



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；

各R<sub>2a</sub>は、独立して、H、八口、-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、C<sub>1</sub>-3アルコキシ、-NR<sub>x</sub>C(O)(C<sub>1</sub>-3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、ピペリジニル、またはモルホリニルであり；

R<sub>2b</sub>はR<sub>2</sub>またはR<sub>2a</sub>であり；

R<sub>2c</sub>は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>の一方はR<sub>2</sub>であって、R<sub>2b</sub>およびR<sub>2c</sub>の他方はR<sub>2a</sub>であり；

R<sub>3</sub>は

(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>-4O(C<sub>1</sub>-3アルキル)、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>-3O(C<sub>1</sub>-3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</sub>-2C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1</sub>-3アルキル)、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1</sub>-4ヒドロキシアルキル)、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0</sub>-2S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-3アルキル)、-C(O)(C<sub>1</sub>-3アルキル)、-C(O)(C<sub>1</sub>-3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>-6ヒドロキシアルキル)、または-NR<sub>x</sub>C(O)(C<sub>1</sub>-3アルキル)であり；

L<sub>1</sub>は、結合手、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1</sub>-2-、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1</sub>-2CR<sub>x</sub>(OH)-、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1</sub>-2O-、-CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>C(O)-、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0</sub>-1-、-CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0</sub>-4-、-C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0</sub>-3-、-C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0</sub>-2NR<sub>x</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0</sub>-2-、-C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0</sub>-2-、-C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0</sub>-2NR<sub>x</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1</sub>-2CR<sub>x</sub>(OH)-、-C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1</sub>-2C(O)NR<sub>x</sub>-、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0</sub>-2C(O)NR<sub>x</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1</sub>-2CR<sub>x</sub>(OH)-、-C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1</sub>-2NHS(O)<sub>2</sub>-、-C(O)NR<sub>x</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1</sub>-2-、または-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0</sub>-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<sub>3</sub>-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<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>-<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>2</sub>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>-<sub>2</sub>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>-<sub>2</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>2</sub>フルオロアルキル、または-OCH<sub>3</sub>であり；

10

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>-<sub>2</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub>-<sub>2</sub>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>-<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>フルオロアルキル、またはC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキルであり；

R<sub>2</sub>が、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>2</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>、C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>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>-<sub>6</sub>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；

20

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>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>2</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>ヒドロキシアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-<sub>2</sub>O(C<sub>1</sub>-<sub>2</sub>アルキル)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-<sub>3</sub>(シクロプロピル)、-C(O)O(C<sub>1</sub>-<sub>2</sub>アルキル)、-C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル)、-CR<sub>x</sub>=CH<sub>2</sub>、-CH=CH(C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>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；

30

各R<sub>y</sub>が、独立して、F、C<sub>1</sub>-CN、C<sub>1</sub>-<sub>2</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>2</sub>アルコキシ、-NR<sub>x</sub>C(O)(C<sub>1</sub>-<sub>2</sub>アルキル)、-C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>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>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>シアノアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-<sub>3</sub>O(C<sub>1</sub>-<sub>2</sub>アルキル)、-(CH<sub>2</sub>C(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>-<sub>3</sub>O(C<sub>1</sub>-<sub>2</sub>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</sub>-<sub>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>-<sub>2</sub>アルキル)、-CH<sub>2</sub>C(O)NH(C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル)、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1</sub>-<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-<sub>2</sub>アルキル)、-C(O)(C<sub>1</sub>-<sub>2</sub>アルキル)、-C(O)(C<sub>1</sub>-<sub>2</sub>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>-<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル)、または-NR<sub>x</sub>C(O)(C<sub>1</sub>-<sub>2</sub>アルキル)であり；

40

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

Aが、アゼチジニル、C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>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

50

3 a で置換され；

各 R<sub>3</sub>a が、独立して、F、Cl、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-2</sub>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>7</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；

$R_2$  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>2</sub>a が、独立して、H、F、C1、-CN、-NH<sub>2</sub>、C1-5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：

各 R<sub>y</sub> が、独立して、F、-CN、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-NHCOCH<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；

$R_{2c}$  が、 $R_2$  または  $R_{2a}$  である；ただし、 $R_{2b}$  および  $R_{2c}$  の一方が  $R_2$  であり、 $R_{2b}$  および  $R_{2c}$  の他方が  $R_{2a}$  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>C  
H<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>C  
H<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、-C  
H<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>-OCH<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(C  
H<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、-C<sub>6</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>5</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C  
(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>

$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、- $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、- $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、- $\text{CH}_2$ （メチルトリアゾリル）、- $\text{CH}_2$ （トリフルオロメチルフェニル）、- $\text{CH}_2$ （ジフルオロメチル、フルオロフェニル）、- $\text{CH}_2$ （フルオロ、クロロフェニル）、- $\text{CH}_2$ （ジフルオロシクロプロピル）、- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ （ピロリジン-ジオニル）、- $\text{CH}_2$ （オキセタニル）、- $\text{CH}_2$ （テトラヒドロピラニル）、- $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ （ヒドロキシピロリジニル）、- $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ （ピラゾリジノニル）、- $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ （ピロリジニル）、- $\text{CH}_2$ （ジメチルピラゾリル）、- $\text{CH}_2$

(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>(ピロリジノイル)、-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、シクロヘキシリ、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジノイル、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

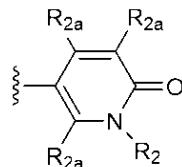
nが0または1である

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】**



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】**



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

10

20

30

50

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  
 ヌ - 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  
 ヌ - 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  
 ヌ - 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  
 ヌ - 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  
 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  
 ソン ( 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  
 ヌ - 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  
 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  
 ソン ( 4 1 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インド  
 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 -  
 10  
 20  
 30  
 40  
 50

イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 - フェニルピリジン - 2 ( 1H ) - オン ( 4 4 ) ; 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 - 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) ピリジン - 2 ( 1H ) - 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 ) - 1H - インドール - 2 - イル) - 3 - メチルピリジン - 2 ( 1H ) - オン ( 4 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 - 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 ) - 1H - インドール - 2 - イル ) ピリジン - 2 ( 1H ) - オン ( 4 8 ) ; 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 ) - 2 - オキソピリジン - 1 ( 2H ) - 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 ) - 1H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチル - [ 3 , 3 ' - ビピリジン ] - 2 ( 1H ) - オン ( 5 0 ) ; 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 - 3 - ( プロパ - 1 - エン - 2 - イル ) ピリジン - 2 ( 1H ) - 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 ) - 1H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1H ) - オン ( 5 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 - 3 - フェニルピリジン - 2 ( 1H ) - オン ( 5 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 - メチル - 3 - ( ピリミジン - 5 - イル ) ピリジン - 2 ( 1H ) - オン ( 5 4 ) ; 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 - 3 - ( p - トリル ) ピリジン - 2 ( 1H ) - オン ( 5 5 ) ; 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 - 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 ) - 1H - 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 ( 1H ) - オン ( 5 7 ) ; 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 - 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 ) - 1H - 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 ) - 1H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1H ) - 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 ) - 1H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1H ) - オン ( 6 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 ) - 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 ) - 1H - 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 ) - 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 ( 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 ) - 1H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1H ) - 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 ) - 1H - インドール - 2 - イル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1H ) - 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 ) - 1H - インドール - 2 - イル ) ピリジン - 2 ( 1H ) - オン ( 6 8 ) ; - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1H - インド 10  
20  
30  
40  
50

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 ( 10  
 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 ( 7 7 ) ; 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 ( 7 8 ) ; 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 ( 7 9 ) ; 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 ( 8 0 ) ; 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 ( 8 1 ) ; 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 ( 8 2 ) ; 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 ( 8 3 ) ; 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 ( 8 4 ) ; 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 ( 8 5 ) ; 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 ( 8 6 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - シクロヘキシリピペリジン - 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  
 ソン ( 8 7 ) ; 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 ( 8 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 - メチル -  
 3 - フェニルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 8 9 ) ; 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 ( 9 0 ) ; 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 ( 9 1 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロ  
 10  
 20  
 30  
 40  
 50

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





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) - 1H - 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) - 1H - 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 - 1H - 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 - 1H - 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 - 1H - 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) - 1H - 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 - 1H - 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 - 1H - 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 - 1H - 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) - 1H - 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) - 1H - 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) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1,3 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - 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) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン(172) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - プロピルペリジン - 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(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 - 1H - インドール - 2 - イル) - 3 - クロロ - 1,4 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - 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) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン(175) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - (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) - 1,3 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - 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) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン(177) ; 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 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - 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) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - 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  
 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  
 シン - 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  
 シン - 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' - ビペリジン ] - 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' - ビペリジン ] - 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' - ビペリジン ] 50

- 2 ( 1 H ) - オン ( 2 3 7 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - イソ  
 プロピルペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルペリ  
 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 ) ペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール  
 - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルペリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 4 1 ) ; 3 - クロロ - 5  
 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - メチルペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール  
 - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルペリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 4 0 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 -  
 アセチルペリジン - 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 - ジメチルペリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 4 1 ) ; 3 - クロロ - 5 -  
 ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - プロピルペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール  
 - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルペリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 4 2 ) ; 3 - クロロ - 5 -  
 ( 5 - ( 1 - ( 1, 5 - ジヒドロキシベンタン - 3 - イル ) 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 - ジメチルペリジン - 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 ( 2 4 5 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - メチルペリ  
 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 ( 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 ) ペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 -  
 イル ) - 1, 4 - ジメチルペリジン - 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  
 ) ペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1, 4 - ジメチルペリジン -  
 2 ( 1 H ) - オン ( 2 5 0 ) ; 5 - ( 5 - ( 1 - ブチルペリジン - 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 - ジメチルペリジン - 2  
 ( 1 H ) - オン ( 2 5 1 ) ; 3 - クロロ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( ( テ  
 ラヒドロフラン - 3 - イル ) メチル ) ペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 -  
 イル ) - 1, 4 - ジメチルペリジン - 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 ) 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 - ジメチルペリジン - 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 ) 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 ) 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 ) 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 ) シクロヘキシリ ) 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 - 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 ) シクロヘキシリ ) 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 - ( ジメチルグリシリル ) 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 - ( ジメチルグリシリル ) 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 - ( ジメチルグリシリル ) 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 - ( ジメチルグリシリル ) 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 - ( ジメチルグリシリル ) 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 - ( ジメチルグリシリル ) 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 - ( ジメチルグリシリル ) 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 - ( ジメチルグリシリル ) 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 - ( ジメチルグリシリル ) 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 - ( ジメチルグリシリル ) 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 - ( ジメチルグリシリル ) 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 ) ; 10  
20  
30  
40  
50

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  
( 285 ) ; 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 ( 286 ) ; 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 ( 287 ) ; 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 ( 288  
) ; 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 ( 289 ) ; 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 ( 290 ) ; 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 ( 291 ) ; 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  
( 292 ) ; 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 ( 293 ) ; 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 ( 296 ) ; 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 ( 297 ) ; 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 ( 298 ) ; 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 ( 30  
1 H ) - オン ( 299 ) ; 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 ( 300 ) ; 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 ( 301 ) ; 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 ( 302 ) ; 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 ( 303 ) ; 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 ( 304 ) ; ( 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 ( 305 ) ; ( 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 ( 30  
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 ( 307 ) ; 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  
10  
20  
30  
40  
50

) 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 - ( 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) - 1, 3, 6 - トリメチルピリジン - 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, 4 - 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) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - 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 - イソブ  
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  
ゾール - 4 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 3 4 ) ; N - ( 5 ' - ( 3 - イソブ  
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 - ( 20  
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 - イソブ  
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 30  
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 40  
50

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 (352) ; 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 (1H) - オン (353) 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 (1H) - 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 (2H) - 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 (2H) - オン (10) ; 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 - ジメチルピラジン - 3 (2H) - オン (11) ; 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 (1H) - オン (12) ; 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 (2H) - オン (17) ; 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 (2H) - オン (18) ; 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 (1H,3H) - ジオン (21) ; 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 (2H) - オン (27) ; 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 (115) ; 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 (116) ; 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 (118) ; 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 (130) ; 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 (131) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - メチルペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1,3 - ジメチルピラジン - 2 (1H) - オン (183) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - イソプロピルペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1,3 - ジメチルピラジン - 2 (1H) - オン (184) ; 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 (1H) - オン (185) ; 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 (1H) - オン (186) ; 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 (1H) - オン (187) ; 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 (2H) - オン (188) ; 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 (2H) - オン (189) ; 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 (1H) - オン (190) ; 6 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - メチルペリジ

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 ( 191 ) ; 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 ( 192 ) ; 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 ( 193 ) ; 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 ( 194 ) ; 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 ( 203 ) ; 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 ( 205 ) ; 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 ( 283 ) ; 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 ( 294 ) ; 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 ( 295 ) ; 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 ( 311 ) ; 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 ( 312 ) より選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。  
10  
20

#### 【請求項 8】

請求項 1 - 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体を含む、医薬組成物。

#### 【請求項 9】

自己免疫疾患または慢性炎症性疾患の治療用の医薬の製造における、請求項 1 - 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩の使用。

30

#### 【請求項 10】

自己免疫疾患または慢性炎症性疾患を治療する療法にて用いるための、請求項 1 - 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む、医薬組成物。

#### 【請求項 11】

自己免疫疾患または慢性炎症性疾患が、全身性紅斑性狼瘡 ( SLE ) 、関節リウマチ、多発性硬化症 ( MS ) 、およびシェーグレン症候群より選択される、請求項 10 に記載の医薬組成物。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

本発明は、一般に、トル様受容体 ( Toll-like receptor ) 7、8 または 9 ( TLR 7、TLR 8、TLR 9 ) またはその組み合わせを介するシグナル伝達の阻害剤として有用な置換インドール化合物に関する。置換インドール化合物、かかる化合物を含む組成物、およびそれらの使用方法が本明細書にて提供される。本発明はさらには、炎症および自己免疫疾患などの TLR 調整と関連付けられる症状の治療に有用である、本発明に係る少なくとも 1 つの化合物を含有する医薬組成物に、哺乳類における TLR の活性を阻害する方法に関する。

40

#### 【背景技術】

#### 【0002】

トル / IL - 1 受容体ファミリーメンバーは、炎症および宿主抵抗性の重要なレギュレー

50

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ノIL-1受容体 (TLR) 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TLR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、第一の防御線に関与する、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)

10

#### 【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。

20

#### 【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。

30

#### 【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、そのドラッグバ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、治療指數、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。

40

#### 【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。

50

## 【0010】

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。

## 【0011】

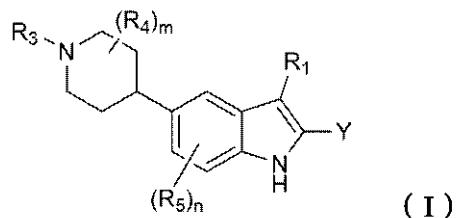
本発明は炎症および自己免疫疾患の治療方法を提供する。とりわけ、炎症性および自己免疫疾患として、限定されないが、クローン病、潰瘍性結腸炎、喘息、対宿主移植片疾患、同種移植片拒絶反応、慢性閉塞性肺疾患、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、ループス腎炎、皮膚ループス、乾癬、成人発症スチル病、若年発症全身性特発性関節炎、多発性硬化症が挙げられる。10

## 【発明を実施するための形態】

## 【0012】

本発明の第1の態様は、式(I)：

## 【化1】

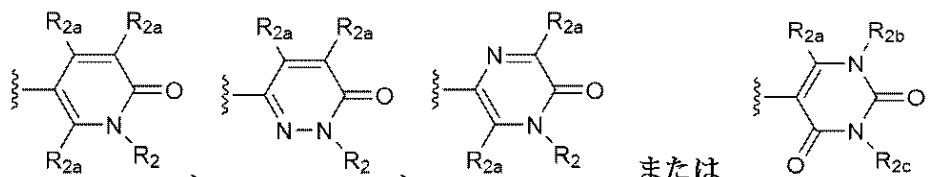


20

## [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、 $-NR_xC(O)(C_1 - 3$  アルキル)、 $-C(O)NR_xR_x$   
 、  $C_3 - 6$  シクロアルキル、ペペリジニル、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、 $-CH_2O - 4O(C_1 - 3$  アルキル)、 $-CH_2C(H_2O)2 - 3O(C_1 - 3$  アルキル)、 $-CH_2CH_2NR_xR_x$ 、 $-CR_xR_xC(O)OH$ 、 $-CR_xR_xO - 2C(O)NR_xR_x$ 、 $-CH_2C(O)NR_x(C_1 - 3$  アルキル)、 $-CH_2C(O)NR_x(C_1 - 4$  ヒドロキシアルキル)、 $-CR_xR_xO - 2S(O)2(C_1 - 3$  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；  
 $L_1$  は、結合手、 $-CR_xR_x)1 - 2 -$ 、 $-CR_xR_x)1 - 2 CR_x(OH) -$ 、 $-CR_xR_x)1 - 2 O -$ 、 $-CR_xR_xC(O) -$ 、 $-CR_xR_x)2NR_x(CR_xR_x)0 - 1 -$ 、 $-CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)0 - 4 -$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)0 - 3 -$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)0 - 2 NR_x(CR_xR_x)0 - 2 -$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)0 - 2 NR_x(CR_xR_x)1 - 2 CR_x(OH) -$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)1 - 2 C(O)NR_x -$ 、 $-CR_xR_x)0 - 2 C(O)NR_x(CR_xR_x)1 - 2 C(O)NHS(O)2 -$ 、 $-C(O)NR_x(CR_xR_x)1 - 2 -$ 、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、ペペリジニル、ペペリジノニル、ペペラジニル、ペペラジノニル、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、 $C_1 - OH$ 、 $C_1 - NH_2$ 、 $C_1 - 3$  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、 $C_1 - CN$ 、 $C_1 - 2$  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

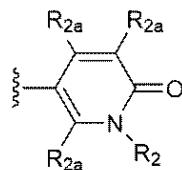
20

30

40

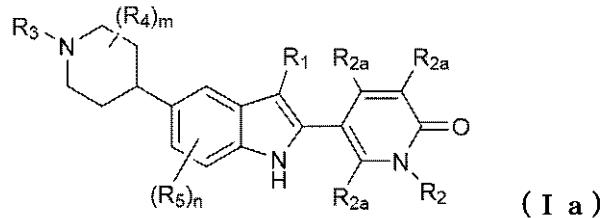
50

## 【化3】



であり；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>2a</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</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。この実施態様の化合物は、式(Ia)：

## 【化4】

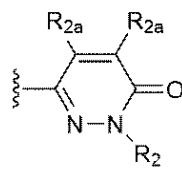


で示される構造を有する。この実施態様には、R<sub>1</sub>が-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である、化合物が含まれる。

## 【0014】

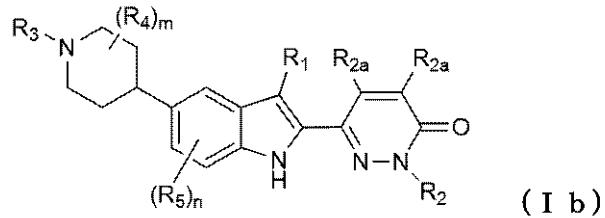
1の実施態様は、式(I)の化合物またはその塩であって、ここでYが

## 【化5】



であり；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>2a</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</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。この実施態様の化合物は、式(Ib)：

