

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7104775号

(P7104775)

(45)発行日 令和4年7月21日(2022.7.21)

(24)登録日 令和4年7月12日(2022.7.12)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/14

C S P

C 0 7 D 405/14 (2006.01)

C 0 7 D 405/14

C 0 7 D 403/14 (2006.01)

C 0 7 D 403/14

A 6 1 K 31/4545(2006.01)

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/5377(2006.01)

A 6 1 K 31/5377

請求項の数 11 (全183頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-505835(P2020-505835)

(86)(22)出願日 平成30年8月3日(2018.8.3)

(65)公表番号 特表2020-529433(P2020-529433

A)

(43)公表日 令和2年10月8日(2020.10.8)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/045082

(87)国際公開番号 WO2019/028302

(87)国際公開日 平成31年2月7日(2019.2.7)

審査請求日 令和3年7月21日(2021.7.21)

(31)優先権主張番号 62/541,335

(32)優先日 平成29年8月4日(2017.8.4)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(73)特許権者 391015708

ブリistol - マイヤーズ スクイブ カン

パニー

BRISTOL - MYERS SQUI

BB COMPANY

アメリカ合衆国08543ニュージャ

ージー州 プリンストン、ルート206ア

ンド・プロビンス・ライン・ロード

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(74)代理人 100162695

弁理士 釜平 双美

(74)代理人 100156155

最終頁に続く

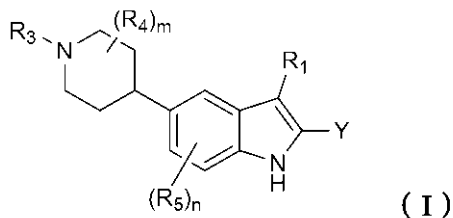
(54)【発明の名称】 T L R 7 / 8 / 9 の阻害剤として有用な置換インドール化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

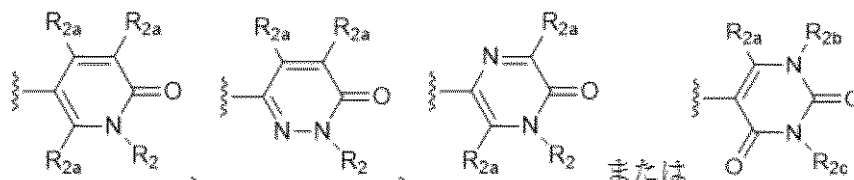
【化1】



[ 式中：

Y は

【化2】



であり；

$R_1$  は、H、C1、-CN、C1-4アルキル、C1-3フルオロアルキル、C1-3ヒドロキシフルオロアルキル、 $-CR_z=CH_2$ 、C3-6シクロアルキル、 $-CH_2(C_3-6シクロアルキル)$ 、 $-C(O)O(C_1-3アルキル)$ 、またはテトラヒドロピラニルであり；

$R_2$  は、C1-6アルキル、C1-3フルオロアルキル、C1-6ヒドロキシアルキル、C1-3アミノアルキル、 $-(CH_2)_0-4O(C_1-3アルキル)$ 、C3-6シクロアルキル、 $-(CH_2)_1-3C(O)NR_xR_x$ 、 $-CH_2(C_3-6シクロアルキル)$ 、 $-CH_2$ (フェニル)、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、またはフェニルであり；

10

各  $R_{2a}$  は、独立して、H、ハロ、-CN、 $-NR_xR_x$ 、C1-6アルキル、C1-3フルオロアルキル、C1-3ヒドロキシアルキル、C1-3フルオロアルコキシ、 $-(CH_2)_0-2O(C_1-3アルキル)$ 、 $-(CH_2)_0-3C(O)NR_xR_x$ 、 $-(CH_2)_1-3(C_3-6シクロアルキル)$ 、 $-C(O)O(C_1-3アルキル)$ 、 $-C(O)NR_x(C_1-3アルキル)$ 、 $-CR_x=CR_xR_x$ 、 $-CR_x=CH(C_3-6シクロアルキル)$ 、 $-C(O)$ (ピロリジニル)、またはピロリジニル、ピラゾリル、フェニル、ピリジニル、およびピリミジニルより選択される環状基であり、各々、0、1、または2個の  $R_y$  で置換され；

各  $R_y$  は、独立して、F、C1、-CN、C1-3アルキル、C1-3フルオロアルキル、C1-3アルコキシ、 $-NR_xC(O)(C_1-3アルキル)$ 、 $-C(O)NR_xR_x$ 、C3-6シクロアルキル、ピペリジニル、またはモルホリニルであり；

20

$R_{2b}$  は  $R_2$  または  $R_{2a}$  であり；

$R_{2c}$  は  $R_2$  または  $R_{2a}$  である；ただし、 $R_{2b}$  および  $R_{2c}$  の一方は  $R_2$  であって、 $R_{2b}$  および  $R_{2c}$  の他方は  $R_{2a}$  であり；

$R_3$  は

(a) -L1-Aであるか；または

(b) H、C1-6アルキル、C1-6フルオロアルキル、C1-6ヒドロキシアルキル、C1-3シアノアルキル、 $-(CH_2)_0-4O(C_1-3アルキル)$ 、 $-(CH_2CH_2O)_2-3O(C_1-3アルキル)$ 、 $-CH_2CH_2NR_xR_x$ 、 $-CR_xR_xC(O)OH$ 、 $-(CR_xR_x)_0-2C(O)NR_xR_x$ 、 $-CH_2C(O)NR_x(C_1-3アルキル)$ 、 $-CH_2C(O)NR_x(C_1-4ヒドロキシアルキル)$ 、 $-(CR_xR_x)_0-2S(O)_2(C_1-3アルキル)$ 、 $-C(O)(C_1-3アルキル)$ 、 $-C(O)(C_1-3フルオロアルキル)$ 、 $-C(O)CR_xR_xNR_xR_x$ 、 $-C(O)(C_1-6ヒドロキシアルキル)$ 、または  $-NR_xC(O)(C_1-3アルキル)$  であり；

30

L1 は、結合手、 $-(CR_xR_x)_1-2-$ 、 $-(CR_xR_x)_1-2CR_x(OH)-$ 、 $-(CR_xR_x)_1-2O-$ 、 $-CR_xR_xC(O)-$ 、 $-(CR_xR_x)_2NR_x(CR_xR_x)_0-1-$ 、 $-CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)_0-4-$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_0-3-$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_0-2NR_x(CR_xR_x)_0-2-$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_0-2NR_x(CR_xR_x)_1-2CR_x(OH)-$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_1-2C(O)NR_x-$ 、 $-(CR_xR_x)_0-2C(O)NR_x(CR_xR_x)_1-2CR_x(OH)-$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_0-1O-$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_1-2NHS(O)_2-$ 、 $-C(O)NR_x(CR_xR_x)_1-2-$ 、または  $-S(O)_2(CR_xR_x)_0-2-$  であり；

40

A は、アダマンタニル、アゼパニル、アゼチジニル、C3-6シクロアルキル、ジアゼパニル、ジヒドロイノニル、ジヒドロピリミジノニル、ジオキシドイソチアゾリジニル、ジオキシドチアジナニル、ジオキソテトラヒドロチオフェニル、ジオキソテトラヒドロチオピラニル、ジオキソチオモルホリニル、フラニル、イミダゾリル、イミダゾリジノニル、インドリル、イソキノリニル、イソキサゾリル、モルホリニル、モルホリノニル、ナフタレニル、オキサゾリジノニル、オキサジアゾリル、オキセタニル、オキサゾリル、フェニル、ピペリジニル、ピペリジノニル、ピペラジニル、ピペラジノニル、ピラジニル、ピラ

50

ゾリル、ピラゾリジノニル、ピリダジノニル、ピリジノニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジノニル、ピロリジン - ジオニル、ピロリジニル、ピロリル、キノリニル、キノリジノニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラノニル、テトラヒドロピラニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、またはトリアゾリルであり、各々、0、1、または2個のR<sub>3a</sub>で置換され；

各R<sub>3a</sub>は、独立して、F、C<sub>1</sub>、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-3アルキル、C<sub>1</sub>-2フルオロアルキル、または-C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>であり；

各R<sub>4</sub>は、独立して、F、-OH、C<sub>1</sub>-2アルキル、または-OCH<sub>3</sub>であるか；あるいは同じ炭素原子と結合する2個のR<sub>4</sub>が=Oを形成し；

各R<sub>5</sub>は、独立して、F、C<sub>1</sub>、-CN、C<sub>1</sub>-2アルキル、C<sub>1</sub>-2フルオロアルキル、または-OCH<sub>3</sub>であり；

各R<sub>x</sub>は、独立して、Hまたは-CH<sub>3</sub>であり；

R<sub>z</sub>は、H、C<sub>1</sub>-2アルキル、またはC<sub>1</sub>-2フルオロアルキルであり；

mは0、1、2、3、または4であり；および

nは0、1、2、または3である；

で示される化合物、またはその塩。

#### 【請求項2】

R<sub>1</sub>が、H、C<sub>1</sub>-4アルキル、C<sub>1</sub>-3フルオロアルキル、またはC<sub>3</sub>-6シクロアルキルであり；

R<sub>2</sub>が、C<sub>1</sub>-4アルキル、C<sub>1</sub>-2フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-4ヒドロキシアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>OCH<sub>3</sub>、C<sub>3</sub>-6シクロアルキル、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CH<sub>2</sub>(C<sub>3</sub>-6シクロアルキル)、-CH<sub>2</sub>(フェニル)、テトラヒドロフラニル、またはフェニルであり；

各R<sub>2a</sub>が、独立して、H、F、C<sub>1</sub>、-CN、-NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、C<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>1</sub>-2フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-3ヒドロキシアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>O(C<sub>1</sub>-2アルキル)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(シクロプロピル)、-C(O)O(C<sub>1</sub>-2アルキル)、-C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1</sub>-3アルキル)、-CR<sub>x</sub>=CH<sub>2</sub>、-CH=CH(C<sub>3</sub>-6シクロアルキル)、-C(O)(ピロリジニル)、またはピロリジニル、ピラゾリル、フェニル、ピリジニル、およびピリミジニルより選択される環状基であり、各々、0、1、または2個のR<sub>y</sub>で置換され；

各R<sub>y</sub>が、独立して、F、C<sub>1</sub>、-CN、C<sub>1</sub>-2アルキル、C<sub>1</sub>-2アルコキシ、-NR<sub>x</sub>C(O)(C<sub>1</sub>-2アルキル)、-C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、C<sub>3</sub>-6シクロアルキル、またはモルホリニルであり；

R<sub>3</sub>が

(a) -L<sub>1</sub>-Aであるか；または

(b) H、C<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>1</sub>-6フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-6ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-3シアノアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>O(C<sub>1</sub>-2アルキル)、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2-3</sub>O(C<sub>1</sub>-2アルキル)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>C(O)OH、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1</sub>-2アルキル)、-CH<sub>2</sub>C(O)NH(C<sub>1</sub>-4ヒドロキシアルキル)、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-2アルキル)、-C(O)(C<sub>1</sub>-2アルキル)、-C(O)(C<sub>1</sub>-2フルオロアルキル)、-C(O)CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-C(O)(C<sub>1</sub>-4ヒドロキシアルキル)、または-NR<sub>x</sub>C(O)(C<sub>1</sub>-2アルキル)であり；

L<sub>1</sub>が、結合手、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>-、-CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>C(O)-、-C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-1</sub>-、-C(O)O-、または-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>-であり；

Aが、アゼチジニル、C<sub>3</sub>-6シクロアルキル、ジオキソテトラヒドロチオフェニル、オキセタニル、フェニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピラゾリジノニル、ピロリジノニル、ピロリジン - ジオニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラノニル、テトラヒドロピラニル、またはトリアゾリルであり、各々、0、1、または2個のR

10

20

30

40

50

3 a で置換され；

各 R<sub>3a</sub> が、独立して、F、Cl、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-3 アルキル、C<sub>1</sub>-2 フルオロアルキル、または -C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub> であり；

各 R<sub>4</sub> が、独立して、F、-OH、-CH<sub>3</sub>、または -OCH<sub>3</sub> であるか；あるいは同じ炭素原子と結合する 2 個の R<sub>4</sub> が =O を形成し；

各 R<sub>5</sub> が、独立して、F、-CN、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、または -OCH<sub>3</sub> であり；および R<sub>z</sub> が H または -CH<sub>3</sub> である、

ところの請求項 1 に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 3】

R<sub>1</sub> が、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> または -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> であり；

10

R<sub>2</sub> が、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>(シクロプロピル)、-CH<sub>2</sub>(フェニル)、-CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、テトラヒドロフラニル、またはフェニルであり；

各 R<sub>2a</sub> が、独立して、H、F、Cl、-CN、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-5 アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(シクロプロピル)、-C(O)OCH<sub>3</sub>、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-CH=CH<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>、-CH=CH(シクロプロピル)、-C(O)(ピロリジニル)、またはピロリジニル、ピラゾリル、フェニル、ピリジニル、およびピリミジニルより選択される環状基であり、各々、0、1、または 2 個の R<sub>y</sub> で置換され；

20

各 R<sub>y</sub> が、独立して、F、-CN、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH(CH<sub>3</sub>)、シクロプロピル、またはモルホリニルであり；

R<sub>2b</sub> が、R<sub>2</sub> または R<sub>2a</sub> であって；

R<sub>2c</sub> が、R<sub>2</sub> または R<sub>2a</sub> である；ただし、R<sub>2b</sub> および R<sub>2c</sub> の一方が R<sub>2</sub> であり、R<sub>2b</sub> および R<sub>2c</sub> の他方が R<sub>2a</sub> であり；

R<sub>3</sub> が、H、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH、-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>-3OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>)、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(O)OH、-CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NH(CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>C(O)NH(CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH)、-CH<sub>2</sub>C(O)NH(CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH)、-CH(CH<sub>3</sub>)C(O)NH<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)CF<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(O)CH(CH<sub>3</sub>)NH(CH<sub>3</sub>)、-C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>)、-C(O)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH、-C(O)CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>(メチルトリアゾリル)、-CH<sub>2</sub>(トリフルオロメチルフェニル)、-CH<sub>2</sub>(ジフルオロメチル、フルオロフェニル)、-CH<sub>2</sub>(フルオロ、クロロフェニル)、-CH<sub>2</sub>(ジフルオロシクロプロピル)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(ピロリジン-ジオニル)、-CH<sub>2</sub>(オキセタニル)、-CH<sub>2</sub>(テトラヒドロピラニル)、-CH<sub>2</sub>C(O)(ヒドロキシピロリジニル)、-CH<sub>2</sub>C(O)(ピラゾリジノニル)、-CH<sub>2</sub>C(O)(ピロリジニル)、-CH<sub>2</sub>(ジメチルピラゾリル)、-CH<sub>2</sub>

30

40

50

(メチルピラゾリル)、 $-CH_2$  (ピラゾリル)、 $-CH_2$  (シクロプロピル)、 $-CH_2$  (テトラヒドロフラニル)、 $-CH_2$  (i-プロピルピラゾリル)、 $-CH_2$  (n-プロピルピラゾリル)、 $-CH(CH_3)$  (メチルピラゾリル)、 $-C(O)$  (アミノシクロプロピル)、 $-C(O)$  (ヒドロキシピロリジニル)、 $-C(O)$  (メチル、ヒドロキシピロリジニル)、 $-C(O)CH_2$  (ピロリジノニル)、 $-C(O)CH_2$  (ピロリジニル)、 $-C(O)O$  (メチルピロリジニル)、 $-S(O)_2CH_2CH_2$  (ピロリジニル)、 $-CH_2$  (ヒドロキシテトラヒドロピラニル)、またはシクロペンチル、シクロヘキシル、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジノニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラノニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、およびジオキソテトラヒドロチオフェニルより選択される環状基であり、各々、0、1、または2個の $R_{3a}$ で置換され；

10

各 $R_{3a}$ が、独立して、F、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、または $-C(O)NH_2$ であり；

$R_5$ がFであり；

mが0であり；および

nが0または1である

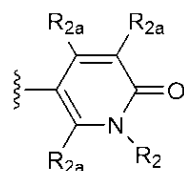
ところの請求項1に記載の化合物、またはその塩。

【請求項4】

Yが

【化3】

20



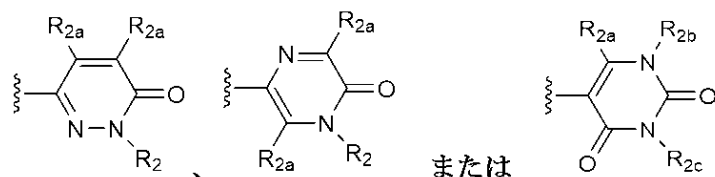
である、ところの請求項1に記載の化合物、またはその塩。

【請求項5】

Yが

【化4】

30



である、ところの請求項1に記載の化合物、またはその塩。

【請求項6】

5 - (3 - イソプロピル - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン (1) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1,3 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - オン (2) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1,3,6 - トリメチルピリジン - 2 (1H) - オン (3) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1,6 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - オン (6) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1,4 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - オン (8) ; 3 - アミノ - 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン (9) ; 3 - フルオロ - 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン (13) ; 5 - (3 - イソ

40

50

<p>             プロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3, 4 -              トリメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 4 ) ; 1 - エチル - 5 - ( 3 - イソプロピル              - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - メチルピリジン              - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 5 ) ; 1 - イソプロピル - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペ              リジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 6              ) ; 3 - アミノ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - イン              ドール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 9 ) ; 5 - ( 3 -              イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - メ              トキシ - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 0 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソ              プロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル              ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 2 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4              - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒ              ドロピリジン - 3 - カルボニトリル ( 2 3 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジ              ン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2              - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル ( 2 4 ) ; 3 - エチル - 5 - ( 3 - イソプロピ              ル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 6 - ジメチルピ              リジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 5 ) ; 1 - エチル - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペ              リジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1              H ) - オン ( 2 6 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H -              インドール - 2 - イル ) - 3 - メトキシ - 1, 6 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2              8 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール -              2 - イル ) - 3 - メトキシ - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 9 ) ; 1 -              ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) -              1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 0 ) ; 3 -              クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール -              2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 1 ) ; 3 - クロロ - 1 - エ              チル - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2              - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 2 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル -              5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 6 - ジメチルピリジ              ン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 3 ) ; 1 - ( シクロプロピルメチル ) - 5 - ( 3 - イソプロピ              ル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - メチルピリジ              ン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 4 ) ; 1, 3 - ジエチル - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペ              リジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 6 - メチルピリジン - 2 ( 1 H )              - オン ( 3 5 ) ; 1 - イソブチル - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イ              ル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 6 )              ; メチル 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール              - 2 - イル ) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレー              ト ( 3 7 ) ; 1 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリ              ジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) -              オン ( 3 8 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インド              ール - 2 - イル ) - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン              ( 3 9 ) ; 1 - ( 2, 2 - ジフルオロエチル ) - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリ              ジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) -              オン ( 4 0 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インド              ール - 2 - イル ) - 1 - メチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン              ( 4 1 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドー              ル - 2 - イル ) - 3 - メチル - 1 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) ピリジン - 2 ( 1              H ) - オン ( 4 2 ) ; 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 5 - ( 3 - イソプ              ロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - メチルピ              リジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 4 3 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 -           </p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p> <p>50</p>
---	---

イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 - フェニルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 4 4 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 4 5 ) ; 1 - ベンジル - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 4 6 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル ( 4 7 ) ; 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 4 8 ) ; 2 - ( 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2 - オキソピリジン - 1 ( 2 H ) - イル) アセトアミド ( 4 9 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - [ 3, 3' - ビピリジン ] - 2 ( 1 H ) - オン ( 5 0 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 3 - ( プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 5 1 ) ; ( E ) - 3 - ( 2 - シクロプロピルビニル) - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 5 2 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 3 - フェニルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 5 3 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 3 - ( ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 5 4 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 3 - ( p - トリル) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 5 5 ) ; 3 - ( 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) ベンゾニトリル ( 5 6 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2' - メトキシ - 1 - メチル - [ 3, 3' - ビピリジン ] - 2 ( 1 H ) - オン ( 5 7 ) ; 3 - ( 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) ベンズアミド ( 5 8 ) ; 3 - ( 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - N - メチルベンズアミド ( 5 9 ) ; N - ( 3 - ( 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) フェニル) アセトアミド ( 6 0 ) ; 3 - ( 3, 3 - ジメチルブチル) - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 6 1 ) ; 3 - ( 2 - シクロプロピルエチル) - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 6 2 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - N, N, 1 - トリメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシアミド ( 6 3 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 2 - オキソ - N - プロピル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシアミド ( 6 4 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 4 - ジメチル - [ 3, 3' - ビピリジン ] - 2 ( 1 H ) - オン ( 6 5 ) ; 3 - イソプロピル - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 6 6 ) ; 3 - エチル - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 6 7 ) ; 1, 3 - ジエチル - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 6 8 ) ; - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インド

ール - 2 - イル) - 1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) ピリジン - 2 (1  
 H) - オン (69); 3 - (ヒドロキシメチル) - 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (ピペ  
 リジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H)  
 - オン (70); 2 - (4 - (2 - (1, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピ  
 リジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル) ピペリジン - 1  
 - イル) - N, N - ジメチルアセトアミド (71); 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 -  
 (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 4 -  
 イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 (1 H) - オン (72);  
 5 - (5 - (1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) ピペリジン - 4 - イル)  
 - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3, 4 - トリメチルピリジン  
 - 2 (1 H) - オン (73); 5 - (5 - (1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル)  
 ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3, 6  
 - トリメチルピリジン - 2 (1 H) - オン (74); 5 - (5 - (1 - イソブチルピペリ  
 ジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチル  
 ピリジン - 2 (1 H) - オン (75); 3 - (4 - (2 - (1, 5 - ジメチル - 6 - オキソ  
 - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3 - イソ  
 プロピル - 1 H - インドール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロパンニトリル (7  
 6); 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - (4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル)  
 ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2  
 (1 H) - オン (77); 5 - (5 - (1 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオ  
 ロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル)  
 - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 (1 H) - オン (78); 5 - (3 - イソプロピル - 5  
 - (1 - (4, 4, 4 - トリフルオロブチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール  
 - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 (1 H) - オン (79); 5 - (5 - (1 -  
 (5 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1  
 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 (1 H) - オン (80); 5  
 - (5 - (1 - (1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフエン - 3 - イル) ピペリジン - 4  
 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン  
 - 2 (1 H) - オン (81); 3 - (4 - (2 - (1, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6  
 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル) ピ  
 ペリジン - 1 - イル) プロパンアミド (82); 5 - (5 - (1 - ((2, 2 - ジフルオロ  
 シクロプロピル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インド  
 ール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 (1 H) - オン (83); 1 - (2 - (4  
 - (2 - (1, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3 -  
 イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エチル) ピロリジ  
 ン - 2, 5 - ジオン (84); 5 - (5 - (1 - (3 - ヒドロキシプロピル) ピペリジン -  
 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジ  
 ン - 2 (1 H) - オン (85); 5 - (5 - (1 - イソペンチルピペリジン - 4 - イル)  
 - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 (1  
 H) - オン (86); 5 - (5 - (1 - シクロヘキシルピペリジン - 4 - イル) - 3 - イ  
 ソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 (1 H) - オン  
 (87); 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - (トリ  
 フルオロメチル) ブチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) -  
 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 (1 H) - オン (88); 5 - (5 - (1 - イソブチルピペ  
 リジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル -  
 3 - フェニルピリジン - 2 (1 H) - オン (89); 5 - (5 - (1 - イソペンチルピペ  
 リジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル -  
 3 - フェニルピリジン - 2 (1 H) - オン (90); 3 - クロロ - 5 - (5 - (1 - イソ  
 ペンチルピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) -  
 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 (1 H) - オン (91); 3 - クロロ - 5 - (3 - イソプロ



ピル - 5 - ( 1 - ( オキセタン - 3 - イルメチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - イン  
 ドール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 9 2 ) ; 3 - クロロ  
 - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メ  
 チル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルピリジ  
 ン - 2 ( 1 H ) - オン ( 9 3 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( オキセタン - 3  
 - イルメチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル -  
 3 - ( ピリミジン - 5 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 9 4 ) ; 3 - クロロ - 5 -  
 ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H  
 - インドール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 9 5 ) ; 2 -  
 ( 4 - ( 2 - ( 5 - クロロ - 1, 4 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン -  
 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル )  
 アセトニトリル ( 9 6 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 5 - ( 1 - シクロペンチルピペリジン - 4  
 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルピリジン  
 - 2 ( 1 H ) - オン ( 9 7 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 2 -  
 ( 2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) エトキシ ) エチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - イン  
 ドール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 9 8 ) ; 3 - クロ  
 ロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 3 - メトキシプロピル ) ピペリジン - 4 - イ  
 ル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 9  
 9 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル )  
 ) メチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - 3 -  
 ( ピリミジン - 5 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 0 0 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3  
 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) エチル ) ピペリジン - 4  
 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン  
 ( 1 0 1 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 3, 3, 3 - トリフルオ  
 ロプロピル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチル  
 ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 0 2 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 2 - メ  
 トキシエチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル -  
 3 - ( ピリミジン - 5 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 0 3 ) ; 5 - ( 3 - イソ  
 プロピル - 5 - ( 1 - ( 4, 4, 4 - トリフルオロブチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H  
 - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - 3 - ( ピリミジン - 5 - イル ) ピリジン - 2 ( 1  
 H ) - オン ( 1 0 4 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 4, 4, 4  
 - トリフルオロブチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 4  
 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 0 5 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 5 - ( 1 - イソ  
 ブチルピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1,  
 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 0 6 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロ  
 ピル - 5 - ( 1 - ( 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H -  
 インドール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 0 7 ) ; 5 -  
 ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ) ピペリジン - 4 -  
 イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - 3 - ( ピリミジン - 5 - イル ) ピ  
 リジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 0 8 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - イソブチルピペリジン - 4 - イ  
 ル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - ( 2 - メトキシエチル )  
 - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 0 9 ) ; 1 - イソブチル - 5 - ( 3 - イソ  
 プロピル - 5 - ( 1 - ( 4, 4, 4 - トリフルオロブチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H  
 - インドール - 2 - イル ) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 1 0 ) ; 1 - ベ  
 ンジル - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 4, 4, 4 - トリフルオロブチル ) ピペリ  
 ジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) -  
 オン ( 1 1 1 ) ; 1 - イソブチル - 5 - ( 5 - ( 1 - イソブチルピペリジン - 4 - イル )  
 - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H )  
 - オン ( 1 1 2 ) ; 1 - ベンジル - 5 - ( 5 - ( 1 - イソブチルピペリジン - 4 - イル )  
 - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H )

10

20

30

40

50

50

ル) - N,N - ジメチルアセトアミド ( 1 3 8 ) ; 2 - ( 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 1, 2, 5 - トリメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - イン  
 ドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N - メチルアセトアミド ( 1 3 9 ) ; 2 -  
 ( 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 5 - メトキシ - 1, 4 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6  
 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル  
 ) - N - メチルアセトアミド ( 1 4 0 ) ; 2 - ( 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 5 - メ  
 トキシ - 1, 4 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 1 H -  
 インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N,N - ジメチルアセトアミド ( 1 4 1  
 ) ; 2 - ( 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 5 - メトキシ - 1, 2 - ジメチル - 6 - オキソ  
 - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1  
 - イル ) - N - メチルアセトアミド ( 1 4 2 ) ; 2 - ( 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 5  
 - メトキシ - 1, 2 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) -  
 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N,N - ジメチルアセトアミド ( 1 4 3  
 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シアノ - 1, 2 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒ  
 ドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジ  
 ン - 1 - イル ) - N - メチルアセトアミド ( 1 4 4 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シアノ -  
 1, 2 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピ  
 ル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N,N - ジメチルアセトアミ  
 ド ( 1 4 5 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シアノ - 1, 4 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 -  
 ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペ  
 リジン - 1 - イル ) - N - メチルアセトアミド ( 1 4 6 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シア  
 ノ - 1, 4 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプ  
 ロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N,N - ジメチルアセト  
 アミド ( 1 4 7 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 1, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ  
 ピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン -  
 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン酸 ( 1 4 8 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 5  
 - メチル - 2 - オキソテトラヒドロフラン - 3 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H  
 - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 4 9 ) ; 2  
 - ( 4 - ( 2 - ( 1, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル )  
 - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミ  
 ド ( 1 5 0 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 1, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリ  
 ジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 -  
 イル ) - 2 - メチルプロパンアミド ( 1 5 1 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - クロロ - 1, 4 -  
 ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H  
 - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N,N - ジメチルアセトアミド ( 1 5  
 2 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - クロロ - 1, 4 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ  
 ピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン -  
 1 - イル ) - N - メチルアセトアミド ( 1 5 3 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - クロロ - 1, 4  
 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1  
 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパンアミド ( 1 5  
 4 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - クロロ - 1, 4 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ  
 ピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン -  
 1 - イル ) - N - エチルアセトアミド ( 1 5 5 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - クロロ - 1, 4  
 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1  
 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) プロパンアミド ( 1 5 6 ) ; 2 - ( 4  
 - ( 2 - ( 5 - クロロ - 1, 4 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3  
 - イル ) - 3 - エチル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N,N -  
 ジメチルアセトアミド ( 1 5 7 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - クロロ - 1, 4 - ジメチル - 6  
 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 4 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 1  
 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N,N - ジメチルアセトアミド ( 1

- 58) ; 2 - ( 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 5 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N,N - ジメチルアセトアミド ( 159 ) ; 2 - ( 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 5 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N - メチルアセトアミド ( 160 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 1 - イソブチル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N - メチルアセトアミド ( 161 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 1 - ベンジル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N - メチルアセトアミド ( 162 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 1 - イソブチル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N,N - ジメチルアセトアミド ( 163 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 1 - ベンジル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N,N - ジメチルアセトアミド ( 164 ) ; 2 - ( 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 5 - メチル - 6 - オキソ - 1 - ( 2,2,2 - トリフルオロエチル ) - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N,N - ジメチルアセトアミド ( 165 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 1 - ( 2,2 - ジフルオロエチル ) - 5 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N,N - ジメチルアセトアミド ( 166 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 5 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N,N - ジメチルアセトアミド ( 167 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - エチル - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N,N - ジメチルアセトアミド ( 168 ) ; 2 - ( 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 1 - メチル - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロ - [ 3,3' - ビピリジン ] - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N,N - ジメチルアセトアミド ( 169 ) ; 2 - ( 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 1 - メチル - 6 - オキソ - 5 - フェニル - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N,N - ジメチルアセトアミド ( 170 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1,3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 171 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 2 - ( メチルアミノ ) エチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 172 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - プロピルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - 3 - ( ピペリジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 173 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - クロロ - 1,4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 174 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 175 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 2 - ( メチルアミノ ) エチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1,3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 176 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 177 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1,3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 178 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) -

オン ( 1 7 9 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル )  
 ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン -  
 2 ( 1 H ) - オン ( 1 8 0 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - メチルピペリジン -  
 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン  
 ( 1 8 1 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル ) -  
 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 8  
 2 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル )  
 メチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチル  
 ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 9 5 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( ( 1 -  
 メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インド  
 ール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 9 6 ) ; 5 - ( 3 -  
 イソプロピル - 5 - ( 1 - ( ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) メチル ) ピペ  
 リジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1  
 H ) - オン ( 1 9 7 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( ( 1 - メチル - 1 H - 1,  
 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール -  
 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 9 8 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 -  
 ( 4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H  
 - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 9 9 ) ; 5  
 - ( 5 - ( 1 - ( ( 4 H - ピラゾール - 3 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3  
 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H )  
 - オン ( 2 0 0 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン  
 - 4 - イル ) ピペリジ  
 ン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - メトキシ - 1 - メチルピリジン -  
 2 ( 1 H ) - オン ( 2 0 1 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( オキセタン - 3 -  
 イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - メトキシ - 1 - メ  
 チルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 0 2 ) ; 1 - エチル - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5  
 - ( 1 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イ  
 ル ) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 0 4 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5  
 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - イ  
 ンドール - 2 - イル ) - 1, 3, 4 - トリメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 0 6 ) ;  
 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピペリジン - 4 - イル )  
 - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3, 4 - トリメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2  
 0 7 ) ; 1 - エチル - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピ  
 ラン - 4 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3, 4 - ジメ  
 チルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 0 8 ) ; 1 - エチル - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5  
 - ( 1 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イ  
 ル ) - 3, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 0 9 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル  
 - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H  
 - インドール - 2 - イル ) - 1, 3, 6 - トリメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 1 0  
 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピペリジン - 4 - イル )  
 - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3, 6 - トリメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン  
 ( 2 1 1 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル )  
 - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3, 4 - トリメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン  
 ( 2 1 2 ) ; 1 - エチル - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - イソプロピルピペリジン  
 - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) -  
 オン ( 2 1 3 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イ  
 ル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3, 6 - トリメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン  
 ( 2 1 4 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピペリジ  
 ン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - メトキシ - 1, 4 - ジメチルピリジ  
 ン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 1 5 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ

10

20

30

40

50

- 2 H - ピラン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 1 6 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1, 6 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 1 7 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1, 6 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 1 8 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル ( 2 1 9 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル ( 2 2 0 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 4 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル ( 2 2 1 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 4 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル ( 2 2 2 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( シクロプロピルメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 2 3 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 1 - プロピルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 2 4 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 2 5 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 2 6 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( ( 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 2 7 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( ( 1 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 2 8 ) ; N - ( 4 - ( 4 - ( 2 - ( 1, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) シクロヘキシル) アセトアミド ( 2 2 9 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 4 - ( トリフルオロメチル) シクロヘキシル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 3 0 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 4 - ( トリフルオロメチル) シクロヘキシル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 3 1 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ( 1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 3 2 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 4 - イソプロピルシクロヘキシル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 3 3 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 4 - イソプロピルシクロヘキシル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 3 4 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - [ 3, 3 ' - ビピリジン ] - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 3 5 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - [ 3, 3 ' - ビピリジン ] - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 3 6 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 4 - ジメチル - [ 3, 3 ' - ビピリジン ]

- 2 ( 1 H ) - オン ( 2 3 7 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - イソ  
 プロピルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルピリ  
 ジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 3 8 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 -  
 ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール  
 - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 4 1 ) ; 3 - クロロ - 5  
 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール -  
 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 4 0 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 -  
 アセチルピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) -  
 3 - クロロ - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 4 1 ) ; 3 - クロロ - 5 -  
 ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - プロピルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール -  
 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 4 2 ) ; 3 - クロロ - 5 -  
 ( 5 - ( 1 - ( 1, 5 - ジヒドロキシペンタン - 3 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 -  
 イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) -  
 オン ( 2 4 3 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イ  
 ル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - 3 - ( ピリミジン - 5 - イル ) ピリ  
 ジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 4 4 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - プロピルピペ  
 リジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - [ 3, 3 ' - ビピリジ  
 ン ] - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 4 5 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - メチルピペリ  
 ジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - 3 - ( ピリミジン - 5  
 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 4 6 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 -  
 メチルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - [ 3, 3 '  
 - ビピリジン ] - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 4 7 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル -  
 5 - ( 1 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 -  
 イル ) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 4 8 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピ  
 ル - 5 - ( 1 - プロピルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 -  
 メチル - 3 - ( ピリミジン - 5 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 4 9 ) ; 3 - ク  
 ロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) メチル  
 ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルピリジン -  
 2 ( 1 H ) - オン ( 2 5 0 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ブチルピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イ  
 ソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - クロロ - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2  
 ( 1 H ) - オン ( 2 5 1 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( ( テト  
 ラヒドロフラン - 3 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 -  
 イル ) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 5 2 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 5  
 - ( 1 - ( 2, 3 - ジヒドロキシプロピル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル -  
 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 5 3 )  
 ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル  
 ) メチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルピ  
 リジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 5 4 - 2 5 5 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - イソブチルピペリジン  
 - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - 3 - (   
 ピリミジン - 5 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 5 6 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピ  
 ル - 5 - ( 1 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - イル ) -  
 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - 3 - ( ピリミジン - 5 - イル ) ピリジン -  
 2 ( 1 H ) - オン ( 2 5 7 ) ; 5 - ( 4 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - プロ  
 ピルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - 3 - ( ピリ  
 ミジン - 5 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 5 8 ) ; 5 - ( 4 - フルオロ - 3 -  
 イソプロピル - 5 - ( 1 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4  
 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - 3 - ( ピリミジン - 5 - イル )  
 ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 5 9 ) ; 1 - エチル - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1  
 - プロピルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - ( ピリミジ  
 ン - 5 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン

10

20

30

40

50

( 2 6 0 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 6 1 ) ; 1 - イソブチル - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 6 2 ) ; 1 - ベンジル - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 6 3 ) ; 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 6 4 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - メチル - 1 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロエチル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 6 5 ) ; 1 - ( 2, 2 - ジフルオロエチル ) - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 6 6 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) シクロヘキシル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 6 7 - 2 6 8 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 1 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) エチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 6 9 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) シクロヘキシル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 7 0 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) アセチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 7 1 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 1 - アミノシクロプロパンカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 7 2 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ジメチルグリシル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル ( 2 7 3 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ジメチルグリシル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル ( 2 7 4 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ジメチルグリシル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - メトキシ - 1, 6 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 7 5 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ジメチルグリシル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - メトキシ - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 7 6 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ジメチルグリシル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - ( メトキシメチル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 7 7 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 5 - ( 1 - ( ジメチルグリシル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 7 8 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ジメチルグリシル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3, 6 - トリメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 7 9 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ジメチルグリシル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3, 4 - トリメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 8 0 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ジメチルグリシル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - エチル - 3, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 8 1 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ジメチルグリシル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - エチル - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 8 2 ) ; 1 - ベンジル - 5 - ( 5 - ( 1 - ( ジメチルグリシル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 8 4 ) ;



- 5 - ( 5 - ( 1 - ( ジメチルグリシル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - イソブチル - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 8 5 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ジメチルグリシル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - メトキシ - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 8 6 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ジメチルグリシル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 8 7 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ( 2 R, 4 S ) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 8 8 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ( 2 S, 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン - 2 - カルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 8 9 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ( 2 S, 4 R ) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 9 0 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ( 2 S, 3 S ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 9 1 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ( 2 R, 4 S ) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 9 2 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ( 2 S, 4 R ) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 9 3 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 9 6 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( メチル - L - アラニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 9 7 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 2 - メチル - 2 - ( メチルアミノ ) プロパノイル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 9 8 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( メチル - D - アラニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 9 9 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 2 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) アセチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 0 0 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ジメチルグリシル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 0 1 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロアセチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 0 2 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタノイル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 0 3 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロパノイル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 0 4 ) ; ( S ) - 5 - ( 5 - ( 1 - ( 3 - ヒドロキシブタノイル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 0 5 ) ; ( R ) - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 2 - ( ピロリジン - 2 - イル ) アセチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 0 6 ) ; ( S ) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル 4 - ( 2 - ( 5 - クロロ - 1, 4 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 3 0 7 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( ( 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エチル ) スルホニル

) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 0 8 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 0 9 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 1 0 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ( 3 R, 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 1 3 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ( 3 S, 4 S ) - 4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソ  
 プロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 1 4 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3, 4 - トリメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 1 5 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3, 6 - トリメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 1 6 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 1 7 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1, 6 - ジ  
 メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 1 8 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ( 4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロ  
 ピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3, 4 - トリメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 1 9 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ( 4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3, 6 - トリメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 2 0 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 6 - ジメ  
 チル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル ( 3 2 1 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソ  
 プロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 4 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒ  
 ドロピリジン - 3 - カルボニトリル ( 3 2 2 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - ( メトキシメチル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 2 3 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソ  
 プロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 2 4 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルブチル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピ  
 リジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 2 5 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル  
 プロピル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 3 - ( ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 2 6 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 4 - フルオロ - 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 4 - ジ  
 メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 2 7 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - イソブチル - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 2 8 ) ; 1 - ベ  
 ンジル - 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 2 9 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - プロピルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 6 ' - モルホリノ - [ 3, 3 ' - ビピ

10

20

30

40

50

リジン] - 2 (1 H) - オン (3 3 0) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - プロピル  
 ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - (2 - メトキシピリミジ  
 ン - 5 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (3 3 1) ; 5 - (3 - イソプ  
 ロピル - 5 - (1 - プロピルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) -  
 1, 5' - ジメチル - [3, 3' - ビピリジン] - 2 (1 H) - オン (3 3 2) ; 5 - (3 - イ  
 ソプロピル - 5 - (1 - プロピルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル  
 ) - 1, 4 - ジメチル - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 (  
 1 H) - オン (3 3 3) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - プロピルピペリジン - 4  
 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラ  
 ザール - 4 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (3 3 4) ; N - (5' - (3 - イソプロ  
 ピル - 5 - (1 - プロピルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1'  
 - メチル - 2' - オキソ - 1', 2' - ジヒドロ - [3, 3' - ビピリジン] - 6 - イル) アセト  
 アミド (3 3 5) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - プロピルピペリジン - 4 - イル  
 ) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - [3, 4' - ビピリジン] - 2 (1 H)  
 - オン (3 3 6) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - プロピルピペリジン - 4 - イル  
 ) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 3 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イ  
 ル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (3 3 7) ; 3 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5  
 - イル) - 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - プロピルピペリジン - 4 - イル) - 1 H  
 - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (3 3 8) ; 5 - (3  
 - イソプロピル - 5 - (1 - プロピルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2  
 - イル) - 1 - メチル - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル) ピリ  
 ジン - 2 (1 H) - オン (3 3 9) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - プロピルピペ  
 リジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニル) -  
 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (3 4 0) ; 6' - フルオロ - 5 - (3 - イソプロ  
 ピル - 5 - (1 - プロピルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1  
 - メチル - [3, 3' - ビピリジン] - 2 (1 H) - オン (3 4 1) ; 6' - フルオロ - 5 -  
 (3 - イソプロピル - 5 - (1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドー  
 ル - 2 - イル) - 1 - メチル - [3, 3' - ビピリジン] - 2 (1 H) - オン (3 4 2) ;  
 6' - フルオロ - 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル  
 ) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 5' - ジメチル - [3, 3' - ビピリジン] - 2 (1  
 H) - オン (3 4 3) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - イソプロピルピペリジン -  
 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 2' - ジメチル - [3, 3' - ビピリジン]  
 - 2 (1 H) - オン (2 4 4) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - (テトラヒドロ -  
 2 H - ピラン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3  
 - (メトキシメチル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (3 4 5) ; 5 - (3 -  
 イソプロピル - 5 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - イ  
 ンドール - 2 - イル) - 3 - (メトキシメチル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オ  
 ン (3 4 6) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル  
 ) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - (メトキシメチル) - 1 - メチルピリジン - 2  
 (1 H) - オン (3 4 7) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - プロピルピペリジン -  
 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - (メトキシメチル) - 1 - メチルピリ  
 ジン - 2 (1 H) - オン (3 4 8) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - (2 - メトキ  
 シエチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 6' - ジメチル  
 - [3, 3' - ビピリジン] - 2 (1 H) - オン (3 4 9) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5  
 - (1 - (2 - メトキシエチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル  
 ) - 1 - メチル - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 (1 H  
 ) - オン (3 5 0) ; 2 - (4 - (3 - イソプロピル - 2 - (5 - (メトキシメチル) -  
 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5  
 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - N, N - ジメチルアセトアミド (3 5 1) ; 2 - (4 -  
 (3 - イソプロピル - 2 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 5 - ビニル - 1, 6 - ジヒドロピリ

ジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - N, N - ジメチルアセトアミド ( 3 5 2 ) ; および 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - ( メトキシメチル) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 5 3 ) より選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 7】

5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 4 ) ; 6 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2 - メチルピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ( 5 ) ; 6 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2, 5 - ジメチルピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ( 1 0 ) ; 6 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2, 4 - ジメチルピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ( 1 1 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 2 ) ; 6 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2, 4, 5 - トリメチルピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ( 1 7 ) ; 2 - エチル - 6 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4 - メチルピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ( 1 8 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリミジン - 2, 4 ( 1 H, 3 H ) - ジオン ( 2 1 ) ; 2 - エチル - 6 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4, 5 - ジメチルピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ( 2 7 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 4, 6 - ジメチル - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロピラジン - 2 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - N, N - ジメチルアセトアミド ( 1 1 5 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 1, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - N, N - ジメチルアセトアミド ( 1 1 6 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 1, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド ( 1 1 8 ) ; 2 - ( 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 1, 4, 5 - トリメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - N, N - ジメチルアセトアミド ( 1 3 0 ) ; 2 - ( 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 1, 4, 5 - トリメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド ( 1 3 1 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 8 3 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 8 4 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 8 5 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 8 6 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 8 7 ) ; 6 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2, 4 - ジメチルピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ( 1 8 8 ) ; 6 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2, 4 - ジメチルピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ( 1 8 9 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 9 0 ) ; 6 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - メチルピペリジ

10

20

30

40

50

ン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2, 4 - ジメチルピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ( 1 9 1 ) ; 6 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2, 4 - ジメチルピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ( 1 9 2 ) ; 6 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2, 4 - ジメチルピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ( 1 9 3 ) ; 6 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2, 4 - ジメチルピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ( 1 9 4 ) ; 6 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2, 4, 5 - トリメチルピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ( 2 0 3 ) ; 6 - ( 3 - イソプロ  
 10  
 11  
 12  
 13  
 14  
 15  
 16  
 17  
 18  
 19  
 20  
 21  
 22  
 23  
 24  
 25  
 26  
 27  
 28  
 29  
 30  
 31  
 32  
 33  
 34  
 35  
 36  
 37  
 38  
 39  
 40  
 41  
 42  
 43  
 44  
 45  
 46  
 47  
 48  
 49  
 50  
 51  
 52  
 53  
 54  
 55  
 56  
 57  
 58  
 59  
 60  
 61  
 62  
 63  
 64  
 65  
 66  
 67  
 68  
 69  
 70  
 71  
 72  
 73  
 74  
 75  
 76  
 77  
 78  
 79  
 80  
 81  
 82  
 83  
 84  
 85  
 86  
 87  
 88  
 89  
 90  
 91  
 92  
 93  
 94  
 95  
 96  
 97  
 98  
 99  
 100  
 101  
 102  
 103  
 104  
 105  
 106  
 107  
 108  
 109  
 110  
 111  
 112  
 113  
 114  
 115  
 116  
 117  
 118  
 119  
 120  
 121  
 122  
 123  
 124  
 125  
 126  
 127  
 128  
 129  
 130  
 131  
 132  
 133  
 134  
 135  
 136  
 137  
 138  
 139  
 140  
 141  
 142  
 143  
 144  
 145  
 146  
 147  
 148  
 149  
 150  
 151  
 152  
 153  
 154  
 155  
 156  
 157  
 158  
 159  
 160  
 161  
 162  
 163  
 164  
 165  
 166  
 167  
 168  
 169  
 170  
 171  
 172  
 173  
 174  
 175  
 176  
 177  
 178  
 179  
 180  
 181  
 182  
 183  
 184  
 185  
 186  
 187  
 188  
 189  
 190  
 191  
 192  
 193  
 194  
 195  
 196  
 197  
 198  
 199  
 200  
 201  
 202  
 203  
 204  
 205  
 206  
 207  
 208  
 209  
 210  
 211  
 212  
 213  
 214  
 215  
 216  
 217  
 218  
 219  
 220  
 221  
 222  
 223  
 224  
 225  
 226  
 227  
 228  
 229  
 230  
 231  
 232  
 233  
 234  
 235  
 236  
 237  
 238  
 239  
 240  
 241  
 242  
 243  
 244  
 245  
 246  
 247  
 248  
 249  
 250  
 251  
 252  
 253  
 254  
 255  
 256  
 257  
 258  
 259  
 260  
 261  
 262  
 263  
 264  
 265  
 266  
 267  
 268  
 269  
 270  
 271  
 272  
 273  
 274  
 275  
 276  
 277  
 278  
 279  
 280  
 281  
 282  
 283  
 284  
 285  
 286  
 287  
 288  
 289  
 290  
 291  
 292  
 293  
 294  
 295  
 296  
 297  
 298  
 299  
 300  
 301  
 302  
 303  
 304  
 305  
 306  
 307  
 308  
 309  
 310  
 311  
 312  
 313  
 314  
 315  
 316  
 317  
 318  
 319  
 320  
 321  
 322  
 323  
 324  
 325  
 326  
 327  
 328  
 329  
 330  
 331  
 332  
 333  
 334  
 335  
 336  
 337  
 338  
 339  
 340  
 341  
 342  
 343  
 344  
 345  
 346  
 347  
 348  
 349  
 350  
 351  
 352  
 353  
 354  
 355  
 356  
 357  
 358  
 359  
 360  
 361  
 362  
 363  
 364  
 365  
 366  
 367  
 368  
 369  
 370  
 371  
 372  
 373  
 374  
 375  
 376  
 377  
 378  
 379  
 380  
 381  
 382  
 383  
 384  
 385  
 386  
 387  
 388  
 389  
 390  
 391  
 392  
 393  
 394  
 395  
 396  
 397  
 398  
 399  
 400  
 401  
 402  
 403  
 404  
 405  
 406  
 407  
 408  
 409  
 410  
 411  
 412  
 413  
 414  
 415  
 416  
 417  
 418  
 419  
 420  
 421  
 422  
 423  
 424  
 425  
 426  
 427  
 428  
 429  
 430  
 431  
 432  
 433  
 434  
 435  
 436  
 437  
 438  
 439  
 440  
 441  
 442  
 443  
 444  
 445  
 446  
 447  
 448  
 449  
 450  
 451  
 452  
 453  
 454  
 455  
 456  
 457  
 458  
 459  
 460  
 461  
 462  
 463  
 464  
 465  
 466  
 467  
 468  
 469  
 470  
 471  
 472  
 473  
 474  
 475  
 476  
 477  
 478  
 479  
 480  
 481  
 482  
 483  
 484  
 485  
 486  
 487  
 488  
 489  
 490  
 491  
 492  
 493  
 494  
 495  
 496  
 497  
 498  
 499  
 500  
 501  
 502  
 503  
 504  
 505  
 506  
 507  
 508  
 509  
 510  
 511  
 512  
 513  
 514  
 515  
 516  
 517  
 518  
 519  
 520  
 521  
 522  
 523  
 524  
 525  
 526  
 527  
 528  
 529  
 530  
 531  
 532  
 533  
 534  
 535  
 536  
 537  
 538  
 539  
 540  
 541  
 542  
 543  
 544  
 545  
 546  
 547  
 548  
 549  
 550  
 551  
 552  
 553  
 554  
 555  
 556  
 557  
 558  
 559  
 560  
 561  
 562  
 563  
 564  
 565  
 566  
 567  
 568  
 569  
 570  
 571  
 572  
 573  
 574  
 575  
 576  
 577  
 578  
 579  
 580  
 581  
 582  
 583  
 584  
 585  
 586  
 587  
 588  
 589  
 590  
 591  
 592  
 593  
 594  
 595  
 596  
 597  
 598  
 599  
 600  
 601  
 602  
 603  
 604  
 605  
 606  
 607  
 608  
 609  
 610  
 611  
 612  
 613  
 614  
 615  
 616  
 617  
 618  
 619  
 620  
 621  
 622  
 623  
 624  
 625  
 626  
 627  
 628  
 629  
 630  
 631  
 632  
 633  
 634  
 635  
 636  
 637  
 638  
 639  
 640  
 641  
 642  
 643  
 644  
 645  
 646  
 647  
 648  
 649  
 650  
 651  
 652  
 653  
 654  
 655  
 656  
 657  
 658  
 659  
 660  
 661  
 662  
 663  
 664  
 665  
 666  
 667  
 668  
 669  
 670  
 671  
 672  
 673  
 674  
 675  
 676  
 677  
 678  
 679  
 680  
 681  
 682  
 683  
 684  
 685  
 686  
 687  
 688  
 689  
 690  
 691  
 692  
 693  
 694  
 695  
 696  
 697  
 698  
 699  
 700  
 701  
 702  
 703  
 704  
 705  
 706  
 707  
 708  
 709  
 710  
 711  
 712  
 713  
 714  
 715  
 716  
 717  
 718  
 719  
 720  
 721  
 722  
 723  
 724  
 725  
 726  
 727  
 728  
 729  
 730  
 731  
 732  
 733  
 734  
 735  
 736  
 737  
 738  
 739  
 740  
 741  
 742  
 743  
 744  
 745  
 746  
 747  
 748  
 749  
 750  
 751  
 752  
 753  
 754  
 755  
 756  
 757  
 758  
 759  
 760  
 761  
 762  
 763  
 764  
 765  
 766  
 767  
 768  
 769  
 770  
 771  
 772  
 773  
 774  
 775  
 776  
 777  
 778  
 779  
 780  
 781  
 782  
 783  
 784  
 785  
 786  
 787  
 788  
 789  
 790  
 791  
 792  
 793  
 794  
 795  
 796  
 797  
 798  
 799  
 800  
 801  
 802  
 803  
 804  
 805  
 806  
 807  
 808  
 809  
 810  
 811  
 812  
 813  
 814  
 815  
 816  
 817  
 818  
 819  
 820  
 821  
 822  
 823  
 824  
 825  
 826  
 827  
 828  
 829  
 830  
 831  
 832  
 833  
 834  
 835  
 836  
 837  
 838  
 839  
 840  
 841  
 842  
 843  
 844  
 845  
 846  
 847  
 848  
 849  
 850  
 851  
 852  
 853  
 854  
 855  
 856  
 857  
 858  
 859  
 860  
 861  
 862  
 863  
 864  
 865  
 866  
 867  
 868  
 869  
 870  
 871  
 872  
 873  
 874  
 875  
 876  
 877  
 878  
 879  
 880  
 881  
 882  
 883  
 884  
 885  
 886  
 887  
 888  
 889  
 890  
 891  
 892  
 893  
 894  
 895  
 896  
 897  
 898  
 899  
 900  
 901  
 902  
 903  
 904  
 905  
 906  
 907  
 908  
 909  
 910  
 911  
 912  
 913  
 914  
 915  
 916  
 917  
 918  
 919  
 920  
 921  
 922  
 923  
 924  
 925  
 926  
 927  
 928  
 929  
 930  
 931  
 932  
 933  
 934  
 935  
 936  
 937  
 938  
 939  
 940  
 941  
 942  
 943  
 944  
 945  
 946  
 947  
 948  
 949  
 950  
 951  
 952  
 953  
 954  
 955  
 956  
 957  
 958  
 959  
 960  
 961  
 962  
 963  
 964  
 965  
 966  
 967  
 968  
 969  
 970  
 971  
 972  
 973  
 974  
 975  
 976  
 977  
 978  
 979  
 980  
 981  
 982  
 983  
 984  
 985  
 986  
 987  
 988  
 989  
 990  
 991  
 992  
 993  
 994  
 995  
 996  
 997  
 998  
 999  
 1000  
 1001  
 1002  
 1003  
 1004  
 1005  
 1006  
 1007  
 1008  
 1009  
 1010  
 1011  
 1012  
 1013  
 1014  
 1015  
 1016  
 1017  
 1018  
 1019  
 1020  
 1021  
 1022  
 1023  
 1024  
 1025  
 1026  
 1027  
 1028  
 1029  
 1030  
 1031  
 1032  
 1033  
 1034  
 1035  
 1036  
 1037  
 1038  
 1039  
 1040  
 1041  
 1042  
 1043  
 1044  
 1045  
 1046  
 1047  
 1048  
 1049  
 1050  
 1051  
 1052  
 1053  
 1054  
 1055  
 1056  
 1057  
 1058  
 1059  
 1060  
 1061  
 1062  
 1063  
 1064  
 1065  
 1066  
 1067  
 1068  
 1069  
 1070  
 1071  
 1072  
 1073  
 1074  
 1075  
 1076  
 1077  
 1078  
 1079  
 1080  
 1081  
 1082  
 1083  
 1084  
 1085  
 1086  
 1087  
 1088  
 1089  
 1090  
 1091  
 1092  
 1093  
 1094  
 1095  
 1096  
 1097  
 1098  
 1099  
 1100  
 1101  
 1102  
 1103  
 1104  
 1105  
 1106  
 1107  
 1108  
 1109  
 1110  
 1111  
 1112  
 1113  
 1114  
 1115  
 1116  
 1117  
 1118  
 1119  
 1120  
 1121  
 1122  
 1123  
 1124  
 1125  
 1126  
 1127  
 1128  
 1129  
 1130  
 1131  
 1132  
 1133  
 1134  
 1135  
 1136  
 1137  
 1138  
 1139  
 1140  
 1141  
 1142  
 1143  
 1144  
 1145  
 1146  
 1147  
 1148  
 1149  
 1150  
 1151  
 1152  
 1153  
 1154  
 1155  
 1156  
 1157  
 1158  
 1159  
 1160  
 1161  
 1162  
 1163  
 1164  
 1165  
 1166  
 1167  
 1168  
 1169  
 1170  
 1171  
 1172  
 1173  
 1174  
 1175  
 1176  
 1177  
 1178  
 1179  
 1180  
 1181  
 1182  
 1183  
 1184  
 1185  
 1186  
 1187  
 1188  
 1189  
 1190  
 1191  
 1192  
 1193  
 1194  
 1195  
 1196  
 1197  
 1198  
 1199  
 1200  
 1201  
 1202  
 1203  
 1204  
 1205  
 1206  
 1207  
 1208  
 1209  
 1210  
 1211  
 1212  
 1213  
 1214  
 1215  
 1216  
 1217  
 1218  
 1219  
 1220  
 1221  
 1222  
 1223  
 1224  
 1225  
 1226  
 1227  
 1228  
 1229  
 1230  
 1231  
 1232  
 1233  
 1234  
 1235  
 1236  
 1237  
 1238  
 1239  
 1240  
 1241  
 1242  
 1243  
 1244  
 1245  
 1246  
 1247  
 1248  
 1249  
 1250  
 1251  
 1252  
 1253  
 1254  
 1255  
 1256  
 1257  
 1258  
 1259  
 1260  
 1261  
 1262  
 1263  
 1264  
 1265  
 1266  
 1267  
 1268  
 1269  
 1270  
 1271  
 1272  
 1273  
 1274  
 1275  
 1276  
 1277  
 1278  
 1279  
 1280  
 1281  
 1282  
 1283  
 1284  
 1285  
 1286  
 1287  
 1288  
 1289  
 1290  
 1291  
 1292  
 1293  
 1294  
 1295  
 1296  
 1297  
 1298  
 1299  
 1300  
 1301  
 1302  
 1303  
 1304  
 1305  
 1306  
 1307  
 1308  
 1309  
 1310  
 1311  
 1312  
 1313  
 1314  
 1315  
 1316  
 1317  
 1318  
 1319  
 1320  
 1321  
 1322  
 1323  
 1324  
 1325  
 1326  
 1327  
 1328  
 1329  
 1330  
 1331  
 1332  
 1333  
 1334  
 1335  
 1336  
 1337  
 1338  
 1339  
 1340  
 1341  
 1342  
 1343  
 1344  
 1345  
 1346  
 1347  
 1348  
 1349  
 1350  
 1351  
 1352  
 1353  
 1354  
 1355  
 1356  
 1357  
 1358  
 1359  
 1360  
 1361  
 1362  
 1363  
 1364  
 1365  
 1366  
 1367  
 1368  
 1369  
 1370  
 1371  
 1372  
 1373  
 1374  
 1375  
 1376  
 1377  
 1378  
 1379  
 1380  
 1381  
 1382  
 1383  
 1384  
 1385  
 1386  
 1387  
 1388  
 1389  
 1390  
 1391  
 1392  
 1393  
 1394  
 1395  
 1396  
 1397  
 1398  
 1399  
 1400  
 1401  
 1402  
 1403  
 1404  
 1405  
 1406  
 1407  
 1408  
 1409  
 1410  
 1411  
 1412  
 1413  
 1414  
 1415  
 1416  
 1417  
 1418  
 1419  
 1420  
 1421  
 1422  
 1423  
 1424  
 1425  
 1426  
 1427  
 1428  
 1429  
 1430  
 1431  
 1432  
 1433  
 1434  
 1435  
 1436  
 1437  
 1438  
 1439  
 1440  
 1441  
 1442  
 1443  
 14

