - 5.40 (m, 1H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 3H), 2.44 (s, 3H).

【０４８５】

ステップ３：４－ブロモ－Ｎ－メチル－Ｎ－（２－（Ｎ－メチルスルファモイル）エチル）ベンゼン－スルホンアミド

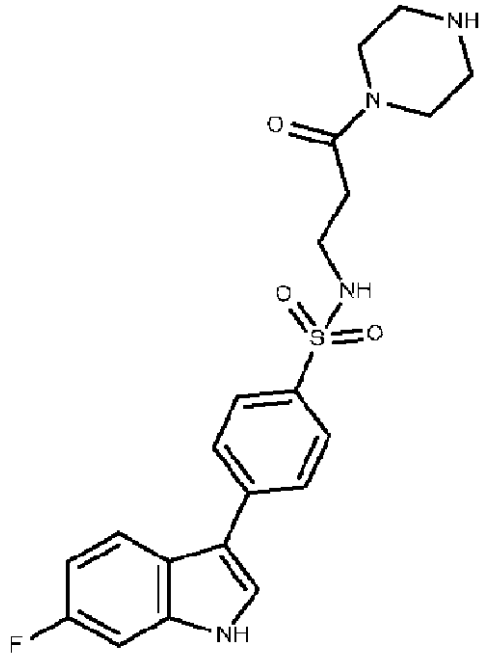
４－ブロモベンゼン－１－スルホニルクロリド（５００ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ）およびＮ－メチル－２－（メチルアミノ）エタンスルホンアミド（３００ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の溶液に、２５℃でEt_3N（３９９ｍｇ、３．９４ｍｍｏｌ）を加え、次いで黄色の溶液を２５℃で２時間撹拌した。反応溶液を真空中にて濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、１２ｇ、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝３／１～１／３）によって精製して、表題化合物（４５０ｍｇ、収率６１．５％）を黄色のゴム質として得た。

【０４８６】
ステップ４：４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［２－（メチルスルファモイル）エチル］ベンゼンスルホンアミド：
このステップを、実施例８０、ステップ２について記載したプロトコールに従って実施して、表題化合物（１３０ｍｇ、収率２４．２％）を淡黄色の固体として得た。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 8.51 (br. s., 1H), 7.88 - 7.76 (m, 5H), 7.47 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.01 (dt, J=2.3, 9.2 Hz, 1H), 4.69 (q, J=5.3 Hz, 1H), 3.51 - 3.44 (m, 2H), 3.38 - 3.30 (m, 2H), 2.92 - 2.83 (m, 6H) LC-MS:m/z 447.8$(M+Na)^+$.
【０４８７】
（実施例１０１）
（－）－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－［（２Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イル］ベンゼン－スルホンアミド
【０４８８】
【化１１９】



実施例８４で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、（Ｓ）－２－アミノプロパン－１－オールから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 371.9 $[M+Na^+]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.64 (br. s., 1H), 7.97 - 7.88 (m, 4H), 7.86 - 7.81 (m, 2H), 7.49 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=2.4, 9.9 Hz, 1H), 7.00 (dt, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.70 (t, J=5.5 Hz, 1H), 3.19 - 3.05 (m, 2H), 0.93 (d, J=6.3 Hz, 3H). $[\alpha]^{20}_{D}$ -12.2° (c=1.1 mg/ml, MeOH).
【０４８９】
（実施例１０２）
４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（３－オキソ－３－（ピペラジン－１－イル）プロピル）ベンゼンスルホンアミド
【０４９０】

【化１２０】



ステップ１：エチル３－（４－ブロモフェニルスルホンアミド）プロパノエート

４－ブロモベンゼン－１－スルホニルクロリド（２５ｇ、９７．８４１ｍｍｏｌ）およびエチル３－アミノプロパノエート（１５ｇ、１．０４ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（２００ｍＬ）中の溶液に、１５℃でＥｔ$_3$Ｎ（１９．８ｇ、１９６ｍｍｏｌ）を加え、次いで混合物を１５℃で１時間撹拌した。得られる混合物を減圧下にて濃縮乾固した。残渣を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下にて濃縮乾固して、粗生成物（４０ｇ）を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１／１～１／４）によって精製して、エチル３－（４－ブロモフェニルスルホン－アミド）プロパノエート（３２ｇ、収率９７％）を黄色のゴム質として得た。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) d = 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 5.47 - 5.14 (m, 1H), 4.13 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.20 (q, J=6.3 Hz, 2H), 2.54 (t, J=5.9 Hz, 2H), 1.33 - 1.15 (m, 3H)

【０４９１】

ステップ２：３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）プロパン酸

エチル３－（４－ブロモフェニルスルホンアミド）プロパノエート（５９７ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（中間体１；５４２ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１１８ｍｇ、０．１６１ｍｍｏｌ）、およびＫ$_3$ＰＯ$_4$（８５６ｍｇ、４．０３ｍｍｏｌ）のジオキサン（２０ｍＬ）および水（５ｍＬ）中の懸濁液を、Ｎ$_2$雰囲気下にて１００℃で１６時間撹拌した。懸濁液を濃縮して、残渣を得、これをＣｏｍｂｉ　Ｆｌａｓｈ（シリカゲル４、石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１：０～２：１）によって精製して、粗生成物を得、これをＨ$_2$Ｏ（２．５ｍＬ）およびＴＨＦ（２．５ｍＬ）中のＬｉＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ（５６．１ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）と反応させた。混合物を室温で１時間撹拌した。溶液を濃縮して残渣を得た。ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）および水（１０ｍＬ）を加え、中和を希塩酸で行い、相を分離し、水層を分離し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出し、合わせた有機相を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物を粗生成物（２２４ｍｇ、収率＞１００％）として得、これを精製せずに次のステップで使用した。

【０４９２】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）－プロパノイル）ピペラジン－１－カルボキシレート

３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）プロパン酸（８０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（３８．２ｍｇ、０．２０５ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１１７ｍｇ、０．３０８ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（７９．６ｍｇ、０．６１６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中の溶液を、室温で１時間撹拌した。ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および水（１０ｍｌ）を溶液に加え、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物を粗生成物（１００ｍｇ、収率９２％）として得、これを精製せずに次のステップで使用した。

【０４９３】

ステップ４：４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（３－オキソ－３－（ピペラジン－１－イル）プロピル）－ベンゼンスルホンアミド

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－フェニルスルホンアミド）プロパノイル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の溶液に、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、得られる溶液を室温で２時間撹拌した。反応溶液を希Na_2CO_3溶液によって中和し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出し、合わせた有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル４ｇ、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１：０～４：１）によって精製して、粗生成物を得た。粗化合物を分取ＨＰＬＣによる精製に供した。緩衝溶液を真空中にて３５℃で濃縮し、凍結乾燥して、表題化合物（５２ｍｇ、収率５９％）を白色の固体として得た。LC-MS: m/z 431.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD)
δ [ppm] 7.93 - 7.85 (m, 5H), 7.66 (s, 1H), 7.16 (dd, J=2.3, 9.8 Hz, 1H), 6.94 (dt, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 3.55 - 3.50 (m, 1H), 3.46 - 3.41 (m,1H), 3.19 (t, J=6.8 Hz, 1H), 2.76 (td, J=5.2, 10.5 Hz, 2H), 2.56 (t, J=6.8 Hz, 1H).

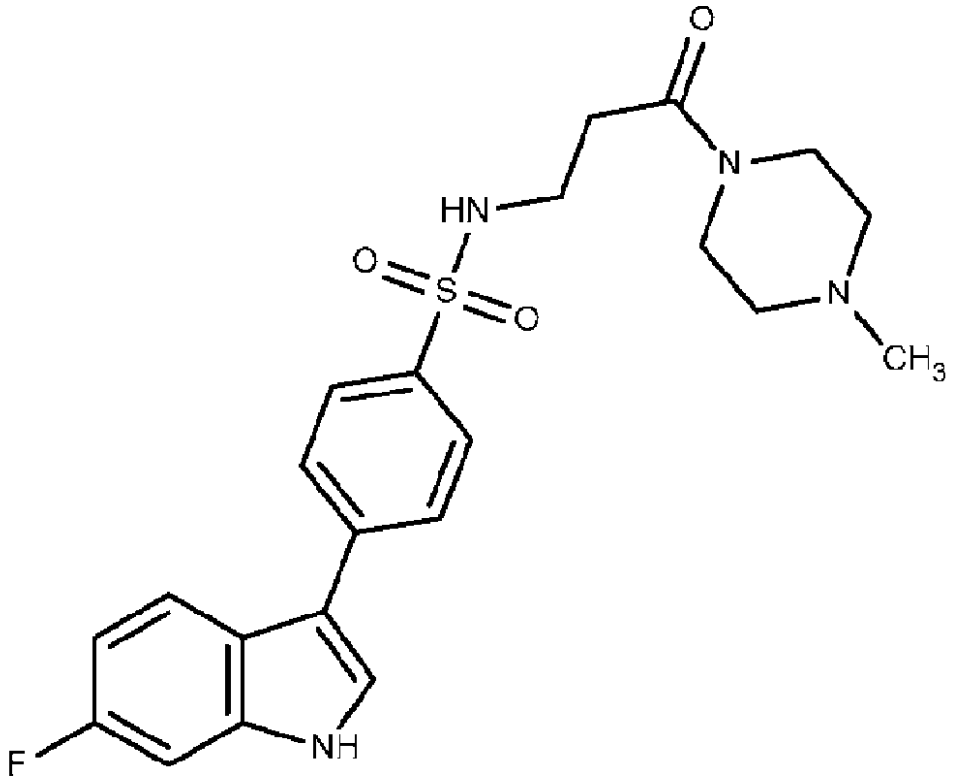
【０４９４】

（実施例１０３）

４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（３－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ベンゼンスルホンアミド

【０４９５】

【化１２１】



実施例１０２で概略を述べたとおりの一般法に従って、表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 445.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$)
δ [ppm] 9.04 (br. s., 1H), 7.86 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.78 (dd, J=5.1, 8.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=1.9, 9.4 Hz, 1H), 6.96 (dt, J=2.0, 9.2 Hz, 1H), 5.78 (br. s., 1H), 3.60 (br. s., 2H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 3.26 (d, J=3.8 Hz, 2H), 2.56 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.34 (t, J=4.6 Hz, 4H), 2.26 (s, 3H).

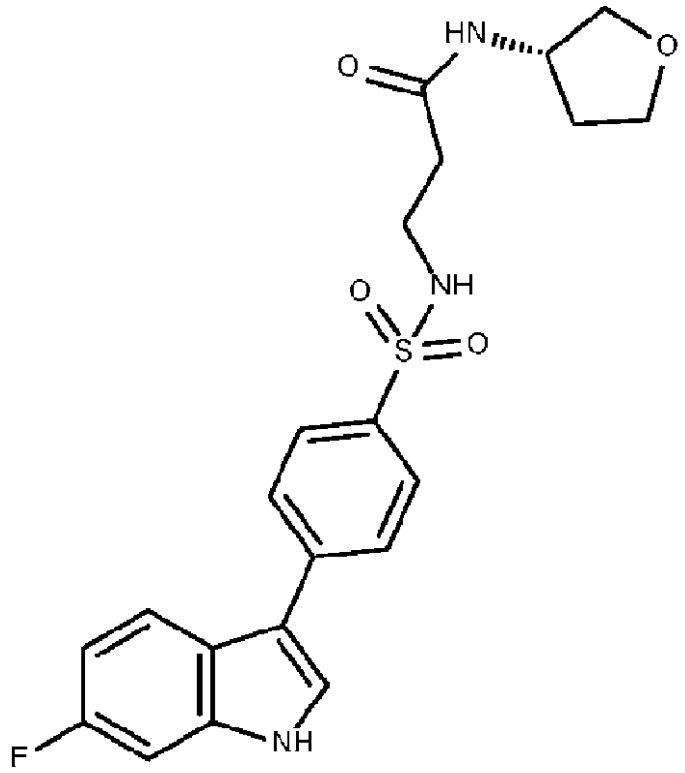
【０４９６】

（実施例１０４）

（－）－（Ｓ）－３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）－Ｎ－（テトラヒドロフラン－３－イル）プロパンアミド

【０４９７】

【化１２２】



実施例１０２で概略を述べたとおりの一般法に従って、表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 432.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 11.65 (br. s., 1H), 8.13 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.98 - 7.87 (m, 4H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.60 (t, J=5.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=2.3, 9.8 Hz, 1H), 7.00 (dt, J=2.3, 9.3 Hz, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 3.78 - 3.60 (m, 3H), 3.41 (dd, J=3.8, 8.8 Hz, 1H), 3.00 - 2.92 (m, 2H), 2.27 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.73 - 1.63 (m, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ -1.7° (c=1.1 mg/ml, MeOH).

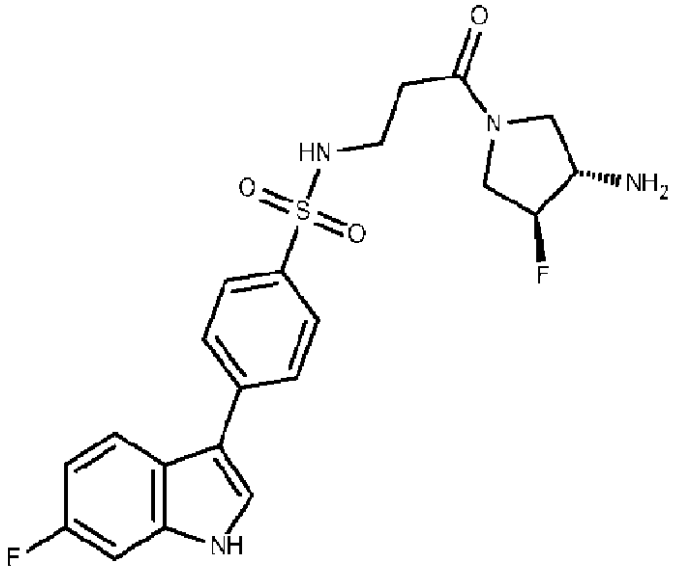
【０４９８】

（実施例１０５）

（－）－Ｎ－（３－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－アミノ－４－フルオロピロリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド

【０４９９】

【化１２３】



実施例１０２で概略を述べたとおりの一般法に従って、表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 449.1 [M+H]+. ^{1}H NMR (400MHz, CD3OD) δ [ppm] 7.97 - 7.79 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 7.15 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.93 (t, J=8.5 Hz, 1H), 3.96 - 3.75 (m, 1H), 3.74 - 3.41 (m, 4H), 3.36(d, J=11.0 Hz, 1H), 3.21 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.62 - 2.43 (m, 2H). $[\alpha]^{20}_{D}$ -4.5° (c=1.1 mg/ml, MeOH).

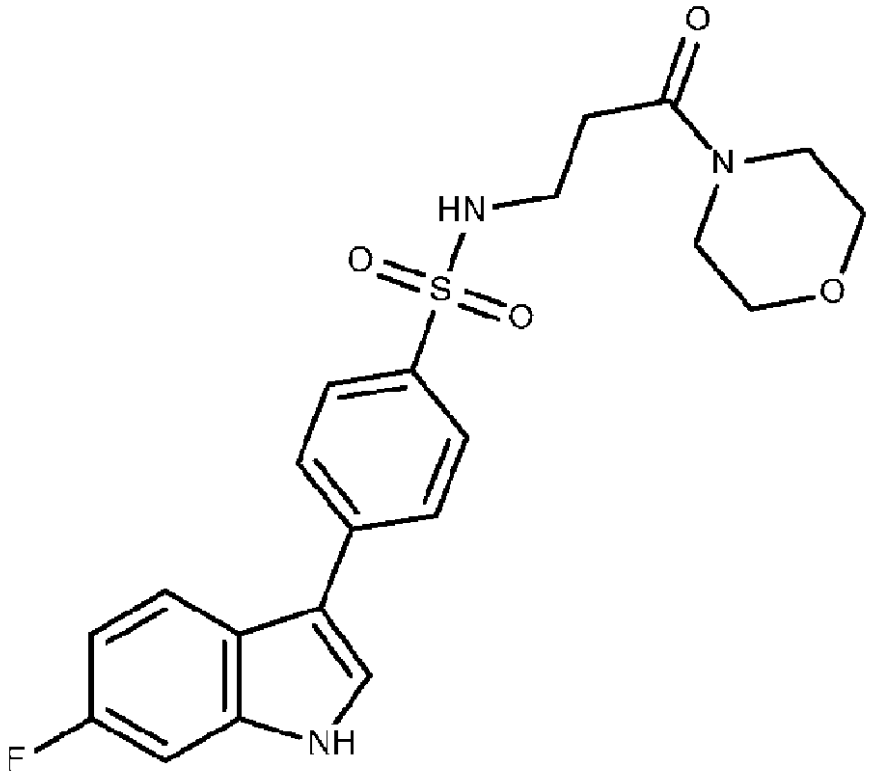
【０５００】

（実施例１０６）

４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（３－モルホリノ－３－オキソプロピル）－ベンゼン－スルホンアミド

【０５０１】

【化１２４】



実施例１０２で概略を述べたとおりの一般法に従って、表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 432.2 [M+H]+. ^{1}H NMR (400MHz, CD3OD) δ [ppm] 7.92 - 7.84 (m, 2H), 7.65 (s,
1H), 7.16 (dd, J=2.3, 9.5 Hz, 1H), 6.94 (dt, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 3.64 -3.56 (m, 4H), 3.55 - 3.50 (m, 2H), 3.47 - 3.42 (m, 2H), 3.19 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.56 (t, J=6.8 Hz, 2H).

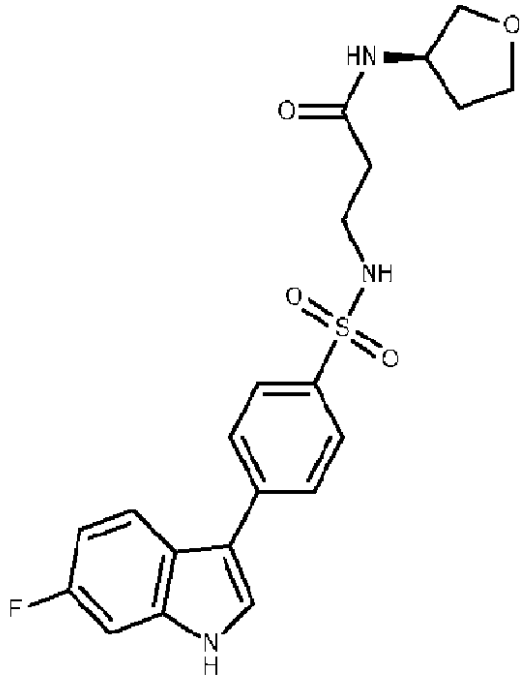
【０５０２】

（実施例１０７）

（＋）－（Ｒ）－３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）－Ｎ－（テトラヒドロフラン－３－イル）プロパンアミド

【０５０３】

【化１２５】



実施例１０２で概略を述べたとおりの一般法に従って、表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS m/z 431.7 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 11.65 (br. s., 1H), 8.13 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.98 - 7.87 (m, 4H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.61 (br. s., 1H), 7.26 (dd, J=2.3, 9.8 Hz, 1H), 7.00 (dt, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 1H), 3.79 - 3.59 (m, 3H), 3.40-3.38 (m, 1H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.27 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.73 - 1.62 (m, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ +7.3° (c= 1.1 mg/ml, MeOH).

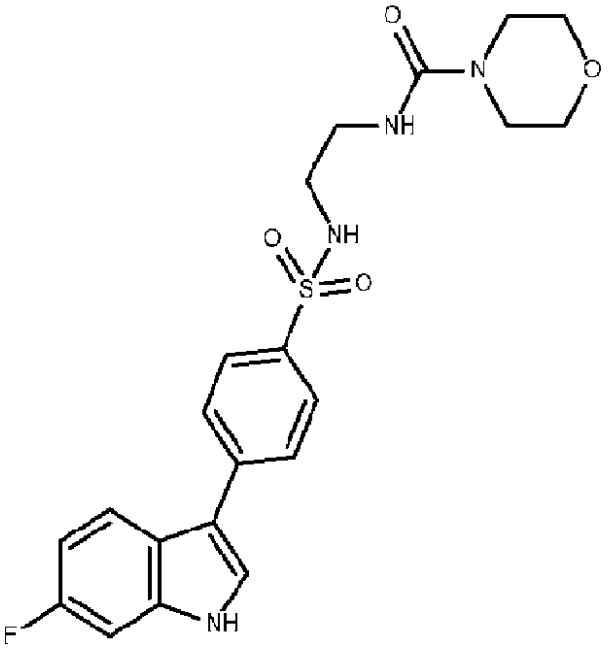
【０５０４】

（実施例１０８）

Ｎ－（２－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）エチル）－モルホリン４－カルボキサミド

【０５０５】

【化１２６】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（４－ブロモフェニルスルホンアミド）エチル）カルバメート

４－ブロモベンゼン－１－スルホニルクロリド（５．１１ｇ、２０ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（６．０７ｇ、６０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５０ｍＬ）中の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル（２－アミノエチル）－カルバメート（３．２７ｇ、２０．４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で１６時間撹拌した。黄色の溶液を減圧下にて濃縮乾固し、得られる混合物にＥｔＯＡｃ（２００ｍｌ）および３Ｎ　ＨＣｌ水溶液（２００ｍｌ）を加えた。有機層を飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（１００ｍｌ）およびブライン（１００ｍｌ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下にて濃縮して、表題化合物（６．００ｇ、収率７９％）を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) d = 7.83 - 7.77 (m, 3H), 7.72 - 7.68 (m, 2H), 6.88 - 6.69 (m, 1H), 2.95 (d, J=6.5 Hz, 2H), 2.76 (d, J=6.5 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H).

【０５０６】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）スルファモイル）－フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル（２－（４－ブロモフェニルスルホンアミド）エチル）カルバメート（１ｇ、３ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（中間体１、１．０８ｇ、３ｍｍｏｌ）のジオキサン／水（３０ｍＬ／１０ｍＬ）中の溶液に、K_3PO_4（１．９１ｇ、９ｍｍｏｌ）および$Pd(dppf)Cl_2$．ＤＣＭ（２２０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を加えた。黄色の溶液を窒素下にて１００℃で１６時間撹拌した。黒色の溶液を水（１００ｍＬ）中に注ぎ、水層をＤＣＭ（１００ｍｌ）で２回抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下にて濃縮して、表題化合物（１．５ｇ）を黒色の粗油状物として得、これをそれ以上精製せずに次のステップに使用した。

【０５０７】

ステップ３：Ｎ－（２－アミノエチル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド

ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－エチル）スルファモイル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カル

ボキシレート１０（１．５ｇ、粗生成物）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中の黒色の溶液に、２０℃でＴＦＡ（５ｍＬ）を加えた。黒色の溶液を２０℃で１６時間撹拌した。混合物のｐＨを飽和$NaHCO_3$水溶液で８～９に調整し、水層をＤＣＭで２回（１００ｍｌ）抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍｌ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下にて濃縮乾固し、得られる混合物をｃｏｍｂｉ　ｆｌａｓｈ（４０ｇのシリカゲル、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１％～１０％）によって精製して、表題化合物（８００ｍｇ）を黄色の固体として得た。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) d = 11.98 - 11.45 (m, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 4H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.60 (s, 2H).

【０５０８】

ステップ４：フェニルＮ－｛２－［４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド］－エチル｝－Ｎ，Ｎ’－（フェノキシカルボニル）カルバメート

Ｎ－（２－アミノエチル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド（３５０ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（３１９ｍｇ、３．１５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０ｍｌ）中の黄色の溶液に、０℃でクロロギ酸フェニル（４９３ｍｇ、３．１５ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を２０℃で１６時間撹拌した。黄色の懸濁液に水（５０ｍＬ）を加え、水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下にて濃縮乾固し、これをｃｏｍｂｉ　ｆｌａｓｈ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０％～５０％）によって精製して、表題化合物（３００ｍｇ、収率６３％）を白色の固体として得た。

【０５０９】

ステップ５：Ｎ－（２－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）エチル）－モルホリン－４－カルボキサミド

フェニルＮ－｛２－［４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゼンスルホンアミド］エチル｝－Ｎ，Ｎ’－（フェノキシカルボニル）カルバメート（１５０ｍｇ、０．２６２ｍｍｏｌ）およびモルホリン（４５．６ｍｇ、０．５２３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中の黄色の懸濁液に、K_2CO_3（７２．３ｍｇ、０．５２３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を７０℃で１６時間撹拌した。黄色の懸濁液を水（５０ｍＬ）中に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下にて濃縮乾固し、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としての０．１％$NH_3.H_2O$）によって精製した。溶媒の大部分を除去した後、得られる混合物を凍結乾燥して、表題化合物（５１．８ｍｇ、収率４４％）を白色の固体として得た。LC-MS: m/z 446.8 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) d = 11.65 (br. s., 1H), 7.96 - 7.89 (m, 4H), 7.85 - 7.78 (m, 2H), 7.70 - 7.59 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 6.61 - 6.52 (m, 1H), 3.52 - 3.47 (m, 4H), 3.23 - 3.17 (m, 4H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 2.85 - 2.78 (m, 2H).

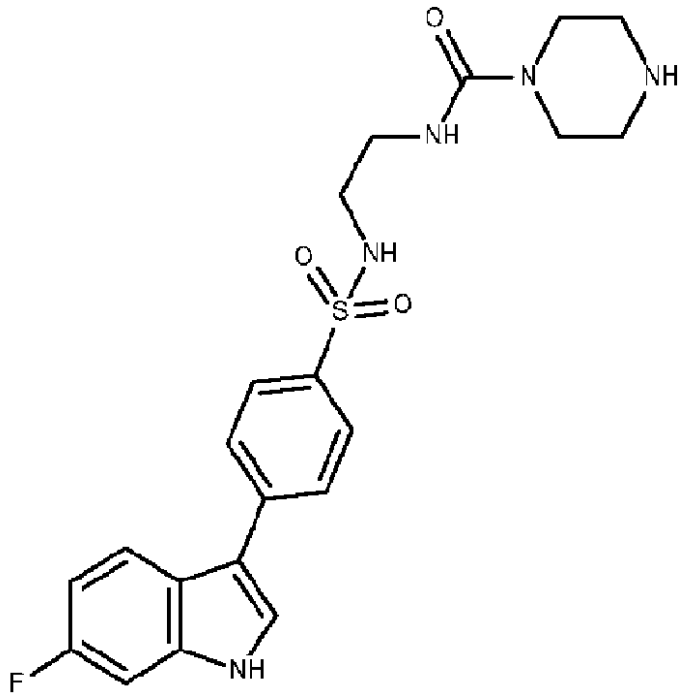
【０５１０】

（実施例１０９）

Ｎ－（２－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）エチル）ピペラジン－１－カルボキサミド

【０５１１】

【化１２７】



実施例１０８で概略を述べたとおりの一般法に従って、表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 445.9 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) d = 11.82 - 11.55 (m, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 4H), 7.85 - 7.78 (m, 2H), 7.77 - 7.46 (m, 1H), 7.26 (dd, J=2.4, 9.9 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.57 - 6.40 (m, 1H), 3.17 - 3.03 (m, 6H), 2.86 - 2.77 (m, 2H), 2.70 - 2.51 (m, 4H).