## 【化6】

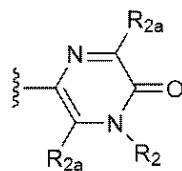


で示される構造を有する。この実施態様には、R<sub>1</sub>が-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である、化合物が含まれる。

## 【0015】

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

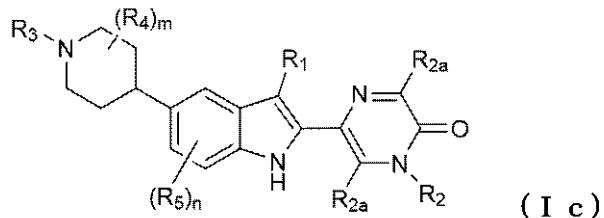
30

40

50

であり；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>2a</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</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。この実施態様の化合物は、式(Ic)：

## 【化8】



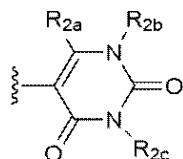
10

で示される構造を有する。この実施態様には、R<sub>1</sub>が-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>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

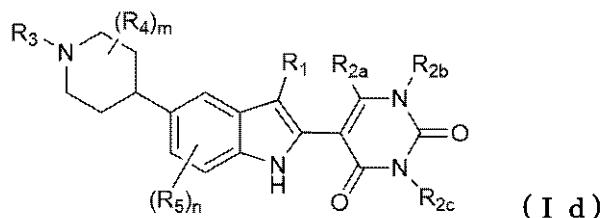
## 【化9】



20

であり；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>2a</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</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。この実施態様の化合物は、式(Id)：

## 【化10】



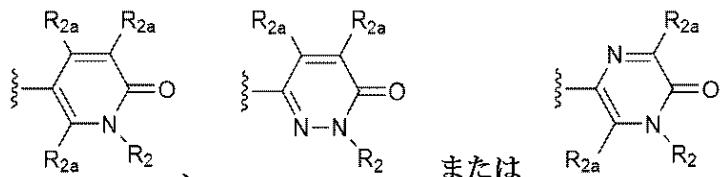
30

で示される構造を有する。この実施態様には、R<sub>1</sub>が-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>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】

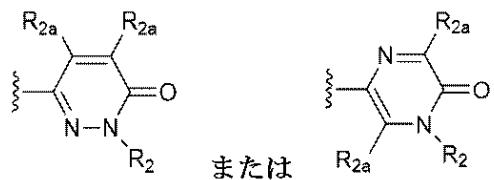


40

であり；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>2a</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</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

50

## 【化12】

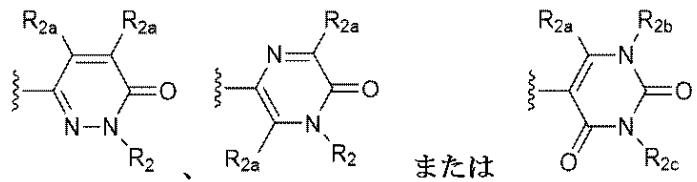


である、化合物が含まれる。この実施態様には、R<sub>1</sub>が-C<sub>6</sub>H(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>である、化合物も含まれる。

## 【0018】

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13】

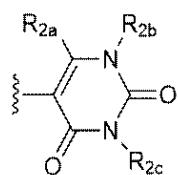


であり；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>2a</sub>、R<sub>2b</sub>、R<sub>2c</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、m、およびnが第1の態様において定義されるとおりである、化合物またはその塩を提供する。この実施態様には、R<sub>1</sub>が-C<sub>6</sub>H(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>である、化合物が含まれる。

## 【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14】



であり、R<sub>1</sub>、R<sub>2</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>、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>2b</sub>がRである、化合物が含まれる。この実施態様には、R<sub>2b</sub>がR<sub>2a</sub>である、化合物も含まれる。さらには、この実施態様には、R<sub>1</sub>が-C<sub>6</sub>H(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>である、化合物が含まれる。

## 【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<sub>1</sub>がH、C<sub>1</sub>、-C<sub>6</sub>N、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、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>、R<sub>2a</sub>、R<sub>2b</sub>、R<sub>2c</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</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>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る、化合物が含まれる。この実施態様には、R<sub>1</sub>が-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>または-CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>である、化合物も含まれる。さらには、この実施態様には、R<sub>1</sub>が-C<sub>6</sub>H(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>である、化合物が含まれる。

## 【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<sub>2</sub>が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>-4ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-2アミノアルキル、-CH<sub>2</sub>O(C<sub>1</sub>-2アルキル)、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)、-CH<sub>2</sub>(フェニル

10

20

30

40

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。

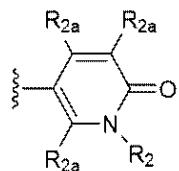
10

〔 0 0 2 2 〕

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 1 5 】



である、化合物が含まれる。

【 0 0 2 3 】

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、C1、-CN、-NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、C1-6アルキル、C1-2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<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>O(C1-3アルキル)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(C3-6シクロアルキル)、-C(O)O(C1-3アルキル)、-C(O)NR<sub>x</sub>(C1-3アルキル)、-CR<sub>x</sub>=CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CR<sub>x</sub>=CH(C3-6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、C1、-CN、-NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、C1-6アルキル、C1-2フルオロアルキル、C1-3ヒドロキシアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>O(C1-2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(C1-2アルキル)、-C(O)NR<sub>x</sub>(C1-3アルキル)、-CR<sub>x</sub>=CH<sub>2</sub>、-CH=CH(C3-6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、C1、-CN、-NH<sub>2</sub>、C1-5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>

30

40

2、 - C H = C H (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<sub>2a</sub>が、独立して、H、F、C1、-CN、-NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-2</sub>フルオロアルキル、C<sub>1-3</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1-3</sub>フルオロアルコキシ、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>O(C<sub>1-3</sub>アルキル)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(C<sub>3-6</sub>シクロアルキル)、-C(O)O(C<sub>1-3</sub>アルキル)、-C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1-3</sub>アルキル)、-CR<sub>x</sub>=CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CR<sub>x</sub>=CH(C<sub>3-6</sub>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、C1、-CN、C<sub>1-2</sub>アルキル、C<sub>1-2</sub>アルコキシ、-NR<sub>x</sub>C(O)(C<sub>1-2</sub>アルキル)、-C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、またはモルホリニルであり；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>、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、C1、-CN、-NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-2</sub>フルオロアルキル、C<sub>1-3</sub>ヒドロキシアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>O(C<sub>1-2</sub>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>1-2</sub>アルキル)、-C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1-3</sub>アルキル)、-CR<sub>x</sub>=CH<sub>2</sub>、-CH=CH(C<sub>3-6</sub>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、-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、C1、-CN、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-5</sub>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；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<sub>3</sub>が-L<sub>1-A</sub>であり；Y、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>2a</sub>、R<sub>2b</sub>、R<sub>2c</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、L<sub>1</sub>、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<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>)<sub>1-2</sub>O-、-CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>C(O)-、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-1-</sub>、-CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-4-</sub>、-C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-3-</sub>、-C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>NR<sub>x</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2-</sub>、-C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>-、-C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-1</sub>O-、-C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>NHS(O)<sub>2-</sub>、-C(O)NR<sub>x</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2-</sub>、または-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2-</sub>である、化合物が含まれる。この実施態様には、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

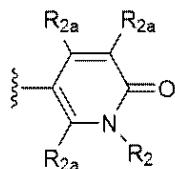
30

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<sub>3</sub>が-L<sub>1</sub>-A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>3-6</sub>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、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<sub>3a</sub>で置換され；Y、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>2a</sub>、R<sub>2b</sub>、R<sub>2c</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</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>1</sub>が-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である、化合物が含まれる。この実施態様には、Yが

## 【化16】



である、化合物も含まれる。

## 【0027】

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>3</sub>が-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>(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、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；Y、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>2a</sub>、R<sub>2b</sub>、R<sub>2c</sub>、R<sub>3a</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</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、各々の化合物が含まれる。

## 【0028】

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

10

20

30

40

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<sub>3a</sub> が、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> である、化合物が含まれる。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<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、または同じ炭素原子に結合した2個のR<sub>4</sub> が=Oを形成し；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>2a</sub>、R<sub>2b</sub>、R<sub>2c</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>5</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>4</sub> 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<sub>4</sub> が=Oを形成する、化合物が含まれる。

10

### 【0030】

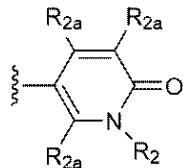
1の実施態様は、式(I)の化合物またはその塩であって、ここで各 R<sub>5</sub> が、独立して、F、- CN、- CH<sub>3</sub>、- CF<sub>3</sub>、または-OCH<sub>3</sub> であり；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>2a</sub>、R<sub>2b</sub>、R<sub>2c</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、m、およびnが第1の態様において定義されるとおりである、化合物またはその塩を提供する。この実施態様には、各 R<sub>5</sub> が、独立して、F、- CH<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<sub>5</sub> がFであり、nが0または1である、化合物も含まれる。

20

### 【0031】

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<sub>1</sub> が- CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> であり；R<sub>5</sub> がFであり；mが0であり；nが0または1であり；R<sub>2</sub>、R<sub>2a</sub>、R<sub>3</sub>、およびR<sub>4</sub>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<sub>1</sub> 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<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</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；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</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<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>)O-2C(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>)1-2S(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>)1-2-、-CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>C(O)-、-C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)O-1-、-C(O)O-、または-S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)O-2-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、ピラゾリジノイル、ピロリジノイル、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<sub>3a</sub>で置換され；各R<sub>3a</sub>が、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>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に結合した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、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<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；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、C<sub>1</sub>、-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；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>であり；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>の一方はR<sub>2</sub>であり、R<sub>2b</sub>およびR<sub>2c</sub>の他方は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(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-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

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-ブロピルピラゾリル)、-CH<sub>2</sub> (n-ブロピルピラゾリル)、-CH(C<sub>2</sub>H<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、シクロヘキシリ、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(C<sub>2</sub>H<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)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 ( 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 - 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  
 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' -  
 ピピリジン ] - 2 ( 1 H ) - オン ( 5 0 ) ;

## 【 0 0 3 5 】

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



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 ( 10  
 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 ( 20  
 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  
 シン - 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 - イソブ  
 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 ( 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 ( 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 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 - 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 - 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

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(145) ; 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(146) ; 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(147) ; 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(148)  
 ; 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(149) ; 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(150) ;

## 【0037】

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(151) ; 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(152) ; 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(153) ; 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(154) ; 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(155) ; 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(156) ; 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(157) ; 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(158) ; 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 - イソブ  
 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 - イソブ  
 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  
 10 20 30 40 50

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) - 1H - 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 - 1H - 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 - 1H - 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 - 1H - 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' - ピピリジン] - 5 - イル) - 1H - 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) - 1H - 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) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1,3 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - 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) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - 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) - 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(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 - 1H - インドール - 2 - イル) - 3 - クロロ - 1,4 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - 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) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - 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) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1,3 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - 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) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン(177) ; 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 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - 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) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン(179) ; 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) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1,3 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - オン(180) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - メチルピペリジン - 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(181) ; 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 - ジメチルピリジン - 2 (1H) - オン(182) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) 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(195) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) 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(196) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) 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(197) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - ((1 - メチル - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル 10  
20  
30  
40  
50

) - 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 ) ;

## 【 0 0 3 8 】

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 - 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 ) ;

10

20

30

40

50



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(244) ; 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(245) ; 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(246) ; 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(247) ; 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(248) ; 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(249) ; 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(250) ;

## 【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(251) ; 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 - 20

メチル - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン(252) ; 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(253) ; 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(254 - 255) ; 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(256) ; 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(257) ;

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(258) ; 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(259) ; 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(260) ; 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(261) ; 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(262) ; 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(263) ; 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(264) ; 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(265) ; 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  
 ヘキシリ ) 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 - 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  
 ロヘキシリ ) 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  
 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 - ( ジメチルグリシリル ) 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 - ( ジメチルグリシリル ) 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 - ( ジメチルグリシリル ) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - インド  
 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 - ( ジメチルグリシリル ) 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 - ( ジメチルグリシリル ) 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  
 グリシリル ) 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  
 メチルグリシリル ) 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 - ( ジメチルグリシリル ) 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 - ( ジメチルグリシリル ) 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 - ( ジメチルグリシリル ) 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 - ( ジメチルグリシリル ) 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 - ( ジメチルグリシリル ) 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  
 ソン ( 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 - ( 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 , 4 - 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) - 1,3,4 - トリメチルピリジン - 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) - 1,3,6 - トリメチルピリジン - 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) - 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 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 ' - ピピリジン ] - 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) - 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 - ( 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 50

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' - ピペリジン] - 2 (1 H) - オン (336) ; 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 (337) ; 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 (338) ; 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 (339) ; 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 (340) ; 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' - ピペリジン] - 2 (1 H) - オン (341) ; 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' - ピペリジン] - 2 (1 H) - オン (342) ; 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' - ピペリジン] - 2 (1 H) - オン (343) ; 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' - ピペリジン] - 2 (1 H) - オン (244) ; 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 (345) ; 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 (346) ; 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 (347) ; 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 (348) ; 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' - ピペリジン] - 2 (1 H) - オン (349) ; 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 (350) ; 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 - ジヒドロピペリジン - 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 (351) ; 2 - (4 - (3 - イソプロピル - 2 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 5 - ビニル - 1,6 - ジヒドロピペリジン - 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 (352) ; 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 (353) より選択される、化合物またはその塩を提供する。

#### 【0041】

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 (12) ; 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 (115) ; 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (1 - メチルピペリジン -

10

20

30

40

50

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 ( 183 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - イソプロピルペリジン - 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 ( 184 ) ; 5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) 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 ( 185 ) ; 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 ( 186 ) ; 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 ( 187 ) ; 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 ( 190 ) ; 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 ( 295 ) ; 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 ( 312 ) 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 〕

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。

#### 【 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さっ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され、さらなる実施態様を記載するものと理解される。

#### 【 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徴も組み合わされて、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されてもよい。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。

#### 【 0 0 4 6 】

本明細書中で特記されない限り、单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。

#### 【 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

10

20

30

40

50

より選択されてもよい。

**【0049】**

当該分野における慣習によれば、

**【化18】**



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

**【0050】**

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。

「オキソ」なる語は =O 基をいう。

**【0051】**

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-ヘキシリル、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</sub>～6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

**【0052】**

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</sub>～4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

**【0053】**

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</sub>～4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。

40

**【0054】**

「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</sub>～4シアノアルキルを包含する。

**【0055】**

「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</sub>～4アミノアルキルを包含する。

**【0056】**

「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リル基で置換された、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>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、およびC<sub>1</sub>-4ヒドロキシアルキルを包含する。

【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-CHFC<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CHFC(C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、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、シクロペニチル、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。

#### 【 0 0 6 7 】

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。

#### 【 0 0 6 8 】

「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。

#### 【 0 0 6 9 】

「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 T L R 7 / 8 / 9 の阻害剤として作用するのに効果的な、あるいは S L E、I B D、多発性硬化症 ( M S )、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。

#### 【 0 0 7 0 】

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。

#### 【 0 0 7 1 】

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 ( - C H <sub>3</sub> ) はまた、- C D <sub>3</sub> などの重水素化メチル基も包含する。

#### 【 0 0 7 2 】

##### 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

徵付けられる。

【 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 ) その徵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 / またはその徵候を緩和、軽減、または治癒することを包含する。

10

【 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；グレーブス病、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；骨吸收疾患、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、脳虚血などの神經変性疾患、外傷性損傷により引き起こされる神經変性疾患；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 細胞膜炎およびA I D S の各々を治療するのに有用である。

20

【 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、膵臓炎（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、グレーブス病、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、膵臓 - 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、骨吸收疾患、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、瘢痕組織形成、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經変性疾患；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 細胞膜炎、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

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。

## 【0077】

10

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。

## 【0078】

加えて、本発明のTLR7、TLR8またはTLR9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、TLR7/8/9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。

20

## 【0079】

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。

30

## 【0080】

TLR7、TLR8またはTLR9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、TLR7、TLR8、またはTLR9を阻害するのに、および／またはTLR7、TLR8、またはTLR9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。

## 【0081】

かかる他の治療薬として、例えば、コルチコステロイド、ロリプラム、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；デオキシスペルグアリン(DSG)などの核転座阻害剤；イブプロフェン、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；ブ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；メトトレクサート、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；アザチブ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、およびラバマイシン(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。

40

## 【0082】

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

50

he Physicians' Desk Reference ( P D R ) 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 I L - 1 ファミリー受容体介在性疾患を含む、 T L R 7 / 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。

#### 【 0 0 8 3 】

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、製剤処方の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む組成物をさらに包含する。

#### 【 0 0 8 4 】

「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。

#### 【 0 0 8 5 】

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。

#### 【 0 0 8 6 】

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vant ( 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vant、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、およびクロスポビ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。

#### 【 0 0 8 7 】

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 ~ 1 0 0 0 m g 、好ましくは約 0.2 5 ~ 2 5 0 m g 、より好ましくは約 0.5 ~ 1 0 0 m g 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ルメロース、コーンスターク、およびアルギン酸などの造粒および崩壊剤；例えば、スターク、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包含する。

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。

30

**【 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。

**【 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、シュークロース、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。

**【0093】**

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鉛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香味・香料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

**【0094】**

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、香味・香料、および着色剤を含む、賦形剤を含有し得る。

20

**【0095】**

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鉛油、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になって、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になって、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、香味・香料、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、ツイーン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レートを単独で、あるいはろう、または当該分野にて周知の他の材料と一緒にしたもののが挙げられる。

30

**【0096】**

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

**【0097】**

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。

10

#### 【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。

20

#### 【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。

30

#### 【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スクシネット、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、ポリエトキシル化ヒマシ油、例えば、クレモホール（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-ヒドロキシプロビル-シクロデキストリンを含む、ヒドロキシリルキ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。

40

#### 【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

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付き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される。経口投与されるならば、該化合物は、ラクトース、シュークロース、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て(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の容器に收めると、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、シリソ、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。

10

#### 【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。

20

#### 【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ない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キームよりも好ましい一の特定のプロセ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ツ（GreeneおよびWuts）（Protective Groups In Organic Synthesis, Third Edition, Wiley and Sons, 1999）である。

30

#### 【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。

40

#### 【0113】

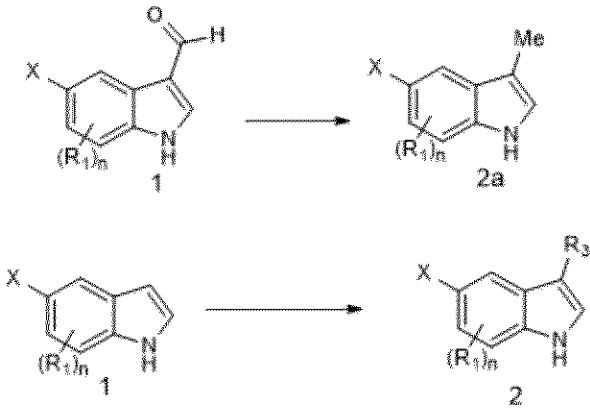
50

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 Boc 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。