ターである。トル様受容体ファミリーは、細菌、真菌、寄生生物およびウイルスを含む感染性微生物から由来の分子パターンを認識する (Kawai, T.ら、Nature Immunol., 11 : 373-384 (2010) を参照のこと)。該受容体と結合するリガンドは、アダプター分子の二量化およびトル / IL - 1 受容体 (TIR) ドメインと称される受容体に保存された細胞質モチーフへの該アダプター分子の補充を誘発する。TLR3を除き、すべてのTLRはアダプター分子のMyD88を補充する。IL - 1 受容体ファミリーも細胞質TIRモチーフを含有し、リガンド結合でMyD88を補充する (Sims, J.E.ら、Nature Rev. Immunol., 10 : 89-102 (2010) を参照のこと)。

#### 【0003】

トル様受容体 (TLR) は、第一の防御線に關与する、進化的に保存された膜貫通型自然免疫受容体のファミリーである。TLRは、パターン認識受容体として、病原体関連分子パターン (PAMP) によって活性化される異質分子に拮抗して、あるいは傷害関連分子パターン (DAMP) によって活性化される損傷組織から保護するかである。細胞表面またはエンドソーム区画のいずれかに広がる、合計13種の、ヒトで10種のTLRファミリーメンバーが同定されている。その中で、TLR7 - 9はエンドソームに位置し、一本鎖RNAに応答するか (TLR7およびTLR8)、またはシトシン - ホスフェート - グアニン (CpG) モチーフを含有する非メチル化一本鎖DNAに応答する (TLR9)

#### 【0004】

TLR7 / 8 / 9の活性化は種々の炎症性応答 (サイトカイン産生、B細胞活性化およびIgG産生、I型インターフェロン応答) を引き起こし得る。自己免疫障害の場合には、TLR7 / 8 / 9の異常に持続した活性化が病態の悪化をもたらす。マウスにおけるTLR7の過剰発現が自己免疫疾患を悪化させることが示されたのに対して、マウスにおけるTLR7のノックアウトは、狼瘡になりやすいMRL / lprマウスでの疾患に対して保護的であることが判明した。TLR7と9のデュアルノックアウトは保護のさらなる強化を示した。

#### 【0005】

多くの症状が、サイトカインの調整、IFN産生、およびB細胞活性に作用する処理によって利益を受けるため、TLR7および/またはTLR8および/またはTLR9の調整能を有する新規な化合物が、およびこれらの化合物を用いる方法が、多種多様な患者に対して実質的な治療効果を提供し得ることがすぐに分かる。

#### 【0006】

本発明は、TLR7 / 8 / 9を介するシグナル伝達の効果的な阻害剤であることが判明した、新規な一連の置換インドール化合物に関する。これらは、そのドラッグビリティにとって重要である、所望する安定性、生物学的利用能、治療指数、および毒性値を有する医薬として有用である、化合物として提供される。

#### 【発明の概要】

#### 【0007】

本発明は、トル様受容体7、8または9を介するシグナル伝達の阻害剤として有用であり、増殖疾患、アレルギー疾患、自己免疫疾患および炎症疾患の治療に有用である、式(I)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

#### 【0008】

本発明はまた、医薬的に許容される担体と、本発明の少なくとも1つの化合物あるいはそのその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグとを含む医薬組成物を提供する。

#### 【0009】

本発明はまた、トル様受容体7、8または9を阻害する方法であって、かかる処理を必要とする宿主に、治療的に効果的な量の本発明の少なくとも1つの化合物あるいはそのその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを投与することを含む、方法を提供する。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 0 】

本発明はまた、増殖性、代謝性、アレルギー性、自己免疫および炎症疾患の治療方法であって、かかる処理を必要とする宿主に、治療的に効果的な量の本発明の少なくとも1つの化合物あるいはそのその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを投与することを含む、方法を提供する。

## 【 0 0 1 1 】

本発明は炎症および自己免疫疾患の治療方法を提供する。とりわけ、炎症性および自己免疫疾患として、限定されないが、クローン病、潰瘍性結腸炎、喘息、対宿主移植片疾患、同種移植片拒絶反応、慢性閉塞性肺疾患、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、ループス腎炎、皮膚ループス、乾癬、成人発症スチル病、若年発症全身性特発性関節炎、多発性硬化症が挙げられる。

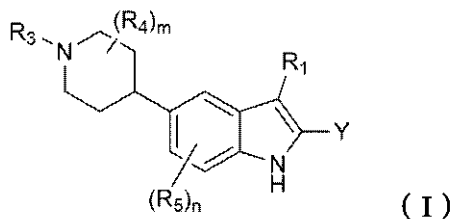
10

## 【発明を実施するための形態】

## 【 0 0 1 2 】

本発明の第1の態様は、式(I)：

## 【化1】

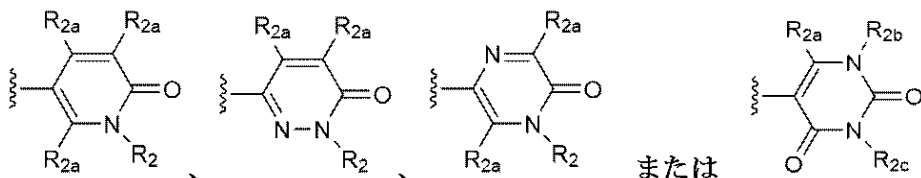


20

[ 式中：

Y は

## 【化2】



30

であり；

R<sub>1</sub> は、H、C<sub>1</sub>、-CN、C<sub>1</sub>-4アルキル、C<sub>1</sub>-3フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-3ヒドロキシ-フルオロアルキル、-CR<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-6シクロアルキル、-CH<sub>2</sub>(C<sub>3</sub>-6シクロアルキル)、-C(O)O(C<sub>1</sub>-3アルキル)、またはテトラヒドロピラニルであり；

R<sub>2</sub> は、C<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>1</sub>-3フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-6ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-3アミノアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-4O(C<sub>1</sub>-3アルキル)、C<sub>3</sub>-6シクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-3C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CH<sub>2</sub>(C<sub>3</sub>-6シクロアルキル)、-CH<sub>2</sub>(フェニル)、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、またはフェニルであり；

40

各R<sub>2a</sub>は、独立して、H、ハロ、-CN、-NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、C<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>1</sub>-3フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-3ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-3フルオロアルコキシ、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-2O(C<sub>1</sub>-3アルキル)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-3C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-3(C<sub>3</sub>-6シクロアルキル)、-C(O)O(C<sub>1</sub>-3アルキル)、-C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1</sub>-3アルキル)、-CR<sub>x</sub>=CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CR<sub>x</sub>=CH(C<sub>3</sub>-6シクロアルキル)、-C(O)(ピロリジニル)、またはピロリジニル、ピラゾリル、フェニル、ピリジニル、およびピリミジニルより選択される環状基であり、各々、0、1、または2個のR<sub>y</sub>で置換され；

各R<sub>y</sub>は、独立して、F、C<sub>1</sub>、-CN、C<sub>1</sub>-3アルキル、C<sub>1</sub>-3フルオロアルキル

50

、 $C_1 - 3$  アルコキシ、 $-NR_xC(O)(C_1 - 3 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NR_xR_x$ 、 $C_3 - 6$  シクロアルキル、ピペリジニル、またはモルホリニルであり；

$R_{2b}$  は  $R_2$  または  $R_{2a}$  であって；

$R_{2c}$  は  $R_2$  または  $R_{2a}$  である；ただし、 $R_{2b}$  および  $R_{2c}$  の一方は  $R_2$  であり、 $R_{2b}$  および  $R_{2c}$  の他方は  $R_{2a}$  であり；

$R_3$  は

(a)  $-L_1-A$  であるか；または

(b)  $H$ 、 $C_1 - 6$  アルキル、 $C_1 - 6$  フルオロアルキル、 $C_1 - 6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1 - 3$  シアノアルキル、 $-(CH_2)_0 - 4O(C_1 - 3 \text{ アルキル})$ 、 $-(CH_2CH_2O)_2 - 3O(C_1 - 3 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2CH_2NR_xR_x$ 、 $-CR_xR_xC(O)OH$ 、 $-(CR_xR_x)_0 - 2C(O)NR_xR_x$ 、 $-CH_2C(O)NR_x(C_1 - 3 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)NR_x(C_1 - 4 \text{ ヒドロキシアルキル})$ 、 $-(CR_xR_x)_0 - 2S(O)_2(C_1 - 3 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1 - 3 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1 - 3 \text{ フルオロアルキル})$ 、 $-C(O)CR_xR_xNR_xR_x$ 、 $-C(O)(C_1 - 6 \text{ ヒドロキシアルキル})$ 、または  $-NR_xC(O)(C_1 - 3 \text{ アルキル})$  であり；

$L_1$  は、結合手、 $-(CR_xR_x)_1 - 2-$ 、 $-(CR_xR_x)_1 - 2CR_x(OH)-$ 、 $-(CR_xR_x)_1 - 2O-$ 、 $-CR_xR_xC(O)-$ 、 $-(CR_xR_x)_2NR_x(CR_xR_x)_0 - 1-$ 、 $-CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)_0 - 4-$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_0 - 3-$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_0 - 2NR_x(CR_xR_x)_0 - 2-$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_0 - 2NR_x(CR_xR_x)_1 - 2CR_x(OH)-$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_1 - 2C(O)NR_x-$ 、 $-(CR_xR_x)_0 - 2C(O)NR_x(CR_xR_x)_1 - 2CR_x(OH)-$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_0 - 1O-$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_1 - 2NHS(O)_2-$ 、 $-C(O)NR_x(CR_xR_x)_1 - 2-$ 、または  $-S(O)_2(CR_xR_x)_0 - 2-$  であり；

$A$  は、アダマンタニル、アゼパニル、アゼチジニル、 $C_3 - 6$  シクロアルキル、ジアゼパニル、ジヒドロイノニル、ジヒドロピリミジノニル、ジオキシドイソチアゾリジニル、ジオキシドチアジナニル、ジオキソテトラヒドロチオフェニル、ジオキソテトラヒドロチオピラニル、ジオキソチオモルホリニル、フラニル、イミダゾリル、イミダゾリジノニル、インドリル、イソキノリニル、イソキサゾリル、モルホリニル、モルホリノニル、ナフタレニル、オキサゾリジノニル、オキサジアゾリル、オキセタニル、オキサゾリル、フェニル、ピペリジニル、ピペリジノニル、ピペラジニル、ピペラジノニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピラゾリジノニル、ピリダジノニル、ピリジノニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジノニル、ピロリジン - ジオニル、ピロリジニル、ピロリル、キノリニル、キノリジノニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラノニル、テトラヒドロピラニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、またはトリアゾリルであり、各々、0、1、または2個の  $R_{3a}$  で置換され；

各  $R_{3a}$  は、独立して、 $F$ 、 $Cl$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 - 3$  アルキル、 $C_1 - 2$  フルオロアルキル、または  $-C(O)NR_xR_x$  であり；

各  $R_4$  は、独立して、 $F$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - 2$  アルキル、または  $-OCH_3$  であるか；あるいは同じ炭素原子と結合した2個の  $R_4$  は  $=O$  を形成し；

各  $R_5$  は、独立して、 $F$ 、 $Cl$ 、 $-CN$ 、 $C_1 - 2$  アルキル、 $C_1 - 2$  フルオロアルキル、または  $-OCH_3$  であり；

各  $R_x$  は、独立して、 $H$  または  $-CH_3$  であり；

$R_z$  は、 $H$ 、 $C_1 - 2$  アルキル、または  $C_1 - 2$  フルオロアルキルであり；

$m$  は、0、1、2、3、または4であり；および

$n$  は、0、1、2、または3である]

で示される少なくとも1つの化合物またはその塩を提供する。

【0013】

1の実施態様は、式(I)の化合物またはその塩であって、ここでYが

10

20

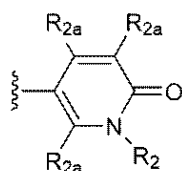
30

40

50

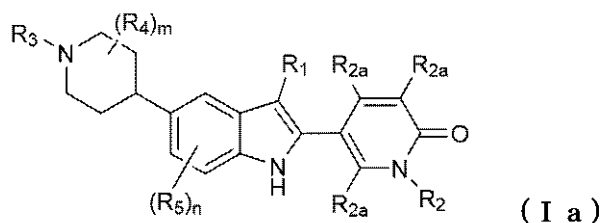


## 【化 3】



であり； $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{2a}$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $m$ 、および  $n$  が第 1 の態様において定義されるとおりである、化合物またはその塩を提供する。この実施態様の化合物は、式 (I a) :

## 【化 4】

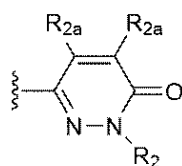


で示される構造を有する。この実施態様には、 $R_1$  が  $-CH(CH_3)_2$  である、化合物が含まれる。

## 【 0 0 1 4】

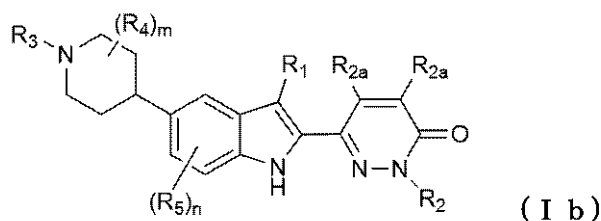
1 の実施態様は、式 ( I ) の化合物またはその塩であって、ここで Y が

## 【化 5】



であり； $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{2a}$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $m$ 、および  $n$  が第 1 の態様において定義されるとおりである、化合物またはその塩を提供する。この実施態様の化合物は、式 (I b) :

## 【化 6】

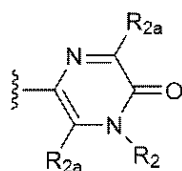


で示される構造を有する。この実施態様には、 $R_1$  が  $-CH(CH_3)_2$  である、化合物が含まれる。

## 【 0 0 1 5】

1 の実施態様は、式 ( I ) の化合物またはその塩であって、ここで Y が

## 【化 7】



10

20

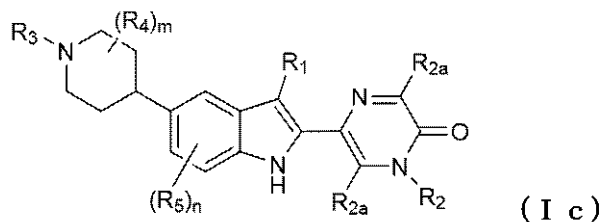
30

40

50

であり； $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{2a}$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $m$ 、および $n$ が第1の態様において定義されるとおりである、化合物またはその塩を提供する。この実施態様の化合物は、式（I c）：

【化8】



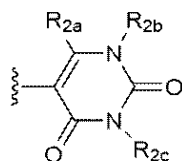
10

で示される構造を有する。この実施態様には、 $R_1$ が $-CH(CH_3)_2$ である、化合物が含まれる。

【0016】

1の実施態様は、式（I）の化合物またはその塩であって、ここでYが

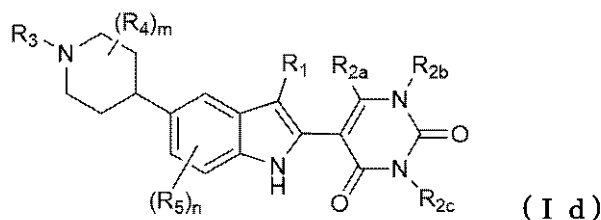
【化9】



20

であり； $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{2a}$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $m$ 、および $n$ が第1の態様において定義されるとおりである、化合物またはその塩を提供する。この実施態様の化合物は、式（I d）：

【化10】



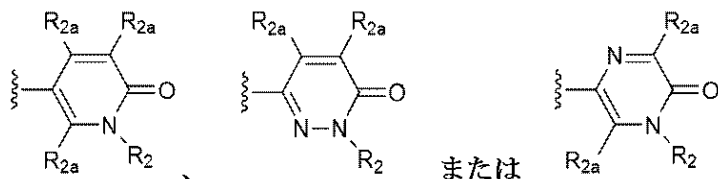
30

で示される構造を有する。この実施態様には、 $R_1$ が $-CH(CH_3)_2$ である、化合物が含まれる。

【0017】

1の実施態様は、式（I）の化合物またはその塩であって、ここでYが

【化11】

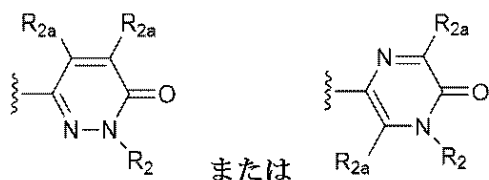


40

であり； $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{2a}$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $m$ 、および $n$ が第1の態様において定義されるとおりである、化合物またはその塩を提供する。この実施態様には、Yが

50

## 【化 1 2】



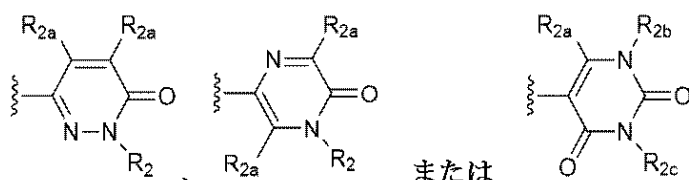
である、化合物が含まれる。この実施態様には、 $R_1$  が  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  である、化合物も含まれる。

## 【0018】

10

1の実施態様は、式(I)の化合物またはその塩であって、ここでYが

## 【化 1 3】



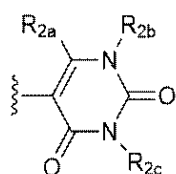
であり； $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{2a}$ 、 $R_{2b}$ 、 $R_{2c}$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $m$ 、および $n$ が第1の態様において定義されるとおりである、化合物またはその塩を提供する。この実施態様には、 $R_1$  が  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  である、化合物が含まれる。

20

## 【0019】

1の実施態様は、式(I)の化合物またはその塩であって、ここでYが

## 【化 1 4】



であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{2a}$ 、 $R_{2b}$ 、 $R_{2c}$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $m$ 、および $n$ が第1の態様において定義されるとおりである、化合物またはその塩を提供する。この実施態様には、 $R_{2b}$ がRである、化合物が含まれる。この実施態様には、 $R_{2b}$ が $R_{2a}$ である、化合物も含まれる。さらには、この実施態様には、 $R_1$  が  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  である、化合物が含まれる。

30

## 【0020】

1の実施態様は、式(I)の化合物またはその塩であって、ここで $R_1$ がH、 $\text{C}_1$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1$ -4アルキル、 $\text{C}_1$ -3フルオロアルキル、 $\text{C}_1$ -3ヒドロキシ-フルオロアルキル、 $\text{C}_3$ -6シクロアルキル、 $-\text{CH}_2(\text{C}_3$ -6シクロアルキル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1$ -3アルキル)、またはテトラヒドロピラニルであり； $R_2$ 、 $R_{2a}$ 、 $R_{2b}$ 、 $R_{2c}$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $m$ 、および $n$ が第1の態様において定義されるとおりである、化合物またはその塩を提供する。この実施態様には、 $R_1$ がH、 $\text{C}_1$ -4アルキル、 $\text{C}_1$ -3フルオロアルキル、または $\text{C}_3$ -6シクロアルキルである、化合物が含まれる。この実施態様には、 $R_1$ が $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ または $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である、化合物も含まれる。さらには、この実施態様には、 $R_1$ が $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である、化合物が含まれる。

40

## 【0021】

1の実施態様は、式(I)の化合物またはその塩であって、ここで $R_2$ が $\text{C}_1$ -4アルキル、 $\text{C}_1$ -3フルオロアルキル、 $\text{C}_1$ -4ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1$ -2アミノアルキル、 $-(\text{CH}_2)_0$ -4 $\text{O}(\text{C}_1$ -2アルキル)、 $\text{C}_3$ -6シクロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_1$ -2 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{CH}_2(\text{C}_3$ -6シクロアルキル)、 $-\text{CH}_2$ (フェニル

50

)、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、またはフェニルであり; Y、R<sub>1</sub>、R<sub>2a</sub>、R<sub>2b</sub>、R<sub>2c</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>x</sub>、m、およびnが第1の態様において定義されるとおりである、化合物またはその塩を提供する。この実施態様には、R<sub>2</sub>がC<sub>1</sub>-4アルキル、C<sub>1</sub>-2フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-4ヒドロキシアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-3OCH<sub>3</sub>、C<sub>3</sub>-6シクロアルキル、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CH<sub>2</sub>(C<sub>3</sub>-6シクロアルキル)、-CH<sub>2</sub>(フェニル)、テトラヒドロフラニル、またはフェニルである、化合物が含まれる。この実施態様には、R<sub>2</sub>が-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>(シクロプロピル)、-CH<sub>2</sub>(フェニル)、-CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、テトラヒドロフラニル、またはフェニルである、化合物も含まれる。

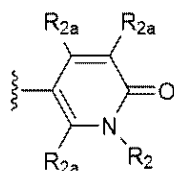
10

#### 【0022】

1の実施態様は、式(I)の化合物またはその塩であって、ここでR<sub>1</sub>が-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>であり; R<sub>2</sub>が-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>(シクロプロピル)、-CH<sub>2</sub>(フェニル)、-CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、テトラヒドロフラニル、またはフェニルであり; R<sub>2a</sub>、R<sub>2b</sub>、R<sub>2c</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>x</sub>、m、およびnが第1の態様において定義されるとおりである、化合物またはその塩を提供する。この実施態様には、Yが

20

#### 【化15】



である、化合物が含まれる。

#### 【0023】

1の実施態様は、式(I)の化合物またはその塩であって、ここでR<sub>2a</sub>が、独立して、H、F、Cl、-CN、-NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、C<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>1</sub>-2フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-3ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-3フルオロアルコキシ、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-2O(C<sub>1</sub>-3アルキル)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-3C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-3(C<sub>3</sub>-6シクロアルキル)、-C(O)O(C<sub>1</sub>-3アルキル)、-C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1</sub>-3アルキル)、-CR<sub>x</sub>=CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CR<sub>x</sub>=CH(C<sub>3</sub>-6シクロアルキル)、-C(O)(ピロリジニル)、またはピロリジニル、ピラゾリル、フェニル、ピリジニル、およびピリミジニルより選択される環状基であり、各々、0、1、または2個のR<sub>y</sub>で置換され; Y、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>2b</sub>、R<sub>2c</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>x</sub>、R<sub>y</sub>、m、およびnが第1の態様において定義されるとおりである、化合物またはその塩を提供する。この実施態様には、各R<sub>2a</sub>が、独立して、H、F、Cl、-CN、-NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、C<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>1</sub>-2フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-3ヒドロキシアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-2O(C<sub>1</sub>-2アルキル)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-2C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-3(シクロプロピル)、-C(O)O(C<sub>1</sub>-2アルキル)、-C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1</sub>-3アルキル)、-CR<sub>x</sub>=CH<sub>2</sub>、-CH=CH(C<sub>3</sub>-6シクロアルキル)、-C(O)(ピロリジニル)、またはピロリジニル、ピラゾリル、フェニル、ピリジニル、およびピリミジニルより選択される環状基であり、各々、0、1、または2個のR<sub>y</sub>で置換される、化合物が含まれる。この実施態様には、各R<sub>2a</sub>が、独立して、H、F、Cl、-CN、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-5アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(シクロプロピル)、-C(O)OCH<sub>3</sub>、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-CH=CH<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)=CH

30

40

50

2、 $-CH=CH$ （シクロプロピル）、 $-C(O)$ （ピロリジニル）、またはピロリジニル、ピラゾリル、フェニル、ピリジニル、およびピリミジニルより選択される環状基であり、各々、0、1、または2個の $R_y$ で置換される、化合物も含まれる。

#### 【0024】

1の実施態様は、式(I)の化合物またはその塩であって、ここで各 $R_{2a}$ が、独立して、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-NR_xR_x$ 、 $C_1-6$ アルキル、 $C_1-2$ フルオロアルキル、 $C_1-3$ ヒドロキシアルキル、 $C_1-3$ フルオロアルコキシ、 $-(CH_2)_0-2O(C_1-3$ アルキル)、 $-(CH_2)_0-3C(O)NR_xR_x$ 、 $-(CH_2)_1-3(C_3-6$ シクロアルキル)、 $-C(O)O(C_1-3$ アルキル)、 $-C(O)NR_x(C_1-3$ アルキル)、 $-CR_x=CR_xR_x$ 、 $-CR_x=CH(C_3-6$ シクロアルキル)、 $-C(O)$ （ピロリジニル）、またはピロリジニル、ピラゾリル、フェニル、ピリジニル、およびピリミジニルより選択される環状基であり、各々、0、1、または2個の $R_y$ で置換され；各 $R_y$ が、独立して、F、Cl、 $-CN$ 、 $C_1-2$ アルキル、 $C_1-2$ アルコキシ、 $-NR_xC(O)(C_1-2$ アルキル)、 $-C(O)NR_xR_x$ 、 $C_3-6$ シクロアルキル、またはモルホリニルであり；Y、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{2b}$ 、 $R_{2c}$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_x$ 、m、およびnが第1の態様において定義されるとおりである、化合物またはその塩を提供する。この実施態様には、各 $R_{2a}$ が、独立して、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-NR_xR_x$ 、 $C_1-6$ アルキル、 $C_1-2$ フルオロアルキル、 $C_1-3$ ヒドロキシアルキル、 $-(CH_2)_0-2O(C_1-2$ アルキル)、 $-(CH_2)_0-2C(O)NR_xR_x$ 、 $-(CH_2)_1-3$ （シクロプロピル）、 $-C(O)O(C_1-2$ アルキル)、 $-C(O)NR_x(C_1-3$ アルキル)、 $-CR_x=CH_2$ 、 $-CH=CH(C_3-6$ シクロアルキル)、 $-C(O)$ （ピロリジニル）、またはピロリジニル、ピラゾリル、フェニル、ピリジニル、およびピリミジニルより選択される環状基であり、各々、0、1、または2個の $R_y$ で置換され；各 $R_y$ が、独立して、F、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(CH_3)$ 、シクロプロピル、またはモルホリニルである、化合物が含まれる。この実施態様には、各 $R_{2a}$ が、独立して、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1-5$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2$ （シクロプロピル）、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH(CH_2CH_2CH_3)$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CH$ （シクロプロピル）、 $-C(O)$ （ピロリジニル）、またはピロリジニル、ピラゾリル、フェニル、ピリジニル、およびピリミジニルより選択される環状基であり、各々、0、1、または2個の $R_y$ で置換され；各 $R_y$ が、独立して、F、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(CH_3)$ 、シクロプロピル、またはモルホリニルである、化合物も含まれる。

#### 【0025】

1の実施態様は、式(I)の化合物またはその塩であって、ここで $R_3$ が $-L_1-A$ であり；Y、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{2a}$ 、 $R_{2b}$ 、 $R_{2c}$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $L_1$ 、A、m、およびnが第1の態様において定義されるとおりである、化合物またはその塩を提供する。この実施態様には、各 $L_1$ が、結合手、 $-(CR_xR_x)_1-2-$ 、 $-(CR_xR_x)_1-2O-$ 、 $-CR_xR_xC(O)-$ 、 $-(CR_xR_x)_2NR_x(CR_xR_x)_0-1-$ 、 $-CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)_0-4-$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_0-3-$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_0-2NR_x(CR_xR_x)_0-2-$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_1-2C(O)NR_x-$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_0-1O-$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_1-2NHS(O)_2-$ 、 $-C(O)NR_x(CR_xR_x)_1-2-$ 、または $-S(O)_2(CR_xR_x)_0-2-$ である、化合物が含まれる。この実施態様には、 $L_1$ が結合手、 $-(CR_xR_x)_1-2-$ 、 $-CR_xR_xC(O)-$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_0-1-$ 、 $-C(O)O-$ 、または $-S(O)_2(CR_xR_x)_0-2-$ である、化合物も含まれる。

#### 【0026】

10

20

30

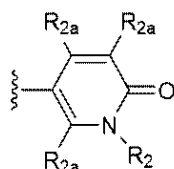
40

50

1の実施態様は、式(I)の化合物またはその塩であって、ここで $R_3$ が $-L_1-A$ であり； $L_1$ が、結合手、 $-(CR_xR_x)_1-2-$ 、 $-CR_xR_xC(O)-$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_0-1-$ 、 $-C(O)O-$ 、または $-S(O)_2(CR_xR_x)_0-2-$ であり； $A$ がアゼチジニル、 $C_3-6$ シクロアルキル、ジオキソテトラヒドロチオフェニル、オキセタニル、フェニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピラゾリジノニル、ピロリジノニル、ピロリジン-ジオニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラノニル、テトラヒドロピラニル、またはトリアゾリルであり、各々、0、1、または2個の $R_{3a}$ で置換され； $Y$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{2a}$ 、 $R_{2b}$ 、 $R_{2c}$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $m$ 、および $n$ が第1の態様において定義されるとおりである、化合物またはその塩を提供する。この実施態様には、 $R_1$ が $-CH(CH_3)_2$ である、化合物が含まれる。この実施態様には、 $Y$ が

10

【化16】



である、化合物も含まれる。

【0027】

20

1の実施態様は、式(I)の化合物またはその塩であって、ここで $R_3$ が $-CH_2$ （メチルトリアゾリル）、 $-CH_2$ （トリフルオロメチルフェニル）、 $-CH_2$ （ジフルオロメチル、フルオロフェニル）、 $-CH_2$ （フルオロ、クロロフェニル）、 $-CH_2$ （ジフルオロシクロプロピル）、 $-CH_2CH_2$ （ピロリジン-ジオニル）、 $-CH_2$ （オキセタニル）、 $-CH_2$ （テトラヒドロピラニル）、 $-CH_2C(O)$ （ヒドロキシピロリジニル）、 $-CH_2C(O)$ （ピラゾリジノニル）、 $-CH_2C(O)$ （ピロリジニル）、 $-CH_2$ （ジメチルピラゾリル）、 $-CH_2$ （メチルピラゾリル）、 $-CH_2$ （ピラゾリル）、 $-CH_2$ （シクロプロピル）、 $-CH_2$ （テトラヒドロフラニル）、 $-CH_2$ （i-プロピルピラゾリル）、 $-CH_2$ （n-プロピルピラゾリル）、 $-CH(CH_3)$ （メチルピラゾリル）、 $-C(O)$ （アミノシクロプロピル）、 $-C(O)$ （ヒドロキシピロリジニル）、 $-C(O)$ （メチル、ヒドロキシピロリジニル）、 $-C(O)CH_2$ （ピロリジノニル）、 $-C(O)CH_2$ （ピロリジニル）、 $-C(O)O$ （メチルピロリジニル）、 $-S(O)_2CH_2CH_2$ （ピロリジニル）、 $-CH_2$ （ヒドロキシテトラヒドロピラニル）、またはシクロペンチル、シクロヘキシル、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジノニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラノニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、およびジオキソテトラヒドロチオフェニルより選択される環状基であり、各々、0、1、または2個の $R_{3a}$ で置換され； $Y$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{2a}$ 、 $R_{2b}$ 、 $R_{2c}$ 、 $R_{3a}$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $m$ 、および $n$ が第1の態様において定義されるとおりである、化合物またはその塩を提供する。この実施態様には、各々の化合物が含まれる。

30

【0028】

40

1の実施態様は、式(I)の化合物またはその塩であって、ここで $R_3$ が、 $H$ 、 $C_1-6$ アルキル、 $C_1-6$ フルオロアルキル、 $C_1-6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1-3$ シアノアルキル、 $-(CH_2)_0-4O(C_1-3アルキル)$ 、 $-(CH_2CH_2O)_2-3O(C_1-3アルキル)$ 、 $-CH_2CH_2NR_xR_x$ 、 $-CR_xR_xC(O)OH$ 、 $-(CR_xR_x)_0-2C(O)NR_xR_x$ 、 $-CH_2C(O)NR_x(C_1-3アルキル)$ 、 $-CH_2C(O)NR_x(C_1-4ヒドロキシアルキル)$ 、 $-(CR_xR_x)_0-2S(O)_2(C_1-3アルキル)$ 、 $-C(O)(C_1-3アルキル)$ 、 $-C(O)(C_1-3フルオロアルキル)$ 、 $-C(O)CR_xR_xNR_xR_x$ 、 $-C(O)(C_1-6ヒドロキシアルキル)$ 、または $-NR_xC(O)(C_1-3アルキル)$ であり； $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{2a}$ 、 $R_{2b}$ 、 $R_{2c}$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_x$ 、 $m$ 、および $n$ が第1の態様において定義されると

50

おりである、化合物またはその塩を提供する。この実施態様には、各  $R_{3a}$  が、独立して、F、Cl、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-3アルキル、C<sub>1</sub>-2フルオロアルキル、または -C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub> である、化合物が含まれる。各  $R_{3a}$  が、独立して、F、-OH、-CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、または -C(O)NH<sub>2</sub> である、化合物も含まれる。

#### 【0029】

1の実施態様は、式(I)の化合物またはその塩であって、各  $R_4$  が、独立して、F、-OH、-CH<sub>3</sub>、または -OCH<sub>3</sub> であるか、または同じ炭素原子に結合した2個の  $R_4$  が=Oを形成し； $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{2a}$ 、 $R_{2b}$ 、 $R_{2c}$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $m$ 、および  $n$  が第1の態様において定義されるとおりである、化合物またはその塩を提供する。この実施態様には、各  $R_4$  が、独立して、F、-CH<sub>3</sub>、または -OCH<sub>3</sub> であるか、同じ炭素原子に結合した2個の  $R_4$  が=Oを形成する、化合物が含まれる。

10

#### 【0030】

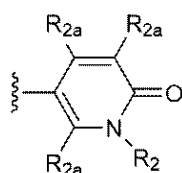
1の実施態様は、式(I)の化合物またはその塩であって、ここで各  $R_5$  が、独立して、F、-CN、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、または -OCH<sub>3</sub> であり； $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{2a}$ 、 $R_{2b}$ 、 $R_{2c}$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $m$ 、および  $n$  が第1の態様において定義されるとおりである、化合物またはその塩を提供する。この実施態様には、各  $R_5$  が、独立して、F、-CH<sub>3</sub>、または -CF<sub>3</sub> である、化合物が含まれる。この実施態様には、 $R_5$  がFであり、 $n$  が0または1である、化合物も含まれる。

#### 【0031】

20

1の実施態様は、式(I)の化合物またはその塩であって、ここで  $Y$  が

#### 【化17】



であり； $R_1$  が -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> であり； $R_5$  がFであり； $m$  が0であり； $n$  が0または1であり； $R_2$ 、 $R_{2a}$ 、 $R_3$ 、および  $R_4$  が第1の態様において定義されるとおりである、化合物またはその塩を提供する。この実施態様には、 $n$  が0である、化合物が含まれる。

30

#### 【0032】

1の実施態様は、式(I)の化合物またはその塩であって、ここで  $R_1$  がH、C<sub>1</sub>-4アルキルまたはC<sub>1</sub>-3フルオロアルキル、またはC<sub>3</sub>-6シクロアルキルであり； $R_2$  がC<sub>1</sub>-4アルキル、C<sub>1</sub>-2フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-4ヒドロキシアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-3OCH<sub>3</sub>、C<sub>3</sub>-6シクロアルキル、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CH<sub>2</sub>(C<sub>3</sub>-6シクロアルキル)、-CH<sub>2</sub>(フェニル)、テトラヒドロフラン、またはフェニルであり；各  $R_{2a}$  が、独立して、H、F、Cl、-CN、-NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、C<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>1</sub>-2フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-3ヒドロキシアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-2O(C<sub>1</sub>-2アルキル)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-2C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-3(シクロプロピル)、-C(O)O(C<sub>1</sub>-2アルキル)、-C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1</sub>-3アルキル)、-CR<sub>x</sub>=CH<sub>2</sub>、-CH=CH(C<sub>3</sub>-6シクロアルキル)、-C(O)(ピロリジニル)、またはピロリジニル、ピラゾリル、フェニル、ピリジニル、およびピリミジニルより選択される環状基であり、各々、0、1、または2個の  $R_y$  で置換され；各  $R_y$  が、独立して、F、Cl、-CN、C<sub>1</sub>-2アルキル、C<sub>1</sub>-2アルコキシ、-NR<sub>x</sub>C(O)(C<sub>1</sub>-2アルキル)、-C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、C<sub>3</sub>-6シクロアルキル、またはモルホリニルであり； $R_3$  が(a)-L<sub>1</sub>-Aであるか；または(b)H、C<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>1</sub>-6フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-6ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-3シアノアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-3O(C<sub>1</sub>-2アルキル)、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>-3

40

50

$O(C_1 - 2 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2CH_2NR_xR_x$ 、 $-CR_xR_xC(O)OH$ 、 $-(CR_xR_x)_0 - 2C(O)NR_xR_x$ 、 $-CH_2C(O)NR_x(C_1 - 2 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1 - 4 \text{ ヒドロキシアルキル})$ 、 $-(CR_xR_x)_1 - 2S(O)_2(C_1 - 2 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1 - 2 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1 - 2 \text{ フルオロアルキル})$ 、 $-C(O)CR_xR_xNR_xR_x$ 、 $-C(O)(C_1 - 4 \text{ ヒドロキシアルキル})$ 、または  $-NR_xC(O)(C_1 - 2 \text{ アルキル})$  であり； $L_1$  が結合手、 $-(CR_xR_x)_1 - 2 -$ 、 $-CR_xR_xC(O) -$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_0 - 1 -$ 、 $-C(O)O -$ 、または  $-S(O)_2(CR_xR_x)_0 - 2 -$  であり； $A$  がアゼチジニル、 $C_3 - 6$  シクロアルキル、ジオキソテトラヒドロチオフェニル、オキセタニル、フェニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピラゾリジノニル、ピロリジノニル、ピロリジン - ジオニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラノニル、テトラヒドロピラニル、またはトリアゾリルであり、各々、0、1、または2個の $R_{3a}$ で置換され；各 $R_{3a}$ が、独立して、 $F$ 、 $Cl$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 - 3$  アルキル、 $C_1 - 2$  フルオロアルキル、または  $-C(O)NR_xR_x$  であり；各 $R_4$ が、独立して、 $F$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、または  $-OCH_3$  であるか；あるいは同じ炭素原子に結合した2個の $R_4$ が $O$ を形成し；各 $R_5$ が、独立して、 $F$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または  $-OCH_3$  であり；および $R_z$ が $H$ または  $-CH_3$  である、化合物またはその塩を提供する。

# 【0033】

1の実施態様は、式(I)の化合物またはその塩であって、ここで $R_1$ が $-CH_2CH_3$ または $-CH(CH_3)_2$ であり； $R_2$ が $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2$ (シクロプロピル)、 $-CH_2$ (フェニル)、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、テトラヒドロフラニル、またはフェニルであり；各 $R_{2a}$ が、独立して、 $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 - 5$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2$ (シクロプロピル)、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH(CH_2CH_2CH_3)$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CH$ (シクロプロピル)、 $-C(O)$ (ピロリジニル)、またはピロリジニル、ピラゾリル、フェニル、ピリジニル、およびピリミジニルより選択される環状基であり、各々、0、1、または2個の $R_y$ で置換され；各 $R_y$ が、独立して、 $F$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(CH_3)$ 、シクロプロピル、またはモルホリニルであり； $R_{2b}$ が $R_2$ または $R_{2a}$ であり； $R_{2c}$ が $R_2$ または $R_{2a}$ である；ただし、 $R_{2b}$ および $R_{2c}$ の一方は $R_2$ であり、 $R_{2b}$ および $R_{2c}$ の他方は $R_{2a}$ であり； $R_3$ が $H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CF_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2CH(OH)CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-CH(CH_2CH_2OH)_2$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-(CH_2CH_2O)_2 - 3OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2NH(CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_2C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ 、 $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2C(O)NH(CH_2CH(CH_3)OH)$ 、 $-CH_2C(O)NH(CH_2C(CH_3)_2OH)$ 、 $-CH(CH_3)C(O)NH_2$ 、 $-C(CH_3)_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-C(O)CH(CH_3)NH(CH_3)$ 、 $-C(O)C(CH_3)_2NH(CH_3)$ 、 $-C(O)CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-C(O)CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(O)C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-CH$

10

20

30

40

50



2 (メチルトリアゾリル)、-CH<sub>2</sub> (トリフルオロメチルフェニル)、-CH<sub>2</sub> (ジフルオロメチル、フルオロフェニル)、-CH<sub>2</sub> (フルオロ、クロロフェニル)、-CH<sub>2</sub> (ジフルオロシクロプロピル)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (ピロリジン - ジオニル)、-CH<sub>2</sub> (オキセタニル)、-CH<sub>2</sub> (テトラヒドロピラニル)、-CH<sub>2</sub>C(O) (ヒドロキシピロリジニル)、-CH<sub>2</sub>C(O) (ピラゾリジノニル)、-CH<sub>2</sub>C(O) (ピロリジニル)、-CH<sub>2</sub> (ジメチルピラゾリル)、-CH<sub>2</sub> (メチルピラゾリル)、-CH<sub>2</sub> (ピラゾリル)、-CH<sub>2</sub> (シクロプロピル)、-CH<sub>2</sub> (テトラヒドロフラニル)、-CH<sub>2</sub> (i - プロピルピラゾリル)、-CH<sub>2</sub> (n - プロピルピラゾリル)、-CH(CH<sub>3</sub>) (メチルピラゾリル)、-C(O) (アミノシクロプロピル)、-C(O) (ヒドロキシピロリジニル)、-C(O) (メチル、ヒドロキシピロリジニル)、-C(O)CH<sub>2</sub> (ピロリジノニル)、-C(O)CH<sub>2</sub> (ピロリジニル)、-C(O)O (メチルピロリジニル)、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (ピロリジニル)、-CH<sub>2</sub> (ヒドロキシテトラヒドロピラニル)、またはシクロペンチル、シクロヘキシル、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジノニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラノニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、およびジオキソテトラヒドロチオフェニルより選択される環状基であり、各々、0、1、または2個のR<sub>3a</sub>で置換され；各R<sub>3a</sub>が、独立して、F、-OH、-CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、または-C(O)NH<sub>2</sub>であり；R<sub>5</sub>がFであり；mが0であり；およびnが0または1である、化合物またはその塩を提供する。

#### 【0034】

1の実施態様は、式(I)の化合物またはその塩であって、5 - (3 - イソプロピル - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン(1)；5 - (3 - イソプロピル - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1,3 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - オン(2)；5 - (3 - イソプロピル - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1,3,6 - トリメチルピリジン - 2 (1H) - オン(3)；5 - (3 - イソプロピル - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1,6 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - オン(6)；5 - (3 - イソプロピル - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1,4 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - オン(8)；3 - アミノ - 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン(9)；3 - フルオロ - 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン(13)；5 - (3 - イソプロピル - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1,3,4 - トリメチルピリジン - 2 (1H) - オン(14)；1 - エチル - 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 3 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン(15)；1 - イソプロピル - 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン(16)；3 - アミノ - 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1,4 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - オン(19)；5 - (3 - イソプロピル - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン(20)；3 - クロロ - 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン(22)；5 - (3 - イソプロピル - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1,6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル(23)；5 - (3 - イソプロピル - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1,4 - ジメチル - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル(24)；3 - エチル - 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1,6 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - オン(25)；1 - エチル - 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 3,4 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - オン(26)；5 - (3

10

20

30

40

50

- イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 -  
 メトキシ - 1,6 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 28 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル  
 - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - メトキシ - 1,  
 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 29 ) ; 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 5  
 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル )  
 - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 30 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル  
 - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1,4 - ジメチルピ  
 リジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 31 ) ; 3 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 3 - イソプロピル  
 - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H )  
 - オン ( 32 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル )  
 - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1,6 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 33 )  
 ; 1 - ( シクロプロピルメチル ) - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル )  
 - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 34 )  
 ; 1,3 - ジエチル - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - イ  
 ンドール - 2 - イル ) - 6 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 35 ) ; 1 - イソブチ  
 ル - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 -  
 イル ) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 36 ) ; メチル 5 - ( 3 - イソプロ  
 ピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - 2  
 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレート ( 37 ) ; 1 - ( 3 - ヒドロ  
 キシプロピル ) - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - イン  
 ドール - 2 - イル ) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 38 ) ; 5 - ( 3 - イソ  
 プロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - ( 2 -  
 メトキシエチル ) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 39 ) ; 1 - ( 2,2 - ジフ  
 ルオロエチル ) - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - イン  
 ドール - 2 - イル ) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 40 ) ; 5 - ( 3 - イソ  
 プロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル  
 - 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 41 ) ; 5 - ( 3 - イソプ  
 ロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - メチル -  
 1 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 42 ) ; 1 - ( 2  
 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4  
 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 4  
 3 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2  
 - イル ) - 3 - メチル - 1 - フェニルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 44 ) ; 5 - ( 3 -  
 イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - メ  
 チル - 1 - ( 2,2,2 - トリフルオロエチル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 45 ) ; 1  
 - ベンジル - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドー  
 ル - 2 - イル ) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 46 ) ; 5 - ( 3 - イソプロ  
 ピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - 2  
 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル ( 47 ) ; 1 - ( 2 - ヒドロキ  
 シ - 2 - メチルプロピル ) - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) -  
 1 H - インドール - 2 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 48 ) ; 2 - ( 5 - ( 3 -  
 イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 2 - オ  
 キソピリジン - 1 ( 2 H ) - イル ) アセトアミド ( 49 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5  
 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - [ 3,3' -  
 ビピリジン ] - 2 ( 1 H ) - オン ( 50 ) ;

【 0035 】

5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル  
 ) - 1 - メチル - 3 - ( プロパ - 1 - エン - 2 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 5  
 1 ) ; ( E ) - 3 - ( 2 - シクロプロピルビニル ) - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピ  
 ペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H

10

20

30

40

50

) - オン ( 5 2 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - イン  
 ドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - 3 - フェニルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 5 3 )  
 ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イ  
 ル ) - 1 - メチル - 3 - ( ピリミジン - 5 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 5 4 )  
 ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イ  
 ル ) - 1 - メチル - 3 - ( p - トリル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 5 5 ) ; 3 - ( 5  
 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル )  
 - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) ベンゾニトリル ( 5 6  
 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 -  
 イル ) - 2 ' - メトキシ - 1 - メチル - [ 3, 3 ' - ビピリジン ] - 2 ( 1 H ) - オン ( 5 7 10  
 ) ; 3 - ( 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール  
 - 2 - イル ) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) ベンズア  
 ミド ( 5 8 ) ; 3 - ( 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H -  
 インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル  
 ) - N - メチルベンズアミド ( 5 9 ) ; N - ( 3 - ( 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピ  
 ペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2  
 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) フェニル ) アセトアミド ( 6 0 ) ; 3 - ( 3, 3 - ジメチ  
 ルブチル ) - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール  
 - 2 - イル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 6 1 ) ; 3 - ( 2 - シクロプロ  
 ピルエチル ) - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - イン 20  
 ドール - 2 - イル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 6 2 ) ; 5 - ( 3 - イソ  
 プロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - N, N, 1 -  
 トリメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシアミド ( 6 3 ) ; 5  
 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル )  
 - 1 - メチル - 2 - オキソ - N - プロピル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシア  
 ミド ( 6 4 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インド  
 ール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチル - [ 3, 3 ' - ビピリジン ] - 2 ( 1 H ) - オン ( 6 5  
 ) ; 3 - イソプロピル - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H  
 - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 6 6 ) ; 3 - エチ  
 ル - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - 30  
 イル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 6 7 ) ; 1, 3 - ジエチル - 5 - ( 3 -  
 イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) ピリジン  
 - 2 ( 1 H ) - オン ( 6 8 ) ; - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) -  
 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - 3 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) ピリ  
 ジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 6 9 ) ; 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 5 - ( 3 - イソプロピル  
 - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチルピリジン  
 - 2 ( 1 H ) - オン ( 7 0 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 1, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6  
 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピ  
 ペリジン - 1 - イル ) - N, N - ジメチルアセトアミド ( 7 1 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル  
 - 5 - ( 1 - ( ( 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル ) メチル ) ピペ 40  
 リジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1  
 H ) - オン ( 7 2 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル ) ピペリジ  
 ン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3, 4 - トリメ  
 チルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 7 3 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メ  
 チルブチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル  
 ) - 1, 3, 6 - トリメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 7 4 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - イソ  
 ブチルピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1,  
 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 7 5 ) ; 3 - ( 4 - ( 2 - ( 1, 5 - ジメチル  
 - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - イン  
 ドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) プロパンニトリル ( 7 6 ) ; 5 - ( 3 - イソ 50

ロピル - 5 - ( 1 - ( 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 77 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 78 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 4, 4, 4 - トリフルオロブチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 79 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 5 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 80 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 81 ) ; 3 - ( 4 - ( 2 - ( 1, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロパンアミド ( 82 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ( 2, 2 - ジフルオロシクロプロピル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 83 ) ; 1 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - ( 1, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エチル) ピロリジン - 2, 5 - ジオン ( 84 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 3 - ヒドロキシプロピル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 85 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - イソペンチルピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 86 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - シクロヘキシルピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 87 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ブチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 88 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - イソブチルピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 3 - フェニルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 89 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - イソペンチルピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 3 - フェニルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 90 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 5 - ( 1 - イソペンチルピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 91 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( オキセタン - 3 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 92 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 93 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( オキセタン - 3 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 94 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 95 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - クロロ - 1, 4 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) アセトニトリル ( 96 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 5 - ( 1 - シクロペンチルピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 97 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - メトキシエトキシ) エトキシ) エチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 98 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 3 - メトキシプロピル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール

10

20

30

40

50

- 2 - イル) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 9 9 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - 3 - ( ピリミジン - 5 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 0 0 ) ;

【 0 0 3 6 】

3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) エチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 0 1 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 3, 3, 3 - トリフルオロプロピル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 0 2 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - 3 - ( ピリミジン - 5 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 0 3 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 4, 4, 4 - トリフルオロブチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - 3 - ( ピリミジン - 5 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 0 4 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 4, 4, 4 - トリフルオロブチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 0 5 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 5 - ( 1 - イソブチルピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 0 6 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 0 7 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - 3 - ( ピリミジン - 5 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 0 8 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - イソブチルピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 0 9 ) ; 1 - イソブチル - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 4, 4, 4 - トリフルオロブチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 1 0 ) ; 1 - ベンジル - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 4, 4, 4 - トリフルオロブチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 1 1 ) ; 1 - イソブチル - 5 - ( 5 - ( 1 - イソブチルピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 1 2 ) ; 1 - ベンジル - 5 - ( 5 - ( 1 - イソブチルピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 1 3 ) ; 2 - ( 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N, N - ジメチルアセトアミド ( 1 1 4 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 1, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N - メチルアセトアミド ( 1 1 7 ) ; ( S ) - 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ( 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 1 9 ) ; ( R ) - 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ( 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 2 0 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 2 - オキソ - 2 - ( 3 - オキソピラゾリジン - 1 - イル ) エチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 2 1 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 2 - オキソ - 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 2 2 ) ; ( R ) - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 2 - オキソピ

10

20

30

40

50

ロリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 -  
 ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 2 3 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 1, 5 - ジメチル -  
 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル)  
 アセトアミド ( 1 2 4 ) ; ( R ) - 2 - ( 4 - ( 2 - ( 1, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1  
 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル)  
 ピペリジン - 1 - イル) - N - ( 2 - ヒドロキシプロピル) アセトアミド ( 1 2 5 ) ; ( S ) - 2 - ( 4 - ( 2 - ( 1, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3  
 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) -  
 N - ( 2 - ヒドロキシプロピル) アセトアミド ( 1 2 6 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5  
 - ( 1 - ( 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1  
 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 2 7 ) ;  
 2 - ( 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 5 - メトキシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 -  
 ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル)  
 - N, N - ジメチルアセトアミド ( 1 2 8 ) ; 2 - ( 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 5 -  
 メトキシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 1 H - イン  
 ドール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド ( 1 2 9 ) ; 2 -  
 ( 4 - ( 2 - ( 1 - エチル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イ  
 ル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - N -  
 メチルアセトアミド ( 1 3 2 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 1 - エチル - 5 - メチル - 6 - オキ  
 ソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 -  
 イル) ピペリジン - 1 - イル) - N, N - ジメチルアセトアミド ( 1 3 3 ) ; 2 - ( 4 - ( 3 -  
 イソプロピル - 2 - ( 1, 4, 5 - トリメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン  
 - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - N, N - ジメチル  
 アセトアミド ( 1 3 4 ) ; 2 - ( 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 1, 4, 5 - トリメチル  
 - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) ピ  
 ペリジン - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド ( 1 3 5 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 1 - エ  
 チル - 4, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3 - イソ  
 プロピル - 1 H - インドール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - N, N - ジメチルアセ  
 トアミド ( 1 3 6 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 1 - エチル - 4, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1  
 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル)  
 ピペリジン - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド ( 1 3 7 ) ; 2 - ( 4 - ( 3 - イソプ  
 ロピル - 2 - ( 1, 2, 5 - トリメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル  
 ) - 1 H - インドール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - N, N - ジメチルアセトアミ  
 ド ( 1 3 8 ) ; 2 - ( 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 1, 2, 5 - トリメチル - 6 - オキ  
 ソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) ピペリジン -  
 1 - イル) - N - メチルアセトアミド ( 1 3 9 ) ; 2 - ( 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 -  
 ( 5 - メトキシ - 1, 4 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル)  
 - 1 H - インドール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド ( 1  
 4 0 ) ; 2 - ( 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 5 - メトキシ - 1, 4 - ジメチル - 6 - オ  
 キソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) ピペリジン  
 - 1 - イル) - N, N - ジメチルアセトアミド ( 1 4 1 ) ; 2 - ( 4 - ( 3 - イソプロピル  
 - 2 - ( 5 - メトキシ - 1, 2 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 -  
 イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - N - メチルアセトアミ  
 ド ( 1 4 2 ) ; 2 - ( 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 5 - メトキシ - 1, 2 - ジメチル -  
 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) ピペ  
 リジン - 1 - イル) - N, N - ジメチルアセトアミド ( 1 4 3 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 5 -  
 シアノ - 1, 2 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3 - イ  
 ソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - N - メチルアセト  
 アミド ( 1 4 4 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - シアノ - 1, 2 - ジメチル - 6 - オキソ - 1,

10

20

30

40

50

50

[illegible]

ミド ( 1 6 4 ) ; 2 - ( 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 5 - メチル - 6 - オキソ - 1 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロエチル ) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N, N - ジメチルアセトアミド ( 1 6 5 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 1 - ( 2, 2 - ジフルオロエチル ) - 5 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N, N - ジメチルアセトアミド ( 1 6 6 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 5 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N, N - ジメチルアセトアミド ( 1 6 7 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 5 - エチル - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N, N - ジメチルアセトアミド ( 1 6 8 ) ; 2 - ( 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - [ 3, 3 ' - ピピリジン ] - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N, N - ジメチルアセトアミド ( 1 6 9 ) ; 2 - ( 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 1 - メチル - 6 - オキソ - 5 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N, N - ジメチルアセトアミド ( 1 7 0 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 7 1 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 2 - ( メチルアミノ ) エチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 7 2 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - プロピルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - 3 - ( ピペリジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 7 3 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - クロロ - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 7 4 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 7 5 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 2 - ( メチルアミノ ) エチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 7 6 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 7 7 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 7 8 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 7 9 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 8 0 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 8 1 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 8 2 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 9 5 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 9 6 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 9 7 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( ( 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル



) - 1,3 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - オン (198) ; 5 - (5 - (1 - (4,4 - ジフルオロシクロヘキシル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1,3 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - オン (199) ; 5 - (5 - (1 - ((4H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1,3 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - オン (200) ;

【0038】

5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン (201) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン (202) ; 1 - エチル - 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 3 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン (204) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1,3,4 - トリメチルピリジン - 2 (1H) - オン (206) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1,3,4 - トリメチルピリジン - 2 (1H) - オン (207) ; 1 - エチル - 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 3,4 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - オン (208) ; 1 - エチル - 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 3,4 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - オン (209) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1,3,6 - トリメチルピリジン - 2 (1H) - オン (210) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1,3,6 - トリメチルピリジン - 2 (1H) - オン (211) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1,3,4 - トリメチルピリジン - 2 (1H) - オン (212) ; 1 - エチル - 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 3,4 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - オン (213) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1,3,6 - トリメチルピリジン - 2 (1H) - オン (214) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1,4 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - オン (215) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1,4 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - オン (216) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1,6 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - オン (217) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1,6 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - オン (218) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1,6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル (219) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1,6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル (220) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1,4 - ジメチル - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル (221) ;

10

20

30

40

50

5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル ( 2 2 2 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( シクロプロピルメチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 2 3 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - プロピルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 2 4 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 2 5 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 2 6 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( ( 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 2 7 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( ( 1 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 2 8 ) ; N - ( 4 - ( 4 - ( 2 - ( 1, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) シクロヘキシル ) アセトアミド ( 2 2 9 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 3 0 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 3 1 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ( 1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 3 2 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 4 - イソプロピルシクロヘキシル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 3 3 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 4 - イソプロピルシクロヘキシル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 3 4 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - [ 3, 3 ' - ビピリジン ] - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 3 5 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - [ 3, 3 ' - ビピリジン ] - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 3 6 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチル - [ 3, 3 ' - ビピリジン ] - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 3 7 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 3 8 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 4 1 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 4 0 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - アセチルピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - クロロ - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 4 1 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - プロピルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 4 2 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 5 - ( 1 - ( 1, 5 - ジヒドロキシペンタン - 3 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 4 3 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - イソプロピルピペリジン - 4 -

イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (2 4 4) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - プロピルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - [3, 3' - ビピリジン] - 2 (1 H) - オン (2 4 5) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (2 4 6) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - [3, 3' - ビピリジン] - 2 (1 H) - オン (2 4 7) ; 3 - クロロ - 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 (1 H) - オン (2 4 8) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - プロピルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (2 4 9) ; 3 - クロロ - 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 (1 H) - オン (2 5 0) ;

【0039】

5 - (5 - (1 - ブチルピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - クロロ - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 (1 H) - オン (2 5 1) ; 3 - クロロ - 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 (1 H) - オン (2 5 2) ; 3 - クロロ - 5 - (5 - (1 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 (1 H) - オン (2 5 3) ; 3 - クロロ - 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 (1 H) - オン (2 5 4 - 2 5 5) ; 5 - (5 - (1 - イソブチルピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (2 5 6) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (2 5 7) ; 5 - (4 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 5 - (1 - プロピルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (2 5 8) ; 5 - (4 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 5 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (2 5 9) ; 1 - エチル - 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - プロピルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (2 6 0) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - (2 - メトキシエチル) - 3 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (2 6 1) ; 1 - イソブチル - 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (2 6 2) ; 1 - ベンジル - 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (2 6 3) ; 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (2 6 4) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (2 6 5) ; 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - メチルピペリ

10

20

30

40

50

ジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) -  
 オン ( 2 6 6 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) シクロ  
 ヘキシル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル)  
 - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 6 7 - 2 6 8 ) ; 5 - ( 3 - イソプロ  
 ピル - 5 - ( 1 - ( 1 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチル) ピペリジ  
 ン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H )  
 - オン ( 2 6 9 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) シク  
 ロヘキシル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル  
 ) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 7 0 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ( 10  
 ジメチルアミノ) アセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インド  
 ール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 7 1 ) ; 5 - ( 5 -  
 ( 1 - ( 1 - アミノシクロプロパンカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロ  
 ピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2  
 7 2 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ジメチルグリシル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロ  
 ピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ  
 ピリジン - 3 - カルボニトリル ( 2 7 3 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ジメチルグリシル) ピペ  
 リジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 4 - ジメチ  
 ル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル ( 2 7 4 ) ; 5 - ( 5 -  
 ( 1 - ( ジメチルグリシル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インド  
 ール - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1, 6 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 7 5 20  
 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ジメチルグリシル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル  
 - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H )  
 - オン ( 2 7 6 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ジメチルグリシル) ピペリジン - 4 - イル) - 3  
 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - ( メトキシメチル) - 1 - メチル  
 ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 7 7 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 5 - ( 1 - ( ジメチルグリ  
 シル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1,  
 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 7 8 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ジメチルグリ  
 シル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1,  
 3, 6 - トリメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 7 9 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ジメチル  
 グリシル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) 30  
 - 1, 3, 4 - トリメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 8 0 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ジ  
 メチルグリシル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 -  
 イル) - 1 - エチル - 3, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 8 1 ) ; 5 - ( 5  
 - ( 1 - ( ジメチルグリシル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - イ  
 ンドール - 2 - イル) - 1 - エチル - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 8 2 ) ;  
 1 - ベンジル - 5 - ( 5 - ( 1 - ( ジメチルグリシル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イ  
 ソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2  
 8 4 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ジメチルグリシル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプ  
 ロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - イソブチル - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1  
 H ) - オン ( 2 8 5 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ジメチルグリシル) ピペリジン - 4 - イル) 40  
 - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1 - メチルピリジ  
 ン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 8 6 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ジメチルグリシル) ピペリジン -  
 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - ( 2 - メトキシエ  
 チル) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 8 7 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ( 2 R,  
 4 S ) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イ  
 ソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オ  
 ン ( 2 8 8 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ( 2 S, 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジ  
 ン - 2 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール -  
 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 8 9 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 -  
 ( ( 2 S, 4 R ) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) 50

- 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 9 0 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ( 2 S, 3 S ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 9 1 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ( 2 R, 4 S ) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 9 2 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ( 2 S, 4 R ) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 9 3 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 9 6 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( メチル - L - アラニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 9 7 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 2 - メチル - 2 - ( メチルアミノ) プロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 9 8 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( メチル - D - アラニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 9 9 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 2 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) アセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 0 0 ) ;

【 0 0 4 0 】

5 - ( 5 - ( 1 - ( ジメチルグリシル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 0 1 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 0 2 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタノイル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 0 3 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 0 4 ) ; ( S ) - 5 - ( 5 - ( 1 - ( 3 - ヒドロキシブタノイル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 0 5 ) ; ( R ) - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 2 - ( ピロリジン - 2 - イル) アセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 0 6 ) ; ( S ) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル 4 - ( 2 - ( 5 - クロロ - 1, 4 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 3 0 7 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( ( 2 - ( ピロリジン - 1 - イル) エチル) スルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 0 8 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 0 9 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 1 0 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ( 3 R, 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 1 3 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ( 3 S, 4 S ) - 4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 1 4 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチ

10

20

30

40

50

ルプロピル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル  
 ) - 1, 3, 4 - トリメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 1 5 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1  
 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3, 6 - トリメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 1  
 6 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピペリジン - 4 - イル  
 ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1, 4 - ジメチル  
 ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 1 7 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチ  
 ルプロピル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル  
 ) - 3 - メトキシ - 1, 6 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 1 8 ) ; 5 - ( 5 -  
 ( 1 - ( ( 4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) ピペリジン  
 - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3, 4 - トリメチ  
 ルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 1 9 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ( 4 - ヒドロキシテトラ  
 ヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル  
 - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3, 6 - トリメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3  
 2 0 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピペリジン - 4 -  
 イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 6 - ジメチル - 2 - オキ  
 ソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル ( 3 2 1 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 -  
 ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H -  
 インドール - 2 - イル) - 1, 4 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3  
 - カルボニトリル ( 3 2 2 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル  
 ) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - ( 20  
 メトキシメチル) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 2 3 ) ; 5 - ( 5 - ( 1  
 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル -  
 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 2 4 )  
 ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルブチル) ピペリジン - 4 - イル)  
 - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1  
 H ) - オン ( 3 2 5 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピペ  
 リジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル -  
 3 - ( ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 2 6 ) ; 3 - クロロ - 5  
 - ( 4 - フルオロ - 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピペリジン - 4  
 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 4 - ジメチルピリジン  
 - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 2 7 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピ  
 ル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 -  
 イソブチル - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 2 8 ) ; 1 - ベンジル - 5 - ( 30  
 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソ  
 プロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3  
 2 9 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - プロピルピペリジン - 4 - イル) - 1 H -  
 インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 6 ' - モルホリノ - [ 3, 3 ' - ピピリジン ] - 2 ( 40  
 1 H ) - オン ( 3 3 0 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - プロピルピペリジン - 4  
 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 3 - ( 2 - メトキシピリミジン - 5 - イル)  
 - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 3 1 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1  
 - プロピルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 5 ' - ジメチ  
 ル - [ 3, 3 ' - ピピリジン ] - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 3 2 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル -  
 5 - ( 1 - プロピルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 4 - ジ  
 メチル - 3 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン  
 ( 3 3 3 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - プロピルピペリジン - 4 - イル) - 1  
 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 3 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 -  
 イル) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 3 4 ) ; N - ( 5 ' - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 50  
 1 - プロピルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 ' - メチル - 2  
 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロ - [ 3, 3 ' - ピピリジン ] - 6 - イル) アセトアミド ( 3 3

5) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - プロピルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - [ 3, 4' - ピピリジン ] - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 3 6 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - プロピルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - 3 - ( 2 - メチルピリミジン - 5 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 3 7 ) ; 3 - ( 2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル ) - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - プロピルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 3 8 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - プロピルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - 3 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 5 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 3 9 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - プロピルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 4 0 ) ; 6' - フルオロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - プロピルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - [ 3, 3' - ピピリジン ] - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 4 1 ) ; 6' - フルオロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - [ 3, 3' - ピピリジン ] - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 4 2 ) ; 6' - フルオロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 5' - ジメチル - [ 3, 3' - ピピリジン ] - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 4 3 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 2' - ジメチル - [ 3, 3' - ピピリジン ] - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 4 4 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - ( メトキシメチル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 4 5 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - ( メトキシメチル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 4 6 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - ( メトキシメチル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 4 7 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - プロピルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - ( メトキシメチル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 4 8 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 6' - ジメチル - [ 3, 3' - ピピリジン ] - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 4 9 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - 3 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 5 0 ) ; 2 - ( 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 5 - ( メトキシメチル ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N, N - ジメチルアセトアミド ( 3 5 1 ) ; 2 - ( 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 1 - メチル - 6 - オキソ - 5 - ピニル - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N, N - ジメチルアセトアミド ( 3 5 2 ) ; および 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 3 - ( メトキシメチル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 5 3 ) より選択される、化合物またはその塩を提供する。

#### 【 0 0 4 1 】

1 の実施態様は、式 ( I ) の化合物またはその塩であって、 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチルピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 4 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 3 - ジメチルピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 2 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 4, 6 - ジメチル - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロピラジン - 2 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N, N - ジメチルアセトアミド ( 1 1 5 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - メチルピペリジン -

4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 8 3 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 8 4 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 8 5 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 8 6 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 8 7 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 9 0 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ( ジメチルグリシル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 9 5 ) ; および 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 1 2 ) より選択される、化合物またはその塩を提供する。

【 0 0 4 2 】

1 の実施態様は、式 ( I ) の化合物またはその塩であって、 6 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2 - メチルピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ( 5 ) ; 6 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2, 5 - ジメチルピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ( 1 0 ) ; 6 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2, 4 - ジメチルピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ( 1 1 ) ; 6 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2, 4, 5 - トリメチルピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ( 1 7 ) ; 2 - エチル - 6 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4 - メチルピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ( 1 8 ) ; 2 - エチル - 6 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4, 5 - ジメチルピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ( 2 7 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 1, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N, N - ジメチルアセトアミド ( 1 1 6 ) ; 2 - ( 4 - ( 2 - ( 1, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N - メチルアセトアミド ( 1 1 8 ) ; 2 - ( 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 1, 4, 5 - トリメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N, N - ジメチルアセトアミド ( 1 3 0 ) ; 2 - ( 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 1, 4, 5 - トリメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N - メチルアセトアミド ( 1 3 1 ) ; 6 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2, 4 - ジメチルピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ( 1 8 8 ) ; 6 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2, 4 - ジメチルピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ( 1 8 9 ) ; 6 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2, 4 - ジメチルピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ( 1 9 1 ) ; 6 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2, 4 - ジメチルピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ( 1 9 2 ) ; 6 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2, 4 - ジメチルピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ( 1 9 3 ) ; 6 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イ

10

20

30

40

50



ル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2, 4 - ジメチルピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ( 1 9 4 ) ; 6 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2, 4, 5 - トリメチルピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ( 2 0 3 ) ; 6 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2, 4, 5 - トリメチルピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ( 2 0 5 ) ; 6 - ( 5 - ( 1 - ( ジメチルグリシル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2, 4, 5 - トリメチルピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ( 2 8 3 ) ; 6 - ( 5 - ( 1 - ( ジメチルグリシル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2, 4 - ジメチルピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ( 2 9 4 ) ; および 6 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2, 4 - ジメチルピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ( 3 1 1 ) より選択される、化合物またはその塩を提供する。

10

**【 0 0 4 3 】**

1 の実施態様は、式 ( I ) の化合物またはその塩であって、 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチルピリミジン - 2, 4 ( 1 H, 3 H ) - ジオン ( 2 1 ) である、化合物またはその塩を提供する。

**【 0 0 4 4 】**

本発明はその精神および本質から逸脱することなく別の特定の形態に具体化され得る。本発明は、本明細書中に記載される発明の態様および / または実施態様のすべての組み合わせを包含する。本発明のありとあらゆる実施態様が任意の他の実施態様と組み合わせられてさらなる実施態様を記載すると理解される。実施態様のそれぞれ個々の要素も任意の実施態様のありとあらゆる別の要素と組み合わせられ、さらなる実施態様を記載するものと理解される。

20

**【 0 0 4 5 】****定義**

本発明の特徴および利点は、以下の詳細な記載を読み進むにつれて、当業者によってさらに容易に理解され得る。理由を明確にするために、別の実施態様との関連でその前後に記載される本発明の特定の特征も組み合わせられて、単一の実施態様を形成してもよいと理解されるべきである。反対に、理由を簡潔にするために、単一の実施態様との関連で記載される本発明の種々の特徴はそのサブコンビネーションを形成するように組み合わせられてもよい。典型的な、または好ましい例としての本明細書に記載の実施態様は、例示であり、発明を限定するものではないものとする。

30

**【 0 0 4 6 】**

本明細書中で特記されない限り、単数形でなされる言及はまた、複数形を含んでもよい。例えば、「 a 」および「 a n 」は、 1 あるいは 1 または複数のいずれを言うものであってもよい。

本明細書にて使用されるような、「化合物」なる語は、少なくとも 1 つの化合物をいう。例えば、式 ( I ) の化合物は、式 ( I ) の化合物、および式 ( I ) の 2 またはそれ以上の化合物を包含する。

40

**【 0 0 4 7 】**

特記されない限り、原子価が充足されていないいずれのヘテロ原子も、原子価を充足するのに十分な水素原子を有するものとする。

本明細書に記載の定義は、出典明示により本明細書に組み込まれているいずれの特許、特許出願、および / または公開公報に記載の定義にも優先する。

**【 0 0 4 8 】**

本発明を記載するのに使用される種々の用語の定義を以下に列挙する。これらの定義は、個々に、あるいは大きな基の一部として、明細書を通して使用される用語に ( それらが特定の場合に限定される場合を除き ) 適用される。

明細書を通して、基およびその置換基は、安定した部分および化合物を得るのに当業者に

50

より選択されてもよい。

【 0 0 4 9 】

当該分野における慣習によれば、

【 化 1 8 】

〰—

は、本明細書の構造式中で、部分または置換基と、コアまたは骨格構造物との接続点である結合を示すのに使用される。

10

【 0 0 5 0 】

本明細書にて使用されるような「ハロ」および「ハロゲン」なる語は、F、Cl、BrおよびIをいう。

「シアノ」なる語は - CN基をいう。

「アミノ」なる語は - NH<sub>2</sub>基をいう。

「オキシ」なる語は = O基をいう。

【 0 0 5 1 】

本明細書にて使用される「アルキル」なる語は、例えば、1 ~ 12個の炭素原子、1 ~ 6個の炭素原子、および1 ~ 4個の炭素原子を含有する、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基をいう。アルキル基の例として、限定されないが、メチル (Me)、エチル (Et)、プロピル (例、n - プロピルおよびi - プロピル)、ブチル (例、n - ブチル、i - ブチル、sec - ブチル、およびt - ブチル)、およびペンチル (例、n - ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)、n - ヘキシル、2 - メチルペンチル、2 - エチルブチル、3 - メチルペンチル、および4 - メチルペンチルが挙げられる。記号「C」の後に数字が下付で表されている場合、その下付文字は、特定の基が含有しうる炭素原子の数をより具体的に規定する。例えば、「C<sub>1-6</sub>アルキル」は、1 ~ 6個の炭素原子を有する直鎖および分岐鎖アルキル基を意味する。

20

【 0 0 5 2 】

本明細書にて使用される「フルオロアルキル」なる語は、1または複数のフッ素原子で置換された、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を包含するものとする。例えば、「C<sub>1-4</sub>フルオロアルキル」は、1または複数のフッ素原子で置換された、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、およびC<sub>4</sub>アルキル基を包含するものとする。フルオロアルキル基の代表例として、限定されないが、- CF<sub>3</sub>および- CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>が挙げられる。

30

【 0 0 5 3 】

本明細書にて使用される「クロロアルキル」なる語は、1または複数の塩素原子で置換された、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を包含するものとする。例えば、「C<sub>1-4</sub>クロロアルキル」は、1または複数の塩素原子で置換された、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、およびC<sub>4</sub>アルキル基を包含するものとする。フルオロアルキル基の代表例として、限定されないが、- CCl<sub>3</sub>および- CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>が挙げられる。

【 0 0 5 4 】

「シアノアルキル」なる語は、1または複数のシアノ基で置換された、分岐鎖および直鎖の両方の飽和アルキル基を包含する。例えば、「シアノアルキル」は - CH<sub>2</sub>CN、- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN、およびC<sub>1-4</sub>シアノアルキルを包含する。

40

【 0 0 5 5 】

「アミノアルキル」なる語は、1または複数のアミノ基で置換された、分岐鎖および直鎖の両方の飽和アルキル基を包含する。例えば、「アミノアルキル」は - CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、およびC<sub>1-4</sub>アミノアルキルを包含する。

【 0 0 5 6 】

「ヒドロキシアルキル」なる語は、1または複数のヒドロキシ基で置換された、分岐鎖および直鎖の両方の飽和アルキル基を包含する。例えば、「ヒドロキシアルキル」は - C

50

H<sub>2</sub>O H、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O H、およびC<sub>1</sub>-4ヒドロキシアシルキルを包含する。

【0057】

「ヒドロキシ-フルオロアルキル」なる語は、1または複数のヒドロキシル基および1または複数のフッ素原子で置換された、分岐鎖および直鎖の両方の飽和アルキル基を包含する。例えば、「ヒドロキシ-フルオロアルキル」は-CHFCH<sub>2</sub>O H、-CH<sub>2</sub>CHF C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>O H、およびC<sub>1</sub>-4ヒドロキシ-フルオロアルキルを包含する。

【0058】

本明細書にて使用される「シクロアルキル」なる語は、飽和環炭素原子から1個の水素原子を除去することによって、非芳香族単環式または多環式炭化水素分子より誘導される基をいう。シクロアルキル基の代表例として、限定されないが、シクロプロピル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられる。記号「C」の後に数字が下付で表されている場合、その下付文字は、特定のシクロアルキル基が含有しうる炭素原子の数をより具体的に規定する。例えば、「C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル」は、3~6個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。

10

【0059】

本明細書にて使用される「アルコキシ」なる語は、酸素原子を介して親分子部分と結合するアルキル基、例えば、メトキシ基(-OCH<sub>3</sub>)をいう。例えば、「C<sub>1</sub>-3アルコキシ」は1ないし3個の炭素原子を有するアルコキシ基を意味する。

【0060】

「フルオロアルコキシ」および「-O(フルオロアルキル)」なる語は、酸素連結(-O-)を介して結合した上記のフルオロアルキル基を表す。例えば、「C<sub>1</sub>-4フルオロアルコキシ」はC<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、およびC<sub>4</sub>フルオロアルコキシ基を包含するものとする。

20

【0061】

本明細書にて使用される「アルコキシアルコキシ」なる語は、アルコキシ基を介して親分子部分と結合するアルコキシ基、例えば、メトキシメトキシ基(-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)をいう。例えば、「C<sub>1</sub>-4アルコキシアルコキシ」は、1ないし4個の炭素原子を有するアルコキシ基を意味する。

【0062】

本明細書にて使用される「ベンジル」なる語は、水素原子の1つがフェニル基で置き換えられている、メチル基をいう。そのフェニル環は置換されていなくても、原子価が許す限り、1または複数置換基を含有してもよい。

30

【0063】

「医薬的に許容される」なる語は、本明細書にて、正当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応あるいは他の問題または合併症がなく、ヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに適し、合理的な利益/危険の割合に見合う、それらの化合物、材料、組成物および/または剤形をいうのに使用される。

【0064】

式(I)の化合物は非晶質固体または結晶固体として提供され得る。凍結乾燥操作を用いて、式(I)の化合物は非晶質固体として提供され得る。

【0065】

式(I)の化合物の溶媒和物(例、水和物)も本発明の範囲内にあるとさらに認識すべきである。「溶媒和物」なる語は、式(I)の化合物と、有機であろうと、無機であろうと1または複数の溶媒分子との物理的結合を意味する。この物理的結合は水素結合を包含する。場合によっては、例えば、1または複数の溶媒分子が結晶固体の結晶格子の中に組み込まれている場合、その溶媒和物は単離能を有するであろう。「溶媒和物」は溶液相と分離可能な溶媒和物との両方からなる。典型的な溶媒和物として、水和物、エタノール和物、メタノール和物、イソプロパノール和物、アセトニトリル溶媒和物、および酢酸エチル溶媒和物が挙げられる。溶媒和の方法は当該分野にて公知である。

40

【0066】

種々の形態のプロドラッグが当該分野にて周知であり、以下の文献：

50

a) The Practice of Medicinal Chemistry、Camille G. Wermuthら、Ch 31 (Academic Press, 1996) ;  
b) Design of Prodrugs、H. Bundgaard編 (Elsevier, 1985) ;  
c) A Textbook of Drug Design and Development、P. Krogsgaard-Larsen および H. Bundgaard編、Ch. 5, pp. 113-191 (Harwood Academic Publishers, 1991) ;  
および  
d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism、Bennard Testa および Joachim M. Mayer (Wiley-VCH, 2003)  
に記載される。

【0067】

さらに、式 (I) の化合物を調製した後に、該化合物を単離かつ精製し、式 (I) の化合物を99重量%以上の量で含有する(「実質的に純粋な」)組成物を得ることができ、次にそれは本明細書に記載されるように用いられるか、または処方される。そのような「実質的に純粋な」式 (I) の化合物もまた、本明細書にて本発明の一部として考えられる。

【0068】

「安定な化合物」および「安定な構造」とは、反応混合物から有用な純度にまで単離し、効果的な治療薬に処方しても残存するほどに十分に強固である化合物を示すものとする。本発明は安定した化合物を具現化するものとする。

【0069】

「治療的に効果的な量」は、本発明の化合物の単独での量、または特許請求の範囲に記載の化合物を組み合わせた量、あるいは本発明の化合物をTLR7/8/9の阻害剤として作用するのに効果的な、あるいはSLE、IBD、多発性硬化症(MS)、シェーグレン症候群、および関節リウマチなどの自己免疫および/または炎症性病態を治療または予防するのに効果的な他の活性成分と併用した量を包含するものとする。

【0070】

本明細書で使用される「治療する」または「治療」は、哺乳動物、特にヒトにおける病態の治療に及び、(a)哺乳動物における病態の発症を防止すること、特にかかる哺乳動物がその病態に罹りやすいが、今のところそうであると診断されていない場合に、その発症を防止すること；(b)その病態を阻害すること、すなわちその進行を阻むこと；および/または(c)その病態を緩和すること、すなわちその病態の退行を生じさせることを包含する。

【0071】

本発明の化合物はその化合物に存在する原子のすべての同位体を包含するものとする。同位体は原子番号が同じであるが、質量数の異なるそれらの原子を包含する。一般的な例として、限定されないが、水素の同位体は重水素(D)および三重水素(T)を含む。炭素の同位体は<sup>13</sup>Cおよび<sup>14</sup>Cを包含する。本発明の同位体標識された化合物は、通常、当業者に公知の一般的技法により、あるいは別の方法で使用される非標識の試薬の代わりに適切に同位体標識された試薬を用いて、本明細書に記載の方法に類似する方法により製造され得る。例えば、メチル(-CH<sub>3</sub>)はまた、-CD<sub>3</sub>などの重水素化メチル基も包含する。

【0072】

有用性

感染、疾患または死亡を惹起し得る、微生物、ウイルスおよび寄生体から人体を防御するのにヒト免疫系が進化した。複雑な調節機構は、免疫系の種々の細胞成分が、個体に対して恒久的または有意な損傷を引き起こすものではないが、異種物質または生物を標的とすることを確かなものとする。自己免疫病態におけるその起因事象は今のところよく分かっていないが、免疫系がその炎症応答を管理し、その罹患した個体の器官を標的とする。様々な自己免疫疾患が、典型的には、関節リウマチの場合には関節、橋本甲状腺炎の場合には甲状腺、多発性硬化症の場合には中枢神経系、I型糖尿病の場合には膵臓、および炎症性腸疾患の場合には腸などの、罹患した優勢または最初の標的器官または組織によって特

10

20

30

40

50

徴付けられる。

【 0 0 7 3 】

本発明の化合物は、トル様受容体 7、8 または 9 ( T L R 7、T L R 8、T L R 9 ) あるいはその組み合わせを介するシグナル伝達を阻害する。従って、式 ( I ) の化合物は、1 または複数の T L R 7、T L R 8 または T L R 9 を介するシグナル伝達の阻害と関連付けられる症状を治療するのに有用性がある。かかる症状は、サイトカイン濃度が細胞内シグナル伝達の結果として調節される、T L R 7、T L R 8 または T L R 9 受容体関連の疾患を包含する。

【 0 0 7 4 】

本明細書で使用される「治療する」または「治療」は、哺乳動物、特にヒトにおける病態の治療を網羅し、( a ) 哺乳動物における病態の発症を防止するか、または遅らせること、特にかかる哺乳動物がその病態に罹りやすいが、今のところそうであると診断されていない場合に、その発症を防止または遅延させること；( b ) その病態を阻害すること、すなわちその進行を阻むこと；および/または( c ) その徴候または病態の完全または部分的な軽減を達成すること、および/または該疾患または障害および/またはその徴候を緩和、軽減、または治癒することを包含する。

【 0 0 7 5 】

T L R 7、T L R 8、または T L R 9 の選択的阻害剤としてのその活性に鑑みて、式 ( I ) の化合物は、T L R 7、T L R 8、または T L R 9 ファミリー受容体関連疾患を、限定されないが、クローン病、潰瘍性結腸炎、喘息、対宿主移植片疾患、同種移植片拒絶反応、慢性閉塞性肺疾患などの炎症疾患；グレープス病、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、乾癬などの自己免疫疾患；C A P S、T R A P S、F M F、成人発症スチル病、全身性発症若年性特発性関節炎、痛風、痛風性関節炎を含む自己炎症性疾患；2 型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞を含む代謝性疾患；骨吸収疾患、骨関節炎、骨粗しょう症、多発性骨髄腫関連の骨障害などの破壊性骨障害；急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病などの増殖性疾患；充実性腫瘍、眼内血管新生症、および小児血管腫を含む血管形成障害などの血管形成障害；敗血症、敗血症性ショック、および細菌性赤痢などの感染症；アルツハイマー病、パーキンソン病、脳虚血などの神経変性疾患、外傷性損傷により引き起こされる神経変性疾患；転移性黒色腫、カポジ肉腫、多発性骨髄腫などの腫瘍性およびウイルス性疾患、ならびに H I V 感染、C M V 網膜炎および A I D S の各々を治療するのに有用である。

【 0 0 7 6 】

より具体的には、本発明の化合物で治療され得る具体的な症状または疾患は、限定されないが、脾臓炎（急性または慢性）、喘息、アレルギー、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、糸球体腎炎、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、強皮症、慢性甲状腺炎、グレープス病、自己免疫性胃炎、糖尿病、自己免疫溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、アトピー性皮膚炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、多発性硬化症、炎症性腸疾患、潰瘍性結腸炎、クローン病、乾癬、対宿主移植片疾患、エンドトキシンによって誘発される炎症反応、結核、アテローム性動脈硬化症、筋肉変性、悪液質、乾癬性関節炎、ライター症候群、痛風、外傷性関節炎、風疹関節炎、急性滑膜炎、脾臓 - 細胞疾患；大量の好中球浸潤により特徴付けられる疾患；リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎および他の関節炎症状、脳性マラリア、慢性肺炎症性疾患、珪肺症、肺サルコイドーシス、骨吸収疾患、同種移植片拒絶反応、感染による発熱および筋肉痛、感染に続発する悪液質、ケロイド形成、癬痕組織形成、潰瘍性結腸炎、胸やけ ( pyresis )、インフルエンザ、骨粗しょう症、骨関節炎、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、転移性黒色腫、カポジ肉腫、多発性骨髄腫、敗血症、敗血症性ショック、および細菌性赤痢；アルツハイマー病、パーキンソン病、脳虚血、または外傷性損傷により惹起される神経変性疾患；充実性腫瘍、眼内血管新生、および小児血管腫を含む血管形成障害；急性肝炎感染 ( A 型肝炎、B 型肝炎および C 型肝炎を含む )、H I V 感染および C M V 網膜炎、A I D S、A R C または悪性腫瘍、およびヘルペスを含むウイルス疾患；発作、心筋虚血、卒中および心臓発作での虚血

10

20

30

40

50

、臓器低酸素症、血管過形成、心臓および腎臓の再灌流損傷、血栓症、心臓肥大、トロンビン誘発性血小板凝集、内毒素血症および／または毒素ショック症候群、プロスタグランジン・エンドペルオキシド・シンターゼ - 2 に付随する症状、および尋常性天疱瘡を包含する。好ましい治療方法は、その症状がクローン病、潰瘍性結腸炎、同種移植片拒絶反応、関節リウマチ、乾癬、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、および尋常性天疱瘡より選択されるところの、方法である。あるいはまた、好ましい治療方法は、その症状が、卒中に起因する脳虚血性再灌流損傷、および心筋梗塞に起因する心虚血性再灌流損傷を含む、虚血性再灌流損傷より選択されるところの、方法である。もう一つ別の好ましい治療方法は、その症状が多発性骨髄腫であるところの、方法である。

【 0 0 7 7 】

1 の実施態様において、式 ( I ) の化合物は、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症 ( WM )、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 ( DLBCL )、慢性リンパ性白血病 ( CLL )、皮膚びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、および原発性 CNS リンパ腫を含む、がんを治療するのに有用である。

【 0 0 7 8 】

加えて、本発明の TLR 7、TLR 8 または TLR 9 阻害剤は、プロスタグランジン・エンドペルオキシド・シンターゼ - 2 ( PGHS - 2 ) ( シクロオキシゲナーゼ - 2 ( COX - 2 ) とも称される )、IL - 1、IL - 6、IL - 18、ケモカインなどの誘導性プロ炎症性タンパク質の発現を阻害する。従って、TLR 7 / 8 / 9 関連のさらなる症状は、浮腫、無痛覚症、発熱と疼痛、例えば、神経筋痛、頭痛、がんによって引き起こされる疼痛、歯痛および関節痛を包含する。本発明の化合物はまた、ウマ感染性貧血ウイルスを含むが、限定されない、レンチウイルス感染症；またはネコ免疫不全ウイルス、ウシ免疫不全ウイルス、およびイヌ免疫不全ウイルスを含む、レトロウイルス感染症などの動物ウイルス感染を治療するのに使用されてもよい。

【 0 0 7 9 】

かくして、本発明は、かかる症状の治療方法であって、その必要とする対象に、治療的に効果的な量の少なくとも 1 つの式 ( I ) の化合物またはその塩を投与することを含む、方法を提供する。「治療的に効果的な量」は、単独で、組み合わせて投与した場合に、自己免疫疾患または慢性炎症性疾患を阻害するのに効果的である本発明の化合物の量を包含するものとする。

【 0 0 8 0 】

TLR 7、TLR 8 または TLR 9 関連症状を治療する方法は、式 ( I ) の化合物を単独で、または相互に、および／またはかかる症状を治療するのに有用な他の適切な治療薬と組み合わせて投与することを含んでもよい。従って、「治療的に効果的な量」はまた、TLR 7、TLR 8、または TLR 9 を阻害するのに、および／または TLR 7、TLR 8、または TLR 9 と関連する症状を治療するのに効果的である、請求の範囲に記載の化合物を併用した量を含むものとする。

【 0 0 8 1 】

かかる他の治療薬として、例えば、コルチコステロイド、ロリブラム、カルホスチン、サイトカイン抑制性抗炎症薬 ( CSAID )、インターロイキン - 10、グルココルチコイド、サリチレート、一酸化窒素、および他の免疫抑制剤；デオキシスベルグアリン ( DSG ) などの核転座阻害剤；イブuproフェン、セレコキシブおよびロフェコキシブなどの非ステロイド抗炎症薬；プレドニゾンまたはデキサメタゾンなどのステロイド；アバカビルなどの抗ウイルス薬；メトトレキサート、レフルノミド、FK506 ( タクロリムス、PROGRAF ( 登録商標 ) ) などの抗増殖薬；ヒドロキシクロロキンなどの抗マラリア薬；アザチプリンおよびシクロホスファミドなどの細胞毒性薬；テニダップ、抗 TNF 抗体または可溶性 TNF 受容体などの TNF - 阻害剤、およびラパマイシン ( シロリムスまたは RAPAMUNE ( 登録商標 ) ) またはそれらの誘導体が挙げられる。

【 0 0 8 2 】

上記した他の治療薬を、本発明の化合物と組み合わせて利用する場合、それは、例えば、t

10

20

30

40

50

he Physicians' Desk Reference (PDR) に示されるそれらの量で使用されるか、さもなければその分野の当業者が決定した量で使用される。本発明の方法にて、そのような他の治療薬は、本発明の化合物を投与する前に、それと同時に、またはその後に投与されてもよい。本発明はまた、上記されるような IL-1 ファミリー受容体介在性疾患を含む、TLR7/8/9 受容体関連症状の治療能を有する医薬組成物を提供する。

【0083】

本発明の組成物は上記されるような他の治療薬を含有してもよく、例えば、製剤処方分野にて周知の技法などの方法に従って、従来の固体または液体ビヒクルまたは希釈剤、ならびに所望の投与方法に適する型の医薬添加剤（例えば、賦形剤、結合剤、保存剤、安定化剤、矯味矯臭剤等）を利用することによって処方されてもよい。

従って、本発明は、式(I)の1または複数の化合物、および医薬的に許容される担体を含有組成物をさらに包含する。

【0084】

「医薬的に許容される担体」は、生物学的に活性な剤を動物に、特に哺乳動物にデリバリーするのに当該分野にて一般的に許容される媒体をいう。医薬的に許容される担体は、当業者の十分な権限の範囲内にある多数の因子に従って処方される。これらは、限定されるものではなく、処方される活性剤の型および特性；該剤含有の組成物が投与される対象；該組成物の意図する投与経路；および標的とされる治療指標を包含する。医薬的に許容される担体は、水性および非水性の両方の液体媒体、ならびに種々の固体および半固体剤形を包含する。かかる担体は、活性剤に加えて、多数の異なる成分および添加剤を包含することができ、そのような付加的な成分は、様々な理由、例えば、当業者に周知の、活性剤、結合剤の安定化等の理由から、処方に含められ得る。適切な医薬的に許容される担体、およびその選択に関与する因子の記載は、例えば、出典明示により本明細書の一部とする、Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版(1985)などの様々な容易に入手可能な情報源にて見受けられる。

【0085】

式(I)に係る化合物は、治療される症状に適するいずれかの手段であって、部位特異的治療の必要性に、または送達される式(I)の化合物の量に依存しうる手段により投与され得る。

【0086】

式(I)の化合物と、1または複数の非毒性の医薬的に許容される担体および/または希釈剤および/またはアジュバント（本明細書にて包括的に「担体」材料と称する）と、所望により別の活性成分とを含む、一連の医薬組成物も本発明の範囲内に含まれる。式(I)の化合物は、適切ないずれかの経路で、好ましくはかかる経路に適応する医薬組成物の形態にて、意図する治療に効果的な用量で投与されてもよい。本発明の化合物および組成物は、例えば、経口的に、粘膜を介して、または非経口的に（血管内に、静脈内に、腹腔内に、皮下に、筋肉内に、および胸骨下に、を含む）、従来の医薬的に許容される担体、アジュバント、およびビヒクルを含有する投与単位製剤にて投与されてもよい。例えば、該医薬担体は、マンニトールまたはラクトースと、微結晶セルロースとの混合物を含有してもよい。該混合物は、滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、およびクロスボドンなどの崩壊剤等のさらなる成分を含有してもよい。該担体混合物はゼラチンカプセルに充填されても、錠剤として圧縮されてもよい。医薬組成物は、例えば、経口剤形として、または点滴で投与されてもよい。

【0087】

経口投与の場合、該医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル、液体カプセル、懸濁液または液剤の形態であってもよい。該医薬組成物は、好ましくは、特定量の活性成分を含有する投与単位の形態にて製造される。例えば、該医薬組成物は、活性成分を、約0.1~1000mg、好ましくは約0.25~250mg、より好ましくは約0.5~1000mgの範囲にある量で含む錠剤またはカプセルとして提供されてもよい。ヒトまたは他の哺乳動物で適切な日用量は、患者の状態および他の因子に応じて大きく変化してもよいが、慣用的

10

20

30

40

50

方法を用いて決定され得る。

【 0 0 8 8 】

本明細書にて考えられるいずれの医薬組成物も、例えば、いずれかの許容され、かつ適切な経口製剤を介して経口的に送達され得る。典型的な経口製剤として、限定されないが、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性および油性懸濁液、分散性散剤または顆粒、エマルジョン、ハードおよびソフトカプセル、液体カプセル、シロップ、およびエリキシルが挙げられる。経口投与を意図とする医薬組成物は、経口投与用医薬組成物を製造する分野において公知のいずれかの方法に従って製造され得る。医薬的に口当たりのよい製剤を提供するために、本発明に係る医薬組成物は、甘味剤、矯味矯臭剤、着色剤、粘滑剤、酸化防止剤、および保存剤より選択される少なくとも1つの剤を含有し得る。

10

【 0 0 8 9 】

錠剤は、例えば、少なくとも一つの式 ( I ) の化合物を、錠剤の製造に適する少なくとも一つの非毒性の医薬的に許容される賦形剤と混合することにより製造され得る。典型的な賦形剤として、例えば、限定されないが、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、およびリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；例えば、微結晶セルロース、ナトリウムクロスカメロース、コーンスターチ、およびアルギン酸などの造粒および崩壊剤；例えば、スターチ、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、およびアカシアなどの結合剤；および、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、およびタルクなどの滑沢剤が挙げられる。さらには、錠剤は、被覆されていなくても、あるいは不快な味の薬物の嫌な味をマスクするか、または崩壊を遅らせ、活性成分の消化管での吸収を遅らせ、それによって活性成分の効果を長期間に及んで持続させるかのいずれかのために既知の技法によって被覆されるかのいずれかであり得る。典型的な水溶性味マスキング材料は、以下に限定されないが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースを包含する。典型的な時間遅延材料は、以下に限定されないが、エチルセルロースおよびセルロースアセテートブチレートを含む。

20

【 0 0 9 0 】

ハードゼラチンカプセルは、例えば、少なくとも一つの式 ( I ) の化合物を、少なくとも一つの、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、およびカオリンなどの不活性な固体希釈剤と混合することにより製造され得る。

【 0 0 9 1 】

ソフトゼラチンカプセルは、例えば、少なくとも一つの式 ( I ) の化合物を、少なくとも一つの、例えば、ポリエチレングリコールなどの水可溶性担体；および少なくとも一つの、例えば、落花生油、流動パラフィン、およびオリーブ油などの油性媒体と混合することにより製造され得る。

30

【 0 0 9 2 】

水性懸濁液は、例えば、少なくとも一つの式 ( I ) の化合物を、少なくとも一つの、水性懸濁液の製造に適する賦形剤と混合することにより製造され得る。水性懸濁液の製造に適する典型的な賦形剤として、例えば、以下に限定されないが、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム、およびアカシアガムなどの懸濁化剤；例えば、天然に存するホスファチド、例えば、レシチンなどの分散または湿潤剤；アルキレンオキシドの、例えば、ポリオキシエチレンステアレートなどの脂肪酸との縮合生成物；エチレンオキシドの、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノールなどの長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物；エチレンオキシドの、例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートなどの脂肪酸とヘキシトールより誘導される部分エステルとの縮合生成物；およびエチレンオキシドの、例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレエートなどの脂肪酸とヘキシトール無水物より誘導される部分エステルとの縮合生成物が挙げられる。水性懸濁液はまた、少なくとも一つの、例えば、エチルおよび n - プロピル p - ヒドロキシベンゾエートなどの保存剤；少なくとも一つの着色剤、少なくとも一つの矯味矯臭剤；および/または少なくとも一つの、以下に限定されないが、

40

50



例えば、シュクロース、サッカリン、およびアスパルテームを含む甘味剤を含有し得る。

【 0 0 9 3 】

油性懸濁液は、例えば、少なくとも一つの式 ( I ) の化合物を、例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油、およびココナッツ油などの植物油、あるいは例えば、流動パラフィンなどの鉱油のいずれかに懸濁させることにより製造され得る。油性懸濁液はまた、少なくとも一つの、例えば、ビーズワックス、ハードパラフィン、およびセチルアルコールなどの増粘剤を含有し得る。口当たりのよい油性懸濁液を提供するために、上記される少なくとも一つの甘味剤、および / または少なくとも一つの矯味矯臭剤を該油性懸濁液に添加することができる。油性懸濁液は、例えば、以下に限定されないが、例えば、ブチル化ヒドロキシアニソール、およびアルファ - トコフェロールなどの抗酸化剤を含む、少なくとも一つの保存剤をさらに含有し得る。

10

【 0 0 9 4 】

分散性散剤および顆粒は、例えば、少なくとも一つの式 ( I ) の化合物を、少なくとも一つの分散剤および / または湿潤剤と、少なくとも一つの懸濁化剤と、および / または少なくとも一つの保存剤と混合することにより製造され得る。適切な分散剤、湿潤剤、および懸濁化剤は上記にて既に記載されるとおりである。典型的な保存剤として、例えば、以下に限定されないが、抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸が挙げられる。加えて、分散性散剤および顆粒はまた、以下に限定されないが、少なくとも一つの、例えば、甘味剤、矯味矯臭剤、および着色剤を含む、賦形剤を含有し得る。

【 0 0 9 5 】

少なくとも一つの式 ( I ) の化合物のそのエマルジョンは、例えば、水中油型エマルジョンとして製造され得る。式 ( I ) の化合物を含むエマルジョンの油相は既知の方法にて公知の成分より構成されてもよい。油相は、例えば、以下に限定されないが、例えば、オリーブ油および落花生油などの植物油、例えば、流動パラフィンなどの鉱油、およびその混合液により提供され得る。該相は単に乳化剤を含むだけであってもよいが、少なくとも一つの乳化剤と、脂肪または油あるいは脂肪と油の両方との混合物を含んでもよい。適切な乳化剤として、例えば、以下に限定されないが、天然に存するホスファチド、例えば、大豆レシチン；例えば、ソルビタンモノオレエートなどの脂肪酸とヘキシトール無水物より誘導されるエステルまたは部分エステル；および、例えば、部分エステルと、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートなどのエチレンオキシドとの縮合生成物が挙げられる。好ましくは、親水性乳化剤を、安定化剤として作用する親油性乳化剤と一緒に含ませる。油および脂肪の両方を含ませるのも好ましい。乳化剤は安定化剤と一緒にあって、または無しで、いわゆる乳化ろうを作り上げ、該ろうは油および脂肪と一緒にあって、いわゆるクリーム製剤の油性分散相を形成する、乳化性軟膏基剤を作り上げる。エマルジョンはまた、甘味剤、矯味矯臭剤、保存剤および / または抗酸化剤を含有し得る。本発明の製剤にて使用するのに適する乳化剤およびエマルジョン安定化剤として、ツィーン 60、スパン 80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、グリセリルモノステアレート、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリルジステアートを単独で、あるいはろう、またはは当該分野にて周知の他の材料と一緒にしたものが挙げられる。

20

30

【 0 0 9 6 】

式 ( I ) の化合物は、例えば、また、医薬的に許容され、かつ適するいずれかの注射可能な形態を介して、静脈内、皮下、および / または筋肉内にデリバリーされ得る。典型的な注射可能な形態として、例えば、以下に限定されないが、例えば、水、リンガー溶液、および等張塩化ナトリウム溶液；水中油型滅菌マイクロエマルジョン；および水性または油性懸濁液が挙げられる。

40

【 0 0 9 7 】

非経口投与用の製剤は、水性または非水性の等張滅菌注射溶液または懸濁液の形態であってもよい。これらの溶液および懸濁液は、経口投与用の製剤にて使用するのに言及される 1 または複数の担体または希釈剤を用いることで、あるいは他の適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いることにより、滅菌散剤または顆粒より製造され得る。該化合物

50

は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、コーン油、綿実油、落花生油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、トラガカントガム、および/または種々のバッファーに溶かされてもよい。他のアジュバントおよび投与経路も薬剤の分野では十分かつ広く知られている。活性成分はまた、セイライン、デキストロースまたは水を含む適切な担体との、あるいはシクロデキストリン（すなわち、Captisol）、共溶媒可溶化剤（すなわち、プロピレングリコール）またはミセル可溶化剤（すなわち、ツィーン（Tween）80）との組成物として注射により投与されてもよい。

#### 【0098】

滅菌注射用製剤はまた、例えば、1,3-ブタンジオール中溶液として、非毒性の非経口的に許容される希釈液または溶媒中の滅菌注射用溶液または懸濁液であってもよい。使用されてもよい許容されるビヒクルおよび溶媒のうちで、水、リンガー溶液、および等張塩化ナトリウム溶液が好ましい。加えて、滅菌固定油は、慣用的に、溶媒または懸濁化媒体として利用される。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含め、いずれの無菌性固定油を利用してもよい。加えて、オレイン酸などの脂肪酸は注射製剤の製造において用途が見つかる。

#### 【0099】

滅菌注射性水中油型マイクロエマルジョンは、例えば、1）少なくとも一つの式（I）の化合物を、例えば、大豆油とレシチンの混合液などの油相に溶かし；2）式（I）含有の油相を水およびグリセロール混合液と合わせ；および3）その組み合わせを処理してマイクロエマルジョンを形成することによって製造され得る。

#### 【0100】

滅菌水性または油性懸濁液は、当該分野にて既に公知の方法に従って製造され得る。例えば、滅菌水性溶液または懸濁液は、非毒性の非経口的に許容される、例えば、1,3-ブタンジオールなどの希釈剤または溶媒を用いて製造され得；滅菌油性懸濁液は、滅菌で非毒性の許容される、例えば、滅菌固定油、例えば合成モノまたはジグリセリドなどの溶媒または懸濁化媒体、および例えば、オレイン酸などの脂肪酸を用いて製造され得る。

#### 【0101】

本発明の医薬組成物にて使用されてもよい医薬的に許容される担体、アジュバントおよびビヒクルは、以下に限定されないが、イオン交換材料、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、自己乳化薬物デリバリーシステム（SEDDS）、例えば、d-アルファ-トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネート、医薬剤形において使用される界面活性剤、例えば、ツィーン、ポリエトキシ化ヒマシ油、例えば、クレモホル（CREMOPHOR）界面活性剤（BASF）、あるいは他の同様のポリマーデリバリーマトリックス、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、バッファー物質、例えば、ホスフェート、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、トリケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース基材物質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂を包含する。アルファ-、ベータ-、およびガンマ-シクロデキストリンなどのシクロデキストリン、あるいは2-および3-ヒドロキシプロピル-シクロデキストリンを含む、ヒドロキシアシルシクロデキストリン、または他の可溶化誘導体などの化学的に修飾された誘導体もまた、有利には、本明細書に記載の製剤の化合物のデリバリーを強化するのに使用されてもよい。

