

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5864545号
(P5864545)

(45) 発行日 平成28年2月17日 (2016. 2. 17)

(24) 登録日 平成28年1月8日 (2016. 1. 8)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/12	(2006. 01)	C O 7 D 401/12	C S P
C O 7 D 401/14	(2006. 01)	C O 7 D 401/14	
C O 7 D 405/14	(2006. 01)	C O 7 D 405/14	
C O 7 D 417/14	(2006. 01)	C O 7 D 417/14	
C O 7 D 413/14	(2006. 01)	C O 7 D 413/14	

請求項の数 14 (全 371 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-509259 (P2013-509259)
(86) (22) 出願日	平成23年5月5日 (2011. 5. 5)
(65) 公表番号	特表2013-525498 (P2013-525498A)
(43) 公表日	平成25年6月20日 (2013. 6. 20)
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/035336
(87) 国際公開番号	W02011/140324
(87) 国際公開日	平成23年11月10日 (2011. 11. 10)
審査請求日	平成26年5月7日 (2014. 5. 7)
(31) 優先権主張番号	61/332, 309
(32) 優先日	平成22年5月7日 (2010. 5. 7)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	591002957
	グラクソスミスクライン・リミテッド・ラ
	イアビリティ・カンパニー
	G l a x o S m i t h K l i n e L L C
	アメリカ合衆国デラウェア州、ウィルミン
	グトン、コーポレーション、サービス、カ
	ンパニー、センタービル、ロード、2 7 1
	1、スウィート、4 0 0
(74) 代理人	100117787
	弁理士 勝沼 宏仁
(74) 代理人	100091487
	弁理士 中村 行孝
(74) 代理人	100107342
	弁理士 横田 修孝

最終頁に続く

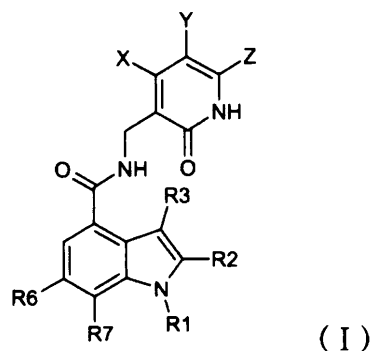
(54) 【発明の名称】 インドール

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩：

【化 1】



(I)

(式中、

X及びZは、水素、(C₁ - C₈) アルキル、(C₂ - C₈) アルケニル、(C₂ - C₈) アルキニル、非置換の若しくは置換された(C₃ - C₈) シクロアルキル、非置換の若しくは置換された(C₃ - C₈) シクロアルキル - (C₁ - C₈) アルキル若しくは - (C₂ - C₈) アルケニル、非置換の若しくは置換された(C₅ - C₈) シクロアルケニ

ル、非置換の若しくは置換された ($C_5 - C_8$) シクロアルケニル— ($C_1 - C_8$) アルキル若しくは— ($C_2 - C_8$) アルケニル、 ($C_6 - C_{10}$) ビシクロアルキル、非置換の若しくは置換されたヘテロシクロアルキル、非置換の若しくは置換されたヘテロシクロアルキル— ($C_1 - C_8$) アルキル若しくは— ($C_2 - C_8$) アルケニル、非置換の若しくは置換されたアリール、非置換の若しくは置換されたアリール— ($C_1 - C_8$) アルキル若しくは— ($C_2 - C_8$) アルケニル、非置換の若しくは置換されたヘテロアリール、非置換の若しくは置換されたヘテロアリール— ($C_1 - C_8$) アルキル若しくは— ($C_2 - C_8$) アルケニル、ハロ、シアノ、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-CONR^aNR^aR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、ニトロ、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)OR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、及び $-OC(O)NR^aR^b$ からなる群から独立に選択され；

YはH又はハロであり；

R^1 は、($C_1 - C_8$) アルキル、($C_2 - C_8$) アルケニル、($C_2 - C_8$) アルキニル、非置換の若しくは置換された ($C_3 - C_8$) シクロアルキル、非置換の若しくは置換された ($C_3 - C_8$) シクロアルキル— ($C_1 - C_8$) アルキル若しくは— ($C_2 - C_8$) アルケニル、非置換の若しくは置換された ($C_5 - C_8$) シクロアルケニル、非置換の若しくは置換された ($C_5 - C_8$) シクロアルケニル— ($C_1 - C_8$) アルキル若しくは— ($C_2 - C_8$) アルケニル、非置換の若しくは置換された ($C_6 - C_{10}$) ビシクロアルキル、非置換の若しくは置換されたヘテロシクロアルキル、非置換の若しくは置換されたヘテロシクロアルキル— ($C_1 - C_8$) アルキル若しくは— ($C_2 - C_8$) アルケニル、非置換の若しくは置換されたアリール、非置換の若しくは置換されたアリール— ($C_1 - C_8$) アルキル若しくは— ($C_2 - C_8$) アルケニル、非置換の若しくは置換されたヘテロアリール、非置換の若しくは置換されたヘテロアリール— ($C_1 - C_8$) アルキル若しくは— ($C_2 - C_8$) アルケニル、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-CONR^aNR^aR^b$ であり；

R^2 は、水素であり；

R^3 は、水素、($C_1 - C_8$) アルキル、シアノ、トリフルオロメチル、 $-NR^aR^b$ 、又はハロであり；

R^6 は、水素、ハロ、($C_1 - C_8$) アルキル、($C_2 - C_8$) アルケニル、($C_2 - C_8$) アルキニル、非置換の若しくは置換された ($C_3 - C_8$) シクロアルキル、非置換の若しくは置換された ($C_3 - C_8$) シクロアルキル— ($C_1 - C_8$) アルキル、非置換の若しくは置換された ($C_5 - C_8$) シクロアルケニル、非置換の若しくは置換された ($C_5 - C_8$) シクロアルケニル— ($C_1 - C_8$) アルキル、($C_6 - C_{10}$) ビシクロアルキル、非置換の若しくは置換されたヘテロシクロアルキル、非置換の若しくは置換されたヘテロシクロアルキル— ($C_1 - C_8$) アルキル、非置換の若しくは置換されたアリール、非置換の若しくは置換されたアリール— ($C_1 - C_8$) アルキル、非置換の若しくは置換されたヘテロアリール、非置換の若しくは置換されたヘテロアリール— ($C_1 - C_8$) アルキル、シアノ、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-CONR^aNR^aR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、ニトロ、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)OR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、および $-OC(O)NR^aR^b$ からなる群から選択され；

ここで、($C_1 - C_8$) アルキル、($C_2 - C_8$) アルケニル、($C_2 - C_8$) アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリール基はいずれも、ハロ、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_3 - C_8$) シクロアルキル、 $-(C_5 - C_8)$ シクロアルケニル、($C_1 - C_6$) ハロアルキ

10

20

30

40

50

ル、シアノ、 $-\text{COR}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SOR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、ニトロ、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C_1-C_4)アルキル、及びヘテロアリール(C_1-C_4)アルキルからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個の基により置換されていてもよく；

ここで、アリール、ヘテロアリール、アリール(C_1-C_4)アルキル、又はヘテロアリール(C_1-C_4)アルキルのアリール又はヘテロアリール部分はいずれも、ハロ、(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、(C_5-C_8)シクロアルケニル、(C_1-C_6)ハロアルキル、シアノ、 $-\text{COR}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SOR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、ニトロ、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、及び $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ からなる群から独立に選択される1、2若しくは3個の基により置換されていてもよく；

R^7 は、水素であり；

R^a 及び R^b は、各々独立に、水素、(C_1-C_8)アルキル、(C_2-C_8)アルケニル、(C_2-C_8)アルキニル、(C_3-C_8)シクロアルキル、(C_5-C_8)シクロアルケニル、(C_6-C_{10})ビスシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、前記(C_1-C_8)アルキル、(C_2-C_8)アルケニル、(C_2-C_8)アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール若しくはヘテロアリール基は、ハロ、ヒドロキシル、(C_1-C_4)アルコキシ、アミノ、(C_1-C_4)アルキルアミノ、((C_1-C_4) アルキル)((C_1-C_4) アルキル)アミノ、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル、 $-\text{CON}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル)((C_1-C_4) アルキル)、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル、又は $-\text{SO}_2\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル)((C_1-C_4) アルキル)から独立に選択される1、2若しくは3個の基により置換されていてもよく；

あるいは、 R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素と一緒にあって、酸素、窒素、及び硫黄から選択される追加のヘテロ原子を含有していてもよい5～8員の飽和した若しくは不飽和の環を表し、前記環は(C_1-C_4)アルキル、(C_1-C_4)ハロアルキル、アミノ、(C_1-C_4)アルキルアミノ、((C_1-C_4) アルキル)((C_1-C_4) アルキル)アミノ、ヒドロキシル、オキソ、(C_1-C_4)アルコキシ、及び(C_1-C_4)アルコキシ(C_1-C_4)アルキルから独立に選択される1、2若しくは3個の基により置換されていてもよく、前記環は(C_3-C_8)シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリール環と融合していてもよく；

あるいは、 R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素と一緒にあって(C_3-C_8)シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリール環と融合していてもよい6～10員の架橋した二環式環系を表す)。

【請求項2】

X及びZが(C_1-C_8)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、及び $-\text{OR}^a$ からなる群から独立に選択される、請求項1に記載の化合物または塩。

【請求項3】

R^1 が、(C_1-C_8)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである、請求項1 または2に記載の化合物又は塩。

【請求項4】

Xが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル

10

20

30

40

50

、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、トリフルオロメチル、テトラヒドロピラン、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、又はベンジルであり；

YがHであり；

Zが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、又はベンジルであり；

R¹が、イソプロピル、tert-ブチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、(1-メチルエチル)シクロプロピル、1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフェン-3-イル、1-Me-ピペリジン-4-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、N, N-ジメチル-1-プロパンアミン、ベンジル、又は4-ピリジルであり；

R₂が、水素であり；

R³がH、メチル、又はBrであり；

R⁶が、メチル、シクロプロピル、プロピル、ジメチルアミノ、エチルアミノ、(2-ヒドロキシエチル)アミノ、2-プロペン-1-イルアミノ、1-ピペラジニル、1-ピペリジニル、4-モルホリニル、4-ピペリジニルアミノ、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ、フェニルアミノ、(フェニルメチル)アミノ、(4-ピリジニルメチル)アミノ、[2-(2-ピリジニルアミノ)エチル]アミノ、2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ、4-ピリジニルアミノ、4-[(アミノカルボニル) フェニル] アミノ、3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル、4-ピリジニルエチニル、フェニルエチニル、2-フラニル、3-チエニル、1H-ピラゾル-4-イル、1H-インダゾル-5-イル、1H-インダゾル-6-イル、3-メチル-1H-インダゾル-5-イル、1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾル-5-イル、2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾル-5-イル、2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-5-イル、2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-6-イル、2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾル-5-イル、2-アミノ-6-キナゾリニル、2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-ピリミジニル、2-アミノ-5-ピリミジニル、7-オキソ-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル、フェニル、2-メチルフェニル、2-ニトロフェニル、2-フェニルエチル、3-アミノフェニル、4-アミノフェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、4-(メチルオキシ)フェニル、3-(アセチルアミノ)フェニル、4-(アセチルアミノ)フェニル、4-(アミノカルボニル)フェニル、4-(1H-ピラゾル-4-イル)フェニル、4-(アミノスルホニル)フェニル、4-(メチルスルホニル)フェニル、4-[(ジメチルアミノ)スルホニル]フェニル、4-[(メチルアミノ)カルボニル]フェニル、4-[(メチルアミノ)スルホニル]フェニル、4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、2-(4-モルホリニル)-4-ピリジニル、2-アミノ-4-ピリジニル、5-(メチルオキシ)-3-ピリジニル、5-(メチルスルホニル)-3-ピリジニル、5-[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル、5-[(フェニルスルホニル)アミノ]-3-ピリジニル、6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル、6-(4-モルホリニル)-3-ピリジニル、6-(アセチルアミノ)-3-ピリジニル、6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル、6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル、6-[(メチルアミノ)カルボニル]-3-ピリジニル、6-[(メチルアミノ)スルホニル]-3-ピリジニル、6-メチル-3-ピリジニル、4-ピリジニルオキシであり、

R⁷が、水素である、

請求項1に記載の化合物又は塩。

【請求項5】

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド；

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル

10

20

30

40

50

)-1-イソプロピル-3-メチル-6-(6-モルホリノピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-(2-アミノピリミジン-5-イル)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

10

6-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

20

N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-6-(4-(4-isoプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(1H-インダゾル-6-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-ブromo-N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

30

N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(2-メチル-5-ピリミジニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

40

6-(6-アミノ-3-ピリジニル)-N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]-N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(6-メチル-3-ピリジニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

50

- N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(1H-ピラゾル-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;
- N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;
- N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(1H-ピラゾル-4-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;
- N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[1-(2-ピリジニルメチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1H-インドール-4-カルボキサミド; 10
- N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;
- N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[1-(2-チエニルメチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;
- N-(4-ベンジル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-ブromo-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド; 20
- 6-(6-アセトアミドピリジン-3-イル)-N-(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;
- 6-(6-アセトアミドピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;
- N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(3-ピリジニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド; 30
- 6-ブromo-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;
- N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;
- 3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-(2-メチル-3-ピリジニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;
- 3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド; 40
- 3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;
- 3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-(6-メチル-3-ピリジニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;
- N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-(3-ピリジニル)-1H-インドール-4-カルボ 50

キサミド；

6-ブロモ-1-シクロペンチル-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -1H-インドール-4-カルボキサミド；
1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル] -1H-インドール-4-カルボキサミド；

6-ブロモ-1-シクロブチル-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -1H-インドール-4-カルボキサミド；
1-シクロプロピル-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -3-メチル-6-[6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル] -1H-インドール-4-カルボキサミド；

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[3-(メチルスルホニル) フェニル] -1H-インドール-4-カルボキサミド；

6-ブロモ-1-シクロペンチル-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド；

3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -6-(1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -1-イソプロピル-3-メチル-6-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル) ピリミジン-5-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

6-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-4, 4'-ビピリジン-3-イル) メチル] -1H-インドール-4-カルボキサミド；

6-ブロモ-N-{ [4-(エチルアミノ)-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル] メチル} -1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

N-{ [4-(エチルアミノ)-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル] メチル} -1-(1-メチルエチル)-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル] -1H-インドール-4-カルボキサミド；

6-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-N-{ [6-メチル-2-オキソ-4-(1-ピロリジニル)-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル] メチル} -1H-インドール-4-カルボキサミド；

1-(1-メチルエチル)-N-{ [6-メチル-2-オキソ-4-(フェニルアミノ)-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル] メチル} -6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル] -1H-インドール-4-カルボキサミド；

6-ブロモ-N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -1-(1-メチルエチル)-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル] -1H-インドール-4-カルボキサミド；

N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -1-(1-メチルエチル)-6-[6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル] -1H-インドール-4-カルボキサミド；

6-[6-(アセチルアミノ)-3-ピリジニル] -1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -1H-インドール-4-カルボキサミド；

10

20

30

40

50

6-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-[4-(アセチルアミノ)フェニル]-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

メチル4-[4-({[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] アミノ } カルボニル)-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-6-イル]安息香酸塩;

メチル5-[3-メチル-1-(1-メチルエチル)-4-({[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] アミノ } カルボニル)-1H-インドール-6-イル]-2-ピリジンカルボキシレート;

メチル3-[3-メチル-1-(1-メチルエチル)-4-({[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] アミノ } カルボニル)-1H-インドール-6-イル]安息香酸塩;

6-ブromo-N-((6-エチル-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((6-ベンジル-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-ブromo-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-ブromo-N-((6-シクロブチル-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-ブromo-1-(1-メチルエチル)-N-((6-メチル-4-[(メチルオキシ)メチル]-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-(1-メチルエチル)-N-((6-メチル-4-[(メチルオキシ)メチル]-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル)-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-(1-メチルエチル)-N-((6-メチル-4-[(メチルオキシ)メチル]-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル)-6-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-(1-メチルエチル)-N-((6-メチル-4-[(メチルオキシ)メチル]-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル)-6-(3-ピリジニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-(1-メチルエチル)-N-((6-メチル-4-[(メチルオキシ)メチル]-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル)-6-[6-(4-モルホリニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-ブromo-1-シクロプロピル-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-シクロプロピル-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-シクロプロピル-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-(3-ピリジニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(1-ピペラジニル)-3

10

20

30

40

50

- ーピリジニル]ー1Hーインドールー4ーカルボキサミド；
- 1ーイソプロピルー3ーメチルーNー((6ーメチルー2ーオキソー4ープロピルー1, 2ージヒドロピリジンー3ーイル)メチル)ー6ー(2ー(ピペラジンー1ーイル)ピリジンー4ーイル)ー1Hーインドールー4ーカルボキサミド；
- Nー((4, 6ージメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドロピリジンー3ーイル)メチル)ー1ーイソプロピルー3ーメチルー6ー(2ー(ピペラジンー1ーイル)ピリジンー4ーイル)ー1Hーインドールー4ーカルボキサミド；
- 1ーシクロプロピルーNー[(4, 6ージメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドロー3ーピリジニル)メチル]ー3ーメチルー6ー[6ー(1ーピペラジニル)ー3ーピリジニル]ー1Hーインドールー4ーカルボキサミド； 10
- 1ーイソプロピルーNー((6ーメチルー2ーオキソー4ープロピルー1, 2ージヒドロピリジンー3ーイル)メチル)ー6ー(メチルスルホニル)ー1Hーインドールー4ーカルボキサミド；
- Nー((4, 6ージメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドロピリジンー3ーイル)メチル)ー1ーイソプロピルー3ーメチルー6ー(メチルスルホニル)ー1Hーインドールー4ーカルボキサミド；
- Nー((4ーエチルー6ーメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドロピリジンー3ーイル)メチル)ー1ーイソプロピルー3ーメチルー6ー(メチルスルホニル)ー1Hーインドールー4ーカルボキサミド；
- Nー((4ーベンジルー6ーメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドロピリジンー3ーイル)メチル)ー1ーイソプロピルー3ーメチルー6ー(メチルスルホニル)ー1Hーインドールー4ーカルボキサミド； 20
- 1ーイソプロピルー3ーメチルーNー((6ーメチルー2ーオキソー4ープロピルー1, 2ージヒドロピリジンー3ーイル)メチル)ー6ー(メチルスルホニル)ー1Hーインドールー4ーカルボキサミド；
- 3ー({2ー[6ー(シクロプロピルスルホニル)ー1ー(1ーメチルエチル)ー1Hーインドールー4ーイル]ー2ーオキソエチル}アミノ)ー4, 6ージメチルー2(1H)ーピリジノン；
- 3ー({2ー[6ー(シクロプロピルスルホニル)ー3ーメチルー1ー(1ーメチルエチル)ー1Hーインドールー4ーイル]ー2ーオキソエチル}アミノ)ー4, 6ージメチルー2(1H)ーピリジノン； 30
- 3ーメチルー1ー(1ーメチルエチル)ーNー{[6ーメチルー2ーオキソー4ー(フェニルメチル)ー1, 2ージヒドロー3ーピリジニル]メチル}ー6ー(メチルオキシ)ー1Hーインドールー4ーカルボキサミド；
- Nー[(4ーエチルー6ーメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドロー3ーピリジニル)メチル]ー3ーメチルー1ー(1ーメチルエチル)ー6ー(メチルオキシ)ー1Hーインドールー4ーカルボキサミド；
- 3ーメチルー1ー(1ーメチルエチル)ーNー[(6ーメチルー2ーオキソー4ープロピルー1, 2ージヒドロー3ーピリジニル)メチル]ー6ー(メチルオキシ)ー1Hーインドールー4ーカルボキサミド； 40
- 6ーブロモーNー[(4, 6ージメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドロー3ーピリジニル)メチル]ー3ーメチルー1ー(1ーメチルエチル)ー1Hーインドールー4ーカルボキサミド；
- Nー[(4, 6ージメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドロー3ーピリジニル)メチル]ー1ー(1ーメチルエチル)ー6ー(メチルオキシ)ー1Hーインドールー4ーカルボキサミド；
- Nー[(4, 6ージメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドロー3ーピリジニル)メチル]ー3ーメチルー1ー(1ーメチルエチル)ー6ー(メチルオキシ)ー1Hーインドールー4ーカルボキサミド；
- 6ークロローNー[(4, 6ージメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドロー3ーピリジニ 50

ル)メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド;

6 - ブロモ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - N - { [6 - メチル - 4 - (4 - モルホリニルメチル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル] メチル } - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - ヨード - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド;

6 - ヨード - 1 - (1 - メチルエチル) - N - [(6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド;

10

6 - ブロモ - 1 - エチル - N - [(6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド;

6 - ブロモ - N - [(6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - プロピル - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド;

3 - ({ 2 - [6 - クロロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - イル] - 2 - オキソエチル } アミノ) - 4, 6 - ジメチル - 2 (1 H) - ピリジノン;

3 - ({ 2 - [6 - クロロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - イル] - 2 - オキソエチル } アミノ) - 6 - メチル - 4 - プロピル - 2 (1 H) - ピリジノン;

3 - ({ 2 - [6 - クロロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - イル] - 2 - オキソエチル } アミノ) - 6 - メチル - 4 - プロピル - 2 (1 H) - ピリジノン;

20

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - フルオロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド;

3 - ({ 2 - [6 - フルオロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - イル] - 2 - オキソエチル } アミノ) - 6 - メチル - 4 - プロピル - 2 (1 H) - ピリジノン;

N - ((4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 6 - (1 H - テトラゾル - 5 - イル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド;

1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - ((6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 6 - (2 H - テトラゾル - 5 - イル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド;

30

6 - シアノ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - N - [(6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド;

6 - ブロモ - 3 - クロロ - 1 - イソプロピル - N - ((6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド;

6 - ブロモ - 3 - クロロ - 1 - (1 - メチルエチル) - N - ({ 6 - メチル - 4 - [(メチルオキシ) メチル] - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル } メチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド;

40

6 - ブロモ - 3 - クロロ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド;

6 - (4 - ((1 H - ピラゾル - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - クロロ - N - ((4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド;

3 - クロロ - N - ((4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 6 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド;

3 - クロロ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド;

50

ル)メチル] - 1 - (1-メチルエチル) - 6 - [6 - (メチルオキシ) - 3-ピリジニ
ル] - 1 H-インドール-4-カルボキサミド;

3-クロロ-N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニ
ル)メチル] - 1 - (1-メチルエチル) - 6 - (3-ピリジニル) - 1 H-インドール
- 4-カルボキサミド;

3-クロロ-1 - (1-メチルエチル) - N- [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピ
ル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] - 6 - [6 - (メチルオキシ) - 3-
ピリジニル] - 1 H-インドール-4-カルボキサミド;

3-クロロ-1 - (1-メチルエチル) - N- ({6-メチル-4-[(メチルオキシ)
メチル] - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル}メチル) - 6 - [6 - (メ
チルオキシ) - 3-ピリジニル] - 1 H-インドール-4-カルボキサミド;

10

3-クロロ-1-イソプロピル-N- ((4-(メトキシメチル)-6-メチル-2-オ
キソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル) - 6 - (ピリジン-3-イル) -
1 H-インドール-4-カルボキサミド;

3-クロロ-1-イソプロピル-N- ((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,
2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル) - 6 - (6-(4-メチルピペラジン-1-
イル)ピリジン-3-イル) - 1 H-インドール-4-カルボキサミド;

3-クロロ-N- ((4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン
-3-イル)メチル) - 1-イソプロピル-6 - (6-(4-メチルピペラジン-1-イ
ル)ピリジン-3-イル) - 1 H-インドール-4-カルボキサミド;

20

3-クロロ-N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-
イル)メチル) - 1-イソプロピル-6 - (6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピ
リジン-3-イル) - 1 H-インドール-4-カルボキサミド;

3-クロロ-N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-
イル)メチル) - 1-イソプロピル-6 - (4-(トリフルオロメチル)フェニル) - 1
H-インドール-4-カルボキサミド;

3-クロロ-N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-
イル)メチル) - 1-イソプロピル-6 - (6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-
イル) - 1 H-インドール-4-カルボキサミド;

3-クロロ-N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-
イル)メチル) - 6 - (3-フルオロフェニル) - 1-イソプロピル-1 H-インドール
- 4-カルボキサミド;

30

3-クロロ-6 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - N- ((4, 6-ジメチル-2-オ
キソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル) - 1-イソプロピル-1 H-イン
ドール-4-カルボキサミド;

3-クロロ-6 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - N- ((4, 6-ジメチル-2-オ
キソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル) - 1-イソプロピル-1 H-イン
ドール-4-カルボキサミド;

3-クロロ-N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-
イル)メチル) - 6 - (4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル) - 1-イソプロピル-
1 H-インドール-4-カルボキサミド;

40

3-クロロ-N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-
イル)メチル) - 6 - (4-フルオロ-3-メトキシフェニル) - 1-イソプロピル-1
H-インドール-4-カルボキサミド;

3-クロロ-N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-
イル)メチル) - 1-イソプロピル-6 - (4-メトキシフェニル) - 1 H-インドール
- 4-カルボキサミド;

3-クロロ-N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-
イル)メチル) - 1-イソプロピル-6 - (3-メトキシフェニル) - 1 H-インドール
- 4-カルボキサミド;

50

3-クロロ-6-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

3-クロロ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-6-フェニル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

3-クロロ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

3-クロロ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(3-フルオロ-4-モルホリノフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

3-クロロ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

3-クロロ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

3-クロロ-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-プロモ-1-シクロプロピル-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-プロモ-3-クロロ-1-シクロペンチル-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-シアノ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-{[6-メチル-4-(1-メチルエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル]メチル}-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-プロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-フルオロ-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-プロモ-3-フルオロ-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-フルオロ-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

3-プロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

3-フルオロ-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-(4-ピリダジニル)-1H-

10

20

30

40

50

インドール-4-カルボキサミド；

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]
-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(6-フェニル-3-ピリジニル)-1
H-インドール-4-カルボキサミド；

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]
-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[5-(4-モルホリニルカルボニル)
-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド；

3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-{[6-メチル-4-(1-メチルエチル)
-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル]メチル}-6-[6-(1-ピペ
ラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド；

10

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]
-6-(6-ホルミル-3-ピリジニル)-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1
H-インドール-4-カルボキサミド；

N-[(4-シクロプロピル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジ
ニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(1-ピペラジニ
ル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド；

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]
-3-メチル-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1-
(1-メチルプロピル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

3, 6-ジブプロモ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピ
リジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミ
ド；

20

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]
-6-[6-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-3-ピリジニル]-3-メチル
-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]
-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1,
6-ナフチリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]
-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)
-1, 3-チアゾール-5-イル]-1H-インドール-4-カルボキサミド；

30

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]
-6-{6-[(9 a S) -ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン
-8 (1H) -イル]-3-ピリジニル}-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1
H-インドール-4-カルボキサミド；

3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピ
ル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-(5, 6, 7, 8-テトラヒド
ロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

6-[6-(4-エチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-3-メチル-1-(
1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒド
ロ-3-ピリジニル)メチル]-1H-インドール-4-カルボキサミド；

40

3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-{6-[4-(1-メチルエチル)-1-
ピペラジニル]-3-ピリジニル}-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-
1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1H-インドール-4-カルボキサミド
；

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]
-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(4-モルホリニル)-2-ピリ
ジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド；

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]
-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(6-メチル-2-ピリジニル)-1H

50

－インドール－４－カルボキサミド；

N－〔（４，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－３－ピリジニル）メチル〕
－３－メチル－１－（１－メチルエチル）－６－〔２－（４－モルホリニル）－４－ピリ
ミジニル〕－１H－インドール－４－カルボキサミド；

N－〔（４，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－３－ピリジニル）メチル〕
－３－メチル－１－（１－メチルエチル）－６－（２－ピリミジニル）－１H－インド
ール－４－カルボキサミド；

６－（６－アミノ－２－ピリジニル）－N－〔（４，６－ジメチル－２－オキソ－１，２
－ジヒドロ－３－ピリジニル）メチル〕－３－メチル－１－（１－メチルエチル）－１H
－インドール－４－カルボキサミド；

10

６－〔２－アミノ－６－（４－モルホリニル）－４－ピリミジニル〕－N－〔（４，６－
ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－３－ピリジニル）メチル〕－３－メチル－１
－（１－メチルエチル）－１H－インドール－４－カルボキサミド；

N－〔（４，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－３－ピリジニル）メチル〕
－３－メチル－６－〔２－（メチルアミノ）－４－ピリミジニル〕－１－（１－メチルエ
チル）－１H－インドール－４－カルボキサミド；

N－〔（４，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－３－ピリジニル）メチル〕
－３－メチル－１－（１－メチルエチル）－６－（４－ピリミジニル）－１H－インド
ール－４－カルボキサミド；

N－〔（４，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－３－ピリジニル）メチル〕
－６－〔２－（エチルアミノ）－４－ピリミジニル〕－３－メチル－１－（１－メチルエ
チル）－１H－インドール－４－カルボキサミド；

20

６－（２－アミノ－４－ピリミジニル）－N－〔（４，６－ジメチル－２－オキソ－１，
２－ジヒドロ－３－ピリジニル）メチル〕－３－メチル－１－（１－メチルエチル）－１
H－インドール－４－カルボキサミド；

６－（１H－ベンズイミダゾル－５－イル）－N－〔（４，６－ジメチル－２－オキソ－
１，２－ジヒドロ－３－ピリジニル）メチル〕－３－メチル－１－（１－メチルエチル）
－１H－インドール－４－カルボキサミド；

６－（３－アミノ－１H－インダゾル－６－イル）－N－〔（４，６－ジメチル－２－オ
キソ－１，２－ジヒドロ－３－ピリジニル）メチル〕－３－メチル－１－（１－メチルエ
チル）－１H－インドール－４－カルボキサミド；

30

N－〔（４，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－３－ピリジニル）メチル〕
－３－メチル－１－（１－メチルエチル）－６－（１－メチル－１H－インダゾル－６－
イル）－１H－インドール－４－カルボキサミド；

N－〔（４，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－３－ピリジニル）メチル〕
－３－メチル－１－（１－メチルエチル）－６－（５－メチル－１H－インダゾル－６－
イル）－１H－インドール－４－カルボキサミド；

N－〔（４，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－３－ピリジニル）メチル〕
－６－〔６－（４－エチル－１－ピペラジニル）－３－ピリジニル〕－３－メチル－１－
（１－メチルエチル）－１H－インドール－４－カルボキサミド；

40

N－〔（４，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－３－ピリジニル）メチル〕
－３－メチル－１－（１－メチルエチル）－６－〔６－〔４－（１－メチルエチル）－１
－ピペラジニル〕－３－ピリジニル〕－１H－インドール－４－カルボキサミド；

６－クロロ－３－メチル－１－（１－メチルエチル）－N－〔〔６－メチル－４－（１－
メチルプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－３－ピリジニル〕メチル〕－１H－
インドール－４－カルボキサミド；

６－ブromo－３－メチル－１－（１－メチルエチル）－N－〔〔６－メチル－４－（１－
メチルプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－３－ピリジニル〕メチル〕－１H－
インドール－４－カルボキサミド；

３－メチル－１－（１－メチルエチル）－N－〔〔６－メチル－４－（１－メチルプロピ

50

ル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル] メチル} - 6 - [6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 3 - ピリジニル] - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

6 - (6 - クロロ - 3 - ピリジニル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - [6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - ピリジニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

6 - ブロモ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルプロピル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - {6 - [(3 R, 5 S) - 3, 5 - ジメチル - 1 - ピペラジニル] - 3 - ピリジニル} - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

6 - {6 - [3 - (ジメチルアミノ) - 1 - ピロリジニル] - 3 - ピリジニル} - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルプロピル) - 6 - [6 - (1 - ピペラジニル) - 3 - ピリジニル] - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [6 - (4 - メチルヘキサヒドロ - 1 H - 1, 4 - ジアゼピン - 1 - イル) - 3 - ピリジニル] - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [6 - (4 - ピペリジニル) - 3 - ピリジニル] - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - N - ((6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

N - ((4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 6 - (ピリダジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(6 - アミノ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - クロロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(6 - アミノ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - ブロモ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

6 - ブロモ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - [(3 R) - テトラヒドロ - 3 - フラニル] - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

6 - ブロモ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - N - {[6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イルメチル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル] メチル} - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

6 - ブロモ - 1 - (1 - メチルエチル) - N - {[6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イルメチル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル] メチル} - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -6-(3-ピリジニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド ;

6-[(アミノカルボニル) アミノ] -N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド ;

1-シクロペンチル-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -3-メチル-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド ;

1-シクロペンチル-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -3-メチル-6-[6-(1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド ;

6-[6-(2, 6-ジメチル-4-モルホリニル)-3-ピリジニル]-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド ;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(2-メチル-4-モルホリニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド ;

N-[(6-アミノ-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -3-メチル-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1-(1-メチルプロピル)-1H-インドール-4-カルボキサミド ;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -3-フルオロ-1-イソプロピル-6-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド ;

(R)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -3-メチル-6-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド ;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -1-イソプロピル-3-メチル-6-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド ;

6-ブロモ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -3-メチル-1-(ペンタン-2-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド ;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -1-イソプロピル-6-(2-メトキシピリミジン-4-イル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド ;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -1-イソプロピル-3-メチル-6-(1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド ;

6-メチル-3-({2-[3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)-1H-インドール-4-イル] -2-オキソエチル } アミノ) -4-プロピル-2(1H)-ピリジノン ;

6-(1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド ;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -1-イソプロピル-3-メチル-6-(2-メチルピリミジン-4-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド ;

6-ブロモ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-

10

20

30

40

50

イル)メチル) - 3-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - 1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル) - 1-イソプロピル-3-メチル-6-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル) - 1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] - 3-メチル-1-(1-メチルエチル) - 6-[6-(1-ピペラジニル) - 3-ピリジニル] - 1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-ブromo-1-(sec-ブチル) - N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル) - 3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

(R) - 6-ブromo-1-(sec-ブチル) - N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル) - 3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

(S) - 6-ブromo-1-(sec-ブチル) - N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル) - 3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-(sec-ブチル) - N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル) - 3-メチル-6-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル) - 1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] - 3-メチル-1-[(1R) - 1-メチルプロピル] - 6-[6-(1-ピペラジニル) - 3-ピリジニル] - 1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-シクロペンチル - N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル) - 3-メチル-6-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル) - 1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-イソプロピル - N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル) - 6-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル) - 1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-イソプロピル-3-メチル - N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル) - 6-(4-(2-オキソピペラジン-1-イル)フェニル) - 1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル) - 1-イソプロピル-3-メチル-6-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル) - 1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル) - 1-イソプロピル-3-メチル-6-(1-(ピペリジン-4-イル) - 1H-ピラゾル-4-イル) - 1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-メチル-3-[(2-{3-メチル-1-(1-メチルエチル) - 6-[6-(1-ピペラジニル) - 3-ピリジニル] - 1H-インドール-4-イル} - 2-オキソエチル) アミノ] - 4-プロピル-2(1H) - ピリジノン;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル) - 1-イソプロピル-3-メチル-6-(2-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル) - 1H-インドール-4-カルボキサミド;

3-メチル-1-(1-メチルエチル) - N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] - 6-(1H-ピラゾル-4-イル) - 1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル) - 1-イソプロピル-3-メチル-6-(5-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル) - 1H-インドール-4-カルボキサミド;

10

20

30

40

50

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(3-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

4-[4-({ [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] アミノ } カルボニル)-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-6-イル]安息香酸;

3-[3-メチル-1-(1-メチルエチル)-4-({ [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] アミノ } カルボニル)-1H-インドール-6-イル]安息香酸;

5-[3-メチル-1-(1-メチルエチル)-4-({ [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] アミノ } カルボニル)-1H-インドール-6-イル]-2-ピリジンカルボン酸;

10

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4-ベンジル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4-ベンジル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-シクロペンチル-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

20

6-メチル-3-({ 2-[3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(4-ピペリジニル)-1H-インドール-4-イル]-2-オキソエチル } アミノ)-4-プロピル-2(1H)-ピリジノン;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(2-ピペリジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-シクロプロピル-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-6-(メチルスルホニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

30

1-シクロペンチル-6-(シクロプロピルスルホニル)-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-シクロペンチル-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-6-(メチルスルホニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

40

1-イソプロピル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-シクロペンチル-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(ピロリジン-1-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6-(ピリジン-3-イルアミノ)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル

50

) - 6 - (4 - (4 - フルオロフェニル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

N - ((4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 6 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

N - ((4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 6 - (4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

N - ((4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 6 - (4 - (3 - フルオロフェニル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

10

N - [(4 - エチル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - モルホリニル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - モルホリニル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

6 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸 (6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;

20

6 - ブロモ - 1 - (1 - メチルエチル) - N - { [6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - (フェニルアミノ) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル] メチル } - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

N - ((6 - アミノ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

N - ((6 - アミノ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 6 - クロロ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(6 - アミノ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 3 - ピリジニル] - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

30

N - [(6 - アミノ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - ブロモ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルプロピル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

N - ((6 - アミノ - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - ((4 - メチル - 6 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

40

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - {6 - [(2 R) - 2 - メチル - 1 - ピペラジニル] - 3 - ピリジニル} - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - [6 - (3, 4 - ジメチル - 1 - ピペラジニル) - 3 - ピリジニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - [6 - (ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - b] ピロール - 5 (1 H) - イル) - 3 - ピリジニル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボ

50

キサミド；

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]
-6-[6-(3, 3-ジメチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-3-メチル
-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]
-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-{6-[(2S)-2-メチル-1-ピ
ペラジニル]-3-ピリジニル}-1H-インドール-4-カルボキサミド；

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]
-6-[6-(ヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール-2(1H)-イル)-3-
ピリジニル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボ
キサミド；

10

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]
-6-{6-[(2S, 5S)-2, 5-ジメチル-1-ピペラジニル]-3-ピリジニ
ル}-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド
；

N-(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル
)-6-(6-(2R, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)ピリジン-
3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド；
3-メチル-1-(1-メチルエチル)-4-({[(6-メチル-2-オキソ-4-プ
ロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] アミノ } カルボニル)-1H-イ
ンドール-6-カルボン酸；

20

3-[3-メチル-1-(1-メチルエチル)-4-({[(6-メチル-2-オキソ-
4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] アミノ } カルボニル)-1
H-インドール-6-イル]プロパン酸；

6-(2-アミノエチル)-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ
-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インド
ール-4-カルボキサミド；

6-(4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-N-(4, 6-ジメチル
-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3
-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド；

30

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]
-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(3-オキセタニル)-1H-インド
ール-4-カルボキサミド；

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]
-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-{ [(4-メチル-1-ピペラジニル)
カルボニル] アミノ } -1H-インドール-4-カルボキサミド；

6-{ [3-(ジメチルアミノ)プロピル] チオ } -N-[(4, 6-ジメチル-2-オ
キソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエ
チル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

6-(シクロプロピルエチニル)-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-[(6
-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-
1H-インドール-4-カルボキサミド；

40

6-ブromo-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジ
ニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]
-1-(1-メチルエチル)-6-フェニル-1H-インドール-4-カルボキサミド；

1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-
ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)-
4-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド；

6-ブromo-1-シクロペンチル-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジ

50

ヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;
 1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-(3-ピリジニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-フェニル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

10

6-ブロモ-N-[(4-シクロプロピル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-N-{[6-メチル-4-(1-メチルエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル]メチル}-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-ブロモ-N-[(4-シクロブチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-N-[(4-メチル-2-オキソ-6-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;又は

20

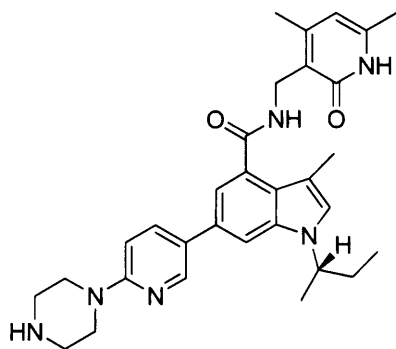
6-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-フェニル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

である、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

式:

【化2】



30

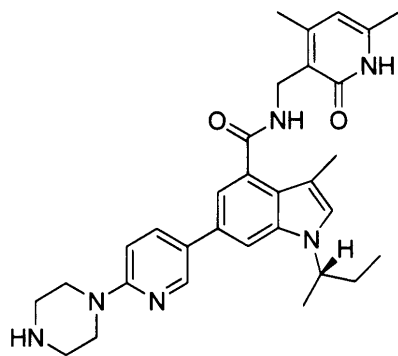
で表される、N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-[(1S)-1-メチルプロピル]-6-[6-(1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミドである、請求項1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

40

【請求項7】

式:

【化 3】



10

で表される、N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-[(1S)-1-メチルプロピル]-6-[6-(1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミドである、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含んでなる、医薬組成物。

【請求項9】

請求項6に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含んでなる、医薬組成物。

20

【請求項10】

請求項7に記載の化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含んでなる、医薬組成物。

【請求項11】

請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩を含んでなる、癌の治療のための医薬組成物。

【請求項12】

請求項6に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩を含んでなる、癌の治療のための医薬組成物。

【請求項13】

請求項7に記載の化合物を含んでなる、癌の治療のための医薬組成物。

30

【請求項14】

前記癌が、脳癌、膠芽細胞腫、白血病、リンパ腫、Bannayan-Zonana症候群、Cowden病、Lhermitte-Duclos病、乳癌、炎症性乳癌、ウィルムス腫瘍、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、上衣腫、髄芽腫、大腸癌、胃癌、膀胱癌、頭頸部癌、腎臓癌、肺癌、肝臓癌、黒色腫、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、肉腫、骨肉腫、骨の巨細胞腫瘍及び甲状腺癌からなる群から選択される、請求項11～13のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

本発明は、EZH2を阻害し、したがって癌細胞の増殖を阻害し、及び／又はアポトーシスを誘発するために有用な置換されたインドールに関する。

【背景技術】

【0002】

後成的変化は、細胞増殖、分化、及び細胞生存を含む多くの細胞過程の調節において重要な役割を演ずる。全体的後成的変化は、癌において共通であり、DNAの全体的変化及び／又はヒストンメチル化、非コードRNAの調節異常及び癌遺伝子、腫瘍抑制因子及びシグナル伝達経路の異常な活性化又は不活性化をもたらすヌクレオソームのリモデリングを含む。しかしながら、癌で生ずる遺伝的変異と異なり、これらの後成的変化は、関与す

50

る酵素の選択的阻害により逆行させることができる。ヒストン又はDNAのメチル化に
与する数種のメチラーゼが癌において調節不全であることが知られている。したがって、
特定のメチラーゼの選択的阻害剤は癌などの増殖性疾患の治療に有用であろう。

【0003】

EZH2 (zeste相同体2の増強剤; ヒトEZH2遺伝子: Cardoso, C, et al; European J of Human Genetics, vol. 8, No. 3 Pages 174-180, 2000)は、ヒストンH3のリシン27をトリメチル化することにより(H3K27me3)標的遺伝子の発現を停止するように機能するポリコム抑制複合体2 (PRC2)の触媒的サブユニットである。ヒストンH3は、真核細胞の細胞クロマチンの構造に参与する5つの主要なヒストンタンパク質の1つである。主要な球状ドメイン及び長いN末端尾部を特色として、ヒストンはヌクレオソームの構造、即ち「弦上のビーズ」構造で巻いている。ヒストンタンパク質は翻訳後に高度に改変されている。しかしながらヒストンH3は、5つのヒストンの中で最も大きく改変されている。用語「ヒストンH3」は、単独では、配列変種又は改変状態の間で区別がつかないことで目的は多義である。ヒストンH3はその配列変種及び可変の改変状態が遺伝子の動的且つ長期調節において役割を演ずると考えられる、後成学の新興の分野における重要なタンパク質である。

10

【0004】

増大したEZH2発現は、前立腺、乳房、皮膚、膀胱、肝臓、脾、頭頸部のものを含む多数の固形腫瘍で観察されており、癌の攻撃性、転移及び不良な転帰と関連する (Varambally et al., 2002; Kleer et al., 2003; Breuer et al., 2004; Bachmann et al., 2005; Weikert et al., 2005; Sudo et al., 2005; Bachmann et al., 2006)。例えば、高いレベルのEZH2を示す腫瘍においては前立腺切除後の再発リスクはより大きく、EZH2レベルが高い乳癌患者においては転移が増大し、無病生存期間はより短く及び死亡が増加する (Varambally et al., 2002; Kleer et al., 2003)。より最近、UTX (遍在的に転写されるテトラトリコペプチド反復X)、EZH2に対抗して機能するH3K27デメチラーゼにおける不活性化変異が、複数の固形腫瘍及び血液腫瘍のタイプ (腎癌、膠芽細胞腫、食道癌、乳癌、大腸癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、多発性骨髄腫、及び慢性骨髄性白血病腫瘍を含む) において明らかにされ、低いUTXレベルが乳癌における低い生存率と関係しており、UTX機能の損耗がH3K27me3の増加及び標的遺伝子の抑制をもたらすことを示唆する (Wang et al., 2010)。これらのデータが一緒になって、H3K27me3レベルの上昇は多くの腫瘍のタイプにおける癌の攻撃性の原因となること、及びEZH2活性の阻害が治療に益し得ることを示唆する。

20

30

【0005】

多数の研究により、siRNA若しくはshRNAによるEZH2の直接ノックダウン又はSAHヒドロラーゼ阻害剤3-デアザンプラノシンA (DZNep)を用いる治療によるEZH2の間接的損耗が、癌細胞ラインの増殖及びインビトロの侵襲及びインビボにおける腫瘍の成長を減少させることが報告されている (Gonzalez et al., 2008, GBM 2009)。異常なEZH2活性が癌の進行をもたらす詳細な機構は知られていないが、多くのEZH2標的遺伝子は、腫瘍抑制因子機能の低下が最も重要な機構であることを示唆する腫瘍抑制因子である。それに加えて、不死化した又は第一期の上皮の細胞におけるEZH2過剰発現は固定に依存しない独立した成長及び侵襲を促進し、EZH2の触媒的活性を必要とする (Kleer et al., 2003; Cao et al., 2008)。

40

【0006】

したがって、EZH2活性の阻害が細胞の増殖及び侵襲を減少させることを示唆する強力な証拠がある。したがって、EZH2活性を阻害する化合物は癌の治療のために有用で

50

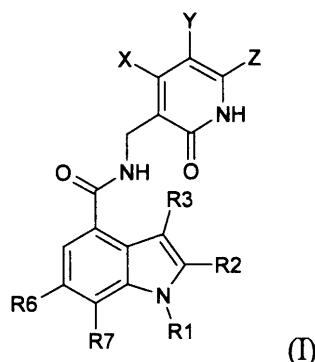
あろう。本発明のインドールはそのような治療を提供する。

【発明の概要】

【0007】

第1の態様において、本発明は、式(I)：

【化1】



10

(式中、

X及びZは、水素、(C₁－C₈)アルキル、(C₂－C₈)アルケニル、(C₂－C₈)アルキニル、非置換の若しくは置換された(C₃－C₈)シクロアルキル、非置換の若しくは置換された(C₃－C₈)シクロアルキル－(C₁－C₈)アルキル若しくは－(C₂－C₈)アルケニル、非置換の若しくは置換された(C₅－C₈)シクロアルケニル、非置換の若しくは置換された(C₅－C₈)シクロアルケニル－(C₁－C₈)アルキル若しくは－(C₂－C₈)アルケニル、(C₆－C₁₀)ビシクロアルキル、非置換の若しくは置換されたヘテロシクロアルキル、非置換の若しくは置換されたヘテロシクロアルキル－(C₁－C₈)アルキル若しくは－(C₂－C₈)アルケニル、非置換の若しくは置換されたアリール、非置換の若しくは置換されたアリール－(C₁－C₈)アルキル若しくは－(C₂－C₈)アルケニル、非置換の若しくは置換されたヘテロアリール、非置換の若しくは置換されたヘテロアリール－(C₁－C₈)アルキル若しくは－(C₂－C₈)アルケニル、ハロ、シアノ、－COR^a、－CO₂R^a、－CONR^aR^b、－CONR^aNR^aR^b、－SR^a、－SOR^a、－SO₂R^a、－SO₂NR^aR^b、ニトロ、－NR^aR^b、－NR^aC(O)R^b、－NR^aC(O)NR^aR^b、－NR^aC(O)OR^a、－NR^aSO₂R^b、－NR^aSO₂NR^aR^b、－NR^aNR^aR^b、－NR^aNR^aC(O)R^b、－NR^aNR^aC(O)NR^aR^b、－NR^aNR^aC(O)OR^a、－OR^a、－OC(O)R^a、及び－OC(O)NR^aR^bからなる群から独立に選択され；

20

30

YはH又はハロであり；

R¹は、(C₁－C₈)アルキル、(C₂－C₈)アルケニル、(C₂－C₈)アルキニル、非置換の若しくは置換された(C₃－C₈)シクロアルキル、非置換の若しくは置換された(C₃－C₈)シクロアルキル－(C₁－C₈)アルキル若しくは－(C₂－C₈)アルケニル、非置換の若しくは置換された(C₅－C₈)シクロアルケニル、非置換の若しくは置換された(C₅－C₈)シクロアルケニル－(C₁－C₈)アルキル若しくは－(C₂－C₈)アルケニル、非置換の若しくは置換された(C₆－C₁₀)ビシクロアルキル、非置換の若しくは置換されたヘテロシクロアルキル又は－(C₂－C₈)アルケニル、非置換の若しくは置換されたヘテロシクロアルキル－(C₁－C₈)アルキル、非置換の若しくは置換されたアリール、非置換の若しくは置換されたアリール－(C₁－C₈)アルキル若しくは－(C₂－C₈)アルケニル、非置換の若しくは置換されたヘテロアリール、非置換の若しくは置換されたヘテロアリール－(C₁－C₈)アルキル若しくは－(C₂－C₈)アルケニル、－COR^a、－CO₂R^a、－CONR^aR^b、－CONR^aNR^aR^bであり；

40

R²は、水素、(C₁－C₈)アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、又はハロ

50

であって、前記 (C₁ - C₈) アルキルは：アミノ、及び (C₁ - C₃) アルキルアミノから選択される2個の基で置換されていてもよく；

R⁷ は水素、(C₁ - C₃) アルキル、又はアルコキシであり；R³ は水素、(C₁ - C₈) アルキル、シアノ、トリフルオロメチル、-NR^aR^b、又はハロであり；

R⁶ は、水素、ハロ、(C₁ - C₈) アルキル、(C₂ - C₈) アルケニル、-B(OH)₂、置換又は非置換の(C₂ - C₈) アルキニル、非置換の若しくは置換された(C₃ - C₈) シクロアルキル、非置換の若しくは置換された(C₃ - C₈) シクロアルキル - (C₁ - C₈) アルキル、非置換の若しくは置換された(C₅ - C₈) シクロアルケニル、非置換の若しくは置換された(C₅ - C₈) シクロアルケニル - (C₁ - C₈) アルキル、(C₆ - C₁₀) ビシクロアルキル、非置換の若しくは置換されたヘテロシクロアルキル、非置換の若しくは置換されたヘテロシクロアルキル - (C₁ - C₈) アルキル、非置換の若しくは置換されたアリール、非置換の若しくは置換されたアリール - (C₁ - C₈) アルキル、非置換の若しくは置換されたヘテロアリール、非置換の若しくは置換されたヘテロアリール - (C₁ - C₈) アルキル、シアノ、-COR^a、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、-CONR^aNR^aR^b、-SR^a、-SOR^a、-SO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、ニトロ、-NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-NR^aC(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)OR^a、-NR^aSO₂R^b、-NR^aSO₂NR^aR^b、-NR^aNR^aR^b、-NR^aNR^aC(O)R^b、-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b、-NR^aNR^aC(O)OR^a、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^aR^b からなる群から選択され；

ここで、(C₁ - C₈) アルキル、(C₂ - C₈) アルケニル、(C₂ - C₈) アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリール基はいずれも、-O(C₁ - C₆) アルキル(R^c)₁₋₂、-S(C₁ - C₆) アルキル(R^c)₁₋₂、-(C₁ - C₆) アルキル(R^c)₁₋₂、(C₁ - C₈) アルキル - ヘテロシクロアルキル、(C₃ - C₈) シクロアルキル - ヘテロシクロアルキル、ハロ、(C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₈) シクロアルキル、-(C₅ - C₈) シクロアルケニル、(C₁ - C₆) ハロアルキル、シアノ、-COR^a、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、-SR^a、-SOR^a、-SO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、ニトロ、-NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-NR^aC(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)OR^a、-NR^aSO₂R^b、-NR^aSO₂NR^aR^b、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^aR^b、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C₁ - C₄) アルキル、及びヘテロアリール(C₁ - C₄) アルキルからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個の基により置換されていてもよく；

ここで、アリール、ヘテロアリール、アリール(C₁ - C₄) アルキル、又はヘテロアリール(C₁ - C₄) アルキルのアリール又はヘテロアリール部分はいずれも、ハロ、(C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₈) シクロアルキル、-(C₅ - C₈) シクロアルケニル、(C₁ - C₆) ハロアルキル、シアノ、-COR^a、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、-SR^a、-SOR^a、-SO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、ニトロ、-NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-NR^aC(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)OR^a、-NR^aSO₂R^b、-NR^aSO₂NR^aR^b、-OR^a、-OC(O)R^a、及び-OC(O)NR^aR^b からなる群から独立に選択される1、2又は3この基により置換されていてもよく；

R^a 及び R^b は、各々独立に水素、(C₁ - C₈) アルキル、(C₂ - C₈) アルケニル、(C₂ - C₈) アルキニル、(C₃ - C₈) シクロアルキル、(C₅ - C₈) シクロアルケニル、(C₆ - C₁₀) ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールであって、前記 (C₁ - C₈) アルキル、(C₂ - C₈) アルケニル、(C₂ - C₈) アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール若しくはヘテロアリール基は、ハロ、ヒドロキシル、(C₁ - C₄) アルコキシ、アミノ、(C₁ - C₄) アルキルアミノ、((C₁ - C₄) アルキル

)((C_1-C_4) アルキル)アミノ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_4)$ アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1-C_4)$ アルキル、 $-CON((C_1-C_4)$ アルキル) (C_1-C_4) アルキル)、 $-SO_2(C_1-C_4)$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_4)$ アルキル、又は $-SO_2N((C_1-C_4)$ アルキル) (C_1-C_4) アルキル)から独立に選択される1、2若しくは3個の基により置換されていてもよく；

各 R^c は、独立に (C_1-C_4) アルキルアミノ、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、又は $-CO_2R^a$ であり；

あるいは、 R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素と一緒に、酸素、窒素、及び硫黄から選択されるヘテロ原子をさらに含有していてもよい5～8員の飽和した若しくは不飽和の環を表し、前記環は、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) ハロアルキル、アミノ、 (C_1-C_4) アルキルアミノ、 $((C_1-C_4)$ アルキル) (C_1-C_4) アルキル)アミノ、ヒドロキシル、オキソ、 (C_1-C_4) アルコキシ、及び (C_1-C_4) アルコキシ (C_1-C_4) アルキルから独立に選択される1、2若しくは3個の基により置換されていてもよく、前記環は (C_3-C_8) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリール環と融合していてもよく；

あるいは、 R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素と一緒に、 (C_3-C_8) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリール環と融合していてもよい6～10員の架橋した二環式環系を表す)

の化合物又はその塩に関する。

【0008】

本発明はさらに、固形腫瘍の癌細胞におけるアポトーシスを誘発して固形癌を治療する方法に関する。

【0009】

本発明の他の態様は式(I)の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬製剤である。

【0010】

第4の態様において、式(I)の化合物及び／又はその薬学的に許容される塩又は溶媒和物の、癌細胞におけるアポトーシスの誘発などEZH2の阻害により媒介される障害の治療に使用するための製剤における使用が提供される。

【0011】

第5の態様において、本発明の式(I)の化合物と他の有効成分とを共投与する方法が提供される。

【発明の具体的説明】

【0012】

不確かさを避けるために、特に断らない限り、用語「置換された」は、1個若しくは複数の定義された基により置換されていることを意味する。基が多数の代替基から選択され得る場合には、選択される基は同じであっても異なってもよい。

【0013】

用語「独立に」は、2個以上の置換基が多数の可能な置換基から選択される場合に、これらの置換基が同じであっても異なってもよいことを意味する。

【0014】

「有効量」は、例えば研究者又は臨床医により求められている組織、系、動物又はヒトの生物学的又は医学的応答を引き出すと思われる薬剤又は医薬の量を意味する。さらに、用語「治療的有效量」は、そのような量を受けなかった対応する対象者と比較して、疾患、障害、又は副作用の向上した治療、治癒、予防、又は改善、又は疾患又は障害の進行速度の低下を生ずる任意の量を意味する。この用語は正常な生理学的機能を増強するのに有効な量もその範囲に含む。

【0015】

本明細書において使用する用語「アルキル」は、特定の数の炭素原子有する直鎖又は分

10

20

30

40

50

岐鎖炭化水素基を指し、したがって、例えば、本明細書において使用する、用語「 $C_1 - C_8$ アルキル」は、少なくとも1から8個までの炭素原子を有するアルキル基をそれぞれ指す。本発明において有用なそのような分岐又は直鎖アルキル基はの例として、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、イソブチル、 n -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、イソペンチル、 n -ヘキシル、 n -ヘプチル、及び n -オクチル及び最後の5つのノルマルアルカンの分岐類似体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0016】

本明細書において使用する用語「アルコキシ」は、アルキルの上の定義による $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 及び $-C(CH_3)_3$ 等を含む $-O(C_1 - C_8 \text{ アルキル})$ を意味する。

10

【0017】

本明細書において使用する用語「アルキルチオ」は、アルキルの上の定義による $-SCH_3$ 、 $-SCH_2CH_3$ 等を含む $-S(C_1 - C_8 \text{ アルキル})$ を意味する。

【0018】

用語「アシルオキシ」はアルキルの上の定義による $-C(O)C_1 - C_8 \text{ アルキル}$ 等を意味する。

「アシルアミノ」はアルキルの上の定義による $N(H)C(O)C_1 - C_8 \text{ アルキル}$ 等を意味する。

「アリールオキシ」は、 $-O$ (アリール)、 $-O$ (置換されたアリール)、 $-O$ (ヘテロアリール) 又は $-O$ (置換されたヘテロアリール) を意味する。

20

「アリールアミノ」は、 $-NH$ (アリール)、 $-NH$ (置換されたアリール)、 $-NH$ (ヘテロアリール) 又は $-NH$ (置換されたヘテロアリール) 等を意味する。

【0019】

用語「アルケニル」(又は「アルケニレン」)が使用される場合、それは特定の数の炭素原子及び少なくとも1から5個までの炭素炭素二重結合を含む直鎖又は分岐炭化水素鎖を指して使用される。例としてエテニル(又はエテニレン)及びプロペニル(又はプロペニレン)が挙げられる。

【0020】

用語「アルキニル」(又は「アルキニレン」)が使用される場合、それは特定の数の炭素原子及び少なくとも1から5個までの炭素炭素三重結合を含む直鎖又は分岐炭化水素鎖を指す。例としてエチニル(又はエチニレン)及びプロピニル(又はプロピニレン)が挙げられる。

30

【0021】

「ハロアルキル」は、1個若しくは複数のハロ置換基、適当には1から6個の置換基で置換されたアルキル基を指す。ハロアルキルはトリフルオロメチルを含む。

【0022】

「シクロアルキル」が使用される場合、それは特定の数の炭素原子を含む非芳香族、飽和環状炭化水素環を指して使用される。したがって、例えば、用語「 $C_3 - C_8$ シクロアルキル」は、3から8個の炭素原子を有する非芳香族環状炭化水素環を指す。本発明において有用な典型的な「 $C_3 - C_8$ シクロアルキル」基として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0023】

用語「 $C_5 - C_8$ シクロアルケニル」は特定の数の炭素原子及び3個までの炭素炭素二重結合を有する非芳香族の単環式炭素環を指す。「シクロアルケニル」は例としてシクロペンテニル及びシクロヘキセニルを含む。

【0024】

「 $C_3 - C_8$ ヘテロシクロアルキル」が使用される場合、それは、飽和しているか、又は1以上の不飽和度を有し及びO、S及びNから独立に選択される1個若しくは複数ヘテロ原子置換を含む特定の数の環原子を含む非芳香族ヘテロシクロ環を指す。そのような環

50

は、1つ又は複数の他の「ヘテロシクロ」環（単数又は複数）又はシクロアルキル環（単数又は複数）と融合していてもよい。例は本明細書において下に示す。

【0025】

「アリール」は、置換されていてもよい単環式の又は6から14個の炭素原子を有し且つヒュッケル則に従う少なくとも1種の芳香環を有する多炭素環を有する融合していないか若しくは融合した基を指す。アリール基の例は、フェニル、ピフェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル等、さらに下で例示するものである。

【0026】

「ヘテロアリール」は、置換されていてもよい芳香族単環式環又は多炭素環式の融合した環系であって、少なくとも1種の環がヒュッケル則に従い、特定の数の環原子を有し、及びその環がN、O及びSから独立に選択される少なくとも1種のヘテロ原子を含む環系を指す。「ヘテロアリール」基の例は本明細書において下に示す。

10

【0027】

用語「していてもよい」は、その前に記載される事象（単数又は複数）が起こることも又は起こらないこともあることを意味し、起こる事象及び起こらない事象（単数又は複数）の両方を含む。

【0028】

本明細書において、用語「薬学的に許容される塩」は、対象の化合物の所望の生物学的活性を保持して、且つ望ましくない毒物学的効果は最小である塩を指す。これらの薬学的に許容される塩は、化合物の最終的な単離及び精製中にその場で調製することもでき、又はその遊離酸若しくは遊離塩基の形態にある精製された化合物とそれぞれ適当な塩基若しくは酸とを別々に反応させることにより調製することもできる。

20

【0029】

本明細書において定義した式(I)の一般構造により包含される化合物は癌細胞におけるアポトーシスを誘発するために有用であると考えられるが、これらの化合物の幾つかは他のものより活性である。その性質で、以下のサブグループが、療法において使用するために、他の療法よりよい選択であり得ることを示唆する大きい効能又は他の性質を有すると考えられるある種の化合物の範囲を定める。これらのサブグループは以下のように表される。

【0030】

30

サブグループA

X及びZが、(C₁ - C₈)アルキル、(C₃ - C₈)シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-NR^aR^b、及び-OR^aからなる群から選択され；

YはH又はFであり；

R¹は(C₁ - C₈)アルキル、(C₃ - C₈)シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールからなる群から選択され；

R²は水素、(C₁ - C₈)アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、又はハロであって、前記(C₁ - C₈)アルキルはアミノ、及び(C₁ - C₃)アルキルアミノからなる群から選択される1つ又は2つの基により置換されていてよく；

40

R⁷は水素、(C₁ - C₃)アルキル、又はアルコキシであり；R³は水素、(C₁ - C₈)アルキル、シアノ、トリフルオロメチル、-NR^aR^b、及びハロからなる群から選択され；

R⁶は、水素、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、(C₁ - C₈)アルキル、(C₃ - C₈)シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシルアミノ、(C₂ - C₈)アルキニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキニル、-SO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、及び-NR^aSO₂R^bからなる群から選択され；

ここで、(C₁ - C₈)アルキルは、(C₃ - C₈)シクロアルキル、(C₂ - C₈)アルキニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキニル基はいずれも、-O(C₁ - C₆)アルキル(R^c)₁₋₂、-S(C₁ - C₆)アルキル(R^c)₁₋₂、-(C

50

$1-C_6$) アルキル (R^c) $1-2$ 、(C_1-C_8) アルキル-ヘテロシクロアルキル、(C_3-C_8) シクロアルキル-ヘテロシクロアルキル、ハロ、(C_1-C_6) アルキル、(C_3-C_8) シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、(C_1-C_6) ハロアルキル、シアノ、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、ニトロ、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール (C_1-C_4) アルキル、及びヘテロアリール (C_1-C_4) アルキルから独立に選択される 1、2 若しくは 3 個の基により置換されていてもよく；

10

各 R^c は、独立に、(C_1-C_4) アルキルアミノ、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、又は $-CO_2R^a$ であり；

R^a 及び R^b は、各々独立に、水素、(C_1-C_8) アルキル、(C_2-C_8) アルケニル、(C_2-C_8) アルキニル、(C_3-C_8) シクロアルキル、(C_5-C_8) シクロアルケニル、(C_6-C_{10}) ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールであって、前記 (C_1-C_8) アルキル、(C_2-C_8) アルケニル、(C_2-C_8) アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール若しくはヘテロアリール基は、ハロ、ヒドロキシル、(C_1-C_4) アルコキシ、アミノ、(C_1-C_4) アルキルアミノ、((C_1-C_4) アルキル) ((C_1-C_4) アルキル) アミノ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_4)$ アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1-C_4)$ アルキル、 $-CON((C_1-C_4)$ アルキル) ((C_1-C_4) アルキル)、 $-SO_2(C_1-C_4)$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_4)$ アルキル、及び $-SO_2N((C_1-C_4)$ アルキル) ((C_1-C_4) アルキル) から独立に選択される 1、2 若しくは 3 個の基により置換されていてもよく；

20

あるいは、 R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素と一緒にあって、酸素、窒素、及び硫黄から選択される追加のヘテロ原子を含有していてもよい 5～8 員の飽和した若しくは不飽和環を表し、前記環は、(C_1-C_4) アルキル、(C_1-C_4) ハロアルキル、アミノ、(C_1-C_4) アルキルアミノ、((C_1-C_4) アルキル) ((C_1-C_4) アルキル) アミノ、ヒドロキシル、オキソ、(C_1-C_4) アルコキシ、及び (C_1-C_4) アルコキシ (C_1-C_4) アルキルから独立に選択される 1、2 若しくは 3 個の基により置換されていてもよく、前記環は (C_3-C_8) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリール環と融合していてもよく；

30

あるいは、 R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素と一緒にあって 6～10 員の架橋した二環式環系を表し、(C_3-C_8) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリール環と融合していてもよい。この特定のサブグループ A 中のアリール若しくはヘテロアリール基は、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、フェニル、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、テトラジン、キノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、及びナフチリジン、又は以下のような他のアリール若しくはヘテロアリール基：

40

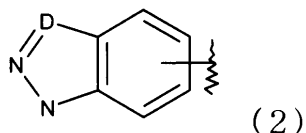
【化 2】



(式 (1) において、A は O、NH、又は S であり；B は CH 又は N であり、及び C は水素又は C_1-C_8 アルキルである)；又は

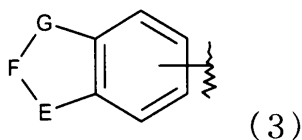
50

【化 3】



(式 (2) において、

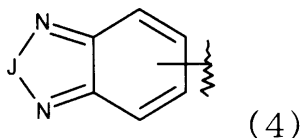
D は N 又は水素若しくは $C_1 - C_8$ アルキルで置換されていてもよい C である) ; 又は
【化 4】



(式 (3) において、

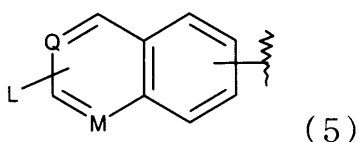
E は NH 又は CH_2 であり ; F は O 又は CO であり ; 及び G は NH 又は CH_2 である) ; 又は

【化 5】



(式 (4) において、

J は O、S 又は CO である) ; 又は
【化 6】



(式 (5) において、

Q は CH 又は N であり ;

M は CH 又は N であり ; 及び

L / (5) は水素、ハロ、アミノ、シアノ、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-CONR^aNR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ であって、

ここで、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル基はいずれも、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5 - C_8)$ シクロアルケニル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、シアノ、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、ニトロ、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ から独立に選択される 1、2 若しくは 3 個の基により置換されていてもよく ; R^a 及び R^b は上で定義した通りである) ; 又は

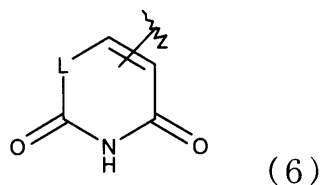
10

20

30

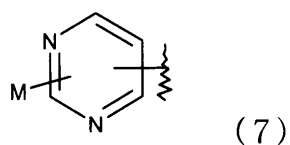
40

【化 7】



(式 6 において、L / (6) は NH 又は CH₂ である) ; 又は

【化 8】

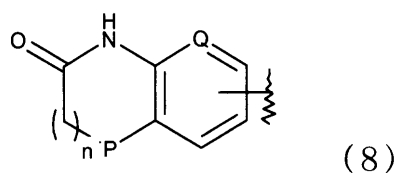


(7 において、

M / (7) は水素、ハロ、アミノ、シアノ、(C₁ - C₈) アルキル、(C₃ - C₈) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、-COR^a、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、-CONR^aNR^aR^b、-SO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、-NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-NR^aSO₂R^b、-NR^aSO₂NR^aR^b、-NR^aNR^aR^b、-NR^aNR^aC(O)R^b、-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b、-OR^aであって、

ここで、(C₁ - C₈) アルキル、(C₃ - C₈) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル基はいずれも、(C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₈) シクロアルキル、-(C₅ - C₈) シクロアルケニル、(C₁ - C₆) ハロアルキル、シアノ、-COR^a、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、-SR^a、-SOR^a、-SO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、ニトロ、-NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-NR^aC(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)OR^a、-NR^aSO₂R^b、-NR^aSO₂NR^aR^b、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^aR^b から独立に選択される 1、2 若しくは 3 個の基により置換されていてもよく；R^a 及び R^b は上で定義した通りである) ; 又は

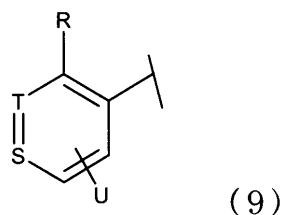
【化 9】



(式 (8) において、

P は CH₂、NH、O、又は S であり；Q / (8) は CH 又は N であり；及び n は 0 ~ 2 である) ; 又は

【化 10】



(式 (9) において、

S / (9) 及び T (9) は C であり、あるいは、S / (9) は C であり、かつ、T (9) は N であり、あるいは、S / (9) は N であり、かつ、T / (9) は C であり；

Rは水素、アミノ、メチル、トリフルオロメチル、ハロであり；

Uは、水素、ハロ、アミノ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)R^b$ 、 $-OR^a$ 、4-(1H-ピラゾル-4-イル)であって、

ここで、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル基はいずれも、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、シアノ、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、ニトロ、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ から独立に選択される1、2若しくは3個の基により置換されていてもよく； R^a 及び R^b は上で定義した通りである）

からなる群から独立に選択される。

【0031】

サブグループB

X及びZは、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-NR^aR^b$ 、及び $-OR^a$ からなる群から独立に選択され；

YはHであり；

R^1 は (C_1-C_8) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；

R_2 は水素、 (C_1-C_3) アルキル、又はハロであって、前記 (C_1-C_3) アルキルは、アミノ、及び (C_1-C_3) アルキルアミノからなる群から選択される1つ又は2つの基により置換されていてもよく；

R^7 は、水素、 (C_1-C_3) アルキル、又はアルコキシであり； R^3 は水素、 (C_1-C_8) アルキル又はハロであり；

R^6 は、水素、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシルアミノ、 (C_2-C_8) アルキニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキニル、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、又は $-NR^aSO_2R^b$ であり；

ここで、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、 (C_2-C_8) アルキニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキニル基はいずれも、ハロ、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、シアノ、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、ニトロ、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール (C_1-C_4) アルキル、及びヘテロアリール (C_1-C_4) アルキルから独立に選択される1、2若しくは3個の基により置換されていてもよく；

R^a 及び R^b は、各々独立に、水素、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、 (C_5-C_8) シクロアルケニル、 (C_6-C_{10}) ビスシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールであって、前記 (C_1-C_8) アルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール若しくはヘテロアリール基は、ハロ、ヒドロキシル、 (C_1-C_4) アルコキシ、アミノ、 (C_1-C_4) アルキルアミノ、 $((C_1-C_4)$ アルキル) $((C_1-C_4)$ アルキル)アミノ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_4)$ アルキル

10

20

30

40

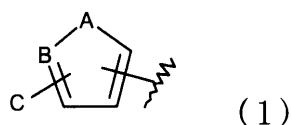
50

、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル、 $-\text{CON}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) (C_1-C_4) アルキル)、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル、及び $-\text{SO}_2\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) (C_1-C_4) アルキル) から独立に選択される 1、2 若しくは 3 個の基により置換されていてもよく；

あるいは、 R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素と一緒に、酸素、窒素、及び硫黄から選択される追加のヘテロ原子を含んでもよい 5～8 員の飽和した若しくは不飽和の環を表し、前記環は、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) ハロアルキル、アミノ、 (C_1-C_4) アルキルアミノ、 $((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) (C_1-C_4) アルキル) アミノ、ヒドロキシル、オキソ、 (C_1-C_4) アルコキシ、及び (C_1-C_4) アルコキシ (C_1-C_4) アルキル から独立に選択される 1、2 若しくは 3 個の基により置換されていてもよく、前記環は、 (C_3-C_8) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリール環と融合していてもよく；

あるいは、 R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素と一緒に、6～10 員の架橋した二環式環系を表し、 (C_3-C_8) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリール環と融合していてもよい。この定義におけるアリール及びヘテロアリールは、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、フェニル、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、テトラジン、キノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、及びナフチリジン又は以下のような他のアリール若しくはヘテロアリール基：

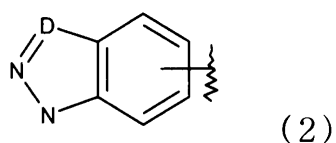
【化 1 1】



(式 (1) 中、

A は O、NH、又は S であり；B は CH 又は N であり、及び C は水素又は C_1-C_8 アルキルである)；又は

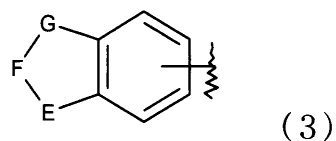
【化 1 2】



(式 (2) 中、

D は水素又は C_1-C_8 アルキルで置換されていてもよい N 又は C である)；又は

【化 1 3】



(式 (3) 中、E は NH 又は CH_2 であり；F は O 又は CO であり；及び G は NH 又は CH_2 である)、又は

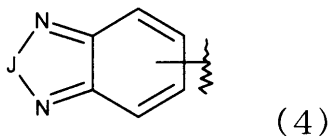
10

20

30

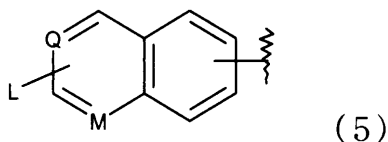
40

【化 1 4】



(式 (4) 中、J は O、S 又は CO である) ; 又は

【化 1 5】



10

((5) 中、

Q は CH 又は N であり ;

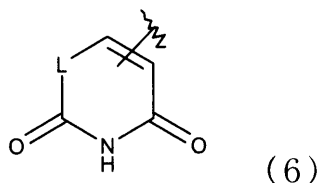
M は CH 又は N であり ; 及び

L / (5) は、水素、ハロ、アミノ、シアノ、(C₁ - C₈) アルキル、(C₃ - C₈) シクロアルキル、-COR^a、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、-CONR^aNR^aR^b、-SO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、-NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-NR^aSO₂R^b、-NR^aSO₂NR^aR^b、-NR^aNR^aR^b、-NR^aNR^aC(O)R^b、-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b、-OR^aであり、

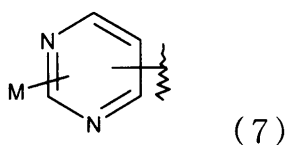
ここで、(C₁ - C₈) アルキル、(C₃ - C₈) シクロアルキル基はいずれも、(C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₈) シクロアルキル、-(C₅ - C₈) シクロアルケニル、(C₁ - C₆) ハロアルキル、シアノ、-COR^a、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、-SR^a、-SOR^a、-SO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、ニトロ、-NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-NR^aC(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)OR^a、-NR^aSO₂R^b、-NR^aSO₂NR^aR^b、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^aR^b から独立に選択される 1、2 若しくは 3 個の基により置換されていてもよく ; R^a 及び R^b は上で定義した通りである) ; 又は

【化 1 6】

30

(式 6 において、L / (6) は NH 又は CH₂ である) ; 又は

【化 1 7】



40

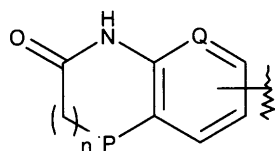
(式 7 において、

M / (7) は、水素、ハロ、アミノ、シアノ、(C₁ - C₈) アルキル、(C₃ - C₈) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、-COR^a、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、-CONR^aNR^aR^b、-SO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、-NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-NR^aSO₂R^b、-NR^aSO₂NR^aR^b、-NR^aNR^aR^b、-NR^aNR^aC(O)R^b、-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b、-OR^aであって、

50

ここで、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル基はいずれも、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5 - C_8)$ シクロアルケニル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、シアノ、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、ニトロ、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ から独立に選択される1、2若しくは3個の基により置換されていてもよく； R^a 及び R^b は上で定義した通りである）；又は

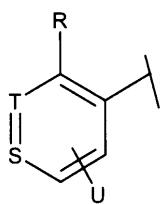
【化18】



(8)

(式(8)において、Pは CH_2 、NH、O、又はSであり；Q/(8)はCH又はNであり；及びnは0～2である）；又は

【化19】



(9)

(式(9)において、

S/(9) 及び T(9) はCであり、あるいは、S/(9) はCであり、かつ、T(9) はNであり、あるいは、S/(9) はNであり、かつ、T/(9) はCであり；

Rは水素、アミノ、メチル、トリフルオロメチル、ハロであり；

Uは、水素、ハロ、アミノ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)R^b$ 、 $-OR^a$ 、4-(1H-ピラゾル-4-イル)であって、

ここで、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル基はいずれも、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5 - C_8)$ シクロアルケニル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、シアノ、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、ニトロ、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ から独立に選択される1、2若しくは3個の基により置換されていてもよく、 R^a 及び R^b 上で定義した通りである）

からなる群から選択される。

【0032】

サブグループC

Xは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、トリフルオロメチル、テトラヒドロピラン、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、又はベンジルであり；

YはHであり；

Zはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、又はベンジ

10

20

30

40

50

ルであり；

R^1 は、イソプロピル、tert-ブチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、(1-メチルエチル)シクロプロピル、1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフェン-3-イル、1-Me-ペペリジン-4-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、N, N-ジメチル-1-プロパンアミニル、ベンジル、又は4-ピリジルであり；

R_2 は水素、(C_1-C_3)アルキル、又はハロであって、前記(C_1-C_3)アルキルは、アミノ、及び(C_1-C_3)アルキルアミノからなる群から選択される1つ又は2つの基により置換されていてもよく；

R^7 は、水素、(C_1-C_3)アルキル、又はアルコキシであり； R^3H 、メチル、又はBrであり；及び

R^6 は、メチル、ビス(1, 1-ジメチルエチル)、ビス(1-メチルエチル)、シクロプロピル、プロピル、ジメチルアミノ、エチルアミノ、(2-ヒドロキシエチル)アミノ、2-プロペン-1-イルアミノ、1-ペペラジニル、1-ペペリジニル、4-モルホリニル、4-ペペリジニルアミノ、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ、フェニルアミノ、(フェニルメチル)アミノ、(4-ピリジニルメチル)アミノ、[2-(2-ピリジニルアミノ)エチル]アミノ、2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ、4-ピリジニルアミノ、4-(アミノカルボニル)フェニル]アミノ、3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル、4-ピリジニルエチニル、フェニルエチニル、2-フラニル、3-チエニル；1H-ピラゾル-4-イル、1H-インダゾル-5-イル、1H-インダゾル-6-イル、3-メチル-1H-インダゾル-5-イル、1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾル-5-イル、2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾル-5-イル、2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-5-イル、2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-6-イル、2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾル-5-イル、2-アミノ-6-キナゾリニル、2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-ピリミジニル、2-アミノ-5-ピリミジニル、7-オキソ-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル、フェニル、2-メチルフェニル、2-ニトロフェニル、2-フェニルエチル、3-アミノフェニル、4-アミノフェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、4-(メチルオキシ)フェニル、3-(アセチルアミノ)フェニル、4-(アセチルアミノ)フェニル、4-(アミノカルボニル)フェニル、4-(1H-ピラゾル-4-イル)フェニル、4-(アミノスルホニル)フェニル、4-(メチルスルホニル)フェニル、4-[(ジメチルアミノ)スルホニル]フェニル、4-[(メチルアミノ)カルボニル]フェニル、4-[(メチルアミノ)スルホニル]フェニル、4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、2-(4-モルホリニル)-4-ピリジニル、2-アミノ-4-ピリジニル、5-(メチルオキシ)-3-ピリジニル、5-(メチルスルホニル)-3-ピリジニル、5-[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル、5-[(フェニルスルホニル)アミノ]-3-ピリジニル、6-(4-メチル-1-ペペラジニル)-3-ピリジニル、6-(4-モルホリニル)-3-ピリジニル、6-(アセチルアミノ)-3-ピリジニル、6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル、6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル、6-[(メチルアミノ)カルボニル]-3-ピリジニル、6-[(メチルアミノ)スルホニル]-3-ピリジニル、6-メチル-3-ピリジニル、4-ピリジニルオキシである。

【0033】

個々の化合物は下で詳述する例に見出すことができる。

【0034】

本明細書において使用する用語「共投与する」及びそれらの派生語により、癌、癌若しくは癌療法の副作用、又は何か他の疾患のいずれを治療するにしても、1種若しくは複数種の追加の薬学的に活性な化合物の同時投与又は任意の様式の別々の逐次投与のどちらかを意味する。投与が同時でなければ、化合物を互いに近接した時に投与することが好まし

10

20

30

40

50

い。さらに、化合物を同じ投与形態で投与するかどうかは問題ではなく、例えば一方の化合物を局所的に投与して、他の化合物を経口的に投与することもできる。

【0035】

ある実施態様において、式 I の化合物は、酸性官能基、塩を形成するために十分酸性なものを含有することができる。代表的塩は、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、及び亜鉛塩などの薬学的に許容される金属塩、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、及び亜鉛などの薬学的に許容される金属カチオンの炭酸塩及び重炭酸塩；メチルアミン、エチルアミン、2-ヒドロキシエチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、及びシクロヘキシルアミンなどの脂肪族アミン、芳香族アミン、脂肪族ジアミン、及びヒドロキシアルキルアミンを含む薬学的に許容される有機、第二級、及び第三級アミンの炭酸塩及び重炭酸塩を含む。

10

【0036】

ある実施態様において、式 (I) の化合物は、塩基性官能基を含むことがあり、それ故適当な酸で処理することにより薬学的に許容される酸添加塩を形成することができる。適当な酸は、薬学的に許容される無機酸及び薬学的に許容される有機酸を含む。代表的な薬学的に許容される酸添加塩として、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硝酸メチル、硫酸塩、重硫酸塩、スルファミン酸塩、リン酸塩、酢酸塩、ヒドロキシ酢酸塩、フェニル酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、イソ酪酸塩、吉相酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、アクリレート、フマル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、サリチル酸塩、p-アミノサリチル酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、ヘプタン酸塩、フタル酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、o-アセトキシ安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、マンデル酸塩、タンニン酸塩、ギ酸塩、ステアリン酸塩、アスコルビン酸塩、パルミチン酸塩、オレイン酸塩、ピルビン酸塩、パモン酸塩、マロン塩、ラウリン酸塩、グルタル酸塩、グルタメート、エストレート、メタンスルホン酸塩（メシル酸塩）、エタンスルホン酸塩（エシル酸塩）、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩（ベシル酸塩）、p-アミノベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩（トシレート）及びナフタレン-2-スルホン酸塩が挙げられる。

20

【0037】

本明細書中に記載した化合物の全ての互変異性体は、それらの混合物を含めて、本発明の範囲内に包含されることが意図される。一般的に、本明細書中で実例を挙げた化合物は式 (I A) の互変異性体の構造に基づいて命名してある。本発明の名指した化合物に関するいかなる参照も名指された化合物の全ての互変異性体及び名指された化合物の互変異性体の任意の混合物を包含することが意図されることは理解されるべきである。

30

【0038】

式 (I) の化合物は、結晶形又は非結晶形に調製することができ、及び、結晶性であれば、場合により、例えば水和物として溶媒和することができる。本発明は、化学量論の溶媒和物（例えば水和物）並びに可変量の溶媒（例えば水）を含有する化合物をその範囲内に含む。

40

【0039】

本明細書中に記載したある種の化合物は、1個若しくは複数のキラル原子を含むことができ、又は言い換えれば2つのエナンチオマーとして存在することができる。下で特許請求する化合物は、エナンチオマーの混合物並びに精製されたエナンチオマー又はエナンチオマーに富む混合物を含む。式 (I) で表されるか又は下で請求される化合物の個々の異性体も、並びに全体的に又は部分的に平衡している任意のそれらの混合物も本発明の範囲内に含まれる。本発明は、請求される化合物の個々の異性体を、1つ又は複数のキラル中心が反転しているそれらの異性体との混合物としても包含する。

【0040】

異なる異性体形態がある場合、それらは、他方から従来の方法により分離若しくは分割

50

された一方であることもでき、又は任意の所与の異性体を従来の合成方法により又は立体特異的合成若しくは不斉合成により得ることができる。

【0041】

療法において使用するために、式（I）の化合物、並びに塩、溶媒和物等を、混じり物のない、即ち追加の担体のない製剤として投与することも可能であるが、それより普通の実施法は担体又は希釈剤と調合して有効成分を提供することである。したがって、本発明は、式（I）の化合物及び塩、溶媒和物等と、1種若しくは複数種の薬学的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤とを含む医薬組成物をさらに提供する。式（I）の化合物及び塩、溶媒和物その他は上記の通りである。担体（単数又は複数）、希釈剤（単数又は複数）又は賦形剤（単数又は複数）は、剤形の他の成分と適合性であるという意味で許容されなければならない、且つそれを受ける人に有害であってはならない。本発明の他の態様により、式（I）の化合物、又は塩、溶媒和物その他と1種若しくは複数種の薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤との混合を含む、薬学的剤形を調製するプロセスも提供される。

10

【0042】

最終の脱保護段階に先立って作製することができる式（I）の化合物のある種の保護された誘導体は、その状態では薬理学的活性を有し得ないが、ある段階で、経口的に又は非経口的に投与してその後体内で代謝されて薬学的に活性な本発明の化合物を形成することができることは当業者により認識されるであろう。それ故そのような誘導体は「プロドラッグ」と言うことができる。さらに、ある種の本発明の化合物は、本発明の他の化合物のプロドラッグとして作用することができる。本発明の化合物の全ての保護された誘導体及びプロドラッグは、本発明の範囲内に含まれる。当業者に「前駆部分（pro-moiety）」として知られるある部分は、適当な官能基に（そのような官能基が本発明の化合物中に存在する場合には）置くことができることは、当業者によりさらに認識されるであろう。本発明の化合物のための好ましいプロドラッグとして、エステル、炭酸エステル、ヘミエステル、リン酸エステル、硝酸エステル、硫酸エステル、スルホキシド、アミド、カルバメート、アゾ化合物、ホスファミド、グリコシド、エーテル、アセタール及びケタールが挙げられる。

20

【0043】

治療

本発明の化合物及び組成物は細胞増殖疾患を治療するために使用される。本明細書で提供される方法及び組成物により治療することができる病態として、癌（下でさらに論ずる）、自己免疫疾患、真菌障害、関節炎、移植拒絶、炎症性腸疾患、外科手術、血管形成術等を含むがこれらに限定されない医学的処置後に誘発された増殖が挙げられるが、これらに限定されない。幾つかの場合に、細胞は過度又は過小増殖の状態（異常な状態）にはなくてしかもなお治療が必要なことが認識される。例えば、創傷治癒中、細胞は「正常に」増殖することはできるが、増殖の増大が望ましいことがある。したがって、一つの実施態様において、本発明は、これらの障害又は状態のいずれか1つに悩まされ又はさし迫った苦痛のある細胞又は個体への適用を含む。

30

【0044】

本発明で提供される組成物及び方法は、前立腺、乳房、脳、皮膚、子宮頸部、精巣の癌などの腫瘍を含む癌の治療のために特に有用であると思われる。それらは転移性又は悪性の腫瘍の治療に特に有用である。より特定すれば、本発明の組成物及び方法により治療することができる癌として、星細胞系、乳房、子宮頸部、結直腸、子宮内膜、食道、胃、頭頸部、肝細胞、喉頭、肺、口腔、卵巣、前立腺及び甲状腺の癌及び肉腫などの腫瘍のタイプが挙げられるが、これらに限定されない。さらに特定して、これらの化合物は、：心臓の肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫及び奇形腫；肺癌：気管支原性癌（扁平上皮細胞癌、未分化小細胞癌、未分化大細胞癌、腺癌）、肺泡（細気管支）癌、気管腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫；胃腸：食道（扁平上皮細胞癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、平滑

40

50

筋肉腫)、膵(管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリン産生腫瘍、カルチノイド腫瘍、ビポーマ)、小腸(腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫)、大腸(腺癌、尿細管腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫);泌尿生殖器:腎臓(腺癌、ウィルムス腫瘍(腎芽腫)、リンパ腫、白血病)、膀胱及び尿道(扁平上皮細胞癌、移行性細胞癌、腺癌)、前立腺(腺癌、肉腫)、精巣癌(精上皮腫、奇形腫、胚性癌、奇形癌腫、絨毛上皮腫、肉腫、間質性細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫);肝臓:肝細胞癌(肝細胞癌)、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫;胆管:胆嚢癌、膨大部癌、胆管癌;骨:骨肉腫(骨肉腫)、線維肉腫、悪性の線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫(細網細胞肉腫)、多発性骨髄腫、悪性の巨細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫(骨軟骨性外骨症)、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨腫及び巨細胞腫瘍;神経系:頭蓋骨(骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎)、髄膜(髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症)、脳(星細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫(松果体腫)、膠芽細胞腫多形、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍)、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫);婦人科:子宮(子宮体癌)、子宮頸部(子宮頸部癌、前腫瘍子宮頸部異形成)、卵巣(卵巣癌(漿液嚢胞腺癌、粘液性の嚢胞腺癌、未分類癌)、顆粒膜嚢胞細胞腫瘍、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫)、外陰部(扁平上皮細胞癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫)、膣(明細胞癌、扁平上皮細胞癌、ブドウ状肉腫(胚性横紋筋肉腫)、輸卵管(癌);血液系:血液(骨髄腫白血病(急性及び慢性)、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群)、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫(悪性リンパ腫);皮膚:悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、カポジ肉腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬;及び副腎:神経芽細胞腫を治療することができる。したがって、本明細書で使用する用語「癌性細胞」は、上で確認した状態の又はそれと関係するいずれか1つに罹っている細胞を含む。

【0045】

本発明の化合物は、他の治療薬、特に該化合物の活性を増強し又は廃棄時を遅らすことができる作用剤と組み合わせるか又は共投与することができる。本発明の組合せ療法は、少なくとも1種の本発明の化合物の投与及び少なくとも1種の他の治療方法の使用を含む。一つの実施態様において、本発明の組合せ療法は、少なくとも1種の本発明の化合物の投与及び外科的療法を含む。一つの実施態様において、本発明の組合せ療法は、少なくとも1種の本発明の化合物の投与及び放射線療法を含む。一つの実施態様において、本発明の組合せ療法は、少なくとも1種の本発明の化合物の投与及び少なくとも1種の支持療法薬(例えば、少なくとも1種の抗嘔吐薬)を含む。一つの実施態様において、本発明の組合せ療法は、少なくとも1種の本発明の化合物の投与及び少なくとも1種の他の化学療法剤を含む。特定の1実施態様において、本発明は、少なくとも1種の本発明の化合物の投与及び少なくとも1種の抗新生物薬を含む。さらに他の実施態様において、本発明は、この開示のEZH2阻害剤がそれ自体有効でないか又は顕著に有効ではないが、他の療法と組み合わせた場合に、単独療法で有効でも有効でなくても、組合せは有用な治療結果を提供する治療投与計画を含む。

【0046】

本明細書において使用する用語「共投与する」及びそれらの派生語によりなる本明細書中に記載したEZH2阻害化合物と癌の治療に有用であることが知られているさらなる有効成分若しくは成分との同時投与又は化学療法と放射線治療とを含む別々の逐次投与の任意の様式のいずれかを意味する。本明細書において使用するさらなる有効成分又は成分という用語は、癌の治療が必要な患者に投与したときに有利な性質を示すことが知られている任意の化合物又は治療薬を含む。投与が同時でなければ、化合物を互いに近接した時に投与することが好ましい。さらに、化合物を同じ投与形態で投与するかどうかは問題ではなく、例えば一方の化合物を局所的に投与して他の化合物を経口的に投与することができる。

【0047】

典型的には、治療される感受性の腫瘍に対して活性を有する任意の抗新生物薬は、本発明における特定の癌の治療において共投与することができる。そのような作用薬の例は、Cancer Principles and Practice of Oncology by V. T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishersに見出すことができる。当業者はどの作用薬の組合せが有用であるかを、関与する薬剤及び癌の特定の特性に基づいて見分けることができるであろう。本発明において有用な典型的な抗新生物薬として、ジテルペノイド及びビンカアルカロイドなどの抗微小管剤；白金配位錯体；ナイトロジェンマスタード、オキサザホスホリン、アルキルスルホネート、ニトロソウレア、及びトリアゼンなどのアルキル化剤；アントラサイクリン、アクチノマイシン及びブレオマイシンなどの抗生物質；エピポドフィロトキシンなどのトポイソメラーゼII阻害剤；プリン及びピリミジン類似体及び抗葉酸化合物などの抗代謝物；カンプトテンシンなどのトポイソメラーゼI阻害剤；ホルモン及びホルモンの類似体；アザシチジン及びデシタピンなどのDNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤；シグナル形質導入経路阻害剤；非受容体チロシンキナーゼ血管新生阻害剤；免疫治療薬；アポトーシス促進剤；及び細胞サイクルシグナル伝達阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0048】

典型的には、治療される感受性新生物に対して活性を有する任意の化学療法剤は、本発明の化合物との組合せで利用することができるが、但し、特定の作用薬が本発明の化合物を使用する療法と臨床的に適合性であることが条件である。本発明において有用な典型的な抗新生物薬として、アルキル化剤、抗代謝物、抗腫瘍抗生物質、抗有糸分裂作用薬、ヌクレオシド類似体、トポイソメラーゼI及びII阻害剤、ホルモン及びホルモンの類似体；レチノイド、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤；細胞成長又は成長因子機能の阻害剤を含むシグナル形質導入経路阻害剤、血管新生阻害剤、及びセリン／トレオニン又は他のキナーゼ阻害剤；サイクリン依存性キナーゼ阻害剤；アンチセンス療法及びモノクローナルを含む免疫治療薬、ワクチン又は他の生物学的作用薬が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0049】

ヌクレオシド類似体はデオキシヌクレオチド三リン酸に変換されてシトシンの代わりに複製DNA中に組み込まれる化合物である。DNAメチルトランスフェラーゼは、改変された塩基に共有結合で結合して活性な酵素を生じ、DNAメチル化を減少させる。ヌクレオシド類似体の例として、骨髄異形成障害の治療のために使用されるアザシチジン及びデシタピンが挙げられる。ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤としては、皮膚T細胞リンパ腫の治療のためのボリノスタットが含まれる。HDACはクロマチンをヒストンの脱アセチル化により改変する。それに加えて、それらは、多数の転写因子及びシグナル伝達分子を含む種々の基質を有する。他のHDAC阻害剤は開発中である。

30

【0050】

シグナル形質導入経路阻害剤は、細胞内変化を喚起する化学過程を遮断又は阻害する阻害剤である。本明細書において使用するようこの変化は、細胞増殖又は分化又は生存である。本発明において有用なシグナル形質導入経路阻害剤として、受容体チロシンキナーゼ、非受容体チロシンキナーゼ、SH2／SH3ドメイン遮断薬、セリン／トレオニンキナーゼ、ホスファチジルイノシトール-3-OHキナーゼ、ミオイノシトールシグナル伝達、及びRas癌遺伝子の阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。シグナル形質導入経路阻害剤は、上記の組成物及び方法において本発明の化合物との組合せで利用することができる。

40

【0051】

受容体キナーゼ血管新生阻害剤も本発明において用途を見出すことができる。VEGFR及びTIE-2に係する血管新生の阻害剤は、シグナル形質導入阻害剤に関連して上

50

で論じてある（両方とも受容体チロシンキナーゼである）。他の阻害剤は、本発明の化合物との組合せで使用することができる。例えば、VEGFR（受容体チロシンキナーゼ）を認識しないリガンドに結合する抗VEGF抗体；血管新生を阻害するインテグリンの低分子阻害剤（ α 、 β_3 ）；エンドスタチン及びアンジオスタチン（非室温K）も、本発明の化合物との組合せで有用であることを証明することができる。VEGFR抗体の一例はベバシズマブ（AVASTIN（登録商標））である。

【0052】

成長因子受容体の数種の阻害剤が開発中であり、リガンドアンタゴニスト、抗体、チロシンキナーゼ阻害剤、抗センスオリゴヌクレオチド及びアプタマーを含む。これらの成長因子受容体阻害剤の任意のものを、本明細書中に記載した組成物及び方法／使用のいずれかで本発明の化合物と組み合わせて使用することができる。トラツツマブ（Herceptin（登録商標））は成長因子機能の抗erbB2抗体阻害剤の例である。成長因子機能の抗erbB1抗体阻害剤の一例はセツキシマブ（Erbix（商標）、C225）である。ベバシズマブ（Avastin（登録商標））はVEGFRを指向するモノクローナル抗体の例である。上皮性成長因子受容体の低分子阻害剤の例として、ラパチニブ（Tykerb（商標））及びエルロチニブ（TARCEVA（登録商標））挙げられるが、これらに限定されない。イマチニブメシル酸塩（グリベック（登録商標））はPDGFR阻害剤の一例である。VEGFR阻害剤の例として、パゾパニブ、Zd6474、AZD2171、PTK787、スニチニブ及びソラフェニブが挙げられる。

【0053】

抗微小管又は抗有糸分裂の作用薬は、M期即ち細胞サイクル有糸分裂期中の腫瘍細胞の微小管に対して活性な期特異的作用薬である。抗微小管作用薬の例として、ジテルペノイド及びビンカルカロイドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0054】

天然の供給源から誘導されるジテルペノイドは、細胞サイクルのG₂/M期で作用する期特異的抗癌剤である。ジテルペノイドはこのタンパク質に結合することにより微小管の β -チューブリンサブユニットを安定化すると考えられている。次に該タンパク質の分解が阻害され、有糸分裂が停止して細胞死が続いて起こるように思われる。ジテルペノイドの例として、パクリタキセル及びその類似体ドセタキセルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0055】

パクリタキセル、5 β ，20-エポキシ-1，2 α ，4，7 β ，10 β ，13 α -ヘキサヒドロキシタキサー-11-エン-9-オン4，10-ジアセテート2-ベンゾエートと（2R，3S）-N-ベンゾイル-3-フェニルイソセリンの13-エステル；タイハイヨウイチイ（Pacific yew tree *Taxus brevifolia*）から単離した天然のジテルペン生成物であり、注射用溶液タキソール（登録商標）として市販されている。それはテルペンのタキサンファミリーのメンバーである。それは最初1971年にWani et al. J. Am. Chem. Soc.，93：2325.（1971）により単離され、彼らはその構造を化学的及びX線結晶学的方法によりキャラクタライズした。その活性の1つの機構は、パクリタキセルのチューブリンに結合して、それにより癌細胞の成長を阻害する能力に関係する。Schiff et al.，PrC. Natl. Acad. Sci. USA，77：1561-1565（1980）；Schiff et al.，Nature，277：665-667（1979）；Kumar，J. Biol. Chem.，256：10435-10441（1981）。幾つかのパクリタキセル誘導体の合成及び抗癌活性の総説については、D. G. I. Kingston et al.，Studies in Organic Chemistry vol. 26，entitled 「New trends in Natural Products Chemistry 1986」，Attaur-Rahman，P. W. Le Quesne，Eds.（Elsevier，Amsterdam，1986）pp219-235を参照されたい。

【0056】

パクリタキセルは、難治性卵巣癌の治療における臨床用途について (Markman et al., Yale Journal of Biology及びMedicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. Intern. Med., 111:273, 1989) 及び乳癌の治療について (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797, 1991) 米国で承認された。パクリタキセルは、皮膚 (Einzig et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) 及び頭頸部癌 (Forastiere et al., Sem. Oncol., 20:56, 1990) における新生物の治療のための有望な候補である。該化合物は多嚢胞性腎疾患 (Woo et al., Nature, 368:750, 1994)、肺癌及びマラリアの治療についても可能性を示す。パクリタキセルを用いる患者の治療は、閾値濃度 (50 nM) を超える投薬期間に関係する (Kearns, C. M. et al., Seminars in Oncology, 3(6) p. 16-23, 1995) 骨髄抑制を生ずる (multiple cell lineages, Ignoff, R. J. et al., Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998)。

10

【0057】

ドセタキセル、(2R, 3S)-N-カルボキシ-3-フェニルイソセリン-tert-ブチルエステルと5β-20-エポキシ-1, 2α, 4, 7β, 10β, 13α-ヘキサヒドロキシタキサ-11-エン-9-オン4-アセテート2-ベンゾエートの13-エステル・三水和物は、TAXOTERE (登録商標) として注射用溶液で市販されている。ドセタキセルは乳癌の治療のために指示される。ドセタキセルは、セイヨウイチョイの木の針葉から抽出した天然前駆体、10-デアセチルーバッカチンIIIを使用して調製されたパクリタキセルの半合成誘導体q.v. である。ドセタキセルの用量を制限する毒性は好中球減少症である。