【0114】

スキーム 1

【化19】



ここで X は Cl, Br, I または  
OTf とすることができる

10

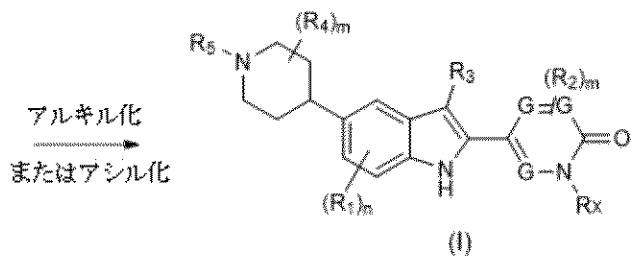
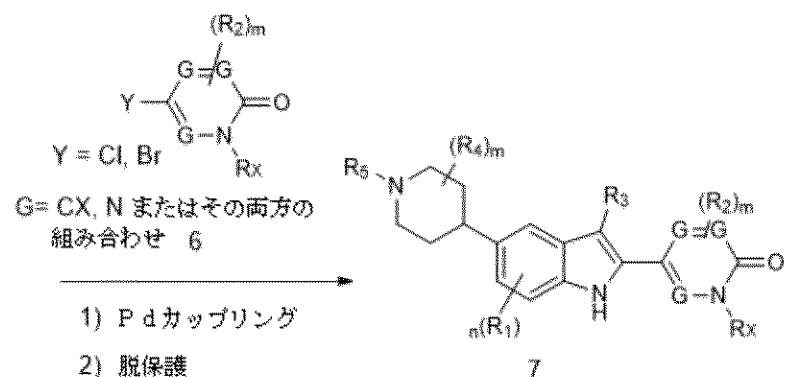
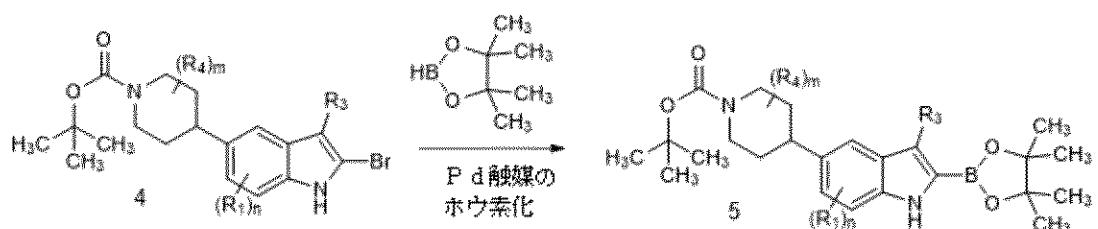
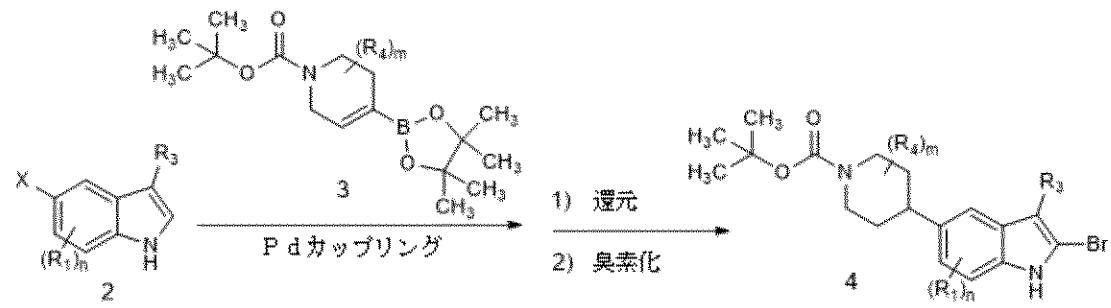
20

30

40

50

## 【化 2 0】



## 【0115】

略語

## 【表1】

A c	アセチル	
A C N	アセトニトリル	
a n h y d.	無水	
a q.	水性	
B H <sub>2</sub> DMS	ボロンジメチルスルフィド	
B n	ベンジル	10
B u	ブチル	
B o c	tert-ブトキシカルボニル	
C V	カラム容量	
D B U	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン	
D C E	ジクロロエタン	
D C M	ジクロロメタン	
D M F	ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
E t O A c	酢酸エチル	20
E t	エチル	
E t O H	エタノール	
E t <sub>2</sub> N	トリエチルアミン	
H またはH <sub>2</sub>	水素	
h、h r またはh r s	時間	
h e x	ヘキサン	
i	イソ	
I P A	イソプロピルアルコール	30
H C l	塩酸	
H P L C	高圧液体クロマトグラフィー	
L C	液体クロマトグラフィー	
M	モル	
mM	ミリモル	

## 【表2】

M e	メチル	
M e O H	メタノール	
M H z	メガヘルツ	
m i n.	分	
m i n s	分	
M <sup>+1</sup>	(M+H) <sup>+</sup>	
M S	質量分析	10
n またはN	規定	
N B S	n-ブロモスクシンイミド	
n m	ナノメーター	
n M	ナノモル	
P d / C	パラジウム炭素	
P d C l <sub>2</sub> (d p p f)	[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)	
P h	フェニル	20
P r	プロピル	
P S I	ボンド/平方インチ	
R e t T i m e	保持時間	
s a t.	飽和	
S F C	超臨界流体クロマトグラフィー	
T 3 P	プロパンホスホン酸無水物	
T E A	トリエチルアミン	
T F A	トリフルオロ酢酸	30
T H F	テトラヒドロフラン	
T s C l	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:

Q C - A C N - A A - X B : カラム: ウォーターズ・アクイティ (Waters Acquity) U  
 P L C B E H C 1 8、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)

## 【0117】

Q C - A C N - T F A - X B : 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 × 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

5分間保持する；流速：1.0 mL / 分；検出：UV (220 nm)

【0118】

方法A1：L3アクイティ(Acquity)：カラム：(LCMS)UPLC BEH C18、2.1×50mm、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%TFA；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：MS (ESI+)

【0119】

方法B1：L2アクイティ(4)；カラム：(LCMS)UPLC BEH C18、2.1×50mm、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%TFA；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：MS (ESI+)

10

【0120】

方法C1 SCP：カラム：ウォーターズ・アクイティ UPLC BEH C18、2.1×50mm、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)

20

【0121】

方法D1 SCP：カラム：ウォーターズ・アクイティ UPLC BEH C18、2.1×50mm、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)

20

【0122】

方法D2 SCP：カラム：エックスブリッジ(XBridge) 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10 - 50% Bとし、次に100% Bで5分間保持する；流速：2.0 mL / 分；検出：UV (220 nm)

30

【0123】

方法D3 SCP：カラム：エックスブリッジ 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：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：2.0 mL / 分；検出：UV (220 nm)

【0124】

方法E1 iPAC：カラム：ウォーターズ・エックスブリッジ(Waters Xbridge) C18 4.6×50 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)

40

【0125】

方法F1 iPAC：カラム：ウォーターズ・アクイティ(Waters Acquity) 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：2.20分間にわたって0 - 100% Bとする；流速：0.800 mL / 分；検出：UV (220 nm)

【0126】

50

ウォーターズ・アクイティ 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 psi ; 高圧限界 : 15000 psi ; 溶媒名 A : 100% H<sub>2</sub>Ow / 0.05% TFA ; 溶媒名 B : 100% ACNw / 0.05% TFA

## 【0127】

(A) : カラム - アセンティス・エクスプレス (Ascentis Express) C18 (50 × 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・アクイティ BEH C18 (2.1 × 50 mm) 1.7 ミクロン ; バッファー : 5 mM 酢酸アンモニウム HCOOH で pH を 5 に調整、溶媒 A : バッファー : ACN (95 : 5) 、溶媒 B : バッファー : 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 × 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) : キネティックス (Kinetex) X B - C18 (75 × 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 × 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 × 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

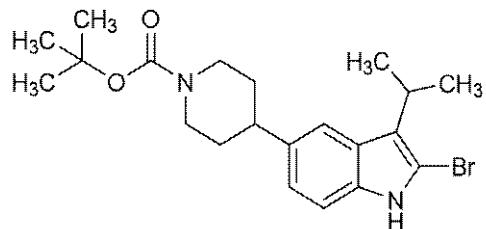
## 【0133】

(G) : カラム : ウォーターズ・アクイティ UPLC BEH C18 (2.1 × 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 - プロモ - 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21】



(T-1)

10

20

30

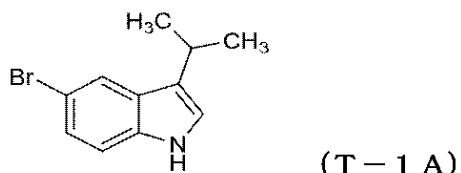
40

50

## 【0135】

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】



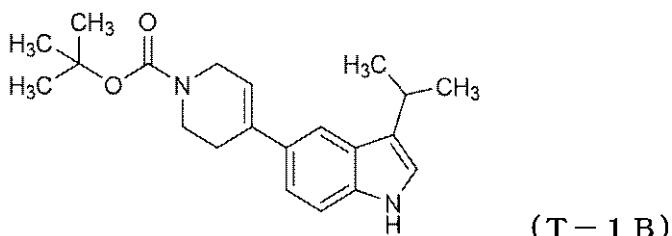
250 mL の丸底フラスコに、トリエチルシラン (8.90 g、77ミリモル)、トリクロロ酢酸 (6.25 g、38.3ミリモル) およびトルエン (50 mL) を入れた。溶液を70℃に加熱し、次に5 - ブロモ - 1 H - インドール (5.0 g、25.5ミリモル) およびアセトン (2.247 mL、30.6ミリモル) のトルエン (30 mL) 中溶液を滴下漏斗を介して滴下して加えた。得られた褐色の溶液を70℃で1.5時間加熱した。該溶液を10℃に冷却し、10%炭酸水素ナトリウムでクエンチさせ、ジエチルエーテルで希釈した。有機層を分離し、乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。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 (d t d, J = 13.8、6.8、0.7 Hz, 1H)、1.29 (d, J = 6.8 Hz, 6H)

10

## 【0136】

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】



20

30

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 - デオキサボロラン - 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>(dpff) - CH<sub>2</sub>C<sub>12</sub>アダクツ (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 × 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 /

40

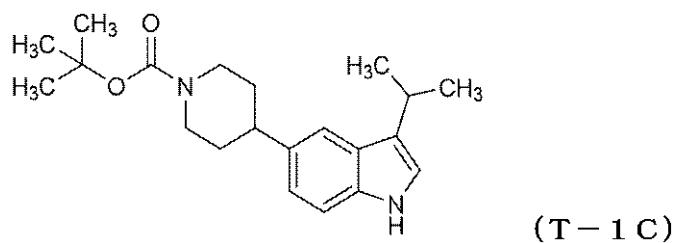
50

$\text{z} : 339 (\text{M} - \text{H})$  ;  $^1\text{H}$  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 (s p t d, 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-1C : 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



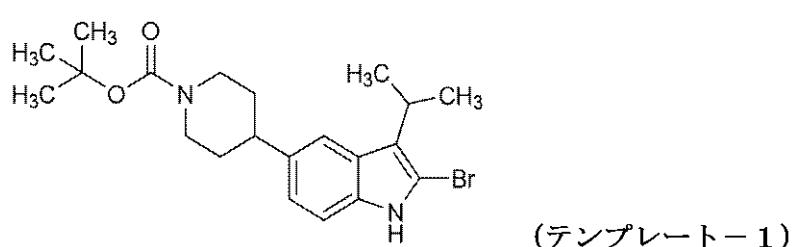
tert - ブチル 4 - (3 - イソプロピル - 1H - インドール - 5 - イル) - 5,6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボキシレート (7.9 g、23.20ミリモル) の窒素雰囲気下での酢酸エチル (150 mL) 中溶液に、パラジウム炭素 (0.617 g、0.580 ミリモル) を添加した。容器を窒素気体でのポンピング / パージ (pimp/purged) に3回付し、次に窒素を容器から抜いた。水素をバルーンを介して導入し、その混合物を室温で5時間攪拌した。懸濁液をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮して粗化合物を得た。該粗残渣をISCOに付し、40g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 (s p t d, J = 6.8, 0.5 Hz, 1H)、2.86 (t, J = 12.3 Hz, 2H)、2.77 (t t, J = 12.1, 3.7 Hz, 1H)、1.91 (d, J = 13.0 Hz, 2H)、1.73 (q d, J = 12.8, 4.6 Hz, 2H)、1.52 (s, 9H)、1.38 (d, J = 7.0 Hz, 6H)  
【0138】

20

テンプレート1 : tert - ブチル 4 - (2 - プロモ - 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】

30



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

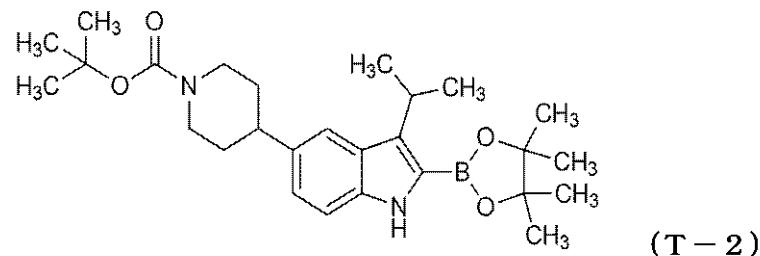
50

-カルボキシレート(6.3 g、18.40ミリモル)のDCE(60mL)中溶液に、DCP(50mL)に溶かしたNBS(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分間攪拌した。反応物を亜硫酸ナトリウム溶液(15mL)でクエンチさせた。揮発分を除去し、残渣をDCM(50mL)に溶かし、水層を分離した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して粗化合物を得た。該粗材料を40gシリカカラムを用いるISCO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-1H-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。  
LCMS保持時間 2.58分間 [H] ; MS (E-) m/z : 367.2 (M-H) ; 1H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) 7.88 (brs, 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 (brs, 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)

## 【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)-1H-インドール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

## 【化26】



50mLの反応管中の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(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(I)クロリド(0.027 g、0.071ミリモル)の混合物に、ジオキサン(10mL)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TEA(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(100mL)に溶かし、分離漏斗に注ぎ、水(2×250mL)で徹底的に洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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DCM(3mL)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%EtOAc/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。LCMS保持時間 4.27分間 [H] ; MS (E-) m/z : 467.3 (M-H) ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 10.65 (s, 1H)、7.50 (s, 1H)、7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.99 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H)、4.09 (brd, J = 11.1 Hz, 2H)、3.71-3.61 (m, 1H)、2.91-2.66 (m, 3H)、1.77 (brd, J = 11.7 Hz, 2H)、1.59-1.46 (m, 2H)、1.43 (s, 9H)、1.36 (d, J = 7.0 Hz, 6H)

10

20

30

40

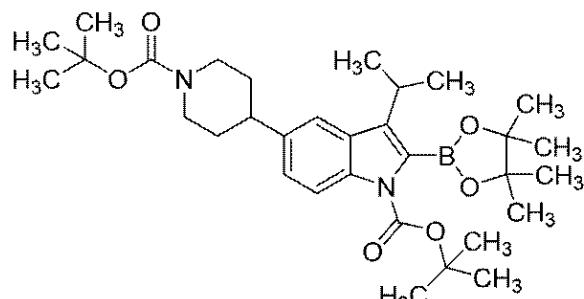
50

.1 Hz, 6 H)、1.32 (s, 12 H)

【0140】

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27】



(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 (328 mg、0.958ミリモル) (T-1C) を、テフロンでカバーした攪拌棒を含む 50 mL のナスフラスコ中にて、THF (7662 μl) に溶かした。ジ - tert - ブチル ジカーボネート (298 μl、1.245ミリモル) を、つづいて 4 - ジメチルアミノピリジン (11.70 mg、0.096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 16 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 DCM (約 3 mL) に溶かし、ISCO Rf 装置で、24 g SiO<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、EtOAc およびヘキサンを用いて 0% - 50% 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 (313.7 mg、0.702ミリモル、収率 73.3%) を無色の泡沫体として得た。生成物の LCMS ; 観察された質量イオンは (生成物 - 2 × tBu の) 331.3、1.51 分間に相当する。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 8.05 (d, J = 6.2 Hz, 1 H)、7.39 (d, J = 1.6 Hz, 1 H)、7.33 (br s, 1 H)、7.17 (dd, J = 8.6、1.7 Hz, 1 H)、4.29 (br s, 2 H)、3.13 (spt d, J = 6.8、0.9 Hz, 1 H)、2.86 (t, J = 12.3 Hz, 2 H)、2.77 (tt, J = 12.0、3.5 Hz, 1 H)、1.90 (d, J = 12.7 Hz, 2 H)、1.80 - 1.70 (m, 2 H)、1.68 (s, 9 H)、1.52 (s, 9 H)、1.36 (d, J = 7.0 Hz, 6 H)

【0141】

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 (100 mg、0.226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 (73.8 μl、0.362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、THF (1808 μl) に溶かした。そのバイアルを N<sub>2</sub> 雰囲気下にて -20 (ドライアイス / NMP 浴) に冷却した。リチウムジイソプロピルアミド (169 μl、0.339ミリモル) を約 15 分間にわたって該バイアルに (シリング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 -20 で 1 時間攪拌し、次に 10

までゆっくりとした加温に供した。1 M KHSO<sub>4</sub> (2 mL) 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 EtOAc (3 × 2 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過した。過剰量の溶媒を N<sub>2</sub> 流下で蒸発させた。残渣を DCM (2.5 mL) に溶かし、ISCO Rf 装置で、4 g SiO<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、EtOAc およびヘキサンを用いて 0% - 50% 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

10

20

30

40

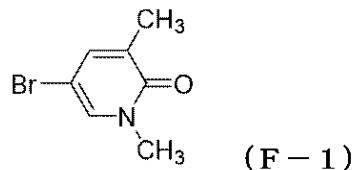
50

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 (112.9 mg、0.189ミリモル、収率83%) を無色の泡沫体 (m/z : 実測値 : M - 2 tBu + H<sup>+</sup> = 457.2、M + H<sup>+</sup> = 569.3) 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 (400 MHz、クロロホルム-d) 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、7.09 (dd, J = 8.6 Hz, 1H)、4.28 (br s, 2H)、3.20 (s p t, J = 7.1 Hz, 1H)、2.85 (t, J = 12.2 Hz, 2H)、2.74 (tt, J = 12.1, 3.5 Hz, 1H)、1.89 (d, J = 12.7 Hz, 2H)、1.75 - 1.69 (m, 2H)、1.68 (s, 9H)、1.51 (s, 9H)、1.44 (s, 12H)、1.42 (d, J = 7.1 Hz, 6H)