#### 【0102】

本発明の医薬的に活性な化合物は、調剤の慣用的方法に従って、加工処理され、ヒトおよび他の哺乳動物を含む、患者に投与するための薬剤を生成することができる。医薬組成物は滅菌処理などの慣用的製薬操作に供されてもよく、および/または保存剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、バッファー等などの慣用的アジュバントを含有してもよい。錠剤および

10

20

30

40

50

ピルはさらには腸溶性コーティング剤を用いて製造され得る。かかる組成物は、湿潤剤、甘味剤、矯味矯臭剤、および芳香剤などのアジュバントを含んでもよい。

【0103】

投与される化合物の量、および本発明の化合物および／または組成物を用いて病態を治療するための投与計画は、対象の年齢、体重、性別、病状、疾患の型、疾患の重篤度、投与の経路および頻度、および利用される個々の化合物を含む、種々の因子に依存する。かくして、投与計画は大きく変化してもよく、標準方法を用いて慣用的に決定され得る。約0.001～100mg/kg体重、好ましくは約0.0025～約50mg/kg体重、最も好ましくは約0.005～10mg/kg体重の日用量が適切であるかもしれない。その日用量は一日につき1ないし4回の用量で投与され得る。他の投与計画は1週間に1回の投与のサイクル、および2日に1回の投与のサイクルを包含する。

10

【0104】

治療を目的とした場合、本発明の活性化合物は、通常、示唆される投与経路に適合する1または複数のアジュバントと組み合わせられる。経口投与されるならば、該化合物は、ラクトース、シュクロース、澱粉粉、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウムおよびカルシウム塩、ゼラチン、アカシアガム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、および／またはポリビニルアルコールと混合され、次に従来の投与用に打錠またはカプセル化されてもよい。かかるカプセルまたは錠剤は、活性な化合物をヒドロキシプロピルメチルセルロースに分散させて提供することのできる放出制御製剤を含有してもよい。

20

【0105】

本発明の医薬組成物は、少なくとも一つの式(I)の化合物を含み、所望により医薬的に許容されるいずれかの担体、アジュバント、およびビヒクルより選択される剤を含んでもよい。本発明の代替となる組成物は、本明細書に記載の式(I)の化合物またはそのプロドラッグ、および医薬的に許容されるいずれかの担体、アジュバント、およびビヒクルを含む。

【0106】

本発明はまた、製造品も包含する。本明細書中で用いられるように、製造品は、限定されないが、キットおよびパッケージを含むものとする。本発明の製造品は、(a)第1の容器；(b)第1の容器に収められる医薬組成物(ここで、該組成物は、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩の形態を含む第1の治療薬を含む)；および(c)該医薬組成物が心血管性および／または炎症性障害(上記と同意義)の治療に用いることができる旨を記載した添付文書を含む。もう一つ別の実施態様において、該添付文書には、該医薬組成物が第2の治療薬と組み合わせる(上記と同意義)、心血管性および／または炎症性障害の治療に使用され得る旨が記載される。該製造品はさらに、(d)第2の容器(ここで、構成要素(a)および(b)を第2の容器に収め、構成要素(c)を第2の容器の内または外に配置する)を含み得る。第1および第2の容器に収めるとは、各容器が該構成要素をその領域内に保持することを意味する。

30

【0107】

第1の容器は、医薬組成物を保持するのに用いられる容器である。この容器は、製造、貯蔵、運搬、および／または個別／大量販売のためのものであり得る。第1の容器は、ボトル、ジャー、バイアル、フラスコ、シリンジ、チューブ(例えば、クリーム製剤用のもの)、または医薬製剤の製造、保持、貯蔵、または流通に用いられる任意の別の容器を包含するものとする。

40

【0108】

第2の容器は、第1の容器を保持し、所望により添付文書を保持してもよいために用いられるものである。第2の容器の例として、限定されないが、箱(例えば、ダンボールまたはプラスチック)、木箱、カートン、袋(例えば、紙またはプラスチックの袋)、ポーチ、およびサックが挙げられる。添付文書は、テープ、接着剤、ホッチキス、または他の付

50

着方法により第1の容器の外側に物理的に付着させることができ、あるいは、第1の容器に付着させる物理的手段を何ら用いることなく第2の容器内に入れて置くこともできる。あるいはまた、添付文書は第2の容器の外に置かれる。第2の容器の外に置く場合、添付文書はテープ、接着剤、ホッチキス、または他の付着方法により物理的に付着していることが好ましい。あるいはまた、物理的に付着することなく第2の容器の外側に近接させることも、または接触させることもできる。

#### 【0109】

添付文書は、第1の容器に収められた医薬組成物に関連する情報を記載する、ラベル、タグ、マーカー等である。該記載情報は、通常、該製造品が販売される地域を管理する規制当局（例えば、アメリカ食品医薬品局）により決定されるであろう。好ましくは、添付文書は、該医薬組成物が認可された事柄を具体的に記載する。添付文書は、ある人がそれ内またはそれ上に含まれる情報を読み取ることができるいずれの材料で作られてもよい。好ましくは、添付文書は、それ上に所望の情報を形成する（例えば、印刷または貼り付ける）印刷可能な材料（例えば、紙、プラスチック、ダンボール、ホイール、あるいは紙またはプラスチック製のシール等）である。

#### 【0110】

##### 製造方法

本発明の化合物は有機合成の分野における当業者に公知の多くの方法にて製造され得る。本発明の化合物は、以下に記載の方法を、合成有機化学の分野にて公知の合成方法と一緒に用いて、あるいは当業者に明らかなようにそれを変形することによって、合成され得る。好ましい方法は、下記の方法を包含するが、これらに限定されない。本明細書にて引用される文献はすべて、出典明示によりそのすべての内容は本明細書に組み込まれるものとする。

#### 【0111】

本発明の化合物はこのセクションにて記載される反応および技法を用いて製造され得る。該反応は、使用する試薬および材料に適しており、変換が行われるのに適する溶媒中で行われる。また、以下に記載の合成方法の記載にて、溶媒の選択、反応環境、反応温度、実験期間、および後処理を含む、提案されているすべての反応条件は、その反応に標準的な条件であるように選択されると理解すべきであり、その選択は当業者であれば容易に認識するはずである。分子の様々な部位にある官能基が提案されている試薬および反応を相容れるものでなければならぬことは有機合成の分野における当業者であれば理解する。その反応条件を相容れる置換基に対するそのような制限は当業者にとって自明なことであり、その場合には別の方法を利用しなければならない。これは、時に、合成工程の順序を修飾する判断を、または本発明の所望の化合物を得るために他のプロセススキームよりも好ましい一特定のプロセススキームを選択する判断を求めることとなる。この分野で合成経路を計画するにおいて別に大きく考えるべきことは、本発明にて記載される化合物中に存在する反応性官能基を保護するのに使用される保護基を正しく選択することであることも理解されよう。訓練を受けている実務者に対して多くの代替案を記載する信頼できる参考書がグリーンおよびワッツ（GreeneおよびWuts）（Protective Groups In Organic Synthesis, Third Edition, Wiley and Sons, 1999）である。

#### 【0112】

式（I）の化合物は、下記のスキームにて説明される方法を参照して製造され得る。そこに示されるように、最終生成物は式（I）と同じ構造式で示される化合物である。式（I）のいずれの化合物も適切な置換基を有する試薬を適切に選択することによって該スキームで生成され得ることが理解されよう。溶媒、温度、圧力、および他の反応条件は当業者によって容易に選択され得る。出発材料は商業的に入手可能であるか、または当業者によって容易に製造される。化合物の構成は、この中に、または明細書の他のどこかにて定義されるとおりである。

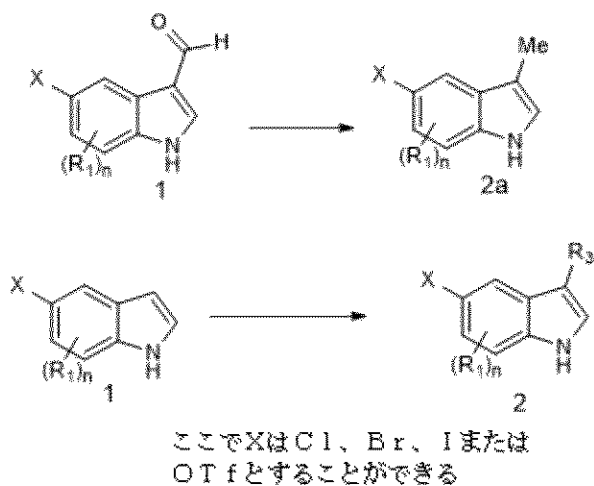
#### 【0113】

スキーム 1 に示されるように、式 I の化合物は、置換 5 - ハロインドール ( 2 ) で出発して生成されてもよい。2 は、3 - ホルミルインドールから ( 還元を介して ) または 3 - H インドールから ( アルキル化を介して ) 製造され得る。2 とボロネート 3 とを遷移金属触媒によるクロスカップリングに、つづいてオレフィン還元および臭素化に付して 4 を得、次にそれをボロン酸エステルに変換することができる。5 をハロゲン化アリール 6 と遷移金属触媒によるクロスカップリングに、つづいて B o c 脱保護に付して 7 を得る。7 をアルキル化に供し、式 I の化合物を生成するに至る。

【 0 1 1 4 】

スキーム 1

【 化 1 9 】



10

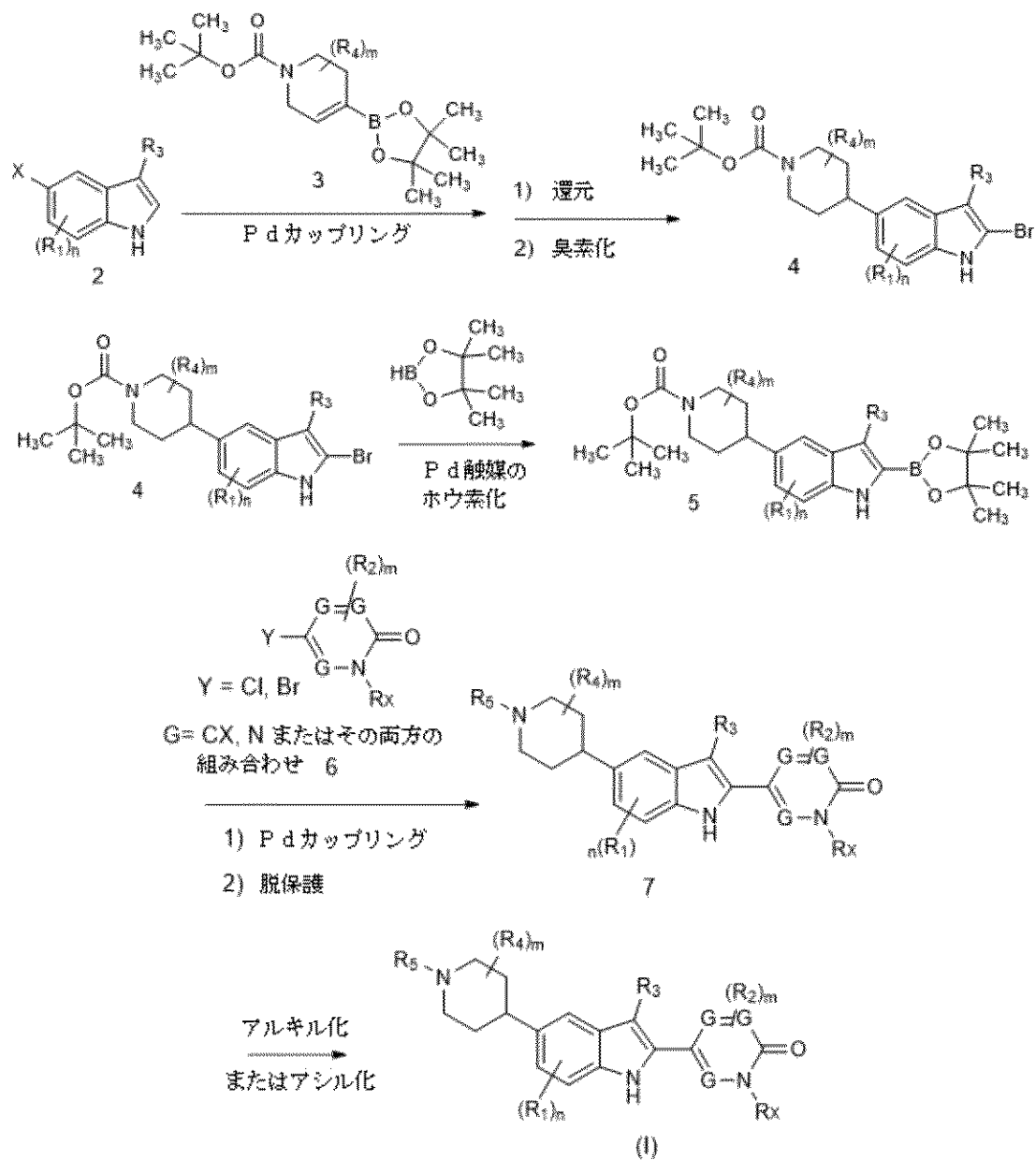
20

30

40

50

【化 2 0】



【 0 1 1 5】

略語

10

20

30

40

50

## 【表 1】

Ac	アセチル	
ACN	アセトニトリル	
anhyd.	無水	
aq.	水性	
BH <sub>2</sub> DMS	ボロンジメチルスルフィド	
Bn	ベンジル	
Bu	ブチル	10
Boc	tert-ブトキシカルボニル	
CV	カラム容量	
DBU	1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン	
DCE	ジクロロエタン	
DCM	ジクロロメタン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EtOAc	酢酸エチル	20
Et	エチル	
EtOH	エタノール	
Et <sub>3</sub> N	トリエチルアミン	
HまたはH <sub>2</sub>	水素	
h、hrまたはhrs	時間	
hex	ヘキサン	
i	イソ	
IPA	イソプロピルアルコール	30
HCl	塩酸	
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー	
LC	液体クロマトグラフィー	
M	モル	
mM	ミリモル	

40

50

## 【表 2】

Me	メチル	
MeOH	メタノール	
MHz	メガヘルツ	
min.	分	
mins	分	
M <sup>+1</sup>	(M+H) <sup>+</sup>	
MS	質量分析	10
n または N	規定	
NBS	n-ブロモスクシンイミド	
nm	ナノメートル	
nM	ナノモル	
Pd/C	パラジウム炭素	
PdCl <sub>2</sub> (dppf)	[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)	
Ph	フェニル	20
Pr	プロピル	
PSI	ポンド/平方インチ	
Ret Time	保持時間	
sat.	飽和	
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー	
T3P	プロパンホスホン酸無水物	
TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	30
THF	テトラヒドロフラン	
TsCl	4-トルエンスルホニルクロリド	
XPhos G2 Precatalyst	クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'- トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル) [2-(2'- アミノ-1,1'-ビフェニル)] パラジウム (II)	

## 【0116】

分析および分取 HPLC 条件:

QC - ACN - AA - XB: カラム: ウォーターズ・アクイティ (Waters Acquity) UPLC BEH C18、2.1 × 50 mm、1.7 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル: 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル: 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 温度: 50; 勾配: 3 分間にわたって 0 - 100% B とし、次に 100% B で 0.75 分間保持する; 流速: 1.0 mL / 分; 検出: UV (220 nm)

40

## 【0117】

QC - ACN - TFA - XB: カラム: ウォーターズ・アクイティ UPLC BEH C18、2.1 × 50 mm、1.7 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル: 水 + 0.1% トリフルオロ酢酸; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル: 水 + 0.1% トリフルオロ酢酸; 温度: 50; 勾配: 3 分間にわたって 0 - 100% B とし、次に 100% B で 0.7

50



5 分間保持する；流速：1.0 mL / 分；検出：UV ( 220 nm )

【 0 1 1 8 】

方法 A 1 : L 3 アクイティ ( Acquity ) ; カラム : ( L C M S ) U P L C B E H C 1 8 、 2.1 x 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相：( A ) 水；( B ) アセトニトリル；バッファ  
ー：0.05 % T F A；勾配範囲：2 % - 98 % B ( 0 ~ 1 分 )、98 % B ( ~ 1.5 分 )  
98 % - 2 % B ( ~ 1.6 分 )；勾配時間：1.6 分間；流速：0.8 mL / 分；分析時間  
：2.2 分間；検出：検出器 1 : UV ( 220 nm )；検出器 2 : M S ( E S I + )

【 0 1 1 9 】

方法 B 1 : L 2 アクイティ ( 4 ) ; カラム : ( L C M S ) U P L C B E H C 1 8、2.1 x 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相：( A ) 水；( B ) アセトニトリル；バッファ  
ー：0.05 % T F A；勾配範囲：2 % - 98 % B ( 0 ~ 1 分 )、98 % B ( ~ 1.5 分 )、98 % - 2 % B ( ~ 1.8 分 )；勾配時間：1.8 分間；流速：0.8 mL / 分；分析時間：2.2 分間；検出：検出器 1 : UV ( 220 nm )；検出器 2 : M S ( E S I + )

【 0 1 2 0 】

方法 C 1 S C P : カラム : ウォーターズ・アクイティ U P L C B E H C 1 8、2.1 x 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；温度：50 ；勾配：3 分間にわたって 0 - 100 % B とし、次に 100 % B で 0.75 分間保持する；流速：1.11 mL / 分；検出：UV ( 220 nm )

【 0 1 2 1 】

方法 D 1 S C P : カラム : ウォーターズ・アクイティ U P L C B E H C 1 8、2.1 x 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 0.1 % トリフルオロ酢酸；移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 0.1 % トリフルオロ酢酸；温度：50 ；勾配：3 分間にわたって 0 - 100 % B とし、次に 100 % B で 0.75 分間保持する；流速：1.11 mL / 分；検出：UV ( 220 nm )

【 0 1 2 2 】

方法 D 2 S C P : カラム : エクスブリッジ ( XBridge ) C 1 8、19 x 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；勾配：20 分間にわたって 10 - 50 % B とし、次に 100 % B で 5 分間保持する；流速：20 mL / 分；検出：UV ( 220 nm )

【 0 1 2 3 】

方法 D 3 S C P : カラム : エクスブリッジ C 1 8、19 x 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 0.1 % トリフルオロ酢酸；移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 0.1 % トリフルオロ酢酸；勾配：20 分間にわたって 6 - 46 % B とし、次に 100 % B で 4 分間保持する；流速：20 mL / 分；検出：UV ( 220 nm )

【 0 1 2 4 】

方法 E 1 i P A C : カラム : ウォーターズ・エクスブリッジ ( Waters Xbridge ) C 1 8 4.6 x 50 mm 5 μm 粒子；移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；温度：50 ；勾配：1 分間にわたって 0 - 100 % B とする；流速：4 mL / 分；検出：UV ( 220 nm )

【 0 1 2 5 】

方法 F 1 i P A C : カラム : ウォーターズ・アクイティ ( Waters Acquity ) B E H C 1 8 2.1 x 50 mm 1.7 μm 粒子；移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 0.1 % トリフルオロ酢酸；移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 0.1 % トリフルオロ酢酸；温度：50 ；勾配：2.20 分間にわたって 0 - 100 % B とする；流速：0.80 mL / 分；検出：UV ( 220 nm )

【 0 1 2 6 】

10

20

30

40

50

ウォーターズ・アキュティ SDS : ランタイム : 2.20 分間 ; コメント : 一般的勾配 ;  
 溶媒選択 A : A1 ; 溶媒選択 B : B1 ; 低圧限界 : 0 p s i ; 高圧限界 : 15000 p s i ;  
 溶媒名 A : 100 % H<sub>2</sub>O w / 0.05 % TFA ; 溶媒名 B : 100 % ACN w / 0.05 % TFA

【0127】

(A) : カラム - アセンティス・エクスプレス (Ascentis Express) C18 (50 x 2.1 mm - 2.7 μm) ; 移動相 A : 水中 10 mM NH<sub>4</sub>COOH : ACN (98 : 02) ; 移動相 B : 水中 10 mM NH<sub>4</sub>COOH : ACN (02 : 98) ; 勾配 : 3 分間にわたって 0 - 100 % B とする ; 流速 = 1 mL / 分

【0128】

(B) : ウォーターズ・アキュティ BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 ミクロン ; パッファー : 5 mM 酢酸アンモニウム HCOOH で pH を 5 に調整、溶媒 A : パッファー : ACN (95 : 5) 、溶媒 B : パッファー : ACN (5 : 95) 、方法 : % B : 0 分 - 5 % : 1.1 分 - 95 % : 1.7 分 - 95 % 、流速 : 0.8 mL / 分

【0129】

(C) : カラム - アセンティス・エクスプレス C18 (50 x 2.1 mm - 2.7 μm) 移動相 A : 水中 0.1 % HCOOH ; 移動相 B : ACN ; 温度 : 50 ; 勾配 : 3 分間にわたって 0 - 100 % B とする ; 流速 : 1.0 mL / 分

【0130】

(D) : キネティック (Kinetex) XB - C18 (75 x 3 mm) 2.6 ミクロン ; 溶媒 A : 水中 10 mM ギ酸アンモニウム : アセトニトリル (98 : 02) ; 移動相 B : 水中 10 mM ギ酸アンモニウム : アセトニトリル (02 : 98) ; 温度 : 50 ; 勾配 : 3 分間にわたって 0 - 100 % B とする ; 流速 : 1.1 mL / 分 ; 検出 : UV (220 nm)

【0131】

(E) : カラム : アセンティス・エクスプレス C18 (50 x 2.1) mm、2.7 μm ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 10 mM NH<sub>4</sub>OAc ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 10 mM NH<sub>4</sub>OAc ; 温度 : 50 ; 勾配 : 3 分間にわたって 0 - 100 % B とし ; 流速 : 1.1 mL / 分

【0132】

(F) : カラム : アセンティス・エクスプレス C18 (50 x 2.1) mm、2.7 μm ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 0.1 % TFA ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 0.1 % TFA ; 温度 : 50 ; 勾配 : 3 分間にわたって 0 - 100 % B とし ; 流速 : 1.1 mL / 分

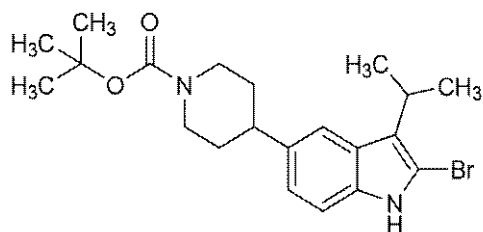
【0133】

(G) : カラム : ウォーターズ・アキュティ UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 、1.7 ミクロン ; 溶媒 A = 100 % 水 + 0.05 % TFA ; 溶媒 B = 100 % アセトニトリル + 0.05 % TFA ; 勾配 = 1 分間にわたって 2 - 98 % B とし、次に 98 % B で 0.5 分間保持する ; 流速 : 0.8 mL / 分 ; 検出 : UV (220 nm)

【0134】

テンプレート 1 : tert - ブチル 4 - (2 - ブロモ - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化21】



(T-1)

10

20

30

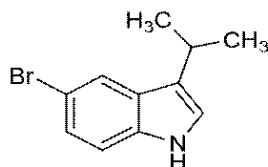
40

50

## 【 0 1 3 5 】

中間体 T - 1 A : 5 - ブロモ - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール

## 【 化 2 2 】



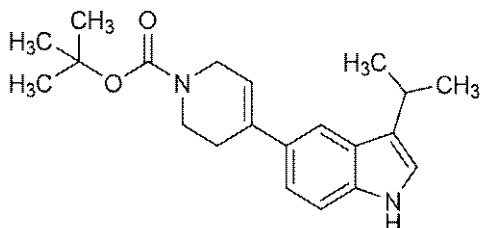
(T - 1 A)

250 mL の丸底フラスコに、トリエチルシラン (8.90 g、77 ミリモル)、トリクロロ酢酸 (6.25 g、38.3 ミリモル) およびトルエン (50 mL) を入れた。溶液を 70 に加熱し、次に 5 - ブロモ - 1 H - インドール (5.0 g、25.5 ミリモル) およびアセトン (2.247 mL、30.6 ミリモル) のトルエン (30 mL) 中溶液を滴下漏斗を介して滴下して加えた。得られた褐色の溶液を 70 で 1.5 時間加熱した。該溶液を 10 に冷却し、10 % 炭酸水素ナトリウムでクエンチさせ、ジエチルエーテルで希釈した。有機層を分離し、乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。該粗製物をシリカゲルクロマトグラフィーを用い、ヘキサン中 5 % 酢酸エチルで溶出して精製し、5 - ブロモ - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール (5.5 g、23.10 ミリモル、収率 95 %) を油として得た。LC 保持時間 1.42 分間 [D] ; MS (E - ) m / z : 238.2 (M + H) ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) 10.96 (br s, 1H)、7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.15 (t, J = 2.1 Hz, 1H)、3.12 (dtd, J = 13.8、6.8、0.7 Hz, 1H)、1.29 (d, J = 6.8 Hz, 6H)

## 【 0 1 3 6 】

中間体 T - 1 B : tert - ブチル 4 - ( 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) - 5,6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - カルボキシレート

## 【 化 2 3 】



(T - 1 B)

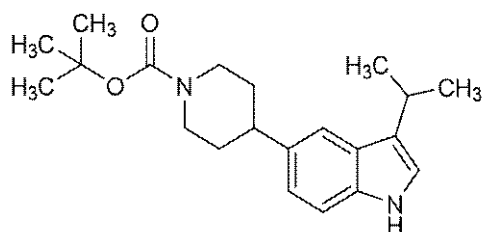
250 mL の丸底フラスコ中の 5 - ブロモ - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール (5.5 g、23.10 ミリモル)、tert - ブチル 4 - ( 4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 5,6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - カルボキシレート (7.50 g、24.25 ミリモル) の混合物に、THF (50 mL) を、つづいて二塩基性リン酸カリウム水溶液 (12.07 g、69.3 ミリモル、20 mL) を添加した。得られた反応混合物を窒素で 10 分間脱気処理に付し、次に PdCl<sub>2</sub>(dppf) - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> アダクト (0.472 g、0.577 ミリモル) を添加した。該混合物を 5 分間再び脱気処理に付し、得られた反応混合物を 75 で 18 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、分離漏斗に注ぎ、水 (2 x 50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。該粗材料をシリカゲルクロマトグラフィーを用い、ヘキサン中 15 % 酢酸エチルで溶出して精製した。フラクションを集め、濃縮して tert - ブチル 4 - ( 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) - 5,6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - カルボキシレート (6.5 g、収率 83 %) を油として得た。LCMS 保持時間 1.21 分間 [B] ; MS (E - ) m /

z : 339 (M - H) ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、クロロホルム - d) 7.94 (br s, 1H)、7.67 - 7.61 (m, 1H)、7.33 (dd,  $J = 8.6$ 、 $0.5$  Hz, 1H)、7.27 (dd,  $J = 8.6$ 、 $1.7$  Hz, 1H)、6.98 (dd,  $J = 2.3$ 、 $0.7$  Hz, 1H)、6.02 (br s, 1H)、4.12 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H)、3.70 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H)、3.24 (sptd,  $J = 6.8$ 、 $0.7$  Hz, 1H)、2.66 (br s, 2H)、1.53 (s, 9H)、1.39 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)  
【0137】

中間体 T - 1 C : tert - ブチル 4 - (3 - イソプロピル - 1H - インドール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化24】

10



(T-1C)

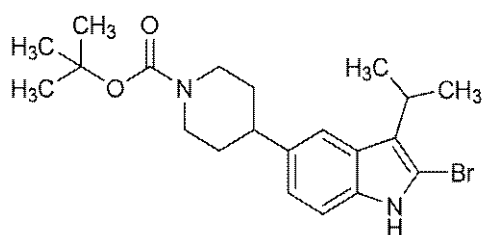
tert - ブチル 4 - (3 - イソプロピル - 1H - インドール - 5 - イル) - 5,6 - ジヒドロ  
ピペリジン - 1 (2H) - カルボキシレート (7.9 g、23.20 ミリモル) の窒素雰囲気  
下での酢酸エチル (150 mL) 中溶液に、パラジウム炭素 (0.617 g、0.580  
ミリモル) を添加した。容器を窒素気体でのポンピング / パージ (pimp/purged) に3  
回付し、次に窒素を容器から抜いた。水素をバルーンを介して導入し、その混合物を室温  
で5時間攪拌した。懸濁液をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮して粗化合物を得た。  
該粗残渣をISCOに付し、40 g シリカカラムを用い、ヘキサン中15%酢酸エチルで  
溶出して精製した。フラクションを合わせ、集め、濃縮してtert - ブチル 4 - (3 - イ  
ソプロピル - 1H - インドール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (6.5 g  
、収率82%) を白色の固体として得た。LCMS 保持時間 2.48 分間 [C] ; MS (E - )  
m/z : 341 (M - H) ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、クロロホルム - d) 7.88 (br s, 1H)、7.48 (s, 1H)、7.31 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H)、  
7.06 (dd,  $J = 8.3$ 、 $1.6$  Hz, 1H)、6.97 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H)、4.29 (br s, 2H)、3.22 (sptd,  $J = 6.8$ 、 $0.5$  Hz, 1H)、2.86  
(t,  $J = 12.3$  Hz, 2H)、2.77 (tt,  $J = 12.1$ 、 $3.7$  Hz, 1H)、1.91 (d,  $J = 13.0$  Hz, 2H)、1.73 (qd,  $J = 12.8$ 、 $4.6$  Hz, 2H)、  
1.52 (s, 9H)、1.38 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H)

【0138】

テンプレート 1 : tert - ブチル 4 - (2 - ブロモ - 3 - イソプロピル - 1H - インドール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化25】

40



(テンプレート - 1)

tert - ブチル 4 - (3 - イソプロピル - 1H - インドール - 5 - イル) ピペリジン - 1

50

- カルボキシレート (6.3 g、18.40ミリモル) の D C E (60 mL) 中溶液に、D C E (50 mL) に溶かした N B S (3.27 g、18.40ミリモル) を滴下漏斗を介して 0 で 10 分間にわたって滴下して加えた。得られた褐色の溶液を室温で 20 分間撹拌した。反応物を亜硫酸ナトリウム溶液 (15 mL) でクエンチさせた。揮発分を除去し、残渣を D C M (50 mL) に溶かし、水層を分離した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濃縮して粗化合物を得た。該粗材料を 40 g シリカカラムを用いる I S C O に付して精製した。化合物を石油エーテル中 15 % 酢酸エチルで溶出し、フラクションを集め、濃縮して tert - ブチル 4 - (2 - ブロモ - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (6.4 g、収率 83 %) を白色の固体として得た。L C M S 保持時間 2.58 分間 [H] ; M S (E - ) m / z : 367.2 (M - H) ;  $^1\text{H}$  N M R (400 MHz、クロロホルム - d ) 7.88 (b r s , 1 H)、7.48 (s , 1 H)、7.31 (d , J = 8.3 Hz , 1 H)、7.06 (d d , J = 8.3、1.6 Hz , 1 H)、6.97 (d , J = 1.8 Hz , 1 H)、4.29 (b r s , 2 H)、3.22 (s p t d , J = 6.8、0.5 Hz , 1 H)、2.86 (t , J = 12.3 Hz , 2 H)、2.77 (t t , J = 12.1、3.7 Hz , 1 H)、1.91 (d , J = 13.0 Hz , 2 H)、1.73 (q d , J = 12.8、4.6 Hz , 2 H)、1.52 (s , 9 H)、1.38 (d , J = 7.0 Hz , 6 H)

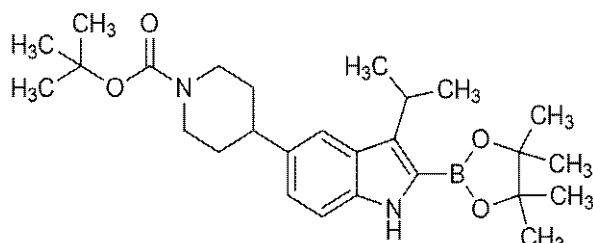
10

【0139】

テンプレート 2 : tert - ブチル 4 - (3 - イソプロピル - 2 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

20

【化 26】



(T-2)

30

50 mL の反応管中の tert - ブチル 4 - (2 - ブロモ - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.0 g、2.373ミリモル)、2 - ジシクロヘキシホスフィノ - 2',6' - ジメトキシビフェニル (0.117 g、0.285ミリモル) およびビス (ベンゾニトリル) パラジウム (II) クロリド (0.027 g、0.071ミリモル) の混合物に、ジオキサン (10 mL) を添加した。得られた反応混合物を 10 分間の脱気処理に付し、ついでピナコールボラン (0.456 g、3.56ミリモル) を添加し、つづいて T E A (0.992 mL、7.12ミリモル) を滴下して加えた。該溶液を再び 5 分間の脱気処理に付した。得られた反応混合物を 85 で 3 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、粗残渣を酢酸エチル (100 mL) に溶かし、分離漏斗に注ぎ、水 (2 x 250 mL) で徹底的に洗浄した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。残渣を D C M (3 mL) に溶かした。該粗製物をコンビフラッシュシステムに付し、12 % E t O A c / 石油エーテルで溶出して精製した。フラクションを濃縮した後、生成物を白色のガム状生成物 (0.75 g、収率 67.5 %) として単離した。L C M S 保持時間 4.27 分間 [H] ; M S (E - ) m / z : 467.3 (M - H) ;  $^1\text{H}$  N M R (400 MHz、D M S O - d ) 10.65 (s , 1 H)、7.50 (s , 1 H)、7.29 (d , J = 8.4 Hz , 1 H)、6.99 (d d , J = 8.5、1.3 Hz , 1 H)、4.09 (b r d , J = 11.1 Hz , 2 H)、3.71 - 3.61 (m , 1 H)、2.91 - 2.66 (m , 3 H)、1.77 (b r d , J = 11.7 Hz , 2 H)、1.59 - 1.46 (m , 2 H)、1.43 (s , 9 H)、1.36 (d , J = 7

40

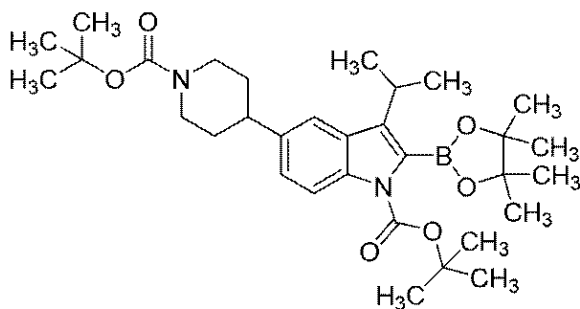
50

. 1 H z , 6 H ) 、 1.3 2 ( s , 1 2 H )

【 0 1 4 0 】

テンプレート 3 : tert - ブチル 5 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート

【 化 2 7 】



( T - 3 )

tert - ブチル 4 - ( 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 3 2 8 m g 、 0.9 5 8 ミリモル ) ( T - 1 C ) を、テフロンでカバーした攪拌棒を含む 5 0 m L のナスフラスコ中にて、T H F ( 7 6 6 2  $\mu$  l ) に溶かした。ジ - tert - ブチル ジカーボネート ( 2 9 8  $\mu$  l 、 1.2 4 5 ミリモル ) を、つづいて 4 - ジメチルアミノピリジン ( 1 1.7 0 m g 、 0.0 9 6 ミリモル ) を該フラスコに加えた。該フラスコに蓋をし、室温で 1 6 時間攪拌した。過剰な溶媒を減圧下で反応混合物より蒸発させた。残渣を D C M ( 約 3 m L ) に溶かし、I S C O R f 装置で、2 4 g S i O<sub>2</sub> カラムでのフラッシュクロマトグラフィーに付し、E t O A c およびヘキサンを用いて 0 % - 5 0 % 勾配で溶出して精製し、tert - ブチル 5 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 3 1 3.7 m g 、 0.7 0 2 ミリモル、収率 7 3.3 % ) を無色の泡沫体として得た。生成物の L C M S ; 観察された質量イオンは ( 生成物 - 2 x t B u の ) 3 3 1.3 、 1.5 1 分間に相当する。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z 、クロロホルム - d ) 8.0 5 ( d , J = 6.2 H z , 1 H ) 、 7.3 9 ( d , J = 1.6 H z , 1 H ) 、 7.3 3 ( b r s , 1 H ) 、 7.1 7 ( d d , J = 8.6 、 1.7 H z , 1 H ) 、 4.2 9 ( b r s , 2 H ) 、 3.1 3 ( s p t d , J = 6.8 、 0.9 H z , 1 H ) 、 2.8 6 ( t , J = 1 2.3 H z , 2 H ) 、 2.7 7 ( t t , J = 1 2.0 、 3.5 H z , 1 H ) 、 1.9 0 ( d , J = 1 2.7 H z , 2 H ) 、 1.8 0 - 1.7 0 ( m , 2 H ) 、 1.6 8 ( s , 9 H ) 、 1.5 2 ( s , 9 H ) 、 1.3 6 ( d , J = 7.0 H z , 6 H )

【 0 1 4 1 】

tert - ブチル 5 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 1 0 0 m g 、 0.2 2 6 ミリモル ) および 2 - イソプロポキシ - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン ( 7 3.8  $\mu$  l 、 0.3 6 2 ミリモル ) を、テフロンでカバーした攪拌棒を含む 2 ドラムのバイアル中にて、T H F ( 1 8 0 8  $\mu$  l ) に溶かした。そのバイアルを N 2 雰囲気下にて - 2 0 (ドライアイス / N M P 浴) に冷却した。リチウムジイソプロピルアミド ( 1 6 9  $\mu$  l 、 0.3 3 9 ミリモル ) を約 1 5 分間にわたって該バイアルに ( シリンジを介してセプタム蓋を通して ) 滴下して加えた。反応混合物を - 2 0 で 1 時間攪拌し、次に 1 0 までゆっくりとした加温に供した。1 M K H S O<sub>4</sub> ( 2 m L ) を添加することで反応物をクエンチさせ、得られた混合物を E t O A c ( 3 x 2 m L ) で抽出した。有機抽出液を合わせ、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過した。過剰量の溶媒を N 2 流下で蒸発させた。残渣を D C M ( 2.5 m L ) に溶かし、I S C O R f 装置で、4 g S i O<sub>2</sub> カラムでのフラッシュクロマトグラフィーに付し、E t O A c およびヘキサンを用いて 0 % - 5 0 % 勾配で溶出して精製し、tert - ブチル 5 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 2 - ( 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジ

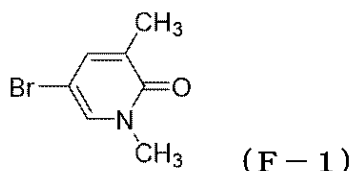
オキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 1 1 2.9 m g 、 0.1 8 9 ミリモル、収率 8 3 % ) を無色の泡沫体 ( m / z : 実測値 : M - 2 t B u + H + = 4 5 7.2 、 M + H + = 5 6 9.3 ) として得た。出発材料に相当する質量イオンは観察されなかった。<sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z 、クロロホルム - d ) 7.7 9 ( d , J = 8.6 H z , 1 H ) 、 7.4 2 ( d , J = 1.5 H z , 1 H ) 、 7.0 9 ( d d , J = 8.6 、 1.6 H z , 1 H ) 、 4.2 8 ( b r s , 2 H ) 、 3.2 0 ( s p t , J = 7.1 H z , 1 H ) 、 2.8 5 ( t , J = 1 2.2 H z , 2 H ) 、 2.7 4 ( t t , J = 1 2.1 、 3.5 H z , 1 H ) 、 1.8 9 ( d , J = 1 2.7 H z , 2 H ) 、 1.7 5 - 1.6 9 ( m , 2 H ) 、 1.6 8 ( s , 9 H ) 、 1.5 1 ( s , 9 H ) 、 1.4 4 ( s , 1 2 H ) 、 1.4 2 ( d , J = 7.1 H z , 6 H )

10

【 0 1 4 2 】

フラグメント 1 : 5 - ブロモ - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン

【 化 2 8 】



D M F ( 2 0 m L ) 中に 5 - ブロモ - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1.3 g 、 6.9 1 ミリモル ) および K<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> ( 2.8 7 g 、 2 0.7 4 ミリモル ) を含有する混合物に、M e I ( 0.8 6 5 m L 、 1 3.8 3 ミリモル ) を滴下して加えた。反応混合物を 1 6 時間攪拌し、酢酸エチル ( 1 5 0 m L ) で希釈した。混合物をセライトパッドを通して濾過し、固体を除去し、濾液を 1 0 % L i C l 水溶液 ( 3 x 3 0 m L ) で洗浄した。水性洗浄液を合わせ、さらなる酢酸エチル ( 2 x 2 5 m L ) で逆抽出した。有機抽出液を合わせ、N a C l 飽和水溶液 ( 5 0 m L ) で洗浄し、乾燥 ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ) させ、濾過し、濃縮して O - メチル化 ( 副生成物 ) および N - メチル化 ( 主生成物 ) の混合物を得た。その粗生成物を少量の D C M に溶かし、2 4 g I S C O シリカゲルカラムに充填し、それを 1 5 分間にわたって 1 0 % - 1 0 0 % 勾配のヘキサン / 酢酸エチルで溶出し、5 - ブロモ - 1, 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 g 、 4.9 5 ミリモル、収率 7 1.6 % ) を得た。L C M S M H<sup>+</sup> : 2 0 2 ; H P L C 保持時間 : 0.6 4 分間 ; 方法 : 方法 B 1 ; <sup>1</sup> H NMR : ( 4 0 0 M H z 、クロロホルム - d ) 7.3 2 ( d , J = 2.6 H z , 1 H ) 、 7.3 0 - 7.2 5 ( J = 2.6 H z , 1 H ) 、 3.5 5 ( s , 3 H ) 、 2.1 7 ( s , 3 H )

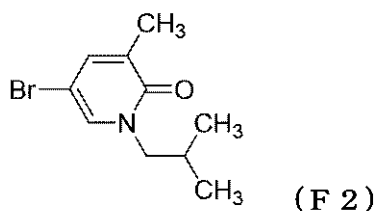
20

30

【 0 1 4 3 】

フラグメント 2 : 5 - ブロモ - 1 - イソブチル - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン

【 化 2 9 】



40

5 - ブロモ - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 5 0 m g 、 1.3 3 0 ミリモル ) を含有する圧力放出セプタムを備えた 2 0 m L のバイアルに、D M F ( 2.6 5 9 m L ) 、炭酸カリウム ( 1 8 4 m g 、 1.3 3 0 ミリモル ) および 1 - ブロモ - 2 - メチルプロパン ( 1 8 2 m g 、 1.3 3 0 ミリモル ) を添加した。該バイアルを密封した。反応混合物を 6 5 で 4 時間攪拌し、次に室温で一夜攪拌した。該バイアルの中身をブライン ( 2 0 m L ) で希釈し、酢酸エチル ( 3 x 2 5 m L ) で抽出した。有機抽出液を合わせ、水 ( 1 0 m

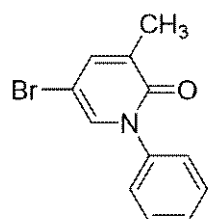
50

L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油を得た。該油を I S C O シリカゲルカラム ( 2 4 g ) で、1 5 分間にわたって 1 0 0 % ヘキサン ~ 1 0 0 % 酢酸エチルで溶出して精製した。同様のフラクションを合わせ、減圧下で濃縮して 5 - ブロモ - 1 - イソブチル - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 7 5 m g 、 0 . 7 1 7 ミリモル、収率 5 3 . 9 % ) を得た。L C M S  $MH^+$  : 2 4 4 ; H P L C 保持時間 : 0 . 8 5 分間 ; 方法 : 方法 B 1

【 0 1 4 4 】

フラグメント 3 : 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 - フェニルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン

【 化 3 0 】



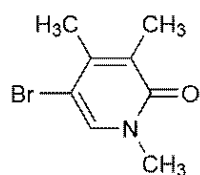
( F 3 )

3 モレキュラーシーブ ( 1 0 0 m g ) を含有する、乾燥窒素でフラッシュした 5 0 m L の丸底フラスコに、D C M ( 5 4 2 7  $\mu$  l ) 中の 5 - ブロモ - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 0 0 m g 、 0 . 5 3 2 ミリモル ) 、フェニルボロン酸 ( 4 6 . 3 m g 、 0 . 3 8 0 ミリモル ) 、酢酸銅 ( I I ) ( 2 0 7 m g 、 1 . 1 4 0 ミリモル ) 、ピリジン ( 9 2  $\mu$  l 、 1 . 1 4 0 ミリモル ) 、およびピリジン - N - オキシド ( 1 0 8 m g 、 1 . 1 4 0 ミリモル ) を添加した。空気 ( 乾燥剤を通過させた ) を該溶液に 1 5 分間にわたって吹き込んだ。該フラスコを密封し、反応混合物を室温で 3 日間攪拌した。該溶液を濾過し、ブライン ( 2 x 1 0 m L ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた固体を I S C O シリカゲルカラム ( 1 2 g 、 1 0 0 % ヘキサン - 1 0 0 % E t O A c ) で精製した。フラクションを合わせ、減圧下で濃縮して 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 - フェニルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 0 m g 、 0 . 0 3 8 ミリモル、収率 9 . 9 7 % ) を得た。L C M S  $MH^+$  : 2 6 6 ; H P L C 保持時間 : 0 . 8 3 分間 ; 方法 B 1

【 0 1 4 5 】

フラグメント 4 : 5 - ブロモ - 1 , 3 , 4 - トリメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン

【 化 3 1 】



( F - 4 )

5 - ブロモ - 3 , 4 - ジメチルピリジン - 2 - アミン ( 0 . 6 g 、 2 . 9 8 ミリモル ) の濃 H <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ( 2 m L ) および水 ( 1 5 m L ) 中の混合物に、亜硝酸ナトリウム ( 0 . 3 0 9 g 、 4 . 4 8 ミリモル ) の水 ( 1 . 5 m L ) 中溶液を 0 で添加した。該混合物を室温と平衡を保つようにし、1 時間攪拌した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて 5 - ブロモ - 3 , 4 - ジメチルピリジン - 2 - オール ( 4 0 0 m g 、 1 . 9 8 0 ミリモル、収率 6 6 . 3 % ) を得た。m / z ( 2 0 3 、 M + H )

【 0 1 4 6 】

5 - ブロモ - 3 , 4 - ジメチルピリジン - 2 - オール ( 5 0 0 m g 、 2 . 4 7 5 ミリモル ) および K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 6 8 4 m g 、 4 . 9 5 ミリモル ) を含有する D M F ( 5 m L ) 中の混合物に、M e I ( 0 . 3 0 9 m L 、 4 . 9 5 ミリモル ) を添加した。反応混合物を 2 0 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル ( 1 0 0 m L ) で希釈し、該固体をセライトパッドを通して濾過した。濾液を 1 0 % L i C l 水溶液 ( 3 x 2 0 m L ) で洗浄した。水性洗浄液を合わせ、酢酸エチル ( 2 x 2 5 m L ) で逆抽出した。有機抽出液を合わせ、N a C l 飽和

10

20

30

40

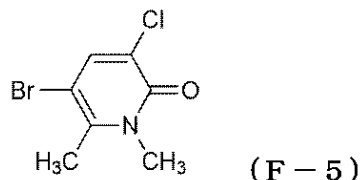
50



水溶液 ( 50 mL ) で洗浄し、乾燥 (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) させ、濾過し、濃縮して O - メチル化 ( 副生成物 ) および N - メチル化生成物を得た。その粗生成物を少量の DCM に溶かし、12 g ISCO シリカゲルカラムに充填し、それを 15 分間にわたって 10 % - 100 % ヘキサン / 酢酸エチルの勾配で溶出し、5 - ブロモ - 1,3,4 - トリメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 430 mg、1.990 ミリモル、収率 80 % ) を得た。m / z ( 218、M + H ) ; LCMS  $\text{MH}^+$  : 218 ; HPLC 保持時間 : 0.70 分間 ; 方法 B1 ;  $^1\text{H}$  NMR : ( 400 MHz、クロロホルム - d ) 7.39 ( s , 1 H )、3.54 ( s , 3 H )、2.29 ( s , 3 H )、2.21 ( s , 3 H )

【 0147 】

フラグメント 5 : 5 - ブロモ - 3 - クロロ - 1,6 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン  
【 化 32 】



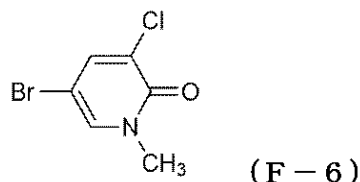
5 - ブロモ - 6 - メチルピリジン - 2 - オール ( 1 g、5.32 ミリモル ) および NCS ( 0.852 g、6.38 ミリモル ) を含有する THF ( 20 mL ) 中の溶液を 60 で 2 時間加熱した。さらに NCS ( 約 100 mg ) を添加し、反応混合物をさらに 1 時間加熱し、室温に冷却し、濃縮乾燥させた。残渣をジエチルエーテル / ヘキサン ( 20 mL、9 / 1 ) に再び懸濁させ、攪拌して 1 時間音波処理に付した。固体を集め、さらなるエーテル / ヘキサンの混合液 ( 20 mL、9 / 1 ) で濯いだ。濾液を約 1 / 2 容量に再び濃縮し、第 2 収量の 5 - ブロモ - 3 - クロロ - 6 - メチルピリジン - 2 - オール ( 1 g 合計 )、m / z ( 224、M + H ) を得た。該生成物は約 10 % のビス塩素化材料、m / z ( 268、M + H ) で汚染されていた。

【 0148 】

粗 5 - ブロモ - 3 - クロロ - 6 - メチルピリジン - 2 - オール ( 1.5 g、6.74 ミリモル ) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 1.9 g、13.49 ミリモル ) を含有する DMF ( 10 mL ) 中の混合物に、MeI ( 0.843 mL、13.49 ミリモル ) を添加した。反応混合物を 20 時間攪拌し、酢酸エチル ( 100 mL ) で希釈した。得られた固体をセライトプラグを通して濾過した。濾液を 10 % LiCl 水溶液 ( 2 x 30 mL ) および NaCl 飽和水溶液 ( 10 mL ) で洗浄した。水性洗浄液を合わせ、酢酸エチル ( 50 mL ) で抽出し、酢酸エチル層を再び 10 % LiCl 水溶液 ( 1 x 20 mL ) および NaCl 飽和水溶液 ( 10 mL ) で洗浄した。有機抽出液を合わせ、乾燥 (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) させ、濾過して濃縮させた。その粗生成物を少量の DCM に溶かし、ISCO シリカゲル 40 g カラムに充填し、それを 15 分間にわたって 5 % - 100 % ヘキサン / 酢酸エチル勾配で溶出し、不純物を含む 5 - ブロモ - 3 - クロロ - 1,6 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 800 mg ) を得た。LCMS  $\text{MH}^+$  : 238 ; HPLC 保持時間 : 0.72 分間 ; 方法 B1 ;  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz、クロロホルム - d ) 7.65 ( s , 1 H )、3.68 - 3.66 ( s , 3 H )、2.53 ( s , 3 H )

【 0149 】

フラグメント 6 : 5 - ブロモ - 3 - クロロ - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン  
【 化 33 】



10

20

30

40

50

5 - ブロモ - 3 - クロロピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 4 0 0 m g 、 1 . 9 1 9 ミリモル ) を、 2 0 m L のシンチレーションバイアル中、室温にて 3 時間、ヨードメタン ( 3 5 0  $\mu$  l 、 2 . 3 0 3 ミリモル ) および炭酸カリウム ( 5 3 0 m g 、 3 . 8 4 ミリモル ) と一緒に D M F ( 6 3 9 7  $\mu$  l ) 中で撹拌した。反応混合物を 1 : 1 水および酢酸エチル ( 約 2 0 m L の総容量 ) の間に分配させた。有機相をブライン ( 2 x 1 0 m L ) で抽出し、ついで硫酸ナトリウムで乾燥させて濾過した。過剰量の溶媒を濾過した有機相より蒸発させ、5 - ブロモ - 3 - クロロ - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 4 5 8 . 7 m g 、 1 . 8 5 6 ミリモル、収率 9 7 %、純度 9 0 % ) を白色の固体として得た。L C M S  $M H^{+}$  : 2 2 3 . 8 ; H P L C 保持時間 : 0 . 6 4 分間 ; 方法 B 1 ;  $^1 H$  N M R ( 4 0 0 M H z 、クロロホルム - d ) 7 . 6 1 ( d , J = 2 . 6 H z , 1 H ) 、 7 . 4 1 ( d , J = 2 . 6 H z , 1 H ) 、 3 . 6 1 ( s , 3 H )

【 0 1 5 0 】

10

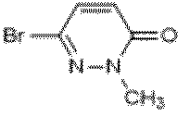
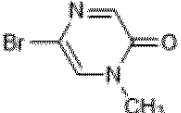
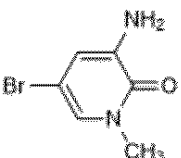
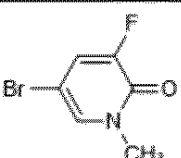
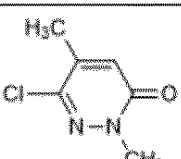
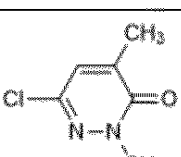
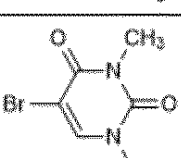
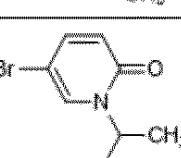
20

30

40

50

【表 3】

フラグメント	構造式	名称	CAS 番号
F-7		6-ブromo-2-メチルピリダジン-3(2H)-オン	10071-38-2
F-8		5-ブromo-1-メチルピラジン-2(1H)-オン	1243288-53-0
F-9		3-アミノ-5-ブromo-1-メチルピリジン-2(1H)-オン	910543-72-5
F-10		5-ブromo-3-フルオロ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン	1352152-46-5
F-11		6-クロロ-2,5-ジメチルピリダジン-3(2H)-オン	1114563-59-5
F-12		6-クロロ-2,4-ジメチルピリダジン-3(2H)-オン	1114563-58-4
F-13		5-ブromo-1,3-ジメチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	7033-39-8
F-14		5-ブromo-1-イソプロピルピリジン-2(1H)-オン	851087-08-6

10

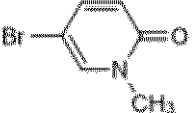
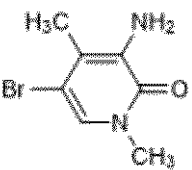
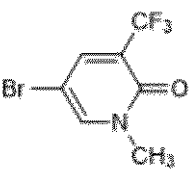
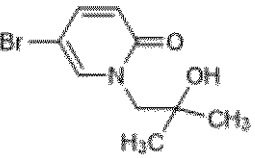
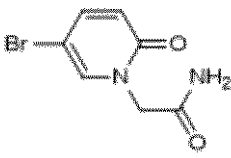
20