20

【0058】

ビンカアルカロイドは、ツルニチニチソウという植物に由来する細胞期特異的抗新生物薬である。ビンカアルカロイドは、細胞サイクルのM期 (有糸分裂) でチューブリン特異的に結合することにより作用する。その結果として、結合されたチューブリン分子は微小管に重合することができない。有糸分裂は、中期で停止して細胞死が続いて起こると考えられる。ビンカアルカロイドの例として、ビンブラスチン、ビンクリスチン、及びビノレルビンが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0059】

ビンブラスチン、ビンカロイコブラスチン硫酸塩は、VELBAN (登録商標) として注射用溶液で市販されている。それは種々の固形腫瘍の第二選択療法としての指示は可能であるが、精巣癌及びホジキン病を含む種々のリンパ腫; 及びリンパ球性及び組織球性リンパ腫の治療において主として指示される。骨髄抑制がビンブラスチンの用量制限副作用である。

40

【0060】

ビンクリスチン、ビンカロイコブラスチン、22-オキソー、硫酸塩は、ONCOVIN (登録商標) として注射用溶液で市販されている。ビンクリスチンは急性白血病の治療のために指示され、ホジキン及び非ホジキン悪性リンパ腫のための治療投薬計画における用途も見出された。脱毛症及び神経学的影響がビンクリスチンの最も一般的な副作用であり、それより程度は低い骨髄抑制及び胃腸粘膜炎も起こる。

【0061】

ビノレルビン酒石酸塩 (NAVELBINE (登録商標)) の注射用溶液として市販されているビノレルビン、3', 4'-ジデヒドロ-4'-デオキシ-C'-ノルビンカロイコブラスチン [R-(R*, R*)-2, 3-ジヒドロキシブタンジオエート (1:2) (塩)] は、半合成ビンカアルカロイドである。ビノレルビンは、単剤として又はシス

50

プラチンなどの他の化学療法剤との組合せで、種々の固形腫瘍、特に非小細胞肺癌、進行乳房癌、及びホルモン不応性前立腺癌の治療に指示される。骨髄抑制がビノレルビンの最も一般的な用量制限副作用である。

【0062】

白金配位錯体は非期特異的抗癌剤であり、DNAと相互作用する。白金錯体は腫瘍細胞に入り込み、アクア化されてDNAと分子内及び分子間架橋を形成し、腫瘍に対して有害な生物学的効果を惹起する。白金配位錯体の例として、シスプラチン及びカルボプラチンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0063】

シスプラチン、cis-ジアンミンジクロロ白金、PLATINOL（登録商標）として注射用溶液で市販されている。シスプラチンは、転移性精巣癌及び卵巣癌及び進行膀胱癌の治療に主として指示される。シスプラチンの主な用量制限副作用は、水分補給及び利尿により制御できる腎毒性、並びに聴器毒性である。

【0064】

カルボプラチン、白金、ジアンミン [1, 1-シクロブタン-ジカルボキシレート (2-)-O, O'] は、PARAPLATIN（登録商標）として注射用溶液で市販されている。カルボプラチンは進行卵巣癌の第1の及び第2選択の治療において主として指示される。骨髄抑制がカルボプラチンの用量制限毒性である。

【0065】

アルキル化剤は非期特異的抗癌剤であり且つ強い親電子剤である。典型的には、アルキル化剤は、アルキル化によりDNA分子のホスフェート、アミノ、スルフヒドリル、ヒドロキシル、カルボキシル、及びイミダゾール基などの求核部分を通してDNAと共有結合を形成する。そのようなアルキル化が核酸機能を攪乱して細胞死をもたらす。アルキル化剤の例として、シクロホスファミド、メルファラン、及びクロラムブシルなどのナイトロジェンマスタード；ブスルファンなどのアルキルスルホネート；カルムスチンなどのニトロソウレア；及びデカルバジンなどのトリアゼンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0066】

シクロホスファミド、2-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]テトラヒドロ-2H-1, 3, 2-オキサザホスホリン2-オキシド-水和物は、注射用溶液又は錠剤としてCYTOSAN（登録商標）の名で市販されている。シクロホスファミドは、単剤として又は他の化学療法剤との組合せで、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、及び白血病の治療に指示される。脱毛症、吐き気、嘔吐及び白血球減少症がシクロホスファミドの最も一般的な用量制限副作用である。

【0067】

メルファラン、4-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-L-フェニルアラニンは、注射用溶液又は錠剤としてALKERAN（登録商標）の名で市販されている。メルファランは、多発性骨髄腫及び卵巣の切除不能の上皮癌の一時抑えの治療のために指示される。骨髄抑制がメルファランの最も一般的な用量制限副作用である。

【0068】

クロラムブシル、4-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゼンブタン酸は、LEUKERAN（登録商標）錠剤として市販されている。クロラムブシルは、慢性リンパ性白血病、並びにリンパ肉腫、巨大濾胞性リンパ腫、及びホジキン病などの悪性リンパ腫の一時抑えの治療のために指示される。骨髄抑制がクロラムブシルの最も一般的な用量制限副作用である。

【0069】

ブスルファン、1, 4-ブタンジオールジメタンスルホネートは、MYLERAN（登録商標）錠剤として市販されている。ブスルファンは、慢性骨髄性白血病の一時抑えの治療のために指示される。骨髄抑制がブスルファンの最も一般的な用量制限副作用である。

【0070】

カルムスチン、1, 3-ビス(2-クロロエチル)-1-ニトロソウレアは、凍結乾燥した材料の単独のバイアルでB i C N U (登録商標)として市販されている。カルムスチンは、単剤として又は他の作用薬との組合せで脳腫瘍、多発性骨髄腫、ホジキン病、及び非ホジキンリンパ腫のための一時抑えの治療のために指示される。遅発骨髄抑制がカルムスチンの最も一般的な用量制限副作用である。

【0071】

デカルバジン、5-(3, 3-ジメチル-1-トリアゼノ)-イミダゾール-4-カルボキサミドは、材料の単独バイアルとしてD T I C - D o m e (登録商標)として市販されている。デカルバジンは、転移性悪性黒色腫の治療のため及び他の作用薬との組合せでホジキン病の第2選択の治療のために指示される。吐き気、嘔吐、及び食欲不振がデカルバジンの最も一般的な用量制限副作用である。

10

【0072】

抗生物質抗新生物薬は、非期特異的作用薬であり、DNAに結合又はインターカレートする。典型的には、そのような作用の結果、安定なDNA錯体又は鎖の破断が生じて、核酸の正常な機能が乱れ、細胞死に至る。抗生物質抗新生物薬の例として、ダクチノマイシンなどのアクチノマイシン、ダウノルビシン及びドキソルビシンなどのアントロサイクリン；及びブレオマイシンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0073】

アクチノマイシンDとしても知られるダクチノマイシンは、注射用形態でC O S M E G E N (登録商標)として市販されている。ダクチノマイシンは、ウィルムス腫瘍及び横紋筋肉腫の治療のために指示される。吐き気、嘔吐、及び食欲不振がダクチノマイシンの最も一般的な用量制限副作用である。

20

【0074】

ダウノルビシン、(8S-cis)-8-アセチル-10-[(3-アミノ-2, 3, 6-トリデオキシ- α -L-リキソ-ヘキソピラノシル)オキシ]-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6, 8, 11-トリヒドロキシ-1-メトキシ-5, 12ナフタセンジオン塩酸塩は、リポソームの注射用形態でD A U N O X O M E (登録商標)として又は注射用にC E R U B I D I N E (登録商標)として市販されている。ダウノルビシンは、急性非リンパ球性白血病及び進行したH I V関連カポジ肉腫の治療に置いて寛解誘導のために指示される。骨髄抑制がダウノルビシンの最も一般的な用量制限副作用である。

30

【0075】

ドキソルビシン、(8S, 10S)-10-[(3-アミノ-2, 3, 6-トリデオキシ- α -L-リキソ-ヘキソピラノシル)オキシ]-8-グリコイル、7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6, 8, 11-トリヒドロキシ-1-メトキシ-5, 12ナフタセンジオン塩酸塩は、注射用形態でR U B E X (登録商標)又はA D R I A M Y C I N R D F (登録商標)として市販されている。ドキソルビシンは、主として急性リンパ芽球性白血病及び急性骨髄芽球性白血病の治療のために指示されるが、一部の固形腫瘍及びリンパ腫の治療においても有用な成分である。骨髄抑制がドキソルビシンの最も一般的な用量制限副作用である。

【0076】

40

*Streptomyces verticillus*株から分離された細胞傷害性グリコペプチド抗生物質の混合物であるブレオマイシンは、B L E N O X A N E (登録商標)として市販されている。ブレオマイシンは、単剤として又は他の作用薬との組合せで、扁平上皮細胞癌、リンパ腫、及び精巣癌の一時抑えの治療として指示される。肺及び皮膚の毒性がブレオマイシンの最も一般的な用量制限副作用である。

【0077】

トポイソメラーゼII阻害剤として、エピポドフィロトキシンが挙げられるが、これに限定されない。

エピポドフィロトキシンは、マンダラゲという植物に由来する期特異的抗新生物薬である。エピポドフィロトキシンは、典型的にはトポイソメラーゼII及びDNAとの3元コ

50

ンプレックスを形成することにより細胞サイクルのS及びG₂期に細胞に効果を及ぼしてDNA鎖破断を惹起する。鎖破断は蓄積し続いて細胞死が起こる。エポドフィロトキシンの例として、エトポシド及びテニポシドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0078】

エトポシド、4'-デメチルーエポドフィロトキシニン9[4,6-O-(R)-エチリデン-β-D-グルコピラノシド]は、注射用溶液又はカプセルでVESID（登録商標）として市販されており、一般にVP-16として知られている。エトポシドは、単剤として又は他の化学療剤との組合せで精巣癌及び非小細胞肺癌の治療において指示される。骨髄抑制が最も一般的な副作用である。白血球減少症の発生率は血小板減少症より大きくなる傾向がある。

10

【0079】

テニポシド、4'-デメチルーエポドフィロトキシニン9[4,6-O-(R)-チエニリデン-β-D-グルコピラノシド]は、注射用溶液でVUMON（登録商標）として市販されており、一般にVM-26として知られている。テニポシドは、単剤として又は他の化学療剤との組合せで小児の急性白血病の治療に指示される。骨髄抑制がテニポシドの最も一般的な用量制限副作用である。テニポシドは白血球減少症及び血小板減少症の両方を誘発し得る。

【0080】

代謝拮抗剤の新生物の作用薬は、期特異的抗新生物薬であり、DNA合成を阻害するか又はプリン又はピリミジン塩基合成を阻害することにより細胞サイクルのS期（DNA合成）で作用してそれによりDNA合成を制限する。その結果として、S期は進行せず続いて細胞死が起こる。代謝拮抗剤抗新生物薬の例として、フルオロウラシル、メトトレキサート、シタラビン、メルカプトプリン、チオグアニン、及びゲムシタビンが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0081】

5-フルオロウラシル、5-フルオロ-2,4-(1H,3H)ピリミジンジオンは、フルオロウラシルとして市販されている。5-フルオロウラシルを投与するとチミジレート合成を阻害して、さらにRNA及びDNAの両方に組み込まれる。その結果は、典型的には細胞死である。5-フルオロウラシルは、単剤として又は他の化学療剤との組合せで乳房、大腸、直腸、胃及び膵の癌の治療に指示される。骨髄抑制及び粘膜炎が5-フルオロウラシルの用量制限副作用である。他のフルオロピリミジン類似体には、5-フルオロデオキシウリジン（フロクスウリジン）及び5-フルオロデオキシウリジン-リン酸が含まれる。

30

【0082】

シタラビン、4-アミノ-1-β-D-アラビノフラノシル-2(1H)-ピリミジンは、CYTOSAR-U（登録商標）として市販されており、一般にAra-Cとして知られている。シタラビンはDNA鎖伸張を阻害する成長中のDNA鎖中にシタラビンを末端で組み込むことによりS期で細胞期特異性を示すと考えられる。シタラビンは、単剤として又は他の化学療剤との組合せで急性白血病の治療において指示される。他のシチジン類似体として、5-アザシチジン及び2',2'-ジフルオロデオキシシチジン（ゲムシタビン）が挙げられる。シタラビンは白血球減少症、血小板減少症、及び粘膜炎を誘発する。

40

【0083】

メルカプトプリン、1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-チオン-水和物は、PURINETHOL（登録商標）として市販されている。メルカプトプリンは、未だ解明されていない機構によりDNA合成を阻害することによってS期に細胞期特異性を示す。メルカプトプリンは、単剤として又は他の化学療剤との組合せで急性白血病の治療に指示される。骨髄抑制及び胃腸粘膜炎が高い用量におけるメルカプトプリン予想される副作用である。有用なメルカプトプリン類似体はアザチオプリンである。

【0084】

50

チオグアニン、2-アミノ-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-チオンは、TABLET（登録商標）として市販されている。チオグアニンは、未だ解明されていない機構によってDNA合成を阻害することによりS期に細胞期特異性を示す。チオグアニンは単剤として又は他の化学療剤との組合せで急性白血物の治療に指示される。白血球減少症、血小板減少症、及び貧血を含む骨髄抑制が、チオグアニン投与の最も一般的な用量制限副作用である。しかしながら、胃腸副作用が起こり、用量が制限されることがある。他のプリン類似体として、ペントスタチン、エリトロヒドロキシノニルアデニン、フルダラビンホスフェート、及びクラドリビンが挙げられる。

【0085】

ゲムシタビン、2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロシチジン-塩酸塩（β-異性体）は、GEMZAR（登録商標）として市販されている。ゲムシタビンは、G1/S境界を通して細胞の進行を阻止することによりS期に細胞期特異性を示す。ゲムシタビンは、シスプラチンと組み合わせて局所的に進行した非小細胞肺癌の治療に、及び単独で局所的に進行した膀胱癌の治療に指示される。白血球減少症、血小板減少症、及び貧血を含む骨髄抑制が、ゲムシタビン投与の最も一般的な用量制限副作用である。

【0086】

メトトレキサート、N-[4-[(2,4-ジアミノ-6-プテリジニル)メチル]メチルアミノ]ベンゾイル-L-グルタミン酸は、メトトレキサートナトリウムとして市販されている。メトトレキサートは、プリンヌクレオチド及びチミジレートの合成に必要なジヒドロ葉酸レダクターゼの阻害により、DNA合成、修復及び/又は複製を阻害することにより細胞期に特異的な効果をS期に示す。メトトレキサートは、単剤として又は他の化学療剤との組合せで絨毛上皮腫、髄膜白血病、非ホジキンリンパ腫、及び乳房、頭部、頸部、卵巣及び膀胱の癌の治療に指示される。骨髄抑制（白血球減少症、血小板減少症、及び貧血）及び粘膜炎がメトトレキサート投与の予想される副作用である。

【0087】

カンプトテシン及びカンプトテシン誘導体を含むカンプトテシンは、入手可能又はトポイソメラーゼI阻害剤として開発中である。カンプトテシンの細胞傷害活性は、そのトポイソメラーゼI阻害活性と関係すると考えられる。カンプトテシンの例として、イリノテカン、トポテカン、及び下で記載する7-(4-メチルピペラジノ-メチレン)-10,11-エチレンジオキシ-20-カンプトテシンの種々の光学的形態が挙げられるが、これらに限定されない。

【0088】

イリノテカンHCl、(4S)-4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-9-[(4-ピペリジノピペリジノ)カルボニルオキシ]-1H-ピラノ[3',4',6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14(4H,12H)-ジオン塩酸塩は、注射用溶液CAMPOTOSAR（登録商標）として市販されている。

【0089】

イリノテカンは、カンプトテシンの誘導体であり、その活性な代謝物SN-38とともに、トポイソメラーゼI-DNAコンプレックスに結合する。トポイソメラーゼI:DNA:イリノテカン又はSN-38三元コンプレックスと複製酵素との相互作用により惹起される修復不能の二重鎖破断の結果として細胞傷害性が起こると考えられる。イリノテカンは、大腸又は直腸の転移性癌の治療のために指示される。イリノテカンHClの用量制限副作用は、好中球減少症、及び下痢を含むGIへの影響を含む骨髄抑制である。

【0090】

トポテカンHCl、(S)-10-[(ジメチルアミノ)メチル]-4-エチル-4,9-ジヒドロキシ-1H-ピラノ[3',4',6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14-(4H,12H)-ジオン・塩酸塩は、注射用溶液HYCAMTIN（登録商標）として市販されている。トポテカンはカンプトテシンの誘導体であり、トポイソメラーゼI-DNAコンプレックスに結合してDNA分子の捻り歪みに応答してトポイソメラーゼIにより惹起された一本鎖破断の再連結を防止する。トポテカンは、卵巣

10

20

30

40

50

癌及び小細胞肺癌の転移性癌の第2選択の治療のために指示される。トポテカンHClの用量制限副作用は骨髄抑制、主として好中球減少症である。

【0091】

医薬組成物は、単位用量当たり所定量の有効成分を含有する単位剤形で提供される。そのような単位は、治療される条件、投与経路並びに患者の年齢、体重及び状態に応じて、例えば、0.5mgから1g、好ましくは1mgから700mg、より好ましくは5mgから100mgの式(I)の化合物を含有することができ、又は医薬組成物を、単位用量当たり所定量の有効成分を含有する単位剤形で提供することもできる。好ましい単位投薬組成物は、有効成分の本明細書において上で挙げた毎日の用量若しくは細分用量を含有するもの、又はそれらを適当に分割したものである。さらに、そのような医薬組成物は、製薬技術において周知の任意の方法により調製することができる。

10

【0092】

医薬組成物は、任意の適当な経路、例えば経口（バッカル又は舌下を含む）、直腸、経鼻、局所（バッカル、舌下又は経皮を含む）、腔内又は非経口的（皮下、筋肉内、静脈内又は皮内を含む）経路による投与に適合させることができる。そのような組成物は、製薬の技術分野において知られた任意の方法により、例えば式(I)の化合物を担体（単数又は複数）又は賦形剤（単数又は複数）と配合することにより調製することができる。

【0093】

経口投与に適合させた医薬組成物は、カプセル又は錠剤；散剤又は顆粒；水性若しくは非水性液体中の溶液又は懸濁液；食用発泡剤又はホイップ；又は水中油液体エマルジョン又は油中水液体エマルジョンなどの離散的ユニットとして提供することができる。

20

【0094】

カプセルは、上記のように粉末混合物を調製して形成されたゼラチンの鞘に充填することにより作製される。コロイダルシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム又は固体ポリエチレングリコールなどの滑沢剤及び潤滑剤を、充填操作前に粉末混合物に添加することができる。カプセルが摂取されるときは、医薬の利用しやすさを改善するために、寒天、炭酸カルシウム又は炭酸ナトリウムなどの崩壊剤又は可溶化剤を添加することもできる。

【0095】

それに加えて、所望の又は必要な場合には、適当な結合剤、潤滑剤、崩壊剤及び着色剤も混合物中に混入することができる。適当な結合剤として、デンプン、ゼラチン、天然糖類、例えばグルコース又はβ-ラクトースなど、トウモロコシ甘味剤、天然及び合成ガム例えばアラビアゴム、トラガカント又はアルギン酸ナトリウムなど、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックス等が挙げられる。これらの投与形態で使用される潤滑剤として、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム等が挙げられる。崩壊剤としては、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガム等が挙げられるが、これらに限定されない。錠剤は、例えば、粉末混合物の調製、顆粒化又は強打（slugging）、潤滑剤及び崩壊剤の添加及び錠剤への圧縮により剤形化される。粉末混合物は、化合物を、希釈剤又は上記のような基剤、及び場合により、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、又はポリビニルピロリドンなどの結合剤、パラフィンなどの溶解遅延剤、第四級塩などの再吸収促進剤及び／又はベントナイト、カオリン又はジリン酸カルシウムなどの吸収剤と混合し、適当に粉碎することにより調製される。粉末混合物は、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク又は鉱油を添加して錠剤成形鑄型により顆粒化することができる。潤滑された混合物は次に錠剤に圧縮される。本発明の化合物も、自由に流動する不活性担体と配合して、顆粒化又はスラッピングステップを通過せずに直接錠剤に圧縮することができる。シェラックのシールコート、蔗糖又はポリマー材料のコーティング及びワックスの光沢剤コーティングからなる透明又は不透明な保護コーティングを提供することができる。これらのコーティングに加えて、異なった単位調剤を識別するために染料を添加することができる。

30

40

50

【0096】

溶液、シロップ及びエリキシルなどの経口液剤は、所与量が所定の量の式（I）の化合物を含有するように投薬単位形態で調製することができる。シロップは、化合物を適当に着香した水溶液中に溶解することにより調製することができる。一方、エリキシルは無毒性のアルコール性ビヒクルにより調製される。懸濁液は、化合物を無毒性ビヒクル中に分散することにより剤形化することができる。エトキシル化イソステアリルアルコール及びポリオキシエチレンソルビトールエーテルなどの可溶化剤及び乳化剤、防腐剤、ペパーミントオイルなどの香味添加剤又は天然甘味剤又はサッカリン若しくは他の人工甘味剤等も添加することができる。

【0097】

10

適当であれば、経口投与のための投薬単位の医薬組成物はマイクロカプセル化することができる。この剤形は、例えば、粒子状材料をコーティングするか、ポリマー、ワックス等に封入することにより放出を長引かせるか又は持続させるように調製することもできる。

【0098】

直腸投与に適合させた医薬組成物は、坐剤又は浣腸剤として提供することができる。

【0099】

腔内投与に適合させた医薬組成物は、ペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、発泡体又はスプレー剤形として提供することができる。

【0100】

20

非経口的投与のために適合させた薬学的剤形として、抗酸化剤、緩衝剤、制菌剤及び目的の受容者の血液と等張にする溶質を含有してもよい水性及び非水性滅菌注射溶液；並びに懸濁剤及び増粘剤を含んでもよい水性及び非水性滅菌懸濁液が含まれる。医薬組成物は、単位用量又は複数回使用の容器、例えば封じたアンプル及びバイアルで提供することができる。注射のためには滅菌液体担体、例えば水を使用直前に添加するだけでよい凍結乾燥状態で貯蔵することができる。即時調合注射溶液及び懸濁液は滅菌散剤、顆粒及び錠剤から調製することもできる。

【0101】

具体的に上で簡単に述べた成分に加えて、医薬組成物は、問題の剤形のタイプに関して従来の当技術分野において伝統的な他の作用薬を含むこともでき、例えば経口投与に適した剤形は着香剤を含むことができることが理解されるべきである。

30

【0102】

本発明の化合物の治療的有効量は、例えば、意図される受容者の年齢及び体重、治療に必要な詳細な状態及びその重症度、剤形の性質、及び投与経路を含む多数の要因に依存し、最終的には薬物療法を処方する治療者の裁量にかかるであろう。しかしながら、貧血の治療のための有効量の式（I）の化合物は、一般的に1日当たり0.001から100mg/kg（受容者の体重）の範囲内、適当には1日当たり0.01から10mg/kg体重の範囲内であろう。70kgの成長した哺乳動物について、実際の1日当たりの量は適当には7から700mgであると思われ、この量を、1日当たりの単回投薬で又は合計が同じであるように数回の（2、3、4、5又は6など）細分した毎日の用量で与えることができる。塩又は溶媒和物その他の有効量は有効量の式（I）の化合物自体の部分として決定することができる。上で挙げた場合と異なる状態の治療についても同様な投薬が適当であろうと予想される。

40

【0103】

化学的背景

本発明の化合物は、コンピュータソフトウェア、例えばISISdraw、ChemDraw、又はeLNBにより自動的に命名される。当業者は、異なったソフトウェアにより発生される化学名に軽微な差があり得ることを理解している。本発明の化合物は、標準的な化学的方法を含む種々の方法により作製することができる。任意の前に定義された可変部（variable）は特に断らない限り前に定義された意味を継続して有するであろう。代

50

表的な一般的合成方法を下で説明して、次に調製された特定の本発明の化合物を例に挙げる。

【0104】

一般式 (I) の化合物は、以下の合成スキームにより部分的に説明するような有機合成の当技術分野において知られた方法により調製することができる。下に記載するスキームの全てにおいて、感受性又は反応性の基のための保護基を、化学の一般的原理により必要な場合に使用することは十分理解される。保護基は、有機合成の標準的方法 (T. W. Green and P. G. M. Wuts (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons) にしたがって扱う。これらの基は、業者に自明の方法を使用して化合物合成の適当な段階で除去する。プロセス並びに反応条件の選択及びそれらを実行する順序は、式 (I) の化合物の調製に適したものであるべきである。当業者は、立体中心が式 (I) の化合物中に存在するかどうかを理解するであろう。したがって、本発明は、可能な立体異性体を両方とも含み、またラセミ化合物だけでなく個々のエナンチオマーも同様に含む。本発明の化合物の完全に又は部分的に重水素化された形態も本発明に含まれる。化合物を単一のエナンチオマーとして望む場合には、それは立体特異的合成により又は最終生成物又は任意の都合のよい中間体の分割により得ることができる。最終生成物、中間体、又は出発原料の分割は、当技術分野において知られた任意の適当な方法により実施することができる。例えば、Stereochemistry of Organic Compounds by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994) を参照されたい。

【実施例】

【0105】

一般的実験方法

以下の略号は実験の部全体を通して使用し、以下の意味を有する：

aq	水性	
BINAP	2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ブナフチル	
ca.	およそ	
CDCl ₃ -d	クロロホルム-d	
Cd ₃ OD-d ₄	メタノール-d ₄	30
Cs ₂ CO ₃	炭酸セシウム	
CHCl ₃	クロロホルム	
ACN	アセトニトリル	
CH ₃ CN	アセトニトリル	
Celite (登録商標)	Celite Corp. の登録商標。珪藻土のブランド	
DBU	1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー-7-エン	
DCE	ジクロロエタン	
DCM	塩化メチレン	
DME	1, 2-ジメトキシエタン	
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド	40
DEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DMSO-d ₆	ジメチルスルホキシド-d ₆	
EtOAc	酢酸エチル	
EDC	1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩	
h	時間 (単数又は複数)	
¹ H NMR	プロトン核磁気共鳴	
HCl	塩酸	
HOAT	1-ヒドロキシー-7-アザベンゾトリアゾール	
HPLC	高い性能液体クロマトグラフィー	
IPA	2-プロパノール	50

K ₂ CO ₃	炭酸カリウム	
KOH	水酸化カリウム	
LC/MS	液体クロマトグラフィー／質量分析法	
MgSO ₄	硫酸マグネシウム	
MeOH	メタノール	
min	分（単数又は複数）	
MTBE	メチルtert-ブチルエーテル	
MS	質量分析法	
NaOH	水酸化ナトリウム	
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	10
NH ₄ OH	水酸化アンモニウム	
NMM	4-メチルモルホリン	
NMP	N-メチル-2-ピロリドン	
Pd/C	パラジウム炭素（10重量％）	
PdCl ₂ （dppf）-CH ₂ Cl ₂	1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン-塩化パラジウム（II）ジクロロメタン錯体	
Pd（Ph ₃ P） ₄	テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）	
SCl ₂	塩化チオニル	
SPhos	2-ジシクロヘキシルホスフィノー-2', 6'-ジメトキシビフェニル	
TFA	トリフルオロ酢酸	20
THF	テトラヒドロフラン	
TLC	薄層クロマトグラフィー	

【0106】

以下の指針は、本明細書中に記載した全ての実験手順に適用される。全ての反応は、特に断らない限りオーブンで乾燥したガラス器具を使用して窒素の陽圧下で実施した。表示した温度は外温（即ち浴温）であり、近似値である。空気及び湿気に敏感な液体は注射器により移した。試薬は受け入れたままで使用した。利用した溶媒は、供給業者により「無水」と記載されたものであった。溶液中の試薬について記載したモル濃度は近似値であり、対応する標準に対して予め滴定せずに使用した。全ての反応は、特に断らない限り攪拌棒により攪拌した。加熱は、特に断らない限り、シリコーンオイルを入れた加熱浴を使用して実施した。マイクロ波照射（0～400W、2.45GHz）により実施した反応は、Biotageのマイクロ波EXPバイアル（0.2～20mL）及びセプタム及びキャップを備えたBiotage Initiator（商標）2.0装置を使用して行った。溶媒及びイオン電荷に基づく利用した照射レベル（即ち高、中、低）は、供給業者の規格に基づいた。-70℃未満の温度への冷却は、ドライアイス／アセトン又はドライアイス／2-プロパノールを使用して実施した。乾燥剤として使用した硫酸マグネシウム及び硫酸ナトリウムは、無水規格であり、互換的に使用した。「真空で」又は「減圧下で」除去されと記載された溶媒は、ロータリーエバポレーターにより除去した。

【0107】

分取用順相シリカゲルクロマトグラフィーは、Redi Sep又はISCO Gold シリカゲルカートリッジ（4g～330g）を備えたTeledyne ISCO Combiflush Companionの装置、又はSF25シリカゲルカートリッジ（4g～300g）を備えたAnalogix IF280装置又はHPシリカゲルカートリッジ（10g～100g）を備えたBiotage SP1の装置のいずれかを使用して実施した。逆相HPLCによる精製は、特に断らない限り、固相としてYMC-packカラム（ODS-A75×30mm）を使用して実施した。特に断らない限り、25mL／分のA（0.1％TFAアセトニトリル）：B（0.1％TFA水）の移動相を、Aが10～80％のグラジエント（10分）で214nmにおけるUV検出を用いて利用した。

【0108】

10

20

30

40

50

A P E S c i e x A P I 150単収斂四極子質量分析計（P E S c i e x、T h o r n h i l l、O n t a r i o、カナダ）を、エレクトロスプレーイオン化の陽イオン検出モードで使用して作動させた。噴霧ガスはゼロ空気発生器（B a l s t o n I n c .、H a v e r h i l l、MA、USA）から発生させて65psiで送達し、カーテンガスはデュワー液体窒素容器から50psiで送達した高純度窒素である。エレクトロスプレーニードルに印加した電圧は4.8kVであった。オリフィスを25Vに設定し、0.2amuの質量段階を使用して0.5scan/secの速度で質量分析計を走査し、プロファイルデータを集めた。

【0109】

方法A LCMS：Valcoの10口の注射バルブ中への注射を実施するハミルトンの10μL注射器を備えたCTC PALオートサンプラー（LEAP Technologies、Carrboro、NC）を使用して試料を質量分析計中に導入した。HPLCポンプはShimadzu LC-10ADvp（Shimadzu Scientific Instruments、Columbia、MD）であり、0.3mL/分の3.2分間で4.5%Aから90%Bの線形グラジエント、0.4分間保持で作動した。移動相は容器A中の100%（0.02%TFAのH₂O）及び容器B中の100%（CH₃CN 0.018%TFA）を含む。固定相はAquasil（C18）であり、カラムの寸法は1mm×40mmであった。検出は、214nmにおけるUV、蒸発光散乱（ELSD）及びMSにより行った。

【0110】

方法B LCMS：別法として、LC/MSを備えたAgilent 1100分析用HPLC装置を使用して、1mL/分及び2.2分で5%Aから100%Bへの線形グラジエント、0.4分保持で作動させた。移動相は容器A中の100%（0.02%TFAのH₂O）及び容器B中の100%（0.018%TFAのCH₃CN）を含んだ。固定相は、実質サイズが3.5μmのZorbax（C8）及びカラム寸法は2.1mm×50mmであった。検出は214nmにおけるUV、蒸発光散乱（ELSD）及びMSにより行った。

【0111】

方法C LCMS：別法として、（50×4.6mm、5μm）の毛細管カラムを備えたMDS SCIEX API2000を使用した。HPLCはZorbax SB-C18カラム（50×4.6mm、1.8μm）を備えたAgilent-1200シリーズUPLC装置で行い、CH₃CN：酢酸アンモニウム緩衝液で溶出した。反応はマイクロ波（CEM、Discover）を用いて実施した。

【0112】

¹H-NMRスペクトルは、400MHzでBruker AVANCE 400MHz装置を使用して記録し、ACD Spect manager v.10を使用して再処理した。多重度は：s＝一重線、d＝二重線、t＝三重線、q＝四重線、quint＝五重線、sxt＝六重線、m＝多重線、dd＝二重の二重線、dt＝二重の三重線その他と示し、brは広幅シグナルを示す。全てのNMRは特に断らない限りDMSOで測定した。

【0113】

分析用HPLC：生成物は、4.5×75mm Zorbax XDB-C18カラム（3.5μm）を備えたAgilent 1100分析用クロマトグラフィー装置により、2mL/分で4分の、H₂O（0.1%ギ酸）中5%CH₃CN（0.1%ギ酸）から95%CH₃CN（0.1%ギ酸）へのグラジエント及び1分保持で分析した。

【0114】

式（I）の化合物は、スキーム1又は類似の方法にしたがって作製することができる。メチル6-ブromo-1H-インドール-4-カルボキシレート（I）は、塩基の存在（例えば水素化ナトリウム）下にハロゲン化アルキルで又は塩化（シアノメチル）トリメチルホスホニウムと塩基（例えば水素化ナトリウム）との存在下に、アルコールでアルキル化

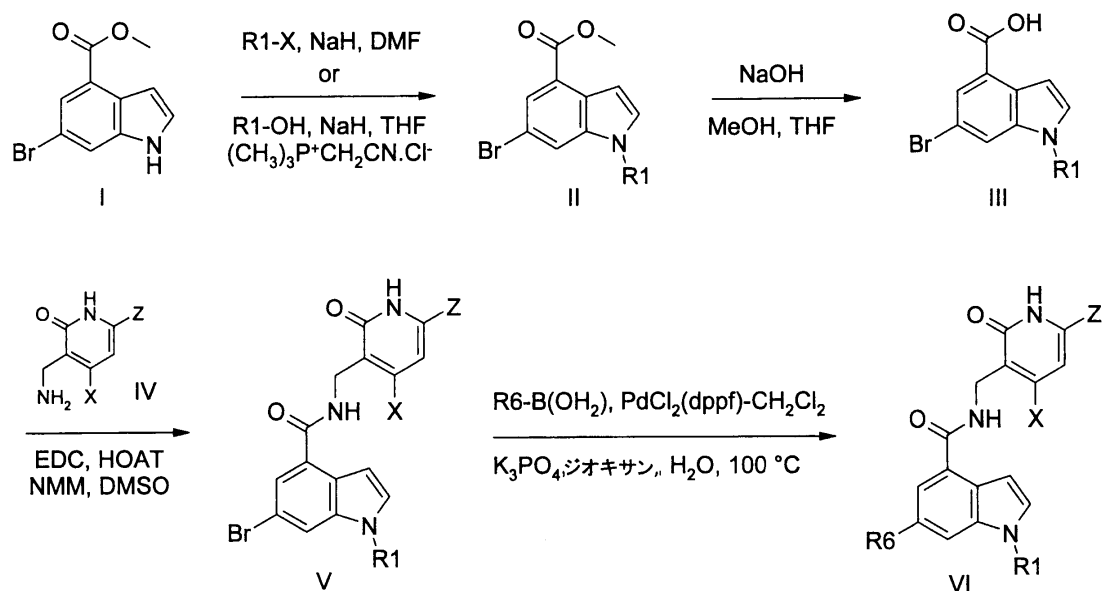
されて式 I I の化合物を生ずる。エステルの水性塩基によるケン化により、式 I I I の化合物が生成し、それは、標準的ペプチドカップリング試薬（例えば EDC、HOAT、NMM）を利用して種々のアミノメチルピリドン I V とカップリングして、式 V の化合物が供給される。パラジウムに媒介された種々のボロン酸（又はボロン酸塩）と V とのクロスカップリングにより式 V I の化合物が得られる。

【0115】

スキーム 1

【化20】

スキーム1



【0116】

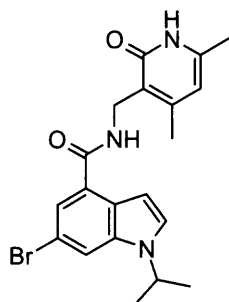
以下の例は、例示目的にすぎず、本発明の範囲を限定することは意図しない。化合物は、ACD命名ソフトウェア [Advanced Chemistry Development, Inc., (ACD/Labs)、Toronto、カナダ。(http://www.acdlabs.com/products/name_lab/)] を使用して命名した。

【0117】

実施例 1

6-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド

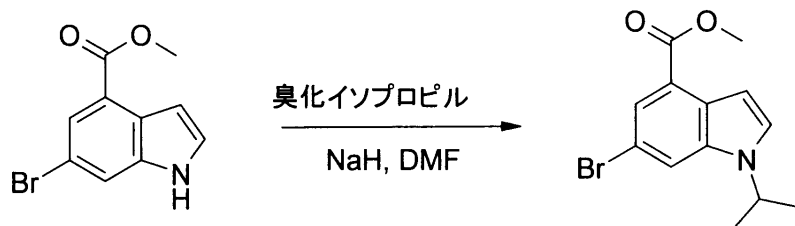
【化21】



【0118】

1 a) メチル 6-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキシレート

【化22】



10

【0119】

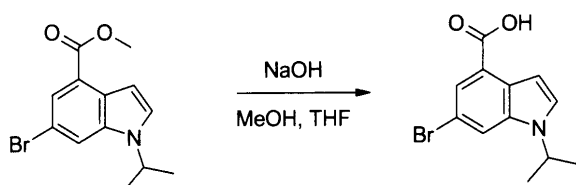
メチル 6-ブロモ-1H-インドール-4-カルボキシレート (1.0 g、3.94 mmol) の固体の N, N-ジメチルホルムアミド (25 mL) 中の冷却した (0℃) 溶液に、水素化ナトリウム (0.173 g、4.33 mmol) を添加した。反応液を 15 分間攪拌し、その間に 2-ブロモプロパン (0.554 mL、5.90 mmol) を加えた。次に反応液を室温に温まるに任せ、終夜室温を保った。LCMS は約 25% の出発原料が残存していることを示した。反応液を 45℃ で 4 時間加熱したが、さらなる変換は認められなかった。反応容器を氷浴に戻し入れて 15 分間攪拌した。次に過剰の NaH (60%) を加え、10 分間攪拌して、次に 2-ブロモプロパン (過剰) を加えた。氷浴を除去して反応液を 1 時間攪拌した。反応体積のおよそ半分を真空で除去して飽和 NH₄Cl (200 mL) 中に注いだ。これをエーテルで抽出して (2 回)、合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥して (MgSO₄) 濃縮した。カラムクロマトグラフィー (80 g の Isco シリカカラム; A: ヘキサン、B: 酢酸エチルで、B: 5~25% のグラジエント) により精製して、メチル 6-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキシレートを得た (0.53 g、1.718 mmol、収率 43.7%)。

20

【0120】

1 b) 6-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボン酸

【化23】



30

【0121】

メチル 6-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキシレート (0.52 g、1.756 mmol) のメタノール (15 mL) 及びテトラヒドロフラン (3 mL) 中の溶液に、3M NaOH (1.756 mL、5.27 mmol) を注射器により滴下した (2 分かけて)。該溶液を 2 時間 T に保ち、その間、LCMS は、生成物への変換が僅か 12% であることを示した。次に 1.5 mL の 3M NaOH を加えて溶液を終夜室温に保った。LCMS は完全な生成物への変換を示した。揮発性物質を真空で除去し、残渣を水に溶解して 1M HCl でゆっくり酸性化した (固体が沈殿した)。EtOAc で抽出し (2 回)、有機層を合わせて MgSO₄ で乾燥した。濾過して真空で濃縮し、6-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボン酸 (0.50 g、1.737 mmol、収率 99%) を白色固体として得た。

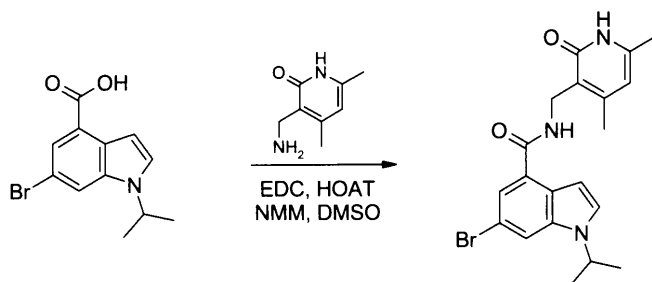
40

【0122】

1 c) 6-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド

50

【化 2 4】



【0123】

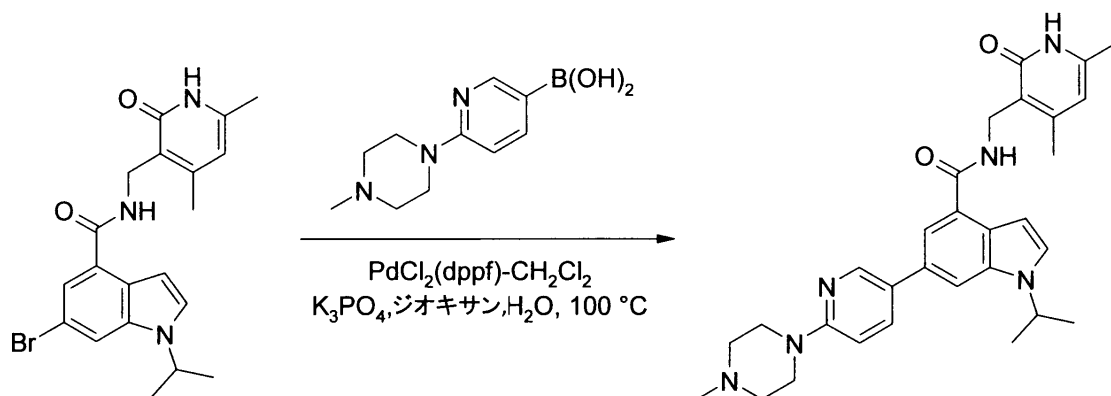
6-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボン酸 (0.71 g、2.52 mmol)、3-(アミノメチル)-4,6-ジメチル-2(1H)-ピリジノン (0.575 g、3.77 mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (0.514 g、3.77 mmol)、及び EDC (0.724 g、3.77 mmol) のジメチルスルホキシド (20 mL) 中の混合物に、N-メチルモルホリン (1.107 mL、10.07 mmol) を注射器によりを速やかに加えた。固体をゆっくりと溶解して、反応液を終夜室温に保った。反応液をゆっくりと氷水 (300 mL) 中に注ぎ、10 分間攪拌し、次に 10 分間静置した。固体を濾過して水 (100 mL) で洗浄し、15 分間風乾し、次に真空乾燥機中 45 °C で 4 時間乾燥して 6-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド (0.82 g、1.871 mmol、収率 74.4%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.39~1.46 (m、6H) 2.09~2.15 (m、3H) 2.21 (s、3H) 4.32 (d、J=5.05 Hz、2H) 4.82 (quin、J=6.63 Hz、1H) 5.88 (s、1H) 6.86 (d、J=3.28 Hz、1H) 7.51 (d、J=1.77 Hz、1H) 7.62 (d、J=3.28 Hz、1H) 7.92 (s、1H) 8.31 (t、J=4.93 Hz、1H) 1.55 (br. s.、1H)。MS (ES) [M+H]⁺ 416.0。

【0124】

実施例 2

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド

【化 2 5】



【0125】

6-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド (0.10 g、0.240 mmol)、1-メチル-4-[5-(4,4,5,5-テトラ

メチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-ピリジニル] ピペラジン (0.087 g、0.288 mmol) 及びリン酸カリウム (三塩基性) (0.153 g、0.721 mmol) の1, 4-ジオキサン (2 mL) 及び水 (0.5 mL) 中の混合物を N_2 で10分間脱ガスし、その間に $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0.029 g、0.036 mmol) を加えた。反応液を封じて100℃で2時間加熱した。次に反応液を室温まで冷えるに任せて終夜静置し、次にそれを EtOAc で希釈し、セライトを通して濾過し、EtOAc で洗浄して、真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (12 g の Isco Gold シリカカラム; A: ジクロロメタン、B: メタノール中に2Mアンモニア含有する10%クロロホルム、B: 5~90%のグラジエント) により精製して、N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド (94 mg、0.180 mmol、収率74.8%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.46 (d、J=6.57 Hz、6H) 2.12 (s、3H) 2.17~2.28 (m、6H) 2.38~2.46 (m、4H) 3.49~3.57 (m、4H) 4.37 (d、J=5.05 Hz、2H) 4.86~4.98 (m、1H) 5.88 (s、1H) 6.87 (d、J=3.03 Hz、1H) 6.93 (d、J=8.84 Hz、1H) 7.58 (d、J=3.28 Hz、1H) 7.65 (d、J=1.26 Hz、1H) 7.87 (s、1H) 7.98 (dd、J=8.97、2.65 Hz、1H) 8.28 (t、J=5.05 Hz、1H) 8.57 (d、J=2.27 Hz、1H) 1.55 (s、1H)。MS (ES) [M+H]⁺ 513.3。

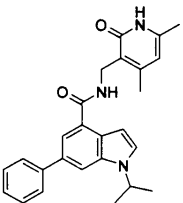
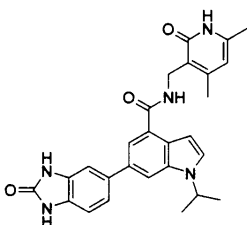
【0126】

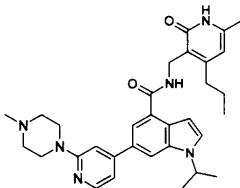
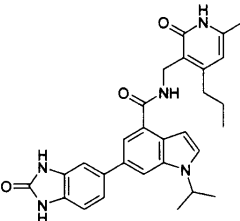
実施例 3

xx は、上の実施例 1 及び 2 に記載した方法又はそれらの日常的な変形により、必須の4-アミノメチルピリドン及び6-置換-4-インドールカルボキシレートから出発して調製した。日常的変形として、鈴木カップリングのための臭化物とボロネートのカップリング相手の置き換え又はボロネートがその場で形成されるワンポット手順の使用が挙げられるが、これらに限定されない。

【0127】

【表 1】

Ex	構造	名称	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	MS(E S) [M+H] ⁺
3		N- [(4, 6-ジメチル-2- オキソ-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル)メチル] -1-(1-メチルエチル)-6- フェニル-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.45 - 1.51 (m, 6 H) 2.12 (s, 3 H) 2.23 (s, 3 H) 4.37 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 4.89 - 5.02 (m, 1 H) 5.88 (s, 1 H) 6.88 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.47 (t, J=7.71 Hz, 2 H) 7.62 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.76 - 7.84 (m, 2 H) 7.92 (s, 1 H) 8.32 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 11.55 (s, 1 H)	414.1
4		N- [(4, 6-ジメチル-2- オキソ-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル)メチル] -1-(1-メチルエチル)-6- (2-オキソ-2, 3-ジヒド ロ-1H-ベンズイミダゾ ル-5-イル)-1H-インド ール-4-カルボキサミ ド	1.47 (d, J=6.57 Hz, 6 H) 2.12 (s, 3 H) 2.23 (s, 3 H) 4.38 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 4.86 - 5.01 (m, 1 H) 5.89 (s, 1 H) 6.86 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 7.00 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.36 (dd, J=8.08, 1.77 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.83	469.2

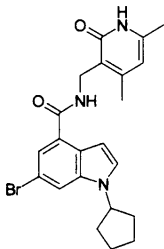
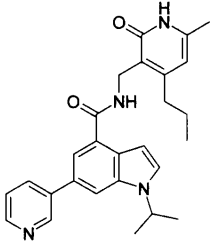
			(s, 1 H) 8.30 (t, J=5.18 Hz, 1 H)10.70 (s, 1 H)10.66 (s, 1 H)11.55 (s, 1 H)	
5		1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -6- [2- (4-メチル-1-ピペラジニル)-4-ピリジニル] -1H-インドール-4-カルボキサミド	0.91 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.48 (d, J=6.57 Hz, 6 H) 1.51 - 1.59 (m, 2 H) 2.13 (s, 3 H) 2.23 (s, 3 H) 2.43 (t, J=4.93 Hz, 4 H) 2.52 - 2.59 (m, 2 H) 3.50 - 3.65 (m, 4 H) 4.41 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 4.91 - 5.09 (m, 1 H) 5.91 (s, 1 H) 6.89 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 7.05 - 7.21 (m, 2 H) 7.66 - 7.78 (m, 2 H) 8.05 (s, 1 H) 8.16 (d, J=5.31 Hz, 1 H) 8.32 (t, J=5.05 Hz, 1 H)11.56 (s, 1 H)	541.3
6		1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -6- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-1H-インドール-4-	J=3.28 Hz, 1 H) 7.00 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.290.91 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.47 (d, J=6.57 Hz, 6 H) 1.50 - 1.60 (m, 2 H) 2.13 (s, 3 H) 2.55 (d, J=7.07 Hz, 2 H) 4.41 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 4.94 (quin, J=6.63 Hz, 1 H) 5.91 (s, 1 H)	498.3

10

20

30

40

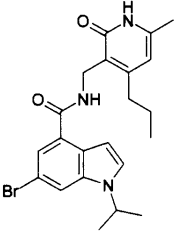
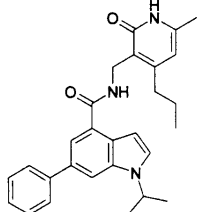
		カルボキサミド	6.85 (d, (s, 1 H) 7.35 (dd, J=8.08, 1.77 Hz, 1 H) 7.57 - 7.69 (m, 2 H) 7.83 (s, 1 H) 8.30 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 10.70 (s, 1 H) 10.66 (s, 1 H) 11.56 (s, 1 H)	
7		6-ブロモ-1-シクロペンチル-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.64 - 1.87 (m, 6 H) 2.08 - 2.18 (m, 5 H) 2.21 (s, 3 H) 4.32 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 4.86 - 5.02 (m, 1 H) 5.88 (s, 1 H) 6.86 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 8.24 - 8.38 (m, 1 H) 11.54 (s, 1 H)	442.0, 444.2
8		1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-(3-ピリジニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	0.90 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.44 - 1.59 (m, 8 H) 2.13 (s, 3 H) 2.54 (dd, J=8.59, 6.82 Hz, 2 H) 4.41 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 4.98 (quin, J=6.63 Hz, 1 H) 5.91 (s, 1 H) 6.92 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 7.49 (dd, J=7.33, 4.80 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 8.20 (dt,	443.2

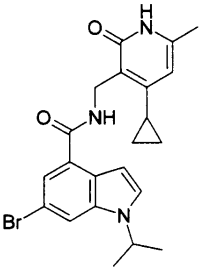
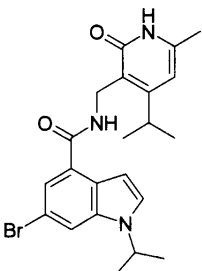
10

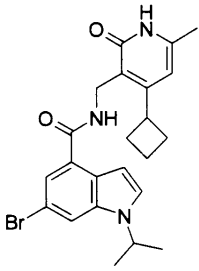
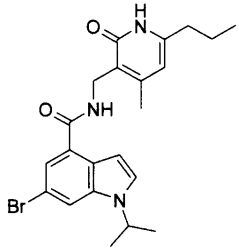
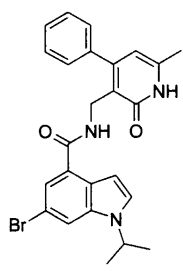
20

30

40

			J=8.27, 1.80 Hz, 1 H) 8.34 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 8.54 (dd, J=4.67, 1.64 Hz, 1 H) 9.04 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 11.56 (s, 1 H)	
9		6-ブロモ-1- (1-メチル エチル)-N- [(6-メチル -2-オキソ-4プロピル -1, 2-ジヒドロ-3-ピリ ジニル)メチル] -1H- インドール-4-カルボ キサミド	0.90 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.43 (d, J=6.57 Hz, 6 H) 1.47 - 1.62 (m, 2 H) 2.13 (s, 3 H) 2.53 (d, J=7.83 Hz, 2 H) 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 4.76 - 4.88 (m, 1 H) 5.91 (s, 1 H) 6.86 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 8.29 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 11.56 (br. s., 1 H)	444.2, 446.0
10		1- (1-メチルエチル)-N- [(6-メチル-2-オキシ -4プロピル-1, 2-ジヒ ドロ-3-ピリジニル)メ チル] -6-フェニル-1H- インドール-4-カルボ キサミド	0.91 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.48 (d, J=6.57 Hz, 6 H) 1.50 - 1.60 (m, 2 H) 2.13 (s, 3 H) 2.54 (dd, J=8.59, 6.82 Hz, 2 H) 4.41 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 4.88 - 5.02 (m, 1 H) 5.91 (s, 1 H) 6.88 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 7.28 - 7.38 (m, 1 H) 7.43 - 7.51 (m, 2 H) 7.63 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=1.26 Hz, 1	442.1

			H) 7.75 - 7.83 (m, 2 H) 7.93 (s, 1 H) 8.32 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 11.57 (s, 1 H)	
11		6-ブロモ-N- [(4-シクロプロピル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -1- (1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.48 (s, 1 H) 8.36 (t, J=4.93 Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.63 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 6.84 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 5.52 (s, 1 H) 4.80 - 4.86 (m, 1 H) 4.52 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 2.14 - 2.19 (m, 1 H) 2.10 (s, 3 H) 1.43 (d, J=6.57 Hz, 6 H) 0.91 - 0.98 (m, 2 H) 0.70 - 0.77 (m, 2 H)	442.0, 444.1
12		6-ブロモ-1- (1-メチルエチル)-N- {[6-メチル-4-(1-メチルエチル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル] メチル} -1H-インドール-4-カルボキサミド	11.54 (s, 1 H) 8.31 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.63 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 6.86 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 6.02 (s, 1 H) 4.78 - 4.87 (m, 1 H) 4.40 (d, J=4.80 Hz, 2 H) 3.36-3.40 (m, 1 H) 3.24-3.28 (m, 1 H) 2.16 (s, 3 H) 1.43 (d, J=6.57 Hz, 6 H) 1.09 - 1.15 (m, 6 H)	444.1, 446.0

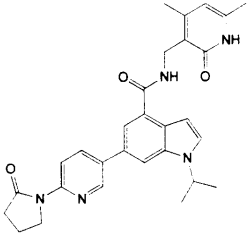
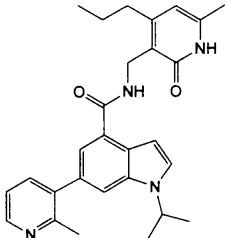
13		6-ブロモ-N- [(4-シクロブチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1- (1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.60 (s, 1 H) 8.26 (t, J=4.80 Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.63 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 6.87 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 6.12 (s, 1 H) 4.78 - 4.86 (m, 1 H) 4.31 (d, J=4.80 Hz, 2 H) 3.80 (m, 1 H) 2.21 - 2.26 (m, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 2.05 - 2.13 (m, 2 H) 1.93 - 2.03 (m, 1 H) 1.78 (m, 1 H) 1.43 (d, J=6.57 Hz, 6 H)	455.9, 458.1
14		6-ブロモ-1- (1-メチルエチル)-N- [(4-メチル-2-オキソ-6-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -1H-インドール-4-カルボキサミド	8.33 (br. s., 1H), 7.92 (s, 1H), 7.63 (d, J=3.28 Hz, 1H), 7.52 (d, J=1.52 Hz, 1H), 6.87 (d, J=3.28 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.78 - 4.87 (m, 1H), 4.33 (d, J=5.05 Hz, 2H), 2.37 (t, J=7.58 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.58 (sxt, J=7.43 Hz, 2H), 1.43 (d, J=6.57 Hz, 6H), 0.88 (t, J=7.33 Hz, 3H)	444.2, 446.0
15		6-ブロモ-1- (1-メチルエチル)-N- [(6-メチル-2-オキソ-4-フェニル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリ	11.88 (s, 1 H) 8.35 (t, J=4.42 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 7.63 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 7.40 - 7.50 (m, 6 H) 6.86 (d, J=3.03 Hz, 1	447.9, 479.7

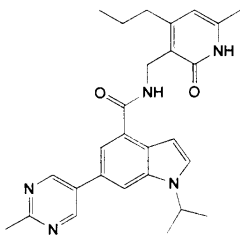
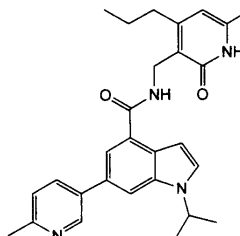
10

20

30

40

		ジニル)メチル] -1H- インドール-4-カルボ キサミド	H) 6.00 (s, 1 H) 4.78 - 4.87 (m, 1 H) 4.19 (d, J=4.29 Hz, 2 H) 2.22 (s, 3 H) 1.44 (d, J=6.57 Hz, 6 H)	
16		N- ((4, 6-ジメチル-2- オキソ-1, 2-ジヒドロ ピリジン-3-イル)メチ ル)-1-イソプロピル-6- (6- (2-オキソピロリ ジン-1-イル)ピリジン -3-イル)-1H-インドー ル-4-カルボキサミド	1.49 (d, J=4.00 Hz 6 H), 2.03 - 2.15 (m, 5 H), 2.24 (s, 3 H), 2.61 (t, J=8.08 Hz, 2 H), 4.06 (t, J=7.20 Hz, 2 H), 4.38 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.96 (quin, J=6.69 Hz, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 6.91 (d, J=3.28 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=3.28 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.25 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H), 8.32 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 8.39 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 8.85 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 11.55 (s, 1 H)	498.3
17		1-イソプロピル-N- ((6-メチル-2-オキシ 4-プロピル-1, 2-ジヒ ドロピリジン-3-イル) メチル)-6- (2-メチルピ リジン-3-イル)-1H-イ ンドール-4-カルボキ	0.86 - 0.94 (m, 3 H), 1.46 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 1.50 - 1.59 (m, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 4.38 (d, J=5.31 Hz, 2 H), 4.80 - 4.94 (m, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 6.92 (d, J=3.03 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J=7.71, 4.93 Hz, 1 H),	457.1

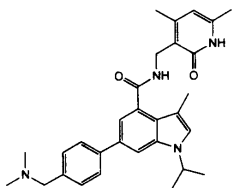
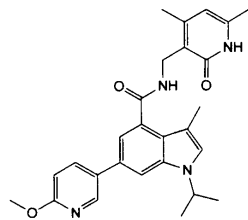
		サミド	7.42 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=3.28 Hz, 1 H), 7.67 - 7.72 (m, 3 H), 8.17 (s, 1 H), 8.24 (t, J=5.18 Hz, 1 H), 8.46 (dd, J=4.80, 1.77 Hz, 1 H)	
18		1-イソプロピル-N- ((6-メチル-2-オキソ 4-プロピル-1, 2-ジヒ ドロピリジン-3-イル) メチル)-6- (2-メチルピ リミジン-5-イル)-1H- インドール-4-カルボ キサミド	0.85 - 0.95 (m, 3 H), 1.44 - 1.60 (m, 8 H), 2.13 (s, 3 H), 3.33 (br. s., 2 H), 2.67 (s, 3H), 4.41 (d, J=5.31 Hz, 2 H), 4.97 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 6.90 (d, J=3.03 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=3.28 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=1.26 Hz, 2 H), 8.11 (s, 1 H), 8.32 (m, 1 H)	458.2
19		1-イソプロピル-N- ((6-メチル-2-オキソ 4-プロピル-1, 2-ジヒ ドロピリジン-3-イル) メチル)-6- (6-メチルピ リジン-3-イル)-1H-イ ンドール-4-カルボキ サミド	0.85 - 0.96 (m, 3 H), 1.48 (d, J=8.00 Hz, 6 H), 1.55 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 3.33 (br. s., 1 H), 4.41 (d, J=5.31 Hz, 2 H), 4.97 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 6.90 (d, J=3.03 Hz, 1 H), 7.35 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=3.28 Hz, 1 H), 7.72 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.09 (dd, J=8.08, 2.53 Hz, 1	457.1

10

20

30

40

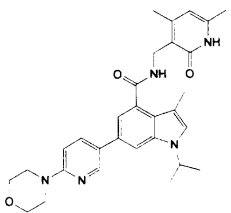
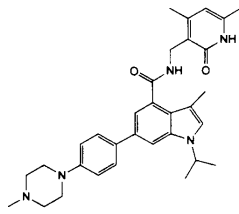
			H), 8.15 (s, 1 H), 8.33 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 8.89 (d, J=2.02 Hz, 1 H)	
20		N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(4-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.44 (m, 6 H), 1.73 - 1.80 (m, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.22 - 2.26 (m, 9 H), 3.58 - 3.65 (m, 2 H), 4.36 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.87 (quin, J=6.69 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.25 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 7.71 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.78 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 8.12 - 8.23 (m, 1 H)	485.3
21		N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.38 - 1.47 (m, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.86 (quin, J=6.57 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 6.88 - 6.96 (m, 1 H), 7.22 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 7.79 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 8.09 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H), 8.17 (t,	459.3

10

20

30

40

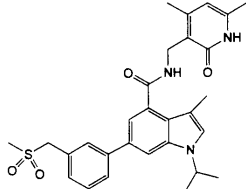
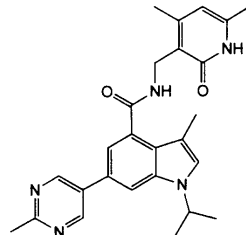
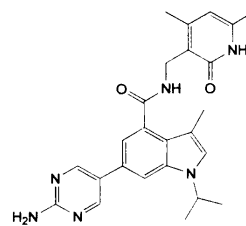
			J=5.05 Hz, 1 H), 8.54 (d, J=2.02 Hz, 1 H)	
22		N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6- (6-モルホリノピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.43 (m, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 3.45 - 3.54 (m, 4 H), 3.70 - 3.79 (m, 4 H), 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.85 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 6.93 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.69 - 7.77 (m, 1 H), 7.96 (dd, J=8.97, 2.65 Hz, 1 H), 8.15 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 8.54 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 11.48 (s, 1 H)	514.3
23		N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6- (4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.43 (m, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.53 - 2.58 (m, 4 H), 3.15 - 3.28 (m, 4 H), 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.84 (quin, J=6.69 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.02 (d, J=8.84 Hz, 2 H), 7.19 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.60 (d, J=8.84 Hz, 2 H), 7.67 (d, J=1.26	526.3

10

20

30

40

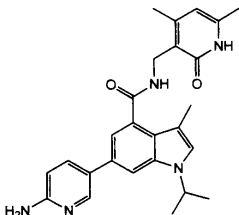
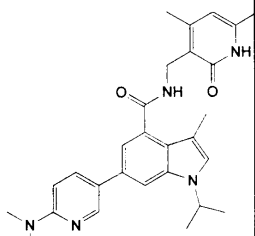
			Hz, 1 H), 8.09 - 8.21 (m, 2 H)	
24		N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6- (3- ((メチルスルホニル)メチル)フェニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.45 (m, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.95 (s, 3 H), 4.36 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 4.85 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.25 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 2 H), 7.49 (t, J=7.71 Hz, 1 H), 7.72 - 7.82 (m, 3 H), 8.19 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 11.47 (s, 1 H)	520.0
25		N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6- (2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.44 (m, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H), 4.36 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.90 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.33 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 8.20 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 9.09 (s, 2 H), 11.49 (s, 1 H)	444.2
26		6- (2-ベンゼンスルホン酸塩ピリミジン-5-イル)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジ	1.43 (d, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.15 - 2.20 (m, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.85 (quin, J=6.69 Hz, 1 H),	445.2

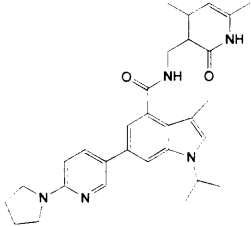
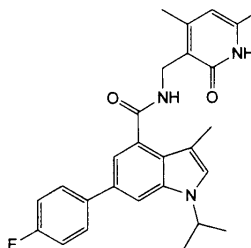
10

20

30

40

		ヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド	5.87 (s, 1 H), 6.70 (s, 2 H), 7.18 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.75 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 8.10 - 8.19 (m, 1 H), 8.61 - 8.68 (m, 2H), 11.49 (br. s., 1 H)		10
27		6- (6-ベンゼンスルホン酸塩ピリジン-3-イル)-N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.42 (d, J=8.00 Hz, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.83 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 6.02 (s, 2 H), 6.54 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.66 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H), 8.11 - 8.18 (m, 1 H), 8.30 (d, J=2.02 Hz, 1 H)	444.2	20
28		N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6- (6- (ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.43 (d, J=8.00 Hz, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 3.07 (s, 6 H), 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.84 (quin, J=6.57 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 6.73 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 7.68	472.5	40

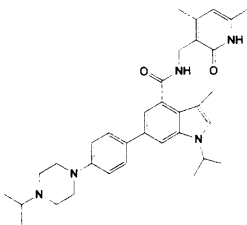
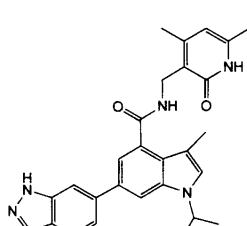
			- 7.74 (m, 1 H), 7.90 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 8.11 - 8.18 (m, 1 H), 8.48 (d, J=2.02 Hz, 1 H)	
29		N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6- (6- (ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.39 - 1.47 (d, J=8.00 Hz, 6 H), 1.93 - 2.01 (m, 4 H), 2.11 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 3.41 - 3.48 (m, 4 H), 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.84 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 6.56 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.91 (dd, J=8.72, 2.15 Hz, 1 H), 8.10 - 8.17 (m, 1 H), 8.45 (d, J=2.27 Hz, 1 H)	498.4
30		N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6- (4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.43 (m, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 4.31 - 4.41 (m, 2 H), 4.80 - 4.93 (m, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.17 - 7.36 (m, 4 H), 7.74 - 7.84 (m, 3 H), 8.16 - 8.24 (m, 1 H), 11.43 - 11.55 (m, 1 H)	446.0

10

20

30

40

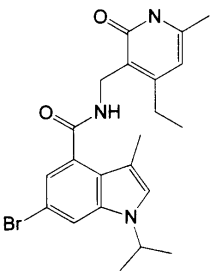
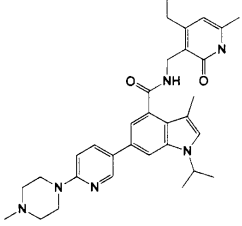
31		N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(4-(4-iso プロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.01 - 1.11 (m, 6 H), 1.43 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.68 (br. s., 4 H), 2.74 - 2.84 (m, 1 H), 3.15 - 3.26 (m, 4 H), 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.83 (quin, J=6.57 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.02 (d, J=8.84 Hz, 2 H), 7.19 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.60 (d, J=8.84 Hz, 2 H), 7.67 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 8.11 - 8.21 (m, 2 H)	554.2
32		N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(1H-インダゾル-6-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.40 - 1.51 (m, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 4.33 - 4.46 (m, 2 H), 4.90 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.33 (dd, J=12.76, 1.14 Hz, 2 H), 7.54 (dd, J=8.46, 1.39 Hz, 1 H), 7.76 - 7.89 (m, 3 H), 8.09 (s, 1 H), 8.24 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 11.48 (br. s., 1 H), 13.07 (br. s., 1 H)	468.3

10

20

30

40

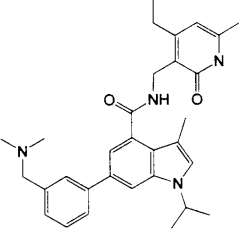
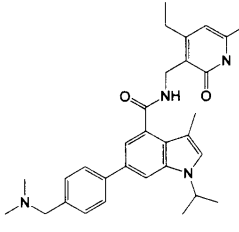
33		6-ブロモ-N- [(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1- (1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.49 (s, 1 H) 8.23 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 7.77 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.00 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 5.91 (s, 1 H) 4.74 (quin, J=6.63 Hz, 1 H) 4.33 (s, 1 H) 4.32 (s, 1 H) 2.56 (q, J=7.58 Hz, 2 H) 2.13 (s, 6 H) 1.40 (s, 3 H) 1.38 (s, 3 H) 1.13 (t, J=7.58 Hz, 3 H)	444.1/ 446.0
34		N- [(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1- (1-メチルエチル)-6- [(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.46 (br. s., 1 H) 8.50 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 8.10 - 8.18 (m, 1 H) 7.92 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.18 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 5.92 (s, 1 H) 4.84 (quin, J=6.57 Hz, 1 H) 4.37 (d, J=4.80 Hz, 2 H) 3.49 - 3.55 (m, 4 H) 2.59 (q, J=7.41 Hz, 2 H) 2.40 - 2.44 (m, 4 H) 2.23 (s, 3 H) 2.17 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 1.44 (s, 3 H) 1.42 (s, 3 H) 1.14 (t, J=7.58 Hz, 3 H)	541.5

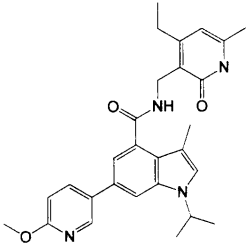
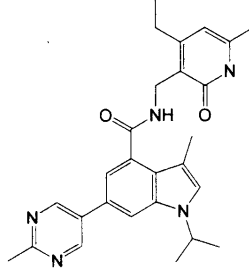
10

20

30

40

35		6- {3- [(ジメチルアミノ)メチル] フェニル} -N- [(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1- (1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.48 (br. s., 1 H) 8.18 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.59 - 7.65 (m, 2 H) 7.40 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.22 - 7.26 (m, 2 H) 5.92 (s, 1 H) 4.88 (dt, J=13.33, 6.60 Hz, 1 H) 4.38 (s, 1 H) 4.37 (s, 1 H) 3.46 (s, 2 H) 2.59 (q, J=7.58 Hz, 2 H) 2.18 (s, 9 H) 2.13 (s, 3 H) 1.45 (s, 3 H) 1.43 (s, 3 H) 1.15 (t, J=7.58 Hz, 3 H)	499.3
36		6- {4- [(ジメチルアミノ)メチル] フェニル} -N- [(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1- (1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.48 (br. s., 1 H) 8.16 (t, J=4.93 Hz, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 5.92 (s, 1 H) 4.87 (dt, J=13.14, 6.57 Hz, 1 H) 4.38 (br. s., 1 H) 4.37 (br. s., 1 H) 3.42 (s, 2 H) 2.59 (q, J=7.58 Hz, 2 H) 2.17 (s, 9 H) 2.13 (s, 3 H) 1.44 (s, 3 H) 1.43 (s, 3 H) 1.15 (t, J=7.45 Hz, 3 H)	499.4

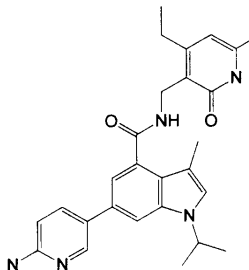
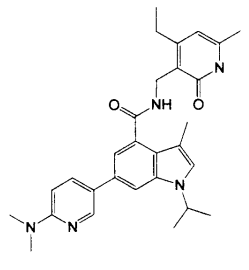
37		N- [(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1- (1-メチルエチル)-6- [6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル] -1H-インドール-4-カルボキサミド	11.49 (s, 1 H) 8.53 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.16 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 8.09 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 7.79 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.22 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 6.91 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 5.92 (s, 1 H) 4.86 (quin, J=6.63 Hz, 1 H) 4.38 (s, 1 H) 4.36 (s, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 2.59 (q, J=7.58 Hz, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 1.44 (s, 3 H) 1.43 (s, 3 H) 1.14 (t, J=7.58 Hz, 3 H)	473.1
38		N- [(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1- (1-メチルエチル)-6- (2-メチル-5-ピリミジニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.50 (s, 1 H) 9.09 (s, 2 H) 8.18 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 7.96 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.32 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 5.92 (s, 1 H) 4.90 (quin, J=6.69 Hz, 1 H) 4.38 (s, 1 H) 4.37 (s, 1 H) 2.65 - 2.68 (m, 3 H) 2.60 (q, J=7.58 Hz, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 1.45 (s, 3 H) 1.43 (s, 3 H) 1.14 (t, J=7.58 Hz, 3 H)	458.3

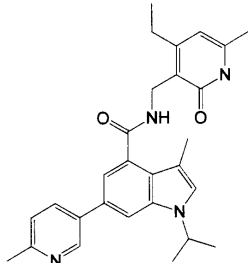
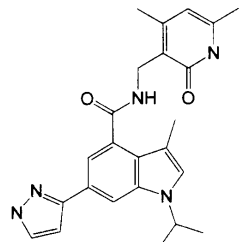
10

20

30

40

39		6- (6-アミノ-3-ピリジニル)-N- [(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1- (1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.50 (s, 1 H) 8.30 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.12 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 7.76 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.14 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 6.53 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 5.98 (s, 2 H) 5.92 (s, 1 H) 4.83 (quin, J=6.63 Hz, 1 H) 4.37 (s, 1 H) 4.36 (s, 1 H) 2.59 (q, J=7.58 Hz, 2 H) 2.16 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 1.43 (s, 3 H) 1.41 (s, 3 H) 1.14 (t, J=7.45 Hz, 3 H)	458.2
40		6- [6- (ジメチルアミノ)-3-ピリジニル] -N- [(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1- (1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.47 (br. s., 1 H) 8.48 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 8.14 (t, J=4.67 Hz, 1 H) 7.89 (dd, J=8.72, 2.65 Hz, 1 H) 7.70 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 7.17 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 6.73 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 5.92 (s, 1 H) 4.84 (quin, J=6.57 Hz, 1 H) 4.37 (s, 1 H) 4.36 (s, 1 H) 3.07 (s, 6 H) 2.59 (q, J=7.58 Hz, 2 H) 2.16 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 1.44 (s, 3 H) 1.42 (s, 3 H)	486.3

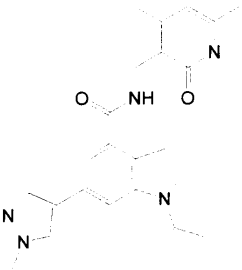
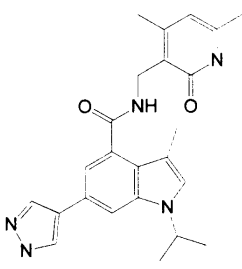
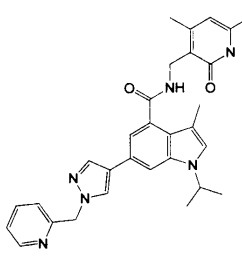
			H) 1.15 (t, J=7.58 Hz, 3 H)	
41		N- [(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1- (1-メチルエチル)-6- (6-メチル-3-ピリジニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.44 (br. s., 1 H) 8.83 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.20 (t, J=4.93 Hz, 1 H) 8.03 (dd, J=8.08, 2.53 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.31 - 7.36 (m, 2 H) 7.26 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 5.92 (s, 1 H) 4.88 (quin, J=6.63 Hz, 1 H) 4.38 (s, 1 H) 4.37 (s, 1 H) 2.59 (q, J=7.58 Hz, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 1.44 (s, 3 H) 1.43 (s, 3 H) 1.14 (t, J=7.58 Hz, 3 H)	457.2
42		N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1- (1-メチルエチル)-6- (1H-ピラゾール-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	12.77 (br. s., 1 H) 11.48 (br. s., 1 H) 8.10 (br. s., 1 H) 7.89 (s, 1 H) 7.76 (br. s., 1 H) 7.46 (br. s., 1 H) 7.29 (br. s., 1 H) 6.75 (br. s., 1 H) 5.87 (s, 1 H) 4.79 (br. s., 1 H) 4.36 (s, 1 H) 4.35 (s, 1 H) 2.25 (s, 3 H) 2.15 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.45 (s, 3 H) 1.43 (s, 3 H)	418.2

10

20

30

40

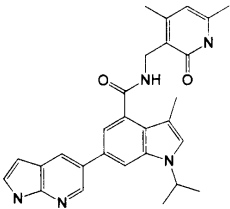
43		N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1- (1-メチルエチル)-6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.47 (s, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.05 (t, J=5.18 Hz, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 7.69 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.15 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 4.77 (quin, J=6.69 Hz, 1 H) 4.35 (s, 1 H) 4.34 (s, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.43 (s, 3 H) 1.41 (s, 3 H)	432.2
44		N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1- (1-メチルエチル)-6- (1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.50 (br. s., 1 H), 7. 95 - 8.17 (m, 3 H), 7. 72 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 7. 23 (s, 1 H), 7. 20 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 5. 87 (s, 1 H), 4. 79 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 4. 35 (s, 1 H), 4. 34 (s, 1 H), 2. 24 (s, 3 H), 2. 13 (s, 3 H), 2. 11 (s, 3 H), 1. 43 (s, 3 H), 1. 42 (s, 3 H)	418.2
45		N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1- (1-メチルエチル)-6- [1- (2-ピリジニル)メチル]-1H-ピ	11.47 (s, 1 H), 8. 56 (d, J=4.04 Hz, 1 H), 8. 33 (s, 1 H), 8. 07 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 7. 99 (s, 1 H), 7. 76 - 7.81 (m, 1 H), 7. 73 (s, 1 H), 7. 33 (dd, J=6.69, 4.93 Hz, 1 H), 7. 24	509.0

10

20

30

40

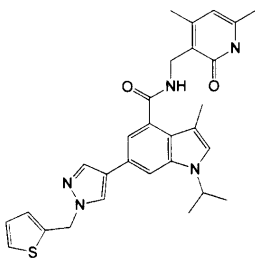
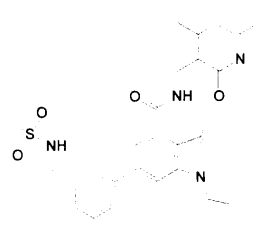
		ラゾル-4-イル] -1H-インドール-4-カルボキサミド	(s, 1 H), 7. 18 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7. 10 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 5. 87 (s, 1 H), 5. 45 (s, 2 H), 4. 79 (dt, J=13.14, 6.57 Hz, 1 H), 4. 35 (s, 1 H), 4. 34 (s, 1 H), 2. 24 (s, 3 H), 2. 13 (s, 3 H), 2. 11 (s, 3 H), 1. 43 (s, 3 H), 1. 41 (s, 3 H)	
46		N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1- (1-メチルエチル)-6- (1H-ピロロ[2, 3-b] ピリジン-5-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.67 (br. s., 1 H)11.48 (s, 1 H), 8. 60 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 8. 27 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 8. 20 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 7. 82 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7. 49 - 7.52 (m, 1 H), 7. 32 (s, 1 H), 7. 29 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 6. 51 (dd, J=3.28, 1.77 Hz, 1 H), 5. 87 (s, 1 H), 4. 89 (dt, J=13.33, 6.60 Hz, 1 H), 4. 38 (s, 1 H), 4. 36 (s, 1 H), 2. 25 (s, 3 H), 2. 19 (s, 3 H), 2. 11 (s, 3 H), 1. 45 (s, 3 H), 1. 44 (s, 3 H)	468.0

10

20

30

40

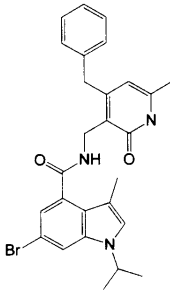
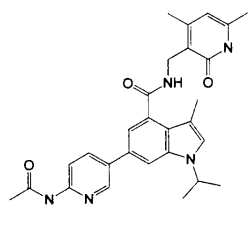
47		N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1- (1-メチルエチル)-6- [1- (2-チエニルメチル)-1H-ピラゾル-4-イル] -1H-インドール-4-カルボキサミド	11.38 (br. s., 1 H), 8. 26 (s, 1 H), 8. 08 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 7. 96 (s, 1 H), 7. 70 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7. 48 (dd, J=5.05, 1.26 Hz, 1 H), 7. 23 (s, 1 H), 7. 16 (s, 2 H), 7. 01 (dd, J=5.05, 3.28 Hz, 1 H), 5. 87 (s, 1 H), 5. 53 (s, 2 H), 4. 78 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 4. 35 (s, 1 H), 4. 33 (s, 1 H), 2. 24 (s, 3 H), 2. 13 (s, 3 H), 2. 11 (s, 3 H), 1. 42 (s, 3 H), 1. 41 (s, 3 H)	514.2
48		N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6- (3- (メチルスルホアミドメチル)フェニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.47 (s, 1 H), 8. 18 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 7. 70 - 7.78 (m, 2 H), 7. 61 - 7.68 (m, 2 H), 7. 44 (t, J=7.71 Hz, 1 H), 7. 30 - 7.35 (m, 2 H), 7. 26 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 5. 87 (s, 1 H), 4. 86 (quin, J=6.69 Hz, 1 H), 4. 37 (br. s., 1 H), 4. 35 (br. s., 1 H), 4. 26 (s, 1 H), 4. 24 (s, 1 H), 2. 87 - 2.90 (m, 3 H), 2. 22 - 2.26 (m, 3 H), 2. 17 (s, 3 H), 2. 11 (s, 3 H), 1. 41 (s, 3 H)	534.9

10

20

30

40

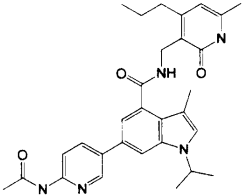
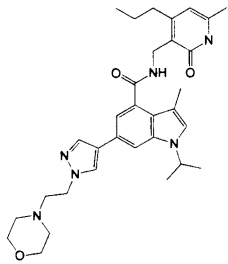
			45 (s, 3 H), 1. 41 - 1.45 (m, 3 H)	
49		N- ((4-ベンジル-6-メ チル-2-オキソ-1, 2-ジ ヒドロピリジン-3-イ ル)メチル)-6-ブromo-1- イソプロピル-3-メチ ル-1H-インドール-4- カルボキサミド	11.56 (s, 1 H), 8. 34 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 7. 76 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7. 29 - 7.34 (m, 3 H), 7. 20 - 7.26 (m, 3 H), 6. 97 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 5. 78 (s, 1 H), 4. 74 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 4. 40 (s, 1 H), 4. 39 (s, 1 H), 3. 97 (s, 2 H), 2. 13 (s, 3 H), 2. 09 (s, 3 H), 1. 40 (s, 3 H), 1. 38 (s, 3 H)	505.8/ 507.9
50		6- (6-アセトアミドピ リジン-3-イル)-N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ -1, 2-ジヒドロピリジ ン-3-イル)メチル)-1-イ ソプロピル-3-メチル -1H-インドール-4-カ ルボキサミド	11.48 (br. s., 1 H)10.58 (s, 1 H), 8. 71 (t, J=1.64 Hz, 1 H), 8. 12 - 8.21 (m, 3 H), 7. 85 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7. 34 (s, 1 H), 7. 27 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 5. 87 (s, 1 H), 4. 89 (quin, J=6.57 Hz, 1 H), 4. 36 (s, 1 H), 4. 35 (s, 1 H), 2. 25 (s, 3 H), 2. 17 (s, 3 H), 2. 12 (s, 3 H), 2. 11 (s, 3 H), 1. 45 (s, 3 H), 1. 43 (s, 3 H)	486.2

10

20

30

40

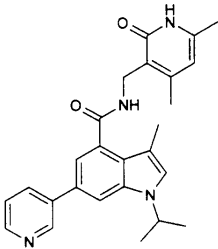
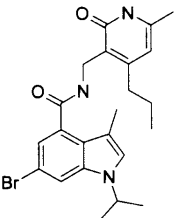
51		6- (6-アセトアミドピ リジン-3-イル)-1-イソ プロピル-3-メチル-N- ((6-メチル-2-オキシ 4-プロピル-1, 2-ジヒ ドロピリジン-3-イル) メチル)-1H-インドー ル-4-カルボキサミド	11.49 (s, 1 H)10.58 (s, 1 H), 8. 70 (s, 1 H), 8. 13 - 8.18 (m, 3 H), 7. 83-7.87 (m, 1 H), 7. 35 (s, 1 H), 7. 26 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 5. 90 (s, 1 H), 4. 89 (dt, J=13.20, 6.66 Hz, 1 H), 4. 38 (br. s.,1 H), 4. 36 (br. s., 1 H), 2. 53 - 2.58 (m, 2 H), 2. 18 (s, 3 H), 2. 12 (s, 5 H), 1. 54 - 1.62 (m, 2 H), 1. 45 (s, 3 H), 1. 43 (s,3 H)0.94 (t, J=7.33 Hz, 3 H)	514.2
52		1-イソプロピル-3-メチ ル-N- ((6-メチル-2-オ キシ4-プロピル-1, 2- ジヒドロピリジン-3- イル)メチル)-6- (1- (2- モルホリノエチ ル)-1H-ピラゾル-4-イ ル)-1H-インドール-4- カルボキサミド	11.47 (br. s., 1 H), 8. 18 (s, 1 H), 8. 03 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 7. 89 (s, 1 H), 7. 69 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 7. 24 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 7. 15 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 5. 90 (s, 1 H), 4. 78 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 4. 37 (s, 1 H), 4. 35 (s, 1 H), 4. 24 (t, J=6.69 Hz, 2 H), 3. 52 - 3.58 (m, 4 H), 2. 75 (t, J=6.69 Hz, 2 H), 2. 52 - 2.58 (m, 2 H), 2. 39 - 2.47 (m, 4 H), 2. 13 (s, 3 H), 2. 12 (s, 3 H), 1. 53 - 1.62	559.0

10

20

30

40

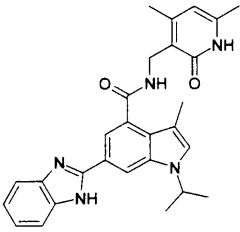
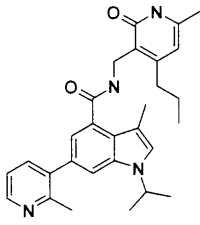
			(m, 2 H), 1. 43 (s, 3 H), 1. 42 (s, 3 H)0.95 (t, J=7.33 Hz, 3 H)	
53		N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1- (1-メチルエチル)-6- (3-ピリジニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.44 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 2.10 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 4.36 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.89 (dt, J=13.14, 6.57 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.73 (dd, J=7.83, 5.31 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.21 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 8.49 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 8.65 (d, J=4.55 Hz, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 11.48 (br. s., 1 H)	429.0
54		6-ブロモ-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N- [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -1H-インドール-4-カルボキサミド	0.93 (t, 3 H), 1.38 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 1.44 - 1.67 (m, 2 H), 2.12 (d, J=5.31 Hz, 6 H), 4.31 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.73 (dt, J=13.14, 6.57 Hz, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 6.99 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.76 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 8.20 (t, J=4.80 Hz, 1 H), 11.48 (s, 1 H)	458.2/ 460.1

10

20

30

40

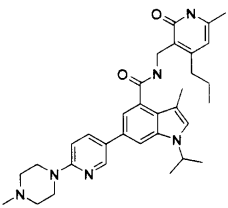
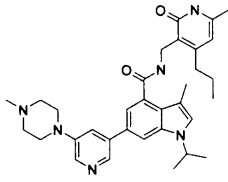
55		6- (1H-ベンゾ [d] イ ミダゾール-2-イル)-N- ((4, 6-ジメチル-2-オ キシ-1, 2-ジヒドロピ リジン-3-イル)メチ ル)-1-イソプロピル-3- メチル-1H-インドール -4-カルボキサミド	1.50 (d, J=6.82 Hz, 6 H), 2.12 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 4.39 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.82 (spt, J=6.44 Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 7.12 - 7.24 (m, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.51 (d, J=6.82 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=7.07 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 8.22 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 8.33 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 11.49 (br. s., 1 H), 12.83 (s, 1 H)	468.4
56		3-メチル-1- (1-メチル エチル)-N- [(6-メチル -2-オキシ-4-プロピル -1, 2-ジヒドロ-3-ピリ ジニル)メチル] -6- (2- メチル-3-ピリジニ ル)-1H-インドール-4- カルボキサミド	0.87 - 0.97 (m, 3 H), 1.41 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 1.55 (m, J=15.16, 7.52, 7.36, 7.36 Hz, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 3.17 (d, J=5.31 Hz, 5 H), 4.34 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.78 (dt, J=13.20, 6.66 Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 6.91 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J=7.58, 4.80 Hz, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 7.54 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.65 (dd,	471.4

10

20

30

40

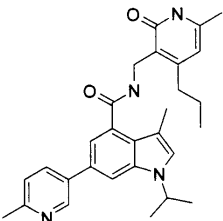
			J=7.58, 1.52 Hz, 1 H), 8.11 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 8.44 (dd, J=4.80, 1.52 Hz, 1 H), 11.47 (br. s., 1 H)	
57		3-メチル-1- (1-メチル エチル)-N- [(6-メチル -2-オキソ-4-プロピル -1, 2-ジヒドロ-3-ピリ ジニル)メチル] -6- [6- (4-メチル-1-ピペラジ ニル)-3-ピリジニル] -1H-インドール-4-カ ルボキサミド	0.93 (t, J=7.33 Hz, 3 H), 1.42 (d, J=6.57 Hz, 5 H), 1.56 (m, J=7.60, 7.60, 7.60, 7.39, 7.20 Hz, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.43 (t, J=4.93 Hz, 4 H), 3.44 - 3.61 (m, 5 H), 4.36 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.84 (ddd, J=13.26, 6.57, 6.44 Hz, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 6.92 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.72 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.91 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 8.11 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.49 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 11.49 (br. s., 1 H)	555.1
58		3-メチル-1- (1-メチル エチル)-N- [(6-メチル -2-オキソ-4-プロピル -1, 2-ジヒドロ-3-ピリ ジニル)メチル] -6- [5- メチル-1-ピペラジ ニル)-3-ピリジニル] -1H-インドール-4-カ ルボキサミド	0.93 (t, J=7.33 Hz, 3 H), 1.43 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 1.57 (m, J=7.54, 7.54, 7.54, 7.33, 7.20 Hz, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.44 (t,	555.1

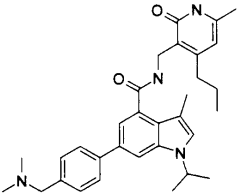
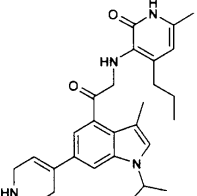
10

20

30

40

		(4-メチル-1-ピペラジ ニル)-3-ピリジニル] -1H-インドール-4-カ ルボキサミド	J=4.80 Hz, 4 H), 2.52 - 2.58 (m, 2 H), 3.52 - 3.61 (m, 4 H), 4.36 (d, J=4.80 Hz, 2 H), 4.92 (dt, J=13.14, 6.57 Hz, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 7.03 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.30 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.90 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 8.09 - 8.31 (m, 3 H)	10
59		3-メチル-1- (1-メチル エチル)-N- [(6-メチル -2-オキソ-4-プロピル -1, 2-ジヒドロ-3-ピリ ジニル)メチル] -6- (6- メチル-3-ピリジニ ル)-1H-インドール-4- カルボキサミド	0.93 (t, J=7.33 Hz, 3 H), 1.45 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 1.57 (m, J=15.16, 7.52, 7.36, 7.36 Hz, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.53 - 2.59 (m, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 4.37 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.90 (dt, J=13.33, 6.60 Hz, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.37 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.43 (s, 6 H), 7.81 (d, J=8.34 Hz, 6 H), 8.02 (d, J=1.26 Hz, 6 H), 8.17 (t, J=5.05 Hz, 6 H), 8.66 (br. s., 6 H), 9.09 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 11.50 (br. s., 1 H)	20 30 40 471.4

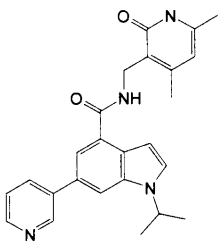
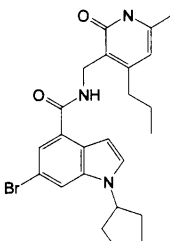
60		6- {4- [(ジメチルアミノ)メチル] フェニル} -3-メチル-1- (1-メチル エチル)-N- [(6-メチル -2-オキソ-4-プロピル -1, 2-ジヒドロ-3-ピリ ジニル)メチル] -1H- インドール-4-カルボ キサミド	0.93 (t, J=7.33 Hz, 3 H), 1.43 (d, J=6.82 Hz, 6 H), 1.57 (dq, J=15.06, 7.44 Hz, 2H), 2.12 (s, 3 H), 2.15 - 2.20 (m, 9 H), 2.53(1H), 3.41 (s, 2 H), 4.36 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.86 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 7.24 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.35 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.68 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 7.76 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 8.15 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 11.47 (br. s., 1 H)	513.4
61		6-メチル-3- ({2- [3-メ チル-1- (1-メチルエチ ル)-6- (1, 2, 3, 6-テ トラヒドロ-4-ピリジ ニル)-1H-インドル-4- イル] -2-オキソエチ ル}アミノ)-4-プロピル -2 (1H)-ピリジノン	0.93 (t, J=7.33 Hz, 3 H), 1.40 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 1.50 - 1.65 (m, 2 H), 2.12 (d, J=6.06 Hz, 6 H), 3.08 (br. s., 2 H), 3.52 (br. s., 2 H), 4.34 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.78 (dt, J=13.20, 6.66 Hz, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 6.18 (br. s., 1 H), 7.05 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.50 (s, 3 H), 8.03 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 11.49 (br. s.,	461.2

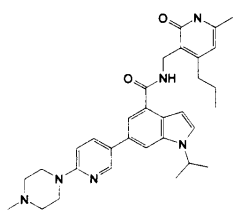
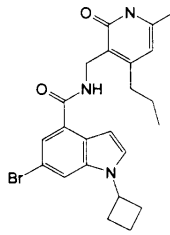
10

20

30

40

			1 H)	
62		N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-(3-ピリジニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.55 (br. s., 1 H), 9.11 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.60 (dd, J=5.1, 1.5 Hz, 1 H), 8.36 (m, 2 H), 8.08 (s, 1 H), 7.78 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J=8.0, 4.9 Hz, 1 H), 6.93 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 4.98 (quin, J=6.6 Hz, 1 H), 4.38 (d, J=5.1 Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 1.49 (d, J=6.8 Hz, 6 H)	415.0
63		6-ブromo-1-シクロペンチル-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.56 (s, 1 H), 8.30 (t, J=5.2 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.59 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 6.85 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 4.94 (m, 1 H), 4.35 (d, J=5.1 Hz, 2 H), 2.53 (d, J=7.8 Hz, 2 H), 2.12 (m, 5 H), 1.80 (m, 4 H), 1.71 (m, 2 H), 1.52 (m, 2 H), 0.90 (t, J=7.3 Hz, 3 H)	470.1
64		1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ	11.56 (s, 1 H), 8.56 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.27 (t, J=5.2 Hz, 1	541.5

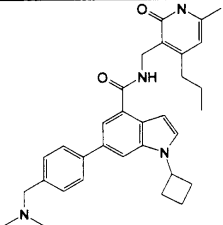
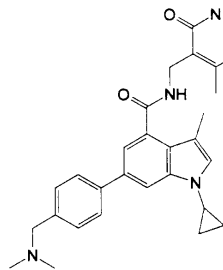
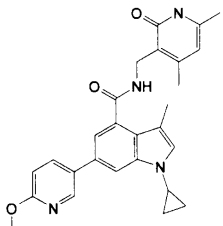
		4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -6- [6- (4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル] -1H-インドール-4-カルボキサミド	H), 7.97 (dd, J=9.0, 2.7 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.65 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 6.93 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 6.86 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 4.92 (m, 1 H), 4.39 (d, J=5.1 Hz, 2 H), 3.52 (m, 4 H), 2.54 (m, 2 H), 2.41 (m, 4 H), 2.22 (m, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 1.53 (m, 2 H), 1.47 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 0.90 (t, J=7.3 Hz, 3 H)	
65		6-ブromo-1-シクロブチル-N- [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -1H-インドール-4-カルボキサミド	11.56 (s, 1 H), 8.31 (t, J=5.1 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.73 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 5.04 (t, J=8.3 Hz, 1 H), 4.35 (d, J=5.1 Hz, 2 H), 2.54 (s, 1 H), 2.41 (m, 4 H), 2.13 (s, 3 H), 1.83 (m, 2 H), 1.52 (m, 2 H), 0.90 (t, J=7.3 Hz, 3 H)	445.9
66		1-シクロブチル-6- {4- [(ジメチルアミノ)メチル] フェニル} -N-	11.55 (s, 1 H), 8.32 (t, J=5.1 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.73 (m, 4 H), 7.37 (d, J=8.1 Hz, 2	511.3

10

20

30

40

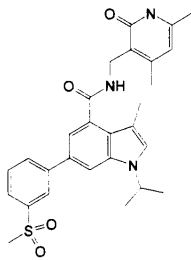
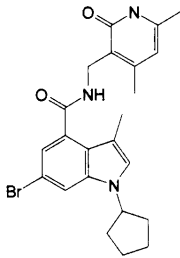
		[(6-メチル-2-オキソ 4-プロピル-1, 2-ジヒ ドロ-3-ピリジニル)メ チル] -1H-インドール 4-カルボキサミド	H), 6.90 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 5.16 (t, J=8.5 Hz, 1 H), 4.40 (d, J=5.1 Hz, 2 H), 3.42 (s, 2 H), 2.55 (m, 3 H), 2.43 (m, 2 H), 2.15 (m, 9 H), 1.85 (dt, J=9.8, 4.8 Hz, 2 H), 1.54 (m, 2 H), 0.90 (t, J=7.3 Hz, 3 H)	
67		1-シクロプロピル-6- {4- [(ジメチルアミ ノ)メチル] フェニル} -N- [(4, 6-ジメチル-2- オキソ-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1H-インド ール4-カルボキサミ ド	11.46 (s, 1 H), 8.19 (t, J=5.1 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.67 (m, J=8.1 Hz, 2 H), 7.37 (m, J=8.1 Hz, 2 H), 7.28 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 4.34 (d, J=5.1 Hz, 2 H), 3.43 (m, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.14 (m, 12 H), 1.06 (m, 2 H), 0.92 (m, 2 H)	483.1
68		1-シクロプロピル-N- [(4, 6-ジメチル-2-オ キソ-1, 2-ジヒドロ-3- ピリジニル)メチル]-3- メチル-6- [6- (メチル オキシ)-3-ピリジニル] -1H-インドール4-カ	11.46 (br. s., 1 H), 8.52 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.19 (t, J=4.9 Hz, 1 H), 8.07 (dd, J=8.6, 2.5 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.25 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 6.92 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 5.86 (s, 1	457.1

10

20

30

40

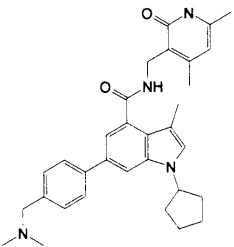
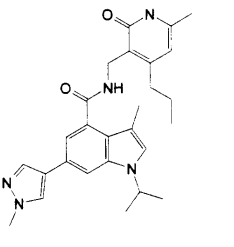
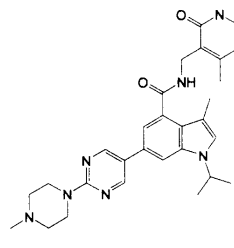
		ルボキサミド	H), 4.34 (d, J=5.1 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.42 (m, 1 H), 2.22 (m, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 1.06 (m, 2 H), 0.92 (m, 2 H)	
69		N- [(4, 6-ジメチル-2- オキソ-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1- (1-メチル エチル)-6- [3- (メチル スルホニル)フェニル] -1H-インドール-4-カ ルボキサミド	11.47 (s, 1 H), 8.23 (m, 2 H), 8.12 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.89 (m, 2 H), 7.73 (m, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.32 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 4.92 (m, 1 H), 4.36 (d, J=4.8 Hz, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 2.23 (m, 3 H), 2.18 (m, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 1.42 (m, 6 H)	505.9
70		6-ブロモ-1-シクロペン チル-N- [(4, 6-ジメチ ル-2-オキソ-1, 2-ジヒ ドロ-3-ピリジニル)メ チル] -3-メチル-1H-イ ンドール-4-カルボキ サミド	11.48 (s, 1 H), 8.24 (t, J=4.9 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.00 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 4.86 (t, J=7.1 Hz, 1 H), 4.30 (d, J=4.8 Hz, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.08 (m, 8 H), 1.74 (m, 6 H)	455.9
71		1-シクロペンチル-6- {4- [(ジメチルアミ ノ)メチル] フェニル}	11.47 (s, 1 H), 8.18 (t, J=5.1 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.69 (m, J=8.1 Hz, 2 H),	511.3

10

20

30

40

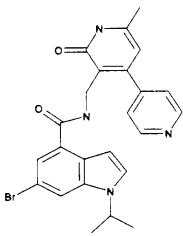
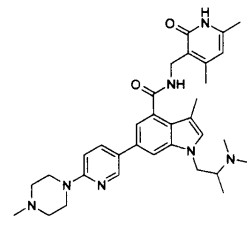
		-N- [(4, 6-ジメチル-2- オキソ-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1H-インド ール-4-カルボキサミ ド	7.36 (m, J=8.3 Hz, 2 H), 7.26 (m, 2 H), 5.86 (s, 1 H), 5.00 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 4.35 (d, J=5.1 Hz, 2 H), 3.41 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.14 (m, 14 H), 1.78 (m, 6 H)	
72		3-メチル-1- (1-メチル エチル)-N- [(6-メチル -2-オキソ-4-プロピル -1, 2-ジヒドロ-3-ピリ ジニル)メチル] -6- (1- メチル-1H-ピラゾル -4-イル)-1H-インドー ル-4-カルボキサミド	11.49 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.01 (t, J=5.1 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.69 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.14 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 4.77 (quin, J=6.6 Hz, 1 H), 4.35 (d, J=5.1 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 2.54 (m, 2 H), 2.11 (m, 6 H), 1.57 (sxt, J=7.5 Hz, 2 H), 1.42 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 0.94 (t, J=7.3 Hz, 3 H)	460.1
73		N- ((4, 6-ジメチル-2- オキソ-1, 2-ジヒドロ ピリジン-3-イル)メチ ル)-1-イソプロピル-3- メチル-6- (2- (4-メチ ルピペラジン-1-イル) ピリミジン-5-イ ル)-1H-インドール-4-	11.48 (s, 1 H), 8.76 (s, 2 H), 8.13 (t, J=5.2 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.19 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 4.83 (quin, J=6.6 Hz, 1 H), 4.35 (d, J=5.1 Hz, 2 H), 3.77 (m, 4 H), 2.38 (t, J=5.1 Hz, 4 H), 2.23 (d,	528.0