【0142】

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

【化28】

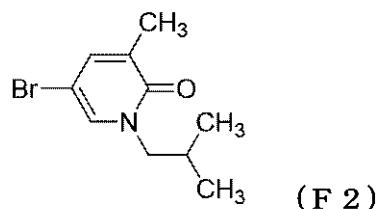


DMF (20 mL) 中に 5 - ブロモ - 3 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン (1.3 g、6.91ミリモル) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.87 g、20.74ミリモル) を含有する混合物に、MeI (0.865 mL、13.83ミリモル) を滴下して加えた。反応混合物を 16 時間攪拌し、酢酸エチル (150 mL) で希釈した。混合物をセライトパッドを通して濾過し、固体を除去し、濾液を 10% LiCl 水溶液 (3 × 30 mL) で洗浄した。水性洗浄液を合わせ、さらなる酢酸エチル (2 × 25 mL) で逆抽出した。有機抽出液を合わせ、NaCl 飽和水溶液 (50 mL) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<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 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 10% - 100% 勾配のヘキサン / 酢酸エチルで溶出し、5 - ブロモ - 1,3 - デジメチルピリジン - 2 (1H) - オン (1 g、4.95ミリモル、収率 71.6%) を得た。LCMS MH<sup>+</sup> : 202; HPLC 保持時間 : 0.64 分間；方法：方法 B 1；<sup>1</sup>H NMR : (400 MHz、クロロホルム-d) 7.32 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.30 - 7.25 (J = 2.6 Hz, 1H)、3.55 (s, 3H)、2.17 (s, 3H)

【0143】

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 (1H) - オン

【化29】



5 - ブロモ - 3 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン (250 mg、1.330ミリモル) を含有する圧力放出セプタムを備えた 20 mL のバイアルに、DMF (2.659 mL)、炭酸カリウム (184 mg、1.330ミリモル) および 1 - ブロモ - 2 - メチルプロパン (182 mg、1.330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 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 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 25 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、水 (10 m

10

20

30

40

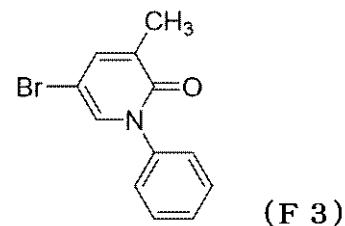
50

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 (24 g) で、15 分間にわたって 100% ヘキサン～100% 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 - プロモ - 1 - イソブチル - 3 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (175 mg、0.717 ミリモル、収率 53.9%) を得た。L C M S M H<sup>+</sup> : 244 ; H P L C 保持時間 : 0.85 分間 ; 方法 : 方法 B 1

## 【0144】

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

## 【化 3 0】

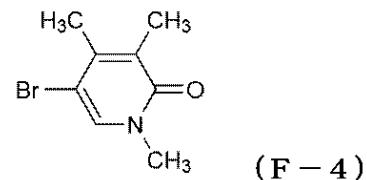


3 モレキュラーシーブ (100 mg) を含有する、乾燥窒素でフラッショナル蒸留 (50 mL の丸底フラスコに、D C M (5427  $\mu$  l) 中の 5 - プロモ - 3 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (100 mg、0.532 ミリモル)、フェニルボロン酸 (46.3 mg、0.380 ミリモル)、酢酸銅 (I I) (207 mg、1.140 ミリモル)、ピリジン (92  $\mu$  l、1.140 ミリモル)、およびピリジン - N - オキシド (108 mg、1.140 ミリモル) を添加した。空気 (乾燥剤を通過させた) を該溶液に 15 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 × 10 mL) 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 (12 g、100% ヘキサン - 100% 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 - プロモ - 3 - メチル - 1 - フェニルピリジン - 2 (1 H) - オン (10 mg、0.038 ミリモル、収率 9.97%) を得た。L C M S M H<sup>+</sup> : 266 ; H P L C 保持時間 : 0.83 分間 ; 方法 B 1

## 【0145】

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

## 【化 3 1】



5 - プロモ - 3,4 - ジメチルピリジン - 2 - アミン (0.6 g、2.98 ミリモル) の濃 H 2 S O 4 (2 mL) および水 (15 mL) 中の混合物に、亜硝酸ナトリウム (0.309 g、4.48 ミリモル) の水 (1.5 mL) 中溶液を 0° 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 - プロモ - 3,4 - ジメチルピリジン - 2 - オール (400 mg、1.980 ミリモル、収率 66.3%) を得た。m/z (203, M + H)

## 【0146】

5 - プロモ - 3,4 - ジメチルピリジン - 2 - オール (500 mg、2.475 ミリモル) および K 2 C O 3 (684 mg、4.95 ミリモル) を含有する D M F (5 mL) 中の混合物に、M e I (0.309 mL、4.95 ミリモル) を添加した。反応混合物を 20 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) 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 10% L i C 1 水溶液 (3 × 20 mL) で洗浄した。水性洗浄液を合わせ、酢酸エチル (2 × 25 mL) で逆抽出した。有機抽出液を合わせ、N a C 1 飽和

10

20

30

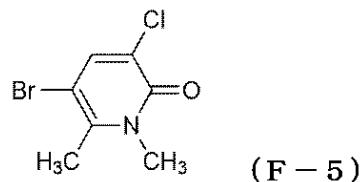
40

50

水溶液(50mL)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<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-メチル化生成物を得た。その粗生成物を少量のDCMに溶かし、12g 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(1H)-オン(430mg、1.990ミリモル、収率80%)を得た。m/z(218, M+H); LCMS MH<sup>+</sup>: 218; 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) 7.39(s, 1H)、3.54(s, 3H)、2.29(s, 3H)、2.21(s, 3H)

## 【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(1H)-オン  
【化32】



5-ブロモ-6-メチルピリジン-2-オール(1g、5.32ミリモル)およびNCS(0.852g、6.38ミリモル)を含有するTHF(20mL)中の溶液を60で2時間加熱した。さらにNCS(約100mg)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(20mL、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(20mL、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(1g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。

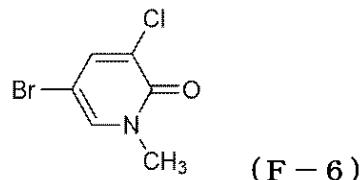
## 【0148】

粗5-ブロモ-3-クロロ-6-メチルピリジン-2-オール(1.5g、6.74ミリモル)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.9g、13.49ミリモル)を含有するDMF(10mL)中の混合物に、MeI(0.843mL、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(100mL)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(2×30mL)およびNaCl飽和水溶液(10mL)で洗浄した。水性洗浄液を合わせ、酢酸エチル(50mL)で抽出し、酢酸エチル層を再び10% LiCl水溶液(1×20mL)およびNaCl飽和水溶液(10mL)で洗浄した。有機抽出液を合わせ、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)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40g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(1H)-オン(800mg)を得た。LCMS MH<sup>+</sup>: 238; HPLC 保持時間: 0.72分間; 方法B1; <sup>1</sup>H NMR(400MHz、クロロホルム-d) 7.65(s, 1H)、3.68 - 3.66(s, 3H)、2.53(s, 3H)

## 【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(1H)-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  $\mu$  1 、 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 ) 中で攪拌した。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 × 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 ; <sup>1</sup> 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-ブロモ-2-メチルピリダジン-3(2H)-オン	10071-38-2
F-8		5-ブロモ-1-メチルピラジン-2(1H)-オン	1243288-53-0
F-9		3-アミノ-5-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン	910543-72-5
F-10		5-ブロモ-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-ブロモ-1,3-ジメチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	7033-39-8
F-14		5-ブロモ-1-イソプロピルピリジン-2(1H)-オン	851087-08-6

10

20

30

40

50

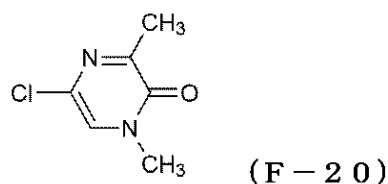
【表4】

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

## 【0151】

フラグメント20：5-クロロ-1,3-ジメチルピラジン-2(1H)-オン

## 【化34】



3,5-ジクロロ-1-メチルピラジン-2(1H)-オン (300mg、1.676ミリモル) (CAS 87486-33-7)、テトラメチルスズ (0.256mL、1.844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) (48.4mg、0.042ミリモル) を含有するDMF (2mL) 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150度で20分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (50mL) で希釈し、10%NaF水溶液 (2×10mL) およびNaCl飽和水溶液 (1×10mL) で洗浄し、乾燥 (Na2SO4) させ、濾過し、濃縮させた。該粗生成物を少量の

10

20

30

40

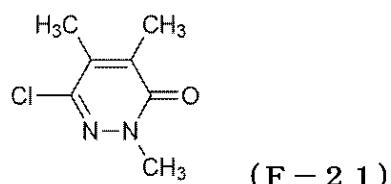
50

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 + : 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 MHz、クロロホルム-d) 7.13 (b m, 1 H)、3.52 (s, 3 H)、2.48 (d, J = 0.6 Hz, 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】



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 °C で2時間加熱し、室温に冷却し、濃HCl水溶液でpH 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)。

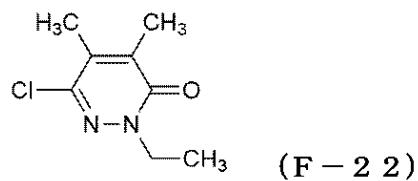
## 【0153】

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 × 15 mL) で抽出した。抽出液を合わせ、10% LiCl (1 × 10 mL) およびNaCl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 + : 173 ; H P L C 保持時間：0.68分間；方法B1；<sup>1</sup>H N M R (400 MHz、クロロホルム-d) 3.76 (s, 3 H)、2.27 (d, J = 0.7 Hz, 3 H)、2.24 (d, J = 0.7 Hz, 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】



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 × 20 mL) および10% LiCl水溶液 (2 × 10 mL) で洗浄した。水性フランクションを洗浄し、合わせ、酢酸エチル (20 mL) で逆抽出した。有機抽出液を合わ

10

20

30

40

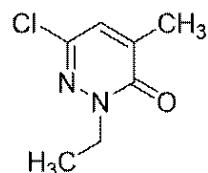
50

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 = 7.1Hz, 2H)、2.27 (s, 3H)、2.23 (s, 3H)、1.42 - 1.35 (t, 7.1Hz, 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)

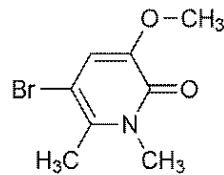
6-クロロ-4-メチルピリダジン-3(2H)-オン (250mg、1.729ミリモル) およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (598mg、4.32ミリモル) を含有するDMF (2.5mL) 中の混合物に、ヨウ化エチル (0.210mL、2.59ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で22時間攪拌した。反応混合物を水 (25mL) で希釈し、酢酸エチル (3×40mL) で抽出した。抽出液を合わせ、10% LiCl (2×20mL) およびNaCl 飽和水溶液 (1×20mL) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させ、濾過し、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 = 1.2Hz, 1H)、4.17 (q, J = 7.2Hz, 2H)、2.21 (d, J = 1.2Hz, 3H)、1.37 (t, J = 7.2Hz, 3H)

20

## 【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)

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時間攪拌した。水 (25mL) を加え、該混合物を氷浴中で冷却し、20分間攪拌した。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)

30

## 【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

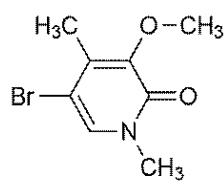
40

モル)を含有するDMF(7.5mL)中の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(887mg、6.42ミリモル)を加え、つづいてMeI(0.401mL、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(100mL)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(3×25mL)、NaCl飽和水溶液(25mL)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させ、濾過し、濃縮させた。粗生成物を少量のDCMに溶かし、24gISCO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(525mg、2.262ミリモル、収率70.5%)を得た。LCMS MH<sup>+</sup>: 233.9; HPLC保持時間: 0.65分間; 方法B1; <sup>1</sup>H NMR(400MHz、クロロホルム-d) 6.74(s, 1H)、3.82(s, 3H)、3.64(s, 3H)、2.48(s, 3H)

## 【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】



5-ブロモ-3-メトキシ-4-メチルピリジン-2-アミン(0.45g、2.073ミリモル)の濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(1mL)および水(3mL)中溶液に、亜硝酸ナトリウム(0.215g、3.11ミリモル)の水(1mL)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(10mL)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(250mg、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(250mg、1.147ミリモル)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(396mg、2.87ミリモル)を含有するDMF(2.5mL)中の混合物に、MeI(0.143mL、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(50mL)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(3×10mL)およびNaCl飽和水溶液(10mL)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。該粗生成物を少量のDCMに溶かし、12gISCO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(218mg、0.939ミリモル、収率82%)を得た。LCMS MH<sup>+</sup>: 233.9; HPLC保持時間: 0.67分間; 方法B1; <sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 7.88(s, 1H)、3.75(s, 2H)、3.43(s, 3H)、2.15(s, 3H)

## 【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

10

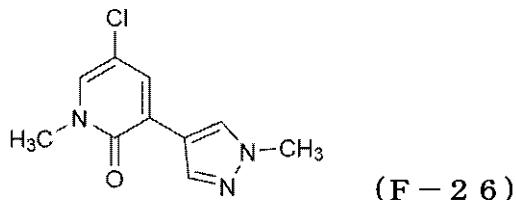
20

30

40

50

## 【化40】



3 - ブロモ - 5 - クロロピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 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 ) 中で攪拌した。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 × 1 . 5 m L ) で抽出した。有機相を合わせ、ブライン ( 2 × 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。  $M + H^+ = 2 2 1 . 9$  、 2 2 3 . 9 ;  $^1 H$  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 )

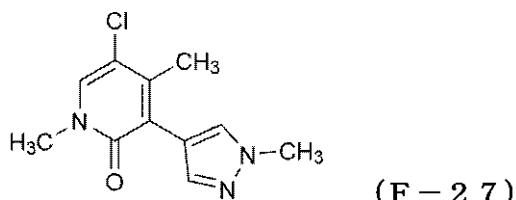
## 【0161】

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 時間攪拌した。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  $MH^+ = 2 2 4 . 0$  ; H P L C 保持時間 : 0 . 6 3 分間 ; 方法 B 1 ;  $^1 H$  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 )

## 【0162】

フラグメント 27 : 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41】



3 - ブロモ - 5 - クロロ - 4 - メチルピリジン - 2 - オール ( Combi-Blocks 、 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 ) および炭酸力

10

20

30

40

50

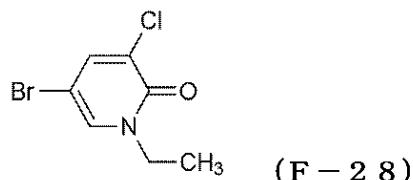
リウム (528 mg、3.82ミリモル) と一緒にDMF (2547 μl) 中にて攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチル (4 mL の総容量) の間に分配させ、水相を酢酸エチル (2 × 1.5 mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブライン (2 × 10 mL) で抽出した。過剰量の溶媒を合わせた有機相から蒸発させて3-プロモ-5-クロロ-1,4-ジメチルピリジン-2 (1 H) - オン (217.2 mg、0.735ミリモル、収率96%) を淡黄色の固体として得た。m/z (237.9、239.9、M+H) ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 7.89 (s, 1 H)、3.61 (s, 3 H)、2.50 (s, 3 H)

## 【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)-1 H - ピラゾール (31.7 mg、0.152ミリモル) および3-プロモ-5-クロロ-1,4-ジメチルピリジン-2 (1 H) - 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 μl) 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 μl、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X Phos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 °C 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-1 H - ピラゾール-4-イル)ピリジン-2 (1 H) - 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, 1 H)、7.62 (s, 1 H)、7.33 (s, 1 H)、3.96 (s, 3 H)、3.56 (s, 3 H)、2.39 (s, 3 H)

## 【0164】

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



5-プロモ-3-クロロピリジン-2 (1 H) - 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 μl、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 μl) 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 × 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-プロモ-3-クロロ-1-エチルピリジン-2 (1 H) - 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-プロモ-3-クロロ-1,4-ジメチルピリジン-2 (1 H) - オン

10

20

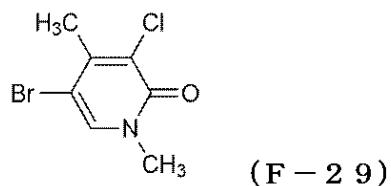
50

30

40

50

## 【化43】

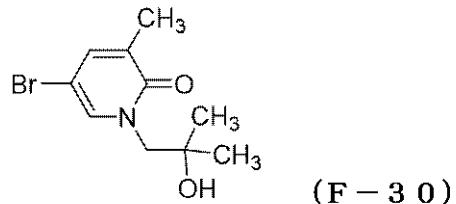


5 - ブロモ - 4 - メチルピリジン - 2 - オール ( 1.00 g、 5.32 ミリモル ) および N - クロロスクシンイミド ( 0.473 mL、 5.85 ミリモル ) を 40 mL のシンチレーションバイアル中にて DCM ( 21.27 mL ) に懸濁させた。反応混合物を室温で 3 時間、  
10 次に 40 度で 17 時間攪拌した。反応混合物を 50 度で 30 分間加熱し、次に室温に冷却した。反応混合物を水 ( 2 × 10 mL ) で、ついでブライン ( 1 × 5 mL ) で洗浄した。  
2 回目の水性洗浄の後で黄色の固体は碎け始め、有機溶液となった。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 × 10 mL ) で抽出した。  
20 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 ( 1 H ) - 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, 1 H )、 3.60 ( s, 3 H )、 2.46 ( s, 3 H )

## 【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 ( 1 H ) - オン

## 【化44】



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 ( 1 H ) - 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 度で 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 × 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。  
40 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 ( 1 H ) - 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

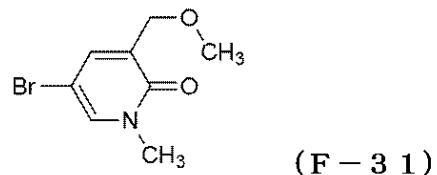
30

40

50

フラグメント 31A :

【化45】



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 - ( ブロモメチル ) - 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 )

【0168】

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 分間攪拌した後、5 - ブロモ - 3 - ( ブロモメチル ) - 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 時間攪拌した。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 + : 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 )

【0169】

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。

【0170】

表 1

10

20

30

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

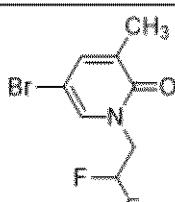
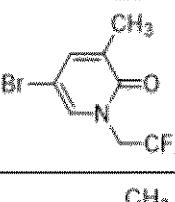
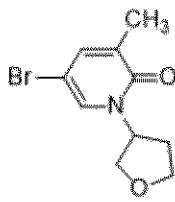
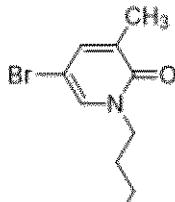
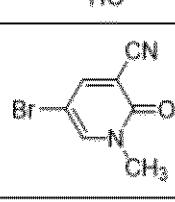
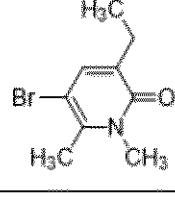
20