30

40

50

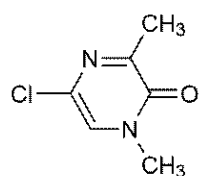
【表 4】

フラグメント	構造式	名称	CAS 番号
F-15		5-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン	81971-39-3
F-16		3-アミノ-5-ブロモ-1,4-ジメチルピリジン-2(1H)-オン	1446237-41-7
F-17		5-ブロモ-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2(1H)-オン	214342-73-1
F-18		5-ブロモ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピリジン-2(1H)-オン	1193335-01-1
F-19		2-(5-ブロモ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)アセトアミド	924712-35-6

## 【 0 1 5 1 】

フラグメント 20 : 5 - クロロ - 1,3 - ジメチルピラジン - 2 ( 1 H ) - オン

## 【化 3 4】



(F-20)

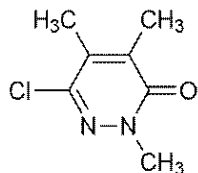
3,5 - ジクロロ - 1 - メチルピラジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 0 0 m g 、 1 . 6 7 6 ミリモル ) ( C A S 8 7 4 8 6 - 3 3 - 7 ) 、 テトラメチルスズ ( 0 . 2 5 6 m L 、 1 . 8 4 4 ミリモル ) およびテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 4 8 . 4 m g 、 0 . 0 4 2 ミリモル ) を含有する D M F ( 2 m L ) 中の溶液をバイオテージ ( Biotage ) 製マイクロ波バイアルにてテフロン ( Teflon ) 加工のセプタムキャップで密封した。該バイアルを、真空マニホールドからのニードルを用い、真空下で排気し、窒素気体で埋め戻した。該操作を繰り返し、窒素ラインを取り外した。該バイアルをバイオテージマイクロ波にて 1 5 0 ° で 2 0 分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル ( 5 0 m L ) で希釈し、1 0 % N a F 水溶液 ( 2 × 1 0 m L ) および N a C l 飽和水溶液 ( 1 × 1 0 m L ) で洗浄し、乾燥 ( N a 2 S O 4 ) させ、濾過し、濃縮させた。該粗生成物を少量の

D C Mに溶かし、10 g I S C Oシリカゲルカラムに充填し、テレダイン (Teledyne) I S C Oシステムに入れ、20分間にわたって0% - 100%勾配のヘキサン / 酢酸エチル溶出液で溶出し、5 - クロロ - 1,3 - ジメチルピラジン - 2 (1 H) - オン (170 mg、1.072ミリモル、収率64.0%)を得た。L C M S M H<sup>+</sup> : 159.0 ; H P L C保持時間 : 0.52分間 ; 方法B1 ; <sup>1</sup>H N M R (400 M H z、クロロホルム - d ) 7.13 ( b m , 1 H )、3.52 ( s , 3 H )、2.48 ( d , J = 0.6 H z , 3 H )

【0152】

フラグメント21 : 6 - クロロ - 2,4,5 - トリメチルピリダジン - 3 (2 H) - オン

【化35】



(F-21)

10

3,6 - ジクロロ - 4,5 - ジメチルピリダジン (1 g、5.65ミリモル) を水 (10 mL) 中に懸濁させ、K O H 粉末 (1.585 g、28.2ミリモル) を添加した。該混合物を密封した圧力容器中にて120 で2時間加熱し、室温に冷却し、濃H C l 水溶液でp H 5の酸性にした。得られた固体を濾過し、水 (約5 mL) で洗浄し、乾燥させて純粋な6 - クロロ - 4,5 - ジメチルピリダジン - 3 - オール (700 mg、4.41ミリモル、収率78%)を得た ; m / z (159、M + H)。

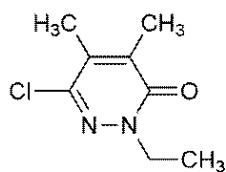
【0153】

6 - クロロ - 4,5 - ジメチルピリダジン - 3 - オール (100 mg、0.631ミリモル) およびK<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> (349 mg、2.52ミリモル) を含有するD M F (1 mL) 中の混合物に、M e I (0.079 mL、1.261ミリモル) を添加した。該混合物を2時間攪拌し、水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (4 x 15 mL) で抽出した。抽出液を合わせ、10% L i C l (1 x 10 mL) およびN a C l 飽和水溶液 (10 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過して濃縮させた。該粗材料を少量のD C Mに溶かし、I S C Oシリカゲル12 gカラムに充填し、それを10分間にわたって5% - 100%ヘキサン / 酢酸エチルの勾配で溶出し、6 - クロロ - 2,4,5 - トリメチルピリダジン - 3 (2 H) - オン (100 mg、0.579ミリモル、収率92%)を得た ; m / z (173、M + H) ; L C M S M H<sup>+</sup> : 173 ; H P L C保持時間 : 0.68分間 ; 方法B1 ; <sup>1</sup>H N M R (400 M H z、クロロホルム - d ) 3.76 ( s , 3 H )、2.27 ( d , J = 0.7 H z , 3 H )、2.24 ( d , J = 0.7 H z , 3 H )

【0154】

フラグメント22 : 6 - クロロ - 2 - エチル - 4,5 - ジメチルピリダジン - 3 (2 H) - オン

【化36】



(F-22)

40

6 - クロロ - 4,5 - ジメチルピリダジン - 3 - オール (100 mg、0.631ミリモル) (フラグメント16を参照のこと) およびヨードエタン (0.051 mL、0.631ミリモル) を含有するD M F (2.5 mL) 中の溶液に、K<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> (349 mg、2.52ミリモル) を添加した。反応混合物を20時間攪拌し、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水 (1 x 20 mL) および10% L i C l 水溶液 (2 x 10 mL) で洗浄した。水性フラクションを洗浄し、合わせ、酢酸エチル (20 mL) で逆抽出した。有機抽出液を合わ

50

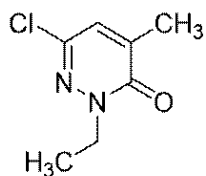
せ、NaCl飽和水溶液で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させ、濾過して濃縮させた。該粗生成物を少量のDCMに溶かし、ISCOシリカゲルの120g ISCOカラムに充填し、それを15分間にわたって5% - 100%のヘキサン/酢酸エチル勾配で溶出し、6 - クロロ - 2 - エチル - 4,5 - ジメチルピリダジン - 3 (2H) - オン (105mg、0.563ミリモル、収率89%)を得た。LCMS MH<sup>+</sup>: 187; HPLC保持時間: 0.77分間; 方法B1; <sup>1</sup>H NMR (400MHz、クロロホルム - d) 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H)、2.27 (s, 3H)、2.23 (s, 3H)、1.42 - 1.35 (t, 7.1 Hz, 3H)

【0155】

フラグメント23: 6 - クロロ - 2 - エチル - 4 - メチルピリダジン - 3 (2H) - オン

10

【化37】



(F-23)

6 - クロロ - 4 - メチルピリダジン - 3 (2H) - オン (250mg、1.729ミリモル) およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (598mg、4.32ミリモル)を含有するDMF (2.5mL)中の混合物に、ヨウ化エチル (0.210mL、2.59ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で22時間撹拌した。反応混合物を水 (25mL)で希釈し、酢酸エチル (3 x 40mL)で抽出した。抽出液を合わせ、10% LiCl (2 x 20mL) およびNaCl飽和水溶液 (1 x 20mL)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を少量のDCMに溶かし、ISCOシリカゲルの12g ISCOカラムに充填し、それを10分間にわたって0% - 100%勾配のヘキサン/酢酸エチルで溶出して6 - クロロ - 2 - エチル - 4 - メチルピリダジン - 3 (2H) - オン (250mg、1.448ミリモル、収率84%)を得た。m/z (173、M+H); LCMS MH<sup>+</sup>: 173; HPLC保持時間: 0.70分間; 方法B1; <sup>1</sup>H NMR (400MHz、クロロホルム - d) 7.06 (q, J = 1.2 Hz, 1H)、4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、2.21 (d, J = 1.2 Hz, 3H)、1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

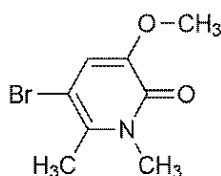
20

30

【0156】

フラグメント24: 5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 1,6 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - オン

【化38】



(F-24)

40

5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 6 - メチルピリジン - 2 - アミン (1g、4.61ミリモル)を含有する硫酸 (2mL、37.5ミリモル) および水 (4mL)中の溶液を氷浴中で冷却した。亜硝酸ナトリウム (0.636g、9.21ミリモル)の水 (1mL)中溶液を滴下して加え、氷浴を取り外した。反応混合物を室温で1時間撹拌した。水 (25mL)を加え、該混合物を氷浴中で冷却し、20分間撹拌した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 6 - メチルピリジン - 2 - オール (700mg、3.21ミリモル、収率69.7%)を得た。m/z (220、M+H)

【0157】

5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 6 - メチルピリジン - 2 - オール (700mg、3.21ミリ

50

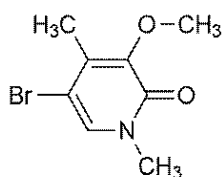
モル)を含有するDMF(7.5 mL)中の溶液に、 $K_2CO_3$ (887 mg、6.42ミリモル)を加え、つづいてMeI(0.401 mL、6.42ミリモル)を添加した。該混合物を2時間攪拌し、酢酸エチル(100 mL)で希釈し、固体をセライトパッドを通して濾過した。濾液を10%LiCl水溶液(3×25 mL)、NaCl飽和水溶液(25 mL)で洗浄し、乾燥( $Na_2SO_4$ )させ、濾過し、濃縮させた。粗生成物を少量のDCMに溶かし、24 g ISCOシリカゲルカラムに充填し、それを15分間にわたって5% - 100%の勾配のDCM/EtOAcで溶出し、5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 1,6 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - オン(525 mg、2.262ミリモル、収率70.5%)を得た。LCMS  $MH^+$ : 233.9; HPLC保持時間: 0.65分間; 方法B1;  $^1H$  NMR(400 MHz、クロロホルム - d) 6.74 (s, 1H)、3.82 (s, 3H)、3.64 (s, 3H)、2.48 (s, 3H)

10

【0158】

フラグメント25: 5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 1,4 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - オン

【化39】



(F-25)

20

5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 4 - メチルピリジン - 2 - アミン(0.45 g、2.073ミリモル)の濃 $H_2SO_4$ (1 mL)および水(3 mL)中溶液に、亜硝酸ナトリウム(0.215 g、3.11ミリモル)の水(1 mL)中溶液を0 で添加した。該混合物を室温となるようにし、1時間攪拌した。氷冷水(10 mL)を加え、沈殿物を濾過し、氷水で洗浄し、乾燥させて5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 4 - メチルピリジン - 2 - オール(250 mg、1.147ミリモル、収率55.3%)を得た。

【0159】

5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 4 - メチルピリジン - 2 - オール(250 mg、1.147ミリモル)および $K_2CO_3$ (396 mg、2.87ミリモル)を含有するDMF(2.5 mL)中の混合物に、MeI(0.143 mL、2.293ミリモル)を加えた。反応混合物を20時間攪拌し、酢酸エチル(50 mL)で希釈した。固体をセライトパッドを通して濾過し、濾液を10%LiCl水溶液(3×10 mL)およびNaCl飽和水溶液(10 mL)で洗浄し、乾燥( $Na_2SO_4$ )させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。該粗生成物を少量のDCMに溶かし、12 g ISCOシリカゲルカラムに充填し、それを10分間にわたって5% - 100%勾配のヘキサン/酢酸エチルで溶出して5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 1,4 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - オン(218 mg、0.939ミリモル、収率82%)を得た。LCMS  $MH^+$ : 233.9; HPLC保持時間: 0.67分間; 方法B1;  $^1H$  NMR(400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) 7.88 (s, 1H)、3.75 (s, 2H)、3.43 (s, 3H)、2.15 (s, 3H)

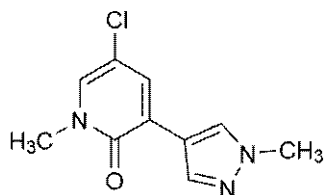
30

40

【0160】

フラグメント26: 5 - クロロ - 1 - メチル - 3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピリジン - 2 (1H) - オン

## 【化 4 0】



(F-26)

3 - ブロモ - 5 - クロロピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( コンビ - ブロック ( Combi-Blocks ) 、 C A S : 1 3 7 6 2 8 - 1 6 - 1 、 1 7 0 m g 、 0 . 8 1 6 ミリモル ) を、 2 0 m L のバイアル中、室温にて 2 時間、ヨードメタン ( 1 4 9  $\mu$  l 、 0 . 9 7 9 ミリモル ) および炭酸カリウム ( 5 6 4 m g 、 4 . 0 8 ミリモル ) と一緒に D M F ( 2 7 1 9  $\mu$  l ) 中で撹拌した。反応混合物を水と酢酸エチル ( 4 m L の総容量 ) との間に分配させた。水相を酢酸エチル ( 2 x 1 . 5 m L ) で抽出した。有機相を合わせ、ブライン ( 2 x 1 0 m L ) で抽出した。過剰量の溶媒を合わせた有機相より蒸発させ、3 - ブロモ - 5 - クロロ - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 5 1 . 8 m g 、 0 . 6 6 2 ミリモル、収率 8 1 % ) を淡黄色の固体として得た。M + H <sup>+</sup> = 2 2 1 . 9 、 2 2 3 . 9 ; <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z 、クロロホルム - d ) 7 . 7 5 ( d , J = 2 . 7 H z , 1 H ) 、 7 . 3 8 ( d , J = 2 . 7 H z , 1 H ) 、 3 . 6 2 ( s , 3 H )

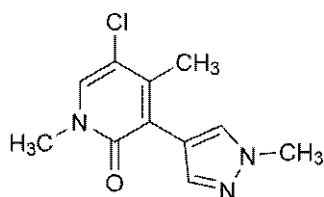
## 【 0 1 6 1】

1 - メチル - 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 ) - 1 H - ピラゾール ( 3 1 . 1 m g 、 0 . 1 4 9 ミリモル ) および 3 - ブロモ - 5 - クロロ - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 5 m g 、 0 . 1 5 7 ミリモル ) を 1 ドラムのバイアル中にて秤量した。T H F ( 1 0 4 9  $\mu$  l ) を該バイアルに加え、つづいて 2 M 水性リン酸三カリウム ( 2 3 6  $\mu$  l 、 0 . 4 7 2 ミリモル ) を添加した。該溶液に窒素を 2 分間吹き込むことによって反応混合物を脱気処理に付し、第 2 世代 X P h o s プレ触媒 ( 4 . 9 5 m g 、 6 . 2 9 マイクロモル ) を該反応混合物に添加した。反応混合物を窒素雰囲気下に置き、6 0 で 3 時間撹拌した。該反応混合物を室温に冷却し、水相を除去し、過剰量の溶媒を有機相から蒸発させた。残渣を D C M ( 3 m L ) に溶かし、I S C O R f 装置で、4 g シリカカラムでのフラッシュクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンおよびメタノールで溶出して精製し、5 - クロロ - 1 - メチル - 3 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 0 . 8 m g 、 0 . 1 3 1 ミリモル、収率 8 3 % ) を淡黄色の固体として得た。L C M S M H <sup>+</sup> : 2 2 4 . 0 ; H P L C 保持時間 : 0 . 6 3 分間 ; 方法 B 1 ; <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z 、クロロホルム - d ) 8 . 3 6 ( s , 1 H ) 、 7 . 8 9 - 7 . 8 3 ( m , 1 H ) 、 7 . 5 7 ( d , J = 2 . 7 H z , 1 H ) 、 7 . 2 6 ( d , J = 2 . 8 H z , 1 H ) 、 3 . 9 4 ( s , 3 H ) 、 3 . 6 0 ( s , 3 H )

## 【 0 1 6 2】

フラグメント 2 7 : 5 - クロロ - 1 , 4 - ジメチル - 3 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン

## 【化 4 1】



(F-27)

3 - ブロモ - 5 - クロロ - 4 - メチルピリジン - 2 - オール ( コンビ - ブロック、C A S : 1 1 9 9 7 7 3 - 4 5 - 9 、 1 7 0 m g 、 0 . 7 6 4 ミリモル ) を、 2 0 m L のバイアル中、室温にて 4 0 分間、ヨードメタン ( 1 4 0  $\mu$  l 、 0 . 9 1 7 ミリモル ) および炭酸カ



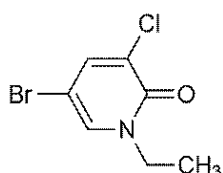
リウム (528 mg、3.82 ミリモル) と一緒に DMF (2547  $\mu$ l) 中にて攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチル (4 mL の総容量) の間に分配させ、水相を酢酸エチル (2 x 1.5 mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブライン (2 x 10 mL) で抽出した。過剰量の溶媒を合わせた有機相から蒸発させて 3 - ブロモ - 5 - クロロ - 1,4 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - オン (217.2 mg、0.735 ミリモル、収率 9.6%) を淡黄色の固体として得た。m/z (237.9、239.9、M+H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 7.89 (s, 1H)、3.61 (s, 3H)、2.50 (s, 3H)

【0163】

1 - メチル - 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) - 1H - ピラゾール (31.7 mg、0.152 ミリモル) および 3 - ブロモ - 5 - クロロ - 1,4 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - オン (30 mg、0.127 ミリモル) を 1 ドラムのバイアルにて秤量した。THF (846  $\mu$ l) を該バイアルに加え、つづいて 2 M 水性リン酸三カリウム (190  $\mu$ l、0.381 ミリモル) を添加した。該溶液に窒素を 2 分間吹き込むことによって反応混合物を脱気処理に付した。第 2 世代 XPhos プレ触媒 (3.99 mg、5.07 マイクロモル) を反応混合物に添加した。反応混合物を窒素雰囲気下に置き、60 で 20 時間攪拌した。水相を除去し、過剰量の溶媒を有機相より蒸発させた。残渣を DCM (3 mL) に溶かし、ISCO Rf 装置で、4 g シリカカラムでのフラッシュクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルおよびヘキサンで溶出して精製した。生成物は溶出せず、それで該カラムを次にジクロロメタン中 1 - 15% MeOH で溶出した。過剰量の溶媒を生成物含有のフラクションより蒸発させ、5 - クロロ - 1,4 - ジメチル - 3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン (12.8 mg、0.053 ミリモル、収率 41.6%) を白色の固体として得た。LCMS MH<sup>+</sup>: 238.0; HPLC 保持時間: 0.64 分間; 方法 B1; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) 7.85 (s, 1H)、7.62 (s, 1H)、7.33 (s, 1H)、3.96 (s, 3H)、3.56 (s, 3H)、2.39 (s, 3H)

【0164】

フラグメント 28: 5 - ブロモ - 3 - クロロ - 1 - エチルピリジン - 2 (1H) - オン  
【化 42】



(F-28)

5 - ブロモ - 3 - クロロピリジン - 2 (1H) - オン (150 mg、0.720 ミリモル) を、テフロンでカバーした攪拌棒を含有する 20 mL のバイアル中、室温にて 19 時間、ヨードエタン (69.4  $\mu$ l、0.864 ミリモル) および炭酸カリウム (497 mg、3.60 ミリモル) と一緒に DMF (2399  $\mu$ l) 中で攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチル (8 mL の総容量) の間に分配させた。水相を酢酸エチル (2 x 2 mL) で抽出した。有機相を合わせ、次に乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させ、濾過し、濃縮して 5 - ブロモ - 3 - クロロ - 1 - エチルピリジン - 2 (1H) - オン (113.3 mg、0.383 ミリモル、収率 53.3%) を白色の固体として得た。LCMS MH<sup>+</sup>: 237.9; HPLC 保持時間: 0.72 分間; 方法 B1

【0165】

フラグメント 29: 5 - ブロモ - 3 - クロロ - 1,4 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - オン

10

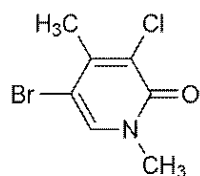
20

30

40

50

## 【化 4 3】



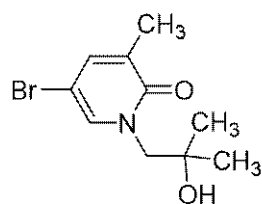
(F-29)

5 - ブロモ - 4 - メチルピリジン - 2 - オール ( 1.00 g、5.32 ミリモル ) および N - クロロスクシンイミド ( 0.473 mL、5.85 ミリモル ) を 40 mL のシンチレーションバイアル中にて DCM ( 21.27 mL ) に懸濁させた。反応混合物を室温で 3 時間、次に 40 で 17 時間攪拌した。反応混合物を 50 で 30 分間加熱し、次に室温に冷却した。反応混合物を水 ( 2 x 10 mL ) で、ついでブライン ( 1 x 5 mL ) で洗浄した。2 回目の水性洗浄の後で黄色の固体は砕け始め、有機溶液となった。過剰量の溶媒を生成物含有のフラクションより蒸発させた。得られた残渣を 40 mL のシンチレーションバイアル中にて DMF ( 15 mL ) に溶かした。炭酸カリウム ( 1.470 g、10.64 ミリモル ) およびヨードメタン ( 1.200 mL、7.89 ミリモル ) を該バイアルに加え、得られた反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチル ( 総容量が約 30 mL ) の間に分配させた。層を分離し、水相を酢酸エチル ( 2 x 10 mL ) で抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、過剰な溶媒を蒸発させた。残渣を DCM / MeOH に溶かし、シリカ上で乾燥させ、次に ISCO Rf 装置で、24 g シリカカラムでのフラッシュクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルおよびヘキサンで溶出して精製した。生成物含有のフラクションをプールし、溶媒を蒸発させて 5 - ブロモ - 3 - クロロ - 1,4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1H ) - オン ( 1.0025 g、4.03 ミリモル、収率 76% ) を黄橙色の固体として得た。LCMS MH<sup>+</sup>: 237.8; HPLC 保持時間: 0.70 分間; 方法 B1; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、クロロホルム - d ) 7.46 ( s, 1H )、3.60 ( s, 3H )、2.46 ( s, 3H )

## 【0166】

フラグメント 30: 5 - ブロモ - 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1H ) - オン

## 【化 4 4】



(F-30)

テフロン加工したセプタムを合わせた 20 mL のバイアルに、5 - ブロモ - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1H ) - オン ( 100 mg、0.532 ミリモル )、DMF ( 1064 μL )、炭酸カリウム ( 73.5 mg、0.532 ミリモル )、および 2,2 - ジメチルオキシラン ( 38.3 mg、0.532 ミリモル ) を添加した。該バイアルを密封した。反応混合物を 65 で 3 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、20 時間攪拌した。混合物を水 ( 10 mL ) で希釈し、酢酸エチル ( 3 x 5 mL ) で抽出した。有機層を合わせ、濃縮して ISCO ( 12 g シリカ、100% ヘキサン - 100% 酢酸エチル ) に付して精製した。同様のフラクションを合わせ、減圧下で濃縮して 5 - ブロモ - 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1H ) - オン ( 101 mg、0.369 ミリモル、収率 69.4% ) を得た。LCMS ( ピーク番号が 1 で、t が 0.67 分である LCMS であって、m + 1 = 260 ) は、一の主たる生成物がフラグメント 30 と一致することを示した。LCMS MH<sup>+</sup>: 260; HPLC 保持時間: 0.67 分間; 方法 B1

## 【0167】

10

20

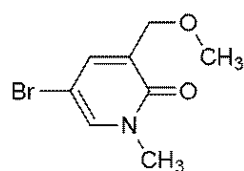
30

40

50

フラグメント 3 1 A :

【化 4 5】



(F-31)

5 - ブロモ - 1,3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 0 0 m g 、 1.4 8 5 ミリ  
モル ) ( F 1 ) および N B S ( 2 6 4 m g 、 1.4 8 5 ミリモル ) の C C l 4 ( 2 0 m L )  
中混合物に、A I B N ( 2 4.3 8 m g 、 0.1 4 8 ミリモル ) を添加した。反応混合物を  
9 0 で 1 時間加熱し、次に室温に冷却した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽  
和 N a H C O 3 で洗浄した。有機層を M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して 5 - ブロ  
モ - 3 - ( プロモメチル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 4 2 0 m g 、 1.4  
ミリモル、収率 1 0 0 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z 、 クロロホルム - d )  
7.5 8 ( d , J = 2.6 H z , 1 H ) 、 7.4 6 ( d , J = 2.6 H z , 1 H ) 、 4.4 3 ( s , 2 H ) 、 3.5 9 ( s , 3 H )

10

【 0 1 6 8 】

M e O H ( 0.0 7 9 m L 、 1.9 5 0 ミリモル ) の T H F ( 5 m L ) 中混合物に、水素化  
ナトリウム ( 9 0 m g 、 2.2 5 0 ミリモル ) を添加した。3 0 分間撹拌した後、5 - ブロ  
モ - 3 - ( プロモメチル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 4 2 1 m g 、 1.5  
ミリモル ) を添加した。反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。反応物を水でクエンチさせ  
た。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和 N a C l で洗浄した。有機層を M g S O 4 で  
乾燥させ、濾過して濃縮させた。粗材料をシリカゲルカートリッジ ( 2 4 g ) にて酢酸エ  
チル / ヘキサン勾配 ( 1 2.5 分間にわたって 0 - 1 0 0 % 酢酸エチルとする ) を用いて  
精製し、5 - ブロモ - 3 - ( メトキシメチル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン  
( 1 6 0 m g 、 0.6 8 9 ミリモル、収率 4 6.0 % ) を得た。L C M S M H <sup>+</sup> : 2 1 7.  
9 ; H P L C 保持時間 : 0.6 4 分間 ; 方法 アクイティ ( Acquity ) ; <sup>1</sup> H N M R ( 4  
0 0 M H z 、 クロロホルム - d ) 7.5 0 ( d t , J = 2.8 、 1.3 H z , 1 H ) 、 7.  
3 8 ( d , J = 2.6 H z , 1 H ) 、 4.4 4 - 4.3 6 ( m , 2 H ) 、 3.5 5 ( s , 3 H )  
、 3.4 9 ( s , 3 H )

20

30

【 0 1 6 9 】

次のフラグメントは、上記したフラグメントについての一般的操作に従って、指摘される  
出発材料および合成方法を用いて製造された。H P L C 方法は方法 B 1 であった。

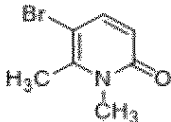
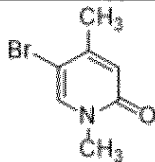
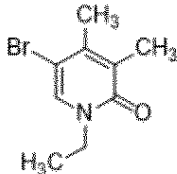
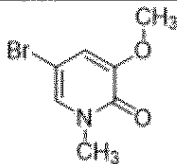
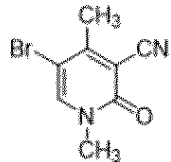
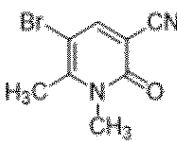
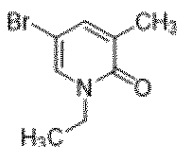
【 0 1 7 0 】

表 1

40

50

【表 5】

フラグメント番号	構造式	出発材料	合成方法	分子量	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)
F31B		5-ブロモ-6-メチルピ リジン-2(1H)-オン	1	202.0	203.9	0.62
F32		5-ブロモ-4-メチルピ リジン-2(1H)-オン	1	202.0	203.9	0.61
F33		5-ブロモ-3,4ジメチ ルピリジン-2-オー ル	1	229.0	230.0	0.76
F34		5-ブロモ-3-メトキシ ピリジン-2-オール	1	218.0	219.9	0.57
F35		5-ブロモ-4-メチル- 2-オキソ-1,2-ジヒド ロピリジン-3-カル ボニトリル	1	227.0	228.7	0.63
F36		5-ブロモ-2-ヒドロキ シ-6-メチルニコチ ノニトリル	1	227.0	228.9	0.62
F37		5-ブロモ-3-メチルピ リジン-2(1H)-オン	1	216.0	217.9	0.73

10

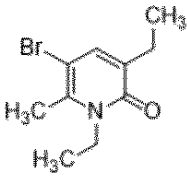
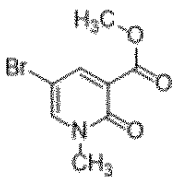
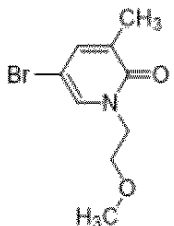
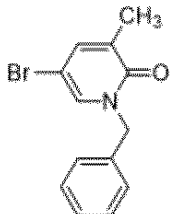
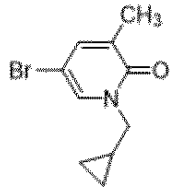
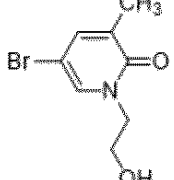
20

30

40

50

【表 6】

フラグメント番号	構造式	出発材料	合成方法	分子量	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)
F38		5-ブロモ-3-エチル- 6-メチルピリジン-2- オール	1	244.1	246.0	0.87
F39		エチル 5-ブロモ-2- オキソ-1,2-ジヒドロ ピリジン-3-カルボ キシレート	1	245.0	245.9	0.59
F40		5-ブロモ-3-メチルピ リジン-2(1H)-オン	2	246.1	248	0.70
F41		5-ブロモ-3-メチルピ リジン-2(1H)-オン	2	278.1	280	0.87
F42		5-ブロモ-3-メチルピ リジン-2(1H)-オン	2	242.1	244	0.80
F43		5-ブロモ-3-メチルピ リジン-2(1H)-オン	2	232.1	234	0.57

10

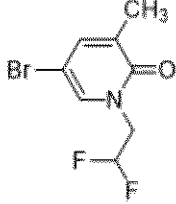
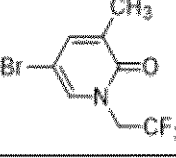
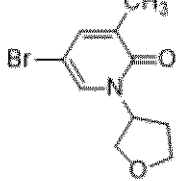
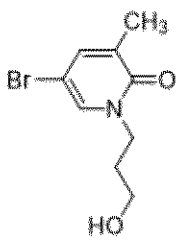
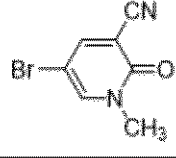
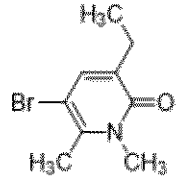
20

30

40

50

【表 7】

フラグメント番号	構造式	出発材料	合成方法	分子量	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)
F44		5-ブロモ-3-メチルピリジン-2(1H)-オン	2	252.1	254	0.74
F45		5-ブロモ-3-メチルピリジン-2(1H)-オン	2	270.0	271.9	0.80
F46		5-ブロモ-3-メチルピリジン-2(1H)-オン	2	258.1	260	0.96
F47		5-ブロモ-3-メチルピリジン-2(1H)-オン	2	246.1	248	0.61
F48		5-ブロモ-3-シアノピリジン-2(1H)-オン	1	211.9	212.7	0.55
F49		5-ブロモ-3-エチル-6-メチルピリジン-2-オール	1	229.01	230.0	0.80

【 0 1 7 1 】

## 実施例 1

5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン

10

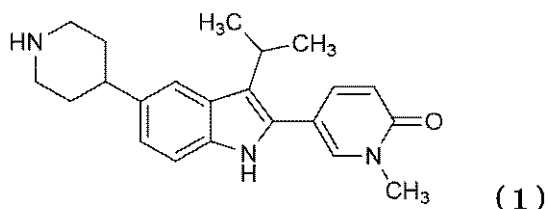
20

30

40

50

## 【化 4 6】



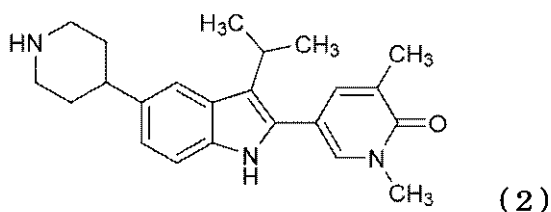
5 - ブロモ - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 5 . 0 5 m g 、 0 . 0 8 0 ミリモ  
 ル ) 、 tert - ブチル 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 ,  
 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カ  
 ルボキシレート ( 2 5 m g 、 0 . 0 5 3 ミリモル ) 、 および X p h o s P d G 2 ( 2 . 1  
 0 0 m g 、 2 . 6 7 マイクロモル ) を含有するスクリュキャップのバイアル中の混合物に  
 、 T H F ( 1 m L ) を、つづいてリン酸三カリウムの水溶液 ( 1 0 0  $\mu$  L 、 0 . 3 0 0 ミリ  
 モル ) を添加した。テフロン加工のセプタムキャップを該バイアルに合わせた。該バイア  
 ルを真空下で ( 窒素 / 真空マニホールラインからのニードルを介して ) 排気し、窒素気  
 体を埋め戻した。その排気操作を 3 回繰り返した。該ニードルを取り外し、バイアルを 6  
 5 で 1 8 時間加熱した。反応混合物を濃縮して乾固させ、T F A ( 1 m L ) で 3 0 分間  
 処理し、tert - ブチルオキシカルボニル基の除去を促進した。反応混合物を再び濃縮して  
 乾固させ、D M F ( 2 m L ) に再び溶かした。サンプルをアクロディスク ( Acrodisc ) 、  
 1 3 m m 、 0 . 4 5 ミクロンのナイロン膜シリンジフィルターを通して濾過し、条件方法 D  
 2 を用い、分取性 L C / M S を介して精製し、5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジ  
 ン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オ  
 ン ( 1 2 m g 、 0 . 0 3 4 ミリモル、収率 6 4 . 3 % ) を得た。L C M S M H <sup>+</sup> : 3 5 0 ;  
 H P L C 保持時間 : 0 . 5 8 分間 ; 方法 B 1 ; <sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z 、 D M S O - d  
 6 ) 1 0 . 8 4 ( s , 1 H ) 、 7 . 8 1 ( d , J = 2 . 1 H z , 1 H ) 、 7 . 5 3 ( d d ,  
 J = 9 . 3 、 2 . 3 H z , 1 H ) 、 7 . 4 7 ( s , 1 H ) 、 7 . 2 3 ( d , J = 8 . 2 H z , 1  
 H ) 、 6 . 9 4 ( d , J = 8 . 3 H z , 1 H ) 、 6 . 5 2 ( d , J = 9 . 3 H z , 1 H ) 、 3 .  
 5 2 ( s , 3 H ) 、 3 . 1 9 - 3 . 0 9 ( m , 2 H ) 、 2 . 7 7 - 2 . 6 6 ( m , 2 H ) 、 1 .  
 8 4 ( m , 3 H ) 、 1 . 8 0 - 1 . 7 5 ( m , 2 H ) 、 1 . 7 2 - 1 . 5 9 ( m , 2 H ) 、 1 .  
 3 9 ( d , J = 7 . 0 H z , 6 H )

## 【 0 1 7 2 】

## 実施例 2

5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル )  
 ) - 1 , 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン

## 【化 4 7】



## 【 0 1 7 3 】

中間体 2 A : tert - ブチル 4 - ( 2 - ( 1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ  
 ピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン -  
 1 - カルボキシレート

10

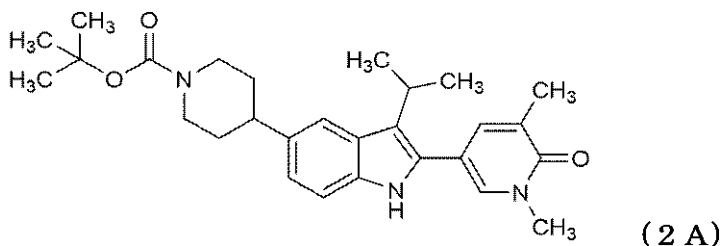
20

30

40

50

## 【化 4 8】



tert - ブチル 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 2.434 mg、5.20 ミリモル )、5 - プロモ - 1,3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1.000 mg、4.95 ミリモル )、および X p h o s P d G 2 ( 97 mg、0.124 ミリモル ) を含有するスクリュキャップのバイアル中の混合物に、T H F ( 25 mL ) を、つづいて三塩基性リン酸カリウムの水溶液 ( 4.95 mL、14.85 ミリモル ) を添加した。テフロン加工のセプタムキャップを該バイアルに合わせた。該バイアルを真空下で ( 窒素 / 真空マニホールラインからのニードルを介して ) 排気し、窒素気体を埋め戻した。その排気操作を 3 回繰り返した。該ニードルを取り外し、バイアルを 65 で 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル ( 50 mL ) で希釈し、NaCl 飽和水溶液 ( 10 mL ) で洗浄し、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) させ、濾過し、濃縮して粗材料を得た。該粗生成物少量の D C M に溶かし、40 g I S C O シリカゲルカラムに充填し、それを 15 分間にわたって 5% - 100% 勾配のヘキサン / 酢酸エチルで溶出して tert - ブチル 4 - ( 2 - ( 1,5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 2.1 g ( 収率 90% ) ) を得た。m / e ( 464、M + 1 )

## 【 0 1 7 4】

## 実施例 2 :

精製した tert - ブチル 4 - ( 2 - ( 1,5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを D C M ( 10 mL ) に溶かし、T F A ( 10 mL ) で処理した。反応混合物を 30 分間攪拌し、濃縮して乾固させた。残渣を水酸化アンモニウム飽和水溶液 ( 20 mL ) で処理し、30 分間攪拌した。得られた微細懸濁液を濾過し、さらなる水酸化アンモニウムで濯ぎ、乾燥させて 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1,3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1.55 g、4.26 ミリモル、収率 86% ) を黄色の固体として得た。L C M S M H<sup>+</sup> : 364 ; H P L C 保持時間 : 0.63 分間 ; 方法 B 1 ; <sup>1</sup>H N M R ( 400 M H z、D M S O - d<sub>6</sub> ) 10.80 ( s, 1 H)、7.66 ( d, J = 2.3 H z, 1 H)、7.48 ( s, 1 H)、7.44 ( d d, J = 2.3、1.1 H z, 1 H)、7.23 ( d, J = 8.3 H z, 1 H)、6.94 ( d d, J = 8.4、1.5 H z, 1 H)、3.91 ( s, 1 H)、3.54 ( s, 3 H)、3.21 - 3.10 ( m, 3 H)、2.77 - 2.65 ( m, 3 H)、1.84 ( s, 3 H)、1.82 - 1.62 ( m, 4 H)、1.41 ( s, 3 H)、1.39 ( s, 3 H )

## 【 0 1 7 5】

## 実施例 3

5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1,3,6 - トリメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン

10

20

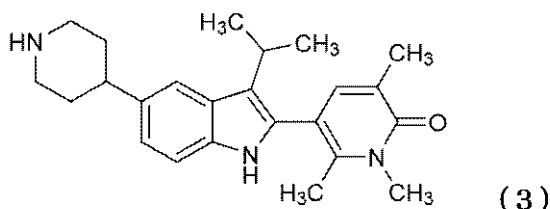
30

40

50



## 【化 4 9】

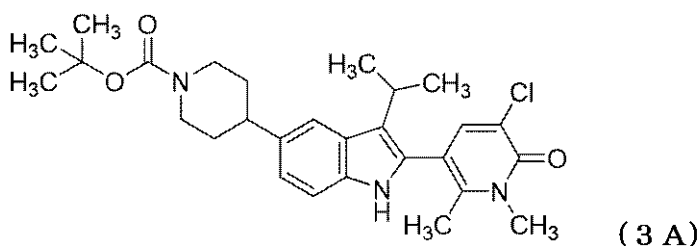


## 【 0 1 7 6】

中間体 3 A : tert - ブチル 4 - ( 2 - ( 5 - クロロ - 1, 2 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

10

## 【化 5 0】



20

tert - ブチル 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 1.0 g、2.135 ミリモル )、5 - ブロモ - 3 - クロロ - 1, 6 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 0.606 g、2.56 ミリモル )、および Pd ( d p p f ) Cl<sub>2</sub> ( 0.078 g、0.107 ミリモル ) を含有するスクリュウキャップのバイアル中の混合物に、THF ( 10 mL ) を加え、つづいて三塩基性リン酸カリウムの 3 M 水溶液 ( 2.135 mL、6.40 ミリモル ) を添加した。テフロン加工のセブタムキャップを該バイアルに合わせた。該バイアルを真空下で ( 窒素 / 真空マニホールドラインからのニードルを介して ) 排気し、窒素気体を埋め戻した。その排気操作を 3 回繰り返した。該ニードルを取り外し、バイアルを 65 °C で 20 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル ( 10 mL ) で希釈し、NaCl 飽和水溶液 ( 5 mL ) で洗浄し、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) させ、濾過し、濃縮して粗材料を得た。該粗生成物少量の DCM に溶かし、80 g ISCO カラムに充填し、それを 20 分間にわたって 5 % - 100 % 勾配のヘキサン / 酢酸エチルで溶出して精製し、tert - ブチル 4 - ( 2 - ( 5 - クロロ - 1, 2 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、m / z ( 448.2、M + H ) を得たが、それは二量体、m / z ( 804、M + H )、700 m / z で汚染されていた。

30

## 【 0 1 7 7】

40

## 実施例 3 :

粗 tert - ブチル 4 - ( 2 - ( 5 - クロロ - 1, 2 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 25 mg、0.050 ミリモル )、ビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( II ) ジクロリド ( 1.762 mg、2.510 マイクロモル )、および塩化リチウム ( 4.26 mg、0.100 ミリモル ) を含有するスクリュウキャップのバイアル中の混合物に、DMF ( 0.5 mL ) を加え、つづいてテトラメチルスズ ( 0.014 mL、0.100 ミリモル ) を添加した。テフロン加工のセブタムキャップを該バイアルに合わせ、該システムを真空下で ( 窒素 / 真空マニホールドラインからのニードルを介して ) 排気し、窒素気体を埋め戻した。その操作を 3 回繰り返した。該ニードルを取り外し、

50

バイアルを100で6時間加熱した。さらなるPd触媒(約1mg)およびテトラメチルスズ(20μL)を加え、反応混合物をさらに18時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(5mL)で希釈し、10%LiCl水溶液(3×2mL)で洗浄し、乾燥させて(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過して濃縮した。

【0178】

粗tert-ブチル 4-(3-イソプロピル-2-(1,2,5-トリメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1H-インドール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートをDCM/TF A(1/1)(1mL)に30分間懸濁させ、tert-ブチルオキシカルボニル基の除去を促進した。反応混合物を濃縮し、該粗材料を分取性HPLC/MSに付して精製した。生成物含有のフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ、TF A塩を得た。該塩を濃縮水酸化アンモニウム(1mL)に懸濁させることにより該材料を遊離塩基とし、20分間攪拌した。該固体を濾過し、乾燥させて5-(3-イソプロピル-5-(ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル)-1,3,6-トリメチルピリジン-2(1H)-オン(5mg、0.013ミリモル、収率25%)を得た。LCMS MH<sup>+</sup>: 378; HPLC保持時間: 0.63分間; 方法B1; <sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 7.56-7.52(m, 1H)、7.34(s, 1H)、7.26(d, J=8.3Hz, 1H)、7.03(dd, J=8.4、1.3Hz, 1H)、3.69(s, 3H)、3.23-3.15(m, 2H)、3.01-2.90(m, 1H)、2.85-2.70(m, 3H)、2.31(s, 3H)、2.16(s, 3H)、1.95-1.87(m, 2H)、1.85-1.71(m, 2H)、1.44-1.33(m, 6H)

【0179】

次の例は、指示されるフラグメントを用い、実施例1および2についての一般的操作に従って製造された。

表2

10

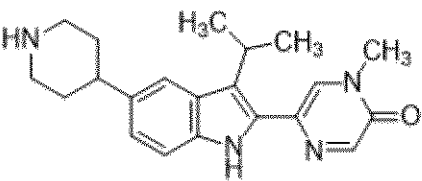
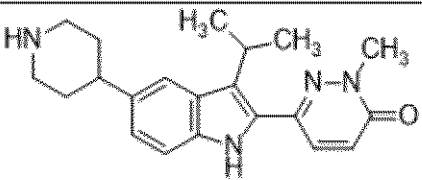
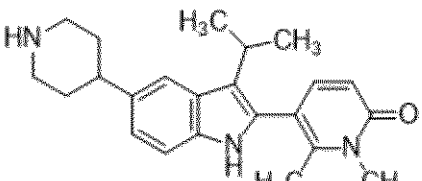
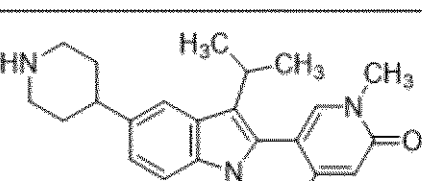
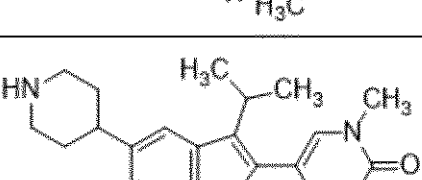
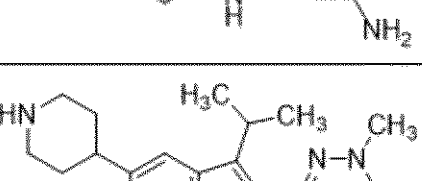
20

30

40

50

【表 8】

Ex. No.	構造式	フラグ メント	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時 間(分)	HPLC 方法
4		F-8	351.1	1	QC-ACN- TFA-XB
5		F-7	351.2	1.2	QC-ACN- AA-XB
6		F-31B	364.1	0.60	方法 B1
8		F-32	364.2	0.99	QC-ACN- AA-XB
9		F-9	365.2	1.07	QC-ACN- AA-XB
10		F-11	364.9	1.01	QC-ACN- AA-XB

10

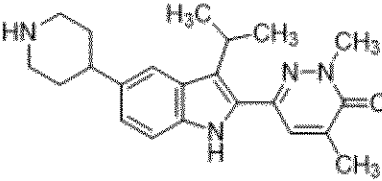
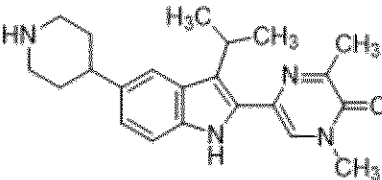
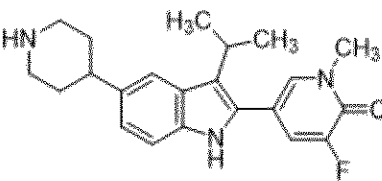
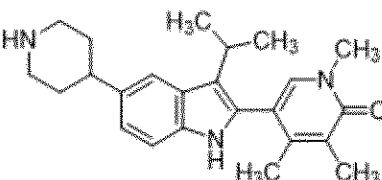
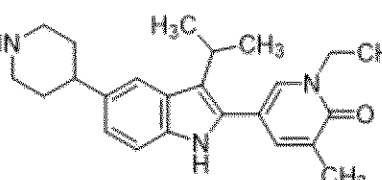
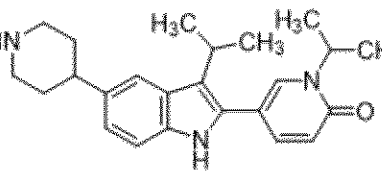
20

30

40

50

【表 9】

Ex. No.	構造式	フラグ メント	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時 間(分)	HPLC 方法
11		F-12	365.3	0.65	方法 B1
12		F-20	365.3	0.62	方法 B1
13		F-10	368.2	0.96	QC-ACN- AA-XB
14		F-4	378.3	0.65	方法 B1
15		F-37	378.2	1.16	QC-ACN- AA-XB
16		F-14	378.1	1.12	QC-ACN- TFA-XB 1

10

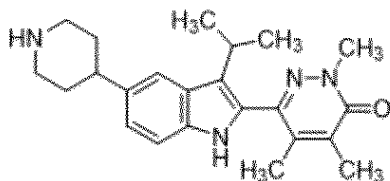
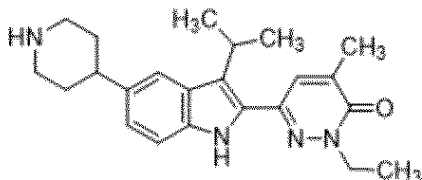
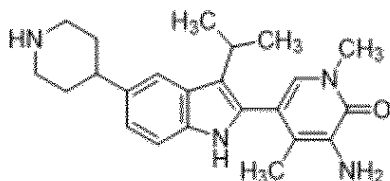
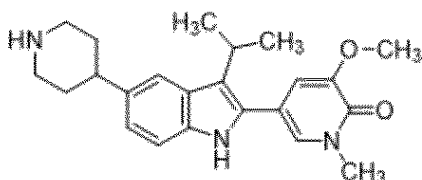
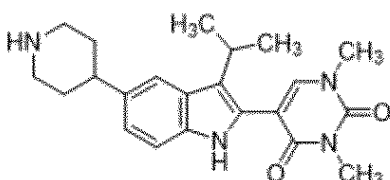
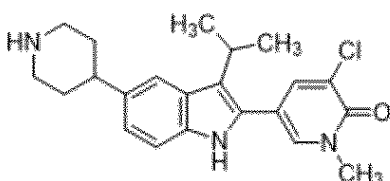
20

30

40

50

【表 10】

Ex. No.	構造式	フラグ メント	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時 間(分)	HPLC 方法
17		F-21	379.3	1.05	QC-ACN-AA-XB
18		F-23	379	1.36	QC-ACN-AA-XB
19		F-16	379.3	0.91	QC-ACN-AA-XB
20		F-34	380.3	0.59	方法 B1
21		F-13	381.3	1.27	QC-ACN-AA-XB
22		F-6	384.3	1.14	QC-ACN-TFA-XB

10

20

30

40

50

【表 1 1】

Ex. No.	構造式	フラグ メント	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時 間(分)	HPLC 方法
23		F-36	389.2	0.64	方法 B1
24		F-35	389.2	0.64	方法 B1
25		F-49	392.1	0.71	方法 B1
26		F-33	392.4	0.68	方法 B1
27		F-22	393.2	1.23	方法 B1
28		F-24	394.2	0.61	方法 B1

10

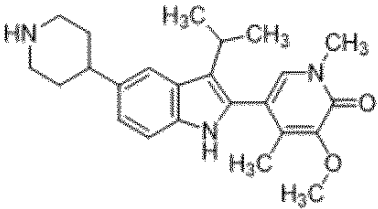
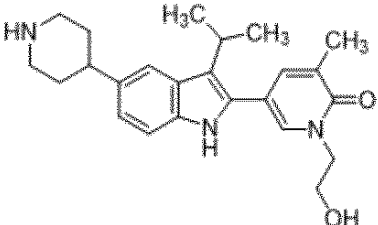
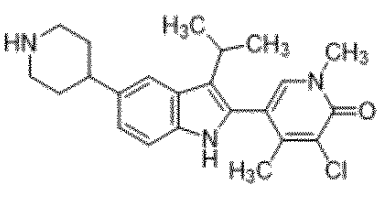
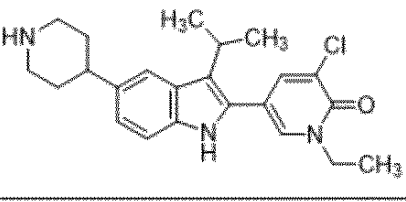
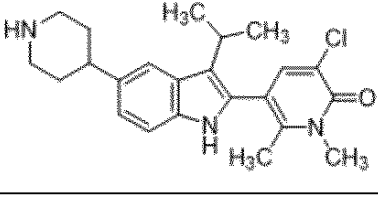
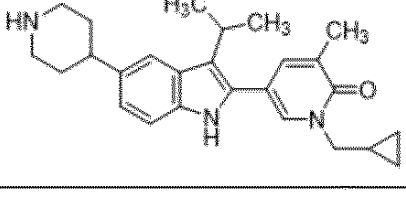
20

30

40

50

【表 1 2】

Ex. No.	構造式	フラグ メント	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時 間(分)	HPLC 方法
29		F-25	394.1	0.63	方法 B1
30		F-43	394.2	1.05	QC-ACN- AA-XB
31		F-29	398.2	1.19	QC-ACN- TFA-XB
32		F-28	398.2	1.39	QC-ACN- TFA-XB
33		F-5	398.1	0.66	方法 B1
34		F-42	404	1.33	QC-ACN- AA-XB

10

20

30

40

50

【表 1 3】

Ex. No.	構造式	フラグ メント	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時 間(分)	HPLC 方法
35		F-38	406.3	0.73	方法 B1
36		F-2	406	1.34	QC-ACN- TFA-XB
37		F-39	408	1.19	QC-ACN- TFA-XB
38		F-47	408.2	1.05	QC-ACN- AA-XB
39		F-40	408.1	1.27	QC-ACN- TFA-XB
40		F-44	414.3	1.28	QC-ACN- AA-XB

10

20

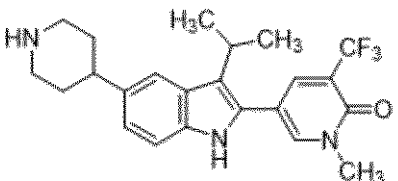
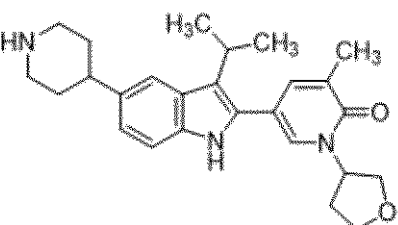
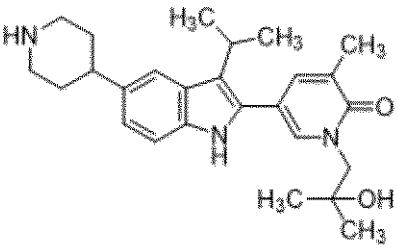
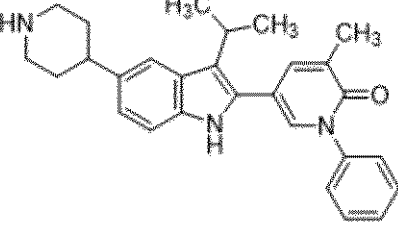
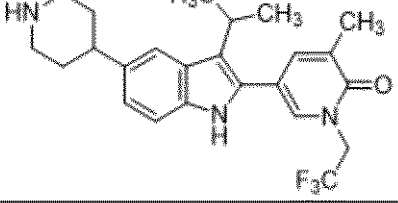
30

40

50



【表 1 4】

Ex. No.	構造式	フラグ メント	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時 間(分)	HPLC 方法
41		F-17	417.3	0.71	方法 B1
42		F-46	420.3	1.36	QC-ACN- AA-XB
43		F-30	422	1.39	QC-ACN- AA-XB
44		F-3	426.2	1.46	QC-ACN- TFA-XB
45		F-45	432.2	1.54	QC-ACN- AA-XB