10

20

30

40

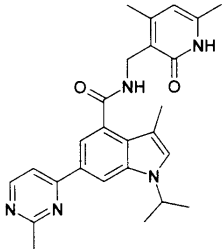
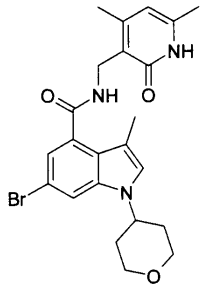
		カルボキサミド	J=6.3 Hz, 6 H), 2.16 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 1.42 (d, J=6.6 Hz, 6 H)	
74		6-ブromo-1- (1-メチル エチル)-N- [(6-メチル -2-オキノ-1, 2-ジヒド ロ-4, 4'-ビピリジン-3- イル)メチル] -1H-イン ドール-4-カルボキサ ミド	11.99 (br. s., 1 H), 8. 66 (d, J=6.06 Hz, 2 H), 8. 33 (t, J=4.42 Hz, 1 H), 7. 93 (s, 1 H), 7. 63 (d, J=3.28 Hz, 1 H), 7. 42 - 7.48 (m, 3 H), 6. 84 (d, J=3.03 Hz, 1 H), 6. 00 (s, 1 H), 4. 76 - 4.88 (m, 1 H), 4. 16 (d, J=4.29 Hz, 2 H), 2. 23 (s, 3 H), 1. 43 (d, J=6.57 Hz, 6 H)	480.7
75		N- ((4, 6-ジメチル-2- オキノ-1, 2-ジヒドロ ピリジン-3-イル)メチ ル)-1- (2- (ジメチルア ミノ)プロピル)-3-メチ ル-6- (6- (4-メチルピ ペラジン-1-イル)ピリ ジン-3-イル)-1H-イン ドール-4-カルボキサ ミド	0.82 (d, J=6.57 Hz, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.20 (s, 6 H), 2.23 (d, J=5.05 Hz, 6 H), 2.37 - 2.46 (m, 4 H), 2.98 (q, J=6.82 Hz, 1 H), 3.48 - 3.58 (m, 4 H), 3.95 - 4.27 (m, 1 H), 4.34 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 5.86 (s, 1 H), 6.92 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.17 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=8.84, 2.78 Hz, 1 H), 8.17 (t,	570.6

10

20

30

40

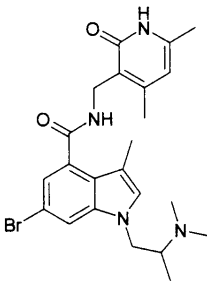
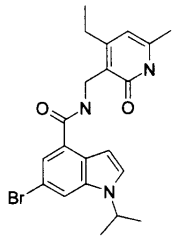
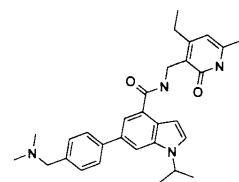
			J=5.05 Hz, 1 H), 8.50 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 11.47 (br. s., 1 H)	
76		N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6-(2-メチルピリミジン-4-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.46 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 2.12 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 4.37 (d, J=4.80 Hz, 2 H), 4.92 (spt, J=6.57 Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.84 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.98 (d, J=5.56 Hz, 1 H), 8.22 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 8.37 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 8.68 (d, J=5.56 Hz, 1 H), 11.48 (s, 1 H)	444.4
77		6-ブロモ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.76 - 1.86 (m, 2 H), 1.93 (dd, J=12.00, 4.17 Hz, 2 H), 2.12 (d, J=5.81 Hz, 6 H), 2.22 (s, 3 H), 3.49 - 3.62 (m, 2 H), 3.97 (dd, J=11.12, 3.79 Hz, 2 H), 4.31 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.64 (br. s., 1 H), 5.86 (s, 1 H), 7.02 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.88 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 8.24 (t, J=4.93 Hz, 1 H),	472, 474

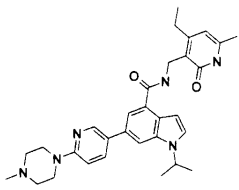
10

20

30

40

			11.47 (br. s., 1 H)	
78		6-ブロモ-N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1- (2- (ジメチルアミノ)プロピル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド	(CHLOROFORM-d)0.90 (d, J=6.57 Hz, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.34 (s, 6 H), 2.39 (s, 3 H), 2.88 - 3.11 (m, 1 H), 3.81 (dd, J=14.27, 8.46 Hz, 1 H), 4.19 (dd, J=14.02, 4.42 Hz, 1 H), 4.57 (d, J=5.56 Hz, 2 H), 5.93 (s, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 7.20 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 12.52 (br. s., 1 H)	473.2, 475.2
79		6-ブロモ-N- [(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -1- (1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.56 (s, 1 H), 8. 31 (t, J=5.18 Hz, 1 H), 7. 92 (s, 1 H), 7. 63 (d, J=3.03 Hz, 1 H), 7. 52 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 6. 86 (d, J=3.28 Hz, 1 H), 5. 93 (s, 1 H), 4. 75 - 4.90 (m, 1 H), 4. 35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 2. 54 - 2.60 (m, 2 H), 2. 14 (s, 3 H), 1. 43 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 1. 11 (t, J=7.33 Hz, 3 H)	30
80		6- {4- [(ジメチルアミノ)メチル] フェニル} -N- [(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.56 (s, 1 H), 8. 33 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 7. 92 (s, 1 H), 7. 70 - 7.78 (m, 3 H), 7. 62 (d,	485.3

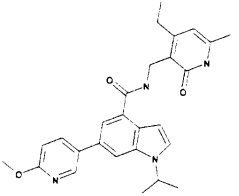
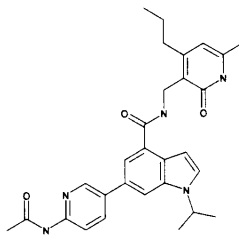
		ル-2-オキソ-1, 2-ジヒ ドロ-3-ピリジニル)メ チル] -1- (1-メチルエ チル)-1H-インドール -4-カルボキサミド	J=3.28 Hz, 1 H), 7. 37 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 6. 88 (d, J=3.28 Hz, 1 H), 5. 93 (s, 1 H), 4. 87 - 5.04 (m, 1 H), 4. 41 (d, J=5.31 Hz, 2 H), 3. 42 (s, 2 H), 2. 59 (q, J=7.58 Hz, 2 H), 2. 17 (s, 6 H), 2. 14 (s, 3 H), 1. 48 (d, J=6.82 Hz, 6 H), 1. 12 (t, J=7.33 Hz, 3 H)	
81		N- [(4-エチル-6-メチ ル-2-オキソ-1, 2-ジヒ ドロ-3-ピリジニル)メ チル] -1- (1-メチルエ チル)-6- [6- (4-メチル -1-ピペラジニル)-3-ピ リジニル] -1H-インド ール-4-カルボキサミ ド	11.57 (br. s., 1 H), 8. 57 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 8. 30 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 7. 98 (dd, J=8.97, 2.65 Hz, 1 H), 7. 88 (s, 1 H), 7. 66 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7. 59 (d, J=3.28 Hz, 1 H), 6. 93 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 6. 87 (d, J=3.03 Hz, 1 H), 5. 93 (s, 1 H), 4. 88 - 4.98 (m, 1 H), 4. 40 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 3. 49 - 3.59 (m, 4 H), 2. 58 (q, J=7.58 Hz, 2 H), 2. 37 - 2.45 (m, 4 H), 2. 23 (s, 3 H), 2. 14 (s, 3 H), 1. 47 (d, J=6.82 Hz, 6 H), 1. 12 (t, J=7.33 Hz, 3 H)	527.2

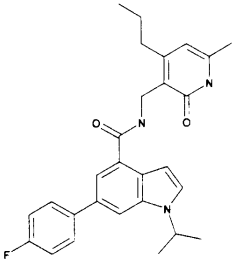
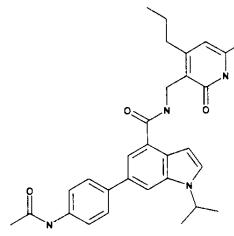
10

20

30

40

82		N- [(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -1- (1-メチルエチル)-6- [6- (メチルオキシ)-3-ピリジニル] -1H-インドール-4-カルボキサミド	11.57 (br. s., 1 H), 8. 60 (br. s., 1 H), 8. 31 (br. s., 1 H), 8. 11 - 8.19 (m, 1 H), 7. 94 (s, 1 H), 7. 58 - 7.73 (m, 2 H), 6. 85 - 6.99 (m, 2 H), 5. 93 (s, 1 H), 4. 87 - 5.02 (m, 1 H), 4. 40 (d, J=4.29 Hz, 2 H), 3. 91 (s, 3 H), 2. 55 - 2.64 (m, 2 H), 2. 14 (s, 3 H), 1. 48 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 1. 12 (t, J=7.33 Hz, 3 H)	459.2
83		6- [6- (アセチルアミノ)-3-ピリジニル] -1- (1-メチルエチル)-N- [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -1H-インドール-4-カルボキサミド	11.56 (s, 1 H)10.58 (s, 1 H), 8. 76 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 8. 32 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 8. 14 - 8.23 (m, 2 H), 8. 00 (s, 1 H), 7. 73 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7. 65 (d, J=3.03 Hz, 1 H), 6. 90 (d, J=3.28 Hz, 1 H), 5. 92 (s, 1 H), 4. 92 - 5.03 (m, 1 H), 4. 41 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 2. 53 - 2.58 (m, 2 H), 2. 13 (d, J=4.04 Hz, 6 H), 1. 51 - 1.61 (m, 2 H), 1. 48 (d, J=6.57 Hz, 6 H)0.91 (t, J=7.33, 3 H)	500.1

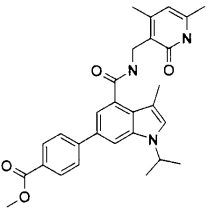
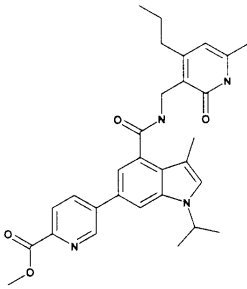
84		6- (4-フルオロフェニル)-1- (1-メチルエチル)-N- [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -1H-インドール-4-カルボキサミド	11.56 (s, 1 H), 8. 31 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 7. 92 (s, 1 H), 7. 80 - 7.86 (m, 2 H), 7. 68 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7. 63 (d, J=3.28 Hz, 1 H), 7. 27 - 7.34 (m, 2 H), 6. 88 (d, J=3.03 Hz, 1 H), 5. 92 (s, 1 H), 4. 91 - 5.00 (m, 1 H), 4. 41 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 2. 53 - 2.58 (m, 2 H), 2. 13 (s, 3 H), 1. 51 - 1.59 (m, 2 H), 1. 48 (d, J=6.82 Hz, 6 H)0.91 (t, J=7.33 Hz, 3 H)	460.1
85		6- [4- (アセチルアミノ)フェニル] -1- (1-メチルエチル)-N- [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -1H-インドール-4-カルボキサミド	11.56 (br. s., 1 H)10.02 (s, 1 H), 8. 29 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 7. 89 (s, 1 H), 7. 57 - 7.75 (m, 6 H), 6. 86 (d, J=3.28 Hz, 1 H), 5. 92 (s, 1 H), 4. 94 (quin, J=6.57 Hz, 1 H), 4. 41 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 2. 57-2.53 (m, 2 H), 2. 13 (s, 3 H), 2. 07 (s, 3 H), 1. 51 - 1.60 (m, 2 H), 1. 48 (d, J=6.57 Hz, 6 H)0.91 (t, J=7.33 Hz, 3 H)	499.4

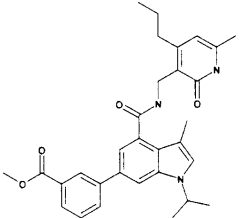
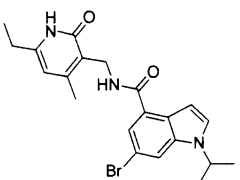
10

20

30

40

86		メチル4- [4- (([4,6-ジメチル-2-オキシノ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] アミノ}カルボニル)-3-メチル-1- (1-メチルエチル)-1H-インドル-6-イル] 安息香酸塩	11.48 (s, 1 H), 8. 23 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 8. 01 - 8.07 (m, 2 H), 7. 90 - 7.96 (m, 3 H), 7. 39 (s, 1 H), 7. 33 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 5. 87 (s, 1 H), 4. 91 (t, J=6.69 Hz, 1 H), 4. 36 (d, J=4.80 Hz, 2 H), 3. 88 (s, 3 H), 2. 24 (s, 3 H), 2. 18 (s, 3 H), 2. 11 (s, 3 H), 1. 44 (d, J=6.57 Hz, 6 H)	486.1	10
87		メチル5- [3-メチル-1-(1-メチルエチル)-4- (([6-メチル-2-オキシノ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] アミノ}カルボニル)-1H-インドル-6-イル]-2-ピリジンカルボキシレート	11.50 (s, 1 H), 9. 13 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 8. 36 (dd, J=8.34, 2.27 Hz, 1 H), 8. 23 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 8. 13 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 8. 02 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7. 43 (s, 1 H), 7. 37 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 5. 91 (s, 1 H), 4. 88 - 4.99 (m, 1 H), 4. 38 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 3. 91 (s, 3 H), 2. 53 - 2.59 (m, 2 H), 2. 19 (s, 3 H), 2. 13 (s, 3 H), 1. 52 - 1.64 (m, 2 H), 1. 45 (d, J=6.57 Hz, 6 H)0.94 (t, J=7.33 Hz, 3 H)	515.1	20 30 40

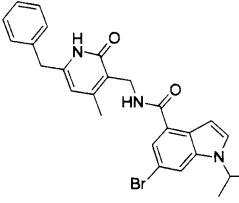
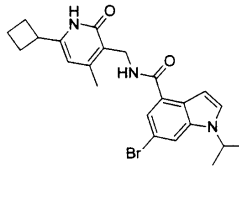
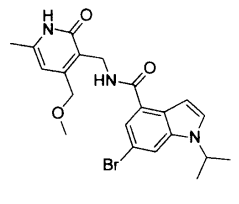
88		メチル3- [(3-メチル-1-(1-メチルエチル)-4-(([(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] アミノ} カルボニル)-1H-インドル-6-イル] 安息香酸塩	11.49 (br. s., 1 H), 8. 19 - 8.31 (m, 2 H), 8. 01 - 8.08 (m, 1 H), 7. 95-7.90 (m, 1 H), 7. 85 (s, 1 H), 7. 59-7.65 (m, 1 H), 7. 37 (s, 1 H), 7. 26 (s, 1 H), 5. 91 (br. s., 1 H), 4. 87-4.97 (m, 1 H), 4. 38 (d, J=4.29 Hz, 2 H), 3. 91 (s, 3 H), 2. 55 - 2.62 (m, 2 H), 2. 19 (s, 3 H), 2. 12 (s, 3 H), 1. 55-1.65 (m, 2 H), 1. 44 (d, J=6.57 Hz, 6 H)0.94 (t, J=7.2 Hz, 3 H)	514.2
89		6-ブロモ-N- ((6-エチル-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキサミド	8.36 (br. s., 1H), 7.92 (s, 1H), 7.63 (d, J=3.28 Hz, 1H), 7.53 (d, J=1.77 Hz, 1H), 6.88 (d, J=3.28 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.82 (dt, J=6.60, 13.33 Hz, 1H), 4.33 (d, J=5.05 Hz, 2H), 2.42 (q, J=7.58 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.43 (d, J=6.57 Hz, 6H), 1.14 (t, J=7.58 Hz, 3H)	432.2

10

20

30

40

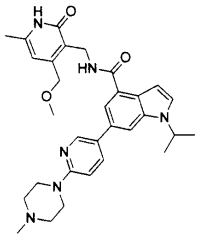
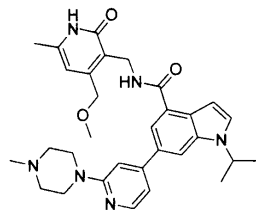
90		N-((6-ベンジル-4-メ チル-2-オキソ-1, 2-ジ ヒドロピリジン-3-イ ル)メチル)-6-ブromo-1- イソプロピル-1H-イン ドール-4-カルボキサ ミド	7.62 (d, J=3.28 Hz, 1H), 7.51 (d, J=1.52 Hz, 1H), 7.32 (s, 4H), 7.23 (td, J=2.78, 5.56 Hz, 1H), 6.87 (d, J=3.28 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.82 (ddd, J =6.44, 6.57, 13.26 Hz, 1H), 4.31 (d, J=5.05 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.43 (d, J=6.82 Hz, 6H)	494.2
91		6-ブromo-N-((6-シク ロブチル-4-メチル-2- オキソ-1, 2-ジヒドロ ピリジン-3-イル)メチ ル)-1-イソプロピル -1H-インドール-4-カ ルボキサミド	8.40 (br. s., 1H), 7.92 (s, 1H), 7.63 (d, J=3.28 Hz, 1H), 7.53 (d, J=1.77 Hz, 1H), 6.88 (d, J =3.28 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.82 (quin, J=6.63 Hz, 1H), 4.33 (d, J=4.80 Hz, 2H), 3.25 - 3.38 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.06 - 2.22 (m, 4H), 1.84 - 1.99 (m, 1H), 1.70 - 1.82 (m, 1H), 1.43 (d, J=6.57 Hz, 6H)	455.9
92		6-ブromo-1- (1-メチル エチル)-N- ((6-メチル -4 [(メチルオキシ)メ チル] -2-オキソ-1, 2- ジヒドロ-3-ピリジニ ル}メチル)-1H-インド	11.70 (s, 1H), 8.32 (t, J=5.05 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.63 (d, J=3.28 Hz, 1H), 7.51 (d, J= 1.52 Hz, 1H), 6.87 (d, J=3.03 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.82 (quin, J=6.63 Hz, 1H), 4.49	447.8

10

20

30

40

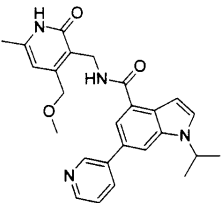
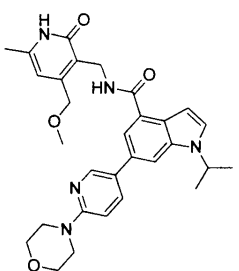
		ール4-カルボキサミ ド	(s, 2H), 4.30 (d, J=5.05 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.43 (d, J=6.57 Hz, 6H)	
93		1-(1-メチルエチル)-N- ({6-メチル-4-[(メチ ルオキシ)メチル]-2- オキソ-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル} メチ ル)-6-[6-(4-メチル-1- ピペラジニル)-3-ピリ ジニル]-1H-インドー ル4-カルボキサミド	8.58 (d, J=2.53 Hz, 1H), 8.31 (t, J=5.05 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99 (dd, J=2.53, 8.84 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.66 (d, J=1.26 Hz, 1H), 7.59 (d, J= 3.28 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.84 Hz, 1H), 6.87 (d, J=3.28 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.93 (dq, J =6.65, 6.82 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2H), 3.50 - 3.58 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 2.45 (t, J=4.93 Hz, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.47 (d, J=6.57 Hz, 6H)	543.1
94		1-(1-メチルエチル)-N- ({6-メチル-4-[(メチ ルオキシ)メチル]-2- オキソ-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル} メチ ル)-6-[2-(4-メチル-1- ピペラジニル)-4-ピリ ジニル]-1H-インドー	8.35 (t, J=5.18 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.74 (d, J=1.26 Hz, 1H), 7.69 (d, J=3.28 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (dd, J =1.01, 5.31 Hz, 1H), 6.90 (d, J=3.28 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.01 (quin, J=6.57 Hz, 1H),	543.2

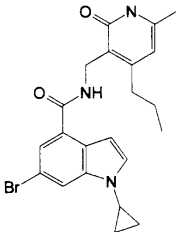
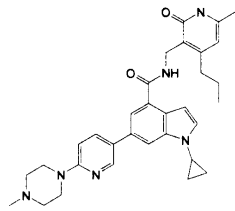
10

20

30

40

		ル-4-カルボキサミド	4.53 (s, 2H), 4.35 (d, J=5.31 Hz, 2H), 3.54 - 3.68 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 2.51 - 2.54 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.48 (d, J=6.57 Hz, 6H)		
95		1- (1-メチルエチル)-N- ({6-メチル-4 [(メチ ルオキシ)メチル] -2- オキソ-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル} メチ ル)-6- (3-ピリジニ ル)-1H-インドール-4- カルボキサミド	11.75 (s, 1H), 9.05 (d, J=2.02 Hz, 1H), 8.55 (dd, J=1.52, 4.80 Hz, 1H), 8.39 (t, J=5.18 Hz, 1H), 8.21 (dddd, J=1.17, 1.52, 8.02 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (d, J=1.52 Hz, 1H), 7.66 (d, J=3.28 Hz, 1H), 7.49 (qd, 1H), 6.93 (d, J=3.28 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.98 (quin, J=6.63 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.36 (d, J=5.05 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.48 (d, J=6.57 Hz, 6H)	445.2	10 20 30
96		1- (1-メチルエチル)-N- ({6-メチル-4 [(メチ ルオキシ)メチル] -2- オキソ-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル} メチ ル)-6- [6- (4-モルホリ	11.71 (br. s., 1H), 8.60 (d, J=2.53 Hz, 1H), 8.31 (t, J=5.05 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (dd, J=2.53, 8.84 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.67 (d, J=1.26 Hz, 1H), 7.59 (d, J=3.28 Hz,	530.9	40

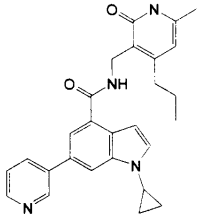
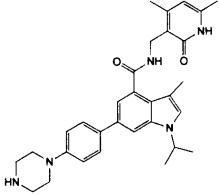
		ニル)-3-ピリジニル] -1H-インドール-4-カ ルボキサミド	1H), 6.95 (d, J=8.59 Hz, 1H), 6.88 (d, J=3.28 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.93 (quin, J=6.63 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2H), 3.70 - 3.77 (m, 4H), 3.46 - 3.52 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.47 (d, J=6.57 Hz, 6H)	
97		6-ブロモ-1-シクロプロ ピル-N- [(6-メチル-2- オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニ ル)メチル] -1H-インド ール-4-カルボキサミ ド	11.56 (s, 1 H), 8.32 (t, J=4.9 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.56 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 6.78 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 4.34 (d, J=5.1 Hz, 2 H), 3.47 (dt, J=7.0, 3.4 Hz, 1 H), 2.53 (br. s., 1 H), 2.13 (s, 3 H), 1.52 (m, 2 H), 1.07 (m, 2 H), 0.92 (m, 5 H)	442.0
98		1-シクロプロピル-N- [(6-メチル-2-オキシ -4-プロピル-1, 2-ジヒ ドロ-3-ピリジニル)メ チル] -6- [6- (4-メチ ル-1-ピペラジニル)-3- ピリジニル] -1H-イン	11.56 (s, 1 H), 8.54 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.30 (t, J=5.1 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J=9.0, 2.7 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.68 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.80 (d, J=3.3 Hz, 1 H),	539.4

10

20

30

40

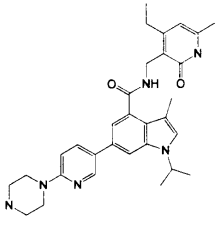
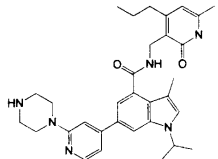
		ドール-4-カルボキサミド	5.91 (s, 1 H), 4.39 (d, J=5.1 Hz, 2 H), 3.51 (m, 5 H), 2.54 (m, 2 H), 2.41 (m, 4 H), 2.21 (m, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 1.53 (m, 2 H), 1.09 (m, 2 H), 0.98 (m, 2 H), 0.89 (t, J=7.3 Hz, 3 H)	
99		1-シクロプロピル-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-(3-ピリジニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.56 (s, 1 H), 9.02 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.56 (dd, J=4.8, 1.5 Hz, 1 H), 8.37 (t, J=5.1 Hz, 1 H), 8.18 (dt, J=8.3, 1.9 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.78 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.50 (m, 2 H), 6.85 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 4.40 (d, J=5.1 Hz, 2 H), 3.55 (tt, J=7.0, 3.6 Hz, 1 H), 2.54 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 1.53 (m, 2 H), 1.11 (m, 2 H), 1.00 (m, 2 H), 0.89 (t, J=7.3 Hz, 3 H)	441.0
100		N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6-(4-(ピペラ	1.43 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.82 - 2.90 (m, 4 H), 3.04 - 3.12 (m, 4 H), 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.84 (quin,	512.4

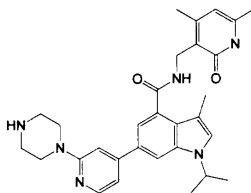
10

20

30

40

		ジン-1-イル)フェニ ル)-1H-インドール4- カルボキサミド	J=6.63 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.00 (d, J=8.84 Hz, 2 H), 7.19 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.25 - 7.31 (m, 1 H), 7.59 (d, J=8.84 Hz, 2 H), 7.67 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 8.14 (t, J=5.05 Hz, 1 H)		10
101		N- [(4-エチル-6-メチ ル-2-オキソ-1, 2-ジヒ ドロ-3-ピリジニル)メ チル] -3-メチル-1- (1- メチルエチル)-6- [6- (1-ピペラジニル)-3- ピリジニル] -1H-イン ドール4-カルボキサ ミド	11.50 (br. s., 1 H), 8. 50 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 8. 13 (t, J=4.80 Hz, 1 H), 7. 91 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 7. 69 - 7.76 (m, 1 H), 7. 29 (s, 1 H), 7. 18 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 6. 88 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 5. 92 (s, 1 H), 4. 80 - 4.89 (m, 1 H), 4. 38 (br. s., 1 H), 4. 36 (br. s., 1 H), 3. 39 - 3.51 (m, 4 H), 2. 71 - 2.85 (m, 4 H), 2. 53 - 2.63 (m, 3 H), 2. 16 (s, 3 H), 2. 13 (s, 3 H), 1. 44 (s, 3 H), 1. 42 (s, 3 H), 1. 14 (t, J=7.58 Hz, 3 H)	527.2	20 30
102		1-イソプロピル-3-メチ ル-N- ((6-メチル-2-オ キソ-4-プロピル-1, 2- ジヒドロピリジン-3-	11.51 (br. s., 1 H), 8. 18 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 8. 11 - 8.16 (m, 1 H), 7. 90 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7. 39 (s, 1 H), 7. 30 (d,	541.4	40

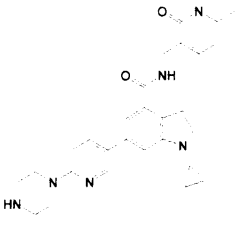
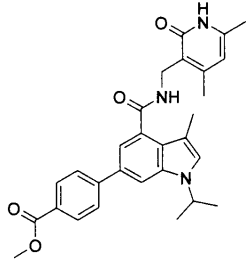
		イル)メチル)-6- (2- (ピ ペラジン-1-イル)ピリ ジン-4-イル)-1H-イン ドール-4-カルボキサ ミド	J=1.52 Hz, 1 H), 6. 99 - 7.12 (m, 2 H), 5. 90 (s, 1 H), 4. 93 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 4. 38 (br. s., 1 H), 4. 36 (br. s., 1 H), 3. 42 - 3.61 (m, 4 H), 2. 79 - 2.83 (m, 3 H), 2. 53 - 2.58 (m, 2 H), 2. 17 (s, 3 H), 2. 12 (s, 3 H), 1. 53 - 1.62 (m, 2 H), 1. 45 (s, 3 H), 1. 43 (s, 3 H)0.94 (t, J=7.33 Hz, 3 H)	
103		N- ((4, 6-ジメチル-2- オキソ-1, 2-ジヒドロ ピリジン-3-イル)メチ ル)-1-イソプロピル-3- メチル-6- (2- (ピペラ ジン-1-イル)ピリジン -4-イル)-1H-インドー ル-4-カルボキサミド	11.51 (br. s., 1 H), 8. 21 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 8. 14 (d, J=5.05 Hz, 1 H), 7. 90 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7. 38 (s, 1 H), 7. 31 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7. 08 (s, 1 H), 7. 02 (d, J=4.80 Hz, 1 H), 5. 87 (s, 1 H), 4. 93 (quin, J=6.57 Hz, 1 H), 4. 36 (s, 1 H), 4. 35 (s, 1 H), 3. 43 - 3.52 (m, 4 H), 3. 35 (br. s., 2 H), 2. 79 - 2.84 (m, 3 H), 2. 25 (s, 3 H), 2. 16 (s, 3 H), 2. 11 (s, 3 H), 1. 44 (s, 3 H), 1. 43 (s, 3 H)	513.3

10

20

30

40

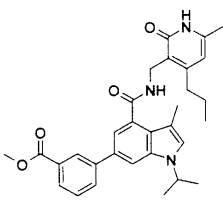
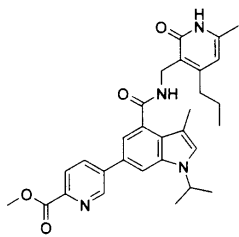
104		1-シクロプロピル-N- [(4, 6-ジメチル-2-オ キソ-1, 2-ジヒドロ-3- ピリジニル)メチル]-3- メチル-6- [6- (1-ピペ ラジニル)-3-ピリジニ ル] -1H-インドール-4- カルボキサミド	11.46 (br. s., 1 H), 8.48 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.16 (t, J=5.1 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=9.0, 2.7 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.11 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 4.34 (d, J=5.1 Hz, 2 H), 3.42 (m, 5 H), 2.80 (m, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 2.12 (d, J=7.1 Hz, 6 H), 1.05 (m, 2 H), 0.91 (m, 2 H)	511.3
105		メチル4- [4- {(4, 6-ジメチル-2-オキシ -1, 2-ジヒドロ-3-ピリ ジニル)メチル] アミ ノ}カルボニル)-3-メチ ル-1- (1-メチルエチ ル)-1H-インドル-6-イ ル] 安息香酸塩	11.48 (s, 1 H), 8. 23 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 8. 01 - 8.07 (m, 2 H), 7. 90 - 7.96 (m, 3 H), 7. 39 (s, 1 H), 7. 33 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 5. 87 (s, 1 H), 4. 91 (t, J=6.69 Hz, 1 H), 4. 36 (d, J=4.80 Hz, 2 H), 3. 88 (s, 3 H), 2. 24 (s, 3 H), 2. 18 (s, 3 H), 2. 11 (s, 3 H), 1. 44 (d, J =6.57 Hz, 6 H)	486.1

10

20

30

40

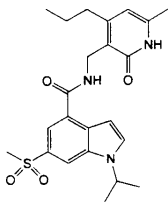
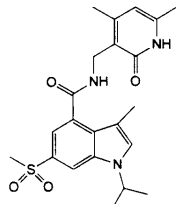
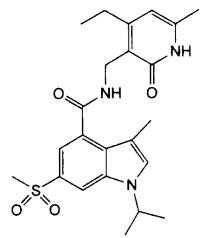
106		メチル3- [3-メチル-1-(1-メチルエチル)-4-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル) アミノ} カルボニル)-1H-インドル-6-イル] 安息香酸塩	11.49 (br. s., 1 H), 8. 19 - 8.31 (m, 2 H), 8. 01 - 8.08 (m, 1 H), 7. 95-7.90 (m, 1 H), 7. 85 (s, 1 H), 7. 59-7.65 (m, 1 H), 7. 37 (s, 1 H), 7. 26 (s, 1 H), 5. 91 (br. s., 1 H), 4. 87-4.97 (m, 1 H), 4. 38 (d, J=4.29 Hz, 2 H), 3. 91 (s, 3 H), 2. 55 - 2.62 (m, 2 H), 2. 19 (s, 3 H), 2. 12 (s, 3 H), 1. 55-1.65 (m, 2 H), 1. 44 (d, J=6.57 Hz, 6 H) 0.94 (t, J=7.2 Hz, 3 H)	514.2
107		メチル5- [3-メチル-1-(1-メチルエチル)-4-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル) アミノ} カルボニル)-1H-インドル-6-イル] -2-ピリジンカルボキシレート	11.50 (s, 1 H), 9. 13 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 8. 36 (dd, J=8.34, 2.27 Hz, 1 H), 8. 23 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 8. 13 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 8. 02 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7. 43 (s, 1 H), 7. 37 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 5. 91 (s, 1 H), 4. 88 - 4.99 (m, 1 H), 4. 38 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 3. 91 (s, 3 H), 2. 53 - 2.59 (m, 2 H), 2. 19 (s, 3 H), 2. 13 (s, 3 H), 1. 52 - 1.64 (m, 2 H),	515.1

10

20

30

40

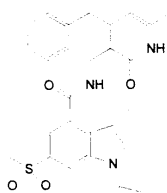
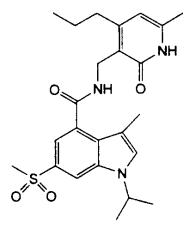
			1. 45 (d, J=6.57 Hz, 6 H)0.94 (t, J=7.33 Hz, 3 H)	
108		1-イソプロピル-N- ((6-メチル-2-オキソ 4-プロピル-1, 2-ジヒ ドロピリジン-3-イル) メチル)-6-(メチルスル ホニル)-1H-インドー ル-4-カルボキサミド	0.91 (t, J=8.00 Hz, 3 H), 1.45 - 1.60 (m, 8 H), 2.14 (s, 3 H), 3.23 (s, 3 H), 4.40 (d, J=4.80 Hz, 2 H), 4.92 - 5.04 (m, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 6.99 (d, J=3.03 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=3.28 Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.44 (t, J=4.80 Hz, 1 H), 11.58 (s, 1 H)	444.2
109		N- ((4, 6-ジメチル-2- オキソ-1, 2-ジヒドロ ピリジン-3-イル)メチ ル)-1-イソプロピル-3- メチル-6- (メチルスル ホニル)-1H-インドー ル-4-カルボキサミド	1.42 - 1.51 (d, J=8.00 Hz, 6 H), 2.12 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.89 (quin, J=6.69 Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7. 66 (s, 1 H), 8.07 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 8.37 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 11.50 (s, 1 H)	430.0
110		N- ((4-エチル-6-メチ ル-2-オキソ-1, 2-ジヒ ドロピリジン-3-イル) メチル)-1-イソプロピ	1.14 (m, 3 H), 1.45 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 2.13 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.54 - 2.65 (m, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 4.37 (d, J=5.05	444.2

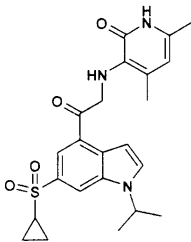
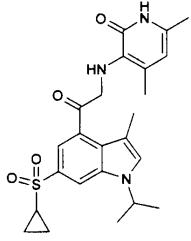
10

20

30

40

		ル-3-メチル-6- (メチル スルホニル)-1H-イン ドール-4-カルボキサ ミド	Hz, 2 H), 4.89 (quin, J=6.69 Hz, 1 H), 5.93 (s, 1 H), 7.40 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 8.07 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 8.36 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 11.51 (s, 1 H)		10
111		N- ((4-ベンジル-6-メ チル-2-オキソ-1, 2-ジ ヒドロピリジン-3-イ ル)メチル)-1-イソプロ ピル-3-メチル-6- (メチ ルスルホニル)-1H-イ ンドール-4-カルボキサ ミド	1.45 (m, 6 H), 2.09 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 3.99 (s, 2 H), 4.44 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.89 (quin, J=6.69 Hz, 1 H), 5.79 (s, 1 H), 7.16 - 7.28 (m, 3 H), 7.30 - 7.36 (m, 2 H), 7.42 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 8.08 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 8.50 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 11.58 (s, 1 H)	505.9	20 30
112		1-イソプロピル-3-メチ ル-N- ((6-メチル-2-オ キソ-4-プロピル-1, 2- ジヒドロピリジン-3- イル)メチル)-6- (メチ ルスルホニル)-1H-イ ンドール-4-カルボキサ ミド	0.94 (m, 3 H), 1.45 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 1.56 (sxt, J=7.53 Hz, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 3.19 (s, 3 H), 4.37 (d, J=4.80 Hz, 2 H), 4.89 (dt, J=13.33, 6.60 Hz, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 7.40 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 8.08 (d,	458.2	40

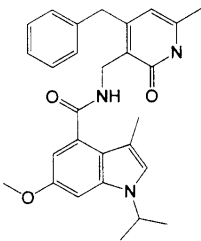
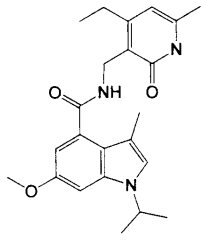
			J=1.26 Hz, 1 H), 8.35 (t, J=4.67 Hz, 1 H), 11.51 (s, 1 H)	
113		3- ({2- [6- (シクロプロピルスルホニル)-3-メチル-1- (1-メチルエチル)-1H-インドル-4-イル] -2-オキシエチル} アミノ)-4, 6-ジメチル-2 (1H)-ピリジノン	0.93 - 1.06 (m, 2 H), 1.11 - 1.25 (m, 2 H), 1.49 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 2.13 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.81 - 2.98 (m, 1 H), 4.37 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.99 (dt, J=13.33, 6.60 Hz, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 6.99 (d, J=3.28 Hz, 1 H), 7.85 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=3.28 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.49 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 11.57 (br. s., 1 H)	442.0
114		3- ({2- [6- (シクロプロピルスルホニル)-3-メチル-1- (1-メチルエチル)-1H-インドル-4-イル] -2-オキシエチル} アミノ)-4, 6-ジメチル-2 (1H)-ピリジノン	1.00 (dd, J=7.71, 2.65 Hz, 2 H), 1.13 (dd, J=4.67, 2.40 Hz, 2 H), 1.45 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 2.12 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.76 - 2.95 (m, 1 H), 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.91 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 7.36 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 8.03 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 8.40	455.9

10

20

30

40

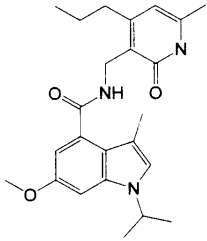
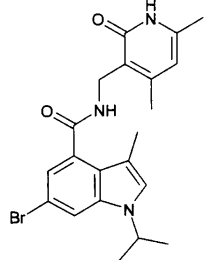
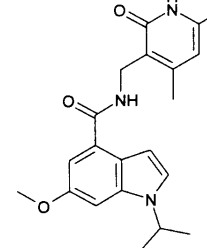
			(t, J=4.93 Hz, 1 H), 11.51 (s, 1 H)	
115		3-メチル-1- (1-メチル エチル)-N- {[6-メチル -2-オキソ-4- (フェニル メチル)-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル] メチ ル} -6- (メチルオキ シ)-1H-インドール-4- カルボキサミド	11.54 (br. s., 1 H), 8. 13 (t, J=5.18 Hz, 1 H), 7. 29 - 7.33 (m, 2 H), 7. 19 - 7.26 (m, 3 H), 7. 12 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 7. 03 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 6. 58 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 5. 78 (s, 1 H), 4. 67 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 4. 40 (s, 1 H), 4. 39 (s, 1 H), 3. 98 (s, 2 H), 3. 78 - 3.81 (m, 3 H), 2. 10 (s, 3 H), 2. 08 (s, 3 H), 1. 40 (s, 3 H), 1. 38 (s, 3 H)	458.2
116		N- [(4-エチル-6-メチ ル-2-オキソ-1, 2-ジヒ ドロ-3-ピリジニル)メ チル] -3-メチル-1- (1- メチルエチル)-6- (メチ ルオキシ)-1H-インド ール-4カルボキサミ ド	11.47 (br. s., 1 H), 8. 00 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 7. 12 (s, 1 H), 7. 02 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 6. 57 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 5. 91 (s, 1 H), 4. 67 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 4. 33 (s, 1 H), 4. 32 (s, 1 H), 3. 79 (s, 3 H), 2. 53 - 2.60 (m, 2 H), 2. 13 (s, 3 H), 2. 10 (s, 3 H), 1. 39 (s, 3 H), 1. 38 (s, 3 H), 1. 13 (t, J=7.45 Hz, 3 H)	395.8

10

20

30

40

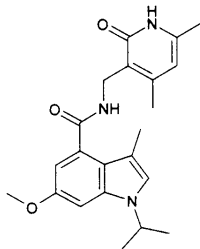
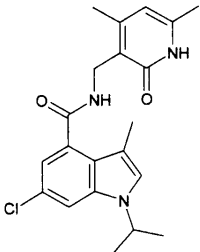
117		3-メチル-1- (1-メチル エチル)-N- [(6-メチル -2-オキソ-4-プロピル -1, 2-ジヒドロ-3-ピリ ジニル)メチル] -6- (メ チルオキシ)-1H-イン ドール-4-カルボキサ ミド	11.48 (br. s., 1 H), 7. 98 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 7. 10 - 7.13 (m, 1 H), 7. 02 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 6. 57 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 5. 90 (s, 1 H), 4. 66 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 4. 33 (s, 1 H), 4. 32 (s, 1 H), 3. 79 (s, 3 H), 2. 55 (m, 2 H), 2. 12 (s, 3 H), 2. 10 (s, 3 H), 1. 51 - 1.59 (m, 2 H), 1. 39 (s, 3 H), 1. 38 (s, 3 H)0.93 (t, J=7.33 Hz, 3 H)	410.3
118		6-ブromo-N- [(4, 6-ジ メチル-2-オキソ-1, 2- ジヒドロ-3-ピリジニ ル)メチル] -3-メチル -1- (1-メチルエチ ル)-1H-インドール-4- カルボキサミド	11.48 (br. s., 1H), 8.24 (t, J= 4.93 Hz, 1H), 7.76 (d, J=1.52 Hz, 1H), 7.33 (d, J=0.76 Hz, 1H), 7.00 (d, J=1.77 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.74 (quin, J=6.63 Hz, 1H), 4.31 (d, J= 4.80 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (d, J=7.07 Hz, 6H), 1.39 (d, J=6.57 Hz, 6H)	429.9
119		N- [(4, 6-ジメチル-2- オキソ-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル)メチル] -1- (1-メチルエチル)-6-	11.55 (s, 1H), 8.12 (t, J=5.18 Hz, 1H), 7.43 (d, J=3.28 Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.02 Hz, 1H), 7.06 (d, J=2.27 Hz,	368.1

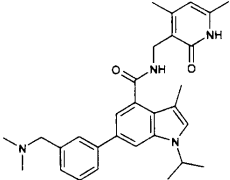
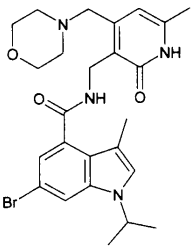
10

20

30

40

		(メチルオキシ)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1H), 6.74 (d, J=3.28 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.75 (quin, J=6.63 Hz, 1H), 4.34 (d, J=5.31 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.43 (d, J=6.57 Hz, 6H)		10
120		N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(メチルオキシ)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.47 (s, 1H), 8.02 (t, J=5.05 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.02 (d, J=2.02 Hz, 1H), 6.57 (d, J=2.02 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.66 (quin, J=6.63 Hz, 1H), 4.31 (d, J=5.05 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.10 (d, J=4.80 Hz, 6H), 1.38 (d, J=6.57 Hz, 6H)	382.2	20
121		6-クロロ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.48 (br. s., 1H), 8.23 (t, J=4.93 Hz, 1H), 7.63 (d, J=1.77 Hz, 1H), 7.34 (d, J=0.76 Hz, 1H), 6.90 (d, J=2.02 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.73 (quin, J=6.63 Hz, 1H), 4.31 (d, J=5.05 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (d, J=7.07 Hz, 6H), 1.39 (d, J=6.82 Hz, 6H)	386.0	30 40

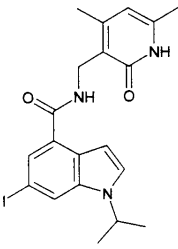
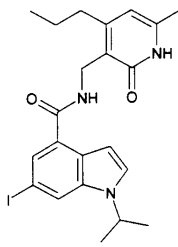
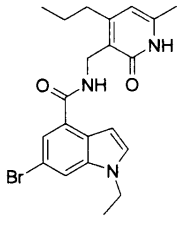
122		6- {3- [(ジメチルアミノ)メチル] フェニル} -N- [(4, 6-ジメチル-2- オキソ-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1- (1-メチル エチル)-1H-インドール 4-カルボキサミド	11.48 (s, 1H), 8.19 (t, J=4.93 Hz, 1H), 7.77 (d, J=1.26 Hz, 1H), 7.62 - 7.72 (m, 2H), 7.43 (t, J=7.58 Hz, 1H), 7.33 (d, J =0.76 Hz, 1H), 7.28 (d, J= 7.58 Hz, 1H), 7.24 (d, J=1.52 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.88 (quin, J=6.63 Hz, 1H), 4.36 (d, J=5.05 Hz, 2H), 3.62 (br. s., 2H), 2.28 (br. s., 6H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (d, J=1.01 Hz, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.44 (d, J= 6.82 Hz, 6H)	485.3
123		6-ブロモ-3-メチル-1- (1-メチルエチル)-N- {[6-メチル-4-(4-モル ホリニルメチル)-2-オ キソ-1, 2-ジヒドロ-3- ピリジニル] メチル} -1H-インドール-4-カ ルボキサミド	11.64 (br. s., 1 H), 8.43 (br. s., 1 H), 7.78 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.02 (d, J= 1.5 Hz, 1 H), 6.04 (s, 1 H), 4.75 (dt, J=6.6, 13.0 Hz, 1 H), 4.41 (d, J=4.8 Hz, 2 H), 3.40 (s, 2 H), 2.33 (br. s., 4 H), 2.25 (br. s., 4 H), 2.15 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 1.39 (d, J =6.6 Hz, 6 H)	515.2

10

20

30

40

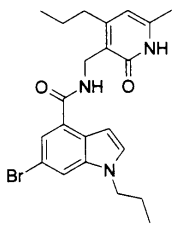
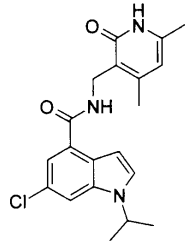
124		N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-ヨード-1- (1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.54 (s, 1 H), 8.27 (t, J=5.1 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.65 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 6.85 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 4.81 (quin, J=6.6 Hz, 1 H), 4.32 (d, J=5.1 Hz, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 1.43 (d, J=6.6 Hz, 6 H)	464.0
125		6-エトキシ-1- (1-メチルエチル)-N- [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -1H-インドール-4-カルボキサミド	11.56 (s, 1 H), 8.27 (t, J=5.1 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.65 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 6.84 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 4.82 (dt, J=6.6, 13.3 Hz, 1 H), 4.35 (d, J=5.3 Hz, 2 H), 2.52 (2 H under DMSO), 2.13 (s, 3 H), 1.53 (dq, J=7.4, 15.1 Hz, 2 H), 0.91 (t, J=7.3 Hz, 3 H)	491.9
126		6-ブロモ-1-エチル-N- [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -1H-インドール	0.92-0.88 (t, 3H), 1.34-1.31 (t, 3H), 1.53-1.49 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.54-2.49 (m, 2H), 4.25-4.20 (m, 2H), 4.35 (d, J=4.8 Hz, 2H), 5.90 (s, 1H),	432.15

10

20

30

40

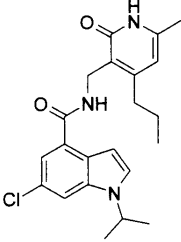
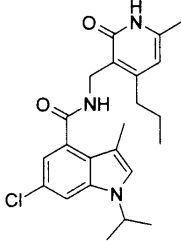
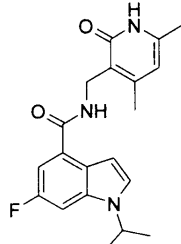
		4-カルボキサミド	6.83 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J=3.2 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.29-8.27 (t, 1H), 11.54 (s, 1H)	
127		6-ブロモ-N- [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -1-プロピル-1H-インドール-4-カルボキサミド	0.83-0.79 δ (t, 3H), 0.92-0.88 (t, 3H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.74-1.71 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 2.54-2.45 (m, 2H), 4.17-4.14 (t, 2H), 4.35-4.34 (d, J=5.2 Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.82 (d, J=2.8 Hz), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 11.54 (s, 1H)	446.04
128		3- ({2- [6-クロロ-1- (1-メチルエチル)-1H-インドール-4-イル] -2-オキソエチル} アミノ)-4, 6-ジメチル-2 (1H)-ピリジノン	1.43 (d, 6 H), 2.12 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 4.32 (d, J=4.80 Hz, 2 H), 4.81 (dt, J=13.33, 6.60 Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 6.86 (d, J=3.03 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=3.28 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.29 (t, J=4.80 Hz, 1 H), 11.53 (br. s., 1 H)	371.9

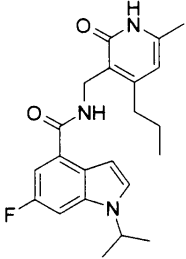
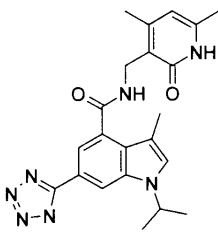
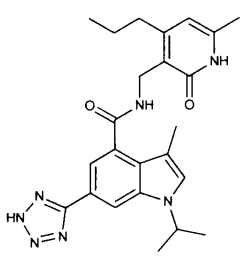
10

20

30

40

129		3- ({2- [6-クロロ-1- (1-メチルエチル)-1H-インドル-4-イル] -2-オキソエチル} アミノ)-6-メチル-4-プロピル-2 (1H)-ピリジノン	0.90 (t, J=7.20 Hz, 3 H), 1.43 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 1.48 - 1.57 (m, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 4.35 (d, J=4.80 Hz, 2 H), 4.69 - 4.93 (m, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 6.86 (d, J=2.78 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.64 (d, J=3.28 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.28 (br. s., 1 H), 11.55 (br. s., 1 H)	399.8	10
130		3- ({2- [6-クロロ-3-メチル-1- (1-メチルエチル)-1H-インドル-4-イル] -2-オキソエチル} アミノ)-6-メチル-4-プロピル-2 (1H)-ピリジノン	0.93 (t, J=7.33 Hz, 3 H), 1.39 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 1.47 - 1.67 (m, 2 H), 2.12 (d, J=4.80 Hz, 6 H), 4.32 (d, J=4.55 Hz, 2 H), 4.54 - 4.90 (m, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 8.20 (br. s., 1 H), 11.48 (br. s., 1 H)	414.0	20 30
131		N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -6-フルオロ-1- (1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.42 (d, 6 H), 2.12 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 4.33 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.74 (dt, J=13.14, 6.57 Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 6.85 (d, J=3.03 Hz, 2 H), 7.25 (dd, J=10.36, 1.77 Hz, 2 H), 7.51 - 7.67 (m, 4 H), 8.24 (t,	356.2	40

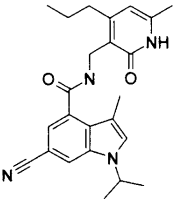
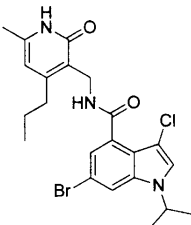
			J=4.55 Hz, 2 H), 11.55 (br. s., 1 H)	
132		3- ((2- [6-フルオロ-1-(1-メチルエチル)-1H-インドル-4-イル] -2-オキソエチル} アミノ)-6-メチル-4-プロピル-2 (1H)-ピリジノン	0.90 (t, J=7.20 Hz, 3 H), 1.43 (d, 6 H), 1.47 - 1.61 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 4.36 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 2.53 (2H), 4.75 (ddd, J=13.20, 6.51, 6.32 Hz, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 6.84 (d, J=3.03 Hz, 1 H), 7.25 (dd, J=10.36, 2.02 Hz, 1 H), 7.49 - 7.69 (m, 2 H), 8.23 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 11.57 (br. s., 1 H)	384.0
133		N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6- (1H-テトラゾール-5-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.50 (br. s., 1 H), 8.29 (t, J=4.9 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.62 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 4.80 (dt, J=6.6, 13.1 Hz, 1 H), 4.37 (d, J=5.1 Hz, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 1.48 (d, J=6.6 Hz, 6 H)	419.9
134		1-イソプロピル-3-メチル-N- ((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6- (2H-	11.50 (br. s., 1H), 8.25 (t, J=4.93 Hz, 1H), 8.21 (d, J=1.26 Hz, 1H), 7.63 (d, J=0.76 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.80 (qd, J=6.19, 6.44	447.8

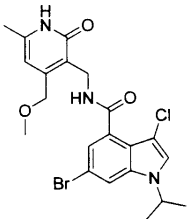
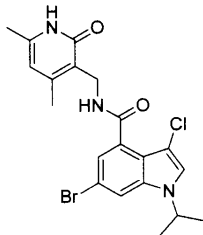
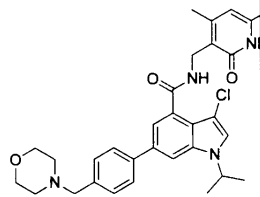
10

20

30

40

		テトラゾル-5-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	Hz, 1H), 4.38 (d, J=5.05 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.51 - 1.63 (m, 2H), 1.48 (d, J=6.57 Hz, 6H), 1.10 (t, J=6.95 Hz, 2H), 0.95 (t, J=7.33 Hz, 3H)		10
135		6-シアノ-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.50 (br. s., 1 H), 8.31 (t, J=4.80 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.19 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 4.79 - 4.93 (m, 1 H), 4.33 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 2.55 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 1.51 - 1.61 (m, 2 H), 1.43 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 0.94 (t, J=7.33 Hz, 3 H)	405.1	20
136		6-ブロモ-3-クロロ-1-イソプロピル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.48 (s, 1H), 8.23 (t, J=5.05 Hz, 1H), 7.93 (d, J=1.52 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.06 (d, J=1.52 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.84 (quin, J=6.63 Hz, 1H), 4.33 (d, J=5.05 Hz, 2H), 2.52 - 2.57 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.49 - 1.61 (m, J=7.33, 7.52,	479.7	40

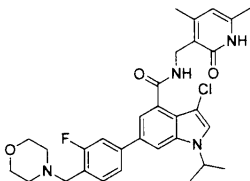
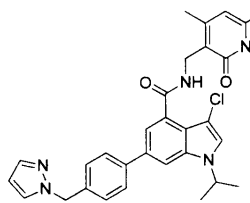
			7.52, 7.52, 7.52 Hz, 2H), 1.41 (d, J=6.82 Hz, 6H), 0.94 (t, J=7.33 Hz, 3H)	
137		6-ブロモ-3-クロロ-1-(1-メチルエチル)-N-({6-メチル-4 [(メチルオキシ)メチル] -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル} メチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	8.32 (t, J=4.80 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.84 (q, J=6.19, 6.38, 12.95 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.29 (d, J=5.05 Hz, 2H), 3.33 (br. s., 3H), 2.16 (s, 3H), 1.41 (d, J=6.57 Hz, 6H)	481.8
138		6-ブロモ-3-クロロ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	8.27 (t, J=4.93 Hz, 1H), 7.93 (d, J=1.52 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.07 (d, J=1.77 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.84 (quin, J=6.63 Hz, 1H), 4.32 (d, J=5.05 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.41 (d, J=6.57 Hz, 6H)	451.8
139		3-クロロ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-6-(4-(モルホリノメチル)フェニ	8.17 (t, J=5.05 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.90 (d, J=1.26 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.30 (d, J=1.26 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.96 (quin,	547.0

10

20

30

40

		ル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	J=6.63 Hz, 1H), 4.37 (d, J=5.05 Hz, 2H), 3.59 (t, J=4.55 Hz, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.39 (br. s., 4H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.46 (d, J=6.82 Hz, 6H)		
140		3-クロロ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(3-フルオロ-4-(モルホリノメチル)フェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキサミド	8.18 (t, J=5.05 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98 (d, J=1.26 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 - 7.66 (m, 2H), 7.45 - 7.51 (m, 1H), 7.33 (d, J=1.26 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.99 (quin, J=6.63 Hz, 1H), 4.37 (d, J=5.05 Hz, 2H), 3.58 (dd, J=4.04, 8.84 Hz, 6H), 2.42 (br. s., 4H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.46 (d, J=6.57 Hz, 6H)	565.3	20
141		6-(4-((1H-ピラゾル-1-イル)メチル)フェニル)-3-クロロ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキサミド	8.15 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.24 - 7.40 (m, 6H), 6.17 (br. s., 1H), 5.39 (s, 2H), 4.78 - 4.89 (m, 1H), 4.57 (br. s., 2H), 2.45 (s, 3H), 2.26 (br. s., 3H), 1.51 (d, J=6.57 Hz, 6H)	528.0	40

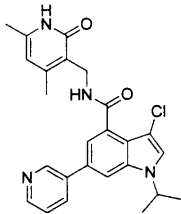
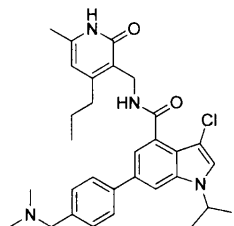
		ド		
142		3-クロロ-N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6- (2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.49 (br. s., 1H), 8.19 (t, J=5.05 Hz, 1H), 7.76 - 7.83 (m, 2H), 7.56 - 7.68 (m, 1H), 7.38 - 7.46 (m, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.17 (t, J=1.39 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.90 (quin, J=6.63 Hz, 1H), 4.36 (d, J=5.05 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.45 (d, J=6.82 Hz, 6H)	465.9
143		3-クロロ-6- {4- [(ジメチルアミノ)メチル]フェニル} -N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -1- (1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	8.19 (s, 1H), 8.14 - 8.18 (m, 1H), 7.91 (d, J=1.26 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.30 (d, J=1.52 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.97 (quin, J=6.57 Hz, 1H), 4.37 (d, J=5.05 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.46 (d, J=6.57 Hz, 6H)	506.0
144		3-クロロ-N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -1- (1-メチ	11.46 (s, 1H), 8.56 (d, J=2.02 Hz, 1H), 8.16 (t, J=5.05 Hz, 1H), 8.11 (dd, J=2.78, 8.59 Hz, 1H), 7.92 (d, J=1.26 Hz,	478.9

10

20

30

40

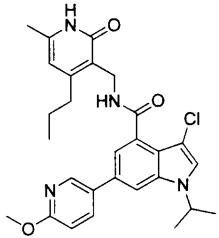
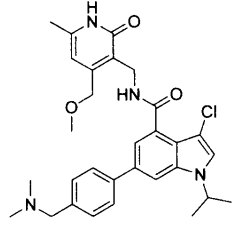
		ルエチル)-6- [6- (メチルオキシ)-3-ピリジニル] -1H-インドール-4-カルボキサミド	1H), 7.75 (s, 1H), 7.28 (d, J=1.26 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.59 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.96 (quin, J=6.63 Hz, 1H), 4.36 (d, J=5.05 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.46 (d, J=6.57 Hz, 6H)	
145		3-クロロ-N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -1- (1-メチルエチル)-6- (3-ピリジニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.47 (br. s., 1H), 8.99 (d, J=2.27 Hz, 1H), 8.56 (dd, J=1.64, 4.67 Hz, 1H), 8.14 - 8.22 (m, 2H), 8.03 (d, J=1.52 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.49 (dd, J=4.67, 7.96 Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.52 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.94 - 5.05 (m, 1H), 4.37 (d, J=5.05 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.46 (d, J=6.82 Hz, 6H)	450.9
146		3-クロロ-6- {4- [(ジメチルアミノ)メチル]フェニル} -1- (1-メチルエチル)-N- [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -1H-	11.48 (br. s., 1H), 8.14 (t, J=4.80 Hz, 1H), 7.91 (d, J=1.01 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.29 (d, J=1.01 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.97 (qd, J=6.44, 6.61 Hz,	534.4

10

20

30

40

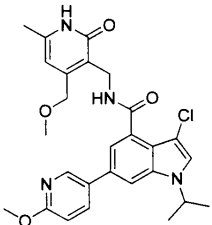
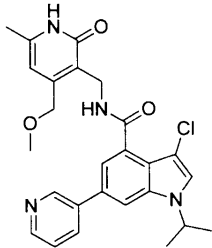
		インドール-4-カルボキサミド	1H), 4.38 (d, J=5.05 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.55 (dd, J=6.95, 8.72 Hz, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 1.57 (dq, J=7.48, 15.19 Hz, 2H), 1.46 (d, J=6.57 Hz, 6H), 0.95 (t, J=7.33 Hz, 3H)	
147		3-クロロ-1- (1-メチルエチル)-N- [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -6- [6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル] -1H-インドール-4-カルボキサミド	11.48 (s, 1H), 8.55 (d, J=2.02 Hz, 1H), 8.13 (t, J=5.05 Hz, 1H), 8.10 (dd, J=2.53, 8.59 Hz, 1H), 7.93 (d, J=1.52 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.27 (d, J=1.52 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.59 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.96 (quin, J=6.63 Hz, 1H), 4.38 (d, J=5.05 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.55 (dd, J=6.82, 8.84 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.51 - 1.63 (m, 2H), 1.46 (d, J=6.82 Hz, 6H), 0.94 (t, J=7.33 Hz, 3H)	509.0
148		3-クロロ-6- {4- [(ジメチルアミノ)メチル] フェニル} -1- (1-メチルエチル)-N- ({6-メチル	11.62 (br. s., 1H), 8.22 (t, J=5.05 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.70 (s, 1H),	534.9

10

20

30

40

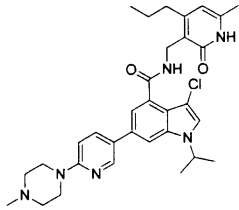
		4- [(メチルオキシ)メチル] -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル} メチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	7.39 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.97 (dt, J=6.69, 13.39 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.33 (d, J=5.05 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 1.45 (d, J=6.57 Hz, 6H)	
149		3-クロロ-1- (1-メチルエチル)-N- ({6-メチル-4- [(メチルオキシ)メチル] -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル} メチル)-6- [6- (メチルオキシ)-3-ピリジニル] -1H-インドール-4-カルボキサミド	11.63 (br. s., 1H), 8.56 (d, J=2.02 Hz, 1H), 8.22 (t, J=5.05 Hz, 1H), 8.11 (dd, J=2.65, 8.72 Hz, 1H), 7.93 (d, J=1.26 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.29 (d, J=1.52 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.08 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.96 (quin, J=6.57 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.34 (d, J=5.31 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.33 (br. s., 3H), 2.16 (s, 3H), 1.46 (d, J=6.57 Hz, 6H)	510.0
150		3-クロロ-1-イソプロピル-N- ((4- (メトキシメチル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6- (ピリジン-3-イ	11.63 (br. s., 1H), 9.00 (d, J=1.77 Hz, 1H), 8.56 (dd, J=1.52, 4.80 Hz, 1H), 8.26 (t, J=5.18 Hz, 1H), 8.17 (ddd, J=1.77, 2.02, 8.34 Hz, 1H), 8.04 (d, J=1.52 Hz, 1H), 7.80	479.0

10

20

30

40

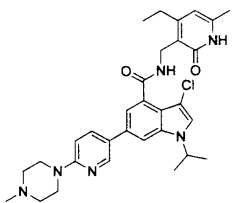
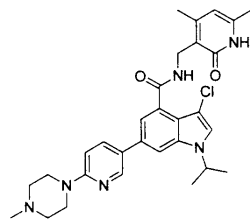
		ル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	(s, 1H), 7.49 (ddd, J=0.76, 4.74, 7.89 Hz, 1H), 7.36 (d, J=1.26 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.00 (quin, J=6.63 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.34 (d, J=5.05 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.46 (d, J=6.57 Hz, 6H)	
151		3-クロロ-1-イソプロピル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	8.51 (d, J=2.53 Hz, 1H), 8.13 (t, J=4.55 Hz, 1H), 7.93 (dd, J=2.53, 8.84 Hz, 1H), 7.86 (d, J=1.26 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.24 (d, J=1.26 Hz, 1H), 6.93 (d, J=9.09 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.95 (quin, J=6.63 Hz, 1H), 4.37 (d, J=4.80 Hz, 2H), 3.51 - 3.57 (m, 4H), 2.52 - 2.58 (m, 2H), 2.37 - 2.45 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.57 (dddd, J=7.20, 7.33, 7.48, 15.13 Hz, 2H), 1.45 (d, J=6.57 Hz, 6H), 0.94 (t, J=7.33 Hz, 3H)	575.3

10

20

30

40

152		3-クロロ-N- ((4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-6- (6- (4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	8.52 (d, J=2.53 Hz, 1H), 8.13 (t, J=5.05 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=2.65, 8.97 Hz, 1H), 7.86 (d, J=1.52 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.24 (d, J=1.52 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.84 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.94 (quin, J=6.57 Hz, 1H), 4.38 (d, J=5.05 Hz, 2H), 3.50 - 3.57 (m, 4H), 2.59 (q, J=7.58 Hz, 2H), 2.39 - 2.45 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.45 (d, J=6.82 Hz, 6H), 1.14 (t, J=7.58 Hz, 3H)	561.1
153		3-クロロ-N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-6- (6- (4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	8.52 (d, J=2.27 Hz, 1H), 8.15 (t, J=4.55 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=2.53, 8.84 Hz, 1H), 7.85 (d, J=1.26 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.25 (d, J=1.26 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.84 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.94 (quin, J=6.63 Hz, 1H), 4.36 (d, J=5.05 Hz, 2H), 3.50 - 3.57 (m, 4H), 2.38 - 2.45 (m, 4H), 2.23 (d, J=3.03 Hz, 6H), 2.11 (s,	547.0

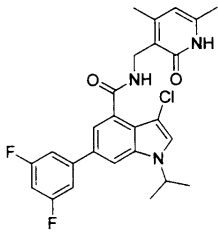
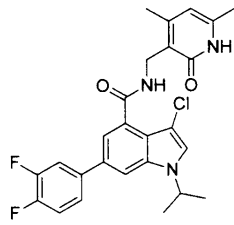
10

20

30

40

			3H), 1.45 (d, J=6.57 Hz, 6H)	
154		3-クロロ-N- ((4, 6-ジ メチル-2-オキソ-1, 2- ジヒドロピリジン-3- イル)メチル)-1-イソプ ロピル-6- (4- (トリフ ルオロメチル)フェニ ル)-1H-インドール-4- カルボキサミド	11.47 (s, 1H), 8.23 (t, J=4.93 Hz, 1H), 7.98 - 8.05 (m, 3H), 7.79 - 7.86 (m, 3H), 7.37 (d, J =1.26 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.00 (qd, J=6.44, 6.61 Hz, 1H), 4.37 (d, J=4.80 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.47 (d, J=6.57 Hz, 6H)	516.0
155		3-クロロ-N- ((4, 6-ジ メチル-2-オキソ-1, 2- ジヒドロピリジン-3- イル)メチル)-1-イソプ ロピル-6- (6- (トリフ ルオロメチル)ピリジ ン-3-イル)-1H-インド ール-4-カルボキサミ ド	11.49 (br. s., 1H), 9.20 (d, J= 2.02 Hz, 1H), 8.47 (dd, J= 2.02, 8.08 Hz, 1H), 8.24 (t, J =5.05 Hz, 1H), 8.16 (d, J= 1.26 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.34 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (d, J=1.52 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.01 (quin, J=6.63 Hz, 1H), 4.38 (d, J=4.80 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.47 (d, J =6.57 Hz, 6H)	517.0
156		3-クロロ-N- ((4, 6-ジ メチル-2-オキソ-1, 2- ジヒドロピリジン-3- イル)メチル)-6- (3-フ ルオロフェニル)-1-イ	11.47 (br. s., 1H), 8.19 (t, J= 4.93 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.44 - 7.69 (m, 4H), 7.34 (s, 1H), 7.18 (t, J= 7.33 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H),	466.0

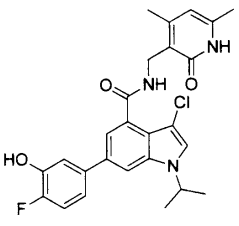
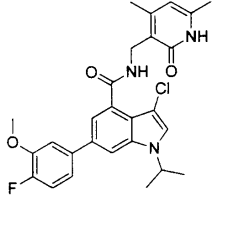
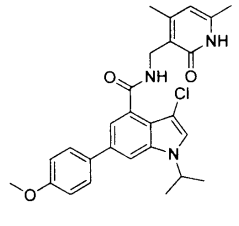
		ソプロピル-1H-インドール-4-カルボキサミド	5.00 (dt, J=6.66, 13.20 Hz, 1H), 4.37 (d, J=4.80 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.46 (d, J=6.57 Hz, 6H)	
157		3-クロロ-6-(3, 5-ジフルオロフェニル)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.47 (s, 1H), 8.19 (t, J=5.05 Hz, 1H), 8.06 (d, J=1.52 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.52 - 7.63 (m, 2H), 7.38 (d, J=1.26 Hz, 1H), 7.20 (tt, J=2.27, 9.35 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.02 (quin, J=6.63 Hz, 1H), 4.37 (d, J=5.05 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.46 (d, J=6.57 Hz, 6H)	484.0
158		3-クロロ-6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.46 (s, 1H), 8.17 (t, J=5.05 Hz, 1H), 7.98 (d, J=1.52 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J=2.27, 7.83, 12.63 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.59 - 7.69 (m, 1H), 7.52 (dt, J=8.59, 10.61 Hz, 1H), 7.32 (d, J=1.52 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.99 (qd, J=6.44, 6.61 Hz, 1H), 4.37 (d, J=5.05 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.46 (d, J=6.57 Hz, 6H)	484.0

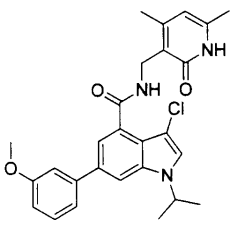
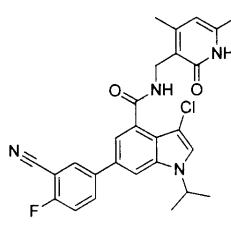
10

20

30

40

159		3-クロロ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.46 (br. s., 1H), 9.94 (br. s., 1H), 8.18 (t, J=5.05 Hz, 1H), 7.82 (d, J=1.26 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.29 (dd, J=2.27, 8.59 Hz, 1H), 7.13 - 7.25 (m, 3H), 5.87 (s, 1H), 4.95 (quin, J=6.63 Hz, 1H), 4.36 (d, J=5.05 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.45 (d, J=6.82 Hz, 6H)	481.8	10
160		3-クロロ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.46 (br. s., 1H), 8.16 (t, J=5.05 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.59 Hz, 1H), 7.24 - 7.34 (m, 3H), 5.87 (s, 1H), 4.98 (ddd, J=6.44, 6.57, 13.26 Hz, 1H), 4.37 (d, J=5.05 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.46 (d, J=6.57 Hz, 6H)	496.1	20 30
161		3-クロロ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-6-(4-メトキシフェニル)-1H-インドール	11.48 (br. s., 1H), 8.16 (t, J=5.05 Hz, 1H), 7.84 (d, J=1.01 Hz, 1H), 7.64 - 7.75 (m, 3H), 7.26 (d, J=1.01 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.59 Hz, 2H), 5.87 (s, 1H), 4.95 (quin, J=6.63 Hz,	477.9	40

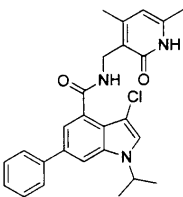
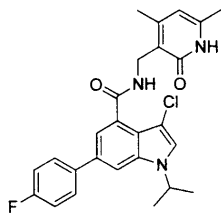
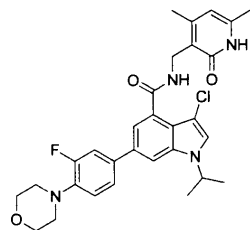
		ール4-カルボキサミ ド	1H), 4.36 (d, J=5.05 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.45 (d, J= 6.57 Hz, 6H)	
162		3-クロロ-N- ((4, 6-ジ メチル-2-オキソ-1, 2- ジヒドロピリジン-3- イル)メチル)-1-イソプ ロピル-6- (3-メトキシ フェニル)-1H-インド ール4-カルボキサミ ド	11.47 (br. s., 1H), 8.18 (t, J= 5.05 Hz, 1H), 7.91 (d, J=1.01 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.35 - 7.42 (m, 1H), 7.25 - 7.34 (m, 3H), 6.93 (dd, J=1.77, 8.08 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.99 (dt, J=6.60, 13.33 Hz, 1H), 4.37 (d, J=5.05 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.46 (d, J=6.57 Hz, 6H)	477.9
163		3-クロロ-6- (3-シアノ 4-フルオロフェニ ル)-N- ((4, 6-ジメチ ル-2-オキソ-1, 2-ジヒ ドロピリジン-3-イル) メチル)-1-イソプロピ ル-1H-インドール4- カルボキサミド	11.47 (s, 1H), 8.40 (dd, J= 2.40, 6.19 Hz, 1H), 8.15 - 8.24 (m, 2H), 8.06 (d, J=1.52 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.63 (t, J=9.09 Hz, 1H), 7.38 (d, J= 1.52 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.99 (quin, J=6.63 Hz, 1H), 4.37 (d, J=5.05 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.47 (d, J =6.57 Hz, 6H)	491.0

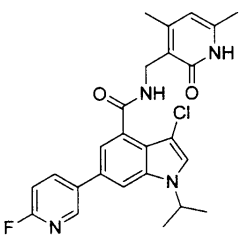
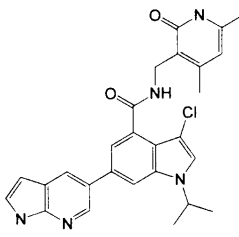
10

20

30

40

164		3-クロロ-N- ((4, 6-ジ メチル-2-オキソ-1, 2- ジヒドロピリジン-3- イル)メチル)-1-イソプ ロピル-6-フェニル -1H-インドール-4-カ ルボキサミド	11.48 (br. s., 1H), 8.19 (t, J= 5.05 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 - 7.80 (m, 3H), 7.47 (t, J =7.58 Hz, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 1H), 7.30 (d, J=1.26 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.97 (dt, J =6.60, 13.33 Hz, 1H), 4.37 (d, J=4.80 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.46 (d, J= 6.82 Hz, 6H)	447.8	10
165		3-クロロ-N- ((4, 6-ジ メチル-2-オキソ-1, 2- ジヒドロピリジン-3- イル)メチル)-6- (4-フ ルオロフェニル)-1-イ ソプロピル-1H-インド ール-4-カルボキサミ ド	11.47 (s, 1H), 8.18 (t, J=5.05 Hz, 1H), 7.90 (d, J=1.26 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=5.31, 8.84 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.26 - 7.34 (m, 3H), 5.87 (s, 1H), 4.97 (quin, J=6.57 Hz, 1H), 4.36 (d, J=5.05 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.45 (d, J =6.57 Hz, 6H)	466.0	20 30
166		3-クロロ-N- ((4, 6-ジ メチル-2-オキソ-1, 2- ジヒドロピリジン-3- イル)メチル)-6- (3-フ ルオロ-4-モルホリノ フェニル)-1-イソプロ	11.48 (br. s., 1H), 8.16 (t, J= 4.93 Hz, 1H), 7.91 (d, J=1.26 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (dd, J=2.02, 14.65 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=1.77, 8.34 Hz, 1H), 7.30 (d, J=1.01 Hz,	551.2	40

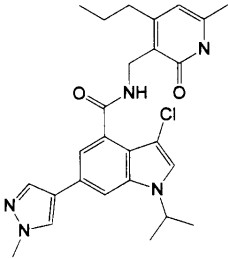
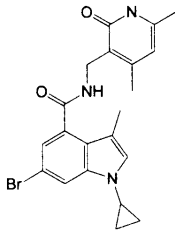
		ピル-1H-インドール 4-カルボキサミド	1H), 7.11 (t, J=8.84 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.98 (quin, J= 6.63 Hz, 1H), 4.36 (d, J=5.05 Hz, 2H), 3.70 - 3.82 (m, 4H), 2.99 - 3.12 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.45 (d, J= 6.57 Hz, 6H)	
167		3-クロロ-N- ((4, 6-ジ メチル-2-オキソ-1, 2- ジヒドロピリジン-3- イル)メチル)-6- (6-フ ルオロピリジン-3-イ ル)-1-イソプロピル -1H-インドール-4-カ ルボキサミド	11.47 (s, 1H), 8.64 (d, J=2.53 Hz, 1H), 8.39 (td, J=2.53, 8.21 Hz, 1H), 8.19 (t, J=4.93 Hz, 1H), 8.03 (d, J=1.52 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.34 (d, J= 1.52 Hz, 1H), 7.30 (dd, J= 2.78, 8.59 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.98 (ddd, J=6.69, 6.82, 13.26 Hz, 1H), 4.37 (d, J= 5.05 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.46 (d, J=6.82 Hz, 6H)	467.3
168		3-クロロ-N- [(4, 6-ジ メチル-2-オキソ-1, 2- ジヒドロ-3-ピリジニ ル)メチル] -1- (1-メチ ルエチル)-6- (1H-ピロ ロ [2, 3-b] ピリジン	11.70 (br. s., 1 H)11.42 (br. s., 1 H), 8. 61 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 8. 30 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 8. 20 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 7. 96 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7. 74 (s, 1 H), 7. 52 (d, J=3.54 Hz,	488.0

10

20

30

40

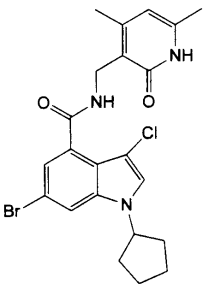
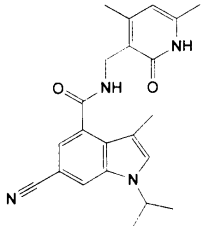
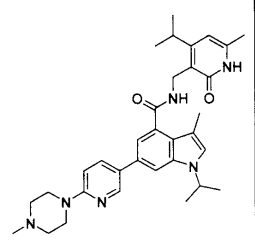
		-5-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1 H), 7. 35 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 6. 51 (d, J=3.54 Hz, 1 H), 5. 87 (s, 1 H), 5. 00 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 4. 38 (s, 1 H), 4. 37 (s, 1 H), 2. 25 (s, 3 H), 2. 11 (s, 3 H), 1. 48 (s, 3 H), 1. 46 (s, 3 H)	
169		3-クロロ-1- (1-メチルエチル)-N- [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -6- (1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.47 (s, 1 H), 8. 19 (s, 1 H), 8. 02 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 7. 92 (s, 1 H), 7. 81 - 7.84 (m, 1 H), 7. 66 (s, 1 H), 7. 21 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 5. 90 (s, 1 H), 4. 87 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 4. 37 (s, 1 H), 4. 36 (s, 1 H), 3. 87 (s, 3 H), 2. 53 - 2.58 (m, 2 H), 2. 12 (s, 3 H), 1. 53 - 1.61 (m, 2 H), 1. 45 (s, 3 H), 1. 44 (s, 3 H) 0.95 (t, J=7.33 Hz, 3 H)	479.8/ 481.9
170		6-ブromo-1-シクロプロピル-N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1H-インドール-4-カルボキ	11.48 (s, 1 H), 8. 27 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 7. 71 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 7. 15 (s, 1 H), 7. 06 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 5. 86 (s, 1 H), 4. 31 (s, 1 H), 4. 29 (s, 1 H), 3. 36 - 3.41 (m, 1 H), 2.	427.7/ 429.9

10

20

30

40

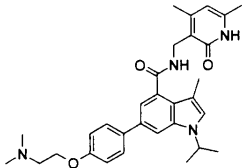
		サミド	21 (s, 3 H), 2. 11 (s, 3 H), 2. 10 (s, 3 H), 1. 01 - 1.07 (m, 2 H)0.86 - 0.91 (m, 2 H)	
171		6-ブromo-3-クロロ-1-シクロペンチル-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.62 - 1.90 (m, 6 H), 2.08 - 2.15 (m, 5 H), 2.22 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 4.32 (d, J=4.80 Hz, 2 H), 4.87 - 5.04 (m, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 7.08 (m, 1 H), 7.72 (m, 1 H), 7.93 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 8.25 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 11.47 (br. s., 1 H)	475.7
172		6-シアノ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.39 - 1.47 (m, 6 H), 2.12 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.22 - 2.26 (m, 3 H), 4.32 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.85 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.21 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 8.16 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 8.33 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 11.48 (br. s., 1 H)	377.2
173		3-メチル-1- (1-メチルエチル)-N- {[6-メチル-4-(1-メチルエチル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル] メチ	11.44 (br. s., 1 H) 8.50 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 8.18 (t, J=4.80 Hz, 1 H) 7.92 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H)	555.4

10

20

30

40

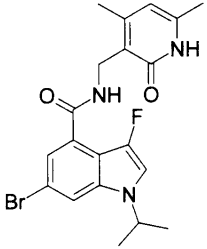
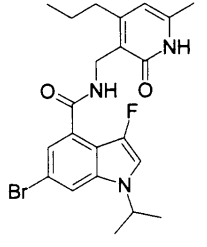
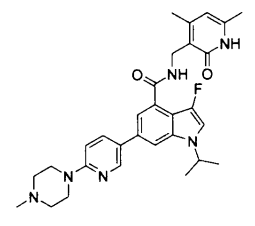
		ル} -6- [6- (4-メチル -1-ピペラジニル)-3-ピ リジニル] -1H-インド ール-4-カルボキサミ ド	7.18 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 6.01 (s, 1 H) 4.84 (quin, J=6.63 Hz, 1 H) 4.41 (br. s., 1 H) 4.40 (br. s., 1 H) 3.48 - 3.56 (m, 4 H) 3.24 - 3.31 (m, 1 H) 2.39 - 2.44 (m, 4 H) 2.23 (s, 3 H) 2.17 (s, 3 H) 2.14 (s, 3 H) 1.44 (s, 3 H) 1.42 (s, 3 H) 1.15 (s, 3 H) 1.13 (s, 3 H)	
174		6- (4- {[2- (ジメチル アミノ)エチル] オキ シ} フェニル)-N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ -1, 2-ジヒドロ-3-ピリ ジニル)メチル]-3-メチ ル-1- (1-メチルエチ ル)-1H-インドール-4- カルボキサミド	11.43 (br. s., 1 H) 8.09 - 8.27 (m, 1 H) 7.70 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.66 - 7.68 (m, 1 H) 7.63 - 7.66 (m, 1 H) 7.29 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.02 - 7.04 (m, 1 H) 7.00 - 7.02 (m, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 4.85 (dt, J=13.39, 6.69 Hz, 1 H) 4.36 (s, 1 H) 4.34 (s, 1 H) 4.09 (t, J=5.81 Hz, 2 H) 2.61 - 2.67 (m, 2 H) 2.23 (s, 9 H) 2.17 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.44 (s, 3 H) 1.42 (s, 3 H)	515.1

10

20

30

40

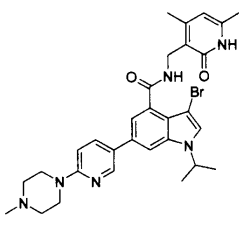
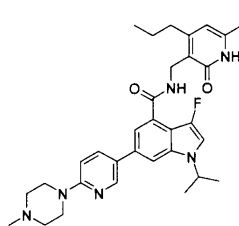
175		6-ブロモ-N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-フルオロ-1- (1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1H NMR (400MHz, METHANOL-d4) δ 7.81 (t, J=1.77 Hz, 1H), 7.40 (d, J=1.52 Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.27 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.71 - 4.81 (m, J=1.52, 6.63, 6.63, 13.26 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.47 (d, J=6.82 Hz, 6H)	434.1
176		6-ブロモ-3-フルオロ-1- (1-メチルエチル)-N- [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -1H-インドール-4-カルボキサミド	11.49 (s, 1H), 8.20 - 8.28 (m, 1H), 7.94 (t, J=1.77 Hz, 1H), 7.66 (d, J=2.27 Hz, 1H), 7.24 (d, J=1.52 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.82 (dd, J=1.52, 6.82 Hz, 1H), 4.33 (d, J=5.05 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.48 - 1.59 (m, 2H), 1.39 (d, J=6.57 Hz, 6H), 0.92 (t, 3H)	462.2
177		N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-フルオロ-1- (1-メチルエチル)-6- [6- (4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル] -1H-	11.48 (d, J=11.87 Hz, 1H), 8.54 (d, J=2.53 Hz, 1H), 8.19 (t, J=5.05 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (dd, J=2.53, 8.84 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.58 (d, J=2.27 Hz, 1H), 7.43 (d, J=1.01 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.84	531.4

10

20

30

40

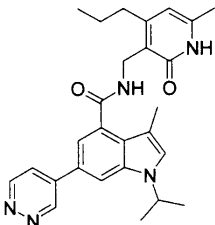
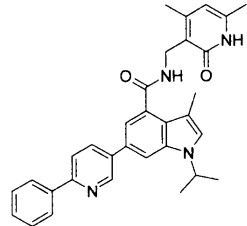
		インドール4-カルボキサミド	Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.86 - 5.03 (m, J=7.07 Hz, 1H), 4.36 (d, J=4.80 Hz, 2H), 3.48 - 3.59 (m, 4H), 2.44 (t, J=4.93 Hz, 4H), 2.23 (d, J=10.36 Hz, 6H), 2.12 (s, 3H), 1.42 (d, 6H)	
178		3-ブromo-N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -1- (1-メチルエチル)-6- [6- (4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル] -1H-インドール4-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) δ 8.49 (d, J=2.27 Hz, 1H), 7.97 (dd, J=2.53, 8.84 Hz, 1H), 7.77 (d, J=1.26 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (d, J=1.26 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.84 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.74 (br. s., 4H), 2.96 (t, J=4.55 Hz, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.54 (d, J=6.57 Hz, 6H)	592.2
179		3-フルオロ-1- (1-メチルエチル)-N- [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -6- [6- (4-メチル-1-ピペ	11.50 (br. s., 1H), 8.53 (d, J=2.53 Hz, 1H), 8.12 - 8.21 (m, 1H), 7.95 (dd, J=2.53, 8.84 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59 (d, J=2.27 Hz, 1H), 7.43 (d, J=1.26 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.84	559.7

10

20

30

40

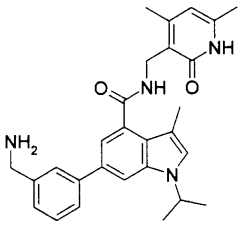
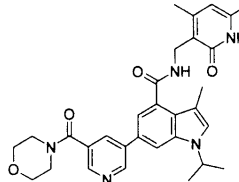
		ラジニル)-3-ピリジニ ル] -1H-インドール-4- カルボキサミド	Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.86 - 5.03 (m, 1H), 4.37 (d, J=5.05 Hz, 2H), 3.49 - 3.58 (m, 4H), 2.37 - 2.47 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.55 (sxt, J =7.53 Hz, 2H), 1.42 (d, J= 6.57 Hz, 6H), 0.92 (t, J=7.33 Hz, 3H)	
180		3-メチル-1- (1-メチル エチル)-N- [(6-メチル -2-オキソ-4-プロピル -1, 2-ジヒドロ-3-ピリ ジニル)メチル] -6- (4- ピリダジニル)-1H-イ ンドール-4-カルボキ サミド	11.00 - 11.70 (bs, 1H), 9.70 - 9.79 (m, 1H), 9.16 - 9.27 (m, 1H), 8.25 (t, J=4.80 Hz, 1H), 8.19 (d, J=1.52 Hz, 1H), 8.08 (dd, J=2.53, 5.56 Hz, 1H), 7.48 (s, 2H), 5.91 (s, 1H), 4.96 (quin, J=6.63 Hz, 1H), 4.38 (d, J=4.80 Hz, 2H), 2.53 - 2.59 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.58 (sxt, J= 7.43 Hz, 2H), 1.46 (d, J=6.82 Hz, 6H), 0.94 (t, J=7.45 Hz, 3H)	458.3
181		N- [(4, 6-ジメチル-2- オキソ-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1- (1-メチル	11.52 (br. s., 1 H), 9. 10 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 8. 31 (dd, J=8.21, 2.15 Hz, 1 H), 8. 25 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 8. 16 (d,	

10

20

30

40

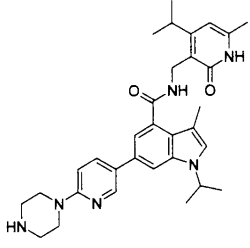
		エチル)-6- (6-フェニル -3-ピリジニル)-1H-イ ンドール-4-カルボキ サミド	J=7.33 Hz, 2 H), 8. 09 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7. 98 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7. 51 - 7.56 (m, 2 H), 7. 45 - 7.49 (m, 1 H), 7. 37 - 7.40 (m, 2 H), 5. 89 (s, 1 H), 4. 89 - 4.96 (m, 1 H), 4. 37 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 2. 26 (s, 3 H), 2. 19 (s, 3 H), 2. 12 (s, 3 H), 1. 46 (d, J=6.57 Hz, 6 H)	
182		6- [3- (アミノメチル) フェニル] -N- [(4, 6- ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニ ル)メチル] -3-メチル -1- (1-メチルエチ ル)-1H-インドール-4- カルボキサミド	8.17 (br. s., 1 H), 7. 78 (br. s., 2 H), 7. 65 (br. s., 1 H), 7. 43 (t, J=7.83 Hz, 1 H), 7. 33 (br. s., 2 H), 7. 20 - 7.31 (m, 1 H), 5. 87 (s, 1 H), 4. 85 (d, J=6.57 Hz, 1 H), 4. 36 (br. s., 1 H), 4. 35 (br. s., 1 H), 3. 92 (s, 1 H), 2. 24 (s, 3 H), 2. 17 (s, 3 H), 2. 11 (s, 3 H), 1. 45 (br. s., 3 H), 1. 44 (br. s., 3 H)	457.3
183		N- [(4, 6-ジメチル-2- オキソ-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1- (1-メチル エチル)-6- [5- (4-メル	11.48 (s, 1 H), 9. 07 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 8. 56 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 8. 18 - 8.25 (m, 2 H), 7. 96 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7. 39 (s, 1 H), 7. 34 (d,	542.4

10

20

30

40

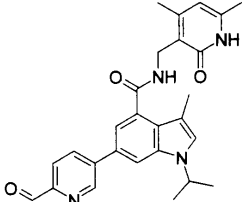
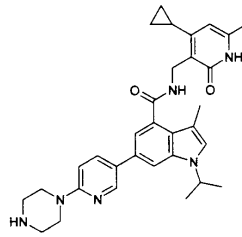
		ホリニルカルボニ ル)-3-ピリジニル]-1H- インドール-4-カルボ キサミド	J=1.52 Hz, 1 H), 5. 87 (s, 1 H), 4. 92 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 4. 36 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 3. 69 (br. s., 4 H), 3. 54 - 3.62 (m, 2 H), 3. 43 (br. s., 2 H), 2. 25 (s, 3 H), 2. 18 (s, 3 H), 2. 11 (s, 3 H), 1. 44 (d, J=6.57 Hz, 6 H)	
184		3-メチル-1- (1-メチル エチル)-N- {[6-メチル -4 (1-メチルエチル)-2- オキソ-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル] メチ ル} -6- [6- (1-ピペラ ジニル)-3-ピリジニル] -1H-インドール-4-カ ルボキサミド	11.49 (br. s., 1 H), 8. 49 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 8. 18 (t, J=4.67 Hz, 1 H), 7. 90 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H), 7. 72 (s, 1 H), 7. 29 (s, 1 H), 7. 18 (s, 1 H), 6. 88 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 6. 01 (s, 1 H), 4. 79 - 4.90 (m, 1 H), 4. 41 (br. s., 1 H), 4. 40 (br. s., 1 H), 3. 41 - 3.57 (m, 4 H), 3. 22 - 3.30 (m, 1 H), 2. 62 - 2.90 (m, 4 H), 2. 55 (s, 1 H), 2. 17 (s, 3 H), 2. 14 (s, 3 H), 1. 43 (s, 3 H), 1. 42 (s, 3 H), 1. 15 (s, 3 H), 1. 13 (s, 3 H)	541.3

10

20

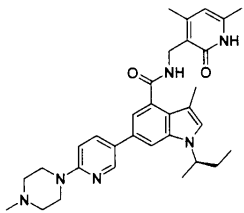
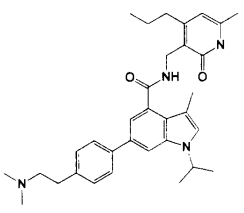
30

40

185		N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-(6-ホルミル-3-ピリジニル)-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.50 (br. s., 1 H), 10.04 (s, 1 H), 9.27 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 8.44 (dd, J=8.08, 1.77 Hz, 1 H), 8.27 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 8.01 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.42 - 7.45 (m, 2 H), 5.88 (s, 1 H), 4.89 - 4.99 (m, 1 H), 4.37 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 1.45 (d, J=6.57 Hz, 6 H)	457.2	10
186		N-[(4-シクロプロピル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.42 (br. s., 1 H), 8.50 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 8.23 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 7.91 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 6.88 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 5.49 (s, 1 H), 4.79 - 4.89 (m, 1 H), 4.54 (br. s., 1 H), 4.53 (br. s., 1 H), 3.42 - 3.50 (m, 4 H), 2.74 - 2.88 (m, 4 H), 2.15 - 2.23 (m, 4 H), 2.09 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 0.94 - 1.01 (m, 2 H), 0.76 (d, J=3.54 Hz, 2 H)	539.3	30

20

40

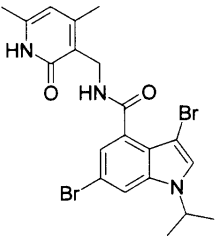
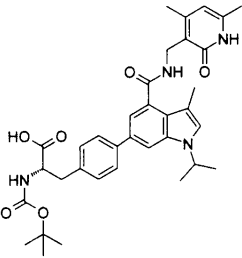
187		N- [(4, 6-ジメチル-2- オキソ-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-6- [6- (4-メ チル-1-ピペラジニ ル)-3-ピリジニル] -1- (1-メチルプロピ ル)-1H-インドール-4- カルボキサミド	11.47 (s, 1 H), 8. 50 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 8. 16 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 7. 92 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 7. 73 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7. 26 (s, 1 H), 7. 17 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 6. 92 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 5. 87 (s, 1 H), 4. 56 - 4.65 (m, 1 H), 4. 36 (s, 1 H), 4. 34 (s, 1 H), 3. 49 - 3.55 (m, 4 H), 2. 40 - 2.44 (m, 4 H), 2. 24 (s, 3 H), 2. 23 (s, 3 H), 2. 16 (s, 3 H), 2. 11 (s, 3 H), 1. 76 - 1.87 (m, 2 H), 1. 41 (d, J=6.57 Hz, 3 H) 0.73 (t, J=7.33 Hz, 3 H)	541.6
188		6- (4- (2- (ジメチルア ミノ)エチル)フェニ ル)-1-イソプロピル-3- メチル-N- ((6-メチル -2-オキソ-4-プロピル -1, 2-ジヒドロピリジ ン-3-イル)メチル)-1H- インドール-4-カルボ キサミド	11.50 (br. s., 1 H), 8. 15 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 7. 73 - 7.76 (m, 1 H), 7. 61 - 7.66 (m, 2 H), 7. 31 (d, J=2.78 Hz, 2 H), 7. 29 (s, 1 H), 7. 22 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 5. 90 (s, 1 H), 4. 86 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 4. 37 (s, 1 H), 4. 36 (br. s., 1 H), 2. 72 - 2.78 (m, 2 H), 2. 55 (d, J=7.33 Hz, 2 H), 2. 47 (d,	527.1

10

20

30

40

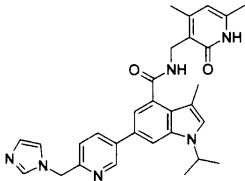
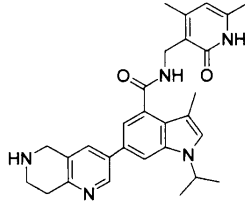
			J=7.07 Hz, 2 H), 2. 14 - 2.23 (m, 9 H), 2. 12 (s, 3 H), 1. 53 - 1.62 (m, 2 H), 1. 44 (s, 3 H), 1. 43 (s, 3 H)0.94 (t, J=7.45 Hz, 3 H)	
189		3, 6-ジブロモ-N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -1- (1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1H NMR (400MHz, METHANOL-d4) δ 7.81 (d, J =1.52 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.23 (d, J=1.52 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.77 (quin, J=6.69 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.50 (d, J=6.57 Hz, 6H)	495.8
190		N- {[(1, 1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル} -4- [4- {(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] アミノ} カルボニル)-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-6-イル] -L-フェニルアラニン	12.61 (br. s., 1 H)11.49 (br. s., 1 H), 8. 18 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 7. 75 (s, 1 H), 7. 65 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7. 34 (s, 1 H), 7. 32 (s, 2 H), 7. 23 (s, 1 H), 7. 15 (s, 1 H), 5. 87 (s, 1 H), 4. 82 - 4.90 (m, 1 H), 4. 35 (d, J=5.31 Hz, 2 H), 4. 12-4.08 (m, 1 H) 3.08-2.88 (m, 2 H), 2. 24 (s, 3 H), 2. 17 (s, 3 H), 2. 11 (s, 3 H), 1. 43 (d, J=6.57 Hz, 6 H)	615.4

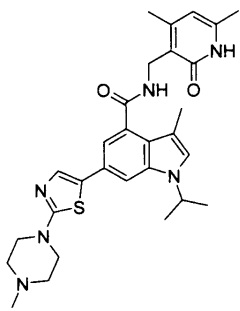
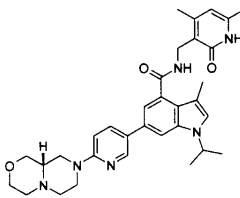
10

20

30

40

191		N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-[6-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-3-ピリジニル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	9.31 (br. s., 1 H), 9.04 (br. s., 1 H), 8.39 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 7.97 (br. s., 1 H), 7.70-7.86 (m, 3 H), 7.39 (br. s., 2 H), 6.25 (br. s., 1 H), 5.68 (br. s., 2 H), 4.80-4.95 (m, 1 H), 4.42 (br. s., 2 H), 2.34 (br. s., 3 H), 2.22 (br. s., 3 H), 2.15 (br. s., 3 H), 1.44 (br. s., 6 H); d-TFA 添加	509.6	10
192		N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.49 (br. s., 1 H), 8.71 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 8.19 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 7.82 (dd, J=11.49, 1.64 Hz, 2 H), 7.34 (s, 1 H), 7.26 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 4.88 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 4.36 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 3.94 (s, 2 H), 3.05 (t, J=5.81 Hz, 2 H), 2.75-2.86 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 1.43 (d, J=6.57 Hz, 6 H)	484.3	20 30 40

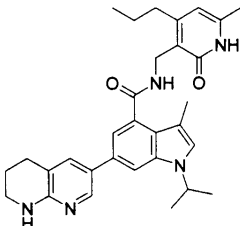
193		N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1- (1-メチルエチル)-6- [2- (4-メチル-1-ピペラジニル)-1, 3-チアゾール-5-イル]-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.47 (s, 1 H), 8. 15 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 7. 57 (s, 1 H), 7. 56 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7. 28 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 7. 05 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 5. 87 (s, 1 H), 4. 77 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 4. 34 (s, 1 H), 4. 33 (s, 1 H), 3. 41 - 3.47 (m, 4 H), 2. 41 - 2.47 (m, 4 H), 2. 23 (s, 6 H), 2. 13 (s, 3 H), 2. 11 (s, 3 H), 1. 42 (s, 3 H), 1. 40 (s, 3 H)	533.6
194		N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6- {6- [(9aS)-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H)-イル] -3-ピリジニル}-3-メチル-1- (1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.44 (br. s., 1 H), 8. 50 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 8. 16 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 7. 94 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 7. 72 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7. 29 (s, 1 H), 7. 18 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 6. 93 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 5. 87 (s, 1 H), 4. 84 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 4. 35 (s, 1 H), 4. 34 (s, 1 H), 4. 24 (d, J=12.63 Hz, 1 H), 4. 14 (d, J=11.62 Hz, 1 H), 3. 78 - 3.82 (m, 1 H), 3. 77 (br. s., 1 H), 3.	569.5

10

20

30

40

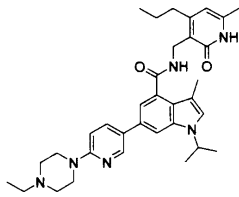
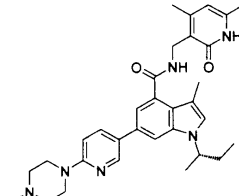
			56 (td, J=11.37, 2.27 Hz, 1 H), 3. 19 (t, J=10.48 Hz, 1 H), 2. 80 - 2.95 (m, 2 H), 2. 69 (d, J=11.87 Hz, 1 H), 2. 39 - 2.46 (m, 1 H), 2. 14 - 2.27 (m, 9 H), 2. 11 (s, 3 H), 1. 43 (s, 3 H), 1. 42 (s, 3 H)	
195		3-メチル-1- (1-メチル エチル)-N- [(6-メチル -2-オキソ-4-プロピル -1, 2-ジヒドロ-3-ピリ ジニル)メチル] -6- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ -1, 8-ナフチリジン-3- イル)-1H-インドール -4-カルボキサミド	11.49 (s, 1 H), 8. 14 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 8. 09 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 7. 64 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7. 56 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 7. 26 (s, 1 H), 7. 14 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 6. 51 (s, 1 H), 5. 90 (s, 1 H), 4. 83 (quin, J=6.57 Hz, 1 H), 4. 37 (br. s., 1 H), 4. 35 (br. s., 1 H), 3. 30 (br. s., 2 H), 2. 76 (t, J=6.06 Hz, 2 H), 2. 56 (d, J=7.33 Hz, 2 H), 2. 16 (s, 3 H), 2. 12 (s, 3 H), 1. 78 - 1.85 (m, 2 H), 1. 53 - 1.62 (m, 2 H), 1. 43 (s, 3 H), 1. 41 (s, 3 H) 0.94 (t, J=7.33 Hz, 3 H)	512.4

10

20

30

40

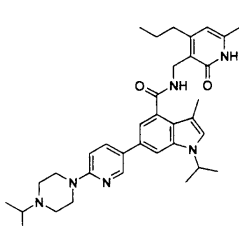
196		6- [6- (4-エチル-1-ピ ペラジニル)-3-ピリジ ニル] -3-メチル-1- (1- メチルエチル)-N- [(6- メチル-2-オキソ-4-プ ロピル-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル)メチル] -1H-インドール-4-カ ルボキサミド	11.49 (s, 1 H), 8. 50 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 8. 12 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 7. 91 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 7. 72 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7. 29 (s, 1 H), 7. 18 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 6. 92 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 5. 90 (s, 1 H), 4. 84 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 4. 37 (s, 1 H), 4. 36 (s, 1 H), 3. 48 - 3.56 (m, 4 H), 2. 55 (dd, J=8.72, 6.95 Hz, 2 H), 2. 44 - 2.49 (m, 4 H), 2. 38 (q, J=7.24 Hz, 2 H), 2. 17 (s, 3 H), 2. 12 (s, 3 H), 1. 53 - 1.62 (m, 2 H), 1. 44 (s, 3 H), 1. 42 (s, 3 H), 1. 05 (t, J=7.07 Hz, 3 H)0.94 (t, J=7.33 Hz, 3 H)	569.8
197		N- [(4, 6-ジメチル-2- オキソ-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-6- [6- (4-メ チル-1-ピペラジニ ル)-3-ピリジニル] -1- (1-メチルプロピ	11.47 (s, 1 H), 8. 50 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 8. 16 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 7. 92 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 7. 72 - 7.75 (m, 1 H), 7. 26 (s, 1 H), 7. 17 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 6. 92 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 5. 87	541.8

10

20

30

40

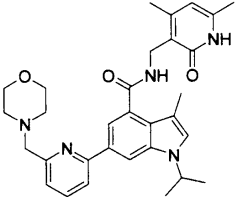
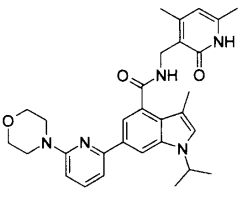
		ル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	(s, 1 H), 4. 56 - 4.65 (m, 1 H), 4. 36 (s, 1 H), 4. 34 (s, 1 H), 3. 50 - 3.55 (m, 4 H), 2. 40 - 2.44 (m, 4 H), 2. 24 (s, 3 H), 2. 23 (s, 3 H), 2. 16 (s, 3 H), 2. 11 (s, 3 H), 1. 81 (dq, J=9.85, 7.16 Hz, 2 H), 1. 41 (d, J=6.57 Hz, 3 H)0.73 (t, J=7.33 Hz, 3 H)	
198		3-メチル-1- (1-メチルエチル)-6- {6- [4- (1-メチルエチル)-1-ピペラジニル] -3-ピリジニル} -N- [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -1H-インドール-4-カルボキサミド	11.49 (br. s., 1 H), 8. 50 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 8. 12 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 7. 91 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 7. 72 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7. 29 (s, 1 H), 7. 18 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 5. 90 (s, 1 H), 4. 84 (quin, J=6.69 Hz, 1 H), 4. 37 (br. s., 1 H), 4. 36 (br. s., 1 H), 3. 46 - 3.55 (m, 4 H), 2. 66 - 2.73 (m, 1 H), 2. 52 - 2.57 (m, 6 H), 2. 17 (s, 3 H), 2. 12 (s, 3 H), 1. 53 - 1.62 (m, 2 H), 1. 44 (s, 3 H), 1. 42 (s, 3 H), 1. 02 (s, 3 H), 1. 01 (s, 3 H)0.99 (d, J=6.57 Hz, 1 H)0.94 (t,	583.6

10

20

30

40

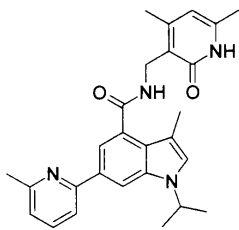
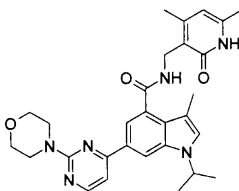
			J=7.33 Hz, 3 H)	
199		N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1- (1-メチルエチル)-6- [6- (4-モルホリニルメチル)-2-ピリジニル] -1H-インドール-4-カルボキサミド	1.45 (d, J=6.82 Hz, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 3.57 - 3.66 (m, 4 H), 3.69 (s, 2 H), 4.37 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.87 (spt, J=6.40 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.33 - 7.41 (m, 2 H), 7.74 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.83 (t, J=7.71 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 8.15 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 11.47 (s, 1 H)	528.4
200		N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1- (1-メチルエチル)-6- [6- (4-モルホリニル)-2-ピリジニル] -1H-インドール-4-カルボキサミド	1.45 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 2.12 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 3.48 - 3.61 (m, 4 H), 3.70 - 3.83 (m, 4 H), 4.36 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.86 (spt, J=6.57 Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 6.75 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.30 - 7.43 (m, 2 H),	514

10

20

30

40

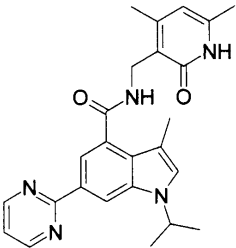
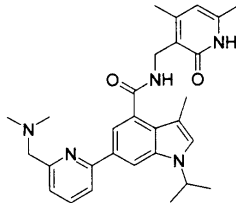
			7.63 (t, J=7.95 Hz, 1 H), 7.71 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 8.09 - 8.21 (m, 2 H), 11.46 (s, 1 H)	
201		N- [(4, 6-ジメチル-2- オキソ-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1- (1-メチル エチル)-6- (6-メチル-2- ピリジニル)-1H-イン ドール-4-カルボキサ ミド	1.45 (d, J=6.82 Hz, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 4.37 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.87 (spt, J=6.57 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.16 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 7.37 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 7.70 - 7.78 (m, 2 H), 7.85 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 8.15 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 11.48 (s, 1 H)	443
202		N- [(4, 6-ジメチル-2- オキソ-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1- (1-メチル エチル)-6- [2- (4-モル ホリニル)-4-ピリミジ ニル] -1H-インドール -4-カルボキサミド	1.45 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 2.12 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 3.68 - 3.76 (m, 4 H), 3.76 - 3.86 (m, 4 H), 4.36 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.92 (spt, J=6.48 Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 7.38 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.79 (d, J =1.26 Hz, 1 H), 8.20 (t, J=	515

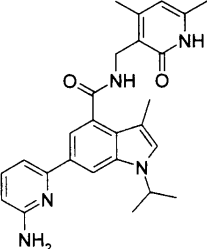
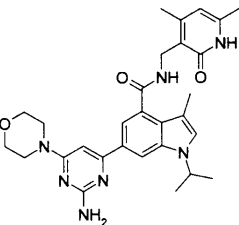
10

20

30

40

			5.05 Hz, 1 H), 8.29 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 8.41 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 11.46 (s, 1 H)	
203		N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1- (1-メチルエチル)-6- (2-ピリミジニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.47 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 2.12 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 4.37 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.84 (spt, J=6.61 Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 7.38 (t, J=4.80 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 8.06 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 8.18 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 8.52 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 8.87 (d, J=4.80 Hz, 2 H), 11.48 (s, 1 H)	10 20
204		6- {6- [(ジメチルアミノ)メチル]-2-ピリジニル} -N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1- (1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.45 (d, J=6.82 Hz, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.25 (s, 9 H), 3.62 (s, 2 H), 4.37 (d, J=4.80 Hz, 2 H), 4.87 (spt, J=6.36 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.33 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.75 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.83 (t, J=7.71 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 8.15 (t, J=	30 40

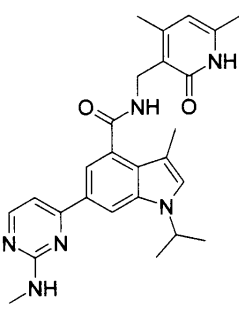
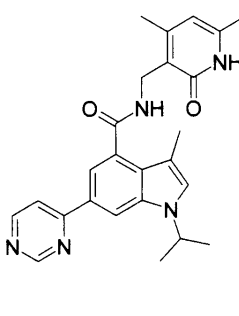
			4.93 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 11.47 (s, 1 H)	
205		6- (6-アミノ-2-ピリジニル)-N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.44 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.74 - 4.87 (m, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 5.96 (s, 2 H), 6.37 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.44 (t, J=7.83 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 8.04 - 8.13 (m, 2 H), 11.47 (s, 1 H).	444
206		6- [2-アミノ-6- (4-モルホリニル)-4-ピリミジニル] -N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.44 (d, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 3.53 - 3.79 (m, 8 H), 4.35 (d, J=4.29 Hz, 2 H), 4.80 - 4.95 (m, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 6.10 (br. s., 2 H), 6.68 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 8.06 (br. s., 1 H), 8.18 (s, 1 H), 11.46 (br. s., 1 H).	530

10

20

30

40

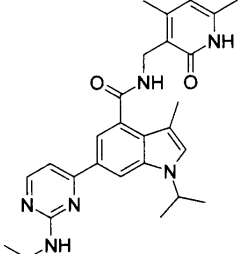
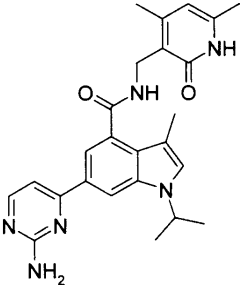
207		N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-6- [2- (メチルアミノ)-4-ピリミジニル] -1- (1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.45 (d, J=6.82 Hz, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.88 (br. s., 3 H), 4.36 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.81 - 4.94 (spt, J=6.57 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.07 (br. s., 1 H), 7.25 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 8.16 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.31 (d, J=4.80 Hz, 1 H), 11.47 (s, 1 H)	459.1
208		N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1- (1-メチルエチル)-6- (4-ピリミジニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.46 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 2.12 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 4.37 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.92 (spt, J=6.65 Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.85 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 8.17 - 8.27 (m, 2 H), 8.42 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 8.80 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 9.19 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 11.48 (s, 1 H)	430.0

10

20

30

40

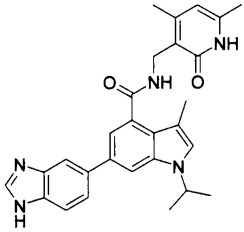
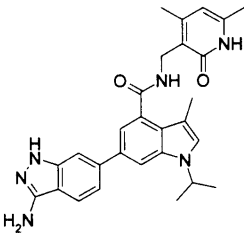
209		N- [(4, 6-ジメチル-2- オキソ-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル)メチル] -6- [2- (エチルアミ ノ)-4-ピリミジニル] -3-メチル-1- (1-メチル エチル)-1H-インドー ル-4-カルボキサミド	1.17 (t, J=7.07 Hz, 3 H), 1.45 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 3.34 - 3.45 (m, 2 H), 4.36 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.86 (spt, J=6.61 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.12 (br. s., 1 H), 7.23 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.76 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 8.16 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.30 (d, J =5.05 Hz, 1 H), 11.47 (s, 1 H)	473.0
210		6- (2-アミノ-4-ピリミ ジニル)-N- [(4, 6-ジ メチル-2-オキソ-1, 2- ジヒドロ-3-ピリジニ ル)メチル] -3-メチル -1- (1-メチルエチ ル)-1H-インドール-4- カルボキサミド	1.45 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.80 - 4.92 (m, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 6.61 (s, 2 H), 7.25 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.75 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 8.15 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 8.23 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 8.27 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 11.47 (s, 1 H)	445

10

20

30

40

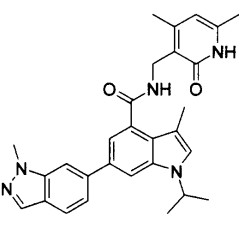
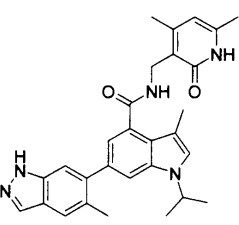
211		6-(1H-ベンズイミダゾ ル-5-イル)-N-[(4, 6- ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニ ル)メチル]-3-メチル -1-(1-メチルエチ ル)-1H-インドール-4- カルボキサミド	1.45 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 4.37 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.82 - 4.95 (m, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.24 - 7.30 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.53 - 7.64 and 7.66 - 7.75 (m, 2 H), 7.79 (s, 1 H), 7.80 - 7.84 and 7.98 - 8.06 (m, 1 H), 8.20 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 11.47 (br. s., 1 H), 12.45 (br. s., 1 H)	
212		6-(3-アミノ-1H-イン ダゾル-6-イル)-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ -1, 2-ジヒドロ-3-ピリ ジニル)メチル]-3-メチ ル-1-(1-メチルエチ ル)-1H-インドール-4- カルボキサミド	1.44 (d, J=6.82 Hz, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 4.37 (d, J=4.80 Hz, 2 H), 4.89 (spt, J=6.48 Hz, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 5.87 (s, 1 H), 7.25 - 7.35 (m, 3 H), 7.50 (s, 1 H), 7.74 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 8.21 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 11.37 (br. s., 1 H), 11.47 (br. s., 1 H)	483

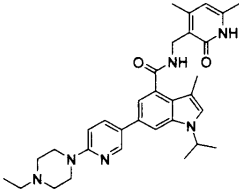
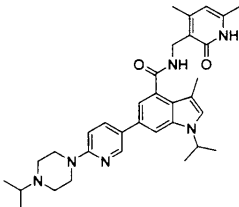
10

20

30

40

213		N- [(4, 6-ジメチル-2- オキソ-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1- (1-メチル エチル)-6- (1-メチル -1H-インダゾル-6-イ ル)-1H-インドール-4- カルボキサミド	1.46 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 4.13 (s, 3 H), 4.37 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.91 (spt, J=6.57 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.39 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J=8.46, 1.39 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.90 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.18 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 11.47 (s, 1 H)	10 20
214		N- [(4, 6-ジメチル-2- オキソ-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1- (1-メチル エチル)-6- (5-メチル -1H-インダゾル-6-イ ル)-1H-インドール-4- カルボキサミド	1.42 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 2.09 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 4.34 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.78 (spt, J=6.53 Hz, 1 H), 5.85 (s, 1 H), 6.93 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.50 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.13 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 11.45 (br. s., 1 H), 12.92 (br. s., 1 H)	30 40

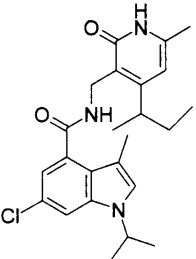
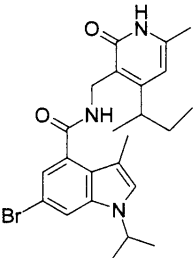
215		N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6- [6- (4-エチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル] -3-メチル-1- (1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.05 (t, J=7.20 Hz, 3 H), 1. 43 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 2. 11 (s, 3 H), 2. 16 (s, 3 H), 2. 24 (s, 3 H), 2. 37 (q, J=7.07 Hz, 2 H), 2. 45 - 2.49 (m, 4 H), 3. 49 - 3.55 (m, 4 H), 4. 35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4. 78 - 4.90 (m, 1 H), 5. 87 (s, 1 H), 6. 92 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7. 18 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7. 29 (s, 1 H), 7. 72 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7. 92 (dd, J=8.84, 2.78 Hz, 1 H), 8. 15 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 8. 51 (d, J=2.53 Hz, 1 H)11.48 (br. s., 1 H)	541.6
216		N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1- (1-メチルエチル)-6- {6- [4- (1-メチルエチル)-1-ピペラジニル] -3-ピリジニル} -1H-インドール-4-カルボキサミド	1.01 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 1. 43 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 2. 11 (s, 3 H), 2. 16 (s, 3 H), 2. 24 (s, 3 H), 2. 53 - 2.57 (m, 4 H), 2. 67 - 2.73 (m, 1 H), 3. 47 - 3.54 (m, 4 H), 4. 35 (d, J=5.31 Hz, 2 H), 4. 84 (s, 1 H), 5. 87 (s, 1 H), 6. 91 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7. 18 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7. 29 (s, 1	555.8

10

20

30

40

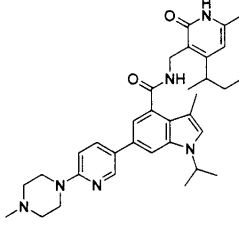
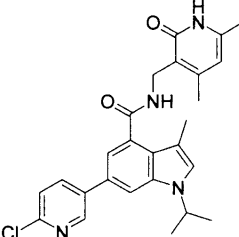
			H), 7. 72 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7. 92 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 8. 14 (s, 1 H), 8. 50 (d, J=2.27 Hz, 1 H)11.48 (s, 1 H)	
217		6-クロロ-3-メチル-1- (1-メチルエチル)-N- {[6-メチル-4-(1-メチ ルプロピル)-2-オキシ -1, 2-ジヒドロ-3-ピリ ジニル] メチル} -1H- インドール-4-カルボ キサミド	0.79 (t, J=7.33 Hz, 3 H), 1. 11 (d, J=6.82 Hz, 3 H), 1. 39 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 1. 50 (quin, J=7.33 Hz, 2 H), 2. 14 (s, 6 H), 2. 98 (q, J=6.91 Hz, 1 H), 4. 36 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4. 73 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 5. 95 (s, 1 H), 6. 88 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 7. 34 (s, 1 H), 7. 64 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 8. 23 (t, J=4.93 Hz, 1 H)11.48 (s, 1 H)	428.2
218		6-ブロモ-3-メチル-1- (1-メチルエチル)-N- {[6-メチル-4-(1-メチ ルプロピル)-2-オキシ -1, 2-ジヒドロ-3-ピリ ジニル] メチル} -1H- インドール-4-カルボ キサミド	0.79 (t, J=7.33 Hz, 3 H), 1. 11 (d, J=6.82 Hz, 3 H), 1. 33 - 1.44 (m, 6 H), 1. 50 (quin, J=7.33 Hz, 2 H), 2. 07 - 2.20 (m, 6 H), 2. 91 - 3.05 (m, 1 H), 4. 36 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4. 74 (dt, J=13.33, 6.60 Hz, 1 H), 5. 95 (s, 1 H), 6. 99 (d,	474.2

10

20

30

40

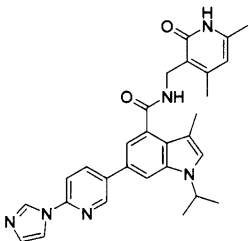
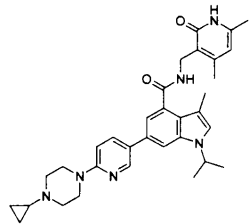
			J=1.52 Hz, 1 H), 7. 34 (s, 1 H), 7. 76 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 8. 24 (t, J=4.80 Hz, 1 H)11.48 (br. s., 1 H)	
219		3-メチル-1- (1-メチルエチル)-N- {[6-メチル-4- (1-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル] メチル} -6- [6- (4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル] -1H-インドール-4-カルボキサミド	0.80 (t, J=7.33 Hz, 3 H), 1. 10 - 1.15 (m, 3 H), 1. 34 - 1.47 (m, 6 H), 1. 51 (quin, J=7.33 Hz, 2 H), 2. 10 - 2.28 (m, 9 H), 2. 35 - 2.44 (m, 4 H), 3. 01 (sxt, J=6.92 Hz, 1 H), 3. 45 - 3.58 (m, 4 H), 4. 33 - 4.50 (m, 2 H), 4. 84 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 5. 96 (s, 1 H), 6. 92 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7. 18 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7. 29 (s, 1 H), 7. 72 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7. 90 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 8. 16 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 8. 49 (d, J=2.53 Hz, 1 H)11.48 (br. s., 1 H)	569.4
220		6- (6-クロロ-3-ピリジニル)-N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)	1.36 - 1.52 (m, 6 H), 2. 11 (s, 3 H), 2. 16 - 2.20 (m, 3 H), 2. 21 - 2.28 (m, 3 H), 4. 35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4. 89	463.2

10

20

30

40

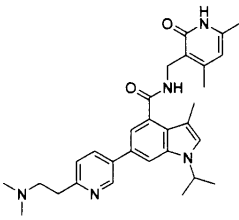
		メチル] -3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	(quin, J=6.63 Hz, 1 H), 5. 87 (s, 1 H), 7. 30 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7. 39 (s, 1 H), 7. 59 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7. 92 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 8. 18 - 8.29 (m, 2 H), 8. 83 (d, J=2.27 Hz, 1 H)11.49 (s, 1 H)	
221		N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6- [6- (1H-イミダゾール-1-イル)-3-ピリジニル] -3-メチル-1- (1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.42 - 1.48 (m, 6 H), 2. 11 (s, 3 H), 2. 18 (s, 3 H), 2. 22 - 2.30 (m, 3 H), 4. 36 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4. 84 - 4.97 (m, 1 H), 5. 87 (s, 1 H), 7. 16 (s, 1 H), 7. 33 - 7.41 (m, 2 H), 7. 91 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7. 95 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 8. 02 (s, 1 H), 8. 22 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 8. 39 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H), 8. 60 (s, 1 H), 8. 90 (d, J=2.27 Hz, 1 H)11.49 (s, 1 H)	495.2
222		6- [6- (4-シクロプロピル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル] -N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリ	0.34 - 0.49 (m, 4 H), 1. 42 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 1. 65 (tt, J=6.57, 3.41 Hz, 1 H), 2. 11 (s, 3 H), 2. 16 (s, 3 H), 2. 24 (s, 3 H), 2. 59 - 2.69 (m, 4 H),	553.8

10

20

30

40

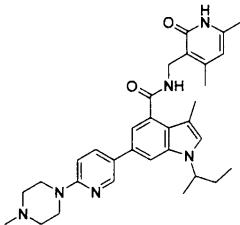
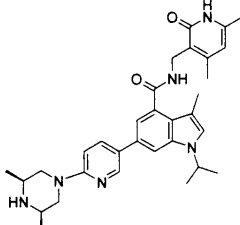
		ジニル)メチル]-3-メチル-1- (1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	3. 42 - 3.56 (m, 4 H), 4. 34 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4. 84 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 5. 87 (s, 1 H), 6. 91 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7. 18 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7. 28 (s, 1 H), 7. 71 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7. 92 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 8. 15 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 8. 50 (d, J=2.27 Hz, 1 H)11.48 (s, 1 H)	
223		6- {6- [2- (ジメチルアミノ)エチル]-3-ピリジニル} -N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1- (1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.43 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 2. 11 (s, 3 H), 2. 14 - 2.22 (m, 9 H), 2. 24 (s, 3 H), 2. 61 (t, J=7.58 Hz, 2 H), 2. 89 (t, J=7.45 Hz, 2 H), 4. 35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4. 81 - 4.94 (m, 1 H), 5. 87 (s, 1 H), 7. 25 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7. 32 - 7.40 (m, 2 H), 7. 84 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 8. 03 (dd, J=8.08, 2.53 Hz, 1 H), 8. 19 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 8. 84 (d, J=2.02 Hz, 1 H)11.48 (s, 1 H)	500.3

10

20

30

40

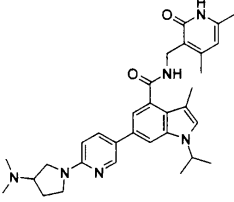
224		N- [(4, 6-ジメチル-2- オキソ-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-6- [6- (4-メ チル-1-ピペラジニ ル)-3-ピリジニル] -1- (1-メチルプロピ ル)-1H-インドール-4- カルボキサミド	0.72 (t, J=7.33 Hz, 3 H), 1. 40 (d, J=6.82 Hz, 3 H), 1. 80 (td, J=7.26, 2.91 Hz, 2 H), 2. 11 (s, 3 H), 2. 16 (s, 3 H), 2. 23 (d, J=5.31 Hz, 6 H), 2. 37 - 2.46 (m, 4 H), 3. 46 - 3.56 (m, 4 H), 4. 35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4. 60 (d, J=7.07 Hz, 1 H), 5. 86 (s, 1 H), 6. 91 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7. 17 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7. 26 (s, 1 H), 7. 73 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7. 91 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 8. 16 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 8. 50 (d, J=2.53 Hz, 1 H)11.48 (s, 1 H)	541.7
225		N- [(4, 6-ジメチル-2- オキソ-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル)メチル] -6- {6- [(3R, 5S)-3, 5-ジメチル-1-ピペラジ ニル] -3-ピリジニル} -3-メチル-1- (1-メチル エチル)-1H-インドー ル-4-カルボキサミド	1.00 - 1.07 (m, 6 H), 1. 39 - 1.46 (m, 6 H), 2. 11 (s, 3 H), 2. 16 (s, 3 H), 2. 21 - 2.34 (m, 6 H), 2. 70 - 2.82 (m, 2 H) 4.17 (dd, J=12.25, 2.15 Hz, 2 H), 4. 35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4. 83 (quin, J=6.57 Hz, 1 H), 5. 87 (s, 1 H), 6. 89 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 7. 17 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7. 28 (s, 1 H), 7. 70 (d,	541.4

10

20

30

40

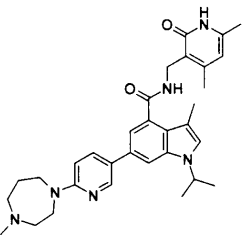
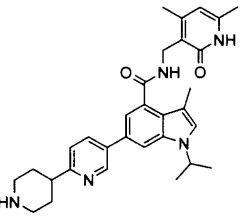
			J=1.52 Hz, 1 H), 7. 89 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 8. 15 (t, J=5.18 Hz, 1 H), 8. 47 (d, J=2.27 Hz, 1 H)11.48 (br. s., 1 H)	
226		6- {6- [3- (ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル] -3-ピロリジニル} -N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピロリジニル)メチル]-3- メチル-1- (1-メチルエチル)-1H-インドール -4-カルボキサミド	1.35 - 1.49 (m, 6 H), 1. 75 - 1.88 (m, 1 H), 2. 11 (s, 3 H), 2. 13 - 2.19 (m, 4 H), 2. 20 - 2.27 (m, 9 H), 2. 72 - 2.84 (m, 1 H), 3. 14 (dd, J=9.85, 8.34 Hz, 1 H), 3. 34 - 3.41 (m, 1 H), 3. 61 (t, J=8.59 Hz, 1 H), 3. 71 (dd, J=10.11, 7.07 Hz, 1 H), 4. 35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4. 83 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 5. 87 (s, 1 H), 6. 54 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7. 16 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7. 27 (s, 1 H), 7. 68 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7. 88 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H), 8. 14 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 8. 45 (d, J=2.27 Hz, 1 H)11.48 (s, 1 H)	541.7

10

20

30

40

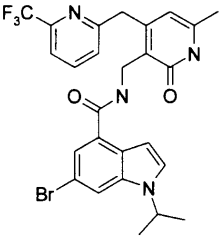
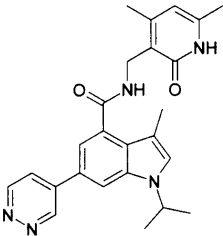
227		N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1- (1-メチルエチル)-6- [6- (4-メチルヘキサヒドロ-1H-1, 4-ジアゼピン-1-イル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.42 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 1.87 - 1.97 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.20 - 2.32 (m, 6 H), 2.59 - 2.72 (m, 2 H), 3.63 (t, J=6.19 Hz, 2 H), 3.78 (br. s., 2 H), 4.34 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.76 - 4.89 (m, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 6.70 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.69 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.87 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 8.14 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 8.45 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 11.48 (s, 1 H)	541.3	10
228		N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1- (1-メチルエチル)-6- [6- (4-ピペリジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド	¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) 1.55 (d, J=6.82 Hz, 6 H), 2.14 - 2.29 (m, 5 H), 2.35 (br. s., 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 3.23 - 3.31 (m, 1 H), 3.47 - 3.59 (m, 1 H), 3.64 (br. s., 2 H), 4.68 (s, 2 H), 6.77 (br. s., 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 8.08 - 8.17 (m, 2 H), 9.03 (d,	585	30

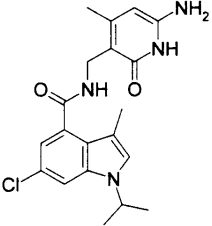
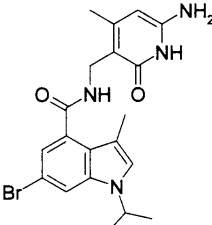
10

20

30

40

			J=8.34 Hz, 1 H), 9. 22 (d, J=1.77 Hz, 1 H)		
229		6-ブロモ-1-イソプロピル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.42 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 4.27 (s, 2 H), 4.44 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.74 - 4.88 (m, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 6.84 (d, J=3.03 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 7.54 - 7.64 (m, 2 H), 7.71 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.93 - 8.00 (m, 1 H), 8.35 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 11.68 (s, 1 H)	461, 463	10 20
230		N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6-(ピリダジン-4-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.10-11.70 (br.s, 1H), 9.77 (dd, J=1.26, 2.53 Hz, 1H), 9.22 (dd, J=1.14, 5.43 Hz, 1H), 8.30 (br. s., 1H), 8.19 (d, J=1.52 Hz, 1H), 8.09 (dd, J=2.53, 5.56 Hz, 1H), 7.42 - 7.54 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 4.96 (quin, J=6.63 Hz, 1H), 4.36 (d, J=5.05 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.11 (s,	430.3	30 40

			3H), 1.45 (d, 6H)	
231		N- [(6-アミノ-4-メチ ル-2-オキソ-1, 2-ジヒ ドロ-3-ピリジニル)メ チル] -6-クロロ-3-メチ ル-1- (1-メチルエチ ル)-1H-インドール-4- カルボキサミド	10.62 (br. s., 1 H), 8.14 (t, J= 4.4 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 6.89 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 5.85 (br. s., 2 H), 5.20 (s, 1 H), 4.73 (dt, J=6.7, 13.2 Hz, 1 H), 4.22 (d, J=4.8 Hz, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 1.39 (d, J=6.6 Hz, 6 H)	387.2
232		N- [(6-アミノ-4-メチ ル-2-オキソ-1, 2-ジヒ ドロ-3-ピリジニル)メ チル] -6-ブromo-3-メチ ル-1- (1-メチルエチ ル)-1H-インドール-4- カルボキサミド	10.59 (br. s., 1 H), 8.13 (t, J= 4.4 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 6.99 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 5.83 (br. s., 2 H), 5.19 (s, 1 H), 4.74 (dt, J=6.6, 13.3 Hz, 1 H), 4.22 (d, J=4.8 Hz, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 1.39 (d, J=6.6 Hz, 6 H)	431.1

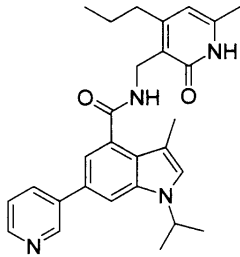
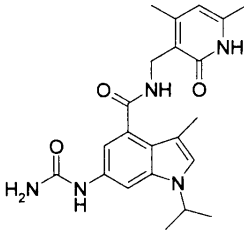
10

20

30

40

233		6-ブロモ-N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1-[(3R)-テトラヒドロ-3-フランイル] -1H-インドール-4-カルボキサミド	1.94 - 2.07 (m, 1 H), 2.11, (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.40 - 2.48 (m, 1 H), 3.75 - 3.87 (m, 2 H), 3.88 - 3.96 (m, 1 H), 3.98 - 4.11 (m, 1 H), 4.31 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 5.17 - 5.32 (m, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 7.04 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.84 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 8.25 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 11.47 (s, 1 H)	458, 460	10
234		6-ブロモ-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-{[6-メチル-2-オキソ-4-(1H-ピラゾル-1-イルメチル)-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル]メチル} -1H-インドール-4-カルボキサミド	1.39 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 2.06 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 4.44 (d, J=5.3 Hz, 2 H), 4.75 (dt, J=13.3, 6.6 Hz, 1 H), 5.41 (s, 1 H), 5.44 (s, 2 H), 7.07 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.47 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.52 (t, J=5.2 Hz, 1 H), 11.67 (br. s., 1 H)	496.3	30
235		6-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-N-{[6-メチル-2-オキソ-4-(1H-ピラゾル-1-イルメチル)-1,	1.44 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 2.06 (s, 3 H), 4.46 (d, J=5.3 Hz, 2 H), 4.83 (dt, J=13.2, 6.7 Hz, 1 H), 5.45 (s, 3 H), 6.31 (t,	484.2	40

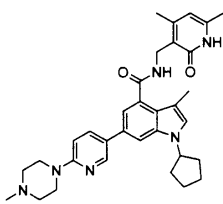
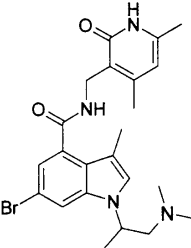
		2-ジヒドロ-3-ピリジニ ル] メチル} -1H-イン ドール-4-カルボキサ ミド	J=2.0 Hz, 1 H), 6.90 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 8.56 (t, J=5.1 Hz, 1 H), 11.73 (br. s., 1 H)	
236		3-メチル-1- (1-メチル エチル)-N- [(6-メチル -2-オキシ-4-プロピル -1, 2-ジヒドロ-3-ピリ ジニル)メチル] -6- (3- ピリジニル)-1H-イン ドール-4-カルボキサ ミド	0.94 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.44 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 1.51 - 1.67 (m, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.52 - 2.59 (m, 2 H), 4.38 (d, J=4.0 Hz, 2 H), 4.81 - 4.98 (m, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.47 (dd, J=7.8, 4.5 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 8.14 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 8.18 (br. s., 1 H), 8.53 (dd, J=4.8, 1.3 Hz, 1 H), 8.97 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 11.49 (s, 1 H)	457.3
237		6- [(アミノカルボニ ル)アミノ] -N- [(4, 6-ジメチル-2-オキシ -1, 2-ジヒドロ-3-ピリ ジニル)メチル]-3-メチ	1.39 (m, 6 H), 2.08 - 2.12 (m, 6 H), 2.22 (s, 3 H), 4.32 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.44 - 4.59 (m, 1 H), 5.76 (s, 2 H), 5.87 (s, 1 H), 6.79 (d, J=1.77	410.3

10

20

30

40

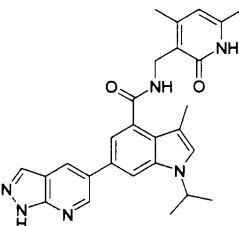
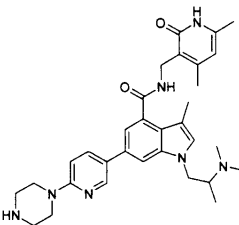
		ル-1- (1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.71 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.98 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 11.46 (s, 1 H)	
238		1-シクロペンチル-N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-6- [6- (4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル] -1H-インドール-4-カルボキサミド	1.66 - 1.89 (m, 6 H), 2.05 - 2.20 (m, 8 H), 2.25 (d, J=7.07 Hz, 6 H), 3.49 - 3.58 (m, 4 H), 2.47 (m, 4 H), 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.97 (quin, J=6.88 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 6.93 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.74 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.93 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 8.14 - 8.21 (m, 1 H), 8.51 (d, J=2.53 Hz, 1 H)	553.8
239		6-ブromo-N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1- (1- (ジメチルアミノ)プロパン-2-イル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド	(600MHz, CHLOROFORM-d)1.44 (d, J=6.42 Hz, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.22 (br. s., 9 H), 2.38 (s, 3 H), 2.55 - 2.60 (m, 1 H), 2.65 - 2.74 (m, 1 H), 4.45 - 4.54 (m, 1 H), 4.57 (d, J=5.29 Hz, 2 H), 5.92 (s, 1 H), 6.93 (s,	473.2, 475.2

10

20

30

40

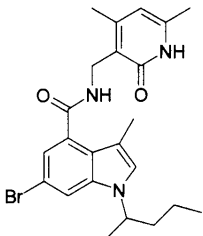
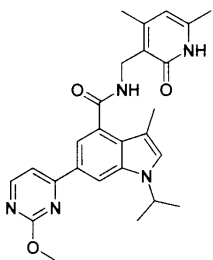
			1 H), 7. 19 (s, 1 H), 7. 23 (br. s., 1 H), 7. 48 (s, 1 H)12.53 (br. s., 1 H)	
240		N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6- (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.45 (d, J=6.82 Hz, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 4.37 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.84 - 4.96 (m, J=13.29, 6.59, 6.59, 6.59, 6.59 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.32 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.90 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 8.16 - 8.25 (m, 2 H), 8.53 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 8.94 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 11.47 (s, 1 H), 13.67 (s, 1 H)	469
241		N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1- (2- (ジメチルアミノ)プロピル)-3-メチル-6- (6- (ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-	0.82 (d, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.20 (s, 6 H), 2.23 (s, 3 H), 2.75 - 2.84 (m, 4 H), 2.91 - 3.04 (m, 1 H), 3.39 - 3.50 (m, 4 H), 4.03 (dd, J=14.40, 7.07 Hz, 1 H), 4.20 (dd, J=14.15, 7.07 Hz, 1 H), 4.34 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 5.86	556.7

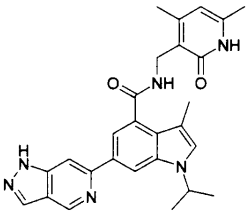
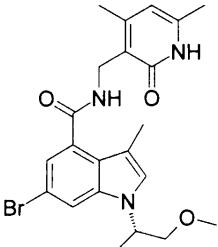
10

20

30

40

		カルボキサミド	(s, 1 H), 6.88 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.17 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 8.17 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 8.49 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 11.48 (br. s., 1 H)	
242		6-ブromo-N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1- (ペンタン-2-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	0.76 - 0.86 (m, 3 H), 0.92 - 1.20 (m, 2 H), 1.36 (d, J=6.82 Hz, 3 H), 1.63 - 1.86 (m, 2 H), 2.08 - 2.15 (m, 6 H), 2.19 - 2.26 (m, 3 H), 4.30 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.51 - 4.68 (m, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 6.99 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.78 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 8.25 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 11.48 (s, 1 H)	10 20 30
243		N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-6-(2-メトキシピリミジン-4-イル)-3-メチル	1.46 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 2.12 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 4.37 (d, J=4.80 Hz, 2 H), 4.92 (spt, J=6.61 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H),	40 460.4

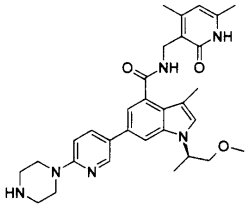
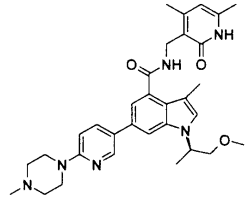
		-1H-インドール-4-カルボキサミド	7.79 - 7.86 (m, 2 H), 8.22 (t, J = 5.05 Hz, 1 H), 8.38 (d, J = 1.26 Hz, 1 H), 8.60 (d, J = 5.30 Hz, 1 H), 11.48 (s, 1 H)	
244		N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6- (1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.46 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 2.12 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 4.38 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.90 (spt, J=6.61 Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.79 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.19 (t, J = 4.93 Hz, 1 H), 8.27 - 8.35 (m, 2 H), 9.18 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 11.48 (br. s., 1 H), 13.45 (br. s., 1 H)	469.4
245		6-ブロモ-N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1- [(1R)-1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル] -1H-インドール-4-カルボキサミド	1.33 - 1.40 (m, 3 H), 2.12 (d, J=4.80 Hz, 6 H), 2.22 (s, 3 H), 3.15 - 3.21 (m, 3 H), 3.49 - 3.65 (m, 2 H), 4.31 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.73 - 4.90 (m, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 6.97 - 7.06 (m, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.78 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 8.26 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 11.48 (s, 1	460.2

10

20

30

40

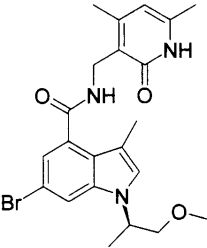
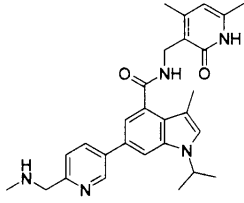
			H)	
246		N- [(4, 6-ジメチル-2- オキソ-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1- [(1S)-1- メチル-2- (メチルオキ シ)エチル] -6- [6- (1- ピペラジニル)-3-ピリ ジニル] -1H-インド ール-4-カルボキサミド	1.41 (m, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.77 - 2.83 (m, 3 H), 3.13 - 3.26 (m, 3 H), 3.41 - 3.48 (m, 3 H), 3.53 - 3.69 (m, 2 H), 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.85 - 4.99 (m, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 6.85 - 6.93 (m, 1 H), 7.18 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.74 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.88 - 7.96 (m, 1 H), 8.17 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 8.45 - 8.54 (m, 1 H)	543.7
247		N- [(4, 6-ジメチル-2- オキソ-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1- [(1S)-1- メチル-2- (メチルオキ シ)エチル] -6- [6- (4- メチル-1-ピペラジニ	1.41 (d, J=6.82 Hz, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.23 (d, J=4.04 Hz, 5 H), 2.39 - 2.45 (m, 4 H), 3.31 - 3.38 (m, 1 H), 3.47 - 3.70 (m, 6 H), 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.84 - 4.99 (m, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 6.92	557.8

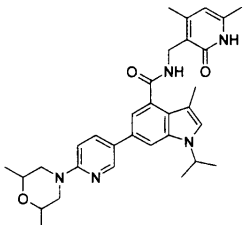
10

20

30

40

		ル)-3-ピリジニル]-1H- インドール-4-カルボ キサミド	(d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.75 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J=8.84, 2.78 Hz, 1 H), 8.19 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 8.51 (d, J=2.53 Hz, 1 H)		10
248		6-ブロモ-N- [(4, 6-ジ メチル-2-オキソ-1, 2- ジヒドロ-3-ピリジニ ル)メチル] -3-メチル -1- [(1S)-1-メチル-2- (メチルオキシ)エチ ル] -1H-インドール-4- カルボキサミド	1.37 (m, 3 H), 2.12 (d, J=4.55 Hz, 6 H), 2.22 (s, 3 H), 3.18 (s, 3 H), 3.50 - 3.66 (m, 2 H), 4.30 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.72 - 4.87 (m, 1 H), 5.80 - 5.92 (m, 1 H), 7.00 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.78 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 8.26 (t, J=4.80 Hz, 1 H), 11.48 (s, 1 H)	460.2	20 30
249		N- [(4, 6-ジメチル-2- オキソ-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-6- {6- [(メ チルアミノ)メチル]-3- ピリジニル} -1- (1-メ チルエチル)-1H-イン ドール-4-カルボキサ ミド	11.52 (s, 1H), 8. 87 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 8. 21 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 8. 08 - 8.14 (m, 1 H), 7. 86 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7. 49 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7. 36 (s, 1 H), 7. 28 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 5. 87 (s, 1 H), 4. 89 (dt, J=13.33, 6.60 Hz, 1 H), 4. 36 (s, 1 H), 4. 35 (s, 1 H), 3. 78	472.3	40

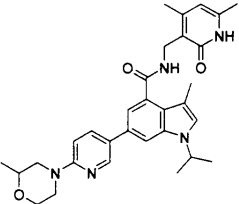
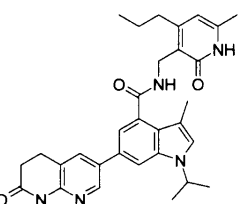
			(s, 2 H), 2. 29 - 2.38 (m, 3 H), 2. 24 (s, 3 H), 2. 18 (s, 3 H), 2. 11 (s, 3 H), 1. 45 (s, 3 H), 1. 43 (s, 3 H)	
250		6- [6- (2, 6-ジメチル -4-ホルホリニル)-3-ピ リジニル] -N- [(4, 6- ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニ ル)メチル] -3-メチル -1- (1-メチルエチ ル)-1H-インドール-4- カルボキサミド	11.47 (s, 1 H), 8. 51 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 8. 15 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 7. 94 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 7. 72 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7. 27 - 7.31 (m, 1 H), 7. 19 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 6. 94 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 5. 87 (s, 1 H), 4. 85 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 4. 36 (s, 1 H), 4. 34 (s, 1 H), 4. 19 - 4.22 (m, 1 H), 4. 17 (s, 1 H), 3. 60 - 3.68 (m, 2 H), 2. 42 (dd, J=12.63, 10.61 Hz, 2 H), 2. 24 (s, 3 H), 2. 16 (s, 3 H), 2. 11 (s, 3 H), 1. 44 (s, 3 H), 1. 42 (s, 3 H), 1. 19 (s, 3 H), 1. 18 (s, 3 H)	542.5

10

20

30

40

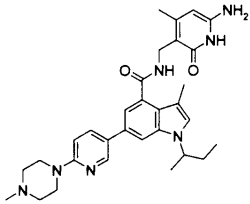
251		N- [(4, 6-ジメチル-2- オキソ-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1- (1-メチル エチル)-6- [6- (2-メチ ル-4-モルホリニル)-3- ピリジニル] -1H-イン ドール-4-カルボキサ ミド	11.48 (s, 1 H), 8. 52 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 8. 16 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 7. 95 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 7. 73 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7. 29 (s, 1 H), 7. 19 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 6. 93 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 5. 87 (s, 1 H), 4. 85 (dt, J=13.20, 6.66 Hz, 1 H), 4. 35 (s, 1 H), 4. 34 (s, 1 H), 4. 18 (d, J=12.38 Hz, 1 H), 4. 07 (s, 1 H), 3. 93 (dd, J=11.37, 2.27 Hz, 1 H), 3. 54 - 3.64 (m, 2 H), 2. 82 (td, J=12.25, 3.54 Hz, 1 H), 2. 52 - 2.56 (m, 1 H), 2. 22 - 2.26 (m, 3 H), 2. 16 (s, 3 H), 2. 11 (s, 3 H), 1. 44 (s, 3 H), 1. 42 (s, 3 H), 1. 18 (d, J=6.32 Hz, 3 H)	528.3
252		3-メチル-1- (1-メチル エチル)-N- [(6-メチル -2-オキソ-4-プロピル -1, 2-ジヒドロ-3-ピリ ジニル)メチル] -6- (7- オキソ-5, 6, 7, 8-テ	11.44 (br. s., 1 H)10.53 (br. s., 1 H), 8. 48 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 8. 11 - 8.22 (m, 1 H), 8. 01 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 7. 82 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7. 34 (s, 1 H), 7. 25 (d, J=1.26 Hz, 1	526.2

10

20

30

40

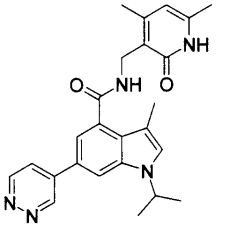
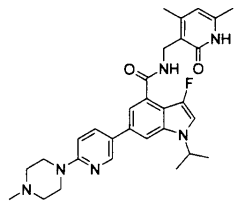
		トラヒドロ-1, 8-ナフ チリジン-3-イル)-1H- インドール-4-カルボ キサミド	H), 5. 90 (s, 1 H), 4. 88 (quin, J=6.69 Hz, 1 H), 4. 37 (br. s., 1 H), 4. 36 (br. s., 1 H), 2. 98 (t, J=7.58 Hz, 2 H), 2. 53 - 2.57 (m, 4 H), 2. 17 (s, 3 H), 2. 12 (s, 3 H), 1. 53 - 1.62 (m, 2 H), 1. 45 (s, 3 H), 1. 43 (s, 3 H)0.94 (t, J=7.45 Hz, 3 H)	
253		N- [(6-アミノ-4-メチ ル-2-オキソ-1, 2-ジヒ ドロ-3-ピリジニル)メ チル] -3-メチル-6- [6- (4-メチル-1-ピペラジ ニル)-3-ピリジニル] -1- (1-メチルプロピ ル)-1H-インドール-4- カルボキサミド	10.47 (br. s., 1 H), 8. 50 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 7. 98 (br. s., 1 H), 7. 92 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 7. 71 - 7.74 (m, 1 H), 7. 26 (s, 1 H), 7. 16 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 6. 92 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 5. 76 (s, 2 H), 5. 16 (br. s., 1 H), 4. 57 - 4.65 (m, 1 H), 4. 26 (br. s., 1 H), 4. 25 (br. s., 1 H), 3. 52 (br. s., 4 H), 2. 42 (br. s., 4 H), 2. 23 (s, 3 H), 2. 18 (s, 3 H), 2. 13 (s, 3 H), 1. 81 (td, J=7.20, 3.03 Hz, 2 H), 1. 41 (d, J=6.82 Hz, 3 H)0.73 (t, J=7.20 Hz, 3 H)	542.6

10

20

30

40

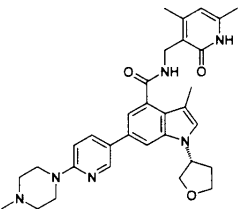
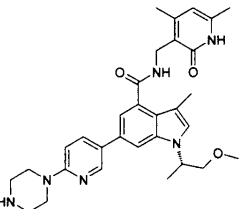
254		N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6- (ピリダジン-4-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.10-11.70 (br.s, 1H), 9.77 (dd, J=1.26, 2.53 Hz, 1H), 9.22 (dd, J=1.14, 5.43 Hz, 1H), 8.30 (br. s., 1H), 8.19 (d, J=1.52 Hz, 1H), 8.09 (dd, J=2.53, 5.56 Hz, 1H), 7.42 - 7.54 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 4.96 (quin, J=6.63 Hz, 1H), 4.36 (d, J=5.05 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.45 (d, 6H)	430.3
255		N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-フルオロ-1-イソプロピル-6- (6- (4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.48 (d, J=11.87 Hz, 1H), 8.54 (d, J=2.53 Hz, 1H), 8.19 (t, J=5.05 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (dd, J=2.53, 8.84 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.58 (d, J=2.27 Hz, 1H), 7.43 (d, J=1.01 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.84 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.86 - 5.03 (m, J=7.07 Hz, 1H), 4.36 (d, J=4.80 Hz, 2H), 3.48 - 3.59 (m, 4H), 2.44 (t, J=4.93 Hz, 4H), 2.23 (d, J=10.36 Hz, 6H), 2.12 (s, 3H), 1.42 (d, 6H)	531.4

10

20

30

40

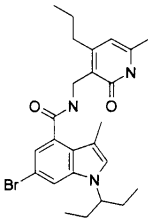
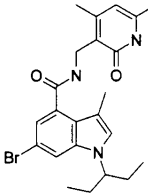
256		(R)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-6-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	2.02 - 2.13 (m, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 2.19 - 2.28 (m, 6 H), 2.37 - 2.49 (m, 5 H), 3.45 - 3.59 (m, 4 H), 3.77 - 3.89 (m, 2 H), 3.94 - 4.01 (m, 1 H), 4.01 - 4.11 (m, 1 H), 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 5.33 (dd, J=7.96, 5.68 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 6.93 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.15 - 7.26 (m, 2 H), 7.81 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.93 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 8.16 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 8.52 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 11.47 (s, 1 H)	555.6
257		(S)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-(1-メトキシプロパン-2-イル)-3-メチル-6-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.34 - 1.48 (m, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.76 - 2.86 (m, 4 H), 3.34 (s, 3 H), 3.40 - 3.48 (m, 4 H), 3.53 - 3.69 (m, 2 H), 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.84 - 4.98 (m, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 6.88 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.18 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 7.74 (d,	543.5

10

20

30

40

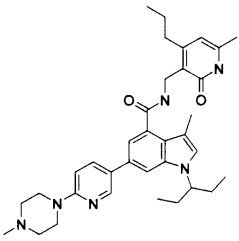
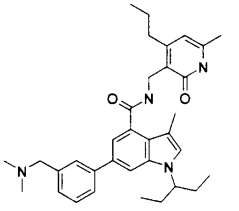
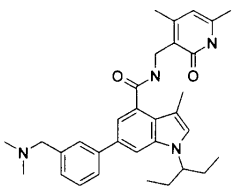
			J=1.26 Hz, 1 H), 7.87 - 7.96 (m, 1 H), 8.17 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 8.44 - 8.54 (m, 1 H)	
258		6-ブロモ-1- (1-エチル プロピル)-3-メチル-N- [(6-メチル-2-オキソ 4-プロピル-1, 2-ジヒ ドロ-3-ピリジニル)メ チル] -1H-インドール 4-カルボキサミド	11.48 (br. s., 1 H), 8.24 (br. s., 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 4.33 (d, J=4.29 Hz, 2 H), 4.21 - 4.29 (m, 1 H), 2.58-2.55 (m, 2 H), 2.14 (d, J=9.85 Hz, 6 H), 1.74 - 1.82 (m, 4 H), 1.55 (br. s., 2 H) 0.94 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 0.64 (t, J=7.07 Hz, 6 H)	486.3
259		6-ブロモ-N- [(4, 6-ジ メチル-2-オキソ-1, 2- ジヒドロ-3-ピリジニ ル)メチル] -1- (1-エチ ルプロピル)-3-メチル -1H-インドール-4-カ ルボキサミド	11.47 (br. s., 1 H), 8.26 (t, J=4.80 Hz, 1 H), 7.79 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 6.99 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 4.31 (d, J=4.80 Hz, 2 H), 4.23 - 4.29 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.13 (d, J=11.62 Hz, 6 H), 1.73 - 1.83 (m, 4 H) 0.64 (t, J=7.33 Hz, 6 H)	458.2

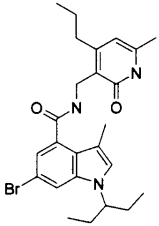
10

20

30

40

260		1- (1-エチルプロピ ル)-3-メチル-N- [(6- メチル-2-オキソ-4-プ ロピル-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル)メチル] -6- [(4-メチル-1-ピ ペラジニル)-3-ピリジ ニル] -1H-インドール -4-カルボキサミド	11.49 (br. s., 1 H), 8. 49 (br. s., 1 H), 8. 15 (br. s., 1 H), 7. 90 (br. s., 1 H), 7. 75 (br. s., 1 H), 7. 11-7.26 (m, 2 H), 6. 93 (br. s., 1 H), 5. 90 (br. s., 1 H), 4. 37 (br. s., 3 H), 3. 47 - 3.57 (m, 4 H), 2. 36-2.45 (m, 6 H), 2. 10 - 2.25 (m, 9 H) 1.81 (br. s., 4 H), 1. 58 (br. s., 2 H) 0.94 (br. s., 3 H) 0.67 (br. s., 6 H)	583.8	10
261		6- {3- [(ジメチルアミ ノ)メチル] フェニル} -1- (1-エチルプロピ ル)-3-メチル-N- [(6- メチル-2-オキソ-4-プ ロピル-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル)メチル] -1H-インドール-4-カ ルボキサミド	11.37 (br. s., 1 H), 7. 39 - 7.58 (m, 7 H), 6. 95 (br. s., 1 H), 5. 89 (br. s., 1 H), 4. 66 (d, J=5.31 Hz, 2 H), 4. 16 (br. s., 1 H), 3. 53 (br. s., 2 H), 2. 68-2.18 (m, 2 H), 2. 31 (br. s., 9 H), 2. 09 (br. s., 3 H), 1. 80-1.96 (m, 4 H), 1. 60-1.72 (m, 2 H) 0.98-1.09 (m, 3 H) 0.79 (d, J=6.06 Hz, 6 H)	541.2	30
262		6- {3- [(ジメチルアミ ノ)メチル] フェニル} -N- [(4, 6-ジメチル-2- オキソ-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル)メチル]	11.47 (br. s., 1 H), 8. 23 (br. s., 1 H), 7. 78 (br. s., 1 H), 7. 61 (br. s., 2 H), 7. 40 (br. s., 1 H), 7. 19 - 7.29 (m, 3 H), 5. 87 (br. s., 1 H), 4. 33-4.45 (m, 3	513.4	40

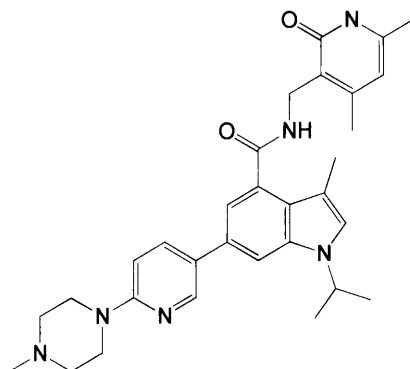
		-1- (1-エチルプロピ ル)-3-メチル-1H-イン ドール-4-カルボキサ ミド	H), 3. 47 (br. s., 2 H), 2. 24 (br. s., 3 H), 2. 18 (br. s., 9 H), 2. 11 (br. s., 3 H), 1. 75-1.90 (m, 4 H)0.68 (br. s., 6 H)	
263		6-ブロモ-1- (1-エチル プロピル)-3-メチル-N- [(6-メチル-2-オキソ 4-プロピル-1, 2-ジヒ ドロ-3-ピリジニル)メ チル] -1H-インドール 4-カルボキサミド	11.48 (br. s., 1 H), 8. 24 (br. s., 1 H), 7. 79 (s, 1 H), 7. 28 (s, 1 H), 6. 98 (s, 1 H), 5. 89 (s, 1 H), 4. 33 (d, J=4.29 Hz, 2 H), 4. 21 - 4.29 (m, 1 H), 2. 58-2.55 (m, 2 H), 2. 14 (d, J=9.85 Hz, 6 H), 1. 74 - 1.82 (m, 4 H), 1. 55 (br. s., 2 H)0.94 (t, J=7.07 Hz, 3 H)0.64 (t, J=7.07 Hz, 6 H)	486.3

【0128】

実施例264

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド

【化26】



【0129】

6-ブロモ-N-((1, 2-ジヒドロ-4, 6-ジメチル-2-オキソピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド (2 g, 4. 65 mmol) のDMF (100 mL) 中の攪拌されている溶液に、1-メチル-4-(5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン (1. 55 g, 5. 12 mmol) を、続

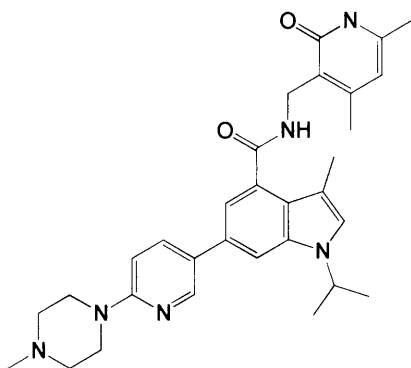
いて炭酸ナトリウム（1.23 g、11.62 mmol）の水（10 mL）中の溶液を加えて、内容物をアルゴンで30分間脱ガスした。その後、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ （326 mg、0.464 mmol）を加えて、内容物をアルゴンで10分間再び脱ガスした。反応混合物を3時間還流下に攪拌した。反応混合物を水（100 mL）で希釈して酢酸エチル（3×150 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥して、濾過して濃縮し、粗生成物（2.8 g）を得た。粗成化合物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル（100～200メッシュ、溶出剤：0～10% MeOH：DCM）で精製し、得られた生成物にジエチルエーテルを加えて（100 mL）さらに粉碎し、表題化合物を白色固体（1.2 g、50%）として得た。 ^1H NMR（ $\text{DMSO}-d_6$ 、400 MHz）： 1.493（d、 $J=6.4$ Hz、6H）、2.092（s、3H）、2.286（s、3H）、2.409（s、3H）、2.424（s、3H）、2.632（s、4H）、3.621（s、4H）、4.603～4.685（m、3H）、5.880（s、1H）、6.606（d、 $J=8.8$ Hz、1H）、7.016（s、1H）、7.261（s、1H）、7.433（s、1H）、7.675～7.704（dd、 $J=9$ Hz、2.4 Hz、1H）、8.425（d、 $J=2.0$ Hz、1H）、11.699（br s、1H）； LCMS（ES+）： 525.23 [M-H]。

【0130】

実施例265

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド

【化27】



【0131】

6-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド（1.9 g、4.42 mmol）、1-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-ピリジニル]ピペラジン（1.277 g、4.42 mmol）及びリン酸カリウム（三塩基性）（2.81 g、13.25 mmol）を150 mL耐圧容器に入れ、続いて1,4-ジオキサン（40 mL）及び水（10.00 mL）を加えた。その懸濁液を攪拌し、 N_2 下で15分間脱ガスした（エマルジョン）。次に $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 付加物（0.361 g、0.442 mmol）を添加して2分間脱ガスした。反応フラスコを密閉して、内容物を還流下で2時間加熱した。懸濁液を濾過してジオキサンを真空中で除去した。生じた油状物を300 mLの酢酸エチル及び100 mLの水に分配し、層を分離した。脱色炭素を加えて10分後に、有機層を短いパッドのシリカパッドに通して濾過した。300 mLの1M HClを加え、NaOHで中和した（pHを約9に）。内容物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過して真空中で濃縮した。生成物をジエチルエーテルに懸濁して濾過した。表題化合物を黄色固体（950 mg、収率41%）として単離した。 ^1H NMR（400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 11.49（b

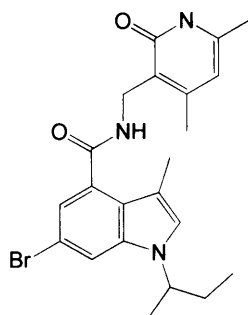
r. s.、1H)、8.52 (d、J=2.27 Hz、1H)、8.15 (t、J=5.05 Hz、1H)、7.95 (dd、J=2.53、8.84 Hz、1H)、7.73 (d、J=1.26 Hz、1H)、7.29 (s、1H)、7.19 (d、J=1.52 Hz、1H)、6.93 (d、J=9.09 Hz、1H)、5.87 (s、1H)、4.85 (quin、J=6.63 Hz、1H)、4.35 (d、J=5.05 Hz、2H)、3.49~3.63 (m、4H)、2.81~3.02 (m、4H)、2.24 (s、3H)、2.16 (s、3H)、2.11 (s、3H)、1.43 (d、J=6.57 Hz、6H)； LCMS=513.3 (MH+)。

【0132】

実施例266

6-ブロモ-1-(sec-ブチル)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド

【化28】



【0133】

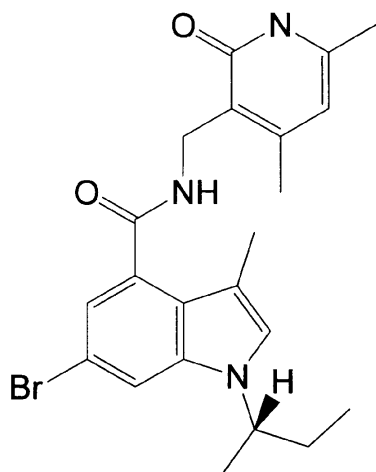
反応フラスコに、6-ブロモ-1-(sec-ブチル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボン酸 (1.33 g、4.29 mmol)、3-(アミノメチル)-4,6-ジメチル-2-(1H)-ピリジノン (1.213 g、6.43 mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (0.875 g、6.43 mmol)、EDC (1.233 g、6.43 mmol) を順次加え、続いてDMSO (30 mL、注射器により) を、次にN-メチルモルホリン (1.886 mL、17.15 mmol、注射器により) を加えた。内容物を密閉し、室温で攪拌して固体を徐々に溶解した。内容物を室温で32時間攪拌し、次に220 mLの氷水中で攪拌しながらゆっくりと希釈した。内容物を10分間攪拌し、次にさらに10分間放置した。内容物を濾過して、濾過された固体を追加の水 (50 mL) で洗浄した。その固体を次に10分間風乾し、次に真空乾燥機中50℃で合計23時間乾燥した。生成物を収集すると1.75 g (87%) あった。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.69 (t、J=7.33 Hz、3H)、1.36 (d、J=6.57 Hz、3H)、1.77 (dq、J=10.29、7.09 Hz、2H)、2.12 (d、J=9.09 Hz、6H)、2.21 (s、3H)、4.30 (d、J=5.05 Hz、2H)、4.43~4.56 (m、1H)、5.86 (s、1H)、6.99 (d、J=1.52 Hz、1H)、7.30 (s、1H)、7.77 (d、J=1.77 Hz、1H)、8.25 (t、J=4.93 Hz、1H)、11.49 (br. s.、1H)； LCMS=444.1 (MH+)。

【0134】

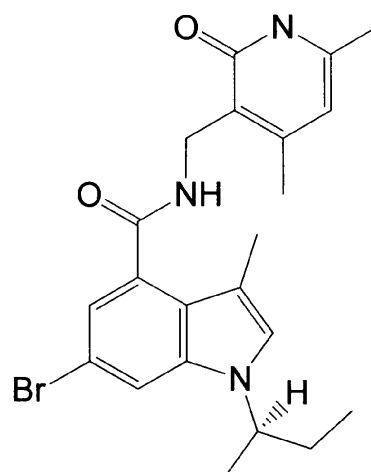
実施例267及び268

(S)-6-ブロモ-1-(sec-ブチル)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド (Ex 267) 及び (R)-6-ブロモ-1-(sec-ブチル)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド (Ex 268)

【化 2 9】



及び



10

【0135】

6-ブロモ-1-(sec-ブチル)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド (ラセミ混合物、1.9 g) をキラルHPLC (カラム: Chiralpak

AD-H、5ミクロン、50mm×250mm、UV検出: 240nm、流速: 100 mL/分、T=20℃、溶出剤: 60:40:0.1 n-ヘプタン: エタノール: イソプロピルアミン (一定組成)) により分割した。各ランについて、100mg のラセミ化合物を30容 (3.0mL) の温エタノールに溶解し、2~3滴のイソプロピルアミンを添加した。合計19ランを実施した。各ランについてベースラインでの分割が観察された。

20

8.3~10.1分で溶出した異性体を白色固体として収集し (濃度にしたがって)、それを50℃ (<5mmHg) で乾燥すると901mg が得られ、S異性体*であることを決定した (Ex. 267; キラルHPLC: >99.5% ee (R異性体は検出されなかった))。10.8~13.0分で溶出した異性体を白色固体として収集し、それを50℃ (<5mmHg) で乾燥して865mgを得、R異性体*であることを決定した (Ex. 268; キラルHPLC: 99.2% ee; 0.4%のS異性体が検出された)。¹H

30

【0136】

*絶対配置は、対応する市販の光学的に同質のアルコールから光延反応により各エナンチオマーを独立に合成することにより決定した。立体化学的帰属は振動円偏光二色性 (VCD) 分析によっても一致した。

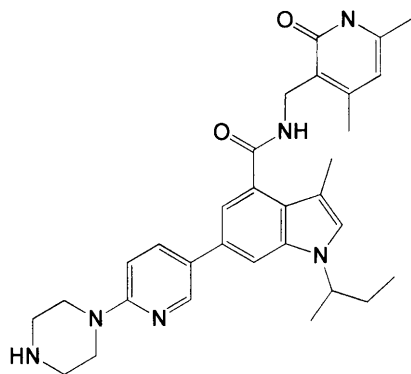
【0137】

実施例 269

1-(sec-ブチル)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-6-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド

40

【化 30】



10

【0138】

反応バイアルに6-ブromo-1-(sec-ブチル)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド(0.15g、0.338mmol)、1-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン(0.127g、0.439mmol)、及びリン酸カリウム(三塩基性)(0.287g、1.350mmol)を順次加え、続いて1,4-ジオキサン(3mL)及び水(0.75mL)を加えた。該懸濁液をN₂下で10分間脱ガスしながら攪拌し、次にPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(0.028g、0.034mmol)を添加した。反応バイアルを密封し、95℃のヒートブロック中に入れて、1.5時間攪拌した。内容物を加熱から外して室温に冷えるに任せた。水層を反応バイアルの底からピペットにより取り出した。反応混合物をEtOAc(20mL)で希釈し、続いて各0.2gのチオール-3サリチル樹脂及びシリカゲルを添加した。揮発性物質を真空で除去して残渣を高真空で1時間乾燥した。内容物をシリカゲルクロマトグラフィー(乾燥充填、溶出剤：A：ジクロロメタン、B：クロロホルム中の10%(メタノール中2Mアンモニア)、グラジエントB：8~95%)により精製した。得られた固体をTBMEから濃縮して真空乾燥機中45℃で18時間乾燥した。生成物を収集すると129mg(70%)であった。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.73(t、J=7.33Hz、3H)、1.40(d、J=6.57Hz、3H)、1.80(dq、J=10.07、7.08Hz、2H)、2.11(s、3H)、2.14~2.19(m、3H)、2.24(s、3H)、2.76~2.85(m、4H)、3.41~3.49(m、4H)、4.35(d、J=5.05Hz、2H)、4.54~4.67(m、1H)、5.87(s、1H)、6.88(d、J=8.84Hz、1H)、7.17(d、J=1.26Hz、1H)、7.26(s、1H)、7.73(d、J=1.26Hz、1H)、7.91(dd、J=8.84、2.53Hz、1H)、8.16(t、J=5.05Hz、1H)、8.50(d、J=2.53Hz、1H)、11.48(br. s.、1H)； LCMS MH⁺ = 527.3。

20

30

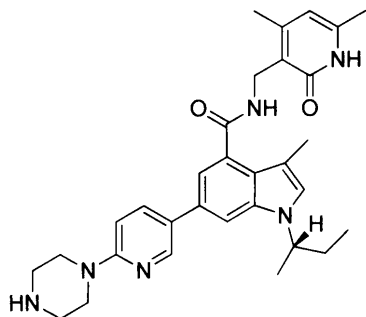
【0139】

40

実施例270

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-[(1S)-1-メチルプロピル]-6-[6-(1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド

【化 3 1】



10

【0140】

30 mLのマイクロ波バイアルに (S)-6-ブromo-1-(sec-butyl)-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-3-methyl-1H-indole-4-carboxamide (100 mg、0.225 mmol)、1-((5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-oxoxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)piperazine (85 mg、0.293 mmol)、1,2-dimethoxyethane (DME) (3 mL)、水 (1.000 mL) 及び炭酸ナトリウム (0.338 mL、0.675 mmol) を加え、混合物を窒素で泡立てることにより5分間脱ガスした。PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (14.70 mg、0.018 mmol) を加え、チューブを封じた。混合物を140℃で10分間 (マイクロ波) 照射

20

した。混合物を濃縮して残渣をMeOH中に取り入れて濾過した。濾液を逆相HPLC (溶出剤: 25% ACN/H₂O、0.1% NH₄OHから60% ACN/H₂O、0.1% NH₄OHまで) を使用して精製し、91 mgの生成物を純白でない固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.70~0.78 (m、3H)、1.37~1.44 (m、3H)、1.75~1.87 (m、2H)、2.11 (s、3H)、2.16 (s、3H)、2.22~2.27 (m、3H)、2.77~2.85 (m、4H)、3.41~3.49 (m、4H)、4.35 (d、J=5.31 Hz、2H)、4.56~4.68 (m、1H)、5.87 (s、1H)、6.88 (d、J=8.84 Hz、1H)、7.17 (d、J=1.52 Hz、1H)、7.26 (s、1H)、7.73 (d、J=1.26 Hz、1H)、7.91 (dd、J=8.84、2.53 Hz、1H)、8.16 (t、J=5.05 Hz、1H)、8.50 (d、J=2.53 Hz、1H); LCMS: 527.8 (MH⁺)。

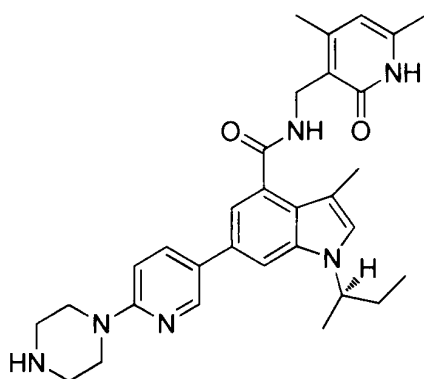
30

【0141】

実施例 271

N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridinyl)methyl]-3-methyl-1-[(1R)-1-methylpropyl]-6-[6-(1-piperazinyl)-3-pyridinyl]-1H-indole-4-carboxamide

【化 3 2】



40

50

【0142】

30 mLのマイクロ波バイアルに (R) - 6 - ブロモ - 1 - (sec - プチル) - N - ((4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド (100 mg、0.225 mmol)、1 - (5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペラジン (85 mg、0.293 mmol)、1, 2 - ジメトキシエタン (DME) (3 mL)、水 (1.000 mL) 及び炭酸ナトリウム (0.338 mL、0.675 mmol) を加えて、混合物を、窒素で泡立てることにより5分間脱ガスした。PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ 付加物 (14.70 mg、0.018 mmol) を加えてチューブを封じた。該混合物を140℃で10分間 (マイクロ波) 照射した。混合物を濃縮し、残渣をMeOH中に取り入れて濾過した。濾液を逆相HPLC (溶出剤: 25% ACN/H₂O、0.1% NH₄OHから60% ACN/H₂O、0.1% NH₄OHまで) を使用して精製し、90 mgの生成物を純白でない固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) δ ppm 0.73 (m、3H)、1.41 (d、J = 6.57 Hz、3H)、1.81 (td、J = 7.14、2.91 Hz、2H)、2.11 (s、3H)、2.15 ~ 2.20 (m、3H)、2.24 (s、3H)、2.77 ~ 2.83 (m、4H)、3.41 ~ 3.49 (m、4H)、4.35 (d、J = 5.05 Hz、2H)、4.54 ~ 4.68 (m、1H)、5.87 (s、1H)、6.88 (d、J = 8.84 Hz、1H)、7.17 (d、J = 1.52 Hz、1H)、7.26 (s、1H)、7.73 (d、J = 1.26 Hz、1H)、7.91 (dd、J = 8.84、2.53 Hz、1H)、8.16 (t、J = 5.05 Hz、1H)、8.50 (d、J = 2.27 Hz、1H); LCMS: 527.7 (MH⁺)

10

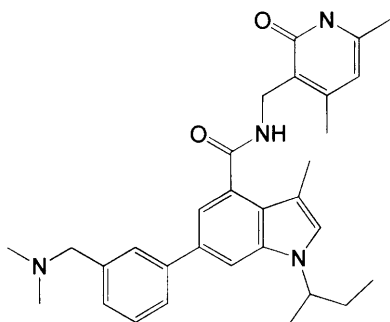
20

【0143】

実施例272

1 - (sec - プチル) - N - ((4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 6 - (3 - (ジメチルアミノ) メチル) フェニル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド

【化33】



30

【0144】

反応バイアルに 6 - ブロモ - 1 - (sec - プチル) - N - ((4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド (0.15 g、0.338 mmol)、N, N - ジメチル - 1 - (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) フェニル) メタンアミン - 塩酸塩 (0.131 g、0.439 mmol) 及びリン酸カリウム (三塩基性) (0.287 g、1.350 mmol) を順次加え、続いて1, 4 - ジオキサン (4 mL) 及び水 (0.75 mL) を加えた。懸濁液をN₂下で脱ガスしながら10分間攪拌し、次にPdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ 付加物 (0.028 g、0.034 mmol) を添加した。反応バイアル封じて、95℃のヒートブロック中に入れ、1.5時間攪拌した。内容物を加熱から外して室温に冷えるに任せた。水層を反応バイ

40

50

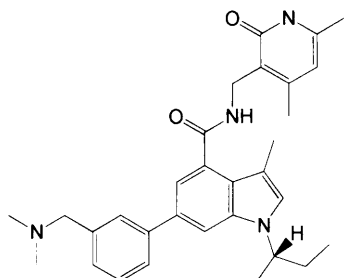
アルの底からピペットにより取り出した。反応混合物をEtOAc (20 mL) で希釈し、続いて各0.2 gのチオール-3サリチル樹脂及びシリカゲルを添加した。揮発性物質は、真空で除去し、残渣を高真空で1時間乾燥した。内容物を精製されたシリカゲルクロマトグラフィー (乾燥充填、溶出剤：A：ジクロロメタン、B：クロロホルム中10% (メタノール中2Mアンモニア) ; グラジエントB：8~95%) により精製した。得られた固体をTBMEから濃縮して発泡体を得、真空乾燥機中45℃で18時間乾燥した。生成物を収集して116 mg (65%) であった。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.73 (t、J=7.33 Hz、3H)、1.41 (d、J=6.57 Hz、3H)、1.82 (dq、J=9.85、7.16 Hz、2H)、2.08~2.12 (m、3H)、2.15~2.21 (m、9H)、2.24 (s、3H)、3.44~3.49 (m、2H)、4.35 (d、J=5.05 Hz、2H)、4.57~4.70 (m、1H)、5.86 (s、1H)、7.19~7.26 (m、2H)、7.30 (s、1H)、7.36~7.44 (m、1H)、7.58~7.65 (m、2H)、7.76 (d、J=1.26 Hz、H)、8.21 (t、J=5.05 Hz、1H)、11.47 (s、1H) ; LCMS M+H=499.3。

【0145】

実施例273

6- {3- [(ジメチルアミノ)メチル]フェニル} -N- [(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1- [(1S)-1-メチルプロピル] -1H-インドール-4-カルボキサミド

【化34】



【0146】

DMF/水 (3 ml : 1 ml) 中の (S)-6-ブロモ-1-(sec-ブチル)-N- [(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル] -3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド (100 mg、0.23 mmol)、N,N-ジメチル-1- (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)フェニル)メタンアミンHCl (100 mg、0.34 mmol) 及びパラジウムテトラキス (26 mg、0.023 mmol) を窒素下で10分間攪拌した。炭酸セシウム (220 mg、0.68 mmol) を加えて不溶性混合物を150℃で15分間照射した (マイクロ波)。内容物を蒸発させて、DCM/MeOH (1:1) に溶解し、シリカゲルに予め吸収させてシリカゲルクロマトグラフィー (溶出剤：DCM/MeOH/NH₄OH、グラジエント DCM中0から80まで、20:2) を使用して精製した。単離された生成物は最初に若干のヘキサンを加えたEtOAcで処理した。次に生成物をMeOHに溶解し、逆相HPLC (30×100 Varian Polaris C18 カラム、溶出剤：0.1% TFAを添加した水中でMeCN 10~80%のグラジエント) により精製した。生成物の分画を合わせて、溶媒の大部分を蒸発させ、飽和NaHCO₃溶液を加えた。析出した固体を濾過して、15分間風乾し、真空乾燥機中で終夜乾燥した。固体生成物を収集して87 mg (75%) であった。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 11.38 (br. s.、1H)、8.23 (t、J=4.67 Hz、1H)、7.77 (d、J=1.01 Hz、1H)、7.60~7.64 (m、2H)、7.40 (t、J=7.58 Hz、1H)、7.30 (s、1H)、7.20~7.26 (m、2H)、5.87 (s、1H)、4.59~4.

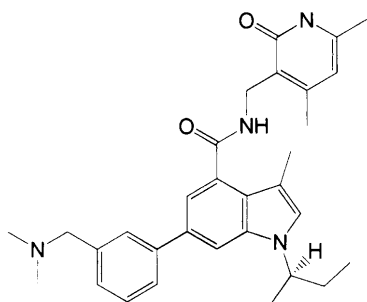
6.8 (m, 1H)、4.36 (s, 1H)、4.35 (s, 1H)、3.46 (s, 2H)、2.24 (s, 3H)、2.18 (s, 9H)、2.11 (s, 3H)、1.76~1.88 (m, 2H)、1.41 (d, J=6.57 Hz, 3H)、0.74 (t, J=7.33 Hz, 3H); LCMS: 499.4 (MH⁺)。【0147】

実施例 274

6- {3- [(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1- [(1R)-1-メチルプロピル]-1H-インドール-4-カルボキサミド

【化35】

10



【0148】

20

DMF/水 (3 mL : 1 mL) 中の (R)-6-ブロモ-1- (sec-ブチル)-N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド (100 mg、0.23 mmol)、N, N-ジメチル-1- (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)フェニル)メタンアミンHCl (100 mg、0.34 mmol) 及びパラジウムテトラキス (26 mg、0.023 mmol) を、窒素下で10分間攪拌した。炭酸セシウム (220 mg、0.68 mmol) を加えて、不溶性混合物を150℃で15分間照射した (マイクロ波)。内容物を蒸発させ、DCM/MeOH (1 : 1) 中に溶解し、シリカゲルに予め吸収させて、シリカゲルクロマトグラフィー (溶出剤 : DCM/MeOH/NH₄OH、グラジエント DCM中0から80まで : 20 : 2) を使用して精製した。単離された生成物を最初に若干のヘキサンを加えたEtOAcで処理した。次に生成物をMeOHに溶解し、逆相HPLC (30×100 Varian Polaris C18カラム、溶出剤 : 0.1% TFA添加水中10~80% MeCN のグラジエント) により精製した。生成物分画を合わせ、溶媒の大部分を蒸発させ、飽和NaHCO₃溶液を加えた。析出した固体を濾過し、15分間風乾して、真空乾燥機中で終夜乾燥した。固体生成物を収集して85 mg (75%) であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.48 (s, 1H) 8.21 (t, J=5.05 Hz, 1H) 7.77 (d, J=1.26 Hz, 1H) 7.60~7.66 (m, 2H) 7.41 (t, J=7.58 Hz, 1H) 7.30 (s, 1H) 7.25 (d, J=7.58 Hz, 1H) 7.22 (d, J=1.52 Hz, 1H) 5.87 (s, 1H) 4.60~4.68 (m, 1H) 4.36 (s, 1H) 4.35 (s, 1H) 3.49 (br. s., 2H) 2.24 (s, 3H) 2.19 (d, J=8.84 Hz, 9H) 2.11 (s, 3H) 1.77~1.88 (m, 2H) 1.41 (d, J=6.57 Hz, 3H) 0.74 (t, J=7.33 Hz, 3H); LCMS: 499.4 (MH⁺)。【0149】

30

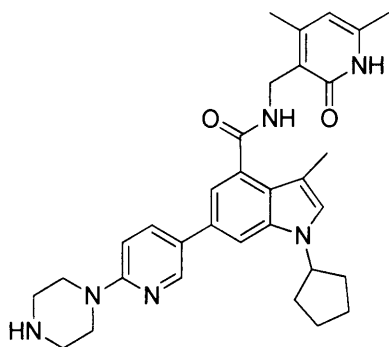
40

実施例 275

1-シクロペンチル-N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-6- (6- (ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド

50

【化 3 6】



10

【0150】

30 mL のマイクロ波バイアルに 6-ブロモ-1-シクロペンチル-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド (80 mg、0.175 mmol)、1-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン (65.9 mg、0.228 mmol)、1,2-ジメトキシエタン (DME) (3 mL)、水 (1.000 mL) 及び炭酸ナトリウム (0.263 mL、0.526 mmol) を加え、該混合物を窒素で泡立てて 5 分間脱ガスした。PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (11.45 mg、0.014 mmol) を加えてチューブを封じた。混合物を 140 °C で 10 分間照射した (マイクロ波)。混合物を濃縮し、残渣を MeOH 中に取り入れて濾過した。濾液を逆相 HPLC (溶出剤: 25% ACN/H₂O、0.1% NH₄OH から 60% ACN/H₂O、0.1% NH₄OH) を使用して精製し、72 mg の生成物を純白でない固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.65~1.89 (m、6H)、2.08~2.19 (m、8H)、2.24 (s、3H)、2.76~2.84 (m、4H)、3.40~3.48 (m、4H)、4.35 (d、J=5.05 Hz、2H)、4.92~5.04 (m、1H)、5.87 (s、1H)、6.88 (d、J=8.84 Hz、1H)、7.19 (d、J=1.26 Hz、1H)、7.25 (s、1H)、7.74 (d、J=1.26 Hz、1H)、7.91 (dd、J=8.84、2.53 Hz、1H)、8.15 (t、J=5.05 Hz、1H)、8.51 (d、J=2.53 Hz、1H); LCMS: 539.8 (MH⁺)。

20

30

【0151】

幾つかの例を Boc で保護されたアミンを含むボロン酸 (又はボロネート) から上記のようにして調製した。これらの例では、表題化合物を提供するために Boc-保護基の除去が必要であった。

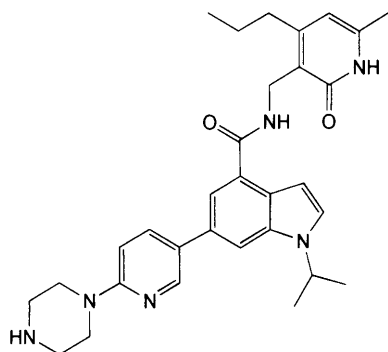
【0152】

実施例 276

1-イソプロピル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド

40

【化 37】



10

【0153】

1, 1-ジメチルエチル 4- {5- [1- (1-メチルエチル) -4- ({ [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] アミノ } カルボニル) -1H-インドール-6-イル] -2-ピリジニル} -1-ピペラジンカルボキシレート (70 mg、0.112 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中の懸濁液に TFA (0.5 mL、6.49 mmol) を加えて、混合物を1時間攪拌した。混合物を濃縮して残渣を飽和 NaHCO₃ 水溶液で処理して濾過した。固体をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0から15%までの (9:1 MeOH/NH₄OH) /CH₂Cl₂) を使用して精製し、1-イソプロピル-N- ((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -6- (6- (ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -1H-インドール-4-カルボキサミド (51 mg、84%) を純白でない固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆)

δ ppm 0.91 (m、3H)、1.47 (d、J=4.00 Hz、6H)、1.53~1.60 (m、2H)、2.14 (s、3H)、2.89~2.98 (m、4H)、3.51~3.59 (m、4H)、4.40 (d、J=5.05 Hz、2H)、4.93 (quin、J=6.63 Hz、1H)、5.92 (s、1H)、6.87 (d、J=3.03 Hz、1H)、6.94 (d、J=8.84 Hz、1H)、7.60 (d、J=3.03 Hz、1H)、7.66 (d、J=1.26 Hz、1H)、7.88 (s、1H)、8.00 (dd、J=8.84、2.53 Hz、1H)、8.28 (t、J=5.05 Hz、1H)、8.58 (d、J=2.27 Hz、1H)。MS: (M+H)⁺=527.2。

20

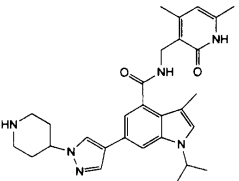
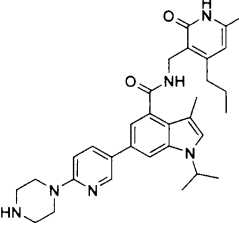
30

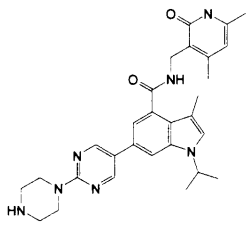
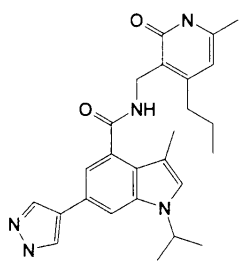
【0154】

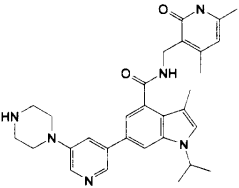
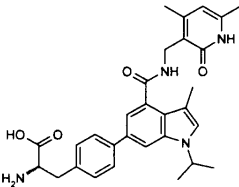
実施例 277~285 を、実施例 276 について上で記載した方法又はその日常の変形により、必須の N-Boc 保護された材料から出発して調製した。

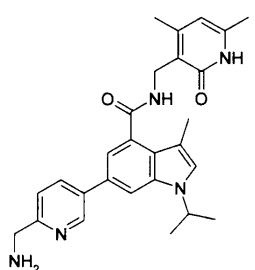
【表 2】

Ex	構造	名称	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	MS(ES) [M+H] ⁺
277		1-イソプロピル-3-メチル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(4-(2-オキソピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	0.94(m, 3 H), 1.44(d, J=6.57 Hz, 6 H), 1.54~1.63(m, 2 H), 2.12(s, 3 H), 2.18(s, 3 H), 3.04(t, J=5.31 Hz, 2 H), 3.41(s, 2 H), 3.64(t, J=5.31 Hz, 2 H), 4.37(d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.87(quin, J=6.63 Hz, 1 H), 5.90(s, 1 H), 7.25(d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.34(s, 1 H), 7.40(d, J=8.59 Hz, 2 H), 7.70~7.83(m, 3 H), 8.18(t, J=5.05 Hz, 1 H)	554.4
278		N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6- [6-(3-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル] -1H-インドール-4-カルボキサミド	11.47(s, 1 H) 8.50(d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.16(t, J=5.05 Hz, 1 H) 7.92(dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 7.73(d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.26(s, 1 H) 7.17(d, J=1.52 Hz, 1 H) 6.92(d, J=9.09 Hz, 1 H) 5.87(s, 1 H) 4.56~4.65(m, 1 H) 4.36(s, 1 H) 4.34(s, 1 H)	527.3

			3.49~3.55(m, 4 H) 2.40~2.44(m, 4 H) 2.24(s, 3 H) 2.23(s, 3 H) 2.16(s, 3 H) 2.11(s, 3 H) 1.76~1.87(m, 2 H) 1.41(d, J=6.57 Hz, 3 H) 0.73(t, J=7.33 Hz, 3 H)		
279		N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾル-4-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.42(m, 6 H), 1.81(qd, J=11.96, 4.04 Hz, 2 H), 1.98(m, 2 H), 2.12(d, J=6.57 Hz, 6 H), 2.24(s, 3 H), 2.55~2.66(m, 2 H), 3.05(d, J=12.63 Hz, 2 H), 4.18(tt, J=11.49, 4.04 Hz, 1 H), 4.34(d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.78(quin, J=6.69 Hz, 1 H), 5.87(s, 1 H), 7.18(d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.22(d, J=1.01 Hz, 1 H), 7.71(d, J=1.01 Hz, 1 H), 7.89(s, 1 H), 8.03(t, J=5.18 Hz, 1 H), 8.24(s, 1 H)	501.1	20
280		6-メチル-3-[(2-{3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-イル}-2-オ	0.93 (t, J=7.33 Hz, 3 H), 1.42 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 1.56 (qt, J=7.56, 7.36 Hz, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.52~2.58 (m, 2 H), 2.77~	541.5	40

		キソエチル)アミノ] -4- プロピル-2(1H)-ピリジ ノン	2.90(m, 4 H), 3.42~3.51 (m, 4 H), 4.36 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.84 (dt, J=13.20, 6.66 Hz, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 6.89 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.91 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 8.12 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 8.49 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 11.49 (br. s., 1 H)		
281		N-((4, 6-ジメチル-2-オ キソ-1, 2-ジヒドロピリ ジン-3-イル)メチル)-1- イソプロピル-3-メチル -6-(2-(ピペラジン-1-イ ル)ピリミジン-5-イ ル)-1H-インドール-4-カ ルボキサミド	11.47 (br. s., 1 H), 8.75 (s, 2 H), 8.13 (t, J=5.1 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.19 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 4.83 (m, 1 H), 4.34 (d, J=5.1 Hz, 2 H), 3.71 (m, 4 H), 2.77 (m, 4 H), 2.24 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 1.42 (d, J=6.6 Hz, 6 H)	514. 2	10 20 30
282		3-メチル-1-(1-メチルエ チル)-N- [(6-メチル-2- オキソ-4-プロピル-1, 2- ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -6-(1H-ピラゾ	12.85 (br. s., 1 H), 11.49 (br. s., 1 H), 8.01 (t, J=5.2 Hz, 3 H), 7.72 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.20 (m, 2 H), 5.90 (s, 1 H), 4.78 (quin, J=6.6 Hz, 1 H),	446. 0	40

		ル-4-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	4.35 (d, J=5.1 Hz, 2 H), 2.55 (m, 2 H), 2.11 (m, 6 H), 1.57 (sxt, J=7.5 Hz, 2 H), 1.42 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 0.94 (m, 3 H)		
283		N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6-(5-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.48 (br. s., 1 H), 8.36 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.20 (m, 2 H), 7.84 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.55 (t, J=2.3 Hz, 1 H), 7.35 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 4.91 (quin, J=6.6 Hz, 1 H), 4.35 (d, J=5.1 Hz, 2 H), 3.19 (m, 4 H), 2.88 (m, 4 H), 2.24 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 1.43 (d, J=6.6 Hz, 6 H)	513.3	10 20 30
284		4-[4-({[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] アミノ} カルボニル)-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-6-イル]-L-フェニルアラニン	11.48(br. s., 1 H) 8.18(t, J=4.93 Hz, 1 H) 7.75(s, 1 H) 7.70(d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.31~7.37(m, 3 H) 7.24(s, 1 H) 5.87(s, 1 H) 4.89-4.82(m, 1 H) 4.35(d, J=4.80 Hz, 2 H) 3.85(br. s., 1 H) 2.97~3.22(m, 2 H) 2.24(s, 3 H) 2.17(s, 3 H)	515.3	40

			2.11(s, 3 H) 1.43(d, J=6.57 Hz, 6 H)	
285		6- [6-(アミノメチル)-3-ピリジニル] -N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.47(br. s., 1 H) 8.37(s, 1 H) 8.13(br. s., 1 H) 7.79-7.76(m, 1 H) 7.66(s, 1 H) 7.26(s, 1 H) 7.14(s, 1 H) 6.53(d, J=8.34 Hz, 2 H) 5.87(br. s., 1 H) 4.88-4.75(m, 1 H) 4.35(d, J=4.04 Hz, 2 H) 2.81(d, J=4.29 Hz, 3 H) 2.24(s, 3 H) 2.16(s, 3 H) 2.11(s, 3 H) 1.43(d, J=6.32 Hz, 6 H)	458.3

【0155】

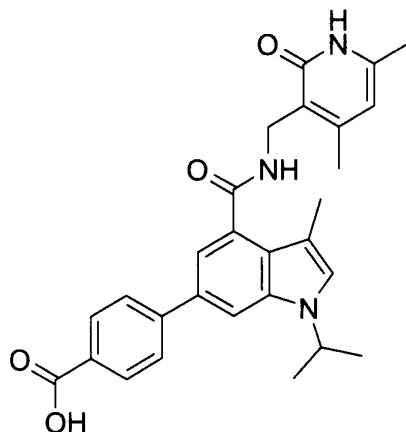
幾つかの例をアルキルエステルを含むボロン酸（又はボロネート）から上のようにして調製した。これらの例では、対応するカルボン酸を提供するためにエステルのケン化が必要であった。

【0156】

実施例286

4- [4- ({ [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] アミノ } カルボニル) -3-メチル-1- (1-メチルエチル) -1H-インドール-6-イル] 安息香酸

【化38】



【0157】

メチル 4- [4- ({ [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] アミノ } カルボニル) -3-メチル-1- (1-メチルエチル) -1H-インドル-6-イル] ベンゾエート (30 mg、0.062 mmol) の MeOH (2 mL) 及び THF (1 mL) 中の溶液に、3N NaOH (0.031 mL、0.185 mmol) を加えた。反応液を 50℃ で 12 時間加熱した、その後周囲温度に冷えるに任せ、酸性氷水で処理して pH を 6 にした。固体を濾過して水及び 8 : 2 の酸性 (pH 2) 氷水 : MeOH の混合物で数回洗浄した。Gilson の逆相 HPLC (10 ~ 80 %、アセトニトリル / 水 + 0.1 % TFA、YMC ODS-A C18 カラム 75 × 30 mm ID S-5 μm、12 nM カラム 7 分) により精製して、表題化合物 (12 mg、0.024 mmol、収率 39.5 %) を純白でない固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 12.91 (br. s.、1H) 1.48 (br. s.、1H) 8.23 (t、J = 5.05 Hz、1H) 8.02 (d、J = 8.34 Hz、3H) 7.87 ~ 7.94 (m、4H) 7.38 (s、1H) 7.32 (d、J = 1.52 Hz、1H) 5.87 (s、1H) 4.91 (quin、J = 6.63 Hz、1H) 4.36 (d、J = 4.80 Hz、2H) 2.24 (s、3H) 2.18 (s、3H) 2.11 (s、3H) 1.44 (d、J = 6.57 Hz、6H)。MS (ES) [M+H]⁺ 486.1。

【0158】

実施例 287 ~ 288 は、例えば 286 について上で記載した方法、又はその日常的変形により、必須のアルキルエステルから出発して調製した。

10

20

【表 3】

Ex	構造	名称	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆)・ppm	MS (ES) [M+ H] ⁺
287		3-[3-メチル-1-(1-メチルエチル)-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] アミノ} カルボニル)-1H-インドル-6-イル] 安息香酸	13.07 (br.s., 1H) 1.49 (br.s., 1H) 8.27 (s, 1H) 8.23 (t, J=4.67Hz, 1H) 8.00 (d, J=8.08Hz, 1H) 7.90 (d, J=7.58Hz, 1H) 7.84 (s, 1H) 7.59 (t, J=7.71Hz, 1H) 7.36 (s, 1H) 7.26 (s, 1H) 5.90 (s, 1H) 4.98 - 4.95 (m, 1H) 4.38 (d, J=5.05Hz, 2H) 2.56 (d, J=7.58Hz, 2H) 2.19 (s, 3H) 2.12 (s, 3H) 1.54 - 1.62 (m, 2H) 1.44 (d, J=6.57Hz, 6H) 0.94 (t, J=7.33Hz, 3H)	500.1
288		5-[3-メチル-1-(1-メチルエチル)-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] アミノ} カルボニル)-1H-インドル-6-イル]	13.22 (br.s., 1H) 1.51 (br.s., 1H) 9.11 (br.s., 1H) 8.31 - 8.38 (m, 1H) 8.23 (br.s., 1H) 8.12 (br.s., 1H) 8.02 (br.s., 1H) 7.42 (br.s., 1H) 7.37 (br.s., 1H) 5.91 (br.s., 1H) 4.88 - 4.98 (m, 1H) 4.38 (br.s., 2H) 2.55 - 2.61 (m,	501.1

10

20

30

40

		ル] -2-ピリジンカル ボン酸	2H) 2.19 (br.s., 3H) 2.12 (br.s., 3H) 1.54 - 1.62 (m, 2H) 1.46 (br.s., 6H) 0.90 - 0.99 (m, 3H)	

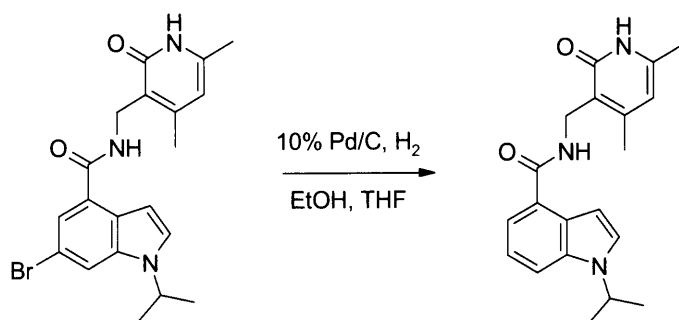
【0159】

実施例289

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド

10

【化39】



20

【0160】

N₂ 雰囲気下でフラスコに10%パラジウム炭素(0.028g、0.026mmol)及びエタノール(1mL)(触媒を濡らすために)を加えた。次にフラスコに6-ブロモ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド(0.11g、0.264mmol)、エタノール(4mL)及びテトラヒドロフラン(1mL)を装填した。該懸濁液をN₂下で攪拌し、次に排気してH₂で(風船)再び満たして終夜攪拌した。次に反応液をN₂下に戻して10%メタノール/ジクロロメタンで希釈した。セライトを加えて混合物を15分間攪拌し、セライトのパッドを通して濾過し、10%メタノール/ジクロロメタンで洗浄して濃縮した。残渣をジメチルスルホキシド及び0.1%トリフルオロ酢酸を添加したアセトニトリル中に溶解して、Gilsonの分取用HPLC(Sunfire 30×75mm; グラジエントB: 15~75%; A: 水+0.1% TFA; B: アセトニトリル+0.1% TFA)により精製した。生じた残渣を10%メタノール/ジクロロメタンに溶解し、Silicycle社のカーボネート樹脂(1.5g)で処理した。混合物を30分間攪拌し、セライトを通して濾過し、10%メタノール/ジクロロメタンで洗浄して濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解してメチルtertブチルエーテルで処理した。溶媒をN₂気流により除去して固体を真空乾燥機中45℃で18時間乾燥し、N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド(56mg、0.159mmol、収率60%)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.41~1.48(m、6H) 2.09~2.15(m、3H) 2.24(s、3H) 4.35(d、J=5.31Hz、2H) 4.79(quin、J=6.63Hz、1H) 5.88(s、1H) 6.84(d、J=3.03Hz、1H) 7.11~7.18(m、1H) 7.39(d、J=6.57Hz、1H) 7.58(d、J=3.28Hz、1H) 7.65(d、J=8.34Hz、1H) 8.08(t、J=5.31Hz、1H) 1.54(br. s.、1H)。MS(ES) [M+H]⁺ 338.6。

30

40

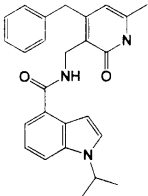
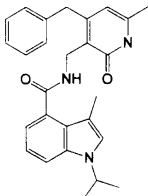
【0161】

実施例290~295は、実施例289について上で記載した方法、又はその日常的変

50

形により、必須の6-ハロインドール、アルケン、又はC B zで保護されたアミンから出発して調製した。

【表4】

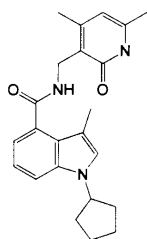
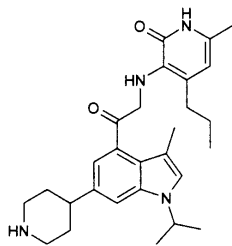
Ex	構造	名称	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	MS(ES) [M+H] ⁺
290		N-((4-ベンジル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.60 (br. s., 1 H) 8.10 - 8.20 (m, 1 H) 7.66 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 7.14 - 7.31 (m, 6 H) 6.85 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 5.82 (s, 1 H) 4.80 (quin, J=6.69 Hz, 1 H) 4.44 (s, 1 H) 4.42 (s, 1 H) 4.01 (s, 2 H) 2.10 (s, 3 H) 1.47 (s, 3 H) 1.45 (s, 3 H)	413.9
291		N-((4-ベンジル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.55 (s, 1 H) 8.08 (t, J=5.18 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.20 - 7.33 (m, 6 H) 7.04 - 7.08 (m, 1 H) 6.90 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 5.79 (s, 1 H) 4.72 (quin, J=6.63 Hz, 1 H) 4.41 (d, J=5.31 Hz, 2 H)	427.8

10

20

30

40

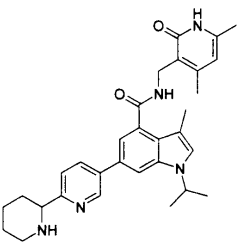
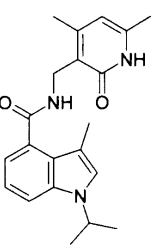
			H) 3.99 (s, 2 H) 2.15 (s, 3 H) 2.09 (s, 3 H) 1.42 (s, 3 H) 1.40 (s, 3 H)	
292		1-シクロペンチル-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.47 (br. s., 1 H) 7.99 (t, J=4.93 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.06 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 6.93 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 4.86 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 4.33 (s, 1 H) 4.32 (s, 1 H) 2.23 (s, 3 H) 2.07 - 2.16 (m, 8 H) 1.76 - 1.86 (m, 4 H) 1.69 (d, J=3.54 Hz, 2 H)	378.3
293		6-メチル-3-({2- [3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(4-ピペリジニル)-1H-インドール-4-イル] -2-オキソエチル} アミノ)-4-プロピル-2(1H)-ピリジノン	0.93 (t, J=7.33 Hz, 3 H), 1.39 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 1.48 - 1.64 (m, 4 H), 1.68 (br. s., 2 H), 2.12 (s, 6 H), 2.54 (m, 4 H), 3.01 (d, J=11.87 Hz, 2 H), 3.16 (d, J=4.55 Hz, 1 H), 4.33 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.70 (dt, J=13.20, 6.66 Hz, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.30	463.1

10

20

30

40

			(s, 1 H), 7.93 (t, J=4.80 Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H)	
294		N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(2-ピペリジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm 1.51 - 1.53 (d, 6 H) 1.82 - 1.84 (m, 3 H) 1.99 - 2.05 (m, 2 H) 2.24 - 2.26 (d, J=7.83 Hz, 6 H) 2.26 - 2.31 (m, 1 H) 2.46 (s, 3 H) 3.13 - 3.25 (m, 1 H) 3.52 - 3.55 (m, 1 H) 4.36 - 4.49 (m, 1 H) 4.58 (s, 2 H) 4.83 - 4.89 (m, 1 H) 6.15 (s, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.52 - 7.54 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 8.19 - 8.22 (dd, J=8.08, 2.02 Hz, 1 H) 8.99 - 9.00 (d, J=1.77 Hz, 1 H)	512.3
295		N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-イ	11.47 (s, 1 H) 7.99 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 7.04 - 7.09 (m, 1 H)	352.2

10

20

30

40

		インドール-4-カルボキサミド	6.92 (d, J=6.32 Hz, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 4.71 (quin, J=6.63 Hz, 1 H) 4.33 (s, 1 H) 4.32 (s, 1 H) 2.23 (s, 3 H) 2.14 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.42 (s, 3 H) 1.40 (s, 3 H)	

10

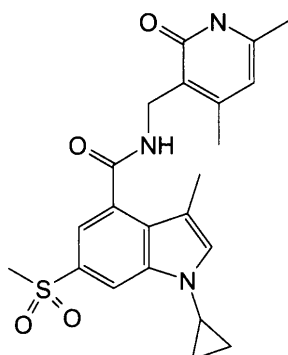
【0162】

実施例296

1-シクロプロピル-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-6-(メチルスルホニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド

【化40】

20



30

【0163】

バイアルに N_2 気流下で、トリフルオロメタンスルホン酸銅(II) (0.084 g、0.233 mmol)、メタンスルホン酸ナトリウム (0.056 g、0.467 mmol)、DMSO (1.3 mL)、及びN,N-ジメチルエチレンジアミン (0.053 mL、0.490 mmol)を加えた。深青色の反応液を5分間攪拌し、次に6-ブロモ-1-シクロプロピル-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド (0.10 g、0.233 mmol)を加えた。バイアルを封じて120℃で3時間加熱し、次に水 (50 mL)で希釈した。混合物を30% THF/EtOAc (2回)で抽出した (エマルジョンを壊すために加温する必要があった)。合わせた有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥し、セライトを通して濾過して濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (12グラムのIsco Goldシリカカラム; グラジエントB: 5~85%; A: ジクロロメタン、B: クロロホルム中10% (MeOH中2Mアンモニア))により精製して、1-シクロプロピル-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-6-(メチルスルホニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド (83 mg、0.184 mmol、収率79%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 11.50 (s, 1H)、8.38 (t, J=5.1 Hz, 1H)、8.06 (d, J=1.8 Hz, 1H)、7.46 (dd, J=7.8, 1.3 Hz, 2H)、5.87 (s, 1H)、4.34 (d、

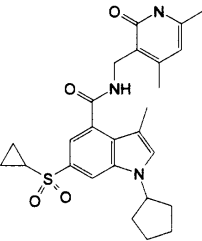
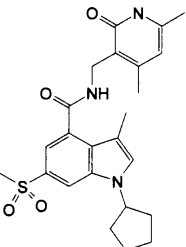
40

50

J = 5.1 Hz、2 H)、3.52 (t t、J = 7.0、3.6 Hz、1 H)、3.20 (s、3 H)、2.23 (s、3 H)、2.11 (s、3 H)、2.14 (s、3 H)、1.09 (m、2 H)、0.96 (m、2 H)。MS (ES) [M+H]⁺ 427.8。
【0164】

実施例 297～302 は、実施例 296 について上で記載した方法、又はその日常的変形により、必須の 6-ブロモインドールから出発して調製した。

【表 5】

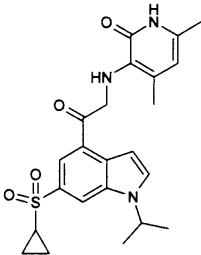
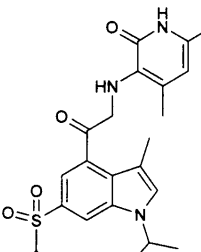
Ex	構造	名称	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	MS(E S) [M+H] ⁺
297		1-シクロペンチル-6-(シ クロプロピルスルホニ ル)-N-[(4, 6-ジメチル-2- オキソ-1, 2-ジヒドロ-3- ピリジニル)メチル]-3-メ チル-1H-インドール-4-カ ルボキサミド	11.49 (s, 1 H), 8.39 (t, J=4.9 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.35 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 5.03 (t, J=6.9 Hz, 1 H), 4.34 (d, J=4.8 Hz, 2 H), 2.85 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.14 (m, 8 H), 1.81 (m, 4 H), 1.74 (m, 2 H), 1.13 (m, 2 H), 1.00 (m, 2 H)	481.9
298		1-シクロペンチル-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニ ル)メチル]-3-メチル -6-(メチルスルホニ ル)-1H-インドール-4-カ ルボキサミド	11.50 (s, 1 H), 8.36 (t, J=4.9 Hz, 1 H), 8.09 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.40 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 5.01 (t, J=7.1 Hz, 1 H), 4.35 (d, J=5.1 Hz, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.15 (m, 8 H), 1.78 (m, 6 H)	455.9

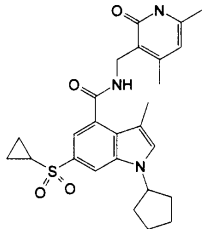
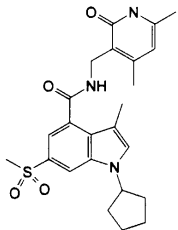
10

20

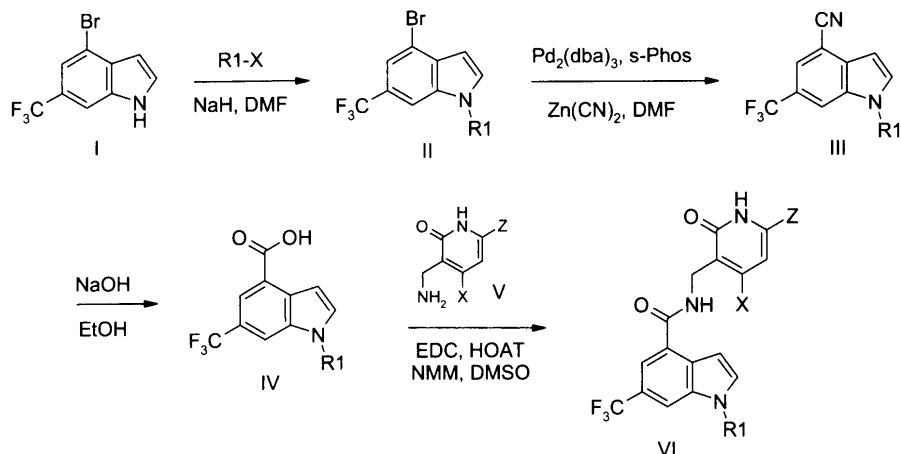
30

40

299		3-({2-[6-(シクロプロピル スルホニル)-3-メチル -1-(1-メチルエチル)-1H- インドル-4-イル]-2-オキ ソエチル} アミノ)-4, 6- ジメチル-2(1H)-ピリジノ ン	0.93 - 1.06 (m, 2 H), 1.11 - 1.25 (m, 2 H), 1.49 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 2.13 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.81 - 2.98 (m, 1 H), 4.37 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.99 (dt, J=13.33, 6.60 Hz, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 6.99 (d, J=3.28 Hz, 1 H), 7.85 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=3.28 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.49 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 11.57 (br. s., 1 H)	442.0
300		3-({2-[6-(シクロプロピル スルホニル)-3-メチル -1-(1-メチルエチル)-1H- インドル-4-イル]-2-オキ ソエチル} アミノ)-4, 6- ジメチル-2(1H)-ピリジノ ン	1.00 (dd, J=7.71, 2.65 Hz, 2 H), 1.13 (dd, J=4.67, 2.40 Hz, 2 H), 1.45 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 2.12 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.76 - 2.95 (m, 1 H), 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.91 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 7.36 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 8.03 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 8.40 (t, J=4.93 Hz, 1 H)	455.9

			H), 11.51 (s, 1 H)	
301		1-シクロペンチル-6-(シクロプロピルスルホニル)-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.49 (s, 1 H), 8.39 (t, J=4.9 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.35 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 5.03 (t, J=6.9 Hz, 1 H), 4.34 (d, J=4.8 Hz, 2 H), 2.85 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.14 (m, 8 H), 1.81 (m, 4 H), 1.74 (m, 2 H), 1.13 (m, 2 H), 1.00 (m, 2 H)	481.9
302		1-シクロペンチル-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-6-(メチルスルホニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.50 (s, 1 H), 8.36 (t, J=4.9 Hz, 1 H), 8.09 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.40 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 5.01 (t, J=7.1 Hz, 1 H), 4.35 (d, J=5.1 Hz, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.15 (m, 8 H), 1.78 (m, 6 H)	455.9

【化 4 1】



10

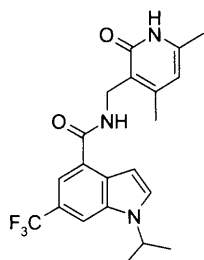
【0166】

実施例 303

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド

【化 4 2】

20

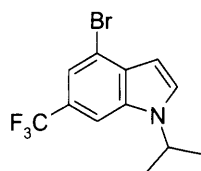


【0167】

a) 4-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール

30

【化 4 3】



【0168】

4-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール (1 g、3.79 mmol) の DMF (6 mL) 中の溶液に、60%水素化ナトリウム (0.182 g、4.54 mmol) を加え、混合物を 30 分間攪拌した。2-ブロモプロパン (0.533 mL、5.68 mmol) を加え、混合物を終夜攪拌した。次に反応混合物に 10% NaHCO₃ を加えて反応を停止させ、EtOAc で抽出した (3 回)。抽出物を Na₂SO₄ で乾燥して濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0 から 100% までの EtOAc/ヘキサン) を使用して精製し、表題化合物 (460 mg、40%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ ppm 1.56~1.61 (m、6 H)、4.66~4.79 (m、1 H)、6.65 (d、J=3.03 Hz、1 H)、7.27~7.31 (m、1 H)、7.45 (d、J=3.03 Hz、1 H)、7.54 (s、1 H)、7.63 (s、1 H)。MS: (M+H)⁺=306

40

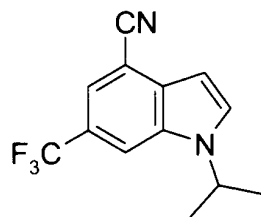
50

. 2。

【0169】

b) 1-イソプロピル-6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-4-カルボニトリル

【化44】



10

【0170】

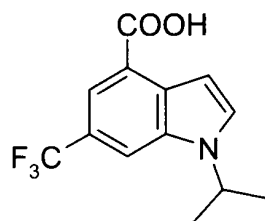
10 mLのマイクロ波チューブに、4-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール (330 mg、1.078 mmol)、ジシアノ亜鉛 (146 mg、1.240 mmol)、DMF (4 mL) 及び水 (0.040 mL) を加えて、混合物をN₂で泡立てることにより5分間脱ガスした。s-Phos (48.7 mg、0.119 mmol) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (49.4 mg、0.054 mmol) を加えた。チューブを封じて混合物を120℃で2.5時間加熱した。1N NaOH (3 mL) を加えて混合物をEtOAcで抽出した (3回)。抽出物をNa₂SO₄で乾燥して濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0から70% EtOAc/ヘキサン) を使用して精製し、表題化合物 (210 mg、77%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ ppm 1.61 (m、6H)、4.79 (sept、J=6.69 Hz、1H)、6.84 (d、J=3.28 Hz、1H)、7.59 (d、J=3.28 Hz、1H)、7.73 (s、1H)、7.88 (s、1H)。MS: (M+H)⁺=253.2。

20

【0171】

c) 1-イソプロピル-6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-4-カルボン酸

【化45】



30

【0172】

1-(1-メチルエチル)-6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-4-カルボニトリル (180 mg、0.714 mmol) のエタノール (5 mL) 中の溶液に、10%水酸化ナトリウム (5 mL、0.714 mmol) を加え、混合物を還流下に終夜加熱した。混合物を濃縮してEtOHを除去し水性相を1N HClを使用してpHを約4に酸性化した。沈殿を濾過により集めて高真空中で乾燥し、表題化合物 (167 mg、86%) を褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.43~1.60 (m、6H)、4.96~5.13 (m、1H)、7.11 (d、J=3.28 Hz、1H)、7.89~8.05 (m、2H)、8.25 (s、1H)、13.15 (br. s.、1H)。MS: (M+H)⁺=272.0。

40

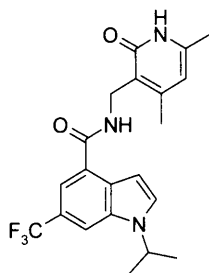
【0173】

d) N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)

50

メチル) - 1 - イソプロピル - 6 - (トリフルオロメチル) - 1H - インドール - 4 - カルボキサミド

【化 4 6】



10

【0174】

1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 1H - インドール - 4 - カルボン酸 (40 mg、0.147 mmol) のジメチルスルホキシド (1 mL) 中の溶液に、3 - (アミノメチル) - 4, 6 - ジメチル - 2 (1H) - ピリジノン (41.7 mg、0.221 mmol)、N - メチルモルホリン (0.065 mL、0.590 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (40.1 mg、0.295 mmol) 及び EDC (56.5 mg、0.295 mmol) を加えて、混合物を終夜攪拌した。混合物に水 (5 mL) を加えて反応を停止し、10 分間攪拌した。沈殿を濾過により集めて高真空下で乾燥し、表題化合物 (39 mg、63%) を純白でない固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.47 (m、6H)、2.13 (s、3H)、2.23 (s、3H)、4.36 (d、J = 5.05 Hz、2H)、4.99 (dt、J = 13.20、6.66 Hz、1H)、5.89 (s、1H)、6.98 (d、J = 3.03 Hz、1H)、7.68 (s、1H)、7.86 (d、J = 3.28 Hz、1H)、8.08 (s、1H)、8.45 (t、J = 4.93 Hz、1H)、11.56 (s、1H)。MS: (M+H)⁺ = 406.1。

20

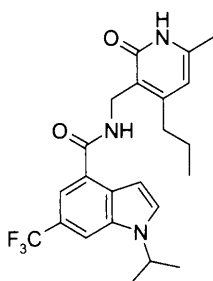
【0175】

実施例 304

1 - イソプロピル - N - ((6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 1H - インドール - 4 - カルボキサミド

30

【化 4 7】



40

【0176】

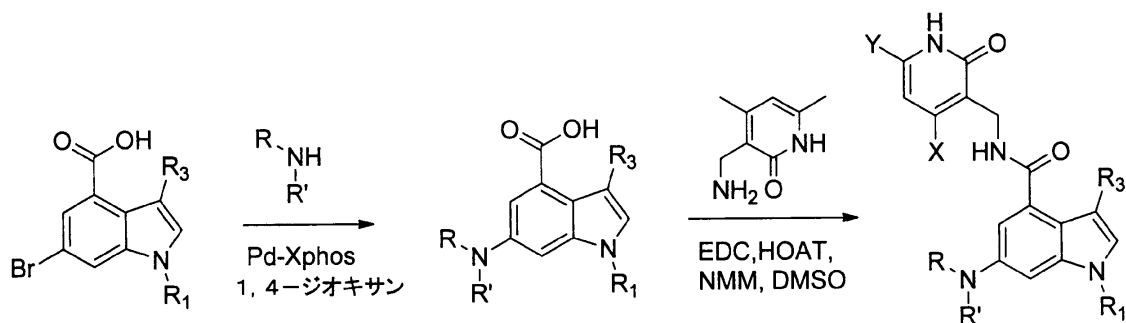
表題化合物は、N - ((4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 - イソプロピル - 6 - (トリフルオロメチル) - 1H - インドール - 4 - カルボキサミドについて記載した手順を使用して調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.91 (t、J = 8.00 Hz、3H)、1.39 ~ 1.63 (m、8H)、2.14 (s、3H)、4.39 (d、J = 5.05 Hz、2H)、4.99 (dt、J = 13.26、6.76 Hz、1H)、5.92 (s、1H)、6.98 (d、J = 3.28 Hz、1H)、7.68 (s、1H)、7.87 (d、J = 3.03 Hz、1H)、8.08 (s、1H)、8.44 (t、J = 5.05 Hz、1H)、11.57 (s、1H)。MS: (M+H)⁺ = 434.1。

50

【0177】

スキーム 3

【化48】



10

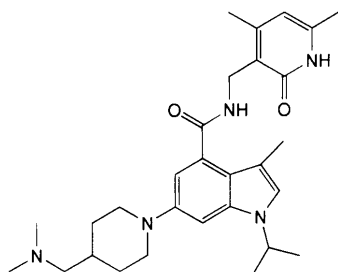
【0178】

実施例305

N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(4-((ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド

【化49】

20

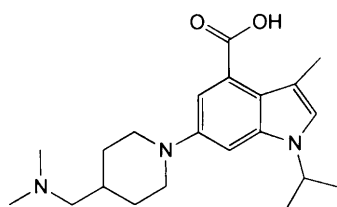


【0179】

a) 6-(4-((ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボン酸

30

【化50】



【0180】

40

10 mLのマイクロ波チューブに、6-ブロモ-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボン酸(100 mg、0.338 mmol)、1,4-ジオキサン(2 mL)、N,N-ジメチル-1-(4-ピペリジニル)メタンアミン(52.8 mg、0.371 mmol)及びナトリウムtert-ブトキシド(71.4 mg、0.743 mmol)を加えて、混合物を5分間脱ガスした。クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリ-イ-プロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチル)フェニル]Pd(II)Me-tert-ブチルエーテル付加物(13.96 mg、0.017 mmol)を加えてチューブを封じた。混合物を98℃で20時間攪拌した。次に混合物を濃縮し、残渣を逆相HPLC(Gemini 5u C18(2)100A、AXIA; 30×100 mm 5ミクロン; (30 mL/分、7% AC

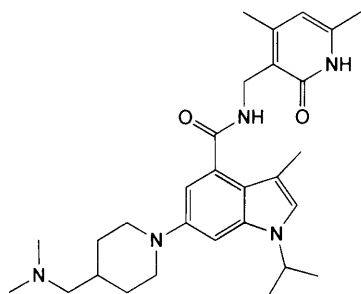
50

N/H₂O、0.1%ギ酸から37%ACN/H₂O、0.1%ギ酸まで)を使用して精製し、表題化合物(65mg、54%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.19~1.34(m、2H)、1.39(d、J=6.57 Hz、6H)、1.58~1.71(m、1H)、1.82(d、J=11.87 Hz、2H)、2.23~2.31(m、10H)、2.66(td、J=11.94、1.89 Hz、2H)、3.57~3.71(m、2H)、4.70(quin、J=6.63 Hz、1H)、7.09(d、J=2.02 Hz、1H)、7.15(dd、J=9.60、1.52 Hz、2H)。MS: (M+H)⁺=358.2。

【0181】

b) N-(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(4-((ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド

【化51】



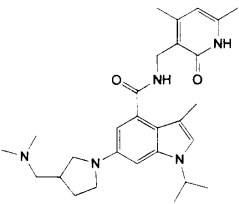
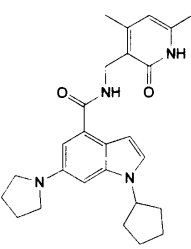
【0182】

6-{4-[((ジメチルアミノ)メチル)-1-ピペリジニル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボン酸(62mg、0.173mmol)のジメチルスルホキシド(1mL)中の溶液に、3-(アミノメチル)-4,6-ジメチル-2(1H)-ピリジノン(42.5mg、0.225mmol)、N-メチルモルホリン(0.095mL、0.867mmol)、1-ヒドロキシー-7-アザベンゾトリアゾール(47.2mg、0.347mmol)及びEDC(66.5mg、0.347mmol)を加えて、混合物を終夜攪拌した。混合物を逆相HPLC(Gemini 5u C18(2)100A、AXIA; 30×100mm 5ミクロン; 30mL/分、8%ACN/H₂O、0.1%ギ酸から38%ACN/H₂Oまで、0.1%ギ酸)を使用して精製し、表題化合物(52mg、55%)を純白でない固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.26(m、2H)、1.35~1.41(m、6H)、1.57~1.71(m、1H)、1.80(d、J=11.12 Hz、2H)、2.10(d、J=10.36 Hz、6H)、2.22(s、3H)、2.26~2.33(m、8H)、2.57~2.72(m、2H)、3.61(d、J=12.13 Hz、2H)、4.31(d、J=5.05 Hz、2H)、4.58~4.72(m、1H)、5.86(s、1H)、6.69(d、J=2.02 Hz、1H)、6.92(d、J=1.77 Hz、1H)、7.05(d、J=1.01 Hz、1H)、7.92~7.99(m、1H)。MS: (M+H)⁺=492.1。

【0183】

実施例306~317は、実施例305について上で記載した方法、又はその日常的変形により、必須アミンを使用して調製した。

【表 6】

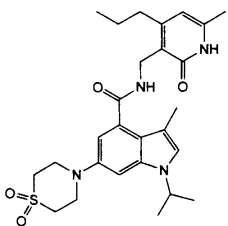
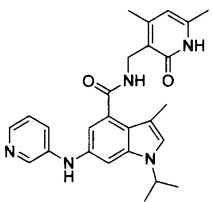
Ex	構造	名称	¹ H, NMR (400MHz, DMSO-d ₆), δ, ppm	MS(E S) [M+H] ⁺
306		N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ -1, 2-ジヒドロピリジン-3- イル)メチル)-6-(3-((ジメチ ルアミノ)メチル)ピロリジ ン-1-イル)-1-イソプロピル -3-メチル-1H-インドール -4-カルボキサミド	1.36(m, 6, H), 1.68(dd, J=12.13, 7.58, Hz, 1, H), 2.01 - 2.38(m, 20, H), 2.99(dd, J=9.09, 6.57, Hz, 1, H), 3.20 - 3.30(m, 1, H), 3.35 - 3.44(m, 1, H), 4.31(d, J=5.05, Hz, 2, H), 4.53 - 4.67(m, 1, H), 5.87(s, 1, H), 6.35(d, J=2.02, Hz, 1, H), 6.45(d, J=1.77, Hz, 1, H), 6.93(d, J=1.01, Hz, 1, H), 7.88(t, J=5.18, Hz, 1, H), 11.47(s, 1, H)	478.0
307		1-シクロペンチル-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2- ジヒドロピリジン-3-イル) メチル)-6-(ピロリジン-1- イル)-1H-インドール-4-カ ルボキサミド	1.65 - 1.88(m, 7, H), 1.95 - 2.02(m, 5, H), 2.08 - 2.18(m, 6, H), 2.24(s, 3, H), 3.29(t, J=6.32, Hz, 4, H), 4.34(d, J=5.31, Hz, 2, H), 4.74 - 4.90(m, 1, H),	433.2

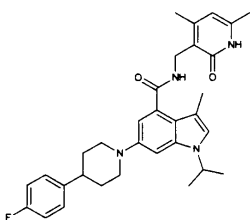
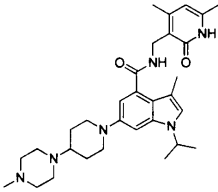
10

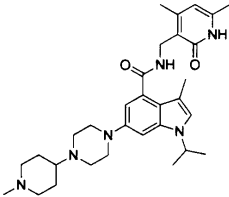
20

30

40

			5.89(s, 1, H), 6.59 - 6.70(m, 2, H), 6.83(d, J=1.77, Hz, 1, H), 7.22(d, J=3.28, Hz, 1, H), 8.03(t, J=5.31, Hz, 1, H)		10
308		6-(1, 1-ジオキシドチオモ ルホリノ)-1-イソプロピル -3-メチル-N-((6-メチル-2- オキソ-4-プロピル-1, 2-ジ ヒドロピリジン-3-イル)メ チル)-1H-インドール-4-カ ルボキサミド	1.06(m, 3, H), 1.43 - 1.54(m, 6, H), 1.68(sxt, J=7.58, Hz, 2, H), 2.19(s, 3, H), 2.27(s, 3, H), 2.69 - 2.82(m, 2, H), 3.17 - 3.26(m, 4, H), 3.76 - 3.86(m, 4, H), 4.52 - 4.58(m, 2, H), 4.69(dt, J=13.39, 6.69, Hz, 1, H), 6.11 - 6.21(m, 1, H), 6.88(d, J=2.02, Hz, 1, H), 7.09(dd, J=11.75, 1.64, Hz, 2H)	513.2	20 30
309		N-((4, 6-ジメチル-2-オキシ -1, 2-ジヒドロピリジン-3- イル)メチル)-1-イソプロ ピル-3-メチル-6-(ピリジン -3-イルアミノ)-1H-インド ール-4-カルボキサミド	1.39(m, 6, H), 2.11(d, J=3.28, Hz, 6, H), 2.22(s, 3, H), 4.32(d, J=4.80, Hz, 2, H), 4.59(dt, J=13.14, 6.57, Hz, 1, H), 5.86(s, 1, H), 6.76(d, J=1.26, Hz, 1, H), 7.12 - 7.25(m, 3, H),	444.1	40

			7.41(d, J=8.34, Hz, 1, H), 7.95(d, J=3.54, Hz, 1, H), 8.10(t, J=4.80, Hz, 1, H), 8.25(s, 1, H), 8.30 - 8.39(m, 1, H), 11.47(br., s., 1, H)		
310		N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ -1, 2-ジヒドロピリジン-3- イル)メチル)-6-(4-(4-フル オロフェニル)ピペリジン -1-イル)-1-イソプロピル -3-メチル-1H-インドール -4-カルボキサミド	11.48(s, 1H), 8.01(br., s., 1H), 6.48 - 7.39(m, 6H), 5.87(s, 1H), 4.68(dt, J= 6.09, 12.32, Hz, 1H), 4.33(d, J=5.05, Hz, 2H), 3.74(d, J=12.13, Hz, 2H), 2.23(s, 3H), 2.11(s, 6H), 1.89(br., s., 3H), 1.39(d, J =6.32, Hz, 6H)	528.9	20
311		N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ -1, 2-ジヒドロピリジン-3- イル)メチル)-1-イソプロ ピル-3-メチル-6-(4-(4-メチ ルピペラジン-1-イル)ピペ リジン-1-イル)-1H-インド ール-4-カルボキサミド	7.97(br., s., 1H), 7.05(s, 1H), 6.92(d, J=1.77, Hz, 1H), 6.68(d, J=2.02, Hz, 1H), 5.86(s, 1H), 4.60 - 4.69(m, J=6.44, 6.44, Hz, 1H), 4.31(d, J=4.80, Hz, 2H), 3.65(d, J=11.37, Hz, 2H), 3.25 - 3.32(m, 4H), 2.68(ddd, J=1.89, 2.02, 3.66, Hz, 2H), 2.62(dd, J=	533.0	30 40

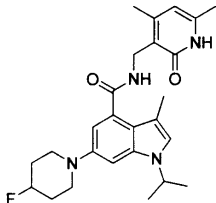
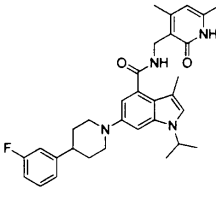
			1.14, 11.24, Hz, 2H), 2.33(dt, J=1.77, 3.54, Hz, 1H), 2.22(s, 3H), 2.14(s, 3H), 2.11(s, 5H), 2.08(s, 4H), 1.80 - 1.91(m, J= 10.36, Hz, 2H), 1.55(br., s., 1H), 1.37(d, J=6.57, Hz, 6H)	
312		N-((4, 6-ジメチル-2-オキシ -1, 2-ジヒドロピリジン-3- イル)メチル)-1-イソプロ ピル-3-メチル-6-(4-(1-メチ ルピペリジン-4-イル)ピペ ラジン-1-イル)-1H-インド ール-4-カルボキサミド	7.04(s, 1H), 7.00(d, J= 1.77, Hz, 1H), 6.87(d, J= 2.02, Hz, 1H), 6.13(s, 1H), 4.66(quin, J=6.69, Hz, 1H), 4.54(s, 2H), 3.18 - 3.29(m, 4H), 3.11 - 3.18(m, 1H), 2.98(d, J= 11.87, Hz, 2H), 2.76 - 2.85(m, 4H), 2.43(s, 3H), 2.27 - 2.35(m, 5H), 2.26(s, 3H), 2.17(s, 3H), 2.04 - 2.14(m, 2H), 1.93 - 2.02(m, 2H), 1.54 - 1.72(m, 2H), 1.45(d, J= 6.57, Hz, 6H)	533.0

10

20

30

40

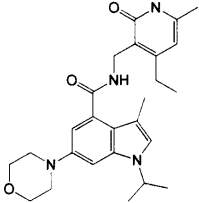
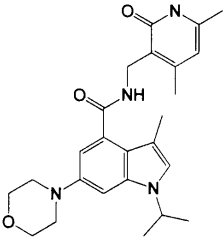
313		N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(4-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド	7.01 - 7.06(m, 2H), 6.88(d, J=2.02, Hz, 1H), 6.14(s, 1H), 4.81 - 4.88(m, 1H), 4.59 - 4.71(m, 1H), 4.54(s, 2H), 3.09 - 3.19(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.17(s, 3H), 1.88 - 2.15(m, 4H), 1.46(d, J=6.82, Hz, 6H)	452.8
314		N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(4-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド	8.01(t, 1H), 7.36(td, J=6.32, 7.96, Hz, 1H), 7.12 - 7.19(m, 2H), 7.07(d, J=1.01, Hz, 1H), 7.00 - 7.06(m, 1H), 6.98(d, J=1.77, Hz, 1H), 6.74(d, J=2.02, Hz, 1H), 5.87(s, 1H), 4.68(quin, J=6.57, Hz, 1H), 4.32(d, J=5.05, Hz, 2H), 3.75(d, J=11.87, Hz, 2H), 2.65 - 2.82(m, 3H), 2.23(s, 3H), 2.10(d, J=4.04, Hz, 6H), 1.75 - 1.96(m, 4H), 1.38(d, J=6.57, Hz, 6H)	529.0

10

20

30

40

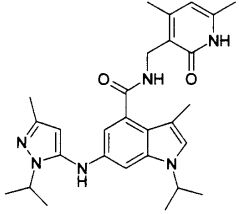
315		N- [(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(4-モルホリニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.43(br., s., 1, H), 7.96(t, J=5.05, Hz, 1, H), 7.08(d, J=1.01, Hz, 1, H), 6.95(d, J=2.02, Hz, 1, H), 6.70(d, J=2.02, Hz, 1, H), 5.91(s, 1, H), 4.67(quin, J=6.63, Hz, 1, H), 4.34(s, 1, H), 4.32(s, 1, H), 3.74 - 3.77(m, 4, H), 3.07 - 3.11(m, 4, H), 2.54 - 2.60(m, 2, H), 2.13(s, 3, H), 2.09(s, 3, H), 1.38(s, 3, H), 1.37(s, 3, H), 1.13(t, J=7.58, Hz, 3, H)	451.0	10
316		N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(4-モルホリニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.34(br., s., 1, H), 7.99(t, J=4.93, Hz, 1, H), 7.08(s, 1, H), 6.94(d, J=2.02, Hz, 1, H), 6.70(d, J=1.77, Hz, 1, H), 5.86(s, 1, H), 4.67(quin, J=6.57, Hz, 1, H), 4.32(s, 1, H), 4.30(s, 1, H), 3.72 - 3.80(m, 4, H), 3.06 - 3.13(m, 4, H), 2.22(s, 3, H), 2.11(s, 3, H), 2.09(s, 3, H), 1.38(s, 3, H),	437.1	30

10

20

30

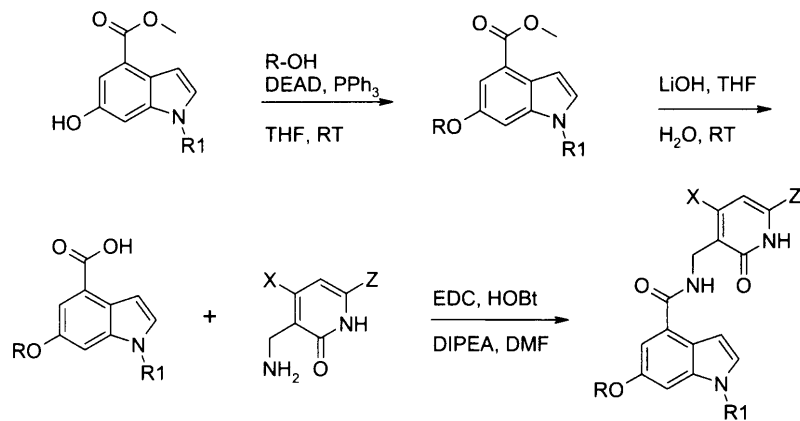
40

			1.37(s, 3, H)	
317		N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] -3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6- { [3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾル-5-イル]アミノ } -1H-インドール-4-カルボキサミド	1.30(m, 6, H), 1.35(d, J=6.82, Hz, 6, H), 2.08(s, 3, H), 2.11(s, 3, H), 2.13(s, 3, H), 2.21(s, 3, H), 4.31(d, J=5.05, Hz, 2, H), 4.37 - 4.49(m, 2, H), 5.70 - 5.77(m, 1, H), 5.86(s, 1, H), 6.60(d, J=1.77, Hz, 1, H), 6.71(d, J=1.77, Hz, 1, H), 6.99 - 7.07(m, 1, H), 7.67(s, 1, H), 7.93 - 8.03(m, 1, H), 11.46(br., s., 1, H)	489.0

【0184】

スキーム4

【化52】



【0185】

実施例318

6-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボン酸(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルメチル)-アミド

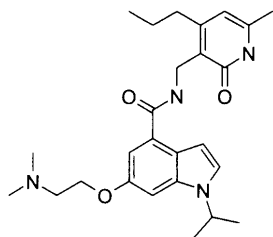
10

20

30

40

【化 5 3】

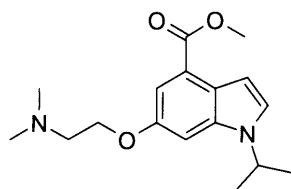


【0186】

10

a) 6-(2-ジメチルアミノエトキシ)-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボン酸メチルエステル

【化 5 4】



【0187】

20

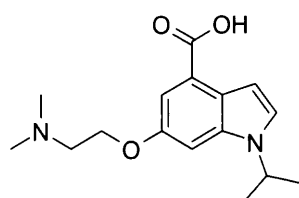
6-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボン酸メチルエステル (700 mg、3 mmol)、2-ジメチルアミノエタノール (320 mg、3.6 mmol) 及び PPh_3 (948 mg、3.6 mmol) の THF (10 mL) 中の冷却した (0°C) 混合物に、DEAD (620 mg、3.6 mmol) を加え、16 時間室温で攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーによりクロロホルム中 2% MeOH で溶出して精製し、表題化合物 (550 mg、60%) を無色ゴム状物として得た。LCMS (ES+) : $m/z = 305.36$ [M+H]。

【0188】

b) 6-(2-ジメチルアミノエトキシ)-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボン酸

30

【化 5 5】



【0189】

40

6-(2-ジメチルアミノエトキシ)-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボン酸メチルエステル (500 mg、1.64 mmol) の THF (5 mL) 中の溶液に、水 (5 mL) 中の $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (200 mg、4.93 mmol) を加え、反応液を還流下に 5 時間加熱し、次に THF を減圧下で除去した。残留した混合物を 1N HCl (pH 約 6) で酸性化し、クロロホルム中 10% MeOH で抽出した (4 × 30 mL)。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し濃縮して、6-(2-ジメチルアミノエトキシ)-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボン酸 (400 mg) を得、それをさらに精製せずに次の段階で使用した。LCMS (ES+) : $m/z = 291.30$ [M+H]。

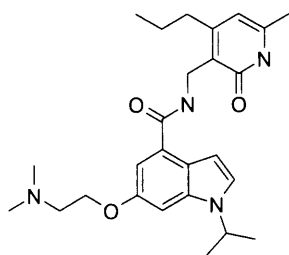
【0190】

c) 6-(2-ジメチルアミノエトキシ)-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボン酸 (6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン

50

－３－イルメチル）－アミド

【化５６】



10

【０１９１】

６－（２－ジメチルアミノ－エトキシ）－１－イソプロピル－１Ｈ－インドール－４－カルボン酸（４００ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中の冷却した（０℃）混合物に、ＥＤＣ・ＨＣｌ（３１０ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ・Ｈ２Ｏ（２５０ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１５分間攪拌し、次にＤＩＰＥＡ（１．２ｍＬ、６．８９ｍｍｏｌ）及び３－アミノメチル－６－メチル－４－プロピル－１Ｈ－ピリジン－２－オン（２４０ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温に温まるに任せて１６時間攪拌し、次に水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭで抽出した（２×１５ｍＬ）。合わせたＤＣＭ層をＮａ２ＳＯ４で乾燥して濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによりクロロホルム中３％ＭｅＯＨで溶出して精製し、次に分取ＨＰＬＣによりさらに精製して、６－（２－ジメチルアミノ－エトキシ）－１－イソプロピル－１Ｈ－インドール－４－カルボン酸（６－メチル－２－オキソ－４－プロピル－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルメチル）－アミド（１２０ｍｇ、１９％）を純白でない固体として得た。¹H NMR（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ₆）： δ ０．９２～０．８８（ｔ、３Ｈ）、１．４３～１．４１（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、６Ｈ）、１．５６（ｍ、２Ｈ）、２．１２（ｓ、３Ｈ）、２．２２（ｓ、６Ｈ）、２．５５～２．５３（ｍ、２Ｈ）、２．０６（ｍ、２Ｈ）、４．１１～４．０９（ｔ、２Ｈ）、４．３６～４．３４（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、２Ｈ）、４．７６～４．７３（ｍ、１Ｈ）、５．９０（ｓ、１Ｈ）、６．７４～６．７３（ｄ、Ｊ＝２．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．０４（ｓ、１Ｈ）、７．２０（ｓ、１Ｈ）、７．４３～７．４２（ｄ、Ｊ＝３．２Ｈｚ、１Ｈ）、８．１０～８．０７（ｂｓ、１Ｈ）、１１．５５（ｂｓ、１Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＥＳ＋）： m/z = 453.23 [M+H]。

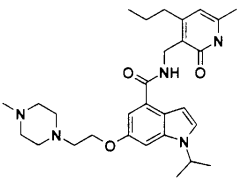
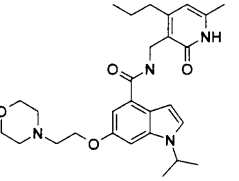
20

30

【０１９２】

実施例３１９～３２０は、実施例３１８について上で記載した方法、又はその日常的変形により、必須のアルコール（光延反応）及びアミノメチルピリドンを使用して調製した。

【表 7】

Ex	構造	名称	¹ H NMR (400MHz、 DMSO-d ₆)・ppm	MS(E S) [M +H] +	
319		1-イソプロピル-6- [2-(4-メチル-ピペ ラジン-1-イル)-エト キシ] -1H-インドー ル4-カルボン酸(6- メチル-2-オキソ-4- プロピル-1, 2-ジヒ ドロ-ピリジン-3-イ ルメチル)-アミド	0.92(t, 3H)、1.42(d, J=6.8Hz、 6H)、1.57(m, 2H)、2.14(d, 6H)、 2.32(m, 8H)、2.54(m, 2H)、 2.71(t, 2H)、4.13 - 4.11(m, 2H)、 4.35(d, J=5.2Hz, 2H)、4.78 - 4.72(m, 1H)、5.90(s, 1H)、 6.74(d, J=3.2Hz, 1H)、7.05(s, 1H)、7.22(s, 1H)、7.42(d, J=3.2Hz, 1H)、8.12(t, 1H)、 11.55(bs, 1H)	506.2 6	10 20 30
320		1-イソプロピル -6-(2-モルホリン-4- イル)-エトキシ)-1H- インドール4-カル ボン酸(6-メチル-2- オキソ-4-プロピル -1, 2-ジヒドロ-ピリ ジン-3-イルメチル)- アミド	0.94(t, 3H)、1.42(d, J=6.8Hz、 6H)、1.57(m, 2H)、2.14(s, 3H)、 2.46 - 2.50(m, 4H)、2.75(t, 2H)、 2.68 - 2.75(t, 4H)、4.15 - 4.19(m, 2H)、4.35(d, 2H)、4.78 - 4.72(m, 1H)、5.91(s, 1H)、 6.73(d, 1H)、7.10(s, 1H)、7.25(s, 1H)、7.62(d, 1H)、8.12(t, 1H)、 11.55(bs, 1H)	495.2 2	40

【0193】

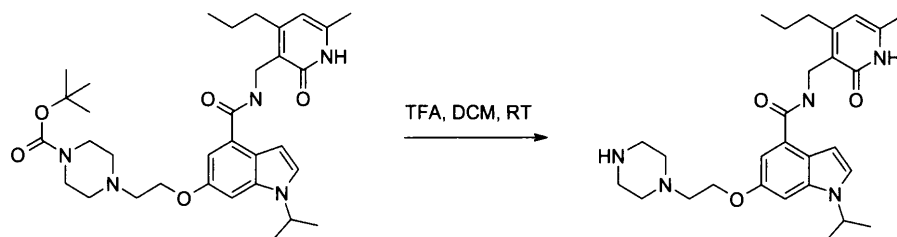
実施例 321

1-イソプロピル-6-(2-ピペラジン-1-イル-エトキシ)-1H-インドール-

50

4-カルボン酸(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルメチル)-アミド

【化57】



10

【0194】

4-(2-{1-イソプロピル-4-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルメチル)-カルバモイル]-1H-インドル-6-イルオキシ}-エチル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(280mg、0.472mmol;実施例xxの手順にしたがって調製した)のジクロロメタン(15mL)中の攪拌されている溶液に、TFA(1.5mL)室温で加え、次に室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、水(20mL)で希釈して、生じた水性層をジエチルエーテル(2×15mL)で洗浄した。該水性層を飽和NaHCO₃水溶液を用いて塩基性化し(pH約8)、ジクロロメタン(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水溶液で洗浄し(2×25mL)、濃縮した。分取HPLCにより精製して、1-イソプロピル-6-(2-ピペラジン-1-イル-エトキシ)-1H-インドール-4-カルボン酸(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルメチル)-アミド(48mg、20%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): δ 0.93(t、3H)、1.42(d、6H、J=6.8Hz)、1.57(m、2H)、2.14(s、3H)、2.45~2.2(m、4H)、2.68(t、2H)、2.75(t、4H)、4.15~4.19(m、2H)、4.35(d、2H)、4.78~4.72(m、1H)、5.91(s、1H)、6.73(d、1H)、7.03(s、1H)、7.24(s、1H)、7.42(d、1H)、8.12(t、1H)、11.58(bs、1H)。LCMS(ES+): m/z=494.57[M+H]。

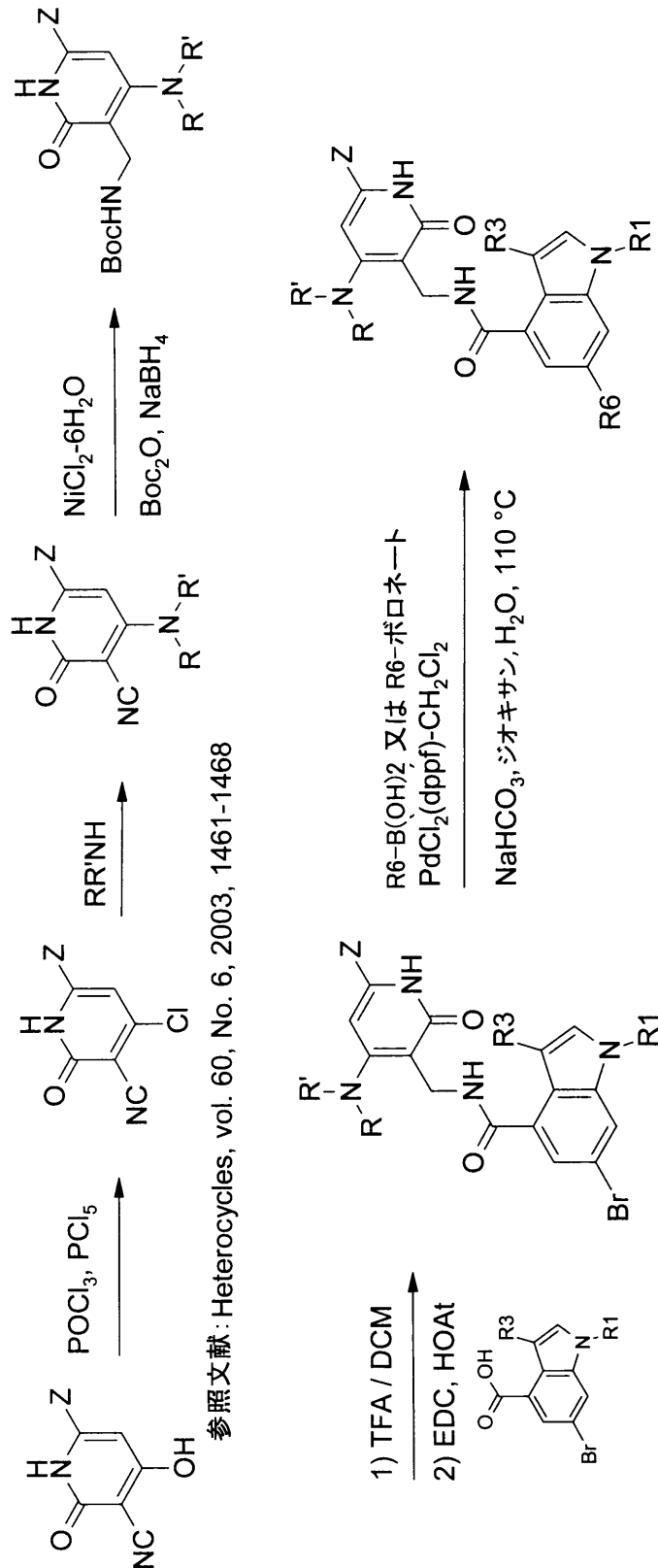
20

30

【0195】

スキーム5

【化 5 8】



10

20

30

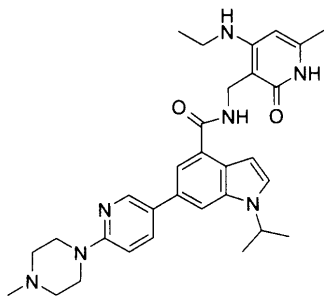
40

【0196】

実施例 322

N- { [4 - (エチルアミノ) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル] メチル } - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 3 - ピリジニル] - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド

【化 5 9】

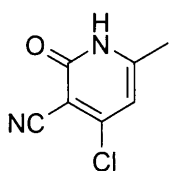


10

【0197】

a) 4-クロロ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル

【化 6 0】



20

【0198】

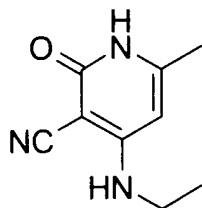
還流コンデンサー付きの100ml丸底フラスコを使用して、 PCl_5 (6.7g、32mmol)、 PCl_3 (3.0mL、32mmol) 及び CHCl_3 (乾燥) 30ml を5分間攪拌した (Heterocycles, vol. 60, No. 6, 2003, 1461-1468を参照されたい)。4-ヒドロキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル (4g、26.6mmol) を加えて2時間80℃で攪拌した。熱いうちに反応を停止させ、100「g」の水、24mLの NH_4OH の入った1Lビーカー中に注ぐと、試験紙によるpHが8~9であった。5分攪拌して濾過した。固体を水で洗浄した。固体をエタノール中に懸濁し、濾過してエタノールで洗浄した。4-クロロ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル (1.7g、9.58mmol、収率40%) を得た。 ^1H NMR (400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.85 (br. s.、1H) 6.53 (s、1H) 2.28 (s、3H) MS (ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 168.9。

30

【0199】

b) 4-(エチルアミノ)-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル

【化 6 1】



40

【0200】

10mlのマイクロ波バイアルに、4-クロロ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル (750mg、4.45mmol) 及びメタノール (1mL) を加え、次にエチルアミン (5.56mL、11.12mmol) を加えた。1滴の濃 HCl を加えバイアルに蓋をして反応混合物に120℃で1時間マイクロ波を照射した。反応混合物を冷却し、固体を濾過して冷 MeOH で洗浄した。4-(エチルアミ

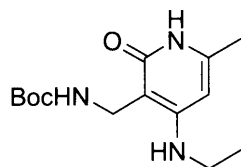
50

ノ) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボニトリル (500 mg、2.77 mmol、収率 62.2%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 11.05 (br. s.、1H) 7.11 (br. s.、1H) 5.78 (br. s.、1H) 3.22~3.32 (m、2H) 2.11 (s、3H) 1.10 (t、J=7.07 Hz、3H) MS (ES) [M+H]⁺ 177.8。

【0201】

c) 1, 1 - ジメチルエチル { [4 - (エチルアミノ) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル] メチル } カルバメート

【化62】



【0202】

250 mL の丸底フラスコに N₂ 下で 4 - (エチルアミノ) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボニトリル (500 mg、2.82 mmol) を固体に加え、次にメタノール (50 mL) を加えて氷浴中で 0℃ に冷却した。次にジ-tert-butylジカーボネート (1.310 mL、5.64 mmol) を加え、懸濁液を 5 分間攪拌した。塩化ニッケル六水和物 (335 mg、1.411 mmol) の固体を加え、続いて NaBH₄ (747 mg、19.75 mmol) を固体に加えた (3 分割して、各回の間に 1 分おいて。b/c 黒色に変わり、ガス発生がある)。添加して 0℃ で約 10 分攪拌した後、氷浴を除去して、室温で混合物を攪拌し続けた。翌朝、注射器によりジエチレントリアミン (0.613 mL、5.64 mmol) を用いて反応を停止させ、混合物の攪拌を 20 分継続した。反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ で処理して 10 分攪拌した。混合物を分液漏斗に移し、有機層を分離して取り出して飽和 NaHCO₃ で洗浄した (2 回)。有機層を真空で固体に濃縮した。該固体に 5% MeOH/水 (50 mL) を加えて攪拌し、次に濾過した。固体を 5% MeOH/水及び水 (2 回) で洗浄し、乾燥して、1, 1 - ジメチルエチル { [4 - (エチルアミノ) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル] メチル } カルバメート (500 mg、1.599 mmol、収率 56.7%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 10.64 (br. s.、1H) 7.08 (br. s.、1H) 6.25 (br. s.、1H) 5.64 (s、1H) 3.96 (d、J=6.06 Hz、2H) 3.09~3.18 (m、2H) 2.06 (s、3H) 1.38 (s、9H) 1.14 (t、3H) [M+H]⁺ 282.5。

【0203】

d) 6 - ブロモ - N - { [4 - (エチルアミノ) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル] メチル } - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - インドール - 4 - カルボキサミド

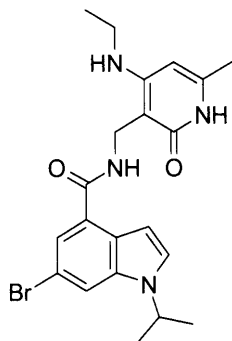
10

20

30

40

【化 6 3】



10

【0204】

50 mL の丸底フラスコに 1, 1-ジメチルエチル { [4-(エチルアミノ)-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル] メチル } カルバメート (500 mg、1.777 mmol) 及びジクロロメタン (DCM) (20.00 mL) を加えた。TFA (1.095 mL、14.22 mmol) を加えて反応液を室温で 3.5 時間攪拌した。LCMS は脱保護を示した。反応液を蒸発させて DCM から蒸発させた。ジメチルスルホキシド (DMSO) (20 mL) を丸底フラスコに加え、続いて 6-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボン酸 (501 mg、1.777 mmol) を加え、その溶液に N-メチルモルホリン (1.172 mL、10.66 mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (363 mg、2.67 mmol) 及び EDC (511 mg、2.67 mmol) を加えた。反応液を室温で 12 時間攪拌した。反応液を氷水 (10 mL) 上に注いで 20 分間攪拌し、10 分間静置して濾過した。固体を水 (10 mL) ですすいだ。固体を、Gilson の逆相 HPLC (10~90 % アセトニトリル/水 + 0.1 % TFA、YMC ODS-A C18 カラム 75×30 mm ID S-5 μm、12 nM カラム 7 分) により精製し、0.1 N NaOH で中和して蒸発させ、水から沈殿させた後に所望の生成物を白色固体として得た。6-ブロモ-N-{ [4-(エチルアミノ)-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル] メチル } -1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド (240 mg、0.523 mmol、収率 29.4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.70 (s, 1H) 8.87 (m, 1H) 7.93 (s, 1H) 7.57~7.71 (m, 2H) 6.89 (d, J=3.28 Hz, 1H) 6.71 (m, 1H) 5.66 (s, 1H) 4.82 (m, 1H) 4.34 (d, J=5.81 Hz, 2H) 3.12~3.23 (m, 2H) 2.08 (s, 3H) 1.43 (d, J=6.57 Hz, 6H) 1.18 (t, 3H) MS (ES) [M+H]⁺ 445.1。

20

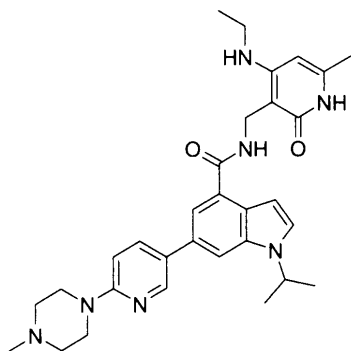
30

【0205】

e) N-{ [4-(エチルアミノ)-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル] メチル } -1-(1-メチルエチル)-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド

40

【化 6 4】



10

【0206】

20 mL のマイクロ波バイアルに、6-ブロモ-N- { [4-(エチルアミノ)-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル] メチル } -1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド (70 mg、0.170 mmol)、及び 1-メチル-4-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-ピリジニル] ピペラジン (59.9 mg、0.198 mmol) を加えた。PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (14.67 mg、0.018 mmol) 及び重炭酸ナトリウム (45.3 mg、0.539 mmol) を、続いて 1,2-ジメトキシエタン (DME) (5 mL) 及び水 (2 mL) を加えた。バイアルを封じて反応液を 85 °C で 1 時間加熱した。反応液を冷却し、蒸発させた。材料をメタノール/DMSO 中に取り入れてアクロディスクを通して濾過し、Gilson の逆相 HPLC (5~80% アセトニトリル/水 + 0.1% TFA、YMC ODS-A C18 カラム 75×30 mm ID S-5 µm、12 nM カラム、6 分) により精製し、所望の分画を収集して、0.1 N NaOH から蒸発させると、所望の生成物 N- { [4-(エチルアミノ)-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル] メチル } -1-(1-メチルエチル)-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド (57 mg、0.101 mmol、収率 56.2%) が得られた。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 10.68 (s、1H) 8.89 (t、J=5.94 Hz、1H) 8.66 (d、J=2.02 Hz、1H) 8.09 (dd、J=8.59、2.02 Hz、1H) 7.91 (s、1H) 7.80 (s、1H) 7.60 (d、J=3.03 Hz、1H) 6.99 (d、J=8.84 Hz、1H) 6.89~6.96 (m、2H) 5.66 (s、1H) 4.85~4.98 (m、1H) 4.39 (d、J=5.81 Hz、2H) 3.63 (br. s.、4H) 3.11~3.24 (m、2H) 2.7 (bs、4H) 2.08 (s、3H) 1.47 (d、J=6.57 Hz、6H) 1.20 (t、3H)。MS (ES) [M+H]⁺ 542.4。

20

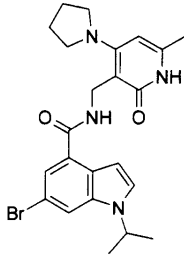
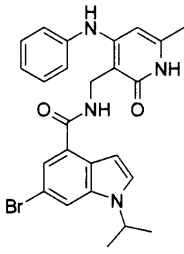
30

【0207】

実施例 323~324 を、実施例 322 について上に記載した方法、又はその日常的変形により、必須のアミンを使用して調製した。

40

【表 8】

Ex	構造	名称	¹ H NMR (400MHz、 DMSO-d ₆) δ ppm	MS(ES) [M+ H] ⁺
323		6-ブロモ-1-(1-メチ ルエチル)-N- {[6-メ チル-2-オキソ-4-(1- ピロリジニル)-1, 2- ジヒドロ-3-ピリジ ニル] メチル} -1H- インドール-4-カル ボキサミド	10. 86(s, 1H), 8. 22(t, J=4. 29Hz, 1H), 7. 93(s, 1H), 7. 64(d, J=3. 28Hz, 1H), 7. 53(d, J=1. 77Hz, 1H), 6. 85(d, J=3. 28Hz, 1H), 5. 74(s, 1H), 4. 78~4. 89(m, 1H), 4. 42(d, J=4. 29Hz, 2H), 3. 43~3. 54(m, 4H), 2. 09(s, 3H), 1. 80~1. 89(m, 4H), 1. 44(d, J=6. 57Hz, 6H)	473. 0
324		6-ブロモ-1-(1-メチ ルエチル)-N- {[6-メ チル-2-オキソ-4-(フ ェニルアミノ)-1, 2- ジヒドロ-3-ピリジ ニル] メチル} -1H- インドール-4-カル ボキサミド	11. 02(s, 1H), 9. 45(s, 1H), 9. 15~9. 21(m, 1H), 7. 96(s, 1H), 7. 67(dd, J=10. 11, 2. 53Hz, 2H), 7. 34~7. 40(m, 2H), 7. 15(d, J=7. 33Hz, 2H), 7. 04~7. 09(m, 1H), 6. 91(d, J=3. 03Hz, 1H), 5. 91(s, 1H), 4. 80~4. 87(m, 1H), 4. 39(d, J=5. 81Hz, 2H), 2. 06(s, 3H), 1. 44(d, J=6. 57Hz, 6H)	493. 0

【0208】

実施例 325

N-((6-アミノ-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)

10

20

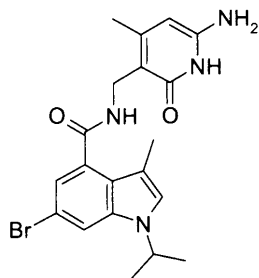
30

40

50

メチル) - 6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド

【化 6 5】

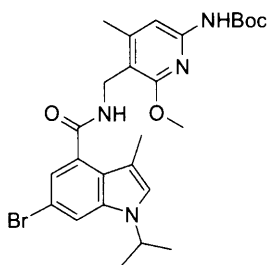


10

【0209】

a) tert-ブチル (5 - ((6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド) メチル) - 6 - メトキシ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) カルバメート

【化 6 6】



20

【0210】

DMF (25 mL) 中の tert-ブチル (5 - (アミノメチル) - 6 - メトキシ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) カルバメート (0.40 g、1.496 mmol)、6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸 (0.44 g、1.486 mmol) 及び HOAt (0.21 g、1.543 mmol) の攪拌されている溶液に、EDC 遊離塩基 (0.25 g、1.610 mmol) を加えた。反応液を室温で終夜攪拌し、次に真空下で蒸発乾固した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (Analogix、SF25 ~ 60 g、ヘキサン中 0 から 30% EtOAc) により精製し、生成物 tert-ブチル (5 - ((6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド) メチル) - 6 - メトキシ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) カルバメート (0.81 g、1.485 mmol、収率 99%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.42 (s, 1 H)、8.41 (t, J = 4.8 Hz, 1 H)、7.77 (d, J = 1.5 Hz, 1 H)、7.33 (s, 1 H)、7.21 (s, 1 H)、6.99 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、4.40 (d, J = 5.1 Hz, 2 H)、3.81 (s, 3 H)、2.35 (s, 3 H)、2.10 (d, J = 1.0 Hz, 3 H)、1.47 (s, 9 H)、1.38 (d, J = 6.6 Hz, 6 H)。MS (ES) + m/e 545.2 [M+H]⁺。

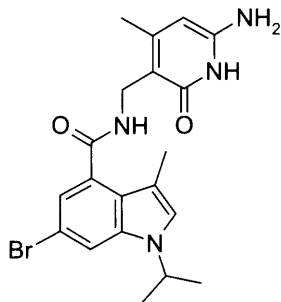
30

40

【0211】

b) N - ((6 - アミノ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド

【化 6 7】



10

【0212】

tert-ブチル (5-((6-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド)メチル)-6-メトキシ-4-メチルピリジン-2-イル)カルバメート (0.80 g、1.467 mmol) のアセトニトリル (20 mL) 中の攪拌されている溶液に、室温で TMSI (0.50 mL、3.67 mmol) を滴下した。還流コンデンサーを取り付け、反応液を N₂ でパージして 70 °C に加熱した。30 分間攪拌後、LCMS は反応が完全であることを示した (純度 89 % で、11 % は唯一の他の不純物として可能性があるヨウ素化された副生成物)。1 時間後、反応を MeOH (5 mL) で停止させ、30 分間攪拌した。透明な褐色溶液を真空下で蒸発乾固させ、CH₂Cl₂ 中に取り入れ、aq. Na₂S₂O₃ で洗浄し、(濾別した生成沈殿)、乾燥 (Na₂SO₄) 濾過して真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (Analogix、SF 25 ~ 10 g、0 から 7 % (CH₂Cl₂ 中 5 % NH₄OH / MeOH)) により精製して、生成物 N-((6-アミノ-4-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド (59.6 mg、0.138 mmol、収率 9.4 %) を白色固体として得た。注：Na₂S₂O₃ 水溶液で洗浄中に濾別した沈殿は、後で生成物を含有することが示された。この固体を水で洗浄し、真空乾燥して、追加の生成物を、純白でない固体 (602 mg、1.4 mmol、95 %、LCMS による純度 100 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.59 (br. s.、1H)、8.13 (t、J = 4.4 Hz、1H)、7.76 (d、J = 1.5 Hz、1H)、7.33 (s、1H)、6.99 (d、J = 1.5 Hz、1H)、5.83 (br. s.、2H)、5.19 (s、1H)、4.74 (dt、J = 6.6、13.3 Hz、1H)、4.22 (d、J = 4.8 Hz、2H)、2.14 (s、3H)、2.11 (s、3H)、1.39 (d、J = 6.6 Hz、6H)。MS (ES) + m/e 431.1 [M+H]⁺。

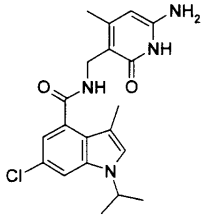
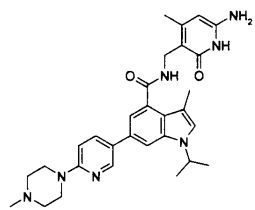
20

30

【0213】

実施例 326 ~ 334 を、実施例 325 に上で記載した方法、又はその日常的変形により、必須のアミンを使用して調製した。

【表 9】

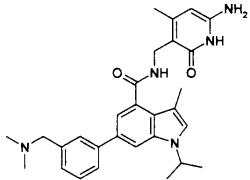
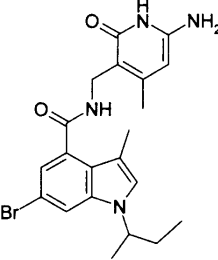
Ex	構造	名称	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	MS(ES) [M+H] ⁺
326		N-((6-アミノ-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-クロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド	10.62 (br. s., 1 H), 8.14 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 6.89 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1 H), 5.85 (br. s., 2 H), 5.20 (s, 1 H), 4.73 (dt, <i>J</i> = 6.7, 13.2 Hz, 1 H), 4.22 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 1.39 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6 H)	387.2
327		N-[(6-アミノ-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド	10.49 (br. s., 1 H), 8.51 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1 H), 7.98 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 7.93 (dd, <i>J</i> = 2.5, 8.8 Hz, 1 H), 7.71 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.17 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 5.77 (s, 2 H), 5.16 (s, 1 H), 4.84 (quin, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1 H), 4.26 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2 H),	528.6

10

20

30

40

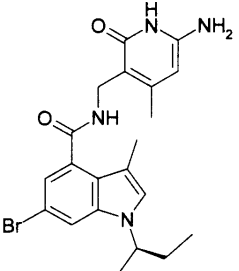
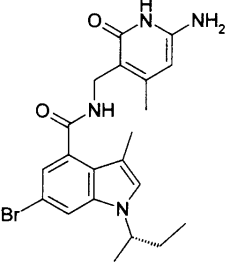
			3.61 - 3.46 (m, 4 H), 2.43 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 2.24 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 1.43 (d, J = 6.6 Hz, 6 H)	
328		N-[(6-アミノ-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-{3-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	10.48 (br. s., 1 H), 8.03 (t, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 5.77 (s, 2 H), 5.16 (s, 1 H), 4.88 (quin, J = 6.6 Hz, 1 H), 4.26 (d, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.48 (s, 2 H), 2.19 (s, 9 H), 2.13 (s, 3 H), 1.44 (d, J = 6.6 Hz, 6 H)	486.3
329		N-[(6-アミノ-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-ブromo-3-メチル-1-(1-メチルプロピル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	0.70 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.36 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 1.69 - 1.84 (m, 2 H) 2.15 (s, 2 H) 2.10 (s, 4 H) 4.21 (d, J=4.80 Hz, 2 H) 4.41 - 4.58 (m, 1 H) 5.15 (s, 1 H)	447.2

10

20

30

40

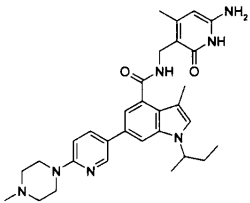
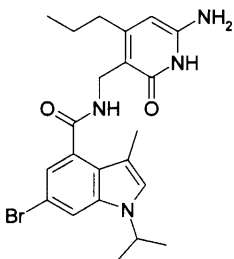
		ルボキサミド	H) 5.77 (s, 2 H) 6.97 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.76 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 8.06 (t, J=4.80 Hz, 1 H) 10.47 (br. s., 1 H)	
330		N-[(6-アミノ-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-ブロモ-3-メチル-1-(1-メチルプロピル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	0.668 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.76-1.78 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 4.21 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.35-4.38 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.07 - 8.09 (m, 1H), 10.4-10.5 (br s, 1H)	445.2
331		N-[(6-アミノ-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-ブロモ-3-メチル-1-(1-メチルプロピル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	0.668 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.76-1.78 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 4.21 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.35-4.38 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.07 - 8.09 (m, 1H), 10.4-10.5 (br s, 1H)	445.2

10

20

30

40

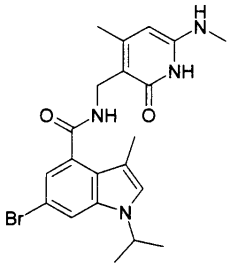
332		N-[(6-アミノ-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1-(1-メチルプロピル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	10.47 (br. s., 1 H) 8.50 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.98 (br. s., 1 H) 7.92 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 7.71 - 7.74 (m, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.16 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 5.76 (s, 2 H) 5.16 (br. s., 1 H) 4.57 - 4.65 (m, 1 H) 4.26 (br. s., 1 H) 4.25 (br. s., 1 H) 3.52 (br. s., 4 H) 2.42 (br. s., 4 H) 2.23 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 1.81 (td, J=7.20, 3.03 Hz, 2 H) 1.41 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 0.73 (t, J=7.20 Hz, 3 H)	542.6
333		N-[(6-アミノ-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-6-ブromo-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド	10.52 (br. s., 1 H), 8.04 (t, J = 4.7 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 6.98 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 5.77 (s, 2 H), 5.17 (s, 1 H), 4.74 (quin, J = 6.6 Hz, 1 H), 4.23 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 2.45 - 2.34	459.2

10

20

30

40

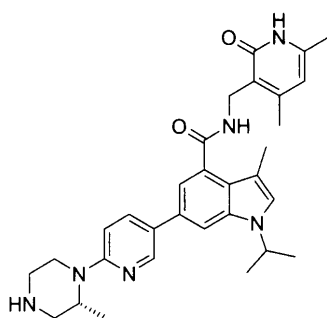
			(m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1.52 (dq, J = 7.4, 15.1 Hz, 2 H), 1.39 (d, J = 6.6 Hz, 6 H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)	
334		6-ブロモ-1-イソプロピ ル-3-メチル-N-((4-メチ ル-6-(メチルアミノ)-2- オキソ-1, 2-ジヒドロピ リジン-3-イル)メチ ル)-1H-インドール-4-カ ルボキサミド	10.48 (br. s., 1 H), 8.11 (t, J = 4.5 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 6.99 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 5.76 (q, J = 4.4 Hz, 1 H), 5.13 (br. s., 1 H), 4.74 (quin, J = 6.6 Hz, 1 H), 4.24 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 2.67 (d, J = 5.1 Hz, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.39 (d, J = 6.6 Hz, 6 H)	445.2

【0214】

実施例335

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-{6-[(2R)-2-メチル-1-ピペラジニル]-3-ピリジニル}-1H-インドール-4-カルボキサミド

【化68】



【0215】

a) (R)-tert-butyl 4-(5-(4-((4,6-ジメチル-2-オキソ-

10

20

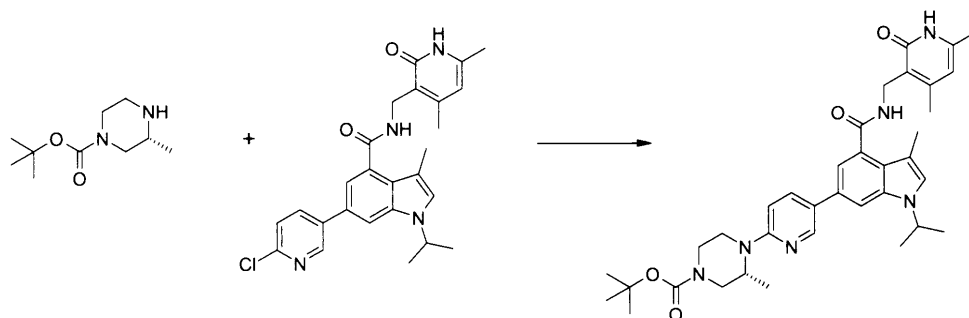
30

40

50

1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) カルバモイル) - 1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-6-イル) ピリジン-2-イル) - 3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

【化69】



10

【0216】

6-(6-クロロピリジン-3-イル)-N-(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド (131mg、0.283mmol)、(R)-tert-ブチル 3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (70.8mg、0.354mmol)、ナトリウム tert-ブトキシド (59.8mg、0.623mmol) 及び 1, 4-ジオキサン (2mL) をマイクロ波バイアルに加え、10分間脱ガスした。Pd X Phos (10.45mg、0.014mmol) を加えて100℃に16時間加熱した。濃縮してDCM及び水を加えた。濾過して相を分離した。水性相をさらに2回DCMで抽出した。DCM抽出物を合わせて水及び塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾別してDCMをロータリーエバポレーターで蒸発させた。残渣をBiotage (0%から5%までのMeOH:DCM; 10gのHPシリカゲルカラム) により精製した。28mgの表題化合物を得た。¹H NMR (400MHz、クロロホルム-d) δ ppm 1.16 (d、J=6.32Hz、3H)、1.44~1.57 (m、15H)、2.06 (s、3H)、2.28 (s、3H)、2.39 (s、3H)、2.87~3.36 (m、3H)、3.57 (s、1H)、3.86~4.30 (m、3H)、4.50 (d、J=9.35Hz、1H)、4.58~4.79 (m、3H)、5.87 (s、1H)、6.64 (d、J=8.59Hz、1H)、7.01 (s、1H)、7.45 (s、1H)、7.76 (d、J=8.08Hz、1H)、8.46 (d、J=2.27Hz、1H)、12.42 (br. s.、1H)。LCMS: [M+H]⁺ 627.5。

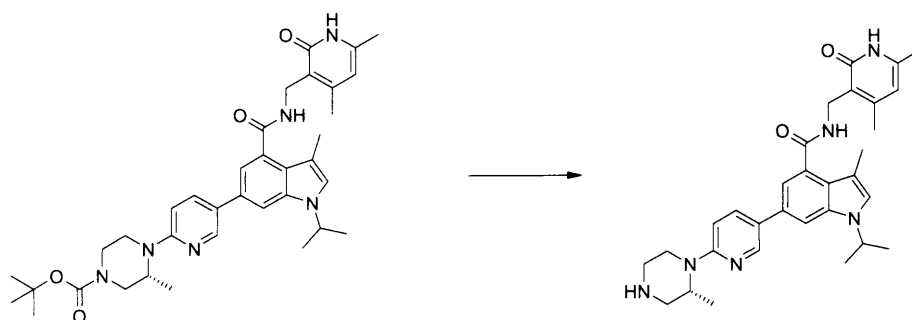
20

30

【0217】

b) N-[4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-{6-[(2R)-2-メチル-1-ピペラジニル]-3-ピリジニル}-1H-インドール-4-カルボキサミド

【化70】



40

【0218】

トリフルオロ酢酸 (1ml、12.98mmol) を (R)-tert-ブチル 4-(5-(4-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル

50

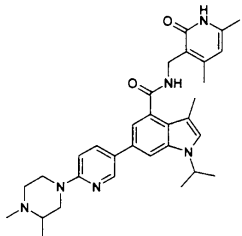
メチル)カルバモイル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドル-6-イル
(ピリジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (57 mg、0.091 mmol) の DCM (3 mL) 中の溶液に加え、室温で1時間攪拌した。ロータリーエバポレーターで濃縮した。DCMと飽和 Na₂CO₃ とに分配して分離し、DCM相を水、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過してロータリーエバポレーターで DCM を除去した。25 mg の表題化合物を黄褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ ppm 1.19 (d、2H)、1.46~1.59 (m、6H)、2.21 (s、3H)、2.27 (s、3H)、2.44 (s、3H)、2.83 (dd、J=12.13、3.54 Hz、1H)、2.96~3.29 (m、4H)、3.90 (br. s.、1H)、4.47~4.76 (m、5H)、6.00 (s、1H)、6.51 (d、J=8.59 Hz、1H)、7.05 (s、1H)、7.45 (s、1H)、7.68 (dd、J=8.72、2.40 Hz、1H)、8.43 (d、J=2.27 Hz、1H)、10.11~12.70 (m、1H)。LCMS: [M+H]⁺ 527.5。

10

【0219】

実施例336~346を、実施例335について上で記載した方法、又はその日常的変形により、必須のアミンを使用して調製した。

【表 10】

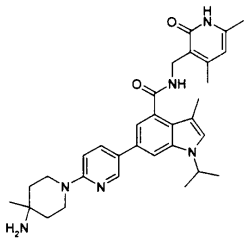
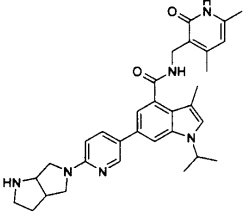
Ex	構造	名称	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	MS(E S) [M+H] ⁺
336		N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ -1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニ ル)メチル]-6-[6-(3, 4-ジメチ ル-1-ピペラジニル)-3-ピリ ジニル]-3-メチル-1-(1-メチ ルエチル)-1H-インドール 4-カルボキサミド	(CHLOROFORM-d)1.16 (d, J=6.06 Hz, 3 H), 1.47(d, J=6.57 Hz, 6 H), 2.03(s, 3 H), 2.14 - 2.29(m, 4 H), 2.30 - 2.42(m, 7 H), 2.69(dd, J=12.25, 10.74 Hz, 1 H), 2.91(d, J=11.62 Hz, 1 H), 3.00 - 3.13(m, 1 H), 4.06(d, J=12.63 Hz, 2 H), 4.38 - 4.75(m, 3 H), 5.85(s, 1 H), 6.64(d, J=8.59 Hz, 1 H), 6.99(s, 1 H), 7.42(d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.70(dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 8.43(d, J=2.27 Hz, 1 H), 12.55(br. s., 1 H)	541.3

10

20

30

40

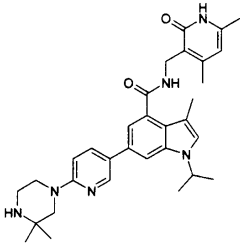
337		N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-[6-(ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-5(1H)-イル)-3-ピリジニル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	(CHLOROFORM-d)1.24 (s, 3 H), 1.49(d, J=6.57 Hz, 6 H), 1.60 - 1.73(m, 4 H), 2.10(s, 3 H), 2.28(s, 3 H), 2.38(s, 2 H), 3.39 - 3.53(m, 2 H), 3.57 - 3.70(m, 2 H), 4.54 - 4.75(m, 3 H), 5.88(s, 1 H), 6.61(d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.01(s, 1 H), 7.26(br. s, 1 H), 7.29(d, J=5.81 Hz, 1 H), 7.44(s, 1 H), 7.66(dd, J=8.84, 2.27 Hz, 2 H), 8.41(d, J=2.02 Hz, 2 H), 10.07 - 13.76(m, 1 H)	541.5
338		N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-[6-(ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-5(1H)-イル)-3-ピリジニル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	(CHLOROFORM-d)1.48 (t, J=6.57 Hz, 6 H), 1.54 - 1.69(m, 1 H), 2.10(s, 3 H), 2.31(s, 3 H), 2.42(s, 3 H), 2.77 - 3.05(m, 3 H), 3.22(dd, J=10.86, 4.55 Hz, 1 H), 3.31 - 3.46(m, 2 H), 3.46 - 3.58(m, 1 H), 4.03(d, J=5.56 Hz, 1 H),	539.5

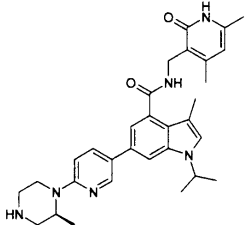
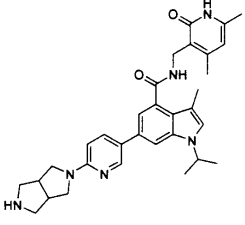
10

20

30

40

			4.39 - 4.86(m, 3 H), 5.90(s, 1 H), 6.16(d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.03(s, 1 H), 7.21(s, 1 H), 7.41(s, 1 H), 7.53(d, J=6.32 Hz, 2 H), 8.32(d, J=2.02 Hz, 1 H)	10
339		N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ -1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニ ル)メチル]-6-[6-(3, 3-ジメチ ル-1-ピペラジニル)-3-ピリ ジニル]-3-メチル-1-(1-メチ ルエチル)-1H-インドール -4-カルボキサミド	(CHLOROFORM-d)1.21 (s, 6 H), 1.49(d, J=6.82 Hz, 6 H), 2.09(s, 3 H), 2.28(s, 3 H), 2.40(s, 3 H), 2.99 - 3.12(m, 2 H), 3.33(s, 2 H), 3.45 - 3.60(m, 2 H), 4.55 - 4.77(m, 3 H), 5.89(s, 1 H), 6.63(d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.01(s, 1 H), 7.22 - 7.26(m, 1 H), 7.28(d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.44(d, J=1.01 Hz, 1 H), 7.70(dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 8.42(d, J=2.27 Hz, 1 H)	541.6 20 30 40

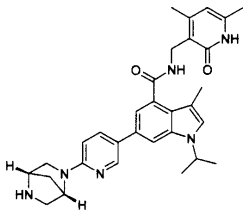
340		N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-{6-[(2S)-2-メチル-1-ピペラジニル]-3-ピリジニル}-1H-インドール-4-カルボキサミド	(CHLOROFORM-d)1.21 (d, J=6.57 Hz, 3 H), 1.49(d, J=6.82 Hz, 6 H), 2.07(s, 3 H), 2.28(s, 3 H), 2.39(s, 3 H), 2.76 - 2.99(m, 2 H), 3.02 - 3.21(m, 3 H), 3.94(d, J=12.63 Hz, 1 H), 4.38 - 4.48(m, 1 H), 4.56 - 4.77(m, 3 H), 5.88(s, 1 H), 6.59(d, J=9.09 Hz, 1 H), 7.01(s, 1 H), 7.30(d, 1 H), 7.45(d, J=1.01 Hz, 1 H), 7.71(dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 8.45(d, J=2.27 Hz, 1 H)	527.5
341		N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-[6-(ヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール-2(1H)-イル)-3-ピリジニル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	(CHLOROFORM-d)1.49 (d, 6 H), 2.18(s, 3 H), 2.33(s, 3 H), 2.44(s, 3 H), 2.63(d, J=6.32 Hz, 2 H), 2.89(br. s., 2 H), 3.02(d, J=9.60 Hz, 2 H), 3.24(dd, J=10.99, 6.19 Hz, 2 H), 3.35(dd, J=9.85, 7.07 Hz, 2 H), 4.55 - 4.72(m, 3 H),	539.5

10

20

30

40

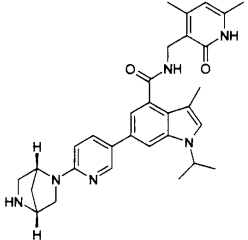
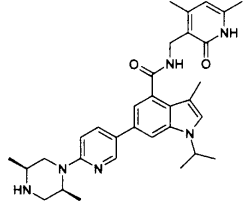
			5.91 - 6.01(m, 2 H), 7.09(s, 1 H), 7.13(s, 1 H), 7.35 - 7.49(m, 2 H), 7.60 - 7.81(m, 1 H), 8.26(d, J=2.02 Hz, 1 H)	
342		6-{6-[(1S, 4S)-2, 5-ジアザ ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イ ル]-3-ピリジニル} -N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2- ジヒドロ-3-ピリジニル)メ チル]-3-メチル-1-(1-メチル エチル)-1H-インドール-4- カルボキサミド	1.43(d, J=6.57 Hz, 6 H), 1.68(d, J=9.35 Hz, 1 H), 1.80(d, J=8.84 Hz, 1 H), 2.11(s, 3 H), 2.16(s, 3 H), 2.24(s, 3 H), 2.82(d, J=9.35 Hz, 1 H), 2.89 - 2.97(m, 1 H), 3.16 - 3.25(m, 2 H), 3.49(d, J=8.34 Hz, 1 H), 3.69(br. s., 1 H), 4.35(d, J=4.80 Hz, 2 H), 4.69(s, 1 H), 4.83(quin, J=6.63 Hz, 1 H), 5.87(s, 1 H), 6.56(d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.16(d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.27(s, 1 H), 7.68(d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.86(dd, J=8.72, 2.40 Hz, 1 H), 8.14(t, J=5.05 Hz, 1 H), 8.44(d, J=2.27 Hz, 1 H)	525.3

10

20

30

40

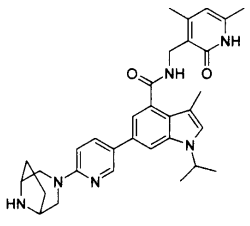
343		6-{6-[(1R, 4R)-2, 5-ジアザ ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イ ル]-3-ピリジニル} -N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2- ジヒドロ-3-ピリジニル)メ チル]-3-メチル-1-(1-メチル エチル)-1H-インドール-4- カルボキサミド	1.43(d, 6 H), 1.70(m, 1 H), 1.80(m, 1 H), 2.11(s, 3 H), 2.16(s, 3 H), 2.24(s, 3 H), 2.80 - 2.87(m, 1 H), 2.91 - 2.98(m, 1 H), 3.23(d, J=9.35 Hz, 1 H), 3.49(dd, J=9.35, 2.02 Hz, 1 H), 3.72(s, 1 H), 4.35(d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.70(s, 1 H), 4.83(quin, J=6.63 Hz, 1 H), 5.87(s, 1 H), 6.56(d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.16(d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.27(s, 1 H), 7.68(d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.87(dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 8.14(t, J=4.93 Hz, 1 H), 8.44(d, J=2.27 Hz, 1H)	525.7
344		N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ -1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニ ル)メチル]-6-{6-[(2S, 5S)-2, 5-ジメチル-1-ピペラジニ ル]-3-ピリジニル} -3-メチル -1-(1-メチルエチル)-1H-イ ンドール-4-カルボキサミド	1.10(m, 6 H), 1.43(d, J=6.82 Hz, 6 H), 2.11(s, 3 H), 2.14 - 2.19(m, 3 H), 2.24(s, 3 H), 2.61 - 2.74(m, 1 H), 2.79 - 2.96(m, 2 H), 3.93 - 4.04(m, 1 H), 4.35(d,	541.6

10

20

30

40

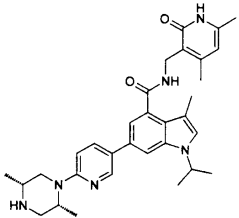
			J=5.05 Hz, 3 H), 4.76 - 4.90(m, 1 H), 5.87(s, 1 H), 6.82(d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.17(d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.28(s, 1 H), 7.70(d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.89(dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 8.14(t, J=5.05 Hz, 1 H), 8.49(d, J=2.53 Hz, 1 H)	
345		6-[6-(3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタ -3-イル)-3-ピリジニル]-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.38 - 1.48(m, 6 H), 1.60 - 1.74(m, 4 H), 2.11(s, 3 H), 2.16(s, 3 H), 2.24(s, 3 H), 2.79 - 2.95(m, 2 H), 3.35(d, J=1.26 Hz, 5 H), 3.54(br. s., 2 H), 3.83 - 3.91(m, 2 H), 4.35(d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.83(quin, J=6.57 Hz, 1 H), 5.87(s, 1 H), 6.75(d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.17(d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.28(s, 1 H), 7.70(d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.89(dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 8.15(t, J=5.05 Hz, 1 H), 8.45 - 8.51(m, 1	539.6

10

20

30

40

			H)	
346		N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(6-((2R, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド	(METHANOL-d4)1.25(d, 3 H), 1.31(d, J=6.32 Hz, 3 H), 1.49(d, J=6.57 Hz, 6 H), 2.23(d, J=10.11 Hz, 6 H), 2.43(s, 3 H), 2.81(dd, J=13.39, 11.37 Hz, 1 H), 2.92 - 3.28(m, 3 H), 4.16(dd, J=13.52, 3.16 Hz, 1 H), 4.62(br. s., 1 H), 4.80(quin, J=6.69 Hz, 1 H), 6.12(s, 1 H), 6.90(d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.20(s, 1 H), 7.27(d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.63(d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.92(dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 8.44(d, J=2.27 Hz, 1 H)	541.3

【0220】

実施例347

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6-(6-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド

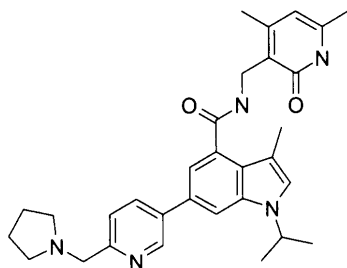
10

20

30

40

【化 7 1】



【0221】

10

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(6-ホルミルピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド (100 mg、0.219 mmol) の DCM (10 mL) 及びメタノール (2 mL) 中の溶液に、ピロリジン (0.035 mL、0.438 mmol) を、続いて硫酸ナトリウム (31.1 mg、0.219 mmol) を加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌し、その間に水素化ホウ素ナトリウム (16.57 mg、0.438 mmol) を加え、反応混合物を室温で2時間及び45℃で2時間攪拌した。反応を水で停止させて及び EtOAc で抽出した。有機層を蒸発させた。Gilson の逆相 HPLC (10~60% アセトニトリル/水+0.1% TFA、YMC ODS-A C18 カラム 75×30 mm ID 5 μm、12 nM カラム 7分) により精製し、続いて単離して EtOAc / 0.1 N NaOH による抽出により、N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6-(6-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミドを得て、それを有機層から蒸発させると黄色の泡状の固体 (68 mg、0.125 mmol、収率 57.0%) となった。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 11.48 (br. s.、1H) 9.06 (d、J=2.02 Hz、1H) 8.30 (dd、J=8.08、2.27 Hz、1H) 8.20 (t、J=5.18 Hz、1H) 7.94 (d、J=1.26 Hz、1H) 7.60 (d、J=8.08 Hz、1H) 7.40 (s、1H) 7.32 (s、1H) 5.88 (s、1H) 4.92~4.89 (m、1H) 4.59 (d、J=5.56 Hz、2H) 4.36 (d、J=5.05 Hz、2H) 3.34 (br. s.、4H) 2.25 (s、3H) 2.17 (d、J=1.01 Hz、3H) 2.11 (s、3H) 1.99 (br. s.、4H) 1.45 (d、J=6.57 Hz、6H)。LCMS: [M+H]⁺=512.3。

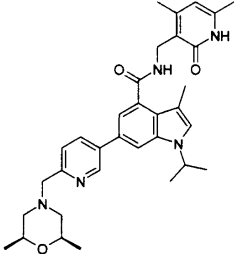
20

30

【0222】

実施例 348~350 を実施例 347 について上で記載した方法、又はその日常的変形により、必須のアミンを使用して調製した。

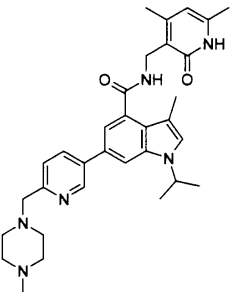
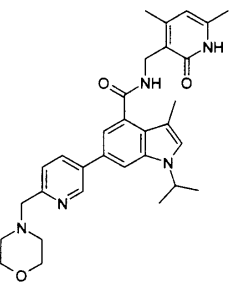
【表 1 1】

Ex	構造	名称	¹ H NMR (400MHz、 DMSO-d ₆)・ppm	MS(ES) [M+ H] ⁺	EZH 2 pIC5 0
348		6-(6- {[(2R, 6S)-2, 6-ジメチル-4-モルホリニル] メチル} -3-ピリジニル)-N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.48(br.s., 1H)、9.09(d, J=2.02Hz, 1H)、8.32(dd, J=8.08, 2.27Hz, 1H)、8.19(t, J=5.05Hz, 1H)、7.94(d, J=1.26Hz, 1H)、7.62(d, J=8.08Hz, 1H)、7.41(s, 1H)、7.33(d, J=1.52Hz, 1H)、5.88(s, 1H)、4.87 - 4.94(m, 1H)、4.52(br.s., 2H)、4.36(d, J=4.80Hz, 2H)、3.87 - 3.96(m, 2H)、3.35 - 3.45(m, 2H)、2.75 - 2.85(m, 2H)、2.25(s, 3H)、2.17(s, 3H)、2.11(s, 3H)、1.45(d, J=6.57Hz, 6H)、1.14(d, J=6.06Hz, 6H)	556.4	7.44

10

20

30

349		N- [(4, 6-ジメチ ル-2-オキソ-1, 2- ジヒドロ-3-ピリ ジニル)メチル]-3- メチル-1-(1-メチ ルエチル)-6- {6- [(4-メチル-1-ピ ペラジニル)メチ ル] -3-ピリジニ ル} -1H-インドー ル-4-カルボキサ ミド	11.50(br.s., 1H)、9.03(d, J=2.02Hz、1H)、8.37(dd, J=8.08、2.02Hz、1H)、8.21(t, J=5.05Hz、1H)、7.93(d, J=1.26Hz、1H)、7.65(d, J=8.08Hz、1H)、7.41(s、1H)、 7.32(d、J=1.52Hz、1H)、 5.88(s、1H)、4.90(quin、 J=6.63Hz、1H)、4.36(d, J=5.05Hz、2H)、4.08(br.s., 2H)、3.07 - 3.56(m、8H)、 2.83(s、3H)、2.24 - 2.28(m、 3H)、2.17(s、3H)、2.12(s、 3H)、1.45(d、J=6.57Hz、6H)	541.3	7.6
350		N- [(4, 6-ジメチ ル-2-オキソ-1, 2- ジヒドロ-3-ピリ ジニル)メチル]-3- メチル-1-(1-メチ ルエチル)-6-[6-(4- モルホリニルメ チル)-3-ピリジニ ル] -1H-インドー ル-4-カルボキサ ミド	11.49(br.s., 1H)、8.88(d, J=2.02Hz、1H)、8.21(t, J=4.93Hz、1H)、8.12(dd, J=8.08、2.27Hz、1H)、7.86(d, J=1.26Hz、1H)、7.51(d, J=8.08Hz、1H)、7.36(s、1H)、 7.27(d、J=1.52Hz、1H)、 5.87(s、1H)、4.85 - 4.93(m、 1H)、4.36(d、J=4.80Hz、2H)、 3.62(dd、J=9.47、4.93Hz、 6H)、2.45(br.s., 4H)、2.24(s、	528.3	7.64

10

20

30

40

			3H)、2.18(s、3H)、2.11(s、3H)、1.44(d、J=6.57Hz、6H)		

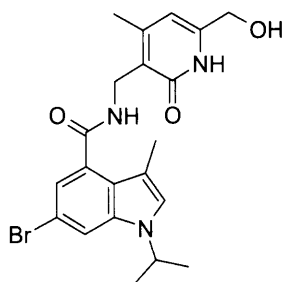
【0223】

10

実施例351

6-ブロモ-N-((6-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド

【化72】

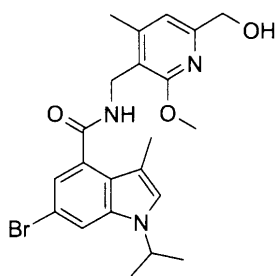


20

【0224】

a) 6-ブロモ-N-((6-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド

【化73】



30

【0225】

(5-(アミノメチル)-6-メトキシ-4-メチルピリジン-2-イル)メタノール (0.29 g、1.591 mmol)、6-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボン酸 (0.48 g、1.621 mmol)、及びHOAt (0.22 g、1.616 mmol) のジクロロメタン (15 mL) 及びDMF (5 mL) 中の攪拌されている溶液に、EDC遊離塩基 (0.30 g、1.932 mmol) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次に真空下で蒸発乾固させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (Analogix、SF25~60 g、CH₂Cl₂ 中0から20% EtOAc) により精製し、生成物6-ブロモ-N-((6-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド (0.73 g、1.586 mmol、収率100%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.46 (t、J = 4.9 Hz、1H)、7.77 (d、J = 1.8 Hz、1H)、7

40

50

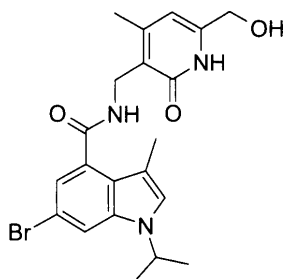
. 33 (d、 $J=1.0\text{ Hz}$ 、1H)、6.99 (d、 $J=1.5\text{ Hz}$ 、1H)、6.90 (s、1H)、5.31 (t、 $J=5.9\text{ Hz}$ 、1H)、4.74 (quin、 $J=6.6\text{ Hz}$ 、1H)、4.45 (d、 $J=5.1\text{ Hz}$ 、1H)、4.43 (d、 $J=5.8\text{ Hz}$ 、2H)、3.83 (s、3H)、2.40 (s、3H)、2.10 (s、3H)、1.38 (d、 $J=6.8\text{ Hz}$ 、6H)。MS (ES) + m/e 460.2 [M+H]⁺。

【0226】

b) 6-ブロモ-N-((6-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド

10

【化74】



【0227】

20

6-ブロモ-N-((6-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド (500 mg、1.086 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 中の攪拌されている溶液に、6N HCl (15 mL、15.00 mmol) を加えた。N₂ 下で反応液を 80℃ で加熱しながら 18 時間攪拌した。反応液を室温に冷却して真空下で蒸発乾固させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (Analogix、SF25-60 g、4% MeOH/CH₂Cl₂ 中) により精製した。純粋な分画を合わせ及び真空下で蒸発乾固した。少量の水を加えて粉碎し、濾過し、で洗浄し水及び真空下で乾燥し、生成物 6-ブロモ-N-((6-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド (189 mg、0.423 mmol、収率 39.0%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.30 (s、1H)、8.27 (t、 $J=4.9\text{ Hz}$ 、1H)、7.76 (d、 $J=1.8\text{ Hz}$ 、1H)、7.33 (s、1H)、7.01 (d、 $J=1.8\text{ Hz}$ 、1H)、6.05 (s、1H)、5.38 (t、 $J=5.9\text{ Hz}$ 、1H)、4.74 (dt、 $J=6.7, 13.2\text{ Hz}$ 、1H)、4.32 (d、 $J=5.1\text{ Hz}$ 、2H)、4.25 (d、 $J=5.8\text{ Hz}$ 、2H)、2.26 (s、3H)、2.13 (s、3H)、1.39 (d、 $J=6.6\text{ Hz}$ 、6H)。MS (ES) + m/e 446.1 [M+H]⁺。

30

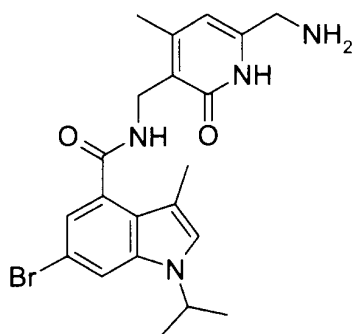
【0228】

実施例 352

40

N-((6-(アミノメチル)-4-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド

【化 7 5】

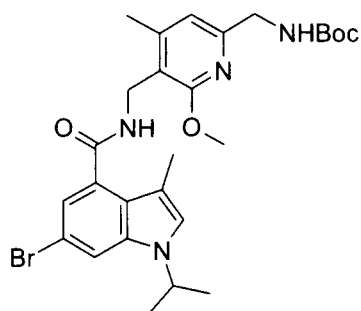


10

【0229】

a) tert-ブチル ((5-((6-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド)メチル)-6-メトキシ-4-メチルピリジン-2-イル)メチル)カルバメート

【化 7 6】



20

【0230】

tert-ブチル ((5-(アミノメチル)-6-メトキシ-4-メチルピリジン-2-イル)メチル)カルバメート (0.55 g、1.955 mmol)、6-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボン酸 (0.63 g、2.127 mmol)、及び HOAt (0.27 g、1.984 mmol) の *in* ジクロロメタン (20 mL) 及び DMF (5 mL) 中の攪拌されている溶液に、EDC 遊離塩基 (0.34 g、2.190 mmol) を加えた。反応液を室温で2時間攪拌し次に真空下で蒸発乾固した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (Analoxix、SF 25~60 g、ヘキサン中0から40% EtOAc) により精製し、生成物 tert-ブチル ((5-((6-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド)メチル)-6-メトキシ-4-メチルピリジン-2-イル)メチル)カルバメート (1.07 g、1.912 mmol、収率98%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.47 (t, J = 4.8 Hz, 1H)、7.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.35 (t, 1H)、7.33 (d, J = 1.0 Hz, 1H)、6.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、6.67 (s, 1H)、4.74 (quin, J = 6.6 Hz, 1H)、4.44 (d, J = 4.8 Hz, 2H)、4.08 (d, J = 6.3 Hz, 2H)、3.85 (s, 3H)、2.37 (s, 3H)、2.10 (s, 3H)、1.41 (s, 9H)、1.38 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。MS (ES) + m/e 559.3 [M+H]⁺。

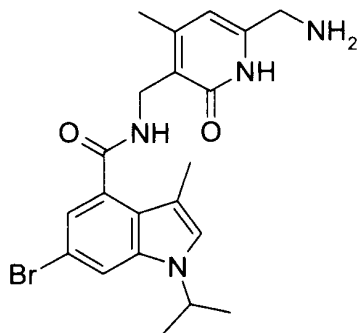
30

40

【0231】

b) N-((6-(アミノメチル)-4-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド

【化 77】



10

【0232】

tert-ブチル（（5-（（6-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド）メチル）-6-メトキシ-4-メチルピリジン-2-イル）メチル）カルバメート（500mg、0.894mmol）のテトラヒドロフラン（THF）（5mL）中の攪拌されている溶液に、6N HCl（15mL、15.00mmol）を加えた。反応液をN₂下で80℃で加熱しながら18時間攪拌した。反応液を室温に冷却して真空下で蒸発乾固した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（Analox、SF25~40g、CH₂Cl₂中0から10%（MeOH中5%NH₄OH））により精製した。純粋な分画を合わせて真空下で蒸発乾固した。少量のCH₂Cl₂で溶解し、ゆっくりとヘキサンを加えて掻き出し、濾過して、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥して、生成物N-（（6-（アミノメチル）-4-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-6-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド（328mg、0.736mmol、収率82%）を純白でない固体として得た。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆） δ = 8.26（t、J=5.1Hz、1H）、7.76（d、J=1.8Hz、1H）、7.33（d、J=1.0Hz、1H）、7.01（d、J=1.5Hz、1H）、6.01（s、1H）、5.77（s、0H）、4.74（quin、J=6.6Hz、1H）、4.32（d、J=5.1Hz、2H）、3.46（s、2H）、2.25（s、3H）、2.14（s、3H）、1.39（d、J=6.8Hz、6H）。MS（ES）+ m/e 445.2 [M+H]⁺。

20

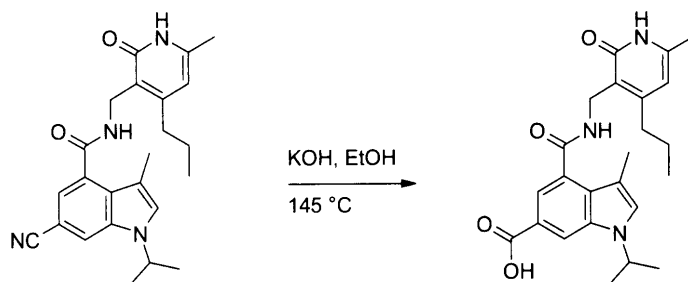
30

【0233】

実施例353

3-メチル-1-（1-メチルエチル）-4-（{〔（6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル）メチル〕アミノ}カルボニル）-1H-インドール-6-カルボン酸

【化 78】



40

【0234】

5mlのマイクロ波バイアルに、6-シアノ-3-メチル-1-（1-メチルエチル）-N-〔（6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル）メチル〕-1H-インドール-4-カルボキサミド（100mg、0.247mmol）

50

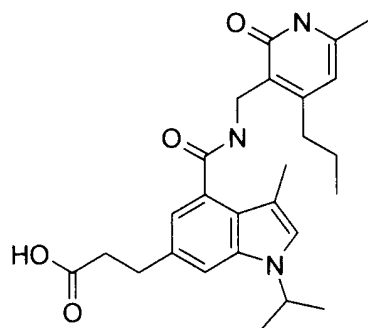
)、KOH (41.6 mg、0.742 mmol) を粉碎して加え、続いてエタノール (8 mL) を加え、反応混合物にマイクロ波を 145 °C で 22 時間照射した。反応混合物を酸性の水 (20 mL) 上に注ぎ 20 分間攪拌した。EtOAc を加えて混合物をさらに 10 分攪拌した。層を分離すると生成物の大部分は EtOAc 中にあり、EtOAc 蒸発させた。残渣を MeOH (1 mL) に溶解し、材料を氷で析出させ濾過して、生成物 3-メチル-1-(1-メチルエチル)-4-({[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] アミノ } カルボニル) -1H-インドール-6-カルボン酸 (70 mg、0.160 mmol、収率 64.9%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 11.49 (br. s., 1H) 8.18 (s, 1H) 8.10 (s, 1H) 7.53 (d, J=7.58 Hz, 2H) 5.90 (s, 1H) 4.76~4.90 (m, 1H) 4.36 (d, J=4.80 Hz, 2H) 2.55 (br. s., 1H) 2.18 (s, 3H) 2.13 (s, 3H) 1.52~1.61 (m, 2H) 1.44 (d, J=6.57 Hz, 6H) 0.94 (t, J=7.33 Hz, 3H) MS (ES) [M+H]⁺ 423.8

【0235】

実施例 354

3-[3-メチル-1-(1-メチルエチル)-4-({[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] アミノ } カルボニル) -1H-インドール-6-イル] プロパン酸

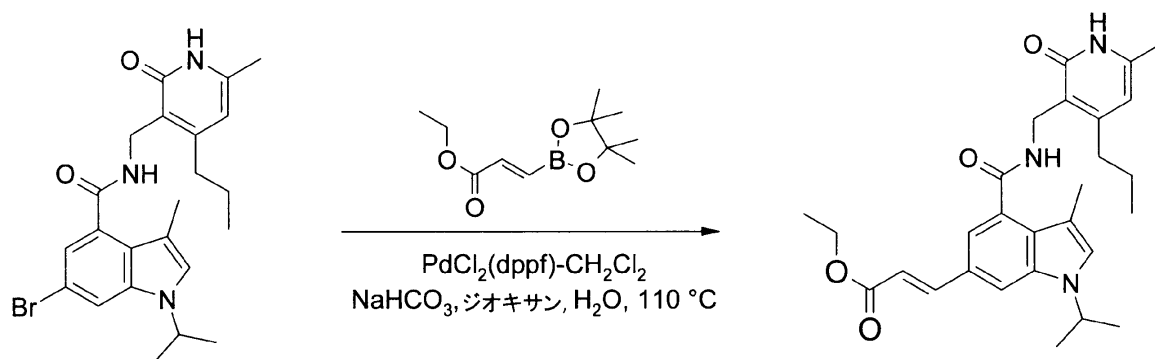
【化79】



【0236】

a) エチル (2E)-3-[3-メチル-1-(1-メチルエチル)-4-({[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] アミノ } カルボニル) -1H-インドール-6-イル] -2-プロペノエート

【化80】



【0237】

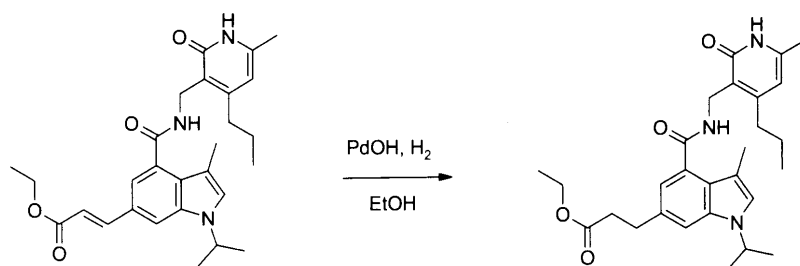
鈴木クロスカップリングについて上で記載した一般的手順にしたがって (実施例 2 を参照されたい)、エチル (2E)-3-[3-メチル-1-(1-メチルエチル)-4-(

{ [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] アミノ} カルボニル) - 1H-インドル-6-イル] - 2-プロペノエート (120 mg、0.234 mmol、収率53.6%) を調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 11.49 (s、1H) 8.12 (t、J=4.93 Hz、1H) 7.97 (d、J=1.01 Hz、1H) 7.74 (d、J=15.92 Hz、1H) 7.43 (s、1H) 7.27 (d、J=1.26 Hz、1H) 6.61 (d、J=15.92 Hz、1H) 5.90 (s、1H) 4.78~4.86 (m、1H) 4.35 (d、J=5.05 Hz、2H) 4.19 (q、J=7.07 Hz、2H) 2.53~2.58 (m、2H) 2.14 (d、J=11.12 Hz、6H) 1.53~1.62 (m、2H) 1.43 (d、J=6.82 Hz、6H) 1.27 (t、J=7.07 Hz、3H) 0.93~0.97 (m、3H)。MS (ES) [M+H]⁺ 477.9

【0238】

b) エチル 3- [3-メチル-1- (1-メチルエチル) - 4- ({ [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] アミノ} カルボニル) - 1H-インドル-6-イル] プロパノエート

【化81】



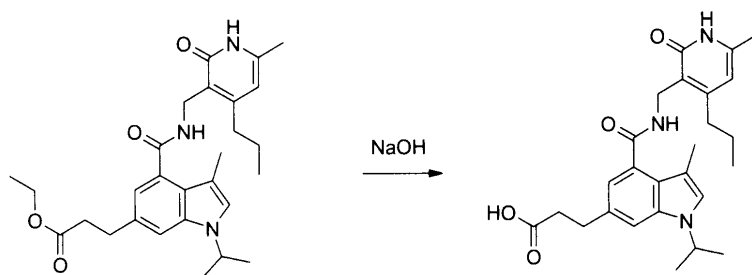
【0239】

50 ml のフラスコにエチル (2E) - 3- [3-メチル-1- (1-メチルエチル) - 4- ({ [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] アミノ} カルボニル) - 1H-インドル-6-イル] - 2-プロペノエート (120 mg、0.251 mmol)、及びエタノール (10 mL) を加えた。PdO H₂ (70.6 mg、0.503 mmol) を加え、反応液をN₂ で15分間脱ガスし、次にH₂ で泡立て (風船から)、12時間攪拌した。反応液をN₂ で30分間パージし、次に濾過しアクロディスクを通して濾過し蒸発させた。残渣をMeOH/水 (2 mL/4 mL) に懸濁し及び濾過して水で洗浄し、白色固体を得た。エチル 3- [3-メチル-1- (1-メチルエチル) - 4- ({ [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] アミノ} カルボニル) - 1H-インドル-6-イル] プロパノエート (70 mg、0.146 mmol、収率58.1%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 11.49 (br. s、1H) 7.90 (br. s、1H) 7.34 (s、1H) 7.21 (s、1H) 6.82 (s、1H) 5.90 (s、1H) 4.63~4.73 (m、1H) 4.34 (d、J=4.55 Hz、2H) 4.04 (q、J=7.07 Hz、2H) 2.92 (t、J=7.33 Hz、2H) 2.64 (t、J=7.45 Hz、2H) 2.55~2.62 (m、2H) 2.12 (s、6H) 1.52~1.62 (m、2H) 1.40 (d、J=6.32 Hz、6H) 1.16 (t、J=7.07 Hz、3H) 0.94 (t、J=7.20 Hz、3H)。MS (ES) [M+H]⁺ 479.8。

【0240】

c) 3- [3-メチル-1- (1-メチルエチル) - 4- ({ [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] アミノ} カルボニル) - 1H-インドル-6-イル] プロパン酸

【化 8 2】



【0 2 4 1】

10

鈴木クロスカップリングについて上で記載した一般の手順にしたがって（実施例 2 を参照されたい）、3-〔3-メチル-1-（1-メチルエチル）-4-（〔（6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル）メチル〕アミノ〕カルボニル〕-1H-インドール-6-イル〕プロパン酸（45mg、0.095mmol、収率64.9%）を調製した。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆） δ ppm 12.05（br. s、1H） 1.49（br. s、1H） 7.88～7.95（m、1H） 7.34（s、1H） 7.20（s、1H） 6.82（s、1H） 5.90（s、1H） 4.64～4.73（m、1H） 4.34（d、J=4.80Hz、2H） 2.89（t、J=7.71Hz、2H） 2.55～2.60（m、4H） 2.12（s、6H） 1.53～1.61（m、2H） 1.40（d、J=6.57Hz、6H） 0.92～0.96（m、3H）。MS（ES）[M+H]⁺ 451.9。

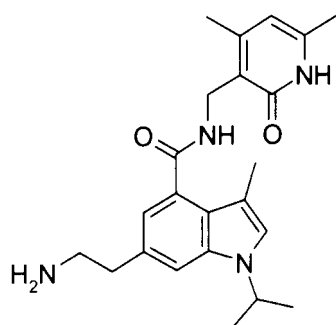
20

【0 2 4 2】

実施例 355

6-（2-アミノエチル）-N-〔（4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル）メチル〕-3-メチル-1-（1-メチルエチル）-1H-インドール-4-カルボキサミド

【化 8 3】



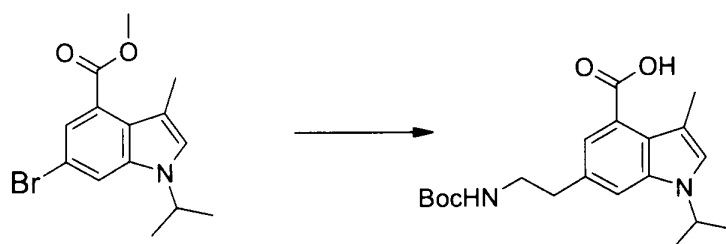
30

【0 2 4 3】

a) 6-〔2-（〔（1, 1-ジメチルエチル）オキシ〕カルボニル〕アミノ）エチル〕-3-メチル-1-（1-メチルエチル）-1H-インドール-4-カルボン酸

40

【化 8 4】



50

【0244】

ガラスの耐圧瓶に、メチル6-ブロモ-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキシレート (1.00 g、2.77 mmol)、カリウム-*t*-ブチル-N-[2-(トリフルオロボラヌイジル)エチル]カルバメート (900 mg、3.58 mmol)、炭酸セシウム (3.2 g、9.82 mmol)、トルエン (24 mL) 及び水 (8 mL) を加えた。該混合物を攪拌し、N₂ でパージした。反応混合物に酢酸パラジウム (II) (40 mg、0.178 mmol) 及び RuPhos (160 mg、0.342 mmol) を加え、反応混合物に蓋をして 95 °C で 18 時間攪拌した。LCMS は、反応が完結したことを示した。反応混合物を EtOAc 中に取り入れて水で希釈し濾過し、不溶物を除去した。有機相を取り出して、乾燥し (MgSO₄) 濾過して真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (Analogix、SF25~60 g、ヘキサン中 0 から 20 % EtOAc) により精製し、メチルエステルを得た。

10

【0245】

そのエステルに THF (10 mL) 及び MeOH (30 mL) 中で、1 N NaOH (10 mL、10 mmol) を加えた。該溶液を還流下に 80 °C で 24 時間攪拌した (ゆっくりとケン化)。室温に冷却後、反応液を真空下で濃縮し、1 N HCl (10 mL) で中和し、水を加えて粉碎し、濾過して真空下で乾燥し、生成物 6-[2-(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}アミノ)エチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボン酸 (865 mg、2.31 mmol、収率 83.0 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.69 (br. s., 1H)、7.43 (s, 1H)、7.31 (s, 1H)、7.25 (s, 1H)、6.89 (t, J=5.6 Hz, 1H)、4.71 (dt, J=6.6, 13.3 Hz, 1H)、3.23~3.10 (m, 2H)、2.80 (t, J=7.3 Hz, 2H)、2.30 (s, 3H)、1.42 (d, J=6.6 Hz, 6H)、1.37 (s, 9H)。MS (ES) + m/e 361.2 [M+H]⁺。

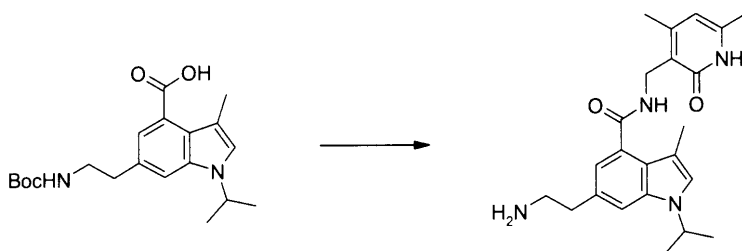
20

【0246】

b) 6-(2-アミノエチル)-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド塩酸塩

【化85】

30



【0247】

6-[2-(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}アミノ)エチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボン酸 (500 mg、1.387 mmol)、3-(アミノメチル)-4,6-ジメチル-2(1H)-ピリジノンHCl塩 (340 mg、1.802 mmol)、HOAt (245 mg、1.800 mmol) の DMF (20 mL) 中の攪拌されている懸濁液に、N-メチルモルホリン (200 μL、1.819 mmol) 及び EDC 遊離塩基 (280 mg、1.804 mmol) を加えた。該反応液を終夜室温で攪拌した。LCMS は反応が完結したことを示した。反応液を蒸発乾固させて、精製されたシリカゲルクロマトグラフィー (Analogix、SF25~40 g、CH₂Cl₂ 中 0 から 10 % CH₂Cl₂ / 20 % (MeOH 中 5 % NH₄OH)) により精製した。純粋な分画を合わせて蒸発乾固した。水中 50 % MeOH を加えて粉碎し、濾過して真空下で乾燥し、Boc で保護された生成物を純

40

50

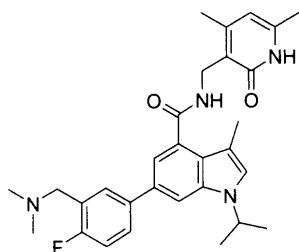
白でない固体として得た。B o cで保護された生成物を少量のM e O H (2 m L) に懸濁し、ジオキサン (2 5 m L) 中 4 N H C l で処理して室温で1時間攪拌した。L C M S は反応が完結したことを示した。反応液を蒸発乾固させ、E t 2 Oを加えて粉碎し、濾過して真空下で乾燥し、生成物 6 - (2 - アミノエチル) - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド (4 6 0 m g 、 1 . 0 6 7 m m o l 、 収率 7 7 %) を純白でない固体として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆ + D 2 O) δ 8 . 0 5 (t 、 J = 5 . 2 H z 、 1 H) 、 8 . 0 0 (b r . s . 、 2 H) 、 7 . 3 9 (d 、 J = 1 . 0 H z 、 1 H) 、 7 . 2 5 (s 、 1 H) 、 6 . 8 6 (d 、 J = 1 . 3 H z 、 1 H) 、 5 . 9 3 (s 、 1 H) 、 4 . 6 9 (d t 、 J = 6 . 6 、 1 3 . 3 H z 、 1 H) 、 4 . 3 4 (d 、 J = 5 . 1 H z 、 2 H) 、 3 . 0 6 (d d 、 J = 5 . 8 、 7 . 6 H z 、 2 H) 、 3 . 0 1 ~ 2 . 9 1 (m 、 2 H) 、 2 . 2 5 (s 、 3 H) 、 2 . 1 3 (s 、 3 H) 、 2 . 1 2 (s 、 3 H) 、 1 . 4 1 (d 、 J = 6 . 8 H z 、 6 H) 。 M S (E S) + m / e 3 9 4 . 9 [M + H] + 。

【 0 2 4 8 】

実施例 3 5 6

6 - { 3 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 4 - フルオロフェニル } - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド

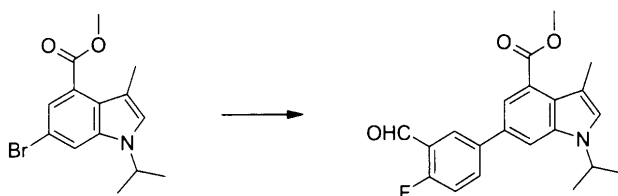
【 化 8 6 】



【 0 2 4 9 】

a) メチル 6 - (4 - フルオロ - 3 - ホルミルフェニル) - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート

【 化 8 7 】



【 0 2 5 0 】

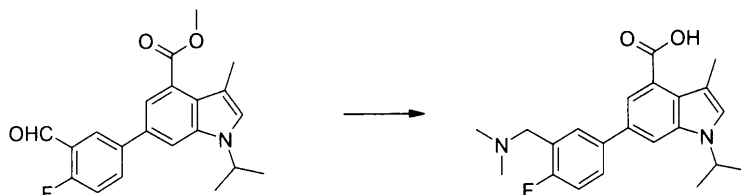
ガラスの耐圧容器に、メチル 6 - ブロモ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート (5 0 0 m g 、 1 . 6 1 2 m m o l) 、 4 - フルオロ - 3 - ホルミルベンゼンボロン酸 (3 7 5 m g 、 2 . 2 3 3 m m o l) 、 リン酸カリウム (1 . 1 g 、 5 . 1 8 m m o l) 、 ジオキサン (1 2 m L) 及び水 (3 m L) を加えた。該反応液を N ₂ でパージして P d C l ₂ (d p p f) - C H ₂ C l ₂ 付加物 (1 2 0 m g 、 0 . 1 4 7 m m o l) を装填した。反応液に蓋をして 1 1 0 ° C で 4 時間攪拌した。L C M S は反応が完結したことを示した。反応液を水で希釈し、E t O A c で抽出し、塩水で洗浄し、乾燥し (M g S O ₄) 、濾過して真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (A n a l o g i x 、 S F 2 5 ~ 6 0 g 、 ヘキサン中 0 から 5 0 % E t O A c) により精製し、生成物 メチル 6 - (4 - フルオロ - 3 - ホルミルフェニル) - 3 - メチル

－1－（1－メチルエチル）－1H－インドール－4－カルボキシレート（560mg、1.585mmol、収率98%）を純白でない固体として得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ=10.30（s、1H）、8.24～8.13（m、2H）、8.10（d、J=1.5Hz、1H）、7.75（d、J=1.8Hz、1H）、7.57～7.46（m、2H）、4.98（quin、J=6.6Hz、1H）、3.91（s、3H）、2.31（s、3H）、1.46（d、J=6.6Hz、6H）。MS（ES）+ m/e 354.2 [M+H]⁺。

【0251】

b) 6－{3－[(ジメチルアミノ)メチル]－4－フルオロフェニル}－3－メチル－1－（1－メチルエチル）－1H－インドール－4－カルボン酸
【化88】

10



【0252】

メチル6－（4－フルオロ－3－ホルミルフェニル）－3－メチル－1－（1－メチルエチル）－1H－インドール－4－カルボキシレート（550mg、1.556mmol）のCH₂Cl₂（25mL）中の攪拌されている溶液に、THF（3.0mL、6.0mmol）中の2Nジエチルアミン及び酢酸（170μL、2.97mmol）を加えた。室温で1時間攪拌後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（1.0g、4.72mmol）を小分けして10分かけて加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。LCMSは生成物並びに実在量のアルコール及び1種類の同定できない副生成物を示した。反応混合物を、シリカゲルクロマトグラフィー（Analogix、SF25～60g、CH₂Cl₂中0から50%のCH₂Cl₂/20%（MeOH中5%NH₄OH））により精製した。最後の分画が所望の生成物含有し、合わせて蒸発乾固した。ヘキサンを加えて粉碎し、濾過及び真空下で乾燥してメチルエステル生成物（0.25g、0.6mmol、41%）を純白でない固体として得た。

20

30

【0253】

そのエステルをTHF（15mL）及びMeOH（5mL）中に取り入れて1N NaOH（4mL）で処理した。反応液を終夜還流した（80℃油浴）。LCMSは反応が完結したことを示した。反応液を室温に冷却し真空下で濃縮した。1N HCl（4mL）で中和すると生成物が析出沈殿し、それに少量の冷水を加えて粉碎し、濾過し、真空下で乾燥して、生成物6－{3－[(ジメチルアミノ)メチル]－4－フルオロフェニル}－3－メチル－1－（1－メチルエチル）－1H－インドール－4－カルボン酸（210mg、0.570mmol、収率36.6%）を白色固体として得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ=12.84（br. s.、1H）、10.80（br. s.、1H）、8.18（dd、J=2.0、7.1Hz、1H）、8.12（s、1H）、8.01～7.85（m、1H）、7.76（d、J=1.3Hz、1H）、7.49（s、1H）、7.43（t、J=9.1Hz、1H）、4.95（dt、J=6.6、13.1Hz、1H）、4.43（br. s.、2H）、2.80（s、6H）、2.34（s、3H）、1.46（d、J=6.6Hz、6H）。MS（ES）+ m/e 369.0 [M+H]⁺。

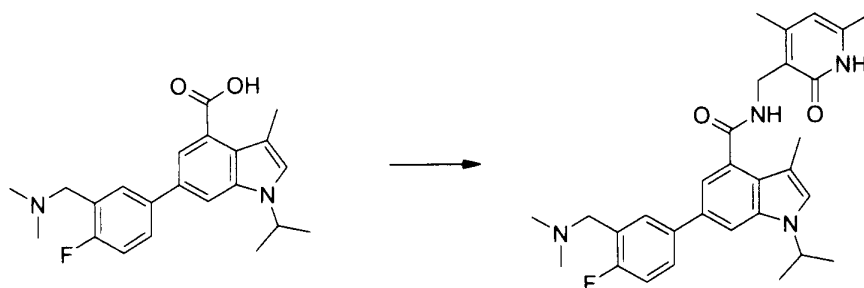
40

【0254】

c) 6－{3－[(ジメチルアミノ)メチル]－4－フルオロフェニル}－N－[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]－3－メチル－1－（1－メチルエチル）－1H－インドール－4－カルボキサミド

50

【化 8 9】



10

【0255】

6-〔3-〔(ジメチルアミノ)メチル〕-4-フルオロフェニル〕-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボン酸(210mg、0.570mmol)、3-(アミノメチル)-4,6-ジメチル-2(1H)-ピリジノンHCl塩(140mg、0.742mmol)及びHOAt(100mg、0.735mmol)のDMF(15mL)中の攪拌されている懸濁液に、N-メチルモルホリン(82μl、0.746mmol)及びEDC遊離塩基(110mg、0.709mmol)を加えた。該反応混合物を4時間室温で攪拌し、真空下でほとんど乾燥するまで濃縮した。生成物が析出沈殿するまで水を加えた。該懸濁液を粉碎し、濾過し、冷水ですすぎ、次に真空下で乾燥して、生成物6-〔3-〔(ジメチルアミノ)メチル〕-4-フルオロフェニル〕-N-〔(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル〕-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド(186mg、0.370mmol、収率64.9%)を淡黄褐色固体として得た。¹H

20

NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ=11.47(br. s., 1H)、8.15(t, J=4.9Hz, 1H)、8.04(d, J=5.3Hz, 1H)、7.90~7.86(m, 1H)、7.39(t, J=9.2Hz, 1H)、7.35(s, 1H)、7.27(d, J=1.3Hz, 1H)、5.87(s, 1H)、4.88(dt, J=6.6, 13.3Hz, 1H)、4.36(d, J=5.1Hz, 2H)、4.26(br. s., 2H)、2.69(s, 6H)、2.24(s, 3H)、2.17(s, 3H)、2.11(s, 3H)、1.44(d, J=6.6Hz, 6H)。MS(ES)⁺ m/e 503.0 [M+H]⁺。

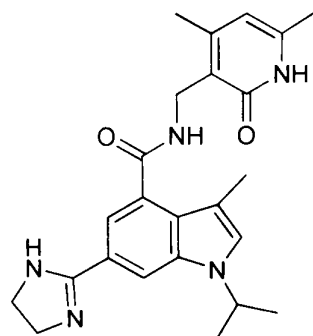
30

【0256】

実施例357

6-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド

【化 9 0】



40

【0257】

10mLのマイクロ波チューブに、6-シアノ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-

50

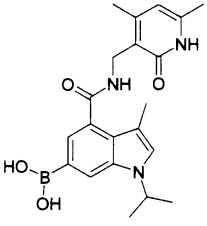
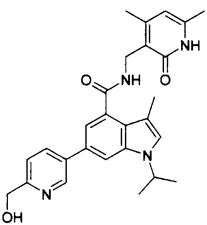
1H-インドール-4-カルボキサミド (33 mg、0.088 mmol)、エチレンジアミン (1 mL、14.81 mmol)、及び五硫化リン (0.585 mg、2.63 μ mol) を加え、該混合物を5分間脱ガスした。チューブを封じて混合物をマイクロ波で120℃に加熱した。混合物を濃縮し、残渣を逆相HPLCを使用して酸性条件下で精製し、32 mgの生成物を純白でない固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DM SO-d₆) δ ppm 1.46 (m、6H)、2.11 (s、3H)、2.17 (s、3H)、2.24 (s、3H)、4.35 (d、J=5.05 Hz、2H)、4.75 (quin、J=6.69 Hz、1H)、5.87 (s、1H)、7.49~7.60 (m、2H)、8.16~8.26 (m、2H)、8.39 (s、1H)。MS: (M+H)⁺=419.9。

10

【0258】

実施例358~366を、上で記載した一般的方法及び／又は十分確立された合成手順にしたがって調製した。

【表 1 2】

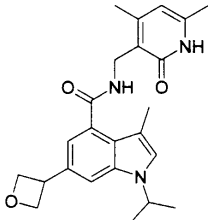
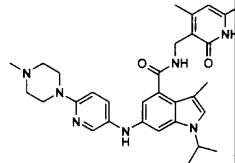
Ex	構造	名称	¹ H NMR (400MHz、 DMSO-d ₆)・ppm	MS(E S) [M+H] ⁺	EZH2 pIC50
358		[4-({[(4, 6-ジメチ ル-2-オキソ-1, 2- ジヒドロ-3-ピリジ ニル)メチル]アミ ノ}カルボニル)-3- メチル-1-(1-メチル エチル)-1H-インド ル-6-イル]ボロン 酸	11.48(br.s., 1H), 8.04(s, 2H), 7.95(s, 1H), 7.88(t, J=5.05Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 7.31(s, 1H), 5.87(s, 1H), 4.64 - 4.76(m, 1H), 4.34(d, J=5.05Hz, 2H), 2.23(s, 3H), 2.15(s, 3H), 2.11(s, 3H), 1.44(d, J=6.57Hz, 6H)	396.3	6.33
359		N-[(4, 6-ジメチル -2-オキソ-1, 2-ジヒ ドロ-3-ピリジニ ル)メチル]-6-[6-(ヒ ドロキシメチ ル)-3-ピリジニ ル]-3-メチル-1-(1- メチルエチル)-1H- インドール-4-カル ボキサミド	11.51(br.s., 1H), 9.01(br.s., 1H), 8.55(br.s., 1H), 8.23(t, J=5.18Hz, 1H), 7.99(s, 1H), 7.79(d, J=8.08Hz, 1H), 7.41(s, 1H), 7.35(d, J=1.26Hz, 1H), 5.88(s, 1H), 4.86 - 4.98(m, 1H), 4.76(s, 2H), 4.36(d, J=5.05Hz, 2H), 2.25(s, 3H), 2.17(s, 3H), 2.11(s, 3H), 1.45(d, J=6.57Hz, 6H)	459.1	7.23

10

20

30

40

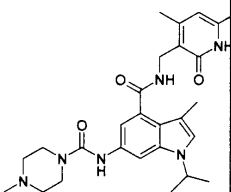
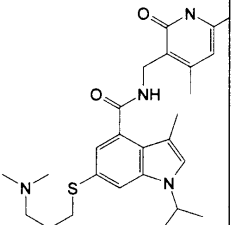
			459.1		
360		N-[(4, 6-ジメチル -2-オキソ-1, 2-ジヒ ドロ-3-ピリジニ ル)メチル]-3-メチ ル-1-(1-メチルエチ ル)-6-(3-オキセタ ニル)-1H-インドー ル-4-カルボキサミ ド	1.41(d, J=6.57Hz、 6H)、 2.11(s, 3H)、 2.14(s, 3H)、 2.23(s, 3H)、 4.30 - 4.39(m、 3H)、 4.67 - 4.81(m、 3H)、 4.96(dd, J=8.46、 5.68Hz、 2H)、 5.87(s, 1H)、 7.03(d、 J=1.26Hz、 1H)、 7.25(d、 J=1.01Hz、 1H)、 7.48(d、 J=1.26Hz、 1H)、 8.05(t、 J=5.05Hz、 1H)、 11.47(br.s、 1H).	408	6.54
361		N-[(4, 6-ジメチル -2-オキソ-1, 2-ジヒ ドロ-3-ピリジニ ル)メチル]-3-メチ ル-1-(1-メチルエチ ル)-6-[[6-(4-メチル -1-ピペラジニ ル)-3-ピリジニル] アミノ}-1H-インド ール-4-カルボキサ	1.36(m、 6H)、 2.08(s、 3H)、 2.11(s、 3H)、 2.21(s、 3H)、 2.24(s、 3H)、 2.40 - 2.47(m、 4H)、 3.33 - 3.42(m、 4H)、 4.30(d, J=5.05Hz、 2H)、 4.47(quin, J=6.63Hz、 1H)、 5.86(s、 1H)、 6.60(d、 J=2.02Hz、 1H)、 6.81(d、 J=8.84Hz、 1H)、 6.88(d、 J=1.77Hz、 1H)、 7.02(d、	542.1	7.26

10

20

30

40

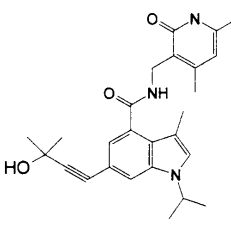
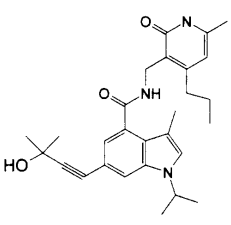
		ミド	J=1.01Hz、1H)、7.39(dd、 J=8.84、2.78Hz、1H)、 7.66(s、1H)、7.95 - 8.04(m、 2H) 542.1		
362		N-[(4, 6-ジメチル -2-オキソ-1, 2-ジヒ ドロ-3-ピリジニ ル)メチル]-3-メチ ル-1-(1-メチルエチ ル)-6-[[[4-メチル -1-ピペラジニル) カルボニル]アミ ノ}-1H-インドール -4-カルボキサミド	1.40(m、6H)、2.11(s、6H)、 2.21(d、J=9.09Hz、6H)、2.28 - 2.35(m、4H)、3.40 - 3.47(m、4H)、4.32(d、 J=5.31Hz、2H)、4.51(quin、 J=6.63Hz、1H)、5.87(s、1H)、 7.03(d、J=1.77Hz、1H)、 7.12(d、J=1.01Hz、1H)、 7.73(d、J=1.77Hz、1H)、 7.90(t、J=5.05Hz、1H)、 8.47(s、3H)、1.47(br.s.、2H) 493.3	493.3	6.89
363		6-[[[3-(ジメチルア ミノ)プロピル]チ オ}-N-[(4, 6-ジメチ ル-2-オキソ-1, 2- ジヒドロ-3-ピリジ ニル)メチル]-3-メ チル-1-(1-メチルエ チル)-1H-インドー	11.47(s、1H)、8.12(t、 J=5.1Hz、1H)、7.51(d、 J=1.5Hz、1H)、7.27(s、1H)、 6.91(d、J=1.3Hz、1H)、 5.86(s、1H)、4.74(m、1H)、 4.31(d、J=5.1Hz、2H)、 2.95(t、J=7.2Hz、2H)、 2.29(t、J=7.1Hz、2H)、	469.1	

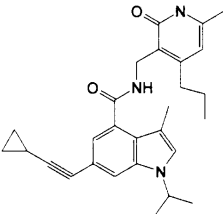
10

20

30

40

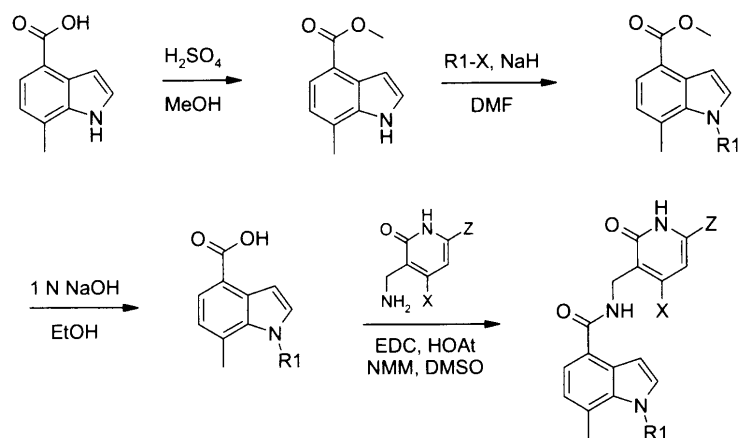
		ル-4-カルボキサミ ド	2.22(s, 3H)、2.10(m, 12H)、 1.65(quin、J=7.1Hz、2H)、 1.39(d、J=6.6Hz、6H) 469.1		
364		N-[(4, 6-ジメチル -2-オキソ-1, 2-ジヒ ドロ-3-ピリジニ ル)メチル]-6-(3-ヒ ドロキシ-3-メチル -1-ブチン-1-イ ル)-3-メチル-1-(1- メチルエチル)-1H- インドール-4-カル ボキサミド	11.46(s, 1H)、8.16(t、 J=5.1Hz、1H)、7.54(d、 J=1.3Hz、1H)、7.37(s, 1H)、 6.90(d、J=1.3Hz、1H)、 5.86(s, 1H)、5.41(s, 1H)、 4.75(m, 1H)、4.31(d、 J=5.1Hz、2H)、2.21(s, 3H)、 2.11(s, 3H)、2.14(s, 3H)、 1.47(s, 6H)、1.39(d、 J=6.6Hz、6H) 434.0	434.0	10 20
365		6-(3-ヒドロキシ-3- メチル-1-ブチン-1- イル)-3-メチル -1-(1-メチルエチ ル)-N-[(6-メチル-2- オキソ-4-プロピル -1, 2-ジヒドロ-3- ピリジニル)メチ ル]-1H-インドール -4-カルボキサミド	11.48(s, 1H)、8.12(t、 J=5.1Hz、1H)、7.55(d、 J=1.3Hz、1H)、7.38(s, 1H)、 6.90(d、J=1.3Hz、1H)、 5.89(s, 1H)、5.41(s, 1H)、 4.76(m, 1H)、4.32(d、 J=4.8Hz、2H)、2.54(s, 1H)、 2.13(d、J=9.3Hz、6H)、 1.55(m, 2H)、1.47(s, 6H)、 1.40(m, 6H)、0.93(t、	462.1	30 40

			J=7.3Hz, 3H) 462.1		
366		6-(シクロプロピル エチニル)-3-メチ ル-1-(1-メチルエチ ル)-N-[(6-メチル-2- オキソ-4-プロピル -1, 2-ジヒドロ-3- ピリジニル)メチ ル]-1H-インドール 4-カルボキサミド	11.48(s, 1H)、8.09(t, J=4.9Hz, 1H)、7.54(d, J=1.3Hz, 1H)、7.35(s, 1H)、 6.87(d, J=1.3Hz, 1H)、 5.89(s, 1H)、4.72(quin, J=6.6Hz, 1H)、4.31(d, J=5.1Hz, 2H)、2.13(d, J=4.0Hz, 6H)、1.54(m, 3H)、 1.38(d, J=6.6Hz, 6H)、 0.93(t, J=7.3Hz, 3H)、 0.87(m, 2H)、0.71(m, 2H) 444.1	444.1	10 20

【0259】

スキーム6

【化91】



【0260】

実施例367

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-7-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド

a) メチル 7-メチル-1H-インドール-4-カルボキシレート

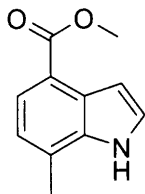
10

20

30

40

【化 9 2】



【0261】

N_2 雰囲気下で、7-メチル-1H-インドール-4-カルボン酸（1 g、5.71 mmol）、硫酸（300 μ L、5.63 mmol）及びメタノール（50 mL）を還流下に10時間加熱した。MeOHを真空で除去し、残渣を30 mLのDCMに溶解した。溶液を水及び飽和NaHCO₃で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（Biotage；0%から100%のEtOAc：Hex、25 gのHPシリカゲルカラム）により精製し、表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz、クロロホルム-d） δ ppm 2.59（s、3H）、4.00（s、3H）、7.08（d、J=7.58 Hz、1H）、7.20~7.26（m、1H）、7.38（t、J=2.78 Hz、1H）、7.88（d、J=7.58 Hz、1H）、8.32（br. s.、1H）。

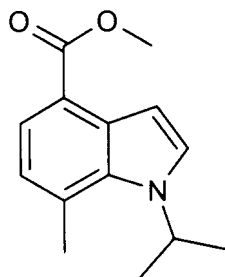
10

【0262】

b) メチル7-メチル-1-（1-メチルエチル）-1H-インドール-4-カルボキシレート

20

【化 9 3】



30

【0263】

メチルメチル7-メチル-1H-インドール-4-カルボキシレート（260 mg、1.374 mmol）のDMF（20 mL）中の冷却されている（氷／水浴）溶液に、水素化ナトリウム（43.4 mg、1.718 mmol）を加えた。10分後に、2-ヨードプロパン（0.151 mL、1.512 mmol）を加え、反応混合物を16時間攪拌した。LCMSは反応が10%だけ進行したことを示した。水素化ナトリウム（43.4 mg、1.718 mmol）を、続いて2-ヨードプロパン（0.151 mL、1.512 mmol）加えた。2時間後にLCMSは反応が15%進行したことを示した。水素化ナトリウム（43.4 mg、1.718 mmol）を追加して5分攪拌し、次に2-ブロモプロパン（0.142 mL、1.512 mmol）を追加した。70℃に16時間加熱した。LCMSは、反応が50%進行したことを示した。反応混合物を濃縮した。DCMを加えて水及び塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（Biotage；0%から100%までのDCM：Hex；25 gのHPシリカゲルカラム）により精製し、137 mgの表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz、クロロホルム-d） δ ppm 1.48~1.60（m、6H）、2.78（s、3H）、3.94~4.02（m、3H）、5.17（dt、J=13.20、6.66 Hz、1H）、6.96（d、J=7.83 Hz、1H）、7.28（1H）、7.40（d、J=3.28 Hz、1H）、7.81（d、J=7.58 Hz、1H）。

40

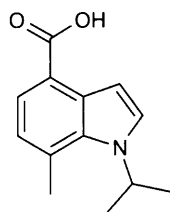
MS（ES）[M+H]⁺ 232.1

50

【0264】

c) 7-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボン酸

【化94】



10

【0265】

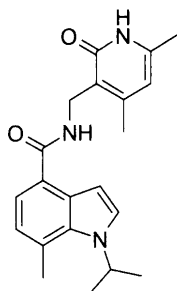
メチル7-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキシレート (137 mg、0.592 mmol) のエタノール (30 mL) 中の溶液に、1 N 水酸化ナトリウム (2.369 mL、2.369 mmol) を加えた。混合物を還流下に2時間加熱し、次に濃縮した。残渣を水 (20 mL) 溶解し、1 N HCl を添加して酸性化した。混合物をDCM (4×30 mL) で抽出し、抽出物を合わせて水及び塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過して濃縮し、104 mg の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ ppm 1.55 (d、6H)、2.82 (s、3H)、5.11~5.28 (m、1H)、7.00 (d、J=7.83 Hz、1H)、7.31 (d、J=3.54 Hz、1H)、7.44 (d、J=3.28 Hz、1H)、7.89 (d、J=7.58 Hz、1H)。MS (ES) [M+H]⁺ 218.3。

20

【0266】

d) N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -7-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド

【化95】



30

【0267】

7-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボン酸 (52 mg、0.239 mmol)、3-(アミノメチル)-4,6-ジメチル-2(1H)-ピリジノン (56.4 mg、0.299 mmol)、1-ヒドロキシー-7-アザベンゾトリアゾール (65.2 mg、0.479 mmol)、EDC (92 mg、0.479 mmol) 及びN-メチルモルホリン (0.105 mL、0.957 mmol) をジメチルスルホキシド (DMSO) (10 mL) に加え、室温で16時間攪拌した。25 mL の水を加えて10分間攪拌した。固体濾別した。固体をDCMに溶解し、水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過して濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (Biotage; MeOH:DCMで0%から20%グラジエント; 10 gのHPシリカゲルカラム) により精製し、55 mg のN-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -7-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミドを得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ ppm 1.49 (d、6H)、2.24 (s、3H)、2.44 (s、3H)、2.75 (s、

40

50

3 H)、4. 63 (d、J=4. 55 Hz、2 H)、5. 17 (dt、J=13. 20、6. 66 Hz、1 H)、5. 97 (s、1 H)、6. 91 (d、J=7. 58 Hz、1 H)、7. 01 (d、J=3. 54 Hz、1 H)、7. 29 (d、J=3. 28 Hz、1 H)、7. 39 (d、J=7. 33 Hz、1 H)、7. 69 (br. s.、1 H)、12. 59 (br. s.、1 H)。 MS (ES) [M+H]⁺ 352. 4。

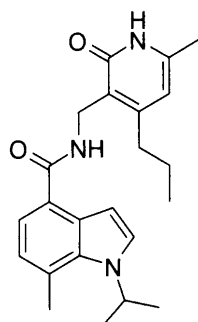
【0268】

実施例368

7-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1H-インドール-4-カルボキサミド

10

【化96】



20

【0269】

7-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1H-インドール-4-カルボキサミドを、実施例367の手順にしたがって調製した。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ ppm 0. 95~1. 07 (m、3 H)、1. 50 (d、J=6. 57 Hz、6 H)、1. 63 (qt、J=7. 56、7. 36 Hz、2 H)、2. 27 (s、3 H)、2. 68~2. 82 (m、5 H)、4. 64 (d、J=2. 53 Hz、2 H)、5. 17 (dq、J=6. 82、6. 65 Hz、1 H)、6. 04 (s、1 H)、6. 91 (d、J=7. 58 Hz、1 H)、7. 00 (d、J=3. 54 Hz、1 H)、7. 31 (d、J=3. 54 Hz、1 H)、7. 39 (d、J=7. 33 Hz、1 H)、7. 64 (br. s.、1 H)、12. 13 (br. s.、1 H)。 MS (ES) [M+H]⁺ 380. 2。

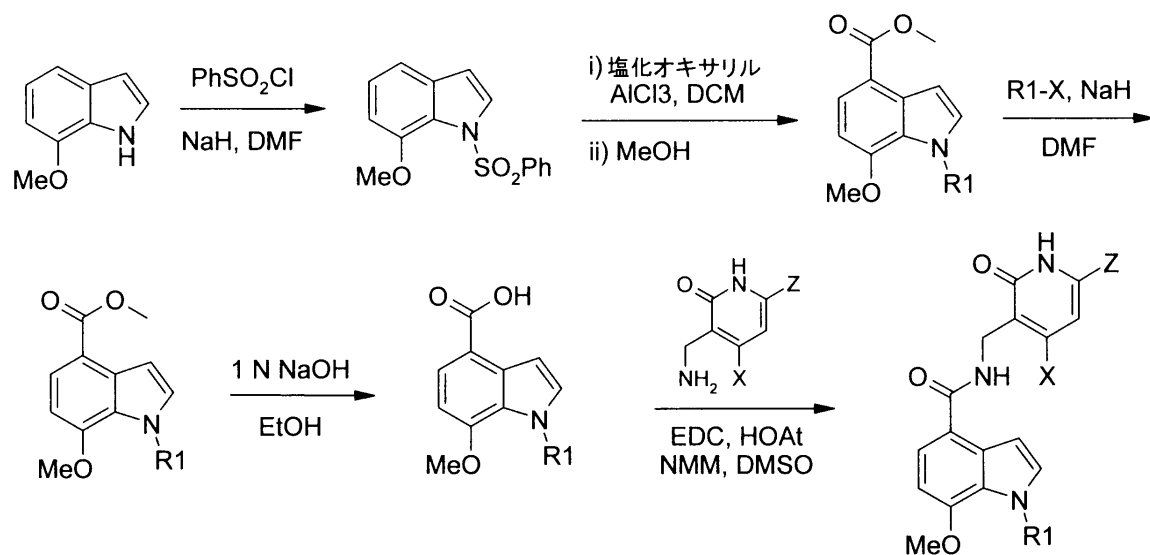
30

【0270】

スキーム7

【化 9 7】

スキーム7



10

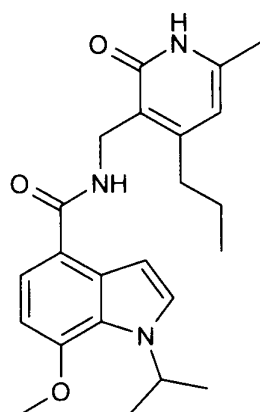
20

【0 2 7 1】

実施例 3 6 9

1 - (1 - メチルエチル) - N - [(6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド

【化 9 8】

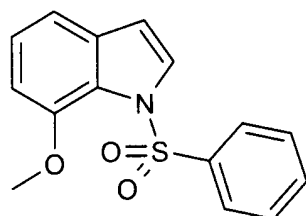


30

【0 2 7 2】

a) 7 - (メチルオキシ) - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - インドール

【化 9 9】



40

【0 2 7 3】

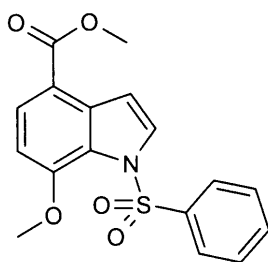
50

7-(メチルオキシ)-1H-インドール(3g、20.38mmol)のDMF(100mL)中の冷却した(氷水浴)溶液に、水素化ナトリウム(0.618g、24.46mmol)を小分けして加えた。15分後に塩化ベンゼンスルホニル(3.94mL、30.6mmol)の20mLのDMF中の溶液に滴下した。反応混合物を室温で24時間攪拌し、次に濃縮した。残渣をDCM(100mL)に溶解し、水及び塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(Biotage; 0%から100%のDCM:Hex; 50gのHPシリカゲルカラム)により精製し、3.65gの表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d)
 δ ppm 3.65(s, 3H)、6.60~6.75(m, 2H)、7.08~7.22(m, 2H)、7.40~7.62(m, 3H)、7.77~7.92(m, 3H) 10
)。MS(ES) [M+H]⁺ 288.0。

【0274】

b) メチル7-(メチルオキシ)-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-4-カルボキシレート

【化100】



20

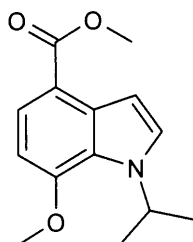
【0275】

塩化アルミニウム(8.47g、63.5mmol)のDCM(100mL)中の冷却した(0℃)懸濁液に、塩化オキサリル(5.56mL、63.5mmol)を滴下した。30分間攪拌した後、7-(メチルオキシ)-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール(3.65g、12.70mmol)のDCM(15mL)中の溶液を滴下した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次に塩水に注ぎ、DCMで抽出した。DCM抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過して蒸発乾固した。100mLのMeOHを残渣に加え還流下に3時間加熱した。混合物を濃縮して残渣をカラムクロマトグラフィー(Biotage; 0%から100%のDCM:Hex; 50gのHPシリカゲルカラム)により精製し、2.3gの表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) δ
 δ ppm 3.70(s, 3H)、3.95(s, 3H)、6.67(d, J=8.59 Hz, 1H)、7.41(d, J=3.79 Hz, 1H)、7.46~7.53(m, 2H)、7.54~7.62(m, 1H)、7.79~7.86(m, 2H)、7.94(d, J=8.59 Hz, 1H)、7.98(d, J=3.54 Hz, 1H)。MS(ES) [M+H]⁺ 346.0。 30

【0276】

c) メチル1-(1-メチルエチル)-7-(メチルオキシ)-1H-インドール-4-カルボキシレート 40

【化101】



50

【0277】

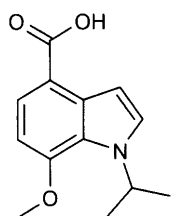
メチル 7- (メチルオキシ) -1H-インドール-4-カルボキシレート (350 mg、1.706 mmol) の DMF (20 mL) 中の冷却した (氷/水浴) 溶液に、水素化ナトリウム (56.0 mg、2.217 mmol) を加えた。10 分後に 2-ヨードプロパン (0.188 mL、1.876 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、続いて 50 °C で 2 時間加熱した。次に反応混合物を氷水浴で冷却し、水素化ナトリウム (56.0 mg、2.217 mmol) 及び 2-ヨードプロパン (0.188 mL、1.876 mmol) を追加した。反応混合物を 50 °C で 3 時間加熱し、次に濃縮した。残渣を DCM に溶解し、水及び塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過して濃縮し、400 mg の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ ppm 1.49 (d、6H)、3.95 (s、3H)、4.01 (s、3H)、5.46 (dt、J=13.39、6.69 Hz、1H)、6.66 (d、J=8.34 Hz、1H)、7.15 (d、J=3.03 Hz、1H)、7.34 (d、J=3.28 Hz、1H)、7.87 (d、J=8.34 Hz、1H)。MS (ES) [M+H]⁺ 248.2。

10

【0278】

d) 1- (1-メチルエチル) -7- (メチルオキシ) -1H-インドール-4-カルボン酸

【化102】



20

【0279】

1 N 水酸化ナトリウム (6.47 mL、6.47 mmol) をメチル 1- (1-メチルエチル) -7- (メチルオキシ) -1H-インドール-4-カルボキシレート (400 mg、1.618 mmol) のエタノール (30 mL) 中の溶液に加えて、還流下に 3 時間加熱した。EtOH を真空で除去し、残渣を 20 mL の水に溶解した。1 N HCl を添加して溶液を酸性化して DCM で抽出した。合わせた DCM 抽出物を水及び塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過して濃縮し、350 mg の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ ppm 1.51 (d、6H)、4.03 (s、3H)、5.47 (dt、J=13.39、6.69 Hz、2H)、6.70 (d、J=8.34 Hz、2H)、7.23 (d、J=3.28 Hz、2H)、7.37 (d、J=3.03 Hz、2H)、7.99 (d、J=8.34 Hz、2H)。MS (ES) [M+H]⁺ 234.0。

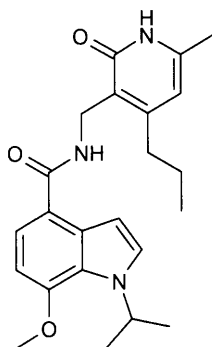
30

【0280】

e) 1- (1-メチルエチル) -N- [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -7- (メチルオキシ) -1H-インドール-4-カルボキサミド

40

【化 103】



10

【0281】

1- (1-メチルエチル) -7- (メチルオキシ) -1H-インドール-4-カルボン酸 (160 mg、0.686 mmol)、3- (アミノメチル) -6-メチル-4-プロピル-2 (1H) -ピリジノン (186 mg、0.857 mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (187 mg、1.372 mmol)、EDC (263 mg、1.372 mmol) 及びN-メチルモルホリン (0.302 mL、2.74 mmol) をDMSO (10 mL) に加えて、混合物室温で16時間攪拌した。25 mLの水を加え10分間攪拌した。固体を濾別して及び真空で乾燥した。固体をカラムクロマトグラフィー (Biotage; MeOH: DCMの0%から15%のグラジエント; 10 gのH Pシリカゲルカラム) により精製し、165 mgの1- (1-メチルエチル) -N- [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -7- (メチルオキシ) -1H-インドール-4-カルボキサミドを得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ ppm 1.01 (t、3H)、1.45 (d、J=6.57 Hz、6H)、1.63 (m、J=7.45、7.45、7.45、7.45、7.33 Hz、2H)、2.24 (s、3H)、2.74 (t、J=7.58 Hz、2H)、3.96 (s、3H)、4.64 (br. s.、2H)、5.45 (quin、J=6.63 Hz、1H)、5.97 (s、1H)、6.62 (d、J=8.08 Hz、1H)、6.94 (d、J=3.28 Hz、1H)、7.24 (d、J=3.28 Hz、1H)、7.53 (d、J=8.08 Hz、1H)、7.74 (br. s.、1H)、12.46 (br. s.、1H)。MS (ES) [M+H]⁺ 395.7。

20

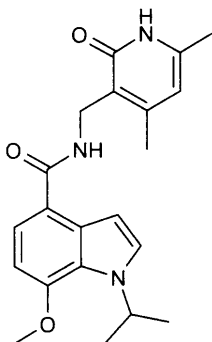
30

【0282】

実施例 370

N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -1- (1-メチルエチル) -7- (メチルオキシ) -1H-インドール-4-カルボキサミド

【化 104】



40

【0283】

N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -1- (1-メチルエチル) -7- (メチルオキシ) -1H-インドール-4-カルボ

50

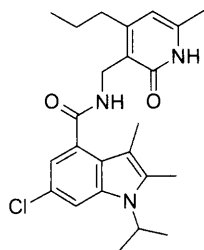
キサミドを、実施例 369 の手順にしたがって調製した。 ^1H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ ppm 1.45 (d、6H)、2.21 (s、3H)、2.43 (s、3H)、3.96 (s、3H)、4.63 (d、 $J=5.56$ Hz、2H)、5.35~5.57 (m、1H)、5.94 (s、1H)、6.61 (d、 $J=8.34$ Hz、1H)、6.94 (d、 $J=3.28$ Hz、1H)、7.23 (d、 $J=3.03$ Hz、1H)、7.52 (d、 $J=8.08$ Hz、1H)、7.66 (br. s.、1H)、12.73 (br. s.、1H)。MS (ES) $[M+H]^+$ 368.1。

【0284】

実施例 371

6-クロロ-1-イソプロピル-2,3-ジメチル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド

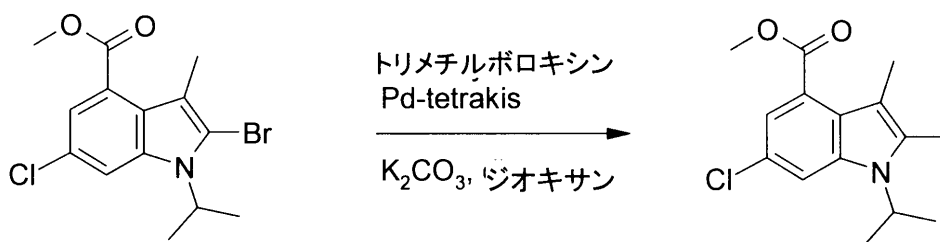
【化105】



【0285】

a) メチル 6-クロロ-1-イソプロピル-2,3-ジメチル-1H-インドール-4-カルボキシレート

【化106】



【0286】

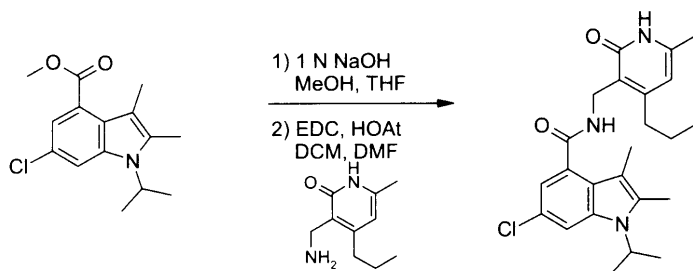
メチル 2-ブromo-6-クロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキシレート (0.50 g、1.451 mmol)、トリメチルボロキシシ (0.30 mL、2.146 mmol) 及び炭酸カリウム (0.31 g、2.243 mmol) の 1,4-ジオキサン (20 mL) 中の攪拌されている溶液に、 N_2 下でパラジウムテトラキス (0.18 g、0.156 mmol) を加えた。反応混合物を 110℃ 加熱して 18 時間攪拌した。3 時間後に追加の 100 μL トリメチルボロキシシを加えた。反応混合物を真空中で濃縮して、EtOAc 中に取り入れ、水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過して真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (Analox、SF 25~60 g、ヘキサン中 0 から 10% の EtOAc) により精製し、生成物メチル 6-クロロ-1-イソプロピル-2,3-ジメチル-1H-インドール-4-カルボキシレート (0.33 g、1.180 mmol、収率 81%) を透明な粘性の油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 7.80 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)、7.28 (d、 $J=1.8$ Hz、1H)、4.81 (dt、 $J=6.9$ 、13.9 Hz、1H)、3.87 (s、3H)、2.39 (s、3H)、2.13 (s、3H)、1.51 (d、 $J=7.1$ Hz、6H)

MS (ES) + m/e 280.1 [M+H]⁺.

【0287】

b) 6-クロロ-1-イソプロピル-2,3-ジメチル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド

【化107】



10

【0288】

メチル 6-クロロ-1-イソプロピル-2,3-ジメチル-1H-インドール-4-カルボキシレート (320 mg、1.144 mmol) のメタノール (12 mL) 及びテトラヒドロフラン (THF) (4 mL) 中の攪拌されている溶液に、1 N NaOH (4 mL、4.00 mmol) を加えた。反応液を 18 時間還流した (70 °C 油浴)。反応液を真空下で濃縮し、水で希釈し、1 N HCl (4 mL) で酸性化し濾過して水で洗浄し、真空下で乾燥して該カルボン酸 (0.30 g、1.14 mmol、100%) を淡黄色固体として得た。MS (ES) + m/e 266.1 [M+H]⁺.

20

【0289】

上のカルボン酸に、3-(アミノメチル)-6-メチル-4-プロピルピリジン-2(1H)オン (230 mg、1.276 mmol)、HOAt (160 mg、1.176 mmol)、ジクロロメタン (12 mL) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (4.00 mL) を加えて溶解した。攪拌しながら、EDC 遊離塩基 (210 mg、1.353 mmol) を加え、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。LCMS は反応が完結したことを示した。反応混合物を真空下で蒸発乾固して、次にシリカゲルクロマトグラフィー (SF25 ~ 40 g、CH₂Cl₂ 中 50 から 100% の EtOAc) (ストリークオフした (streaked off)) により精製した。純粋な分画を合わせて真空下で蒸発させた。残留固体にヘキサン中 25% CH₂Cl₂ を加えて粉碎し、濾過してヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥して、生成物 6-クロロ-1-イソプロピル-2,3-ジメチル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド (431 mg、1.007 mmol、収率 88%) を純白でない固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.49 (s, 1H)、8.16 (t, J = 5.1 Hz, 1H)、7.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、6.82 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、5.89 (s, 1H)、4.75 (dt, J = 6.9, 13.9 Hz, 1H)、4.31 (d, J = 5.1 Hz, 2H)、2.52 (DMSO の下に 2H)、2.33 (s, 3H)、2.12 (s, 3H)、2.04 (s, 3H)、1.61 ~ 1.51 (m, 2H)、1.49 (d, J = 6.8 Hz, 6H)、0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。MS (ES) + m/e 428.3 [M+H]⁺.

30

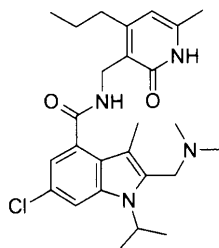
40

【0290】

実施例 372

6-クロロ-2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド

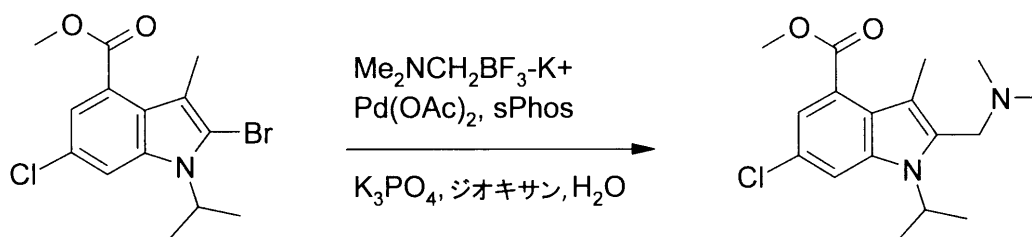
【化108】



【0291】

a) メチル 6-クロロ-2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキシレート

【化109】



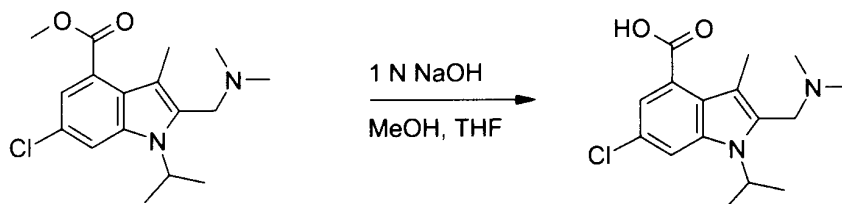
【0292】

メチル 2-ブロモ-6-クロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキシレート (1.0 g、2.90 mmol)、カリウム((ジメチルアミノ)メチル)トリフルオロボレート (0.5 g、3.03 mmol) 及びリン酸カリウム (1.9 g、895 mmol) のジオキサン (3 mL) 及び水 (3 mL) 中の攪拌されている混合物 (N₂ でパージした) に、酢酸パラジウム (II) (25 mg、0.111 mmol) 及び sPhos (90 mg、0.219 mmol) を加えた。反応混合物を N₂ 下で 100℃ に加熱して 18 時間攪拌した。LCMS は反応が完結したことを示した。反応混合物を EtOAc 及び水で希釈し、濾過して不溶物を除去した。EtOAc 相を取り出して、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過して真空下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (Analox、SF25~40 g、CH₂Cl₂ 中 0 から 2 % の (5 % NH₄OH/MeOH)) により精製した。生成物分画を合わせ、真空下で蒸発乾固して、生成物メチル 6-クロロ-2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキシレート (0.45 g、1.394 mmol、収率 48.0 %) を淡黄色油状物 (LCMS による純度は 84 % にすぎなかった) として得た。これを次の反応でそのまま使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.82 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、4.96 (dt, J = 7.1, 14.1 Hz, 1H)、3.88 (s, 3H)、3.52 (s, 2H)、2.17 (s, 3H)、2.16 (s, 6H)、1.53 (d, J = 7.1 Hz, 6H)。MS (ES) + m/e 323.2 [M+H]⁺、278.1 [M+H]⁺ - 45 (HNMe₂)。

【0293】

b) 6-クロロ-2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボン酸塩酸塩

【化 1 1 0】



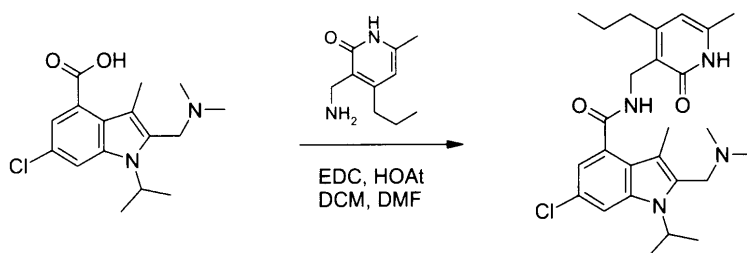
【0 2 9 4】

メチル 6-クロロ-2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキシレート (0.44 g, 1.363 mmol) に 6 N HCl (20 ml, 120 mmol) を加えた。反応混合物を N₂ でパージして、還流コンデンサーを取り付け、80℃に加熱して18時間攪拌した。LCMSは反応が完結したことを示した。反応を室温に冷却し、等体積の水で希釈し、EtOAcで洗浄し、真空下で蒸発乾固して、生成物 6-クロロ-2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボン酸塩酸塩 (0.42 g, 1.216 mmol, 収率 89%) をベージュの固体として得た。(LCMSによる純度 86%、前の反応からの脱クロロ副生成物約 10% を含有)。そのまま次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.19 (br. s., 1H)、10.45 (br. s., 1H)、7.90 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、4.91 (quin, J = 6.9 Hz, 1H)、4.58 (d, J = 5.6 Hz, 2H)、2.79 (d, J = 4.8 Hz, 6H)、2.34 (s, 3H)、1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。MS (ES) + m/e 309.2 [M+H]⁺, 264.1 [M+H]⁺ - 45 (HNMe₂)。 10

【0 2 9 5】

c) 6-クロロ-2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド 20

【化 1 1 1】



【0 2 9 6】

6-クロロ-2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボン酸塩酸塩 (0.42 g, 1.216 mmol)、3-(アミノメチル)-6-メチル-4-プロピルピリジン-2(1H)オン (0.22 g, 1.221 mmol)、HOAt (0.17 g, 1.249 mmol) に、ジクロロメタン (16 mL)、N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 及び N-メチルモルホリン (135 μL, 1.228 mmol) を加えた。混合物を攪拌し、EDC 遊離塩基 (0.20 g, 1.288 mmol) を加えた。2時間攪拌後に、LCMSは反応が完結したことを示した。反応混合物を真空下で蒸発乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー (Analogix, SF25~60 g, CH₂Cl₂ 中 0 から 8% の (MeOH 中 5% NH₄OH)) により精製した。純粋な分画を合わせて蒸発乾固し、次にヘキサン中 20% EtOAc に取り入れた。引掻くと生成物が結晶して析出し、それを濾過してヘキサンで洗浄し、生成物 6-クロロ-2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-N 40

－（（６－メチル－２－オキソ－４－プロピル－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）メチル）－１Ｈ－インドール－４－カルボキサミド（３６２ｍｇ、０．７６９ｍｍｏｌ、収率６３．２％）を純白でない固体として得た。¹H NMR（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－*d*₆） δ ＝１１．４９（*s*、１Ｈ）、８．２４（*t*、*J*＝４．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．６１（*d*、*J*＝１．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．８３（*d*、*J*＝１．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．８９（*s*、１Ｈ）、４．９１（*quin*、*J*＝７．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．３１（*d*、*J*＝５．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．４７（*s*、２Ｈ *un*下の２Ｈ *der* DMSO）、２．１４（*s*、６Ｈ）、２．１２（*s*、３Ｈ）、２．１０（*s*、３Ｈ）、１．６２～１．５３（*m*、２Ｈ）、１．５１（*d*、*J*＝７．１Ｈｚ、６Ｈ）、０．９４（*t*、*J*＝７．３Ｈｚ、３Ｈ）。MS（ES）＋ *m*/*e* ４７１．３ [M+H]⁺。

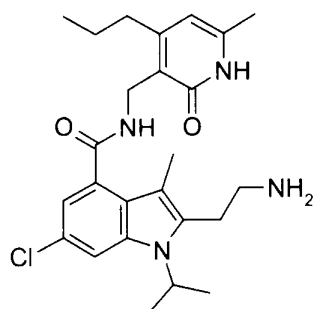
10

【０２９７】

実施例３７３

２－（２－アミノエチル）－６－クロロ－１－イソプロピル－３－メチル－*N*－（（６－メチル－２－オキソ－４－プロピル－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）メチル）－１Ｈ－インドール－４－カルボキサミド

【化１１２】



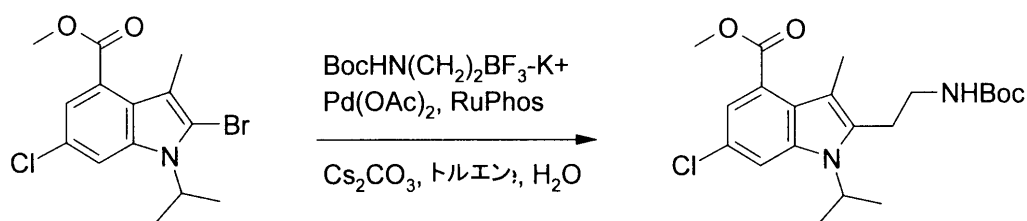
20

【０２９８】

a) メチル ２－（２－（（*tert*－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）－６－クロロ－１－イソプロピル－３－メチル－１Ｈ－インドール－４－カルボキシレート

【化１１３】

30



【０２９９】

メチル ２－ブromo－６－クロロ－１－イソプロピル－３－メチル－１Ｈ－インドール－４－カルボキシレート（０．３７ｇ、１．０７４ｍｍｏｌ）、カリウム（２－（（*tert*－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）トリフルオロボレート（０．３０ｇ、１．１９５ｍｍｏｌ）及び Cs_2CO_3 （１．０ｇ、３．０７ｍｍｏｌ）のトルエン（１２ｍＬ）及び水（４ｍＬ）中の攪拌されている混合物（ N_2 でパージした）に、酢酸パラジウム（*II*）（２０ｍｇ、０．０８９ｍｍｏｌ）及び RuPhos （８０ｍｇ、０．１７１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を９５℃に加熱し、 N_2 下で１８時間攪拌した。LCMSは未だ出発材料（*SM*）を示した。酢酸パラジウム（*II*）（２０ｍｇ、０．０８９ｍｍｏｌ）及び RuPhos （８０ｍｇ、０．１７１ｍｍｏｌ）を追加して、反応混合物を９５℃でさらに１８時間攪拌した。LCMSは、今度は反応がほとんど進行したことを示した。反応混合物を EtOAc 及び水で希釈し、濾過して不溶物を除去した。 EtOAc 相

40

50

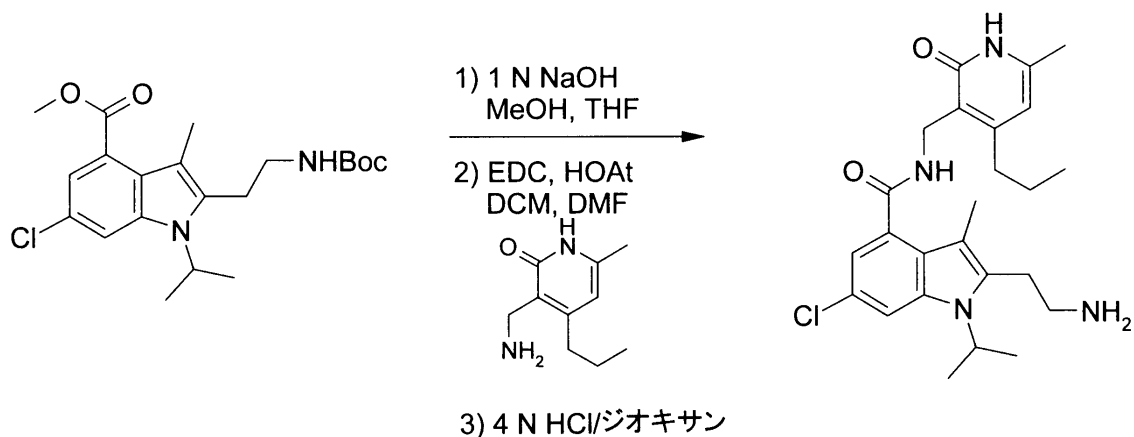
を取り出して、乾燥し (MgSO_4)、濾過して真空下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (Analogix、SF25~60g、ヘキサン中0から25%のEtOAc) により精製した。3分画を収集した。第1分画は相当量の脱臭素生成物を含有し、第2分画は未知の混合物であり、最後の分画が生成物を含有した (注; TLCとは逆の順)。生成物分画を合わせて、真空下で蒸発乾固し、ヘキサンを加えて粉碎し、濾過して真空下で乾燥し、生成物メチル2-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)-6-クロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキシレート (148mg、0.362mmol、収率33.7%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.81 (d, J = 1.5Hz, 1H)、7.28 (d, J = 1.8Hz, 1H)、7.00 (t, J = 5.6Hz, 1H)、3.87 (s, 3H)、3.07 (q, J = 6.7Hz, 2H)、2.97~2.85 (m, 2H)、2.13 (s, 3H)、1.56 (d, J = 7.1Hz, 6H)、1.36 (s, 9H)。MS (ES) + m/e 409.2 [M+H]⁺。

10

【0300】

b) 2-(2-アミノエチル)-6-クロロ-1-イソプロピル-3-メチル-N-(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド

【化114】



20

30

【0301】

メタノール (9mL) 及びテトラヒドロフラン (3mL) 中の3-メチル-1H-インドール-4-カルボキシレート (140mg、0.342mmol) に、1N NaOH (2mL、2.000mmol) を加えた。反応混合物を18時間還流した (70℃油浴) (反応は、60℃で僅か1mLの1N NaOHで非常にゆっくりと進行した)。反応混合物を真空下で濃縮し、水で希釈し、1N HCl (2mL) で酸性化して濾過し、水で洗浄して真空下で乾燥し、該カルボン酸 (0.14g、0.354mmol、100%) を白色固体として得た。MS (ES) + m/e 395.0 [M+H]⁺。

【0302】

40

上記のカルボン酸に、3-(アミノメチル)-6-メチル-4-プロピルピリジン-2(1H)オン (80mg、0.444mmol)、HOAt (60mg、0.441mmol)、ジクロロメタン (12mL) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (3.00mL) を加えて溶解した。攪拌しながらEDC遊離塩基 (70mg、0.451mmol) を加え、反応液を室温で終夜攪拌した。LCMSは反応が完結したことを示した。反応液を真空下で蒸発乾固し次にシリカゲルクロマトグラフィー (SF25~40g、 CH_2Cl_2 中50から100%のEtOAc) により精製して、Bocで保護された最終生成物 (0.20g、3.59mmol、100%) を白色固体として得た。MS (ES) + m/e 557.3 [M+H]⁺。

【0303】

50

上の生成物をMeOH（5 mL）で溶解し、次に攪拌しながらジオキサン中の4 N HCl溶液（10 mL、40.0 mmol）で処理した。反応液を30分間攪拌し、次に真空下で蒸発乾固した。固体にEt₂Oを加えて粉碎して濾過し、ヘキサンで洗浄し真空下で乾燥して、生成物2-（2-アミノエチル）-6-クロロ-1-イソプロピル-3-メチル-N-（（6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-1H-インドール-4-カルボキサミド塩酸塩（161 mg、0.326 mmol、収率95%）を淡黄色固体として得た。MS（ES）+ m/e 457.2 [M+H]⁺。

【0304】

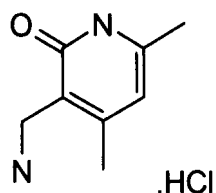
中間体

10

中間体1

3-（アミノメチル）-4,6-ジメチル-2（1H）-ピリジノン塩酸塩

【化115】



20

【0305】

パラジウム炭素（10%）（3.24 g）を2 Lの乾燥パーボトル（Parr bottle）中に仕込み、少量の酢酸を加えた。次に4,6-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（30 g、202.7 mmol）、酢酸ナトリウム（30.75 g、375.0 mmol）、酸化白金（0.218 g）、及び酢酸（1 L）を加えた。ボトルに蓋をして、パール装置（Parr apparatus）上に置き、H₂の雰囲気下で（100 psi）2日間震盪した。反応混合物を濾過した。溶媒を除去して残渣を得、それを150 mLの濃HClで処理して、形成した固体を濾過した。黄色濾液を濃縮した。粗成化合物に30 mLの濃HCl及び150 mLのEtOHを加え、内容物を0℃に冷却し、0℃で2時間攪拌した。形成された固体を濾過し、冷EtOH、エーテルで洗浄して乾燥した。生成物を集めると36 gであった。このバッチをより小規模で調製した他のバッチと合わせて、エーテルを加えて粉碎し51 gの純粋な化合物を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） δ ppm 11.85（br s, 1H） 8.13（br s, 3H） 5.93~6.01（m, 1H） 3.72~3.80（m, 2H） 2.22（s, 3H） 2.16（s, 3H）。

30

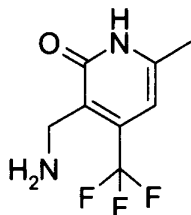
【0306】

中間体2

3-（アミノメチル）-6-メチル-4-（トリフルオロメチル）-2（1H）-ピリジノン

【化116】

40



【0307】

窒素導入口を備えた乾燥500 mLパーボトルに、酢酸ナトリウム（1.502 g、18.30 mmol）、10%パラジウム炭素（1.579 g、0.742 mmol）、酸

50

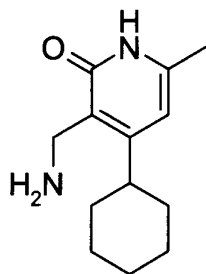
化白金（IV）（0.011 g、0.049 mmol）及び触媒を濡らすための少量の酢酸を、窒素気流下に加えた。次に2-ヒドロキシ-6-メチル-4-（トリフルオロメチル）-3-ピリジンカルボニトリル（2.0 g、9.89 mmol）を、続いて酢酸（175 mL）を窒素雰囲気下に加えた。内容物を封じて、パールのシェーカー上に置き、40 psiのH₂と約6時間反応させ、H₂は20 psiと40 psiの間に保った（容器には2回充填した）。容器を窒素でパージして、反応混合物をセライトに通して濾過し、フィルターパッドをさらに少量の酢酸で洗浄した。揮発性物質を真空で除去すると残渣が生じ、それを高真空で45分間乾燥した。固体を濃HCl（12 mL）中に懸濁して攪拌し濾過した。透明な濾液を真空で濃縮して残渣を高真空で乾燥した。収集した固体を濃HCl（2 mL）中に懸濁しEtOH（13 mL）で希釈した。内容物を攪拌して約0℃で（冷凍庫）30分間保管すると白色固体が得られた。該固体を濾過して冷エタノール（5 mL）で洗浄した。固体を濾過して真空乾燥機中で1時間乾燥して、3-（アミノメチル）-6-メチル-4-（トリフルオロメチル）-2（1H）-ピリジノン（0.95 g、40%）を得た。LCMS E-S（M+H）=206.9。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） δ ppm 2.31（s、3H）、3.40～3.62（m、2H）、3.87（d、J=5.05 Hz、2H）、8.12～8.37（m、3H）。

【0308】

中間体3

3-（アミノメチル）-4-シクロヘキシル-6-メチル-2（1H）-ピリジノン

【化117】



【0309】

3a) 4-シクロヘキシル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル

CrCl₂（58 g、472.8 mmol）のTHF（1500 mL）中の攪拌されている懸濁液に1,1-ジクロロ-2-プロパノン（10 g、78.8 mmol）及びシクロヘキサンカルボアルデヒド（8.84 g、78.8 mmol）のTHF溶液（500 mL）を加えた。反応混合物を還流下に2時間加熱し、次に1.0 M HClを添加して反応を停止した。反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、真空で濃縮した。粗生成物残渣（10 g）をt-BuOK（7.5 g、65.7 mmol）及びシアノアセトアミド（6.1 g、72.3 mmol）を含有するDMSO（15 mL）の溶液にを加え、室温で30分間攪拌した。t-BuOK（22.5 g、197.1 mmol）を追加して、反応混合物を酸素雰囲気下でさらに1時間攪拌した。内容物をアルゴンでパージし、4容のH₂Oを、次に5容の4 N HClをゆっくり加えて希釈した。反応混合物を濾過し、水で洗浄し乾燥して、4-シクロヘキシル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル（4.5 g、32%）を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） δ ppm 6.25（s、1H）、2.61～2.65（m、1H）、2.22（s、3H）、1.66～1.79（m、4H）、1.24～1.46（m、6H）。

【0310】

3b) 3-（アミノメチル）-4-シクロヘキシル-6-メチル-2（1H）-ピリジノン

ステップ1で得た生成物（2 g、9.26 mmol）の氷浴で冷却したTHF（100 mL）溶液に、 NaBH_4 （0.81 g、21.3 mmol）及び I_2 （2.3 g、9.26 mmol）を加え、混合物を30分間攪拌した。次に反応混合物を還流下に3時間加熱し、次に室温に冷えるに任せた。0℃に冷却後、3N HCl （1 mL）をゆっくり添加して反応混合物を酸性化した。反応混合物を真空中で濃縮し、粗生成物を逆相HPLCにより精製し、3-（アミノメチル）-4-シクロヘキシル-6-メチル-2（1H）-ピリジノン（0.5 g、25%）として得た。LCMS E-S ($\text{M}+\text{H}$) = 221.1。 ^1H NMR（400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm 11.8~11.9（br s、1H）、7.80~7.93（br s、3H）、6.07（s、1H）、3.69（s、2H）、2.67~2.75（m、1H）、2.17（s、3H）、1.58~1.72（m、5H）、1.19~1.41（m、5H）。

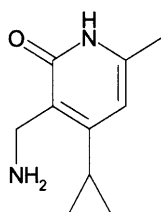
10

【0311】

中間体4

3-（アミノメチル）-4-シクロプロピル-6-メチル-2（1H）-ピリジノン

【化118】



20

【0312】

4-シクロプロピル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル（5 g、28.7 mmol）を使用して、3-（アミノメチル）-4-シクロヘキシル-6-メチル-2（1H）-ピリジノン（中間体3）について記載したのと同様にして表題化合物を調製した。0.50 g（10%）が得られた。LCMS E-S ($\text{M}+\text{H}$) = 179.1。 ^1H NMR（400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm 11.76~11.78（br s、1H）、7.82~7.92（br s、3H）、5.61（s、1H）、3.94~3.99（m、2H）、2.11（s、3H）、1.98~2.05（m、1H）、0.95~1.01（m、2H）、0.74~0.79（m、2H）。

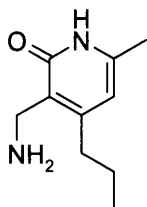
30

【0313】

中間体5

3-（アミノメチル）-6-メチル-4-プロピル-2（1H）-ピリジノン

【化119】



40

【0314】

5a) 6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル

$t\text{-BuOK}$ （20 g、178 mmol）及びシアノアセトアミド（16.5 g、196 mmol）を含有するDMSO（300 mL）の溶液に、（3E）-3-ヘプテン-2-オン（20 g、178 mmol）を加えて、内容物を室温で30分間攪拌した。 $t\text{-BuOK}$ （60 g、534 mmol）を追加して、反応混合物をさらに1時間酸素雰囲気下

50

に置いた。反応混合物をアルゴンでパージし、4容のH₂O、次に5容の4N HClをゆっくり加えて希釈した。反応混合物を濾過し、水で洗浄して乾燥し、6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル(10g、32%)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 12.25~12.40(br s、1H)、6.18(s、1H)、2.53(t、2H)、2.22(s、3H)、1.57~1.64(m、2H)、0.84(t、3H)。

【0315】

5b) 3-(アミノメチル)-6-メチル-4-プロピル-2(1H)-ピリジノン

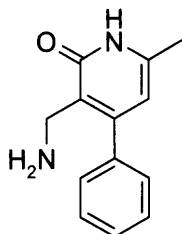
表題化合物は、6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル(2g、11.2mmol)を使用して、3-(アミノメチル)-4-シクロヘキシル-6-メチル-2(1H)-ピリジノン(中間体3)について記載したのと同様にしてを調製した。1.2g(60%)が得られた。LCMS E-S(M+H)=181.1。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 7.85~7.95(br s、3H)、5.99(s、1H)、3.80~3.85(m、2H)、2.42(t、2H)、2.14(s、3H)、1.43~1.49(m、2H)、0.86(t、3H)。

【0316】

中間体6

3-(アミノメチル)-6-メチル-4-フェニル-2(1H)-ピリジノン

【化120】



【0317】

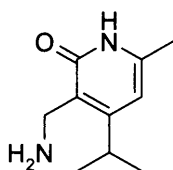
表題化合物は、3-(アミノメチル)-6-メチル-4-プロピル-2(1H)-ピリジノン(中間体5)について記載したのと同様にして、(3E)-4-フェニル-3-ブテン-2-オン(20g、137mmol)を使用して調製した。LCMS E-S(M+H)=215.0。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 12.2~12.3(br s、1H)、7.88~8.00(br s、3H)、7.43~7.51(m、3H)、7.29~7.38(m、2H)、6.08(s、1H)、3.67~3.70(m、2H)、2.23(s、3H)。

【0318】

中間体7

3-(アミノメチル)-6-メチル-4-(1-メチルエチル)-2(1H)-ピリジノン

【化121】



【0319】

表題化合物は、(3E)-5-メチル-3-ヘキセン-2-オン(20g、137mmol)を使用して、3-(アミノメチル)-6-メチル-4-プロピル-2(1H)-ピ

10

20

30

40

50

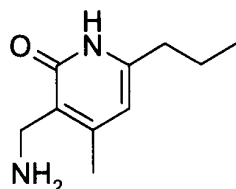
リジノン（中間体 5）について記載したと同様に調製した。LCMS E-S (M+H) = 181.1。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 11.8 ~ 11.9 (br s、1H)、7.86 ~ 7.96 (br s、3H)、6.10 (s、1H)、3.82 ~ 3.86 (m、2H)、3.02 ~ 3.09 (m、1H)、2.17 (s、3H)、1.08 (d、6H)。

【0320】

中間体 8

3-(アミノメチル)-4-メチル-6-プロピル-2(1H)-ピリジノン

【化122】



10

【0321】

8a) 4-メチル-2-オキソ-6-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル

NaNH₂ (32.5 g、862 mmol) の無水エーテル (500 mL) 中の溶液に、30℃で酪酸エチルエステル (50 g、431 mmol) とアセトン (37.5 g、465 mmol) の混合物を滴下した。添加後、反応混合物を4時間攪拌した。反応混合物を攪拌しながら氷水の上に注いだ。エーテルを追加して、層を分離した。水性層を2N HClでpH 5.0に酸性化し、次にNa₂CO₃でpH 7.5にした。次に水性層をエーテルで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過して、真空中で濃縮した。粗生成物、2,4-ヘプタンジオン (20 g、156 mmol)、及び2-シアノアセトアミド (13.12 g、156 mmol) を、75℃でEtOH (160 mL) に懸濁し、続いてピペリジン (13.2 g、156 mmol) を加えた。内容物を攪拌し、還流下に1時間加熱した。混合物を室温に冷却して濾過した。収集した固体を水に懸濁して1時間攪拌した。混合物を濾過して乾燥し、4-メチル-2-オキソ-6-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル (11 g、40%) を得た。LCMS E-S (M+H) = 181.1。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 12.3 ~ 12.4 (br s、1H)、6.25 (s、1H)、3.64 (s、3H)、2.50 (t、2H)、1.63 (m、2H)、0.94 (t、3H)。

20

30

【0322】

8b) 3-(アミノメチル)-4-メチル-6-プロピル-2(1H)-ピリジノン

酢酸ナトリウム (3.5 g、42.6 mmol)、パラジウム炭素 (0.81 g) 及び酸化白金 (0.1 g) を乾燥したパーボトルに入れて窒素でフラッシュし、続いて少量の酢酸を添加した（触媒を濡らすため）。4-メチル-2-オキソ-6-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル (5 g、28 mmol) の酢酸中の溶液を、パーボトルに加え、続いて酢酸 (200 mL) を追加した。容器に蓋をして、パール装置上に置き、45 psiで12時間水素化した。反応混合物を濾過して濾液を真空中で濃縮した。粗生成物を分取HPLCにより精製し、表題化合物 (TFA塩) 4.1 g (87%) を得た。LCMS E-S (M+H) = 181.1。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 11.8 ~ 11.9 (br s、1H)、7.83 ~ 7.88 (br s、3H)、5.99 (s、1H)、3.77 ~ 3.81 (m、2H)、2.37 (t、2H)、1.53 (m、2H)、0.83 (t、3H)。

40

【0323】

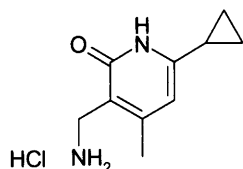
中間体 9

3-(アミノメチル)-6-シクロプロピル-4-メチル-2(1H)-ピリジノン塩酸

50

塩

【化 1 2 3】

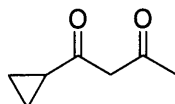


【0 3 2 4】

9 a) 1-シクロプロピル-1, 3-ブタンジオン

10

【化 1 2 4】



【0 3 2 5】

THF (100 mL) の攪拌されている溶液に、35℃で添加漏斗から、カリウム *tert*-ブトキシド (5.60 g、49.5 mmol) を、続いて 30 mL の THF 中のシクロプロピルメチルケトン (3.27 mL、33 mmol) と酢酸エチル (9.69 mL、99 mmol) との混合物を 25 分かけて加えた。内容物を加熱して 60℃で攪拌した。3 時間後、外しを加熱からはずして、室温に冷えるに任せた。反応混合物を 30 mL の 2 N HCl で注意深く希釈し、10 分間攪拌した。混合物をジエチルエーテル (3×50 mL) で抽出し、合わせた有機層を塩水 (1×50 mL) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過して真空中で濃縮した。クロマトグラフィーによりシリカゲル (溶出剤：ヘキサン中 0 から 15% EtOAc) で精製し、良好な分離で 1-シクロプロピル-1, 3-ブタンジオン 3.9 g を淡黄色に着色した油状物として得た。純度約 75% (残りは溶媒)、通算収率 70%。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ ppm 0.89~0.96 (m、2H)、1.09~1.15 (m、2H)、1.59~1.69 (m、1H)、2.04 (s、3H)、5.63 (s、1H)、15.5~16.0 (br s、1H)。

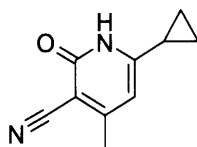
20

30

【0 3 2 6】

9 b) 6-シクロプロピル-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル

【化 1 2 5】



【0 3 2 7】

エタノール (5 mL) の攪拌されている溶液に、1-シクロプロピル-1, 3-ブタンジオン (505 mg、3.00 mmol) 及びシアノアセトアミド (252 mg、3.00 mmol) を加え、不均一な内容物を均一になるまで加熱した (約 75℃)。ピペリジン (0.395 mL、4.00 mmol) を加えて、混合物を還流下に 30 分間加熱した。反応混合物を室温に冷えるに任せ、沈殿が生じた。固体の沈殿を濾過して廃棄した。濾液を真空中で濃縮し、油性残渣を最少の EtOAc で次に 10 mL のヘキサンで処理して第 2 クロップの固体を得た。固体生成物のクロップを合わせ、水 (7 mL) に懸濁して激しく攪拌し、真空濾過して、6-シクロプロピル-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリルをほとんど白色の固体 (380 mg、73%) として得た。LCMS E-S (M+H) = 175.1。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃)

40

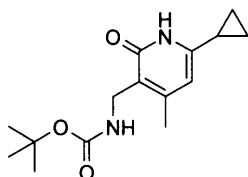
50

1₃) δ ppm 1.01~1.09 (m, 2H)、1.28 (dd、J=8.59、2.27 Hz、2H)、1.95~2.01 (m, 1H)、2.43 (s, 3H)、5.82 (s, 1H)。

【0328】

9c) 1, 1-ジメチルエチル [(6-シクロプロピル-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]カルバメート

【化126】



10

【0329】

6-シクロプロピル-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル (0.35 g, 2.01 mmol) をメタノール (20 mL) に加え、内容物を攪拌し-10℃に冷却した。次にジ-tert-ブチルオキシカルボニル (0.933 mL, 4.02 mmol) を加え、懸濁液を15分間攪拌した。次にNiCl₂·6H₂O (0.055 g, 0.201 mmol) を固体で加えて5分間攪拌した。次にNaBH₄ (0.532 g, 14.06 mmol) を、6回に分けるが各回毎に増やして5分で加えた。次に氷浴を取り外して内容物を終夜攪拌しながら室温に加温した。反応混合物を-10℃に戻し、続いてさらにNaBH₄ (0.532 g, 14.06 mmol) を3回に分けて加えた。氷浴を取り外し混合物を室温で1時間攪拌した。内容物にジエチルエチレンアミン (0.218 mL, 2.01 mmol) を添加して反応を停止させ、45分間室温で攪拌した。揮発性物質を真空で除去して、残渣をEtOAc及び飽和NaHCO₃に懸濁させた。有機層を追加のNaHCO₃で洗浄した。層を分離し、有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出剤: ジクロロメタン中10%メタノール) により精製した。収集した生成物を高真空下で1時間乾燥し、次にエーテルで処理して濾過した。真空乾燥機中45℃で2時間乾燥した後、1, 1-ジメチルエチル [(6-シクロプロピル-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]カルバメートを収集した (0.28 g, 50%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.73~0.80 (m、2H)、0.88~0.96 (m、2H)、1.36 (s、9H)、1.70~1.82 (m、1H)、2.11 (s、3H)、3.95 (d、J=5.31 Hz、2H)、5.66 (s、1H)、6.51 (t、J=4.80 Hz、1H)、11.50 (br. s.、1H)。

20

30

【0330】

9d) 3-(アミノメチル)-6-シクロプロピル-4-メチル-2-(1H)-ピリジノン塩酸塩

1, 1-ジメチルエチル [(6-シクロプロピル-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]カルバメート (0.28 g, 1.006 mmol) をEtOAc (9 mL) 及びメタノール (1.0 mL) に加えた。生じた懸濁液を室温で5分間攪拌し、続いてジオキサン (5.03 mL, 20.12 mmol) 中の4M HClを加え、内容物を室温で終夜攪拌した。次に揮発性物質を真空で除去すると、固体が残った。その固体にエーテルを加えて粉碎し、濾過して真空乾燥機中45℃で4時間乾燥した。表題化合物を得た (0.22 g、収率100%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.78~0.86 (m、2H)、0.95~1.03 (m、2H)、1.83 (tt、J=8.46、5.05 Hz、1H)、2.16~2.22 (m、3H)、3.75 (q、J=5.47 Hz、2H)、5.79 (s、1H)、8.02 (br. s.、3H)、11.92 (br. s.、1H)。

40

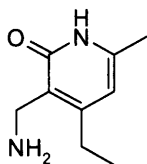
50

【0331】

中間体10

3-(アミノメチル)-4-エチル-6-メチル-2-(1H)-ピリジノン塩酸塩

【化127】

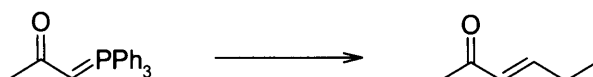


10

【0332】

10a) ヘキサ-3-エン-2-オン

【化128】



【0333】

DCM (500 mL) 中の 1-(トリフェニルホスホラニリデン)-2-プロパノン (100 g、307 mmol) の攪拌されている溶液に、プロピオンアルデヒド (140 mL、1929 mmol) を室温で加えた。次に反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応を TLC によりモニターした。通常、蒸留を使用して溶媒 (DCM) を留去した。次に残渣を真空下で (約 45 蒸留 bar) 分別蒸溜し、所望の生成物を単離した。表題化合物、ヘキサ-3-エン-2-オン (20 g、66%) を 110 °C で収集した。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 1.071~1.121 (t, 3H, J = 7.4 Hz)、2.250~2.299 (m, 5H)、6.054~6.094 (d, 1H, J = 16 Hz)、6.823~6.895 (m, 1H)。

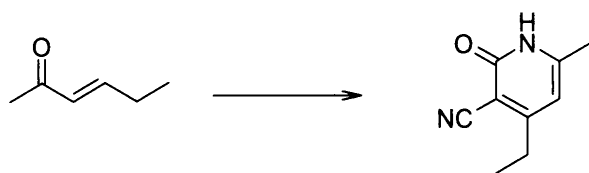
20

【0334】

10b) 4-エチル-1,2-ジヒドロ-6-メチル-2-オキソピリジン-3-カルボニトリル

30

【化129】



【0335】

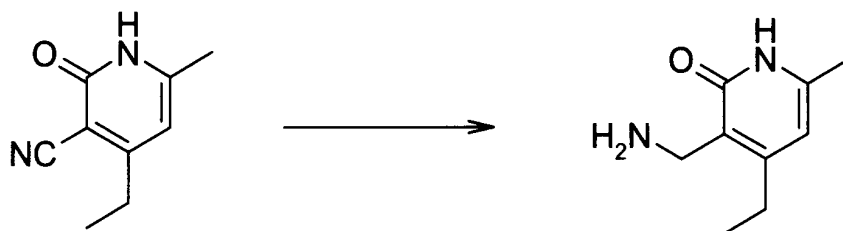
t-BuOK (22.85 g、204.08 mmol) 及びシアノアセトアミド (18.8 g、224.1 mmol) の DMSO (300 mL) の攪拌されている溶液に、ヘキサ-3-エン-2-オン (20 g、204.08 mmol) をアルゴン雰囲気下に室温で加えた。次に反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、次に t-BuOK (68.5 g、612.05 mmol) を追加した。アルゴンガスを酸素ガスにより置き換え、酸素の存在で混合物を 48 時間室温で攪拌した。反応を TLC によりモニターした。反応混合物を 0 °C に冷却し、水 (100 mL) で、続いて 4N HCl (120 mL) で希釈した。混合物を 15 分間攪拌して生じた固体を濾過した。固体を水 (1 L) で洗浄し乾燥して、表題化合物、4-エチル-1,2-ジヒドロ-6-メチル-2-オキソピリジン-3-カルボニトリル (10.5 g、31%) を、純白でない固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 1.148~1.185 (t, 3H, J = 7.4 Hz)、2.237 (s, 3H)、2.557~2.614 (m, 2H)、6.211 (s,

40

50

1 H)、12.330 ((広幅 s、1 H)。MS (ES) [M+H]⁺ 161.06。
【0336】

10 c) 3-(アミノメチル)-4-エチル-6-メチルピリジン-2(1 H) オン
【化130】



10

【0337】

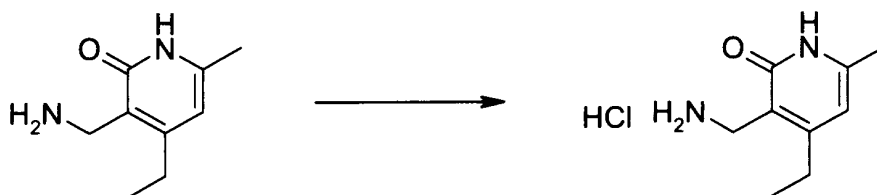
ラネーニッケル (6 g) のメタノール (200 mL) 中の懸濁液に、4-エチル-1,2-ジヒドロ-6-メチル-2-オキソピリジン-3-カルボニトリル (10 g、61.7 mmol) 及びメタノール性アンモニア (750 mL) を加えた。反応混合物を室温で水素加圧下に (80 psi) 48 時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、メタノール (250 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し残渣をフィルターカラムによりシリカゲル (60~120 メッシュ) を使用し、CHCl₃ 中 10% MeOH で溶出して精製し、3-(アミノメチル)-4-エチル-6-メチルピリジン-2(1 H) オン (5.6 g、54%) を純白でない固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆、400 MHz) (遊離アミン): δ ppm 1.063~1.101 (t、3 H、J=7.6 Hz)、2.101 (s、3 H)、2.412~2.449 (m、2 H)、3.448 (s、2 H)、5.835 (s、1 H)。MS (ES) [M+H]⁺ 167.06。

20

【0338】

10 d) 3-(アミノメチル)-4-エチル-6-メチルピリジン-2(1 H) オン塩酸塩

【化131】



30

【0339】

3-(アミノメチル)-4-エチル-6-メチルピリジン-2(1 H) オン (5.6 g、33 mmol) を DCM (560 mL) 中に懸濁し、不溶性内容物/粒子を濾過した。濾液を濃縮して乾燥した。残渣を DCM (10 mL) に溶解して 1,4-ジオキサン (16 mL、66 mmol) 中の 4 M HCl を 0℃ で加え 10 分間攪拌し、次に反応混合物を高真空下で濃縮し乾燥した。生じた粗製固体にヘキサン (150 mL) を加えて粉碎し、濾過した。固体を真空下で乾燥した。3-(アミノメチル)-4-エチル-6-メチルピリジン-2(1 H) オン塩酸塩 (5.9 g、86%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.082~1.120 (t、3 H、J=7.6 Hz)、2.179 (s、3 H)、2.503~2.544 (m、2 H)、3.785~3.798 (d、2 H、J=5.2 Hz)、6.024 (s、1 H)、7.985 ((広幅 s、2 H)、11.858 ((広幅 s、1 H)。MS (ES) [M+H]⁺ 167.2。

40

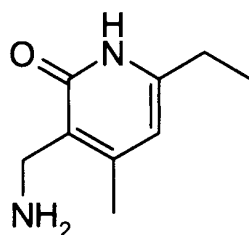
【0340】

50

中間体 1 1

3-(アミノメチル)-6-エチル-4-メチル-2(1H)-ピリジノン

【化 1 3 2】



10

【0 3 4 1】

1 1 a) 4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル

t-BuOK (17.2 g、153 mmol) 及びシアノアセトアミド (13 g、153 mmol) の CH₃CN (225 mL) 中の溶液に、(3E)-3-ヘキセン-2-オン (15 g、153 mmol) を N₂ 雰囲気下に室温で加えた。反応混合物を 30 分間攪拌した。反応混合物に t-BuOK (51.4 g) を追加し、N₂ を酸素により置き換えた。外部から冷却せずに 1 時間攪拌した後、混合物に 4N HCl を十分攪拌しながらゆっくり加えて希釈した。混合物を濾過し、EtOH で洗浄し、乾燥して、6-エチル-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル (5 g、21%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 12.33 (br. s.、1H)、6.18 (s、1H)、2.45 (q、2H)、2.30 (s、3H)、1.11 (t、3H)。

20

【0 3 4 2】

1 1 b) 3-(アミノメチル)-6-エチル-4-メチル-2(1H)-ピリジノン

6-エチル-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル (7 g、43.2 mmol) の氷浴で冷却した THF 溶液 (200 mL) に、NaBH₄ (4.2 g、108 mmol) 及び I₂ (11.2 g、43.2 mmol) を加え、内容物を 30 分間攪拌した。次に反応混合物を終夜還流下に加熱した。反応混合物を冷却し、0℃で 4N HCl をゆっくり添加して注意深く中和した。混合物を MgSO₄ で乾燥し濾過し真空で濃縮した。生成物を HPLC により精製して 3-(アミノメチル)-6-エチル-4-メチル-2(1H)-ピリジノンを TFA 塩 (1.9 g、26.4%) として得た。LCMS MH⁺=167.1 ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 11.82 (br. s.、1H)、7.82 (br. s.、3H)、5.97 (s、1H)、3.75~3.77 (m、2H)、2.39 (q、2H)、2.17 (s、3H)、1.09 (t、3H)。

30

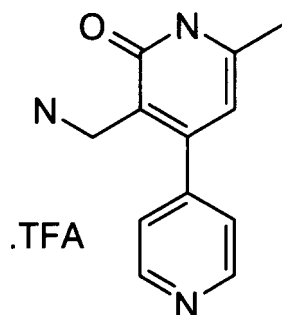
【0 3 4 3】

中間体 1 2

3-(アミノメチル)-6-メチル-4, 4'-ビピリジン-2(1H)オン

40

【化 1 3 3】

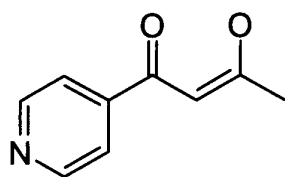


10

【0 3 4 4】

1 2 a) (2Z)-3-(4-pyridyl)-2-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-1-yl trifluoroacetate

【化 1 3 4】



20

【0 3 4 5】

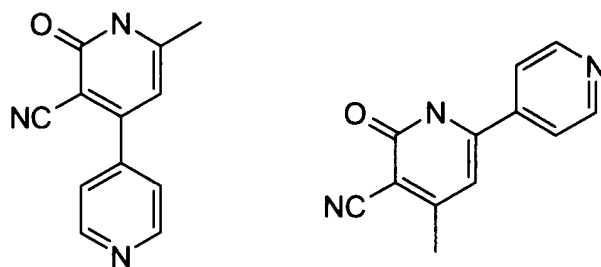
エチル 4-ピリジンカルボキシレート (30 g、198 mmol) 及びアセトン (34.58 g、595 mmol) の THF (150 mL) 中の溶液に、NaOMe (12.87 g、238 mmol) を 35~40℃ でゆっくり加えた。混合物を室温で 0.5 時間攪拌し、次に還流下に 3 時間加熱した。混合物を室温に冷却して濾過し、固体を得て、それを t-BuOMe で洗浄し H₂O に溶解した。溶液を酢酸で酸性化して生じた油性生成物を CHCl₃ で抽出した。溶媒を真空で除去して粗生成物を得 (12 g、37%)、さらに精製せずに使用した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 8.73 (d、2H)、7.76 (d、2H)、6.63 (s、1H)、2.21 (s、3H)；注：エノール性 OH は現れない。

30

【0 3 4 6】

1 2 b) 6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-4,4'-ビピリジン-3-カルボニトリル及び 4-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-2,4'-ビピリジン-5-カルボニトリル

【化 1 3 5】



40

【0 3 4 7】

(2Z)-3-(4-pyridyl)-2-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-1-yl trifluoroacetate (8 g、粗、49 mmol) 及びシアノアセトアミド (4.12 g、49 mmol) の無水 EtOH (100 mL) 中の溶液に、ピペリジン (4.17 g、49 mmol) を N₂ 下に 75℃ で加えた。混合物を還流下に 1 時間加熱し、次に室温に冷却した。濾過後、固体を収集

50

してH₂Oで洗浄し、生成物（4 g）を2つの異性体として得た。HPLCにより分離した後、1.8 gの6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-4, 4'-ビピリジン-3-カルボニトリル及び1.2 gの4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-2, 4'-ビピリジン-5-カルボニトリルを得た。6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-4, 4'-ビピリジン-3-カルボニトリルの同定は、nOE分析により確定した。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） δ 12.79（br. s.、1H）、8.75（d、2H）、7.58（d、2H）、6.37（s、1H）、2.31（s、3H）。

【0348】

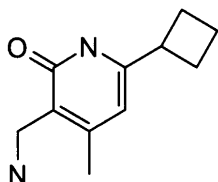
12c) 3-(アミノメチル)-6-メチル-4, 4'-ビピリジン-2（1H）オン 10
6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-4, 4'-ビピリジン-3-カルボニトリル（4 g、18.9 mmol）の氷浴で冷却したTHF（100 mL）溶液に、NaBH₄（1.43 g、37.9 mmol）及びI₂（4.81 g、18.9 mmol）を加え、混合物を0.5時間攪拌した。次に反応混合物を還流下に4時間加熱した。0℃に冷却後、反応混合物のpHを4N HClで5に調節した。混合物を真空中で濃縮して、粗成化合物を得、それをHPLCにより精製し、3-(アミノメチル)-6-メチル-4, 4'-ビピリジン-2（1H）オン（1.9 g、31%）をTFA塩として得た。LCMS MH⁺=216.0 ¹H NMR（400 MHz、D₂O中のDMSO-d₆） δ 8.87（d、2H）、7.87（d、2H）、6.13（s、1H）、3.65（br s、2H）、2.17（s、3H）。 20

【0349】

中間体13

3-(アミノメチル)-6-シクロブチル-4-メチル-2（1H）-ピリジノン

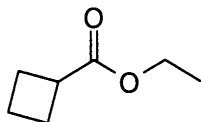
【化136】



【0350】

13a) エチルシクロブタンカルボキシレート

【化137】



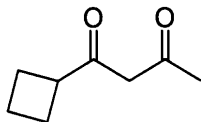
【0351】

シクロブタンカルボン酸（50 g、500 mmol）のEtOH（1.2 L）中の溶液 40
に、H₂SO₄（20 mL）を室温でゆっくりと加えた。溶液を還流下に終夜攪拌し、次に冷却してH₂O中に注いだ。水性層をエーテルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空中で濃縮して、エチルシクロブタンカルボキシレートを無色油状物（44 g、69%）として得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃-d₃） δ 4.04（q、2H）、3.04（m、1H）、2.12（m、4H）、1.88（m、2H）、1.18（t、3H）。

【0352】

13b) 1-シクロブチル-1, 3-ブタンジオン

【化 1 3 8】



【0 3 5 3】

NaNH₂ (11.7 g, 91 mmol) の無水エーテル (150 mL) 中の溶液に、N₂ 下 30℃ でエチルシクロブタンカルボキシレート (19.2 g, 150 mmol) とアセトン (21.75 g, 375 mmol) との混合物を滴下した。添加後、反応混合物を 4 時間攪拌し、次に攪拌しながら氷水の上に注いだ。エーテルを加えて未反応成分を有機相中に抽出した。透明な水性抽出物を 2N HCl で pH 5.0 に酸性化し、次に Na₂CO₃ で pH 7.5 にした。溶液をエーテルで抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過して濃縮し、1-シクロブチル-1,3-ブタンジオンの粗生成物 (9.7 g, 76%) を得て、それを次のステップでさらに精製せずに使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₃) δ 5.42 (s, 1H)、3.66 (s, 1H)、2.11~2.23 (m, 4H)、2.02 (s, 3H)、1.93~1.99 (m, 2H)。

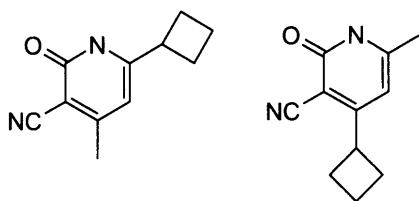
10

【0 3 5 4】

13c) 6-シクロブチル-4-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル及び 4-シクロブチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル

20

【化 1 3 9】



【0 3 5 5】

1-シクロブチル-1,3-ブタンジオン (1.5 g, 10.7 mmol) 及びシアノアセトアミド (1.07 g, 12.8 mmol) の EtOH (25 mL) 中の溶液に、ペリジン (1.08 g, 12.8 mmol) を 75℃ でを加えた。添加後、混合物を加温して還流しながら攪拌した。1 時間後に混合物を室温に冷却し、その間に沈殿が生じた。内容物を濾過し、濾過した固体を水に懸濁して 1 時間攪拌した。不均一な混合物を濾過して乾燥し、6-シクロブチル-4-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリルと 4-シクロブチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリルの混合物 (1.14 g, 57%) を得た。¹H NMR (400 MHz, D₂O 中の DMSO-d₆) δ 12.15~12.30 (br s, 2H)、6.39 (s, 1H)、6.34 (s, 1H)、2.40~2.28 (m, 7H)、2.23~2.25 (m, 3H)、2.18~2.21 (m, 4H)、1.99~2.11 (m, 2H)、1.84~1.90 (m, 2H)。

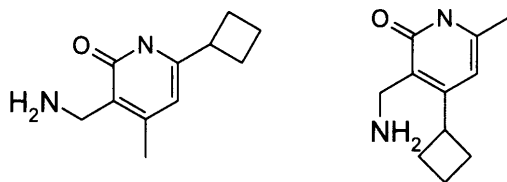
30

40

【0 3 5 6】

13d) 3-(アミノメチル)-6-シクロブチル-4-メチル-2-(1H)-ピリジノン及び 3-(アミノメチル)-4-シクロブチル-6-メチル-2-(1H)-ピリジノン

【化 1 4 0】



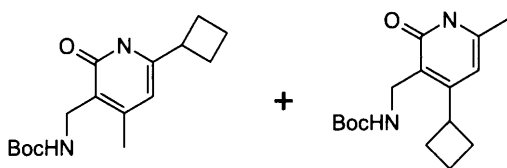
【0 3 5 7】

6-シクロブチル-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル及び4-シクロブチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル (6 g、32 mmol) の氷浴で冷却したTHF (100 mL) 溶液に、 NaBH_4 (2.73 g、71.8 mmol) 及び I_2 (8.3 g、32 mmol) を加え、混合物を30分間攪拌した。次に反応混合物を還流下に3時間加熱した。0℃に冷却後、反応混合物のpHを6N HClで5に調節した。内容物を乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をHPLCにより精製し、3-(アミノメチル)-6-シクロブチル-4-メチル-2(1H)-ピリジノンと3-(アミノメチル)-4-シクロブチル-6-メチル-2(1H)-ピリジノンとの混合物 (5.6 g、91%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.60~11.70 (br s、2 H)、7.85 (br s、4 H)、6.15 (s、1 H)、6.03 (s、1 H)、3.72~3.79 (m、2 H)、3.29~3.33 (m、2 H)、2.16 (s、6 H)、2.05~2.10 (m、6 H)、1.88~1.93 (m、4 H)、1.69~1.79 (m、4 H)。

【0 3 5 8】

13e) 1, 1-ジメチルエチル [(6-シクロブチル-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] カルバメート及び1, 1-ジメチルエチル [(4-シクロブチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] カルバメート

【化 1 4 1】



【0 3 5 9】

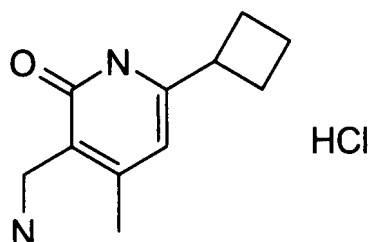
3-(アミノメチル)-6-シクロブチル-4-メチル-2(1H)-ピリジノン及び3-(アミノメチル)-4-シクロブチル-6-メチル-2(1H)-ピリジノン (3.5 g、18 mmol) のTHF (10 mL) 及びDMF (10 mL) 中の氷浴で冷却した溶液に、 Boc_2O (4.68 g、21.8 mmol) 及びトリエチルアミン (5.4 g、54 mmol) を加えた。次に内容物を30℃で30分間攪拌した。反応を氷水の添加により停止させ、その間に沈殿が生じた。反応混合物を濾過して乾燥し、粗生成物の混合物を得た。粗生成物をHPLCにより分離して、1, 1-ジメチルエチル [(6-シクロブチル-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] カルバメート (2.1 g、20%) 及び1, 1-ジメチルエチル [(4-シクロブチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] カルバメート (1 g、9.5%) を得た。1, 1-ジメチルエチル [(6-シクロブチル-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] カルバメートのデータ： ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.28 (br s、1 H)、6.49 (br s、1 H)、5.86 (br s、1 H)、3.85 (br s、2 H)、1.97~2.14 (m、7 H)、1.87~1.94 (m、1 H)、1.72~1.77 (

m、1 H)、1.28 (s、9 H)。

【0360】

13 f) 3-(アミノメチル)-6-シクロブチル-4-メチル-2-(1 H)-ピリジノン塩酸塩

【化142】



10

【0361】

1,1-ジメチルエチル[(6-シクロブチル-4-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3ピリジニル)メチル]カルバメート(2.1 g、7.2 mmol)の4N HCl(1,4ジオキサン15 mL中)中の溶液を、60℃に1時間加熱した。混合物を室温に冷却した。混合物を濾過して乾燥し、3-(アミノメチル)-6-シクロブチル-4-メチル-2-(1 H)-ピリジノンをHCl塩(1.95 g、90%)として得た。LC MS MH⁺=193.1 ¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ 11.70 (br s、1 H)、8.01 (s、3 H)、6.04 (s、1 H)、3.74 (d、2 H)、3.32~3.39 (m、1 H)、2.22 (s、3 H)、2.17~2.20 (m、2 H)、2.06~2.11 (m、2 H)、1.85~1.95 (m、1 H)、1.71~1.79 (m、1 H)。

20

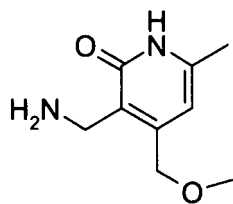
【0362】

中間体14

3-(アミノメチル)-6-メチル-4-[(メチルオキシ)メチル]-2-(1 H)-ピリジノン

【化143】

30

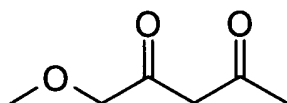


【0363】

14 a) 1-(メチルオキシ)-2,4-ペンタジオン

【化144】

40



【0364】

乾燥トルエン(62.5 mL)中のナトリウム(5.83 g、243.3 mmol)の溶液に、エチル(メチルオキシ)アセテート(24 g、203.4 mmol)を-5℃で加えた。3時間攪拌した後、アセトン(14 g、231.4 mmol)をゆっくり加えると混合物は褐色及び粘稠になった。次に72 mLのtert-ブチルメチルエーテルを加

50

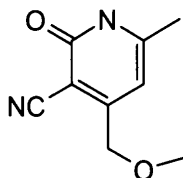
えて、反応混合物を室温で12時間攪拌し、その後ナトリウム塩が沈殿した。収集してtert-ブチルメチルエーテルを追加して洗浄した後、ナトリウム塩を46mLの20% H₂SO₄中に溶解した。内容物をtert-ブチルメチルエーテルで抽出し有機層を濃縮して、1-(メチルオキシ)-2,4-ペンタンジオン(9.76g、36.9%)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃-d₃) δ 5.76(s、1H)、3.96(s、2H)、3.38(s、3H)、2.07(s、3H)。

【0365】

14b) 6-メチル-4-[(メチルオキシ)メチル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル

【化145】

10



【0366】

1-(メチルオキシ)-2,4-ペンタンジオン(9.51g、73.12mmol)及びシアノアセトアミド(6.17g、73.12mmol)をEtOH(76mL)に溶解して均一になるまで加熱した(約75℃)。ピペリジン(6.25g、73.12mmol)を加えて、反応混合物を還流下に20分間加熱し、続いて室温に冷却した。内容物を濾過して固体を得、それを140mLの水に懸濁し、20分間激しく攪拌した。不均一な混合物を濾過して、6-メチル-4-[(メチルオキシ)メチル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル(7.8g、65.6%)を得た。LCMS MH⁺=179.0 ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 12.47(br s、1H)、6.26(s、1H)、4.40(s、2H)、3.29(s、3H)、2.25(s、3H)。

20

【0367】

14c) 3-(アミノメチル)-6-メチル-4-[(メチルオキシ)メチル]-2(1H)-ピリジノン

30

6-メチル-4-[(メチルオキシ)メチル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル(1.000g、5.61mmol)を酢酸(150mL)中に懸濁し、該溶液をラネーNiカートリッジを備えたH-cube装置に、1mL/分の速度、50psi及び60℃で通した。18時間後に、酢酸を減圧下で除去して残渣をMeOHに溶解した。該メタノール性溶液を0.2μmテフロン注射器フィルターに通した。メタノール性濾液を、逆相HPLC(Gemini 50×100 5μmカラム。ラン1:3分、90~10%。ラン2、5分、0~10%。ラン3、10分、0~20%)により精製した。生成物の分画を濃縮してGenevac HT-4装置で乾燥し、3-(アミノメチル)-6-メチル-4-[(メチルオキシ)メチル]-2(1H)-ピリジンを淡いグレーのワックス状固体(900mg、収率70.2%)として得た。LCMS MH⁺=183.0 ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 8.40(br s、1H)、6.10(s、1H)、4.39(s、2H)、3.66(br s、2H)、3.32(s、3H)、2.19(s、3H)。

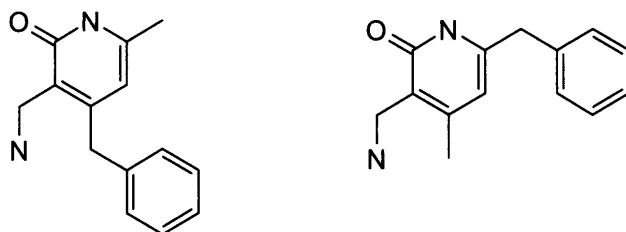
40

【0368】

中間体15

3-(アミノメチル)-6-メチル-4-(フェニルメチル)-2(1H)-ピリジノン及び3-(アミノメチル)-4-メチル-6-(フェニルメチル)-2(1H)-ピリジノン

【化 1 4 6】

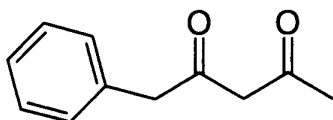


【0 3 6 9】

1 5 a) 1-フェニル-2, 4-ペンタンジオン

10

【化 1 4 7】



【0 3 7 0】

NaNH₂ (19.02 g, 480 mmol) の無水エーテル (400 mL) 中の溶液に、N₂ 下 -5℃ で、エチルフェニルアセテート (19.2 g, 150 mmol) を、次にアセトン (21.23 g, 370 mmol) を激しく攪拌しながら滴下した。添加後、反応混合物を室温で終夜攪拌した。次に混合物を 1 N HCl で pH 4.0 ~ 5.0 に酸性化した。有機層を分離して真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、1-フェニル-2, 4-ペンタンジオン (18.32 g, 44%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₃) δ 15.49 (br s, 1H)、7.33 ~ 7.45 (m, 5H)、5.53 (s, 1H)、3.66 (s, 2H)、2.10 (s, 3H)。

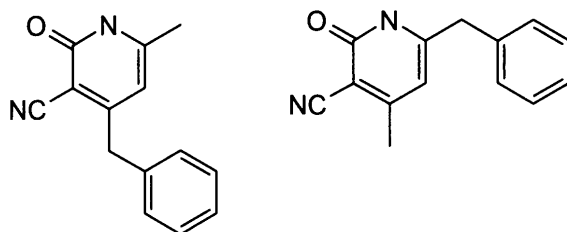
20

【0 3 7 1】

1 5 b) 6-メチル-2-オキソ-4-(フェニルメチル)-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル及び 4-メチル-2-オキソ-6-(フェニルメチル)-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル

30

【化 1 4 8】



40

【0 3 7 2】

1-フェニル-2, 4-ペンタンジオン (18.32 g, 104 mmol) 及びシアノアセトアミド (8.74 g, 104 mmol) を EtOH (104 mL) 中に溶解し、均一になるまで加熱した (約 75℃)。ピペリジン (8.86 g, 104 mmol) を加え、反応混合物を還流下に 15 ~ 30 分間加熱した。続いて室温に冷却し、その間に沈殿が生じた。不均一な内容物を濾過して固体を得、それを 200 mL の水に懸濁して 20 分間激しく攪拌した。不均一な混合物を濾過して、6-メチル-2-オキソ-4-(フェニルメチル)-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル及び 4-メチル-2-オキソ-6-(フェニルメチル)-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル (12.06 g, 52%) を得た。LCMS MH⁺ = 225.1 ¹H NMR (400 MHz,

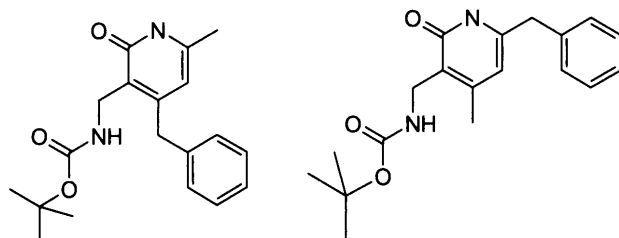
50

DMSO-d₆) (化合物の混合物) δ 7.21~7.31 (m、10H)、6.06 (s、2H)、3.89 (s、2H)、3.79 (s、2H)、2.24 (s、3H)、2.15 (s、3H)。

【0373】

15c) 3-(アミノメチル)-6-メチル-4-(フェニルメチル)-2(1H)-ピリジノン及び3-(アミノメチル)-4-メチル-6-(フェニルメチル)-2(1H)-ピリジノン

【化149】



10

【0374】

酢酸ナトリウム (6.14 g、74.8 mmol)、Pd/C (0.65 g、1 mmol)、及び酸化白金 (II) (45 mg、1 mmol) を、窒素導入口を備えた乾燥パーボトルに入れた。少量の酢酸を加えて触媒を濡らした。6-メチル-2-オキソ-4-(フェニルメチル)-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニルカルボニトリル及び4-メチル-2-オキソ-6-(フェニルメチル)-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニルカルボニトリル (6 g、26.7 mmol) の酢酸 (300 mL) 中の溶液を容器に加えた。内容物を封じて、パルシェーカー上 45 psi で 12 時間水素化した。反応混合物を濾過して酢酸で洗浄した。濾液を減圧下で除去した。残渣をメタノールで洗浄し濾過して、3-(アミノメチル)-6-メチル-4-(フェニルメチル)-2(1H)-ピリジノンと3-(アミノメチル)-4-メチル-6-(フェニルメチル)-2(1H)-ピリジノンとの混合物を得た。反応を2連で行い、合計 14.5 g の粗生成物を回収した。上の粗生成物混合物 (4.0 g、17.5 mmol) の THF (10 mL) 及び DMF (10 mL) 中の溶液に、ジ-tert-ブトキシカルボニル酸無水物 (5.0 g、23.4 mmol) 及びトリエチルアミン (5.2 g、52.5 mmol) を 0℃ で加えた。反応混合物を攪拌しながら室温まで加温し、次にさらに 4 時間攪拌した。内容物を氷水で希釈し、次に濾過した。収集した固体を乾燥して、生成物を HPLC により分離し、1.2 g の 1,1-ジメチルエチル { [4-メチル-2-オキソ-6-(フェニルメチル)-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル] メチル } カルバメート (¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 11.55~1.60 (br s、1H)、7.20~7.29 (m、5H)、5.85 (s、1H)、3.92 (s、2H)、3.90 (s、2H)、2.10 (s、3H)、1.32 (s、9H)) 及び 1.0 g の 1,1-ジメチルエチル { [6-メチル-2-オキソ-4-(フェニルメチル)-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル] メチル } カルバメート (¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 11.50~11.55 (br s、1H)、7.18~7.25 (m、5H)、5.75 (s、1H)、4.02 (s、2H)、3.85 (s、2H)、2.05 (s、3H)、1.32 (s、9H)) を得た。

20

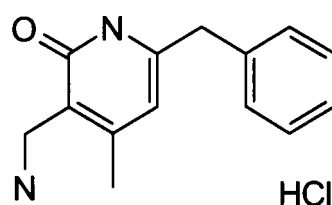
30

40

【0375】

15d) 3-(アミノメチル)-4-メチル-6-(フェニルメチル)-2(1H)-ピリジノン塩酸塩

【化 1 5 0】



【0 3 7 6】

10

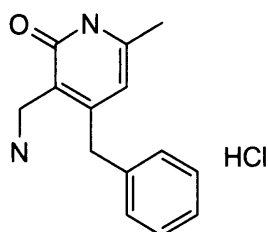
1, 1-ジメチルエチル { [4-メチル-2-オキソ-6-(フェニルメチル)-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル] メチル} カルバメート (1. 2 g、3. 66 mmol) の 4N HCl (15 mL の 1, 4 ジオキサン中) 中の溶液を 60 °C に 1 時間加熱した。混合物を室温に冷却した。混合物を濾過して乾燥し、3-(アミノメチル)-4-メチル-6-(フェニルメチル)-2 (1H)-ピリジノン HCl 塩 (0. 725 g、87%) として得た。LCMS MH+=229. 1 ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 11. 9~12. 0 (br s、1H)、7. 99 (br s、3H)、7. 20 (s、5H)、5. 97 (s、1H)、3. 72~3. 75 (m、4H)、2. 17 (s、3H)。

【0 3 7 7】

20

15e) 3-(アミノメチル)-6-メチル-4-(フェニルメチル)-2 (1H)-ピリジノン塩酸塩

【化 1 5 1】



30

【0 3 7 8】

1, 1-ジメチルエチル { [6-メチル-2-オキソ-4-(フェニルメチル)-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル] メチル} カルバメート (1. 0 g、3. 0 mmol) の 4N HCl (1, 4 ジオキサン 15 mL 中) 中の溶液を 60 °C に 1 時間加熱した。混合物を室温に冷却した。混合物を濾過して乾燥し、3-(アミノメチル)-6-メチル-4-(フェニルメチル)-2 (1H)-ピリジノン HCl 塩 (0. 600 g、86%) として得た。LCMS MH+=229. 1 ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 11. 9~12. 0 (br s、1H)、8. 03 (br s、3H)、7. 16~7. 30 (m、5H)、5. 84 (s、1H)、3. 91 (s、2H)、3. 81 (s、2H)、2. 10 (s、3H)。

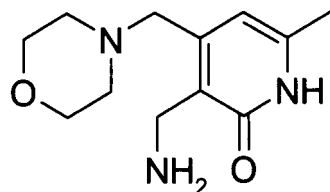
40

【0 3 7 9】

中間体 16

3-(アミノメチル)-6-メチル-4-(4-モルホリニルメチル)-2 (1H)-ピリジノン

【化 1 5 2】

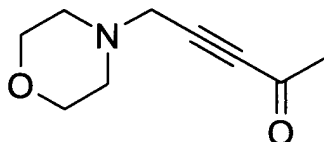


【0 3 8 0】

a) 5-(4-モルホリニル)-3-ペンチン-2-オン

10

【化 1 5 3】



【0 3 8 1】

4-(2-プロピン-1-イル)モルホリン(2.2g、17.58mmol)のTHF(5mL)中の冷却した(-40℃、CH₃CN/CO₂)溶液に、N₂下で2M塩化イソプロピルマグネシウムのTHF(10mL、20.00mmol)中の溶液を注射器により滴下した。反応混合物を1時間攪拌し、N-メトキシ-N-メチルアセトアミド(2.2mL、20.69mmol)のTHF(5mL)中の溶液を小分けして加えた。反応混合物を2時間攪拌し(ゆっくりと室温に加温するに任せた)、NH₄Cl水溶液で反応を停止させ、EtOAcで抽出し、塩水で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過して蒸発させ真空下で乾燥した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(Analox、SF25~60g、ヘキサン中0から80%EtOAc)により精製した。純粋な分画を合わせて蒸発乾固し、生成物5-(4-モルホリニル)-3-ペンチン-2-オン(2.09g、12.50mmol、収率71.1%)を黄色油状物として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 3.62~3.57(m、4H)、3.56(s、2H)、2.49~2.43(m、4H)、2.34(s、3H)。MS(ES) + m/e 168.0 [M+H]⁺。

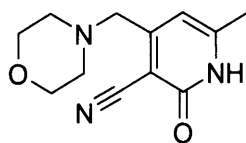
20

30

【0 3 8 2】

b) 6-メチル-4-(4-モルホリニルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル

【化 1 5 4】



40

【0 3 8 3】

攪拌されているEtOH(30mL)中の21wt%ナトリウムエトキシド(4.2g、12.96mmol)溶液に、2-シアノアセトアミド(1.1g、13.08mmol)を加えた。反応混合物を15分間攪拌した。次に5-(4-モルホリニル)-3-ペンチン-2-オン(2.0g、11.96mmol)のEtOH中の溶液を、反応混合物に小分けして加えた(反応混合物は速やかに暗赤色に変化した)。反応混合物を終夜室温で攪拌し、6N HCl(2.17mL、13.02mmol)で中和して真空下で蒸発乾固した。真空下で終夜乾燥した。残留する暗色の固体に(9:1)CH₂Cl₂:MeOH(50mL)溶液を加えて粉碎し、不溶性材料から濾過し、(9:1)CH₂Cl₂:MeOHで洗浄し、濾液を真空下で蒸発乾固した。暗色の固体にヘキサン中(1:1)

50

EtOAc溶液を加えて粉碎し、濾過し、ヘキサン中EtOAc(1:1)で洗浄し、真空下で乾燥して、褐色固体(最初に出てくる非極性不純物のロットを除いた)を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(Analox、SF25~60g、CH₂Cl₂中0から15%のCH₂Cl₂/20%(MeOH中5%NH₄OH))により精製した。純粋な分画を合わせ、蒸発乾固させ、ヘキサンを加えて粉碎し、真空下で乾燥し、生成物6-メチル-4-(4-モルホリニルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル(0.90g、3.86mmol、収率32.3%)を淡黄褐色固体として得た。

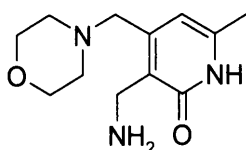
【0384】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.44(br. s., 1H)、6.34(s, 1H)、3.63~3.56(m, 4H)、3.48(s, 2H)、2.45~2.36(m, 4H)、2.27(s, 3H)
MS(ES) + m/e 234.1 [M+H]⁺。

【0385】

c) 3-(アミノメチル)-6-メチル-4-(4-モルホリニルメチル)-2(1H)-ピリジノン

【化155】



【0386】

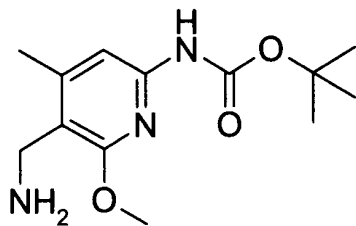
6-メチル-4-(4-モルホリニルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル(0.60g、2.57mmol)のHOAc(20mL)中の透明な溶液をH-Cube装置(50psi、60℃、1mL/分、ラネーニッケルカートリッジ)で夜間に18時間処理した。LCMSは反応が完結したことを示した。反応混合物を蒸発乾固させ、少量のMeOHに取り入れてジオキサン中の4N HCl(5mL、20.00mmol)で処理した。混合物を真空下で蒸発乾固し(蒸発中に沈殿が析出し始めた)、Et₂Oを加えて粉碎し、濾過して真空下で乾燥し、生成物3-(アミノメチル)-6-メチル-4-(4-モルホリニルメチル)-2(1H)-ピリジノン(0.76g、2.450mmol、収率95%)を淡グレーの固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 6.39(s, 1H)、4.28(s, 2H)、3.99(s, 2H)、3.87(br. s., 4H)、3.27(br. s., 4H)、2.22(s, 3H)。MS(ES) + m/e 238.0 [M+H]⁺(weak)、221.3 [M+H]⁺-NH₃(強い)。

【0387】

中間体17

tert-ブチル(5-(アミノメチル)-6-メトキシ-4-メチルピリジン-2-イル)カルバメート

【化156】



【0388】

a) エチル4-エトキシ-2-オキソペンタ-3-エノエート

10

20

30

40

50

エチル 2, 4-ジオキソペンタノエート (36.5 g、231 mmol) 及びトリエチルオルトホルメート (41 mL、246 mmol) のエタノール (60 mL) 中の攪拌されている溶液に、塩化アンモニウム (3.7 g、69 mmol) を加えた。その懸濁液を室温で終夜攪拌した。LCMS は、反応がほとんど完結したことを示した。(LCMS 上である程度加水分解した?)。反応混合物を真空下で濃縮した。残留油状物を Et₂O (300 mL) に取り入れ、濾過して不溶物を除去し、Et₂O ですすぎ、真空下で濃縮した。生成物が真蒸留で短いパスの蒸溜 (0.09 mmHg で bp 70 から 77 °C) により得られ、生成物エチル 4-エトキシ-2-オキソペンタ-3-エノエート (36.5 g、47.3 mmol、収率 79%) が淡黄色油状物として生じた。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.24 (s、1H)、4.32 (q、J = 7.2 Hz、2H)、4.02 (q、J = 6.9 Hz、2H)、2.41 (s、3H)、1.41 (t、J = 7.1 Hz、3H)、1.39 (t、J = 7.2 Hz、3H)。MS (ES) + m/e 186.8 [M+H]⁺、208.8 M+Na⁺。

【0389】

b) エチル 5-シアノ-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-カルボキシレート

エチル 4-エトキシ-2-オキソペンタ-3-エノエート (22.5 g、121 mmol) 及び 2-シアノアセトアミド (9.0 g、107 mmol) のアセトン (250 mL) 中の攪拌されている溶液に炭酸カリウム (15.8 g、114 mmol) を加えた。反応混合物を 10 時間還流した (85 °C 油浴) (反応は深赤色溶液中で濃い沈殿を生じた)。スラリーを氷中の冷 1N HCl (230 mL) に加えた。30 分間後に懸濁液を濾過し、水で洗浄し真空下で乾燥して、生成物エチル 5-シアノ-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-カルボキシレート (14.51 g、70.4 mmol、収率 65.7%) を明るいピンクの固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.60 (br. s.、1H)、7.05 (br. s.、1H)、4.34 (q、J = 7.1 Hz、2H)、2.45 (s、3H)、1.32 (t、J = 7.1 Hz、3H)。MS (ES) + m/e 206.8 [M+H]⁺。

【0390】

c) エチル 5-シアノ-6-メトキシ-4-メチルピコリネート

エチル 5-シアノ-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-カルボキシレート (2.0 g、9.70 mmol) の CH₂Cl₂ (25 mL) 中の攪拌されている懸濁液に、トリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート (2.0 g、13.52 mmol) を加えた。反応混合物を CH₂Cl₂ ですすぎ落とし、室温で 24 時間攪拌した。(反応混合物は最終的に透明になった)。該反応混合物に 1N NaOH (75 mL) を加えた。10 分間攪拌した後、混合物を分液漏斗に注ぎ入れた。CH₂Cl₂ 相を取り出して、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過して真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (Analoxix SF 25~40 g、ヘキサン中 50 から 100% CH₂Cl₂) により精製し、生成物エチル 5-シアノ-6-メトキシ-4-メチルピコリネート (1.13 g、5.13 mmol、収率 52.9%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.75 (s、1H)、4.37 (q、J = 7.1 Hz、2H)、4.03 (s、3H)、2.55 (s、3H)、1.33 (t、J = 7.2 Hz、3H)。MS (ES) + m/e 221.2 [M+H]⁺。

【0391】

d) 5-シアノ-6-メトキシ-4-メチルピコリン酸

エチル 5-シアノ-6-メトキシ-4-メチルピコリネート (1.0 g、4.54 mmol) の MeOH (30 mL) 及び THF (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、6N NaOH (2 mL、12.00 mmol) を加えた。その懸濁液を 60 °C に加熱し 2 時間攪拌した (反応混合物はすぐに透明になった)。LCMS は反応が完結したことを示した。反応混合物を室温に冷却し、ほとんど乾燥するまで濃縮した。スラリーを 6N HCl

10

20

30

40

50

1 (2 mL) で中和し水で希釈し、濾過して水で洗浄し、真空下で乾燥して、生成物 5-シアノ-6-メトキシ-4-メチルピコリン酸 (0.76 g, 3.95 mmol、収率 87%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.65 (br. s., 1H)、7.73 (s, 1H)、4.03 (s, 3H)、2.54 (s, 3H)。MS (ES) +m/e 192.9 [M+H]⁺。

【0392】

e) tert-ブチル (5-シアノ-6-メトキシ-4-メチルピリジン-2-イル) カルバメート

5-シアノ-6-メトキシ-4-メチルピコリン酸 (0.75 g, 3.90 mmol) の tert-ブタノール (25 mL) 中の攪拌されている溶液に、トリエチルアミン (0.7 mL, 5.02 mmol) を加えた。反応混合物が透明になった後、DPPA (1 mL, 4.64 mmol) を5分かけて滴下した。反応混合物をゆっくりと100℃に加熱し、4時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却して真空下で蒸発乾固した。シリカゲルクロマトグラフィー (Analox, SF25~60 g、ヘキサン中0から20% EtOAc) により精製し、粉碎後ヘキサンから濾過して、生成物 tert-ブチル (5-シアノ-6-メトキシ-4-メチルピリジン-2-イル) カルバメート (0.61 g, 2.317 mmol、収率 59.4%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.20 (s, 1H)、7.44 (s, 1H)、3.91 (s, 3H)、2.40 (s, 3H)、1.48 (s, 9H)。MS (ES) +m/e 264.0 [M+H]⁺。

【0393】

f) tert-ブチル (5-(アミノメチル)-6-メトキシ-4-メチルピリジン-2-イル) カルバメート

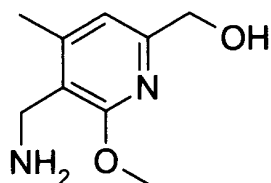
tert-ブチル (5-シアノ-6-メトキシ-4-メチルピリジン-2-イル) カルバメート (0.60 g, 2.279 mmol) の HOAc (5 mL) 及びエタノール (20 mL) 中の透明な溶液を、H-Cube 装置 (50 psi、40℃、1 mL/分、ラネ-ニッケルカートリッジ) で18時間処理した。LCMSは反応が完結したことを示した (純度 86%)。反応液を真空下で蒸発乾固した。シリカゲルクロマトグラフィー (Analox, SF25~60 g、CH₂Cl₂ 中0から12% (5% NH₄OH/MeOH)) により精製した。純粋な分画を合わせ、真空下で蒸発乾固して、生成物 tert-ブチル (5-(アミノメチル)-6-メトキシ-4-メチルピリジン-2-イル) カルバメート (0.42 g, 1.571 mmol、収率 68.9%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (s, 1H)、7.16 (s, 1H)、3.80 (s, 3H)、3.57 (s, 2H)、2.28 (s, 3H)、1.46 (s, 9H)。MS (ES) +m/e 268.1 [M+H]⁺。

【0394】

中間体 18

[5-(アミノメチル)-4-メチル-6-(メチルオキシ)-2-ピリジニル] メタノール

【化157】



【0395】

a) 6-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシ-4-メチルニコチノニトリル

エチル 5-シアノ-6-メトキシ-4-メチルピコリネート (5.0 g, 22.70 mmol)

10

20

30

40

50

mol) 及び塩化カルシウム (10 g、90 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 及びエタノール (50.0 mL) 中の攪拌されている懸濁液に、氷浴中 0℃ で水素化ホウ素ナトリウム (2.5 g、66.1 mmol) を加えた。反応液をゆっくりと室温に加温するに任せ、18 時間攪拌した。大量の沈殿が生成して、LCMS は反応が完結したことを示した。等量の EtOAc を加え、反応液を 1 時間攪拌した。懸濁液をセライトパッドに通して濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液を分液漏斗に移し、NH₄Cl 水溶液、塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄) 濾過して真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (Analox、SF40~120 g、CH₂Cl₂ 中 0 から 30% EtOAc) により精製し、生成物 6-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシ-4-メチルニコチノニトリル (3.75 g、21.05 mmol、収率 93%) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.16 (s, 1H)、5.61 (t, J=5.8 Hz, 1H)、4.51 (d, J=5.8 Hz, 2H)、3.94 (s, 3H)、2.47 (s, 3H)。MS (ES) +m/e 179.1 [M+H]⁺。

【0396】

b) (5-(アミノメチル)-6-メトキシ-4-メチルピリジン-2-イル) メタノール

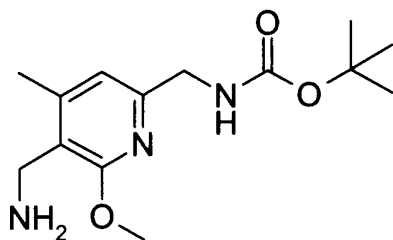
6-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシ-4-メチルニコチノニトリル (0.50 g、2.81 mmol) の HOAc (5 mL) 及びエタノール (20 mL) 中の透明な溶液を、H-Cube 装置 (50 psi、40℃、1 mL/分、ラネーニッケルカートリッジ) で夜間に 18 時間処理した。LCMS は反応が完結したことを示した (粗生成物は 57% の生成物及び 43% の 2 量体副生成物を含有した)。反応液を真空下で蒸発乾固した。シリカゲルクロマトグラフィー (Analox、SF25~40 g、CH₂Cl₂ 中 0 から 12% (MeOH 中 5% NH₄OH)) (8% への段階グラジエントで 2 量体副生成物が溶出し、次に 12% にかけて生成物が溶出する) により精製した。純粋な分画を合わせ、真空下で蒸発乾固して、生成物 (5-(アミノメチル)-6-メトキシ-4-メチルピリジン-2-イル) メタノール (0.30 g、1.646 mmol、収率 58.7%) を白色固体として得た。MS (ES) +m/e 183.1 [M+H]⁺, 166.1 [M+H]⁺ - NH₃。

【0397】

中間体 19

tert-ブチル ((5-(アミノメチル)-6-メトキシ-4-メチルピリジン-2-イル) メチル) カルバメート

【化158】



【0398】

a) 6-((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル) メチル)-2-メトキシ-4-メチルニコチノニトリル

6-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシ-4-メチルニコチノニトリル (1.50 g、8.42 mmol)、フタルイミド (1.3 g、8.84 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (2.3 g、8.77 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (50 mL) 中の攪拌されている溶液に、氷浴中 0℃ で DIAD (1.8 mL、9.26 mmol) を滴下した。1 分以内に白色懸濁液が形成された。THF (約 50 mL) を追加して攪拌を続けた。反応液を室温に加温するに任せ 3 時間攪拌した。LCMS は反応が完結したこ

10

20

30

40

50

とを示した。反応液を真空下で蒸発乾固した。残留した固体に少量の EtOAc を加えて粉砕し、濾過して少量の EtOAc で洗浄し、次に真空下で乾燥し、生成物 6-((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)-2-メトキシ-4-メチルニコチノニトリル (2.12 g, 6.90 mmol, 収率 82%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00~7.92 (m, 2H)、7.92~7.87 (m, 2H)、7.15 (s, 1H)、4.86 (s, 2H)、3.74 (s, 3H)、2.43 (s, 3H)。MS (ES) +m/e 308.2 [M+H]⁺。

【0399】

b) tert-ブチル((5-シアノ-6-メトキシ-4-メチルピリジン-2-イル)メチル)カルバメート

10

6-((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)-2-メトキシ-4-メチルニコチノニトリル (2.1 g, 6.83 mmol) のエタノール (100 mL) 中の攪拌されている微細な懸濁液に、ヒドラジン-水和物 (1.4 mL, 28.9 mmol) を加えた。反応液を室温で 18 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。濃い白色懸濁液を濾過し、加圧乾燥して EtOH で洗浄し、濾液を真空下で蒸発乾固した。残留固体をジクロロメタン (50 mL) 中に取り入れて、濾過し追加の不溶性材料を除去し、CH₂Cl₂ で洗浄した。透明な濾液に攪拌しながら Boc₂O (1.809 mL, 7.79 mmol) を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、LCMS は反応が完結したことを示した。反応液を真空下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (Analoxix, SF25-60、ヘキサン中 0 から 10% EtOAc) により精製した。純粋な分画を合わせ、蒸発乾固して、生成物 tert-ブチル((5-シアノ-6-メトキシ-4-メチルピリジン-2-イル)メチル)カルバメート (1.42 g, 5.12 mmol, 収率 74.9%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.48 (t, J=6.1 Hz, 1H)、6.91 (s, 1H)、4.16 (d, J=6.1 Hz, 2H)、3.96 (s, 3H)、2.45 (s, 3H)、1.41 (s, 9H)。MS (ES) +m/e 278.2 [M+H]⁺。

20

【0400】

c) tert-ブチル((5-(アミノメチル)-6-メトキシ-4-メチルピリジン-2-イル)メチル)カルバメート

tert-ブチル((5-シアノ-6-メトキシ-4-メチルピリジン-2-イル)メチル)カルバメート (0.65 g, 2.344 mmol) の HOAc (5 mL) 及びエタノール (20 mL) 中の透明な溶液を、H-Cube 装置 (50 psi, 40°C, 1 mL/分、ラネ-ニッケルカートリッジ) で終夜 18 時間処理した。LCMS は反応が完結したことを示した。反応液を真空下で蒸発乾固した。シリカゲルクロマトグラフィー (Analoxix, SF25~60 g, CH₂Cl₂ 中 0 から 10% (5% NH₄OH/MeOH)) により精製した。純粋な分画を合わせ真空下で蒸発乾固して、生成物 tert-ブチル((5-(アミノメチル)-6-メトキシ-4-メチルピリジン-2-イル)メチル)カルバメート (0.58 g, 2.061 mmol, 収率 88%) を透明な粘稠な油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.31 (t, J=6.1 Hz, 1H)、6.63 (s, 1H)、4.06 (d, J=6.3 Hz, 2H)、3.84 (s, 3H)、3.61 (s, 2H)、2.29 (s, 3H)、1.53 (br. s., 2H)、1.41 (s, 9H)。MS (ES) +m/e 282.2 [M+H]⁺。

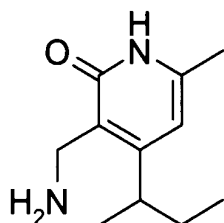
30

40

【0401】

中間体 20

【化 1 5 9】



【0 4 0 2】

10

表題化合物を、3-(アミノメチル)-4-エチル-6-メチル-2-(1H)-ピリジノン(中間体10c)について記載のと同様にして調製した。LCMS(ES+) m/z = 195.22 (M+H)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 0.809~0.774(t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$)、1.113~1.097(d, 3H, $J=6.4\text{ Hz}$)、1.504~1.468(t, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$)、2.184(s, 3H)、2.839~2.822(d, 1H, $J=6.8\text{ Hz}$)、3.822(s, 2H)、6.059(s, 1H)、8.315(bs, 2H)。

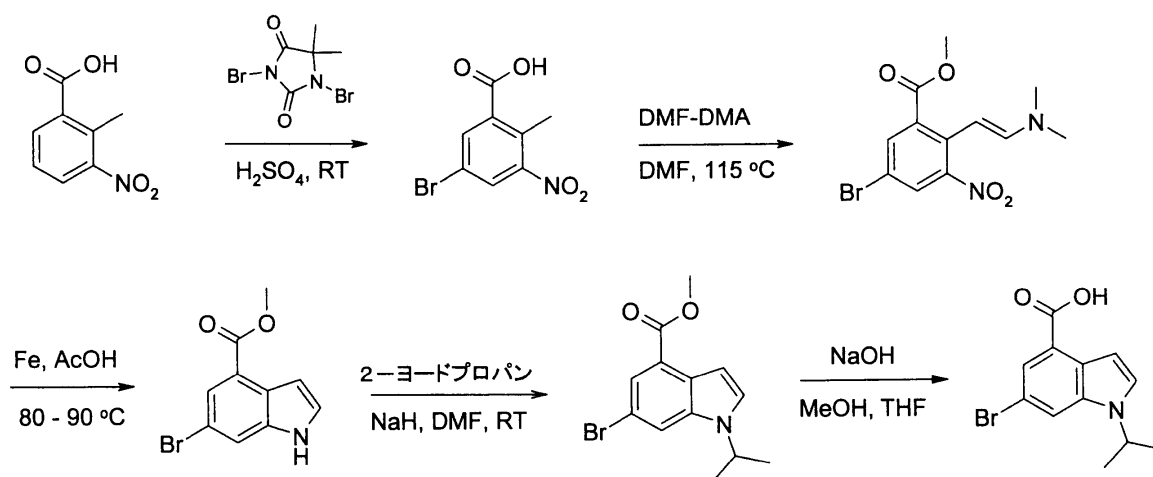
【0 4 0 3】

スキーム 8

【化 1 6 0】

20

スキーム 8



30

【0 4 0 4】

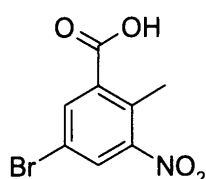
中間体 2 1

メチル 6-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキシレート

a) 5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロ-安息香酸

40

【化 1 6 1】



【0 4 0 5】

2-メチル-3-ニトロ安息香酸(300 g、1647 mmol)の濃 H_2SO_4 (1.5 L) 中の攪拌されている溶液に、1,3-ジブロモ-5,5ジメチル-2,4-イマダゾリジンジオン(258 g、906 mmol)を加え、混合物を室温で5時間攪拌した

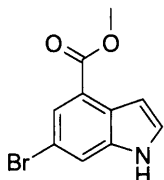
50

。反応混合物をゆっくり氷水（４Ｌ）に加えると、固体が沈殿析出した。固体を濾別して、水（１．２Ｌ）、石油エーテル（１Ｌ）で洗浄し、乾燥して、表題化合物を白色固体（４１１ｇ、９６％）として得、それをさらに精製せずに使用した。¹H NMR（DMSO、４００MHz）： δ ２．４４６（s、３H）、８．１３６（s、１H）、８．２９４（s、１H）。LCMS（ES-） m/z = ２５７．９３（M-H）-

【０４０６】

b) メチル 6-ブロモ-1H-インドール-4-カルボキシレート

【化１６２】



10

【０４０７】

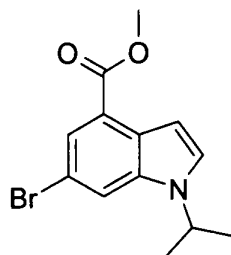
５-ブロモ-２-メチル-３-ニトロ-安息香酸（１４０ｇ、５３８．４mmol）のDMF（５５０mL）中の攪拌されている溶液に、室温でDMF-DMA（５９９mL、４８４６mmol）を加えた。反応混合物を１１５℃で１８時間攪拌した。次に反応混合物を真空で濃縮した。残留内容物（１７６ｇ、５３６．５mmol）を酢酸（６９６mL）に溶解し、鉄（３２９．２ｇ、５９０２mmol）の酢酸（１．４Ｌ）中の懸濁液に５０℃で加えた。添加完了後、反応混合物を８０～９０℃で４時間攪拌した。次に反応混合物をセライトパッドを通して濾過した。濾液を氷水（１Ｌ）上に注ぎ、ジエチルエーテル（３×７００mL）で抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して濾過し、真空下に蒸発させた。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー（溶出剤：石油エーテル中１０％酢酸エチル）により精製し、表題化合物を固体（８０ｇ、５９％）として得た。¹H NMR（DMSO-d₆、４００MHz） δ ：３．９８０（s、３H）、７．１６８（d、J = ３．２Hz、１H）、７．３３４（d、J = ３．２Hz、１H）、７．７３４（s、１H）、８．０１７（s、１H）、８．３８４（br s、１H）；LCMS（ES-） m/z = ２５１．９（M-H）。

20

【０４０８】

c) メチル 6-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキシレート

【化１６３】



40

【０４０９】

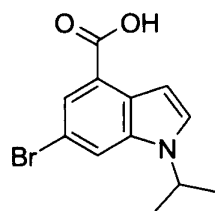
メチル 6-ブロモ-1H-インドール-4-カルボキシレート（１００ｇ、３９３．７mmol）のDMF（８００mL）中の攪拌されている溶液に、２-ヨードプロパン（１６０ｇ、９４４．８mmol）を加え、続いて０℃で水素化ナトリウム（２０．４ｇ、５１１．８mmol）を小分けして加えた。反応混合物を室温で１８時間攪拌した。反応混合物を冷水で希釈し、酢酸エチル（２００mL×４）で抽出し、最後に有機層を冷水、塩水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル（６０～１２０メッシュ）c、５％EtOAc：石油エーテルを溶出剤として使用して精製し、メチル 6-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキシレート（６５ｇ、５５．７％）を固体として得た。¹

50

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.53 (d, 6H, $J=6.4$ Hz)、3.973 (s, 3H)、4.598~4.664 (m, 1H)、7.111 (d, 1H, $J=2.4$ Hz)、7.338 (d, 1H, $J=2.8$ Hz)、7.711 (s, 1H)、7.987 (s, 1H)。

【0410】

d) 6-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボン酸
【化164】



10

【0411】

メチル6-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキシレート (0.52 g, 1.756 mmol) のメタノール (15 mL) 及びテトラヒドロフラン (3 mL) 中の溶液に、3 M NaOH (1.756 mL, 5.27 mmol) を注射器により滴下した (2分かけて)。溶液を室温に2時間保ったとき、LCMSは僅か12%の生成物への変換を示した。次に1.5 mLの3 M NaOHを加えて、溶液を終夜室温に保った。LCMSは完全な生成物への変換を示した。揮発性物質を真空で除去して残渣を水に溶解し、ゆっくり1 M HClで酸性化した (固体が沈殿した)。合わせた有機物をEtOAcで抽出し (2回)、MgSO₄で乾燥した。濾過して真空で濃縮し、6-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボン酸 (0.50 g, 1.737 mmol、収率99%) を白色固体として得た。

20

【0412】

別法で、インドールの窒素のアルキル化を以下のように実施することもできた。

メチル6-ブロモ-1H-インドール-4-カルボキシレート (10 g, 39.4 mmol) 及び (シアノメチル) (トリメチル) ホスホニウム塩化物 (14.91 g, 98 mmol) のTHF (400 mL) 中の冷却した (0℃) 懸濁液に、2-プロパノール (6.06 mL, 79 mmol) を、続いて水素化ナトリウム (3.46 g, 87 mmol) を加えた。混合物を周囲温度で2時間攪拌したとき、LCMSは生成物形成を示さなかった。50℃で18時間加熱した。LC/MSは反応が完結したことを示した。反応混合物を濾過して真空で濃縮した。残渣を塩化メチレンで希釈し、シリカのパッドに通した (塩化メチレンで洗浄した)。フラッシュクロマトグラフィー (Analogix SF 65~200 g; 5~10% EtOAc/ヘキサン) により精製し、メチル6-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキシレート (9.7 g, 31.4 mmol、収率80%) を得た。MS (ES) [M+H]⁺ 296.2、298.4。

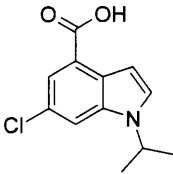
30

【0413】

実施例22~23を、上で中間体16について記載した方法又はその日常の変形により、必須の2-メチル-3-ニトロ安息香酸から出発して調製した。

40

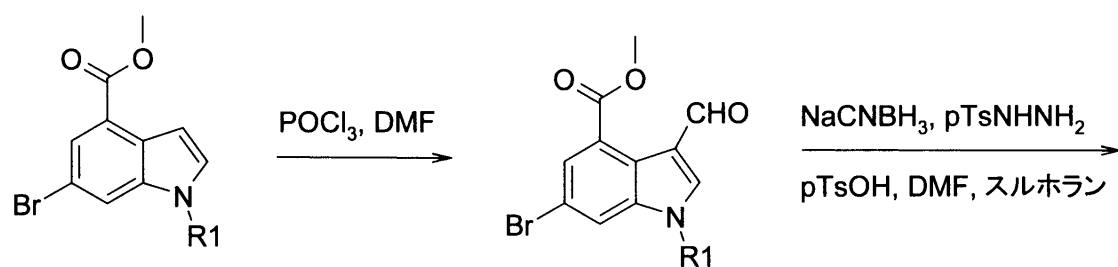
【表 1 3】

Ex	構造	名称	^1H NMR	MS(ES) [M+H] ⁺
22		6-フルオロ-1-(1-メチル エチル)-1H-インドー ル-4-カルボン酸	1.44(d, 6 H), 4.63~4.96(m, 1 H), 6.97(d, J=3.03 Hz, 1 H), 7.46(dd, J=10.36, 2.27 Hz, 1 H), 7.67(d, J=3.28 Hz, 1 H), 7.75(dd, J=10.11, 2.02 Hz, 1 H), 12.97(s, 1 H)	222. 1
23		6-クロロ-1-(1-メチルエ チル)-1H-インドール -4-カルボン酸	(CHLOROFORM-d)1.57(d, 6 H), 4.67(spt, J=6.69 Hz, 1 H), 7.19(d, J=3.03 Hz, 1 H), 7.41(d, J=3.28 Hz, 1 H), 7.63(d, J=1.01 Hz, 1 H), 7.97(d, J=1.77 Hz, 1 H)	237. 9

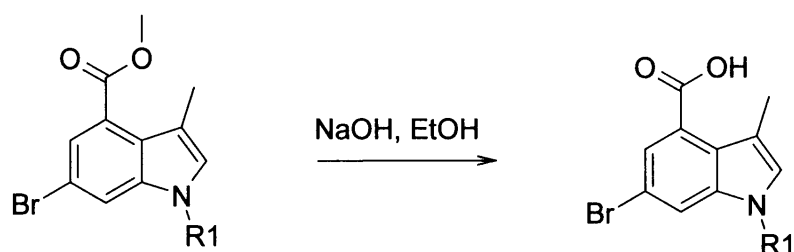
【0 4 1 4】

スキーム 9

【化 1 6 5】

スキーム9

10



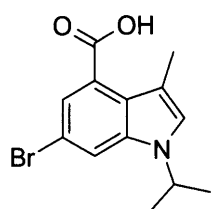
20

【 0 4 1 5】

中間体 2 4

メチル 6-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキシレート

【化 1 6 6】

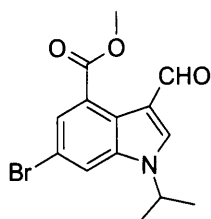


30

【 0 4 1 6】

2 4 a) メチル 6-ブロモ-3-ホルミル-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキシレート

【化 1 6 7】



40

【 0 4 1 7】

DMF (1.04 リットル) の攪拌されている溶液に PCl_3 (40.3 g、263 mmol) を 0°C で加えて 20 分間攪拌した。次に DMF (260 mL) 中のメチル 6-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキシレート (65 g、219.5 mmol) を反応混合物に 0°C で加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を冷水で希釈し、2N NaOH 溶液を使用して pH を約 8 に調節し、酢酸エチル (4 × 1 リットル) で抽出し。有機層を冷水、塩水溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥して減圧下で濃縮し、所望の生成物メチル 6-ブロモ-3-ホルミル-1-イソプロピル

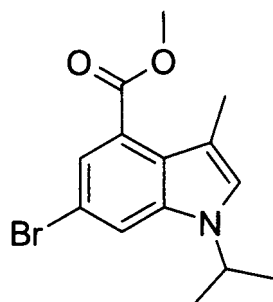
50

ー1H-インドール-4-カルボキシレート (65 g、91.3%)を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.588 (d、6H、J=6.8 Hz)、3.994 (s、3H)、4.634~4.701 (m、1H)、7.760 (d、1H、J=1.6 Hz)、7.958 (d、1H、J=1.6 Hz)、8.122 (s、1H)、10.446 (s、1H). LC-MS (ES+) m/z = 324.02 (M+H)

【0418】

24b) メチル6-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキシレート

【化168】



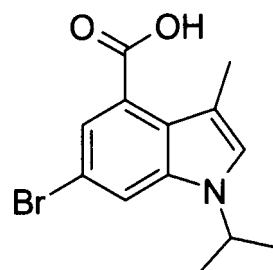
【0419】

メチル6-ブロモ-3-ホルミル-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキシレート (60 g、185 mmol) のDMF (220 mL) 中の攪拌されている溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (4.57 g、24 mmol)、p-トルエンスルホンヒドラジド (44.8 g、240 mmol) を、続いてスルホラン (220 mL) を加えた。混合物を100℃で1時間攪拌した。内容物を室温に冷却し次にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (46.5 g、740 mmol) を、小分けして25分かけて加えた。次に混合物を100℃で2時間攪拌した。次に反応混合物を16時間室温で攪拌した。反応混合物を水で希釈し、20% EtOAc：石油エーテルで抽出し、最後に有機層を冷水、塩水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して濃縮した。粗成化合物を、カラムクロマトグラフィーにより、シリカゲル (100~200メッシュ) を、及び溶出剤として20% DCM：石油エーテルを使用して精製し、所望の生成物メチル6-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキシレート (24 g、89.2% 純度)、(16 g、純度62.2%)を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.486 (d、J=6.4 Hz、6H)、2.361 (s、3H)、3.947 (s、3H)、4.535~4.602 (m、1H)、7.080 (s、1H)、7.619 (s、1H)、7.684 (s、1H). LCMS (ES+) m/z = 310.07 (M+H)

【0420】

24c) 6-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボン酸

【化169】



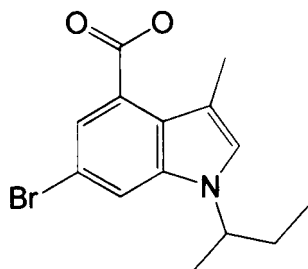
【0421】

メチル 6-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキシレート (24 g、77.4 mmol) のエタノール (400 mL) 中の攪拌されている溶液に、水酸化ナトリウム (4.02 g、100.6 mmol)、水 (11 mL) を加え、混合物を還流状態で 6 時間攪拌した。エタノールを留去し、残渣を水で希釈し、酢酸エチル (40 mL) で抽出して、1 N HCl で水性層を pH 約 3 に調節し、酢酸エチル (3 × 250 mL) で抽出し、最後に有機層を塩水溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥して濃縮した。粗生成物を石油エーテルで洗浄し、固体を濾過して乾燥し、所望の生成物 6-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボン酸 (20.6 g、89.8%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.407 (d, J = 6.4 Hz, 6H)、2.296 (s, 3H)、4.754 ~ 4.819 (m, 1H)、7.455 (s, 1H)、7.472 (s, 1H)、7.938 (s, 1H)、12.950 (br s, 1H). LCMS (ES+) m/z = 296.15 (M+H)。

【0422】

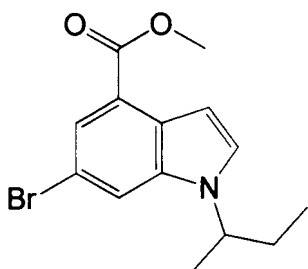
中間体 25

6-ブロモ-1-(sec-ブチル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボン酸
【化170】



【0423】

a) メチル 6-ブロモ-1-sec-ブチル-1H-インドール-4-カルボキシレート
【化171】



【0424】

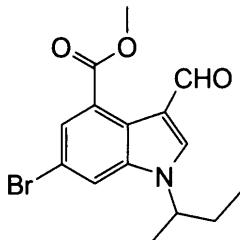
水素化ナトリウム (5.66 g、141.7 mmol) の DMF (100 mL) 中の攪拌されている懸濁液に、メチル 6-ブロモ-1H-インドール-4-カルボキシレート (4) (30 g、118.1 mmol) の DMF (50 mL) 中の溶液を 0 °C で加え、20 分間攪拌した。次に 2-ブロモブタン (29.1 g、212.5 mmol) を 0 °C で加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を冷水で希釈し、酢酸エチル (4 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機層を冷水 (150 mL)、塩水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥して減圧下で濃縮し、粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル (60-120 メッシュ) で、5 % EtOAc : 石油エーテルを溶出剤として使用して精製し、表題化合物メチル 6-ブロモ-1-sec-ブチル-1H-インドール-4-カルボキシレート 5 (14 g、40.1%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.843 ~ 0.870 (

m, 3H)、1.512 (d、J=6.4 Hz, 3H)、1.844~1.926 (m、2H)、3.976 (s、3H)、4.333~4.385 (m、1H)、7.132 (d、J=3.2 Hz, 1H)、7.302 (d、J=3.6 Hz, 1H)、7.707 (s、1H)、7.984 (d、J=1.6 Hz, 1H)。

【0425】

b) メチル 6-ブロモ-1-sec-ブチル-3-ホルミル-1H-インドール-4-カルボキシレート

【化172】



10

【0426】

丸底フラスコ中で PCl_3 (8.3 g、54.3 mmol) を無水 DMF (230 mL) に 0°C で加え、30 分間攪拌した。次にメチル 6-ブロモ-1-sec-ブチル-1H-インドール-4-カルボキシレート、5 (14 g、45.3 mmol) の DMF (60 mL) 中の溶液を反応混合物に 0°C で加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を冷水で希釈し、2N NaOH 溶液を使用して pH を約 8 に調節し、酢酸エチル (4×200 mL) で抽出した。合わせた有機層を冷水 (2×100 mL)、塩水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥して減圧下で濃縮し、所望の生成物メチル 6-ブロモ-1-sec-ブチル-3-ホルミル-1H-インドール-4-カルボキシレート、6 (15.2 g、99%) を淡黄色固体として得た。これを次のステップで精製せずにそのまま使用した。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.831~0.859 (m、3H)、1.515~1.574 (d、J=6.8 Hz, 3H)、1.729~1.972 (m、2H)、3.997 (s、3H)、4.394~4.445 (m、1H)、7.756 (d、J=1.2 Hz, 1H)、7.958 (d、J=2 Hz, 1H)、8.079 (s、1H)、10.452 (s、1H)。

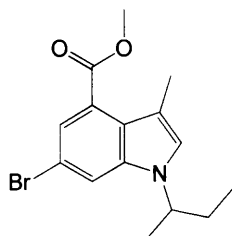
20

30

【0427】

c) メチル 6-ブロモ-1-sec-ブチル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキシレート

【化173】



40

【0428】

メチル 6-ブロモ-1-sec-ブチル-3-ホルミル-1H-インドール-4-カルボキシレート (15 g、44.6 mmol) の DMF (115 mL) 中の攪拌されている溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (1.1 g、5.8 mmol)、p-トルエンスルホンヒドラジド (10.8 g、58 mmol) を、続いてスルホラン (115 mL) を室温に加えて、反応混合物を 100°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、小分けしたシアノ水素化ホウ素ナトリウム (11.9 g、178.5 mmol) で 5 分かけて処理し、 100°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、同じ温度で 16

50

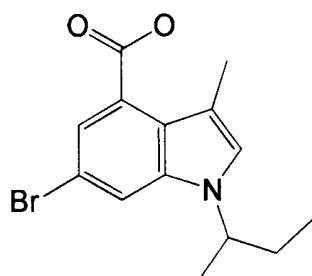
時間攪拌した。反応混合物を水で希釈して30% EtOAc：石油エーテルで抽出した。有機層を冷水（100 mL）、塩水（100 mL）で洗浄し無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、それを、カラムクロマトグラフィーによりシリカゲル（100～200メッシュ）で、溶出剤として5% EtOAc：石油エーテルを使用して精製し、表題化合物メチル6-ブロモ-1-sec-ブチル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキシレート（7.88 g、54.6%）を淡黄色ガムとして得た。¹H NMR（CDCl₃, 400 MHz）：δ 0.804～0.841（t、J=7.4 Hz、3H）、1.454～1.470（d、J=6.4 Hz、3H）、1.865～1.884（m、2H）、2.363（s、3H）、3.950（s、3H）、4.265～4.316（m、1H）、7.038（s、1H）、7.609（d、J=1.2 Hz、1H）、7.671（d、J=2 Hz、1H）。MS（ES+）：324イオンが存在した。present。

10

【0429】

d) 6-ブロモ-1-(sec-ブチル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボン酸

【化174】



20

【0430】

メチル6-ブロモ-1-(sec-ブチル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキシレート（3.24 g、9.99 mmol）をメタノール（30 mL）及びテトラヒドロフラン（THF）（7 mL）に溶解した。内容物を5分間攪拌し、次に3N NaOH水溶液（19.99 mL、60.0 mmol）を添加漏斗により3分かけて加えた。内容物は急速に黄色懸濁液になり、室温で65時間攪拌した。揮発性物質を真空で除去し、残渣を水（60 mL）に溶解した。内容物をエーテル（1×50 mL）で洗浄した。水層を氷浴で冷却し、1M HClでpHを3～4に調節すると油性残渣が沈殿した。内容物をEtOAc（2×60 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、セライトを通して濾過し、真空で濃縮した。得られた残渣をTBMEで処理して、真空で濃縮し、次に高真空下で乾燥して、黄色発泡体3.08 g（93%）を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ ppm 0.70（t、J=7.33 Hz、3H）、1.39（d、J=6.82 Hz、3H）、1.71～1.86（m、2H）、2.30（s、3H）、4.48～4.62（m、1H）、7.40～7.49（m、2H）、7.96（d、J=1.77 Hz、1H）、12.99（s、1H）；LCMS=310.0/312.0（MH⁺）。

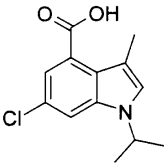
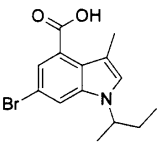
30

40

【0431】

実施例26～27を、上で中間体16について記載した方法又はその日常的変形により、必須の6-置換されたインドールから出発して調製した。

【表 1 4】

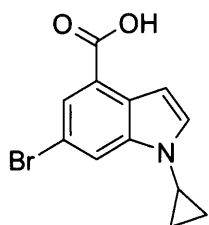
Ex	構造	名称	¹ H, NMR	MS(ES) [M+H] ⁺
26		6-クロロ-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボン酸	12.99(br., s., 1, H), 7.82(d, J = 2.0, Hz, 1, H), 7.47(d, J = 1.0, Hz, 1, H), 7.36(d, J = 2.0, Hz, 1, H), 4.78(quin, J = 6.6, Hz, 1, H), 2.30(d, J = 1.0, Hz, 3, H), 1.41(d, J = 6.6, Hz, 6, H)	252.4
27		6-ブromo-1-(sec-ブチル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボン酸	0.70(t, J=7.33, Hz, 3, H), 1.39(d, J=6.82, Hz, 3, H), 1.71-1.86(m, 2, H), 2.30(s, 3, H), 4.48-4.62(m, 1, H), 7.40-7.49(m, 2, H), 7.96(d, J=1.77, Hz, 1, H)12.99(s, 1, H)	310.0

【0 4 3 2】

中間体 2 8

6-ブromo-1-シクロプロピル-1H-インドール-4-カルボン酸

【化 1 7 5】



【0 4 3 3】

a) メチル 6-ブromo-1-シクロプロピル-1H-インドール-4-カルボキシレート

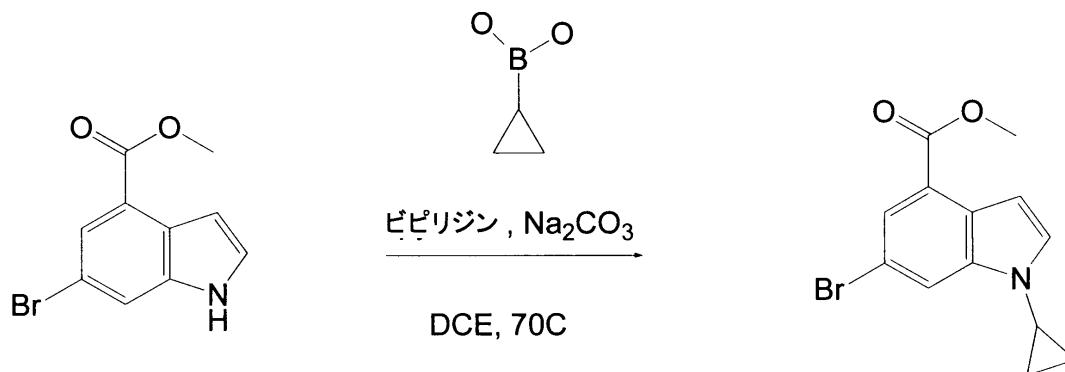
10

20

30

40

【化 1 7 6】



10

【0 4 3 4】

攪拌棒、セプタム及び窒素導入口を備え、オーブンで乾燥した100mLのRBFに、メチル6-ブロモ-1H-インドール-4-カルボキシレート(0.508g、2.0mmol)及び1,2-ジクロロエタン(7mL)を加えた。該溶液を15分間攪拌し、次にシクロプロピルボロン酸(0.344g、4.00mmol)及び炭酸ナトリウム(0.424g、4.00mmol)を加えた。酢酸銅(II)(0.363g、2.000mmol)及び2,2'-ビピリジン(0.312g、2.000mmol)を1,2-ジクロロエタン(12mL)中で希釈して、混合物を加熱し、その熱い懸濁液を反応液に加えた。反応液を70℃で加熱し、LCMSによりモニターした。加熱を6時間後に停止して室温で3日間静置した。反応液に飽和 NH_4Cl 及び水を加えた。DCMで抽出した(2回)。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(24g Iscoシリカカラム; グラジエント Bが3~25%のAヘキサン: B酢酸エチル)により精製し、メチル6-ブロモ-1-シクロプロピル-1H-インドール-4-カルボキシレート(0.43g、1.433mmol、収率71.6%)を黄色残渣として得た。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.96~1.01(m, 2H) 1.06~1.12(m, 2H) 3.52(dt, $J=7.20, 3.47$ Hz, 1H) 3.90(s, 3H) 6.85~6.91(m, 1H) 7.57(d, $J=3.03$ Hz, 1H) 7.82(d, $J=1.77$ Hz, 1H) 8.04(d, $J=1.01$ Hz, 1H)。MS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+ 294.1$ 。

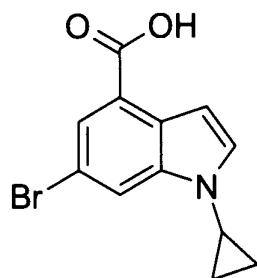
20

30

【0 4 3 5】

b) 6-ブロモ-1-シクロプロピル-1H-インドール-4-カルボン酸

【化 1 7 7】



40

【0 4 3 6】

メチル6-ブロモ-1-シクロプロピル-1H-インドール-4-カルボキシレート(0.43g、1.462mmol)のMeOH(12mL)及びTHF(3mL)中の溶液に、3M NaOH(1.949mL、5.85mmol)を加えた。反応液を室温で18時間攪拌して、次に揮発性物質を真空中で除去した。残渣を水で希釈し、1N HClでゆっくりとpH4~5に酸性化し、次にEtOAcで抽出した(2回)。合わせた有機

50

層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して濃縮し、6-ブロモ-1-シクロブチル-1H-インドール-4-カルボン酸 (0.376 g、1.315 mmol、収率90%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆)

δ ppm 0.92~1.01 (m、2H) 1.05~1.12 (m、2H) 3.51 (tt、J=7.07、3.66 Hz、1H) 6.89 (d、J=2.53 Hz、1H) 7.52 (d、J=3.03 Hz、1H) 7.80 (d、J=1.77 Hz、1H) 7.99 (d、J=1.01 Hz、1H) 3.05 (br. s.、1H)。MS (ES) [M+H]⁺ 280.1。

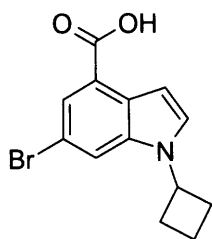
【0437】

中間体29

10

6-ブロモ-1-シクロブチル-1H-インドール-4-カルボン酸

【化178】

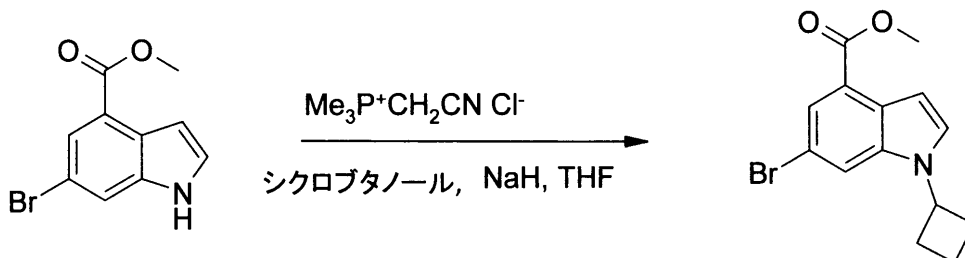


【0438】

20

a) メチル 6-ブロモ-1-シクロブチル-1H-インドール-4-カルボキシレート

【化179】



30

【0439】

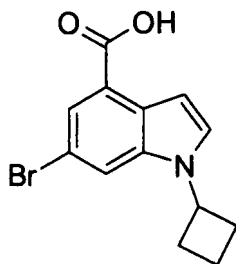
攪拌棒、セプタム、窒素導入口を備えオープンで乾燥した100 mLのRBFに、メチル6-ブロモ-1H-インドール-4-カルボキシレート (1.0 g、3.94 mmol) 及び (シアノメチル) (トリメチル) ホスホニウム塩化物 (1.491 g、9.84 mmol) を加えた。THF (40 mL) を加え、懸濁液を5分間攪拌した。反応液を氷浴で10分間冷却し、次にシクロブタノール (0.616 mL、7.87 mmol) を加え、続いて水素化ナトリウム (0.346 g、8.66 mmol) を小分けして加えた。氷浴を取り外して反応液を周囲温度で45分間攪拌し、次に50℃で18時間加熱した。LCMSは大部分が出発材料 (SM) であることを示した。75℃で24時間加熱した。反応液を室温に冷えるに任せ、次に水 (200 mL) 中に注ぎ、EtOAcで抽出した (2回)。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (40 g Iscoシリカカラム; グラジエントB: 2~25%; A: ヘキサン、B: EtOAc) により精製し、メチル6-ブロモ-1-シクロブチル-1H-インドール-4-カルボキシレート (0.3 g、収率25%、HPLCによる純度約45%) を得た。MS (ES) [M+H]⁺ 308.2。

40

【0440】

b) 6-ブロモ-1-シクロブチル-1H-インドール-4-カルボン酸

【化 1 8 0】



10

【0 4 4 1】

エチル 6-ブロモ-1-シクロブチル-1H-インドール-4-カルボキシレート (0.3 g、0.973 mmol) (上で得た粗残渣) の MeOH (8 mL) 及び THF (2 mL) 中の溶液に、3 M NaOH (1.298 mL、3.89 mmol) を加えた。反応液を室温で 16 時間攪拌し、その時に揮発性物質を真空で除去した。残渣を水で希釈し、1 N HCl で pH 3~4 にゆっくりと酸性化した。固体を濾過して高真空で 16 時間乾燥し、6-ブロモ-1-シクロブチル-1H-インドール-4-カルボン酸 (0.21 g、0.535 mmol、収率 55.0%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.79~1.89 (m、2H) 2.34~2.46 (m、2H) 3.84 (s、1H) 5.08 (t、J=8.21 Hz、1H) 6.99 (d、J=3.03 Hz、1H) 7.75~7.79 (m、1H) 7.81 (d、J=3.03 Hz、1H) 8.01~8.05 (m、1H) 3.03 (br. s.、1H)。MS (ES) [M+H]⁺ 294.1。

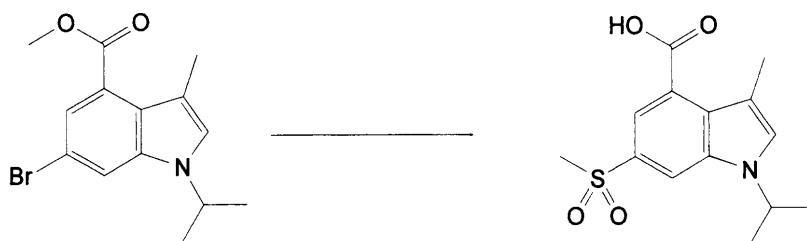
20

【0 4 4 2】

中間体 30

1-イソプロピル-3-メチル-6-(メチルスルホニル)-1H-インドール-4-カルボン酸

【化 1 8 1】



30

【0 4 4 3】

30 mL のマイクロ波チューブに、メチル 6-ブロモ-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキシレート (490 mg、1.580 mmol)、メタンスルフィン酸 (212 mg、2.054 mmol)、DMSO (7 mL)、N,N'-ジメチル-1,2-エタンジアミン (18.10 mg、0.205 mmol) を加え、混合物を N₂ で泡立てることにより 5 分間脱ガスした。トリフルオロメタンスルホン酸銅 (I) ベンゼンコンプレックス (63.6 mg、0.126 mmol) をを加えてチューブ封じた。混合物を攪拌しながら 165 °C で終夜加熱した。混合物を冷えるに任せ、濾過して、逆相 HPLC (Gemini 5 μ C18 (2) 100 Å、AXIA; 30 × 100 mm 5 ミクロン; 30 mL/分、30% ACN/H₂O、0.1% ギ酸から 60% ACN/H₂O、0.1% ギ酸まで) を使用して精製し、表題化合物 (118 mg、25%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.47 (d、J=8.00 Hz、6H)、2.30~2.41 (m、3H)、4.94 (quin、J=6.63 Hz、1H)、7.80 (s、1H)、7.88 (d

40

50

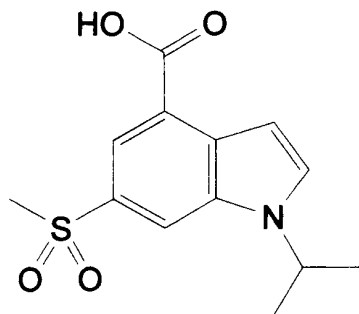
、 $J = 1.77 \text{ Hz}$ 、 1 H ）、 8.24 （ d 、 $J = 1.52 \text{ Hz}$ 、 1 H ）、 13.17 （ $br. s.$ 、 1 H ）。 $MS: (M+H)^+ = 296.3$ 。

【0444】

中間体 31

1-イソプロピル-6-(メチルスルホニル)-1H-インドール-4-カルボン酸

【化182】



10

【0445】

10 mL のマイクロ波チューブに、メチル 6-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキシレート（160 mg、0.540 mmol）、メタンスルホン酸ナトリウム（80 mg、0.702 mmol）、DMSO（2 mL）、及び N,N'-ジメチル-1,2-エタンジアミン（6.19 mg、0.070 mmol）を加え、混合物を N_2 で泡立てることにより 5 分間脱ガスした。トリフルオロメタンスルホン酸銅（I）ベンゼンコンプレックス（25.6 mg、0.043 mmol）を加えて、混合物を攪拌しながら 165°C に 2 時間加熱した。混合物を濾過して、DMSO 溶液を逆相 HPLC を使用して精製し、14 mg の生成物を白色固体として得た。 ^1H NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ） δ ppm 1.51（ d 、 $J = 4.00 \text{ Hz}$ 、6 H）、4.90~5.11（ m 、1 H）、7.13（ d 、 $J = 3.03 \text{ Hz}$ 、1 H）、7.98~8.08（ m 、1 H）、8.15~8.23（ m 、1 H）、8.32~8.46（ m 、1 H）、13.19（ $br. s.$ 、1 H）。 $MS: (M+H)^+ = 281.9$ 。

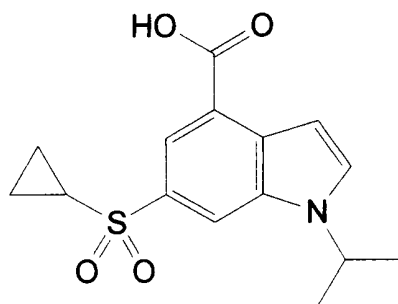
20

【0446】

中間体 32

6-(シクロプロピルスルホニル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボン酸

【化183】



40

【0447】

^1H NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ） δ ppm 1.03（ dd 、 $J = 7.71$ 、 2.40 Hz 、2 H）、1.17（ dd 、 $J = 7.20$ 、 3.41 Hz 、2 H）、1.50（ d 、6 H）、2.83~2.97（ m 、1 H）、5.02（ dt 、 $J = 13.14$ 、 6.57 Hz 、1 H）、7.17（ d 、 $J = 2.27 \text{ Hz}$ 、1 H）、7.99（ d 、 $J = 3.03 \text{ Hz}$ 、1 H）、8.13（ s 、1 H）、8.28（ s 、1 H）。 $MS: (M+H)^+ = 308.3$ 。

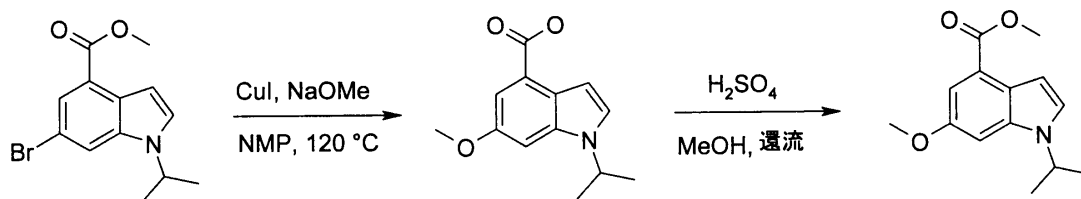
50

【0448】

中間体33

6-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボン酸メチルエステル

【化184】



10

【0449】

新たに調製したナトリウムメタノール中ウムメトキシメタノール)を、6-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボン酸メチルエステル(500mg、1.68mmol)及びCuI(480mg、2.53mmol)のNMP(8mL)の攪拌されている懸濁液に加え、次に120℃で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水(5mL)で希釈し、1N HClで酸性化した。反応混合物をセライトを通して濾過しEtOAc(5mL)で洗浄した。EtOAc層を濾液から分離して、無水Na₂SO₄で乾燥し減圧下で濃縮して、1-イソプロピル-6-メトキシ-1H-インドール-4-カルボン酸(700mg)の粗生成物を得、それをさらに精製せずに次の段階で使用した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): δ 1.44(d、J=6.4Hz、6H)、3.84(s、3H)、4.80~4.76(m、1H)、6.87(d、1H)、7.33(t、J=3.2Hz、2H)、7.49(d、J=3.2Hz、1H)、12.65(bs、1H)。LCMS(ES+): m/z=234.11[M+H]。

20

【0450】

1-イソプロピル-6-メトキシ-1H-インドール-4-カルボン酸(700mg、3.00mmol)のMeOH中の攪拌されている懸濁液に、H₂SO₄(440mg、4.50mmol)を加え、次に還流下に3時間加熱した。メタノールを減圧下で完全に留去し、残渣を飽和NaHCO₃水溶液で塩基性化して酢酸エチルで抽出した(2×5mL)。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、100~200)を使用して石油エーテル中5%の酢酸エチルで溶出することにより精製し、1-イソプロピル-6-メトキシ-1H-インドール-4-カルボン酸メチルエステル(240mg、32.4%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): δ 1.45(d、J=6.8Hz、6H)、3.84(s、3H)、3.88(s、3H)、4.81~4.78(m、1H)、6.86(d、J=3.2Hz、1H)、7.34(d、J=2.4Hz、1H)、7.39(d、J=2Hz、1H)、7.54(d、J=3.6Hz、1H)。LCMS(ES+): m/z=248.16[M+H]。

30

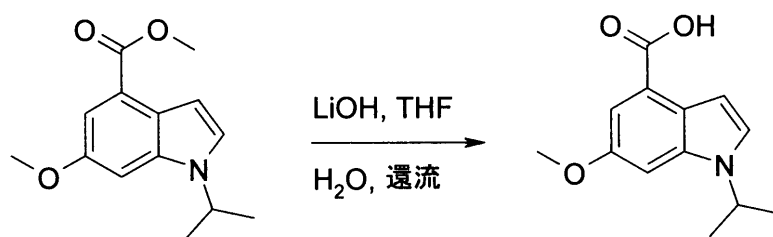
【0451】

中間体34

1-イソプロピル-6-メトキシ-1H-インドール-4-カルボン酸

40

【化 1 8 5】



【0 4 5 2】

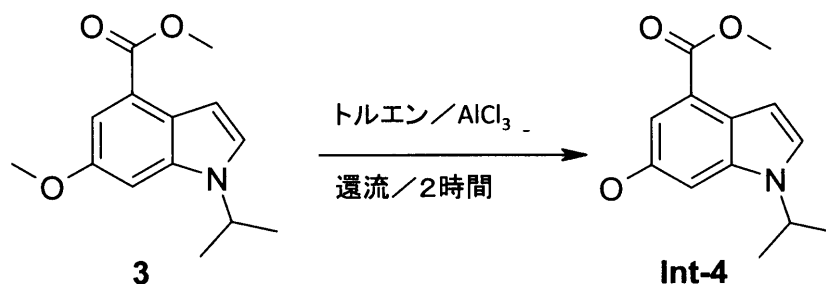
1-イソプロピル-6-メトキシ-1H-インドール-4-カルボン酸メチルエステル (320 mg、1.29 mmol) の THF (2 mL) の攪拌されている溶液に、水 (2 mL) 中の LiOH・H₂O (160 mg、3.88 mmol) を室温に加え、還流下に 2 時間加熱した。THF を減圧下で除去して生じた水性層を 1 N HCl (pH 約 6) で酸性化し、酢酸エチル (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し濃縮して、1-イソプロピル-6-メトキシ-1H-インドール-4-カルボン酸 (210 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 1.42 (d、6H)、3.88 (s、3H)、4.85 (m、1H)、6.81 (d、J = 2.8 Hz、1H)、7.26 (s、2H)、7.45 (s、1H)、12.68 (s、1H)。

【0 4 5 3】

中間体 3 5

6-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボン酸メチルエステル

【化 1 8 6】



【0 4 5 4】

1-イソプロピル-6-メトキシ-1H-インドール-4-カルボン酸メチルエステル (1.9 g、7.69 mmol) のトルエン (20 mL) 中の攪拌されている溶液に、無水塩化アルミニウム (5.11 g、38.4 mmol) を室温に加え、次に還流下に 2 時間加熱した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した (2 × 20 mL)。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーを使用して石油エーテル中 3 ~ 15 % の酢酸エチルで溶出することにより精製し、表題化合物 6-ヒドロキシ-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボン酸メチルエステル (1.5 g、83 %) を黄色に着色したガムとして得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 1.43 (d、J = 6.8 Hz、6H)、3.86 (s、3H)、4.65 ~ 4.61 (m、1H)、6.81 (d、J = 2.8 Hz、1H)、7.11 (s、1H)、7.29 (s、1H)、7.44 (d、J = 2.8 Hz、1H)、9.32 (bs、1H)。LCMS (ES+) : m/z = 234.09 [M+H]

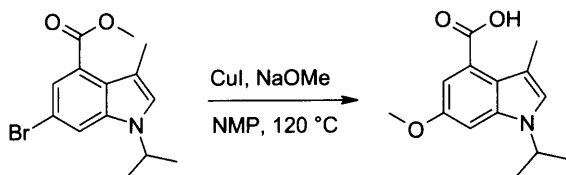
【0 4 5 5】

中間体 3 6

3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(メチルオキシ)-1H-インドール-4

ーカルボン酸

【化187】



【0456】

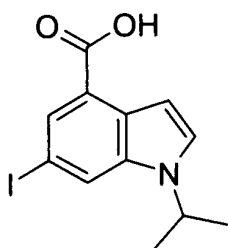
メチル6-ブロモ-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキシレート (1.3 g、4.19 mmol) 及びヨウ化銅 (I) (1.0 g、5.25 mmol) に NMP (8 mL) を加えた。該混合物に、ナトリウムメトキシドの 25 wt % メタノール溶液 (4.0 mL、17.49 mmol) を攪拌しながら滴下した。反応液を 120 °C 加熱して 1.5 時間攪拌した。反応液を冷えるに任せ、温度が 80 °C に達したときに、水 (200 µL) を加えた。反応液を引き続き室温まで冷えるに任せ、終夜攪拌した。反応液を 1 N HCl (17 mL) で酸性化し、水及び EtOAc で希釈した。混合物をセライトを通して濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液を分液漏斗中に注ぎ、有機相を分離して、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過して真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (Analogix、SF25~60 g、ヘキサン中 20 から 50 % の EtOAc) により精製し、濃縮した後、ヘキサンを加えて粉碎して濾過し、真空下で乾燥して、3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(メチルオキシ)-1H-インドール-4-カルボン酸 (825 mg、3.34 mmol、収率 80 %) を淡黄色固体として得た。MS (ES) + m/e 248.3 [M+H]⁺。

【0457】

中間体 37

6-ヨード-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボン酸

【化188】



【0458】

メチル6-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキシレート (1.1 g、3.71 mmol) のジオキサン (50 mL) 中の攪拌されている溶液に、ヨウ化ナトリウム (1.2 g、8.01 mmol)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (200 µL、1.858 mmol) 及びヨウ化銅 (I) (150 mg、0.788 mmol) を加えた。反応液を N₂ でパージして次に終夜還流した (110 °C の油浴)。LCMS は、反応が 90 % 完了し 6 % が残存 SM であることを示した。0.75 g ヨウ化ナトリウム及び 75 mg ヨウ化銅 (I) を追加して反応液をさらに 24 時間還流した (LCMS は 4 % 未満の臭化物 SM を示した)。反応を真空下で濃縮し、EtOAc 中に取り入れ、水、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過して真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (Analogix、SF25~60 g、ヘキサン中 0 から 10 % の EtOAc) により精製し、エステル生成物を淡黄色油状物として得た (1.27 g、100 %)。MS (ES) + m/e 344.0 [M+H]⁺。

【0459】

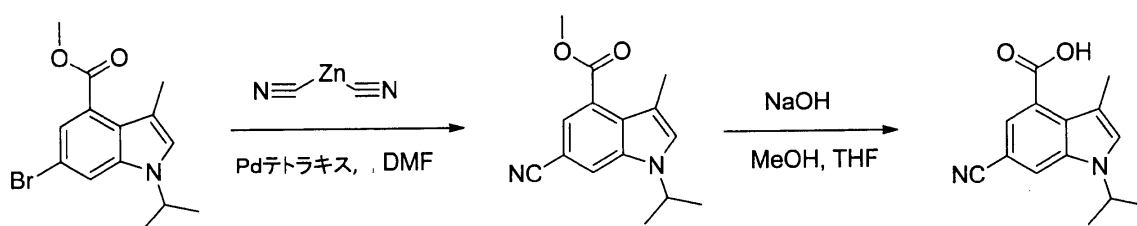
上のエステルを40 mL (3:1) のMeOH、THF中に取り入れ、1 N NaOH (15 mL) で処理した。反応液を終夜還流し、室温に冷却して真空下で濃縮した。1 N HCl (15 mL) で中和すると白色懸濁液が生じ、それを濾過し、冷水で洗浄し、真空下で乾燥して、生成物6-ヨード-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボン酸 (1.12 g, 3.40 mmol, 収率92%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.94 (br. s., 1H)、8.20 (s, 1H)、7.94 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、7.66 (d, J = 3.3 Hz, 1H)、6.97 (d, 1H)、4.86 (quin, J = 6.6 Hz, 1H)、1.44 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。MS (ES) +m/e 330.0 [M+H]⁺。

10

【0460】

中間体38

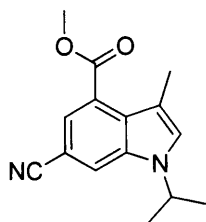
6-シアノ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボン酸
【化189】



20

【0461】

a) メチル6-シアノ-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキシレート
【化190】



30

【0462】

10 mL のマイクロ波バイアルに、メチル6-ブロモ-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキシレート (500 mg, 1.612 mmol)、ジシアノ亜鉛 (150 mg, 1.277 mmol) 及びDMF (5 mL) を加えた。該混合物を脱ガスし、N₂ 下に室温で15分間攪拌した。混合物にパラジウムテトラキス (118 mg, 0.102 mmol) を加え、反応液を95℃で1時間攪拌した。反応液を冷えるに任せ、飽和水性Na₂CO₃ (50 mL) 水溶液及びEtOAc (50 mL) 中に注ぎ、20分間攪拌した。混合物をエーテル (100 mL) 及びEtOAc (100 mL) (1:1) で抽出し、続いて濾過して蒸発させ、残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (Analox IF280, 0~8% EtOAc/ヘキサン, SF25~40 g, 30分) により精製し、メチル6-シアノ-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキシレート (130 mg, 0.497 mmol, 収率38.9%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.38 (d, J = 1.52 Hz, 1H) 7.82 (s, 1H) 7.71 (d, J = 1.52 Hz, 1H) 4.85~4.97 (m, 1H) 3.90 (s, 3H) 2.29 (s, 3H) 1.45 (d, J = 6.57 Hz, 6H)。MS (ES) [M+H]⁺ + 257.4。

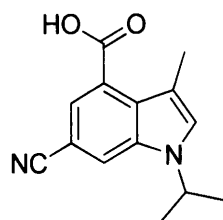
40

50

【0463】

b) 6-シアノ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボン酸

【化191】



10

【0464】

50 mL 丸底フラスコに、メチル 6-シアノ-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキシレート (230 mg、0.897 mmol) を、続いてメタノール (1 mL) 及び HF (1 mL) をを加えた。該溶液に 3 M NaOH (0.449 mL、2.69 mmol) を加えた。反応液を室温で 20 時間攪拌した。反応液を蒸発させ、酸性水で処理して pH を 5 にした。褐色固体が析出し、それを濾過により収集した。固体は不純物であった。液体の pH を 3 に調節し、液体を蒸発させると残渣が残った。残渣に水を加えて粉碎し、続いて濾過して、6-シアノ-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボン酸 (155 mg、0.576 mmol、収率 64.2%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 13.16 (br. s., 1H) 8.33 (s, 1H) 7.78 (s, 1H) 7.66 (s, 1H) 4.81~4.98 (m, 1H) 2.33 (s, 4H) 1.45 (d, J = 6.57 Hz, 6H)。MS (ES) [M+H]⁺ 243.3。

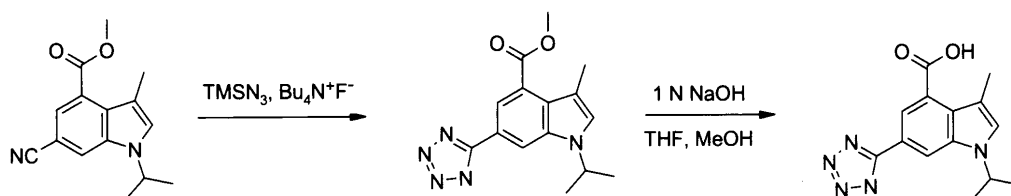
20

【0465】

中間体 39

1-イソプロピル-3-メチル-6-(1H-テトラゾル-5-イル)-1H-インドール-4-カルボン酸

【化192】

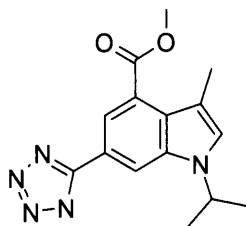


30

【0466】

a) メチル 1-イソプロピル-3-メチル-6-(1H-テトラゾル-5-イル)-1H-インドール-4-カルボキシレート

【化193】



40

【0467】

小さなバイアル中で、アジドトリメチルシラン (1.0 mL、7.53 mmol) 中のメチル 6-シアノ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキシレート (0.50 g、1.951 mmol) の攪拌されている懸濁液に、テトラブチルフ

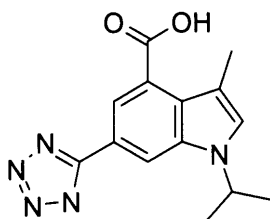
50

ッ化アンモニウム三水和物 (300 mg、0.951 mmol) を加えた。反応液を 85 °C に加熱して 18 時間攪拌した (小さい還流コンデンサーを取り付けて)。(反応液は半固体物質になった)。反応混合物を EtOAc (75 mL) 中に取り入れ、1 N HCl (75 mL) で洗浄した (溶解するまで攪拌した)。有機相を取り出して、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過して真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (Analogix、SF 40~80 g、0.1% HOAc を添加した 0 から 3% MeOH/CH₂Cl₂) により精製し、生成物メチル 1-イソプロピル-3-メチル-6-(1H-テトラゾル-5-イル)-1H-インドール-4-カルボキシレート (0.28 g、0.935 mmol、収率 48.0%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (d、J=1.3 Hz、1H)、8.15 (d、J=1.5 Hz、1H)、7.69 (s、1H)、4.86 (quin、J=6.6 Hz、1H)、3.94 (s、3H)、2.33 (s、3H)、1.50 (d、J=6.6 Hz、6H)。MS (ES)+ m/e 300.3 [M+H]⁺。

【0468】

b) 1-イソプロピル-3-メチル-6-(1H-テトラゾル-5-イル)-1H-インドール-4-カルボン酸

【化194】



【0469】

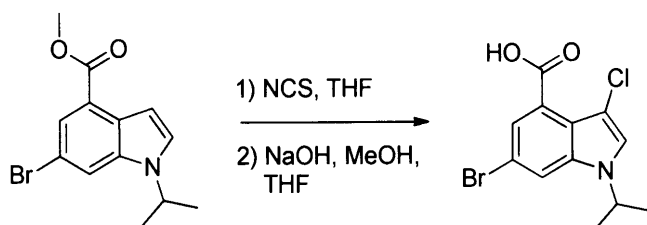
メチル 1-イソプロピル-3-メチル-6-(1H-テトラゾル-5-イル)-1H-インドール-4-カルボキシレート (0.27 g、0.902 mmol) の MeOH (15 mL) 及びテトラヒドロフラン (5 mL) 中の攪拌されている溶液に、1 N NaOH (5 mL、5.00 mmol) を加えた。該反応を 60 °C に加熱して 48 時間攪拌した。LCMS は反応が完結したことを示した。反応液を真空下でほとんど乾燥まで濃縮し、1 N HCl (5 mL) で酸性化し、粉碎し、濾過して少量の水で洗浄し、真空下で乾燥して、生成物 1-イソプロピル-3-メチル-6-(1H-テトラゾル-5-イル)-1H-インドール-4-カルボン酸 (0.26 g、0.911 mmol、収率 101%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.04 (br. s.、1H)、8.36 (d、J=1.5 Hz、1H)、8.13 (d、J=1.3 Hz、1H)、7.65 (s、1H)、4.85 (quin、J=6.6 Hz、1H)、2.36 (s、3H)、1.50 (d、J=6.6 Hz、6H)。MS (ES)+ m/e 286.1 [M+H]⁺。

【0470】

中間体 40

6-ブロモ-3-クロロ-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボン酸

【化195】



10

20

30

40

50

【0471】

100ml 丸底フラスコに、THF 溶液としてメチル 6-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキシレート (1.100g、3.71mmol) 及び電磁攪拌棒を加えた。同じフラスコにさらに 1-クロロ-2,5-ピロリジンジオン (0.546g、4.09mmol) を加え、系を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、残渣を EtOAc (60ml) に溶解し飽和 NaHCO₃ (20ml) 及び塩水 (8ml) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、メチル 6-ブロモ-3-クロロ-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキシレート (粘稠な金色の油状物として) を得、それを次のステップで使用した。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 8.15 (d、J=1.52Hz、1H)、7.93 (s、1H)、7.50 (d、J=1.77Hz、1H)、4.90 (quin、J=6.63Hz、1H)、3.89 (s、3H)、1.43 (d、J=6.57Hz、6H)。MS (ES) [M+H]⁺ 332.2。

10

【0472】

メチル 6-ブロモ-3-クロロ-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキシレート (1.2g、3.63mmol) の THF (2.368ml) 及び MeOH (14.21ml) 中の溶液に、3N NaOH (1.573ml、4.72mmol) を加えた。生じた混合物を 55℃ で 4 時間加熱した。反応液を加熱装置から取り出して溶媒を真空で除去した。残留した残渣を水 (12ml) で溶解し、1N HCl を滴下して酸性にした。生成物が沈殿し、スラリーは攪拌できないほど粘稠になったので、水 (10ml) で希釈した。沈殿が止まった後はそれ以上の酸を加えなかった。真空濾過により固体を収集して水で洗浄し、真空下で終夜風乾して、6-ブロモ-3-クロロ-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボン酸 (650mg、2.033mmol、2 段階を通した収率 56.0%) を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 13.22 (s、1H)、8.09 (d、J=1.77Hz、1H)、7.89 (s、1H)、7.45 (d、J=1.77Hz、1H)、4.88 (quin、J=6.63Hz、1H)、1.43 (d、J=6.57Hz、6H)。MS (ES) [M+H]⁺ 316.0。

20

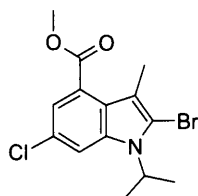
【0473】

30

中間体 41

メチル 2-ブロモ-6-クロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキシレート

【化196】



40

【0474】

メチル 6-クロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキシレート (2.5g、9.41mmol) の DMF (25mL) 中の攪拌されている溶液に、NBS (1.7g、9.55mmol) を加えた。反応液を 18 時間攪拌し、次に真空下で蒸発乾固した。反応液を、シリカゲルクロマトグラフィー (Analogix、SF40~80g、ヘキサン中 0 から 5% EtOAc) 次に (Analogix、SF25~60g、ヘキサン中 25% CH₂Cl₂) により精製し、生成物メチル 2-ブロモ-6-クロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキシレート (1.79g、5.19mmol、収率 55.2%) を透明な油状物として得た。¹H N

50

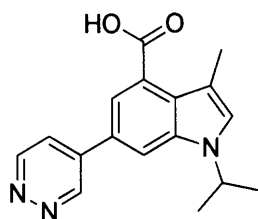
MR (400 MHz、DMSO- d_6) δ = 7.98 (d、 J = 1.8 Hz、1H)、7.41 (d、 J = 1.8 Hz、1H)、5.05 (dt、 J = 6.7、13.4 Hz、1H)、3.89 (s、3H)、2.22 (s、3H)、1.57 (d、 J = 7.1 Hz、6H)。MS (ES) + m/e 344.0 [M+H]⁺。

【0475】

中間体42

1-イソプロピル-3-メチル-6-(ピリダジン-4-イル)-1H-インドール-4-カルボン酸

【化197】

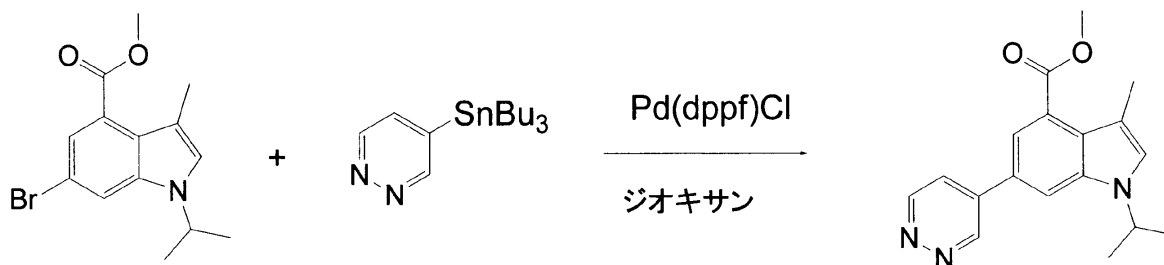


10

【0476】

a) メチル1-イソプロピル-3-メチル-6-(ピリダジン-4-イル)-1H-インドール-4-カルボキシレート

【化198】



20

【0477】

50 ml 丸底フラスコに、メチル6-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキシレート (150 mg、0.484 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (39.5 mg、0.048 mmol) 及び1,4-ジオキサン (4836 μ l) を、続いて4-(トリブチルスズ)ピリダジン (179 mg、0.484 mmol) 及び電磁攪拌棒を加えた。フラスコに還流コンデンサー及び排気バブラーを取り付けて105℃に加熱した。反応溶液は変わったで暗褐色に変わった。LCMS (105℃-3時間) は反応が完結したことを示した。反応溶媒を真空で除去して残留した残渣をDMSO (1.5 ml) で取り込んだ。DMSO溶液を逆相HPLCにより、Phenomenex Geminiの100×30 mmカラム、中性アセトニトリル及び0.1%ギ酸水溶液、40~70%、10分のグラジエントを使用して精製した。所望の分画をGenovac EZ-2エバポレーターで乾燥し、固体残留物を合わせた。生成物、メチル1-イソプロピル-3-メチル-6-(ピリダジン-4-イル)-1H-インドール-4-カルボキシレートが白色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 9.68 (d、 J = 1.26 Hz、1H)、9.19 (d、 J = 5.56 Hz、1H)、8.20 (d、 J = 1.52 Hz、1H)、8.13 (dd、 J = 2.53、5.56 Hz、1H)、7.98 (d、 J = 1.52 Hz、1H)、7.48 (s、1H)、4.96 (dt、 J = 6.60、13.33 Hz、1H)、4.00 (s、3H)、2.39 (s、3H)、1.56 (d、6H)。MS (ES) [M+H]⁺ 310.2。

30

40

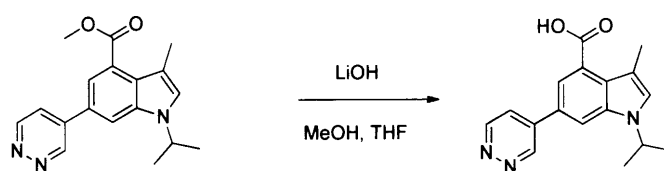
【0478】

b) 1-イソプロピル-3-メチル-6-(ピリダジン-4-イル)-1H-インドール

50

ル-4-カルボン酸

【化199】



【0479】

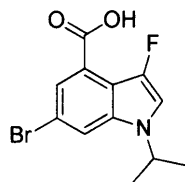
100ml 丸底フラスコに、メチル1-イソプロピル-3-メチル-6-(ピリダジン-4-イル)-1H-インドール-4-カルボキシレート(74.0mg、0.239mmol)、メタノール(1595μl)、テトラヒドロフラン(THF)(3189μl)及び電磁攪拌棒を加えた。同じフラスコに水酸化リチウム、H₂O(30.1mg、0.718mmol)を加えて、混合物を55℃で攪拌した。反応の進行をLCMSによりモニターした。LCMS(週末)は50%の変換を示した。反応混合物に、水酸化リチウム、H₂O(20.08mg、0.478mmol)を加えた。反応液を続けて攪拌し55℃に加熱した。完全に変換した後、反応溶媒を除去して残渣を水(1.5ml)で溶解した。1N HClを滴下して、沈殿が完結するまで水溶液を酸性にした。固体を真空濾過により収集して、水(5ml)で洗浄した。固体を真空下で乾燥し終夜空気に開放した。生成物、1-イソプロピル-3-メチル-6-(ピリダジン-4-イル)-1H-インドール-4-カルボン酸(68mg、0.228mmol、収率95%)が褐色固体として得られた。¹H NMR(400MHz、DMSO-*d*₆) δ 9.71~9.83(m、1H)、9.23(dd、J=1.26、5.56Hz、1H)、8.32(s、1H)、8.11(dd、J=2.65、5.43Hz、1H)、7.86(s、1H)、7.58(s、1H)、4.90~5.09(m、1H)、2.34(s、3H)、1.47(d、J=6.82Hz、6H)。MS(ES) [M+H]⁺ 296.2。

【0480】

中間体 43

6-ブロモ-3-フルオロ-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボン酸

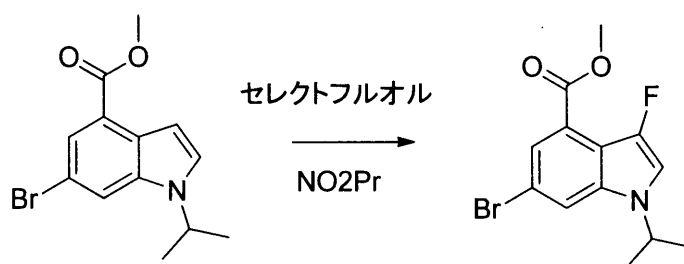
【化200】



【0481】

a) メチル6-ブロモ-3-フルオロ-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキシレート

【化201】



【0482】

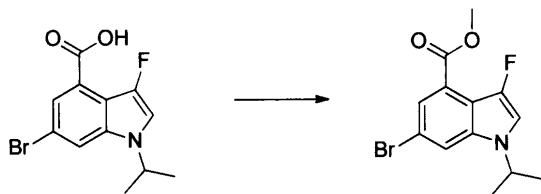
20 ml バイアルに、メチル 6-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキシレート (50.0 mg、0.169 mmol)、(セレクトフルオール) 1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビスクロ[2.2.2]オクタンジテトラフルオロボレート (78 mg、0.219 mmol) を、続いて電磁攪拌棒及びニトロエタン (2 ml) を加えた。バイアル蓋をして反応を室温で攪拌した。反応進行を LCMS によりモニターした。反応が完了した後、反応溶媒を真空で除去した。残渣を DCM (1.4 ml) で溶解した。その DCM 溶液を analogix Si35SF10-8 グラムカラム上に装填した。化合物を EtOAc/ヘキサン、5~15%、20 分で溶出させた。所望の生成物及び副生成物 MW 629 が共溶出した。混合物を DMSO (1 ml) で溶解し、逆相 HPLC により Gemini 5 μ 30 $\times$ 100 mm カラム、中性アセトニトリル/0.1%ギ酸水溶液、50~80%、7 分のグラジエントを使用して精製した。所望の生成物は 6.8 分で及び副生成物 MW 629 は 9.5 分で溶出した。所望の分画を残渣に濃縮した。LCMS 及び NMR は所望の構造を支持し、及び分析用 HPLC は 100% の純度を示した。生成物、メチル 6-ブロモ-3-フルオロ-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキシレート (11 mg、0.035 mmol、収率 20.53%) が、白色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 7.95 (t, J = 1.77 Hz, 1H)、7.78 (d, J = 1.77 Hz, 1H)、7.47 (d, J = 2.53 Hz, 1H)、4.76~4.84 (m, J = 1.64, 6.65, 6.65, 13.36 Hz, 1H)、3.96 (s, 3H)、1.50 (d, 6H)。

MS (ES) [M+H]⁺ 315.1。

【0483】

b) 6-ブロモ-3-フルオロ-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボン酸

【化202】



【0484】

100 ml 丸底フラスコに、メチル 6-ブロモ-3-フルオロ-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキシレート (33.0 mg、0.105 mmol)、メタノール (700 μ l)、テトラヒドロフラン (THF) (1401 μ l) 及び電磁攪拌棒を加えた。同じフラスコに水酸化リチウム、H₂O (13.22 mg、0.315 mmol) を加え、混合物を室温で攪拌した。反応の進行を LCMS によりモニターした。LCMS (18 時間) は 60% の変換を示した。反応液をアルミニウム加熱ブロック中で攪拌しながら 50 $^{\circ}$ C に加熱した。完全に変換した後、溶媒を真空で除去し、残渣を水 (1 ml) に溶解して 1 N HCl を沈殿が止まるまで滴下した (9 滴)。微細な淡黄色固体を真空濾過により収集した。LCMS 及び HPLC は 100% の純度を示した。また NMR は所望の構造を支持する。生成物、6-ブロモ-3-フルオロ-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボン酸 (24 mg、0.080 mmol、収率 76%) が黄色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 13.07 (br. s., 1H)、8.12 (t, J = 1.89 Hz, 1H)、7.77 (d, J = 2.27 Hz, 1H)、7.66 (d, J = 1.77 Hz, 1H)、4.88 (qd, J = 5.31, 6.65 Hz, 1H)、1.40 (d, 6H)。MS (ES) [M+H]⁺ 300.1。

【0485】

10

20

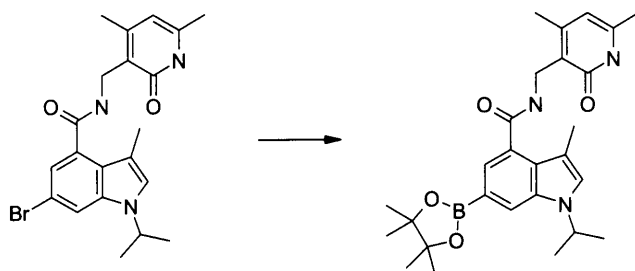
30

40

50

中間体 44

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(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-4-カルボキサミド
【化203】



10

【0486】

試行：20 mLのマイクロ波バイアル中で、10 mLのジオキサン中の6-ブロモ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド(1.0 g、2.32 mmol、1当量)、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.71 g、2.79 mmol、1.2当量)、KOAc(0.47 g、4.76 mmol、2当量)及びPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(104 mg、0.13 mmol、0.1当量)の混合物を窒素で10分間泡立て、続いて蓋をして油浴中で80℃で3時間加熱した。LCMSは変換が完結したことを示した。僅か4%の脱臭素副生物が検出された。

20

【0487】

製造の実施：190 mLのジオキサン中の6-ブロモ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド(22.0 g、51.1 mmol、1当量)、ビス(ピナコラト)ジボロン(15.58 g、61.3 mmol、1.2当量)、KOAc(10.29 g、105 mmol、2当量)及びPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(2.30 g、2.81 mmol、0.1当量)の混合物を脱ガスして窒素を再び吹き込んだ(4回繰り返し)。混合物を油浴中90℃で2時間加熱した。暗褐色を帯びた混合物を上試行からの粗生成物混合物と合わせて、セライトを通して濾過した(EtOAcですすいだ)。濾液を真空で濃縮した。残渣をCHCl₃中に取り入れて9等分した。1分配量をセライトを充填した乾式装填カートリッジに吸収させた。精製は、SF40-80 gシリカゲルカートリッジでヘキサン中25% EtOAcから100% EtOAcへのグラジエント溶出(グラジエント：0~5分、25% EtOAc、5~20分、線形グラジエント25~100% EtOAc、25~65分、100% EtOAc)を使用して行った。所望の生成物は100% EtOAcで溶出した(長い尾を曳いて)。DASI部分は処理中に詰まり、クロマトグラフィーを継続するために除去する必要があって、材料の損失の原因となった。したがって、FCCの使用は放棄して重力式カラムに切り替えた。

30

【0488】

残りの8個の部分を再び一緒にしてCHCl₃に溶解し、続いてシリカゲルカラム(ヘキサン中25% EtOAcに充填した500 gの粗大規格シリカゲル)に加え、次にヘキサン中25% EtOAcの1 L、ヘキサン中50% EtOAcの1 L、ヘキサン中75% EtOAcの1 L、2 Lの100% EtOAc、MeOHを25 mL刻みで増やしたEtOAcの1 Lで溶出した。所望の生成物は100% EtOAc、EtOAc中MeOH 25 mL~100 mLの分画で溶出した。

【0489】

該EtOAc分画をFCCで精製された材料と合わせた。混合物を真空で濃縮した。残渣をMTBE(5 mL)及びヘキサン(100 mL)中に懸濁液として取り入れ、それを

40

50

濾過した。ケーキをヘキサン（30 mL）で洗浄し、真空下室温で4時間乾燥し、N-〔（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロ-3-ピリジニル）メチル〕-3-メチル-1-（1-メチルエチル）-6-（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-4-カルボキサミド（14.01 g）を明るいベージュの固体として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） δ ppm 1.31（s、12H）、1.41（d、J=6.8 Hz、6H）、2.11（s、3H）、2.16（s、3H）、2.22（s、3H）、4.33（d、J=8 Hz、2H）、4.79（quin、J=6.6 Hz、1H）、5.87（s、1H）、7.23（s、1H）、7.40（d、J=1.0 Hz、1H）、7.75（s、1H）、8.04（t、J=5.1 Hz、1H）、11.46（s、1H）。 10

【0490】

アッセイプロトコル

本明細書に含まれる化合物を、PRC2コンプレックス内のEZH2のメチルトランスフェラーゼ活性を阻害するそれらの能力について評価した。ヒトPRC2コンプレックスを、5種のメンバータンパク質（FLAG-EZH2、EED、SUZ12、RbAp48、AEBP2）の各々をSf9細胞で共発現させ続いて共精製することにより調製した。トリチル化メチル基がHeLa細胞から精製されたモノヌクレオソームのヒストンH3上で3H-SAMからリシン残基へ転移する場合、酵素活性は、シンチレーション近傍アッセイ（SPA）で測定した。モノヌクレオソームはSPAビーズ上に捕捉し、生じたシグナルをViewLuxプレートリーダーで読む。 20

【0491】

パートA. 化合物の調製

1. 100% DMSO中の固体から化合物10 mMのストックを調製する。
2. 384ウェルプレートでカラム6及び18をDMSO対照のために残し、各試験化合物について、100% DMSO中で11点の逐次希釈（1：3希釈、最高濃度10 mM）を用意する。
3. 100 nLの化合物を希釈プレートから反応プレート（Grenier Bio-One、384ウェル、カタログ#784075）中に分注する。

【0492】

パートB. 試薬調製

以下の溶液を調製する：

1. 50 mM トリスHCl、pH 8：1 Lの塩基緩衝液当たり、1 M トリスHCl（50 mL）（pH 8）と蒸留水（950 mL）とを組み合わせる。
2. 1×アッセイ緩衝液：10 mLの1×アッセイ緩衝液当たり、50 mM トリスHCl、（pH 8）（9958 μL）、1 M MgCl₂（20 μL）、2 M DTT（20 μL）、及び10% ツイーン20（2 μL）を組み合わせ、最終濃度50 mM トリスHCl、pH 8、2 mM MgCl₂、4 mM DTT、0.002% ツイーン20を提供する。
3. 2×酵素溶液：10 mLの2×酵素溶液当たり、1×アッセイ緩衝液とPRC2コンプレックスとを組み合わせ、最終酵素濃度10 nMを提供する。 40
4. SPAビーズ懸濁液：1 mLのSPAビーズ懸濁液当たり、PS-PEIコートLEAD Seekerビーズ（40 mg）とddH₂O（1 mL）とを組み合わせ、最終濃度40 mg/mLを提供する。
5. 2×基質溶液：10 mLの2×基質溶液当たり、1×アッセイ緩衝液（9728.55 μL）、800 μg/mLモノヌクレオソーム（125 μL）、1 mM 冷SAM（4 μL）、及び7.02 μm³ H-SAM（142.45 μL；0.55 mCi/mL）を組み合わせ、5 μg/mLヌクレオソーム、0.2 μm³ 冷SAM、及び0.05 μm³ H-SAMの最終濃度を提供する。
6. 2.67×Quench/ビーズ混合物：10 mLの2.67×Quench/ビーズ混合物当たり、ddH₂O（9358 μL）、10 mM 冷SAM（267 μL）、 50

40 mg/mL ビーズ懸濁液 (375 μ L) を組み合わせて 100 μ M 冷SAM 及び 0.5 mg/mL SPA ビーズの最終濃度を提供する。

【0493】

パートC. 384 ウェルの Grenier Bio-One プレートにおけるアッセイ反応

化合物の添加

1. 100 nL / ウェルの 100 $\times$ 化合物を試験ウェルに分注する (上記のように)。
2. 100 nL / ウェルの 100 % DMSO をカラム 6 及び 18 にそれぞれ高対照及び低対照のために分注する。

10

【0494】

アッセイ

1. 5 μ L / ウェルの 1 $\times$ アッセイ緩衝液をカラム 18 に分注する (低対照の反応)。
2. 5 μ L / ウェルの 2 $\times$ 酵素溶液をカラム 1 ~ 17、19 ~ 24 に分注する。
3. アッセイプレートを約 1 分間 500 rpm でスピンのさせる。
4. アッセイプレートを重ね、一番上のプレートに蓋をする。
5. 化合物 / DMSO (酵素添加) を 30 分間室温でインキュベートする。
6. 5 μ L / ウェルの 2 $\times$ 基質溶液をカラム 1 ~ 24 に分注する。
7. アッセイプレートを約 1 分間 500 rpm でスピンのさせる。
8. アッセイプレートを重ね、一番上のプレートに蓋をする。
9. アッセイプレートを室温で 1 時間インキュベートする。

20

【0495】

Quench / ビーズ添加

1. 5 μ L / ウェルの 3 $\times$ Quench / ビーズ混合物をカラム 1 ~ 24 に分注する。
2. 各アッセイプレートの上を粘着性 Top Seal で封ずる。
3. アッセイプレートを約 1 分間 500 rpm でスピンのさせる。
4. プレートを > 20 分間平衡させる。

【0496】

プレートの読み取り

1. ViewLux プレートリーダー上で 613 nm 発光フィルターを使用して 300 秒の読み時間でアッセイプレートを読む。

試薬添加は、手を用いて又は自動液体処理機で行うことができる。

*このアッセイにおける最終DMSO濃度は1%である。

*陽性対照はカラム6であり；陰性対照はカラム18である。

*化合物の最終の出発濃度は100 μ Mである。

【0497】

パートD. データ分析

阻害率 (%) は各化合物濃度について DMSO 対照に対して計算し、生じた値を ABAS E データフィッティングソフトウェアパッケージにある標準的 IC₅₀ フィッティングパラメータを使用して適合させる。

40

【0498】

例示した本発明の化合物は、上記の又は類似のアッセイにより一般的に試験して EZH2 の阻害剤であることが見出された。IC₅₀ 値は約 1 nM から約 10 μ M の範囲であり、より活性な化合物の IC₅₀ 値の範囲は約 1 nM から約 500 nM、最も活性な化合物では 50 nM 未満であった。前述のアッセイ又は類似のアッセイで試験して、種々の実施例の化合物で、上の表の化合物における pIC₅₀ データ又は下の段落における IC₅₀ データが得られた。アッセイの実行 (単数又は複数) 繰返すと、結果が若干異なることがある。

50

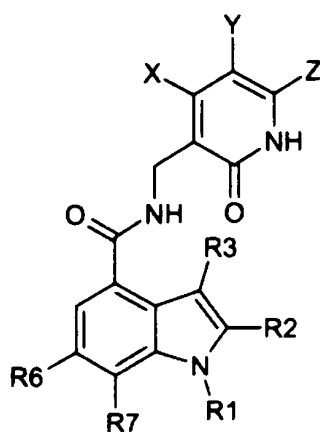
【0499】

Ex 78、1800；Ex 174、18；Ex 211、14；Ex 212、9；Ex 234、1000；Ex 244、29；Ex 264、13；Ex 265、13；Ex 266、25；Ex 267、20；Ex 268、40；Ex 269、4；Ex 270、4；Ex 271、8；Ex 272、13；Ex 273、10；Ex 274、32；Ex 275、3；Ex 339、13

以上に説明してきたように、本発明は、以下の発明を包含する。

(1) 式(I)の化合物又はその塩：

【化1】



(I)

(I)

(式中、

X及びZは、水素、(C₁－C₈)アルキル、(C₂－C₈)アルケニル、(C₂－C₈)アルキニル、非置換の若しくは置換された(C₃－C₈)シクロアルキル、非置換の若しくは置換された(C₃－C₈)シクロアルキル－(C₁－C₈)アルキル若しくは－(C₂－C₈)アルケニル、非置換の若しくは置換された(C₅－C₈)シクロアルケニル、非置換の若しくは置換された(C₅－C₈)シクロアルケニル－(C₁－C₈)アルキル若しくは－(C₂－C₈)アルケニル、(C₆－C₁₀)ビスシクロアルキル、非置換の若しくは置換されたヘテロシクロアルキル、非置換の若しくは置換されたヘテロシクロアルキル－(C₁－C₈)アルキル若しくは－(C₂－C₈)アルケニル、非置換の若しくは置換されたアリール、非置換の若しくは置換されたアリール－(C₁－C₈)アルキル若しくは－(C₂－C₈)アルケニル、非置換の若しくは置換されたヘテロアリール、非置換の若しくは置換されたヘテロアリール－(C₁－C₈)アルキル若しくは－(C₂－C₈)アルケニル、ハロ、シアノ、－COR^a、－CO₂R^a、－CONR^aR^b、－CONR^aNR^aR^b、－SR^a、－SOR^a、－SO₂R^a、－SO₂NR^aR^b、ニトロ、－NR^aR^b、－NR^aC(O)R^b、－NR^aC(O)NR^aR^b、－NR^aC(O)OR^a、－NR^aSO₂R^b、－NR^aSO₂NR^aR^b、－NR^aNR^aR^b、－NR^aNR^aC(O)R^b、－NR^aNR^aC(O)NR^aR^b、－NR^aNR^aC(O)OR^a、－OR^a、－OC(O)R^a、及び－OC(O)NR^aR^bからなる群から独立に選択され；

YはH又はハロであり；

R¹は、(C₁－C₈)アルキル、(C₂－C₈)アルケニル、(C₂－C₈)アルキニル、非置換の若しくは置換された(C₃－C₈)シクロアルキル、非置換の若しくは置換された(C₃－C₈)シクロアルキル－(C₁－C₈)アルキル若しくは－(C₂－C₈)アルケニル、非置換の若しくは置換された(C₅－C₈)シクロアルケニル、非置換の若しくは置換された(C₅－C₈)シクロアルケニル－(C₁－C₈)アルキル若しくは－(C₂－C₈)アルケニル、非置換の若しくは置換された(C₆－C₁₀)ビスシクロアルキル、非置換の若しくは置換されたヘテロシクロアルキル又は－(C₂－C₈)アルケニル、非置換の若しくは置換されたヘテロシクロアルキル－(C₁－C₈)アルキル、

非置換の若しくは置換されたアリール、非置換の若しくは置換されたアリールー ($C_1 - C_8$) アルキル若しくは ($C_2 - C_8$) アルケニル、非置換の若しくは置換されたヘテロアリール、非置換の若しくは置換されたヘテロアリールー ($C_1 - C_8$) アルキル若しくは ($C_2 - C_8$) アルケニル、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-CONR^aNR^aR^b$ であり；

R^2 は、水素、($C_1 - C_8$) アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、又はハロであり、ここで、前記 ($C_1 - C_8$) アルキルは、アミノ、及び ($C_1 - C_3$) アルキルアミノからなる群から選択される 1 つ又は 2 つの基により置換されていてもよく；

R^7 は、水素、($C_1 - C_3$) アルキル、又はアルコキシであり； R^3 は、水素、($C_1 - C_8$) アルキル、シアノ、トリフルオロメチル、 $-NR^aR^b$ 、又はハロであり；

R^6 は、水素、ハロ、($C_1 - C_8$) アルキル、($C_2 - C_8$) アルケニル、 $-B(OH)_2$ 、置換若しくは非置換の ($C_2 - C_8$) アルキニル、非置換の若しくは置換された ($C_3 - C_8$) シクロアルキル、非置換の若しくは置換された ($C_3 - C_8$) シクロアルキルー ($C_1 - C_8$) アルキル、非置換の若しくは置換された ($C_5 - C_8$) シクロアルケニル、非置換の若しくは置換された ($C_5 - C_8$) シクロアルケニルー ($C_1 - C_8$) アルキル、($C_6 - C_{10}$) ビシクロアルキル、非置換の若しくは置換されたヘテロシクロアルキル、非置換の若しくは置換されたヘテロシクロアルキルー ($C_1 - C_8$) アルキル、非置換の若しくは置換されたアリール、非置換の若しくは置換されたアリールー ($C_1 - C_8$) アルキル、非置換の若しくは置換されたヘテロアリール、非置換の若しくは置換されたヘテロアリールー ($C_1 - C_8$) アルキル、シアノ、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-CONR^aNR^aR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、ニトロ、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)OR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ からなる群から選択され；

ここで、($C_1 - C_8$) アルキル、($C_2 - C_8$) アルケニル、($C_2 - C_8$) アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリール基はいずれも、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル (R^c) $_1 - _2$ 、 $-S(C_1 - C_6)$ アルキル (R^c) $_1 - _2$ 、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル (R^c) $_1 - _2$ 、($C_1 - C_8$) アルキルーヘテロシクロアルキル、($C_3 - C_8$) シクロアルキルーヘテロシクロアルキル、ハロ、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_3 - C_8$) シクロアルキル、 $-(C_5 - C_8)$ シクロアルケニル、($C_1 - C_6$) ハロアルキル、シアノ、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、ニトロ、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール ($C_1 - C_4$) アルキル、及びヘテロアリール ($C_1 - C_4$) アルキルからなる群から独立に選択される 1、2 若しくは 3 個の基により置換されていてもよく；

ここで、アリール、ヘテロアリール、アリール $C_1 - C_4$ アルキル、又はヘテロアリール ($C_1 - C_4$) アルキルのアリール又はヘテロアリール部分はいずれも、ハロ、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_3 - C_8$) シクロアルキル、($C_5 - C_8$) シクロアルケニル、($C_1 - C_6$) ハロアルキル、シアノ、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、ニトロ、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、及び $-OC(O)NR^aR^b$ からなる群から独立に選択される 1、2 若しくは 3 個の基により置換されていてもよく；

各 R^c は、独立に、($C_1 - C_4$) アルキルアミノ、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SOR^a$

、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、又は $-\text{CO}_2\text{R}^a$ であり；

R^a 及び R^b は、各々独立に、水素、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、 (C_5-C_8) シクロアルケニル、 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールであり、ここで、前記 (C_1-C_8) アルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール若しくはヘテロアリール基は、ハロ、ヒドロキシル、 (C_1-C_4) アルコキシ、アミノ、 (C_1-C_4) アルキルアミノ、 $((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) $((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) アミノ、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル、 $-\text{CON}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) $((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル)、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル、又は $-\text{SO}_2\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) $((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) から独立に選択される 1、2 若しくは 3 個の基により置換されていてもよく；

10

あるいは、 R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素と一緒に、酸素、窒素、及び硫黄から選択される追加のヘテロ原子を含有していてもよい 5～8 員の飽和した若しくは不飽和の環を表し、前記環は (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) ハロアルキル、アミノ、 (C_1-C_4) アルキルアミノ、 $((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) $((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) アミノ、ヒドロキシル、オキソ、 (C_1-C_4) アルコキシ、及び (C_1-C_4) アルコキシ (C_1-C_4) アルキルから独立に選択される 1、2 若しくは 3 個の基により置換されていてもよく、前記環は (C_3-C_8) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリール環と融合していてもよく；

20

あるいは、 R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素と一緒に、 (C_3-C_8) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリール環と融合していてもよい 6～10 員の架橋した二環式環系を表す。

(2) X 及び Z が (C_1-C_8) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、及び $-\text{OR}^a$ からなる群から独立に選択され；

Y が H 又は F であり；

R^1 が、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールからなる群から選択され；

30

R^2 が、水素、 (C_1-C_8) アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、又はハロであり、ここで、前記 (C_1-C_8) アルキルは、アミノ、及び (C_1-C_3) アルキルアミノからなる群から選択される 1 つ又は 2 つの基により置換されていてもよく；

R^7 が水素、 (C_1-C_3) アルキル、又はアルコキシであり；

R^3 が、水素、 (C_1-C_8) アルキル、シアノ、トリフルオロメチル、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、及びハロからなる群から選択され；

R^6 が、水素、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシルアミノ； (C_2-C_8) アルキニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキニル、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、及び $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ からなる群から選択され；

40

ここで、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、 (C_2-C_8) アルキニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキニル基はいずれも、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル $(\text{R}^c)_{1-2}$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル $(\text{R}^c)_{1-2}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル $(\text{R}^c)_{1-2}$ 、 (C_1-C_8) アルキル-ヘテロシクロアルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル-ヘテロシクロアルキル、ハロ、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、 $-(\text{C}_5-\text{C}_8)$ シクロアルケニル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、シアノ、 $-\text{COR}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SOR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、ニトロ、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{N}$

50

$R^a SO_2 NR^a R^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^a R^b$ 、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール (C_1-C_4) アルキル、及びヘテロアリール (C_1-C_4) アルキルから独立に選択される 1、2 若しくは 3 個の基により置換されていてもよく；

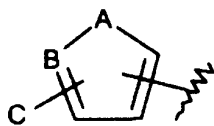
各 R^c は、独立に、(C_1-C_4) アルキルアミノ、 $-NR^a SO_2 R^b$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2 R^a$ 、 $-NR^a C(O)OR^a$ 、 $-NR^a R^b$ 、又は $-CO_2 R^a$ であり；

R^a 及び R^b は、各々独立に、水素、(C_1-C_8) アルキル、(C_2-C_8) アルケニル、(C_2-C_8) アルキニル、(C_3-C_8) シクロアルキル、(C_5-C_8) シクロアルケニル、(C_6-C_{10}) ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールであり、ここで、前記 (C_1-C_8) アルキル、(C_2-C_8) アルケニル、(C_2-C_8) アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール若しくはヘテロアリール基は、ハロ、ヒドロキシル、(C_1-C_4) アルコキシ、アミノ、(C_1-C_4) アルキルアミノ、((C_1-C_4) アルキル) ((C_1-C_4) アルキル) アミノ、 $-CO_2 H$ 、 $-CO_2 (C_1-C_4)$ アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1-C_4)$ アルキル、 $-CON((C_1-C_4)$ アルキル) ((C_1-C_4) アルキル)、 $-SO_2 (C_1-C_4)$ アルキル、 $-SO_2 NH_2$ 、 $-SO_2 NH(C_1-C_4)$ アルキル、及び $-SO_2 N((C_1-C_4)$ アルキル) ((C_1-C_4) アルキル) から独立に選択される 1、2 若しくは 3 個の基により置換されていてもよく；

あるいは、 R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素と一緒に、酸素、窒素、及び硫黄から選択される追加のヘテロ原子を含有していてもよい 5～8 員の飽和した若しくは不飽和環を表し、前記環は、(C_1-C_4) アルキル、(C_1-C_4) ハロアルキル、アミノ、(C_1-C_4) アルキルアミノ、((C_1-C_4) アルキル) ((C_1-C_4) アルキル) アミノ、ヒドロキシル、オキソ、(C_1-C_4) アルコキシ、及び (C_1-C_4) アルコキシ (C_1-C_4) アルキルから独立に選択される 1、2 若しくは 3 個の基により置換されていてもよく、前記環は、(C_3-C_8) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリール環と融合していてもよく；

あるいは、 R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素と一緒に、(C_3-C_8) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリール環と融合していてもよい 6～10 員の架橋した二環式環系を表し；この特定のサブグループ A におけるアリール若しくはヘテロアリール基が、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、フェニル、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、テトラジン、キノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、及びナフチリジン、又は以下のような他のアリール若しくはヘテロアリール基：

【化 2】



(1)

(式 (1) において、A は O、NH、又は S であり；B は CH 又は N であり、及び C は水素又は C_1-C_8 アルキルである)；又は

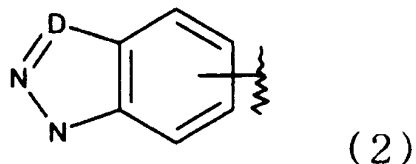
10

20

30

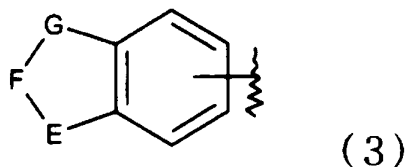
40

【化 3】



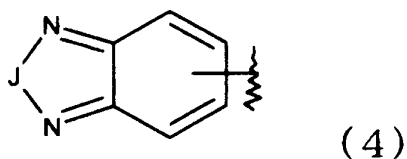
(式 (2) において、D は、水素又は $C_1 - C_8$ アルキルで置換されていてもよい N 又は C である) ; 又は

【化 4】



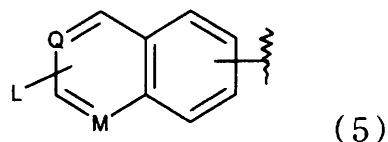
(式 (3) において、E は NH 又は CH_2 であり ; F は O 又は CO であり ; 及び G は NH 又は CH_2 である) ; 又は

【化 5】



(式 (4) において、J は O、S 又は CO である) ; 又は

【化 6】



(式 (5) において、

Q は CH 又は N であり ;

M は CH 又は N であり ; 及び

L / (5) は、水素、ハロ、アミノ、シアノ、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-CONR^aNR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ であり、ここで、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル基はいずれも、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_5 - C_8)$ シクロアルケニル、 $(C_1 - C_6)$ ハロ

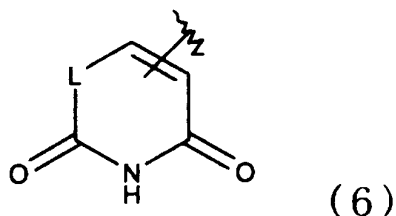
10

20

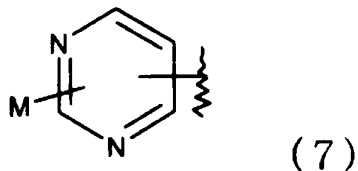
30

40

【化 7】

(式 6 において、L / (6) は NH 又は CH₂ である) ; 又は

【化 8】

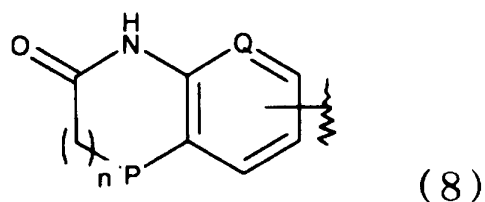


(式 7 において、

M / (7) は、水素、ハロ、アミノ、シアノ、(C₁ - C₈) アルキル、(C₃ - C₈) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、-COR^a、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、-CONR^aNR^aR^b、-SO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、-NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-NR^aSO₂R^b、-NR^aSO₂NR^aR^b、-NR^aNR^aR^b、-NR^aNR^aC(O)R^b、-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b、-OR^aであり、

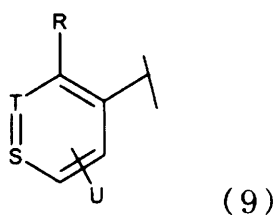
ここで、(C₁ - C₈) アルキル、(C₃ - C₈) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル基はいずれも、(C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₈) シクロアルキル、-(C₅ - C₈) シクロアルケニル、(C₁ - C₆) ハロアルキル、シアノ、-COR^a、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、-SR^a、-SOR^a、-SO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、ニトロ、-NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-NR^aC(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)OR^a、-NR^aSO₂R^b、-NR^aSO₂NR^aR^b、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^aR^b から独立に選択される 1、2 若しくは 3 個の基により置換されていてもよく；R^a 及び R^b は上で定義した通りである) ; 又は

【化 9】



(式 (8) において、P は CH₂、NH、O、又は S であり；Q / (8) は CH 又は N であり；及び n は 0 ~ 2 である) ; 又は

【化 10】



((9) において、

S / (9) 及び T (9) は C であり、あるいは、S / (9) は C であり、かつ、T (9) は N であり、あるいは、S / (9) は N であり、かつ、T / (9) は C であり；

Rは水素、アミノ、メチル、トリフルオロメチル、ハロであり；

Uは、水素、ハロ、アミノ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)R^b$ 、 $-OR^a$ 、4-(1H-ピラゾル-4-イル)であり、

ここで、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル基はいずれも、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、シアノ、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、ニトロ、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ から独立に選択される1、2若しくは3個の基により置換されていてもよく； R^a 及び R^b は上で定義した通りである）

からなる群から独立に選択される、上記(1)に記載の式(I)の化合物。

(3) X及びZが、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ からなる群から独立に選択され；

YがHであり；

R^1 が、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；

R_2 が、水素、 (C_1-C_3) アルキル、又はハロであり、ここで、前記 (C_1-C_3) アルキルは、アミノ、及び (C_1-C_3) アルキルアミノからなる群から選択される1つ又は2つの基により置換されていてもよく；

R^7 が、水素、 (C_1-C_3) アルキル、又はアルコキシ； R^3 は、水素、 (C_1-C_8) アルキル又はハロであり；

R^6 が、水素、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシルアミノ、 (C_2-C_8) アルキニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキニル、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、又は $-NR^aSO_2R^b$ であり；

ここで、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、 (C_2-C_8) アルキニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキニル基はいずれも、ハロ、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、シアノ、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、ニトロ、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール (C_1-C_4) アルキル、及びヘテロアリール (C_1-C_4) アルキルから独立に選択される1、2若しくは3個の基により置換されていてもよく；

R^a 及び R^b が、各々独立に、水素、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、 (C_5-C_8) シクロアルケニル、 (C_6-C_{10}) ビスシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールであり、ここで、前記 (C_1-C_8) アルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール若しくはヘテロアリール基は、ハロ、ヒドロキシル、 (C_1-C_4) アルコキシ、アミノ、 (C_1-C_4) アルキルアミノ、 $((C_1-C_4)$ アルキル) $((C_1-C_4)$ アルキル)アミノ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_4)$ アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1-C_4)$ アルキル、 $-CON((C_1-C_4)$ アルキル) $((C_1-C_4)$ アルキル)、 $-SO_2(C_1-C_4)$ アルキル、 $-SO_2N$

10

20

30

40

50

H_2 、 $-SO_2NH(C_1-C_4)$ アルキル、及び $-SO_2N((C_1-C_4)$ アルキル) $((C_1-C_4)$ アルキル) から独立に選択される 1、2 若しくは 3 個の基により置換されていてもよく；

あるいは、 R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素と一緒にあって、酸素、窒素、及び硫黄から選択される追加のヘテロ原子を含有していてもよい 5～8 員の飽和した若しくは不飽和環を表し、前記環は、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) ハロアルキル、アミノ、 (C_1-C_4) アルキルアミノ、 $((C_1-C_4)$ アルキル) $((C_1-C_4)$ アルキル) アミノ、ヒドロキシル、オキソ、 (C_1-C_4) アルコキシ、及び (C_1-C_4) アルコキシ (C_1-C_4) アルキルから独立に選択される 1、2 若しくは 3 個の基により置換されていてもよく、前記環は、 (C_3-C_8) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリール環と融合していてもよく；

10

あるいは、 R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素と一緒にあって、 (C_3-C_8) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリール環と融合していてもよい 6～10 員の架橋した二環式環系を表し；この定義におけるアリール及びヘテロアリールが、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、フェニル、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、テトラジン、キノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、及びナフチリジン、又は以下のような他のアリール若しくはヘテロアリール基：

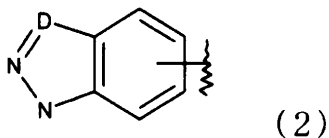
20

【化 1 1】



(式 (1) において、A は O、NH、又は S であり；B は CH 又は N であり、及び C は水素又は C_1-C_8 アルキルである)；又は

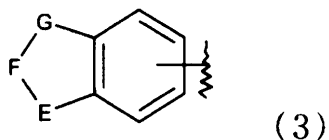
【化 1 2】



30

(式 (2) において、D は、水素又は C_1-C_8 アルキルで置換されていてもよい N 又は C である)；又は

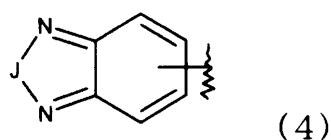
【化 1 3】



40

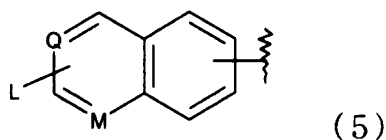
(式 (3) において、E は NH 又は CH_2 であり；F は O 又は CO であり；及び G は NH 又は CH_2 である)；又は

【化 1 4】



(式 (4) において、J は O、S 又は CO である)；又は

【化 1 5】



(式 (5) において、

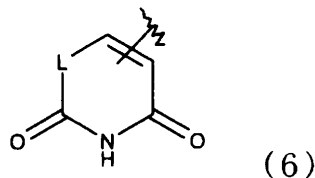
Q は CH 又は N であり；

M は CH 又は N であり；及び

L / (5) は、水素、ハロ、アミノ、シアノ、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-CONR^aNR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ であり；

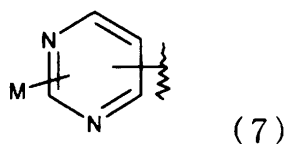
ここで、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル基はいずれも、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_5 - C_8)$ シクロアルケニル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、シアノ、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、ニトロ、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ から独立に選択される 1、2 若しくは 3 個の基により置換されていてもよく、 R^a 及び R^b は上で定義した通りである）；又は

【化 1 6】



(式 (6) において、L / (6) は NH 又は CH_2 である）；又は

【化 1 7】

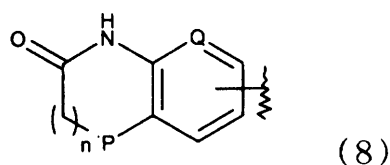


(式 (7) において、

M / (7) は、水素、ハロ、アミノ、シアノ、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-CONR^aNR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ であり、

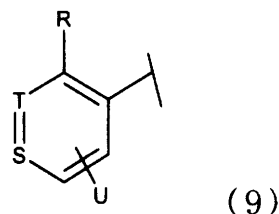
ここで、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル基はいずれも、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_5 - C_8)$ シクロアルケニル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、シアノ、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、ニトロ、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ から独立に選択される 1、2 若しくは 3 個の基によ

り置換されていてもよく； R^a 及び R^b は上で定義した通りである）；又は
【化 18】



（式（8）において、Pは CH_2 、NH、O、又はSであり；Q／（8）はCH又はNであり；及びnは0～2である）；又は

【化 19】



（式（9）において、

S／（9）及びT（9）はCであり、あるいは、S／（9）はCであり、かつ、T（9）はNであり、あるいは、S／（9）はNであり、かつ、T／（9）はCであり；

Rは水素、アミノ、メチル、トリフルオロメチル、ハロであり；

Uは、水素、ハロ、アミノ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)R^b$ 、 $-OR^a$ 、4-（1H-ピラゾル-4-イル）であり、

ここで、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル基はいずれも、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5 - C_8)$ シクロアルケニル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、シアノ、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、ニトロ、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ から独立に選択される1、2若しくは3個の基により置換されていてもよく、 R^a 及び R^b は上で定義した通りである）

からなる群から選択される、上記（1）又は（2）に記載の式（I）の化合物又はその塩。

（4） Xが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、トリフルオロメチル、テトラヒドロピラン、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、又はベンジルであり；

YがHであり；

Zが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、又はベンジルであり；

R^1 が、イソプロピル、tert-ブチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、（1-メチルエチル）シクロプロピル、1，1-ジオキソ-テトラヒドロイオフェン-3-イル、1-Me-ピペリジン-4-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、N，N-ジメチル-1-プロパンアミニル、ベンジル、又は4-ピリジルであり；

R_2 が、水素、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、又はハロであり、ここで、前記 $(C_1 - C_3)$ アルキルは、アミノ、及び $(C_1 - C_3)$ アルキルアミノからなる群から選択される1つ又は2つの基により置換されていてもよく；

R^7 が、水素、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、又はアルコキシであり；

R^3 が H、メチル、又は Br であり；及び

R^6 が、メチル、ビス（1，1-ジメチルエチル）、ビス（1-メチルエチル）、シクロプロピル、プロピル、ジメチルアミノ、エチルアミノ、（2-ヒドロキシエチル）アミノ、2-プロペン-1-イルアミノ、1-ピペラジニル、1-ピペリジニル、4-モルホリニル、4-ピペリジニルアミノ、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ、フェニルアミノ、（フェニルメチル）アミノ、（4-ピリジニルメチル）アミノ、[2-（2-ピリジニルアミノ）エチル]アミノ、2-（ジメチルアミノ）エチル]アミノ、4-ピリジニルアミノ、4-（アミノカルボニル）フェニル]アミノ、3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル、4-ピリジニルエチニル、フェニルエチニル、2-フラニル、3-チエニル、1H-ピラゾル-4-イル、1H-インダゾル-5-イル、1H-インダゾル-6-イル、3-メチル-1H-インダゾル-5-イル、1H-1，2，3-ベンゾトリアゾル-5-イル、2-オキソ-2，3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾル-5-イル、2-オキソ-2，3-ジヒドロ-1H-インドル-5-イル、2-オキソ-2，3-ジヒドロ-1H-インドル-6-イル、2，1，3-ベンゾオキサジアゾル-5-イル、2-アミノ-6-キナゾリニル、2，4-ジオキソ-1，2，3，4-テトラヒドロ-5-ピリミジニル、2-アミノ-5-ピリミジニル、7-オキソ-1，5，6，7-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-3-イル、フェニル、2-メチルフェニル、2-ニトロフェニル、2-フェニルエチル、3-アミノフェニル、4-アミノフェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、4-（メチルオキシ）フェニル、3-（アセチルアミノ）フェニル、4-（アセチルアミノ）フェニル、4-（アミノカルボニル）フェニル、4-（1H-ピラゾル-4-イル）フェニル、4-（アミノスルホニル）フェニル、4-（メチルスルホニル）フェニル、4-〔（ジメチルアミノ）スルホニル〕フェニル、4-〔（メチルアミノ）カルボニル〕フェニル、4-〔（メチルアミノ）スルホニル〕フェニル、4-〔（メチルスルホニル）アミノ〕フェニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、2-（4-モルホリニル）-4-ピリジニル、2-アミノ-4-ピリジニル、5-（メチルオキシ）-3-ピリジニル、5-（メチルスルホニル）-3-ピリジニル、5-〔（シクロプロピルスルホニル）アミノ〕-6-（メチルオキシ）-3-ピリジニル、5-〔（フェニルスルホニル）アミノ〕-3-ピリジニル、6-（4-メチル-1-ピペラジニル）-3-ピリジニル、6-（4-モルホリニル）-3-ピリジニル、6-（アセチルアミノ）-3-ピリジニル、6-（ジメチルアミノ）-3-ピリジニル、6-（メチルオキシ）-3-ピリジニル、6-〔（メチルアミノ）カルボニル〕-3-ピリジニル、6-〔（メチルアミノ）スルホニル〕-3-ピリジニル、6-メチル-3-ピリジニル、4-ピリジニルオキシである、

上記（1）、（2）又は（3）に記載の化合物又はその塩。

（5） Xが、（ $C_1 - C_8$ ）アルキル又は（ $C_3 - C_8$ ）シクロアルキルであり；

YがHであり；

Zが（ $C_1 - C_3$ ）アルキルであり；

R^1 が、（ $C_3 - C_8$ ）アルキル、（ $C_3 - C_8$ ）シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；

R_2 が、水素、（ $C_1 - C_3$ ）アルキル、又はハロであり、ここで、前記（ $C_1 - C_3$ ）アルキルは、アミノ、及び（ $C_1 - C_3$ ）アルキルアミノからなる群から選択される1つ又は2つの基により置換されていてもよく；

R^7 が、水素、（ $C_1 - C_3$ ）アルキル、又はアルコキシであり；

R^3 が、水素、（ $C_1 - C_3$ ）アルキル又はハロであり；

R^6 が、水素、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、（ $C_1 - C_8$ ）アルキル、（ $C_3 - C_8$ ）シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシルアミノ、（ $C_2 - C_8$ ）アルキニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキニル、 $-SO_2R^a$ ； $-SO_2NR^aR^b$ 、及び $-NR^aSO_2R^b$ からなる群から選択され；

ここで、（ $C_1 - C_8$ ）アルキル、（ $C_3 - C_8$ ）シクロアルキル、（ $C_2 - C_8$ ）アルキニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキニル基はいずれも、 $-O(C_1 -$

10

20

30

40

50

C₆) アルキル (R^c)₁₋₂、-S (C₁-C₆) アルキル (R^c)₁₋₂、-(C₁-C₆) アルキル (R^c)₁₋₂、(C₁-C₈) アルキル-ヘテロシクロアルキル、(C₃-C₈) シクロアルキル-ヘテロシクロアルキル、ハロ、(C₁-C₆) アルキル、(C₃-C₈) シクロアルキル、-(C₅-C₈) シクロアルケニル、(C₁-C₆) ハロアルキル、シアノ、-COR^a、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、-SR^a、-SOR^a、-SO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、ニトロ、-NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-NR^aC(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)OR^a、-NR^aSO₂R^b、-NR^aSO₂NR^aR^b、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^aR^b、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール (C₁-C₄) アルキル、及びヘテロアリール (C₁-C₄) アルキルから独立に選択される 1、2 若しくは 3 個の基により置換されていてもよく；

10

R^a 及び R^b が、各々独立に、水素、(C₁-C₈) アルキル、(C₂-C₈) アルケニル、(C₂-C₈) アルキニル、(C₃-C₈) シクロアルキル、(C₅-C₈) シクロアルケニル、(C₆-C₁₀) ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールであり、ここで、前記 (C₁-C₈) アルキル、(C₂-C₈) アルケニル、(C₂-C₈) アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール若しくはヘテロアリール基は、ハロ、ヒドロキシル、(C₁-C₄) アルコキシ、アミノ、(C₁-C₄) アルキルアミノ、((C₁-C₄) アルキル) ((C₁-C₄) アルキル) アミノ、-CO₂H、-CO₂(C₁-C₄) アルキル、-CONH₂、-CONH(C₁-C₄) アルキル、-CON((C₁-C₄) アルキル) ((C₁-C₄) アルキル)、-SO₂(C₁-C₄) アルキル、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₄) アルキル、及び -SO₂N((C₁-C₄) アルキル) ((C₁-C₄) アルキル) から独立に選択される 1、2 若しくは 3 個の基により置換されていてもよく；

20

各 R^c が、独立に、(C₁-C₄) アルキルアミノ、-NR^aSO₂R^b、-SOR^a、-SO₂R^a、-NR^aC(O)OR^a、-NR^aR^b、又は -CO₂R^a である、上記 (1) 又は (2) に記載の式 (I) の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

(6) R⁶ が：ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、(C₁-C₈) アルキル、(C₃-C₈) シクロアルキル、アシルアミノ、(C₂-C₈) アルキニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキニル、-SO₂R^a；-SO₂NR^aR^b、及び -NR^aSO₂R^b からなる群から選択される、上記 (1) ~ (5) のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

30

(7) R⁶ が、アリール又はヘテロアリールであり、前記アリール又はヘテロアリールは、-O(C₁-C₆) アルキル (R^c)₁₋₂、-S(C₁-C₆) アルキル (R^c)₁₋₂、-(C₁-C₆) アルキル (R^c)₁₋₂、(C₁-C₈) アルキル-ヘテロシクロアルキル、(C₃-C₈) シクロアルキル-ヘテロシクロアルキル、ハロ、(C₁-C₆) アルキル、(C₃-C₈) シクロアルキル、-(C₅-C₈) シクロアルケニル、(C₁-C₆) ハロアルキル、シアノ、-COR^a、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、-SR^a、-SOR^a、-SO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、ニトロ、-NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-NR^aC(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)OR^a、-NR^aSO₂R^b、-NR^aSO₂NR^aR^b、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^aR^b、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール (C₁-C₄) アルキル、及びヘテロアリール (C₁-C₄) アルキルから独立に選択される 1、2 若しくは 3 個の基により置換されていてもよく；

40

R^a 及び R^b が、各々独立に、水素、(C₁-C₈) アルキル、(C₂-C₈) アルケニル、(C₂-C₈) アルキニル、(C₃-C₈) シクロアルキル、(C₅-C₈) シクロアルケニル、(C₆-C₁₀) ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールであり、ここで、前記 (C₁-C₈) アルキル、(C₂-C₈) アルケニル、(C₂-C₈) アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール若しくはヘテロアリール基は、ハロ、ヒドロキシル、

50

(C₁ - C₄) アルコキシ、アミノ、(C₁ - C₄) アルキルアミノ、((C₁ - C₄) アルキル) ((C₁ - C₄) アルキル) アミノ、-CO₂H、-CO₂(C₁ - C₄) アルキル、-CONH₂、-CONH(C₁ - C₄) アルキル、-CON((C₁ - C₄) アルキル) ((C₁ - C₄) アルキル)、-SO₂(C₁ - C₄) アルキル、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁ - C₄) アルキル、及び-SO₂N((C₁ - C₄) アルキル) ((C₁ - C₄) アルキル) から独立に選択される1、2若しくは3個の基により置換されていてもよく；

各R^cが、独立に、(C₁ - C₄) アルキルアミノ、-NR^aSO₂R^b、-SOR^a、-SO₂R^a、-NR^aC(O)OR^a、-NR^aR^b、又は-CO₂R^aである、上記(1)～(6)のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

10

(8) 6-ブロモ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -1-(1-メチルエチル)-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド；

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -1-(1-メチルエチル)-6-フェニル-1H-インドール-4-カルボキサミド；

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -1-(1-メチルエチル)-6-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

20

1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -6-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド；

1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -6-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

6-ブロモ-1-シクロペンチル-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -1H-インドール-4-カルボキサミド；

1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -6-(3-ピリジニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

30

6-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -1H-インドール-4-カルボキサミド；

1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -6-フェニル-1H-インドール-4-カルボキサミド；

6-ブロモ-N-[(4-シクロプロピル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

40

6-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-N-{ [6-メチル-4-(1-メチルエチル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル] メチル } -1H-インドール-4-カルボキサミド；

6-ブロモ-N-[(4-シクロブチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

6-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-N-[(4-メチル-2-オキソ-6-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -1H-インドール-4-カルボキサミド；

6-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-フェニ

50

ル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -1-イソプロピル-6-(6-(2-オキソピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-イソプロピル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -6-(2-メチルピリジン-3-イル) -1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-イソプロピル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -6-(2-メチルピリミジン-5-イル) -1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-イソプロピル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -6-(6-メチルピリジン-3-イル) -1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -6-(4-(ジメチルアミノ) メチル) フェニル) -1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -1-イソプロピル-6-(6-メトキシピリジン-3-イル) -3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -1-イソプロピル-3-メチル-6-(6-モルホリノピリジン-3-イル) -1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -1-イソプロピル-3-メチル-6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) -1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -1-イソプロピル-3-メチル-6-(3-(メチルスルホニル) メチル) フェニル) -1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -1-イソプロピル-3-メチル-6-(2-メチルピリミジン-5-イル) -1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-(2-アミノピリミジン-5-イル) -N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-(6-アミノピリジン-3-イル) -N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -6-(6-(ジメチルアミノ) ピリジン-3-イル) -1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -1-イソプロピル-3-メチル-6-(6-(ピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -6-(4-フルオロフェニル) -1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -1-イソプロピル-6-(4-(4-isopropylpiperazine-1-イル) フェニル) -3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

10

20

30

40

50

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(1H-インダゾル-6-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-プロモ-N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-{3-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(2-メチル-5-ピリミジニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-(6-アミノ-3-ピリジニル)-N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]-N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(6-メチル-3-ピリジニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(1H-ピラゾル-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(1H-ピラゾル-4-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[1-(2-ピリジニルメチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[1-(2-チエニルメチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6-(3-(メチルスルホアミドメチル)フェニル

10

20

30

40

50

-) - 1H-インドール-4-カルボキサミド ;
 N- ((4-ベンジル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル
) メチル) - 6-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カル
 ボキサミド ;
 6- (6-アセトアミドピリジン-3-イル) - N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ
 -1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) - 1-イソプロピル-3-メチル-1
 H-インドール-4-カルボキサミド ;
 6- (6-アセトアミドピリジン-3-イル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N- ((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチ
 ル) - 1H-インドール-4-カルボキサミド ;
 1-イソプロピル-3-メチル-N- ((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) - 6- (1- (2-モルホリノエチル) - 1
 H-ピラゾル-4-イル) - 1H-インドール-4-カルボキサミド ;
 N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル]
 - 3-メチル-1- (1-メチルエチル) - 6- (3-ピリジニル) - 1H-インドール
 - 4-カルボキサミド ;
 6-ブロモ-3-メチル-1- (1-メチルエチル) - N- [(6-メチル-2-オキソ
 -4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 1H-インドール-4
 -カルボキサミド ;
 N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル]
 - 3-メチル-1- (1-メチルエチル) - 6- [6- (4-メチル-1-ピペラジニル)
) - 3-ピリジニル] - 1H-インドール-4-カルボキサミド ;
 3-メチル-1- (1-メチルエチル) - N- [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピ
 ル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 6- (2-メチル-3-ピリジニル)
) - 1H-インドール-4-カルボキサミド ;
 3-メチル-1- (1-メチルエチル) - N- [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピ
 ル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 6- [6- (4-メチル-1-ピペ
 ラジニル) - 3-ピリジニル] - 1H-インドール-4-カルボキサミド ;
 3-メチル-1- (1-メチルエチル) - N- [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピ
 ル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 6- [5- (4-メチル-1-ピペ
 ラジニル) - 3-ピリジニル] - 1H-インドール-4-カルボキサミド ;
 3-メチル-1- (1-メチルエチル) - N- [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピ
 ル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 6- (6-メチル-3-ピリジニル)
) - 1H-インドール-4-カルボキサミド ;
 6- {4- [(ジメチルアミノ) メチル] フェニル} - 3-メチル-1- (1-メチルエ
 チル) - N- [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリ
 ジニル) メチル] - 1H-インドール-4-カルボキサミド ;
 N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル]
 - 3-メチル-1- (1-メチルエチル) - 6- [6- (4-メチル-1-ピペラジニル)
) - 3-ピリジニル] - 1H-インドール-4-カルボキサミド ;
 N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル]
 - 1- (1-メチルエチル) - 6- (3-ピリジニル) - 1H-インドール-4-カルボ
 キキサミド ;
 6-ブロモ-1-シクロペンチル-N- [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1
 , 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 1H-インドール-4-カルボキサミド ;
 1- (1-メチルエチル) - N- [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-
 ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 6- [6- (4-メチル-1-ピペラジニル) -
 3-ピリジニル] - 1H-インドール-4-カルボキサミド ;
 6-ブロモ-1-シクロブチル-N- [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,
 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 1H-インドール-4-カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

1-シクロブチル-6-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-シクロプロピル-6-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-シクロプロピル-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-6-[6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[3-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

10

6-プロモ-1-シクロペンチル-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-シクロペンチル-6-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

20

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-6-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-プロモ-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-4,4'-ビピリジン-3-イル)メチル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-プロモ-N-{[4-(エチルアミノ)-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル]メチル}-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

30

N-{[4-(エチルアミノ)-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル]メチル}-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-プロモ-1-(1-メチルエチル)-N-{[6-メチル-2-オキソ-4-(1-ピロリジニル)-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル]メチル}-1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-(1-メチルエチル)-N-{[6-メチル-2-オキソ-4-(フェニルアミノ)-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル]メチル}-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-プロモ-N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

40

6-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]-

50

- 1 H-インドール-4-カルボキサミド；
- 6-[6-(アセチルアミノ)-3-ピリジニル]-1-(1-メチルエチル)-N-[
(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]
]-1 H-インドール-4-カルボキサミド；
- 6-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-
オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1 H-インドール-4-カルボキサミド；
- 6-[4-(アセチルアミノ)フェニル]-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-
オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1 H-インドール-4-カルボキサミド；
- メチル4-[4-({ [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] アミノ } カルボニル)-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1 H-インドール-6-イル]安息香酸塩；
- メチル5-[3-メチル-1-(1-メチルエチル)-4-({ [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] アミノ } カルボニル)-1 H-インドール-6-イル]-2-ピリジンカルボキシレート；
- メチル3-[3-メチル-1-(1-メチルエチル)-4-({ [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] アミノ } カルボニル)-1 H-インドール-6-イル]安息香酸塩；
- 6-ブロモ-N-((6-エチル-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-1 H-インドール-4-カルボキサミド；
- N-((6-ベンジル-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-ブロモ-1-イソプロピル-1 H-インドール-4-カルボキサミド；
- 6-ブロモ-N-((6-シクロブチル-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-1 H-インドール-4-カルボキサミド；
- 6-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-N-({ 6-メチル-4-[(メチルオキシ)メチル]-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル } メチル)-1 H-インドール-4-カルボキサミド；
- 1-(1-メチルエチル)-N-({ 6-メチル-4-[(メチルオキシ)メチル]-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル } メチル)-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1 H-インドール-4-カルボキサミド；
- 1-(1-メチルエチル)-N-({ 6-メチル-4-[(メチルオキシ)メチル]-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル } メチル)-6-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-ピリジニル]-1 H-インドール-4-カルボキサミド；
- 1-(1-メチルエチル)-N-({ 6-メチル-4-[(メチルオキシ)メチル]-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル } メチル)-6-(3-ピリジニル)-1 H-インドール-4-カルボキサミド；
- 1-(1-メチルエチル)-N-({ 6-メチル-4-[(メチルオキシ)メチル]-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル } メチル)-6-[6-(4-モルホリニル)-3-ピリジニル]-1 H-インドール-4-カルボキサミド；
- 6-ブロモ-1-シクロプロピル-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1 H-インドール-4-カルボキサミド；
- 1-シクロプロピル-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1 H-インドール-4-カルボキサミド；
- 1-シクロプロピル-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-(3-ピリジニル)-1 H-インドール-4-カルボキサミド；
- N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル

10

20

30

40

50

) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 6 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4 - エチル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [6 - (1 - ピペラジニル) - 3 - ピリジニル] - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - ((6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 6 - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

N - ((4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 6 - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

1 - シクロプロピル - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 6 - [6 - (1 - ピペラジニル) - 3 - ピリジニル] - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

メチル 4 - [4 - ({ [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] アミノ } カルボニル) - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 6 - イル] 安息香酸塩 ;

メチル 3 - [3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 4 - ({ [(6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] アミノ } カルボニル) - 1 H - インドール - 6 - イル] 安息香酸塩 ;

メチル 5 - [3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 4 - ({ [(6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] アミノ } カルボニル) - 1 H - インドール - 6 - イル] - 2 - ピリジニルカルボキシレート ;

1 - イソプロピル - N - ((6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

N - ((4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 6 - (メチルスルホニル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

N - ((4 - エチル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 6 - (メチルスルホニル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

N - ((4 - ベンジル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 6 - (メチルスルホニル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - ((6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

3 - ({ 2 - [6 - (シクロプロピルスルホニル) - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - イル] - 2 - オキソエチル } アミノ) - 4 , 6 - ジメチル - 2 (1 H) - ピリジノン ;

3 - ({ 2 - [6 - (シクロプロピルスルホニル) - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - イル] - 2 - オキソエチル } アミノ) - 4 , 6 - ジメチル - 2 (1 H) - ピリジノン ;

3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - N - { [6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - (フェニルメチル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル] メチル } - 6 - (メチルオキシ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4 - エチル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (メチルオキシ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-(メチルオキシ)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-ブロモ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-(メチルオキシ)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(メチルオキシ)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

10

6-クロロ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-{3-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-ブロモ-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-{[6-メチル-4-(4-モルホリニルメチル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル]メチル}-1H-インドール-4-カルボキサミド;

20

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-ヨード-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-ヨード-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-ブロモ-1-エチル-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-ブロモ-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-プロピル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

30

3-({2-[6-クロロ-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-イル]-2-オキソエチル} アミノ)-4, 6-ジメチル-2(1H)-ピリジノン;

3-({2-[6-クロロ-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-イル]-2-オキソエチル} アミノ)-6-メチル-4-プロピル-2(1H)-ピリジノン;

3-({2-[6-クロロ-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-イル]-2-オキソエチル} アミノ)-6-メチル-4-プロピル-2(1H)-ピリジノン;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-フルオロ-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

40

3-({2-[6-フルオロ-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-イル]-2-オキソエチル} アミノ)-6-メチル-4-プロピル-2(1H)-ピリジノン;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6-(1H-テトラゾル-5-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-イソプロピル-3-メチル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(2H-テトラゾル-5-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-シアノ-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1H-インドール-4

50

ーカルボキサミド；

6-ブロモ-3-クロロ-1-イソプロピル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

6-ブロモ-3-クロロ-1-(1-メチルエチル)-N-({6-メチル-4-[(メチルオキシ)メチル]-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル}メチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

6-ブロモ-3-クロロ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

3-クロロ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-6-(4-(モルホリノメチル)フェニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

3-クロロ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(3-フルオロ-4-(モルホリノメチル)フェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキサミド；

6-(4-((1H-ピラゾル-1-イル)メチル)フェニル)-3-クロロ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキサミド；

3-クロロ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキサミド；

3-クロロ-6-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

3-クロロ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド；

3-クロロ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-(3-ピリジニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

3-クロロ-6-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1H-インドール-4-カルボキサミド；

3-クロロ-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-[6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド；

3-クロロ-6-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-1-(1-メチルエチル)-N-({6-メチル-4-[(メチルオキシ)メチル]-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル}メチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

3-クロロ-1-(1-メチルエチル)-N-({6-メチル-4-[(メチルオキシ)メチル]-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル}メチル)-6-[6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド；

3-クロロ-1-イソプロピル-N-((4-(メトキシメチル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

3-クロロ-1-イソプロピル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

3-クロロ-N-((4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン

10

20

30

40

50

－3－イル)メチル)－1－イソプロピル－6－(6－(4－メチルピペラジン－1－イル)ピリジン－3－イル)－1H－インドール－4－カルボキサミド；

3－クロロ－N－((4,6－ジメチル－2－オキソ－1,2－ジヒドロピリジン－3－イル)メチル)－1－イソプロピル－6－(6－(4－メチルピペラジン－1－イル)ピリジン－3－イル)－1H－インドール－4－カルボキサミド；

3－クロロ－N－((4,6－ジメチル－2－オキソ－1,2－ジヒドロピリジン－3－イル)メチル)－1－イソプロピル－6－(4－(トリフルオロメチル)フェニル)－1H－インドール－4－カルボキサミド；

3－クロロ－N－((4,6－ジメチル－2－オキソ－1,2－ジヒドロピリジン－3－イル)メチル)－1－イソプロピル－6－(6－(トリフルオロメチル)ピリジン－3－イル)－1H－インドール－4－カルボキサミド；

10

3－クロロ－N－((4,6－ジメチル－2－オキソ－1,2－ジヒドロピリジン－3－イル)メチル)－6－(3－フルオロフェニル)－1－イソプロピル－1H－インドール－4－カルボキサミド；

3－クロロ－6－(3,5－ジフルオロフェニル)－N－((4,6－ジメチル－2－オキソ－1,2－ジヒドロピリジン－3－イル)メチル)－1－イソプロピル－1H－インドール－4－カルボキサミド；

3－クロロ－6－(3,4－ジフルオロフェニル)－N－((4,6－ジメチル－2－オキソ－1,2－ジヒドロピリジン－3－イル)メチル)－1－イソプロピル－1H－インドール－4－カルボキサミド；

20

3－クロロ－N－((4,6－ジメチル－2－オキソ－1,2－ジヒドロピリジン－3－イル)メチル)－6－(4－フルオロ－3－ヒドロキシフェニル)－1－イソプロピル－1H－インドール－4－カルボキサミド；

3－クロロ－N－((4,6－ジメチル－2－オキソ－1,2－ジヒドロピリジン－3－イル)メチル)－6－(4－フルオロ－3－メトキシフェニル)－1－イソプロピル－1H－インドール－4－カルボキサミド；

3－クロロ－N－((4,6－ジメチル－2－オキソ－1,2－ジヒドロピリジン－3－イル)メチル)－1－イソプロピル－6－(4－メトキシフェニル)－1H－インドール－4－カルボキサミド；

3－クロロ－N－((4,6－ジメチル－2－オキソ－1,2－ジヒドロピリジン－3－イル)メチル)－1－イソプロピル－6－(3－メトキシフェニル)－1H－インドール－4－カルボキサミド；

30

3－クロロ－6－(3－シアノ－4－フルオロフェニル)－N－((4,6－ジメチル－2－オキソ－1,2－ジヒドロピリジン－3－イル)メチル)－1－イソプロピル－1H－インドール－4－カルボキサミド；

3－クロロ－N－((4,6－ジメチル－2－オキソ－1,2－ジヒドロピリジン－3－イル)メチル)－1－イソプロピル－6－フェニル－1H－インドール－4－カルボキサミド；

3－クロロ－N－((4,6－ジメチル－2－オキソ－1,2－ジヒドロピリジン－3－イル)メチル)－6－(4－フルオロフェニル)－1－イソプロピル－1H－インドール－4－カルボキサミド；

40

3－クロロ－N－((4,6－ジメチル－2－オキソ－1,2－ジヒドロピリジン－3－イル)メチル)－6－(3－フルオロ－4－モルホリノフェニル)－1－イソプロピル－1H－インドール－4－カルボキサミド；

3－クロロ－N－((4,6－ジメチル－2－オキソ－1,2－ジヒドロピリジン－3－イル)メチル)－6－(6－フルオロピリジン－3－イル)－1－イソプロピル－1H－インドール－4－カルボキサミド；

3－クロロ－N－[(4,6－ジメチル－2－オキソ－1,2－ジヒドロ－3－ピリジニル)メチル]－1－(1－メチルエチル)－6－(1H－ピロロ[2,3－b]ピリジン－5－イル)－1H－インドール－4－カルボキサミド；

50

3-クロロ-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-ブロモ-1-シクロプロピル-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-ブロモ-3-クロロ-1-シクロペンチル-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-シアノ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

10

3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-{[6-メチル-4-(1-メチルエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル]メチル}-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-(4-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]オキシ}フェニル)-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-フルオロ-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

20

6-ブロモ-3-フルオロ-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-フルオロ-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

3-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

30

3-フルオロ-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-(4-ピリダジニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(6-フェニル-3-ピリジニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-[3-(アミノメチル)フェニル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

40

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[5-(4-モルホリニルカルボニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-{[6-メチル-4-(1-メチルエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル]メチル}-6-[6-(1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-(6-ホルミル-3-ピリジニル)-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1

50

H-インドール-4-カルボキサミド；

N-[(4-シクロプロピル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1 H-インドール-4-カルボキサミド；

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1-(1-メチルプロピル)-1 H-インドール-4-カルボキサミド；

6-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)フェニル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1 H-インドール-4-カルボキサミド；

3, 6-ジブromo-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1 H-インドール-4-カルボキサミド；

N-{[(1, 1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-4-[4-({[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]アミノ}カルボニル)-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1 H-インドール-6-イル]-L-フェニルアラニン；

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-[6-(1 H-イミダゾール-1-イルメチル)-3-ピリジニル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1 H-インドール-4-カルボキサミド；

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-1 H-インドール-4-カルボキサミド；

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1, 3-チアゾール-5-イル]-1 H-インドール-4-カルボキサミド；

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-{6-[(9 a S) -ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1 H) -イル]-3-ピリジニル}-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1 H-インドール-4-カルボキサミド；

3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル)-1 H-インドール-4-カルボキサミド；

6-[6-(4-エチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1 H-インドール-4-カルボキサミド；

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1-(1-メチルプロピル)-1 H-インドール-4-カルボキサミド；

3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-{6-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]-3-ピリジニル}-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1 H-インドール-4-カルボキサミド；

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(4-モルホリニルメチル)-2-ピリジニル]-1 H-インドール-4-カルボキサミド；

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(4-モルホリニル)-2-ピリジニル]-1 H-インドール-4-カルボキサミド；

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]

10

20

30

40

50

－ 3－メチル－ 1－（ 1－メチルエチル）－ 6－（ 6－メチル－ 2－ピリジニル）－ 1 H
－ インドール－ 4－カルボキサミド；

N－〔（ 4， 6－ジメチル－ 2－オキソ－ 1， 2－ジヒドロ－ 3－ピリジニル）メチル〕
－ 3－メチル－ 1－（ 1－メチルエチル）－ 6－〔 2－（ 4－モルホリニル）－ 4－ピリ
ミジニル〕－ 1 H－インドール－ 4－カルボキサミド；

N－〔（ 4， 6－ジメチル－ 2－オキソ－ 1， 2－ジヒドロ－ 3－ピリジニル）メチル〕
－ 3－メチル－ 1－（ 1－メチルエチル）－ 6－（ 2－ピリミジニル）－ 1 H－インド
ール－ 4－カルボキサミド；

6－〔 6－〔（ジメチルアミノ）メチル〕－ 2－ピリジニル〕－ N－〔（ 4， 6－ジメチ
ル－ 2－オキソ－ 1， 2－ジヒドロ－ 3－ピリジニル）メチル〕－ 3－メチル－ 1－（ 1 10
－メチルエチル）－ 1 H－インドール－ 4－カルボキサミド；

6－（ 6－アミノ－ 2－ピリジニル）－ N－〔（ 4， 6－ジメチル－ 2－オキソ－ 1， 2
－ジヒドロ－ 3－ピリジニル）メチル〕－ 3－メチル－ 1－（ 1－メチルエチル）－ 1 H
－ インドール－ 4－カルボキサミド；

6－〔 2－アミノ－ 6－（ 4－モルホリニル）－ 4－ピリミジニル〕－ N－〔（ 4， 6－
ジメチル－ 2－オキソ－ 1， 2－ジヒドロ－ 3－ピリジニル）メチル〕－ 3－メチル－ 1
－（ 1－メチルエチル）－ 1 H－インドール－ 4－カルボキサミド；

N－〔（ 4， 6－ジメチル－ 2－オキソ－ 1， 2－ジヒドロ－ 3－ピリジニル）メチル〕
－ 3－メチル－ 6－〔 2－（メチルアミノ）－ 4－ピリミジニル〕－ 1－（ 1－メチルエ
チル）－ 1 H－インドール－ 4－カルボキサミド； 20

N－〔（ 4， 6－ジメチル－ 2－オキソ－ 1， 2－ジヒドロ－ 3－ピリジニル）メチル〕
－ 3－メチル－ 1－（ 1－メチルエチル）－ 6－（ 4－ピリミジニル）－ 1 H－インド
ール－ 4－カルボキサミド；

N－〔（ 4， 6－ジメチル－ 2－オキソ－ 1， 2－ジヒドロ－ 3－ピリジニル）メチル〕
－ 6－〔 2－（エチルアミノ）－ 4－ピリミジニル〕－ 3－メチル－ 1－（ 1－メチルエ
チル）－ 1 H－インドール－ 4－カルボキサミド；

6－（ 2－アミノ－ 4－ピリミジニル）－ N－〔（ 4， 6－ジメチル－ 2－オキソ－ 1，
2－ジヒドロ－ 3－ピリジニル）メチル〕－ 3－メチル－ 1－（ 1－メチルエチル）－ 1
H－インドール－ 4－カルボキサミド；

6－（ 1 H－ベンズイミダゾール－ 5－イル）－ N－〔（ 4， 6－ジメチル－ 2－オキソ－
1， 2－ジヒドロ－ 3－ピリジニル）メチル〕－ 3－メチル－ 1－（ 1－メチルエチル）
－ 1 H－インドール－ 4－カルボキサミド； 30

6－（ 3－アミノ－ 1 H－インダゾール－ 6－イル）－ N－〔（ 4， 6－ジメチル－ 2－オ
キソ－ 1， 2－ジヒドロ－ 3－ピリジニル）メチル〕－ 3－メチル－ 1－（ 1－メチルエ
チル）－ 1 H－インドール－ 4－カルボキサミド；

N－〔（ 4， 6－ジメチル－ 2－オキソ－ 1， 2－ジヒドロ－ 3－ピリジニル）メチル〕
－ 3－メチル－ 1－（ 1－メチルエチル）－ 6－（ 1－メチル－ 1 H－インダゾール－ 6－
イル）－ 1 H－インドール－ 4－カルボキサミド；

N－〔（ 4， 6－ジメチル－ 2－オキソ－ 1， 2－ジヒドロ－ 3－ピリジニル）メチル〕
－ 3－メチル－ 1－（ 1－メチルエチル）－ 6－（ 5－メチル－ 1 H－インダゾール－ 6－ 40
イル）－ 1 H－インドール－ 4－カルボキサミド；

N－〔（ 4， 6－ジメチル－ 2－オキソ－ 1， 2－ジヒドロ－ 3－ピリジニル）メチル〕
－ 6－〔 6－（ 4－エチル－ 1－ピペラジニル）－ 3－ピリジニル〕－ 3－メチル－ 1－
（ 1－メチルエチル）－ 1 H－インドール－ 4－カルボキサミド；

N－〔（ 4， 6－ジメチル－ 2－オキソ－ 1， 2－ジヒドロ－ 3－ピリジニル）メチル〕
－ 3－メチル－ 1－（ 1－メチルエチル）－ 6－〔 6－〔 4－（ 1－メチルエチル）－ 1
－ピペラジニル〕－ 3－ピリジニル〕－ 1 H－インドール－ 4－カルボキサミド；

6－クロロ－ 3－メチル－ 1－（ 1－メチルエチル）－ N－〔〔 6－メチル－ 4－（ 1－
メチルプロピル）－ 2－オキソ－ 1， 2－ジヒドロ－ 3－ピリジニル〕メチル〕－ 1 H－
インドール－ 4－カルボキサミド； 50

6-ブロモ-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-{[6-メチル-4-(1-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル]メチル}-1H-インドール-4-カルボキサミド;

3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-{[6-メチル-4-(1-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル]メチル}-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-(6-クロロ-3-ピリジニル)-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-[6-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-ピリジニル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-[6-(4-シクロプロピル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-ブロモ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルプロピル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-{6-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-ピリジニル}-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-{3-[2-(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルプロピル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1-(1-メチルプロピル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-{6-[3R, 5S)-3, 5-ジメチル-1-ピペラジニル]-3-ピリジニル}-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-{6-[3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]-3-ピリジニル}-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルプロピル)-6-[6-(1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(4-メチルヘキサヒドロ-1H-1, 4-ジアゼピン-1-イル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(4-ピペリジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-ブロモ-1-イソプロピル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6-(ピリダジン-4-イル)-1H-インドール

10

20

30

40

50

ー 4ーカルボキサミド；

Nー〔(6ーアミノー4ーメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドロー3ーピリジニル)メチル〕ー6ークロロー3ーメチルー1ー(1ーメチルエチル)ー1Hーインドールー4ーカルボキサミド；

Nー〔(6ーアミノー4ーメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドロー3ーピリジニル)メチル〕ー6ーブロモー3ーメチルー1ー(1ーメチルエチル)ー1Hーインドールー4ーカルボキサミド；

6ーブロモーNー〔(4, 6ージメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドロー3ーピリジニル)メチル〕ー3ーメチルー1ー〔(3R)ーテトラヒドロー3ーフラニル〕ー1Hーインドールー4ーカルボキサミド；

6ーブロモー3ーメチルー1ー(1ーメチルエチル)ーNー{〔6ーメチルー2ーオキソー4ー(1Hーピラゾルー1ーイルメチル)ー1, 2ージヒドロー3ーピリジニル〕メチル}ー1Hーインドールー4ーカルボキサミド；

6ーブロモー1ー(1ーメチルエチル)ーNー{〔6ーメチルー2ーオキソー4ー(1Hーピラゾルー1ーイルメチル)ー1, 2ージヒドロー3ーピリジニル〕メチル}ー1Hーインドールー4ーカルボキサミド；

3ーメチルー1ー(1ーメチルエチル)ーNー〔(6ーメチルー2ーオキソー4ープロピルー1, 2ージヒドロー3ーピリジニル)メチル〕ー6ー(3ーピリジニル)ー1Hーインドールー4ーカルボキサミド；

6ー〔(アミノカルボニル)アミノ〕ーNー〔(4, 6ージメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドロー3ーピリジニル)メチル〕ー3ーメチルー1ー(1ーメチルエチル)ー1Hーインドールー4ーカルボキサミド；

1ーシクロペンチルーNー〔(4, 6ージメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドロー3ーピリジニル)メチル〕ー3ーメチルー6ー〔6ー(4ーメチルー1ーピペラジニル)ー3ーピリジニル〕ー1Hーインドールー4ーカルボキサミド；

Nー〔(4, 6ージメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドロー3ーピリジニル)メチル〕ー3ーメチルー1ー(1ーメチルプロピル)ー6ー〔6ー(1ーピペラジニル)ー3ーピリジニル〕ー1Hーインドールー4ーカルボキサミド；

Nー〔(4, 6ージメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドロー3ーピリジニル)メチル〕ー3ーメチルー1ー(1ーメチルプロピル)ー6ー〔6ー(1ーピペラジニル)ー3ーピリジニル〕ー1Hーインドールー4ーカルボキサミド；

1ーシクロペンチルーNー〔(4, 6ージメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドロー3ーピリジニル)メチル〕ー3ーメチルー6ー〔6ー(1ーピペラジニル)ー3ーピリジニル〕ー1Hーインドールー4ーカルボキサミド；

6ーブロモーNー〔(4, 6ージメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドロー3ーピリジニル)メチル〕ー3ーメチルー1ー〔(1R)ー1ーメチルー2ー(メチルオキシ)エチル〕ー1Hーインドールー4ーカルボキサミド；

Nー〔(4, 6ージメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドロー3ーピリジニル)メチル〕ー3ーメチルー1ー〔(1S)ー1ーメチルー2ー(メチルオキシ)エチル〕ー6ー〔6ー(1ーピペラジニル)ー3ーピリジニル〕ー1Hーインドールー4ーカルボキサミド；

Nー〔(4, 6ージメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドロー3ーピリジニル)メチル〕ー3ーメチルー1ー〔(1S)ー1ーメチルー2ー(メチルオキシ)エチル〕ー6ー〔6ー(4ーメチルー1ーピペラジニル)ー3ーピリジニル〕ー1Hーインドールー4ーカルボキサミド；

6ーブロモーNー〔(4, 6ージメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドロー3ーピリジニル)メチル〕ー3ーメチルー1ー〔(1S)ー1ーメチルー2ー(メチルオキシ)エチル〕ー1Hーインドールー4ーカルボキサミド；

Nー〔(4, 6ージメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドロー3ーピリジニル)メチル〕ー3ーメチルー6ー{6ー〔(メチルアミノ)メチル〕ー3ーピリジニル}ー1ー(1ーメチルエチル)ー1Hーインドールー4ーカルボキサミド；

10

20

30

40

50

6- [6- (2, 6-ジメチル-4-モルホリニル)-3-ピリジニル]-N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1- (1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1- (1-メチルエチル)-6- [6- (2-メチル-4-モルホリニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

3-メチル-1- (1-メチルエチル)-N- [(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6- (7-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

10

N- [(6-アミノ-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-6- [6- (4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1- (1-メチルプロピル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6- (ピリダジン-4-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-フルオロ-1-イソプロピル-6- (6- (4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

(R)-N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-6- (6- (4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1- (テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

20

(S)-N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1- (1-メトキシプロパン-2-イル)-3-メチル-6- (6- (ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-ブロモ-N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1- (1- (ジメチルアミノ)プロパン-2-イル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6- (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

30

N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1- (2- (ジメチルアミノ)プロピル)-3-メチル-6- (6- (ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-ブロモ-N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1- (ペンタン-2-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-6- (2-メトキシピリミジン-4-イル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

40

N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6- (1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-6-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-メチル-3- ({2- [3-メチル-1- (1-メチルエチル)-6- (1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)-1H-インドール-4-イル]-2-オキソエチル} アミノ)-4-プロピル-2 (1H)-ピリジノン;

6- (1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)-N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

50

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-(2-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-メチル-6-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;
N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6-(2-メチルピリミジン-4-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-ブロモ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-ブロモ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-(2-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-ブロモ-1-(sec-ブチル)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

(R)-6-ブロモ-1-(sec-ブチル)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド; 及び (S)-6-ブロモ-1-(sec-ブチル)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-(sec-ブチル)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-6-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-[(1S)-1-メチルプロピル]-6-[6-(1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-[(1R)-1-メチルプロピル]-6-[6-(1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-(sec-ブチル)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-{3-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-[(1S)-1-メチルプロピル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-{3-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-[(1R)-1-メチルプロピル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-シクロペンチル-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-6-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-イソプロピル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

10

20

30

40

50

1-イソプロピル-3-メチル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(4-(2-オキソピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;
 N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;
 N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾル-4-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;
 6-メチル-3-[(2-{3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]}-1H-インドール-4-yl)-2-オキソエチル)アミノ]-4-プロピル-2(1H)-ピリジノン;
 N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6-(2-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;
 3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-(1H-ピラゾル-4-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;
 N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6-(5-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;
 4-[4-({[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]アミノ}カルボニル)-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-6-イル]-L-フェニルアラニン;
 6-[6-(アミノメチル)-3-ピリジニル]-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;
 N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(3-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;
 4-[4-({[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]アミノ}カルボニル)-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-6-イル]安息香酸;
 3-[3-メチル-1-(1-メチルエチル)-4-({[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]アミノ}カルボニル)-1H-インドール-6-イル]安息香酸;
 5-[3-メチル-1-(1-メチルエチル)-4-({[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]アミノ}カルボニル)-1H-インドール-6-イル]-2-ピリジニルカルボン酸;
 N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;
 N-((4-ベンジル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキサミド;
 N-((4-ベンジル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;
 1-シクロペンチル-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;
 6-メチル-3-({2-[3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(4-ピペリジニル)-1H-インドール-4-イル]-2-オキソエチル}アミノ)-4-プロピル-2(1H)-ピリジノン;

10

20

30

40

50

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(2-ピペリジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-シクロプロピル-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-6-(メチルスルホニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-シクロペンチル-6-(シクロプロピルスルホニル)-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-シクロペンチル-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-6-(メチルスルホニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

3-({2-[6-(シクロプロピルスルホニル)-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-イル]-2-オキソエチル} アミノ)-4, 6-ジメチル-2(1H)-ピリジノン;

3-({2-[6-(シクロプロピルスルホニル)-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-イル]-2-オキソエチル} アミノ)-4, 6-ジメチル-2(1H)-ピリジノン;

1-シクロペンチル-6-(シクロプロピルスルホニル)-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-シクロペンチル-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-6-(メチルスルホニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-イソプロピル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(4-((ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(3-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-シクロペンチル-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(ピロリジン-1-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-(1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6-(ピリジン-3-イルアミノ)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

10

20

30

40

50

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(4-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(4-モルホリニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(4-モルホリニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-{[3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾル-5-イル]アミノ}-1H-インドール-4-カルボキサミド;
6-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボン酸(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルメチル)-アミド;

1-イソプロピル-6-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-1H-インドール-4-カルボン酸(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルメチル)-アミド;

1-イソプロピル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-1H-インドール-4-カルボン酸(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルメチル)-アミド;

1-イソプロピル-6-(2-ピペラジン-1-イル-エトキシ)-1H-インドール-4-カルボン酸(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルメチル)-アミド;

N-{[4-(エチルアミノ)-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル]メチル}-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-ブロモ-N-{[4-(エチルアミノ)-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル]メチル}-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-N-{[6-メチル-2-オキソ-4-(1-ピロリジニル)-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル]メチル}-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-N-{[6-メチル-2-オキソ-4-(フェニルアミノ)-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル]メチル}-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((6-アミノ-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-((6-アミノ-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-クロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボ

10

20

30

40

50

キサミド；

N-[(6-アミノ-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド；

N-[(6-アミノ-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-{3-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

N-[(6-アミノ-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-ブromo-3-メチル-1-(1-メチルプロピル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

10

N-[(6-アミノ-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-ブromo-3-メチル-1-(1-メチルプロピル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

N-[(6-アミノ-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-ブromo-3-メチル-1-(1-メチルプロピル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

N-[(6-アミノ-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1-(1-メチルプロピル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

N-((6-アミノ-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-ブromo-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド；

20

6-ブromo-1-イソプロピル-3-メチル-N-((4-メチル-6-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-{6-[(2R)-2-メチル-1-ピペラジニル]-3-ピリジニル}-1H-インドール-4-カルボキサミド；

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-[6-(3, 4-ジメチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

30

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-[6-(ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-5(1H)-イル)-3-ピリジニル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-[6-(ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-5(1H)-イル)-3-ピリジニル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-[6-(3, 3-ジメチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

40

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-{6-[(2S)-2-メチル-1-ピペラジニル]-3-ピリジニル}-1H-インドール-4-カルボキサミド；

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-[6-(ヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール-2(1H)-イル)-3-ピリジニル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；

6-{6-[(1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル

50

] - 3 - ピリジニル} - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド;

6 - {6 - [(1 R, 4 R) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ - 2 - イル] - 3 - ピリジニル} - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - {6 - [(2 S, 5 S) - 2, 5 - ジメチル - 1 - ピペラジニル] - 3 - ピリジニル} - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド

10

; 6 - [6 - (3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] Ct - 3 - イル) - 3 - ピリジニル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド;

; N - ((4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 6 - (6 - ((2 R, 5 R) - 2, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド;

N - ((4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 6 - (6 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド;

20

6 - (6 - {[(2 R, 6 S) - 2, 6 - ジメチル - 4 - モルホリニル] メチル} - 3 - ピリジニル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - {6 - [(4 - メチル - 1 - ピペラジニル) メチル] - 3 - ピリジニル} - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [6 - (4 - モルホリニルメチル) - 3 - ピリジニル] - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド;

30

6 - ブロモ - N - ((6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド;

N - ((6 - (アミノメチル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド;

3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 4 - (([(6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] アミノ} カルボニル) - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸;

40

3 - [3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 4 - (([(6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] アミノ} カルボニル) - 1 H - インドール - 6 - イル] プロパン酸;

6 - (2 - アミノエチル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド;

6 - {3 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 4 - フルオロフェニル} - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド;

6 - (4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - N - ((4, 6 - ジメチル

50

－2－オキソ－1，2－ジヒドロピリジン－3－イル）メチル）－1－イソプロピル－3－メチル－1 H－インドール－4－カルボキサミド；

[4－（{ [（4，6－ジメチル－2－オキソ－1，2－ジヒドロ－3－ピリジニル）メチル] アミノ} カルボニル）－3－メチル－1－（1－メチルエチル）－1 H－インドール－6－イル] ボロン酸；

N－[（4，6－ジメチル－2－オキソ－1，2－ジヒドロ－3－ピリジニル）メチル]－6－[6－（ヒドロキシメチル）－3－ピリジニル]－3－メチル－1－（1－メチルエチル）－1 H－インドール－4－カルボキサミド；

N－[（4，6－ジメチル－2－オキソ－1，2－ジヒドロ－3－ピリジニル）メチル]－3－メチル－1－（1－メチルエチル）－6－（3－オキセタニル）－1 H－インドール－4－カルボキサミド；

10

N－[（4，6－ジメチル－2－オキソ－1，2－ジヒドロ－3－ピリジニル）メチル]－3－メチル－1－（1－メチルエチル）－6－{ [6－（4－メチル－1－ピペラジニル）－3－ピリジニル] アミノ}－1 H－インドール－4－カルボキサミド；

N－[（4，6－ジメチル－2－オキソ－1，2－ジヒドロ－3－ピリジニル）メチル]－3－メチル－1－（1－メチルエチル）－6－{ [（4－メチル－1－ピペラジニル）カルボニル] アミノ}－1 H－インドール－4－カルボキサミド；

6－{ [3－（ジメチルアミノ）プロピル] チオ}－N－[（4，6－ジメチル－2－オキソ－1，2－ジヒドロ－3－ピリジニル）メチル]－3－メチル－1－（1－メチルエチル）－1 H－インドール－4－カルボキサミド；

20

N－[（4，6－ジメチル－2－オキソ－1，2－ジヒドロ－3－ピリジニル）メチル]－6－（3－ヒドロキシ－3－メチル－1－ブチン－1－イル）－3－メチル－1－（1－メチルエチル）－1 H－インドール－4－カルボキサミド；

6－（3－ヒドロキシ－3－メチル－1－ブチン－1－イル）－3－メチル－1－（1－メチルエチル）－N－[（6－メチル－2－オキソ－4－プロピル－1，2－ジヒドロ－3－ピリジニル）メチル]－1 H－インドール－4－カルボキサミド；

6－（シクロプロピルエチニル）－3－メチル－1－（1－メチルエチル）－N－[（6－メチル－2－オキソ－4－プロピル－1，2－ジヒドロ－3－ピリジニル）メチル]－1 H－インドール－4－カルボキサミド；

N－[（4，6－ジメチル－2－オキソ－1，2－ジヒドロ－3－ピリジニル）メチル]－7－メチル－1－（1－メチルエチル）－1 H－インドール－4－カルボキサミド；

30

7－メチル－1－（1－メチルエチル）－N－[（6－メチル－2－オキソ－4－プロピル－1，2－ジヒドロ－3－ピリジニル）メチル]－1 H－インドール－4－カルボキサミド；

1－（1－メチルエチル）－N－[（6－メチル－2－オキソ－4－プロピル－1，2－ジヒドロ－3－ピリジニル）メチル]－7－（メチルオキシ）－1 H－インドール－4－カルボキサミド；

N－[（4，6－ジメチル－2－オキソ－1，2－ジヒドロ－3－ピリジニル）メチル]－1－（1－メチルエチル）－7－（メチルオキシ）－1 H－インドール－4－カルボキサミド；

40

6－クロロ－1－イソプロピル－2，3－ジメチル－N－（（6－メチル－2－オキソ－4－プロピル－1，2－ジヒドロピリジン－3－イル）メチル）－1 H－インドール－4－カルボキサミド；

6－クロロ－2－（（ジメチルアミノ）メチル）－1－イソプロピル－3－メチル－N－（（6－メチル－2－オキソ－4－プロピル－1，2－ジヒドロピリジン－3－イル）メチル）－1 H－インドール－4－カルボキサミド；

2－（2－アミノエチル）－6－クロロ－1－イソプロピル－3－メチル－N－（（6－メチル－2－オキソ－4－プロピル－1，2－ジヒドロピリジン－3－イル）メチル）－1 H－インドール－4－カルボキサミド

である、上記（1）～（7）のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

50

(9) N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-ブロモ-1-(sec-ブチル)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

(R)-6-ブロモ-1-(sec-ブチル)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド; 及び (S)-6-ブロモ-1-(sec-ブチル)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-(sec-ブチル)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-6-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-[(1S)-1-メチルプロピル]-6-[6-(1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-[(1R)-1-メチルプロピル]-6-[6-(1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

1-(sec-ブチル)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-{3-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-[(1S)-1-メチルプロピル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

6-{3-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-[(1R)-1-メチルプロピル]-1H-インドール-4-カルボキサミド; 又は

1-シクロペンチル-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-6-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド

である、上記(1)に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

(10) 6-ブロモ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-フェニル-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾル-5-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド;

10

20

30

40

50

1 - (1 - メチルエチル) - N - [(6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - [2 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 4 - ピリジニル] - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

1 - (1 - メチルエチル) - N - [(6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

6 - プロモ - 1 - シクロペンチル - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

1 - (1 - メチルエチル) - N - [(6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - (3 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

10

6 - プロモ - 1 - (1 - メチルエチル) - N - [(6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

1 - (1 - メチルエチル) - N - [(6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - フェニル - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

6 - プロモ - N - [(4 - シクロプロピル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

20

6 - プロモ - 1 - (1 - メチルエチル) - N - { [6 - メチル - 4 - (1 - メチルエチル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル] メチル } - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

6 - プロモ - N - [(4 - シクロブチル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

6 - プロモ - 1 - (1 - メチルエチル) - N - [(4 - メチル - 2 - オキソ - 6 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

6 - プロモ - 1 - (1 - メチルエチル) - N - [(6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

30

である、上記 (1) ~ (9) のいずれかに記載の化合物又はその塩。

(11) 癌患者に、治療の有効量の上記 (1) に記載の式 (I) の化合物又は薬学的に許容されるその塩を、単独で又は薬学的に許容される担体と混合して投与することを含んでなる、癌を治療する方法。

(12) 前記癌が、脳 (神経腫)、膠芽細胞腫、白血病、リンパ腫、Bannayan-Zonana 症候群、Cowden 病、Hermitte-Duclos 病、乳房、炎症性乳癌、ウィルムス腫瘍、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、上衣腫、髄芽腫、大腸、胃、膀胱、頭頸部、腎臓、肺、肝臓、黒色腫、腎臓、卵巣、脾、前立腺、肉腫、骨肉腫、骨の巨細胞腫瘍及び甲状腺からなる群から選択される、上記 (9) に記載の方法。

40

(13) EZH2 を阻害することにより媒介される、障害の治療に使用するための医薬の製造における、上記 (1) に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の使用。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
C 0 7 D 409/14	(2006.01)	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 498/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 3
C 0 7 D 487/04	(2006.01)	C 0 7 D 498/04	1 1 2 T
C 0 7 D 487/08	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 4 A
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 C
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 H
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 3 7
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	C 0 7 D 487/08	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/5383	(2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/551	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/541	(2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/4985	(2006.01)	A 6 1 K 31/5383	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/541	
		A 6 1 K 31/4985	
		A 6 1 P 35/00	
		A 6 1 P 35/02	
		A 6 1 P 43/00	1 1 1

(74)代理人 100111730

弁理士 伊藤 武泰

(72)発明者 ジュームズ、ブラックレー、ザ、サード

アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0

(72)発明者 ジョエル、ロレーヌ、バーゲス

アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0

(72)発明者 セス、グラント

アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0

(72)発明者 ニール、ジョンソン

アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0

(72)発明者 スティーブン、ディー、ナイト

アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0

(72)発明者 ルイス、ラフランス

アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0

(72)発明者 ウィリアム、エイチ、ミラー

アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0

(72)発明者 ケネス、ニューランダー

アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0

(72)発明者 スチューアート、ロメルル

アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0

(72)発明者 ミーガン、ビー、ラウス

アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0

(72)発明者 シンロン、ティアン

- アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1250
(72)発明者 シャラド、クマール、ベルマ
アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1250

審査官 榎本 佳予子

- (56)参考文献 特表2003-532709 (JP, A)
特開昭62-016460 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/12
C07D 401/14
C07D 405/14
C07D 409/14
C07D 413/14
C07D 417/14
C07D 471/04
C07D 487/04
C07D 487/08
C07D 498/04
A61K 31/4439
A61K 31/444
A61K 31/4545
A61K 31/496
A61K 31/4985
A61K 31/501
A61K 31/506
A61K 31/5377
A61K 31/5383
A61K 31/541
A61K 31/551
CAplus/REGISTRY (STN)