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

【0171】

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

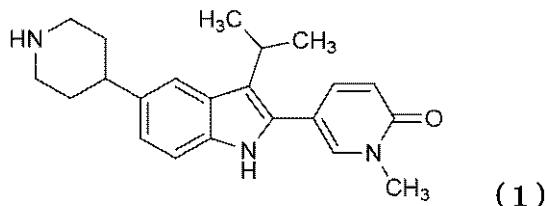
20

30

40

50

## 【化46】



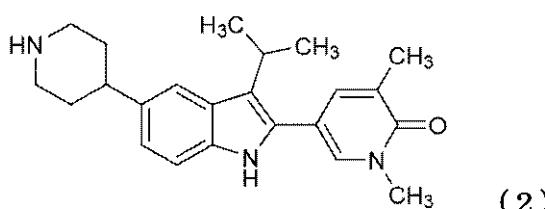
5 - ブロモ - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 5 . 0 5 m g 、 0 . 0 8 0 ミリモル ) 、 tert - プチル 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 2 5 m g 、 0 . 0 5 3 ミリモル ) 、および X p h o s P d G 2 ( 2 . 1 0 0 m g 、 2 . 6 7 マイクロモル ) を含有するスクリュー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 μ 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 6 5 度で 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 - プ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نج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 + : 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 )

## 【0172】

## 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47】



## 【0173】

中間体 2 A : tert - プチル 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

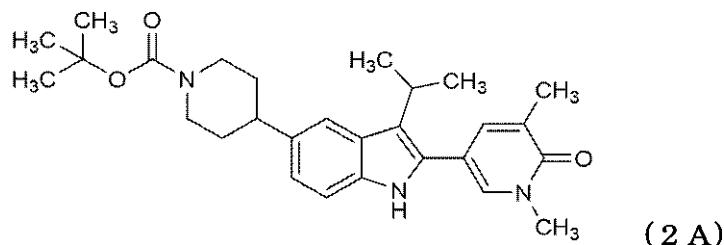
20

30

40

50

## 【化48】



10

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 ( 2434 m g 、 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 ( 1000 m g 、 4.95 ミリモル ) 、 および X p h o s P d G 2 ( 97 m g 、 0.124 ミリモル ) を含有するスクリューキャップのバイアル中の混合物に、 T H F ( 25 m L ) を、つづいて三塩基性リン酸カリウムの水溶液 ( 4.95 m L 、 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 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 m L ) で希釈し、 N a C l 飽和水溶液 ( 10 m L ) で洗浄し、乾燥 ( N a 2 S O 4 ) 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 )

## 【0174】

## 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 m L ) に溶かし、 T F A ( 10 m L ) 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 m L ) 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 + : 364 ; H P L C 保持時間 : 0.63 分間 ; 方法 B 1 ; 1 H N M R ( 400 M H z 、 D M S O - d 6 ) 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 )

20

## 【0175】

## 実施例 3

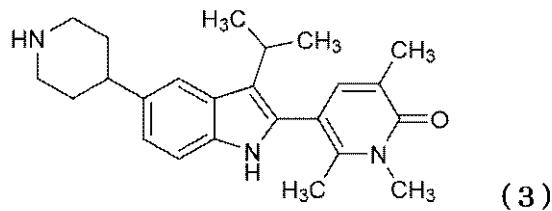
5 - ( 3 - イソプロピル - 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ) - 1 , 3 , 6 - トリメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン

30

40

50

## 【化49】

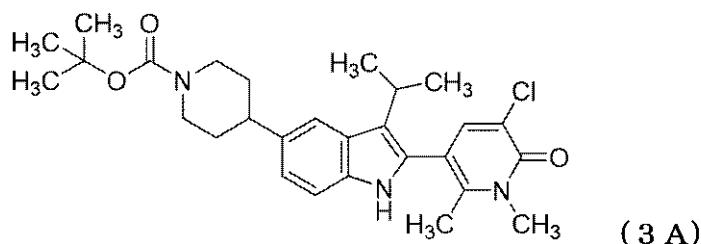


## 【0176】

中間体3A : tert - プチル 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50】



20

tert - プチル 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 ) C12 ( 0.078 g、 0.107 ミリモル ) を含有するスクリュー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 ( Na2SO4 ) 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 ICSO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 - プチル 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 mg で汚染されていた。

30

## 【0177】

実施例 3 :

粗 tert - プチル 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ー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。テフロン加工のセプ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、

40

50

バイアルを 100 °C で 6 時間加熱した。さらなる Pd 触媒（約 1 mg）およびテトラメチルスズ（20 μL）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（5 mL）で希釈し、10% LiCl 水溶液（3 × 2 mL）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 / TFA (1/1) (1 mL) 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、TFA 塩を得た。該塩を濃縮水酸化アンモニウム (1 mL) 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 (1 H) - オン (5 mg、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 B 1 ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 7.56 - 7.52 (m, 1 H)、7.34 (s, 1 H)、7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1 H)、7.03 (dd, J = 8.4、1.3 Hz, 1 H)、3.69 (s, 3 H)、3.23 - 3.15 (m, 2 H)、3.01 - 2.90 (m, 1 H)、2.85 - 2.70 (m, 3 H)、2.31 (s, 3 H)、2.16 (s, 3 H)、1.95 - 1.87 (m, 2 H)、1.85 - 1.71 (m, 2 H)、1.44 - 1.33 (m, 6 H)

【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 $MH^+$	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 11】

Ex. No.	構造式	フラグ メント	LCMS $MH^+$	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 $MH^+$	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14】

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

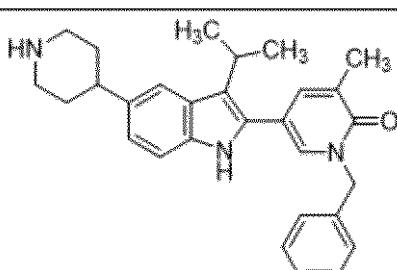
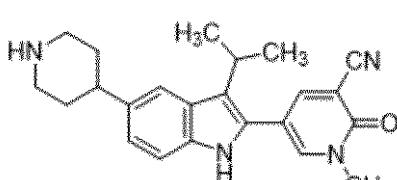
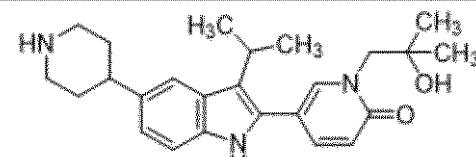
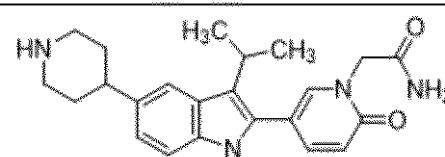
20

30

40

50

【表15】

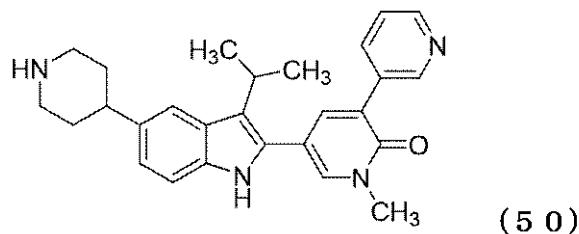
Ex. No.	構造式	フラグ メント	LCMS $MH^+$	保持時 間(分)	HPLC 方法
46		F-41	440	1.46	QC-ACN-AA-XB
47		F-48	375.3	0.63	方法 B1
48		F-18	408.3	1.29	QC-ACN-AA-XB
49		F-19	392.9	0.74	QC-ACN-AA-XB

## 【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 ' - ビピリジン ] - 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。 T H F ( 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 Phos 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 °C で 3 時間攪拌した。反応混

10

20

30

40

50

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2mL)の間に分配させ、分離し、水相を酢酸エチル(2×2mL)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(1.2mL、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0.1mL)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-(ペペリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル)-1-メチル-[3,3'-ビペリジン]-2(1H)-オン(9.4mg、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 (500MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 11.00(s, 1H)、9.08(br s, 1H)、8.42(d, J=8.2Hz, 2H)、7.94(s, 1H)、7.90(d, J=2.4Hz, 1H)、7.66(dd, J=7.8, 5.0Hz, 1H)、7.53(s, 1H)、7.31(d, J=8.2Hz, 1H)、6.98(d, J=8.5Hz, 1H)、3.59-3.49(m, 3H)、3.40(d, J=11.9Hz, 2H)、3.24(dt, J=14.0, 6.9Hz, 1H)、3.09-2.98(m, 2H)、2.96-2.89(m, 1H)、2.01-1.93(m, 2H)、1.93-1.81(m, 2H)、1.43(d, J=7.0Hz, 6H)

### 【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-シクロブ 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

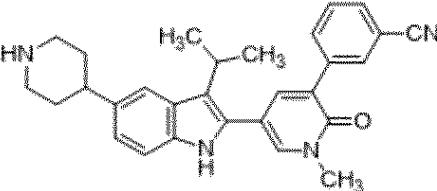
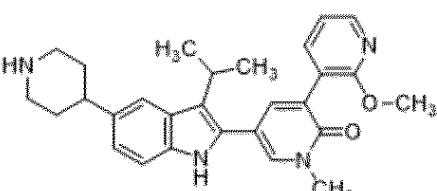
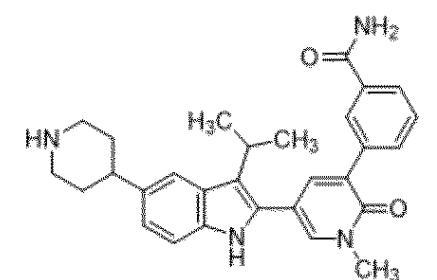
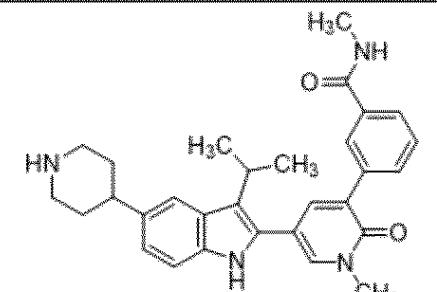
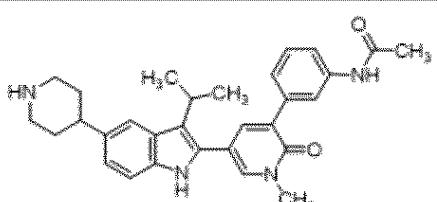
20

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】

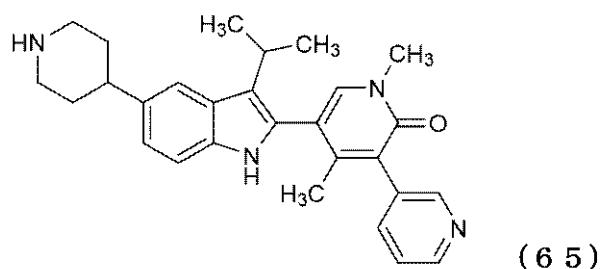
Ex. No.	構造式	出発カップリン グパートナー	LCMS MH <sup>+</sup>	保持 時間 (分)	HPLC 方法
61		(E)-(3,3-ジメチル ブタ-1-エン-1-イ ル)ボロン酸	434.1	1.75	QC-ACN- TFA-XB
62		(E)-2-(2-シクロプロ ロピルビニル)- 4,4,5,5-テトラメ チル-1,3,2-ジオキ サボロラン	418	1.3	QC-ACN- TFA-XB
63		実施例70の記 載に従って製造	421	1.12	QC-ACN- AA-XB
64		実施例70の記 載に従って製造	435.2	1.4	QC-ACN- AA-XB

## 【0182】

## 実施例 65

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

## 【化 52】



10

20

30

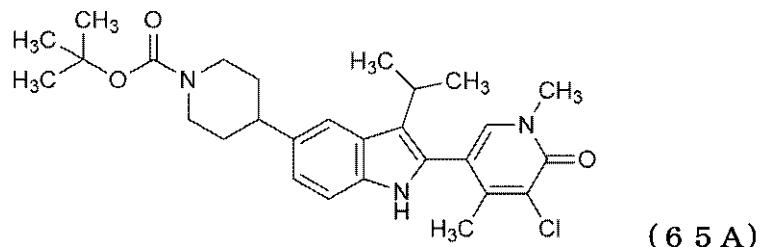
40

50

## 【0183】

中間体 65A : 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 - 1H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

## 【化53】



10

5 - ブロモ - 3 - クロロ - 1,4 - ジメチルピリジン - 2 ( 1H ) - オン ( 0.100 g, 0.423 ミリモル ) を、中間体 2A 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 ) - 1H - 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 - 1H - 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<sup>+</sup> : 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, 1H )、7.60 ( s, 1H )、7.43 ( d, J = 8.3 Hz, 1H )、7.18 ( s, 1H )、7.12 ( dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H )、4.38 - 4.22 ( m, 2H )、3.60 ( s, 3H )、2.96 ( quin, J = 7.1 Hz, 1H )、2.87 ( t, J = 12.2 Hz, 2H )、2.79 ( tt, J = 12.1, 3.2 Hz, 1H )、2.17 ( s, 3H )、1.93 ( d, J = 12.5 Hz, 2H )、1.75 ( qd, J = 12.6, 4.0 Hz, 2H )、1.52 ( s, 9H )、1.39 ( d, J = 7.0 Hz, 6H )

20

## 【0184】

## 実施例 65 :

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 - 1H - 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' - ピピリジン ] - 5 - イル ) - 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 ( 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 ) - 1H - インドール - 2 - イル ) - 1,4 - ジメチル - [ 3,3' - ピピリジン ] - 2 ( 1H ) - 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<sup>+</sup> : 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, 1H )、8.53 ( brs, 1H )、8.44 ( brs, 1H )、7.74 ( s, 1H )、7.70 ( d, J = 7.7 Hz, 1H )、7.24 ( d, J = 8.3 Hz, 1H )、6.96 ( d, J = 8.2 Hz, 1H )、3.52 ( brs, 3H )、3.17 ( s, 2H )、3.03 - 2.94 ( m, 1H )、2.72 ( brs, 3H )、1.79 ( s, 6H )、1.71 ( brs, 2H )、1.34 ( brs, 6H )

30

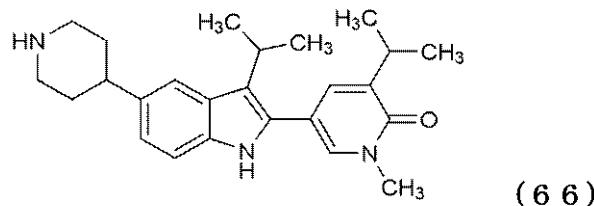
## 【0185】

40

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】

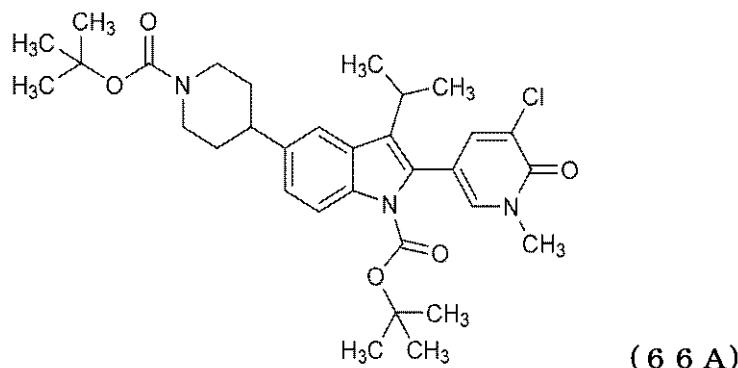


10

## 【0186】

中間体 66 A : tert - プチル 5 - ( 1 - ( tert - プトキシカルボニル ) 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

## 【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 - プチル 5 - ( 1 - ( tert - プトキシカルボニル ) 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攪拌棒を含有し、圧力放出キャップを備えた 4.0 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 XPhos 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 度で 20 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル ( 2.0 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、2.4 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を用いて 20 - 100 % 勾配で溶出して精製し、tert - プチル 5 - ( 1 - ( tert - プトキシカルボニル ) 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 ( 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 ) δ 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 ( sept, 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、3.0 Hz, 1 H )。

30

40

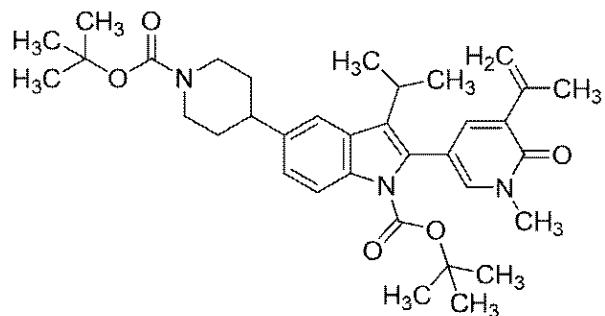
50

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

【0187】

中間体 66B : tert - ブチル 5 - ( 1 - ( tert - プトキシカルボニル ) 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 - プトキシカルボニル ) 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 - 窒素でのバージ ( 3 x ) で反応混合物を脱気処理に付した。第 2 世代 X Phos 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 度で 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 DCM ( 3 mL ) 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 - プトキシカルボニル ) 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 Hz, 1 H )、7.56 - 7.53 ( m, 1 H )、7.28 ( d, J = 2.4 Hz, 1 H )、7.23 - 7.19 ( m, 2 H )、5.87 ( d, J = 1.7 Hz, 1 H )、5.30 - 5.27 ( m, 1 H )、4.30 ( d, J = 8.7 Hz, 2 H )、3.64 ( s, 3 H )、3.02 ( spt, J = 7.1 Hz, 1 H )、2.86 ( t, J = 12.3 Hz, 2 H )、2.78 ( tt, J = 12.1, 3.4 Hz, 1 H )、2.15 - 2.12 ( m, 3 H )、1.90 ( d, J = 12.2 Hz, 2 H )、1.72 ( qd, J = 12.7, 3.5 Hz, 2 H )、1.52 ( s, 9 H )、1.41 ( s, 9 H )、1.38 ( d, J = 7.1 Hz, 6 H )

【0188】

実施例 66 :

tert - ブチル 5 - ( 1 - ( tert - プトキシカルボニル ) 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 MeOH ( 0.322 mL ) に溶かし、 5 % Pd 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）をシリングを介して約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】

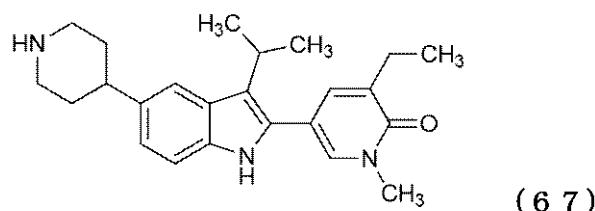
その中間体の油を2:1 トリフルオロ酢酸/ジクロロメタン（1.2 mL、0.032ミリモル）を用いて40分間にわたってBoc-脱保護に付した。トルエン（約0.2 mL）を加え、過剰な溶媒を反応混合物より蒸発させた。得られた残渣をDMF（1.5 mL）に溶かし、次の条件で分取性LC/MSに付して精製した：カラム：エックスブリッジ（XBridg）C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5:95 アセトニトリル：水+10 mM酢酸アンモニウム；移動相B：95:5 アセトニトリル：水+10 mM酢酸アンモニウム；勾配：20分間にわたって10-50% Bとし、次に100% Bで5分間保持する；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)-1H-インドール-2-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-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; 1H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.86 (br s, 1H)、7.67 (br s, 1H)、7.48 (br s, 1H)、7.34 (br s, 1H)、7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、6.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、3.17 (br s, 2H)、3.12 - 3.03 (m, 1H)、2.75 (d, J = 11.6 Hz, 3H)、1.83 (br s, 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)-1H-インドール-2-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン

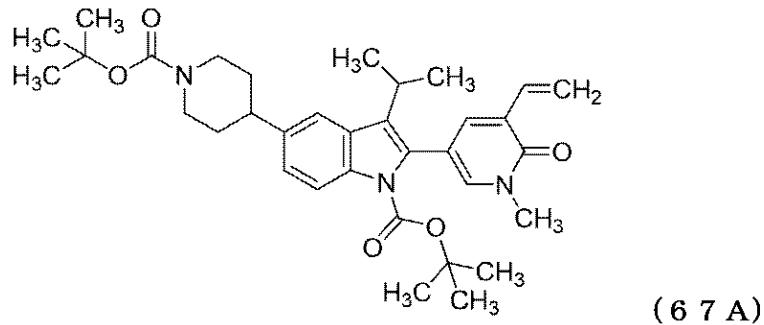
#### 【化57】



#### 【0191】

中間体67A: tert-ブチル 5-(1-(tert-ブトキカルボニル)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

#### 【化58】



10

20

30

40

50

中間体 67 A 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 66 B についての一般的な操作に従って製造された。tert - ブチル 5 - (1 - (tert - プトキシカルボニル) 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 (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 B 1 ; <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 (dquin, 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 - プトキシカルボニル) 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 (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 度で 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 × 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 - プトキシカルボニル) 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 - 1 H - 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 - イチル - 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 (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)

10

20

30

40

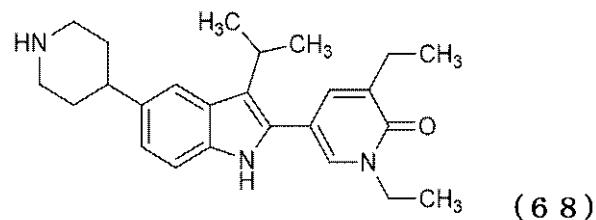
50

## 【0194】

## 実施例 6 8

1,3 - ディエチル - 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】

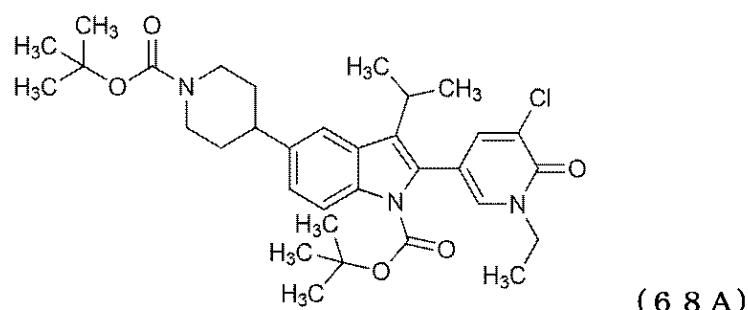


10

## 【0195】

中間体 6 8 A : tert - プチル 5 - ( 1 - ( tert - プトキシカルボニル ) 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 ) 0.058 g、0.246ミリモル)を、実施例2について上記されるように、tert - プチル 5 - ( 1 - ( tert - プトキシカルボニル ) 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 ( 0.140 g、0.246ミリモル)とカップリングさせた。tert - プチル 5 - ( 1 - ( tert - プトキシカルボニル ) 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 ( 120.6 mg、0.192ミリモル、収率78%)を黄色の泡沫体として得た。LCMS MH<sup>+</sup> : 598.2 ; HPLC 保持時間 : 1.24分間；方法B 1 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、クロロホルム - d ) 8.21 ( s , 1 H ) 、 8.19 ( s , 1 H ) 、 7.61 ( d , J = 2.6 Hz , 1 H ) 、 7.54 ( d , J = 1.6 Hz , 1 H ) 、 7.48 ( d , J = 2.3 Hz , 1 H ) 、 7.39 ( d , J = 2.6 Hz , 1 H ) 、 7.23 ( dd , J = 8.7, 1.7 Hz , 1 H ) 、 7.18 ( d , J = 2.3 Hz , 1 H ) 、 4.30 ( d , J = 9.7 Hz , 2 H ) 、 4.14 ( quin , J = 6.9 Hz , 1 H ) 、 4.05 ( q , J = 7.2 Hz , 1 H ) 、 2.99 ( quin , J = 7.2 Hz , 1 H ) 、 2.87 ( t , J = 12.3 Hz , 2 H ) 、 2.79 ( tt , J = 12.1, 3.4 Hz , 1 H ) 、 1.91 ( d , J = 12.3 Hz , 2 H ) 、 1.72 ( qd , J = 12.3, 3.8 Hz , 2 H ) 、 1.54 - 1.51 ( m , 9 H ) 、 1.45 ( s , 9 H ) 、 1.43 - 1.40 ( m , 2 H ) 、 1.39 ( d , J = 7.1 Hz , 6 H )

30

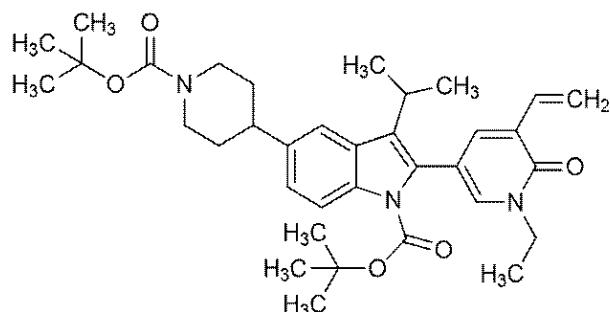
## 【0196】

中間体 6 8 B : tert - プチル 5 - ( 1 - ( tert - プトキシカルボニル ) 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

40

50

## 【化61】



(68B)

10

tert - ブチル 5 - ( 1 - ( tert - プトキシカルボニル ) 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 ( 4.5 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 - プトキシカルボニル ) 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 B 1

20

## 【0197】

実施例 68 :

tert - ブチル 5 - ( 1 - ( tert - プトキシカルボニル ) 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 - A C N - 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

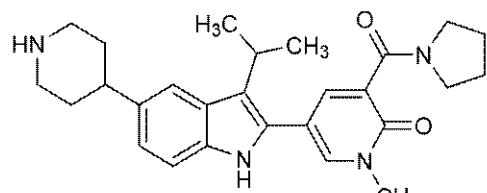
## 【0198】

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62】



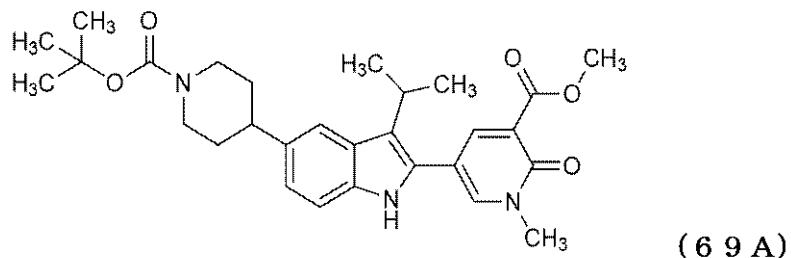
(69)

50

## 【0199】

中間体 6 9 A : メチル 5 - ( 5 - ( 1 - ( tert - プトキシカルボニル ) 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】



10

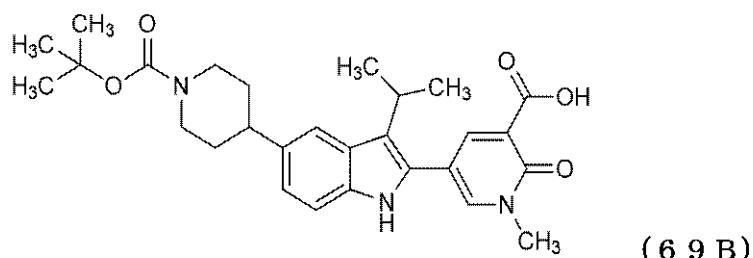
メチル 5 - ブロモ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレート ( 1 1 1 m g 、 0 . 4 5 1 ミリモル ) および tert - ブチル 4 - ( 3 - イソプロピル - 2 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 1 7 6 m g 、 0 . 3 7 6 ミリモル ) を実施例 1 についての一般的な操作に従ってカップリングさせた。メチル 5 - ( 5 - ( 1 - ( tert - プトキシカルボニル ) 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 ( 1 4 1 . 1 m g 、 0 . 2 5 0 ミリモル 、 収率 6 6 . 6 % ) を橙色の固体として得た。LCMS MH<sup>+</sup> : 5 0 8 . 3 ; HPLC 保持時間 : 1 . 0 4 分間 ; 方法 B 1 ; 1 H NMR ( 4 0 0 MHz 、 クロロホルム - d ) 8 . 3 8 ( s , 1 H ) 、 8 . 2 4 ( d , J = 2 . 7 Hz , 1 H ) 、 7 . 6 3 ( d , J = 2 . 7 Hz , 1 H ) 、 7 . 5 9 ( s , 1 H ) 、 7 . 3 6 ( d , J = 8 . 4 Hz , 1 H ) 、 7 . 0 9 ( dd , J = 8 . 4 、 1 . 6 Hz , 1 H ) 、 4 . 3 8 - 4 . 2 2 ( m , 2 H ) 、 3 . 8 8 ( s , 3 H ) 、 3 . 6 7 ( s , 3 H ) 、 3 . 1 4 ( s p t , J = 7 . 0 Hz , 1 H ) 、 2 . 8 7 ( t , J = 1 2 . 3 Hz , 2 H ) 、 2 . 7 7 ( t t , J = 1 2 . 1 、 3 . 4 Hz , 1 H ) 、 1 . 9 6 - 1 . 8 7 ( m , 2 H ) 、 1 . 7 3 ( q d , J = 1 2 . 6 、 3 . 8 Hz , 2 H ) 、 1 . 5 2 ( s , 9 H ) 、 1 . 4 7 ( d , J = 7 . 1 Hz , 6 H )

20

## 【0 2 0 0】

中間体 6 9 B : 5 - ( 5 - ( 1 - ( tert - プトキシカルボニル ) 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】



30

40

メチル 5 - ( 5 - ( 1 - ( tert - プトキシカルボニル ) 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 ( 5 0 m g 、 0 . 0 9 8 ミリモル ) を MeOH ( 1 mL ) に 1 ドラムのバイアル中に懸濁させた。水酸化ナトリウム ( 0 . 1 9 7 mL 、 0 . 1 9 7 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 6 5 ℃ で 1 . 5 時間攪拌した。水 ( 0 . 5 mL ) 、 1 N 水性 HCl ( 2 1 0 μL ) 、 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-1H-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-1H-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分間攪拌した。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時間攪拌した。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:エックスブリッジ 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/min。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:エックスブリッジ 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/min。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)-1H-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(1H)-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)-1H-インドール-2-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン

10

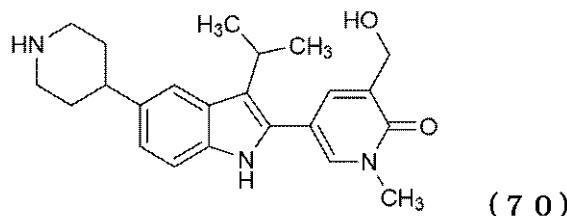
20

30

40

50

## 【化65】

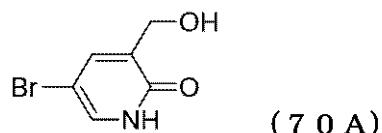


## 【0203】

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66】



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 - ブロックス、 C A S : 1 2 0 0 3 4 - 0 5 - 1 、 0 . 1 0 0 g 、 0 . 4 3 1 ミリモル ) を T H F ( 4 . 3 1 m L ) に溶かし、 水素化アルミニウムリチウム ( 0 . 0 8 2 g 、 2 . 1 5 5 ミリモル ) の 0 度での T H F ( 4 . 3 1 m L ) 中溶液に滴下して加えた。反応混合物を 20 0 度で 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。 N H 4 C l 飽和水溶液 ( 8 m L ) 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 m L ) を加えた。相を分離し、 水相をさらなる酢酸エチル ( 2 × 1 0 m L ) 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 ( 3 4 . 1 m g 、 0 . 1 5 9 ミリモル、 収率 3 6 . 8 % ) を白色の固体として得た。 L C M S M H + : 2 0 3 . 9 ; H P L C 保持時間 : 0 . 4 7 分間 ; 方法 B 1 ; 1 H N M R ( 4 0 0 M H z 、 メタノール - d 4 ) 7 . 6 7 ( d t , J = 2 . 7 、 1 . 4 H z , 1 H ) 、 7 . 5 1 ( d , J = 2 . 7 H z , 1 H ) 、 4 . 4 9 ( s , 2 H )

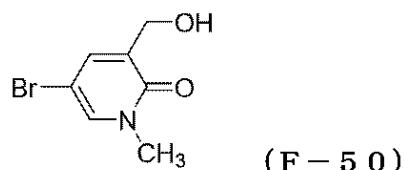
20

## 【0204】

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

30

## 【化67】



## 【0205】

5 - ブロモ - 3 - ( ヒドロキシメチル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 4 . 1 m g 、 0 . 1 6 7 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、 D M F ( 5 5 7 μ l ) にてヨードメタン ( 3 0 . 5 μ l 、 0 . 2 0 1 ミリモル ) および炭酸カリウム ( 1 1 5 m g 、 0 . 8 3 6 ミリモル ) と一緒に室温にて 1 時間攪拌した。さらに D M F ( 1 . 0 m L ) を反応混合物に添加した。該反応混合物を室温で 1 9 時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチル ( 約 4 m L の総容量 ) の間に分配させ、 水相を酢酸エチル ( 3 × 2 . 5 m L ) で抽出した。有機相を合わせ、 ブライン ( 2 × 2 m L ) 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 ( 1 7 . 7 m g 、 0 . 0 7 3 ミリモル、 収率 4 3 . 7 % ) を透明な淡黄色の油として得た。 L C M S M H + :

40

50

217.9 ; HPLC 保持時間 : 0.51分間；方法B1； $^1\text{H}$  NMR (400MHz、クロロホルム-d) 7.42 (s, 2H)、4.57 (d, J = 6.2Hz, 2H)、3.56 (s, 3H)、3.41 (t, J = 6.4Hz, 1H)

### 【0206】

実施例70：

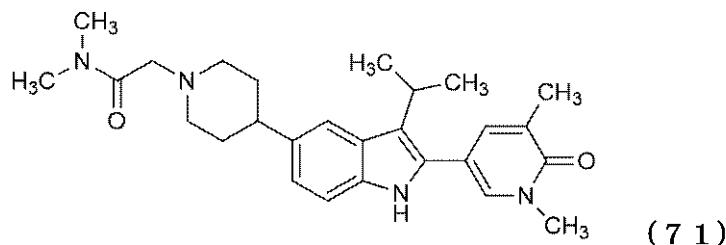
5 - ブロモ - 3 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オンを、実施例1についての一般的な操作に従って、tert - ブチル 4 - (3 - イソプロピル - 2 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - インドール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートとカップリングさせ、脱保護に付し、3 - (ヒドロキシメチル) - 5 - (3 - イソプロピル - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン (21.9mg、収率70%、純度98%)を得た。LCMS MH<sup>+</sup> : 380.4；HPLC 保持時間：0.82分間；方法QC - ACN - TFA - XB； $^1\text{H}$  NMR (500MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 10.71 (s, 1H)、7.51 (s, 1H)、7.40 (brs, 1H)、7.31 (s, 1H)、7.09 (d, J = 8.2Hz, 1H)、6.78 (d, J = 8.2Hz, 1H)、4.21 (s, 2H)、3.55 (brs, 4H)、3.36 (s, 2H)、3.11 (d, J = 10.3Hz, 1H)、2.99 (quin, J = 6.9Hz, 1H)、2.72 (d, J = 11.2Hz, 2H)、2.64 (brs, 1H)、1.75 - 1.68 (m, 2H)、1.67 - 1.56 (m, 2H)、1.20 (d, J = 6.9Hz, 6H)

### 【0207】

実施例71

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 - 1H - 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68】



方法A：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 (75mg、0.206ミリモル)、2 - クロロ - N,N - ジメチルアセトアミド (0.027mL、0.258ミリモル) およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (86mg、0.619ミリモル) を含有する混合物をDMF (0.5mL) 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 (4mL) で処理し、30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 - 1H - 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 (70mg、0.148ミリモル、収率71.8%) を白色の固体として得た。m/e (449、M+1)；LCMS MH<sup>+</sup> : 449.5；HPLC 保持時間：0.64分間；方法B1； $^1\text{H}$  NMR (400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 10.77 (s, 1H)、7.65 (d, J = 2.2Hz, 1H)、7.48 (s, 1H)、7.45 - 7.40 (m, 1H)、7.22 (d, J = 8.3Hz, 1H)、6.96 (dd, J = 8.4、1.4Hz, 1H)、3.54 (s, 3H)、3.21 - 3.11 (m, 3H)、3.08 (s, 3H)、2.95 (d, J = 11.1Hz, 2H)、2.83 (s, 3H)、2.23 - 2.12 (m, 2H)、2.09 (s, 3H)、1.84 - 1.63 (m, 4H)、1.4

10

20

30

40

50

0 ( d , J = 7.0 Hz , 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

10

20

30

40

50

【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

10

20

30

40

50

【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

10

20

30

40

50

【表 25】

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

10

20

30

40

50

【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

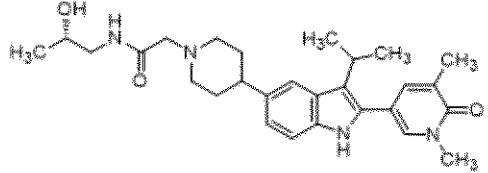
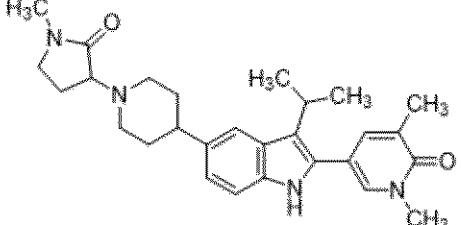
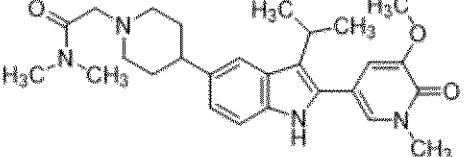
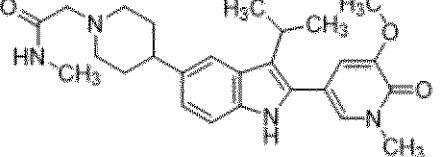
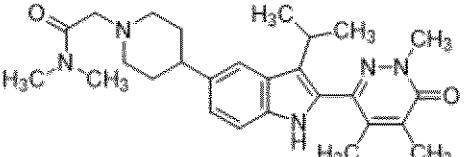
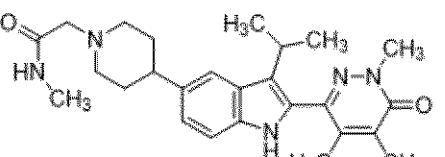
20