10

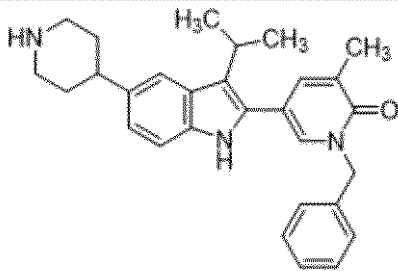
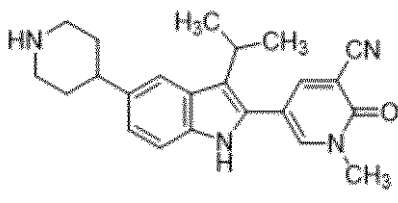
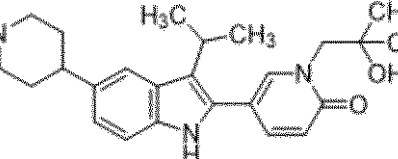
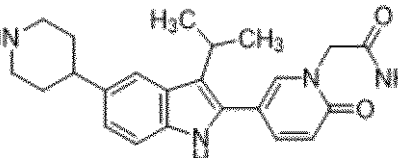
20

30

40

50

【表 15】

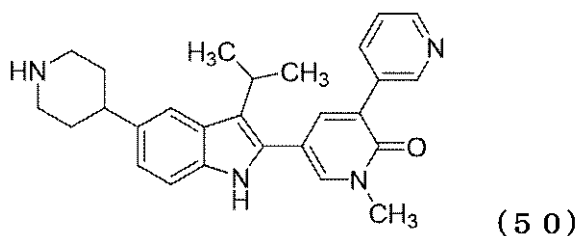
Ex. No.	構造式	フラグ メント	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時 間(分)	HPLC 方法
46		F-41	440	1.46	QC-ACN- AA-XB
47		F-48	375.3	0.63	方法 B1
48		F-18	408.3	1.29	QC-ACN- AA-XB
49		F-19	392.9	0.74	QC-ACN- AA-XB

【0180】

実施例 50

5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - [ 3,3' - ピピリジン ] - 2 ( 1 H ) - オン

【化 51】



tert - ブチル 5 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 5 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 30 mg、0.051ミリモル ) および 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 ) ピリジン ( 21.06 mg、0.103ミリモル ) を 1 ドラムのバイアル中で秤量した。THF ( 0.514 mL ) を該バイアルに加え、つづいて水性リン酸三カリウム ( 2 M、0.103 mL、0.205ミリモル ) を添加した。該溶液に窒素を 2 分間吹き込むことで反応混合物を脱気処理に付した。第 2 世代 X P h o s プレ触媒 ( 1.212 mg、1.541マイクロモル ) を加え、該反応混合物を窒素雰囲気下に置き、65 で 3 時間撹拌した。反応混

合物を室温に冷却した。反応混合物を水と酢酸エチル（各々、約 2 mL）の間に分配させ、分離し、水相を酢酸エチル（2 × 2 mL）で抽出した。過剰量の溶媒を生成物含有のフラクションより蒸発させた。得られた残渣を 2 : 1 トリフルオロ酢酸 / ジクロロメタン（1.2 mL、0.051 ミリモル）で Boc - 脱保護に付し、室温で 45 分間攪拌した。トルエン（約 0.1 mL）を加え、過剰な溶媒を該反応物より蒸発させた。該粗材料を分取性 LC / MS に付して精製した。生成物含有のフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ、5 - (3 - イソプロピル - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - [3,3' - ビピリジン] - 2 (1 H) - オン (9.4 mg、0.021 ミリモル、収率 40 %、純度 94 %) を得た。LCMS MH<sup>+</sup> : 427.3 ; HPLC 保持時間 : 1.01 分間 ; 方法 QC - ACN - TFA - XB ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) 11.00 (s, 1 H)、9.08 (br s, 1 H)、8.42 (d, J = 8.2 Hz, 2 H)、7.94 (s, 1 H)、7.90 (d, J = 2.4 Hz, 1 H)、7.66 (dd, J = 7.8、5.0 Hz, 1 H)、7.53 (s, 1 H)、7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1 H)、6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1 H)、3.59 - 3.49 (m, 3 H)、3.40 (d, J = 11.9 Hz, 2 H)、3.24 (dt, J = 14.0、6.9 Hz, 1 H)、3.09 - 2.98 (m, 2 H)、2.96 - 2.89 (m, 1 H)、2.01 - 1.93 (m, 2 H)、1.93 - 1.81 (m, 2 H)、1.43 (d, J = 7.0 Hz, 6 H)

【0181】

次の例は、指示される出発材料を用い、実施例 50 についての一般的操作に従って製造された。

表 3

10

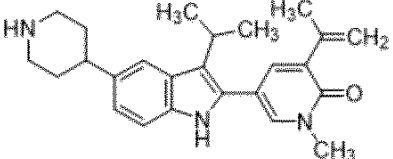
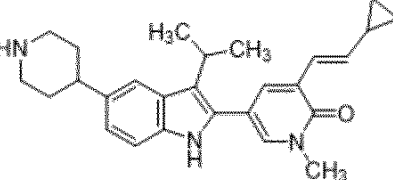
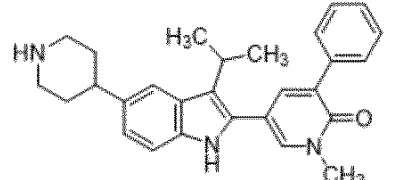
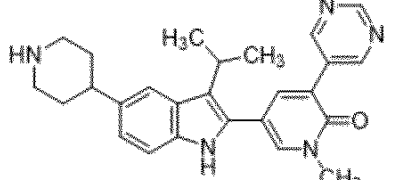
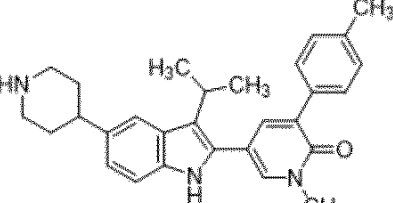
20

30

40

50

【表 1 6】

Ex. No.	構造式	出発カップリン グパートナー	LCMS MH <sup>+</sup>	保持 時間 (分)	HPLC 方法
51		4,4,5,5-テトラメ チル-2-(プロパ-1- エン-2-イル)- 1,3,2-ジオキサボ ロラン	390.3	1.31	QC-ACN- TFA-XB
52		(E)-2-(2-シクロプ ロピルビニル)- 4,4,5,5-テトラメ チル-1,3,2-ジオキ サボロラン	416.3	1.47	QC-ACN- TFA-XB
53		フェニルボロン 酸	426.0	1.45	QC-ACN- TFA-XB
54		ピリミジン-5-イ ル ボロン酸	428.0	1.38	QC-ACN- TFA-XB
55		p-トリル ボロン酸	440.3	1.51	QC-ACN- TFA-XB

10

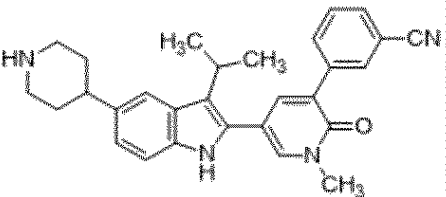
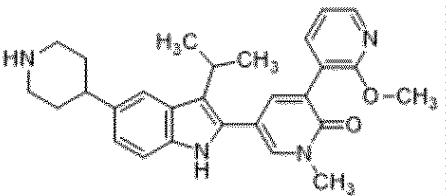
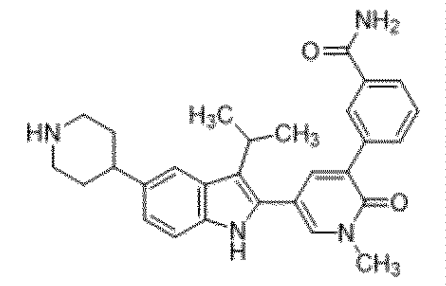
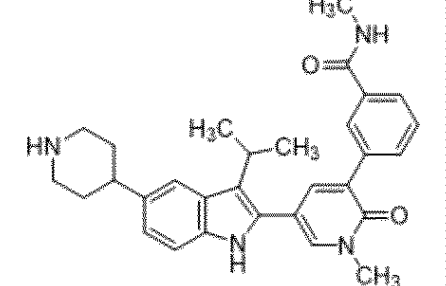
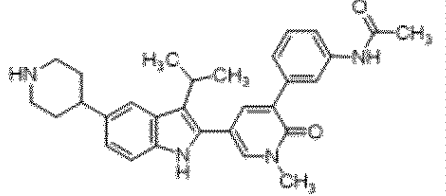
20

30

40

50

【表 17】

Ex. No.	構造式	出発カップリン グパートナー	LCMS MH <sup>+</sup>	保持 時間 (分)	HPLC 方法
56		(3-シアノフェニ ル)ボロン酸	451.2	1.34	QC-ACN- TFA-XB
57		(2-メトキシピリ ジン-3-イル)ボロ ン酸	456.9	1.28	QC-ACN- TFA-XB
58		(3-カルバモイル フェニル) ボロ ン酸	469.4	1.06	QC-ACN- TFA-XB
59		(3-(メチルカルバ モイル) フェニ ル)ボロン酸	482.9	1.21	QC-ACN- TFA-XB
60		(3-アセトアミド フェニル)ボロン 酸	483.0	1.29	QC-ACN- TFA-XB

10

20

30

40

50

【表 18】

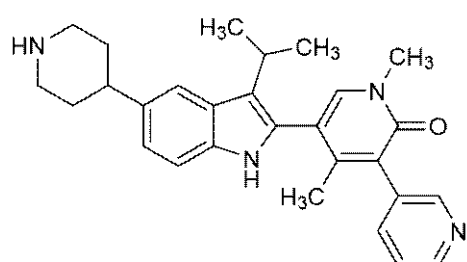
Ex. No.	構造式	出発カップリン グパートナー	LCMS MH <sup>+</sup>	保持 時間 (分)	HPLC 方法
61		(E)-(3,3-ジメチル ブタ-1-エン-1-イ ル)ボロン酸	434.1	1.75	QC-ACN- TFA-XB
62		(E)-2-(2-シクロプ ロピルビニル)- 4,4,5,5-テトラメ チル-1,3,2-ジオキ サボロラン	418	1.3	QC-ACN- TFA-XB
63		実施例 70 の記 載に従って製造	421	1.12	QC-ACN- AA-XB
64		実施例 70 の記 載に従って製造	435.2	1.4	QC-ACN- AA-XB

## 【0182】

## 実施例 65

5 - (3 - イソプロピル - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1,4 - ジメチル - [3,3' - ビピリジン] - 2 (1H) - オン

## 【化 52】



(65)

10

20

30

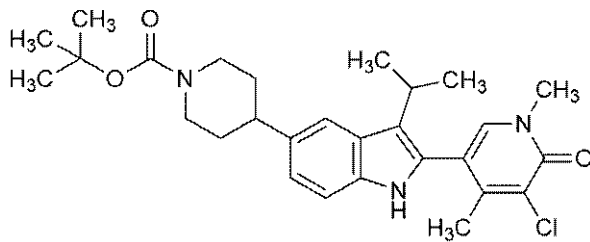
40

50

## 【 0 1 8 3 】

中間体 6 5 A : tert - ブチル 4 - ( 2 - ( 5 - クロロ - 1,4 - ジメチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

## 【 化 5 3 】



( 6 5 A )

10

5 - ブロモ - 3 - クロロ - 1,4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 0.100 g、0.423 ミリモル ) を、中間体 2 A について記載されるように、tert - ブチル 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 0.172 g、0.368 ミリモル ) とカップリングさせ、tert - ブチル 4 - ( 2 - ( 5 - クロロ - 1,4 - ジメチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 149.3 mg、0.285 ミリモル、収率 77 % ) を淡黄色の固体として得た。LCMS  $MH^+$  : 498.2 ; HPLC 保持時間 : 1.12 分間 ; QC - ACN - TFA - XB ;  $^1H$  NMR ( 400 MHz、クロロホルム - d ) 9.03 ( s , 1 H )、7.60 ( s , 1 H )、7.43 ( d , J = 8.3 Hz , 1 H )、7.18 ( s , 1 H )、7.12 ( dd , J = 8.4、1.5 Hz , 1 H )、4.38 - 4.22 ( m , 2 H )、3.60 ( s , 3 H )、2.96 ( quin , J = 7.1 Hz , 1 H )、2.87 ( t , J = 12.2 Hz , 2 H )、2.79 ( tt , J = 12.1、3.2 Hz , 1 H )、2.17 ( s , 3 H )、1.93 ( d , J = 12.5 Hz , 2 H )、1.75 ( qd , J = 12.6、4.0 Hz , 2 H )、1.52 ( s , 9 H )、1.39 ( d , J = 7.0 Hz , 6 H )

20

30

## 【 0 1 8 4 】

## 実施例 6 5 :

tert - ブチル 4 - ( 2 - ( 5 - クロロ - 1,4 - ジメチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 134.3 mg、0.270 ミリモル ) をピリジン - 3 - イルボロン酸 ( 66.3 mg、0.539 ミリモル ) とカップリングさせた。次に、tert - ブチル 4 - ( 2 - ( 1,4 - ジメチル - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロ - [ 3,3' - ビピリジン ] - 5 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 16.2 mg、0.030 ミリモル ) を実施例 50 について上記されるように脱保護に付し、5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1,4 - ジメチル - [ 3,3' - ビピリジン ] - 2 ( 1 H ) - オン ( 12.0 mg、0.026 ミリモル、脱保護操作について収率 85 %、純度 94 % ) を得た。LCMS  $MH^+$  : 441.3 ; HPLC 保持時間 : 0.78 分間 ; QC - ACN - TFA - XB ;  $^1H$  NMR ( 500 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) 10.81 ( s , 1 H )、8.53 ( brs , 1 H )、8.44 ( brs , 1 H )、7.74 ( s , 1 H )、7.70 ( d , J = 7.7 Hz , 1 H )、7.48 ( brs , 1 H )、7.47 ( d , J = 7.7 Hz , 1 H )、7.24 ( d , J = 8.3 Hz , 1 H )、6.96 ( d , J = 8.2 Hz , 1 H )、3.52 ( brs , 3 H )、3.17 ( s , 2 H )、3.03 - 2.94 ( m , 1 H )、2.72 ( brs , 3 H )、1.79 ( s , 6 H )、1.71 ( brs , 2 H )、1.34 ( brs , 6 H )

40

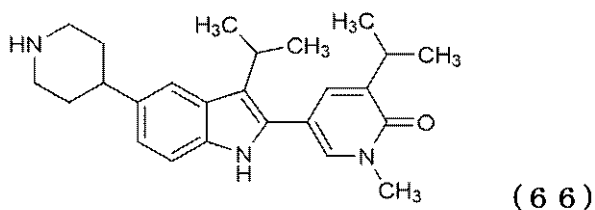
## 【 0 1 8 5 】

50

## 実施例 6 6

3 - イソプロピル - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン

## 【化 5 4】

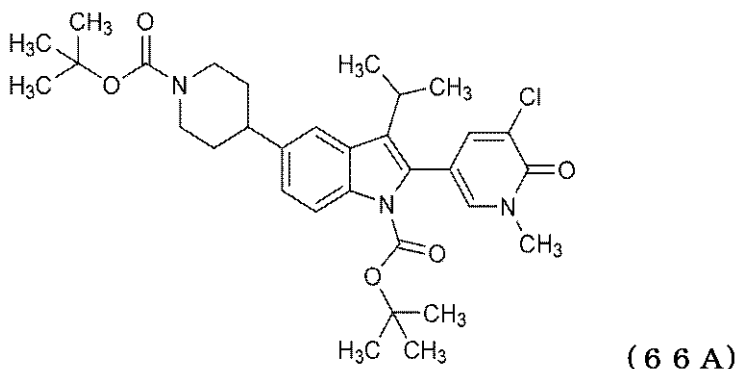


10

## 【 0 1 8 6 】

中間体 6 6 A : tert - ブチル 5 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 5 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキシ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート

## 【化 5 5】



20

5 - ブロモ - 3 - クロロ - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 0.390 g、1.754 ミリモル ) および tert - ブチル 5 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 2 - ( 4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 0.950 g、1.671 ミリモル ) を、テフロンでカバーした撹拌棒を含有し、圧力放出キャップを備えた 40 mL のシンチレーションバイアル中にて秤量した。THF ( 8.35 mL ) を該バイアルに加え、つづいてリン酸三カリウム ( 2.506 mL、5.01 ミリモル ) を添加した。該溶液に窒素を 5 分間吹き込むことで反応混合物を脱気処理に付した。第 2 世代 X P h o s プレ触媒 ( 0.039 g、0.050 ミリモル ) を該反応混合物に加えた。該反応混合物を窒素雰囲気下に置き、65 で 20 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル ( 20 mL ) で希釈し、有機層を単離させ、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) させ、濾過して濃縮させた。残渣を DCM ( 約 5 mL ) に溶かし、24 g シリカカラムでのフラッシュクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルおよびヘキサンを用いて 20 - 100 % 勾配で溶出して精製し、tert - ブチル 5 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 5 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキシ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 915.5 mg、1.254 ミリモル、収率 75 % ) を黄橙色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR は不純物の存在を示した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、クロロホルム - d ) 8.18 ( d, J = 8.7 Hz, 1 H )、7.54 ( d, J = 1.3 Hz, 1 H )、7.48 ( d, J = 2.3 Hz, 1 H )、7.22 ( dd, J = 8.7、1.7 Hz, 1 H )、7.18 ( d, J = 2.3 Hz, 1 H )、4.29 ( br s, 2 H )、3.69 ( s, 3 H )、2.99 ( spt, J = 7.1 Hz, 1 H )、2.87 ( t, J = 12.0 Hz, 2 H )、2.78 ( tt, J = 12.0、3.4 Hz, 1 H )、1.90 ( d, J = 12.3 Hz, 2 H )、1.72 ( qd, J = 12.7、3.

30

40

50

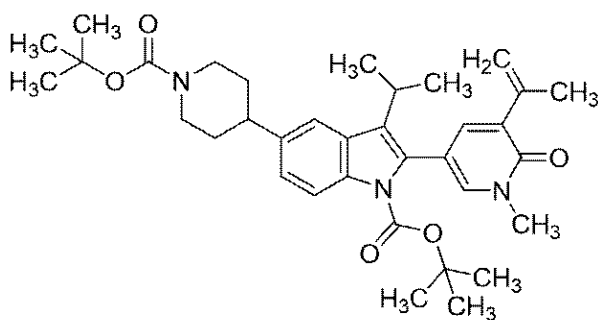


8 H z , 2 H ) 、 1.52 ( s , 9 H ) 、 1.38 ( d , J = 7.1 H z , 6 H ) 、 1.26 ( s , 9 H )

【 0187 】

中間体 66B : tert - ブチル 5 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 2 - ( 1 - メチル - 6 - オキソ - 5 - ( プロパ - 1 - エン - 2 - イル ) - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート

【 化 56 】



( 66B )

tert - ブチル 5 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 5 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 50 mg 、 0.086 ミリモル ) および 4,4,5,5 - テトラメチル - 2 - ( プロパ - 1 - エン - 2 - イル ) - 1,3,2 - ジオキサボロラン ( 31.6 mg 、 0.188 ミリモル ) を、テフロンでカバーした攪拌棒を含有し、圧力放出キャップを備えた 1 ドラムのバイアル中にて秤量した。THF ( 856  $\mu$  l ) を該バイアルにに加え、つづいて 2 M 水性リン酸三カリウム ( 128  $\mu$  l 、 0.257 ミリモル ) を添加した。真空 - 窒素でのパージ ( 3 x ) で反応混合物を脱気処理に付した。第 2 世代 X P h o s プレ触媒 ( 2.020 mg 、 2.57 マイクロモル ) を該反応混合物に添加した。反応混合物を窒素雰囲気下に置き、65 で 17 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した。水相を除去し、過剰量の溶媒を生成物含有のフラクションより蒸発させた。得られた残渣を D C M ( 3 m L ) に溶かし、4 g シリカカラムでのフラッシュクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルおよびヘキサンで溶出して tert - ブチル 5 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 2 - ( 1 - メチル - 6 - オキソ - 5 - ( プロパ - 1 - エン - 2 - イル ) - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 38.0 mg 、 0.058 ミリモル、収率 67.7 % ) を透明な淡黄色のガラス体として得た。m / z ( 590.1、M + H ) ;  $^1$  H NMR ( 400 MHz 、クロロホルム - d ) 8.19 ( d , J = 8.7 H z , 1 H ) 、 7.56 - 7.53 ( m , 1 H ) 、 7.28 ( d , J = 2.4 H z , 1 H ) 、 7.23 - 7.19 ( m , 2 H ) 、 5.87 ( d , J = 1.7 H z , 1 H ) 、 5.30 - 5.27 ( m , 1 H ) 、 4.30 ( d , J = 8.7 H z , 2 H ) 、 3.64 ( s , 3 H ) 、 3.02 ( s p t , J = 7.1 H z , 1 H ) 、 2.86 ( t , J = 12.3 H z , 2 H ) 、 2.78 ( t t , J = 12.1、3.4 H z , 1 H ) 、 2.15 - 2.12 ( m , 3 H ) 、 1.90 ( d , J = 12.2 H z , 2 H ) 、 1.72 ( q d , J = 12.7、3.5 H z , 2 H ) 、 1.52 ( s , 9 H ) 、 1.41 ( s , 9 H ) 、 1.38 ( d , J = 7.1 H z , 6 H )

【 0188 】

実施例 66 :

tert - ブチル 5 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 2 - ( 1 - メチル - 6 - オキソ - 5 - ( プロパ - 1 - エン - 2 - イル ) - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 19 mg 、 0.032 ミリモル ) を Me O H ( 0.322 m L ) に溶かし、5 % P d 炭素 ( 20 mg 、 0.032 ミリモル ) を含有するバイアルに窒素雰囲気下で移した。トリエチルシラ

10

20

30

40

50

ン ( 0.051 mL、0.322 ミリモル ) をシリンジを介して約 5 分間にわたって滴下して加えながら、該懸濁液を窒素雰囲気下で攪拌して維持した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。該反応混合物をセライトを通して濾過し、MeOH をフラッシュさせた。過剰な溶媒を反応混合物より蒸発させて淡黄色の油を得た。

【0189】

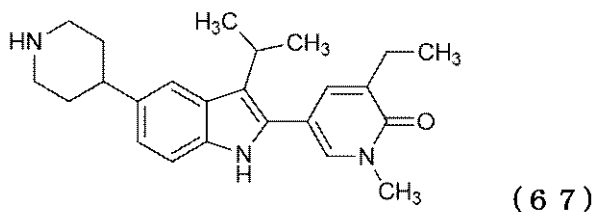
その中間体の油を 2 : 1 トリフルオロ酢酸 / ジクロロメタン ( 1.2 mL、0.032 ミリモル ) を用いて 40 分間にわたって Boc - 脱保護に付した。トルエン ( 約 0.2 mL ) を加え、過剰な溶媒を反応混合物より蒸発させた。得られた残渣を DMF ( 1.5 mL ) に溶かし、次の条件で分取性 LC / MS に付して精製した：カラム：エクスブリッジ ( XBridge ) C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5 : 95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95 : 5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；勾配：20 分間にわたって 10 - 50 % B とし、次に 100 % B で 5 分間保持する；流速：2.0 mL / 分。生成物含有のフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ、3 - イソプロピル - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 4.5 mg、10.9 マイクロモル、収率 34 %、純度 95 % ) を得た。LCMS MH<sup>+</sup>：392.3；HPLC 保持時間：1.29 分間；方法 QC - ACN - TFA - XB；<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) 10.86 ( brs, 1H )、7.67 ( brs, 1H )、7.48 ( brs, 1H )、7.34 ( brs, 1H )、7.25 ( d, J = 8.0 Hz, 1H )、6.95 ( d, J = 7.7 Hz, 1H )、3.17 ( brs, 2H )、3.12 - 3.03 ( m, 1H )、2.75 ( d, J = 11.6 Hz, 3H )、1.83 ( brs, 6H )、1.75 ( d, J = 13.9 Hz, 3H )、1.40 ( d, J = 6.6 Hz, 6H )、1.16 ( d, J = 6.6 Hz, 6H )

【0190】

実施例 67

3 - エチル - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン

【化 57】

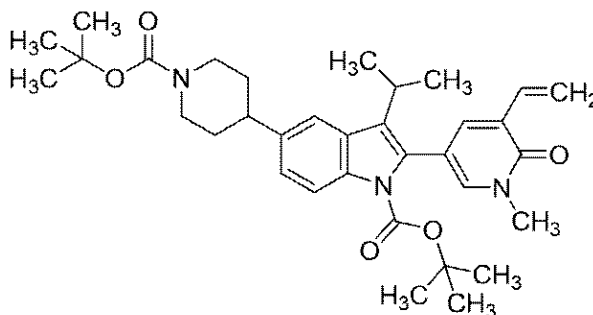


(67)

【0191】

中間体 67A：tert - ブチル 5 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 2 - ( 1 - メチル - 6 - オキソ - 5 - ビニル - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート

【化 58】



(67A)

中間体 67A は、4,4,5,5 - テトラメチル - 2 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 1,3,2 - ジオキサボロランの代わりに 4,4,5,5 - テトラメチル - 2 - ビニル - 1,3,2 - ジオキサボロランを用い、中間体 66B についての一般的操作に従って製造された。tert - ブチル 5 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル)ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 2 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 5 - ビニル - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート (85.3 mg、0.126 ミリモル、収率 72%、純度 85%) を透明な淡黄色の油として得た。LCMS MH<sup>+</sup>: 576.3; HPLC 保持時間: 1.24 分間; 方法 B1; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) 8.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、7.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H)、7.24 - 7.19 (m, 2H)、6.89 (dd, J = 17.7、11.4 Hz, 1H)、6.06 (dd, J = 17.7、1.5 Hz, 1H)、5.39 (dd, J = 11.2、1.3 Hz, 1H)、4.35 - 4.26 (m, 2H)、3.65 (s, 3H)、3.00 (dq, J = 14.2、7.1 Hz, 1H)、2.86 (t, J = 12.2 Hz, 2H)、2.81 - 2.74 (m, 1H)、1.90 (d, J = 12.3 Hz, 2H)、1.71 (qd, J = 12.5、3.5 Hz, 2H)、1.51 (s, 9H)、1.40 (s, 9H)、1.38 (d, J = 7.2 Hz, 6H)

#### 【0192】

##### 実施例 67:

5% Pd 炭素 (30 mg、0.148 ミリモル) を 2 ドラムのバイアル中にて秤量した。tert - ブチル 5 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル)ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 2 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 5 - ビニル - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート (85.3 mg、0.148 ミリモル) を MeOH (1.482 mL) に溶かし、Pd 炭素を含有するバイアルに窒素雰囲気下で移した。ギ酸アンモニウム (74.7 mg、1.185 ミリモル) を該反応混合物に添加した。該反応混合物を窒素雰囲気下に置いた。該反応混合物を 60 で 2 時間攪拌した。該反応混合物をセライトを通して濾過し、MeOH をフラッシュさせた。過剰な溶媒を反応混合物より蒸発させた。

#### 【0193】

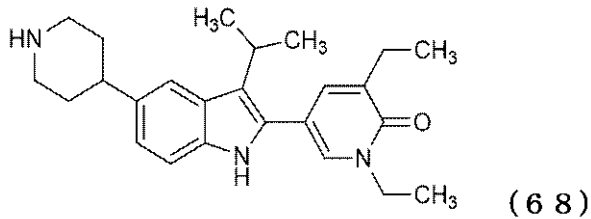
得られた残渣を DCM と水 (1:1、総容量 5 mL) との間に分配させ、相を分離し、水相を DCM (2 x 1 mL) で抽出した。過剰な溶媒を合わせた有機相より蒸発させた。得られた残渣を DCM に溶かし、4 g シリカカラムでのフラッシュクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルおよびヘキサンで溶出して精製し、tert - ブチル 5 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル)ピペリジン - 4 - イル) - 2 - (5 - エチル - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート (50.4 mg、0.079 ミリモル、収率 53.0%) を白色の固体として得た。これを、2:1 トリフルオロ酢酸/ジクロロメタン (1.2 mL、0.044 ミリモル) と 1 ドラムのバイアル中で 50 分間反応させることにより Boc - 脱保護に付した。トルエン (約 0.15 mL) を添加し、次に過剰な溶媒を反応物より蒸発させた。DMF (約 1.5 mL) を得られた残渣に添加し、該粗材料を分取性 LC/MS に付して精製した。生成物含有のフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ、3 - エチル - 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン (4.0 mg、10.6 マイクロモル、収率 24%、純度 100%) を得た。LCMS MH<sup>+</sup>: 378.1; HPLC 保持時間: 1.15 分間; 方法 QC - ACN - TFA - XB; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) 10.81 (s, 1H)、7.65 (s, 1H)、7.47 (s, 1H)、7.37 (brs, 1H)、7.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、6.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、3.53 (s, 2H)、3.47 (brs, 1H)、3.20 - 3.08 (m, 3H)、2.71 (d, J = 10.7 Hz, 3H)、1.82 (brs, 3H)、1.78 (brs, 2H)、1.67 (d, J = 12.2 Hz, 2H)、1.39 (d, J = 6.7 Hz, 6H)、1.14 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

【 0 1 9 4 】

## 実施例 6 8

1,3 - ジエチル - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - イン  
ドール - 2 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン

【 化 5 9 】

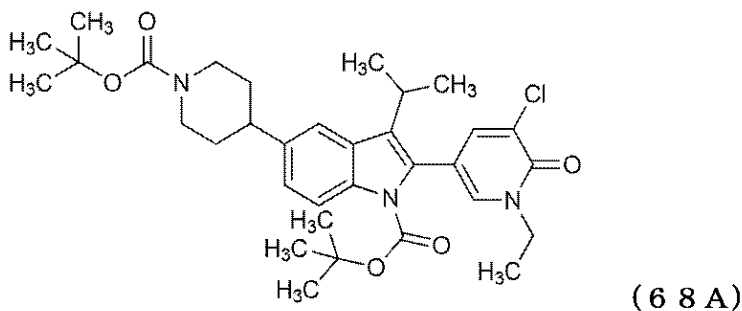


10

【 0 1 9 5 】

中間体 6 8 A : tert - ブチル 5 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4  
- イル ) - 2 - ( 5 - クロロ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 -  
イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート

【 化 6 0 】



20

5 - ブロモ - 3 - クロロ - 1 - エチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( F - 2 8 ) 0.0 5 8  
g、0.2 4 6 ミリモル) を、実施例 2 について上記されるように、tert - ブチル 5 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 2 - ( 4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - イン  
ドール - 1 - カルボキシレート ( 0.1 4 0 g、0.2 4 6 ミリモル ) とカップリングさせた。t  
ert - ブチル 5 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 5 - クロロ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソ  
プロピル - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 1 2 0.6 m g、0.1 9 2 ミリモ  
ル、収率 7 8 % ) を黄色の泡沫体として得た。L C M S M H <sup>+</sup> : 5 9 8.2 ; H P L C 保  
持時間 : 1.2 4 分間 ; 方法 B 1 ; <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z、クロロホルム - d )  
8.2 1 ( s , 1 H )、8.1 9 ( s , 1 H )、7.6 1 ( d , J = 2.6 H z , 1 H )、7.  
5 4 ( d , J = 1.6 H z , 1 H )、7.4 8 ( d , J = 2.3 H z , 1 H )、7.3 9 ( d ,  
J = 2.6 H z , 1 H )、7.2 3 ( d d , J = 8.7、1.7 H z , 1 H )、7.1 8 ( d ,  
J = 2.3 H z , 1 H )、4.3 0 ( d , J = 9.7 H z , 2 H )、4.1 4 ( q u i n , J =  
6.9 H z , 1 H )、4.0 5 ( q , J = 7.2 H z , 1 H )、2.9 9 ( q u i n , J = 7.  
2 H z , 1 H )、2.8 7 ( t , J = 1 2.3 H z , 2 H )、2.7 9 ( t t , J = 1 2.1、  
3.4 H z , 1 H )、1.9 1 ( d , J = 1 2.3 H z , 2 H )、1.7 2 ( q d , J = 1 2.  
3、3.8 H z , 2 H )、1.5 4 - 1.5 1 ( m , 9 H )、1.4 5 ( s , 9 H )、1.4 3  
- 1.4 0 ( m , 2 H )、1.3 9 ( d , J = 7.1 H z , 6 H )

30

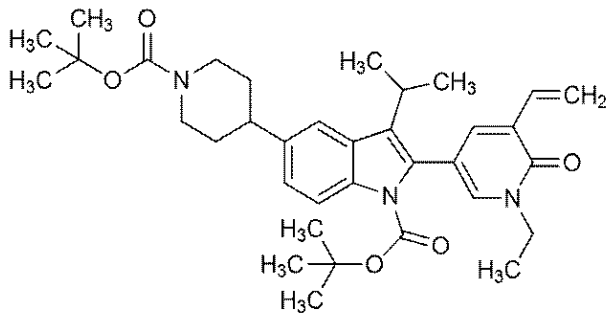
40

【 0 1 9 6 】

中間体 6 8 B : tert - ブチル 5 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4  
- イル ) - 2 - ( 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - ビニル - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 -  
イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート

50

## 【化 6 1】



(68B)

10

tert - ブチル 5 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 5 - クロロ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 45 mg、0.075ミリモル ) を、中間体 66B についての一般的操作に従って、4,4,5,5 - テトラメチル - 2 - ビニル - 1,3,2 - ジオキサボロラン ( 31.9 μl、0.188ミリモル ) をカップリングさせた。tert - ブチル 5 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - ビニル - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 43.6 mg、0.055ミリモル、収率 73.7% ) を淡黄色の油として得た。LCMS MH<sup>+</sup> : 590.3 ; HPLC 保持時間 : 1.26 分間 ; 方法 B1

20

## 【0197】

## 実施例 68 :

tert - ブチル 5 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - ビニル - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 26 mg、0.044ミリモル ) を還元し、実施例 66 についての一般的操作に従って脱保護に付した。1,3 - ジエチル - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 4.0 mg、9.81マイクロモル、収率 22%、純度 96% ) を得た。LCMS MH<sup>+</sup> : 392.1 ; HPLC 保持時間 : 1.34 分間 ; QC - ACN - TFA - XB ; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) 10.84 ( s, 1 H )、7.71 - 7.60 ( m, 1 H )、7.48 ( s, 1 H )、7.36 ( s, 1 H )、7.25 ( d, J = 8.2 Hz, 1 H )、6.95 ( d, J = 8.4 Hz, 1 H )、4.02 ( q, J = 6.9 Hz, 2 H )、3.15 ( dd, J = 14.4, 7.2 Hz, 2 H )、2.70 ( brs, 2 H )、1.84 ( brs, 4 H )、1.76 ( brs, 2 H )、1.68 ( brs, 2 H )、1.41 ( d, J = 7.0 Hz, 6 H )、1.28 ( t, J = 7.1 Hz, 3 H )、1.15 ( t, J = 7.4 Hz, 3 H )

30

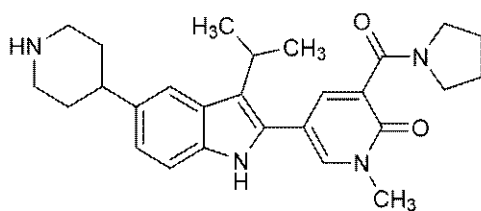
## 【0198】

## 実施例 69

5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - 3 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン

40

## 【化 6 2】



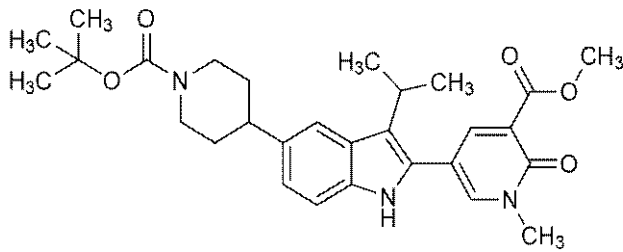
(69)

## 【0199】

50

中間体 69 A : メチル 5 - ( 5 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレート

【化 6 3】



( 6 9 A )

10

メチル 5 - ブロモ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレート ( 111 mg、0.451 ミリモル ) および tert - ブチル 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 176 mg、0.376 ミリモル ) を実施例 1 についての一般的操作に従ってカップリングさせた。メチル 5 - ( 5 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレート ( 141.1 mg、0.250 ミリモル、収率 66.6 % ) を橙色の固体として得た。LCMS  $MH^+$  : 508.3 ; HPLC 保持時間 : 1.04 分間 ; 方法 B 1 ;  $^1H$  NMR ( 400 MHz、クロロホルム - d ) 8.38 ( s , 1 H )、8.24 ( d ,  $J = 2.7$  Hz , 1 H )、7.63 ( d ,  $J = 2.7$  Hz , 1 H )、7.59 ( s , 1 H )、7.36 ( d ,  $J = 8.4$  Hz , 1 H )、7.09 ( dd ,  $J = 8.4$ 、1.6 Hz , 1 H )、4.38 - 4.22 ( m , 2 H )、3.88 ( s , 3 H )、3.67 ( s , 3 H )、3.14 ( spt ,  $J = 7.0$  Hz , 1 H )、2.87 ( t ,  $J = 12.3$  Hz , 2 H )、2.77 ( tt ,  $J = 12.1$ 、3.4 Hz , 1 H )、1.96 - 1.87 ( m , 2 H )、1.73 ( qd ,  $J = 12.6$ 、3.8 Hz , 2 H )、1.52 ( s , 9 H )、1.47 ( d ,  $J = 7.1$  Hz , 6 H )

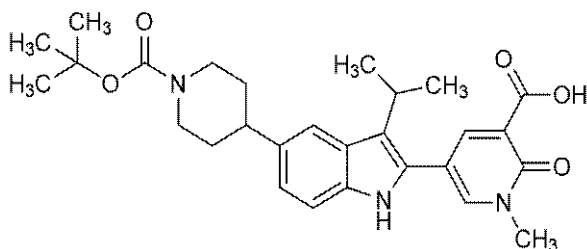
20

30

【 0 2 0 0 】

中間体 69 B : 5 - ( 5 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸

【化 6 4】



( 6 9 B )

40

メチル 5 - ( 5 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレート ( 50 mg、0.098 ミリモル ) を MeOH ( 1 mL ) に 1 ドラムのバイアル中にて懸濁させた。水酸化ナトリウム ( 0.197 mL、0.197 ミリモル ) を該バイアルに加え、該バイアルに栓をした。反応混合物を 65 で 1.5 時間攪拌した。水 ( 0.5 mL )、1 N 水性 HCl ( 210  $\mu$  L )、酢酸エチル ( 1.5 mL

50

）およびブライン溶液（0.5 mL）を該反応混合物に添加し、固体を溶解させ、2層（無色の水層と黄色の有機層）の形成がもたらされた。相を分離し、水層を酢酸エチル（2 × 2 mL）で抽出した。有機抽出液を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、次に濾過して、過剰な溶媒を蒸発させて5 - （5 - （1 - （tert - ブトキシカルボニル）ピペリジン - 4 - イル） - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル） - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸（50.3 mg、0.097ミリモル、収率98%）を黄色の固体として得た。LCMS MH<sup>+</sup>：494.4；HPLC保持時間：1.06分間；方法B1

#### 【0201】

実施例69：

PyBOP（19.45 mg、0.037ミリモル）、DIEA（10.88 μL、0.062ミリモル）、および5 - （5 - （1 - （tert - ブトキシカルボニル）ピペリジン - 4 - イル） - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル） - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸（12.3 mg、0.025ミリモル）を1ドラムのバイアルに入れたDMF（500 μL）中で合わせ、10分間撹拌した。次にピロリジン（5.20 μL、0.062ミリモル）を反応混合物に添加した。該反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を水と酢酸エチル（3 mLの総容量）の間に分配させ、分離し、水相をさらなる酢酸エチル（2 × 1 mL）で抽出した。過剰な溶媒を合わせた有機抽出液より蒸発させた。得られた残渣を2：1 トリフルオロ酢酸/ジクロロメタン（1.2 mL、0.025ミリモル）で45分間にわたって脱保護に付した。過剰な溶媒を反応混合物より蒸発させた。該粗材料をDMF（1.5 mL）に溶かし、次の条件を用いて分取性LC/MSに付して精製した：カラム：エクスブリッジ C18、19 × 200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM酢酸アンモニウム；勾配：20分間にわたって5 - 45% Bとし、次に100% Bで5分間保持する；流速：20 mL/分。生成物含有のフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させた。該材料をさらに次の条件を用いて分取性LC/MSに付して精製した：カラム：エクスブリッジ C18、19 × 200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 0.1% トリフルオロ酢酸；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 0.1% トリフルオロ酢酸；勾配：25分間にわたって7 - 47% Bとし、次に100% Bで5分間保持する；流速：20 mL/分。生成物含有のフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ、5 - （3 - イソプロピル - 5 - （ピペリジン - 4 - イル） - 1 H - インドール - 2 - イル） - 1 - メチル - 3 - （ピロリジン - 1 - カルボニル）ピリジン - 2（1 H） - オン（7.5 mg、収率66%、純度99%）を得た。LCMS MH<sup>+</sup>：447.2；HPLC保持時間：1.13分間；方法QC - ACN - TFA - XB；<sup>1</sup>H NMR（500 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>） 10.76（s, 1H）、7.71（s, 1H）、7.37（d, J = 2.0 Hz, 1H）、7.31（s, 1H）、7.09（d, J = 4.5 Hz, 1H）、6.77（d, J = 8.2 Hz, 1H）、3.39（br s, 3H）、3.26 - 3.15（m, 3H）、3.14 - 3.09（m, 2H）、3.01 - 2.91（m, 1H）、2.88 - 2.78（m, 2H）、2.70（s, 2H）、1.82 - 1.73（m, 2H）、1.69 - 1.57（m, 7H）、1.20（d, J = 7.0 Hz, 6H）

#### 【0202】

実施例70

3 - （ヒドロキシメチル） - 5 - （3 - イソプロピル - 5 - （ピペリジン - 4 - イル） - 1 H - インドール - 2 - イル） - 1 - メチルピリジン - 2（1 H） - オン

10

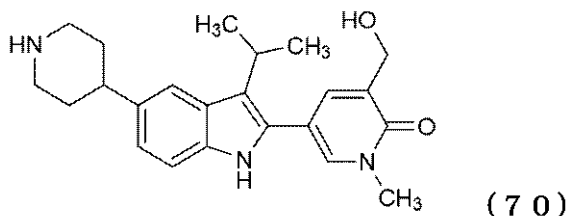
20

30

40

50

## 【化 6 5】

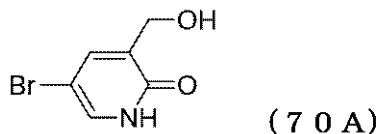


## 【0203】

中間体 70A : 5 - ブロモ - 3 - ( ヒドロキシメチル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン

10

## 【化 6 6】



メチル 5 - ブロモ - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレート ( コンビ - ブロック、CAS : 120034 - 05 - 1、0.100 g、0.431ミリモル ) を THF ( 4.31 mL ) に溶かし、水素化アルミニウムリチウム ( 0.082 g、2.155ミリモル ) の 0 での THF ( 4.31 mL ) 中溶液に滴下して加えた。反応混合物を 0 で 30 分間攪拌し、次に室温までの加温に供し、2.5 時間攪拌した。NH<sub>4</sub>Cl 飽和水溶液 ( 8 mL ) を該反応混合物にゆっくりと添加し、つづいて酢酸エチル ( 8 mL ) を加えた。相を分離し、水相をさらなる酢酸エチル ( 2 x 10 mL ) で抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させて濾過し、過剰な溶媒を蒸発させて 5 - ブロモ - 3 - ( ヒドロキシメチル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 34.1 mg、0.159ミリモル、収率 36.8 % ) を白色の固体として得た。LCMS MH<sup>+</sup> : 203.9 ; HPLC 保持時間 : 0.47 分間 ; 方法 B1 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、メタノール - d<sub>4</sub> ) 7.67 ( dt, J = 2.7、1.4 Hz, 1H)、7.51 ( d, J = 2.7 Hz, 1H)、4.49 ( s, 2H )

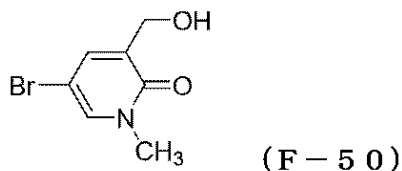
20

## 【0204】

30

中間体 70B : 5 - ブロモ - 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン

## 【化 6 7】



## 【0205】

40

5 - ブロモ - 3 - ( ヒドロキシメチル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 34.1 mg、0.167ミリモル ) を、テフロンでカバーした攪拌棒を含有する 2 ドラムのバイアル中の、DMF ( 557 μl ) にてヨードメタン ( 30.5 μl、0.201ミリモル ) および炭酸カリウム ( 115 mg、0.836ミリモル ) と一緒に室温にて 1 時間攪拌した。さらに DMF ( 1.0 mL ) を反応混合物に添加した。該反応混合物を室温で 19 時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチル ( 約 4 mL の総容量 ) の間に分配させ、水相を酢酸エチル ( 3 x 2.5 mL ) で抽出した。有機相を合わせ、ブライン ( 2 x 2 mL ) で抽出し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させて濾過した。過剰な溶媒を濾過した有機相より蒸発させて 5 - ブロモ - 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 17.7 mg、0.073ミリモル、収率 43.7 % ) を透明な淡黄色の油として得た。LCMS MH<sup>+</sup> :

50



2 1 7.9 ; H P L C 保持時間 : 0.5 1 分間 ; 方法 B 1 ;  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z 、 クロロホルム - d ) 7.4 2 ( s , 2 H ) 、 4.5 7 ( d , J = 6.2 H z , 2 H ) 、 3.5 6 ( s , 3 H ) 、 3.4 1 ( t , J = 6.4 H z , 1 H )

【 0 2 0 6 】

実施例 7 0 :

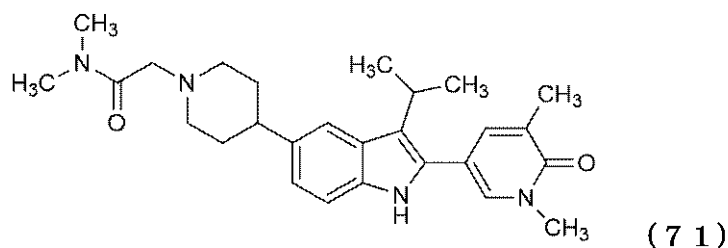
5 - ブロモ - 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オンを、実施例 1 についての一般的操作に従って、tert - ブチル 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートとカップリングさせ、脱保護に付し、3 - ( ヒドロキシメチル ) - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 1.9 m g 、収率 7 0 % 、純度 9 8 % ) を得た。LCMS  $\text{MH}^+$  : 3 8 0.4 ; H P L C 保持時間 : 0.8 2 分間 ; 方法 Q C - A C N - T F A - X B ;  $^1\text{H}$  NMR ( 5 0 0 M H z 、 D M S O - d 6 ) 1 0.7 1 ( s , 1 H ) 、 7.5 1 ( s , 1 H ) 、 7.4 0 ( b r s , 1 H ) 、 7.3 1 ( s , 1 H ) 、 7.0 9 ( d , J = 8.2 H z , 1 H ) 、 6.7 8 ( d , J = 8.2 H z , 1 H ) 、 4.2 1 ( s , 2 H ) 、 3.5 5 ( b r s , 4 H ) 、 3.3 6 ( s , 2 H ) 、 3.1 1 ( d , J = 1 0.3 H z , 1 H ) 、 2.9 9 ( q u i n , J = 6.9 H z , 1 H ) 、 2.7 2 ( d , J = 1 1.2 H z , 2 H ) 、 2.6 4 ( b r s , 1 H ) 、 1.7 5 - 1.6 8 ( m , 2 H ) 、 1.6 7 - 1.5 6 ( m , 2 H ) 、 1.2 0 ( d , J = 6.9 H z , 6 H )

【 0 2 0 7 】

実施例 7 1

2 - ( 4 - ( 2 - ( 1,5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N,N - ジメチルアセトアミド

【 化 6 8 】



方法 A : 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1,3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 7 5 m g 、 0.2 0 6 ミリモル ) 、 2 - クロロ - N,N - ジメチルアセトアミド ( 0.0 2 7 m L 、 0.2 5 8 ミリモル ) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 8 6 m g 、 0.6 1 9 ミリモル ) を含有する混合物を DMF ( 0.5 m L ) に懸濁させた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。該反応混合物を水 ( 4 m L ) で処理し、3 0 分間攪拌した。得られた固体を濾過し、水およびジエチルエーテルで濯ぎ、乾燥させて 2 - ( 4 - ( 2 - ( 1,5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N,N - ジメチルアセトアミド ( 7 0 m g 、 0.1 4 8 ミリモル、収率 7 1.8 % ) を白色の固体として得た。 $m/e$  ( 4 4 9 、  $\text{M} + 1$  ) ; LCMS  $\text{MH}^+$  : 4 4 9.5 ; H P L C 保持時間 : 0.6 4 分間 ; 方法 B 1 ;  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z 、 D M S O - d 6 ) 1 0.7 7 ( s , 1 H ) 、 7.6 5 ( d , J = 2.2 H z , 1 H ) 、 7.4 8 ( s , 1 H ) 、 7.4 5 - 7.4 0 ( m , 1 H ) 、 7.2 2 ( d , J = 8.3 H z , 1 H ) 、 6.9 6 ( d d , J = 8.4 、 1.4 H z , 1 H ) 、 3.5 4 ( s , 3 H ) 、 3.2 1 - 3.1 1 ( m , 3 H ) 、 3.0 8 ( s , 3 H ) 、 2.9 5 ( d , J = 1 1.1 H z , 2 H ) 、 2.8 3 ( s , 3 H ) 、 2.2 3 - 2.1 2 ( m , 2 H ) 、 2.0 9 ( s , 3 H ) 、 1.8 4 - 1.6 3 ( m , 4 H ) 、 1.4

0 ( d , J = 7 . 0 H z , 6 H )

【 0 2 0 8 】

次の例は、指示される出発材料を用い、実施例 7 1 についての一般的操作に従って製造された。

表 4

【 表 1 9 】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
72		Ex-2	459.4	0.63	方法 B1
73		Ex-14	464	1.33	QC-ACN- AA-XB
74		Ex-3	464	1.27	QC-ACN- AA-XB
75		Ex-2	420	1.33	QC-ACN- TFA-XB
76		Ex-2	417	1.67	QC-ACN- AA-XB
77		Ex-2	538	2.35	QC-ACN- AA-XB

10

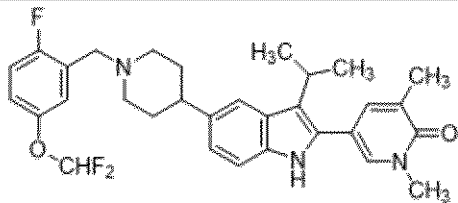
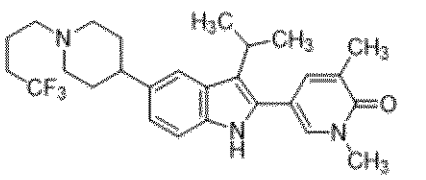
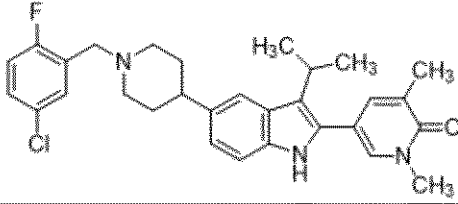
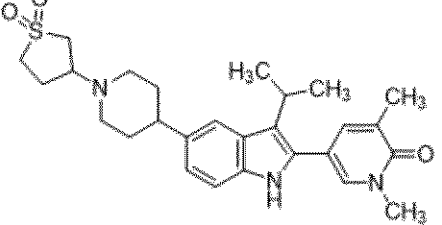
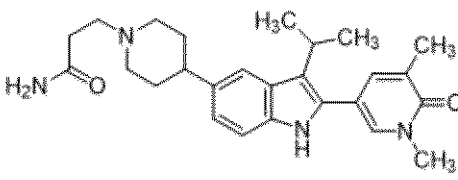
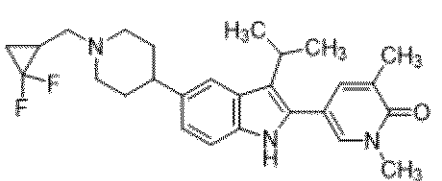
20

30

40

50

【表 2 0】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
78		Ex-2	538	2.28	QC-ACN- AA-XB
79		Ex-2	474	1.69	QC-ACN- AA-XB
80		Ex-2	506	2.49	QC-ACN- AA-XB
81		Ex-2	482	1.51	QC-ACN- AA-XB
82		Ex-2	435	1.05	QC-ACN- AA-XB
83		Ex-2	454	1.31	QC-ACN- TFA-XB

10

20

30

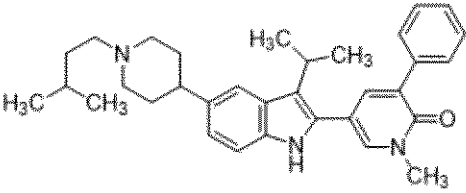
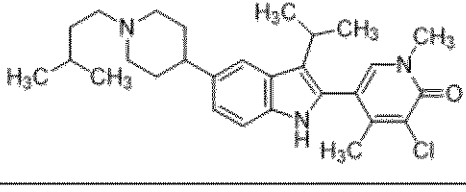
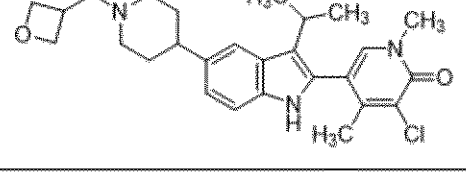
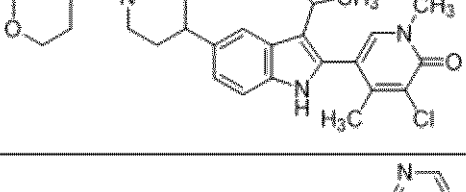
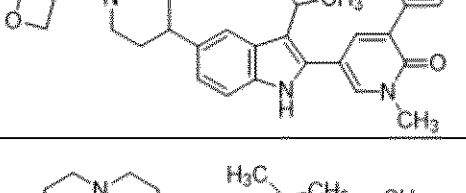
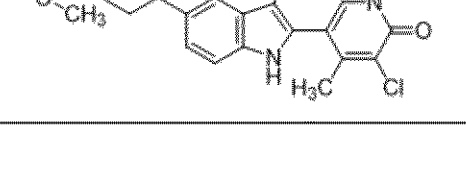
40

50

【表 2 1】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
84		Ex-2	489	1.14	QC-ACN-TFA-XB
85		Ex-2	422	1.09	QC-ACN-AA-XB
86		Ex-2	434	1.6	QC-ACN-TFA-XB
87		Ex-2	446	1.47	QC-ACN-TFA-XB
88		Ex-2	542	2.47	QC-ACN-AA-XB
89		Ex-50	483	1.06	QC-ACN-TFA-XB

【表 2 2】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
90		Ex-50	497	1.27	QC-ACN- TFA-XB
91		Ex-31	468	1.63	QC-ACN- AA-XB
92		Ex-31	468	1.32	QC-ACN- AA-XB
93		Ex-31	496	1.32	QC-ACN- TFA-XB
94		Ex-54	498	1.32	QC-ACN- AA-XB
95		Ex-31	456	1.42	QC-ACN- AA-XB