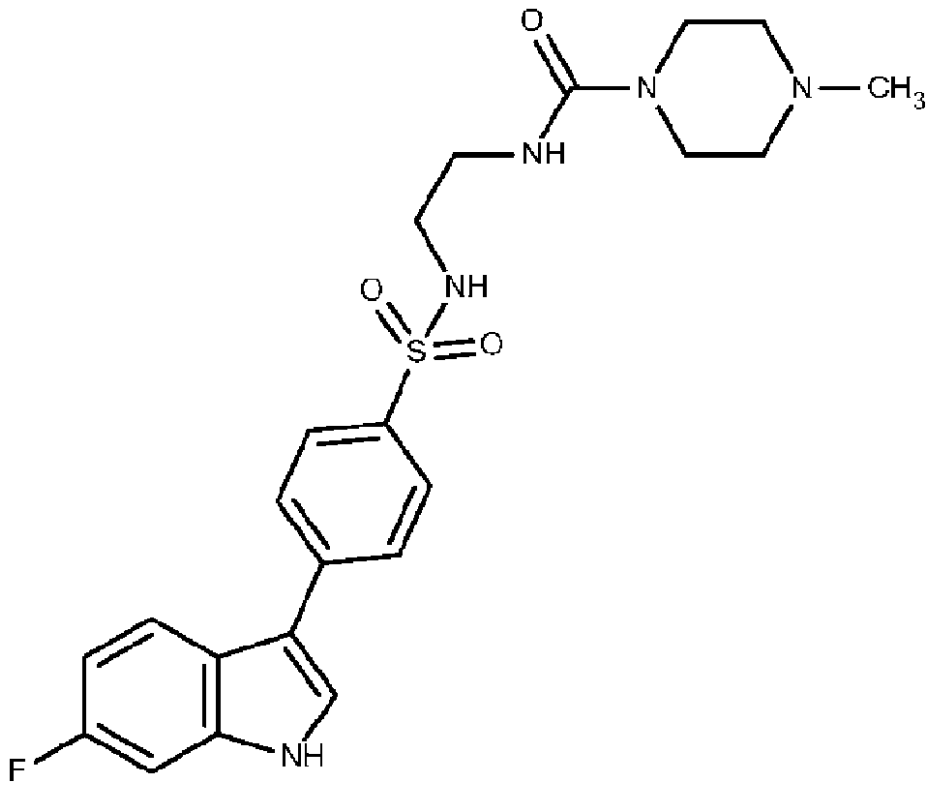
【０５１２】

（実施例１１０）

Ｎ－（２－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）エチル）－４－メチルピペラジン－１－カルボキサミド

【０５１３】

【化１２８】



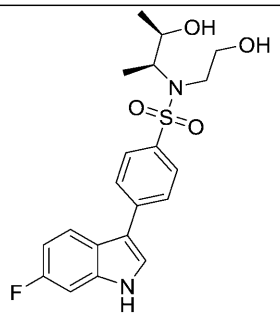
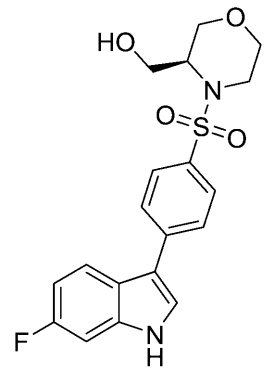
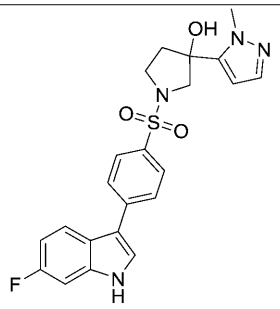
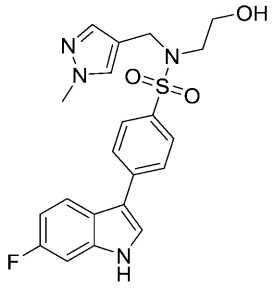
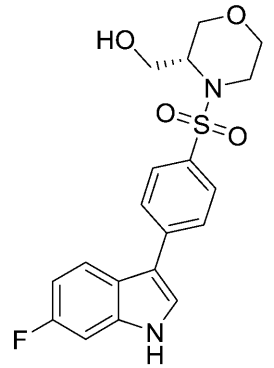
実施例１０８で概略を述べたとおりの一般法に従って、表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: m/z 481.9 $(M+Na)^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) d = 11.64 (br. s., 1H), 7.95 - 7.88 (m, 4H), 7.83 - 7.77 (m, 2H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.54 - 6.48 (m, 1H), 3.23 - 3.17 (m, 4H), 3.08 (d, J=6.0 Hz, 2H), 2.83 - 2.77 (m, 2H), 2.21 - 2.16 (m, 4H), 2.12 (s, 3H).

【０５１４】

実施例１１１～１３５の合成は、適切なアミンを使用して、実施例４で概略を述べた一般法に従う。

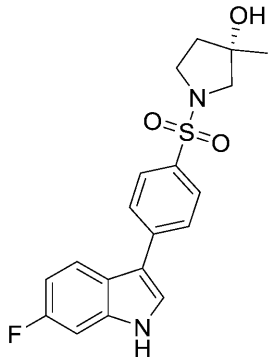
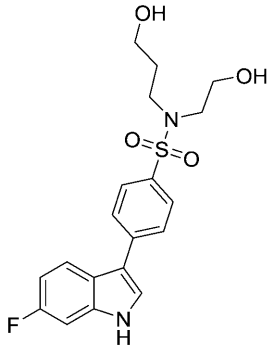
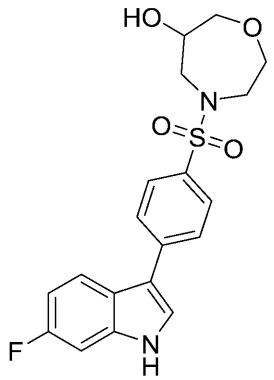
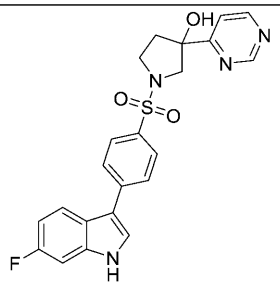
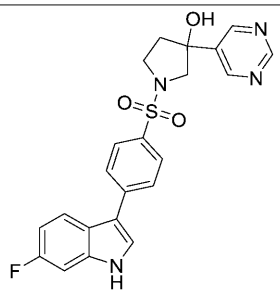
【０５１５】

【表２－１】

実施例 111		407 [M+1]	4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-N-((2S,3R)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド
実施例 112		391 [M+1]	(S)-(4-((4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)モルホリン-3-イル)メタノール
実施例 113		441 [M+1]	1-((4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-3-オール
実施例 114		429 [M+1]	4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド
実施例 115		391 [M+1]	(R)-(4-((4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)モルホリン-3-イル)メタノール

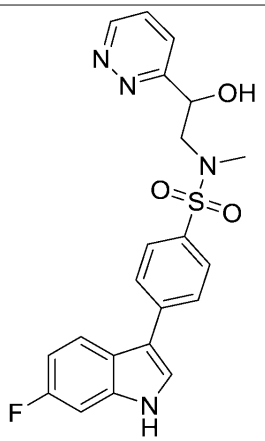
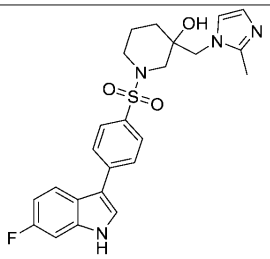
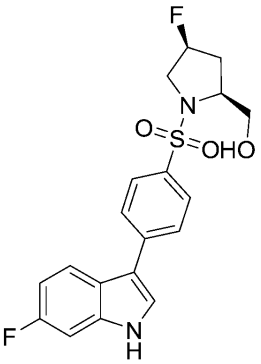
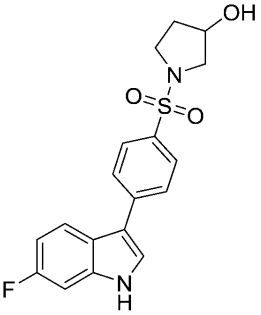
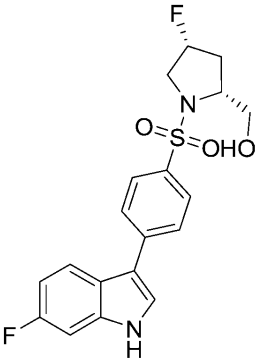
【０５１６】

【表２－２】

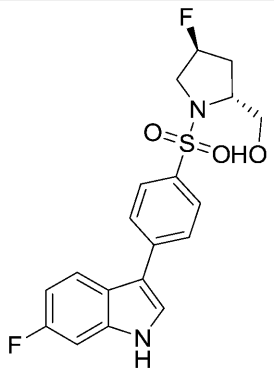
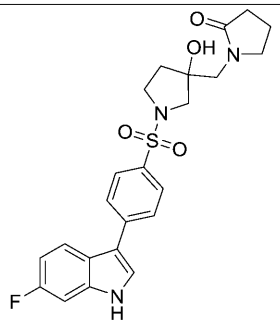
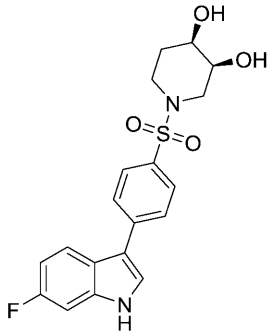
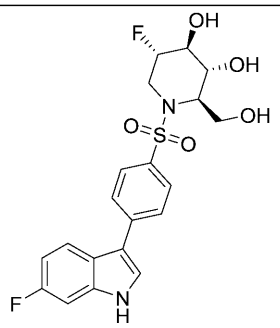
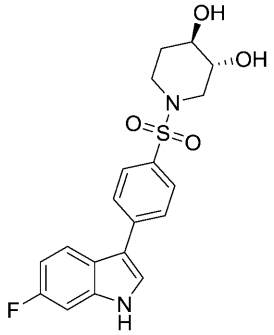
実施例 116		375 [M+1]	(S)-1-((4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)-3-メチルピロリジン-3-オール
実施例 117		393 [M+1]	4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(3-ヒドロキシプロピル)ベンゼンスルホンアミド
実施例 118		391 [M+1]	4-((4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)-1,4-オキサゼパン-6-オール
実施例 119		439 [M+1]	1-((4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)-3-(ピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-オール
実施例 120		439 [M+1]	1-((4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)-3-(ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-オール

【０５１７】

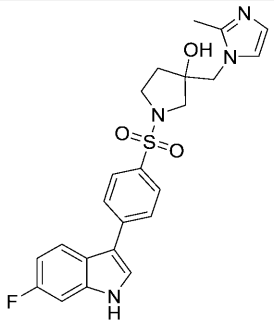
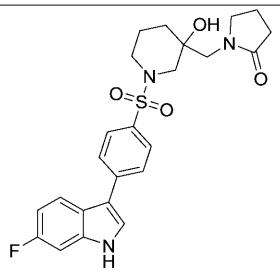
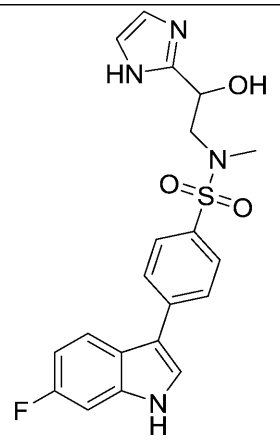
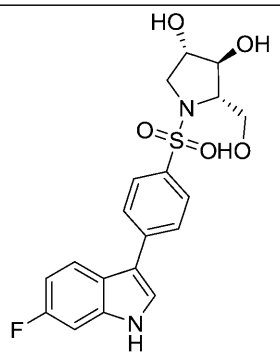
【表２－３】

実施例 121		427 [M+1]	4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-N-(2-ヒドロキシ-2-(ピリダジン-3-イル)エチル)-*N*-メチルベンゼンスルホンアミド
実施例 122		469 [M+1]	1-((4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)-3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-3-オール
実施例 123		393 [M+1]	((2S,4S)-4-フルオロ-1-((4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)ピロリジン-2-イル)メタノール
実施例 124		361 [M+1]	1-((4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)ピロリジン-3-オール
実施例 125		393 [M+1]	((2R,4R)-4-フルオロ-1-((4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)ピロリジン-2-イル)メタノール

【０５１８】
【表２－４】

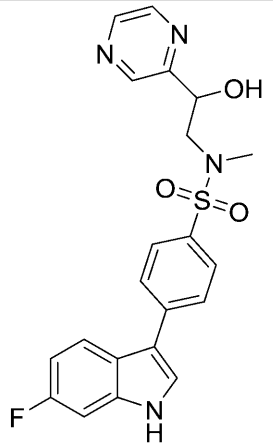
実施例 126		393 [M+1]	((2R,4S)-4-フルオロ-1-((4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)ピロリジン-2-イル)メタノール
実施例 127		458 [M+1]	1-((1-((4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)-3-ヒドロキシピロリジン-3-イル)メチル)ピロリジン-2-オン
実施例 128		391 [M+1]	(3S,4R)-1-((4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)ピペリジン-3,4-ジオール
実施例 129		439 [M+1]	(2R,3R,4S,5S)-5-フルオロ-1-((4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4-ジオール
実施例 130		391 [M+1]	(3R,4R)-1-((4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)ピペリジン-3,4-ジオール

【０５１９】
【表２－５】

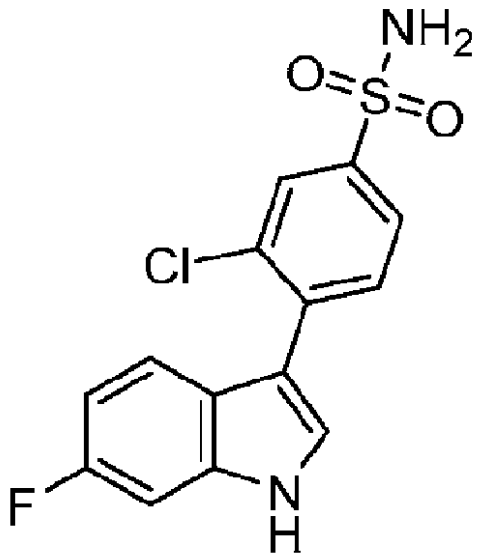
実施例 131		455 [M+1]	1-((4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)-3-((2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)ピロリジン-3-オール
実施例 132		472 [M+1]	1-((1-((4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)-3-ヒドロキシピペリジン-3-イル)メチル)ピロリジン-2-オン
実施例 133		415 [M+1]	4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-*N*-(2-ヒドロキシ-2-(1H-イミダゾール-2-イル)エチル)-*N*-メチルベンゼンスルホンアミド
実施例 134		407 [M+1]	(2S,3S,4S)-1-((4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3,4-ジオール

【０５２０】

【表２－６】

実施例 135		427 [M+1]	4-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-*N*-(2-ヒドロキシ-2-(ピラジン-2-イル)エチル)-*N*-メチルベンゼンスルホンアミド

【０５２１】
（実施例１３６）
３－クロロ－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド
【０５２２】
【化１２９】



ステップ１：４－ブロモ－３－クロロベンゼンスルホンアミド
４－ブロモ－３－クロロベンゼン－１－スルホニルクロリド（３００ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中の冷却した（氷浴）溶液に、NH_3H_2O（４１３ｍｇ、０．４５９ｍＬ、２．９５ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。反応液を１５℃で１時間撹拌し、次いで水（１０ｍＬ）で失活させ、濃縮してジクロロメタンを除去した。混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（１０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、４－ブロモ－３－クロロベンゼンスルホンアミド（２６９ｍｇ、１００％）を白色の固体として得た。
【０５２３】
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－クロロ－４－スルファモイルフェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート
４－ブロモ－３－クロロベンゼンスルホンアミド（２６５ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジ

オキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（３３３ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）CH_2Cl_2（６８．７ｍｇ、０．０９２ｍｍｏｌ）、およびK_3PO_4（５８６ｍｇ、２．７６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（８ｍＬ）および水（２ｍＬ）中の混合物を、窒素で１分間スパージングした。反応液を８０℃で１２時間撹拌し、次いで冷却し、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（１５ｍＬ）およびブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－クロロ－４－スルファモイルフェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（４５０ｍｇ）を褐色の固体として得、これをそれ以上精製せずに次のステップに使用した。

【０５２４】

ステップ３：３－クロロ－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド

ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－クロロ－４－スルファモイルフェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（粗生成物４５０ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）の$MeNH_2$／ＥｔＯＨ（３０％ｗ／ｗ、１０ｍＬ）中の褐色の溶液を、５０℃で１時間撹拌した。得られる黒色の混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製して、３－クロロ－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド（２１９ｍｇ、８４％）を淡黄色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.67 (br, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 - 7.72 (m, 3H), 7.53 - 7.49 (m, 3H), 7.27 (dd, J = 2.3, 9.8 Hz, 1H), 6.99- 6.94 (m, 1H); MS: m/z 325.0 $(M+H)^+$.

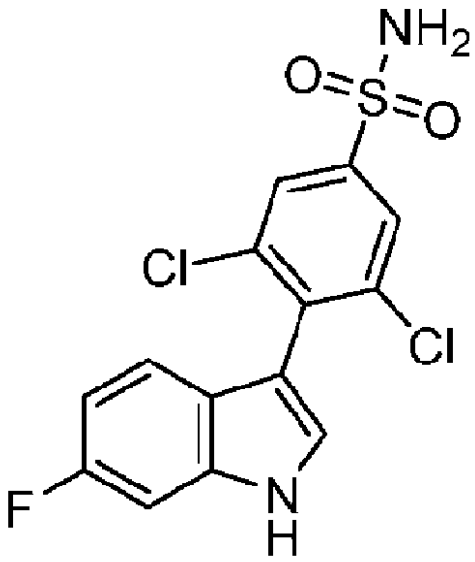
【０５２５】

（実施例１３７）

３，５－ジクロロ－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゼンスルホンアミド

【０５２６】

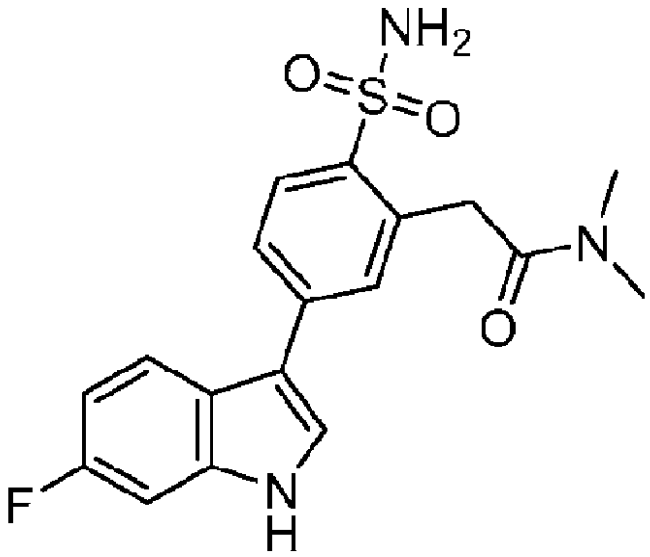
【化１３０】



実施例１３６で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、４－ブロモ－３，５－ジクロロベンゼン－１－スルホニルクロリドから出発して、表題化合物が褐色の固体として単離された。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.70 - 11.60 (m, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.57 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 2.3, 9.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 5.4, 8.9 Hz, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 1H); LC-MS: m/z 358.9 $(M+H)^+$.

【０５２７】

（実施例１３８）
２－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－スルファモイルフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド
【０５２８】
【化１３１】



ステップ１：２－（５－ブロモ－２－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）フェニル）酢酸
メチル２－（５－ブロモ－２－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）－フェニル）アセテート（７００ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）およびH_2O（３ｍＬ）中の溶液に、ＮａＯＨ（１５４ｍｇ、３．８４ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を５０℃で１６時間撹拌し、次いで濃縮し、水（２０ｍＬ）で希釈した。混合物を１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ４に調整し、次いでＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗２－（５－ブロモ－２－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）フェニル）酢酸（５５０ｍｇ、８２％）を黄色の油状物として得、これをそれ以上精製せずに次のステップで使用した。
【０５２９】
ステップ２：２－（５－ブロモ－２－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド
２－（５－ブロモ－２－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）フェニル）酢酸（５５０ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）、ジメチルアミン塩酸塩（１２３ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（６８９ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（５８５ｍｇ、４．５３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中の溶液を、２０℃で１６時間撹拌した。反応液を水（２５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ×２）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ＰＥ中３０～４０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、２－（５－ブロモ－２－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（３００ｍｇ、５３％）を透明な油状物として得た。
【０５３０】
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）－３－（２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート
２－（５－ブロモ－２－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）フェニル）－Ｎ

，Ｎ－ジメチルアセトアミド（２５０ｍｇ、０．６６３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（３１１ｍｇ、０．８６１ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$（５０ｍｇ、０．０６６３ｍｍｏｌ）、およびK_3PO_4（２８１ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（８ｍＬ）および水（２ｍＬ）中の懸濁液を、窒素で１分間スパージングした。反応液を８０℃で２時間撹拌し、次いで水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出した。層を分離し、有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）－３－（２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、８５％）を黄色の油状物として得た。

【０５３１】

ステップ４：２－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－スルファモイルフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド

ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）－３－（２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、０．５６４ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（８ｍＬ）およびＤＣＭ（５ｍＬ）中の溶液を、３０℃で２時間撹拌した。反応液を$NaHCO_3$（飽和）でｐＨ７に中和し、次いでＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、２－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－スルファモイルフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（３２ｍｇ、１５％）をオフホワイト色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.61 (br, 1H), 7.94 - 7.81 (m, 3H), 7.73 (dd, J=1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 3H), 7.00 (dt, J=2.5, 9.3 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.89 (s, 3H); LC-MS: m/z 376.0 $(M+H)^+$.

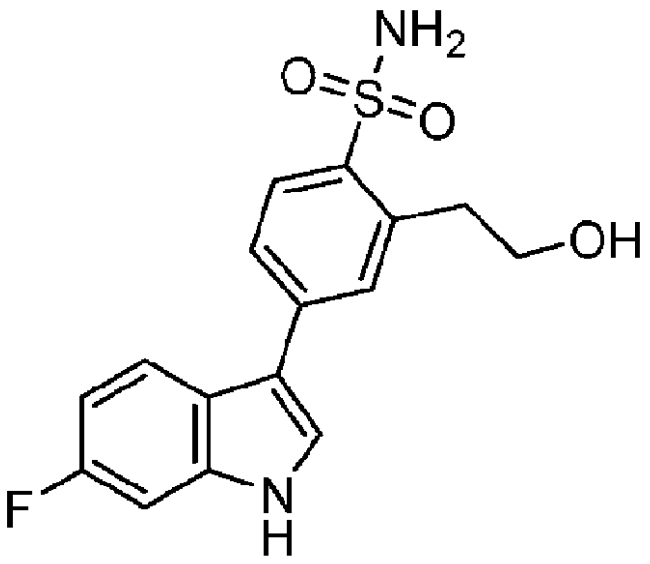
【０５３２】

（実施例１３９）

４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（２－ヒドロキシエチル）－ベンゼンスルホンアミド

【０５３３】

【化１３２】



ステップ１：３－ブロモフェネチルアセテート
３－ブロモフェネチルアルコール（５．０ｇ、２５ｍｍｏｌ）およびEt_3N（３．０ｇ、３０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５０ｍＬ）中の冷却した（氷浴）溶液に、ＡｃＣｌ（２．１５ｇ、２７．４ｍｍｏｌ）を滴下した。反応液を室温で１時間撹拌し、次いで水（２０ｍＬ）中に注ぎ、ＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、次いでNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、３－ブロモフェネチルアセテート（５．５ｇ、９１％）を透明な油状物として得た。

【０５３４】

ステップ２：５－ブロモ－２－（クロロスルホニル）フェネチルアセテート
３－ブロモフェネチルアセテート（２．０ｇ、８．２ｍｍｏｌ）の$CHCl_3$（５ｍＬ）中のN_2下の冷却した（氷浴）溶液に、クロロスルホン酸（７．６７ｇ、６５．８ｍｍｏｌ）を滴下した。反応液を氷浴中で１．５時間、次いで室温で１８時間撹拌した。粗反応液を氷水（１００ｍＬ）中に慎重に注ぎ、ＴＢＭＥ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５ｍＬ）および$NaHCO_3$（飽和）（５ｍＬ）で洗浄し、次いでNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗５－ブロモ－２－（クロロスルホニル）フェネチルアセテート（２．５ｇ、８９％）を黄色の固体として得た。

【０５３５】

ステップ３：５－ブロモ－２－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）フェネチルアセテート
５－ブロモ－２－（クロロスルホニル）フェネチルアセテート（２．５ｇ、１０．３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中の冷却した（氷浴）溶液に、$tBuNH_2$（３．ｇ、４１ｍｍｏｌ）を滴下した。懸濁液を室温で３０分間撹拌し、次いで濃縮した。残渣を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗５－ブロモ－２－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）－フェネチルアセテート（２．２ｇ、５７％）を黄色のゴム質として得た。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 7.90 - 7.95 (m, 1 H), 7.45 - 7.52 (m, 2 H), 5.04 (s, 1 H), 4.28 - 4.39 (m, 2 H), 3.30 - 3.38 (m, 2 H), 2.06 - 2.14 (m, 3 H), 1.24 - 1.27 (m, 9 H).

【０５３６】

ステップ４：４－ブロモ－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－ヒドロキシエチル）ベンゼンスルホンアミド
５－ブロモ－２－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）フェネチルアセテート（２．２ｇ、５．８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中の溶液に、ＮａＯＨ（９３０ｍｇ、２３．３ｍｍｏｌ）のH_2O（２ｍＬ）中の溶液を加えた。反応液を室温で１時間撹拌し、次いで濃縮した。残渣を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＴＢＭＥ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗４－ブロモ－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－ヒドロキシエチル）－ベンゼンスルホンアミド（０．９ｇ、４６％）を得た。

【０５３７】

ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）－３－（２－ヒドロキシエチル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート
４－ブロモ－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－ヒドロキシエチル）－ベンゼンスルホンアミド（８５０ｍｇ、２．５３ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（１．０ｇ、２．８ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）中の溶液に、Cs_2CO_3（１．６５ｇ、５．０６ｍｍｏｌ、水中２Ｍ）および$Pd(dppf)_2Cl_2$（９２．５ｍｇ、０．１２６ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2で２分間スパージングし、次いで密閉し、２時間９０℃に加熱した。粗反応液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（ｔ

ｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）－３－（２－ヒドロキシエチル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（６５０ｍｇ、５２％）を黄色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 8.09 - 8.18 (m, 1 H), 7.87 - 8.02 (m, 1 H), 7.75 - 7.81 (m, 1 H), 7.68 - 7.74 (m, 1 H), 7.62 - 7.65 (m, 1 H), 7.58 (dd, J=8.16, 1.63 Hz, 1 H), 7.07 (td, J=8.97, 2.38 Hz, 1 H), 4.81 (s, 1 H), 4.05 (t, J=6.15 Hz, 2 H), 3.38 (t, J=6.40 Hz, 2 H), 1.95 (br s, 1 H), 1.66 - 1.75 (m, 9 H), 1.26 - 1.33 (m, 9 H).

【０５３８】

ステップ６：４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（２－ヒドロキシエチル）ベンゼンスルホンアミド

ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）－３－（２－ヒドロキシエチル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（４３８ｍｇ、０．９８３ｍｍｏｌ）のニートＴＦＡ（１０ｍＬ）中の溶液を、５０℃で２時間撹拌した。反応液を濃縮し、次いでＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、ＮａＨＣＯ$_3$（飽和）（１０ｍｌ）およびＨ$_2$Ｏ（１０ｍＬ）で洗浄した。有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（２－ヒドロキシエチル）ベンゼンスルホンアミド（７０ｍｇ、２３％）を赤色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.77 - 11.56 (m, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 2H), 7.80 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.26 (dd, J = 2.4, 9.9 Hz, 1H), 7.06 - 6.96 (m, 1H), 3.96 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 7.4 Hz, 2H); LCMS: m/z 353.0 $(M+H+H_2O)^+$.

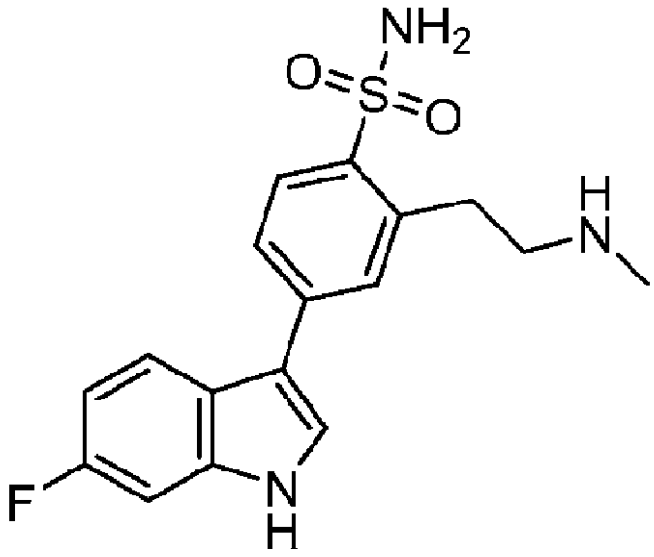
【０５３９】

（実施例１４０）

４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（２－（メチルアミノ）エチル）－ベンゼンスルホンアミド

【０５４０】

【化１３３】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）－３－（２－（（メチルスルホニル）オキシ）エチル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）－３－（２－ヒドロキシエチル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（６００ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（４７４ｍｇ、３．６７ｍｍｏ

ｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の冷却した（氷浴）溶液に、ＭｓＣｌ（２８０ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ）を滴下した。反応溶液を室温で２時間撹拌し、次いで氷水（１０ｍＬ）中に注ぎ、ＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）－３－（２－（（メチルスルホニル）オキシ）エチル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（６５０ｍｇ、９３％）を黄色の固体として得た。

【０５４１】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）－３－（２－（メチルアミノ）－エチル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）－３－（２－（（メチルスルホニル）オキシ）エチル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（３２０ｍｇ、０．５６３ｍｍｏｌ）および$MeNH_2$（ＴＨＦ中２Ｍ、２ｍＬ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中の溶液を、室温で１４時間撹拌した。反応液を水（５０ｍＬ）中に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）－３－（２－（メチルアミノ）エチル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、３５％）を黄色の固体として得た。

【０５４２】

ステップ３：４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（２－（メチルアミノ）－エチル）ベンゼンスルホンアミド

Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（２－（メチルアミノ）エチル）ベンゼンスルホンアミド（６０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中の溶液に、ＴＦＡ（４ｍＬ）を加えた。反応液を４０℃で２時間、次いで室温で１６時間撹拌した。粗反応液を濃縮し、$NaHCO_3$（飽和）（２ｍＬ）で中和した。混合物をＥｔＯＡｃ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いで分取ＨＰＬＣによって精製して、４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（２－（メチルアミノ）－エチル）ベンゼンスルホンアミド（２２ｍｇ、４３％）を黄色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.63 (br s, 1 H), 7.82 - 8.03 (m, 3 H), 7.63 - 7.79 (m, 2 H), 7.27 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.01 (td, J = 9.3, 2.3 Hz, 1 H), 6.75 (br s, 2 H), 3.22 - 3.26 (m, 2 H), 2.94 - 3.04 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H); LCMS: m/z 348.1 $(M+H)^+$.

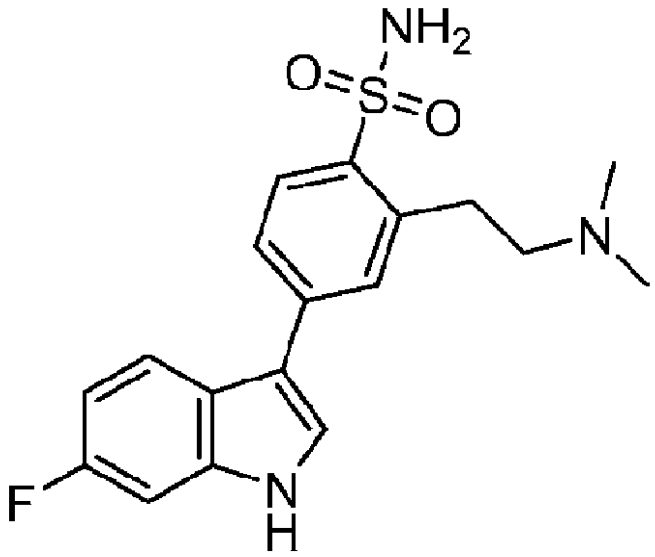
【０５４３】

（実施例１４１）

２－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド

【０５４４】

【化１３４】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）－３－（２－（ジメチルアミノ）－エチル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）－３－（２－（（メチルスルホニル）オキシ）エチル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（３２０ｍｇ、０．５６３ｍｍｏｌ）、Me_2NH－ＨＣｌ（２２９ｍｇ、２．８１ｍｍｏｌ）、およびK_2CO_3（３８９ｍｇ、２．８１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中の懸濁液を、室温で１２時間撹拌した。反応液を水（５０ｍＬ）中に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）－３－（２－（ジメチルアミノ）エチル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（１５０ｍｇ、５２％）を黄色の固体として得た。

【０５４５】

ステップ２：２－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド

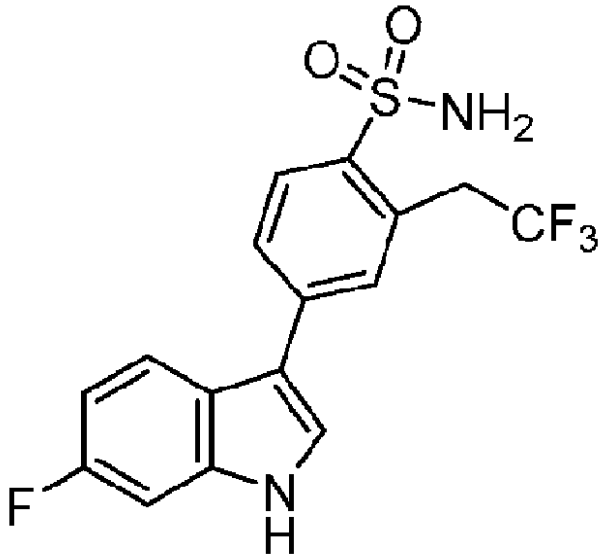
ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）－３－（２－（ジメチルアミノ）エチル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（１５０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中の溶液に、ＴＦＡ（６ｍＬ）を加えた。反応液を４０℃で２時間、次いで室温で４８時間撹拌した。反応液を濃縮し、$NaHCO_3$（飽和）（２ｍＬ）で中和し、ＥｔＯＡｃ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いで分取ＨＰＬＣによって精製して、２－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド（５０ｍｇ、４８％）を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.61 (br s, 1 H), 7.84 - 7.96 (m, 3
H), 7.74 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.46 (br s, 2 H), 7.2 (dd, J = 10.0, 2.26 Hz, 1 H), 7.01 (td, J = 9.2, 2.2 Hz, 1 H), 3.22 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.74 (m, 2 H), 2.34 (br s, 6 H); LCMS: m/z 362.1 $(M+H)^+$.

【０５４６】

（実施例１４２）

４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－ベンゼンスルホンアミド

【０５４７】
【化１３５】



ステップ１：４－ブロモ－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド

１－ブロモ－３－（２，２，２－トリフルオロエチル）ベンゼン（１．０ｇ、４．１ｍｍｏｌ）のＣＨＣｌ$_3$（１５ｍＬ）中の冷却した（氷浴）溶液に、付加漏斗でクロロスルホン酸（２．８４ｇ、１．６０ｍＬ、２４．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を氷浴中で３時間、次いで２７℃で１６時間撹拌した。反応液を氷（約２０ｇ）中に注ぎ、次いでジクロロメタン（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（１５ｍＬ×２）およびブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル）によって精製して、４－ブロモ－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド（８００ｍｇ、７３％）を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ [ppm] 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 4.05 (q, J = 10.0 Hz, 2H).

【０５４８】

ステップ２：４－ブロモ－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）ベンゼンスルホニルアジド

４－ブロモ－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド（８００ｍｇ、２．９８ｍｍｏｌ）の水／アセトン（１：１、３０ｍｌ）中の透明な溶液を、氷浴中で２０分間撹拌し、次いでアジ化ナトリウム（３８７ｍｇ、５．９６ｍｍｏｌ）を３回に分けて加えた。反応液を２８℃で１．５時間撹拌し、次いで２５℃で濃縮してアセトンを除去した。混合物を酢酸エチル（１５ｍｌ×３）で抽出し、有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、４－ブロモ－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）ベンゼンスルホニルアジド（９３８ｍｇ、＞１００％）を白色の固体として得、これをそのまま次のステップで使用した。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ [ppm] 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 2.0, 8.5 Hz, 1H), 3.92 (q, J = 10.0 Hz, 2H).

【０５４９】

ステップ３：４－ブロモ－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）ベンゼンスルホンアミド

４－ブロモ－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）ベンゼンスルホニルアジド（９３８ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ）のクロロベンゼン（０．５ｍＬ）中の黄色の溶液に、Ｎ$_2$下にて５，１０，１５，２０－テトラフェニル－２１Ｈ，２３Ｈ－ポルフィン（ＩＩ）（

１１８ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を加えた。懸濁液をN_2で２分間スパージングし、次いで８０時間８０℃に加熱した。反応液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、０～５０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、４－ブロモ－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－ベンゼンスルホンアミド（３２０ｍｇ、３７％）を黄色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 8.85 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.3 Hz,
1H), 7.77 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.17 - 3.92 (m, 1H).

【０５５０】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４－スルファモイル－３－（２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

４－ブロモ－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）ベンゼンスルホンアミド（３２０ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（４０６ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）CH_2Cl_2（７６．３ｍｇ、０．１０２ｍｍｏｌ）、およびK_3PO_4（６５１ｍｇ、３．０７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（８．０ｍＬ）および水（２．０ｍＬ）中の黄色の溶液を、N_2で１分間スパージングし、次いで８０℃で２時間撹拌した。反応液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、０～３０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４－スルファモイル－３－（２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（２４４ｍｇ、収率４７％）を濃赤色の油状物として得た。

【０５５１】

ステップ５：４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－ベンゼンスルホンアミド

ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４－スルファモイル－３－（２，２，２－トリフルオロエチル）フェニル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（２４４ｍｇ、０．６０８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（４ｍＬ）中の冷却した（氷浴）溶液に、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加えた。反応液を２６℃で１６時間撹拌し、次いで濃縮し、NH_3／H_2OでｐＨ７～８に中和した。溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、０～５０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、所望の生成物（１２０ｍｇ）を褐色の固体として得、これを分取ＨＰＬＣによってさらに精製して、４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）ベンゼンスルホンアミド（５７ｍｇ、２５％）を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.68 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz,
1H), 7.90 - 7.83 (m, 4H), 7.58 (s, 2H), 7.27 (dd, J = 2.3, 9.8 Hz, 1H), 7.03 (dt, J = 2.3, 9.3 Hz, 1H), 4.24 -4.16 (m, 2H); LC-MS: m/z 373.1 $(M+H)^+$.

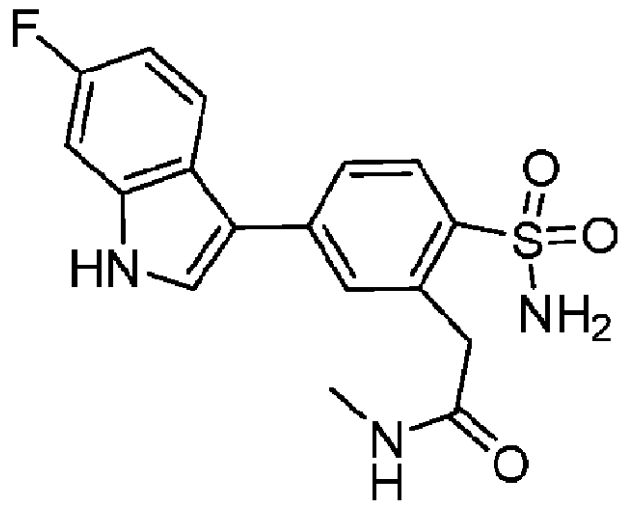
【０５５２】

（実施例１４３）

２－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－スルファモイルフェニル）－Ｎ－メチルアセトアミド

【０５５３】

【化１３６】



ステップ１：メチル２－（５－ブロモ－２－（クロロスルホニル）フェニル）アセテート

１００ｍＬの丸底フラスコをN_2でパージし、メチル２－（３－ブロモフェニル）アセテート（２．０ｇ、８．７ｍｍｏｌ）を装入し、次いで氷浴中で冷却した。クロロスルホン酸（６．１ｇ、５２ｍｍｏｌ）を滴下し、反応液をN_2雰囲気下にて５℃で４時間、次いで周囲温度で１８時間撹拌した。反応液を氷水（１００ｍＬ）中に慎重に注ぎ、次いでジクロロメタン（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、次いでNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチル２－（５－ブロモ－２－（クロロスルホニル）フェニル）アセテートを淡黄色の固体として得、これをそのまま次の反応で使用した。

【０５５４】

ステップ２：メチル２－（５－ブロモ－２－スルファモイルフェニル）アセテート

メチル２－（５－ブロモ－２－（クロロスルホニル）フェニル）アセテート（４．５ｇ、１４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍｌ）中の冷却した（氷浴）黄色の溶液に、NH_3／ＴＨＦ（フラッシュ調製した（ｆｌａｓｈ　ｐｒｅｐａｒｅｄ）、飽和、１０ｍＬ）を滴下した。反応液を１０℃で１時間撹拌し、次いで濃縮し、水（２０ｍＬ）で希釈した。混合物を酢酸エチル（３×２０ｍｌ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（１０ｍｌ）で洗浄し、次いでNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル＝０～５０％）によって精製して、メチル２－（５－ブロモ－２－スルファモイルフェニル）アセテート（１．６ｇ、３８％）を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 7.76 - 7.82 (m, 1 H), 7.70 - 7.74
(m, 2 H), 7.58 (s, 2 H), 4.08 (s, 2 H), 3.56 - 3.62 (m, 3 H).

【０５５５】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（３－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－４－スルファモイルフェニル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

メチル２－（５－ブロモ－２－スルファモイルフェニル）アセテート（２．３ｇ、７．４ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（３．５ｇ、９．７ｍｍｏｌ）のジオキサン（３０ｍＬ）中の溶液に、K_3PO_4（水中２Ｍ、３．１７ｍｇ、１４．９ｍｍｏｌ）および$Pd(dppf)_2Cl_2$（５４６ｍｇ、０．７４６ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2で２分間スパージングし、８０℃で３時間撹拌した。反応液を冷却し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル＝０～５０％）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオ

ロ－３－（３－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－４－スルファモイルフェニル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（１．５ｇ、４４％）を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 8.15 - 8.20 (m, 1 H), 7.91 - 8.00 (m, 1 H), 7.75 - 7.80 (m, 1 H,), 7.65 - 7.74 (m, 2 H), 7.55 - 7.58 (m, 1 H), 7.05 - 7.12 (m, 1 H), 5.37 - 5.48 (m, 2 H), 4.30 (s, 2 H), 3.75 - 3.82 (m, 3 H), 1.71 (s, 9 H).

【０５５６】

ステップ４：２－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－スルファモイルフェニル）－Ｎ－メチルアセトアミド

ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（３－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－４－スルファモイルフェニル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（１５０ｍｇ、０．３２４ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（５ｍＬ）中の溶液に、ＭｅＮＨ$_2$（５ｍＬ、３８％ＥｔＯＨ溶液）を加えた。反応液を密閉し、８０℃で１時間撹拌し、次いで周囲温度に冷却し、濃縮した。粗残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、２－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－スルファモイルフェニル）－Ｎ－メチルアセトアミド（１５ｍｇ、１３％）を淡黄色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.59 - 11.68 (m, 1 H), 8.24 (d, J = 4.77 Hz, 1 H), 7.88 - 7.96 (m, 2 H), 7.78 - 7.86 (m, 2 H), 7.73 (dd, J = 8.28, 1.51 Hz, 1 H), 7.46 (br s, 2 H), 7.27 (dd, J = 9.91, 2.38 Hz, 1 H), 7.02 (td, J = 9.16, 2.51 Hz, 1 H), 4.01 (s, 2 H), 2.64 (d, J = 4.77 Hz, 3 H); LCMS: m/z 383.8 $(M+Na)^+$.

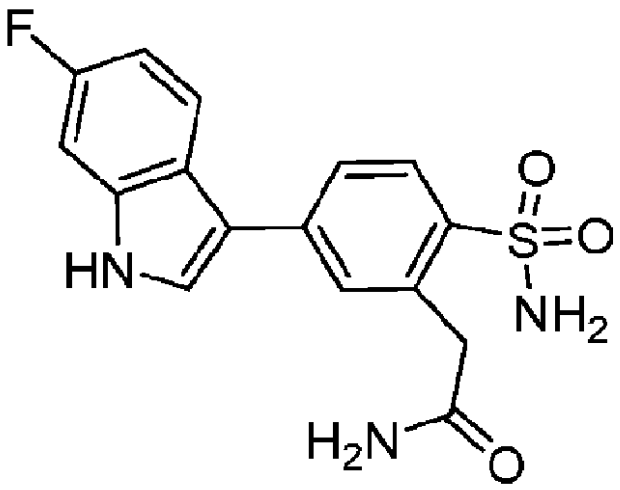
【０５５７】

（実施例１４４）

２－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－スルファモイルフェニル）－アセトアミド

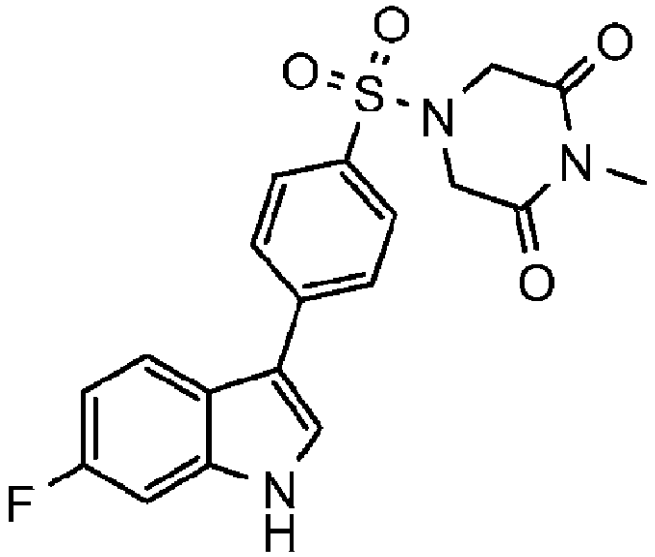
【０５５８】

【化１３７】



ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（３－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－４－スルファモイルフェニル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、０．６４９ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１５ｍＬ）中の溶液を、－４０℃にてＮＨ$_3$ガスで１０分間スパージングした。反応液を密閉し、３０℃で１６時間撹拌した。反応液を濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製して、２－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－スルファモイルフェニル）アセトアミド（５２ｍｇ、２３％）を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.64 (s, 1 H), 7.88 - 7.96 (m, 2 H), 7.82 - 7.87 (m, 2 H), 7.69 - 7.78 (m, 2 H), 7.43 (s, 2 H), 7.19 - 7.31 (m, 2 H), 7.01 (d, J = 2.26 Hz, 1 H), 3.99 (s, 2 H); LCMS: m/z 370.1 $(M+Na)^+$.

【０５５９】
（実施例１４５）
４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－１－メチルピペラジン－２，６－ジオン
【０５６０】
【化１３８】



ステップ１：４－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）ピペラジン－２，６－ジオン
ピペラジン－２，６－ジオン（４００ｍｇ、３．５０ｍｍｏｌ）および４－ブロモベンゼンスルホニルクロリド（１．０７ｇ、４．２１ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（３５ｍＬ）中の黄色の溶液に、２０℃でEt_3N（０．９８ｍＬ、７．０ｍｍｏｌ）を加えた。黄色の溶液を２０℃で２．５時間撹拌し、次いで$NaHCO_3$（飽和）で失活させ、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝８～５０％に続いてメタノール／CH_2Cl_2＝１～１０％）によって精製して、４－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）ピペラジン－２，６－ジオン（５８５ｍｇ、５０％）を黄色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.23 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 4.08 (s, 4H).
【０５６１】
ステップ２：４－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）－１－メチルピペラジン－２，６－ジオン
４－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）ピペラジン－２，６－ジオン（５８５ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１７．６ｍＬ）中の溶液を０℃に冷却し、水素化ナトリウム（鉱油中６０％、８４．３ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ）を加えた。撹拌を０℃で１０分間継続し、次いでヨウ化メチル（２９９ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ）を加え、反応液をゆっくりと２０℃に温め、１５時間撹拌した。反応液を水で失活させ、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を$NaHCO_3$（飽和）（１５ｍＬ×２）、水（１５ｍＬ×２）、およびブライン（１５ｍＬ×２）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、粗４－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）－１－メチルピペラジン－２，６－ジオン（４５０ｍｇ、７４％）を黄色の固体として得、これをそれ以上精製せずに次のステップで使用した。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 7.91 - 7.86 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.22 (s, 4H), 2.63 (s, 3H).
【０５６２】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４－（（４－メチル－３，５－ジオキソピペラジン－１－イル）スルホニル）－フェニル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

４－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）－１－メチルピペラジン－２，６－ジオン（２００ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（３４７ｍｇ、０．５７６ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）CH_2Cl_2（４３．０ｍｇ、０．０５７６ｍｍｏｌ）、およびK_3PO_4（２４５ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（８ｍＬ）中の混合物を、N_2で１分間スパージングし、次いで８０℃で２時間加熱した。反応液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル＝６％～７０％）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４－（（４－メチル－３，５－ジオキソピペラジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（１８０ｍｇ、６２％）を黄色の固体として得た。

【０５６３】

ステップ４：４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－１－メチルピペラジン－２，６－ジオン

ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４－（（４－メチル－３，５－ジオキソピペラジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（１８０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（１０ｍＬ）中の黄色の溶液に、２０℃でトリフルオロ酢酸（５ｍＬ）を加えた。反応液を２時間撹拌し、次いで$NaHCO_3$（飽和）で中和し、CH_2Cl_2（１５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を水（１０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、メタノール／CH_2Cl_2＝０～３％）によって精製し、次いで分取ＨＰＬＣおよびカラムクロマトグラフィー（１２ｇのシリカゲル、メタノール／CH_2Cl_2＝０～３％）によってさらに精製して、４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－１－メチルピペラジン－２，６－ジオン（２０ｍｇ、１４％）を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.73 (br s, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 4H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 2.5, 9.5 Hz, 1H), 7.03 (dt, J = 2.5, 9.3 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 2.55 (s, 3H); LC-MS: m/z 402.1 $(M+H)^+$.

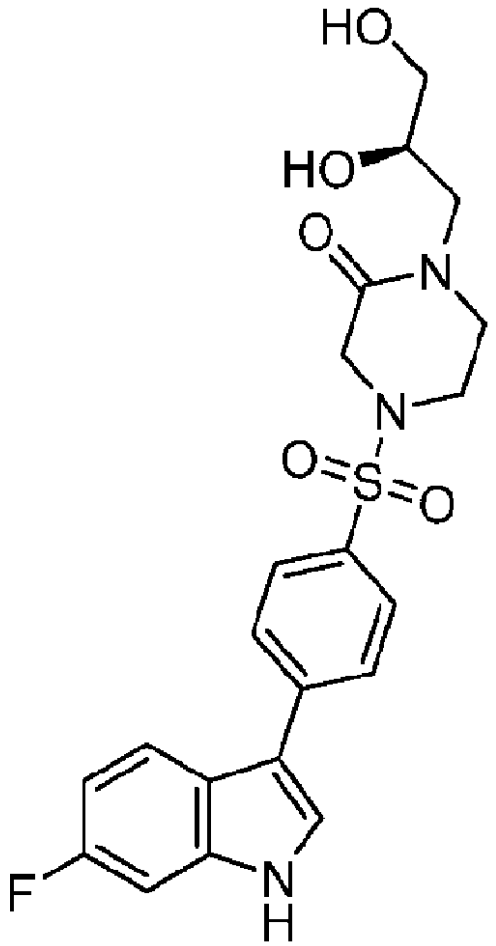
【０５６４】

（実施例１４６）

（Ｒ）－１－（２，３－ジヒドロキシプロピル）－４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペラジン－２－オン

【０５６５】

【化１３９】



ステップ１：ベンジル３－オキソピペラジン－１－カルボキシレート

ピペラジン－２－オン（８．０ｇ、８０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２５ｍＬ）中の冷却した（氷浴）溶液に、トリエチルアミン（１４ｍＬ、２４ｍｍｏｌ）およびＣｂｚＣｌ（１４ｇ、８０ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を３時間撹拌し、次いで濃縮した。粗残渣を石油エーテルで希釈し、濾過して、ベンジル３－オキソピペラジン－１－カルボキシレート（１４ｇ、７５％）を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.17 - 8.03 (m, 1H), 7.47 - 7.21 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 3.91 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.64 - 3.46 (m, 2H), 3.21 (dt, J = 2.9, 5.3 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.3 Hz, 1H).

【０５６６】

ステップ２：（Ｒ）－ベンジル４－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）－３－オキソピペラジン－１－カルボキシレート

ベンジル３－オキソピペラジン－１－カルボキシレート（１．５ｇ、５．８ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の冷却した（氷浴）黄色の溶液に、ＮａＨ（６９２ｍｇ、鉱物中６０％、１７．３ｍｍｏｌ）を２回に分けて加えた。反応液を氷浴中で２０分間撹拌し、次いで（Ｓ）－４－（クロロメチル）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン（１．１ｇ、７．０ｍｍｏｌ）を加えた。撹拌を７０℃で４４時間継続した。反応液を酢酸エチル（３０ｍＬ）およびH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、次いで酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いで分取ＨＰＬＣによって精製して、（Ｒ）－ベンジル４－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）－３－オキソピペラジン－１－カルボキシレート（２９０ｍｇ、１４％）を透明な油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 7.44 - 7.30 (m, 5H), 5.20 - 5.11 (m,

2H), 4.34 (dq, J = 3.1, 6.7 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.07 (dd, J = 6.4, 8.7 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 2.8, 14.1 Hz, 1H), 3.79 - 3.68 (m, 2H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.21 (dd, J = 7.3, 14.1 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

【０５６７】

ステップ３：（Ｒ）－１－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）ピペラジン－２－オン

（Ｒ）－ベンジル４－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）－３－オキソピペラジン－１－カルボキシレート（２９０ｍｇ、０．８３２ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍＬ）中の黄色の溶液に、N_2下にて$Pd(OH)_2$／Ｃ（６０ｍｇ、０．０８５ｍｍｏｌ）を加えた。懸濁液を３回真空排気およびH_2再充填し、次いでH_2雰囲気（３０ｐｓｉ）下にて３時間撹拌した。懸濁液を濾過し、濃縮して、（Ｒ）－１－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）ピペラジン－２－オン（１９０ｍｇ、＞１００％）を黄色の油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 4.34 (dq, J = 3.5, 6.7 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 6.5, 8.5 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 3.5, 14.1 Hz, 1H), 3.66 - 3.54 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 7.0, 14.1 Hz, 1H), 3.11 - 3.00 (m, 2H), 1.41(s, 3H), 1.32 (s, 3H).

【０５６８】

ステップ４：（Ｒ）－４－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）－１－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）ピペラジン－２－オン

４－ブロモベンゼン－１－スルホニルクロリド（１７８ｍｇ、０．８３２ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（６ｍＬ）中の黄色の溶液に、２６℃でトリメチルアミン（０．２３２ｍＬ、１．６７ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－１－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）ピペラジン－２－オン（２１３ｍｇ、０．８３４ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を２時間撹拌し、次いでH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５ｍＬ×２）で洗浄し、次いでNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗（Ｒ）－４－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）－１－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）ピペラジン－２－オン（３００ｍｇ、８３％）を灰色の固体として得、これをそのまま次のステップで使用した。

【０５６９】

ステップ５：（Ｒ）－４－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）－１－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）ピペラジン－２－オン

（Ｒ）－４－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）－１－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）ピペラジン－２－オン（２００ｍｇ、０．４６２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（１３２ｍｇ、０．５０８ｍｍｏｌ）、およびCs_2CO_3（３０１ｍｇ、０．９２３ｍｍｏｌ）のジオキサン／H_2O（８ｍｌ／２ｍＬ）中の黄色の溶液に、N_2下にて２５℃で、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３３．８ｍｇ、０．０４６２ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を１００℃で６時間撹拌し、次いで水（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１０～７０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、（Ｒ）－４－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）－１－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）ピペラジン－２－オン（１００ｍｇ、３７％）を淡黄色の油状物として得た。

【０５７０】

ステップ６：（Ｒ）－１－（２，３－ジヒドロキシプロピル）－４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペラジン－２－オン

（Ｒ）－４－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）－１－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）ピペラジン－２－オン（１００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１ｍＬ）中の黄色の溶液に、トリフルオロ酢酸／$Ｈ_2Ｏ$（０．５ｍＬ／０．５ｍＬ）を加えた。反応液を２８℃で６時間撹拌し、次いで濃縮した。ｐＨを$ＮａＨＣＯ_3$（飽和）で９に調整し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、（Ｒ）－１－（２，３－ジヒドロキシプロピル）－４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペラジン－２－オン（１７ｍｇ、２３％）を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 7.99 - 7.91 (m, 4H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.77 (br s, 1H), 4.52 (br s, 1H), 3.65 - 3.38 (m, 7H), 3.26 - 3.20 (m, 3H), 3.06 (dd, J = 8.0, 13.6 Hz, 1H); LC-MS: m/z 469.9 $(M+Na)^+$; $[\alpha]^{20}_D$ +6.43° (c=1.4 mg/ml, DMSO).

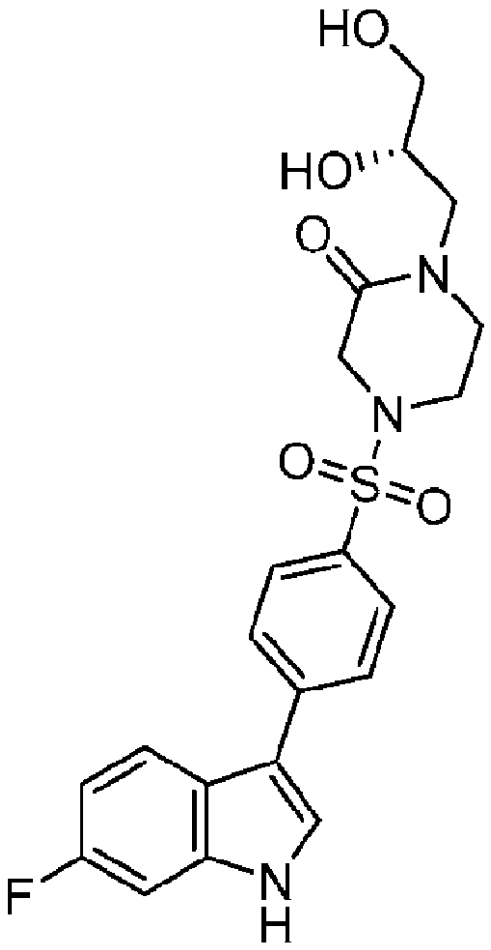
【０５７１】

（実施例１４７）

（Ｓ）－１－（２，３－ジヒドロキシプロピル）－４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペラジン－２－オン

【０５７２】

【化１４０】



実施例２７７で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、（Ｓ）－ベンジル４－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）－３－オキソピペラジン－１－カルボキシレートから出発して、表題化合物が白色の固体として単離された。^{1}H N

MR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 7.99 - 7.93 (m, 4H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.54 - 4.51 (m, 1H), 3.62 - 3.40 (m, 7H), 3.25 - 3.24 (m, 3H), 3.09-3.04 (dd, J = 8.0, 13.6 Hz, 1H); LC-MS: m/z 469.9 $(M+Na)^+$; $[\alpha]^{20}_D$ -8.27° (c=1.25 mg/ml, DMSO).

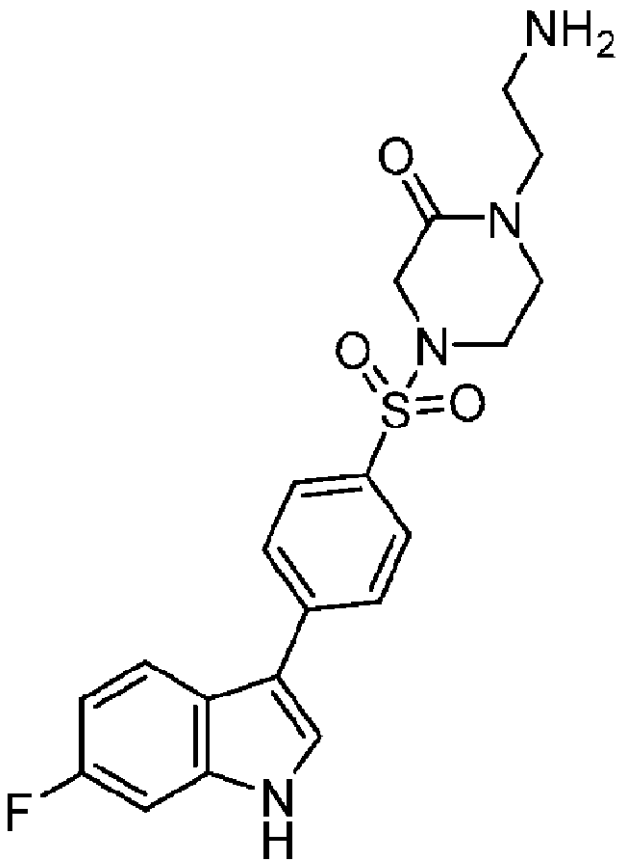
【０５７３】

（実施例１４８）

１－（２－アミノエチル）－４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－フェニル）スルホニル）ピペラジン－２－オン

【０５７４】

【化１４１】



ステップ１：ベンジル４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）－３－オキソピペラジン－１－カルボキシレート

ベンジル３－オキソピペラジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中の溶液に、ｔ－ＢｕＯＫ（４７９ｍｇ、４．２７ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を３０分間撹拌し、次いで２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチルメタンスルホネート（６１３ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を７０℃で２時間撹拌した。懸濁液を氷水（１０ｍＬ）中に注ぎ、次いで酢酸エチル（２０ｍｌ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍｌ）で洗浄し、次いでNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗油状物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１０～７０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、ベンジル４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）－３－オキソピペラジン－１－カルボキシレート（１３０ｍｇ、１６％）を黄色の油状物として得た。

【０５７５】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－オキソピペラジン－１－イル）エチル）カルバメート

ベンジル４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）－３－オキソピペラジン－１－カルボキシレート（２８０ｍｇ、０．７４２ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍＬ）中の黄色の溶液に、N_2下にて$Pd(OH)_2$／Ｃ（６０ｍｇ、２０％ｗ／ｗ）を加えた。懸濁液を３回真空排気およびH_2再充填し、次いでH_2（３０ｐｓｉ）下にて３時間撹拌した。懸濁液を濾過し、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－オキソピペラジン－１－イル）エチル）カルバメート（１９０ｍｇ、＞１００％）を淡黄色の油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 4.52 - 4.43 (m, 2H), 4.37 - 4.29 (m,
1H), 3.65 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 3H), 3.41 - 3.37 (m, 2H), 3.11 - 3.06 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

【０５７６】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（４－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）－２－オキソピペラジン－１－イル）エチル）カルバメート

ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－オキソピペラジン－１－イル）エチル）カルバメート（１９０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（６ｍＬ）中の淡黄色の溶液に、２６℃でトリエチルアミン（０．１７ｍＬ、１．３ｍｍｏｌ）および４－ブロモベンゼン－１－スルホニルクロリド（１６０ｍｇ、０．６２６ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を２時間撹拌し、次いでジクロロメタン（３０ｍＬ）で希釈し、H_2O（８ｍＬ×２）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、次いで濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、５～３０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２－（４－（（４－ブロモフェニル）スルホニル）－２－オキソピペラジン－１－イル）エチル）カルバメート（１５０ｍｇ、５２％）を灰色の固体として得た。

【０５７７】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）－３－オキソピペラジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－オキソピペラジン－１－イル）エチル）カルバメート（１５０ｍｇ、０．３２５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（１４７ｍｇ、０．３２５ｍｍｏｌ）、およびCs_2CO_3（２１２ｍｇ、０．６５１ｍｍｏｌ）のジオキサン／H_2O（８ｍｌ／２ｍＬ）中の黄色の溶液に、N_2下にて２８℃で、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２３ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を８０℃で６時間撹拌し、次いで水（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、次いで濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１０～７０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）－３－オキソピペラジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（１２０ｍｇ、６０％）を白色の固体として得た。

【０５７８】

ステップ５：１－（２－アミノエチル）－４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－フェニル）スルホニル）ピペラジン－２－オン

ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－アミノ）エチル）－３－オキソピペラジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（１２０ｍｇ、０．１９５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍＬ）中の黄色の溶液に、トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）を加えた。反応液を２５℃で３時間撹拌し、次いで濃縮した。残渣をH_2O（５ｍＬ）で希釈し、次いでNH_3．H_2OでｐＨ＞７に中和し、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣによって精製して、１－（２－アミノエチル）－４

－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペラジン－２－オン（１７ｍｇ、２１％）を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.71 (br s, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 4H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 2.5, 9.8 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 2.3, 9.3 Hz, 1H), 3.60 - 3.55 (m, 2H), 3.41 - 3.38 (m, 2H), 3.21 (m, 4H), 2.57 (t, J = 6.4 Hz, 2H); LC-MS: m/z 438.8 $(M+Na)^{+}$.

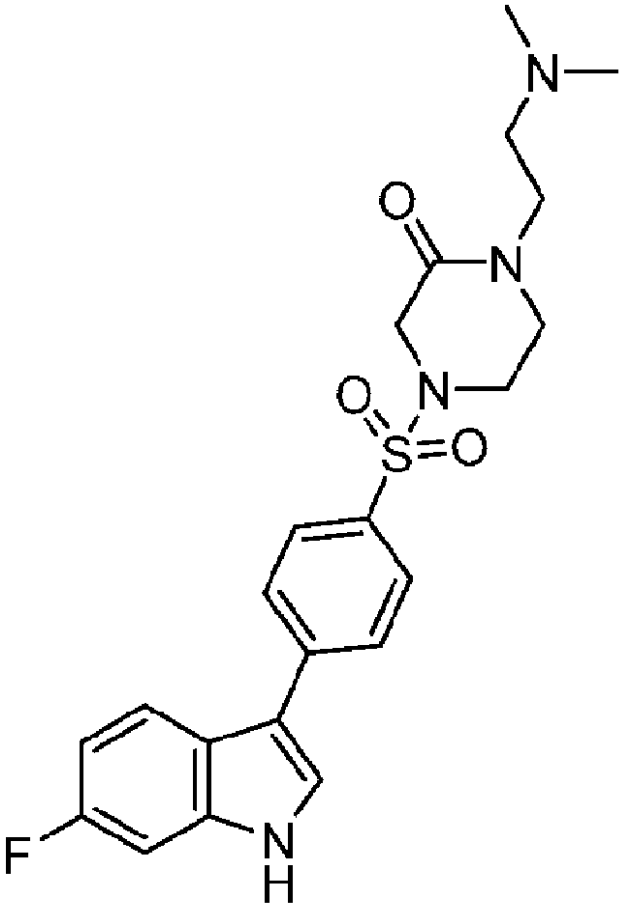
【０５７９】

（実施例１４９）

１－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペラジン－２－オン

【０５８０】

【化１４２】



１－（２－アミノエチル）－４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペラジン－２－オン（５８ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）およびホルムアルデヒド（４５ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）のメタノール（４ｍＬ）中の黄色の溶液を氷浴中で冷却し、次いで$NaBH_4$（１５．９ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を氷浴中で４時間撹拌し、２８℃に温め、４時間撹拌した。得られる黄色の溶液を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル中５％メタノール（２５ｍｌ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍｌ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、２～１０％メタノール／ジクロロメタン）によって精製して、表題生成物を得、これを分取ＴＬＣ（メタノール／ジクロロメタン＝１／２０）によってさらに精製して、１－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペラジン－２－オン（１０ｍｇ、１６％）を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ [ppm] 7.98 - 7.82 (m, 4H), 7.69 (s, 1H),

7.27 - 7.13 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 2.3, 9.5 Hz, 1H), 6.95 (dt, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.48 - 3.38 (m, 6H), 2.43 - 2.36 (m, 2H), 2.19 (s, 6H); LC-MS: m/z 445.0 $(M+H)^+$.

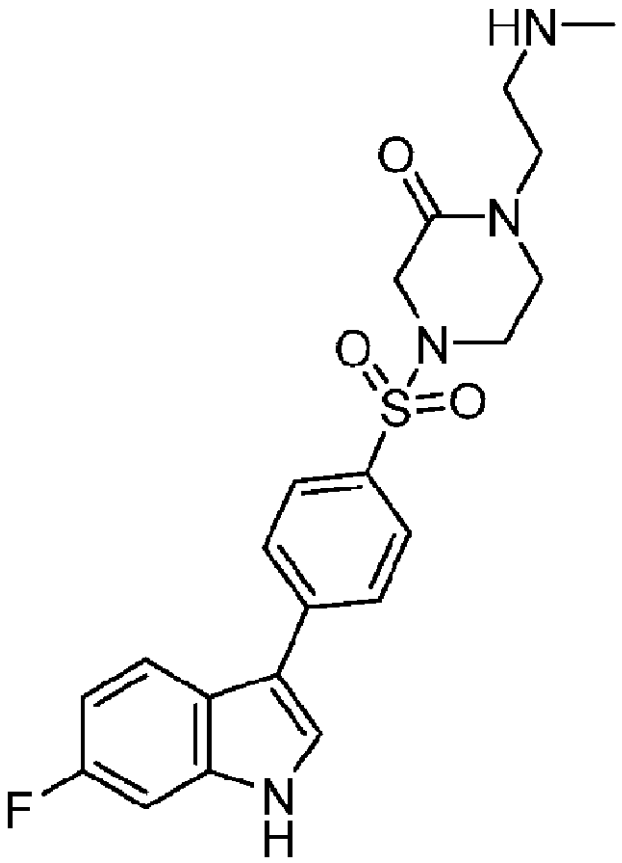
【０５８１】

（実施例１５０）

４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－１－（２－（メチルアミノ）エチル）ピペラジン－２－オン

【０５８２】

【化１４３】



実施例１４８で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）エチルメタンスルホネートから出発して、表題化合物が白色の固体として単離された。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.71 (br s, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 4H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 2.4, 9.9 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.39 (br s, 2H), 3.26 (br s, 4H), 2.49 - 2.45 (m, 2H), 2.16 (s, 3H); LC-MS: m/z 430.9 $(M+H)^+$.

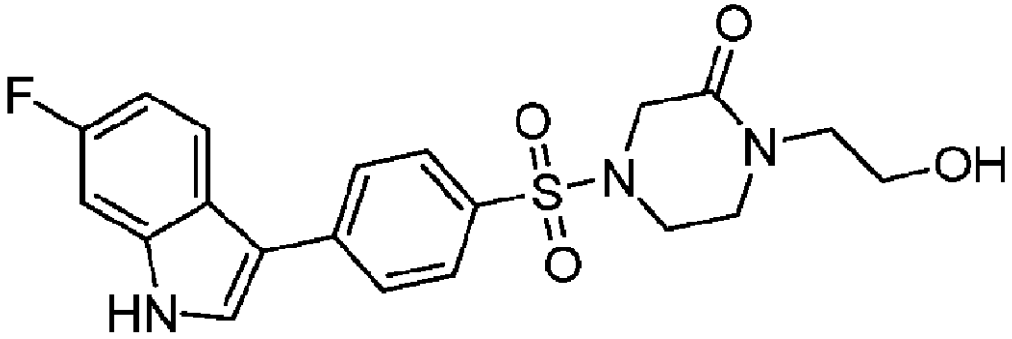
【０５８３】

（実施例１５１）

４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－１－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－２－オン

【０５８４】

【化１４４】



実施例１４８で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、２－ブロモエチルベンゾエートから出発して、表題化合物が白色の固体として単離された。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.71 (br s, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 4H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 2.4, 9.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.44 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 3.32 - 3.24 (m, 4H).

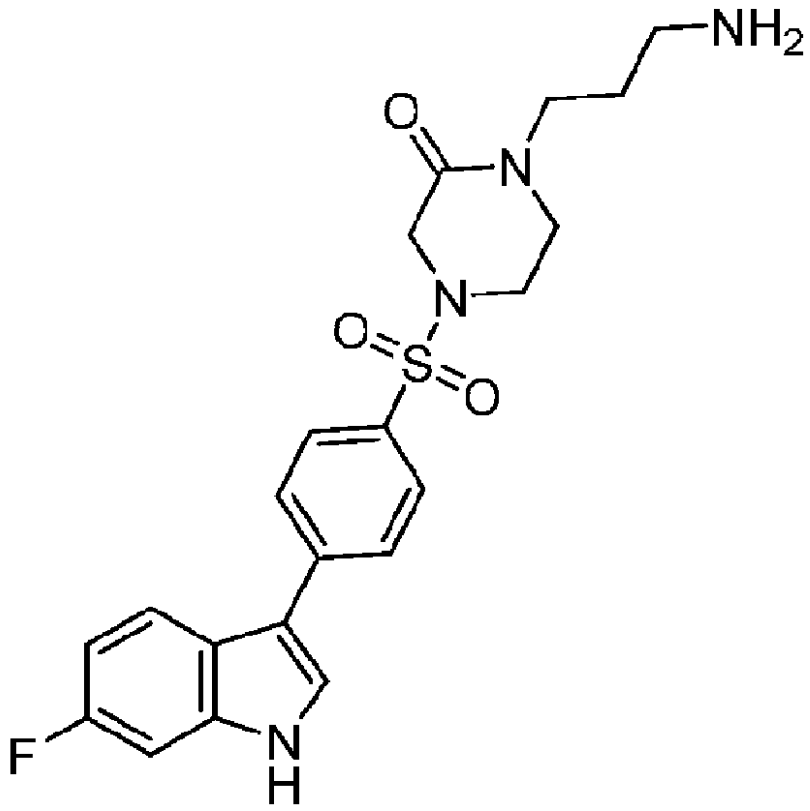
【０５８５】

（実施例１５２）

１－（３－アミノプロピル）－４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル－）スルホニル）ピペラジン－２－オン

【０５８６】

【化１４５】



実施例１４８で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、ｔｅｒｔ－ブチル（３－ブロモプロピル）カルバメートから出発して、表題化合物が白色の固体として単離された。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ [ppm] 7.97 - 7.81 (m, 5H), 7.69 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 2.3, 9.8 Hz, 1H), 6.95 (dt, J = 2.3, 9.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H),

3.52 - 3.37 (m, 6H), 2.85 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.87 (五重線, J = 6.7 Hz, 2H); LC-MS: m/z 431.2 $(M+H)^+$.

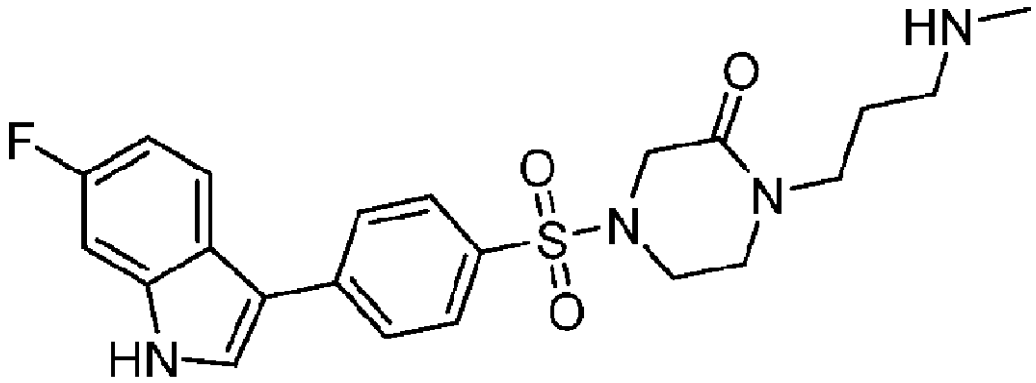
【０５８７】

（実施例１５３）

４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－１－（３－（メチルアミノ）プロピル）ピペラジン－２－オン

【０５８８】

【化１４６】



実施例１４８で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、ベンジル４－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロピル）－３－オキソピペラジン－１－カルボキシレートから出発して、表題化合物が黄色の固体として単離された。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ [ppm] 7.98 - 7.82 (m, 5H), 7.70 (s, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 7.00 - 6.89 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.45 (dd, J = 6.1, 13.7 Hz, 6H), 2.90 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.90 (br s, 2H).

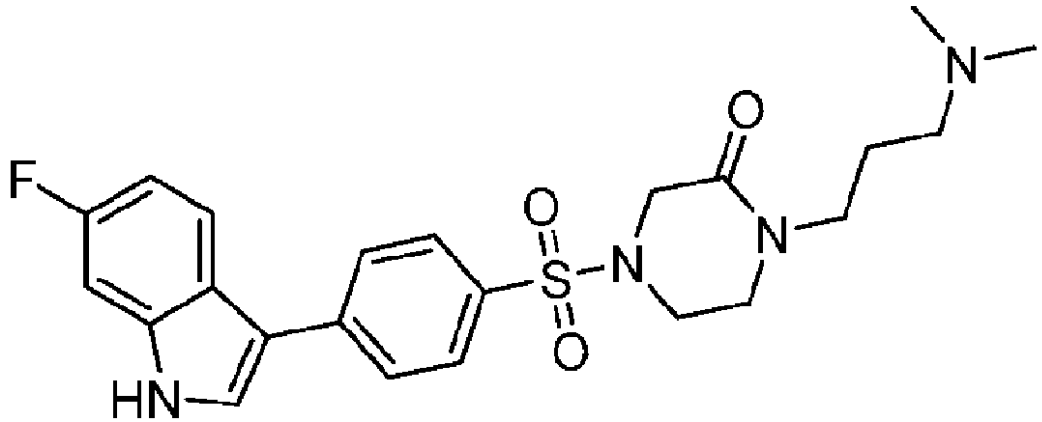
【０５８９】

（実施例１５４）

１－（３－（ジメチルアミノ）プロピル）－４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペラジン－２－オン

【０５９０】

【化１４７】



４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）－１－（３－（メチルアミノ）プロピル）ピペラジン－２－オン（５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）およびホルムアルデヒド（６．７５ｍｇ、０．２２５ｍｍｏｌ）のメタノール（２ｍＬ）中の黄色の溶液に、$NaBH_4$（１４．１ｍｇ、０．２２５ｍｍｏｌ）を加えた。黄色の溶液を２０℃で４時間撹拌し、次いで水（５０ｍＬ）で慎重に失活させ、酢酸エ

チル（２５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、１－（３－（ジメチルアミノ）プロピル）－４－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホニル）ピペラジン－２－オン（８．５ｍｇ、１５％）を黄色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ [ppm] 7.98 - 7.85 (m, 5H), 7.71 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 2.3, 9.5 Hz, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.53 - 3.40 (m, 6H), 3.05 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.83 (s, 6H), 1.99 - 1.89 (m, 2H).

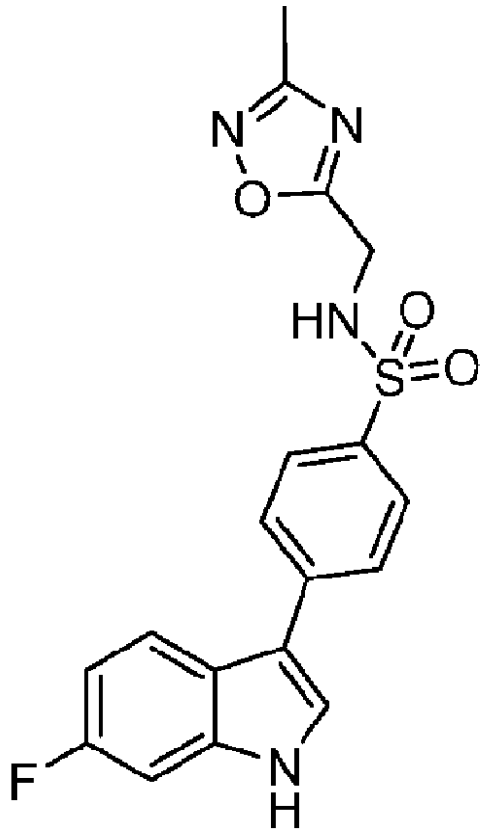
【０５９１】

（実施例１５５）

４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）メチル）ベンゼンスルホンアミド

【０５９２】

【化１４８】



ステップ１：４－ブロモ－Ｎ－（（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）メチル）－ベンゼンスルホンアミド

（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）メタンアミン（２４６ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）のピリジン（８ｍＬ）中の冷却した（氷浴）溶液に、４－ブロモベンゼン－１－スルホニルクロリド（４２０ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）を加えた。氷浴を取り外し、反応液を２２℃で２時間撹拌した。反応液を濃縮し、次いでH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、次いでNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を石油エーテル（２０ｍＬ）で摩砕し、次いで濾過して、４－ブロモ－Ｎ－（（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）メチル）ベンゼンスルホンアミド（３１０ｍｇ、５７％）を灰色の固体として得た。

【０５９３】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４－（Ｎ－（（３－メチル－１，

２，４－オキサジアゾール－５－イル）メチル）スルファモイル）フェニル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート：
４－ブロモ－Ｎ－（（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）メチル）ベンゼンスルホンアミド（３１０ｍｇ、０．９３３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（３７５ｍｇ、０．９３３ｍｍｏｌ）、およびCs_2CO_3（６０８ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）のジオキサン／H_2O（１０ｍｌ／２．５ｍＬ）中の黄色の溶液に、N_2下にて２５℃で、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（６８ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を加えた。赤色の懸濁液を１００℃で６時間撹拌し、次いで酢酸エチル（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４－（Ｎ－（（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）メチル）スルファモイル）フェニル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（４００ｍｇ、８８％）を得、これをそのまま次のステップで使用した。

【０５９４】

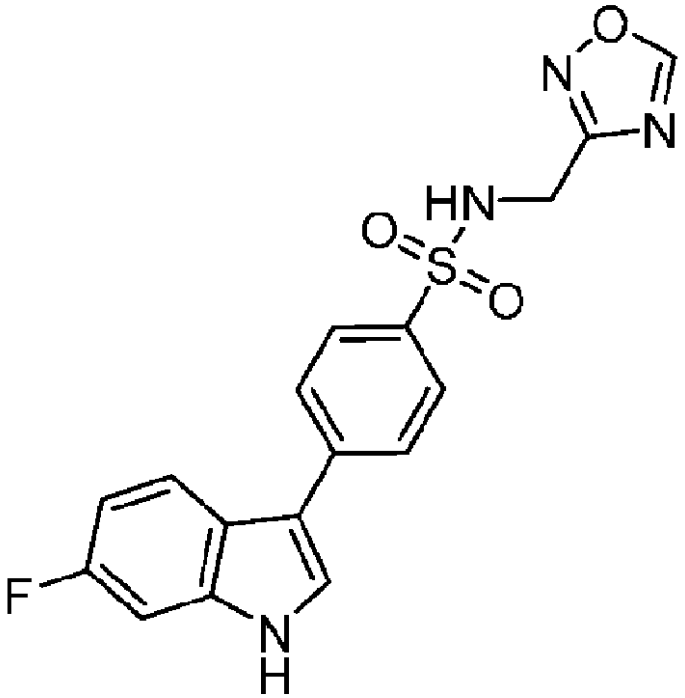
ステップ３：４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）メチル）ベンゼンスルホンアミド
ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４－（Ｎ－（（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）メチル）スルファモイル）フェニル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（４００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（６ｍＬ）中の溶液に、２５℃でトリフルオロ酢酸（３ｍＬ）を加えた。反応液を２５℃で５時間撹拌し、次いで濃縮した。粗残渣を酢酸エチル（２０ｍＬ）およびH_2O（８ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で逆抽出した。合わせた有機層を$NaHCO_3$（飽和）（１０ｍＬ×２）、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、次いでNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル＝２０～１００％）によって精製し、次いで分取ＨＰＬＣによってさらに精製して、４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）メチル）ベンゼンスルホンアミド（２１ｍｇ、２０％）を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ [ppm] 7.89 - 7.79 (m, 5H), 7.65 (s, 1H), 7.18-7.15 (dd, J = 2.4, 9.7 Hz, 1H), 6.95-6.93 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.16 (s, 3H); LC-MS: m/z 387.1 $(M+H)^+$.

【０５９５】

（実施例１５６）
Ｎ－（（１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）メチル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド

【０５９６】

【化１４９】



ステップ１：４－ブロモ－Ｎ－（シアノメチル）ベンゼンスルホンアミド

４－ブロモベンゼン－１－スルホニルクロリド（５８０ｍｇ、６．２６ｍｍｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（１．９ｇ、１９ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（２０ｍＬ）中の溶液に、２０℃で２－アミノアセトニトリル（５８０ｍｇ、６．２６ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を２０℃で１時間撹拌し、次いで濃縮した。残渣を酢酸エチル（５０ｍＬ）中で撹拌し、次いで固体を濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、３０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、４－ブロモ－Ｎ－（シアノメチル）ベンゼンスルホンアミド（５４０ｍｇ、３１％）を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.69 (s, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 4.14 (s, 3H).

【０５９７】

ステップ２：（Ｚ）－２－（４－ブロモフェニルスルホンアミド）－Ｎ’－ヒドロキシアセトイミドアミド

４－ブロモ－Ｎ－（シアノメチル）－ベンゼンスルホンアミド（３４０ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍＬ）中の冷却した（氷浴）溶液に、ＮＨ$_2$ＯＨ．ＨＣｌ（８５．９ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ、１．０当量）およびトリメチルアミン（１２５ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を２５℃で１６時間撹拌し、次いで濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、７０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、（Ｚ）－２－（４－ブロモフェニルスルホンアミド）－Ｎ’－ヒドロキシアセトイミドアミド（２８０ｍｇ、７４％）を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 9.09 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.34 (s, 2H).

【０５９８】

ステップ３：（Ｚ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（２－アミノ－２－（ヒドロキシイミノ）エチル）スルファモイル）－フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（７１５ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）、（Ｚ）－２－（４－ブロモフェニルスルホンアミド）－Ｎ’－ヒ

ドロキシアセトイミドアミド（２８０ｍｇ、０．９０９ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（５８ｍｇ、０．０７９２ｍｍｏｌ）、およびK_3PO_4（６７３ｍｇ、３．１７ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）およびH_2O（３ｍＬ）中の赤色の懸濁液を、N_2雰囲気下にて８０℃で１６時間撹拌した。得られる混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、６０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、（Ｚ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（２－アミノ－２－（ヒドロキシイミノ）エチル）スルファモイル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（７５ｍｇ、１８％）を黄色の油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 9.12 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99 - 7.85 (m, 7H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 1.66 (s, 9H).

【０５９９】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（（１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－メチル）スルファモイル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

（Ｚ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（２－アミノ－２－（ヒドロキシイミノ）エチル）－スルファモイル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（７５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）およびＴｓＯＨ－H_2O（３．０８ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）の$CH(OMe)_3$（２ｍＬ）中の溶液を、９０℃で２時間撹拌した。溶液をそのまま分取ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（（１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）メチル）－スルファモイル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（４５ｍｇ、５９％）をオフホワイト色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.59 (s, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 3H), 7.79 - 7.66 (m, 5H), 7.10 (dt, J = 2.5, 8.9 Hz, 1H), 5.24 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.71 (s, 9H).

【０６００】

ステップ５：Ｎ－（（１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）メチル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド

ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（（１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）メチル）－スルファモイル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（４５ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（５ｍＬ）中の懸濁液に、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加えた。反応液を２０℃で１時間撹拌し、次いで濃縮した。残渣を２Ｍ　$NaHCO_3$（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗Ｎ－（（１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）メチル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド（２３ｍｇ、６５％）を黄色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.66 (br s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 8.00 - 7.83 (m, 4H), 7.82 - 7.75 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 2.3, 9.8 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H); LC-MS: m/z 395.2 $(M+Na)^+$.

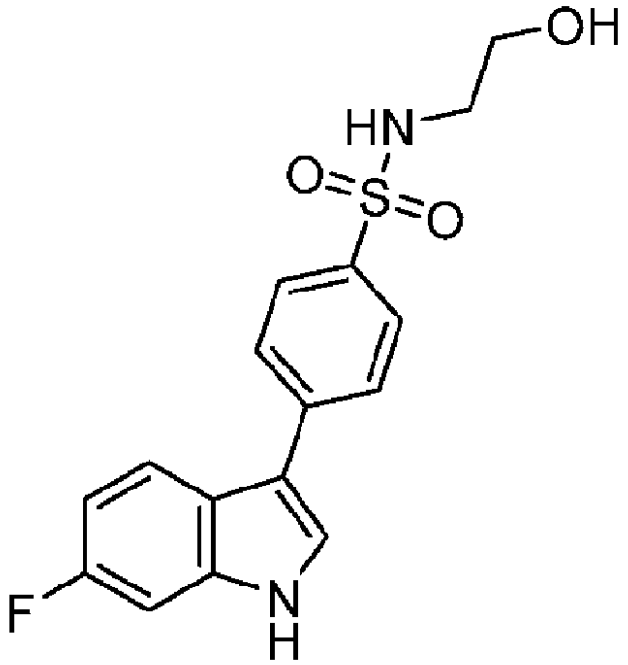
【０６０１】

（実施例１５７）

４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－ベンゼンスルホンアミド

【０６０２】

【化１５０】



ステップ１：４－ブロモ－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）ベンゼンスルホンアミド
４－ブロモベンゼン－１－スルホニルクロリド（５００ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（３９６ｍｇ、３．９１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中の溶液に、２－アミノエタノール（１２０ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を２５℃で１時間撹拌し、次いで濃縮して、粗４－ブロモ－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）ベンゼンスルホンアミド（５４８ｍｇ、１００％）を得、これをそのまま次のステップで使用した。

【０６０３】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４－（Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）スルファモイル）－フェニル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート
４－ブロモ－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）ベンゼンスルホンアミド（３００ｍｇ、１．０７６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（３８７ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）、およびCs_2CO_3（６９８ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）およびH_2O（３ｍＬ）中の懸濁液に、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（７８．４ｍｇ、０．１０７ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2下にて８０℃で１．５時間撹拌し、次いで濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４－（Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）スルファモイル）フェニル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（６００ｍｇ、１００％）を黄色のゴム質として得た。

【０６０４】

ステップ３：３，５－ジクロロ－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド
４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－ベンゼンスルホンアミド（６００ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）のＨＣｌ（ｇ）／ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の溶液を、３０℃で２時間撹拌した。反応液を濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製して、４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）ベンゼンスルホンアミド（１９０ｍｇ、４１％）を黄色の固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.64 (br, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 4H), 7.84 - 7.80 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 2.4, 9.9 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.70 (br s, 1H), 3.40 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 6.4 Hz, 2H); LCMS:

m/z 356.9 $(M + Na)^+$.

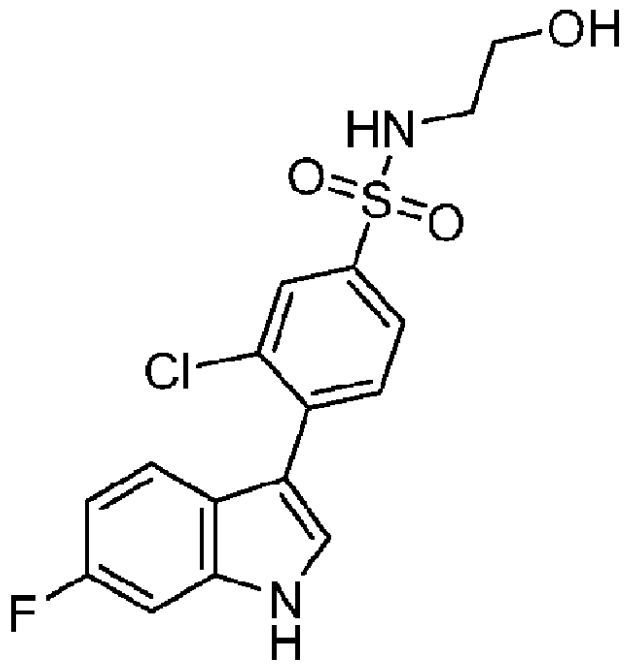
【０６０５】

（実施例１５８）

３－クロロ－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）ベンゼンスルホンアミド

【０６０６】

【化１５１】



実施例１５７で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、４－ブロモ－３－クロロベンゼンスルホニルクロリドから出発して、表題化合物が白色の固体として単離された。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.68 (br, 1H), 7.94 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 4H), 7.53 (dd, J = 5.3, 8.8 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 2.4, 9.9 Hz, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 4.75 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.42 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 6.3 Hz, 2H); LC-MS: m/z 390.9 $(M +Na)^+$.

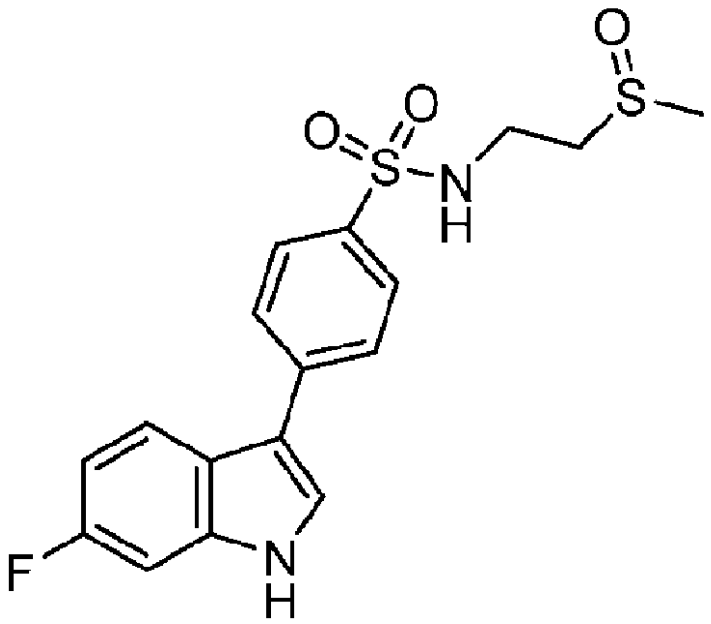
【０６０７】

（実施例１５９）

（－）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（２－（メチルスルフィニル）－エチル）ベンゼンスルホンアミド

【０６０８】

【化１５２】



ステップ１：４－ブロモ－Ｎ－（２－（メチルチオ）エチル）ベンゼンスルホンアミド

４－ブロモベンゼンスルホニルクロリド（１．６８ｇ、６．５８ｍｍｏｌ）および２（メチルチオ）エチルアミン（６００ｍｇ、６．５８ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（５０ｍＬ）中の黄色の溶液に、２５℃でEt_3N（１．３３ｇ、１３．２ｍｍｏｌ）を加えた。黄色の懸濁液を２５℃で１４時間撹拌し、次いで濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝６／１～３／１）によって精製して、４－ブロモ－Ｎ－（２－（メチルチオ）エチル）ベンゼンスルホンアミド（２．０ｇ、９８％）を黄色の固体として得た。

【０６０９】

ステップ２：４－ブロモ－Ｎ－（２－（メチルスルフィニル）エチル）ベンゼンスルホンアミド

４－ブロモ－Ｎ－（２－（メチルチオ）エチル）ベンゼン－スルホンアミド（５００ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（５０ｍＬ）中の黄色の溶液に、－２５℃でｍ－ＣＰＢＡ（３２７ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ）を加えた。黄色の懸濁液を－２５℃で１時間撹拌し、次いでH_2O（１０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗固体をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝６／１～３／１）によって精製して、４－ブロモ－Ｎ－（２－（メチルスルフィニル）エチル）ベンゼンスルホンアミド（４５０ｍｇ、８６％）を黄色の固体として得た。

【０６１０】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４－（Ｎ－（２－（メチルスルフィニル）エチル）－スルファモイル）フェニル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（３５０ｍｇ、０．９６９ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－Ｎ－（２－（メチルスルフィニル）エチル）ベンゼンスルホンアミド（３１６ｍｇ、０．９６９ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（７１ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、およびCs_2CO_3（６３１ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ）のジオキサン（８ｍＬ）およびH_2O（２ｍＬ）中の黄色の溶液を、N_2雰囲気下にて８５℃で１４時間撹拌した。得られる黒色の混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、層を分離した。有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４－（Ｎ－（２－（メチ

ルスルフィニル）エチル）スルファモイル）フェニル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレートを赤色のゴム質として得、これをそれ以上精製せずに次のステップで使用した。

【０６１１】

ステップ４：（－）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（２－（メチルスルフィニル）エチル）－ベンゼンスルホンアミド

ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４－（Ｎ－（２－（メチルスルフィニル）エチル）－スルファモイル）フェニル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（４６６ｍｇ、０．９６９ｍｍｏｌ）およびトリフルオロ酢酸（５ｍＬ）のジクロロメタン（５ｍＬ）中の赤色の溶液を、N_2雰囲気下にて２０℃で１時間撹拌した。反応液を濃縮し、次いで$NaHCO_3$（飽和）（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１～酢酸エチル／メタノール＝１０／１）によって精製して、４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（２－（メチルスルフィニル）エチル）ベンゼンスルホンアミド（２００ｍｇ、５４％）を赤色の固体として得、これを分取ＨＰＬＣによってさらに精製して、表題化合物のラセミ混合物を得た。鏡像異性体を分取キラルＳＦＣによって分離して、最初の溶出ピークとしての（－）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（２－（メチルスルフィニル）エチル）ベンゼンスルホンアミド（１５ｍｇ、４％）を淡黄色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.67 (br s, 1H), 8.00-7.80 (m, 7H),
7.27 (dd, J = 2.4, 9.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.25 - 3.07 (m, 2H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.56 (s, 3H); LC-MS: m/z 402.9 $(M+Na)^+$;
$[\alpha]^{20}_D$
-32.7° (c=0.001 g/mL, DMSO).

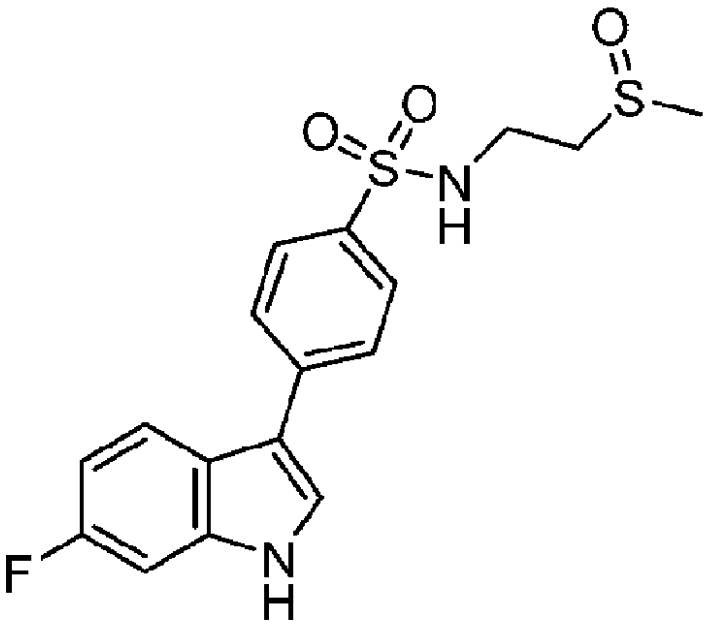
【０６１２】

（実施例１６０）

（＋）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（２－（メチルスルフィニル）－エチル）ベンゼンスルホンアミド

【０６１３】

【化１５３】



表題化合物は、実施例１５９に記載したキラル分離からの２番目の溶出ピークとして淡

黄色の固体として得られた（４０ｍｇ、１１％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.67 (br s, 1H), 7.99 - 7.80 (m, 7H), 7.27 (dd, J = 2.3, 9.8 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 3.15 (br s, 2H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.56 (s, 3H); LC-MS: m/z 402.9 $(M+Na)^{+}$; $[\alpha]^{20}_{D}$ +34.0 ° (c=0.001 g/mL, DMSO).

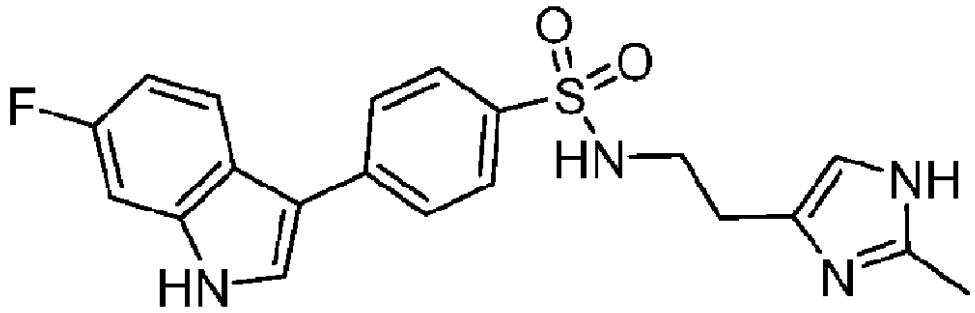
【０６１４】

（実施例１６１）

４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（２－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）エチル）ベンゼンスルホンアミド

【０６１５】

【化１５４】



ステップ１：Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－１Ｈ－イミダゾール－１－スルホンアミド

２－メチル－１Ｈ－イミダゾール（５．０ｇ、６１ｍｍｏｌ）およびジメチルスルファモイルクロリド（９．６ｇ、６７ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（５０ｍＬ）中の溶液に、２０℃でトリエチルアミン（１２ｇ、１２２ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を２０℃で１６時間撹拌し、次いで水（１０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、４０ｇ、５０～７０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－１Ｈ－イミダゾール－１－スルホンアミド（１１ｇ、９６％）を無色の油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 7.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.89 (s, 6H), 2.61 (s, 3H).

【０６１６】

ステップ２：４－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－１Ｈ－イミダゾール－１－スルホンアミド

N_2の不活性雰囲気でパージおよび維持した三口丸底フラスコに、Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－１Ｈ－イミダゾール－１－スルホンアミド（５．００ｇ、２６．４２ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の溶液を加えた後、－７８℃で撹拌しながら、ｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中２．５Ｍ、１２．７ｍＬ、３１．７ｍｍｏｌ）を滴下した。透明な溶液を－７８℃で１時間撹拌し、次いでオキシラン（９．３１ｇ、２１１ｍｍｏｌ）を－３０℃で滴下した。反応液を２０℃で４時間撹拌し、次いで水（１０ｍＬ）で失活させ、酢酸エチル（６０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１０％メタノール／酢酸エチル）によって精製して、４－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－１Ｈ－イミダゾール－１－スルホンアミド（４．００ｇ、６５％）を透明な油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 6.69 (s, 1H), 4.73 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 8H), 2.47 (s, 3H).

【０６１７】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（１－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）－２

－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）エチル）カルバメート
４－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－１Ｈ－イミダゾール－１－スルホンアミド（１．００ｇ、４．２９ｍｍｏｌ）、ＤＰＰＡ（２．９５ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）、およびＰｈ$_3$Ｐ（２．８１ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の溶液を、０℃で１５分間撹拌し、次いでＤＩＡＤ（２．１７ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応液を２０℃に温め、１６時間撹拌し、次いで塩化アンモニウム（飽和）（３０ｍＬ）で失活させ、酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をＴＨＦ（６０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）で希釈し、次いで濃縮して酢酸エチルの大部分を除去した。反応液をＮ$_2$雰囲気下にて８０℃で４時間撹拌し、次いで３日間静置した。濃ＨＣｌ（５ｍＬ）を黄色の懸濁液に加え、２０℃で２時間撹拌した。混合物を水（１０ｍＬ）および酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で希釈した。水層を固体Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$でｐＨ＝８～９に中和した。Ｂｏｃ$_2$Ｏ（２．８１ｇ、１２．９ｍｍｏｌ）を水溶液に加え、２０℃で２時間撹拌した。懸濁液を酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出し、合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１０％メタノール／酢酸エチル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２－（１－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）エチル）カルバメート（１．９ｇ、＞１００％）を透明な油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 6.69 (s, 1H), 4.69 (br s, 1H), 3.44
- 3.36 (m, 2H), 2.94 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.59 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

【０６１８】
ステップ４：４－（２－アミノエチル）－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－１Ｈ－イミダゾール－１－スルホンアミド
ｔｅｒｔ－ブチル（２－（１－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）エチル）カルバメート（５００ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）およびトリフルオロ酢酸（２ｍＬ）のジクロロメタン（６ｍＬ）中の透明な溶液を、２０℃で１時間撹拌した。反応液を濃縮して、粗４－（２－アミノエチル）－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－１Ｈ－イミダゾール－１－スルホンアミド（５２１ｍｇ、１００％）をオフホワイト色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 7.94 (br s, 3H), 7.15 (s, 1H), 3.13
- 3.03 (m, 4H), 2.95 (s, 6H), 2.61 (s, 3H).

【０６１９】
ステップ５：４－（２－（４－ブロモフェニルスルホンアミド）エチル）－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－１Ｈ－イミダゾール－１－スルホンアミド
４－（２－アミノエチル）－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－１Ｈ－イミダゾール－１－スルホンアミド（５２１ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）および４－ブロモベンゼン－１－スルホニルクロリド（３８４ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（２０ｍＬ）中の溶液に、トリエチルアミン（３０４ｍｇ、３．０１ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を２０℃で１時間撹拌し、次いで濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、６０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、４－（２－（４－ブロモフェニルスルホンアミド）エチル）－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－１Ｈ－イミダゾール－１－スルホンアミド（６００ｍｇ、８８％）をオフホワイト色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 7.89 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.82 - 7.79 (m, 2H), 7.75 - 7.66 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 2.85 - 2.81 (m, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.44 (s, 3H).

【０６２０】
ステップ６：４－ブロモ－Ｎ－（２－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）エチル）－ベンゼンスルホンアミド
４－（２－（４－ブロモフェニルスルホンアミド）エチル）－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル

－１Ｈ－イミダゾール－１－スルホンアミド（５４０ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）中の溶液に、濃ＨＣｌ（３ｍＬ）を加えた。反応液を４５℃で８８時間撹拌し、次いで濃縮した。残渣を$NaHCO_3$固体（４ｇ）で中和し、１時間撹拌し、次いで濾過した。濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、６％メタノール／酢酸エチル）によって精製して、４－ブロモ－Ｎ－（２－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）エチル）ベンゼンスルホンアミド（４００ｍｇ、９７％）を透明な油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.38 (br s, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 3H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 6.58 (br s, 1H), 2.93 (br s, 2H), 2.53 - 2.50 (m, 2H), 2.16 (s, 3H).

【０６２１】

ステップ７：４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（２－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）エチル）ベンゼンスルホンアミド

ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（４７２ｍｇ、０．７８４ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－Ｎ－（２－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）エチル）ベンゼンスルホンアミド（２００ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（３８．３ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）、およびK_3PO_4（２２２ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）のジオキサン（８ｍＬ）およびH_2O（３ｍＬ）中の赤色の懸濁液を、N_2雰囲気下にて８０℃で１６時間撹拌した。得られる黒色の懸濁液を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１５％メタノール／酢酸エチル）によって精製し、分取ＨＰＬＣによってさらに精製して、４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（２－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）エチル）ベンゼンスルホンアミド（３５ｍｇ、１７％）をオフホワイト色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.67 (br s, 1H), 7.98 - 7.85 (m, 4H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (br s, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.94 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 2.96 (br s, 2H), 2.56 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.18 (s, 3H); LC-MS: m/z 399.0 $(M+H)^+$.

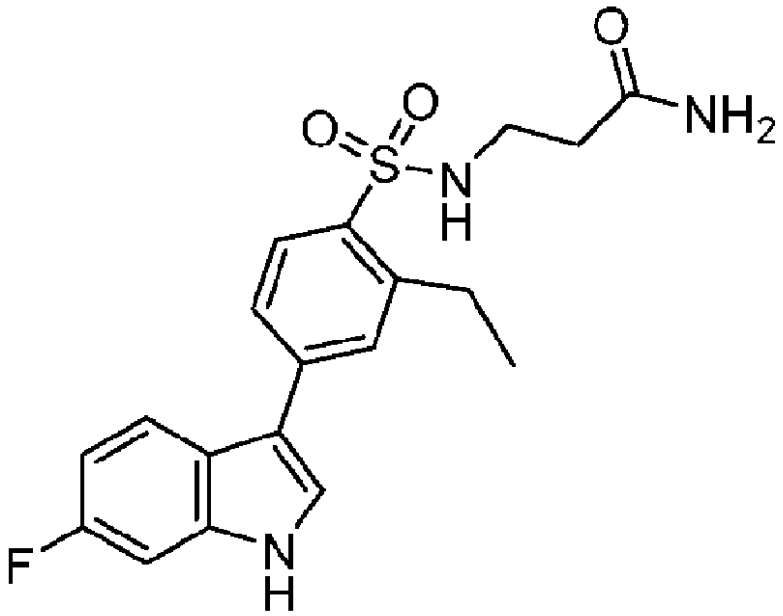
【０６２２】

（実施例１６２）

３－（２－エチル－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）－プロパンアミド

【０６２３】

【化１５５】



ステップ１：４－ブロモ－２－エチルベンゼン－１－スルホニルクロリド

１００ｍｌの丸底フラスコをN_2でパージし、１－ブロモ－３－エチルベンゼン（５．００ｇ、２７．０ｍｍｏｌ）およびクロロホルム（５０ｍｌ）を装入した。反応液を氷浴中で冷却し、次いでクロロスルホン酸（１８．９ｇ、１６２ｍｍｏｌ）を滴下し、３０℃で１５時間撹拌した。淡黄色の溶液を氷水（１００ｍｌ）中に慎重に注ぎ、ジクロロメタン（３×１５ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍｌ）で洗浄し、次いでNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物（７．５ｇ、９８．０％）を淡黄色の油状物として得た。

【０６２４】

ステップ２：３－（４－ブロモ－２－エチルフェニルスルホンアミド）プロパンアミド

４－ブロモ－２－エチルベンゼン－１－スルホニルクロリド（６００ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０ｍｌ）およびH_2O（１ｍｌ）中の透明な溶液に、$NaHCO_3$（５３３ｍｇ、６．３５ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（８５６ｍｇ、８．４６ｍｍｏｌ）、および３－アミノプロパンアミド（２８０ｍｇ、３．１７ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を周囲温度で４時間撹拌し、次いで濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝２０／１）によって精製して、表題化合物（６６０ｍｇ、９３％）を得た。

【０６２５】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（３－アミノ－３－オキソプロピル）スルファモイル）－３－エチルフェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

３－（４－ブロモ－２－エチルフェニルスルホンアミド）プロパンアミド（４８０ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（５１７ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）、およびCs_2CO_3（９３３ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）のジオキサン（９ｍｌ）およびH_2O（３ｍｌ）中の懸濁液に、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（１０５ｍｇ、０．１４３ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2下にて８０℃で６時間撹拌し、次いで濾過し、濃縮して、表題化合物（１．３ｇ、９３％）を得た。

【０６２６】

ステップ４：３－（２－エチル－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）－プロパンアミド

３－（２－エチル－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）－プロパンアミド（１．３ｇ、２．７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０ｍｌ）中の溶液に、トリフルオロ酢酸（５ｍｌ）を加えた。反応液を３０℃で１時間撹拌し、次いで濃縮した。残渣を酢酸エチル（２０ｍｌ）およびH_2O（１５ｍｌ）で希釈し、次いで$NaHCO_3$でｐＨ７に中和した。層を分離し、水相を酢酸エチル（２０ｍｌ×３）で逆抽出し、合わせた有機層をブライン（１５ｍｌ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、メタノール／ジクロロメタン＝０～２０％）によって精製し、次いで分取ＨＰＬＣによってさらに精製して、表題化合物（４０ｍｇ、４％）を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ [ppm] 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 5.3, 8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 2.4, 9.7 Hz, 1H), 6.94 (dt, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 3.22 - 3.07 (m, 4H), 2.44 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LCMS: m/z 412.0 $(M+Na)^+$.

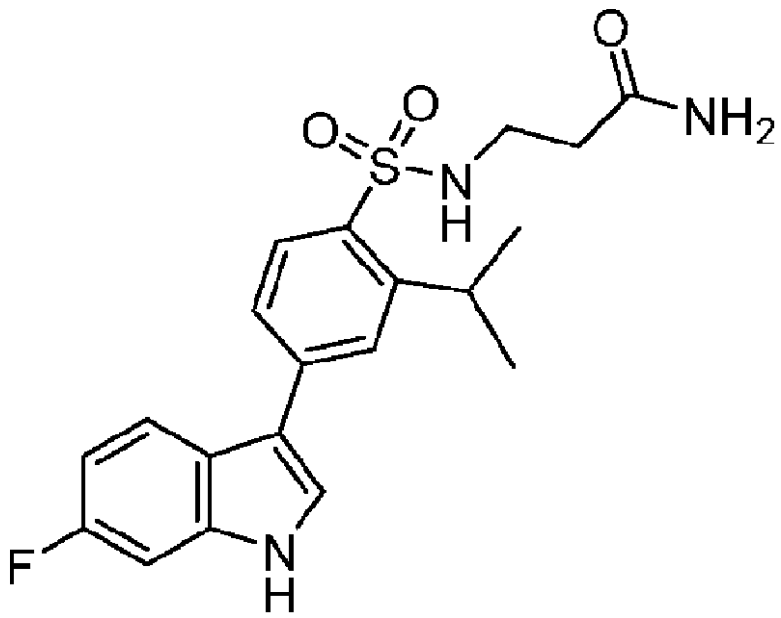
【０６２７】

（実施例１６３）

３－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－イソプロピルフェニル）－スルホンアミド）プロパンアミド

【０６２８】

【化１５６】



実施例１６２で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、１－ブロモ－３－イソプロピルベンゼンから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ [ppm] 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 2H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 2.4, 9.7 Hz, 1H), 6.94 (dt, J = 2.5, 9.2 Hz, 1H), 3.90 (五重線, J = 6.7 Hz, 1H), 3.19 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 6H); LCMS: m/z 426 $(M+Na)^+$.

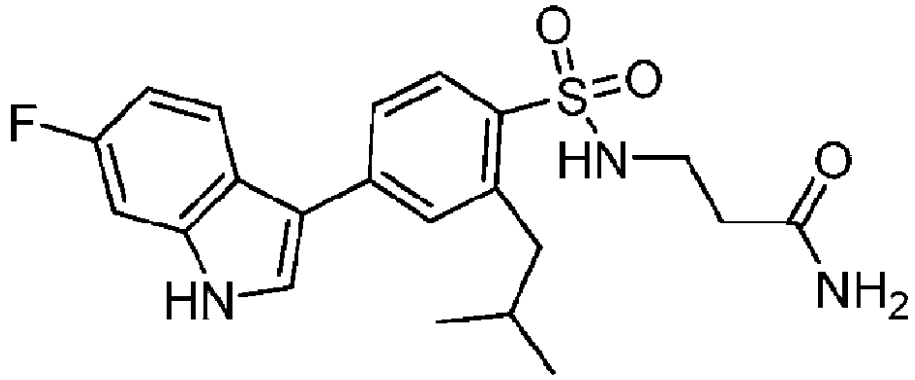
【０６２９】

（実施例１６４）

３－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－イソブチルフェニル）－スルホンアミド）プロパンアミド

【０６３０】

【化１５７】



実施例１６２で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、１－ブロモ－３－イソブチルベンゼンから出発して、表題化合物が淡黄色の固体として単離された。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ [ppm] 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 5.0, 8.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 2.3, 9.8 Hz, 1H), 6.96 (dt, J = 2.5, 9.2 Hz, 1H), 3.17 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.97 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.5 Hz, 6H); LC-MS: m/z 440.0 $(M+Na)^+$.

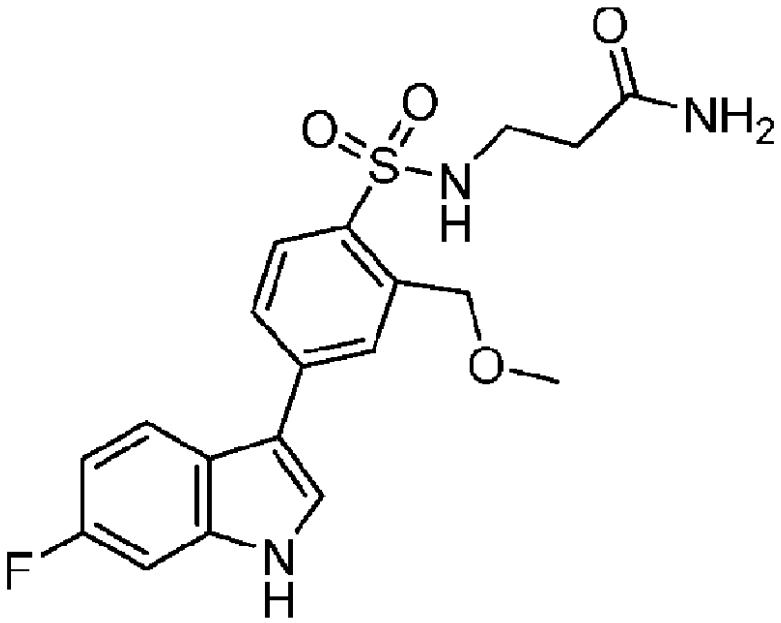
【０６３１】

（実施例１６５）

３－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（メトキシメチル）フェニル）－スルホンアミド）プロパンアミド

【０６３２】

【化１５８】



ステップ１：５－ブロモ－２－ニトロベンズアルデヒド

濃硝酸（２５ｍＬ）および濃硫酸（１２０ｍＬ）の透明な溶液に、０℃で３－ブロモベンズアルデヒド（２０ｇ、１０８．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2雰囲気下にて２０℃で１時間撹拌し、次いで冷水（２５０ｍＬ）を滴下した。混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１～酢酸エチル／メタノール＝１０／１）によって精製して、５－ブロモ－２－ニトロベンズアル

デヒド（２１ｇ、８５％）を黄色の油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 10.21 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 8.06 - 8.01 (m, 1H).

【０６３３】

ステップ２：（５－ブロモ－２－ニトロフェニル）メタノール

５－ブロモ－２－ニトロベンズアルデヒド（２１ｇ、９１ｍｍｏｌ）のメタノール（１５０ｍＬ）中の黄色の溶液に、０℃で$NaBH_4$（４．１４ｇ、１１０ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2雰囲気下にて２０℃で１時間撹拌し、次いで濃縮してメタノールを除去した。氷H_2O（５０ｍＬ）を慎重に加え、混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１～酢酸エチル／メタノール＝１０／１）によって精製して、（５－ブロモ－２－ニトロフェニル）メタノール（１８ｇ、８５％）を黄色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 2.1, 8.7 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H).

【０６３４】

ステップ３：４－ブロモ－２－（メトキシメチル）－１－ニトロベンゼン

（５－ブロモ－２－ニトロフェニル）メタノール（１０．０ｇ、４３．１ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の黄色の溶液に、ＭｅＩ（３２．６ｇ、２３０ｍｍｏｌ）およびAg_2O（２０ｇ、８６ｍｍｏｌ）を加えた。黄色の懸濁液を封管において３５℃で４８時間撹拌し、次いで濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～１０／１）によって精製して、４－ブロモ－２－（メトキシメチル）－１－ニトロベンゼン（９ｇ、８５％）を黄色の固体として得た。

【０６３５】

ステップ４：４－ブロモ－２－（メトキシメチル）アニリン

４－ブロモ－２－（メトキシメチル）－１－ニトロベンゼン（９．０ｇ、３７ｍｍｏｌ）の酢酸エチル／H_2O（１００ｍＬ／２０ｍＬ）中の黄色の溶液に、２０℃でＦｅ（１０．２ｇ、１８３ｍｍｏｌ）およびNH_4Cl（９．７８ｇ、１８３ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2雰囲気下にて２０℃で１８時間撹拌し、次いで濾過した。濾液を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～３／１）によって精製して、４－ブロモ－２－（メトキシメチル）アニリン（３ｇ、３８％）を黄色のゴム質として得た。

【０６３６】

ステップ５：４－ブロモ－２－（メトキシメチル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド

４－ブロモ－２－（メトキシメチル）アニリン（３．０ｇ、１４ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（１５０ｍＬ）中の冷却した（氷浴）溶液に、ＨＯＡｃ（１５ｍＬ）および濃ＨＣｌ（１５ｍＬ）を加え、次いで$NaNO_2$（１．１５ｇ、１６．７ｍｍｏｌ）の水（３ｍＬ）中の溶液を滴下した。反応液を２０分間撹拌し、次いで温度を５℃に維持しながらSO_2で１５分間スパージングした。$CuCl_2$（１．９６ｇ、１４．６ｍｍｏｌ）の水（５ｍＬ）中の溶液を一度に加え、混合物を２０℃で１６時間撹拌し、次いで水（２０ｍＬ）で希釈し、濃縮してＭｅＣＮを除去した。混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層を水（２０ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル）によって精製して、４－ブロモ－２－（メトキシメチル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド（２ｇ、４８％）を黄色のゴム質として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 8.06 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 2.0, 8.5 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.56 (s, 3H).

【０６３７】

ステップ６：３－（４－ブロモ－２－（メトキシメチル）フェニルスルホンアミド）プロパンアミド

４－ブロモ－２－（メトキシメチル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド（２．０ｇ、６．７ｍｍｏｌ）および３－アミノプロパンアミド（ａｍｉｎｏｐｒｏｐａｎｏｍｉｄｅ）ＨＣｌ塩（１．０４ｇ、８．３５ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（５０ｍＬ）中の黄色の溶液に、２５℃でピリジン（３．１７ｇ、４０．１ｍｍｏｌ）を加えた。黄色の懸濁液を３６時間撹拌し、次いでH_2O（１０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、次いで濾過し、濃縮して、粗３－（４－ブロモ－２－（メトキシメチル）フェニルスルホンアミド）プロパンアミド（４００ｍｇ、１７％）を黄色のゴム質として得た。

【０６３８】

ステップ７：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（３－アミノ－３－オキソプロピル）スルファモイル）－３－（メトキシメチル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（４１２ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、３－（４－ブロモ－２－（メトキシメチル）フェニルスルホンアミド）プロパンアミド（４００ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（８３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、およびCs_2CO_3（７４３ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）のジオキサン（８ｍＬ）およびH_2O（２ｍＬ）中の黄色の溶液を、N_2雰囲気下にて８５℃で１４時間撹拌した。得られる黒色の溶液を酢酸エチル（５ｍＬ）で希釈し、有機層をブライン（５ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（３－アミノ－３－オキソプロピル）スルファモイル）－３－（メトキシメチル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（５７６ｍｇ、１００％）を赤色のゴム質として得た。

【０６３９】

ステップ８：３－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（メトキシメチル）－フェニル）スルホンアミド）プロパンアミド

ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（３－アミノ－３－オキソプロピル）スルファモイル）－３－（メトキシメチル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（５７６ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）の$MeNH_2$／ＥｔＯＨ（３０％ｗ／ｗ、１０ｍＬ）中の黄色の溶液を、封管において２０℃で１８時間撹拌した。反応液を濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製して、３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（メトキシメチル）フェニルスルホンアミド）プロパンアミド（３０ｍｇ、７％）を褐色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.67 (br s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 3H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.49 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.27 (dd, J = 2.4, 9.9 Hz, 1H), 7.03 (dt, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 6.87 (br s, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.97 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.25 (t, J = 7.3 Hz, 2H); LC-MS: m/z 427.9 $(M+Na)^+$.

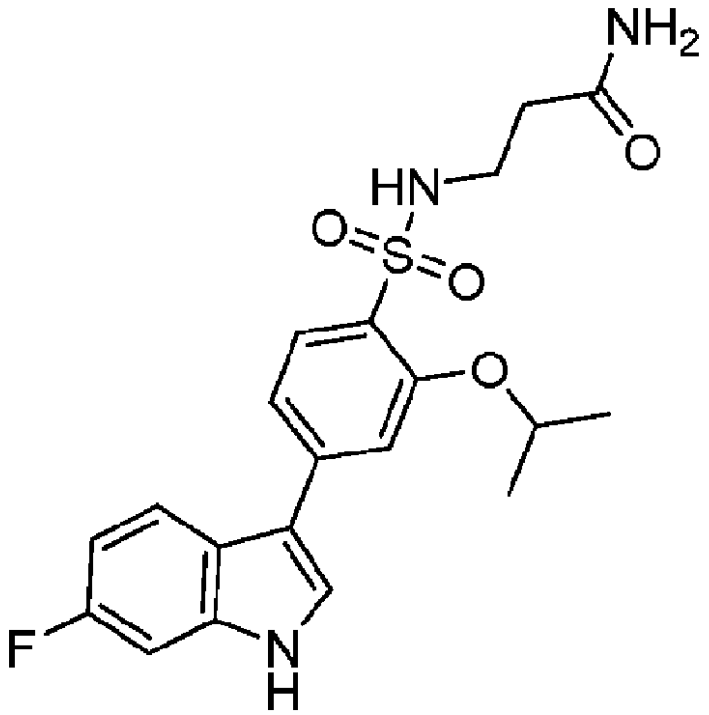
【０６４０】

（実施例１６６）

３－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－イソプロポキシフェニル）－スルホンアミド）プロパンアミド

【０６４１】

【化１５９】



ステップ１：４－ブロモ－２－イソプロポキシ－１－ニトロベンゼン

４－ブロモ－２－フルオロ－１－ニトロベンゼン（３．０ｇ、１４ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（８．９ｇ、２７ｍｍｏｌ）のｉ－ＰｒＯＨ（３０ｍＬ）中の黄色の懸濁液を、８０℃で３時間撹拌した。得られる懸濁液を濾過し、濾液を濃縮して、粗４－ブロモ－２－イソプロポキシ－１－ニトロベンゼン（３．５ｇ、９９％）を黄色の油状物として得た。

【０６４２】

ステップ２：４－ブロモ－２－イソプロポキシアニリン

４－ブロモ－２－イソプロポキシアニリン（３．５ｇ、１４ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ／H_2O（５０ｍｌ／２０ｍＬ）中の溶液に、２０℃でＦｅ（３．８ｇ、６７ｍｍｏｌ）およびNH_4Cl（３．６ｇ、６７ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2雰囲気下にて６４時間撹拌し、次いで固体を濾別し、ＥｔＯＡｃですすいだ。層を分離し、有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ＰＥ中５％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、４－ブロモ－２－イソプロポキシアニリン（３ｇ、９７％）を黄色の油状物として得た。

【０６４３】

ステップ３：４－ブロモ－２－イソプロポキシベンゼン－１－スルホニルクロリド

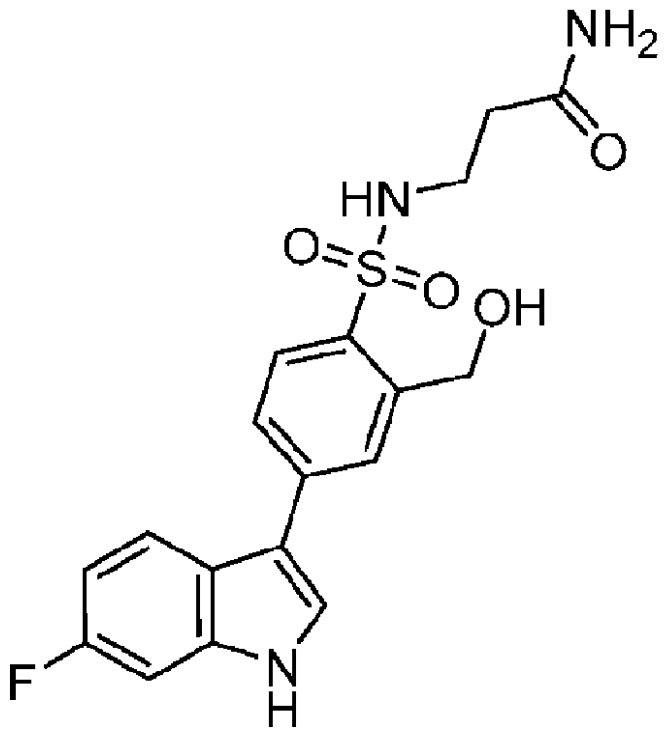
４－ブロモ－２－イソプロポキシアニリン（３．０ｇ、１３ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（１２０ｍＬ）中の０℃の溶液に、ＨＯＡｃ（１２ｍＬ）およびＨＣｌ（１２ｍＬ）を加えた後、水（１．９ｍＬ）中の$NaNO_2$（１．０３ｇ、１５．０ｍｍｏｌ）を滴下した。反応液を２０分間撹拌し、次いでSO_2で１５分間スパージングし、次いで$CuCl_2$（１．８４ｇ、１３．７ｍｍｏｌ）の水（３ｍＬ）中の溶液を素早く加えた。反応液を室温で１６時間撹拌し、次いで水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２００ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（２００ｍＬ×３）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－ブロモ－２－イソプロポキシベンゼン－１－スルホニルクロリド（１．７ｇ、４２％）を白色の固体として得た。

【０６４４】

ステップ４：３－（４－ブロモ－２－イソプロポキシフェニルスルホンアミド）プロパ

ンアミド
３－アミノプロパンアミドＨＣｌ塩（２３８ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）および４－ブロモ－２－イソプロポキシベンゼン－１－スルホニルクロリド（５００ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）のピリジン（１５ｍＬ）中の黄色の懸濁液を、２５℃で１６時間撹拌し、次いで濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製して、３－（４－ブロモ－２－イソプロポキシフェニルスルホンアミド）プロパンアミド（５５０ｍｇ、９４％）を黄色の油状物として得た。
【０６４５】
ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（３－アミノ－３－オキソプロピル）スルファモイル）－３－イソプロポキシフェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート
３－（４－ブロモ－２－イソプロポキシフェニルスルホンアミド）－プロパンアミド（５５０ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（５４４ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（１１０ｍｇ、０．１５１ｍｍｏｌ）、およびK_3PO_4（６３９ｍｇ、３．０１ｍｍｏｌ）のジオキサン（８ｍＬ）およびH_2O（２ｍＬ）中の懸濁液を、N_2雰囲気下にて８０℃で２時間撹拌した。得られる混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ＰＥ中８０～１００％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（３－アミノ－３－オキソプロピル）スルファモイル）－３－イソプロポキシフェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、６４％）を黄色の油状物として得た。
【０６４６】
ステップ６：３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－イソプロポキシフェニル－スルホンアミド）プロパンアミド
ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（３－アミノ－３－オキソプロピル）スルファモイル）－３－イソプロポキシフェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、０．９６２ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（５ｍＬ）およびＤＣＭ（５ｍＬ）中の溶液を、２０℃で１時間撹拌し、次いで濃縮した。残渣を$NaHCO_3$（飽和）で中和し、次いでＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ／H_2O（１５ｍＬ／１０ｍＬ）で摩砕し、次いで濾過し、ＥｔＯＡｃですすいだ。得られる固体をＭｅＯＨ／CH_3CN（２０ｍＬ／１５ｍＬ）で摩砕し、次いで濾過して、３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－イソプロポキシフェニルスルホンアミド）プロパンアミド（１２５ｍｇ、３１％）をオフホワイト色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.65 (br s, 1H), 8.01 - 7.84 (m,
2H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 3H), 7.26 (dd, J=2.3, 9.8 Hz, 1H), 7.00 (dt, J=2.3, 9.3 Hz, 1H), 6.90 (br s, 1H), 6.62 (t, J=6.1 Hz, 1H), 4.99 (td, J=5.7, 11.9 Hz, 1H), 2.98 (q, J=6.6 Hz, 2H), 2.28 (t, J=6.9 Hz, 2H), 1.39 (d, J=5.8 Hz, 6H); LCMS: m/z, 441.9 $(M+Na)^+$.
【０６４７】
（実施例１６７）
３－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ヒドロキシメチル）－フェニル）スルホンアミド）プロパンアミド
【０６４８】

【化１６０】



ステップ１：５－ブロモ－２－ニトロベンジルアセテート

（５－ブロモ－２－ニトロフェニル）メタノール（２．５ｇ、１１ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（１３２ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４０ｍＬ）中の透明な溶液に、０℃でAc_2O（１．１ｇ、１１ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を温め、N_2雰囲気下にて２０℃で１時間撹拌した。粗反応液を濃縮し、次いでH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、カラムクロマトグラフィーによって精製して、５－ブロモ－２－ニトロベンジルアセテート（２．８ｇ、９５％）を黄色の固体として得た。

【０６４９】

ステップ２：２－アミノ－５－ブロモベンジルアセテート

５－ブロモ－２－ニトロベンジルアセテート（２．８ｇ、１０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ／H_2O（５０ｍｌ／２０ｍＬ）中の溶液に、２０℃でＦｅ（２．８５ｇ、５１．１ｍｍｏｌ）およびNH_4Cl（２．７３ｇ、５１．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2雰囲気下にて１８時間撹拌した。懸濁液を濾過し、濾液をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィーによって精製して、２－アミノ－５－ブロモベンジルアセテート（１．６ｇ、６４％）を黄色のゴム質として得た。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 7.31 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=2.3, 8.5 Hz, 1H), 6.58 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.12 (br s, 2H), 2.09 (s, 3H).

【０６５０】

ステップ３：５－ブロモ－２－（クロロスルホニル）ベンジルアセテート

２－アミノ－５－ブロモベンジルアセテート（１．６ｇ、６．６ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（８０ｍＬ）中の０℃の透明な溶液に、ＨＯＡｃ（８ｍＬ）およびＨＣｌ（８ｍＬ、１２Ｎ）を加え、次いで$NaNO_2$（０．６８ｇ、９．８ｍｍｏｌ）の水（３ｍＬ）中の溶液を滴下した。反応液を２０分間撹拌し、次いで温度を５℃未満に保ちながらSO_2で１５分間スパージングした。$CuCl_2$（１．１ｇ、７．９ｍｍｏｌ）の水（５ｍＬ）中の溶液を一度に加え、混合物を室温で１６時間撹拌した。反応液を水（２０ｍＬ）で希釈し、

濃縮し、次いで酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（２０ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、５－ブロモ－２－（クロロスルホニル）ベンジルアセテート（１ｇ、４７％）を黄色のゴム質として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 7.97 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.00 (s, 1H), 2.23 (s, 3H).

【０６５１】

ステップ４：２－（Ｎ－（３－アミノ－３－オキソプロピル）スルファモイル）－５－ブロモベンジルアセテート

粗４－ブロモ－２－（メトキシメチル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド（５００ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）および３－アミノプロパンアミドＨＣｌ塩（２２８ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）のH_2O／アセトン（２ｍｌ／１０ｍＬ）中の溶液に、２５℃で$NaHCO_3$（０．６４ｇ、７．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を３時間撹拌し、次いで濃縮してアセトンを除去し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をH_2O（１０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、次いでNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗２－（Ｎ－（３－アミノ－３－オキソプロピル）スルファモイル）－５－ブロモベンジルアセテート（５００ｍｇ、８６％）を黄色のゴム質として得た。

【０６５２】

ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（３－アミノ－３－オキソプロピル）スルファモイル）－３－（メトキシメチル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（４７７ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）、２－（Ｎ－（３－アミノ－３－オキソプロピル）スルファモイル）－５－ブロモベンジルアセテート（５００ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（９７ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、およびCs_2CO_3（８６０ｍｇ、２．６４ｍｍｏｌ）のジオキサン（８ｍＬ）およびH_2O（２ｍＬ）中の溶液を、N_2雰囲気下にて８５℃で１４時間撹拌した。反応液をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）および水（１５ｍＬ）で希釈し、層を分離した。有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（３－アミノ－３－オキソプロピル）スルファモイル）－３－（メトキシメチル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（６４９ｍｇ、１００％）を赤色のゴム質として得た。

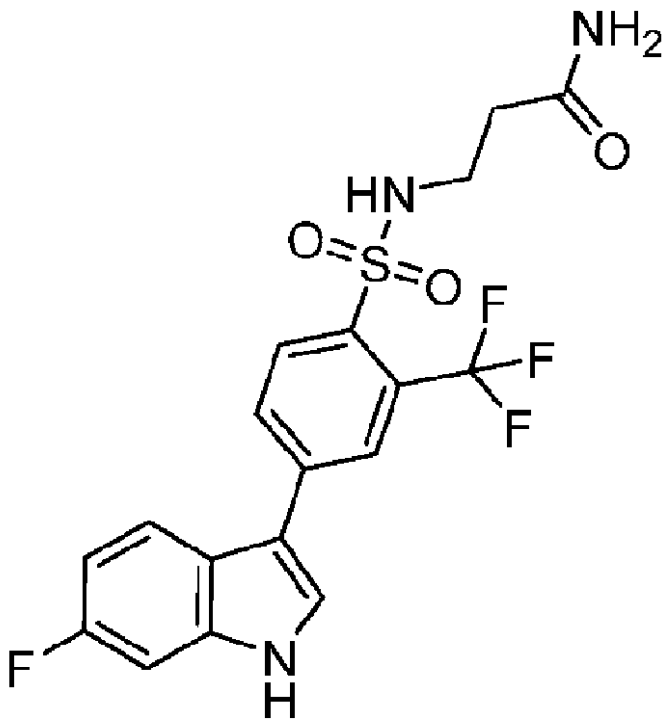
【０６５３】

ステップ６：３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ヒドロキシメチル）－フェニルスルホンアミド）プロパンアミド

粗ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（３－アミノ－３－オキソプロピル）スルファモイル）－３－（メトキシメチル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（６４９ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）の$MeNH_2$／ＥｔＯＨ（３０％ｗ／ｗ、１０ｍＬ）中の溶液を、封管において４５℃で２時間撹拌した。反応液を濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製して、３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ヒドロキシメチル）フェニルスルホンアミド）プロパンアミド（２２０ｍｇ、４３％）を褐色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.65 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 5.3, 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.36 (br s, 1H), 7.27 (dd, J = 2.4, 9.9 Hz, 1H), 7.03 (dt, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 6.87 (br, 1H), 5.53 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.95 (br, 2H), 2.26 (t, J = 7.4 Hz, 2H); LC-MS: m/z 413.9 $(M+Na)^+$.

【０６５４】

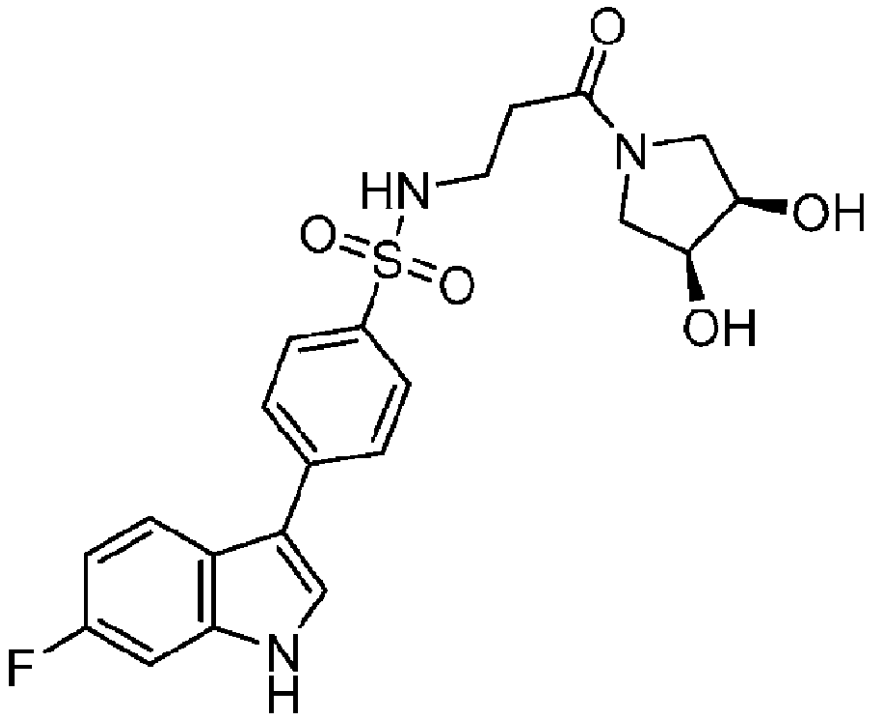
（実施例１６８）
３－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－スルホンアミド）プロパンアミド
【０６５５】
【化１６１】



ステップ１：４－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド
４－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）アニリン（３．０ｇ、１２．５ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（１２０ｍＬ）中の０℃の溶液に、ＨＯＡｃ（１２ｍＬ）およびＨＣｌ（１２ｍＬ）を加えた後、$NaNO_2$（１．０３ｇ、１５．０ｍｍｏｌ）の水（１．９ｍＬ）中の溶液を滴下した。反応液を２０分間撹拌し、次いで１５分間かけてSO_2でスパージングした。$CuCl_2$（１．７６ｇ、１３．１ｍｍｏｌ）の水（３ｍＬ）中の溶液を加え、反応液を２０℃で１６時間撹拌した。粗反応液を水（２０ｍＬ）で希釈し、濃縮してＭｅＣＮを除去し、次いで酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を塩化アンモニウム（飽和）（２０ｍＬ）、水（２０ｍＬ）、およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド（２．１ｇ、５２％）を透明な油状物として得た。
【０６５６】
ステップ２：３－（４－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェニルスルホンアミド）プロパンアミド
３－アミノプロパンアミドＨＣｌ塩（３２７ｍｇ、３．７１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン／水（１２ｍＬ／３ｍＬ）中の溶液に、$NaHCO_3$（３９０ｍｇ、４．６４ｍｍｏｌ）、Et_3N（６２６ｍｇ、０．８６２ｍＬ、６．１８ｍｍｏｌ）、および４－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド（１．０ｇ、３．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を１９℃で１６時間撹拌し、次いでＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（１０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗３－（４－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェニルスルホンアミド）プロパンアミド（２３６ｍｇ、２０％）を黄色の固体として得た。

【０６５７】
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（３－アミノ－３－オキソプロピル）スルファモイル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート
３－（４－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェニルスルホンアミド）－プロパンアミド（２３６ｍｇ、０．７７１ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（２７８ｍｇ、０．７７１ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）CH_2Cl_2（５８ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、およびK_3PO_4（４９１ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（８ｍＬ）および水（２ｍＬ）中の混合物を、窒素で１分間スパージングした。反応液を８０℃で１６時間撹拌した。粗反応液を水（５ｍＬ）で希釈し、次いでＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（１５ｍＬ）およびブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（３－アミノ－３－オキソプロピル）スルファモイル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（３６０ｍｇ、８８％）を黒色の固体として得た。
【０６５８】
ステップ４：３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（トリフルオロメチル）－フェニルスルホンアミド）プロパンアミド
ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（３－アミノ－３－オキソプロピル）スルファモイル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（３６０ｍｇ、０．６８０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８ｍＬ）中の冷却した（氷浴）溶液に、ＴＦＡ（４ｍＬ）をゆっくりと加えた。反応液を１９℃で２時間撹拌し、次いで水（５ｍＬ）で失活させ、濃縮した。残渣をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、ｐＨを$NaHCO_3$（飽和）（２０ｍＬ）で８に調整した。混合物をＤＣＭ（１５ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層を水（１５ｍＬ）およびブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（トリフルオロメチル）フェニルスルホンアミド）プロパンアミド（４０ｍｇ、１４％）を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] (br s, 1H), 8.20 - 8.09 (m, 3H), 7.93 (dd, J=5.3, 8.8 Hz, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.36 (br s, 1H), 7.28 (dd, J=2.4,9.7 Hz, 1H), 7.05 (dt, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 6.87 (br s, 1H), 3.10 - 3.06 (m, 2H), 2.30 (t, J=7.4 Hz, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ [ppm] -59.100, -122.860; LC-MS: m/z 452.1 $(M+Na)^+$.
【０６５９】
（実施例１６９）
Ｎ－（３－（（ｃｉｓ）－３，４－ジヒドロキシピロリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド
【０６６０】

【化１６２】



ステップ１：エチル３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）プロパノエート

ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（４．０ｇ、８．９ｍｍｏｌ）、エチル３－（（４－ブロモフェニルスルホンアミド）プロパノエート（２．９ｇ、８．９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（６４８ｍｇ、０．８８６ｍｍｏｌ）、およびK_3PO_4（４．７ｇ、２２ｍｍｏｌ）のジオキサン（１２０ｍＬ）および水（３０ｍＬ）中の懸濁液を、N_2雰囲気下にて１００℃で１６時間撹拌した。懸濁液を濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、０～５０％石油／酢酸エチル）によって精製して、表題化合物（２．７ｇ、７７％）をオフホワイト色の固体として得た。

【０６６１】

ステップ２：３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）プロパン酸

エチル３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル－スルホンアミド）プロパノエート（２６６０ｍｇ、６．１ｍｍｏｌ）、ＬｉＯＨ－H_2O（７７２ｍｇ、１８．４ｍｍｏｌ）のH_2O（３０ｍｌ）およびＴＨＦ（３０ｍＬ）中の溶液を、２０℃で１時間撹拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチル（３０ｍＬ）および水（１５ｍＬ）で希釈した。混合物を希塩酸で中和し、次いで酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物（２．０ｇ、９０％）を赤色の固体として得た。

【０６６２】

ステップ３：Ｎ－（３－（（ｃｉｓ）－３，４－ジヒドロキシピロリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド

３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）プロパン酸（１１０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、（３Ｒ，４Ｓ）－ピロリジン－３，４－ジオール（３９．４ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１６１ｍｇ、０．４２３ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（１４６ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中の溶

液を、２０℃で１時間撹拌した。反応液を酢酸エチル（２０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）で希釈し、次いで酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣによって精製して、表題化合物（８２ｍｇ、６５％）を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.64 (br s, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 4H), 7.84 - 7.79 (m, 2H), 7.54 (br s, 1H), 7.26 (dd, J = 2.5, 9.8 Hz, 1H), 7.00 (dt, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.05 - 3.91 (m, 2H), 3.48 (dd, J = 6.0, 10.0 Hz, 1H), 3.33 - 3.30 (m, 1H), 3.21 - 3.11 (m, 2H), 2.97 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.37 (dt, J = 2.4, 7.1 Hz, 2H); LCMS: m/z 448.0 $(M+H)^+$.

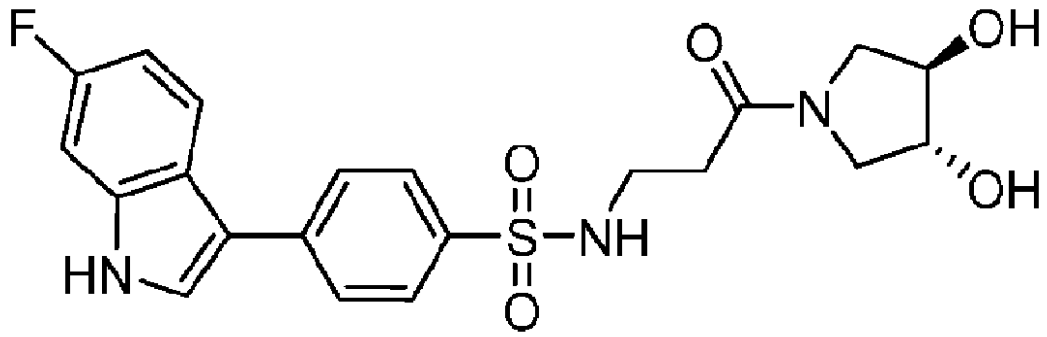
【０６６３】

（実施例１７０）

（＋）－Ｎ－（３－（（３Ｒ，４Ｒ）－３，４－ジヒドロキシピロリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド

【０６６４】

【化１６３】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキシレート（１．５０ｇ、８．８６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２０ｍＬ）中の透明な溶液に、ｍ－ＣＰＢＡ（１．８４ｇ、１０．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を２５℃で１６時間撹拌した。得られる白色の懸濁液をNa_2SO_3（飽和）（３０ｍＬ）で失活させ、３０分間撹拌し、次いでジクロロメタン（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、次いでNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、５０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシレート（１．０ｇ、６１％）を透明な油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 3.88 - 3.70 (m, 2H), 3.67 (dd, J = 1.0, 4.0 Hz, 2H), 3.38 - 3.26 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

【０６６５】

ステップ２：（３Ｒ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３，４－ジヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート

６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（４３０ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ）のジオキサン（４ｍＬ）中の透明な溶液に、１０％H_2SO_4（４ｍＬ）を加えた。反応液を１００℃で６時間撹拌し、次いで室温に冷却した。混合物を$NaHCO_3$（飽和）でｐＨ８～９に中和し、次いでBoc_2O（４３２ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）を加え、黄色の懸濁液を２０℃で１時間撹拌した。混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出し、合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られる固体を石油エーテル（１５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させて、

（３Ｒ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３，４－ジヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート（４００ｍｇ、９１％）をオフホワイト色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 5.06 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.37 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 2.9, 11.4 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H).

【０６６６】

ステップ３：（３Ｒ，４Ｒ）－ピロリジン－３，４－ジオール

（３Ｒ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３，４－ジヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート（４００ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ）のＨＣｌ／酢酸エチル（２０ｍＬ）中の透明な溶液を、２０℃で１時間撹拌した。反応液を濃縮して、（３Ｒ，４Ｒ）－ピロリジン－３，４－ジオールのＨＣｌ塩（４００ｍｇ、９９％）を黄色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 9.46 (br s, 2H), 5.61 (br s, 2H), 4.07 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 3.30 - 3.18 (m, 2H), 3.01 (td, J = 4.6, 11.8 Hz, 2H).

【０６６７】

ステップ４：（＋）－Ｎ－（３－（３，４－ジヒドロキシピロリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド

３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）－プロパン酸（４５７ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）、ピロリジン－３，４－ジオール（１７６ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（７１９ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（４８９ｍｇ、３．７８ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の黄色の溶液を、２０℃で１時間撹拌した。反応液を濃縮してＤＭＦを除去し、次いで水（１５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、５％メタノール／酢酸エチル）によって精製して、ラセミ生成物（３００ｍｇ）をオフホワイト色の固体として得た。鏡像異性体を分取キラルＳＦＣによって分離して、最初の溶出ピークとしての（＋）－Ｎ－（３－（３，４－ジヒドロキシピロリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド（４２ｍｇ、７％）をオフホワイト色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.64 (br s, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 4H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.55 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 2.3, 9.8 Hz, 1H), 7.00 (dt, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.99 - 3.83 (m, 2H), 3.53 (dd, J = 4.0, 10.8 Hz, 1H), 3.35 - 3.31 (m, 1H), 3.29 - 3.16 (m, 2H), 3.03 - 2.92 (m, 2H), 2.40 (dt, J = 2.4, 7.2 Hz, 2H); LC-MS: m/z 448.0 $(M+H)^+$; $[\alpha]^{20}_D$ +4.67° (c= 1.5 mg/mL, メタノール).

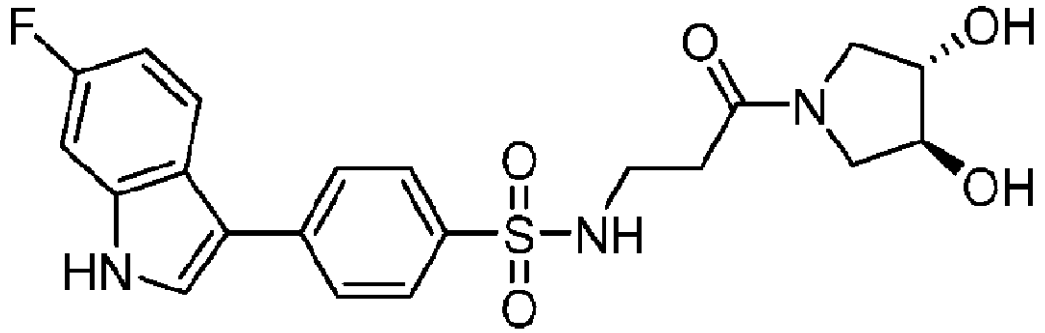
【０６６８】

（実施例１７１）

（－）－Ｎ－（３－（（３Ｓ，４Ｓ）－３，４－ジヒドロキシピロリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド

【０６６９】

【化１６４】



表題化合物は、実施例１７０に記載したキラル分離からの２番目の溶出ピークとしてオフホワイト色の固体として得られた（５５ｍｇ、収率９．７％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.65 (br s, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 4H), 7.85 - 7.79 (m, 2H), 7.55 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 2.4, 9.9 Hz, 1H), 7.00 (dt, J = 2.5, 9.3 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.97 - 3.84 (m, 2H), 3.53 (dd, J = 4.0, 10.8 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.27 - 3.17 (m, 2H), 3.02 - 2.93 (m, 2H), 2.40 (dt, J = 2.5, 7.2 Hz, 2H); LC-MS: m/z 448.0 $(M+H)^+$; $[\alpha]^{20}_D$ -2.78° (c=1.8 mg/mL, メタノール).

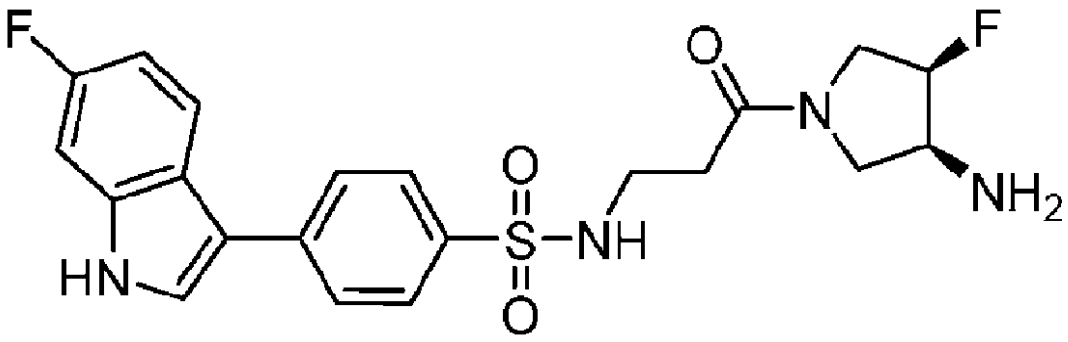
【０６７０】

（実施例１７２）

（－）－Ｎ－（３－（（３Ｓ．４Ｒ）－３－アミノ－４－フルオロピロリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド

【０６７１】

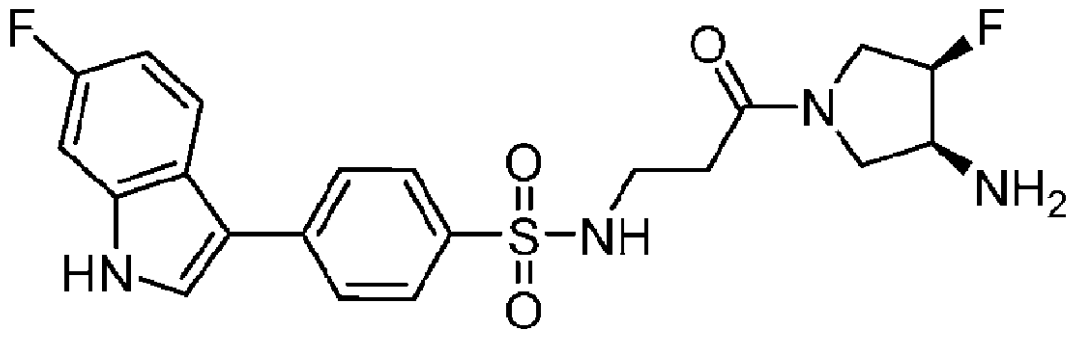
【化１６５】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－（３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）プロパノイル）ピロリジン－３－イル）カルバメート

３－（（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル）スルホンアミド）－プロパン酸（２００ｍｇ、０．５５２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）カルバメート（１１３ｍｇ、０．５５２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３１５ｍｇ、０．８２８ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（２１４ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（５ｍＬ）中の黄色の溶液を、２０℃で１時間撹拌した。反応液を水（１５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、次いで濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、６０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、粗ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－（３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）プロパノイル）ピロリジン－３－イル）カルバメ

ート（２６０ｍｇ、８６％）をオフホワイト色の固体として得た。
【０６７２】
ステップ２：（－）－Ｎ－（３－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－アミノ－４－フルオロピロリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド
ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－（３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）プロパノイル）ピロリジン－３－イル）カルバメート（２６０ｍｇ、０．４７４ｍｍｏｌ）の４Ｍ　ＨＣｌ／酢酸エチル（２０ｍＬ）中の透明な溶液を、２０℃で１時間撹拌した。反応液を濃縮し、次いで水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で洗浄した。水層を$NaHCO_3$（飽和）（１０ｍＬ）で中和し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を分取キラルＳＦＣによって精製して、最初の溶出ピークとしての（－）－Ｎ－（３－（（３Ｓ．４Ｒ）－３－アミノ－４－フルオロピロリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド（１９ｍｇ、９％）をオフホワイト色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ [ppm] 7.92 - 7.82 (m, 5H), 7.65 (s, 1H),
7.16 (dd, J = 2.3, 9.8 Hz, 1H), 6.94 (dt, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 5.07 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 4.35 - 4.20 (m, 1H), 3.30 - 3.06 (m, 5H), 2.73 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 2H); LC-MS: m/z 448.9 $(M+H)^+$; $[\alpha]^{20}_D$
-10° (c=1.3mg/mL, メタノール).
【０６７３】
（実施例１７３）
（＋）－Ｎ－（３－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－アミノ－４－フルオロピロリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド
【０６７４】
【化１６６】

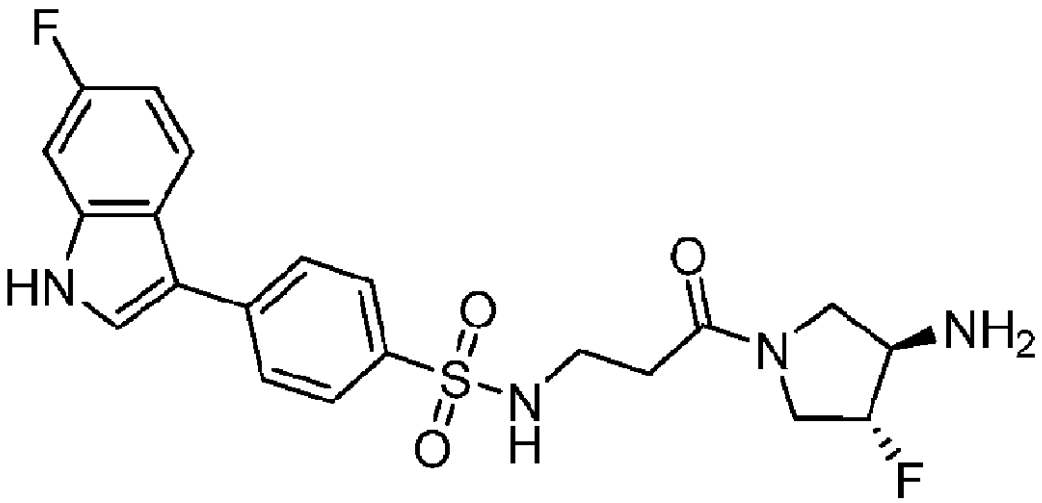


表題化合物は、実施例１７２に記載したキラル分離からの２番目の溶出ピークとしてオフホワイト色の固体として得られた（１４ｍｇ、７％）。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ [ppm] 7.92 - 7.84 (m, 5H), 7.65 (s, 1H),
7.16 (dd, J = 2.3, 9.8 Hz, 1H), 6.94 (dt, J = 2.5, 9.2 Hz, 1H), 5.08 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 4.95 - 4.93 (m, 1H), 4.36 - 4.21 (m, 1H), 3.30 - 3.06 (m, 5H), 2.74 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 2H); LC-MS: m/z 448.9 $(M+H)^+$; $[\alpha]^{20}_D$
+7.5° (c=1.2 mg/mL, メタノール).
【０６７５】
（実施例１７４）
（＋）－Ｎ－（３－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－アミノ－４－フルオロピロリジン－１－イル

）－３－オキソプロピル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド

【０６７６】

【化１６７】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｒ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－（３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）プロパノイル）ピロリジン－３－イル）カルバメート

３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）プロパン酸（２００ｍｇ、０．５５２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｒ，４Ｒ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）カルバメート（１１３ｍｇ、０．５５２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３１５ｍｇ、０．８２８ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（２１４ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（５ｍＬ）中の溶液を、２０℃で１時間撹拌した。反応液を水（１５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、７０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｒ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－（３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニル－スルホンアミド）プロパノイル）ピロリジン－３－イル）カルバメート（２５０ｍｇ、８３％）を透明な油状物として得た。

【０６７７】

ステップ２：（＋）－Ｎ－（３－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－アミノ－４－フルオロピロリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド

ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｒ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－（３－（４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）プロパノイル）ピロリジン－３－イル）カルバメート（２５０ｍｇ、０．４５６ｍｍｏｌ）の４Ｍ　ＨＣｌ／酢酸エチル（２０ｍＬ）中の透明な溶液を、２０℃で１時間撹拌した。反応液を濃縮し、次いで$NaHCO_3$（飽和）（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を分取ＨＰＬＣ、次いで分取キラルＳＦＣによって精製して、（＋）－Ｎ－（３－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－アミノ－４－フルオロピロリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド（３１ｍｇ、１５％）をオフホワイト色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.64 (br s, 1H), 7.99 - 7.87 (m, 4H), 7.85 - 7.78 (m, 2H), 7.57 (br s, 1H), 7.26 (dd, J = 2.4, 9.9 Hz, 1H), 7.00 (dt, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 5.14 - 4.70 (m, 1H), 3.86 - 3.48 (m, 4H), 3.24 (d, J

= 9.8 Hz, 1H), 2.99 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.49 - 2.37 (m, 2H); LC-MS: m/z 449.0 $(M+H)^+$; $[\alpha]^{20}_D$ +3.3° (c=1.2 mg/mL, メタノール).

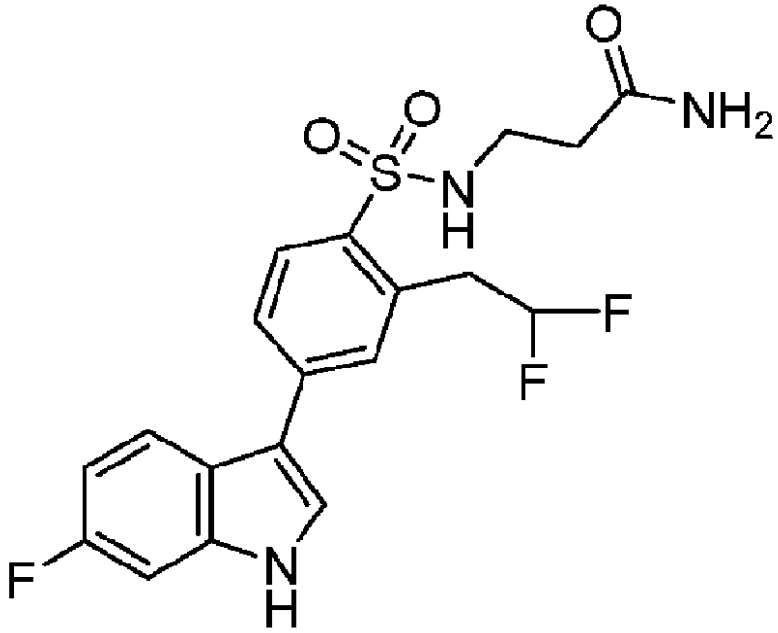
【０６７８】

（実施例１７５）

３－（（２－（２，２－ジフルオロエチル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－フェニル）スルホンアミド）プロパンアミド

【０６７９】

【化１６８】



ステップ１：１－ブロモ－３－（２，２－ジフルオロエチル）ベンゼン

４－ヨードトルエン（ｉｏｄｏｔｏｌｕｅｎｅ）（１．７ｇ、７．７ｍｍｏｌ）、ｍ－ＣＰＢＡ（１２ｇ、５７ｍｍｏｌ）、およびＰｙ－ＨＦ（３８ｇ、３８２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８０ｍＬ）中の溶液を、１０℃で３０分間撹拌し、次いで３－ブロモスチレン（７ｇ、３８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中の溶液を加えた。反応液を２時間撹拌し、次いでNa_2SO_3（３０ｍＬ）で失活させ、濾過した。有機層を分離し、$NaHCO_3$（飽和）（３０ｍＬ）およびH_2O（３０ｍＬ）で洗浄し、次いでNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－ブロモ－３－（２，２－ジフルオロエチル）ベンゼン（２．８ｇ、３３％）を黄色のゴム質として得た。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 6.09 - 5.75 (m, 1H), 3.12 (dt, J=4.5, 17.2 Hz, 2H).

【０６８０】

ステップ２：４－ブロモ－２－（２，２－ジフルオロエチル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド

１－ブロモ－３－（２，２－ジフルオロエチル）ベンゼン（２．５ｇ、５．７ｍｍｏｌ）のクロロホルム（５０ｍＬ）中の冷却した（氷浴）溶液に、クロロスルホン酸（１０．５ｇ、９０．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を１０℃で１６時間撹拌し、次いで氷水（５０ｍＬ）で失活させ、ＤＣＭ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗４－ブロモ－２－（２，２－ジフルオロエチル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド（０．７ｇ、３９％）を黄色の固体として得、これをそのまま次のステップで使用した。

【０６８１】

ステップ３：３－（４－ブロモ－２－（２，２－ジフルオロエチル）フェニルスルホンアミド）プロパンアミド

粗４－ブロモ－２－（２，２－ジフルオロエチル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド（７００ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）および３－アミノプロパンアミドＨＣｌ塩（２７３ｍｇ、２．１９ｍｍｏｌ）のＨ$_2$Ｏ／アセトン（２ｍＬ／１０ｍＬ）中の溶液に、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（０．１８ｇ、２．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を１５℃で１時間撹拌し、次いで濃縮してアセトンを除去した。水溶液をＥｔＯＡｃ（２０ｍｌ×２）で抽出し、合わせた有機層をＨ$_2$Ｏ（１０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、次いでＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、３－（４－ブロモ－２－（２，２－ジフルオロエチル）フェニルスルホンアミド）プロパンアミド（４００ｍｇ、４９％）を黄色の固体として得、これをそれ以上精製せずに次のステップで使用した。

【０６８２】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（３－アミノ－３－オキソプロピル）スルファモイル）－３－（２，２－ジフルオロエチル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

３－（４－ブロモ－２－（２，２－ジフルオロエチル）フェニル－スルホンアミド）プロパンアミド（４００ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（４５２ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（９２ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、およびＫ$_3$ＰＯ$_4$（５３１ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（８ｍＬ）および水（２ｍＬ）中の懸濁液を、Ｎ$_2$で１分間スパージングした。反応液を８０℃で１時間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈した。混合物をＨ$_2$Ｏ（１０ｍＬ×２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（３－アミノ－３－オキソプロピル）スルファモイル）－３－（２，２－ジフルオロエチル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、３０％）を黄色の固体として得、これをそれ以上精製せずに次のステップで使用した。

【０６８３】

ステップ５：３－（２－（２，２－ジフルオロエチル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－フェニルスルホンアミド）プロパンアミド

粗ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（Ｎ－（３－アミノ－３－オキソプロピル）スルファモイル）－３－（２，２－ジフルオロエチル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．３８１ｍｍｏｌ）のＭｅＮＨ$_2$／ＥｔＯＨ（３０％ｗ／ｗ、１０ｍＬ）中の溶液を、封管において４５℃で２時間撹拌し、次いで濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製して、３－（２－（２，２－ジフルオロエチル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）フェニルスルホンアミド）プロパンアミド（３０ｍｇ、１９％）を褐色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11.70 (br s,1H), 7.85 - 7.81 (m, 2H), 7.93 - 7.81 (m, 2H), 7.66 - 7.53 (m, 2H), 7.36 (br s,1H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 7.02 (dt, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 6.88 (br s,1H), 6.49 - 6.14 (m, 1H), 3.67 (dt, J=4.5, 16.7 Hz, 2H), 2.99 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.27 (t, J=7.3 Hz, 2H); LC-MS: m/z 426.0 $(M+H)^+$.

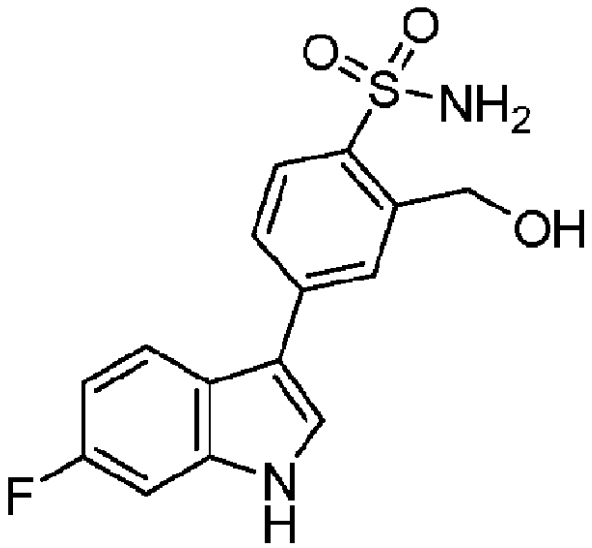
【０６８４】

（実施例１７６）

４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ヒドロキシメチル）ベンゼンスルホンアミド

【０６８５】

【化１６９】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（アセトキシメチル）－４－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

５－ブロモ－２－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）ベンジルアセテート（３００ｍｇ、０．８２４ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（３５０ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）のジオキサン／水（８ｍｌ／３ｍｌ）中の懸濁液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（６０ｍｇ、０．０８２４ｍｍｏｌ）およびK_3PO_4（３５０ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を８０℃で２時間撹拌し、次いで濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（アセトキシメチル）－４－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、７０％）を黄色の固体として得た。

【０６８６】

ステップ２：５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－スルファモイルベンジルアセテート

ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（アセトキシメチル）－４－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）スルファモイル）－フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中の溶液に、ＴＦＡ（５ｍＬ）を加えた。反応液を２０℃で２０時間撹拌し、次いで濃縮し、水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－スルファモイルベンジルアセテートを黄色の固体として得、これをそれ以上精製せずに次のステップでそのまま使用した。

【０６８７】

ステップ３：４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（ヒドロキシメチル）ベンゼンスルホンアミド

５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－スルファモイルベンジルアセテート（２００ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２０ｍｌ）中の溶液に、３Ｎ ＮａＯＨ（５ｍｌ）を加えた。反応液を５０℃で１６時間撹拌し、次いで水（１００ｍｌ）中に注ぎ、ＥＡ（１００ｍｌ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍｌ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（

ヒドロキシメチル）ベンゼンスルホンアミド（６４ｍｇ、３６％）を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ [ppm] 8.03 - 7.99 (m, 2H), 7.91 (dd, J=5.3, 8.8 Hz, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.15 (dd, J=2.4, 9.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J=2.3 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H); LC-MS: m/z 342.7 $(M+Na)^+$.

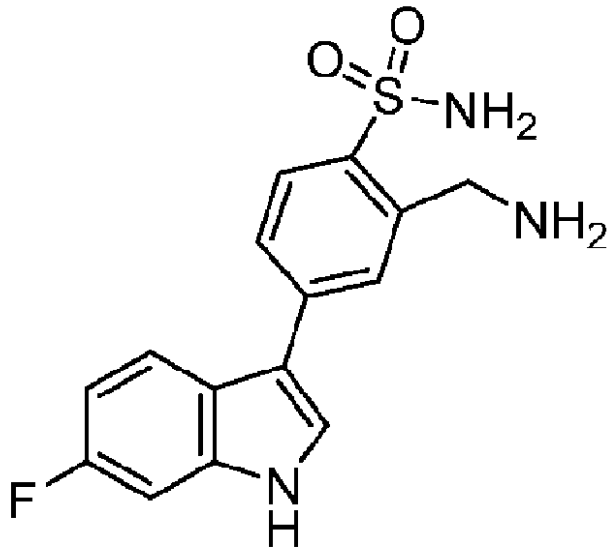
【０６８８】

（実施例１７７）

２－（アミノメチル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド

【０６８９】

【化１７０】



ステップ１：２－（アミノメチル）－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－クロロベンゼンスルホンアミド

Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－クロロ－２－シアノベンゼンスルホンアミド（５００ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中の黄色の溶液に、０℃でＬＡＨ（３１３ｍｇ、８．２５ｍｍｏｌ）を少量ずつ加えた。反応混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を氷水（２０ｍＬ）で失活させ、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下にて濃縮して、２－（アミノメチル）－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－クロロベンゼンスルホンアミド（２００ｍｇ、３９％）を黄色の固体として得た。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ= 7.86 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 5.44 - 4.70 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 1.10 (s, 9H).