30

40

50

【表 28】

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 $MH^+$	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30】

10

20

30

40

50

【表 3-1】

10

20

30

40

50

【表 3 2】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS $MH^+$	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35】

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

10

20

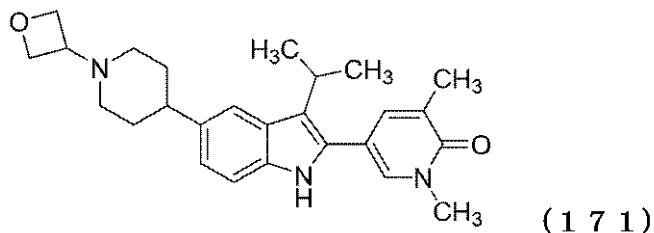
30

## 【0209】

## 実施例171

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

## 【化69】



## 【0210】

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 ( 100 mg、0.275ミリモル )、オキセタン - 3 - オン ( 99 mg、1.376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 ( 233 mg、1.100ミリモル ) を含有する混合物を DMF ( 1 mL ) に懸濁させ、つづいて酢酸 ( 0.025 mL、0.437ミリモル ) を添加した。反応混合物を 20 時間攪拌した。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 mL ) で処理し、得られた固体を攪拌し、周期的に 30 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灌ぎ、乾燥させて 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 ( 55 mg、0.125ミリモル、収率 45.3 % ) を得た。約 95 % の純度 ; m / z ( 420, M + 1 ) ; LCMS MH<sup>+</sup> : 420.2 ; HPLC 保持時間 : 0.61 分間 ; 方法B ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、メタノール - d<sub>4</sub> ) 7.63 ( d, J = 2.3 Hz, 1 H )、7.58 ( s, 2 H )、7.28 ( d, J = 8.3 Hz, 1 H )、7.03 ( dd, J = 8.4、1.5 Hz, 1 H )、4.77 - 4.71 ( m, 2 H )、4.71 - 4.66 ( m, 2 H )、3.68 ( s, 3 H )

40

50

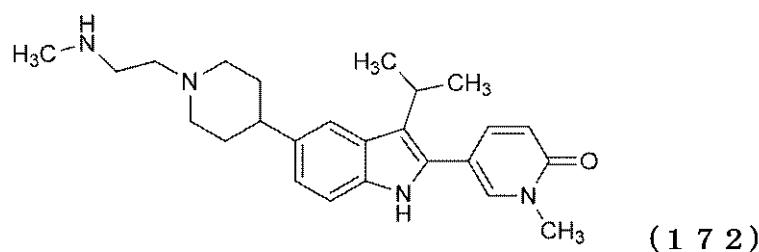
H)、3.58 (quin, J = 6.5 Hz, 1 H)、3.26 - 3.19 (m, 1 H)、2.96 (d, J = 11.4 Hz, 2 H)、2.65 (td, J = 10.4, 5.3 Hz, 1 H)、2.22 (s, 3 H)、2.10 - 2.01 (m, 2 H)、1.97 - 1.86 (m, 4 H)、1.48 (d, J = 7.0 Hz, 6 H)

## 【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) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - 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) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン・HCl (30 mg、0.078ミリモル)、実施例1、およびtert - プチル メチル(2 - オキソエチル)カルバメート(26.9 mg、0.155ミリモル)を含有する、THF (1 mL) 中の溶液に、TEA (10.83 μl、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(65.9 mg、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(5 mL)で希釈し、水性1N NaOH(2 × 2 mL)およびNaCl飽和水溶液(1 × 1 mL)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(1 mL)に溶かし、TFA(0.5 mL)で処理した。反応混合物を濃縮した。該サンプルをDMF(2 mL)に溶かし、アクロディスク、13 mm、0.45ミクロンのナイロン膜シリング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) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン(18.5 mg、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 (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.83 (s, 1 H)、7.81 (d, J = 2.1 Hz, 1 H)、7.54 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1 H)、7.50 - 7.45 (m, 1 H)、7.26 - 7.21 (m, 1 H)、6.99 - 6.94 (m, 1 H)、6.56 - 6.49 (m, 1 H)、3.20 - 3.10 (m, 1 H)、2.98 (br d, J = 10.9 Hz, 2 H)、2.77 - 2.72 (m, 2 H)、2.55 (s, 3 H)、2.47 (br t, J = 6.2 Hz, 2 H)、2.40 (s, 3 H)、2.06 (br t, J = 10.5 Hz, 2 H)、1.87 (s, 1 H)、1.81 - 1.67 (m, 4 H)、1.40 (d, J = 7.0 Hz, 6 H)

## 【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) - 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

10

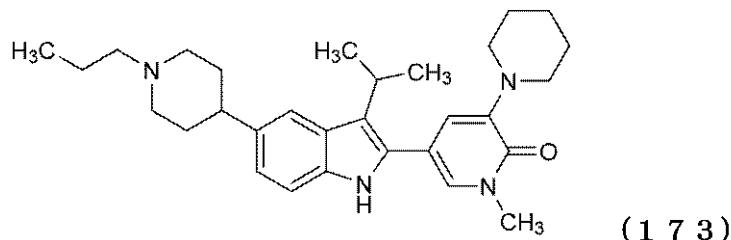
20

30

40

50

## 【化 7 1】



10

tert - ブチル 5 - ( 1 - ( tert - プトキシカルボニル ) 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 m g 、 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 m g 、 5.14 マイクロモル ) 、 P d 2 ( d b a ) 3 ( 2.351 m g 、 2.57 マイクロモル ) 、 および C s 2 C O 3 ( 44.6 m g 、 0.137 ミリモル ) のジオキサン ( 1.0 m L ) 中混合物に窒素を 2 分間バージし、 次に 130 °C 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 m L 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 × 1 m L ) 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 m L 、 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 m L ) 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 m g 、 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 m g 、 0.023 ミリモル ) に加え、つづいて D I E A ( 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 m g 、 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 m L ) 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 m g 、 7 % ) を得た。 LCMS MH<sup>+</sup> : 475 ; HPLC 保持時間 : 1.76 分間 ; 方法 Q C - A C N - A A - X B

## 【 0214 】

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。

表 5

20

30

30

40

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

10

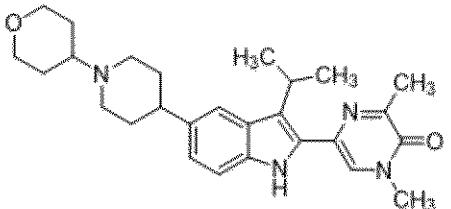
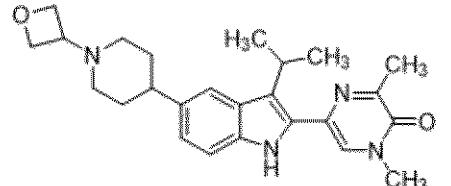
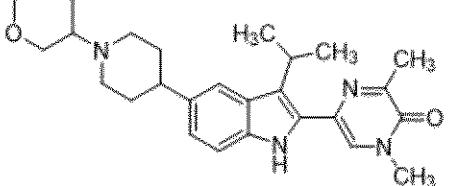
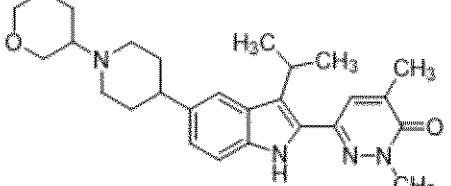
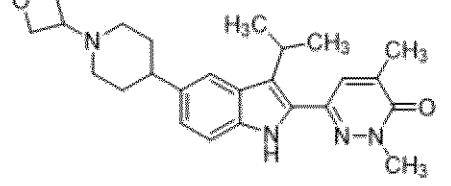
20

30

40

50

【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

10

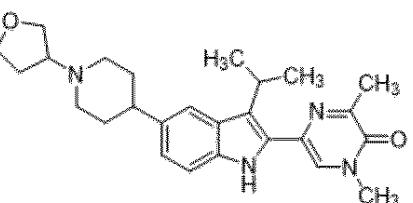
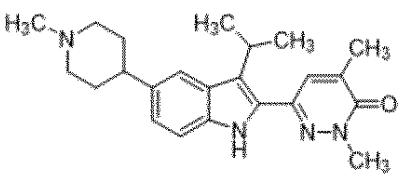
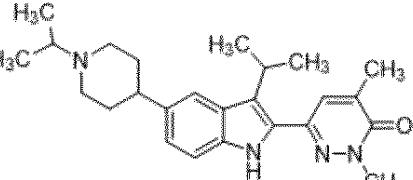
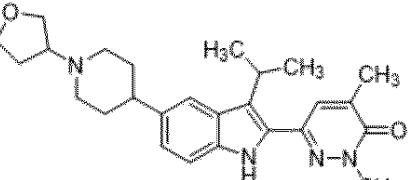
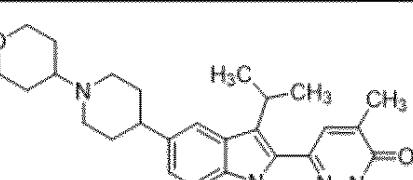
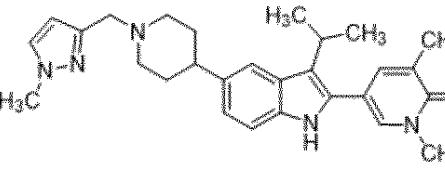
20

30

40

50

【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

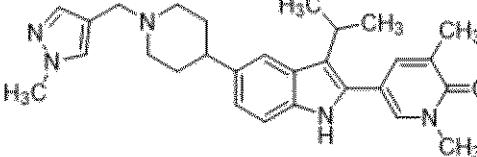
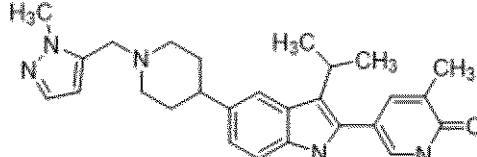
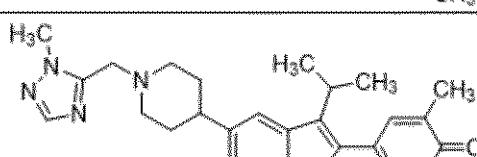
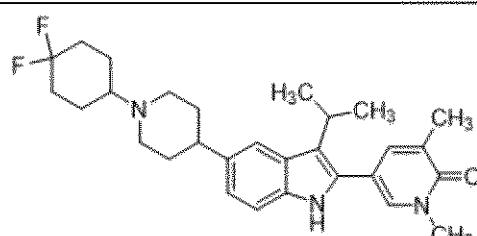
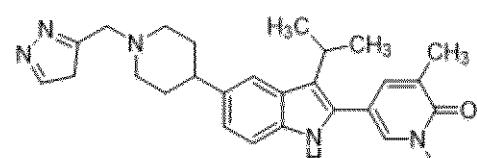
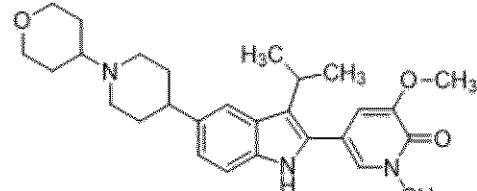
20

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

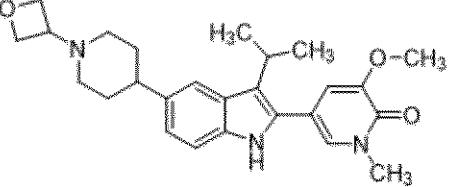
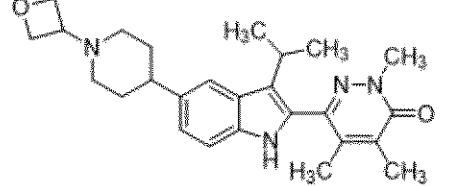
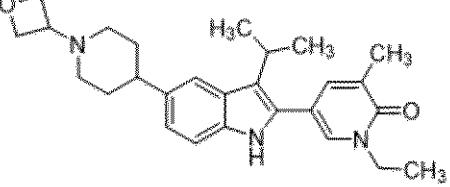
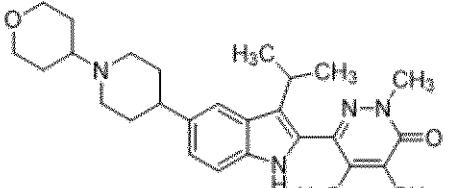
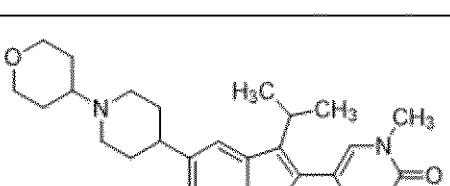
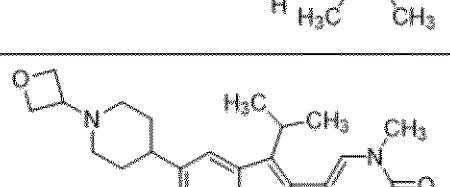
20

30

40

50

【表 4 1】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS $MH^+$	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

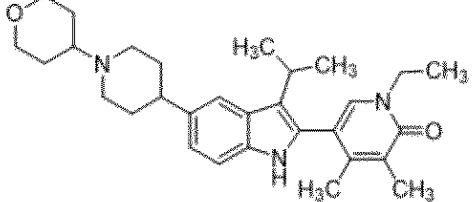
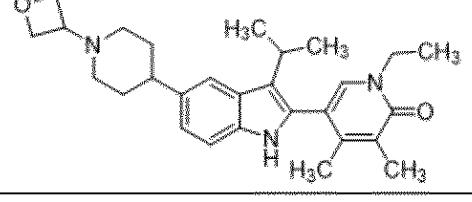
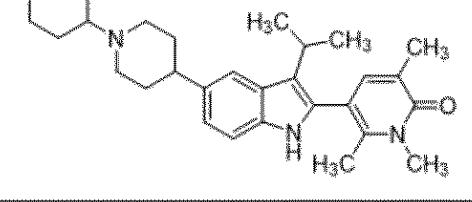
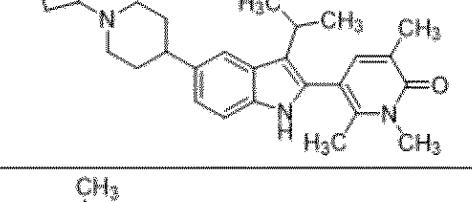
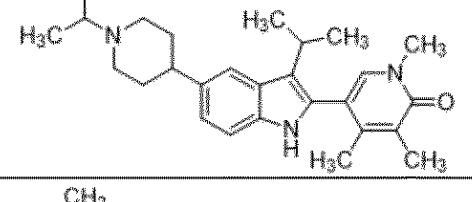
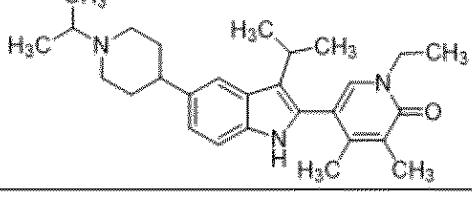
20

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 $MH^+$	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

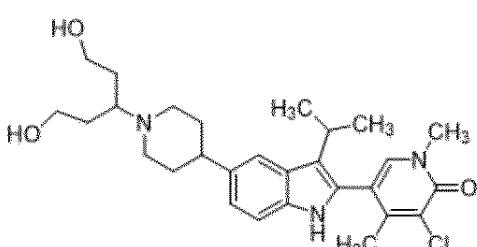
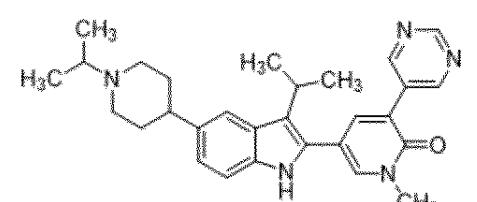
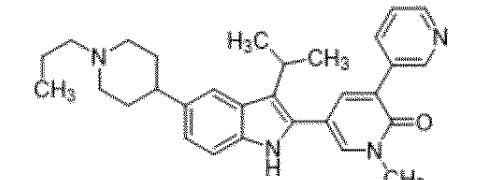
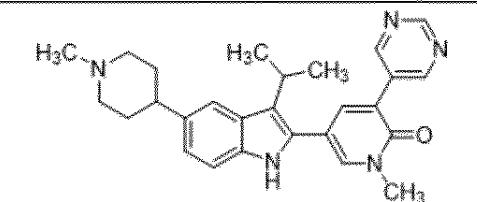
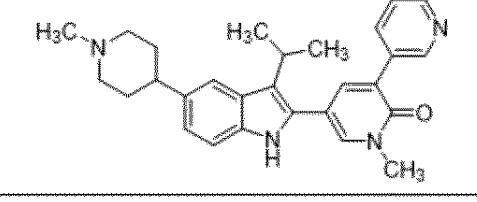
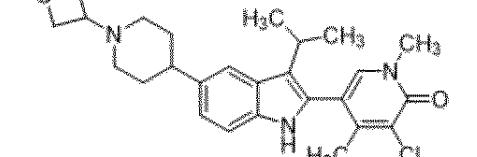
20

30

40

50

【表 4 8】

Ex. No.	構造式	出発 材料	LCMS $MH^+$	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

10

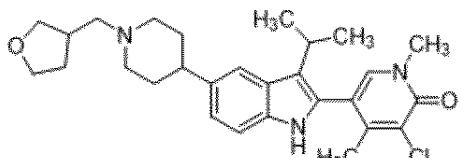
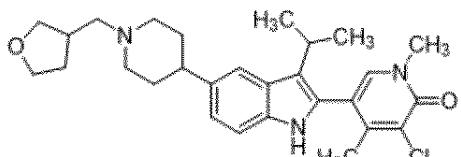
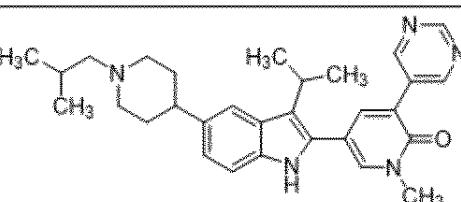
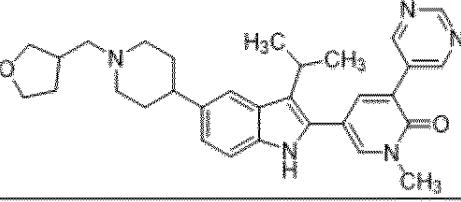
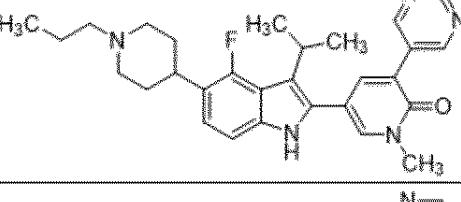
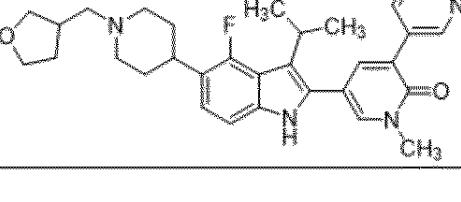
20

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	 異性体 1	Ex-31	482.3	0.73	QC-ACN-TFA-XB
255	 異性体 2	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

10

20

30

40

50

【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

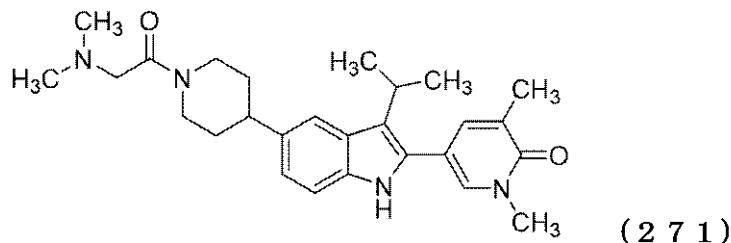
20

30

40

50

## 【化72】



10

## 【0216】

一般的方法C：2-(ジメチルアミノ)酢酸(12.38mg、0.120ミリモル)、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)-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン・HCl(32mg、0.080ミリモル)、およびHCTU(49.6mg、0.120ミリモル)を含有する混合物をTHF(1mL)に懸濁させ、つづいてTEA(0.045mL、0.32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0.1N NaOH水溶液(5mL)に懸濁させ、30分間攪拌した。固体を濾過し、さらなる0.1N NaOH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-1H-インドール-2-イル)-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(35mg、0.074ミリモル、収率93%)を得た。LCMS MH<sup>+</sup>: 449.2; HPLC保持時間: 0.67分間；方法B 1 ; 1H NMR(400MHz、クロロホルム-d) 7.91-7.86(m, 1H)、7.61-7.57(m, 1H)、7.36-7.30(m, 2H)、7.06(dd, J = 8.4、1.5Hz, 1H)、4.81(brd, J = 13.5Hz, 1H)、4.27(brd, J = 13.5Hz, 1H)、3.64(s, 3H)、3.26-3.13(m, 1H)、2.93-2.84(m, 1H)、2.84-2.80(s, 2H)、2.76-2.67(m, 1H)、2.35(s, 6H)、2.24(s, 3H)、1.99(brm, J = 12.7Hz, 1H)、1.81-1.59(m, 4H)、1.47(d, J = 7.0Hz, 6H)

20

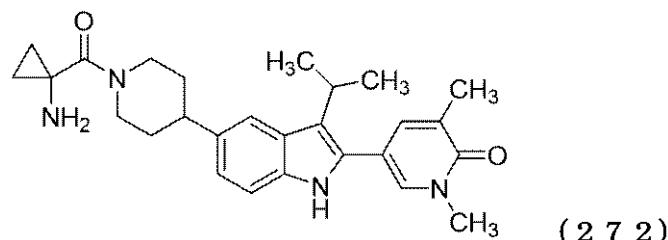
## 【0217】

30

## 実施例272

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

## 【化73】



40

1-(tert-ブトキカルボニル)アミノシクロプロパンカルボン酸(15.3mg、0.075ミリモル)、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)-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン・HCl(20mg、0.050ミリモル)、およびHCTU(31.0mg、0.075ミリモル)を含有する混合物をTHF(0.5mL)に懸濁させ、TEA(0.035mL、0.250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(4mL)で希釈し、1N NaOH水溶液(5mL)で中和後、水洗浄し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。

50

aOH (2 × 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グ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)ペペリジン-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 (br s, 1H)、7.23 (br d, J = 8.3 Hz, 1H)、6.95 (br d, J = 8.2 Hz, 1H)、4.44 (br d, 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 (br d, J = 6.8 Hz, 6H)、0.83 (br s, 2H)、0.67 (br s, 2H)

## 【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。

## 【0219】

表6

10

20

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

10

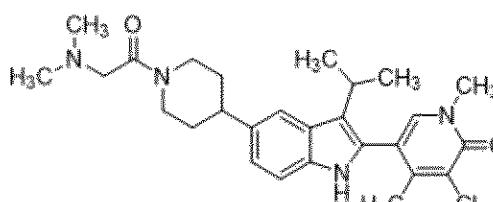
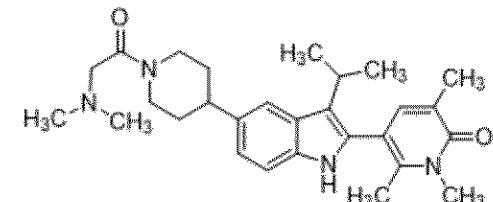
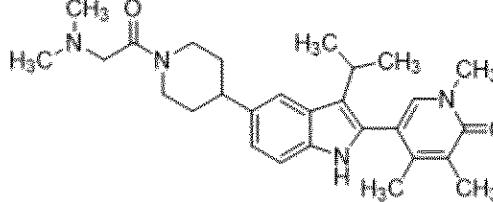
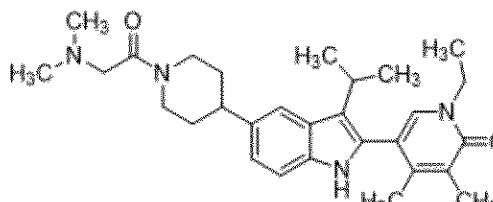
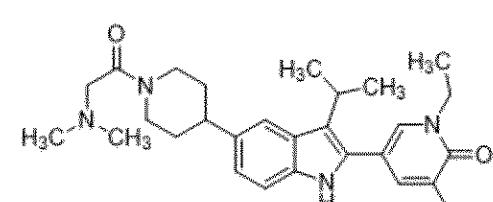
20

30

40

50

【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

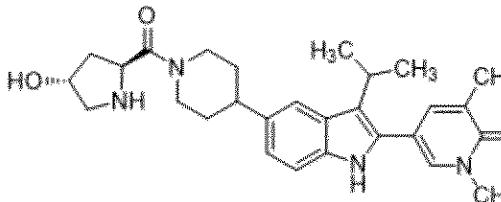
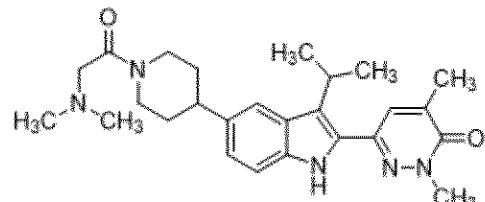
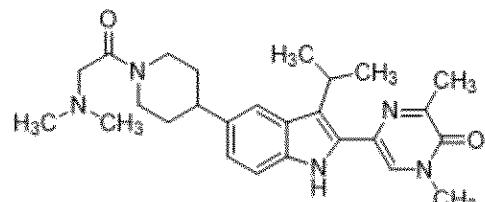
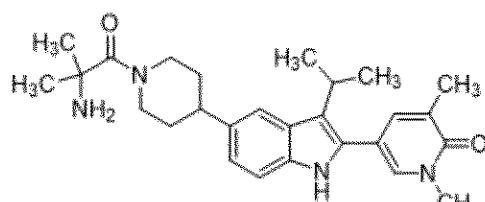
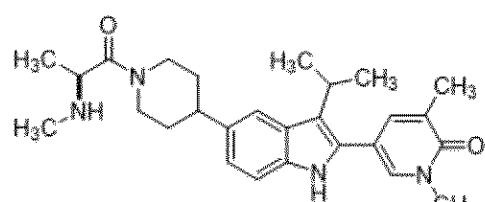
20

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

10

20

30

40

50

【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

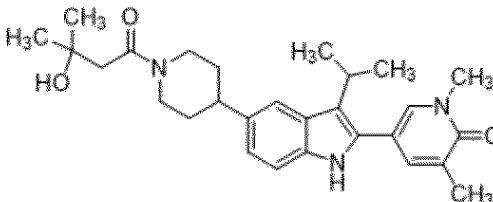
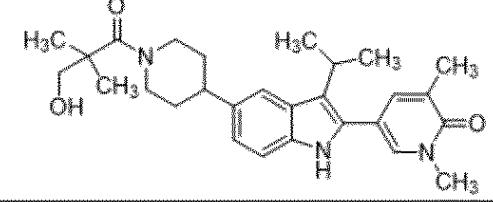
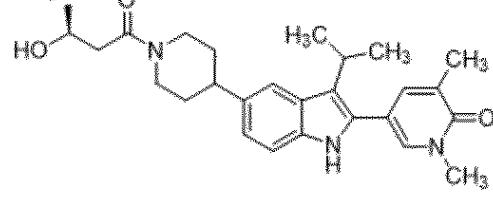
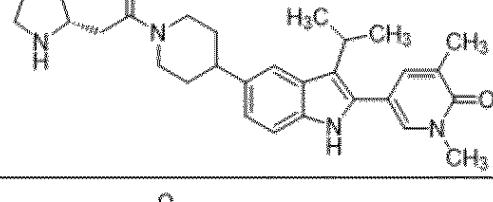
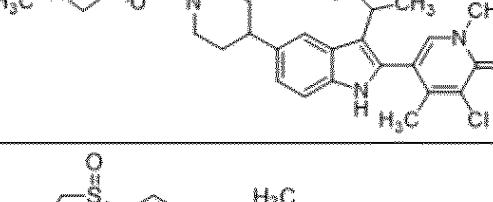
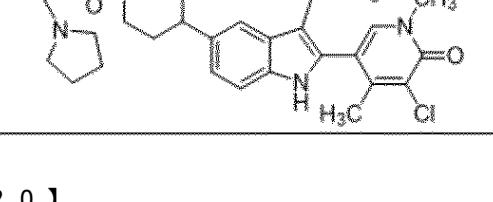
20

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

## 【0220】

## 実施例 309

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

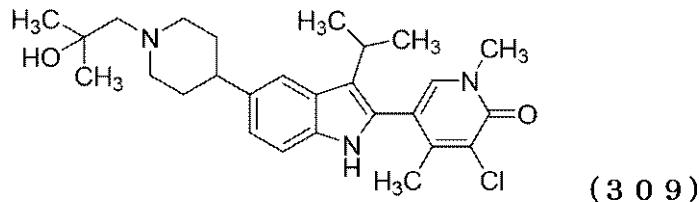
20

30

40

50

## 【化74】



## 【0221】

一般的方法D : tert - プチル 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 時間攪拌した。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 × 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 - ( 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<sup>+</sup> : 470.3 ; HPLC 保持時間 : 1.26 分間 ; 方法 : QC - ACN - TFA - XB ; <sup>1</sup>H NMR : ( 500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 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

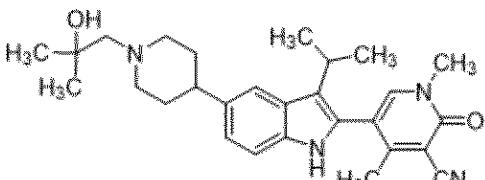
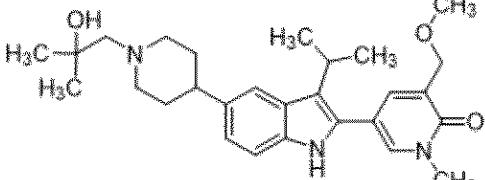
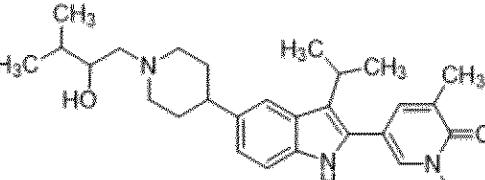
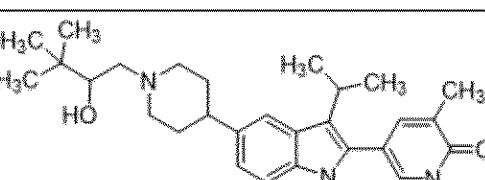
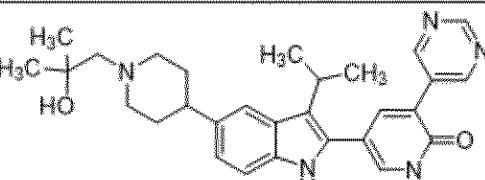
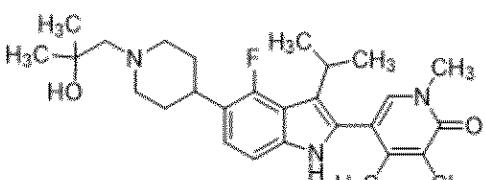
20

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

10

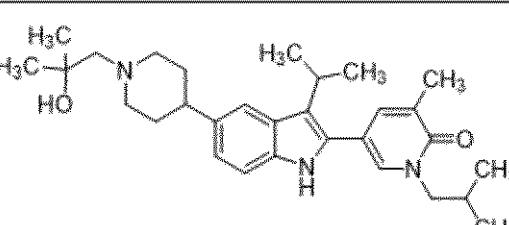
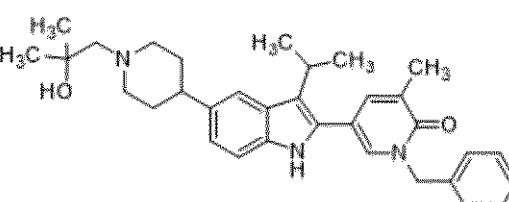
20

30

40

50

【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

## 【0224】

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

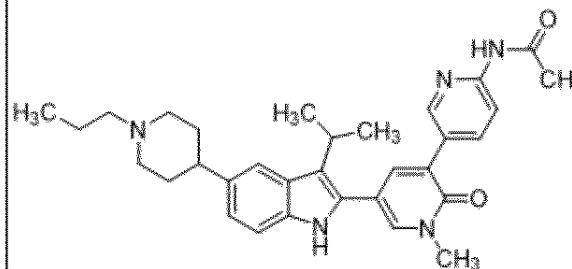
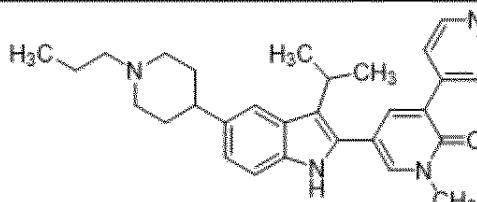
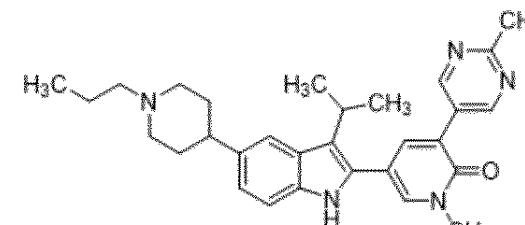
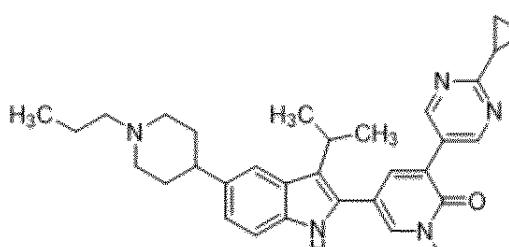
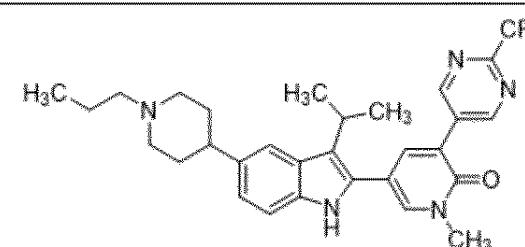
40

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	10
331		500	1.7	QC-ACN-AA-XB	20
332		484	1.3	QC-ACN-AA-XB	
333		486	1.22	QC-ACN-TFA-XB	30
334		472	1.35	QC-ACN-TFA-XB	40

【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

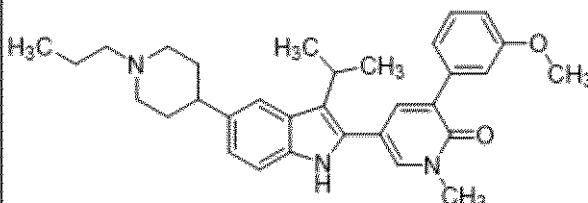
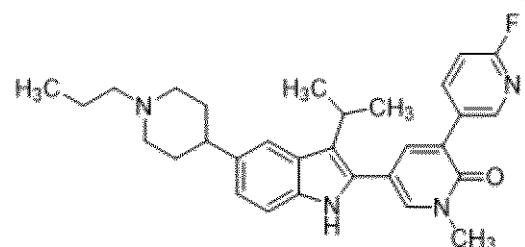
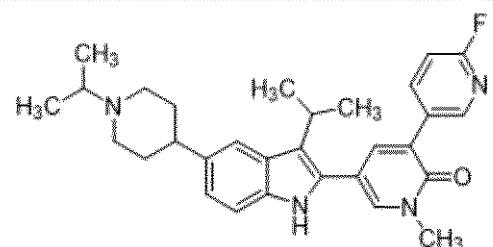
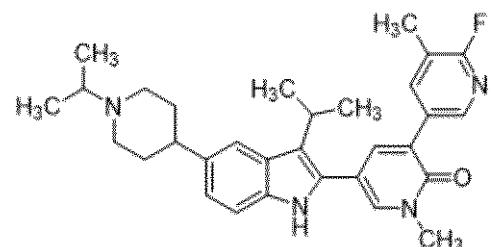
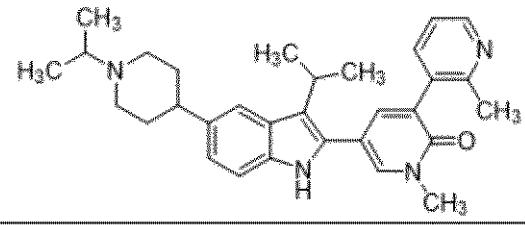
20

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

10

20

30

40

50

【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

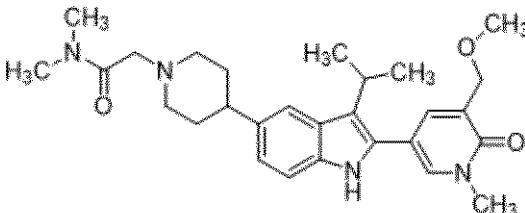
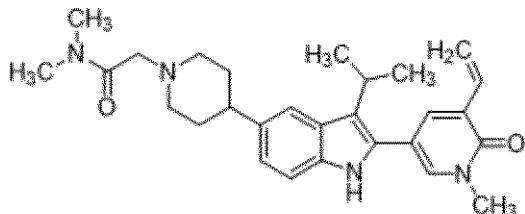
20

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

10

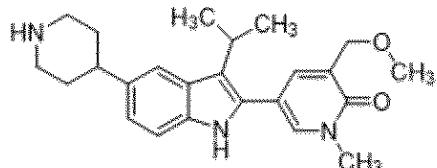
20

## 【0225】

次の実施例は、実施例1および実施例2についての一般的な操作に従って、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

30

## 【0226】

## 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。

40

## 【0227】

## 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) 384 ウェルプレート (T L R 7 についてはウェルに付き 15,000 個の細胞、T L R 8 では 20,000 個、および T L R 9 では 25,000 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 0.05 n M - 50 μM の濃度範囲で得た。化合物を用いて室温にて 30 分間前処理した後、次に細

50

胞をT L R 7リガンド(7.5 μM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 μMの最終濃度でのR 8 4 8)またはT L R 9リガンド(5 nMの最終濃度でのODN 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%CO<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。

【0228】

表10

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 吳 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、プリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

## (72)発明者 ダームバル・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、プリストル -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・バーク

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、プリストル -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. , DB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 )