10

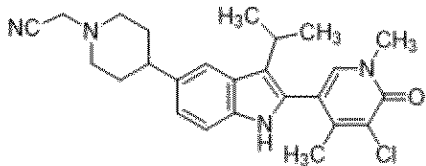
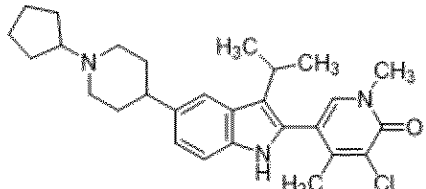
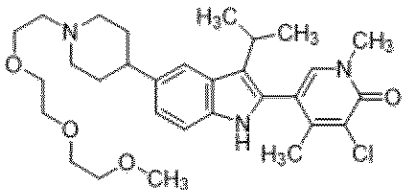
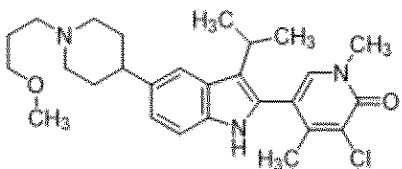
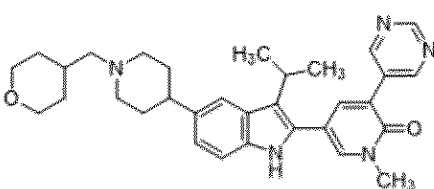
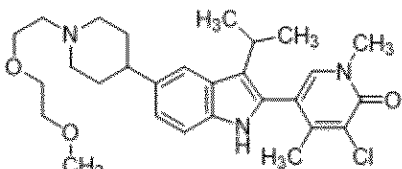
20

30

40

50

【表 2 3】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
96		Ex-31	437	1.89	QC-ACN-AA-XB
97		Ex-31	466	1.48	QC-ACN-AA-XB
98		Ex-31	544	1.5	QC-ACN-AA-XB
99		Ex-31	470	1.32	QC-ACN-AA-XB
100		Ex-54	526	1.16	QC-ACN-TFA-XB
101		Ex-31	500	1.46	QC-ACN-AA-XB

【表 2 4】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
102		Ex-31	494	2.04	QC-ACN- AA-XB
103		Ex-54	486	1.23	QC-ACN- TFA-XB
104		Ex-54	538	1.46	QC-ACN- AA-XB
105		508.02	508	1.97	QC-ACN- AA-XB
106		Ex-31	454	1.59	QC-ACN- AA-XB
107		Ex-31	504	1.55	QC-ACN- AA-XB

【表 2 5】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
108		Ex-54	535	1.0	QC-ACN- TFA-XB
109		Ex-39	464	1.65	QC-ACN- AA-XB
110		Ex-36	516	1.99	QC-ACN- AA-XB
111		Ex-46	550	2.02	QC-ACN- AA-XB
112		Ex-36	462	1.77	QC-ACN- AA-XB
113		Ex-46	496.2	1.82	QC-ACN- AA-XB

10

20

30

40

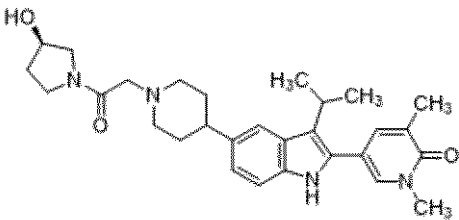
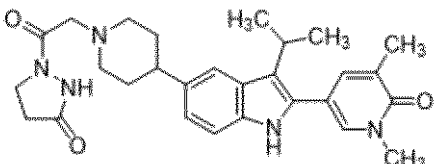
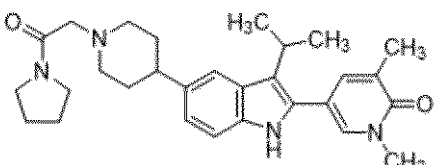
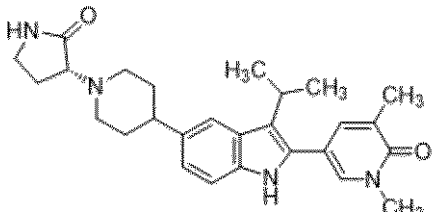
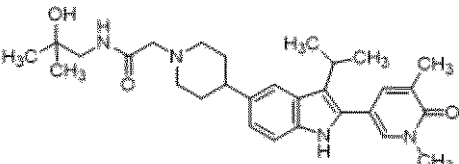
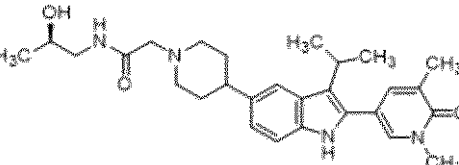
50



【表 2 6】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
114		Ex-1	435.1	1.13	QC-ACN- AA-XB
115		Ex-12	450.2	1.26	QC-ACN- AA-XB
116		Ex-11	450	1.21	QC-ACN- AA-XB
117		Ex-2	435.3	0.63	方法 B1
118		Ex-11	436.3	0.65	方法 B1
119		Ex-2	491.4	1.07	QC-ACN- TFA-XB

【表 2 7】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
120		Ex-2	491.4	0.62	方法 B1
121		Ex-2	490	1.15	QC-ACN- AA-XB
122		Ex-2	475.3	1.18	QC-ACN- TFA-XB
123		Ex-2	447.3	0.62	方法 B1
124		Ex-2	493	1.05	QC-ACN- TFA-XB
125		Ex-2	479.3	1.06	QC-ACN- TFA-XB

10

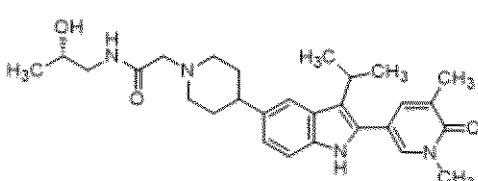
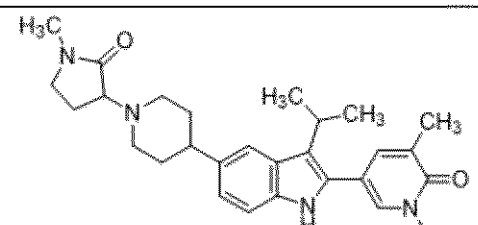
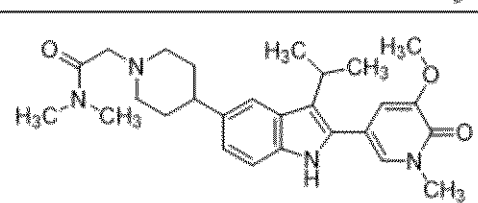
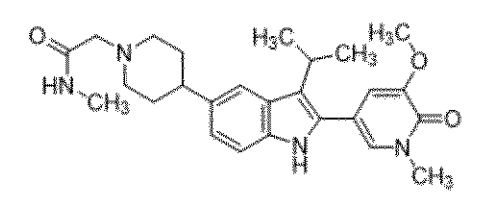
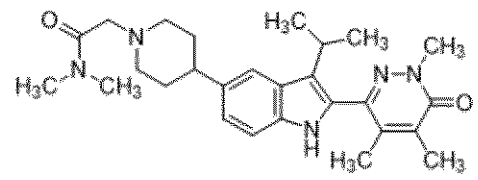
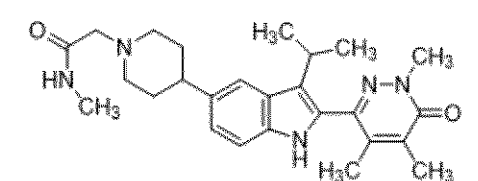
20

30

40

50

【表 2 8】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
126		Ex-2	479	1	QC-ACN- TFA-XB
127		Ex-2	461.2	1.11	QC-ACN- TFA-XB
128		Ex-20	465.3	0.61	方法 B1
129		Ex-20	451.3	0.59	方法 B1
130		Ex-17	464.3	0.67	方法 B1
131		Ex-17	450.3	0.65-	QC-ACN- TFA-XB

10

20

30

40

50

【表 2 9】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
132		Ex-15	449	1.72	方法 B1
133		Ex-15	463.4	1.47	方法 B1
134		Ex-14	463.3	0.67	方法 B1
135		Ex-14	449.3	0.64	方法 B1
136		Ex-26	477.3	0.70	方法 B1
137		Ex-26	463.3	0.68	方法 B1

10

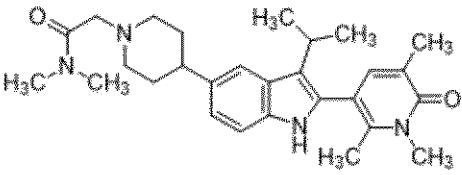
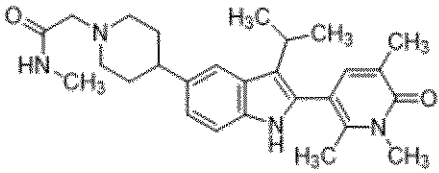
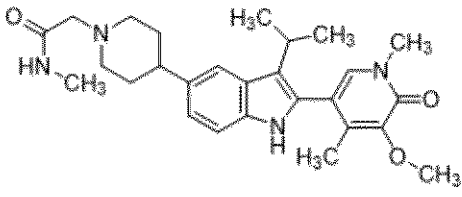
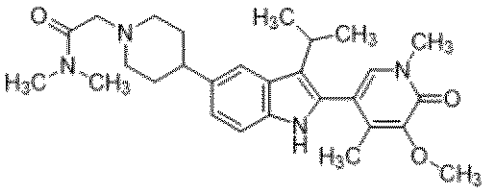
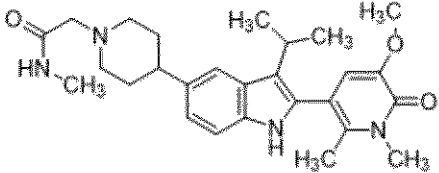
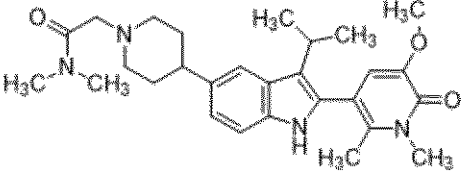
20

30

40

50

【表 3 0】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
138		Ex-3	463.3	0.67	方法 B1
139		Ex-3	449.3	0.65	方法 B1
140		Ex-29	465.3	0.63	方法 B1
141		Ex-29	479.3	0.64	方法 B1
142		Ex-28	465.2	0.62	方法 B1
143		Ex-28	479.2	0.64	方法 B1

10

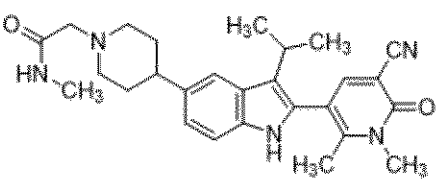
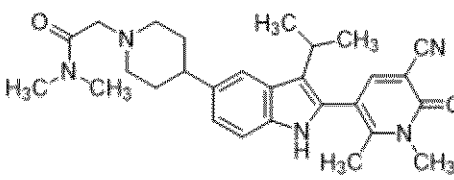
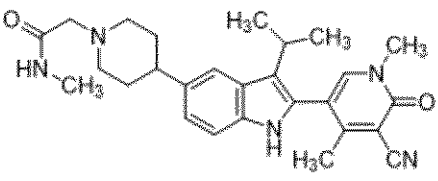
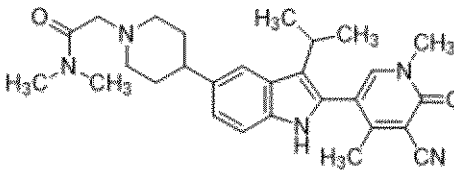
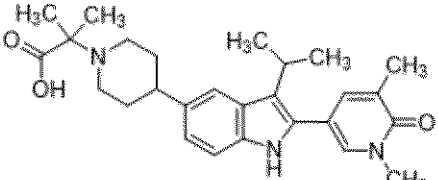
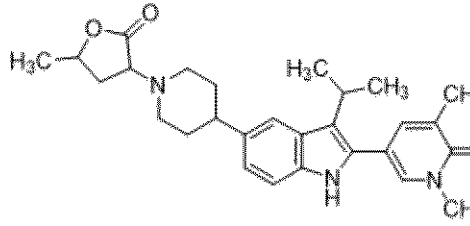
20

30

40

50

【表 3 1】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
144		Ex-23	460.3	0.64	方法 B1
145		Ex-23	474.3	0.65	方法 B1
146		Ex-24	460.3	0.64	方法 B1
147		Ex-24	474.3	0.66	方法 B1
148		Ex-2	450.3	1.05	QC-ACN- AA-XB
149		Ex-2	462	1.75	QC-ACN- AA-XB

10

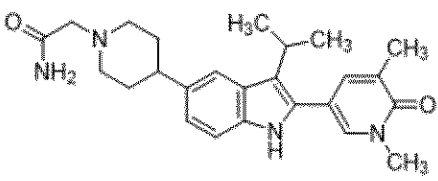
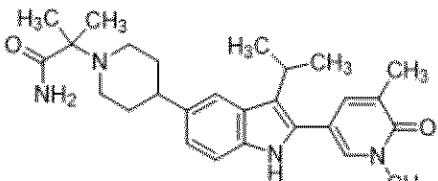
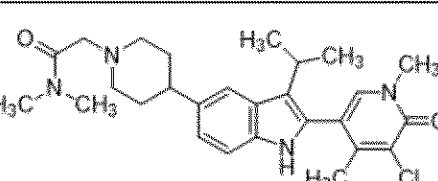
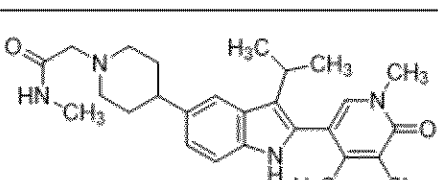
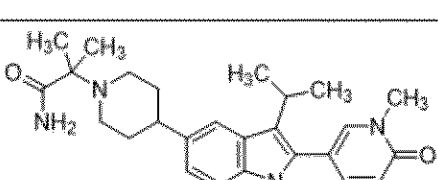
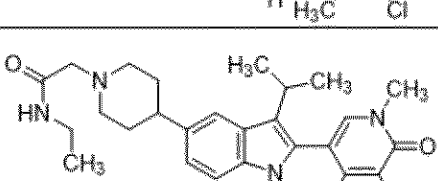
20

30

40

50

【表 3 2】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
150		Ex-2	421.3	1.35	QC-ACN-AA-XB
151		Ex-2	449	1.62	QC-ACN-AA-XB
152		Ex-31	483.3	1.24	QC-ACN-TFA-XB
153		Ex-31	469	1.25	QC-ACN-TFA-XB
154		Ex-31	483.4	1.76	QC-ACN-AA-XB
155		Ex-31	483	1.36	QC-ACN-TFA-XB

10

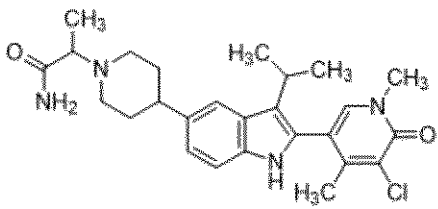
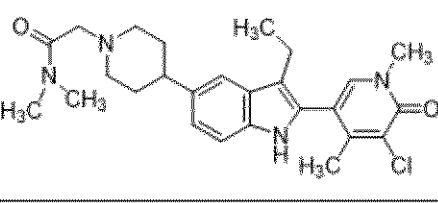
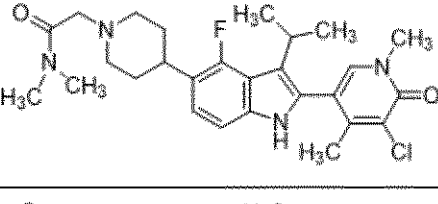
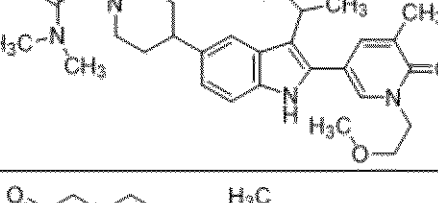
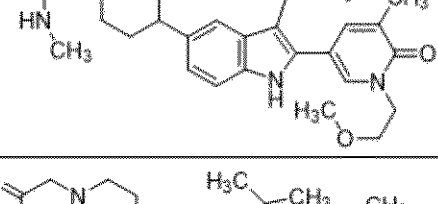
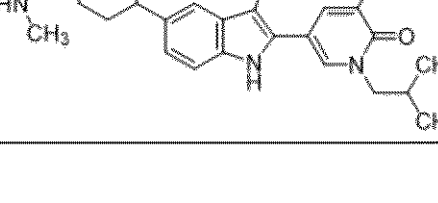
20

30

40

50

【表 3 3】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
156		Ex-31	469	1.64	QC-ACN-AA-XB
157		Ex-31	469	1.18	QC-ACN-AA-XB
158		Ex-31	501	1.39	QC-ACN-AA-XB
159		Ex-39	493.4	1.46	QC-ACN-AA-XB
160		Ex-39	479.1	1.28	QC-ACN-TFA-XB
161		Ex-36	477.5	1.75	QC-ACN-AA-XB

10

20

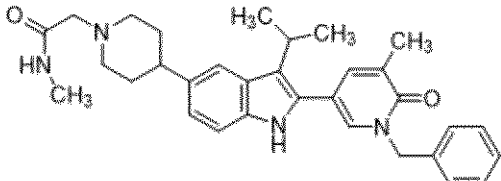
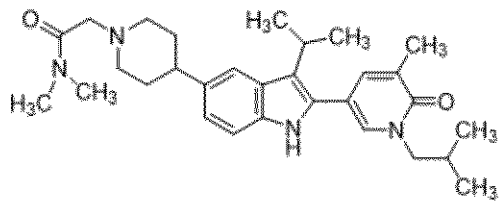
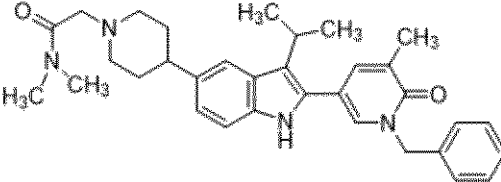
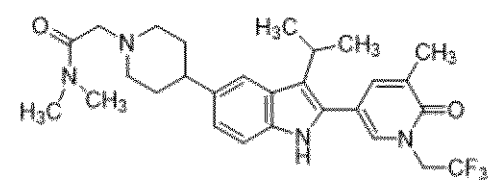
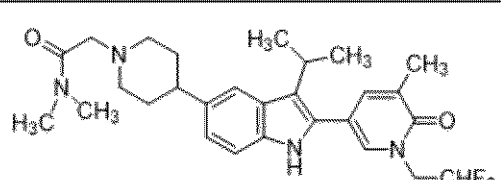
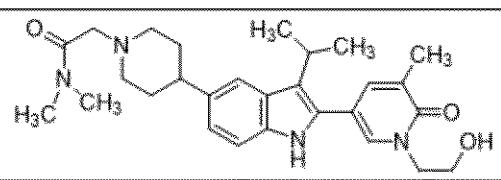
30

40

50



【表 3 4】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
162		Ex-46	511.5	1.8	QC-ACN-AA-XB
163		Ex-36	491.5	1.55	QC-ACN-AA-XB
164		Ex-46	525	1.45	QC-ACN-TFA-XB
165		Ex-45	517.1	1.47	QC-ACN-AA-XB
166		Ex-40	499.2	1.33	QC-ACN-TFA-XB
167		Ex-30	479.1	1.06	QC-ACN-TFA-XB

10

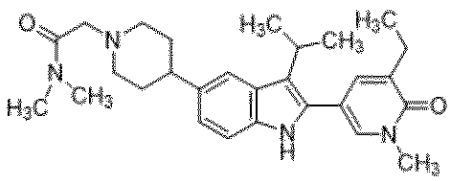
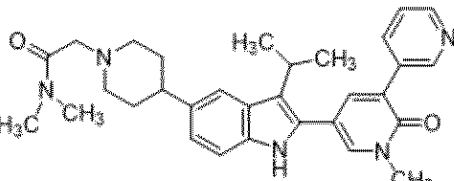
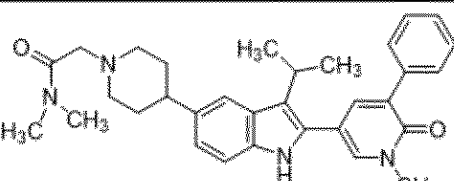
20

30

40

50

【表 3 5】

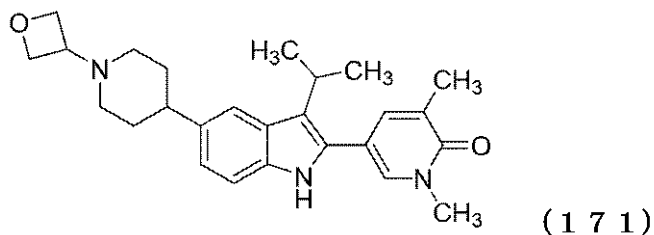
Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
168		Ex-67	463.12	1.37	QC-ACN- TFA-XB
169		Ex-50	512	1.4	QC-ACN- AA-XB
170		Ex-53	511	1.87	QC-ACN- AA-XB

## 【 0 2 0 9 】

## 実施例 1 7 1

5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( オキシタン - 3 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1,3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン

## 【化 6 9】



## 【 0 2 1 0 】

一般的方法 1 : 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1,3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 0 0 m g 、 0 . 2 7 5 ミリモル ) 、 オキシタン - 3 - オン ( 9 9 m g 、 1 . 3 7 6 ミリモル ) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ( 2 3 3 m g 、 1 . 1 0 0 ミリモル ) を含有する混合物を D M F ( 1 m L ) に懸濁させ、つづいて酢酸 ( 0 . 0 2 5 m L 、 0 . 4 3 7 ミリモル ) を添加した。反応混合物を 2 0 時間撹拌した。該反応混合物を水酸化アンモニウムの濃縮した水溶液 ( 7 m L ) で処理し、得られた固体を撹拌し、周期的に 3 0 分間音波処理に付した。得られた懸濁液を濾過し、さらなる水酸化アンモニウムで濯ぎ、乾燥させて 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( オキシタン - 3 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1,3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 5 5 m g 、 0 . 1 2 5 ミリモル、収率 4 5 . 3 % ) を得た。約 9 5 % の純度 ; m / z ( 4 2 0 、 M + 1 ) ; L C M S M H <sup>+</sup> : 4 2 0 . 2 ; H P L C 保持時間 : 0 . 6 1 分間 ; 方法 B ; <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z 、 メタノール - d <sub>4</sub> ) 7 . 6 3 ( d , J = 2 . 3 H z , 1 H ) 、 7 . 5 8 ( s , 2 H ) 、 7 . 2 8 ( d , J = 8 . 3 H z , 1 H ) 、 7 . 0 3 ( d d , J = 8 . 4 、 1 . 5 H z , 1 H ) 、 4 . 7 7 - 4 . 7 1 ( m , 2 H ) 、 4 . 7 1 - 4 . 6 6 ( m , 2 H ) 、 3 . 6 8 ( s , 3

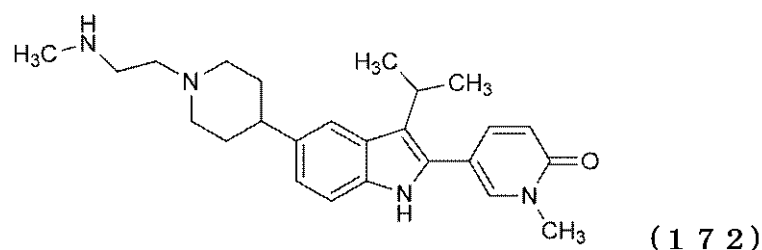
H)、3.58 (quin,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 1H)、3.26 - 3.19 (m, 1H)、2.96 (d,  $J = 11.4 \text{ Hz}$ , 2H)、2.65 (td,  $J = 10.4$ 、 $5.3 \text{ Hz}$ , 1H)、2.22 (s, 3H)、2.10 - 2.01 (m, 2H)、1.97 - 1.86 (m, 4H)、1.48 (d,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 6H)

【0211】

実施例172

5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - (2 - (メチルアミノ)エチル)ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン

【化70】



【0212】

一般的方法2：5 - (3 - イソプロピル - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン・HCl (30mg、0.078ミリモル)、実施例1、およびtert - ブチル メチル (2 - オキソエチル) カルバメート (26.9mg、0.155ミリモル) を含有する、THF (1mL) 中の溶液に、TEA (10.83μl、0.078ミリモル) を、つづいてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (65.9mg、0.311ミリモル) および1滴の酢酸を添加した。反応混合物を20時間攪拌し、酢酸エチル (5mL) で希釈し、水性1N NaOH (2 x 2mL) およびNaCl飽和水溶液 (1 x 1mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>のパッドを通して濾過し、濃縮した。残渣をDCM (1mL) に溶かし、TFA (0.5mL) で処理した。反応混合物を濃縮した。該サンプルをDMF (2mL) に溶かし、アクロディスク、13mm、0.45ミクロンのナイロン膜シリンジフィルターを通して濾過した。該粗材料を分取性LC/MSに付して精製した。生成物含有のフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ、5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - (2 - (メチルアミノ)エチル)ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン (18.5mg、0.046ミリモル、収率58.5%) を得た。LCMS MH<sup>+</sup> : 407; HPLC保持時間: 0.79分間; 方法B; <sup>1</sup>H NMR (500MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) 10.83 (s, 1H)、7.81 (d,  $J = 2.1 \text{ Hz}$ , 1H)、7.54 (dd,  $J = 9.3$ 、 $2.3 \text{ Hz}$ , 1H)、7.50 - 7.45 (m, 1H)、7.26 - 7.21 (m, 1H)、6.99 - 6.94 (m, 1H)、6.56 - 6.49 (m, 1H)、3.20 - 3.10 (m, 1H)、2.98 (brd,  $J = 10.9 \text{ Hz}$ , 2H)、2.77 - 2.72 (m, 2H)、2.55 (s, 3H)、2.47 (brt,  $J = 6.2 \text{ Hz}$ , 2H)、2.40 (s, 3H)、2.06 (brt,  $J = 10.5 \text{ Hz}$ , 2H)、1.87 (s, 1H)、1.81 - 1.67 (m, 4H)、1.40 (d,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 6H)

【0213】

実施例173

5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - プロピルピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチル - 3 - (ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン

10

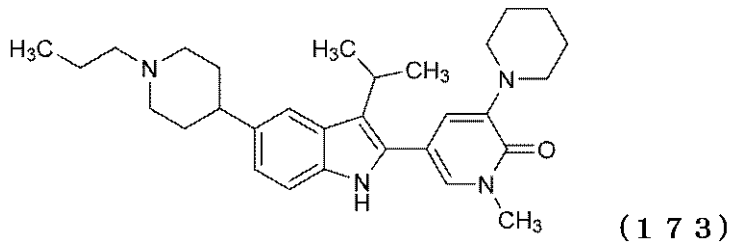
20

30

40

50

## 【化 7 1】



10

tert - ブチル 5 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 5 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 20 mg、0.034 ミリモル )、ピペリジン ( 10.15  $\mu$ l、0.103 ミリモル )、キサントホス ( Xantphos ) ( 2.97 mg、5.14 マイクロモル )、Pd<sub>2</sub> ( dba )<sub>3</sub> ( 2.351 mg、2.57 マイクロモル )、および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 44.6 mg、0.137 ミリモル ) のジオキサン ( 1.0 mL ) 中混合物に窒素を 2 分間パージし、次に 130 で攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、LCMS でチェックした。生成物の m/z ( 633.3、M + H ) が観察された。反応混合物を水と酢酸エチル ( 1 : 1、3 mL の総容量 ) との間に分配させ、相を分離した。水相を酢酸エチル ( 2 x 1 mL ) で抽出し、過剰な溶媒を合わせた有機相より蒸発させた。得られた残渣を 2 : 1 トリフルオロ酢酸 / ジクロロメタン ( 1.2 mL、0.034 ミリモル ) で Boc - 脱保護に付し、室温で 30 分間攪拌した。トルエン ( 約 150  $\mu$ l ) を該反応混合物に加え、濃縮乾固させた。残渣を DMF ( 約 1.8 mL ) に溶かし、分取性 LCMS に付して精製し、5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - 3 - ( ピペリジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン・TFA ( 12.3 mg、0.011 ミリモル、収率 32.9 % ) を緑がかった油として得た。DMF ( 225  $\mu$ l ) を 1 ドラムのバイアルにある 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - 3 - ( ピペリジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン・TFA ( 12.3 mg、0.023 ミリモル ) に加え、つづいて DIEA ( 9.82  $\mu$ l、0.056 ミリモル ) およびプロピオンアルデヒド ( 16.38  $\mu$ l、0.225 ミリモル ) を添加した。反応混合物を室温で 5 分間攪拌し、次に酢酸 ( 7.73  $\mu$ l、0.135 ミリモル ) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ( 47.7 mg、0.225 ミリモル ) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、MeOH ( 1 mL ) で希釈し、HPLC 精製に付し、5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - プロピルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - 3 - ( ピペリジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 0.7 mg、7 % ) を得た。LCMS MH<sup>+</sup> : 475 ; HPLC 保持時間 : 1.76 分間 ; 方法 QC - ACN - AA - XB

20

30

## 【 0 2 1 4 】

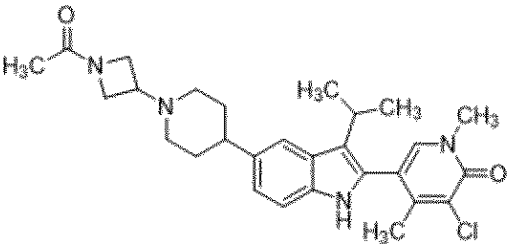
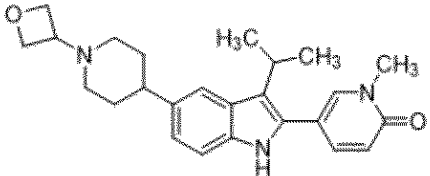
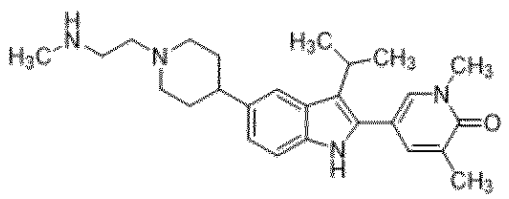
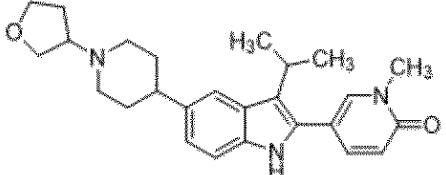
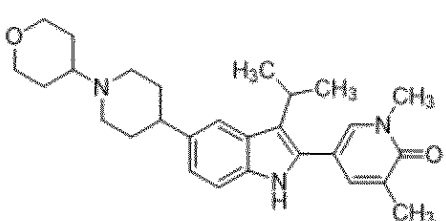
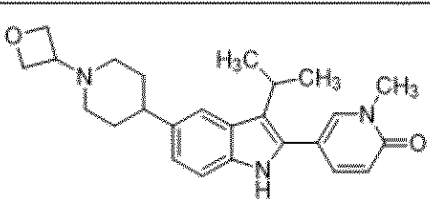
次の実施例は、実施例 171 - 173 についての一般的操作に従って、指示される出発材料を用いて製造された。

40

表 5

50

【表 3 6】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
174		Ex-31	495	1.64	QC-ACN- AA-XB
175		Ex-1	406	1.44	QC-ACN- AA-XB
176		Ex-2	421	1.26	QC-ACN- AA-XB
177		Ex-1	420	1.28	QC-ACN- AA-XB
178		Ex-2	448	1.3	QC-ACN- AA-XB
179		Ex-1	434	1.17	QC-ACN- AA-XB

10

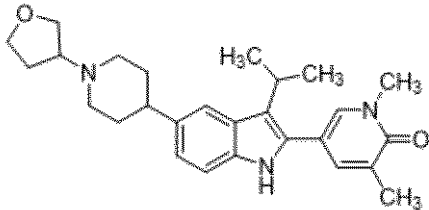
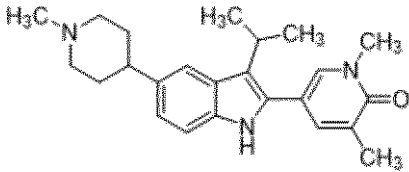
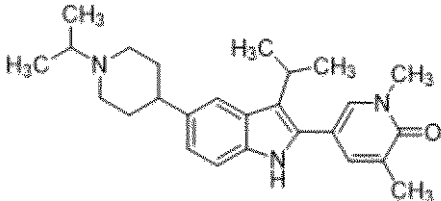
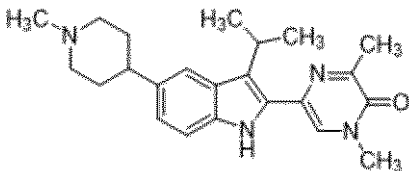
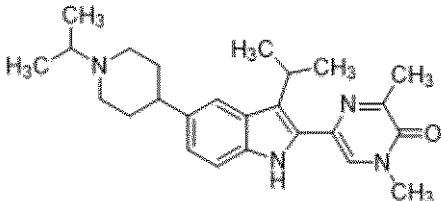
20

30

40

50

【表 3 7】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
180		Ex-2	434	1.42	QC-ACN-AA-XB
181		Ex-2	378	1.11	QC-ACN-AA-XB
182		Ex-2	406	1.37	QC-ACN-AA-XB
183		Ex-12	379	1.1	QC-ACN-TFA-XB
184		Ex-12	407	1.25	QC-ACN-TFA-XB

【表 3 8】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
185		Ex-12	449	1.24	QC-ACN- AA-XB
186		Ex-12	421	1.57	QC-ACN- AA-XB
187		Ex-12	449	1.22	QC-ACN- TFA-XB
188		Ex-11	449	1.53	QC-ACN- AA-XB
189		Ex-11	421	1.65	QC-ACN- AA-XB

【表 3 9】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
190		Ex-12	435	1.07	QC-ACN- TFA-XB
191		Ex-11	379	1.15	QC-ACN- AA-XB
192		Ex-11	407	1.25	QC-ACN- TFA-XB
193		Ex- 11	435	1.53	QC-ACN- AA-XB
194		Ex-11	897	1.18	QC-ACN- TFA-XB
195		Ex-2	458	1.3	QC-ACN- AA-XB

10

20

30

40

50



【表 4 0】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
196		Ex-2	458	1.22	QC-ACN- AA-XB
197		Ex-2	458	1.76	QC-ACN- AA-XB
198		Ex-2	459	1.52	QC-ACN- AA-XB
199		Ex-2	482.4	0.73	方法 B1
200		Ex-2	444	1.1	QC-ACN- TFA-XB
201		Ex-20	464.3	0.62	方法 B1

10

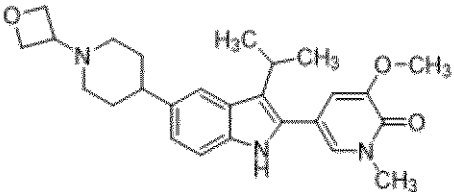
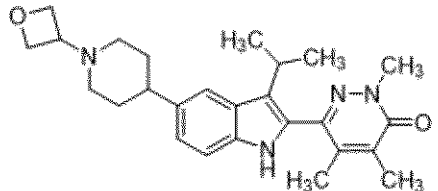
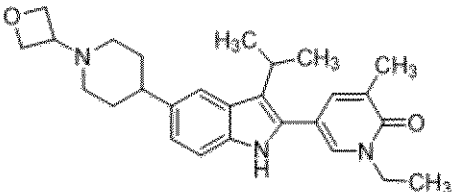
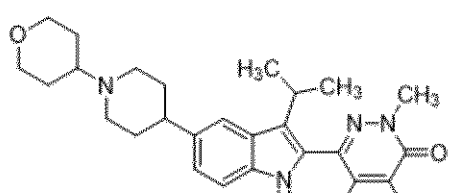
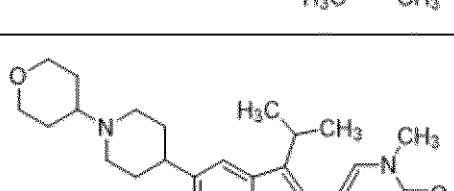
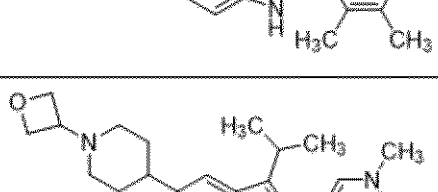
20

30

40

50

【表 4 1】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
202		Ex-20	436.3	0.59	方法 B1
203		Ex-17	435.3	0.65	方法 B1
204		Ex-15	434	1.77	QC-ACN- AA-XB
205		Ex-17	463	1.45	QC-ACN- AA-XB
206		Ex-14	462	1.2	QC-ACN- AA-XB
207		Ex-14	434	1.33	QC-ACN- TFA-XB

10

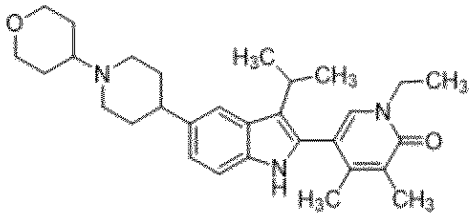
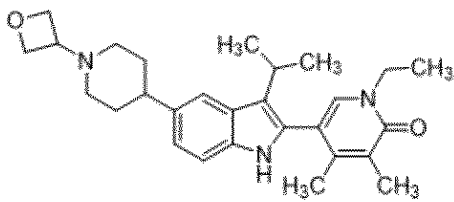
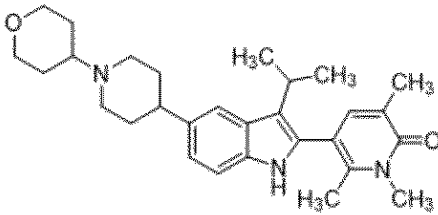
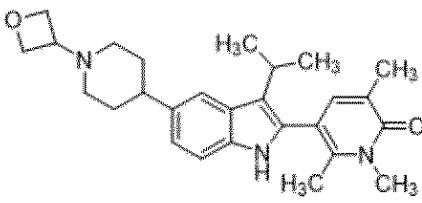
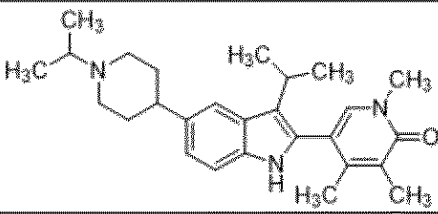
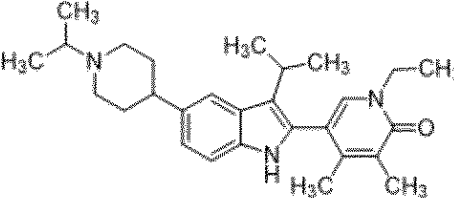
20

30

40

50

【表 4 2】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
208		Ex-26	476	1.36	QC-ACN- AA-XB
209		Ex-26	448	1.75	QC-ACN- AA-XB
210		Ex-3	462	1.21	QC-ACN- TFA-XB
211		Ex-3	434	1.58	QC-ACN- AA-XB
212		Ex-14	420.1	0.69	方法 B1
213		Ex-26	434.3	0.73	方法 B1

10

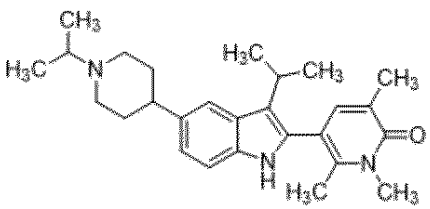
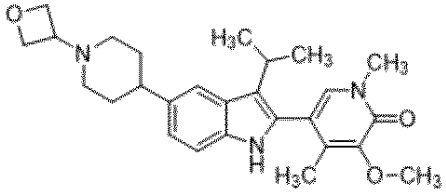
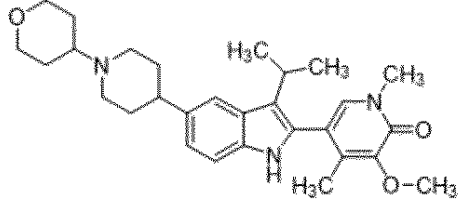
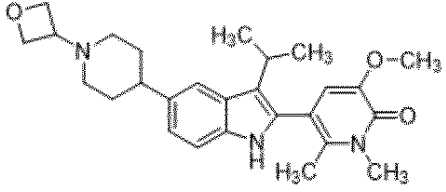
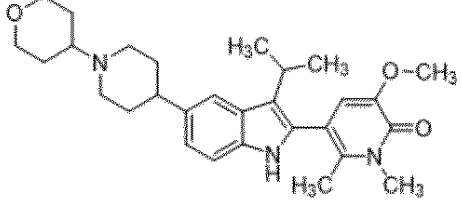
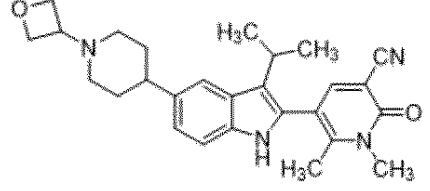
20

30

40

50

【表 4 3】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
214		Ex-3	420.3	0.70	方法 B1
215		Ex-29	450.3	0.62	方法 B1
216		Ex-29	478.3	0.66	方法 B1
217		Ex-28	450.2	0.62	方法 B1
218		Ex-28	478.2	0.65	方法 B1
219		Ex-23	445.0	0.63	方法 B1

10

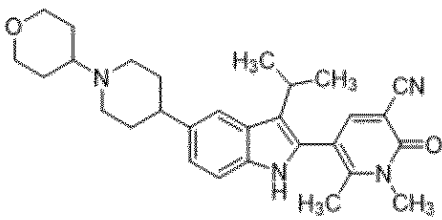
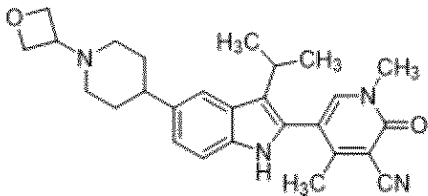
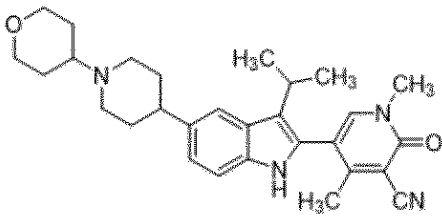
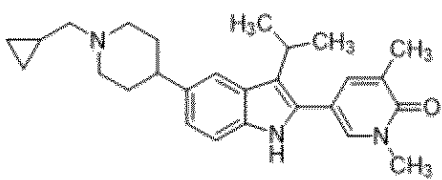
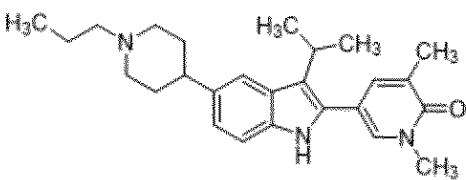
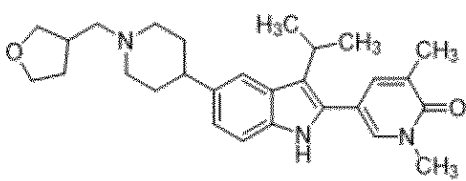
20

30

40

50

【表 4 4】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
220		Ex-23	473.1	0.67	方法 B1
221		Ex-24	445.1	0.63	方法 B1
222		Ex-24	473.1	0.67	方法 B1
223		Ex-2	418.3	1.25	QC-ACN- TFA-XB
224		Ex-2	406	1.3	QC-ACN- AA-XB
225		Ex-2	448	1.34	QC-ACN- AA-XB

10

20

30

40

50

【表 4 5】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
226		Ex-22	468	1.19	QC-ACN- TFA-XB
227		Ex-2	486	1.4	QC-ACN- AA-XB
228		Ex-2	486	1.45	QC-ACN- AA-XB
229		Ex-2	503	1.15	QC-ACN- TFA-XB
230		Ex-2	514	1.8	QC-ACN- AA-XB
231		Ex-2	514	1.56	QC-ACN- TFA-XB

10

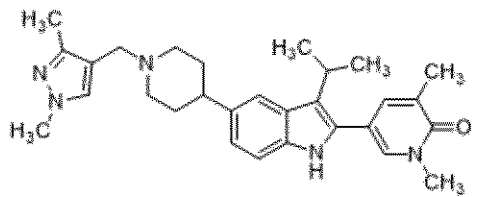
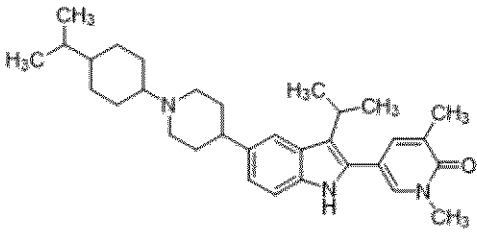
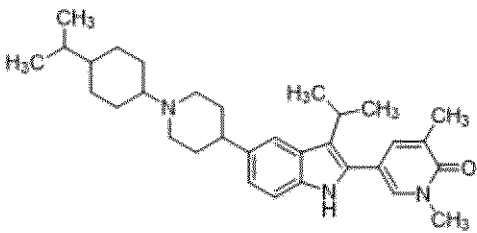
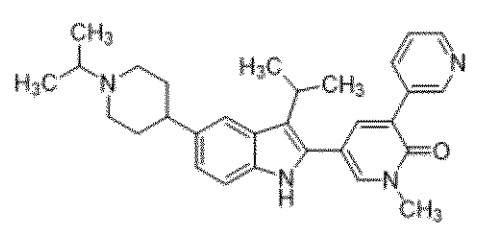
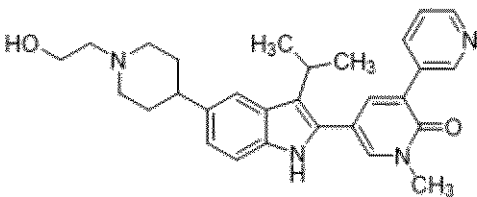
20

30

40

50

【表 4 6】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
232		Ex-2	472	1.31	QC-ACN-AA-XB
233		Ex-2	488	1.78	QC-ACN-TFA-XB
234		Ex-2	488	1.98	QC-ACN-AA-XB
235		Ex-50	469	1.11	QC-ACN-TFA-XB
236		Ex-50	471	0.97	QC-ACN-TFA-XB

10

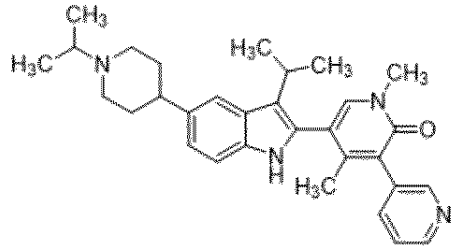
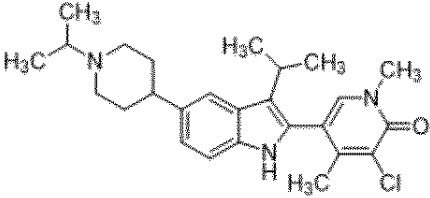
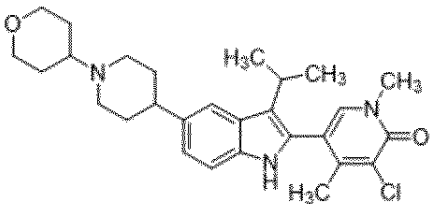
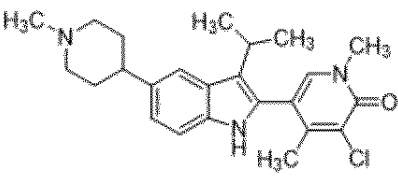
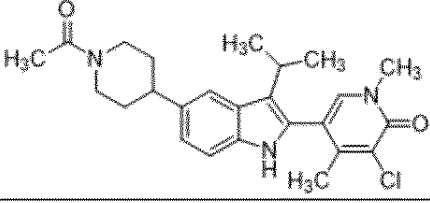
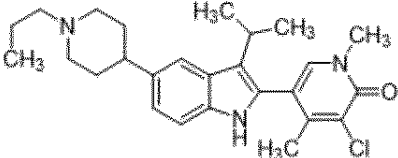
20

30

40

50

【表 4 7】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
237		Ex-50	483	1.21	QC-ACN- AA-XB
238		Ex-31	440	1.31	QC-ACN- AA-XB
239		Ex-31	482	1.26	QC-ACN- TFA-XB
240		Ex-31	412	1.19	QC-ACN- TFA-XB
241		Ex-31	523.3	1.2	QC-ACN- AA-XB
242		Ex-31	440	1.48	QC-ACN- AA-XB

10

20

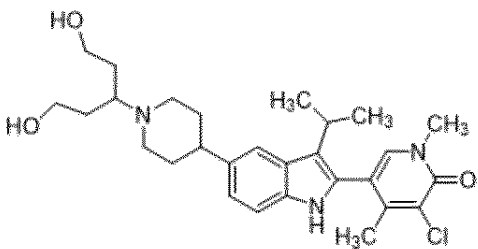
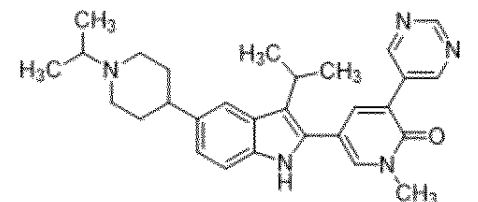
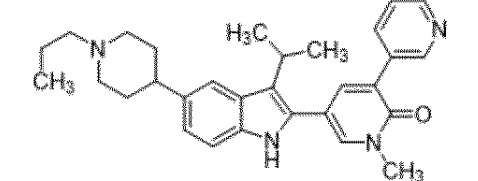
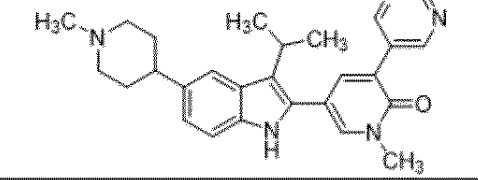
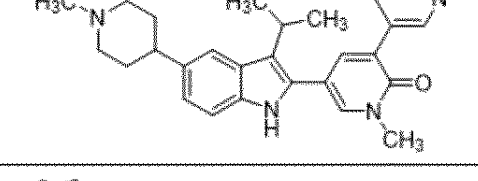
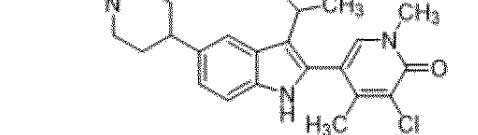
30

40

50



【表 4 8】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
243		Ex-31	500.4	1.25	QC-ACN- AA-XB
244		Ex-54	470	1.16	QC-ACN- TFA-XB
245		Ex-50	469	1.28	QC-ACN- AA-XB
246		Ex-54	442	1.14	QC-ACN- AA-XB
247		Ex-50	441	0.85	QC-ACN- TFA-XB
248		Ex-31	454	1.75	QC-ACN- AA-XB

10

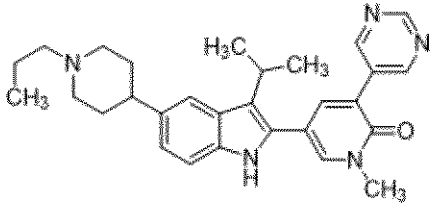
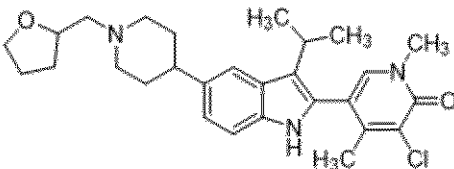
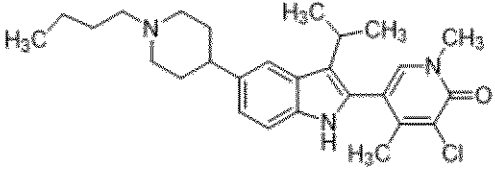
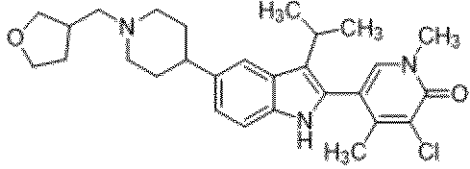
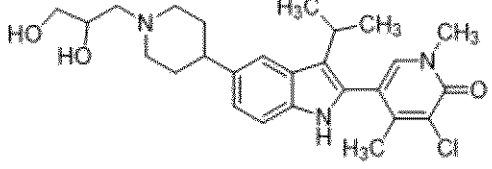
20

30

40

50

【表 4 9】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
249		Ex-54	470	1.17	QC-ACN- AA-XB
250		Ex-31	482	1.4	QC-ACN- AA-XB
251		Ex-31	454	1.51	QC-ACN- TFA-XB
252		Ex-31	482	1.26	QC-ACN- TFA-XB
253		Ex-31	472	1.25	QC-ACN- TFA-XB

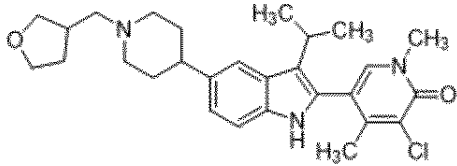
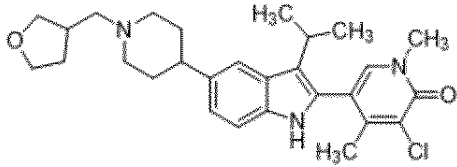
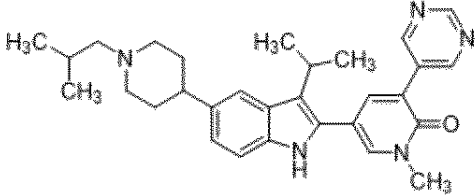
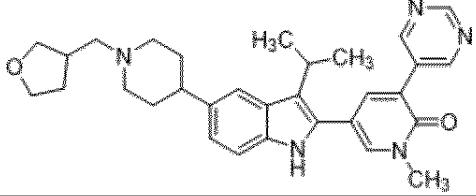
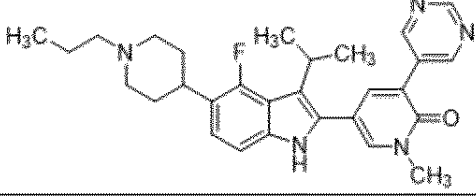
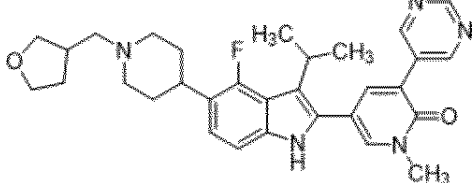
20