【０６９０】

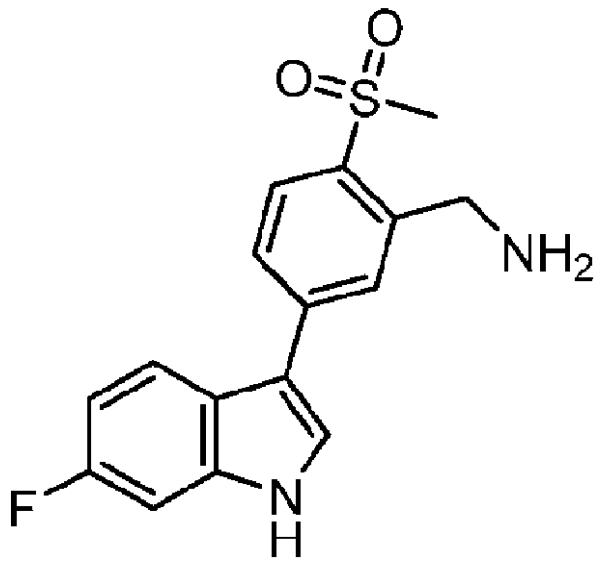
ステップ２：２－（アミノメチル）－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ベンゼンスルホンアミド

ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（２８７ｍｇ、０．７９５ｍｍｏｌ）、２－（アミノメチル）－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－クロロベンゼンスルホンアミド（２００ｍｇ、０．７２３ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（６６ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）、Ｐ（Ｃｙ）$_3$（６１ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）、およびK_3PO_4（３０７ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）のジオキサン（８ｍＬ）およびH_2O（３ｍＬ）中の黒色の溶液を、N_2雰囲気下にて１００℃で１８時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製して、２－（アミノメチル）－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド（２２０ｍｇ、６４％）を黄色の固体として得た。

【０６９１】
ステップ３：２－（アミノメチル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド
２－（アミノメチル）－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド（２２０ｍｇ、０．５８６）のＴＦＡ（２０ｍＬ）中の黄色の溶液を、８０℃で４時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、飽和$NaHCO_3$溶液（２０ｍＬ）中に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。粗残渣を分取ＨＰＬＣ（添加剤としての０．１％$NH_3.H_2O$）によって精製して、２－（アミノメチル）－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド（２９ｍｇ、２０％）を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 11.71 - 11.42 (m, 1H), 8.02 - 7.80 (m, 4H), 7.73 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 7.04 - 6.94 (m, 1H), 4.16 (s, 2H); LCMS: m/z 320.0 $[M+H]^+$ (ESI).

【０６９２】
（実施例１７８）
（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（メチルスルホニル）フェニル）メタンアミン

【０６９３】
【化１７１】



ステップ１：５－ブロモ－２－（メチルスルホニル）ベンジルメタンスルホネート
（５－ブロモ－２－（メチルスルホニル）フェニル）メタノール（５００ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＣＭ（６ｍＬ）中の黄色の溶液に、０℃でＴＥＡ（０．５２ｍＬ、３．８ｍｍｏｌ）およびＭｓＣｌ（０．１９ｍＬ、２．４５ｍｍｏｌ）を加えた。冷浴を取り外し、反応液を１５℃で４時間撹拌した。反応液を水（３ｍＬ）で失活させ、ＤＣＭ（１０ｍＬ×２）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗５－ブロモ－２－（メチルスルホニル）ベンジルメタンスルホネート（６６０ｍｇ、１００％）を灰色の固体として得、これをそのまま次のステップで使用した。

【０６９４】
ステップ２：（５－ブロモ－２－（メチルスルホニル）フェニル）メタンアミン
５－ブロモ－２－（メチルスルホニル）ベンジルメタンスルホネート（３００ｍｇ、０．８７４ｍｍｏｌ）の飽和NH_3（ｇ）／ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の淡黄色の溶液を、封管において８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、粗（５－ブロモ－２－（メチルスルホニル）フェニル）メタンアミン（２６０ｍｇ、１００％）を淡黄色の固体とし

て得、これをそのまま次のステップに使用した。

【０６９５】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（アミノメチル）－４－（メチルスルホニル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

（５－ブロモ－２－（メチルスルホニル）フェニル）メタンアミン（２３１ｍｇ、０．８７４ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（３１６ｍｇ、０．８７４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（５５７ｍｇ、２．６２ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（６４．０ｍｇ、０．０８７４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（８ｍＬ）中の淡赤色の懸濁液を、N_2下にて８０℃で１４時間撹拌した。黒色の懸濁液を濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製して、粗ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（アミノメチル）－４－（メチルスルホニル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（３５０ｍｇ、９６％）を淡黄色の油状物として得た。

【０６９６】

ステップ４：（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（メチルスルホニル）フェニル）メタンアミン

ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（アミノメチル）－４－（メチルスルホニル）－フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（３５０ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）の$MeNH_2$／ＥｔＯＨ（３０％、１０ｍＬ）中の淡黄色の溶液を、封管において６０℃で２時間撹拌した。褐色の溶液を濃縮し、次いで分取ＨＰＬＣによって精製して、（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（メチルスルホニル）フェニル）メタンアミン（１１４．７９ｍｇ、収率５１％）を褐色の固体として得た。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 11.84 (br. s., 1H), 8.56 (br. s., 2H), 8.13 (s, 2H), 8.04 - 8.01 (m, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 4.47 (br. s., 2H), 3.33 (s, 3H); LCMS: m/z 318.7 [M+H]+(ESI).

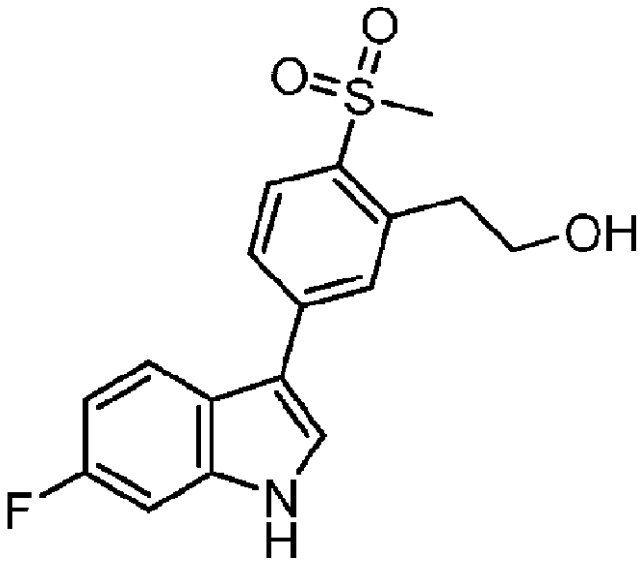
【０６９７】

（実施例１７９）

２－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（メチルスルホニル）フェニル）エタノール

【０６９８】

【化１７２】



ステップ１：４－ブロモ－２－（クロロメチル）－１－（メチルスルホニル）ベンゼン

（５－ブロモ－２－（メチルスルホニル）フェニル）メタノール（９００ｍｇ、３．３

９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の無色の懸濁液に、０℃でＴＥＡ（０．９４ｍＬ、６．８ｍｍｏｌ）を加え、次いでＭｓＣｌ（０．３４２ｍＬ、４．４１ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。反応液を氷浴中で４時間撹拌し、次いでH_2O（５ｍＬ）で失活させ、ＤＣＭ（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗４－ブロモ－２－（クロロメチル）－１－（メチルスルホニル）ベンゼン（８８０ｍｇ、９１％）を灰色の固体として得、これをそのまま次のステップに使用した。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ= 7.94 (s, 1H),
7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.22 (s, 3H).

【０６９９】

ステップ２：２－（５－ブロモ－２－（メチルスルホニル）フェニル）アセトニトリル

４－ブロモ－２－（クロロメチル）－１－（メチルスルホニル）ベンゼン（８８０ｍｇ、３．１０ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（１５ｍＬ）中の黄色の溶液に、１８－クラウン－６（８２ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）およびＫＣＮ（３１０ｍｇ、４．７６ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を３０℃で１５時間撹拌し、次いでＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈した。混合物を水（１０ｍＬ×４）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、２－（５－ブロモ－２－（メチルスルホニル）フェニル）アセトニトリル（２６０ｍｇ、３１％）を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ= 7.98 - 7.92
(m, 1H), 7.84 - 7.80 (m, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.16 (s, 3H).

【０７００】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（シアノメチル）－４－（メチルスルホニル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート

２－（５－ブロモ－２－（メチルスルホニル）フェニル）－アセトニトリル（１９０ｍｇ、０．６９３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈインドール－１－カルボキシレート（２５０ｍｇ、０．６９３ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（２９４ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）中の淡黄色の懸濁液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５１ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を８０℃で２時間撹拌し、次いで濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（シアノメチル）－４－（メチルスルホニル）フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（２１０ｍｇ、７１％）を淡黄色の固体として得た。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ= 8.17 (d,
J=8.0 Hz, 1H), 8.04 - 7.94 (m, 1H), 7.91 - 7.79 (m, 3H), 7.75 - 7.69 (m, 1H),
7.16 - 7.07 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.72 (s, 9H).

【０７０１】

ステップ４：２－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（メチルスルホニル）フェニル）酢酸

ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（シアノメチル）－４－（メチルスルホニル）－フェニル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（１４０ｍｇ、０．５１１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の懸濁液に、ＮａＯＨ水溶液（H_2O中２０％ｗ／ｗ、６ｍＬ）を加えた。懸濁液を１００℃で５時間撹拌した。反応液を氷浴中で冷却し、ｐＨを濃ＨＣｌで１．０に調整した。得られる固体を濾過し、H_2O（１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させて、２－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（メチルスルホニル）フェニル）酢酸（１２０ｍｇ、６８％）を黄色のゴム質として得た。

【０７０２】

ステップ５：２－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（メチルスルホニル）フェニル）エタノール

２－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（メチルスルホニル）フェニル）酢酸（１２０ｍｇ、０．３４５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）中の黄色の溶液に、０℃でBH_3．ＤＭＳ（０．２１ｍＬ、２．１ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を氷浴に

て４時間撹拌し、次いでＮＨ$_4$Ｃｌ（飽和）（２ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（５ｍＬ）でゆっくりと失活させた。混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いでＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、２－（５－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２－（メチルスルホニル）フェニル）エタノール（４６ｍｇ、４０％）を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ= 11.73 - 11.63 (m, 1H), 7.98 - 7.89 (m,
3H), 7.85 - 7.81 (m, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 4.90 - 4.83 (m, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.25 - 3.20 (m, 2H); LCMS: m/z 355.9 [M+Na]+[ESI].

【０７０３】

Ｉ．生物学実施例

ＩＩ．１．ＴＤＯ２酵素活性を明らかにする検定

式Ｉ、その下位式の化合物、ならびにその鏡像異性体、塩、および溶媒和物は、ヒトＴＤＯ２の酵素活性を阻害するのに有用である。

【０７０４】

ＴＤＯ２活性を測定するために、Ｄｏｌｕｓｉｃら、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．、２０１１、５４、５３２０～５３３に記載されている手順を適合させており、反応混合物は、示される濃度の本発明の化合物を含まずに、または含み、リン酸カリウム緩衝液（５０ｍＭ、ｐＨ７．５）、アスコルビン酸（０．２５Ｍ）、メチレンブルー（０．１２５μＭ）、カタラーゼ（４０単位／ｍＬ、ウシ肝臓由来、Ｓｉｇｍａ）、およびヒト組換えＴＤＯ２酵素（Ｄｏｌｕｓｉｃら、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．、２０１１、５４、５３２０～５３３４に記載のとおりに調製したもの、０．９μｇ）を含有した（最終濃度）（合計体積１１２．５μＬ）。反応は、室温で、３７．５μＬのＬ－Ｔｒｐ（最終濃度１ｍＭ）を加えることにより開始した。反応は、室温で１時間実施し、３０μＬの３０％（ｗ／ｖ）トリクロロ酢酸を加えて停止させた。

【０７０５】

Ｎ－ホルミルキヌレニンをキヌレニンに変換するために、反応混合物を６５℃で３０分間インキュベートした。次いで、１５０μＬの反応混合物を２．５％（ｗ／ｖ）の酢酸中４－（ジメチルアミノ）－ベンズアルデヒド１２０μＬと混合し、室温で５分間インキュベートした。４８０ｎｍでの吸光度を測定することにより、キヌレニン濃度を求めた。検量線は、純粋なキヌレニンを用いて作成した。１０段階の一連の濃度の本発明の化合物を使用して、上述のとおりにＴＤＯ活性を測定した。Ｐｒｉｓｍ（商標）ソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ，Ｉｎｃ．）を標準のパラメーターを用いながら使用して、データを適合させた。

【０７０６】

この検定における代表的な化合物のＴＤＯ２生物学的活性を、以下の表１にまとめる。

【０７０７】

【表３－１】

表 1	
実施例	IC_{50} (nM)
1	1500
2	1100
3	2100
4	2100
5	4700
6	1000
7	4400
8	890
9	1800
10	2400
18	1100
21	740
26	730
32	730
34	520
35	420
36	770
40	930
50	960
58	530
76	470
77	170
79	120
80	900
84	1900
86	1300
87	930
88	940
90	2000
93	550
94	840
95	1300
96	1000

【０７０８】
【表３－２】

表１

実施例	IC_{50} (nM)
97	820
98	910
99	1100
101	840
120	120

【０７０９】
一実施形態では、ＩＣ５０が２０００ｎＭ未満である化合物、好ましくは、ＩＣ５０が１０００ｎＭ未満である化合物が選択される。さらに他の実施形態では、本検定以外の要素を考慮して、ＩＣ５０値がこれらの閾値よりも高い化合物が選択される。
【０７１０】
ＩＩ．２．　ＴＤＯ２活性を明らかにする細胞検定
ＩＩ．２．ａ　Ａ１７２細胞
式Ｉの化合物は、Ａ１７２細胞などの、ＴＤＯ２を恒常的に発現する細胞において、ヒトＴＤＯ２の活性を阻害する。Ａ１７２は、ヒト脳神経膠芽腫細胞由来の細胞株である。この細胞は、Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ（登録商標））からＣＲＬ－１６２０（商標）として入手可能である。
【０７１１】
検定（Ｐｉｌｏｔｔｅ　Ｌら、Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ、２０１２、１０９（７）、２４９７～５０２から適合させた）は、ｈＴＤＯ２を自然に発現するヒト神経膠芽腫Ａ１７２細胞（Ｔｉｌｍａｎｓら、Ｍｏｌ　Ｃａｎｃｅｒ、２００７、１７（６）、８０に記載のとおりに調製した）を２００μＬの最終体積中に１．２５×10^4細胞／ウェルの濃度で播種した９６ウェル平底プレートにおいて実施した。ＴＤＯを求めるために、２％のＦＢＳおよび２％のペニシリン／ストレプトマイシンを補充したＩＭＤＭ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）中にて、異なる濃度の本発明の化合物の存在下、細胞を３７℃、５％CO_2で終夜インキュベートした。
【０７１２】
次いで、プレートを１０００ｒｐｍで５分間遠心分離し、上清１００μＬをコニカルプレートに集め、３０μＬの３０％ＴＣＡを加え、３０００×ｇで１０分間さらに遠心分離した。上清１００μＬを、２％（ｗ／ｖ）の酢酸中４－（ジメチルアミノ）－ベンズアルデヒド１００μＬを入れた平底プレートに集め、室温で５分間インキュベートした。４８０ｎｍでの吸光度を測定することにより、キヌレニン濃度を求めた。検量線は、純粋なキヌレニンを用いて作成した。１０段階の一連の濃度の本発明の化合物を使用して、上述の

とおりにＴＤＯ活性を測定した。Ｐｒｉｓｍ（商標）ソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄ Ｓｏｆｔｗａｒｅ，Ｉｎｃ．）を標準のパラメーターを用いながら使用して、データを適合させた。

【０７１３】

上で言及した検定で求められる、ヒト脳神経膠芽腫細胞における代表的な化合物の生物学的活性を、以下の表２にまとめる。

【０７１４】

【表４－１】

表２	
実施例	hTDO2 A172 IC_{50} (nM)
1	84
2	150
3	110
4	130
5	250
6	82
7	340
8	95
9	240
10	83
11	320
12	140
13	210
14	190
15	220
16	180
17	200
18	190
19	1000
20	250
21	120
22	600
23	630
24	510
25	1400
26	110
27	160
28	220
29	190
30	3900
31	740
32	170
33	910

【０７１５】

【表４－２】

表２	
実施例	hTDO2 A172 IC_{50} (nM)
34	290
35	330
36	430
37	3700
38	2500
39	2900
40	170
41	990
42	260
43	410
44	430
45	230
46	220
47	9600
48	440
49	210
50	110
51	630
52	1700
53	210
54	250
55	210
56	670
57	7100
58	130
59	360
60	9100
61	4300
62	3500
63	170
64	270
65	160
66	84

【０７１６】

【表４－３】

表 2	
実施例	hTDO2 A172 IC_{50} (nM)
67	180
68	140
69	330
70	580
71	450
72	300
73	150
74	96
75	380
76	833
77	55
78	18000
79	94
80	170
81	230
82	250
83	110
84	260
85	390
86	260
87	170
88	95
89	200
90	130
91	1800
92	560
93	200
94	300
95	140
96	160
97	100
98	250
99	300

【０７１７】
【表４－４】

表２	
実施例	hTDO2 A172 IC_{50} (nM)
100	100
101	93
102	260
103	260
104	240
105	220
106	270
107	160
108	170
109	1000
110	180
111	146
112	116
113	90500
114	91000
115	133
116	92000
117	109
118	89
119	123
120	120
121	156
122	86000
123	138
124	93500
125	97
126	145
127	85500
128	93500
129	92000
130	96
131	90000
132	83000

【０７１８】
【表４－５】

表２

実施例	hTDO2 A172 IC_{50} (nM)
133	169
134	125
135	161
136	271
137	7510
138	3160
139	120
140	541
141	295
142	247
143	550
144	174
145	3610
146	380
147	441
148	570
149	443
150	365
151	439
152	1320
153	1038
154	360
155	186
156	150
157	66
158	283
159	220
160	171
161	220
162	405
163	2220
164	5930
165	341

【０７１９】
【表４－６】

表２

実施例	hTDO2 A172 IC_{50} (nM)
166	4060
167	41
168	270
169	511
170	1210
171	1740
172	957
173	919
174	383
175	449
176	55
177	700
178	411
179	79

【０７２０】
一実施形態では、ＩＣ$_{50}$が１０００ｎＭ未満である化合物が選択される。別の実施形態では、ＩＣ$_{50}$が３００ｎＭ未満である化合物が選択される。さらに他の実施形態では、本検定以外の要素を考慮して、ＩＣ$_{50}$値がこれらの閾値よりも高い化合物が選択される。
【０７２１】
ＩＩ．３．　ＴＤＯ２　ｉｎ　ｖｉｖｏ活性を明らかにする薬力学検定：マウスにおける血中トリプトファンレベルの上昇
本発明の化合物は、マウス血液中のトリプトファンの量を増加させる。簡潔に述べると、雌のＢＡＬＢ／ｃマウス（７～８週齢）を、経管栄養による経口経路によって、異なる用量（３０、６０、および１００ｍｇ／ｋｇ）の本発明の化合物の１種の０．５％のヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）Ｋ４Ｍ（４０００ｍＰａ・ｓ（ｃＰｓ）、Ｍｅｔｈｏｃｅｌｌ（商標）、Ｄｏｗ　ｃｈｅｍｉｃａｌ）／０．２５％のＴｗｅｅｎ（登録商標）２０（Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ）中の懸濁液、またはビヒクル対照（０．５％のＨＰＭＣ　Ｋ４Ｍ／０．２５％のＴｗｅｅｎ　２０）のいずれかで処置した（投与体積５ｍＬ／ｋｇ、１群あたり１０匹のマウス）。２時間後、血液を採取し、血漿を準備し、ＬＣ－ＭＳ－ＭＳ（ＨＰＬＣカラム　Ｕｎｉｓｏｎ　ＵＫ－Ｐｈｅｎｙｌ、７５×４．６、３μｍ、流量０．８ｍＬ／分、９５％の水＋０．１％ギ酸／５％のアセトニトリル＋０．１％ギ酸から５％の水＋０．１％ギ酸／９５％のアセトニトリル＋０．１％ギ酸への８分間の勾配、保持時間２．４分；ＡＢ　ＳｃｉｅｘのＡＰＩ４０００ＭＳ－ＭＳシステム、ＥＳＩ＋モード、親イオン２０５．１、娘イオン１４６．１）によって、トリプトファンの存在量を求めた。
【０７２２】
以下の表３に明示したように、実施例１８の化合物は、循環トリプトファンを、ビヒクル処置対照と比較して、３０ｍｇ／ｋｇで６７％（ｐ＜０．０００１）、６０ｍｇ／ｋｇで８１％（ｐ＜０．０００１）、１００ｍｇ／ｋｇで７４％（ｐ＜０．０００１）増加させた。
【０７２３】
【表５】

表 3.血漿中トリプトファン濃度:

実施例 16 の化合物の用量	ビヒクル	30 mg/kg	60 mg/kg	100 mg/kg
血漿中 Trp (平均±平均の標準誤差、ng/mL)	19500±700	32700±1500	35300±1300	34000±1300

【０７２４】
本明細書で引用したすべての文書を、参照により本明細書に援用する。２０１６年３月１７日出願の米国仮特許出願第６２／３０９，５３０号、２０１６年３月１８日出願のＰＣＴ／ＩＢ２０１６／０５１５０９、および２０１５年８月１０日出願の米国仮特許出願第６２／２０３，０３２号を、参照により本明細書に援用する。本発明について特定の実施形態に関連して記載してきたが、本発明の真意から逸脱することなく、変更を加えてもよいことは理解されよう。そのような変更は、添付の特許請求の範囲の範囲内にあるものとする。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2016/054701

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D417/04 A61K31/404 A61P31/18 A61P25/24 A61P3/04
C07D417/12 C07D403/12 C07D403/14 C07D407/12 C07D409/12
C07D413/12 C07D209/10 C07D209/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EDUARD DOLUŠIC ET AL: "Tryptophan 2,3-Dioxygenase (TDO) Inhibitors. 3-(2-(Pyridyl)ethenyl)indoles as Potential Anticancer Immunomodulators", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 54, no. 15, 11 August 2011 (2011-08-11), pages 5320-5334, XP055048345, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm2006782 abstract page 5324 - page 5327; tables 1-4; compounds 3-78 ----- -/--	1-19

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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
30 September 2016	12/10/2016

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bissmire, Stewart

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2016/054701

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2009/118292 A1 (NOVARTIS AG [CH]; EHRHARDT CLAUS [CH]; MCQUIRE LESLIE WIGHTON [US]; RI) 1 October 2009 (2009-10-01) page 1, line 1 - page 2, line 10 page 122; examples 123-125 page 1	1-19
A	EDUARD DOLUSIC ET AL: "Indoleamine 2,3-dioxygenase inhibitors: a patent review (2008 - 2012)", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, vol. 23, no. 10, 1 October 2013 (2013-10-01), pages 1367-1381, XP055118624, ISSN: 1354-3776, DOI: 10.1517/13543776.2013.827662 page 1368; figure 1; compounds 680C91, LM10	1-19
X,P	WO 2015/121812 A1 (ITEOS THERAPEUTICS [BE]) 20 August 2015 (2015-08-20) abstract page 47 - page 71; examples 1-101 claim 1	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2016/054701

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009118292 A1	01-10-2009	AU 2009228765 A1	01-10-2009
		CA 2719457 A1	01-10-2009
		CN 102036953 A	27-04-2011
		EA 201001523 A1	30-06-2011
		EP 2268612 A1	05-01-2011
		ES 2524259 T3	04-12-2014
		JP 5490092 B2	14-05-2014
		JP 2011517446 A	09-06-2011
		KR 20100127291 A	03-12-2010
		PT 2268612 E	13-11-2014
		US 2011014186 A1	20-01-2011
		US 2012258954 A1	11-10-2012
		US 2013096105 A1	18-04-2013
		US 2015045398 A1	12-02-2015
		WO 2009118292 A1	01-10-2009
WO 2015121812 A1	20-08-2015	CA 2939164 A1	20-08-2015
		US 2015225367 A1	13-08-2015
		WO 2015121812 A1	20-08-2015

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ｃ０７Ｄ 405/12	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	405/12	
Ｃ０７Ｄ 413/12	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	413/12	
Ｃ０７Ｄ 403/14	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	403/14	
Ａ６１Ｋ 31/404	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/404	
Ａ６１Ｋ 31/496	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/496	
Ａ６１Ｋ 31/5377	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5377	
Ａ６１Ｋ 31/4245	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4245	
Ａ６１Ｋ 31/4192	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4192	
Ａ６１Ｋ 31/4178	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4178	
Ａ６１Ｋ 31/454	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/454	
Ａ６１Ｋ 31/4196	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4196	
Ａ６１Ｋ 31/551	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/551	
Ａ６１Ｋ 31/553	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/553	
Ａ６１Ｋ 31/506	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506	
Ａ６１Ｋ 31/501	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/501	
Ａ６１Ｋ 31/497	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/497	
Ａ６１Ｐ 35/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ 35/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02	
Ａ６１Ｐ 43/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１
Ａ６１Ｐ 25/16	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/16	
Ａ６１Ｐ 25/28	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28	
Ａ６１Ｐ 25/14	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/14	
Ａ６１Ｐ 25/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ 31/14	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/14	
Ａ６１Ｐ 31/18	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/18	
Ａ６１Ｐ 31/12	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/12	
Ａ６１Ｐ 25/24	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/24	
Ａ６１Ｐ 13/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/10	
Ａ６１Ｐ 1/16	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16	
Ａ６１Ｐ 17/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00	
Ａ６１Ｐ 21/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00	
Ａ６１Ｐ 15/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	15/00	
Ａ６１Ｐ 13/12	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12	
Ａ６１Ｐ 1/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/00	
Ａ６１Ｐ 11/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00	
Ａ６１Ｐ 7/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/00	
Ａ６１Ｐ 1/18	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/18	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

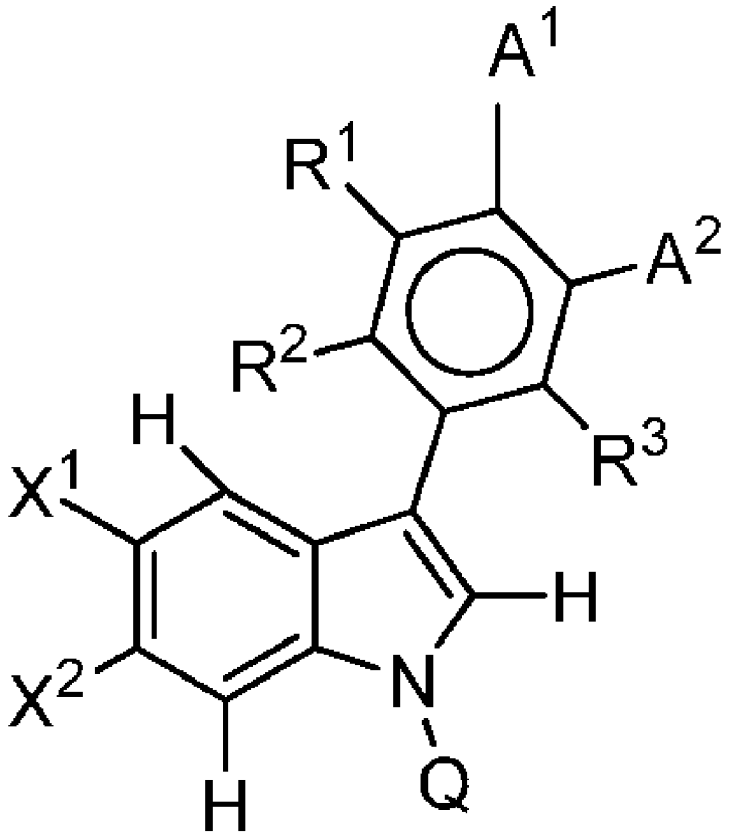
（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ

(74)代理人 100174447
弁理士 龍田 美幸
(72)発明者 サッシャ ニンコヴィッチ
アメリカ合衆国 ９２０３７ カリフォルニア州 ラ・ホーヤ市 ノッティンガム・プレイス ８９０２
(72)発明者 マイケル レイモンド コリンズ
アメリカ合衆国 ９２１２８ カリフォルニア州 サンディエゴ市 キャンピロ・ドライヴ １７３３０
(72)発明者 ステファノ クロシグナニ
ベルギー国 ６０４１ ゴスリ リュ・デ・フレール・ウライト ２９ アイティーオス セラペウティクス内
(72)発明者 アンドレアス マデルナ
アメリカ合衆国 ９２０２６ カリフォルニア州 エスコンディード市 ウッドランド・ハイツ・グレン １９８１
(72)発明者 インドラワン ジェームズ マカルピン
アメリカ合衆国 ９２１２２ カリフォルニア州 サンディエゴ市 カラブリア・コート ７１９０ ユニット シー
(72)発明者 ステファニー アン スケイルズ
アメリカ合衆国 ９２１０７ カリフォルニア州 サンディエゴ市 ナラガンセット・アヴェニュー ４８４５ ＃２
(72)発明者 マーティン ワイセス
アメリカ合衆国 ９２０７５ カリフォルニア州 ソラナ・ビーチ市 ノース・グラナドス・アヴェニュー ７５６

Ｆターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB07 CC06 CC10 CC22 CC25 CC28 CC29 CC34
CC36 CC41 CC42 CC54 CC57 CC58 CC73 CC78 CC92 DD02
DD03 DD06 DD10 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC13 BC21 BC36 BC38 BC41 BC42 BC48
BC50 BC54 BC60 BC71 BC73 BC75 GA02 GA04 GA07 GA09
MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA12 ZA15 ZA16 ZA51 ZA59 ZA66
ZA68 ZA70 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZB26 ZB27 ZB33 ZC20
ZC41 ZC55
4C204 BB01 CB03 DB12 DB13 DB15 DB22 DB23 EB02 FB01 FB20
FB28 GB24

【要約の続き】



(I)