30

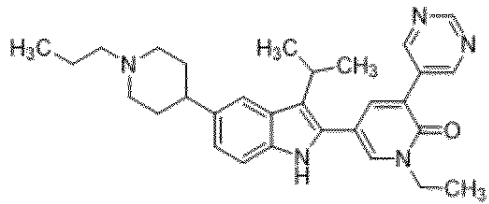
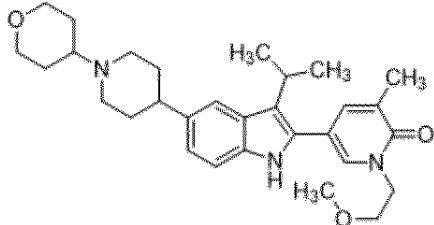
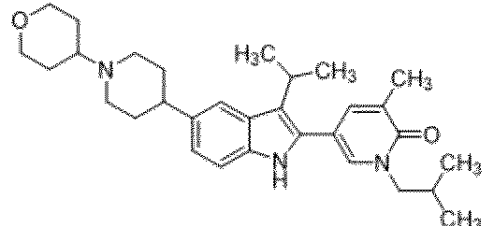
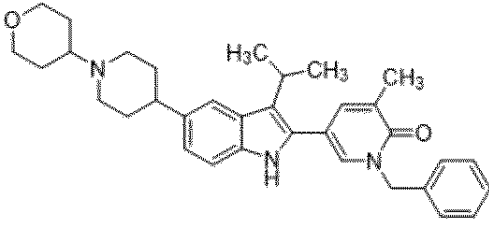
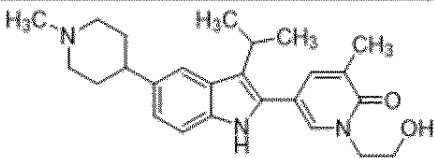
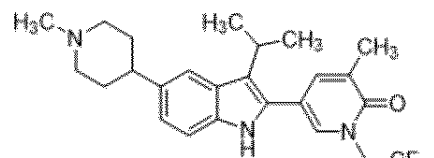
40

50

【表 5 0】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
254	 <p>異性体 1</p>	Ex-31	482.3	0.73	QC-ACN- TFA-XB
255	 <p>異性体 2</p>	Ex-31	482.3	0.73	QC-ACN- TFA-XB
256		Ex-54	484	1.26	QC-ACN- AA-XB
257		Ex-54	512	1.17	QC-ACN- AA-XB
258		Ex-54	489	1.28	QC-ACN- AA-XB
259		Ex-54	531	1.21	QC-ACN- AA-XB

【表 5 1】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
260		Ex-54	485	1.22	QC-ACN-AA-XB
261		Ex-39	492.5	1.29	QC-ACN-AA-XB
262		Ex-36	490.1	1.54	QC-ACN-AA-XB
263		Ex-46	524	1.66	QC-ACN-AA-XB
264		Ex-30	408	1.05	QC-ACN-TFA-XB
265		Ex-45	446	1.39	QC-ACN-AA-XB

10

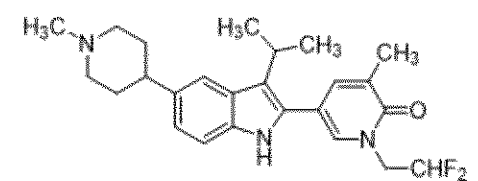
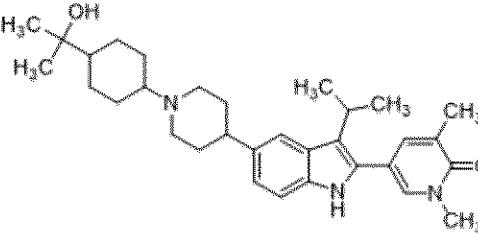
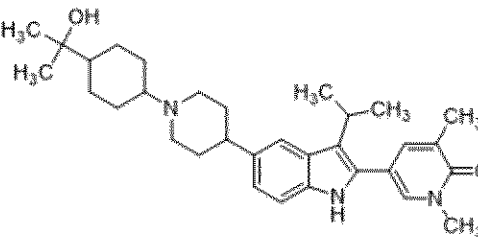
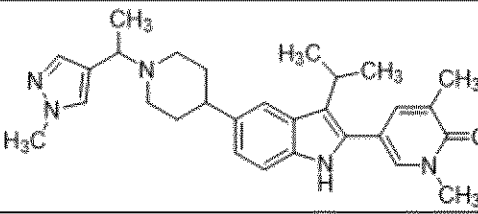
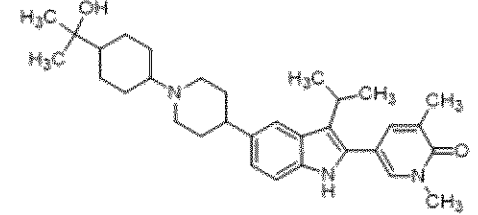
20

30

40

50

【表 5 2】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
266		Ex-40	428	1.24	QC-ACN- AA-XB
267	 異性体 1	Ex-2	504	1.33	QC-ACN- TFA-XB
268	 異性体 2	Ex-2	504	1.46	QC-ACN- TFA-XB
269		Ex-2	472	1.17	QC-ACN- TFA-XB
270		Ex-2	504.2	1.37	QC-ACN- AA-XB

## 【0215】

## 実施例 271

5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) アセチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1,3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン

10

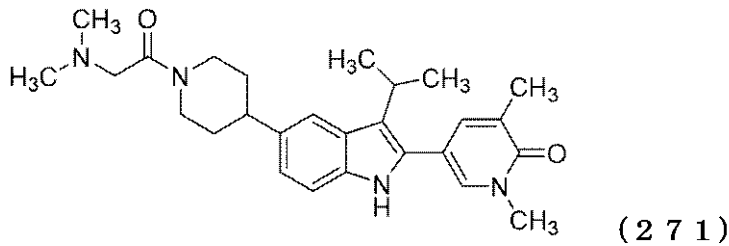
20

30

40

50

## 【化 7 2】



10

## 【 0 2 1 6 】

一般的方法 C : 2 - (ジメチルアミノ) 酢酸 ( 1 2 . 3 8 m g 、 0 . 1 2 0 ミリモル ) 、 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 , 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン・H C l ( 3 2 m g 、 0 . 0 8 0 ミリモル ) 、 および H C T U ( 4 9 . 6 m g 、 0 . 1 2 0 ミリモル ) を含有する混合物を T H F ( 1 m L ) に懸濁させ、つづいて T E A ( 0 . 0 4 5 m L 、 0 . 3 2 ミリモル ) を添加した。反応混合物を 7 時間攪拌し、窒素流下で濃縮乾固させた。該残渣を 0 . 1 N N a O H 水溶液 ( 5 m L ) に懸濁させ、3 0 分間攪拌した。固体を濾過し、さらなる 0 . 1 N N a O H および水で連続して濯ぎ、乾燥させて 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - (ジメチルアミノ) アセチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 , 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 5 m g 、 0 . 0 7 4 ミリモル、収率 9 3 % ) を得た。LCMS  $MH^+$  : 4 4 9 . 2 ; HPLC 保持時間 : 0 . 6 7 分間 ; 方法 B 1 ;  $^1H$  NMR ( 4 0 0 M H z 、 クロロホルム - d ) 7 . 9 1 - 7 . 8 6 ( m , 1 H ) 、 7 . 6 1 - 7 . 5 7 ( m , 1 H ) 、 7 . 3 6 - 7 . 3 0 ( m , 2 H ) 、 7 . 0 6 ( d d , J = 8 . 4 、 1 . 5 H z , 1 H ) 、 4 . 8 1 ( b r d , J = 1 3 . 5 H z , 1 H ) 、 4 . 2 7 ( b r d , J = 1 3 . 5 H z , 1 H ) 、 3 . 6 4 ( s , 3 H ) 、 3 . 2 6 - 3 . 1 3 ( m , 1 H ) 、 2 . 9 3 - 2 . 8 4 ( m , 1 H ) 、 2 . 8 4 - 2 . 8 0 ( s , 2 H ) 、 2 . 7 6 - 2 . 6 7 ( m , 1 H ) 、 2 . 3 5 ( s , 6 H ) 、 2 . 2 4 ( s , 3 H ) 、 1 . 9 9 ( b r m , J = 1 2 . 7 H z , 1 H ) 、 1 . 8 1 - 1 . 5 9 ( m , 4 H ) 、 1 . 4 7 ( d , J = 7 . 0 H z , 6 H )

20

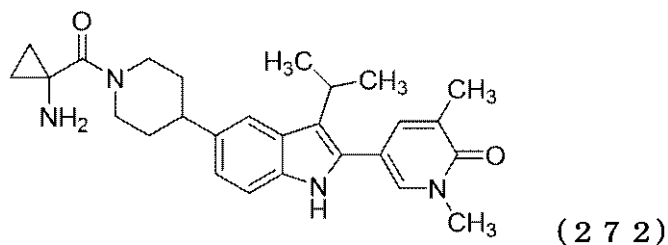
## 【 0 2 1 7 】

30

## 実施例 2 7 2

5 - ( 5 - ( 1 - ( 1 - アミノシクロプロパンカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 , 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン

## 【化 7 3】



40

1 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) シクロプロパンカルボン酸 ( 1 5 . 3 m g 、 0 . 0 7 5 ミリモル ) 、 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 , 3 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン・H C l ( 2 0 m g 、 0 . 0 5 0 ミリモル ) 、 および H C T U ( 3 1 . 0 m g 、 0 . 0 7 5 ミリモル ) を含有する混合物を T H F ( 0 . 5 m L ) に懸濁させ、T E A ( 0 . 0 3 5 m L 、 0 . 2 5 0 ミリモル ) を添加した。反応混合物を 2 0 時間攪拌し、酢酸エチル ( 4 m L ) で希釈し、1 N N

50

aOH (2 x 1 mL) および NaCl 飽和水溶液 (1 mL) で洗浄し、濃縮した。残渣を TFA (1 mL) で 30 分間処理し、Boc 基の除去を促進した。反応混合物を再び濃縮乾固させ、DMF (2 mL) に再び溶かした。該サンプルをアクロディスク、13 mm、0.45 ミクロンのナイロン膜シリンジフィルターを介して濾過した。該粗材料を分取性 LC/MS を介して精製した。生成物含有のフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させ、5 - (5 - (1 - (1 - アミノシクロプロパンカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1H - インドール - 2 - イル) - 1,3 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - オン (2.6 mg、12%) を得た。LCMS MH<sup>+</sup>: 449.2; HPLC 保持時間: 1.21 分間; 方法 QC - ACN - AA - XB; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) 10.79 (s, 1H)、7.66 - 7.59 (m, 1H)、7.47 (s, 1H)、7.43 (brs, 1H)、7.23 (brd, J = 8.3 Hz, 1H)、6.95 (brd, J = 8.2 Hz, 1H)、4.44 (brd, J = 12.5 Hz, 2H)、3.66 - 3.59 (m, 3H)、3.19 - 3.09 (m, 2H)、2.90 - 2.71 (m, 2H)、2.54 (s, 1H)、2.07 (s, 3H)、1.86 - 1.75 (m, 3H)、1.69 - 1.48 (m, 2H)、1.37 (brd, J = 6.8 Hz, 6H)、0.83 (brs, 2H)、0.67 (brs, 2H)

10

## 【0218】

次の実施例は、実施例 271 - 272 についての一般的操作に従って、指示される出発材料を用いて製造された。

20

## 【0219】

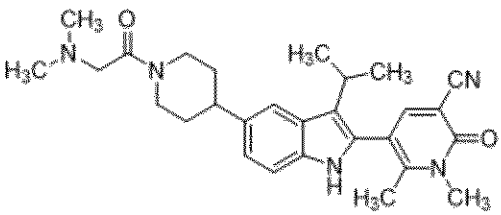
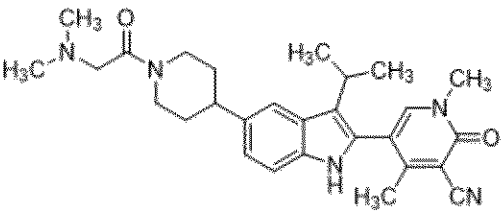
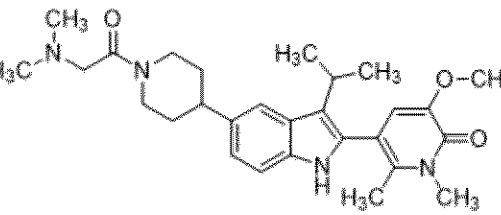
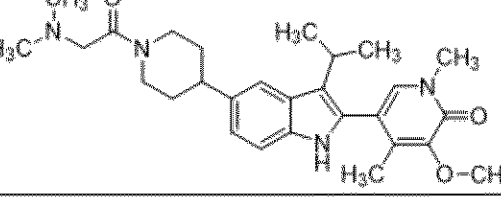
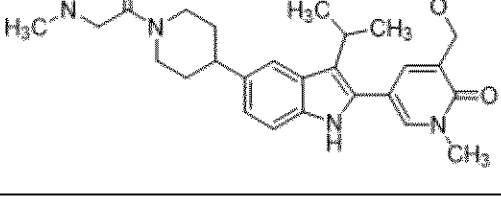
表 6

30

40

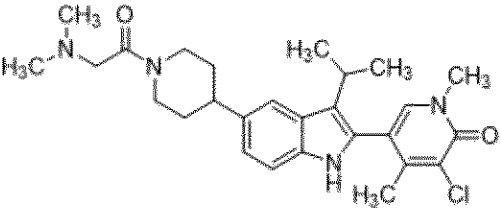
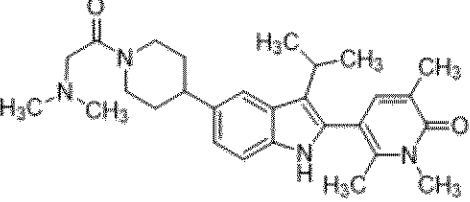
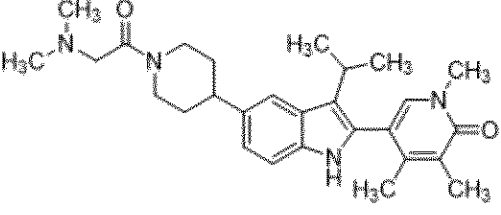
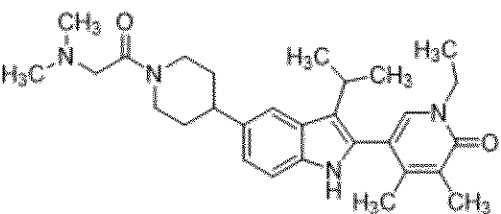
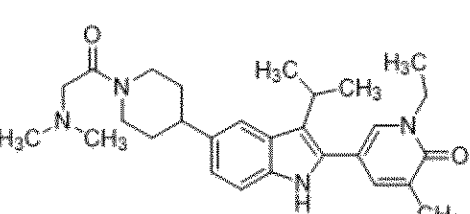
50

【表 5 3】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
273		Ex-23	473.9	1.33	QC-ACN-AA-XB
274		Ex-24	474.2	1.36	QC-ACN-AA-XB
275		Ex-28	479.2	0.65	QC-ACN-TFA-XB
276		Ex-29	479.1	1.18	QC-ACN-AA-XB
277		Ex-353	479.4	1.29	QC-ACN-TFA-XB



【表 5 4】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
278		Ex-31	483	1.54	QC-ACN- AA-XB
279		Ex-3	463.4	1.28	QC-ACN- AA-XB
280		Ex-14	463.2	1.44	QC-ACN- AA-XB
281		Ex-26	477.1	1.3	QC-ACN- AA-XB
282		Ex-15	463.2	1.45	QC-ACN- AA-XB

10

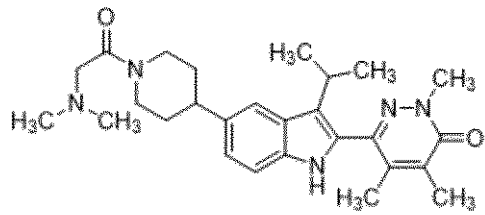
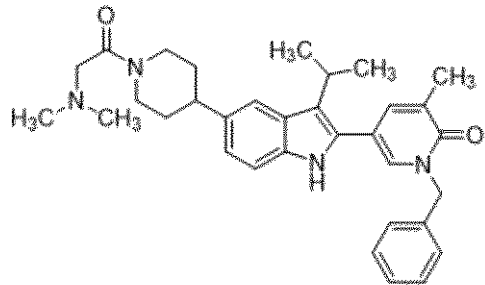
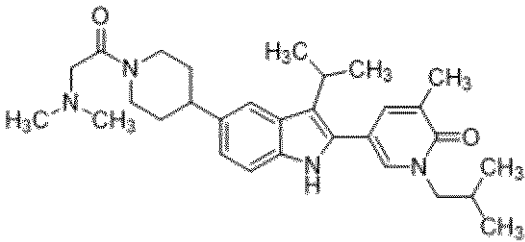
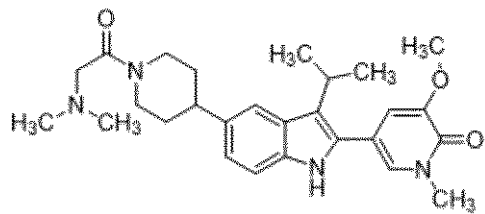
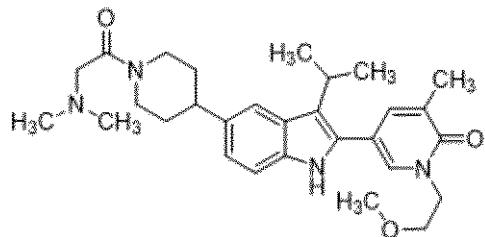
20

30

40

50

【表 5 5】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
283		Ex-17	464.4	0.69	QC-ACN- TFA-XB
284		Ex-46	525.6	1.66	QC-ACN- AA-XB
285		Ex-36	491	1.56	QC-ACN- AA-XB
286		Ex-20	465.4	0.62	QC-ACN- TFA-XB
287		Ex-39	493	1.37	QC-ACN- AA-XB

10

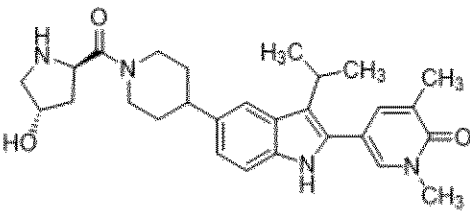
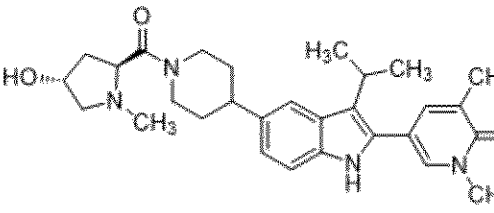
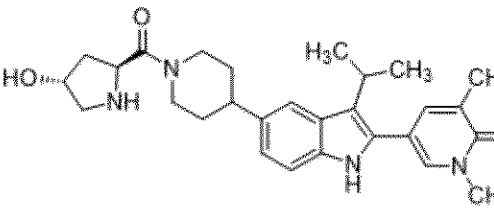
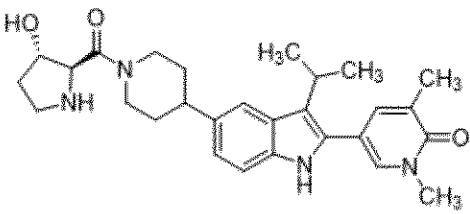
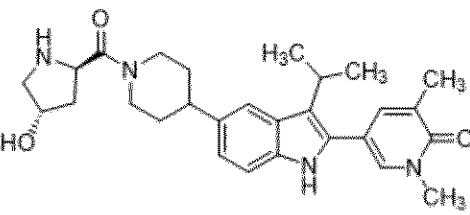
20

30

40

50

【表 5 6】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
288		Ex-2	477.3	1.17	QC-ACN- AA-XB
289		Ex-2	491.2	1.2	QC-ACN- AA-XB
290		Ex-2	477.3	1.08	QC-ACN- AA-XB
291		Ex-2	477.2	1.16	QC-ACN- AA-XB
292		Ex-2	477.4	1.14	QC-ACN- TFA-XB

10

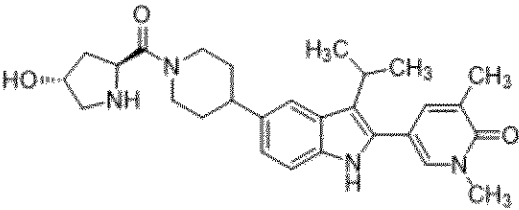
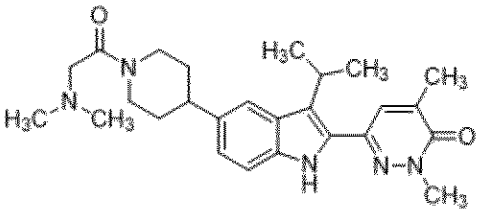
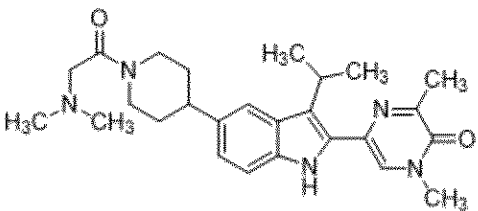
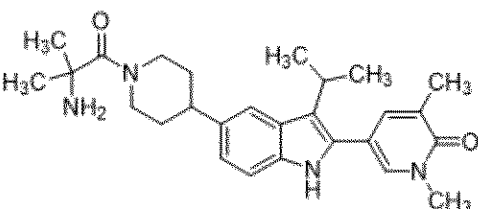
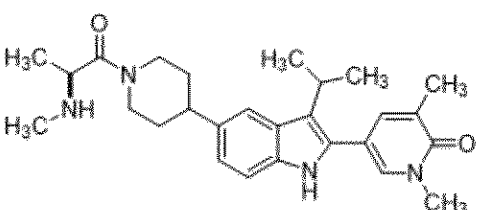
20

30

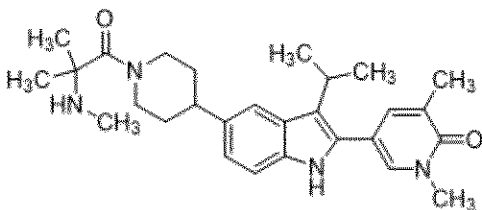
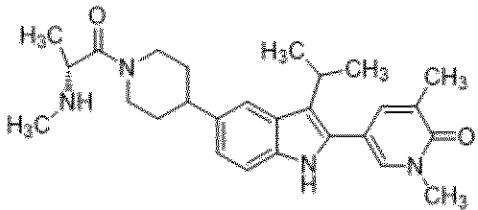
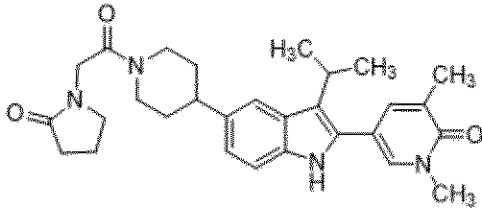
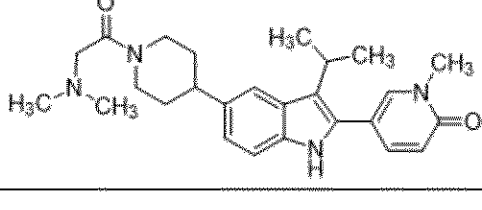
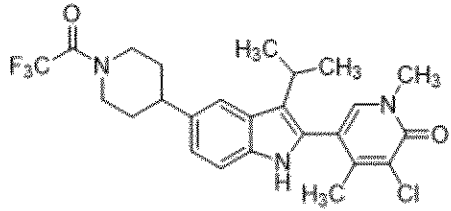
40

50

【表 5 7】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
293		Ex-2	477.4	1.19	QC-ACN- AA-XB
294		Ex-11	450.2	1.22	QC-ACN- TFA-XB
295		Ex-12	450.4	1.26	QC-ACN- AA-XB
296		Ex-2	449.5	0.67	QC-ACN- TFA-XB
297		Ex-2	449.2	1.21	QC-ACN- AA-XB

【表 5 8】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
298		Ex-2	463.4	1.4	QC-ACN- AA-XB
299		Ex-2	449.2	1.21	QC-ACN- TFA-XB
300		Ex-2	489.1	1.42	QC-ACN- AA-XB
301		Ex-1	435.1	1.06	QC-ACN- TFA-XB
302		Ex-31	494.2	2.13	QC-ACN- AA-XB

10

20

30

40

50

【表 5 9】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
303		Ex-2	464.3	1.68	QC-ACN- AA-XB
304		Ex-2	464	1.7	QC-ACN- AA-XB
305		Ex-2	450	1.51	QC-ACN- TFA-XB
306		Ex-2	475.4	1.27	QC-ACN- TFA-XB
307		Ex-31	524.4	0.74	QC-ACN- TFA-XB
308		Ex-31	559.3	1.74	QC-ACN- AA-XB

【 0 2 2 0 】

実施例 3 0 9

3 - クロロ - 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン

10

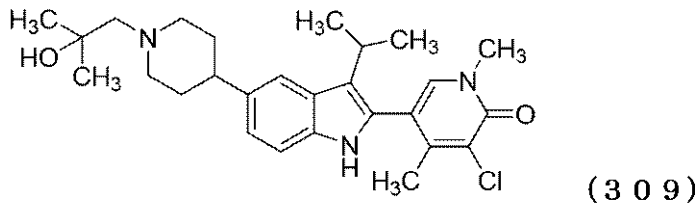
20

30

40

50

## 【化 7 4】



## 【0221】

一般的方法 D : tert - ブチル 4 - ( 2 - ( 5 - クロロ - 1,4 - ジメチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 25 mg、0.050 ミリモル ) を 2 : 1 トリフルオロ酢酸 / ジクロロメタン ( 1.2 mL、0.050 ミリモル ) で 45 分間にわたって脱保護に付した。トルエン ( 0.2 mL ) を該反応混合物に加え、過剰な溶媒を蒸発させた。得られた残渣をイソブチレンオキシド ( 0.023 mL、0.251 ミリモル ) および炭酸カリウム ( 41.6 mg、0.301 ミリモル ) とメタノール ( 0.502 mL ) 中にて室温で 19 時間撹拌した。反応混合物を水および酢酸エチル ( 約 3.5 mL の総容量 ) の間に分配した。相が分離し、水相を酢酸エチル ( 2 x 1 mL ) で抽出した。有機相を合わせ、過剰な溶媒を蒸発させた。DMF ( 1 mL ) を得られた黄色残渣に加え、該粗材料を分取性 LC / MS を介して精製した。生成物含有のフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させた。3 - クロロ - 5 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - イソプロピル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1,4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オンの収量は 19.8 mg ( 82 % ) であり、LCMS 分析によればその推定純度は 98 % であった。LCMS  $MH^+$  : 470.3 ; HPLC 保持時間 : 1.26 分間 ; 方法 : QC - ACN - TFA - XB ;  $^1H$  NMR : ( 500 MHz、DMSO -  $d_6$  ) 10.77 ( s , 1 H )、7.71 ( s , 1 H )、7.47 ( s , 1 H )、7.22 ( d ,  $J = 8.3$  Hz , 1 H )、6.99 ( d ,  $J = 8.2$  Hz , 1 H )、3.05 ( d ,  $J = 11.2$  Hz , 2 H )、2.90 ( dt ,  $J = 14.0$ 、7.0 Hz , 1 H )、2.30 - 2.22 ( m , 4 H )、2.06 ( s , 3 H )、1.90 ( s , 2 H )、1.78 - 1.68 ( m , 4 H )、1.30 ( d ,  $J = 6.5$  Hz , 6 H )、1.11 ( s , 6 H )

## 【0222】

次の実施例は、実施例 309 と同様の方法で、指示される出発材料を用いて製造された。

## 【0223】

表 7

10

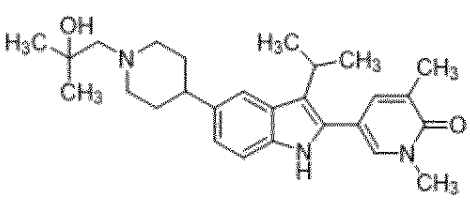
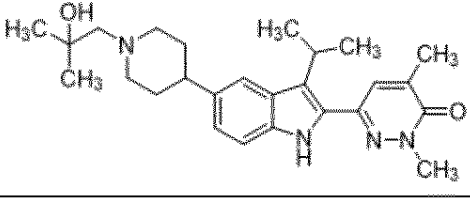
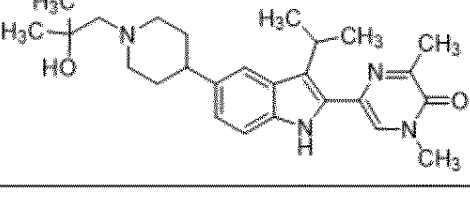
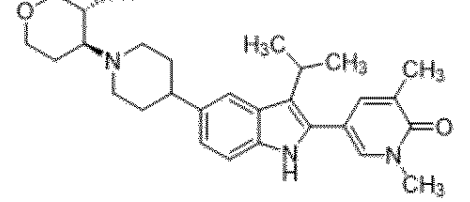
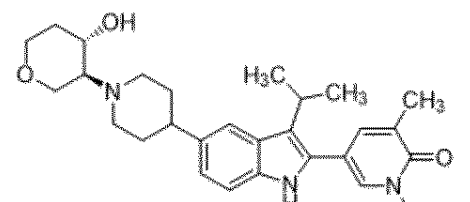
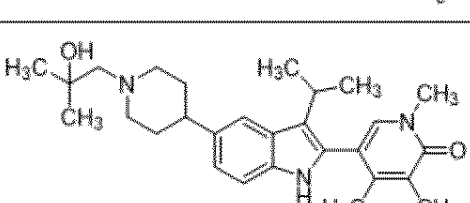
20

30

40

50

【表 6 0】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
310		Ex-2	436	1.45	QC-ACN- TFA-XB
311		Ex-11	437	1.18	QC-ACN- TFA-XB
312		Ex-12	437	1.28	QC-ACN- AA-XB
313		Ex-2	464	1.25	QC-ACN- AA-XB
314		Ex-2	464	1.42	QC-ACN- AA-XB
315		Ex-14	450.3	0.68	QC-ACN- TFA-XB

10

20

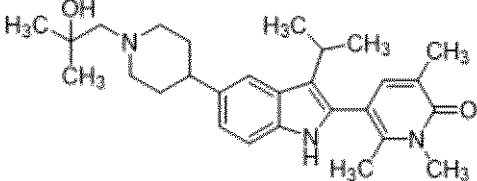
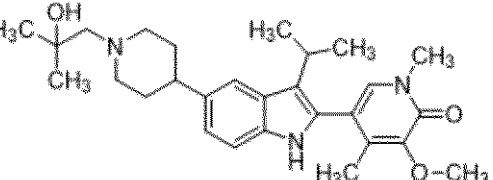
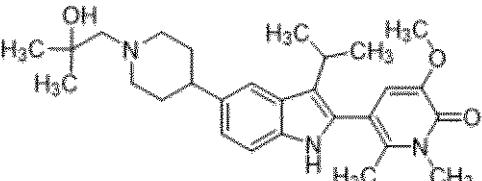
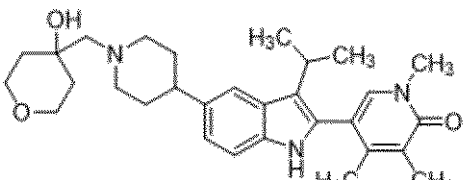
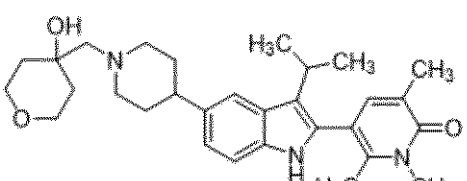
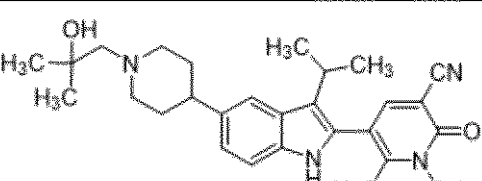
30

40

50



【表 6 1】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
316		Ex-3	450.3	0.68	QC-ACN- TFA-XB
317		Ex-29	466.0	0.65	QC-ACN- TFA-XB
318		Ex-28	466.1	0.64	QC-ACN- TFA-XB
319		Ex-14	492.3	0.67	QC-ACN- TFA-XB
320		Ex-3	492.3	0.67	QC-ACN- TFA-XB
321		Ex-23	461.1	0.67	QC-ACN- TFA-XB

10

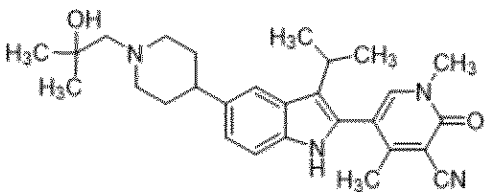
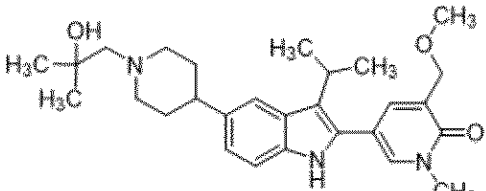
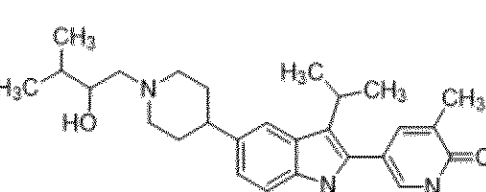
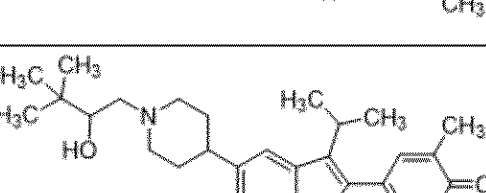
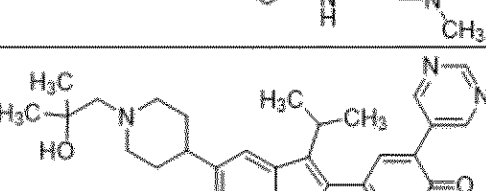
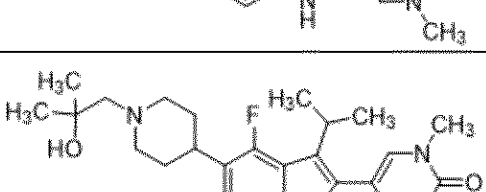
20

30

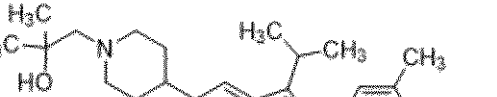
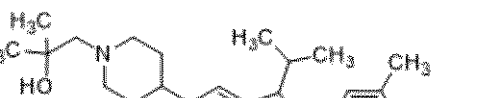
40

50

【表 6 2】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
322		Ex-24	461.0	0.70	QC-ACN- TFA-XB
323		Ex-353	466	1.15	QC-ACN- AA-XB
324		Ex-2	450	1.38	QC-ACN- AA-XB
325		Ex-2	464.4	0.74	QC-ACN- AA-XB B1
326		Ex-54	500	1.11	QC-ACN- TFA-XB
327		Ex-31	489	1.41	QC-ACN- TFA-XB

【表 6 3】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
328		Ex-36	478	1.57	QC-ACN- TFA-XB
329		Ex-46	512	1.72	QC-ACN- AA-XB

【 0 2 2 4 】

次の実施例は、上記した実施例についての一般的操作に従って、製造された。

表 8

10

20

30

40

50

【表 6 4】

Ex. No.	構造式	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
330		554.2	1.4	QC-ACN-AA-XB
331		500	1.7	QC-ACN-AA-XB
332		484	1.3	QC-ACN-AA-XB
333		486	1.22	QC-ACN-TFA-XB
334		472	1.35	QC-ACN-TFA-XB

10

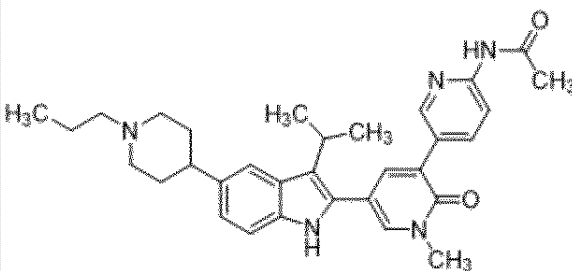
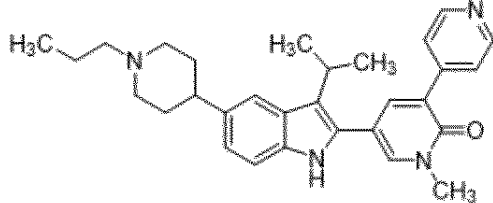
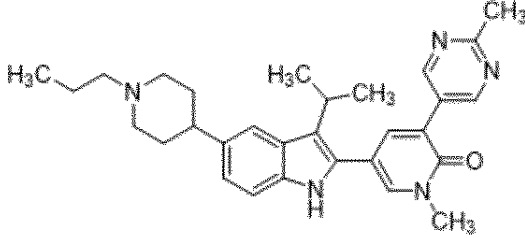
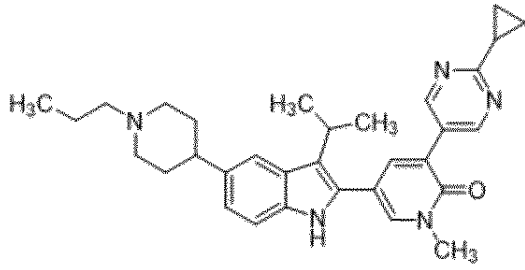
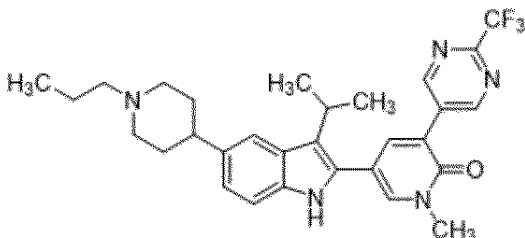
20

30

40

50

【表 6 5】

Ex. No.	構造式	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
335		526	1.12	QC-ACN- TFA-XB
336		469	1.03	QC-ACN- TFA-XB
337		484	1.34	QC-ACN- AA-XB
338		510	1.5	QC-ACN- AA-XB
339		538	1.65	QC-ACN- AA-XB

10

20

30

40

50

【表 6 6】

Ex. No.	構造式	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
340		498	1.55	QC-ACN- TFA-XB
341		488	1.45	QC-ACN- AA-XB
342		487	1.39	QC-ACN- AA-XB
343		501	1.45	QC-ACN- TFA-XB
344		483	1.08	QC-ACN- TFA-XB

【表 6 7】

Ex. No.	構造式	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
345		478	1.35	QC-ACN-AA-XB
346		450	1.52	QC-ACN-AA-XB
347		436	1.2	QC-ACN-AA-XB
348		436	1.44	QC-ACN-AA-XB
349		499	1.09	QC-ACN-TFA-XB
350		488	1.42	QC-ACN-AA-XB

10

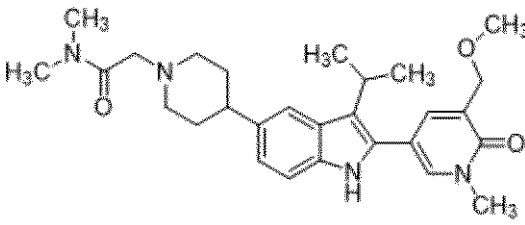
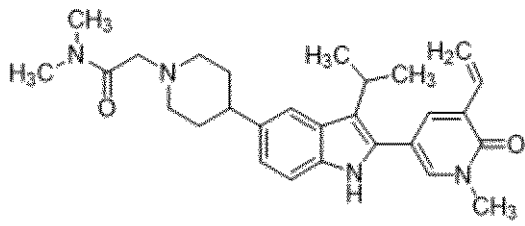
20

30

40

50

【表 6 8】

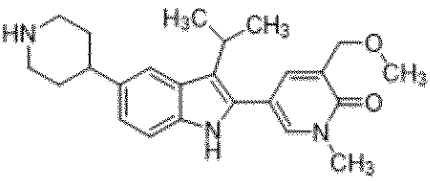
Ex. No.	構造式	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
351		479.3	1.12	QC-ACN- TFA-XB
352		461.1	1.28	QC-ACN- TFA-XB

## 【 0 2 2 5 】

次の実施例は、実施例 1 および実施例 2 についての一般的操作に従って、指示される出発材料を用いて製造された。

表 9

【表 6 9】

Ex. No.	構造式	フラグ メント	LCMS MH <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
353		F-31A	394.2	0.62	A1

## 【 0 2 2 6 】

生物学的アッセイ

本発明の化合物の薬理学的特性は多くの生物学的アッセイにより確認され得る。下記の例示としての生物学的アッセイを本発明の化合物を用いて実施した。

## 【 0 2 2 7 】

T L R 7 / 8 / 9 阻害受容体アッセイ

ヒト T L R 7、T L R 8 または T L R 9 受容体を過剰発現する H E K - B l u e (登録商標) 細胞 (Invivogen) を、5 つの N F - B および A P - 1 結合部位と縮合した I F N - 最小プロモーターの制御下にて、誘導性 S E A P (分泌型胚性アルカリホスファターゼ) 受容体遺伝子を用いてこれらの受容体の阻害剤をスクリーニングするのに用いた。簡単に言えば、細胞をグライナー (Greiner) 3 8 4 ウェルプレート (T L R 7 についてはウェルにつき 1 5 , 0 0 0 個の細胞、T L R 8 では 2 0 , 0 0 0 個、および T L R 9 では 2 5 , 0 0 0 個) に播種し、次に試験化合物 / D M S O で処理し、最終用量応答を 0 . 0 5 n M - 5 0 μ M の濃度範囲で得た。化合物を用いて室温にて 3 0 分間前処理した後、次に細



胞を T L R 7 リガンド ( 7.5  $\mu$  M の最終濃度での ガージクイモド ( gardiquimod ) )、  
T L R 8 リガンド ( 15.9  $\mu$  M の最終濃度での R 8 4 8 ) または T L R 9 リガンド ( 5 n  
M の最終濃度での O D N 2 0 0 6 ) で刺激し、S E A P 産生を誘発する N F - B および  
A P - 1 を活性化した。37、5 % C O <sub>2</sub> で 22 時間 インキュベートした後、製造業者  
の仕様書に従って、H E K - B l u e ( 登録商標 ) 検出試薬 ( Invivogen )、S E A P の  
検出を可能とする細胞培地を添加して S E A P レベルを測定した。既知の阻害剤で処理し  
たウェルと比べて、アゴニスト + D M S O 単独で処理したウェルにおいて存在する H E K  
- B l u e シグナルでの % 減少として阻害 % を測定する。

【 0 2 2 8 】

表 1 0

10

20

30

40

50

【表 7 0】

Ex No.	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)
1	27.5	15.4	621
2	1.6	5.1	4335
3	8.4	3.4	979
4	82.8	38.4	756
5	178.7	107.0	763
6	12.8	13.3	580
8	72.7	43.5	957
9	50.8	11.5	879
10	329.5	38.4	1540
11	5.3	3.3	4851
12	24.7	29.0	5225
13	18.2	33.9	593
14	3.5	3.6	1652
15	1.9	3.3	179
16	301.9	172.7	914
17	21.1	12.2	597
18	18.3	14.7	6653
19	25.7	39.7	792
20	6.0	17.0	1786
21	104.9	263.2	6540
22	1.1	10.7	2549
23	62.8	15.1	6265
24	75.9	10.7	3757
25	40.3	7.8	1372
26	12.0	8.9	1859
27	164.8	18.5	-
28	206.6	173.7	1206

10

20

30

40

50

【表 7 1】

Ex No.	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)
29	14.1	50.9	783
30	8.4	10.1	2386
31	1.0	7.0	1121
32	1.8	17.2	1068
33	16.1	12.6	922
34	7.1	48.0	1463
35	60.0	6.8	574
36	9.6	81.2	1311
37	458.1	182.2	2432
38	51.2	30.3	3033
39	7.9	7.9	3181
40	5.2	16.9	4448
41	18.0	157.6	1120
42	40.9	134.1	6706
43	110.4	156.6	1562
44	3.8	19.4	2083
45	12.9	48.4	4667
46	2.9	29.9	919
47	31.9	41.1	1885
48	13946.5	50000.0	1274
49	2614.0	2087.2	50000
50	6.8	7.7	411
51	10.9	30.6	2585
52	184.6	141.6	1521
53	11.4	10.3	-
54	23.4	5.9	753
55	13.9	202.8	2289
56	13.7	49.0	408

10

20

30

40

50

【表 7 2】

Ex No.	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)
57	68.4	81.9	1357
58	5.4	222.3	3480
59	46.6	270.4	5848
60	90.3	210.9	3062
61	2193.6	2275.1	2083
62	3125.0	3125.0	50000
63	3125.0	3125.0	50000
64	479.7	1082.2	7378
65	975.5	75.1	3104
66	12.6	70.5	764
67	4.3	5.9	919
68	8.5	9.8	5359
69	333.1	179.5	50000
70	8.6	26.1	2449
71	2.8	5.1	11002
72	21.8	17.3	50000
73	8.0	3.3	6074
74	20.9	4.9	4327
75	5.0	5.6	9325
76	4.4	4.7	19915
77	123.2	50.6	7851
78	67.6	64.0	34764
79	11.1	10.8	3794
80	127.6	140.7	48780
81	8.8	20.3	50000
82	9.5	11.9	799
83	3.9	1.2	7140
84	44.3	73.6	50000

10

20

30

40

50

【表 7 3】

Ex No.	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)
85	2.2	4.6	8455
86	2.1	4.6	2543
87	3.1	5.7	2563
88	67.5	53.2	-
89	16.9	4.5	1958
90	21.7	7.0	1973
91	2.6	5.0	4386
92	3.2	2.8	8512
93	5.0	4.9	5802
94	8.0	1.3	2033
95	7.0	7.8	6092
96	2.0	14.3	2861
97	5.2	9.7	2047
98	20.6	10.4	8752
99	7.1	10.3	4981
100	21.5	2.3	3055
101	12.8	9.3	4876
102	33.2	32.4	50000
103	9.6	1.3	2083
104	13.1	3.5	2699
105	5.1	10.7	5517
106	6.2	5.5	1248
107	6.6	4.4	13353
108	32.8	2.0	7542
109	13.0	9.7	5306
110	56.1	163.5	5258
111	48.0	157.5	3060
112	38.9	70.5	2363

10

20

30

40

50

【表 7 4】

Ex No.	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)
113	26.4	70.7	2189
114	42.9	43.6	10375
115	48.0	42.1	6594
116	29.6	23.8	6099
117	2.0	5.3	13975
118	18.6	14.5	9636
119	11.4	14.9	1155
120	7.4	11.5	851
121	40.7	102.3	50000
122	4.9	15.7	14719
123	7.0	8.0	23803
124	9.7	11.3	50000
125	3125.0	288.7	50000
126	3125.0	631.4	50000
127	3.7	5.2	33623
128	3.0	5.7	977
129	5.0	8.0	2928
130	289.6	25.9	8506
131	244.6	33.4	16237
132	9.0	15.1	25521
133	24.1	6.2	14874
134	11.9	8.7	3461
135	5.3	5.6	18958
136	12.0	13.6	1954
137	19.9	12.3	11508
138	17.5	5.2	7613
139	15.4	4.2	10356
140	47.8	39.7	21905

10

20

30

40

50

【表 7 5】

Ex No.	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)
141	27.9	37.3	4457
142	204.9	95.4	7649
143	413.2	99.7	2717
144	59.9	4.7	11388
145	63.8	10.7	7175
146	38.8	4.5	6992
147	56.3	4.8	5016
148	193.4	364.0	50000
149	16.0	27.3	23168
150	1.2	4.4	11377
151	1.2	13.7	11046
152	1.4	4.6	16580
153	3.5	12.6	7883
154	4.6	26.6	13839
155	5.3	24.2	21139
156	4.3	7.4	11792
157	12.8	12.2	6387
158	6.6	2.6	3525
159	10.2	19.7	16617
160	8.9	14.5	14739
161	50.5	239.5	8734
162	8.4	99.4	4120
163	12.3	117.6	3887
164	7.0	42.4	2555
165	45.8	113.4	10083
167	61.7	15.6	49253
168	7.9	10.3	2380
169	11.9	6.2	1800

10

20

30

40

50

【表 7 6】

Ex No.	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)
170	19.8	14.4	2075
171	5.1	10.4	25229
172	29.9	6.9	151
173	3125.0	983.1	6611
174	15.7	44.8	50000
175	275.1	87.5	15517
176	1.3	1.3	177
177	154.5	51.9	9211
178	3.9	3.2	7087
179	95.1	28.8	3928
180	7.0	8.2	5745
181	2.0	8.5	13516
182	5.9	7.3	5547
183	28.5	31.4	9652
184	71.8	34.2	2124
185	61.3	19.0	4325
186	112.2	75.5	6730
187	85.4	30.1	655
188	14.1	11.1	526
189	25.5	25.0	47836
190	25.6	53.8	2265
191	6.9	21.5	8842
192	6.4	12.0	2824
193	12.6	11.7	8916
194	10.2	6.3	2979
195	3.9	2.6	5191
196	3.0	2.4	4978
197	4.6	2.4	8342

10

20

30

40

50



【表 7 7】

Ex No.	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)
198	9.1	13.4	50000
199	1.9	4.2	1550
200	4.3	2.2	3739
201	4.0	4.4	959
202	11.3	13.5	5634
203	271.7	28.7	16865
204	14.6	18.0	50000
205	500.8	19.8	8709
206	18.9	2.6	4495
207	20.8	11.7	46799
208	31.1	7.0	3109
209	34.3	18.0	17495
210	24.7	2.7	5031
211	34.6	17.1	50000
212	17.1	17.4	12619
213	15.6	16.5	2906
214	13.9	7.9	5692
215	66.1	54.9	17176
217	659.5	162.8	10935
219	48.0	9.1	22305
220	24.5	1.4	2785
221	67.0	9.3	25379
222	15.6	0.9	3067
223	10.0	13.6	5907
224	1.8	4.5	14025
225	4.6	3.6	6989
226	3.8	7.0	10444
227	3.8	4.1	3037

10

20

30

40

50

【表 7 8】

Ex No.	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)
228	3.6	4.3	4269
229	5.7	4.2	50000
230	11.2	23.1	5513
231	7.0	22.3	3227
232	2.9	1.1	6010
233	57.7	97.0	-
234	40.2	52.3	-
235	11.0	5.2	1767
236	4.6	9.8	980
237	181.1	19.8	2104
238	7.2	11.8	8334
239	5.4	5.3	5808
240	1.0	3.7	2588
241	8.3	4.8	4866
242	3.2	5.1	2680
243	1.4	9.1	1772
244	6.0	1.8	954
245	7.3	2.0	851
246	2.9	1.7	387
247	3.0	4.1	864
248	5.6	16.9	30048
249	14.1	1.1	1765
250	6.3	4.8	3006
251	3.5	8.1	3527
252	4.2	2.7	2657
253	6.1	5.2	1241
254	5.5	2.1	2666
255	4.8	2.3	1819

10

20

30

40

50

【表 7 9】

Ex No.	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)
256	12.4	1.7	1473
257	15.6	1.1	1979
258	4.5	1.1	832
259	6.1	0.6	983
260	23.2	3.1	2237
261	8.8	7.1	3361
262	47.7	52.3	2121
263	10.8	24.1	1565
264	13.5	927.2	6088
265	20.1	42.6	5026
266	11.6	15.8	4481
267	2.2	6.6	3535
268	2.4	6.6	2626
269	35.5	4.6	5904
270	2.1	4.7	4159
271	5.3	8.3	13527
272	7.9	53.0	-
273	90.2	16.0	2078
274	183.3	15.3	1589
275	193.8	95.7	3194
276	52.2	80.2	4764
277	9.3	21.0	15626
278	5.3	21.0	3202
279	23.1	5.9	7059
280	6.1	9.0	4569
281	47.4	29.6	5697
282	5.2	7.0	6273
283	512.1	46.8	6246

10

20

30

40

50

【表 8 0】

Ex No.	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)
284	6.5	21.8	1655
285	14.6	99.1	3414
286	5.0	5.6	289
287	7.8	8.6	18171
288	17.4	61.7	2498
289	5.9	12.3	5283
290	8.3	17.1	1085
291	12.3	11.2	1417
292	7.2	40.7	492
293	21.6	74.9	12500
294	12.5	16.9	3316
295	114.2	61.9	9687
296	1.1	3.0	4308
297	4.4	5.5	3994
298	168.6	147.7	21284
299	3.7	4.3	504
300	42.6	42.5	50000
301	25.7	36.5	1830
302	20.4	213.8	50000
303	9.6	49.9	50000
304	7.8	80.0	50000
305	11.0	97.5	50000
306	16.5	26.9	547
307	7.5	11.2	2748
308	2.0	22.1	5655
309	13.7	5.3	8509
310	2.3	1.3	5543
311	17.7	3.9	3145

10

20

30

40

50

【表 8 1】

Ex No.	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)
312	35.1	22.2	3171
313	4.7	3.1	8036
314	5.2	5.1	10069
315	6.7	1.8	4938
316	10.2	1.9	3086
317	19.3	7.2	3585
318	360.6	22.3	3433
319	10.9	1.6	4328
320	14.2	1.7	2310
321	36.7	1.6	4370
322	45.7	1.0	4789
323	18.4	13.9	7177
324	2.5	2.8	11550
325	8.7	4.3	3002
326	6.1	0.6	1661
327	6.0	1.6	3279
328	49.1	54.7	5969
329	15.8	32.4	-
330	7.7	432.2	705
331	6.3	9.6	2713
332	4.9	1.1	789
333	92.2	11.1	3009
334	8.6	0.8	487
335	2.4	5.9	529
336	10.2	1.2	553
337	1.8	11.9	2492
338	1.1	13.5	772
339	28.9	2143.7	1023

10

20

30

40

50

【表 8 2】

Ex No.	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)
340	4.5	16.6	1210
341	16.2	4.3	714
342	12.9	16.0	3333
343	18.3	14.2	1168
344	11.5	26.5	322
345	11.1	16.9	7048
346	37.9	86.8	16676
347	7.2	28.6	13597
348	7.1	25.3	10830
349	14.5	72.6	782
350	14.4	1.4	2139
351	78.5	134.6	11923
352	21.5	31.5	2416

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
			A 6 1 P	25/00	

弁理士 水原 正弘

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(72)発明者 アラリック・ジェイ・ディックマン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ダームパル・エス・ドッド

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 タシル・シャムスル・ハーク

アメリカ合衆国 1 9 0 6 7 ペンシルベニア州ヤードリー、デニー・ドライブ 3 5 1 番

(72)発明者 ブライアン・ケイ・ホワイトリー

アメリカ合衆国 0 8 8 3 3 ニュージャージー州レバノン、ユーエス・ハイウェイ 2 2 ウエスト 1 4 0 4 番

(72)発明者 ジョン・エル・ギルモア

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 高橋 直子

(56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 2 3 5 0 3 7 ( U S , A 1 )

特表 2 0 1 6 - 5 3 0 2 5 9 ( J P , A )

国際公開第 2 0 1 8 / 0 4 9 0 8 9 ( W O , A 1 )

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D 4 0 1 / 1 4

C 0 7 D 4 0 5 / 1 4

C 0 7 D 4 0 3 / 1 4

A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7

A 6 1 P 2 9 / 0 0

A 6 1 P 3 7 / 0 2

A 6 1 P 1 7 / 0 0

A 6 1 P 2 5 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )