

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-515744

(P2010-515744A)

(43) 公表日 平成22年5月13日 (2010.5.13)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 401/04 (2006.01)	C O 7 D 401/04 C S P	4 C O 5 O
C O 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14	4 C O 6 3
C O 7 D 413/14 (2006.01)	C O 7 D 413/14	4 C O 8 6
C O 7 D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 3 8	
C O 7 D 491/08 (2006.01)	C O 7 D 491/08	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 151 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-545655 (P2009-545655)	(71) 出願人	509002589
(86) (22) 出願日	平成20年1月9日 (2008.1.9)		アルバニー モレキュラー リサーチ,
(85) 翻訳文提出日	平成21年8月24日 (2009.8.24)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/050601		アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 2 2 1
(87) 国際公開番号	W02008/086404		2, アルバニー, コーポレイト サー
(87) 国際公開日	平成20年7月17日 (2008.7.17)		クル 2 6
(31) 優先権主張番号	60/884, 351	(74) 代理人	100102978
(32) 優先日	平成19年1月10日 (2007.1.10)		弁理士 清水 初志
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100102118
			弁理士 春名 雅夫
		(74) 代理人	100160923
			弁理士 山口 裕孝
		(74) 代理人	100119507
			弁理士 刑部 俊
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 5-ピリジノン置換インダゾール

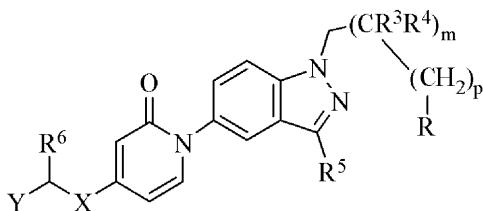
(57) 【要約】

様々な 5 - 置換された 1 - 置換インダゾールを記載し、同様にこれらの化合物を含む薬学的組成物、およびこれらの化合物を用いた疾患の治療方法も記載する。他の実施形態も記載する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：



式中、

R^5 は、最大 3 個のハロ原子により置換されていてもよい H または低級アルキルであり、 $m + p$ が少なくとも 1 であるという条件で、 m および p はそれぞれ、0 または 1 であり、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して、H、 $-OH$ 、および低級アルキルから選択され、 R は、 $-OH$ 、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシアルコキシ、または $-NR^1R^2$ であり、式中、

(i) R^1 および R^2 はそれぞれ独立して、H および置換されていてもよいアルキルから選択されるか、または

(ii) R^1 および R^2 は、示される N 原子に加えて 1 または 2 個のヘテロ原子を任意に含む、4 ~ 7 員の置換されていてもよい非芳香環系を、 R^1 および R^2 が結合した N 原子と共に形成するか、または

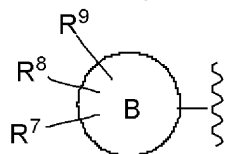
(iii) CR^3R^4 と一緒になった、および、存在する場合には NR^1R^2 と CR^3R^4 の間の CH_2 と一緒になった NR^1R^2 は、示される N 原子に加えて 1 または 2 個のヘテロ原子を任意に含む、5 ~ 10 員の置換されていてもよい非芳香環系を形成し、

X は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N$ -アルキル-、および $-CH_2-$ から選択され、

R^6 は、H および低級アルキルから選択され、

または X および CHR^6 は、一緒になって $-CH=CH-$ を形成し、

Y は、 C_{3-10} 非芳香族炭化水素および



から選択され、式中、 B は、芳香族炭化水素または芳香族複素環であり、かつ R^7 、 R^8 、および R^9 はそれぞれ独立して、H、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-$ アルキル、ハロ、 $-S(O)$ -アルキル、 $-SO_2$ -アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、およびフェニルから選択される。

【請求項 2】

R が、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル、2 - メチルピペリジン - 1 - イル、3 - フルオロピロリジン - 1 - イル、ジメチルアミノ、ヒドロキシル、ジイソプロピルアミノ、3, 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル、(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルピペリジン - 1 - イル、(2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル、ピペラジン - 1 - イル、3, 5 - ジメチルモルホリン - 4 - イル、4 - アセチルピペラジン - 1 - イル、4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル、ピペラジン - 2 - オン - 4 - イル、(2R, 5R) - 2, 5 - ジメチルピロリジン - 1 - イル、イソブチルアミノ、2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 1 - イル、2, 2 - ジメチルモルホリン - 4 - イル、(S) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 5 - イル、4 - フルオロピペリジン - 1 - イル、(S) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル、3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル、4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル、(R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル、(R) - 2 - メトキシメチルピロリジン - 1

-イル、(S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル、(R)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル、(S)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル、およびシクロペンチルアミノからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Rが、NR¹R²であり、

CR³R⁴と一緒にあった、および、存在する場合にはNR¹R²とCR³R⁴の間のCH₂と一緒にあったNR¹R²が、モルホリン-2-イル、(R)-ピロリジン-2-イル、(S)-ピロリジン-2-イル、4-(R)-ヒドロキシピロリジン-2-イル、4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル、(S)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-1H-ピロロ[1,2-e]イミダゾール-2-イル、1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル、および4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルから選択される部分である、

請求項1に記載の化合物。

10

【請求項4】

m+pが1である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

m+pが2である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

R³およびR⁴が共にHである、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

R³およびR⁴が共にメチルである、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

20

【請求項8】

R³およびR⁴のうちの1つがHであり、

R³およびR⁴のうちのもう1つはヒドロキシルである、

請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

R⁶がHである、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

R⁶が低級アルキルである、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項11】

R⁶がメチルである、請求項10に記載の化合物。

30

【請求項12】

XがOである、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項13】

XがNHである、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項14】

XがN-アルキルである、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項15】

XがCH₂である、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項16】

XおよびR⁶が、一緒になって-CH=CH-を形成する、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

40

【請求項17】

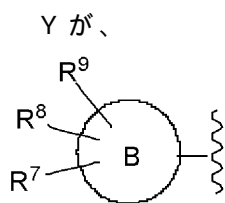
YがC₃₋₁₀非芳香族炭化水素である、請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項18】

Yが、シクロヘキサン、-CH₂C(CH₃)₃、シクロヘプタン、シクロプロピル、アダマント-1-イル、およびシクロペンチルから選択される、請求項17に記載の化合物。

【請求項19】

50



である、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 20】

B が、フェニル、ピリジニル、およびナフチルから選択される、請求項 19 に記載の化合物。

10

【請求項 21】

B が、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、およびナフト - 2 - イルから選択される、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

R⁷、R⁸、および R⁹ が、H、-OH、-O-アルキル、-アルキル、-ハロ、-CF₃、-CN、およびフェニルから選択される、請求項 19 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 23】

共に一緒になった B、R⁷、R⁸、および R⁹ が、フェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、4 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、2 - クロロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、4 - メトキシフェニル、ナフチル、4 - フルオロフェニル、ピリジン - 2 - イル、5 - クロロピリジン - 2 - イル、4 - シアノフェニル、ピリジン - 3 - イル、ビフェニル - 4 - イル、および 3, 5 - ジフルオロフェニルから選択される、請求項 19 に記載の化合物。

20

【請求項 24】

R⁵ が H である、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 25】

R⁵ が、最大 3 個のハロ原子により置換されていてもよい低級アルキルである、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 26】

R⁵ がメチルである、請求項 25 に記載の化合物。

30

【請求項 27】

R⁵ が -CF₃ である、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 28】

m が 0 であり、

p が 1 であり、

R がピロリジン - 1 - イルであり、

R⁶ が H であり、かつ

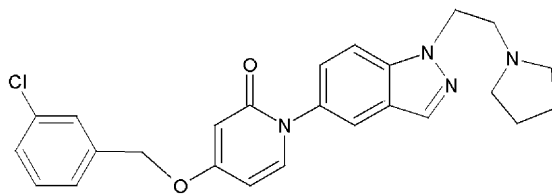
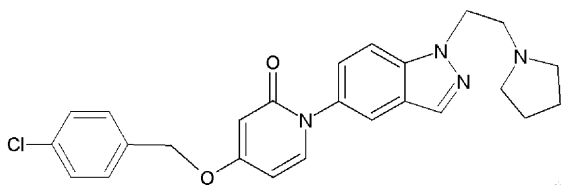
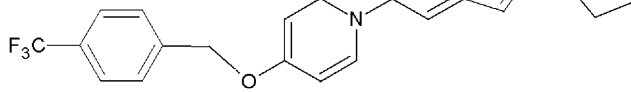
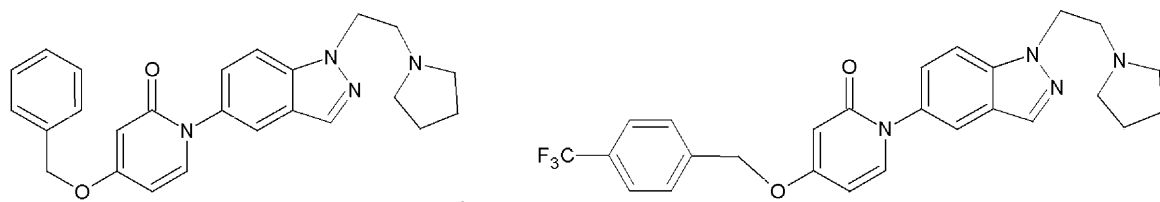
B がフェニルである、

請求項 1 に記載の化合物。

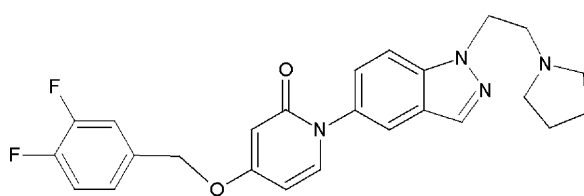
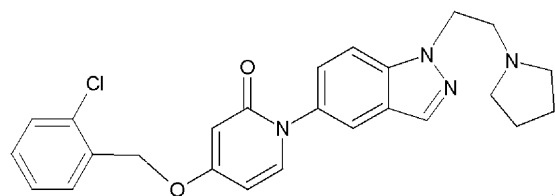
40

【請求項 29】

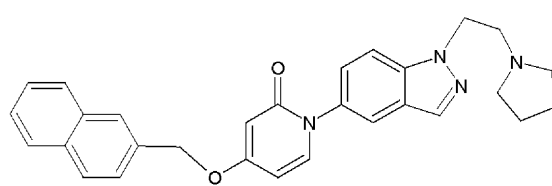
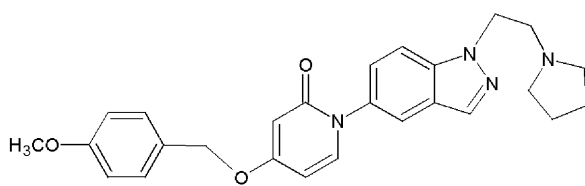
以下：



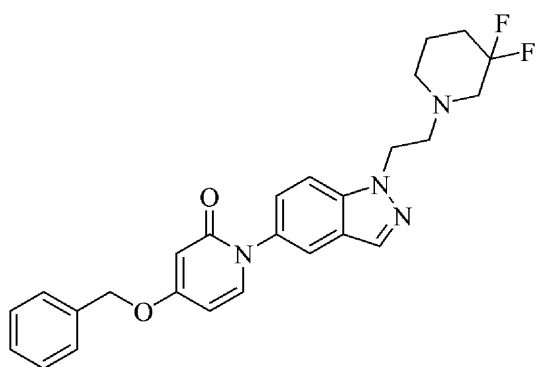
10



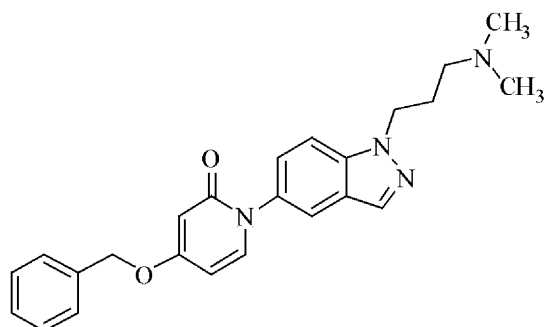
20





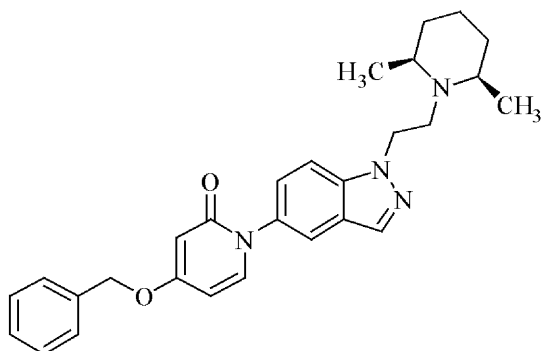


,

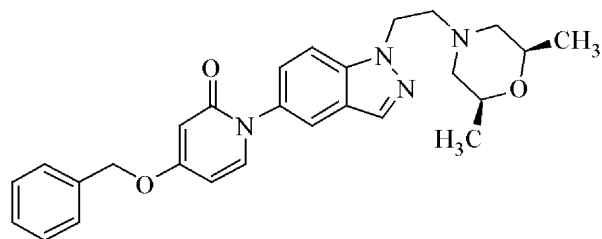


,

10

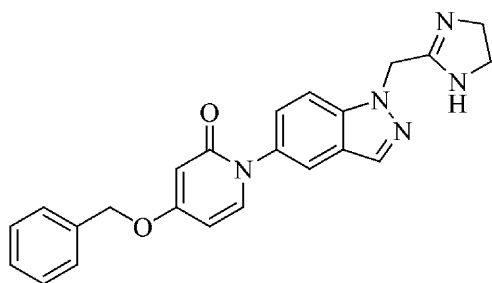


,

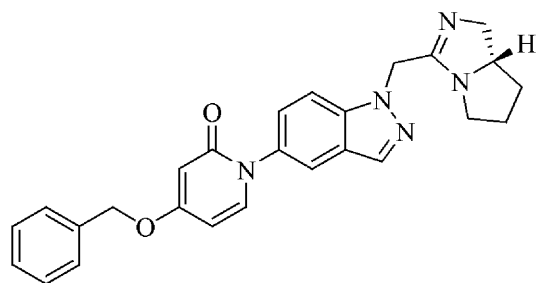


,

20

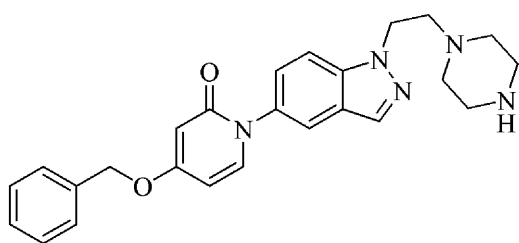


,

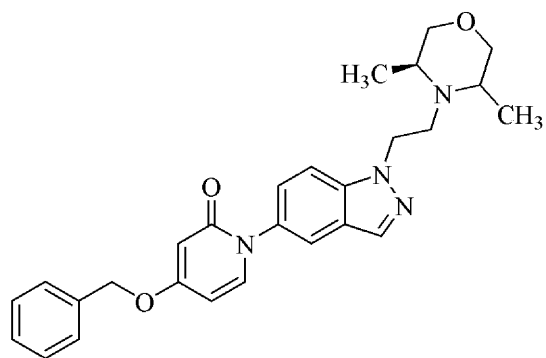


,

30

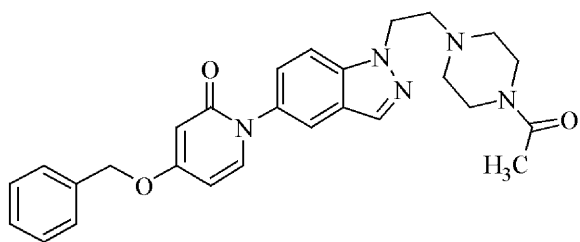


,

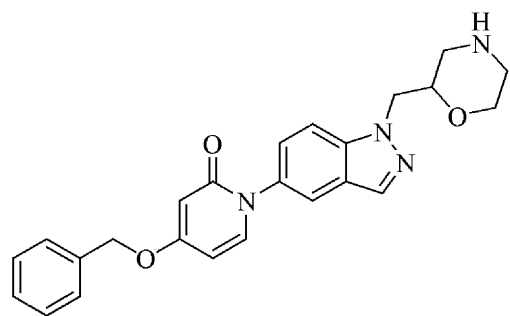


,

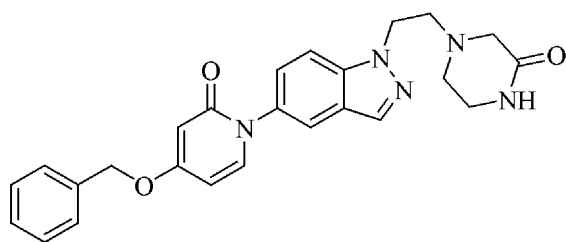
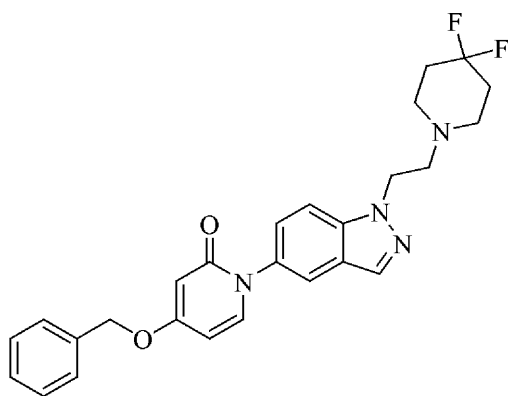
40



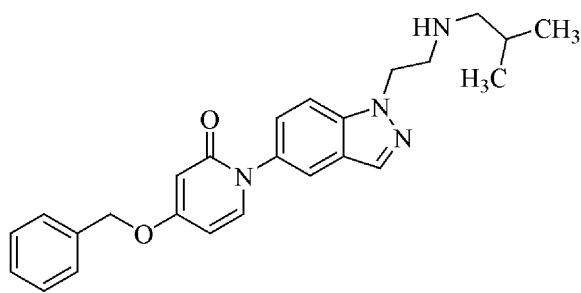
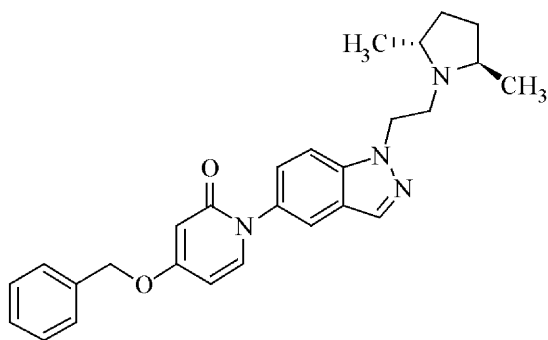
,



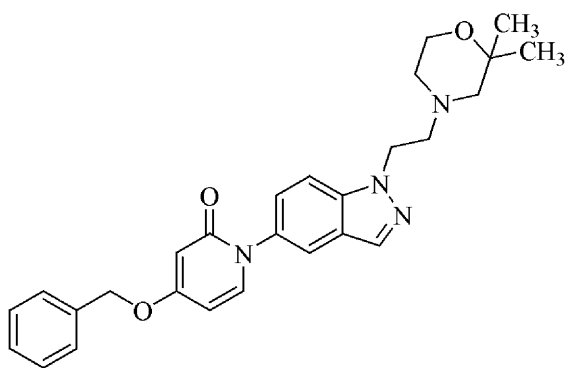
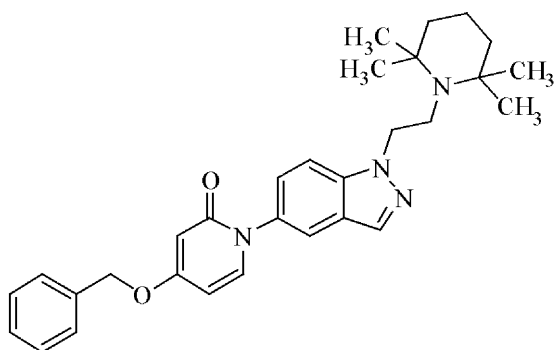
,



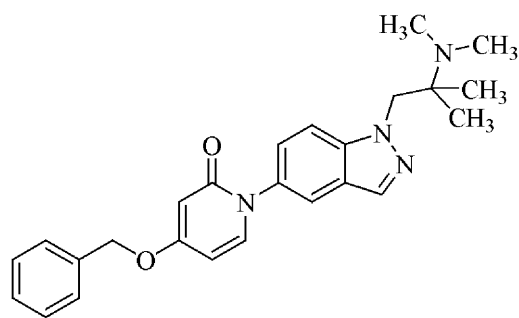
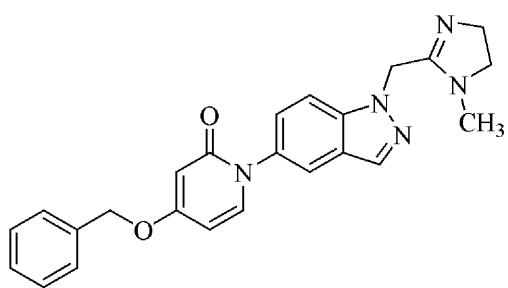
10



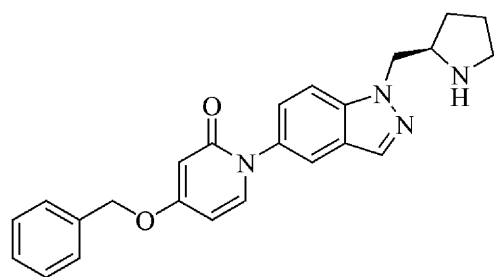
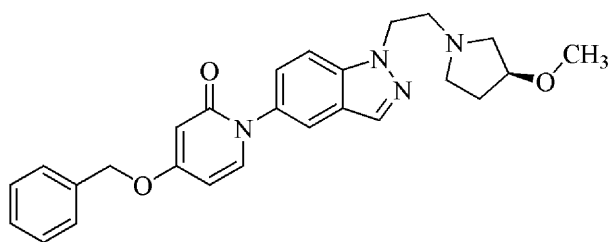
20

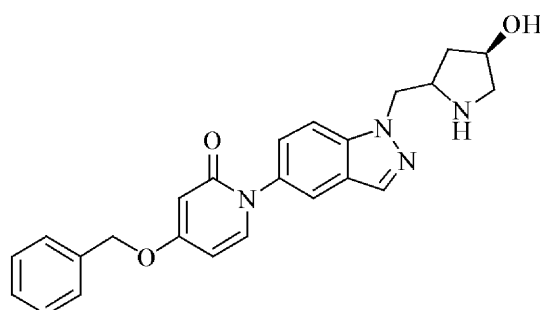
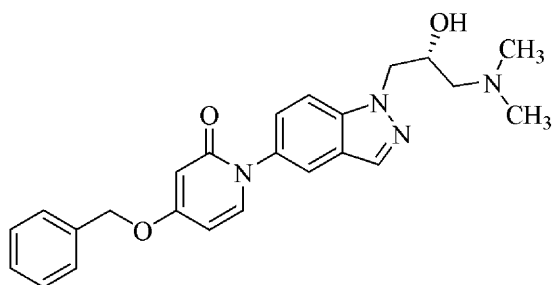
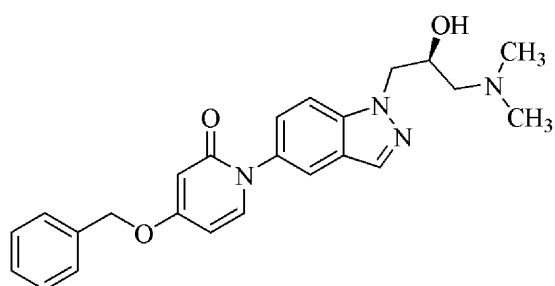
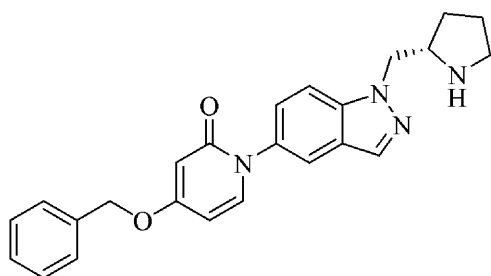


30

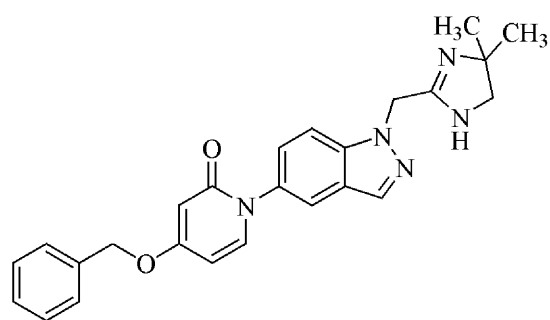
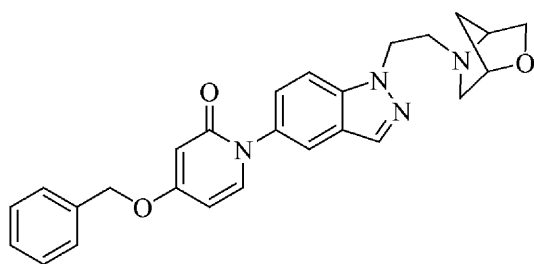


40

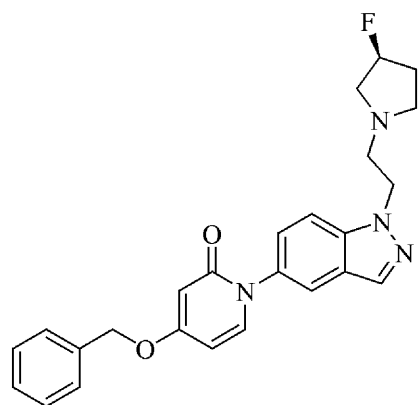
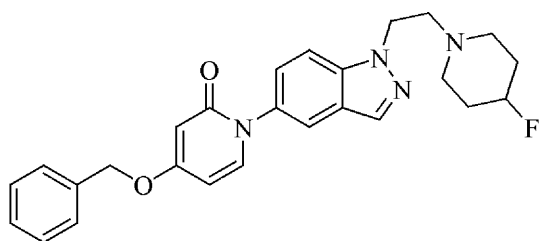




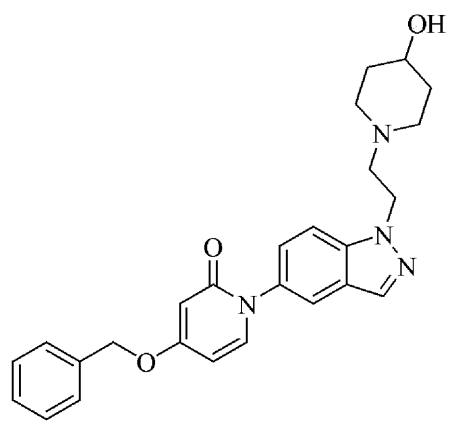
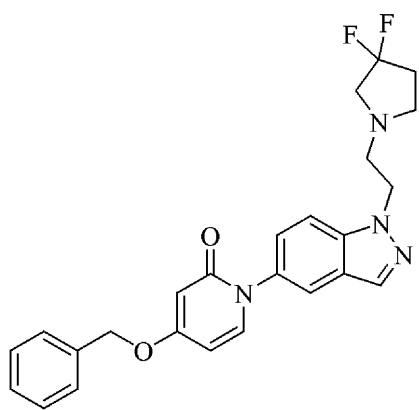
10



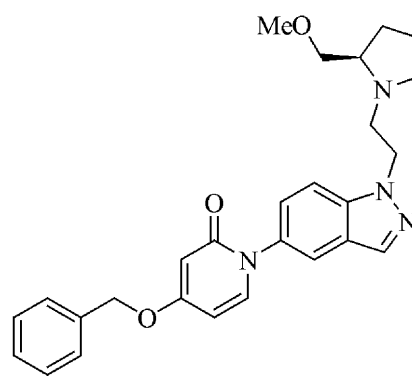
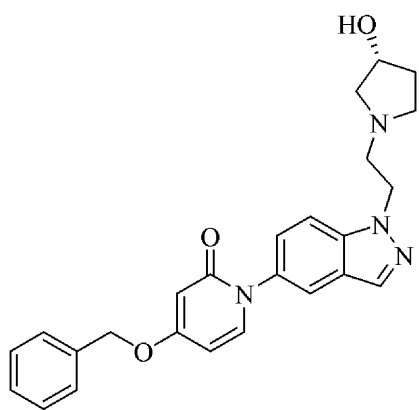
20



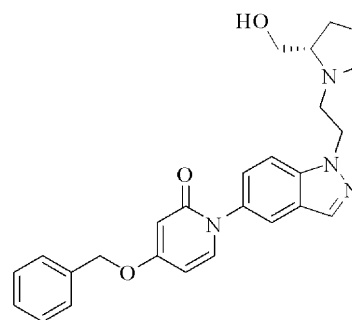
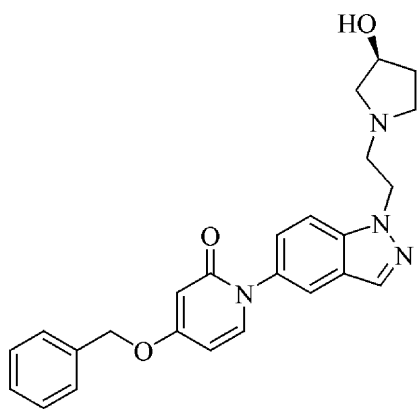
30



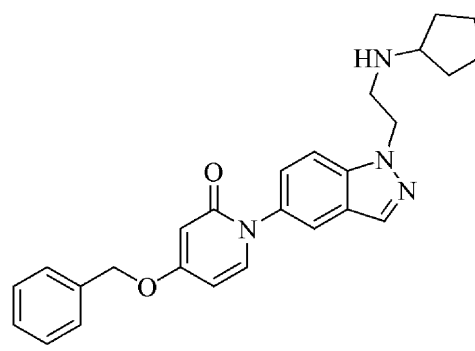
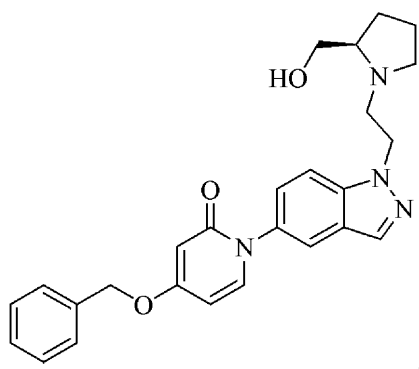
10



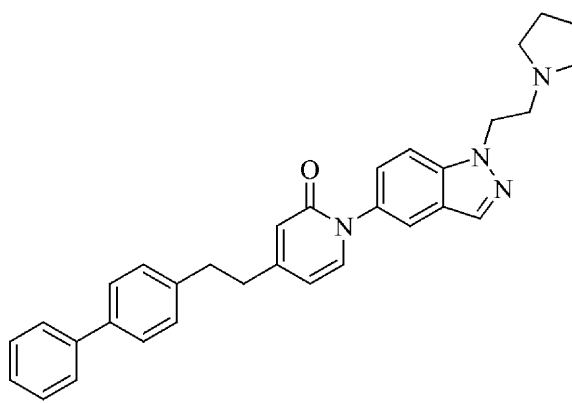
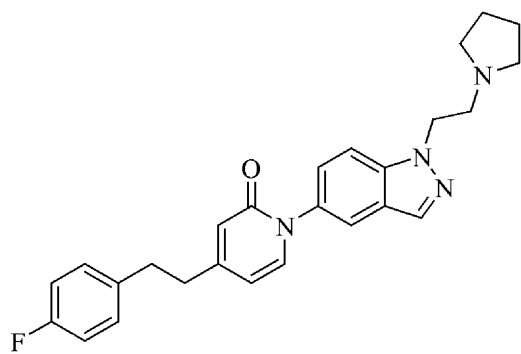
20



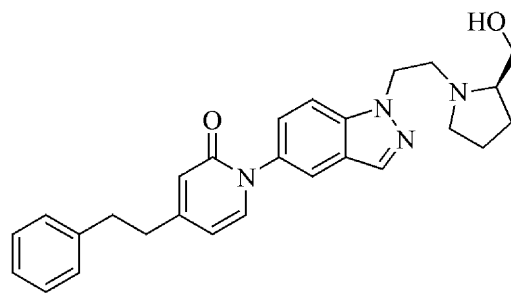
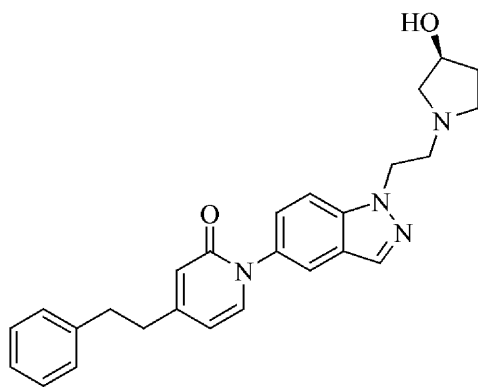
30



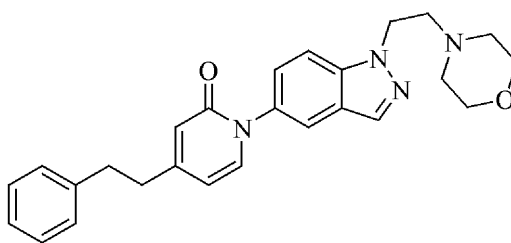
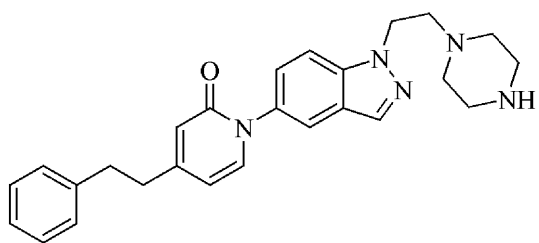
40



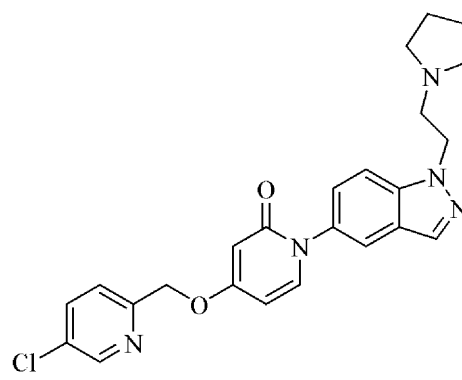
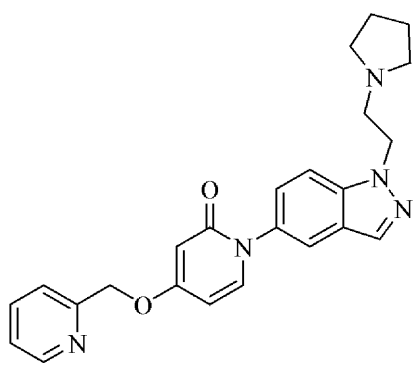
10

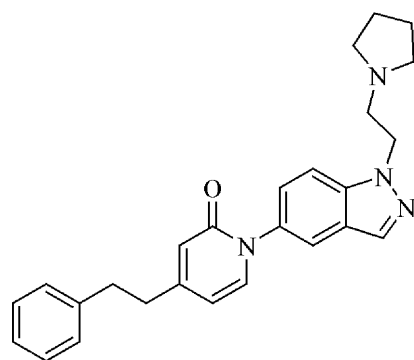
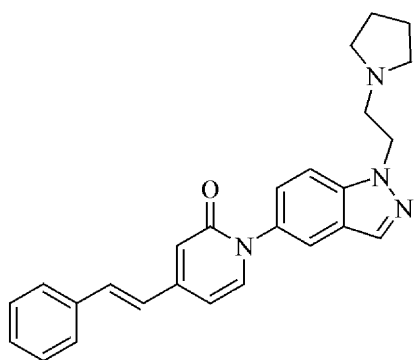


20

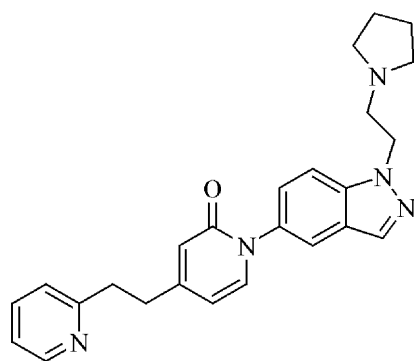
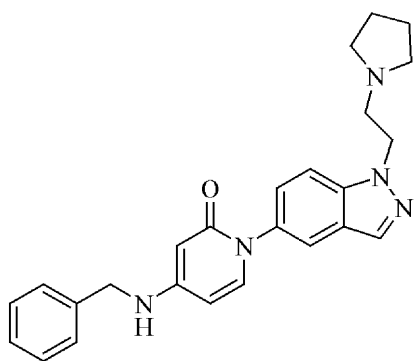


30

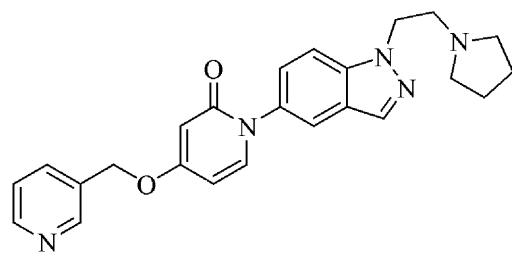
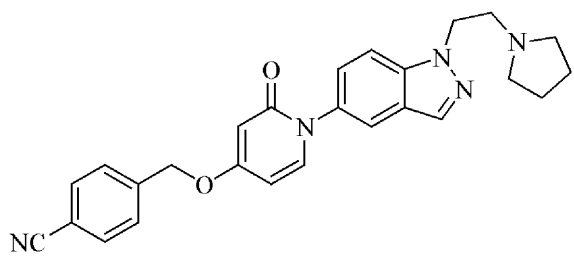




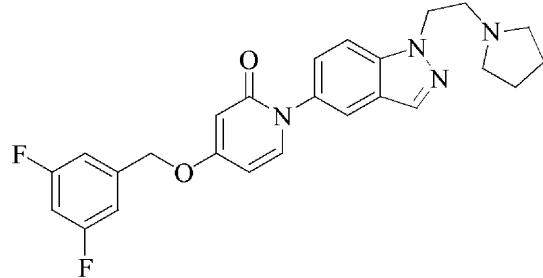
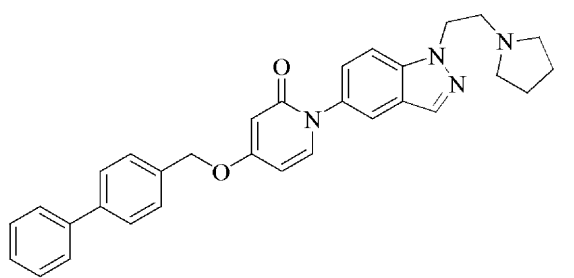
10



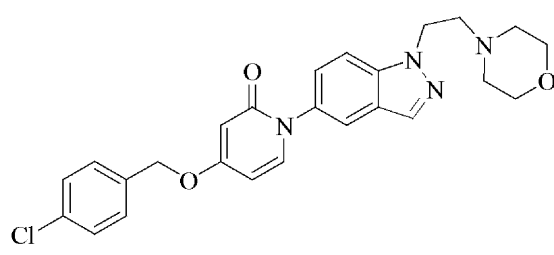
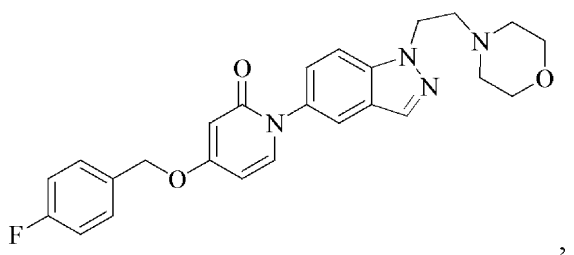
20

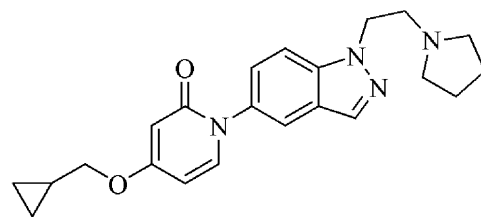
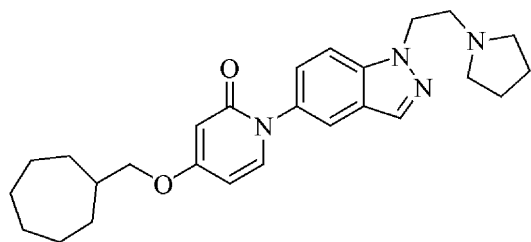
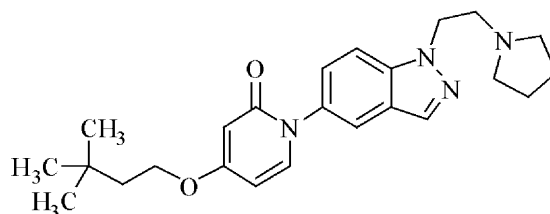
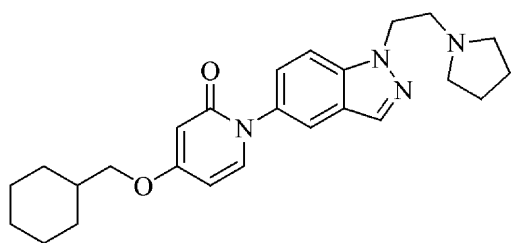


30

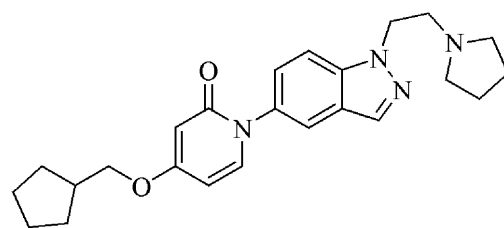
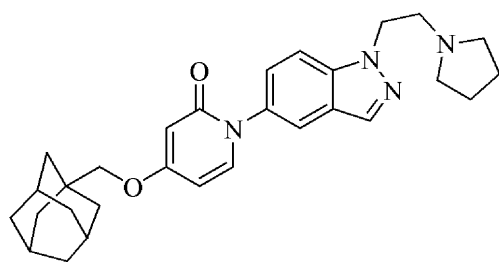


40

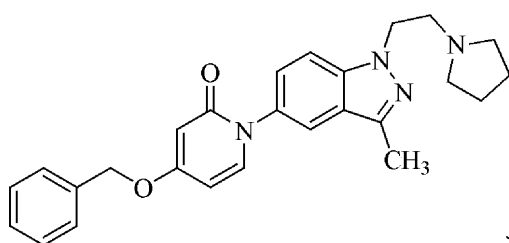




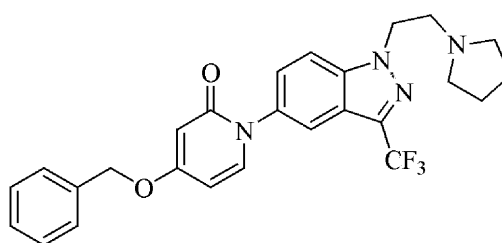
10



20



,および



より選択される、請求項 1 記載の化合物。

30

【請求項 30】

薬学的に許容可能な塩形態である、請求項 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 31】

前記塩が、HCl 塩である、請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 32】

請求項 1 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の化合物、およびその薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤を含む、薬学的組成物。

【請求項 33】

肥満を治療する方法であって、

肥満の減少を必要とする患者に、請求項 1 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の肥満の減少に有効な量の化合物を投与する段階を含む、方法。

40

【請求項 34】

不安症を治療する方法であって、

かかる治療を必要とする患者に、請求項 1 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の治療上有効な量の化合物を投与する段階を含む、方法。

【請求項 35】

うつ病を治療する方法であって、

かかる治療を必要とする患者に、請求項 1 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の治療上有効な量の化合物を投与する段階を含む、方法。

【請求項 36】

50

非アルコール性脂肪肝疾患を治療する方法であって、かかる治療を必要とする患者に、請求項 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の治療上有効な量の化合物を投与する段階を含む、方法。

【請求項 3 7】

MCH₁ 受容体モジュレーターによる治療の影響を受けやすい疾患または状態を治療する方法であって、

それを必要とする患者に、請求項 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の治療上有効な量の化合物を投与する段階を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

関連出願

本出願は、2007年1月10日出願の米国特許仮出願第60/884,351号の優先権を主張し、その内容は、参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

発明の分野

本発明は、肥満の治療に有用である、ヒトメラニン凝集ホルモン(MCH₁)受容体選択的拮抗剤5-ピリジノン置換インダゾール、これらの化合物を含む薬学的組成物、ならびに哺乳動物における肥満、不安症、うつ病、および精神疾患の治療方法に関する。

【背景技術】

20

【0003】

背景

肥満、ならびに糖尿病、脂質異常症、冠動脈性心臓病、および特定の癌等の肥満に関連する多数の併存疾患は、公衆衛生上、主要な関心事である。肥満の治療のために現在利用可能な薬物療法は、有効性が限られており、それらの使用を制限する副作用がある。したがって、肥満に対するより優れた薬物療法の、強い医療ニーズがある。

【0004】

メラニン凝集ホルモン(MCH)は、食物摂取および体重調整に効果を及ぼす食欲促進ペプチドとして同定されている。MCHは、エネルギー制限およびレプチン欠損の両方に反応して、不確帯および外側視床下部に発現される環状19アミノ酸神経ペプチドである。MCHは、ラットの側脳室に注入されると、摂食を刺激し、遺伝性肥満マウス(ob/ob)の視床下部、ならびに絶食対照動物およびob/ob動物において、MCHのmRNAが上方調節されることが公知である。さらに、MCHで処置された動物は、グルコース、インスリン、およびレプチンのレベルの増加を示し、ヒトメタボリックシンドロームに似た症状を呈する(Gomori, A. Chronic infusion of MCH causes obesity in mice Am J. Physiol. Endocrinol. Metab. 284, E583, 2002 (非特許文献1))。MCHを欠くマウスは、代謝率が高く、食欲が減退し、痩せているが、MCHを過剰に発現する動物は、標準および高脂肪の食餌の両方において、過剰に体重が増加する。MCHは、他の神経系機能にも影響を及ぼすと考えられる(Rocksz, L. L. Biological Examination of Melanin Concentrating Hormone 1: Multitasking from the hypothalamus Drug News Perspect 19(5), 273, 2006 (非特許文献2))。オーファンGタンパク質共役受容体(GPCR)が、近年、MCH受容体として同定された。したがって、MCHとMCH受容体との間の結合の分裂、すなわち、MCH拮抗作用を使用して、MCHの影響を打ち消すことができる(McBriar, M. D. Recent advances in the discovery of melanin-concentrating hormone receptor antagonists Curr. Opin. Drug Disc. & Dev. 9(4), 496, 2006 (非特許文献3))。

30

40

50

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Gomori, A. Chronic infusion of MCH causes obesity in mice Am J. Physiol. Endocrinol. Metab. 284, E583, 2002

【非特許文献2】Rocksz, L. L. Biological Examination of Melanin Concentrating Hormone 1: Multitasking from the hypothalamus Drug News Perspect 19(5), 273, 2006

10

【非特許文献3】McBriar, M. D. Recent advances in the discovery of melanin-concentrating hormone receptor antagonists Curr. Opin. Drug Disc. & Dev. 9(4), 496, 2006

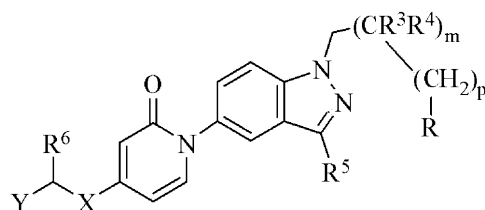
【発明の概要】

【0006】

発明の簡単な説明

本発明の実施形態に従って、式 I の化合物を提供する。

20



式中、

R^5 は、最大 3 個のハロ原子によって置換されていてもよい H または低級アルキルであり、

$m + p$ が少なくとも 1 であるという条件で、 m および p はそれぞれ、0 または 1 であり、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して、H、-OH、および低級アルキルから選択され、

R は、-OH、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシアルコキシ、または -N R^1R^2 であり、式中、

30

(i) R^1 および R^2 はそれぞれ独立して、H および置換されていてもよいアルキルから選択されるか、または

(ii) R^1 および R^2 は、示される N 原子に加えて 1 または 2 個のヘテロ原子を任意に含む、4 ~ 7 員の置換されていてもよい非芳香環系を、 R^1 および R^2 が結合した N 原子と共に形成するか、または

(iii) CR^3R^4 と一緒になった、および、存在する場合には NR^1R^2 と CR^3R^4 の間の CH_2 と一緒になった NR^1R^2 は、示される N 原子に加えて 1 または 2 個のヘテロ原子を任意に含む、5 ~ 10 員の置換されていてもよい非芳香環系を形成し、

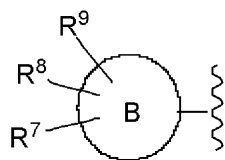
X は、-O-、-NH-、-N-アルキル-、および - CH_2 - から選択され、

40

R^6 は、H および低級アルキルから選択され、

または X および CHR^6 は、一緒になって - $CH=CH$ - を形成し、

Y は、 C_{3-10} 非芳香族炭化水素および



から選択され、式中、 B は、芳香族炭化水素または芳香族複素環であり、かつ R^7 、 R^8 、および R^9 はそれぞれ独立して、H、-OH、-O-アルキル、-アルキル、ハロ、-

50

S(O) - アルキル、- SO₂ - アルキル、- CF₃、- CN、およびフェニルから選択される。

【0007】

本発明の幾つかの実施形態に従って、Rは、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル、2 - メチルピペリジン - 1 - イル、3 - フルオロピロリジン - 1 - イル、ジメチルアミノ、ヒドロキシル、ジイソプロピルアミノ、3, 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル、(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルピペリジン - 1 - イル、(2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル、ピペラジン - 1 - イル、3, 5 - ジメチルモルホリン - 4 - イル、4 - アセチルピペラジン - 1 - イル、4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル、ピペラジン - 2 - オン - 4 - イル、(2R, 5R) - 2, 5 - ジメチルピロリジン - 1 - イル、イソブチルアミノ、2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 1 - イル、2, 2 - ジメチルモルホリン - 4 - イル、(S) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル、2 - オキサ - 5 - アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 5 - イル、4 - フルオロピペリジン - 1 - イル、(S) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル、3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル、4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル、(R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル、(R) - 2 - メトキシメチルピロリジン - 1 - イル、(S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル、(R) - 2 - ヒドロキシメチルピロリジン - 1 - イル、(S) - 2 - ヒドロキシメチルピロリジン - 1 - イル、およびシクロペンチルアミノからなる群から選択される。幾つかの実施形態において、Rは、NR¹R²であり、CR³R⁴と一緒にになった、および、存在する場合にはNR¹R²とCR³R⁴の間のCH₂と一緒にになったNR¹R²は、モルホリン - 2 - イル、(R) - ピロリジン - 2 - イル、(S) - ピロリジン - 2 - イル、4 - (R) - ヒドロキシピロリジン - 2 - イル、4, 5 - ジヒドロイミダゾール - 2 - イル、(S) - 5, 6, 7, 7a - テトラヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2 - e]イミダゾール - 2 - イル、1 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル、および4, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イルから選択される部分である。

【0008】

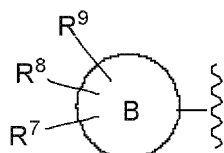
本発明の幾つかの実施形態において、m + pは1である。他の実施形態において、m + pは2である。幾つかの実施形態において、R³およびR⁴は共にHである。幾つかの実施形態において、R³およびR⁴は共にメチルである。幾つかの実施形態において、R³およびR⁴のうちの1つは、Hであり、R³およびR⁴のうちのもう1つは、ヒドロキシルである。

【0009】

本発明の幾つかの実施形態において、R⁶はHである。他の実施形態において、R⁶は低級アルキルである。幾つかの実施形態において、R⁶はメチルである。本発明の幾つかの実施形態において、XはOである。本発明の幾つかの実施形態において、XはNHである。本発明の幾つかの実施形態において、XはN - アルキルである。幾つかの実施形態において、XはCH₂である。幾つかの実施形態において、XおよびR⁶は、一緒になって - CH = CH - を形成する。

【0010】

本発明の幾つかの実施形態において、YはC₃₋₁₀非芳香族炭化水素である。幾つかの実施形態において、Yは、シクロヘキサン、- CH₂C(CH₃)₃、シクロヘプタン、シクロプロピル、アダマント - 1 - イル、およびシクロペンチルから選択される。本発明の他の実施形態において、Yは



10

20

30

40

50

である。幾つかの実施形態において、Bは、フェニル、ピリジニル、およびナフチルから選択される。幾つかの実施形態において、Bは、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、およびナフト-2-イルから選択される。幾つかの実施形態において、 R^7 、 R^8 、および R^9 は、H、-OH、-O-アルキル、-アルキル、-ハロ、-CF₃、-CN、およびフェニルから選択される。幾つかの実施形態において、共に一緒になったB、 R^7 、 R^8 、および R^9 は、フェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、4-メトキシフェニル、ナフチル、4-フルオロフェニル、ピリジン-2-イル、5-クロロピリジン-2-イル、4-シアノフェニル、ピリジン-3-イル、ピフェニル-4-イル、および3,5-ジフルオロフェニルから選択される。

10

【0011】

本発明の幾つかの実施形態において、 R^5 はHである。他の実施形態において、 R^5 は、3つまでのハロ原子によって置換されていてもよい低級アルキルである。幾つかの実施形態において、 R^5 はメチルである。幾つかの実施形態において、 R^5 は-CF₃である。

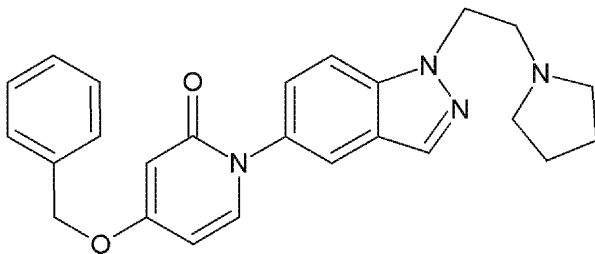
【0012】

本発明の幾つかの実施形態において、mは0であり、pは1であり、Rはピロリジン-1-イルであり、 R^6 はHであり、かつBはフェニルである。

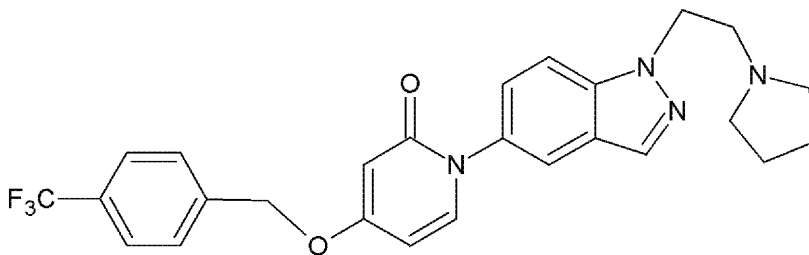
【0013】

本発明の幾つかの実施形態において、該化合物は、以下：

20

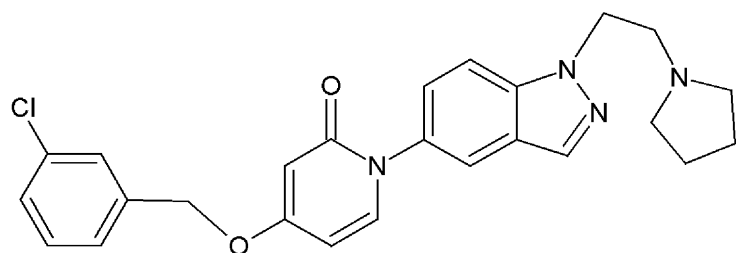
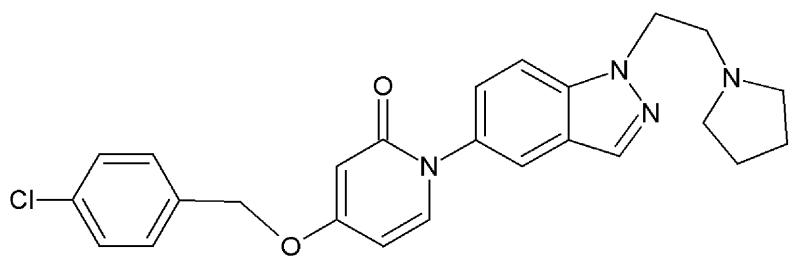


,

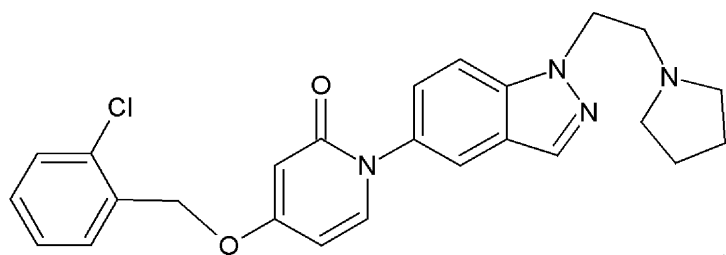


,

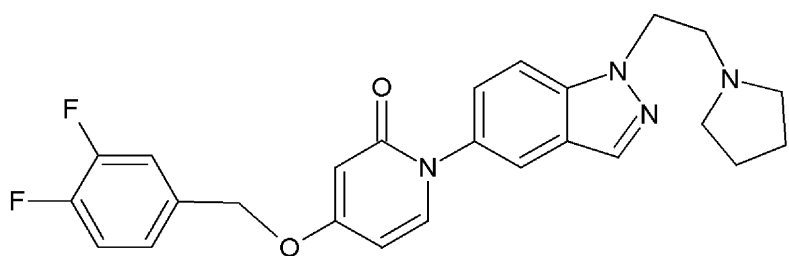
30



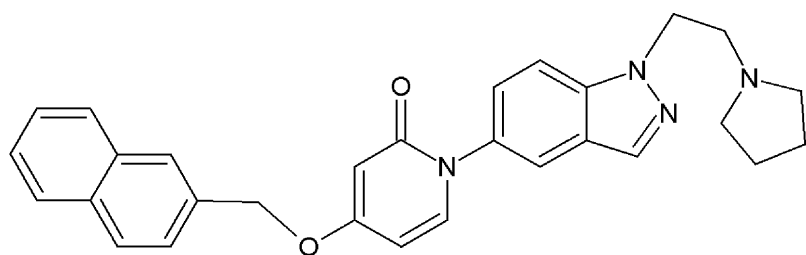
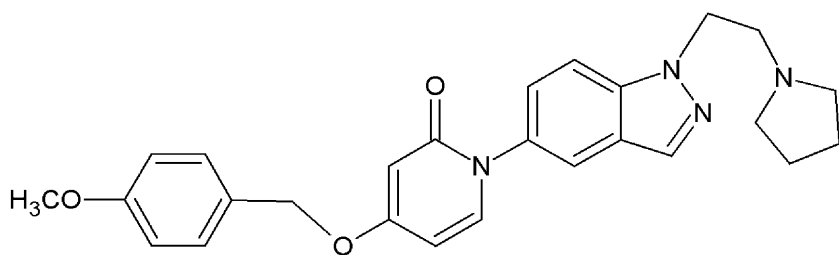
10



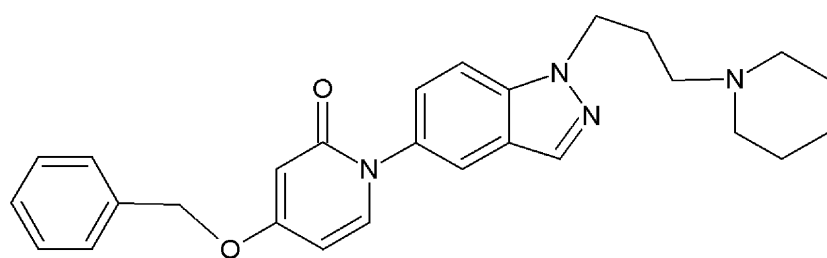
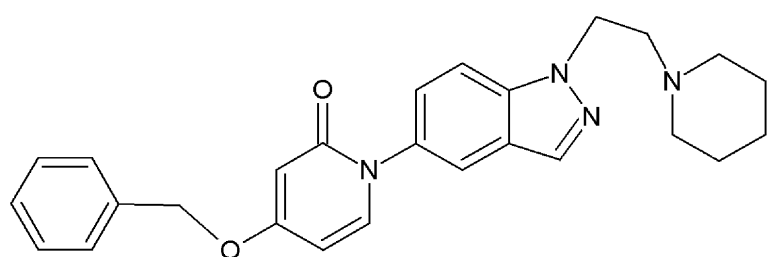
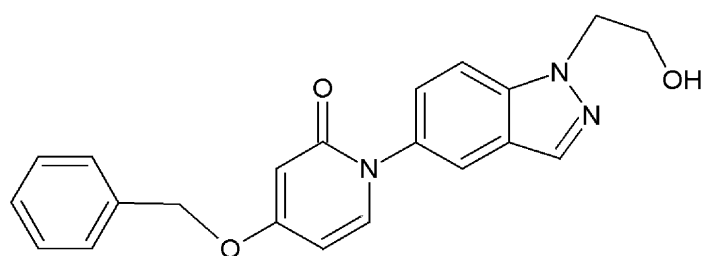
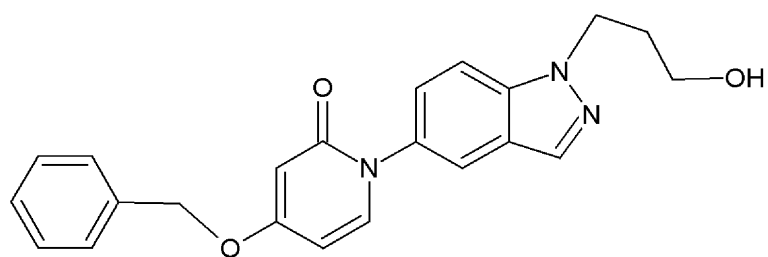
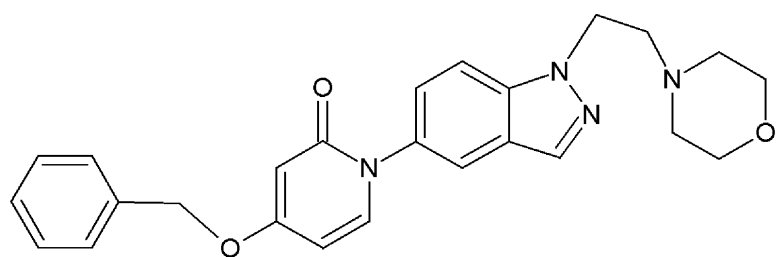
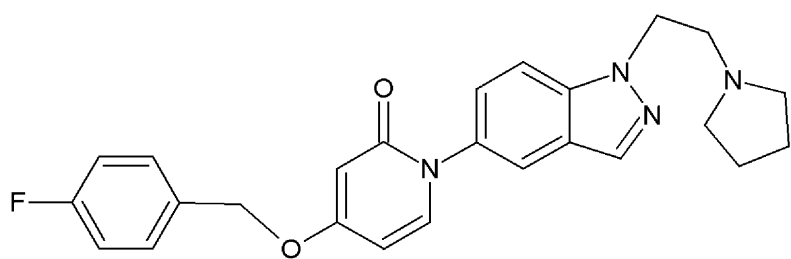
20



30



40

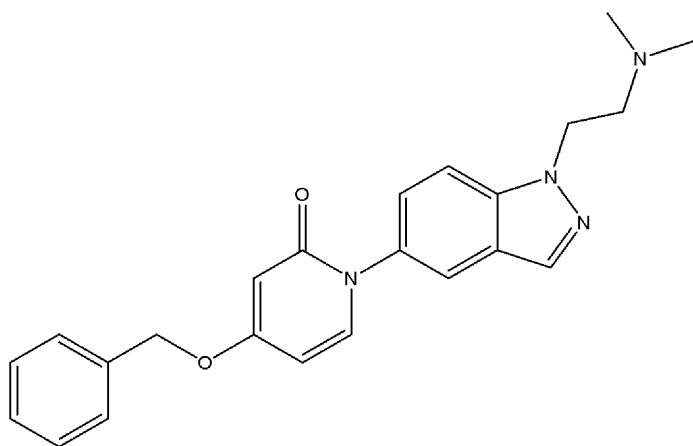


10

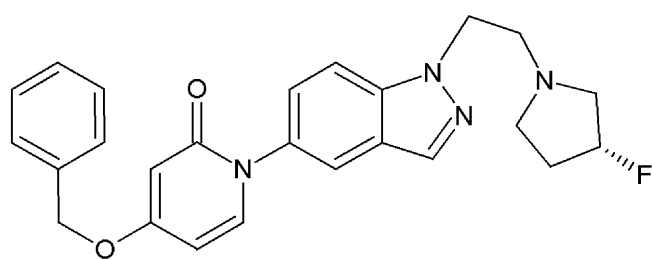
20

30

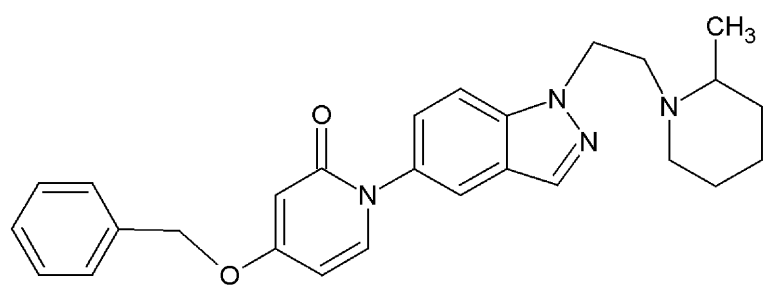
40



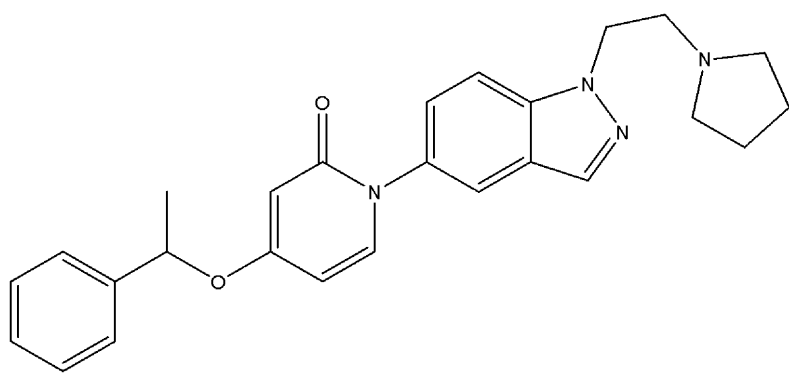
10



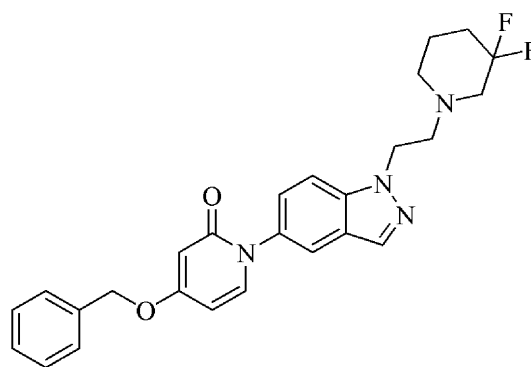
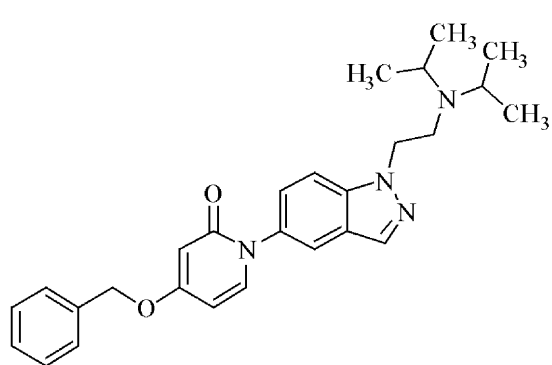
20



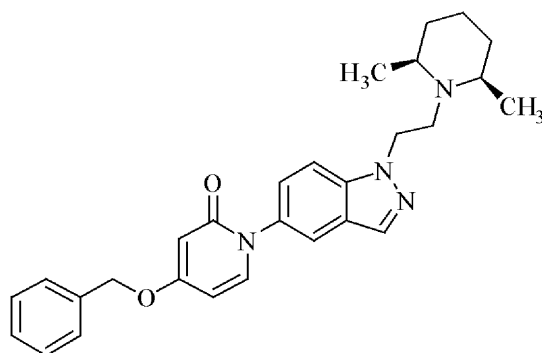
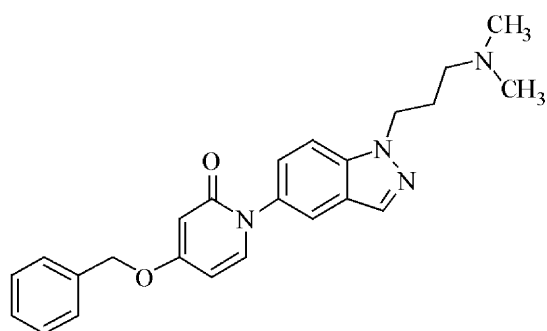
30



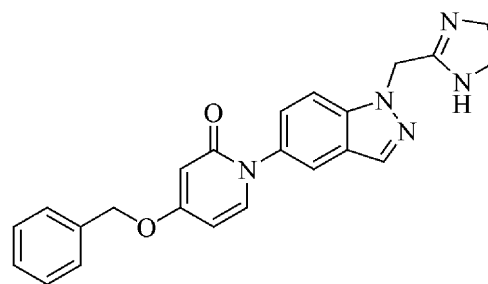
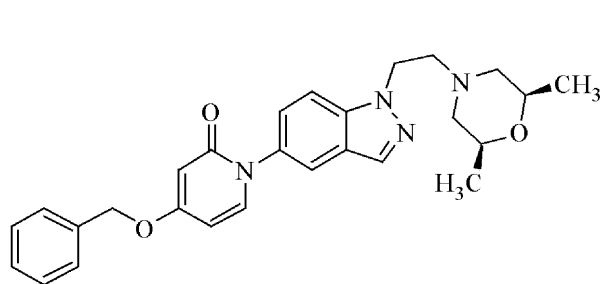
40



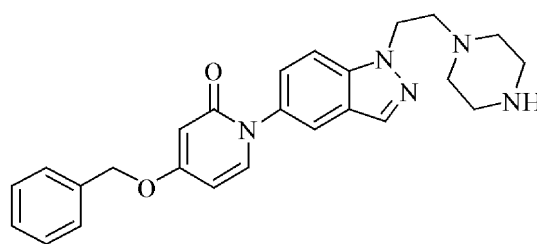
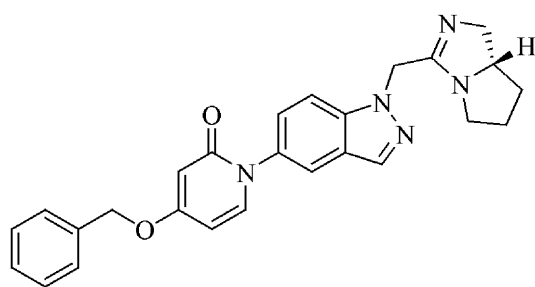
10



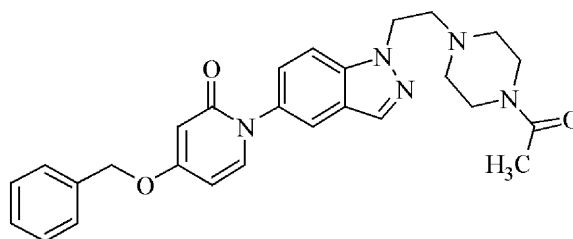
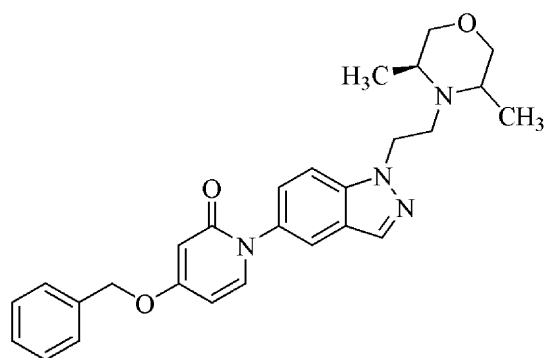
20

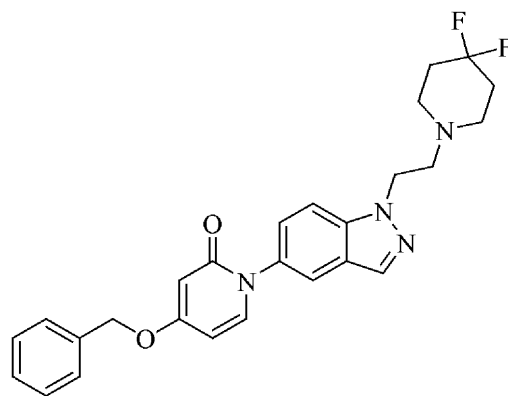
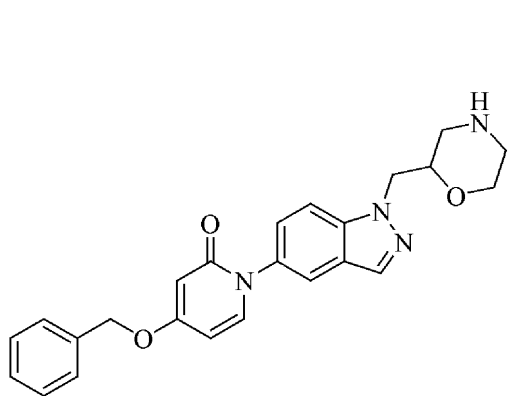


30

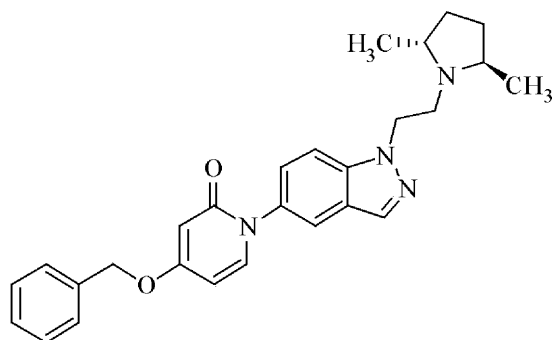
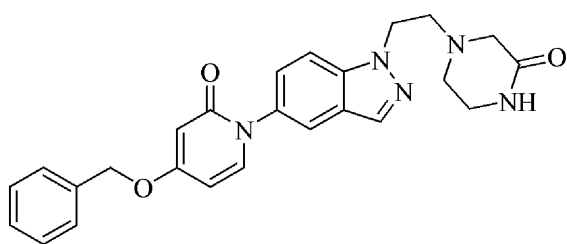


40

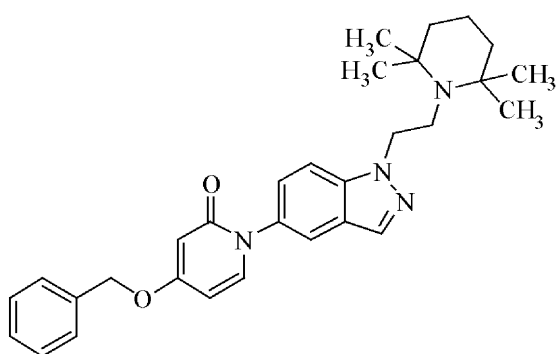
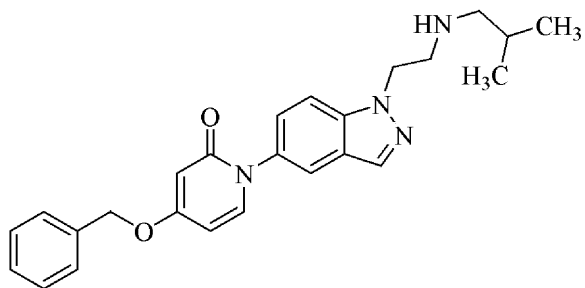




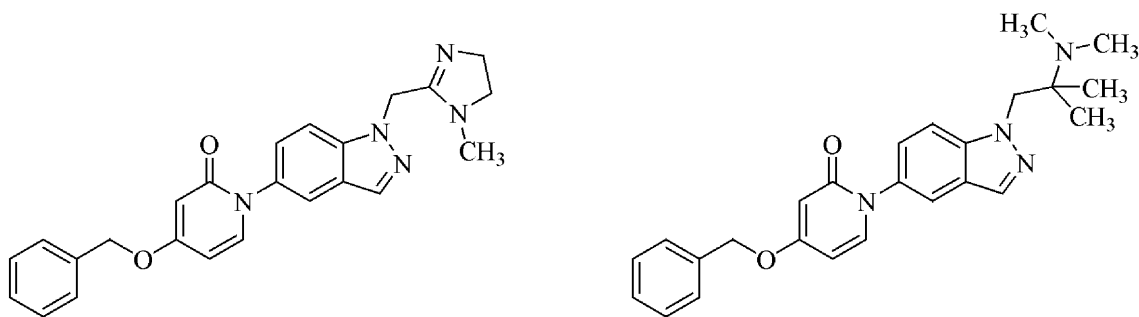
10



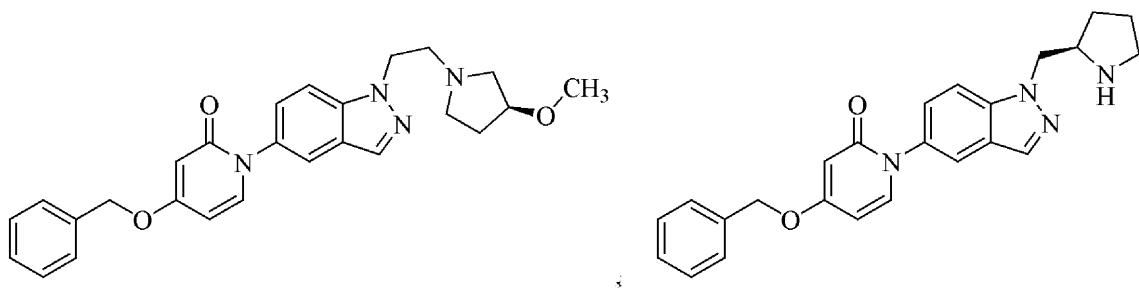
20



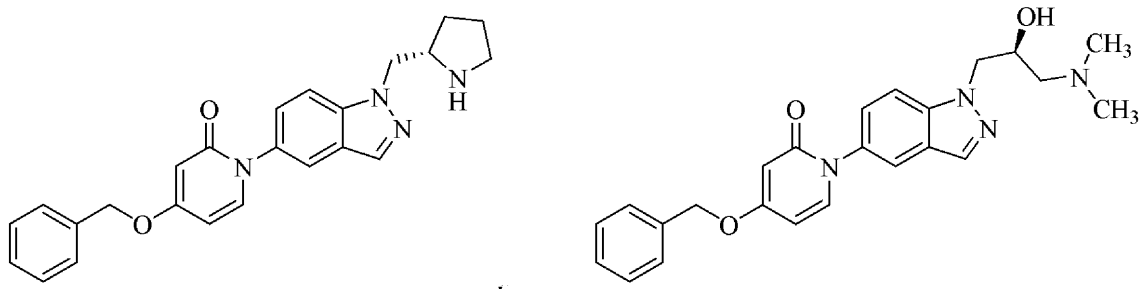
30



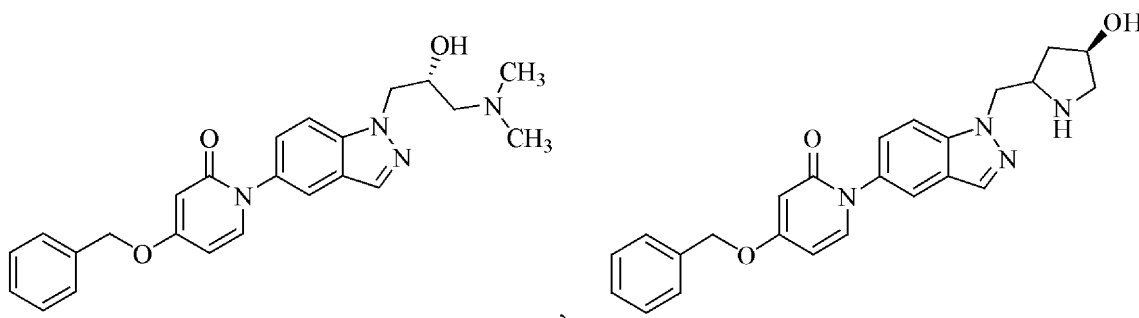
10



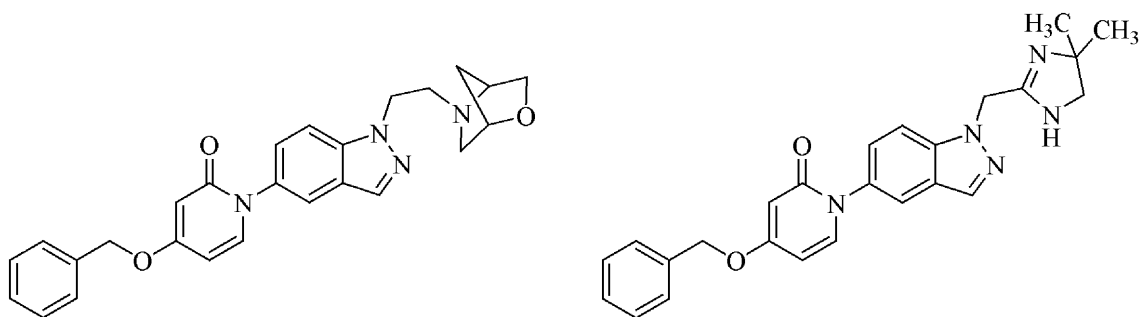
20

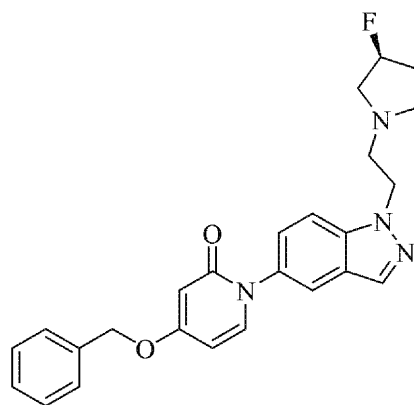
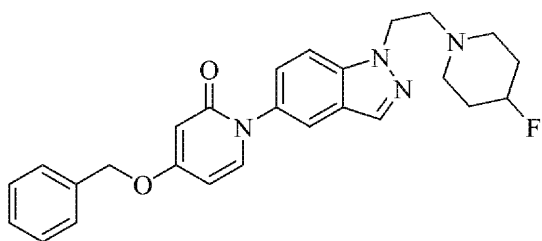


30

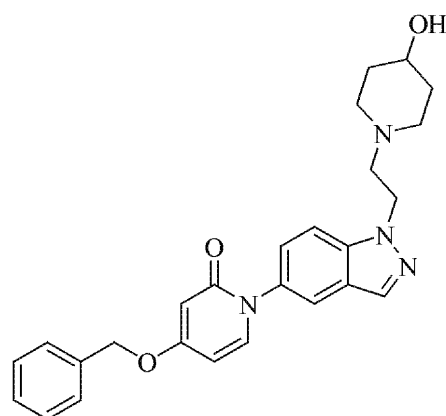
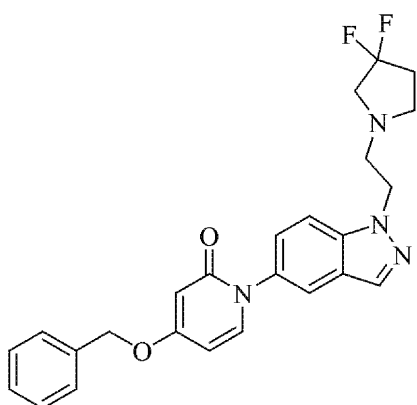


40

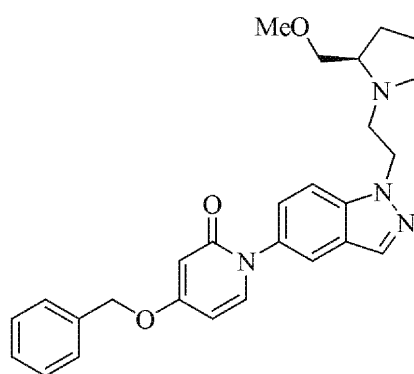
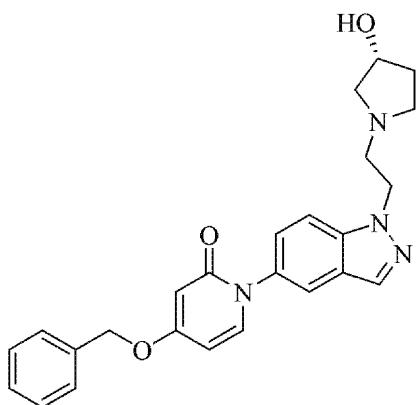




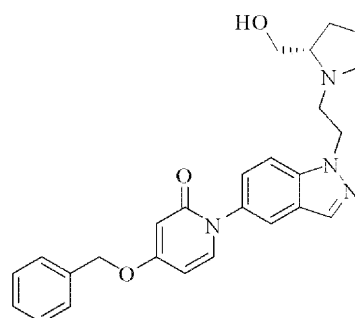
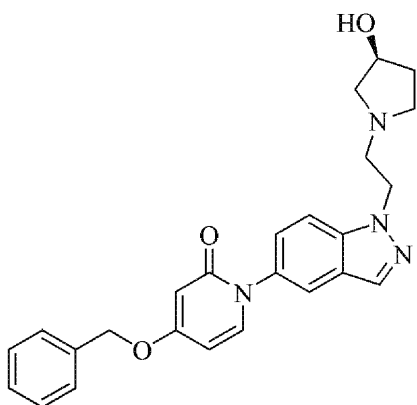
10



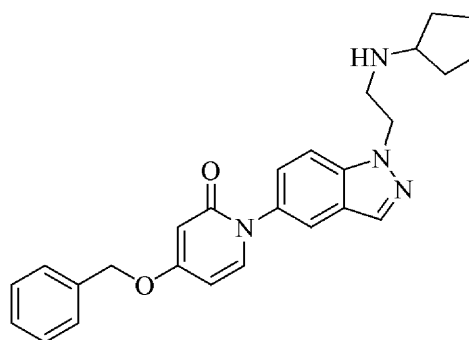
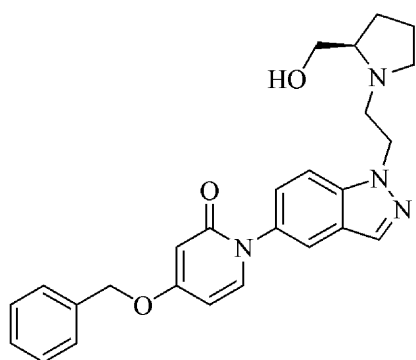
20



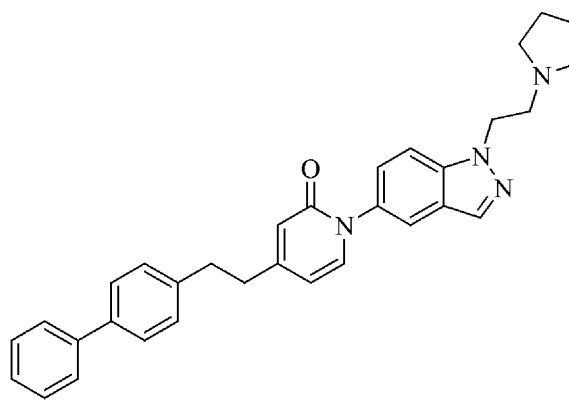
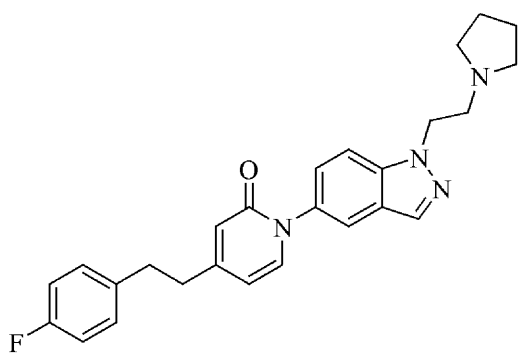
30



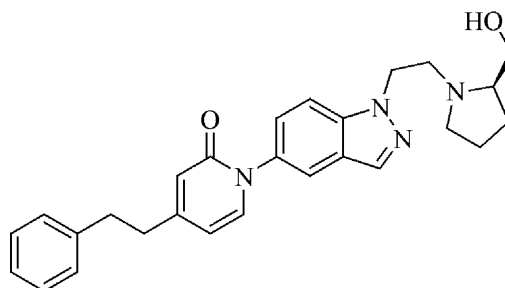
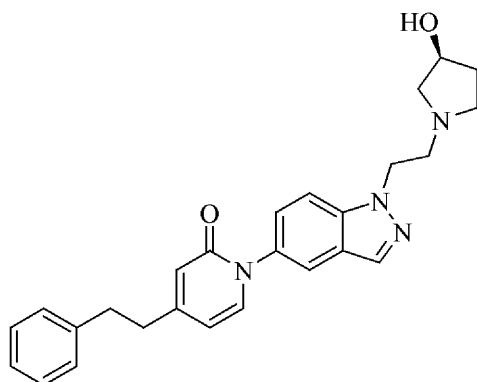
40



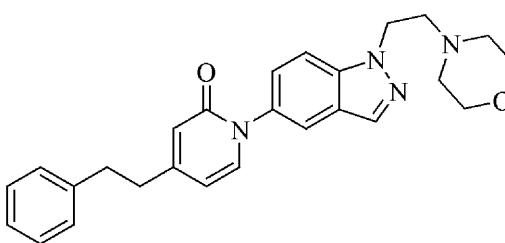
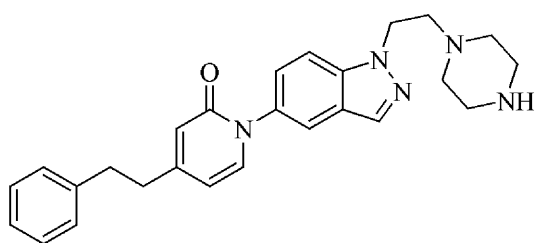
10

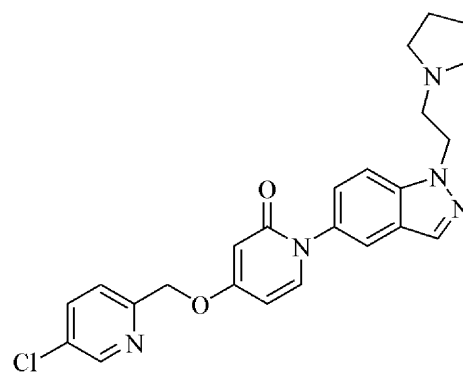
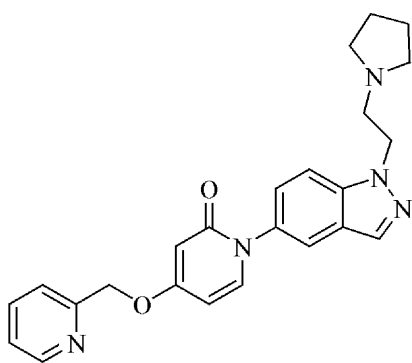


20

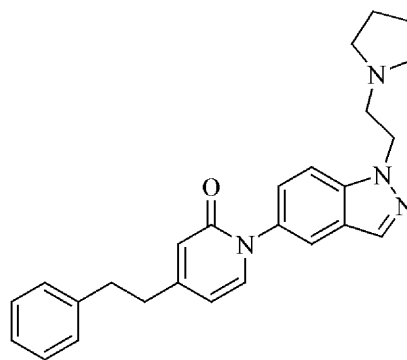
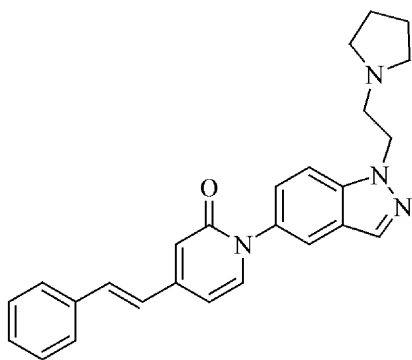


30

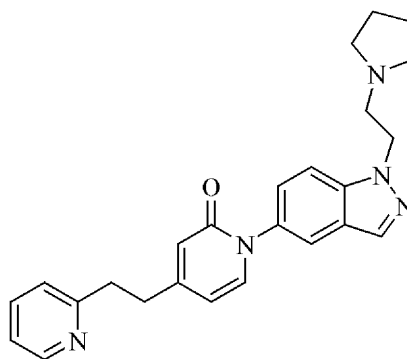
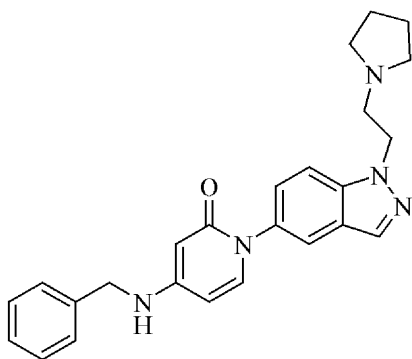




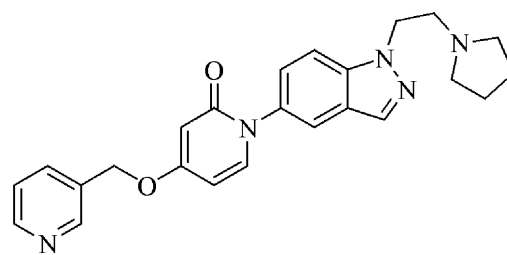
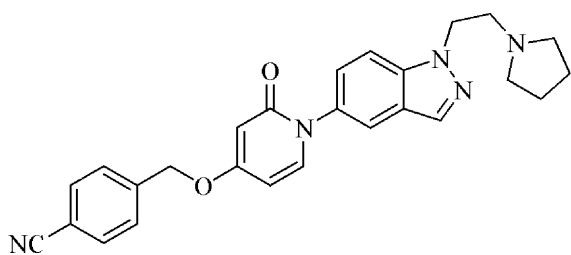
10



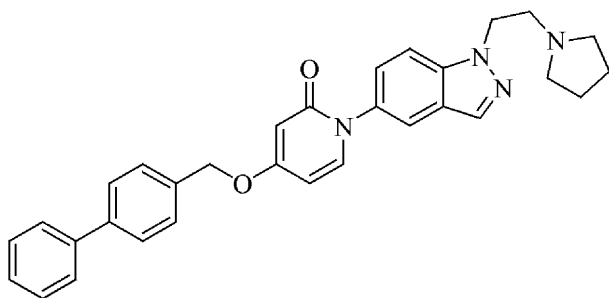
20

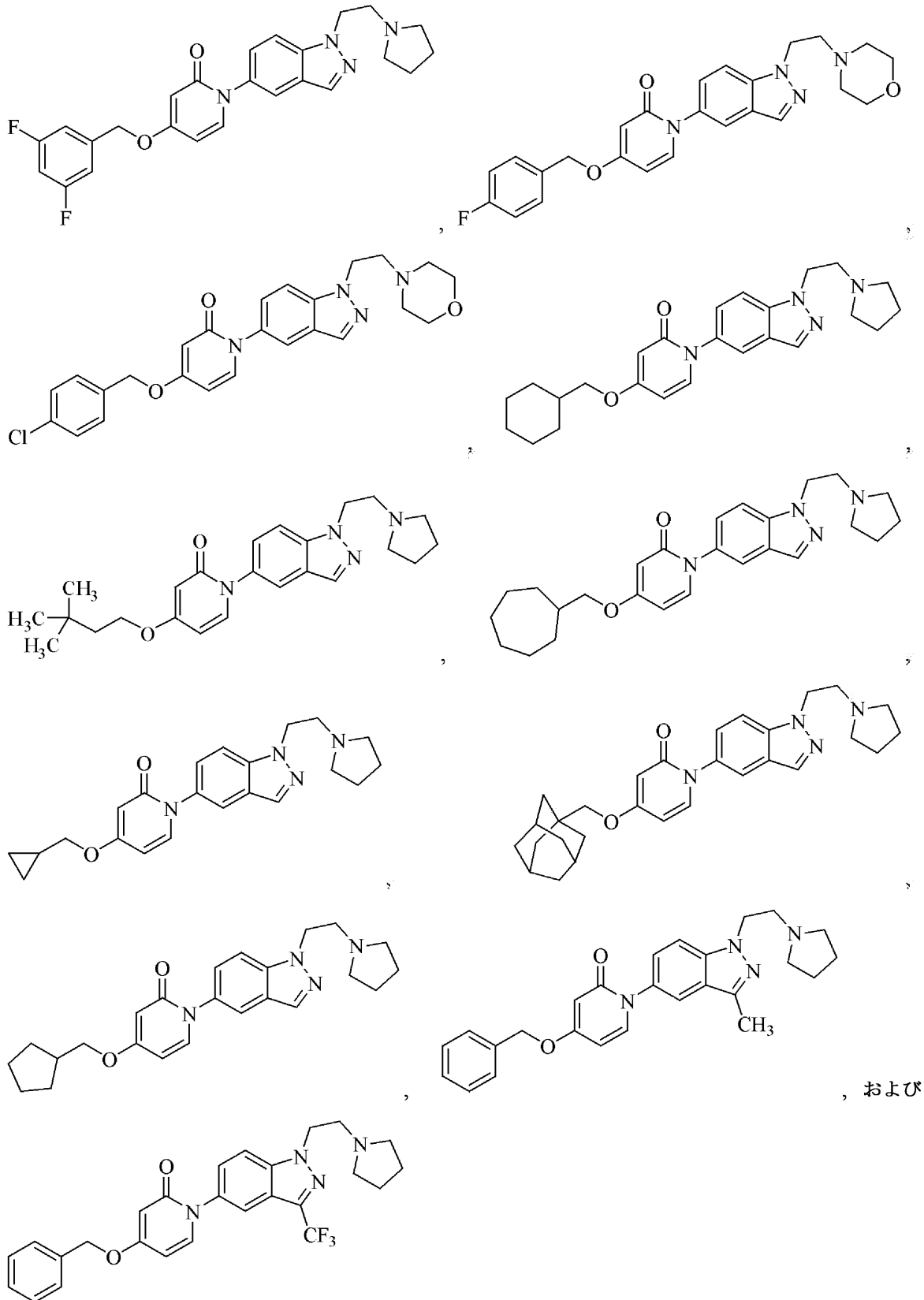


30



40





から選択される。幾つかの実施形態において、該化合物は、薬学的に許容される塩形態である。幾つかの実施形態において、該塩は、HCl塩である。

【0014】

本発明の実施形態に従って、本明細書に記載される化合物、およびその薬学的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤を含む、薬学的組成物も提供する。

【0015】

本発明の実施形態に従って、肥満を治療する方法も提供し、該方法は、肥満の減少を必

要とする患者に、肥満の減少に有効な量の本明細書に記載される化合物を投与する段階を含む。

【0016】

本発明の実施形態に従って、不安症を治療する方法も提供し、該方法は、かかる治療を必要とする患者に、治療上有効な量の本明細書に記載される化合物を投与する段階を含む。

【0017】

本発明の実施形態に従って、うつ症を治療する方法も提供し、該方法は、かかる治療を必要とする患者に、治療上有効な量の本明細書に記載される化合物を投与する段階を含む。

10

【0018】

本発明の実施形態に従って、非アルコール性脂肪肝疾患を治療する方法も提供し、該方法は、かかる治療を必要とする患者に、治療上有効な量の本明細書に記載される化合物を投与する段階を含む。

【0019】

本発明の実施形態に従って、MCH₁受容体モジュレーターによる治療の影響を受けやすい疾患または状態を治療する方法も提供し、該方法は、それを必要とする患者に、治療上有効な量の本明細書に記載される化合物を投与する段階を含む。

【発明を実施するための形態】

【0020】

20

定義

本明細書を通して、用語および置換基はそれらの定義を保持する。

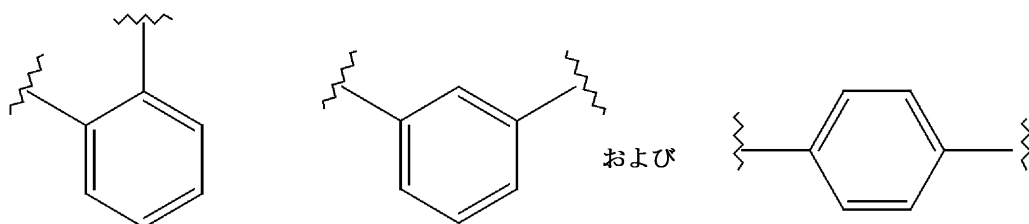
【0021】

アルキルは、線状、分枝状、または環状炭化水素構造、およびこれらの組み合わせを含むことを意図する。別途限定されない限り、該用語は、20個以下の炭素のアルキルを指す。低級アルキルは、1、2、3、4、5、および6個の炭素原子のアルキル基を意味する。低級アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、s-およびt-ブチル等が挙げられる。シクロアルキルは、アルキルのサブセットであり、3、4、5、6、7、および8個の炭素原子の環状炭化水素基を含む。シクロアルキル基の例としては、c-プロピル、c-ブチル、c-ペンチル、ノルボルニル、アダマンチル等が挙げられる。

30

【0022】

C₁ ~ C₂₀の炭化水素（例えば、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、C₁₂、C₁₃、C₁₄、C₁₅、C₁₆、C₁₇、C₁₈、C₁₉、C₂₀）は、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、およびこれらの組み合わせを含む。例としては、ベンジル、フェネチル、シクロヘキシルメチル、カンホリル（camphoryl）、およびナフチルメチルが挙げられる。「フェニレン」という用語は、式



40

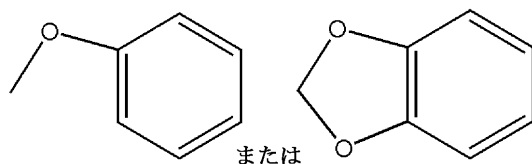
のオルト、メタ、またはパラ残基を指す。

【0023】

アルコキシまたはアルコキシルとは、酸素を介して、親構造に付着される、線状、分枝状、環状配置、およびこれらの組み合わせの、1、2、3、4、5、6、7、または8個の炭素原子の基を指す。例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ

50

、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。低級アルコキシとは、1～4個の炭素を含む基を指す。本特許出願の目的上、アルコキシはまた、メチレンジオキシおよびエチレンジオキシも含み、そこでは、それぞれの酸素原子が、メチレンジオキシまたはエチレンジオキシ基が、環を形成するようにそこからペンダント状になっている、原子、鎖、または環に結合される。したがって、例えば、アルコキシによって置換されたフェニルは、例えば、



10

であり得る。

【0024】

オキサアルキルとは、1つ以上の炭素（およびそれらの関連水素）が酸素によって置換されているアルキル残基を指す。例としては、メトキシプロポキシ、3,6,9-トリオキサデシル等が挙げられる。オキサアルキルという用語は、当技術分野において理解される通りのものを意図し[American Chemical Society 出版の Naming and Indexing of Chemical Substances for Chemical Abstracts]、¶196（但し¶127(a)に制限されない）を参照]、すなわち、酸素がその隣接原子（エーテル結合を形成する）への単結合を介して結合される、化合物を指す。同様に、チアアルキルおよびアザアルキルとは、1つ以上の炭素が、それぞれ、硫黄または窒素によって置換されているアルキル残基を指す。例としては、エチルアミノエチルおよびメチルチオプロピルが挙げられる。

20

【0025】

アシルとは、カルボニル官能性を通して親構造に付着される、線状、分枝状、環状配置の、飽和、不飽和、および芳香族、ならびにこれらの組み合わせの、1、2、3、4、5、6、7、および8個の炭素原子の基を指す。アシル残基内の1つ以上の炭素は、親への付着点がカルボニルにとどまる限り、窒素、酸素、または硫黄により置換され得る。例としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、イソブチリル、t-ブトキシカルボニル、ベンゾイル、ベンジルオキシカルボニル等が挙げられる。低級アシルとは、1から4個の炭素を含む基を指す。

30

【0026】

アリールおよびヘテロアリールとは、置換基として、それぞれ、芳香環またはヘテロ芳香環を指す。ヘテロアリールは、O、N、またはSから選択される、1個、2個、または3個のヘテロ原子を含む。双方とも、単環式5員または6員の芳香環またはヘテロ芳香環、二環式9員または10員の芳香環またはヘテロ芳香環、および三環式13員または14員の芳香環またはヘテロ芳香環を指す。芳香族6、7、8、9、10、11、12、13、および14員の炭素環は、例えば、ベンゼン、ナフタレン、インダン、テトラリン、およびフルオレンを含み、5、6、7、8、9、および10員の芳香族複素環は、例えば、イミダゾール、ピリジン、インドール、チオフェン、ベンゾピラノン、チアゾール、フラン、ベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、ピリミジン、ピラジン、テトラゾール、およびピラゾールを含む。

40

【0027】

アリールアルキルは、アリール環に付着されるアルキル残基を意味する。例としては、ベンジル、フェネチル等が挙げられる。

【0028】

置換アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル等は、アルキル、アリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルを指し、それぞれの残基内の最大3個のH原子は、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシ、カルボアルコキシ（また、アルコキシカルボニルとも称される）、カルボキシアミド（また、アルキル

50

アミノカルボニルとも称される)、シアノ、カルボニル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルチオ、スルホキシド、スルホン、アシルアミノ、アミジノ、フェニル、ベンジル、ヘテロアリール、フェノキシ、ベンジルオキシ、またはヘテロアリールオキシで置換される。

【0029】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を指す。

【0030】

「プロドラッグ」という用語は、生体内でより活性となる化合物を指す。一般に、薬物へのプロドラッグの変換は、哺乳動物の肝臓または血液中の酵素工程によって生じる。本発明の多くの化合物は、体循環に吸収されることなく、化学修飾され得、そのような場合、生体内での活性化は、化学作用によって（胃内で酸性触媒による切断等で）または胃腸消化管内で酵素および微小植物の仲介によって起こり得る。

10

【0031】

幾つかの置換基の特徴づけにおいて、ある置換基は、結合して環を形成し得ることが説明される。別途記載されない限り、このような環は、様々な程度（完全飽和から完全不飽和まで）の不飽和度を示し、ヘテロ原子を含むことができ、低級アルキルまたはアルコキシで置換され得ることを意図する。

【0032】

本発明の化合物は、放射標識された形態で存在することができる、すなわち、化合物は、通常、天然で認められる原子質量または質量数とは異なる、原子質量または質量数を含む、1つ以上の原子を含み得ることが認識されるであろう。水素、炭素、リン、フッ素、ヨウ素、および塩素の放射性同位体は、それぞれ、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{125}I 、および ^{36}Cl を含む。これらの放射性同位体および/または他の原子の他の放射性同位体を含む化合物は、本発明の範囲内である。本明細書に記載の放射性標識化合物およびそのプロドラッグは、一般に、当業者に公知の方法によって調製され得る。好都合なことに、このような放射性標識化合物は、容易に調達できる放射性標識試薬を非放射性標識試薬の代わりに用いることによって、実施例およびスキームにおいて開示された手順を実行することによって調製され得る。

20

【0033】

「治療または予防の方法」という用語は、脂質障害と関連する症状および/または影響からの改善、予防、または軽減を意味する。本明細書で使用される「予防（する）」という用語は、急性発症を未然に防ぐ、または緩和するために、または、慢性症状の場合は、この状態の可能性または重症度を軽減するために、事前に、医用薬剤を投与することを意味する。医学分野における当業者（特許請求の範囲に記載の本方法が対象とする）は、「予防」という用語が、絶対的な用語ではないことを理解するであろう。医学分野において、状態の可能性または重症度を大幅に軽減するために、薬剤の予防投与を意味することが理解され、これは、出願者の特許請求の範囲で意図される意味である。本明細書で 사용되는ように、患者の「治療」への言及は、予防法を含むことを意図する。

30

【0034】

本願を通して、様々な参考文献が参照される。本明細書に記載される特許、特許出願、特許公報、および参考文献のそれぞれは、本明細書によって、参照によりその全体が組み入れられる。

40

【0035】

「哺乳動物」という用語は、その辞書の意味で使用される。「哺乳動物」という用語は、例えば、マウス、ハムスター、ラット、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、およびウマ、サル、イヌ（例えば、ケイネス・ファミリアリス）、ネコ、ウサギ、モルモット、およびヒトを含む霊長類を含む。

【0036】

本明細書に記載の化合物は、1つ以上の不斉中心を含み得、したがって、光学異性体、ジアステレオマー、および他の立体異性体を生じ得る。それぞれのキラル中心は、絶対立

50

体化学において、(R) - または (S) - として、定義され得る。本発明は、ラセミ体および光学的に純粋な形態を含む、すべてのこのような可能な異性体、ならびに、その混合物を含むことが意図される。光学活性のある (R) - および (S) - 、(-) - および (+) - 、または (D) - および (L) - 異性体は、キラルシントロンまたはキラル試薬を使用して調製され、または従来の技術を使用して分解され得る。本明細書に記載の化合物がオレフィン二重結合または他の幾何学的非対称中心を含む場合、別途指定がない限り、該化合物は、E および Z の双方の幾何異性体を含むことを意図する。本明細書に表示される、任意の炭素-炭素二重結合の構造は、利便性のためだけに選択され、特定の構造を明示することを目的としない。したがって、炭素-炭素二重結合は、E が Z、E、または任意の割合のこの 2 つの混合物であり得るように、本明細書に任意に示される。同様に、すべての互変異性型を含むことも意図する。

10

【0037】

本明細書で使用され、当業者によって理解されるように、「化合物」の詳述は、その化合物の塩、溶媒和物、および包接錯体、ならびに任意の立体異性体、または任意の割合の、いずれかのこのような形態の該化合物の混合物を含むことを意図する。したがって、本発明の幾つかの実施形態に従って、薬学的組成物、治療方法、および化合物自体についての文脈におけるものを含む、本明細書に記載される化合物は、塩形態として提供される。本発明の幾つかの実施形態によれば、該塩は、塩酸塩である。

【0038】

「光学異性体過剰率 (enantiomeric excess)」という用語は、当技術分野において公知であり、下述のように、a + b への a b の分解に対して定義される。

20

$$ee_a = \left(\frac{a \text{ の濃度} - b \text{ の濃度}}{a \text{ の濃度} + b \text{ の濃度}} \right) \times 100$$

【0039】

「光学異性体過剰率」という用語は、共に同一の事象の測定値であるという点において、古い用語「光学純度」に関連する。ee の値は、0 ~ 100 の数字であり、0 がラセミであり、および 100 が純粋な、単一の光学異性体である。従来、98% 光学的に純粋であると称されていた化合物は、現在、96% ee としてさらに精密に記載される。つまり、90% ee は、問題になっている材料における 95% の光学異性体、および 5% の他の存在を反映する。

30

【0040】

「保護」、「脱保護」、および「保護される」官能性に関連する術語は、本願を通して使用される。このような術語は、当業者により十分に理解され、一連の試薬による連続処理に関する工程の文脈において使用される。その文脈において、保護基とは、1 つの工程段階の間、それがなければ反応し、その反応が望ましくない官能基をマスクするために使用される基を指す。保護基は、その段階で反応を防ぐが、その後、本来の官能性を曝露するために除去され得る。除去または「脱保護」は、保護基がなければ官能基が干渉するであろう反応が完了した後、行われる。したがって、本発明の工程にあるように、一連の試薬を特定する場合、当業者は、「保護基」として適切であるそれらの基を容易に想定することができる。その目的のための適切な基は、T. W. Greene [John Wiley & Sons, New York, 1991] による Protective Groups in Organic Synthesis 等の、化学分野における標準的な教科書で論じられ、それらは、参照により本明細書に組み入れられる。特に注目すべきは、「Protection for the Hydroxyl Group, Including 1, 2 - and 1, 3 - Diols」(10 ~ 86 頁) と表題をつけられた章である。

40

【0041】

以下の略語および用語は、以下の指定された意味を有する。Ac = アセチル、Bu = ブ

50

チル、c - = シクロ、D I E A = N , N - ジイソプロピルエチルアミン、H O A c = 酢酸、m e s y l = メタンスルホニル、r t = 室温、s a t ' d = 飽和した、s - = 第2の、t - = 第3の、T M S = トリメチルシリル、t o s y l = p - トルエンスルホニル。略語である、H P L C、T H F、D C M、およびD M S Oは、それぞれ、高性能液体クロマトグラフィー、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、およびジメチルスルホキシドを表す。略語である、M e、E t、P h、T f、T s、B o c、およびM sは、それぞれ、メチル、エチル、フェニル、トリフルオロメタンスルホニル、トルエンスルホニル、t e r t - ブチルオキシカルボニル、およびメタンスルホニルを表す。「d p p f」という用語は、1, 1' - ビス - (ジホスフェニルホスフィノ) フェロセンを指す。有機化学者(すなわち、当業者)により利用される略語の包括的な一覧は、第1版のJ o u r n a l o f O r g a n i c C h e m i s t r yの各巻に見られる。一般に「S t a n d a r d L i s t o f A b b r e v i a t i o n s」と表題をつけられた表で表される、一覧は、参照により本明細書に組み入れられる。

10

【0042】

本発明の化合物がそのままの化学物質として投与される可能性はあり得るが、薬学的組成物としてそれらを投与することが好ましい。本発明の実施形態に従って、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、その1つ以上の薬学的な担体、および任意に1つ以上の他の治療成分と共に含む、薬学的組成物を提供する。担体は、製剤の他の成分と適合性があり、その受容者に有害でないという意味において、「許容され」なければならない。さらに、上記段落37の、「化合物」という用語はその塩も同様に含み、「化合物」を説明する独立請求項は、その塩も同様に言及していると理解されるという記述があるが、独立請求項において、化合物またはその薬学的に許容される塩への言及がなされた場合、そのような化合物について言及する独立請求項に従属する請求項は、該従属請求項において塩に対する明示的な言及がなされなかったとしても、該化合物の薬学的に許容される塩も含むことが理解される。

20

【0043】

製剤は、経口、非経口(皮下、皮内、筋肉内、静脈内、および関節内を含む)、直腸、および局所(皮膚、口腔、舌下、および眼球内を含む)投与に適切なものを含む。最も適切な経路は、受容者の状態および疾患に依存し得る。製剤は、簡便に単位用量形態で投与することができ、薬学分野において公知である任意の方法により調製され得る。このような方法は、式Iの化合物または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物(「有効成分」と、1つ以上の副成分を構成する担体とを関連させる段階を含む。一般に、製剤は、有効成分と、液体担体または微粉化した固体担体または両方とを均一かつ密接に関連させ、その後、必要に応じて、生成物を所望の製剤に成形する段階により調製される。

30

【0044】

経口投与に適した製剤は、所定量の有効成分をそれぞれ含む、カプセル、カシェ剤、または錠剤等の別個の単位として、粉末もしくは顆粒として、水性液体もしくは非水性液体における溶液もしくは懸濁液として、または水中油乳濁液もしくは油中水乳濁液として、投与され得る。有効成分はまた、ボーラス、舐剤、またはペーストとして、投与され得る。

40

【0045】

錠剤は、任意に1つ以上の副成分と共に、圧縮または成形によって、作製され得る。圧縮された錠剤は、適切な機械で、粉末または顆粒等のフリーフロー形態にある活性成分を圧縮することによって調製され、結合剤、滑剤、不活性希釈剤、潤滑剤、界面活性剤、または分散剤と任意に混合することができる。成形された錠剤は、不活性液体希釈剤で湿潤された粉末化合物の混合物を適した機械において成形することによって、作製され得る。錠剤は、任意にコーティングまたは刻み目を入れることができ、その中で有効成分を持続、遅延、もしくは制御放出するように、処方され得る。薬学的組成物は、「薬学的に許容される不活性担体」を含み得、この語句は、デンプン、ポリオール、造粒剤、微結晶性セルロース、希釈剤、潤滑油、結合剤、崩壊剤等を含む、1つ以上の不活性賦形剤を含むこ

50

とを意図する。所望の場合、開示される組成物の錠剤用量は、標準的な水溶性または非水溶性技術によって、コーティングされ得、「薬学的に許容される担体」はまた、制御放出手段も包含する。

【0046】

薬学的組成物はまた、他の治療成分、凝固剤、保存料、甘味剤、着色剤、香料、乾燥剤、可塑剤、染料等を任意に含み得る。いかなるこのような任意の成分も、製剤の安定性を確実にするよう、式Ⅰの化合物と適合しなければならない。組成物は、必要に応じて、例えば、乳糖、グルコース、果糖、ガラクトース、トレハロース、スクロース、マルトース、ラフィノース、マルティトール、メレジトース、スタキオース、ラクチトール、パラチニット (palatinite)、デンプン、キシリトール、マンニトール、ミオイノシトール等、およびこれらの水和物、ならびに例えばアラニン、グリシン、およびベタイン等のアミノ酸、ならびに例えば胚乳等のペプチドおよびタンパク質を含む、他の添加剤を含み得る。

【0047】

薬学的に許容される担体および薬学的に許容される不活性担体、ならびに前述の追加成分として使用するための賦形剤の例としては、結合剤、充填剤、崩壊剤、潤滑油、抗菌剤、およびコーティング剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0048】

成人ヒトに対する用量範囲は、一般に、経口で 0.005 mg ~ 10 g / 日である。錠剤または別個の単位で提供される他の提示形態は、簡便に、例えば、5 mg ~ 500 mg、通常、約 10 mg ~ 200 mg を含有する単位の、このような用量で有効である式Ⅰの化合物の量、またはその複数回用量を含有し得る。患者に投与される化合物の正確な量は、担当医師の責任となる。しかしながら、用いられる用量は、患者の年齢および性別、治療される正確な疾患、ならびにその重症度を含む、多くの要因に依存する。

【0049】

用量単位 (例えば、経口用量単位) は、例えば、1 ~ 30 mg、1 ~ 40 mg、1 ~ 100 mg、1 ~ 300 mg、1 ~ 500 mg、2 ~ 500 mg、3 ~ 1000 mg、5 ~ 2000 mg、5 ~ 1000 mg (例えば、1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17 mg、18 mg、19 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg、500 mg) の本明細書に記載の化合物を含むことができる。

【0050】

薬学的組成物およびそれらの製剤についてのさらなる情報に関しては、例えば、Remington The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000 を参照されたい。

【0051】

薬剤は、例えば、静脈注射、筋肉注射、皮下注射、腹腔内注射、局所、舌下、関節内 (関節における)、皮内、口腔、眼 (眼球内を含む)、鼻腔内 (カニユーレの使用を含む)、または他の経路により投与することができる。薬剤は、経口で、例えば、所定量の活性成分を含有する錠剤またはカシェ剤、ゲル、ペレット、ペースト、シロップ、ボラス、舐剤、スラリー、カプセル、粉末、顆粒として、水性液体または非水性液体における溶液または懸濁液として、水中油乳濁液または油中水乳濁液として、ミセル製剤 (例えば、WO 97 / 11682 を参照) を介して、リボソーム製剤 (例えば、EP 736299、WO 99 / 59550、および WO 97 / 13500 を参照) を介して、WO 03 / 094886 に記載の製剤を介して、または幾つかの他の形態で、投与することができる。薬剤はまた、経皮投与することができる (すなわち、リザーバ型またはマトリクス型パッチ、極微針、熱穿孔 (thermal poration)、皮下針、イオントフォoresis (

10

20

30

40

50

iontophoresis)、電気穿孔法、超音波または超音波療法 (sonophoresis) の他形態、ジェット式注射、または前述の方法のいずれかの組み合わせを介する (Prausnitz et al., 2004, Nature Reviews Drug Discovery 3 115)。薬剤は、局所的に、例えば、負傷部位で損傷した血管に対して、投与することができる。薬剤は、ステント上にコーティングすることができる。薬剤は、米国特許第 20020061336 号に記載のヒドロゲル粒子製剤を使用した、高速経皮粒子射出法 (high-velocity transdermal particle injection techniques) を使用して、投与することができる。さらなる粒子製剤が、WO00/45792、WO00/53160、および WO02/19989 に記載されている。プラスターおよび吸収促進剤ジメチルイソソルビドを含有する経皮製剤の例が、WO89/04179 に見られる。WO96/11705 は、経皮投与に適切な製剤を提供する。薬剤は、坐薬の形態で、または他の経膈もしくは直腸的手段により投与することができる。薬剤は、WO90/07923 に記載されるような、膜貫通型製剤で、投与することができる。薬剤は、米国特許第 6,485,706 号に記載の脱水粒子を介して非侵襲的に投与することができる。薬剤は、WO02/49621 に記載されるように、腸溶性製剤で投与することができる。薬剤は、米国特許第 5,179,079 号に記載の製剤を使用して経鼻投与することができる。非経口注射に適した製剤は、WO00/62759 に記載されている。薬剤は、米国特許第 20030206939 号および WO00/06108 に記載のカゼイン製剤を使用して投与することができる。薬剤は、米国特許第 20020034536 号に記載の粒子製剤を使用して投与することができる。

10

20

30

40

50

【0052】

薬剤は、単独またはその他の適した構成成分と組み合わせて、限定されないが、気道内注入 (注射器による肺への溶液の送達)、リボソームの気管内送達、吹送 (注射器または任意の他の類似デバイスによる肺への粉末製剤の投与)、およびエアロゾル吸入が挙げられるが、幾つかの技術を利用して肺経路により投与することができる。エアロゾル (例えば、ジェットまたは超音波ネブライザー、定量噴霧式吸入器 (MDI)、およびドライパウダー吸入器 (DPI)) はまた、鼻内適用に使用することができる。エアロゾル製剤は、気体媒質中の、固体材料および液滴の安定した分散液または懸濁液であり、ヒドロフルオロアルカン (HFA、すなわち、HFA-134a および HFA-227、またはその混合物)、ジクロロジフルオロメタン (または高圧ガス 11、12、および / または 114 の混合物等の他のクロロフルオロカーボン高圧ガス)、プロパン、窒素等の加圧された許容可能な高圧ガスに入れることができる。経肺製剤は、脂肪酸等の透過促進剤、およびサッカリド、キレート剤、酵素阻害剤 (例えば、プロテアーゼ阻害剤)、アジュバント (例えば、グリココール酸、サーファクチン、スパン 85、およびナファモスタット)、防腐剤 (例えば、塩化ベンザルコニウムまたはクロロブタノール)、およびエタノール (通常、最大 5 重量% であるが、場合により最大 20 重量%) を含み得る。エタノールは、計量バルブの機能を改善し、場合によっては、分散液の安定性も改善することができるため、一般に、エアロゾル組成物に含まれる。肺の製剤は、界面活性剤をも含み得るが、例として、限定されないが、胆汁塩および米国特許第 6,524,557 号およびその中の参照文献に記載のものが挙げられる。米国特許第 6,524,557 号に記載の界面活性剤、例えば、C₈-C₁₆ 脂肪酸塩、胆汁塩、リン脂質、またはアルキルサッカリドは、報告によれば、それらのうちの幾つかが製剤中の化合物の吸収を促進するという点において、好都合である。また、本発明において、適切な担体と混合され、ドライパウダー吸入器に関連して使用するよう適合された治療上有効な量の活性化合物を含有するドライパウダー製剤が適している。本発明のドライパウダー製剤に加えることができる吸収促進剤は、米国特許第 6,632,456 号に記載のものを含む。WO02/080884 は、粉末の表面改質のための新規方法を記載している。エアロゾル製剤は、米国特許第 5,230,884 号、米国特許第 5,292,499 号、WO017/8694、WO01/78696、米国特許第 2003019437 号、米国特許第 20030165436 号、

およびWO96/40089(植物油を含む)を含み得る。吸入に適している持続放出製剤は、米国特許第20010036481A1号、第20030232019A1号、および米国特許第20040018243A1号、ならびにWO01/13891、WO02/067902、WO03/072080、およびWO03/079885に記載されている。微粒子を含有する経肺製剤は、WO03/015750、米国特許第20030008013号、およびWO00/00176に記載されている。安定したガラス状粉末を含有する経肺製剤は、米国特許第20020141945号および米国特許第6,309,671号に記載されている。他のエアロゾル製剤は、EP1338272A1、WO90/09781、米国特許第5,348,730号、米国特許第6,436,367号、WO91/04011、ならびに米国特許第6,294,153号に記載され、米国特許第6,290,987号は、エアロゾルまたは他の手段を介して、投与することができるリボソームをベースとする製剤について記載している。吸入用の粉末製剤は、米国特許第20030053960号およびWO01/60341に記載されている。薬剤は、米国特許第20010038824号に記載されるように、鼻腔内に投与することができる。

10

20

30

40

50

【0053】

ネブライザーでエアロゾルを生成するために、緩衝食塩水および類似の媒介物中の医用薬剤の溶液が、一般に用いられる。単純なネブライザーは、ベルヌーイの法則で作動し、噴霧粒子を生成するために空気流または酸素流を用いる。より複雑なネブライザーは、噴霧粒子を形成するために超音波を用いる。両方の型は、当技術分野において公知であり、Sprowlの「American Pharmacy」およびRemingtonの「The Science and Practice of Pharmacy」等の薬学の標準的な教科書に記載されている。エアロゾルを生成するための他のデバイスは、圧縮ガス、通常ヒドロフルオロカーボンおよびクロロフルオロカーボンを用い、これらのガスは加圧容器内で医用薬剤および任意の必要な賦形剤と混合され、これらのデバイスも同様にSprowlおよびRemington等の標準的な教科書に記載されている。

【0054】

薬剤は、半減期を向上させるためにリボソームに組み込むことができる。薬剤はまた、ポリエチレングリコール(PEG)鎖と複合化することもできる。PEG化の方法およびPEG複合体を含むさらなる製剤(すなわちPEGベースのヒドロゲル、PEG修飾リボソーム)は、Harris and Chess, Nature Reviews Drug Discovery 2:214-221および同文献中の参考文献に見られる。薬剤は、ナノ渦巻形または渦巻形の送達媒介物(BioDelivery Sciences International)により投与することができる。薬剤は、米国特許第5,204,108号に記載されているもの等の製剤を使用して、経粘膜的に(すなわち、膺、目、または鼻等の粘膜表面を超えて)送達することができる。薬剤は、WO88/01165に記載されるように、マイクロカプセルとして製剤化することができる。薬剤は、米国特許第20020055496号、WO00/47203、および米国特許第6,495,120号に記載の製剤を使用して、口腔内に投与することができる。薬剤は、WO01/91728A2に記載のナノ乳濁液製剤を使用して送達することができる。

【0055】

表1は、本発明の実施形態の典型的な化合物を記載する。

【0056】

一般に、本発明の化合物は、容易に入手可能な出発材料、試薬、および従来の合成手順を使用して、例えば後述される一般反応スキームで説明される方法、またはその修正形態により調製され得る。これらの反応において、それら自体公知であるが、本明細書には言及されていない、変形を使用することも可能である。

【0057】

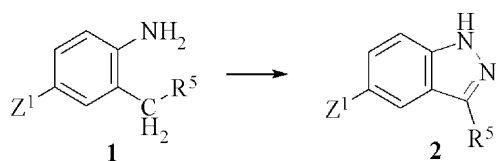
本発明の化合物を取得するための工程を以下に提示する。本発明の他の化合物は、その合成が本明細書に例示されるものについてと同様の様式で調製され得る。以下の手順は、

そのような方法を説明する。さらに、本明細書に示される合成は、特定の立体化学を有する光学異性体の調製をもたらし得るが、任意の立体異性形態の式 I の化合物が、本発明の範囲内に含まれ、本明細書に示されるもの以外の立体異性形態の式 I の化合物の調製は、本明細書に提示される手順に基づき、化学分野における当業者にとって自明である。

【 0 0 5 8 】

合成方法

スキーム 1

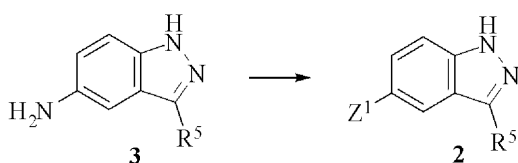


10

式 2 の化合物（式中、 Z^1 は塩素、臭素またはヨウ素であり、 R^5 は H または置換されていてもよい低級アルキルである）は、式 1 の化合物を、室温で、酢酸中の $NaNO_2$ と処理することによって調製することができる。

【 0 0 5 9 】

スキーム 2

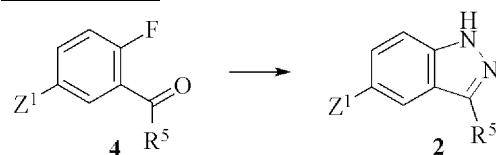


20

代替として、式 2 の化合物（式中、 Z^1 は塩素、臭素またはヨウ素であり、 R^5 は H または置換されていてもよい低級アルキルである）は、アミノインダゾール 3 を $NaNO_2$ およびハロゲン化銅で処理することによって調製することができる。

【 0 0 6 0 】

スキーム 3

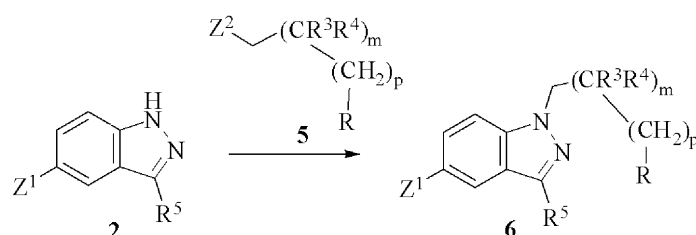


30

代替として、式 2 の化合物は、加熱条件下で、アルデヒドまたはケトン 4（式中、 Z^1 は塩素、臭素またはヨウ素であり、 R^5 は H または置換されていてもよい低級アルキルである）をヒドラジンで処理することによって調製することができる。

【 0 0 6 1 】

スキーム 4



40

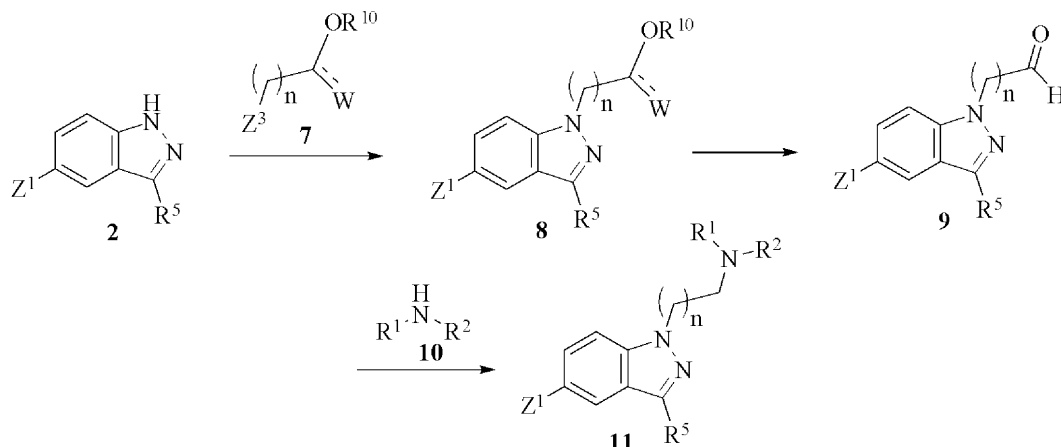
式 2 の化合物（式中、 Z^1 は塩素、臭素またはヨウ素であり、 R^5 は H または置換されていてもよい低級アルキルである）は、周囲温度または加熱条件下で、塩基および式 5 の化合物（式中、 Z^2 = ハロゲン、メタンスルホナート、トルエンスルホナート等であり、 $m + p$ が少なくとも 1 であるという条件で、 m および p はそれぞれ、0 または 1 であり、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、H、-OH、および低級アルキルで選択され、 R は、上で定義するとおりである）で処理し、式 6 の化合物を得ることができる。典型的な

50

塩基としては、炭酸セシウム、炭酸カリウム、および水素化ナトリウムが挙げられるが、これらに限定されない。典型的な溶媒としては、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、アセトニトリルおよびテトラヒドロフラン (THF) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0062】

スキーム 5



10

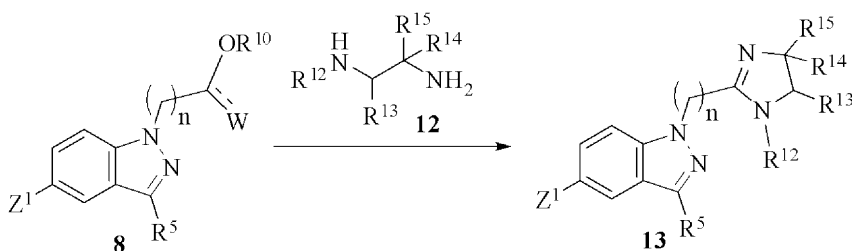
代替として、式 2 の化合物 (式中、 Z^1 は塩素、臭素またはヨウ素であり、 R^5 は H または置換されていてもよい低級アルキルである) は、周囲温度または加熱条件下で、塩基および式 7 の化合物 (式中、 Z^3 = ハロゲン、メタンスルホナート、トルエンスルホナート等であり、 $W = O$ 、 OR^{10} または H であり、 R^{10} = アルキル基、H、または *tert*-ブチルジメチルシリル等の保護基であり、 R^{11} = アルキルであり、 $n = 1$ または 2 である) で処理し、式 8 の化合物を得ることができる。典型的な塩基としては、炭酸セシウム、炭酸カリウム、および水素化ナトリウムが挙げられるが、これらに限定されない。典型的な溶媒としては、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルおよびテトラヒドロフランが挙げられるが、これらに限定されない。 $W = OR^{10}$ である場合、式 8 の化合物は、酸性反応条件下で処理し、式 9 の化合物を提供することができる。 $W = H$ および R^{10} = 保護基である場合、式 8 の化合物は、適切な脱保護条件下で処理し、 $R^{10} = H$ である、式 8 の化合物を提供することができる。 $W = H$ および $R^{10} = H$ である場合、式 8 の化合物は、デス - マーチンペルヨージナン (Des - Martin periodinane) または塩化オキサリルおよび DMSO 等の酸化剤で処理し、式 9 の化合物を得ることができる。化合物 9 の、アミン 10、および水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド、またはピコリンボラン錯体等の還元剤での処理により、式 11 の化合物を提供することができる。

20

30

【0063】

スキーム 6



40

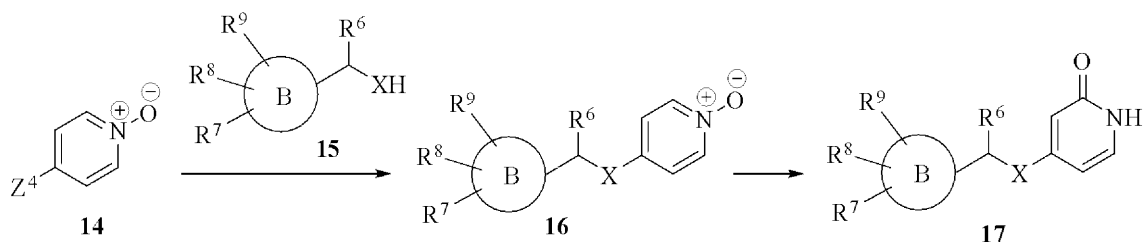
さらに、 $W = O$ および $R^{10} = \text{アルキル}$ である場合、式 8 の化合物は、ジアミン 12 (式中、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して、H またはアルキルであり、(i) R^{12} および R^{13} はそれぞれ独立して、H またはアルキルである、あるいは (ii) R^{12} および R^{13} は、 R^{12} が結合される N 原子と共に、4 ~ 7 員の置換されていてもよい非芳香環系を形成する)、およびトリメチルアルミニウムで処理し、式 13 の化合物を提供す

50

ることができる。

【 0 0 6 4 】

スキーム 7



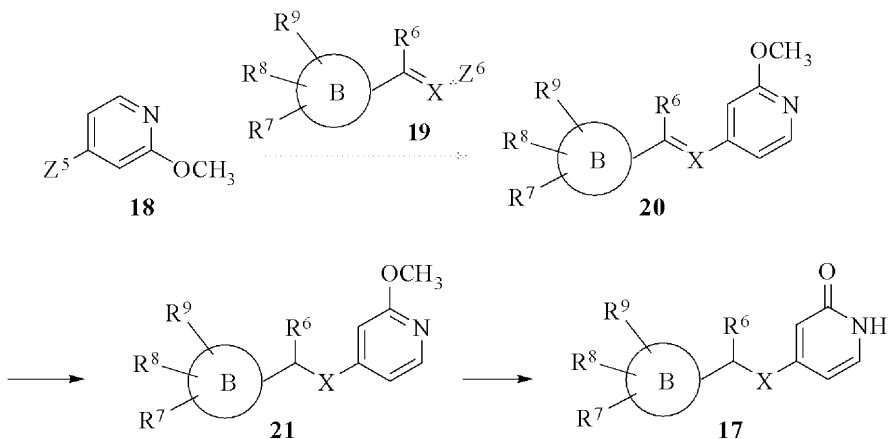
10

式 17 の化合物は、加熱条件下で、式 14 の化合物（式中、 Z^4 は、塩素、臭素、またはヨウ素である）を水素化ナトリウム等の塩基および式 15 の化合物（式中、 B は、アリールまたはヘテロアリールであり、 R^7 、 R^8 、 R^9 はそれぞれ独立して、 H 、 $-O$ -アルキル、アルキル、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-S(O)$ -アルキル、 $-S(O)_2$ -アルキル、および $-CN$ から選択され、 R^6 は H または低級アルキルであり、 X は O である）で処理することによって調製し、式 16 の化合物を提供することができる。続いて、式 16 の化合物は、加熱条件下での無水酢酸に続き、メタノールおよび水によって、または、メタノールおよび水酸化ナトリウムで、周囲～加熱条件下で処理し、 X が O である、式 17 の化合物を提供することができる。

20

【 0 0 6 5 】

スキーム 8



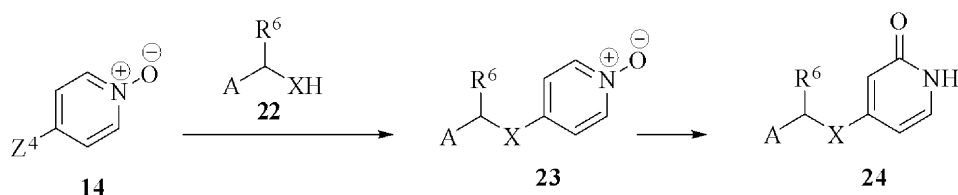
30

代替として、式 17 の化合物は、式 18 の化合物（式中、 Z^5 は、塩素、臭素、またはヨウ素である）を、式 19 の化合物（式中、 B は、アリールまたはヘテロアリールであり、 R^7 、 R^8 、 R^9 はそれぞれ独立して、 H 、 $-O$ -アルキル、アルキル、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-S(O)$ -アルキル、 $-S(O)_2$ -アルキル、および $-CN$ から選択され、 R^6 は H または低級アルキルであり、 X は CH であり、 Z^6 は $B(OR^{11})_2$ 、 SnR^{11}_3 等であり、 R^{11} は H または低級アルキルである）と、パラジウム（0）等の触媒と、炭酸カリウム等の塩基で処理することによって調製し、式 20 の化合物を得ることができる。式 20 の化合物は、ギ酸アンモニウムの存在下または水素雰囲気下で、パラジウム炭素で処理し、 X が $-CH_2-$ である、式 21 の化合物を得ることができる。続いて、式 21 の化合物は、酸性条件下で、加熱され、 X が $-CH_2-$ である式 17 の化合物を提供することができる。

40

【 0 0 6 6 】

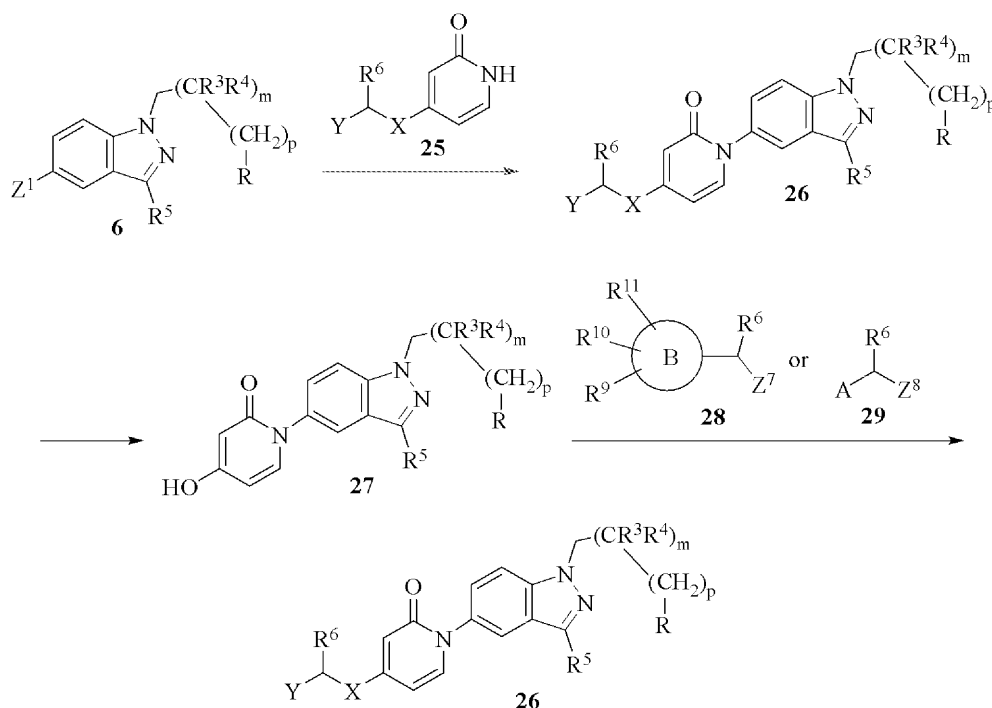
スキーム 9



式 24 の化合物は、加熱条件下で、式 14 の化合物（式中、 Z^4 は塩素、臭素またはヨウ素である）を、水素化ナトリウム等の塩基および式 22 の化合物（式中、 A は C_{3-10} 非芳香族炭化水素であり、 R^6 は H または低級アルキルであり、 X は O である）で処理することによって調製し、式 23 の化合物を得ることができる。続いて、式 23 の化合物は、加熱条件下の無水酢酸に続き、メタノールおよび水によって、もしくは、メタノールおよび水酸化ナトリウムで、周囲または加熱条件下で、処理し、式 24 の化合物を提供することができる。

【0067】

スキーム 10



式 6 の化合物は、加熱条件下で、ヨウ化銅等の触媒と、*trans*-1,2-ジアミノシクロヘキサンまたは 8-ヒドロキシキノリン等のリガンドと、炭酸カリウム、炭酸セシウム、またはリン酸カリウム等の塩基と、式 25 の化合物（式中、 X は $-CH_2-$ 、O であり、 R^6 は H または低級アルキルであり、 Y は上で定義されたとおりである）で処理し、式 26 の化合物を得ることができる。

【0068】

さらに、 Y はフェニルであり、 R^6 は H であり、 X は O である場合、式 26 の化合物は、水素、およびパラジウム炭素等の触媒で処理し、式 27 の化合物を提供することができる。式 27 の化合物を、塩基および式 28 の化合物（式中、 Z^7 は、 NH_2 、ハロゲン、メタンスルホナート、トルエンスルホナート等であり、 R^6 は、H または低級アルキルである）、または式 29 の化合物（式中、 A は C_{3-10} 非芳香族炭化水素であり、 R^6 は、H または低級アルキルであり、 Z^8 はハロゲン、メタンスルホナート、トルエンスルホナート等である）でさらに処理することにより、周囲温度または加熱条件下で、 X が O または N である、式 26 の化合物を提供することができる。

【0069】

スキーム 11

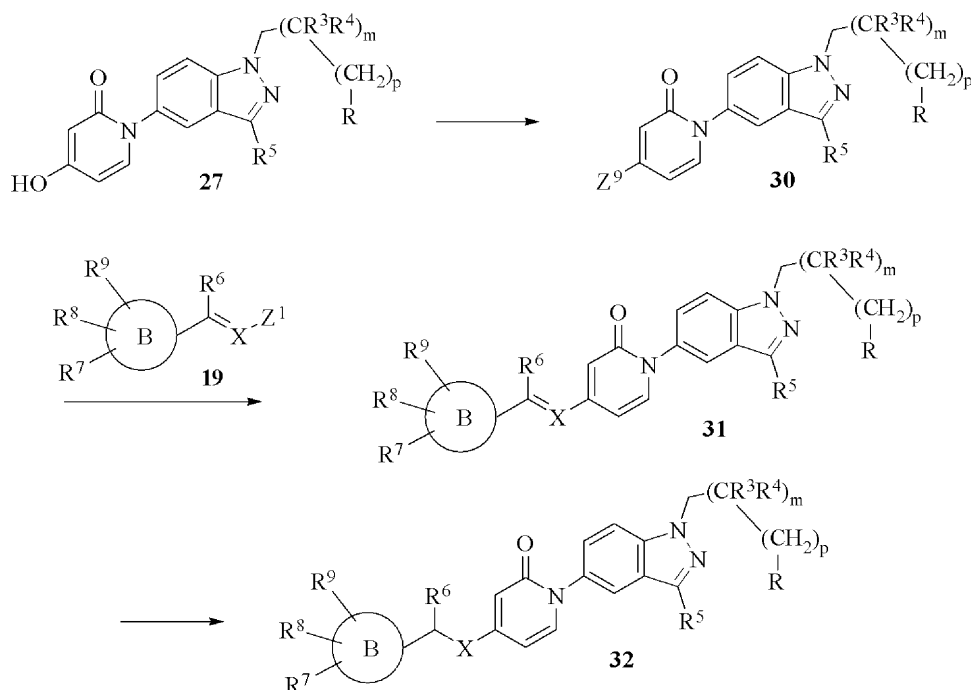
10

20

30

40

50



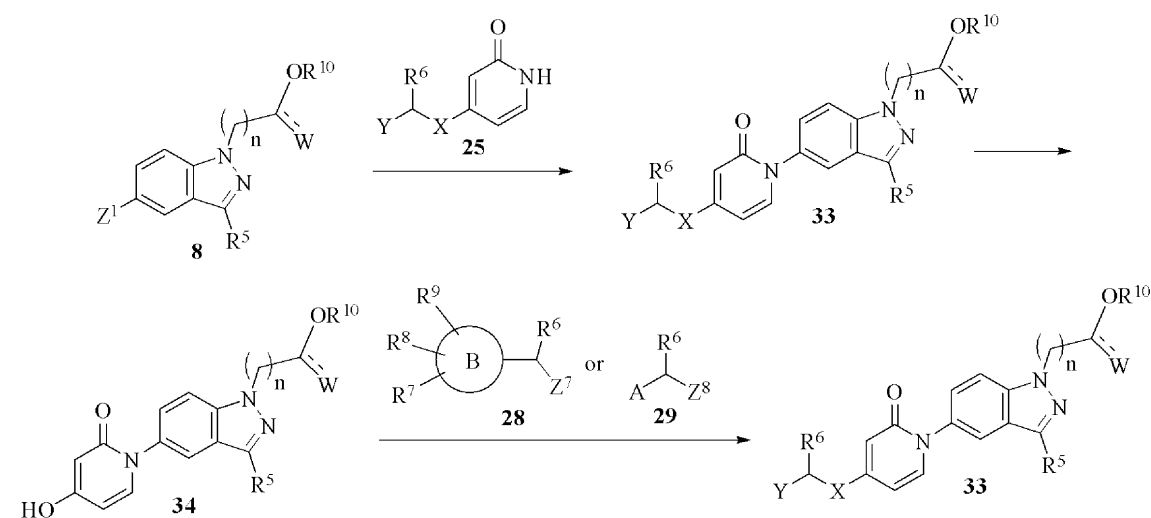
10

20

30

代替として、式 27 の化合物におけるヒドロキシル基は、適切な活性化基に変換され、式 30 の化合物を得ることができる。 Z^9 がトリフラートである場合、式 27 の化合物は、冷却条件下で、無水トリフルオロメチルスルホンまたは N - フェニルトリフルオロメタンスルホンアミドと、ピリジンまたはリチウムビス (トリメチルシリル) アミド等の塩基で処理し、式 30 の化合物を得ることができる。式 30 の化合物を、式 19 の化合物 (式中、B はアリールまたはヘテロアリールであり、 R^7 、 R^8 、 R^9 はそれぞれ独立して、H、 $-\text{O}-$ アルキル、アルキル、ハロ、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{アルキル}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{アルキル}$ 、および $-\text{CN}$ から選択され、 R^6 は H または低級アルキルであり、 X は C H であり、 Z^6 は $\text{B}(\text{OR}^{11})_2$ 、 SnR^{11}_3 等であり、 R^{11} は H または低級アルキルである) と、パラジウム (0) 等の触媒と、炭酸カリウム等の塩基で処理することにより、式 31 の化合物を得ることができる。式 31 の化合物は、ギ酸アンモニウムの存在下または水素雰囲気下で、パラジウム炭素で処理し、 X が $-\text{CH}_2-$ である、式 32 の化合物を得ることができる。

【 0 0 7 0 】 スキーム 1 2



40

50

式 8 の化合物は、加熱条件下で、ヨウ化銅等の触媒と、trans - 1, 2 - ジアミノシクロヘキサンまたは 8 - ヒドロキシキノリン等のリガンドと、炭酸カリウム、炭酸セシ

ウム、またはリン酸カリウム等の塩基と、式 25 の化合物（式中、X は -CH₂-、O であり、R⁶ は H または低級アルキルであり、Y は上で定義されたとおりである）で処理し、式 33 の化合物を得ることができる。

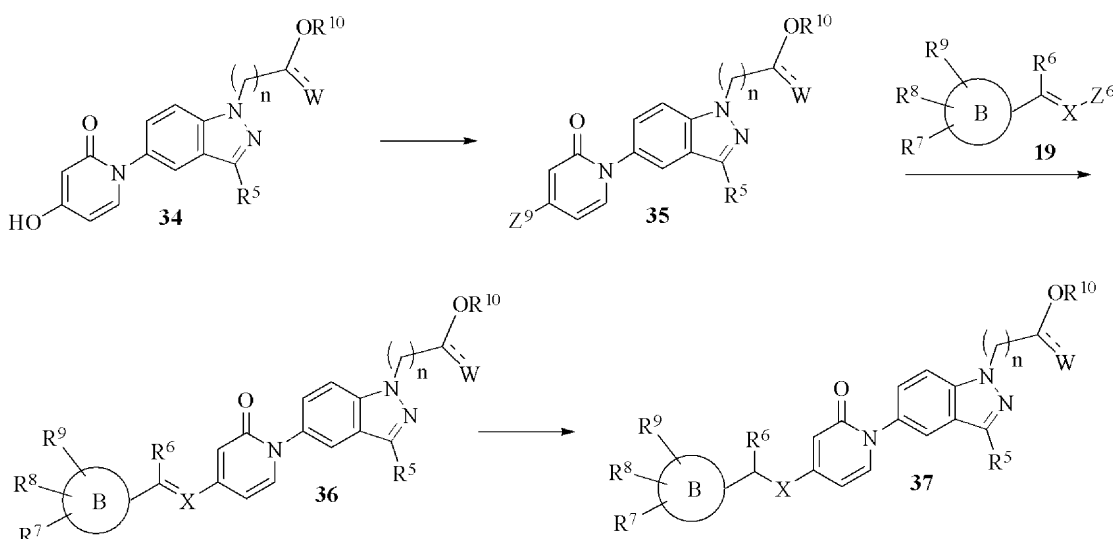
【0071】

さらに、Y はフェニルであり、R⁶ は H であり、X は O である場合、式 19 の化合物は、水素、およびパラジウム炭素等の触媒で処理し、式 34 の化合物を提供することができる。式 34 の化合物を、塩基および式 28 の化合物（式中、Z⁷ は、NH₂、ハロゲン、メタンスルホナート、トルエンシルホナート等であり、R⁶ は、H または低級アルキルである）、または式 29 の化合物（式中、A は C₃-10 非芳香族炭化水素であり、R⁶ は、H または低級アルキルであり、Z⁸ はハロゲン、メタンスルホナート、トルエンシルホナート等である）でさらに処理することにより、周囲温度または加熱条件下で、X が O または NH であり、Y は上で定義されたとおりである、式 33 の化合物を提供することができる。

10

【0072】

スキーム 13



20

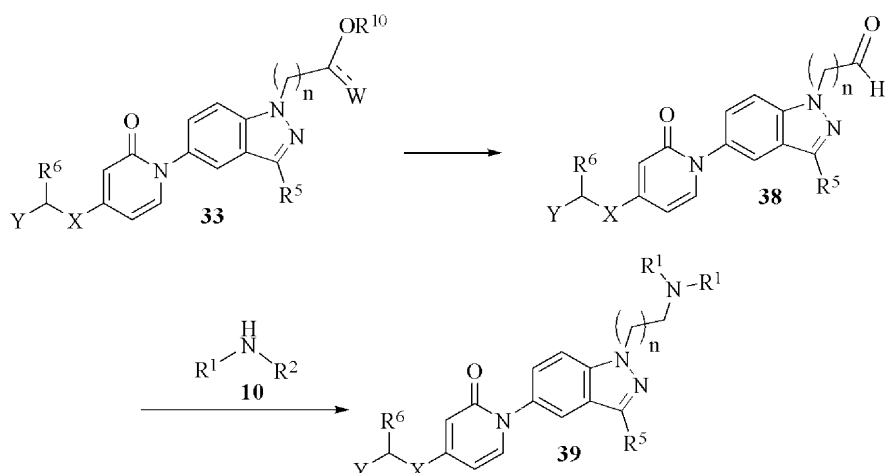
30

代替として、式 34 の化合物におけるヒドロキシル基は、適切な活性化基に変換され、式 35 の化合物を得ることができる。Z⁹ がトリフラートである場合、式 34 の化合物は、冷却条件下で、無水トリフルオロメチルスルホン酸または N-フェニルトリフルオロメタンスルホンアミドと、ピリジンまたはリチウムビス(トリメチルシリル)アミド等の塩基で処理し、式 35 の化合物を得ることができる。式 35 の化合物を、式 19 の化合物（式中、B はアリールまたはヘテロアリールであり、R⁷、R⁸、R⁹ はそれぞれ独立して、H、-O-アルキル、アルキル、ハロ、-CF₃、-S(O)-アルキル、-S(O)₂-アルキル、および-CN から選択され、R⁶ は H または低級アルキルであり、X は CH であり、Z⁶ は B(OR¹¹)₂、SnR¹¹₃ 等であり、R¹¹ は H または低級アルキルである）と、パラジウム(0)等の触媒と、炭酸カリウム等の塩基で処理することにより、式 36 の化合物を得ることができる。式 36 の化合物は、ギ酸アンモニウムの存在下または水素雰囲気下で、パラジウム炭素で処理し、X が -CH₂- である、式 37 の化合物を得ることができる。

40

【0073】

スキーム 14

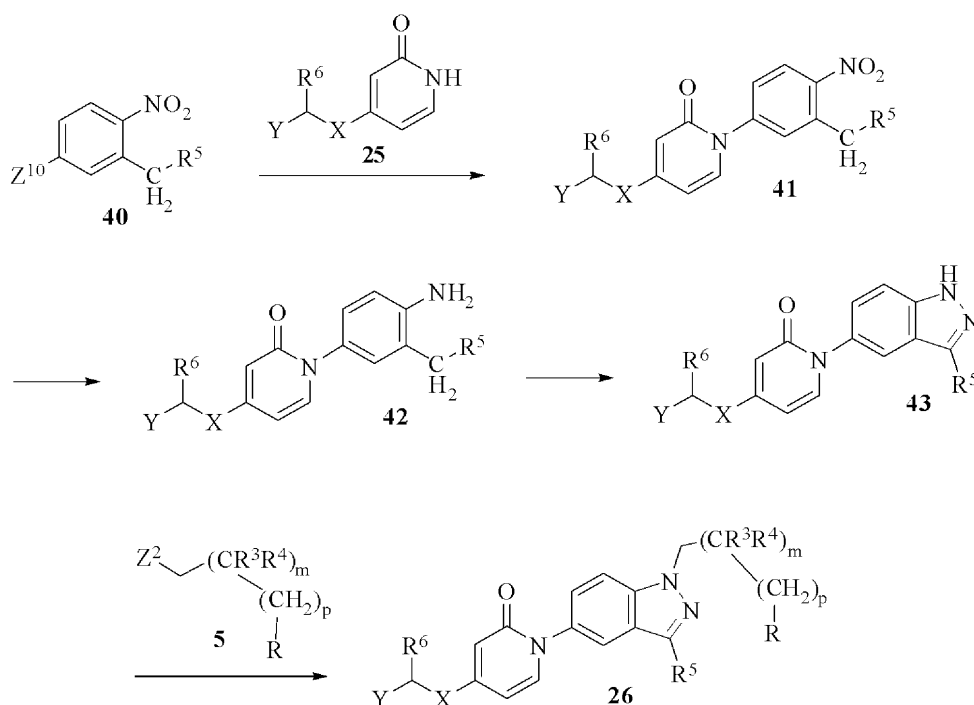


10

W = OR¹⁰である場合、式 33 の化合物（式中、X は -CH₂-、O、NH である）は、酸性反応条件下で処理し、式 38 の化合物を提供することができる。W = H および R¹⁰ = 保護基である場合、式 33 の化合物は、適切な脱保護条件下で処理し、R¹⁰ = H である、式 33 の化合物を提供することができる。W = H および R¹⁰ = H である場合、式 33 の化合物は、デス - マーチンペルヨージナン (Des - Martin periodinane) または塩化オキサリルおよび DMSO 等の酸化剤で処理し、式 38 の化合物を得ることができる。化合物 38 の、アミン 10、および水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド、またはピコリンボラン錯体等の還元剤での処理により、式 39 の化合物を提供することができる。

20

【0074】
スキーム 15



30

40

代替として、式 26 の化合物は、式 40 の化合物から開始することができる。式 40 の化合物（式中、R⁵ は H または置換されていてもよい低級アルキルであり、Z¹⁰ は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等の活性化基である）は、加熱条件下で、DMF 等の溶媒中で、炭酸ナトリウム等の塩基および式 25 の化合物（式中、X は -CH₂-、O であり、R⁶ は H または低級アルキルであり、Y は上で定義されたとおりである）で処理し、式 41 の化合物を得ることができる。続いて、式 41 の化合物は、SnCl₂、鉄粉および NH₄Cl 等の還元性条件下で処理し、または水素雰囲気下で、パラジウム炭素で処理して、

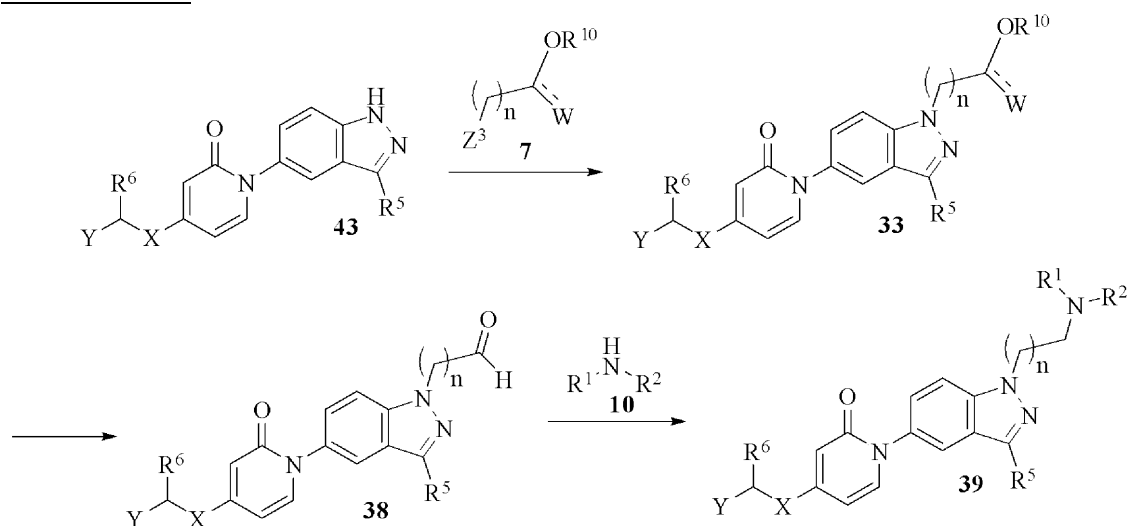
50

式 4 2 の化合物を提供することができる。式 4 2 の化合物を、室温で、酢酸中の NaNO_2 と処理することにより、式 4 3 の化合物を提供することができる。式 4 3 の化合物は、周囲温度または加熱条件下で、塩基と、式 5 の化合物（式中、 Z^2 = ハロゲン、メタンスルホナート、トルエンシルホナート等であり、 $m + p$ が少なくとも 1 であるという条件で、 m および p はそれぞれ、0 または 1 であり、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して、 H 、 $-\text{OH}$ 、および低級アルキルから選択され、 R は上で定義されたとおりである）で処理し、式 2 6 の化合物を得ることができる。典型的な塩基としては、炭酸セシウム、炭酸カリウム、および水素化ナトリウムが挙げられるが、これらに限定されない。典型的な溶媒としては、 N, N -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルおよびテトラヒドロフランが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0075】

スキーム 1 6



20

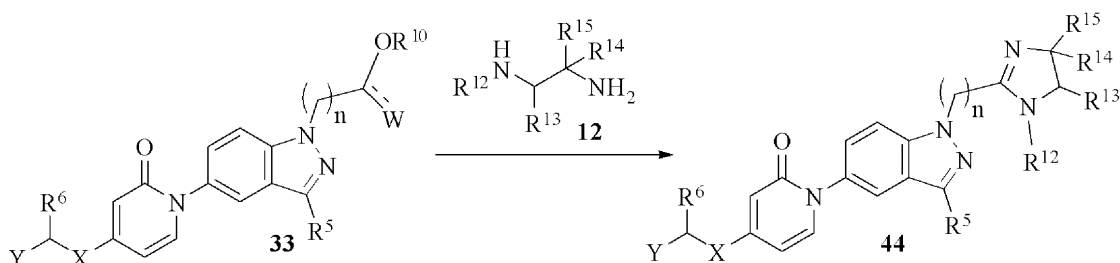
式 4 3 の化合物（式中、 R^5 は H または置換されていてもよい低級アルキルであり、 X は $-\text{CH}_2-$ 、 O であり、 R^6 は H または低級アルキルであり、 Y は上で定義するとおりである）は、周囲温度または加熱条件下で、塩基および式 7 の化合物（式中、 Z^3 = ハロゲン、メタンスルホナート、トルエンシルホナート等であり、 $W = \text{O}$ 、 OR^{10} または H であり、 R^{10} = アルキル基、 H または tert -ブチルジメチルシリル等の保護基であり、 R^{11} = アルキルであり、 $n = 1$ または 2 である）で処理し、式 3 3 の化合物を得ることができる。典型的な塩基としては、炭酸セシウム、炭酸カリウム、および水素化ナトリウムが挙げられるが、これらに限定されない。典型的な溶媒としては、 N, N -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、およびテトラヒドロフランが挙げられるが、これらに限定されない。 $W = \text{OR}^{11}$ である場合、式 3 3 の化合物は、酸性反応条件下で処理し、式 3 8 の化合物を提供することができる。 $W = \text{H}$ および R^{10} = 保護基である場合、式 3 3 の化合物は、適切な脱保護条件下で処理し、 $R^{10} = \text{H}$ である、式 3 3 の化合物を得ることができる。 $W = \text{H}$ および $R^{10} = \text{H}$ である場合、式 3 3 の化合物は、デス-マーチンペルヨージナン（*Dess-Martin periodinane*）または塩化オキサリルおよび DMSO 等の酸化剤で処理し、式 3 8 の化合物を得ることができる。化合物 3 8 の、アミン 1 0、および水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド、またはピコリンボラン錯体等の還元剤での処理により、式 3 9 の化合物を提供することができる。

30

40

【0076】

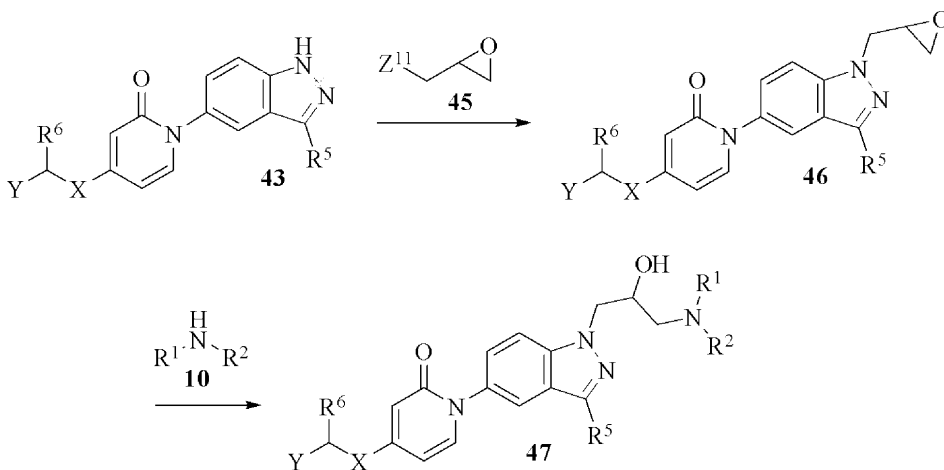
スキーム 1 7



さらに、 $W = O$ および $R^{10} = \text{アルキル}$ である場合、式 33 の化合物は、ジアミン 12 (式中、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して、 H またはアルキルであり、(i) R^{12} および R^{13} はそれぞれ独立して、 H またはアルキルである、あるいは(ii) R^{12} および R^{13} は、 R^{12} が結合される N 原子と共に、4 ~ 7 員の置換されていてよい非芳香環系を形成する) およびトリメチルアルミニウムで処理し、式 44 の化合物を提供することができる。

【0077】

スキーム 18



式 43 の化合物 (式中、 R^5 は H または置換されていてよい低級アルキルであり、 X は $-CH_2-$ 、 O であり、 R^6 は H または低級アルキルであり、 Y は上で定義するとおりである) は、周囲温度または加熱条件下で、塩基および式 45 の化合物 (式中、 $Z^{11} = \text{ハロゲン、メタンスルホナート、トルエンスルホナート、3-ニトロベンゼンスルホナート等}$ である) で処理し、式 46 の化合物を得ることができる。典型的な塩基としては、炭酸セシウム、炭酸カリウム、および水素化ナトリウムが挙げられるが、これらに限定されない。典型的な溶媒としては、 N, N -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、およびテトラヒドロフランが挙げられるが、これらに限定されない。化合物 46 の、アミン 10、およびテトラヒドロフラン等の溶媒中の過塩素酸リチウム等のルイス酸での処理により、式 47 の化合物を提供することができる。

【0078】

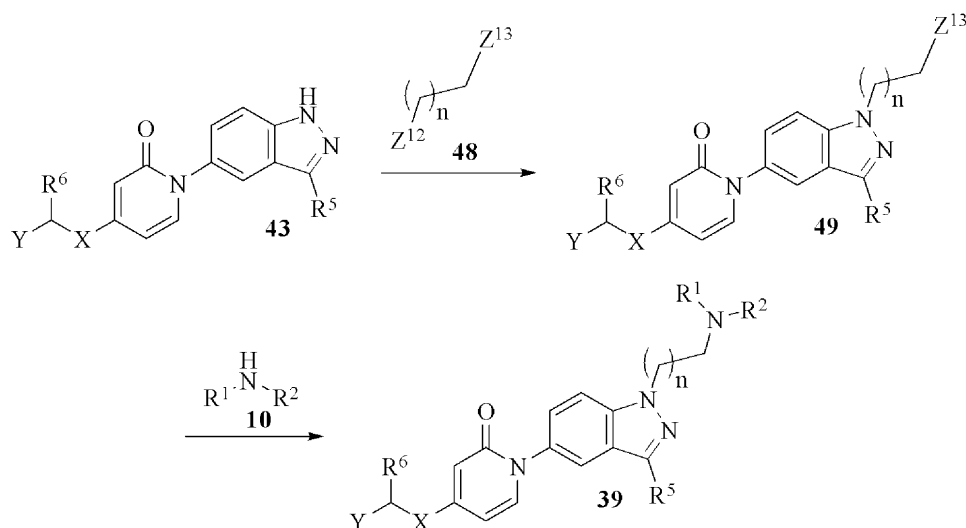
スキーム 19

10

20

30

40



10

20

式 43 の化合物（式中、 R^5 は H または置換されていてもよい低級アルキルであり、 X は $-CH_2-$ 、 O であり、 R^6 は H または低級アルキルであり、 Y は上で定義されたとおりである）は、周囲温度または加熱条件下で、塩基および式 48 の化合物（式中、 Z^{12} および Z^{13} はそれぞれ独立して、ハロゲン、メタンスルホナート、トルエンスルホナート等であり、 $n = 1$ または 2 である）で処理し、式 49 の化合物を得ることができる。典型的な塩基としては、炭酸セシウム、炭酸カリウム、および水素化ナトリウムが挙げられるが、これらに限定されない。典型的な溶媒としては、 N,N -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルおよびテトラヒドロフランが挙げられるが、これらに限定されない。化合物 49 の、アミン 10、および炭酸セシウム、炭酸カリウム、または水素化ナトリウム等の塩基での処理により、周囲温度または加熱条件下で、式 39 の化合物を提供することができる。

【0079】

実施例

他に記載がない限り、商業的供給元から取得した試薬および溶媒をそのまま使用した。プラトン核磁気共鳴（NMR）スペクトルは、300、400、または500 MHz で、Bruker 分光計で得られた。スペクトルは、ppm の単位（ ）で与えられ、結合定数、 J は、ヘルツの単位で報告される。テトラメチルシラン（TMS）が、内部標準として使用された。質量スペクトルは、フィニガン（Finnigan）LCQ Duo LCMS イオントラップエレクトロスプレーイオン（ESI）、あるいは質量バリアン（Varian）1200 L 単一四重極型質量分析計（quadrupole mass spectrometer）（ESI）のいずれかを使用して、収集された。高性能液体クロマトグラフ（HPLC）分析は、標準溶媒グラジエントプログラム（方法 A、方法 B、方法 C、方法 D、または方法 E）を使用して、254 nm または 223 nm での UV 検出を用いて、Luna C18 (2) カラム（250 × 4.6 mm、Phenomenex）または Gemini C18 カラム（250 × 4.6 mm、Phenomenex）を使用して得られた。

30

40

方法 A:

時間 (分)	流量 (mL/分)	A (%)	B (%)
0.0	1.0	90.0	10.0
20.0	1.0	10.0	90.0
30.0	1.0	10.0	90.0
31.0	1.0	90.0	10.0

A = 0.05%トリフルオロ酢酸を含む水

B = 0.05%トリフルオロ酢酸を含むアセトリトリル

10

方法 B:

時間 (分)	流量 (mL/分)	A (%)	B (%)
0.0	1.0	90.0	10.0
20.0	1.0	10.0	90.0
25.0	1.0	10.0	90.0
26.0	1.0	90.0	10.0

A = 0.05%トリフルオロ酢酸を含む水

B = 0.05%トリフルオロ酢酸を含むアセトリトリル

20

方法 C:

時間 (分)	流量 (mL/分)	A (%)	B (%)
0.0	1.0	98.0	2.0
25	1.0	10.0	90.0
30	1.0	10.0	90.0

A = 0.025%トリフルオロ酢酸を含む水

B = 0.025%トリフルオロ酢酸を含むアセトリトリル

方法 D:

時間 (分)	流量 (mL/分)	A (%)	B (%)
0.0	1.0	98.0	2.0
20	1.0	10.0	90.0
25	1.0	10.0	90.0

A = 0.025%トリフルオロ酢酸を含む水

B = 0.025%トリフルオロ酢酸を含むアセトリトリル

30

方法 E:

時間 (分)	流量 (mL/分)	A (%)	B (%)
0.0	1.0	90.0	10.0
20.0	1.0	30.0	70.0
25.0	1.0	30.0	70.0
26.0	1.0	90.0	10.0

A = 0.05%トリフルオロ酢酸を含む水

B = 0.05%トリフルオロ酢酸を含むアセトリトリル

40

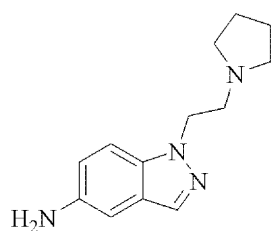
【 0 0 8 0 】

実施例 1

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H -
インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

50

a) 1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - アミン
 バイルシュタイン (Beilstein) 登録番号 1 0 0 0 8 4 0 6



化学式 : $C_{13}H_{18}N_4$

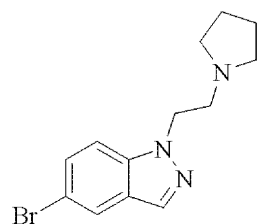
精密質量 : 230.15

分子量 : 230.31

本化合物は、Souers et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 2752 - 2757 の手順に従い、調製された。

【 0 0 8 1 】

b) 5 - ブロモ - 1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール



化学式 : $C_{13}H_{16}BrN_3$

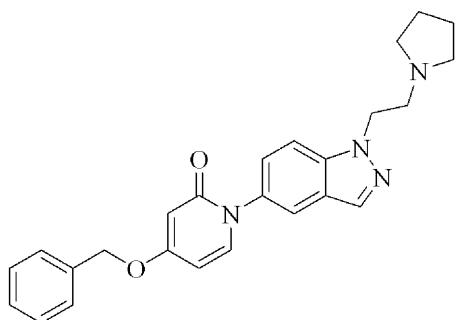
精密質量 : 293.05

分子量 : 294.19

H_2O (5 mL) 中の $NaNO_2$ (0.20 g、2.8 mmol) の溶液を、湿式氷浴内で冷却し、48% HBr 水溶液 (2 mL) 中で、1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - アミン (0.65 g、2.8 mmol) の溶液で処理した。得られた混合物を、100 で予熱された 48% HBr 水溶液 (2 mL) 中の $CuBr$ 溶液 (0.49 g、3.4 mmol) に加えた。100 で 15 分間攪拌した後、黒い混合物を冷却した。固体をろ過によって単離し、1 N $NaOH$ で洗浄し、真空下で乾燥させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 $CH_2Cl_2 / MeOH$ 、95 : 5 ~ 90 : 10) による精製により、茶色固体として、表題化合物 (0.21 g、25%) を得た。ESI MS m/z 294 $[M+H]^+$ 。

【 0 0 8 2 】

c) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン



化学式 : $C_{25}H_{26}N_4O_2$

精密質量 : 414.21

分子量 : 414.5

窒素下で攪拌された 1, 4 - ジオキサン (10 mL) 中の 5 - ブロモ - 1 - (2 - (ピ

10

20

30

40

50

ロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール (0 . 2 1 g、0 . 7 0 m m o l) の懸濁液を、4 - (ベンジルオキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 1 4 g、0 . 7 0 m m o l)、trans - 1, 2 - ジアミノシクロヘキサン (0 . 0 3 m L、0 . 2 m m o l)、CuI (2 8 m g、0 . 1 5 m m o l)、K₂CO₃ (0 . 1 9 g、1 . 4 m m o l) で順次処理した。110 で一晩撹拌した後、混合物を室温まで冷却し、CH₂Cl₂で希釈し、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、CH₂Cl₂ / MeOH、9 5 : 5 ~ 9 0 : 1 0) による精製により、オフホワイトの粉末として、表題化合物 (2 1 m g、7 %) を得た。

¹H NMR (500 MHz,

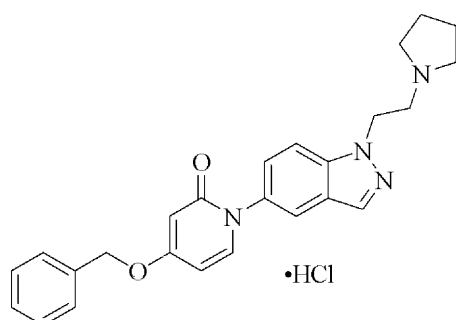
10

DMSO-*d*₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.43–7.36 (m, 6H), 7.28 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 6.09–6.06 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.58–4.55 (m, 2H), 3.03 (br m, 2H), 2.61 (br m, 4H), 1.81 (br m, 4H); ESI MS *m/z* 415 [M + H]⁺

【 0 0 8 3 】

d) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン - 塩酸塩

20



化学式 : C₂₅H₂₇ClN₄O₂

精密質量 : 450.18

分子量 : 450.96

30

酢酸エチル (1 m L) 中の 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (2 0 m g、0 . 0 4 9 m m o l) の懸濁液を、Et₂O (0 . 0 5 m L、1 . 0 M) 中の無水 HCl で処理した。10 分間撹拌した後、固体をろ過によって単離し、Et₂O で洗浄し、真空下で乾燥させ、オフホワイトの粉末として、表題化合物 (2 4 m g、定量) を得た。mp 2 0 0 ~ 2 0 2 分解 ;

¹H NMR

(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48–7.36 (m, 6H), 6.12 (dd, *J* = 7.6, 2.6 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.85 (br m, 2H), 3.70 (br m, 2H), 3.51 (br m, 2H), 3.01 (br m, 2H), 1.97 (br m, 2H), 1.84 (br m, 2H); ESI MS *m/z* 415 [M + H]⁺

40

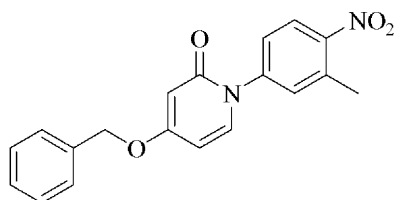
【 0 0 8 4 】

実施例 2

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (3 - メチル - 4 - ニトロフェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン

50



化学式：C₁₉H₁₆N₂O₄

精密質量：336.11

分子量：336.34

DMF (6.5 mL) 中の 5 - フルオロ - 2 - ニトロトルエン (1.00 g、6.44 mmol) の溶液に、4 - ベンジルオキシ - ピリジン - 2 (1H) - オン (1.11 g、5.55 mmol) および Na₂CO₃ (0.588 g、5.55 mmol) を加えた。120 で 56 時間撹拌した後、反応混合物を冷却し、固体をろ過によって回収し、EtOAc (100 mL) および H₂O (100 mL) で洗浄した。固体を熱した H₂O (50 mL) で粉砕した後、Et₂O (50 mL) で洗浄し、薄黄色固体として、表題化合物 (0.94 g、50%) を得た。

10

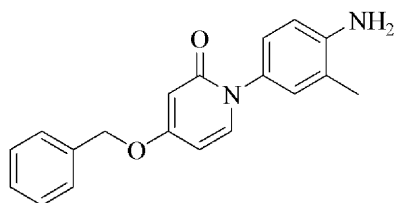
¹H NMR (500

MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.47–7.37 (m, 5H), 6.16 (dd, *J* = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.55 (s, 3H); ESI MS *m/z* 337 [M + H]⁺.

20

【0085】

b) 1 - (4 - アミノ - 3 - メチルフェニル) - 4 - (ベンジルオキシ) ピリジン - 2 (1H) - オン



30

化学式：C₁₉H₁₈N₂O₂

精密質量：306.14

分子量：306.36

EtOH (19.2 mL) および H₂O (4.8 mL) 中の 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (3 - メチル - 4 - ニトロフェニル) ピリジン - 2 (1H) - オン (0.940 mg、2.79 mmol) の溶液を、鉄粉 (1.35 g、24.2 mmol) および NH₄Cl (64.1 mg) で処理した。還流で 2 時間撹拌した後、反応混合物をセライトろ過し、ろ液を濃縮し、オフホワイトの固体として、表題化合物 (0.804 g、94%) を得た。

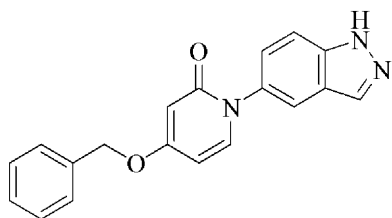
40

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.45–

7.34 (m, 6H), 6.85 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.00 (dd, *J* = 7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 2.60 (s, 3H)

【0086】

c) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン



化学式：C₁₉H₁₅N₃O₂

精密質量：317.12

分子量：317.34

酢酸 (AcOH) (24 mL) 中の 1 - (4 - アミノ - 3 - メチルフェニル) - 4 - (ベンジルオキシ) ピリジン - 2 (1H) - オン (0.80 g、2.6 mmol) の溶液を、H₂O (0.6 mL) 中の NaNO₂ (0.18 g、2.6 mmol) 溶液で処理した。周囲温度で 12 時間撹拌した後、反応混合物を濃縮した。得られた固体を CH₂Cl₂ (25 mL) で洗浄し、薄黄色の固体として、表題化合物 (0.362 g、43%) を得た。

¹H NMR (500 MHz,

DMSO-*d*₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.48–7.41 (m, 5H),

7.38–7.35 (m, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.09 (dd, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.99 (d,

J = 2.5 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H); ESI MS *m/z* 318 [M + H]⁺

る液のフラッシュカラム精製 (シリカゲル、CH₂Cl₂ / MeOH、100 : 0 ~ 95 : 5) により、薄黄色の固体として、追加の表題化合物 (0.396 g、47%) を得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.25 (s, 1H),

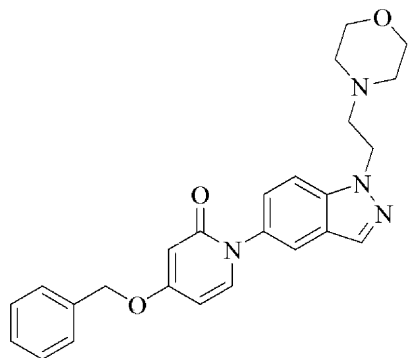
8.13 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.48–7.41 (m, 4H), 7.38–

7.35 (m, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.09 (dd, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 3

Hz, 1H), 5.14 (s, 2H); ESI MS *m/z* 318 [M + H]⁺

【0087】

d) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン



化学式：C₂₅H₂₆N₄O₃

精密質量：430.2

分子量：430.5

DMSO (1.5 mL) 中の 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン (0.362 g、1.14 mmol) の溶液に、4 - (2 - クロロエチル) モルホリン (0.466 g、2.50 mmol) および Cs₂CO₃ (1.85 g、5.67 mmol) を加えた。周囲温度で 5.5 時間撹拌した後、反

応混合物を H_2O (10 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 40 mL) で抽出した。有機物を食塩水 (2 × 25 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、ろ過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、 CH_2Cl_2 / (80 : 18 : 2 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH)、100 : 0 ~ 0 : 100) による精製に続き、分取 HPLC (Phenomenex Luna C18 (2)、250 . 0 × 50 . 0 mm、10 ミクロン、0 . 05 % TFA を含む H_2O および 0 . 05 % TFA を含む CH_3CN) によって、白色固体として、表題化合物 (37 . 3 mg、7 %) を得た。

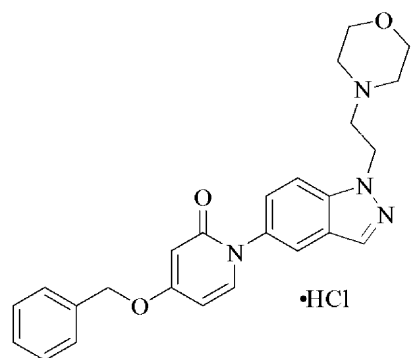
1H NMR (500

MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.43–7.38 (m, 6H), 7.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.09–6.06 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.53 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.88 (t, J = 6.5 Hz, 2H) 2.52 (t, J = 4.5 Hz, 4H); ESI MS m/z 431 $[M + H]^+$; HPLC (方法 A) 98.9% (AUC), t_R = 14.0 min

10

【 0 0 8 8 】

e) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩



20

化学式 : $C_{25}H_{27}ClN_4O_3$

精密質量 : 466.18

分子量 : 466.96

CH_2Cl_2 (0 . 7 mL) 中の 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン (37 . 0 mg、0 . 086 mmol) の溶液を、ジエチルエーテル (86 μ L、0 . 086 mmol、1 . 0 M) 中の無水 HCl で処理した。周囲温度で 4 . 5 時間撹拌した後、固体をろ過によって回収し、 CH_3CN および H_2O に溶解し、部分的に濃縮した後、凍結乾燥し、薄黄色固体として、表題化合物 (25 . 6 mg、64 %) を得た。

30

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (d, J

= 8.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48–7.41 (m, 5H), 7.39–7.36 (m, 1H), 6.12 (dd, J = 7.5, 3.0 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.92 (br s, 2H), 3.99 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.70–3.68 (m, 4H), 3.53 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.19 (br m, 2H);

40

ESI MS m/z 431 $[M + H]^+$; HPLC (方法 A) 99.3% (AUC), t_R = 13.9 min

【 0 0 8 9 】

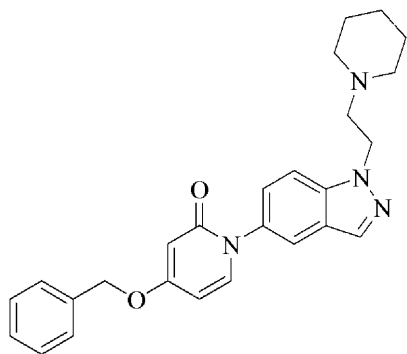
実施例 3

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩の調製

a) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1

50

H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン



10

化学式 : $C_{26}H_{28}N_4O_2$

精密質量 : 428.22

分子量 : 428.53

DMSO (4 . 0 m L) 中の 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 4 0 0 g 、 1 . 2 6 m m o l) の溶液に、4 - (2 - クロロエチル) 塩酸ピペリジン (0 . 5 1 0 g 、 2 . 7 7 m m o l) および CS_2CO_3 (2 . 4 6 g 、 7 . 5 5 m m o l) を加えた。周囲温度で 2 . 7 5 時間撹拌した後、反応混合物を H_2O (1 0 m L) で希釈し、EtOAc (3 × 5 0 m L) で抽出した。有機物を H_2O (2 × 2 5 m L) および食塩水 (2 × 2 5 m L) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4) 、ろ過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc / CH_2Cl_2 / (8 0 : 1 8 : 2 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH) 、 1 : 1 : 0 ~ 1 : 1 : 2 ~ 0 : 1 : 1) による精製により、黄色固体として、表題化合物 (2 7 . 2 m g 、 5 %) を得た。

20

 1H NMR

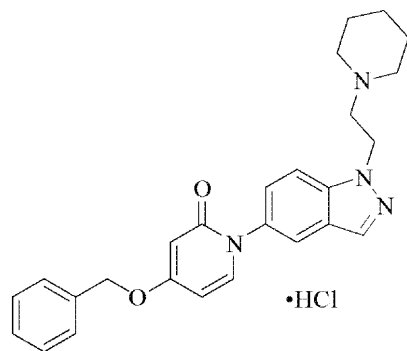
(500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.48–7.41 (m, 4H), 7.38–7.36 (m, 1H), 7.32–7.31 (m, 1H), 6.10 (dd, $J = 7.5, 5$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.53 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.40 (s, 4H) 1.43–1.42 (m, 4H), 1.35–1.34 (m, 2H); ESI MS m/z 429 $[M + H]^+$;

30

HPLC (方法 A) 99.1% (AUC), $t_R = 13.0$ min

【 0 0 9 0 】

b) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩



40

化学式 : $C_{26}H_{29}ClN_4O_2$

精密質量 : 464.2

分子量 : 464.99

CH_2Cl_2 (0 . 3 m L) 中の 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピペリ

50

ジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (26.7 mg、0.062 mmol) の溶液を、ジエチルエーテル (62 μ L、0.062 mmol、1.0 M) 中の無水 HCl で処理した。周囲温度で 2.0 時間撹拌した後、固体をろ過によって回収し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させ、薄黄色の固体として、表題化合物 (22.8 mg、78%) を得た。

^1H NMR

(500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48–7.36 (m, 6H), 6.12 (dd, J = 7.5, 3.0 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.89 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.61–3.54 (m, 4H), 3.00–2.94 (m, 2H), 1.84–1.81 (m, 2H), 1.68–1.65 (m, 3H), 1.41–1.36 (m, 1H); ESI MS m/z 429 [$M + \text{H}$] $^+$; HPLC (方法 A) 99.5% (AUC), t_R = 14.2min

10

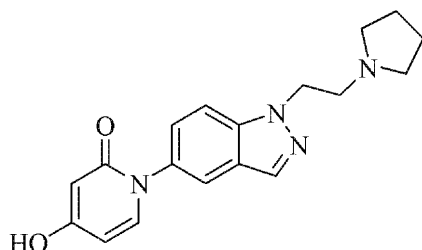
【 0 0 9 1 】

実施例 4

1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 4 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 4 - ヒドロキシ - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン

20



化学式: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$

精密質量: 324.1586

分子量: 324.377

CH_3OH 中の 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (240 mg、0.58 mmol) の溶液に、アルゴン雰囲気下で、Pd / C (200 mg) を加えた。アルゴンバルーンを H_2 バルーンに置き換え、 H_2 を反応混合物によって泡立たせ、55 で一晩加熱した後、冷却した。混合物を、セライト層を通してろ過し、ろ液を濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 CH_2Cl_2 / MeOH、80 : 20) による精製により、白色固体として、収率 65% の表題化合物を得た。

^1H NMR (500 MHz,

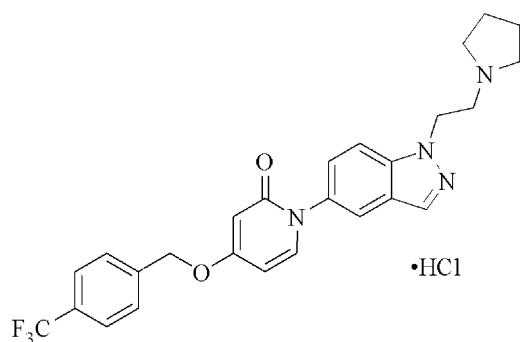
CD_3OD) δ 8.12 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.72–2.71 (m, 4H), 1.84–1.80 (m, 4H); ESI MS m/z 325 [$M + \text{H}$] $^+$

40

【 0 0 9 2 】

b) 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 4 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩

50



化学式：C₂₆H₂₆ClF₃N₄O₂

精密質量：518.1696

分子量：518.9584

THF中の4-ヒドロキシ-1-(1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン(100mg、0.308mmol)の溶液に、NaH(25mg、0.62mmol)に続き、4-(トリフルオロメチル)臭化ベンジル(88mg、0.37mmol)を加えた。65℃で一晩加熱した後、反応混合物を冷却し、セライト薄層を通してろ過し、CH₂Cl₂で洗浄し、ろ液を濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂Cl₂/MeOH、90:10)による精製により、白色固体として、1-(1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-インダゾール-5-イル)-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)ピリジン-2(1H)-オン(20mg、13%)を得た。実施例1の手順に従い、HCl塩を作製し、白色固体として、表題化合物を得た。

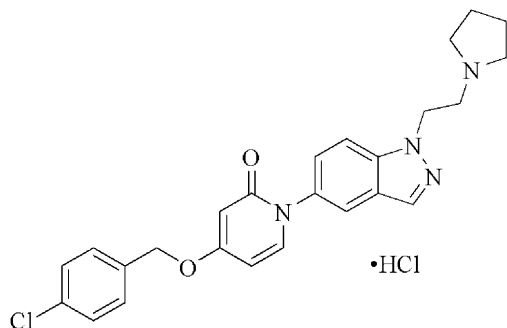
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.65 (s,

1H), 8.12 (m, 1H), 7.80–7.67(m, 6H), 7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 6.13 (dd, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.58–4.54 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.52–2.42 (m, 4H), 1.73–1.64 (m, 4H); ESI MS *m/z* 483 [M + H]⁺

【0093】

実施例 5

4-(4-クロロベンジルオキシ)-1-(1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン塩酸塩の調製



化学式：C₂₅H₂₆Cl₂N₄O₂

精密質量：484.1433

分子量：485.4055

実施例4の手順に従うが、4-(トリフルオロメチル)臭化ベンジルの代わりに4-クロロベンジルブロミドを用い、添加剤として15-クラウン-5を使用して、白色固体として、表題化合物(230mg、79%)を調製した。

^1H NMR (500 MHz, DMSO-

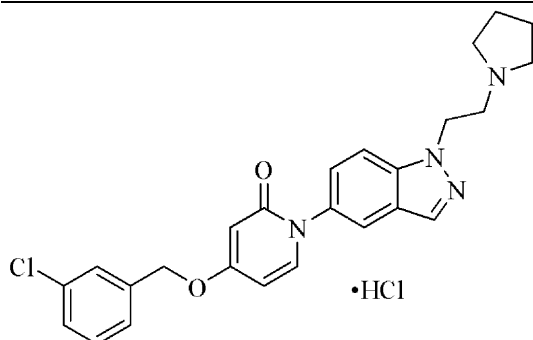
d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.50 (s, 4H), 7.43 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.85 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.74–3.72 (m, 2H), 3.54–3.53 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.00–1.99 (m, 2H), 1.85–1.83 (m, 2H); ESI MS m/z 449 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 0 0 9 4 】

10

実施例 6

4 - (3 - クロロベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



20

化学式 : $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$

精密質量 : 484.1433

分子量 : 485.4055

実施例 5 の手順に従うが、4 - クロロベンジルブロミドの代わりに 3 - クロロベンジルブロミドを用い、白色固体として、表題化合物 (3 2 m g 、 4 3 %) を調製した。

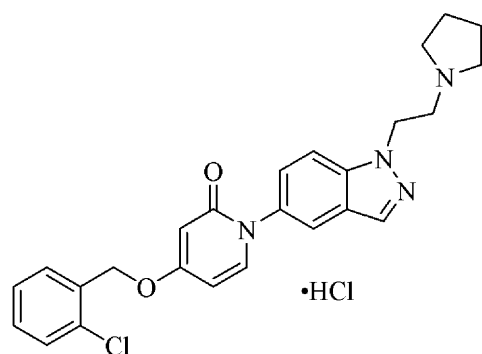
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48–7.42 (m, 4H), 6.15 (dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.84–4.83 (m, 2H), 3.74–3.73 (m, 2H), 3.54–3.53 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.00–1.99 (m, 2H), 1.84–1.83 (m, 2H); ESI MS m/z 449 $[\text{M} + \text{H}]^+$

30

【 0 0 9 5 】

実施例 7

4 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



40

化学式 : $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$

50

精密質量 : 484.1433

分子量 : 485.4055

実施例 5 の手順に従うが、4 - クロロベンジルブロミドの代わりに 2 - クロロベンジル
ブロミドを用い、白色固体として、表題化合物 (66 mg、60%) を調製した。

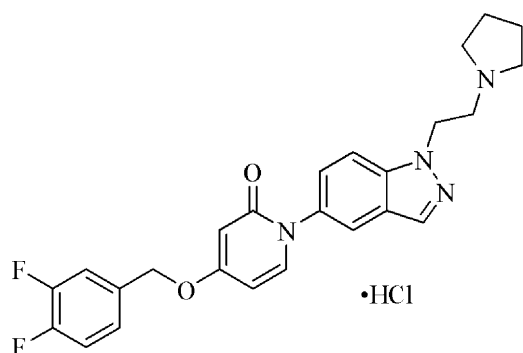
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.87 (d, $J=9.0$ Hz,
1H), 7.81 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.64–7.61 (m, 2H), 7.57–7.55 (m, 1H), 7.47–7.42 (m,
3H), 6.13 (dd, $J=7.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.86 (t, $J=$
6.5 Hz, 2H), 3.75–3.71 (m, 2H), 3.54–3.51 (m, 2H), 3.08–3.01 (m, 2H), 2.03–1.99 (m,
2H), 1.86–1.83 (m, 2H); ESI MS m/z 449 $[\text{M} + \text{H}]^+$

10

【 0096 】

実施例 8

4 - (3 , 4 - ジフルオロベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル)
エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



20

化学式 : $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_2$

精密質量 : 486.1634

分子量 : 486.9414

実施例 5 の手順に従うが、4 - クロロベンジルブロミドの代わりに 3 , 4 - ジフルオロ
ベンジルブロミドを用い、白色固体として、表題化合物 (75 mg、68%) を調製した
。

30

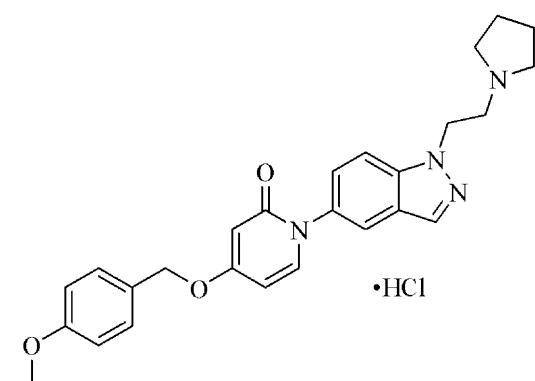
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.96 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.86 (d, $J=9.0$
Hz, 1H), 7.80 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.60–7.56 (m, 1H), 7.53–7.48
(m, 1H), 7.43 (dd, $J=9.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.36–7.35 (m, 1H), 6.14 (dd, $J=7.5, 2.5$ Hz,
1H), 5.99 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.86–4.84 (m, 2H), 3.75–3.71 (m, 2H), 3.54–
3.53 (m, 2H), 3.08–3.02 (m, 2H), 2.02–1.99 (m, 2H), 1.86–1.83 (m, 2H); ESI MS m/z
451 $[\text{M} + \text{H}]^+$

40

【 0097 】

実施例 9

4 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチ
ル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



化学式 : $C_{26}H_{29}ClN_4O_3$

精密質量 : 480.19

分子量 : 480.99

実施例 5 の手順に従うが、4 - クロロベンジルブロミドの代わりに 4 - メトキシベンジルクロリドを用い、白色固体として、表題化合物 (9 m g 、 1 0 %) を調製した。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.86 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.85 (d, J = 9.0

Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43–7.39 (m, 3H), 6.99–6.97 (m, 2H),

6.09 (dd, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.84–4.83 (m, 2H),

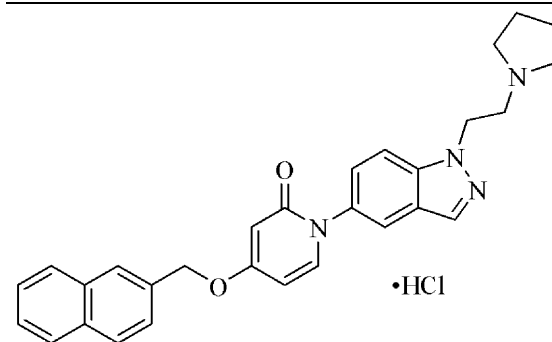
3.78 (s, 3H), 3.74–3.73 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.08–3.06 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.83 (m,

2H); ESI MS m/z 445 $[M + H]^+$

【 0 0 9 8 】

実施例 1 0

4 - (ナフタレン - 2 - イルメトキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



化学式 : $C_{29}H_{29}ClN_4O_2$

精密質量 : 500.20

分子量 : 501.02

実施例 5 の手順に従うが、4 - クロロベンジルブロミドの代わりに 2 - (ブロモメチル) ナフタレンを用い、白色固体として、表題化合物 (2 1 m g 、 1 6 %) を調製した。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.18 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (s,

1H), 8.00–7.95 (m, 3H), 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.63–7.54 (m,

4H), 7.43 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 2.5 Hz,

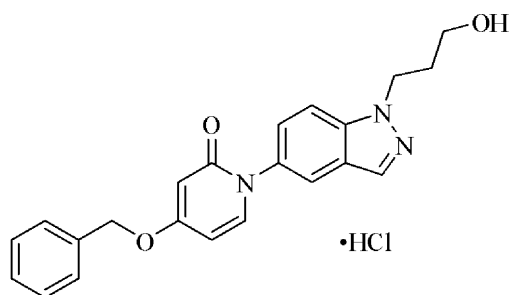
1H), 5.34 (s, 2H), 4.87–4.85 (m, 2H), 3.74–3.70 (m, 2H), 3.54–3.52 (m, 2H), 3.06–3.04

(m, 2H), 2.00–1.99 (m, 2H), 1.85–1.83 (m, 2H); ESI MS m/z 465 $[M + H]^+$

【 0 0 9 9 】

実施例 1 1

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



10

化学式 : $C_{22}H_{22}ClN_3O_3$

精密質量 : 411.13

分子量 : 411.88

DMSO (5 mL) 中の 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (200 mg、0.63 mmol) の溶液に、 Cs_2CO_3 (1.03 g、3.15 mmol) および (3 - プロモプロポキシ) - tert - ブチルジメチルシラン (0.15 mL、0.66 mmol) を加えた。周囲温度で、アルゴン下で、一晚撹拌した後、反応混合物を、セライト層を通してろ過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc / ヘキサン、50 : 50) による精製により、4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (3 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) プロピル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (90 mg、29%) を得た。THF (3 mL) 中の 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (3 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) プロピル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オンの溶液に、TBAF (0.75 mL、0.75 mmol、1.0 M) を加えた。反応が完了した後、混合物を H_2O で処理し、 CH_2Cl_2 で抽出し、混合した有機物を濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc / ヘキサン、50 : 50) による精製により、白色固体として、4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (50 mg、88%) を得た。実施例 1 の手順に従って、HCl 塩を作製し、白色固体として、表題化合物を得た。

20

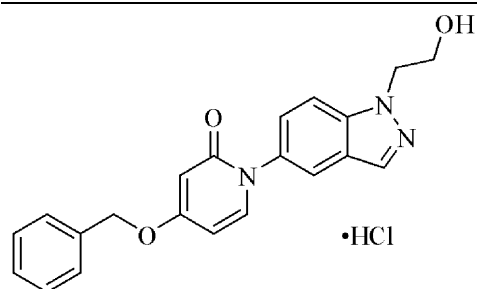
30

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (s, 1H), 7.73–7.71 (m, 2H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48–7.36 (m, 5H), 7.33 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.50 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.01–1.96 (m, 2H); ESI MS m/z 376 $[M + H]^+$

【0100】

実施例 1 2

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

化学式 : $C_{21}H_{20}ClN_3O_3$

40

50

精密質量 : 397.12

分子量 : 397.85

実施例 11 の手順に従うが、(3-ブロモプロポキシ) - tert - ブチルジメチルシランの代わりに (2-プロモエトキシ) - tert - ブチルジメチルシランを用い、白色固体として、表題化合物を調製した。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (s, 1H), 7.74–7.71

(m, 2H), 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.48–7.36 (m, 5H), 7.31 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 6.10

(dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.48 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H),

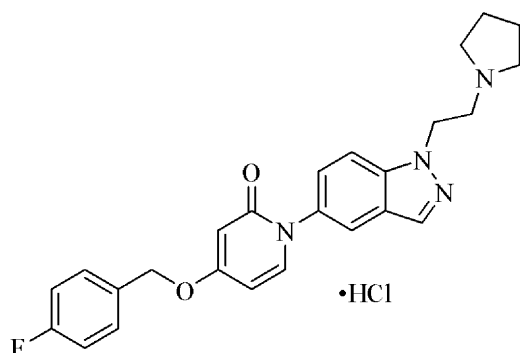
3.81 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H); ESI MS m/z 362 $[\text{M} + \text{H}]^+$

10

【 0 1 0 1 】

実施例 13

4 - (4 - フルオロベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



20

化学式 : $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClFN}_4\text{O}_2$

精密質量 : 468.1728

分子量 : 468.9509

実施例 5 の手順に従うが、4-クロロベンジルブロミドの代わりに 4-フルオロベンジルブロミドを用い、白色固体として、表題化合物 (36 mg、37%) を調製した。

30

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.5$

Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.55–7.52 (m, 2H), 7.44–7.42

(m, 1H), 7.28–7.25 (m, 2H), 6.12 (dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.14

(s, 2H), 4.85–4.84 (m, 2H), 3.74–3.73 (m, 2H), 3.55–3.54 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.00–

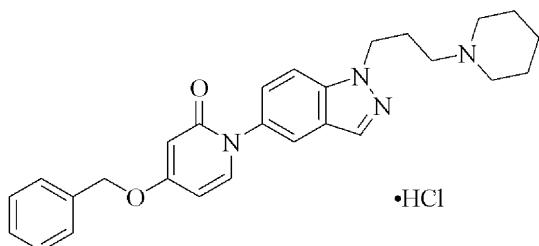
1.99 (m, 2H), 1.84–1.83 (m, 2H); ESI MS m/z 433 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 0 1 0 2 】

実施例 14

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

40



化学式 : $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_2$

50

精密質量 : 478.21

分子量 : 479.01

実施例 2 の手順に従うが、4 - (2 - クロロエチル) モルホリンの代わりに 1 - (3 - クロロプロピル) ピペリジン塩酸塩を用い、黄色粉末として、表題化合物 (17 . 6 mg 、 55 %) を調製した。

^1H NMR (500 MHz,

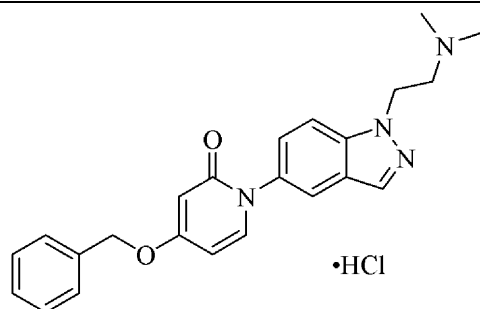
DMSO- d_6) δ 9.64 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48–7.35 (m, 6H), 6.12 (dd, J = 7.6, 2.6 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.55 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.45–3.35 (m, 2H), 3.08–3.03 (m, 2H), 2.85–2.80 (m, 2H), 2.30–2.26 (m, 2H), 1.78–1.75 (m, 2H), 1.70–1.64 (m, 3H), 1.40–1.30 (m, 1H); ESI MS m/z 443 $[\text{M} + \text{H}]^+$

10

【 0 1 0 3 】

実施例 15

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



20

化学式 : $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2$

精密質量 : 424.17

分子量 : 424.92

実施例 2 の手順に従うが、4 - (2 - クロロエチル) モルホリンの代わりに 2 - クロロ - N , N - ジメチルエタンアミン塩酸塩を用い、黄色粉末として、表題化合物 (5 . 4 mg 、 40 %) を調製した。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92

(s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49–7.41 (m, 5H), 7.39–7.35 (m, 1H), 6.13 (dd, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.88 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.63 (m, 2H), 2.20 (d, J = 4.5 Hz, 6H); ESI MS m/z 389 $[\text{M} + \text{H}]^+$

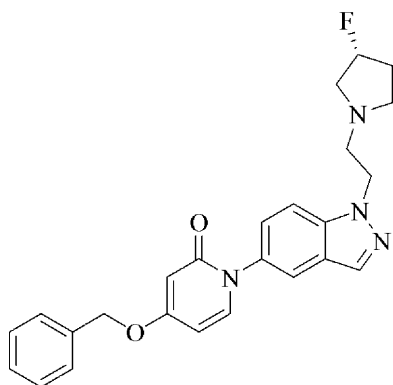
40

【 0 1 0 4 】

実施例 16

(R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) (R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン



10

化学式： $C_{25}H_{25}FN_4O_2$

精密質量：432.2

分子量：432.49

CH_2Cl_2 (16 mL) 中の 4-(ベンジルオキシ)-1-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン (0.264 g、0.731 mmol) の溶液に、デス-マーチンペルヨージナン (Desse-Martin periodinane) (0.62 g、1.46 mmol) を加えた。周囲温度で 4 時間撹拌した後、反応混合物を、過剰チオ硫酸ナトリウム (20 mL) を含む飽和 $NaHCO_3$ で希釈し、 CH_2Cl_2 (3 × 20 mL) で抽出した。有機物を食塩水 (2 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、ろ過し、濃縮した。1, 2-ジクロロエタン (2.0 mL) 中の粗物 (0.121 g) の一部に、(R)-3-フルオロピロリジン塩酸塩 (42.3 mg、0.337 mmol) を加え、その後すぐに、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.142 g、0.674 mmol) を加えた。周囲温度で 1.5 時間撹拌した後、反応混合物を 1N $NaOH$ で塩基性にした。反応混合物を CH_2Cl_2 (3 × 15 mL) で抽出した。有機物を食塩水 (2 × 20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、ろ過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/EtOAc/MeOH、9:9:2、その後、 CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH 、1:0:0 ~ 1:0.1:0.01) による精製により、生成物の混合物を得た。混合物を CH_2Cl_2 (20 mL) 中に溶解し、1N HCl (5 × 15 mL) で抽出した。酸性水相を、6N $NaOH$ で塩基性にし、 CH_2Cl_2 (3 × 20 mL) で抽出した。有機物を乾燥させ (Na_2SO_4)、ろ過し、濃縮した。分取 HPLC (Phenomenex Luna C18 (2)、250.0 × 50.0 mm、10 ミクロン、0.05% TFA を含む H_2O および 0.05% TFA を含む CH_3CN) による精製により、オフホワイトの固体として、表題化合物 (12.1 mg、8%) を得た。

20

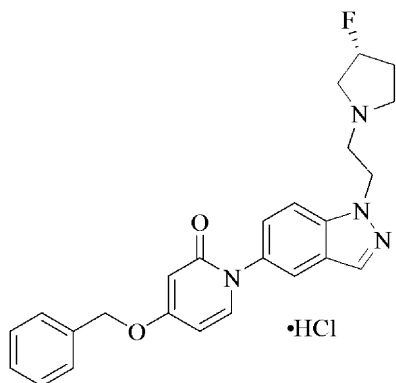
30

40

 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12(s, 1H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48–7.30(m, 6H), 6.10 (dd, J = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.26–5.03(m, 1H), 4.56 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.94–2.55 (m, 5H), 2.40–2.27 (m, 1H), 2.11–1.76 (m,2H); ESI MS m/z 433 $[M + H]^+$; HPLC (方法 A) 99.8% (AUC), t_R = 14.6 min

【0105】

b) (R)-4-(ベンジルオキシ)-1-(1-(2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン塩酸塩



10

化学式：C₂₅H₂₆ClFN₄O₂

精密質量：468.17

分子量：468.95

CH₂Cl₂ (0.3 mL) 中の (R)-4-(ベンジルオキシ)-1-(1-(2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン (10.5 mg、0.024 mmol) の溶液を、ジエチルエーテル (24 μL、0.024 mmol、1.0 M) 中の無水 HCl で処理した。周囲温度で 2.0 時間撹拌した後、反応混合物を濃縮し、CH₃CN および H₂O 中に溶解し、部分的に濃縮した後、凍結乾燥し、オフホワイトの固体として、表題化合物 (11.9 mg、定量) を得た。

20

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.58 (br

s, 0.5H), 8.24 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H),

7.48–7.36 (m, 6H), 6.12 (dd, *J* = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.53–5.39

(m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.88–3.51 (m, 5H), 3.21–3.16 (m, 1H), 2.15–2.08 (m,

1H), 1.30–1.23 (m, 1H); ESI MS *m/z* 433 [M + H]⁺; HPLC (方法 A) >99.0% (AUC),

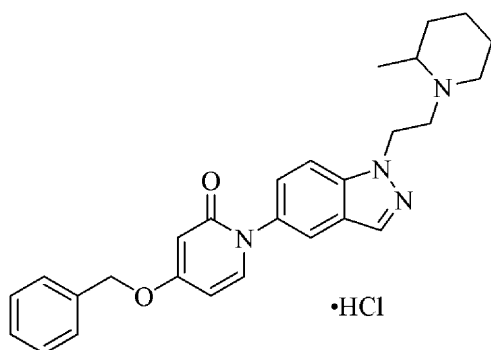
*t*_R = 14.1 min

30

【0106】

実施例 17

4-(ベンジルオキシ)-1-(1-(2-(2-メチルピペリジン-1-イル)エチル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン塩酸塩の調製



40

化学式：C₂₇H₃₁ClN₄O₂

精密質量：478.21

分子量：479.01

実施例 2 の手順に従うが、4-(2-クロロエチル)モルホリンの代わりに 1-(2-クロロエチル)-2-メチルピペリジン塩酸塩を用い、白色粉末として、および配座異性体の混合物として、表題化合物 (11.7 mg、45%) を調製した。

50

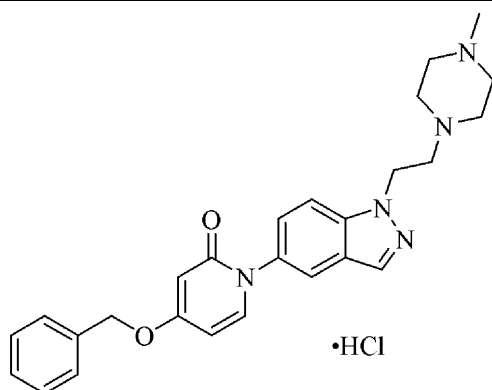
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.08 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.89 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49–7.41 (m, 5H), 7.39–7.35 (m, 1H), 6.12 (dd, $J = 7.6, 2.7$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.94–4.90 (m, 2H), 3.76–3.74 (m, 1H), 3.62–3.52 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.06–3.03 (m, 1H), 1.89–1.43 (br m, 6H), 1.31 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); ESI MS m/z 443 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 0 1 0 7 】

実施例 1 8

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

10



20

化学式 : $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_2$

精密質量 : 479.21

分子量 : 480

実施例 2 の手順に従うが、4 - (2 - クロロエチル) モルホリンの代わりに 1 - (2 - クロロエチル) - 4 - メチルピペラジン塩酸塩を用い、黄色粉末として、表題化合物 (23.6 mg、75%) を調製した。

30

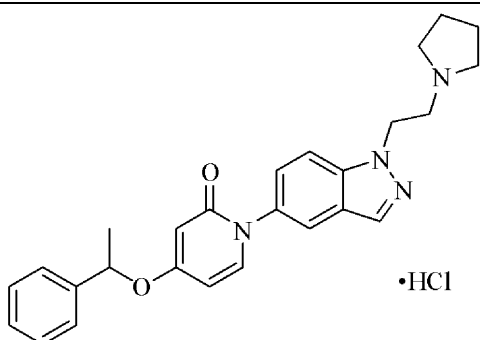
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.49–7.41 (m, 4H), 7.39–7.35 (m, 2H), 6.12 (dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.64 (br m, 6H), 3.40 (br m, 4H), 2.76 (s, 3H); ESI MS m/z 444 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 0 1 0 8 】

実施例 1 9

4 - (1 - フェニルエトキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

40



50

化学式： $C_{26}H_{29}ClN_4O_2$

精密質量：464.20

分子量：464.99

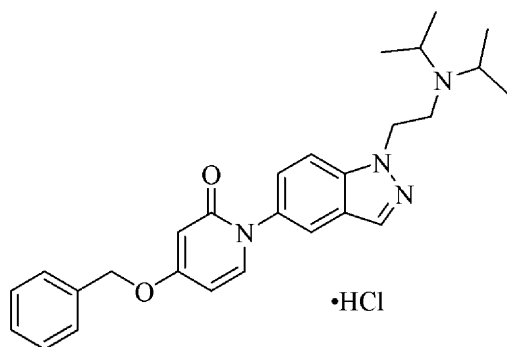
D M F 中の 4 - ヒドロキシ - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (8 4 m g 、 0 . 2 6 m m o l) の溶液に、A g ₂ O (1 2 0 m g 、 0 . 5 2 m m o l) 、および、続いて、1 - ブロモエチルベンゼン (7 1 u L 、 0 . 5 2 m m o l) を加えた。反応混合物を 8 0 °C まで 4 時間加熱し、室温まで冷却し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を、セライト薄層を通して過し、C H ₂ C l ₂ で洗浄し、ろ液を濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、C H ₂ C l ₂ / M e O H 、 9 0 : 1 0) による精製により、油として、4 - (1 - フェニルエトキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (4 4 m g 、 4 0 %) を得た。実施例 1 の手順に従って、H C l 塩を作製し、白色発泡体として、表題化合物を得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.82 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.38–7.31 (m, 5H), 7.26–7.24 (m, 1H), 6.04 (dd, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.51 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.77–4.75 (m, 2H), 3.66–3.63 (m, 2H), 3.46–3.45 (m, 2H), 3.00–2.99 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.78–1.75 (m, 2H), 1.51 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ESI MS *m/z* 429 [M + H]⁺

【 0 1 0 9 】

実施例 2 0

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (ジイソプロピルアミノ) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



化学式： $C_{27}H_{33}ClN_4O_2$

精密質量：480.23

分子量：481.03

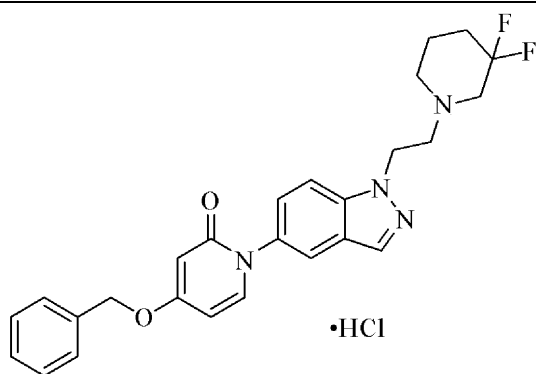
実施例 2 の手順に従うが、4 - (2 - クロロエチル) モルホリンの代わりに N - (2 - クロロエチル) - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン塩酸塩を用い、黄色粉末として、表題化合物 (3 0 . 8 m g 、 7 3 %) を調製した。融点 (m p) 2 1 4 ~ 2 1 6 °C ;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.65 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.40–7.49 (m, 5H), 7.35–7.39 (m, 1H), 6.12 (dd, *J* = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 1.34 (m, 12H); ESI MS *m/z* 445 [M + H]⁺

【 0 1 1 0 】

実施例 2 1

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (3, 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル)エチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル)ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩の調製



10

化学式 : $C_{26}H_{27}ClF_2N_4O_2 \cdot$

精密質量 : 500.18

分子量 : 500.97

実施例 2 の手順に従うが、4 - (2 - クロロエチル) モルホリンの代わりに 1 - (2 - クロロエチル) - 3, 3 - ジフルオロピペリジンを用い、黄色粉末として、表題化合物 (23.1 mg、36%) を調製した。融点 (mp) 195 ~ 196 ;

1H NMR (500 MHz,

20

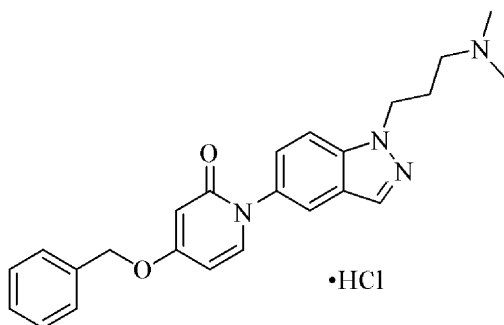
DMSO- d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49–7.35 (m, 6H), 6.13–6.10 (m, 1H), 5.99 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.95–4.85 (m, 2H), 4.15–3.85 (m, 2H), 3.70–3.40 (m, 4H), 2.15–1.75 (m, 4H); ESI MS m/z 465 $[M + H]^+$

【0111】

実施例 2 2

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (3 - (ジメチルアミノ)プロピル) - 1H - インダゾール - 5 - イル)ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩の調製

30



化学式 : $C_{24}H_{27}ClN_4O_2 \cdot$

精密質量 : 438.18

分子量 : 438.95

実施例 2 の手順に従うが、4 - (2 - クロロエチル) モルホリンの代わりに 3 - クロロ - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン塩酸塩を用い、黄色粉末として、表題化合物 (34 mg、73%) を調製した。融点 (mp) 194 ~ 196 ;

40

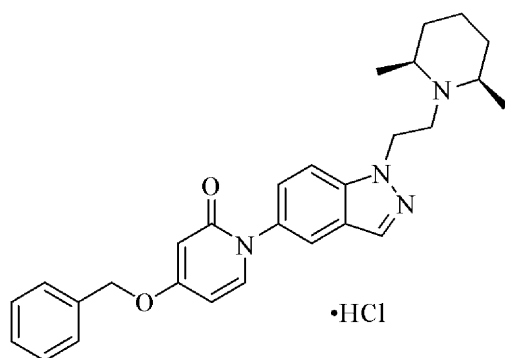
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.17 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49–7.35 (m, 6H), 6.12 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.55 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.11–3.06 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.28–2.21 (m, 2H); ESI MS m/z 403 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 0 1 1 2 】

実施例 2 3

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

10



20

化学式 : $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_2$

精密質量 : 492.23

分子量 : 493.04

実施例 2 の手順に従うが、4 - (2 - クロロエチル) モルホリンの代わりに (2 S , 6 R) - 1 - (2 - クロロエチル) - 2 , 6 - ジメチルピペリジン塩酸塩を用い、黄色粉末として、表題化合物 (2 1 . 6 m g 、 5 3 %) を調製した。融点 (m p) 2 3 7 ~ 2 3 9 分解 ;

30

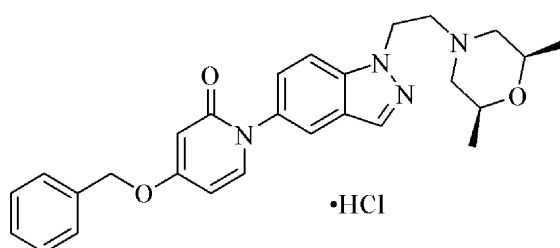
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49–7.36 (m, 6H), 6.12 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.90 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.71–3.66 (m, 2H), 3.59–3.34 (m, 2H), 1.94–1.85 (m, 2H), 1.75–1.45 (m, 4H), 1.33 (d, J = 6.3 Hz, 6H); ESI MS m/z 457 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 0 1 1 3 】

実施例 2 4

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

40



50

化学式： $C_{27}H_{31}ClN_4O_3$

精密質量：494.21

分子量：495.01

実施例 2 の手順に従うが、4 - (2 - クロロエチル) モルホリンの代わりに (2R, 6S) - 4 - (2 - クロロエチル) - 2, 6 - ジメチルモルホリン塩酸塩を用い、黄色粉末として、表題化合物 (53.5 mg、71%) を調製した。融点 (mp) 172 ~ 174 ;

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.12 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49–7.36 (m, 6H), 6.12 (dd, J = 6.6, 1.4 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.96 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.05–3.89 (m, 2H), 3.60–3.55 (m, 4H), 2.76–2.70 (m, 2H), 1.13 (d, J = 6.2 Hz, 6H); ESI MS m/z 459 [M + H] $^+$

10

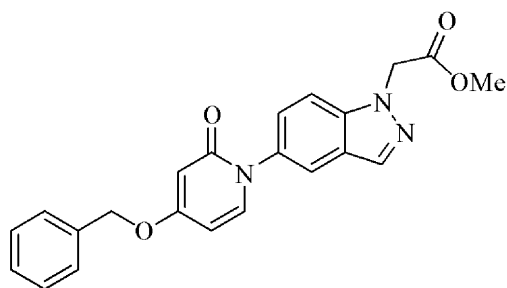
【0114】

実施例 25

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - ((4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル)メチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル)ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩の調製

20

a) メチル 2 - (5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) アセテート



30

化学式： $C_{22}H_{19}N_3O_4$

精密質量：389.14

分子量：389.40

実施例 2 の手順に従うが、4 - (2 - クロロエチル) モルホリンの代わりにメチル 2 - プロモ酢酸を用い、黄色粉末として、表題化合物 (97 mg、49%) を調製した。

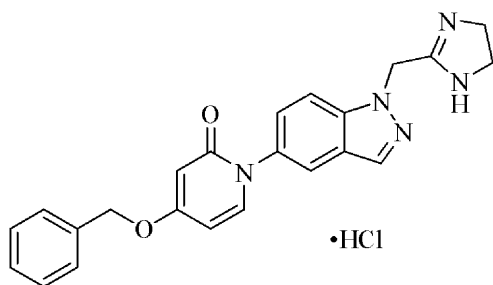
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 7.70 (s, 1H),

7.45–7.35 (m, 7H), 7.26 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.08–6.03 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.76 (s, 3H); ESI MS m/z 390 [M + H] $^+$

40

【0115】

b) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - ((4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル)メチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル)ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩



化学式： $C_{23}H_{22}ClN_5O_2 \cdot$

精密質量：435.15

分子量：435.91

トルエン（0.5 mL）中のメチル 2 - （5 - （4 - （ベンジルオキシ） - 2 - オキソ
 ピリジン - 1（2H） - イル） - 1H - インダゾール - 1 - イル）アセテート（100 mg、
 0.217 mmol）の溶液を、0 で、窒素下で、エタン - 1，2 - ジアミン（2
 4 mg、0.40 mmol）および $Al(CH_3)_3$ （0.2 mL、トルエン中 2 M、0
 .4 mmol）で処理した。その後、反応混合物を還流加熱した。還流で 16 時間撹拌し
 た後、反応混合物を H_2O （20 mL）で希釈し、 CH_2Cl_2 （2 × 25 mL）で抽出
 した。有機物を乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、ろ過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマ
 トグラフィー（シリカゲル、 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH 、40 : 1 : 0.05
 ~ 20 : 1 : 0.15）による精製により、遊離塩基を得た。これを酢酸エチル（0.3
 mL）に溶解し、 Et_2O 中の 1 当量の 1 M HCl で処理した。得られた混合物をろ過
 し、黄色固体として、表題化合物（13.5 mg、14%）を得た。融点（mp）164
 ~ 166 ；

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.22 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.84

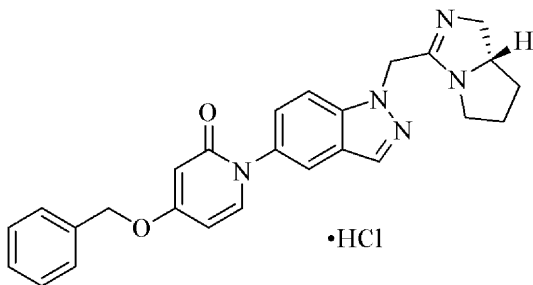
(d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49–7.36 (m,
 6H), 6.12 (dd, $J = 7.6, 2.7$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.16 (s, 2H),

3.87 (s, 4H); ESI MS m/z 400 $[M + H]^+$

【0116】

実施例 26

（S） - 4 - （ベンジルオキシ） - 1 - （1 - （（5，6，7，7a - テトラヒドロ - 1
 H - ピロリジン [1，2 - c] イミダゾール - 3 - イル）メチル） - 1H - インダゾール - 5
 - イル）ピリジン - 2（1H） - オン塩酸塩の調製



化学式： $C_{26}H_{26}ClN_5O_2 \cdot$

精密質量：475.18

分子量：475.97

実施例 25 の手順に従うが、エタン - 1，2 - ジアミンの代わりに（S） - ピロリジン
 - 2 - イルメタンアミンを用い、黄色固体として、表題化合物（9.3 mg、38%）を
 調製した。融点（mp）242 ~ 244 （分解）；

^1H NMR (500 MHz,

DMSO- d_6) δ 10.72 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49–7.36 (m, 6H), 6.13 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.3 Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.83 (dd, $J = 52.1$ Hz, 17.3 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.39–4.35 (m, 1H), 4.01 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.80–3.70 (m, 2H), 3.15–3.10 (m, 1H), 2.11–2.05 (m, 2H), 1.99–1.91 (m, 1H), 1.65–1.59 (m, 1H); MS (ESI) m/z 440 $[\text{M} + \text{H}]^+$

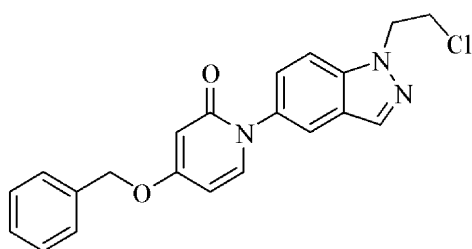
【 0 1 1 7 】

10

実施例 2 7

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - クロロエチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン



20

化学式 : $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$

精密質量 : 379.11

分子量 : 379.84

実施例 2 の手順に従うが、4 - (2 - クロロエチル) モルホリンの代わりに 1 - ブロモ - 2 - クロロエタンを用い、黄色粉末として、表題化合物 (1 4 . 4 3 g 、 5 5 %) を調製した。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H),

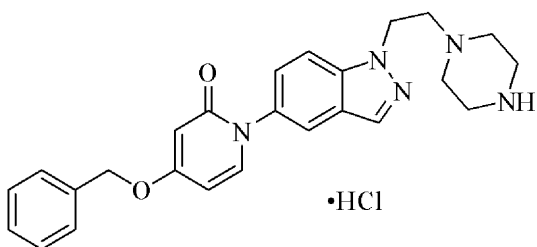
30

7.65 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.43–7.33 (m, 6H), 7.26 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.08–6.03 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.66 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.94 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H);

ESI MS m/z 380 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 0 1 1 8 】

b) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩



40

化学式 : $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_2$

精密質量 : 465.19

分子量 : 465.98

D M F (2 m L) 中の 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - クロロエチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (1 7 4 m g 、 0 . 4 5 8 m m o l) の溶液を、ピペラジン (7 8 8 m g 、 9 . 1 5 m m o l) と、 Cs_2CO_3 (7

50

46 mg、2.29 mmol)と、KI (38 mg、0.23 mmol)で処理した。50 で16時間撹拌した後、反応混合物をH₂O (25 mL)で希釈し、EtOAc (3 × 25 mL)で抽出した。有機物を食塩水 (25 mL)で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH、30 : 1 : 0.1 ~ 20 : 1 : 0.2) による精製により、遊離塩基を得た。これを酢酸エチル (0.5 mL)に溶解し、Et₂O中の1当量の1 M HClで処理した。得られた混合物をろ過し、黄色固体として、表題化合物 (157 mg、74%)を得た。融点 (mp) 217 ~ 218 分解 ;

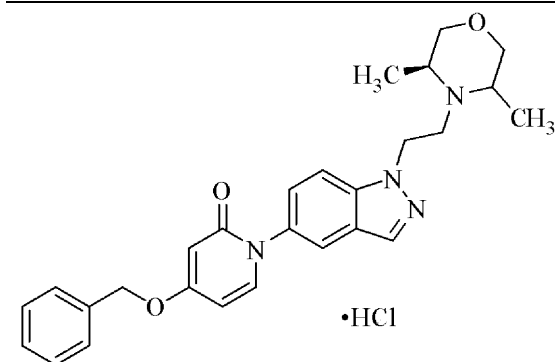
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.80 (s,

1H), 8.17 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49–7.41 (m, 4H), 7.40–7.35 (m, 2H), 6.13–6.10 (m, 1H), 5.99 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.79–4.51 (m, 2H), 3.51–3.35 (m, 6H), 3.22–2.98 (m, 4H); ESI MS *m/z* 430 [M + H]⁺

【0119】

実施例 28

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - ((5*S*) - 3, 5 - ジメチルモルホリノ)エチル) - 1*H* - インダゾール - 5 - イル)ピリジン - 2 (1*H*) - オン塩酸塩の調製



化学式 : C₂₇H₃₁ClN₄O₃ ·

精密質量 : 494.21

分子量 : 495.01

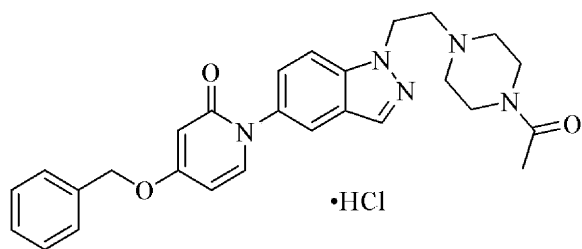
実施例 2 の手順に従うが、4 - (2 - クロロエチル)モルホリンの代わりに (3*S*) - 4 - (2 - クロロエチル) - 3, 5 - ジメチルモルホリン塩酸塩を用い、黄色粉末として、表題化合物 (36 mg、14%)を調製した。融点 (mp) 224 ~ 226 分解 ;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.85 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45–7.31 (m, 6H), 6.12 (dd, *J* = 7.6, 2.6 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.95–4.93 (m, 2H), 3.97–3.93 (m, 2H), 3.85–3.75 (m, 2H), 3.61–3.51 (m, 4H), 1.23–1.18 (m, 6H); ESI MS *m/z* 459 [M + H]⁺

【0120】

実施例 29

1 - (1 - (2 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル)エチル) - 1*H* - インダゾール - 5 - イル) - 4 - (ベンジルオキシ)ピリジン - 2 (1*H*) - オン塩酸塩の調製



化学式： $C_{27}H_{30}ClN_5O_3$

精密質量：507.20

分子量：508.01

実施例 27 (段階 b) の手順に従うが、ピペラジンの代わりに 1 - (ピペラジン - 1 - イル) エタノンを用い、黄色粉末として、表題化合物 (74 mg、37%) を調製した。融点 (mp) 242 ~ 244 ;

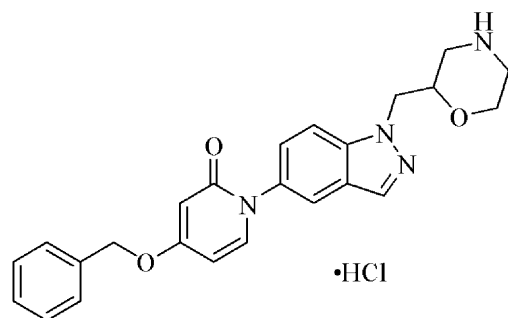
1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (s, 1H),

7.76 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.47–7.32 (m, 6H), 6.10–6.08 (m, 1H), 5.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.80–4.70 (m, 2H), 3.67–3.51 (m, 4H), 3.35–3.27 (m, 4H), 3.05–2.85 (m, 2H), 1.99 (s, 3H); ESI MS m/z 472 $[M + H]^+$

【0121】

実施例 30

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (モルホリン - 2 - イルメチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩の調製



化学式： $C_{24}H_{25}ClN_4O_3$

精密質量：452.16

分子量：452.93

実施例 2 の手順に従うが、4 - (2 - クロロエチル) モルホリンの代わりに tert - ブチル 2 - (プロモメチル) モルホリン - 4 - カルボン酸塩を用い、白色粉末として、tert - ブチル 2 - ((5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) メチル) モルホリン - 4 - カルボン酸塩 (134 mg、33%) を調製した。 CH_2Cl_2 (1 mL) 中の本化合物 (134 mg、0.26 mmol) の溶液を、トリフルオロ酢酸 (148 mg、1.3 mmol) で処理した。室温で 16 時間攪拌した後、反応混合物を CH_2Cl_2 (50 mL) で希釈し、1 N NaOH (50 mL) で洗浄した。有機物を乾燥させ (Na_2SO_4)、ろ過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH 、40 : 1 : 0.1 ~ 20 : 1 : 0.2) による精製により、遊離塩基を得た。これを酢酸エチル (0.3 mL) に溶解し、Et₂O 中の 1 当量の 1 M HCl で処理し、本混合物をろ過し、黄色固体として、表題化合物 (68.2 mg、58%) を得た。融点 (mp) 221 ~ 223 分解 ;

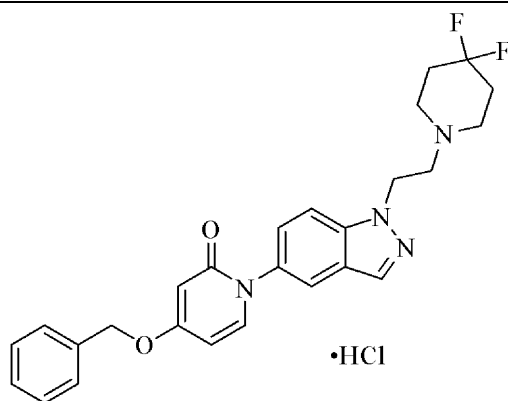
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.75–7.70 (m, 2H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49–7.40 (m, 4H), 7.39–7.35 (m, 2H), 6.11 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.64–4.60 (m, 2H), 4.20–4.15 (m, 1H), 3.93–3.88 (dd, J = 12.6, 3.3 Hz, 1H), 3.68–3.60 (m, 1H), 3.36–3.32 (m, 1H), 3.15 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.96–2.84 (m, 2H); ESI MS m/z 417 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 0 1 2 2 】

10

実施例 3 1

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



20

化学式 : $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_4$

精密質量 : 500.18

分子量 : 500.97

実施例 2 の手順に従うが、4 - (2 - クロロエチル) モルホリンの代わりに 1 - (2 - クロロエチル) - 4 , 4 - ジフルオロピペリジン塩酸塩を用い、黄色粉末として、表題化合物 (20 . 9 mg 、 46 %) を調製した。融点 (mp) 219 ~ 220 分解 ;

30

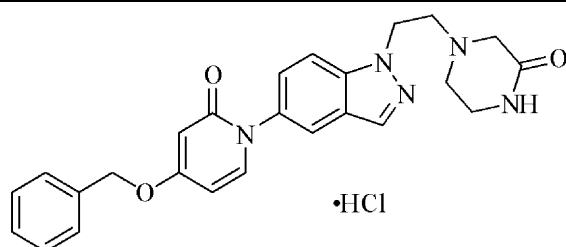
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49–7.41 (m, 5H), 7.40–7.36 (m, 1H), 6.12 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.95–4.85 (m, 2H), 3.75–3.65 (m, 4H), 3.29–3.21 (m, 2H), 2.42–2.28 (m, 4H); ESI MS m/z 465 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 0 1 2 3 】

実施例 3 2

4 - (2 - (5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) エチル) ピペラジン - 2 - オン塩酸塩の調製

40



化学式 : $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_3$

精密質量 : 479.17

分子量 : 479.96

50

実施例 27 (段階 b) の手順に従うが、ピペラジンの代わりにピペラジン - 2 - オンを用い、黄色粉末として、表題化合物 (35.7 mg、10%) を調製した。融点 (mp) 224 - 226 ;

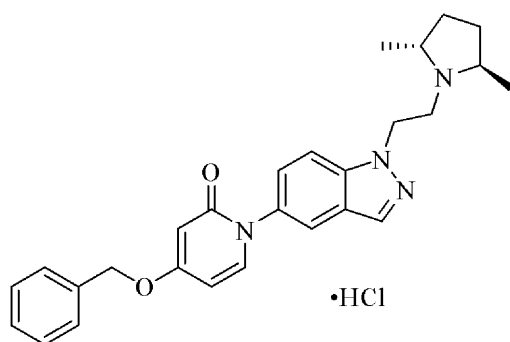
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49–7.35 (m, 6H), 6.12 (dd, $J = 7.6, 2.7$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.95–4.85 (m, 2H), 3.90–3.55 (m, 4H), 3.41–3.31 (m, 4H), 1.99 (s, 1H); ESI MS m/z 444 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 0 1 2 4 】

10

実施例 33

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - ((2R, 5R) - 2, 5 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) エチル - 1H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩の調製



20

化学式 : $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_2$

精密質量 : 478.21

分子量 : 479.01

実施例 2 の手順に従うが、4 - (2 - クロロエチル) モルホリンの代わりに (2R, 5R) - 1 - (2 - クロロエチル) - 2, 5 - ジメチルピロリジン塩酸塩を用い、黄色粉末として、表題化合物 (24.7 mg、67%) を調製した。融点 (mp) 236 ~ 238 ;

30

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49–7.41 (m, 5H), 7.40–7.35 (m, 1H), 6.12 (dd, $J = 7.6, 2.7$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.92–4.86 (m, 2H), 3.99–3.95 (m, 1H), 3.71–3.65 (m, 2H), 3.47–3.43 (m, 1H), 2.30–2.24 (m, 1H), 2.16–2.12 (m, 1H), 1.75–1.71 (m, 1H), 1.63–1.58 (m, 1H), 1.40 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ESI MS m/z 443 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 旋光度 $[\alpha]_D^{23} -18.2^\circ$ (c

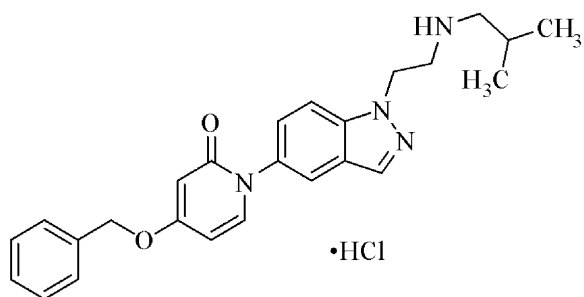
40

1.00, メタノール)

【 0 1 2 5 】

実施例 34

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (イソブチルアミノ) エチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩の調製



化学式： $C_{25}H_{29}ClN_4O_2 \cdot$

精密質量：452.2

分子量：452.98

実施例 27 (段階 b) の手順に従うが、ピペラジンの代わりに 2 - メチルプロパン - 1 - アミンを用い、黄色粉末として、表題化合物 (59 mg、50%) を調製した。融点 (mp) 224 ~ 226 ;

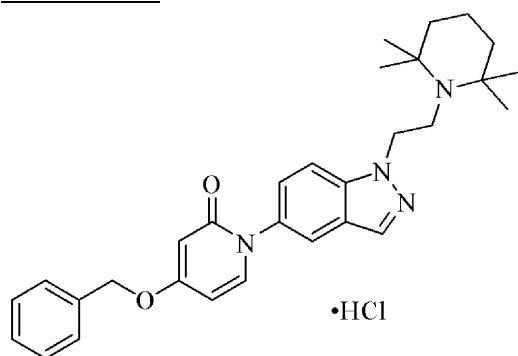
1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ

8.90 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49–7.40 (m, 5H), 7.39–7.35 (m, 1H), 6.12 (dd, $J = 7.6, 2.7$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.84 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.45–3.40 (m, 2H), 2.85–2.80 (m, 2H), 2.01–1.94 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); ESI MS m/z 417 $[M + H]^+$

【 0 1 2 6 】

実施例 35

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン塩
酸塩の調製



化学式： $C_{30}H_{37}ClN_4O_2 \cdot$

精密質量：520.26

分子量：521.09

実施例 2 の手順に従うが、4 - (2 - クロロエチル) モルホリンの代わりに 1 - (2 - クロロエチル) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン塩酸塩を用い、黄色粉末として、表題化合物 (57.8 mg、78%) を調製した。融点 (mp) 232 ~ 234 (分解) ;

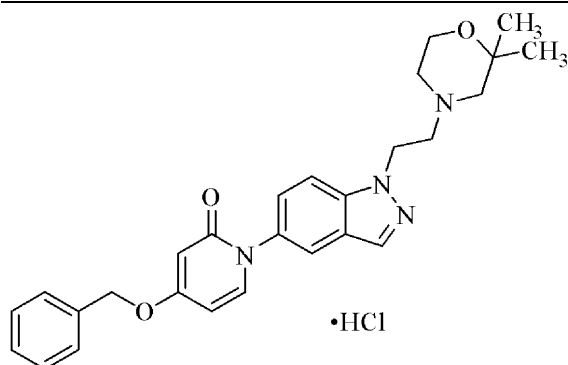
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.85 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.78 (s, J = 1.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49–7.41 (m, 5H), 7.40–7.35 (m, 1H), 6.12 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.87 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.62–3.55 (m, 2H), 2.05–1.95 (m, 2H), 1.91–1.83 (m, 1H), 1.78–1.71 (m, 2H), 1.63–1.61 (m, 1H), 1.61–1.56 (m, 6H), 1.37–1.31 (m, 6H); ESI MS m/z 485 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 0 1 2 7 】

10

実施例 3 6

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (2 , 2 - ジメチルモルホリノ) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



20

化学式 : $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_3$

精密質量 : 494.21

分子量 : 495.01

実施例 2 7 (段階 b) の手順に従うが、ピペラジンの代わりに 2 , 2 - ジメチルモルホリンを用い、黄色粉末として、表題化合物 (2 0 m g 、 1 8 %) を調製した。融点 (m p) 2 2 6 ~ 2 2 8 分解 ;

30

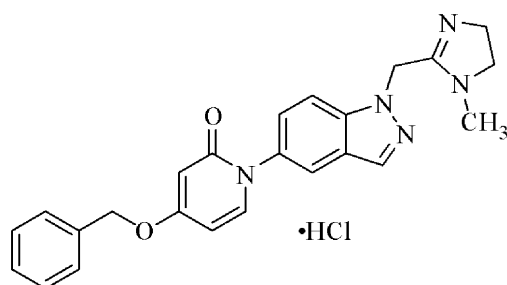
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.19 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49–7.41 (m, 5H), 7.40–7.35 (m, 1H), 6.12 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.98 (m, 2H), 3.89–3.70 (m, 2H), 3.65–3.52 (m, 3H), 3.45–3.35 (m, 1H), 3.10–2.85 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.21 (s, 3H); ESI MS m/z 459 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 0 1 2 8 】

40

実施例 3 7

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - ((1 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



化学式 : $C_{24}H_{24}ClN_5O_2$

精密質量 : 449.16

分子量 : 449.93

実施例 25 (段階 b) の手順に従うが、エタン - 1, 2 - ジアミンの代わりに N - メチルエタン - 1, 2 - ジアミンを用い、黄色粉末として、表題化合物 (23 mg、75%) を調製した。融点 (mp) 230 ~ 232 ;

1H NMR (500 MHz,

DMSO- d_6) δ 9.75 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49–7.41 (m, 5H), 7.40–7.35 (m, 1H), 6.13 (dd, $J = 7.6, 2.9$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.95 (t, $J = 9.9$ Hz, 2H), 3.80–3.75 (m, 2H), 3.15 (s, 3H); ESI MS m/z 414 $[M + H]^+$

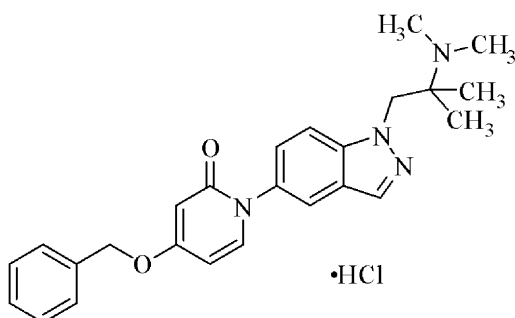
10

20

【 0 1 2 9 】

実施例 38

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチルプロピル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩の調製



化学式 : $C_{25}H_{29}ClN_4O_2$

精密質量 : 452.2

分子量 : 452.98

実施例 2 の手順に従うが、4 - (2 - クロロエチル) モルホリンの代わりに 1 - クロロ - N, N, 2 - トリメチルプロパン - 2 - アミン塩酸塩を用い、白色粉末として、表題化合物 (2 mg、55%) を調製した。

1H NMR (500 MHz, DMSO-

d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.82 (s, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.49–7.35 (m, 6H), 6.12 (dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.91 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 2.71 (d, $J = 5.0$ Hz, 6H), 1.85 (s, 6H); ESI MS m/z 417 $[M + H]^+$

30

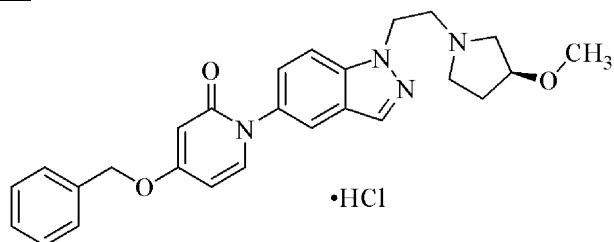
40

【 0 1 3 0 】

50

実施例 3 9

(S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



10

化学式 : $C_{26}H_{29}ClN_4O_3$

精密質量 : 480.19

分子量 : 480.99

実施例 2 7 (段階 b) の手順に従うが、ピペラジンの代わりに (S) - 3 - メトキシピロリジンを用い、黄色固体として、表題化合物 (20 . 4 m g 、 9 9 %) を調製した。融点 (m p) 2 3 2 ~ 2 3 4 ;

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (d,

$J = 4.5$ Hz, 1H), 7.88–7.81 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H),

20

7.48–7.35 (m, 6H), 6.13–6.10 (m, 1H), 5.99 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.89–4.84

(m, 2H), 4.15–4.10 (m, 0.6H), 4.08–4.02 (m, 0.4H), 3.71–3.68 (m, 3H), 3.59–3.51 (m,

1H), 3.23 (s, 3H), 3.20–3.05 (m, 2H), 2.31–2.21 (m, 0.6H), 2.19–2.10 (m, 0.4H), 1.99–

1.89 (m, 1H); ESI MS m/z 445 $[M + H]^+$; 旋光度 $[\alpha]^{23}_D$ -9.1° (c 1.00, メタノール)

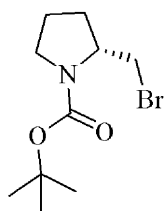
【 0 1 3 1 】

実施例 4 0

(R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (ピロリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

30

a) (R) - t e r t - ブチル 2 - (プロモメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸塩



化学式 : $C_{10}H_{18}BrNO_2$

精密質量 : 263.05

分子量 : 264.16

40

CH_2Cl_2 (5 m L) 中の (R) - ピロリジン - 2 - イルメタノール (0 . 7 g 、 6 . 9 3 m m o l) の溶液に、0 で、(B o c) $_2$ O (1 . 6 6 g 、 7 . 6 2 m m o l) およびトリエチルアミン (1 . 4 0 g 、 1 3 . 8 6 m m o l) を加えた。0 で約 1 0 分間攪拌した後、反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌させた。混合物を含水酢酸で反応停止させた後、 CH_2Cl_2 (2 0 m L) で希釈し、 H_2O (2 \times 2 0 m L) で抽出した。有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、固体として、(R) - t e r t - ブチル 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (1 . 2 6 g 、 9 1 %) を得た。 CH_2Cl_2 (2 5 m L) 中の (R) - t e r t - ブチル 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (1 . 2 6 g 、 6 . 2 6 m m o l) の溶液を、0 で、 N_2 雰囲気下で、 CBr_4 (3 . 1 3 g 、 9 . 4 5 m m o l) および PPh_3 (2 . 4 8 g 、

50

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆)

δ 4.08–3.98 (m, 1H), 3.69–3.50 (m, 1H), 3.48–3.21 (m, 3H), 2.10–1.75 (m, 4H), 1.47 (s, 9H); ESI MS m/z 164 $[M + H]^+$

10

20

精密質量：436.17

分子量：436.93

30

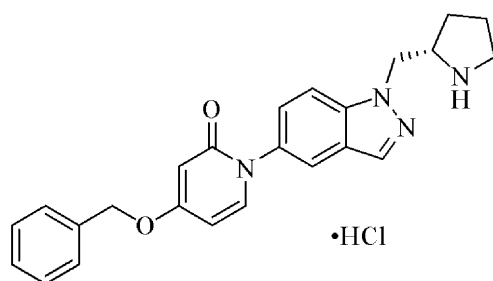
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.25 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49–7.35 (m, 6H), 6.12 (dd, *J* = 7.6, 2.6 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.85–4.71 (m, 2H), 4.02–3.92 (m, 1H), 3.32–3.22 (m, 1H), 3.20–3.11 (m, 1H), 2.14–2.05 (m, 1H), 2.02–1.92 (m, 1H), 1.91–1.85 (m, 1H), 1.78–1.68 (m, 1H); ESI MS *m/z* 401 [M + H]⁺

40

【 0 1 3 3 】

实施例 4 1

(S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (ピロリジン - 2 - イルメチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル)ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩の調製



化学式： $C_{24}H_{25}ClN_4O_2$

精密質量：436.17

分子量：436.93

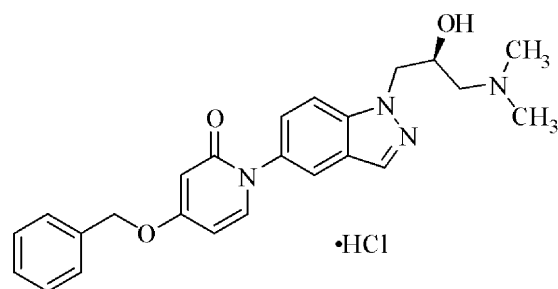
実施例 40 の手順に従うが、(R) - ピロリジン - 2 - イルメタノールの代わりに (S) - ピロリジン - 2 - イルメタノールを用い、黄色粉末として、表題化合物 (17 . 8 m g 、 8 %) を調製した。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.15 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49–7.35 (m, 6H), 6.12 (dd, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.85–4.71 (m, 2H), 4.02–3.95 (m, 1H), 3.32–3.22 (m, 1H), 3.20–3.11 (m, 1H), 2.14–2.05 (m, 1H), 2.02–1.92 (m, 1H), 1.91–1.85 (m, 1H), 1.78–1.68 (m, 1H); ESI MS *m/z* 401 [M + H]⁺

【 0 1 3 4 】

实施例 4 2

(S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (3 - (ジメチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル)ピリジン - 2 (1 H) - オン塩 酸塩の調製



化学式： $C_{24}H_{27}ClN_4O_3$

精密質量：454.18

分子量：454.95

実施例 2 の手順に従うが、4 - (2 - クロロエチル) モルホリンの代わりに (R) - オキシラン - 2 - イルメチル 3 - ニトロベンゼンスルホナートを用い、黄色粉末として、(S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (オキシラン - 2 - イルメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (7 0 m g 、 8 3 %) を調製した。THF (2 m L) 中の本化合物 (6 6 m g 、 0 . 1 8 m m o l) の溶液を、窒素雰囲気下で、LiClO₄ (2 8 1 m g 、 2 . 6 5 m m o l) およびジメチルアミン (THF 中の 1 M 、 1 . 7 7 m m o l) で処理した。6 0 °C で 2 4 時間攪拌した後、反応混合物を CH₂Cl₂ (5 0 m L) で希釈し、H₂O (2 5 m L) で洗浄した。有機物を乾燥させ (Na₂SO₄) 、ろ過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH、3 0 : 1 : 0 . 1 ~ 2 0 : 1 : 0 . 1) による精製により、遊離塩基を得た。これを酢酸エチル (0 . 4 m L) に溶解し、Et₂O 中の 1

10

20

30

40

50

当量の 1 M HCl で処理し、本混合物をろ過し、黄色固体として、表題化合物 (57.7 mg、72%) を得た。

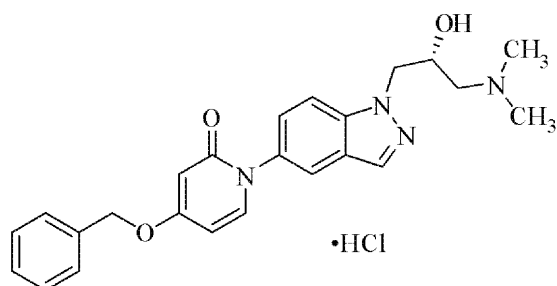
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.49 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.49–7.27 (m, 6H), 6.12 (dd, $J = 8.0$ Hz, 3.0 Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.56–4.46 (m, 2H), 4.41–4.33 (s, 1H), 3.23–3.17 (m, 1H), 3.12–3.04 (m, 1H), 2.76 (s, 6H); ESI MS m/z 419 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 旋光度 $[\alpha]^{23}_{\text{D}} -12.0^\circ$ (c 1.00, メタノール)

10

【 0 1 3 5 】

実施例 4 3

(R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (3 - (ジメチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩の調製



20

化学式 : $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_3$

精密質量 : 454.18

分子量 : 454.95

実施例 4 2 の手順に従うが、(R) - オキシラン - 2 - イルメチル 3 - ニトロベンゼンスルホナートの代わりに (S) - オキシラン - 2 - イルメチル 3 - ニトロベンゼンスルホナートを用い、黄色固体として、表題化合物 (71 mg、35%) を調製した。

30

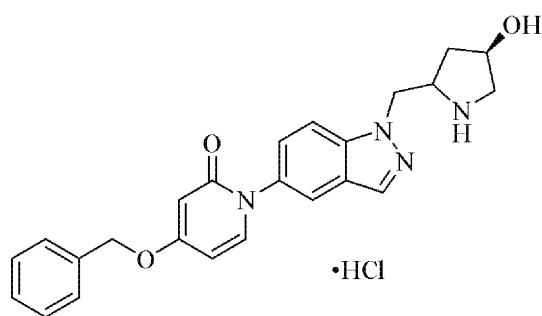
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.46 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.49–7.34 (m, 6H), 6.13–6.10 (m, 1H), 5.99 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.56–4.46 (m, 2H), 4.41–4.33 (s, 1H), 3.20–3.05 (m, 1H), 3.05–2.95 (m, 1H), 2.71 (s, 6H); ESI MS m/z 419 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 旋光度 $[\alpha]^{24}_{\text{D}} +13.0^\circ$ (c 1.00, メタノール)

【 0 1 3 6 】

実施例 4 4

(R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - ((4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - イル)メチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩の調製

40



化学式： $C_{24}H_{25}ClN_4O_3$

精密質量：452.16

分子量：452.93

実施例 40（段階 b）の手順に従うが、（R）-tert-ブチル 2-（プロモメチル）ピロリジン-1-カルボン酸塩の代わりに（R）-tert-ブチル 2-（プロモメチル）-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸塩を用い、黄色固体として、表題化合物（71.3 mg、52%）を調製した。融点（mp）210～212；

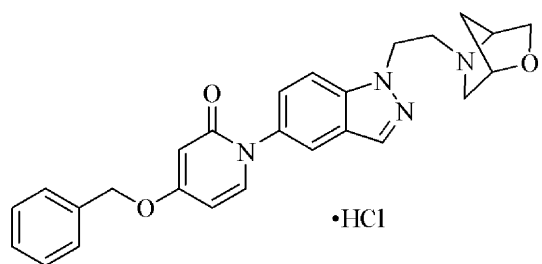
1H NMR (500 MHz,

DMSO- d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49–7.34 (m, 6H), 6.12 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.86 (dd, J = 14.8, 4.7 Hz, 1H), 4.78–4.71 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.45–3.38 (m, 1H), 3.08–3.01 (m, 1H), 2.08–2.02 (m, 1H), 1.89–1.81 (m, 1H); ESI MS m/z 417 $[M + H]^+$

【0137】

実施例 45

(S, S)-1-(1-(2-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)エチル)-1H-インダゾール-5-イル)-4-(ベンジルオキシ)ピリジン-2(1H)-オン塩酸塩の調製



化学式： $C_{26}H_{27}ClN_4O_3$

精密質量：478.18

分子量：478.97

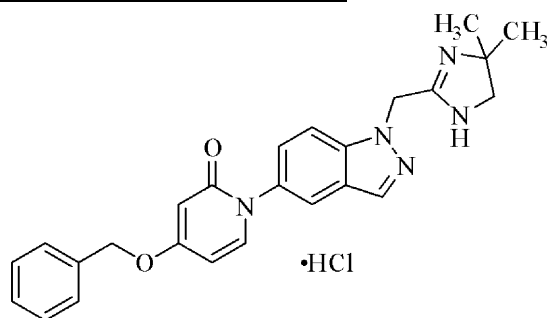
実施例 27（段階 b）の手順に従うが、ピペラジンの代わりに 2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンを用い、黄色粉末として、1-(1-(2-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)エチル)-1H-インダゾール-5-イル)-4-(ベンジルオキシ)ピリジン-2(1H)-オンを調製した。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.44–7.35 (m, 6H), 7.29 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.10–6.05 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.48 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.15–3.05 (m, 1H), 2.88 (dd, $J = 9.9, 1.6$ Hz, 1H) 2.53 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 1.80–1.74 (m, 2H), 1.72–1.67(m, 1H); ESI MS m/z 443 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 0 1 3 8 】

実施例 4 6

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - ((4 , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



化学式 : $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_2$

精密質量 : 463.18

分子量 : 463.96

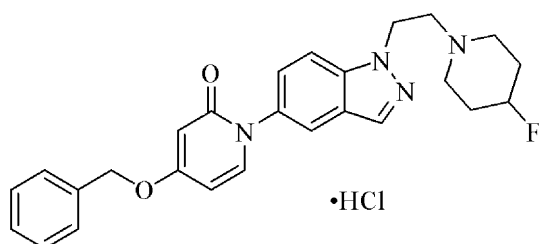
実施例 2 5 の手順に従うが、エタン - 1 , 2 - ジアミンの代わりに 2 - メチルプロパン - 1 , 2 - ジアミンを用い、黄色粉末として、表題化合物 (3 7 . 1 m g 、 3 1 %) を調製した。融点 (m p) 1 7 0 ~ 1 7 2 分解 ;

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.39 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.85–7.83 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.49–7.36 (m, 6H), 6.13 (dd, $J = 8.0, 3.0$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 1.33 (s, 6H); ESI MS m/z 428 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 0 1 3 9 】

実施例 4 7

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



化学式 : $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClFN}_4\text{O}_2$

精密質量 : 482.19

分子量 : 482.98

実施例 2 7 (段階 b) の手順に従うが、ピペラジンの代わりに 4 - フルオロピペリジン塩酸塩を用い、黄色粉末として、4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (4 - フル

オロピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オンを調製した。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.02 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 7.44–7.35 (m, 6H), 7.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.10–6.05 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.73–4.59 (m, 1H), 4.52 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.69–2.60 (m, 2H), 2.49–2.42 (m, 2H), 1.94–1.81 (m, 4H); ESI MS m/z 447 $[\text{M} + \text{H}]^+$

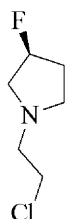
これを HCl 塩に変換し、黄色粉末として、表題化合物 (136 . 6 mg、48%) を得た。融点 (mp) 245 ~ 246 ; ESI MS m/z 447 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【 0140 】

実施例 48

(S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) (S) - 1 - (2 - クロロエチル) - 3 - フルオロピロリジン



化学式 : $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{ClFN}$

精密質量 : 151.06

分子量 : 151.61

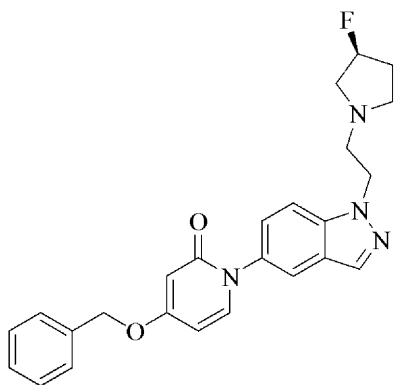
1, 2 - ジクロロエタン (8 . 2 mL) および AcOH (0 . 54 mL) 中の 3 - フルオロピロリジン塩酸塩 (0 . 59 g、4 . 7 mmol) の溶液に、クロロアセトアルデヒド (0 . 74 mL、4 . 7 mmol、 H_2O 溶液中で 50%) と、 $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$ (3 . 7 g、17 mmol) を加えた。反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した後、反応混合物を 1 N NaOH で希釈し、 CH_2Cl_2 (3×50 mL) で抽出した。有機物を食塩水 (2×25 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮し、赤橙色の油として、表題化合物 (0 . 242 g、33%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 5.24–

5.11 (m, 1H), 4.25–4.23 (m, 1H), 3.60 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.95–2.82 (m, 4H), 2.60–2.56 (m, 1H), 2.20–2.04 (m, 2H); ESI MS m/z 152 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 0141 】

b) (S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン



10

化学式： $C_{25}H_{25}FN_4O_2$

精密質量：432.2

分子量：432.49

DMSO (5.0 mL) 中の 4-(ベンジルオキシ)-1-((1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン(0.51 g、1.6 mmol)の溶液に、(S)-1-(2-クロロエチル)-3-フルオロピロリジン(0.24 g、1.6 mmol)と、 Cs_2CO_3 (3.1 g、9.5 mmol)を加えた。反応混合物を周囲温度で18時間攪拌した後、反応混合物を H_2O (10 mL)で希釈し、EtOAc (4×20 mL)で抽出した。有機抽出物を食塩水 (3×20 mL)で洗浄し、乾燥させた(Na_2SO_4)。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、 CH_2Cl_2 / 80 : 18 : 2 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH 、100 : 0 ~ 0 : 100)による精製、次いで、追加のフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、 CH_2Cl_2 / CH_2Cl_2 中の10% MeOH、100 : 0 ~ 10 : 90)、次いで、活性炭による処理、分取HPLC (Phenomenex Luna C18 (2)、250.0×21.2 mm、10ミクロン、0.05% TFAを含む H_2O および0.05% TFAを含む CH_3CN)による最終精製により、白色粉末として、表題化合物 (58.3 mg、8%)を得た。

20

 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 7.67 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9 Hz, 1H),
7.45–7.37 (m, 6H), 7.31–7.30 (m, 1H), 6.12–6.10 (m, 2H), 5.16 (dt, J = 55.5, 4.5 Hz,

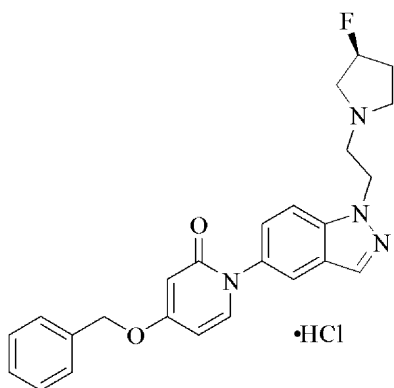
30

1H), 5.07 (s, 2H), 4.58 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.01 (br m, 2H), 2.97–2.93 (m, 2H) 2.92–2.90
(m, 1H), 2.56 (br s, 1H), 2.17–2.03 (m, 2H); ESI MS m/z 433 $[M + H]^+$; HPLC (方法
A) >99% (AUC), t_R = 13.9 min

【0142】

c) (S)-4-(ベンジルオキシ)-1-((1-(2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン塩酸塩

40

化学式： $C_{25}H_{26}ClFN_4O_2$

50

精密質量 : 468.17

分子量 : 468.95

CH₂Cl₂ (1 . 5 m L) 中の (S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (5 6 m g 、 0 . 1 2 m m o l) の溶液を、ジエチルエーテル (0 . 1 2 m L 、 0 . 1 2 m m o l 、 1 . 0 M) 中の無水 H C l で処理した。反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した後、固体をろ過によって回収し、乾燥させ、白色粉末として、表題化合物 (5 1 . 4 m g 、 8 5 %) を得た。m p 1 9 7 ~ 2 0 0 ;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.62–10.50 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.48–7.42 (m, 5H), 7.39–7.36 (m, 1H), 6.13 (dd, *J* = 7.5, 3.0 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.54–5.39 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.87–4.82 (m, 2H), 3.81–3.53 (m, 4H), 3.55–3.20 (m, 2H, H₂Oピークと重複), 2.14–2.01 (s, 2H); ESI MS *m/z* 433 [M + H]⁺; HPLC (方法 A) >99% (AUC), *t_R* = 14.4 min; 旋光度 [α]^{22.5}_D -8.4° (c 0.095, メタノール)

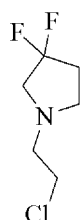
10

【 0 1 4 3 】

実施例 4 9

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製
a) 1 - (2 - クロロエチル) - 3 , 3 - ジフルオロピロリジン

20



化学式 : C₆H₁₀ClF₂N

精密質量 : 169.05

分子量 : 169.6

実施例 4 8 (段階 a) の手順に従うが、3 - フルオロピロリジン塩酸塩の代わりに 3 , 3 - ジフルオロピロリジン塩酸塩を用い、橙赤色の油として、表題化合物 (0 . 1 5 5 g 、 2 2 %) を調製した。

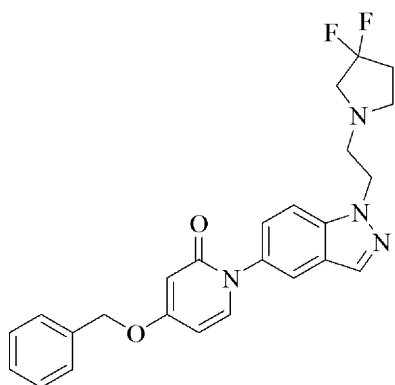
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.57 (t, *J* = 7. Hz, 2H), 2.99 (t, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.86–2.81 (m, 4H), 2.32–2.24 (m, 3H)

30

【 0 1 4 4 】

b) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン

40



10

化学式：C₂₅H₂₄F₂N₄O₂

精密質量：450.19

分子量：450.48

実施例 48 (段階 b) の手順に従うが、(S) - 1 - (2 - クロロエチル) - 3 - フルオロピロリジンの代わりに 1 - (2 - クロロエチル) - 3, 3 - ジフルオロピロリジンを用い、黄色発泡体として、表題化合物 (76.7 mg、18%) を調製した。

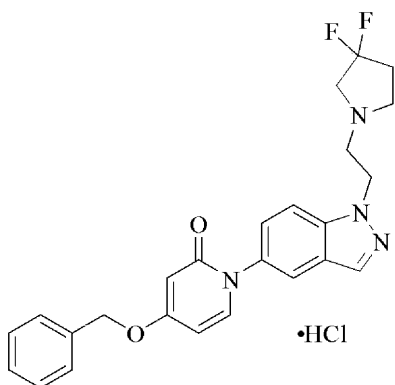
¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.43–7.38 (m, 6H), 7.29 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.10–6.07 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.52 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 3.03 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.94 (t, *J* = 13.0 Hz, 2H) 2.78 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.27–2.21 (m, 2H); ESI MS *m/z* 451 [M + H]⁺

20

【0145】

c) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩



30

化学式：C₂₅H₂₅ClF₂N₄O₂

精密質量：486.16

分子量：486.94

実施例 48 (段階 c) の手順に従うが、(S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オンの代わりに 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オンを用い、オフホワイトの粉末として、表題化合物 (70.1 mg、84%) を調製した。mp 212 ~ 216 ;

40

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.22 (s, 1H), 7.84 (d, $J =$
 9.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.48–7.36 (m, 6H), 6.12 (dd, $J = 7.5,$
 3.0 Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.76 (br s, 2H), 3.71 (br s, 8H,
 H_2O ピークと重複); ESI MS m/z 451 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 A) 98.1%
 (AUC), $t_R = 15.1$ min

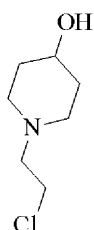
【 0 1 4 6 】

実施例 5 0

10

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) エ
 チル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 1 - (2 - クロロエチル) ピペリジン - 4 - オール



20

化学式 : $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{ClNO}$

精密質量 : 163.08

分子量 : 163.65

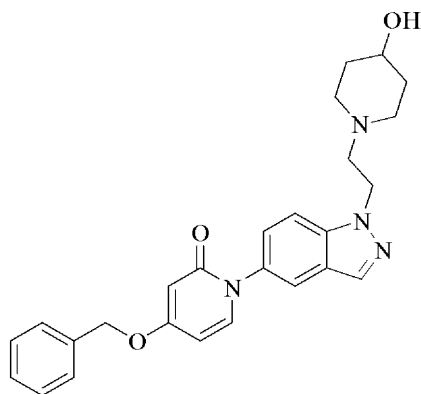
実施例 4 8 (段階 a) の手順に従うが、3 - フルオロピロリジン塩酸塩の代わりにピペ
 リジン - 4 - オール塩酸塩を用い、薄黄色の油として、表題化合物 (0 . 8 2 6 g 、 5 0
 %) を調製した。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.52 (br s, 1H),
 3.90 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 3.45–3.40 (s, 1H), 2.73–2.70 (m, 2H), 2.59 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H),
 2.10 (t, $J = 10.0$ Hz, 2H), 1.70–1.66 (m, 2H), 1.39–1.32 (m, 2H)

30

【 0 1 4 7 】

b) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)
) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン



40

化学式 : $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$

精密質量 : 444.22

分子量 : 444.53

実施例 4 8 (段階 b) の手順に従うが、(S) - 1 - (2 - クロロエチル) - 3 - フル
 オロピロリジンの代わりに 1 - (2 - クロロエチル) ピペリジン - 4 - オールを用い、黄

50

色の膜として、表題化合物 (1 1 6 m g 、 2 0 %) を調製した。

^1H NMR (500 MHz, DMSO-

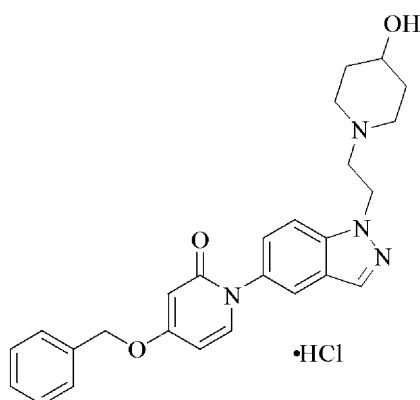
d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.75 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.48–7.47 (m, 2H), 7.44–7.42 (m, 2H), 7.39–7.36 (m, 1H), 7.32 (dd, $J=9.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J=7.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.53 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 4.49 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 3.43–3.39 (m, 1H) 2.77–2.72 (m, 4H), 2.10 (t, $J=9.5$ Hz, 2H), 1.66–1.64 (m, 2H), 1.34–1.27 (m, 2H); ESI MS m/z 445 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 A) 96.1% (AUC), $t_R = 14.2$ min

10

【 0 1 4 8 】

c) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩

20



化学式 : $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_3$

精密質量 : 480.19

分子量 : 480.99

実施例 4 8 (段階 c) の手順に従うが、(S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オンの代わりに 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オンを用い、黄色粉末として、表題化合物 (1 0 4 m g 、 9 3 %) を調製した。mp : 1 8 0 ~ 1 8 6 分解 ;

30

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.56 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H),

7.86 (t, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.48–7.42 (m, 5H), 7.39–7.36 (m, 1H), 6.13 (dd, $J=7.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.08–4.99 (m, 1H), 4.91–4.88 (m, 2H), 3.96–3.93 (m, 1H), 3.72–3.57 (m, 4H), 3.46–3.78 (m, 1H), 3.19–3.15 (m, 1H), 2.09–1.99 (m, 1H), 1.89–1.84 (m, 1H), 1.77–1.70 (m, 1H), 1.59–1.57 (m, 1H); ESI MS m/z 445 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 A) 95.8% (AUC), $t_R = 14.2$ min

40

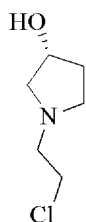
【 0 1 4 9 】

実施例 5 1

(R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) (R) - 1 - (2 - クロロエチル) ピロリジン - 3 - オール

50



化学式：C₆H₁₂ClNO

精密質量：149.06

分子量：149.62

MeOH (14.4 mL) および AcOH (1.44 mL) 中の (R) - 3 - ヒドロキシピロリジン (0.47 g、5.5 mmol) の溶液に、クロロアセトアルデヒド (0.86 mL、5.5 mmol、H₂O 溶液中の 50%) と、ピコリンボラン錯体 (0.58 g、5.5 mmol) を加えた。反応混合物を周囲温度で 0.5 時間撹拌した。その後、追加のピコリンボラン錯体 (0.29 g、2.7 mmol) を加えた。反応混合物をさらに 0.5 時間撹拌した。その後、反応混合物を HCl (30 mL、H₂O 中の 10%) で希釈し、周囲温度で 0.5 時間撹拌した。混合物を固体 NaHCO₃ (7.85 g) でゆっくりと塩基性化し、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、薄黄色の油として、表題化合物 (0.19 g、23%) を得た。

10

¹H NMR

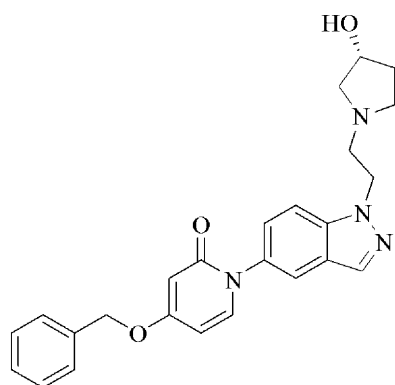
20

(300 MHz, CD₃OD) δ 4.36–4.32 (m, 1H), 3.63 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.91–2.76 (m, 4H),

2.66–2.52 (m, 3H), 2.16–2.09 (m, 1H), 1.74–1.70 (m, 1H)

【0150】

b) (R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン



30

化学式：C₂₅H₂₆N₄O₃

精密質量：430.20

分子量：430.50

40

実施例 48 (段階 b) の手順に従うが、(S) - 1 - (2 - クロロエチル) - 3 - フルオロピロリジンの代わりに (R) - 1 - (2 - クロロエチル) ピロリジン - 3 - オールを用い、オフホワイトの粉末として、表題化合物 (29.6 mg、11%) を調製した。

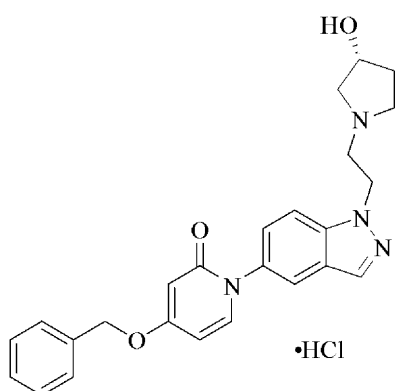
^1H NMR (500 MHz,

DMSO- d_6) δ 8.11 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.48–7.42 (m, 4H), 7.39–7.37 (m, 1H), 7.32 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J = 7.5, 3.0$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.64 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.52 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.15–4.11 (m, 1H), 2.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H) 2.77–2.74 (m, 1H), 2.61–2.57 (m, 1H), 2.32 (dd, $J = 9.5, 3.5$ Hz, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.92–1.86 (m, 1H), 1.51–1.47 (m, 1H); ESI MS m/z 431 $[\text{M} + \text{H}]^+$

10

【 0 1 5 1 】

c) (R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩



20

化学式 : $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_3$

精密質量 : 466.18

分子量 : 466.96

実施例 48 (段階 c) の手順に従うが、(S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オンの代わりに (R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オンを用い、黄色粉末として、表題化合物 (29.8 mg, 93%) を調製した。mp 198 ~ 200 ;

30

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.28 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.48–7.36 (m, 6H), 6.12 (dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.75 (br s, 2H), 4.32 (br s, 1H), 3.57 (br s, 2H), 3.15–2.99 (m, 2H), 2.11–2.00 (m, 2H) 1.71 (br s, 2H); ESI MS m/z 431 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC 94.5% (AUC), $t_R = 13.2$ min; 旋光度 $[\alpha]^{22.0}_D +5.4^\circ$ (c 1.05, メタノール)

40

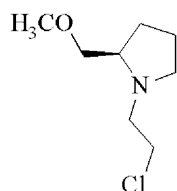
【 0 1 5 2 】

実施例 52

(R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (2 - メトキシピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) (R) - 1 - (2 - クロロエチル) - 2 - メトキシピロリジン

50



化学式：C₈H₁₆ClNO

精密質量：177.09

分子量：177.67

実施例 5 1 (段階 a) の手順に従うが、(R) - 3 - ヒドロキシピロリジンの代わりに (R) - 2 - (メトキシメチル) ピロリジンを用い、薄黄色の油として、表題化合物 (0.29 g、68%) を調製した。

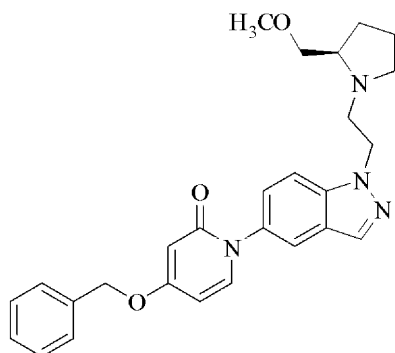
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.58 (t, *J* = 6.9

Hz, 2H), 3.40–3.29 (m, 5H), 3.20–3.14 (m, 2H) 2.75–2.66 (m, 2H), 2.32–2.27 (m, 1H),

1.89–1.57 (m, 4H); ESI MS *m/z* 178 [M + H]⁺

【 0 1 5 3 】

b) (R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (2 - メトキシピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン



30

化学式：C₂₇H₃₀N₄O₃

精密質量：458.23

分子量：458.55

実施例 4 8 (段階 b) の手順に従うが、(S) - 1 - (2 - クロロエチル) - 3 - フルオロピロリジンの代わりに (R) - 1 - (2 - クロロエチル) - 2 - メトキシピロリジンを用い、黄色固体として、表題化合物 (0.13 mg、37%) を調製した。

¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ 8.01 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.47–

7.37 (m, 6H), 7.29 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.09–6.07 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.54 (t, *J* = 7.5

Hz, 2H), 3.45–3.32 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.29–3.25 (m, 2H) 3.19–3.15 (m, 1H), 2.90–

2.85 (m, 1H), 2.72–2.68 (m, 1H), 2.38–2.33 (m, 1H), 1.92–1.84 (m, 1H), 1.78–1.72 (m,

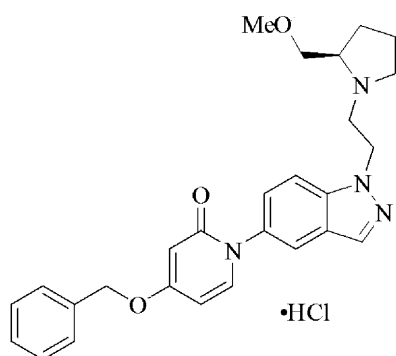
2H), 1.60–1.54 (m, 1H); ESI MS *m/z* 459 [M + H]⁺; HPLC (方法 A) 97.7% (AUC), *t_R*

= 14.2 min

【 0 1 5 4 】

c) (R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (2 - メトキシピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩

40



10

化学式 : $C_{27}H_{31}ClN_4O_3$

精密質量 : 494.21

分子量 : 495.01

実施例 48 (段階 c) の手順に従うが、(S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン の代わりに (R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (2 - メトキシピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン を用い、黄色粉末として、表題化合物 (109 mg、80%) を調製した。mp 198 ~ 202 ;

20

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.86 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.48–7.42 (m, 5H), 7.39–7.36 (m, 1H), 6.13 (dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.89–4.81 (m, 2H), 3.94–3.92 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.69–3.62 (m, 3H), 3.57–3.54 (m, 1H), 3.32 (s, 3H, H_2O ピークと重複), 3.15–3.11 (m, 1H), 2.14–2.12 (m, 1H), 2.11–1.99 (m, 1H), 1.89–1.83 (m, 1H), 1.71–1.67 (m, 1H); ESI MS m/z 459 $[M + H]^+$; HPLC (方法 A) 96.9% (AUC), $t_R = 14.2$ min; 旋光度 $[\alpha]^{23.0}_D +13.9^\circ$ (c 1.15, メタノール)

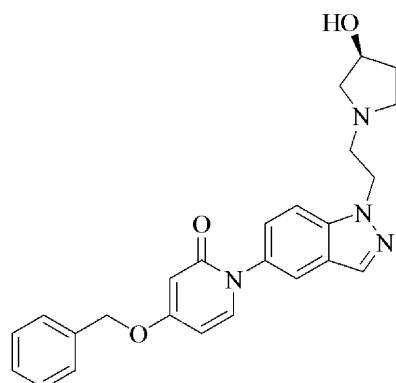
30

【 0 1 5 5 】

実施例 53

(S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン 塩酸塩の調製

a) (S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン



40

化学式 : $C_{25}H_{26}N_4O_3$

50

精密質量：430.2

分子量：430.5

CH₂Cl₂ (48.0 mL) 中の 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン (0.800 g、2.21 mmol) の溶液に、デス - マーチンペルヨージナン (Des - Martin periodinane) (1.87 g、4.43 mmol) を加えた。周囲温度で 5 時間撹拌した後、反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウムおよび過剰 Na₂S₂O₃ の溶液で希釈した後、CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) で抽出した。有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮した。その物質をさらに精製することなく使用した。

【0156】

1, 2 - ジクロロエタン (3.3 mL) 中の本中間体 (0.20 g、0.56 mmol) の溶液に、(S) - 3 - ピロリジノール (46 mL、0.56 mmol) と、NaB (AcO)₃H (0.24 g、1.1 mmol) を加えた。周囲温度で 6 時間撹拌した後、反応混合物を 1N NaOH で希釈し、CH₂Cl₂ (3 × 15 mL) で抽出した。有機物を、1N HCl (4 × 15 mL) で洗浄した後、水層を塩基性化し、CH₂Cl₂ (4 × 20 mL) で抽出し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。分取 HPLC (Phenomenex Luna C18 (2)、250.0 × 21.2 mm、10 ミクロン、0.05 % TFA を含む H₂O および 0.05 % TFA を含む CH₃CN) による精製により、白色固体として、表題化合物 (12.7 mg、5%) を得た。

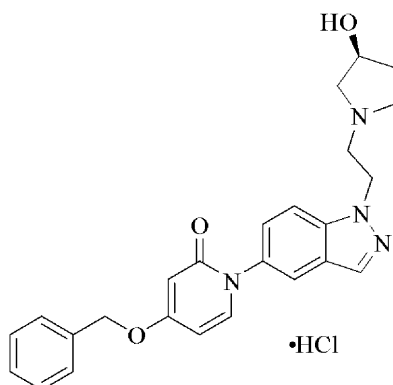
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*

= 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.48–7.42 (m, 4H), 7.39–7.36 (m, 1H), 7.32 (dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.64 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.52 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.13–4.12 (m, 1H), 2.88 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.76 (dd, *J* = 9.5, 6.5 Hz, 2H) 2.61–2.53 (m, 1H), 2.32 (dd, *J* = 9.5, 4.0 Hz, 1H), 1.92–1.88 (m, 1H), 1.50–1.48 (m, 1H); ESI MS *m/z* 431 [M + H]⁺; HPLC (方法 A)

>99.0% (AUC), *t*_R = 14.0 min

【0157】

b) (S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩



化学式：C₂₅H₂₇ClN₄O₃

精密質量：466.18

分子量：466.96

実施例 48 (段階 c) の手順に従うが、(S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オンの代わりに (S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 -

【 0 1 5 8 】

(S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (2 - ヒドロキシメチルピロリジン
- 1 - イル)エチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル)ピリジン - 2 (1H) - オン塩
酸塩の調製

10



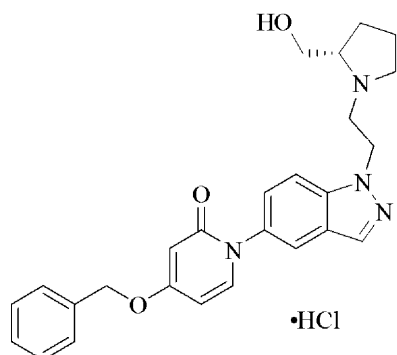
分子量：444.53

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (s, 1H),

30

HPLC (方法 A) >99% (AUC), $t_R = 14.6$ min

40



化学式： $C_{26}H_{29}ClN_4O_3$

分子量：480.99

実施例 48 (段階 c) の手順に従うが、(S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン の代わりに (S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (2 - ヒドロキシメチルピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン を使い、黄色粉末として、表題化合物 (19 mg、83%) を調製した。mp 198 ~ 206 ;

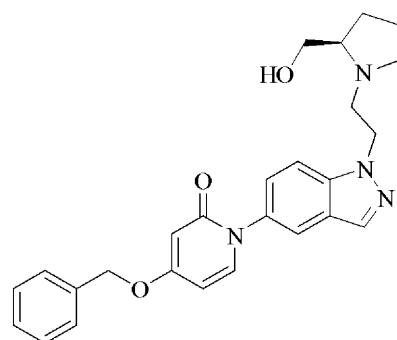
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.62 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.48–7.42 (m, 5H), 7.39–7.36 (m, 1H), 6.13 (dd, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.54–5.53 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.91–4.82 (m, 2H), 3.94–3.92 (m, 1H), 3.78–3.77 (m, 1H), 3.68–3.62 (m, 3H), 3.57–3.55 (m, 1H), 3.22–3.15 (m, 1H), 2.11–1.98 (m, 2H), 1.87–1.71 (2H); ESI MS *m/z* 445 [M + H]⁺; HPLC (方法 A) >99.0% (AUC), *t*_R = 14.2 min

【 0 1 6 0 】

实施例 55

(R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (2 - ヒドロキシメチルピロリジン
- 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩
酸塩の調製

a) (R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン



化学式： $C_{26}H_{28}N_4O_3$

精密質量：444.22

分子量：444.53

DMF (2 . 1 m L) 中の 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - クロロエチル)
- 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 1 5 g 、 0 . 4 0

50

mmol) の溶液に、 Cs_2CO_3 (0.64 g、2.0 mmol) と、(R)-2-ヒドロキシメチルピロリジン (0.78 mL、7.9 mmol) を加えた。反応混合物を 90 で 3 時間加熱した。反応混合物を冷却し、 H_2O (25 mL) で希釈し、 EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。有機抽出物を食塩水 (2 × 20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、ろ過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/ EtOAc /9:1 MeOH/ NH_4OH 、1:1:0 ~ 9:9:2) による精製に続き、分取 HPLC (Phenomenex Luna C18 (2)、250.0 × 21.2 mm、10 ミクロン、0.05% TFA を含む H_2O および 0.05% TFA を含む CH_3CN) により、透明な膜として、表題化合物 (30 mg、17%) を得た。

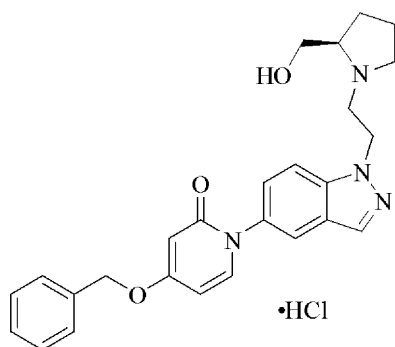
10

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.49–7.46 (m, 1H), 7.42–7.36 (m, 6H), 7.30–7.26 (m, 1H), 6.09–6.08 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.50–4.49 (m, 2H), 3.47–3.45 (m, 1H), 3.39–3.37 (m, 1H), 3.28–3.19 (m, 2H), 2.88–2.86 (m, 1H) 2.69 (br s, 1H), 2.60–2.45 (br s, 1H), 2.39–2.38 (m, 1H), 1.86–1.70 (m, 4H); ESI MS m/z 445 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 0 1 6 1 】

b) (R)-4-(ベンジルオキシ)-1-(1-(2-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン塩酸塩

20



30

化学式： $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_3$

精密質量：480.19

分子量：480.99

実施例 48 (段階 c) の手順に従うが、(S)-4-(ベンジルオキシ)-1-(1-(2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2(1H)-オンの代わりに (R)-4-(ベンジルオキシ)-1-(1-(2-(2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)エチル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2(1H)-オンを用い、黄土色の粉末として、表題化合物 (28 mg、91%) を調製した。

40

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.48–7.42 (m, 5H), 7.39–7.36 (m, 1H), 6.12 (dd, $J = 8.0, 3.0$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.52 (br s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.92–4.83 (m, 2H), 3.94–3.92 (m, 1H), 3.80–3.78 (m, 1H), 3.69–3.64 (m, 3H), 3.57–3.52 (m, 1H), 3.16–3.11 (m, 1H), 2.10–1.97 (m, 2H), 1.87–1.71 (m, 2H); ESI MS m/z 445 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 A) >99% (AUC), $t_R = 13.9$ min; 旋光度 $[\alpha]^{22.5}_{\text{D}} +12.0^\circ$ (c 1.00, メタノール)

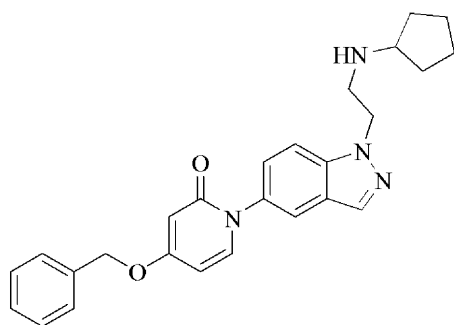
10

【 0 1 6 2 】

実施例 5 6

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (シクロペンチルアミノ) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (シクロペンチルアミノ) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン



20

化学式 : $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$

精密質量 : 428.22

分子量 : 428.53

実施例 5 5 (段階 a) の手順に従うが、(R) - 2 - ヒドロキシメチルピロリジンの代わりにシクロペンチルアミンを用い、透明な膜として、表題化合物 (8 8 m g 、 5 2 %) を調製した。

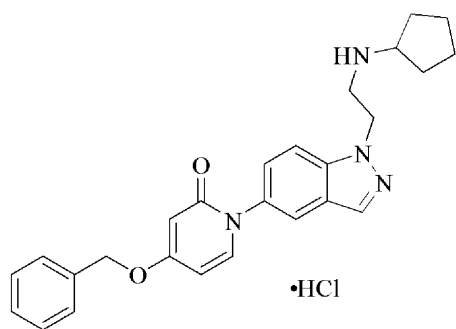
30

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.46–7.36 (m, 6H), 7.29 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.09–6.06 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.51 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.15 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.12–3.07 (m, 1H), 1.85–1.78 (m, 2H), 1.67–1.62 (m, 2H), 1.55–1.48 (m, 3H), 1.31–1.27 (m, 2H); ESI MS m/z 429 $[\text{M} + \text{H}]^+$

40

【 0 1 6 3 】

b) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (シクロペンチルアミノ) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩



化学式：C₂₆H₂₈N₄O₂

精密質量：428.22

分子量：428.53

実施例 48 (段階 c) の手順に従うが、(S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オンの代わりに 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (シクロペンチルアミノ) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オンを用い、オフホワイトの粉末として、表題化合物 (71 mg、76%) を調製した。mp 221 ~ 222、

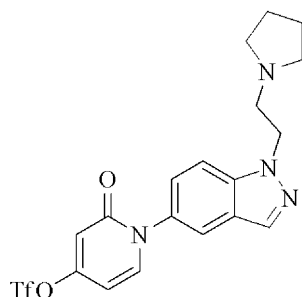
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.95 (br s, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48–7.40 (m, 5H), 7.39–7.36 (m, 1H), 6.12 (dd, *J* = 7.5, 3.0 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.77 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.55 (br s, 1H), 3.45 (br s, 2H), 1.97–1.93 (m, 2H), 1.71–1.67 (m, 2H), 1.64–1.58 (m, 2H), 1.56–1.51 (m, 2H); ESI MS *m/z* 429 [M + H]⁺; HPLC (方法 A) 98.6% (AUC), *t*_R = 14.2 min

【0164】

実施例 57

4 - (4 - フルオロフェネチル) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン - 4 - トリフルオロメタンスルホン酸塩



化学式：C₁₉H₁₉F₃N₄O₄S

精密質量：456.11

分子量：456.44

4 - ヒドロキシ - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (900 mg、2.7 mmol) を、窒素雰囲気下で、THF (20 mL) 中に懸濁し、LiN(SiMe₃)₂ (THF 中の 1 M) (4.2 mL、4.2 mmol) を加えた。1 分間攪拌した後、PhNTf₂ (1.48 g、4.16 mmol) を一度に加え、混合物を 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、塩化メチレン (50 mL) で希釈し、飽和 NH₄Cl、飽和 Na₂CO₃ で順次洗浄し、

硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（塩化メチレンと、メタノール/アンモニアの混合物（10：1）で溶離する、40 g の I S C O カラム；勾配 100 % 塩化メチレン～80 % 塩化メチレン 40 mL / 分で 30 分間）により精製し、白色固体として、表題化合物（780 mg、60 %）を得た。

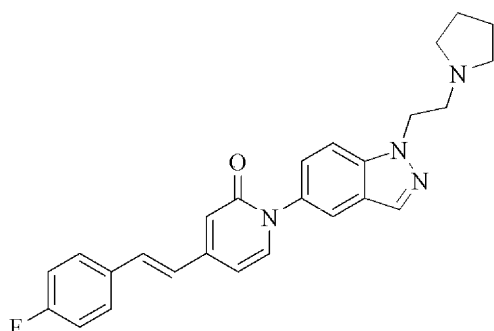
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s,

1H), 7.68 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.37–7.35 (dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.30–6.28 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 4.57 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.60–2.57 (m, 4H), 1.80–1.76 (m, 4H); ESI MS m/z 457 $[\text{M} + \text{H}]^+$

10

【 0 1 6 5 】

b) (E) - 4 - (4 - フルオロスチリル) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン



20

化学式： $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}$

精密質量：428.20

分子量：428.50

1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン - 4 - トリフルオロメタンスルホン酸塩 (100 mg、0.22 mmol)、(4 - フルオロ) フェニルビニルボロン酸 (90.9 mg、0.55 mmol)、 K_2CO_3 (75 mg、0.55 mmol)、および PdCl_2dppf (18 mg、0.022 mmol) を、真空下で、30 分間、DMSO (2 mL) 中で撹拌した。フラスコを窒素で洗浄し、混合物を 80 で 30 分間加熱した。冷却した後、混合物を塩化メチレンで希釈し、5 % 塩化リチウム溶液 (5 ×) で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、残渣を、カラムクロマトグラフィー（塩化メチレンとメタノール/アンモニアの混合物（10：1）で溶離、12 g I S C O カラム；勾配 100 % 塩化メチレン～80 % 塩化メチレン 25 mL / 分で 30 分間）により精製し、表題化合物 (70.4 mg、16 %) を得た。

30

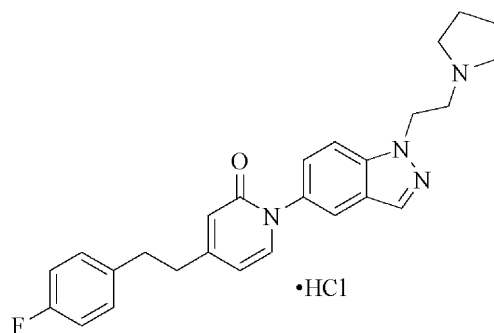
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ

8.04 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.57–7.48 (m, 3H), 7.46–7.40 (dd, $J = 8.9, 1.9$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.1 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.52–6.46 (dd, $J = 7.2, 1.9$ Hz, 1H), 4.56 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.63–2.53 (m, 4H), 1.86–1.75 (m, 4H)

40

【 0 1 6 6 】

c) 4 - (4 - フルオロフェネチル) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩



化学式：C₂₆H₂₇FN₄O

精密質量：430.22

分子量：430.52

(E)-4-(4-フルオロスチリル)-1-((1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン(70 mg、0.16 mmol)と、ギ酸アンモニウム(20.7 mg、0.328 mmol)を5分間、メタノール(4 mL)中で撹拌した。パラジウム炭素(100 mg)を加え、混合物を1.5時間還流加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、セライトろ過し、エタノールで洗い流した後、濃縮した。残渣をメタノール(2 mL)中で溶解し、Et₂O中の1当量の2 M HClで処理し、本混合物を濃縮し、黄色固体として、表題化合物(39.4 mg、9.1%)を得た。mp 55~60 ;

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.84–7.75

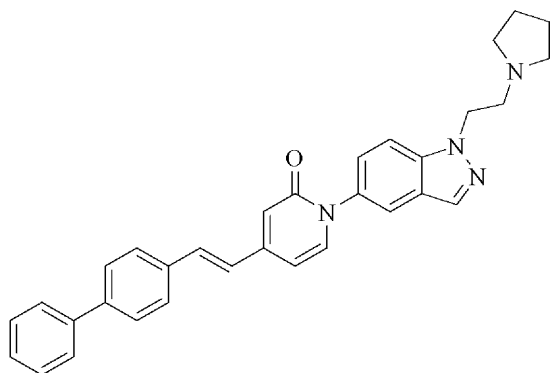
(m, 2H), 7.60–7.54 (dd, *J* = 6.7, 0.6 Hz, 1H), 7.47–7.41 (dd, *J* = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.28–7.20 (m, 2H), 7.04–6.96 (m, 2H), 6.47–6.40 (m, 2H), 4.87 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.86 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.74–3.63 (br m, 2H), 3.21–3.10 (br m, 2H), 3.01–2.92 (m, 2H), 2.92–2.83 (m, 2H), 2.23–2.09 (m, 2H), 2.08–1.95 (m, 2H); ESI MS *m/z* 431 [M + H]⁺; HPLC (方法D) 92.5% (AUC), *t_R* = 12.9 min

【0167】

実施例 58

4-(4-フルオロフェネチル)-1-((1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン塩酸塩の調製

a) (E)-4-(2-(ピフェニル-4-イル)ビニル)-1-((1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン



化学式：C₃₂H₃₀N₄O

精密質量：486.24

分子量：486.61

1-((1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリ

ジン - 2 (1 H) - オン - 4 - トリフルオロメタンスルホン酸塩 (1 0 0 m g 、 0 . 2 2 m m o l) 、 (4 - フェニル) フェニルビニルボロン酸 (1 2 0 m g 、 0 . 5 5 m m o l) 、 K_2CO_3 (7 5 m g 、 0 . 5 5 m m o l) 、 および $PdCl_2dppf$ (1 8 m g 、 0 . 0 2 2 m m o l) を、真空下で、30分間、DMSO (2 m L) 中で撹拌した。フラスコを窒素で洗浄し、混合物を80℃で30分間加熱した。冷却した後、混合物を塩化メチレンで希釈し、5%塩化リチウム溶液 (5 ×) で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、残渣を、カラムクロマトグラフィー (塩化メチレンとメタノール / アンモニアの混合物 (1 0 : 1) で溶離する、12 g I S C O カラム ; 勾配 1 0 0 % 塩化メチレン ~ 8 0 % 塩化メチレン 2 5 m L / 分で 3 0 分間) により精製し、表題化合物 (5 1 . 4 m g 、 1 1 %) を得た。

10

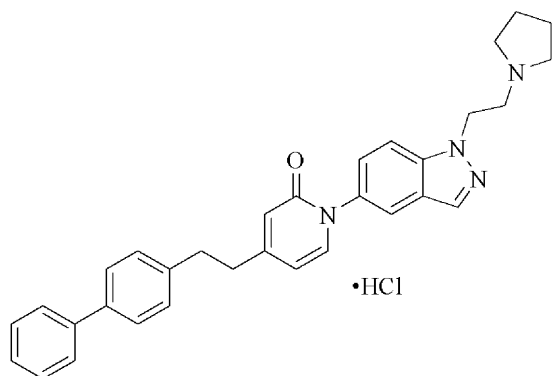
1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ

8.04 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.68–7.59 (m, 6H), 7.54 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.50–7.41 (m, 3H), 7.4–7.34 (m, 2H), 7.26 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 1.65$ Hz, 1H), 6.56–6.51 (dd, $J = 7.3, 1.9$ Hz, 1H), 4.56 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.65–2.53 (m, 4H), 1.84–1.75 (m, 4H)

【 0 1 6 8 】

b) 4 - (4 - フルオロフェネチル) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩

20



30

化学式 : $C_{32}H_{32}N_4O$

精密質量 : 488.26

分子量 : 488.62

(E) - 4 - (4 - フルオロスチリル) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (5 1 m g 、 0 . 1 1 m m o l) と、ギ酸アンモニウム (1 3 . 3 m g 、 0 . 2 1 1 m m o l) を 5 分間、メタノール (4 m l) 中で撹拌した。パラジウム炭素 (1 0 0 m g) を加え、混合物を 1 . 5 時間還流加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、セライトろ過し、エタノールで洗い流した後、濃縮した。残渣をメタノール (2 m L) 中で溶解し、 Et_2O 中の 1 当量の 2 M HCl で処理し、混合物を濃縮し、黄色固体として、表題化合物 (4 2 . 3 m g 、 8 . 5 %) を得た。m p 2 0 0 ~ 2 1 0 ;

40

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.61–7.51 (m, 6H), 7.48–7.44 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.35–7.27 (m, 3H), 6.49–6.47 (m, 1H), 4.86 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.85 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.74–3.62 (br m, 2H), 3.20–3.11 (br m, 2H), 3.07–3.00 (m, 2H), 2.97–2.91 (br m, 2H), 2.19–2.11 (m, 2H), 2.05–1.96 (br m, 2H); ESI MS m/z 489 $[\text{M} + \text{H}]^+$, HPLC (方法D) >92.7% (AUC), $t_R = 14.8$ min

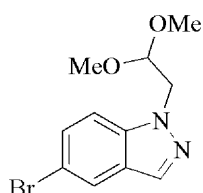
【 0 1 6 9 】

10

実施例 5 9

(S) - 1 - (1 - (2 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 4 - フェネチルピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 5 - ブロモ - 1 - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - 1 H - インダゾール



20

化学式 : $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$

精密質量 : 284.02

分子量 : 285.14

DMSO (120 mL) 中の 5 - ブロモ - 1 H - インダゾール (10 . 0 g 、 51 . 2 mmol) の溶液に、2 - ブロモアセトアルデヒドジメチルアセタール (12 . 1 mL 、 103 mmol) と Cs_2CO_3 (66 . 8 g 、 205 mmol) を加えた。反応混合物を 40 で 18 時間撹拌した後、反応混合物を H_2O (100 mL) および EtOAc (175 mL) で希釈した。水層を EtOAc (4×175 mL) で抽出した。混合した有機物を食塩水 (2×100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4) 、ろ過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ISCO 330 g カラム、95 : 5 ヘキサン / EtOAc ~ ヘキサン / EtOAc 50 : 50、60 分間、40 mL / 分) による精製により、薄橙色の固体として、表題化合物 (8 . 52 g 、 46 %) を得た。

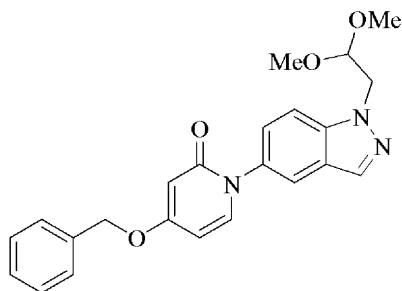
30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.94 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 1.2$, 1H), 7.48–7.42 (dd, $J = 8.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.71 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.33 (s, 6H)

【 0 1 7 0 】

b) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン

40



化学式 : $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$

精密質量 : 405.17

50

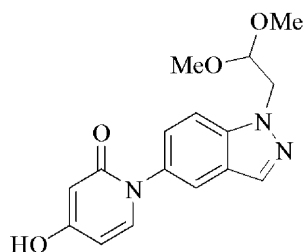
分子量：405.45

DMSO (20 mL) 中の、5 - ブロモ - 1 - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 1H - インダゾール (4.0, 14 mmol)、4 - (ベンジルオキシ) ピリジン - 2 (1H) - オン (3.1 g, 16 mmol)、K₂CO₃ (2.1 g, 16 mmol)、8 - ヒドロキシキノリン (310 mg, 2.1 mmol)、および CuI (3.1 g, 16 mmol) の懸濁液を、高真空下で、30 分間排出した後、窒素で逆充填した。混合物を、窒素下で、130 で 20 時間攪拌した後、冷却した。混合物を、CH₂Cl₂ (200 mL) 中の 20% MeOH / NH₄OH (10 : 1) で希釈し、15 分間攪拌した後、シリカプラグに負荷した。材料を CH₂Cl₂ (400 mL) 中の 20% MeOH / NH₄OH (10 : 1) を用いてプラグを通して溶出した後、濃縮した。残渣を CH₂Cl₂ 中で溶解し、LiCl (4 × 100 mL) および食塩水 (1 × 100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレンと、メタノール / アンモニアの混合物 (10 : 1) で溶離する、120 g ISCO カラム; 勾配 100% 塩化メチレン ~ 80% 塩化メチレン 40 mL / 分で 60 分間) による精製により、薄橙色の固体として、表題化合物 (4.96 g, 85%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.45–7.33 (m, 6H), 7.27 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.12–6.04 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.76 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.37 (s, 6H)

【0171】

c) 1 - (1 - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) - 4 - ヒドロキシピリジン - 2 (1H) - オン



化学式：C₁₆H₁₇N₃O₄

精密質量：315.12

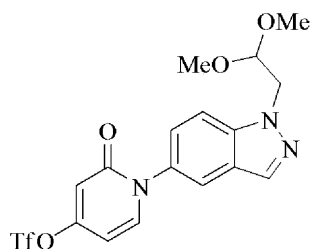
分子量：315.32

CH₃OH 中の 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン (4.96 g, 12.2 mmol) およびギ酸アンモニウム (1.53 g, 24.4 mmol) の溶液を 10 分間攪拌した。Pd / C (5.5 g) を、窒素雰囲気下で加えた。反応混合物を 80 で 2 時間加熱した後、冷却した。混合物をセライト層を通してろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を、MeOH で粉砕し、乾燥するまで濃縮し、EtOAc で粉砕し、20 分間超音波で分解した後、濃縮し、黄色 / 白色固体として、表題化合物 (3.62 g, 95%) を得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.06 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, 1H, 溶媒ピークと重複), 6.12 (s, 1H), 6.05 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.78 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.38 (s, 6H)

【0172】

d) 1 - (1 - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - オキシ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホン酸塩



化学式：C₁₇H₁₆F₃N₃O₆S

精密質量：447.07

分子量：447.39

1 - (1 - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 4 - ヒドロキシピリジン - 2 (1 H) - オン (3 . 6 2 g 、 1 1 . 4 m m o l) を、窒素雰囲気下で、THF (8 0 m L) 中で懸濁し、LiN (Si Me ₃) ₂ (THF 中の 1 M) (1 4 . 9 m L 、 1 4 . 9 m m o l) を加えた。10 分間撹拌した後、PhNTf₂ (5 . 3 1 g 、 1 4 . 9 m m o l) を一度に加え、混合物を 1 . 5 時間撹拌した。混合物を塩化メチレン (5 0 0 m L) で希釈し、飽和 NH₄Cl、飽和 Na₂CO₃ で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (塩化メチレンと、メタノール / アンモニアの混合物 (1 0 : 1) で溶離する、1 2 0 g I S C O カラム ; 勾配 1 0 0 % 塩化メチレン ~ 8 0 % 塩化メチレン 4 0 m L / 分で 6 0 分間) により精製し、白色固体として、表題化合物 (4 . 3 3 g 、 8 5 %) を得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.07 (s, 1H),

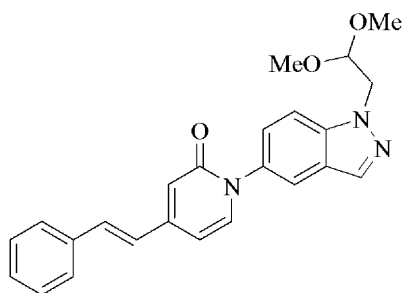
7.69 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37–7.34

(dd, *J* = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.31–6.28 (dd, *J* = 7.6, 2.7 Hz, 1H),

4.77 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.38 (s, 6H)

【 0 1 7 3 】

e) (E) - 1 - (1 - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 4 - スチリルピリジン - 2 (1 H) - オン



化学式：C₂₄H₂₃N₃O₃

精密質量：401.17

分子量：401.46

1 - (1 - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホン酸塩 (2 . 6 6 m g 、 5 . 9 5 m m o l) 、フェニルビニルボロン酸 (2 . 2 3 g 、 1 4 . 8 m m o l) 、 K₂CO₃ (2 . 0 5 g 、 1 4 . 8 m m o l) 、および PdCl₂dppf (5 0 0 m g 、 0 . 5 9 5 m m o l) を、真空下で、30 分間、DMSO (1 5 m L) 中で撹拌した。フラスコを窒素で洗浄し、混合物を 8 0 ° で 1 時間加熱した。冷却した後、混合物を塩化メチレンで希釈し、5 % 塩化リチウム溶液 (5 ×) で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、残渣を、カラムクロマトグラフィー (塩化メチレンとメタノール / アンモニアの混合物 (1 0 : 1) で溶離、1 2 0 g I S C O カラム ; 勾配 1 0 0 % 塩化メチレン ~ 1 0 % メタノール / アンモニアの混合物 (1 0 : 1) 4 0 m L / 分で 6 0 分間) により精製し、表題化合

物 (2 . 0 8 g 、 8 7 %) を得た。

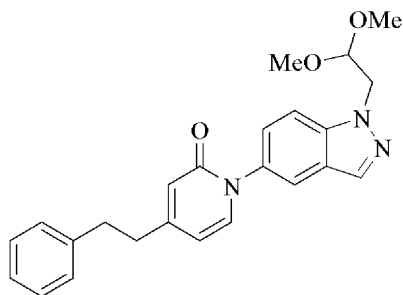
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD)

8.06 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.60–7.54 (m, 3H), 7.45–7.34 (m, 5H), 7.23 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.54–6.51 (dd, $J = 7.3$, 1.8 Hz, 1H), 4.78 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.51 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.38 (s, 6H)

【 0 1 7 4 】

f) 1 - (1 - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 4 - フェネチルピリジン - 2 (1 H) - オン

10



化学式 : $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$

精密質量 : 403.19

分子量 : 403.47

(E) - 1 - (1 - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 4 - スチリルピリジン - 2 (1 H) - オン (2 . 0 8 g 、 5 . 1 9 m m o l) を、窒素雰囲気下で、2時間、 CH_3OH (1 0 0 m L) 中で撹拌した。パラジウム炭素 (3 . 1 g) を、窒素雰囲気下に加え、混合物を20分間撹拌した。その後、窒素線を H_2 バルーンによって置換し、反応混合物を、 H_2 雰囲気下で、室温で2時間撹拌した後、窒素で洗浄した (1 0 分間) 。混合物をセライト層を通してろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を MeOH で粉碎し、濃縮し、橙色の固体として、表題化合物 (1 . 7 7 g 、 8 4 %) を得た。

20

^1H NMR (300

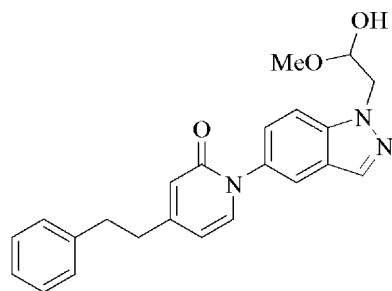
30

MHz, CDCl_3) 8.04 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.44–7.36 (dd, $J = 8.9$, 1.9 Hz, 1H), 7.36–7.28 (m, 2H, 溶媒ピークと重複), 7.26–7.18 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 6.16–6.06 (dd, $J = 7.0$, 1.8 Hz, 1H), 4.76 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.48 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.36 (s, 6H) 3.01–2.90 (m, 2H), 2.90–2.76 (m, 2H)

【 0 1 7 5 】

g) 1 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メトキシエチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 4 - フェネチルピリジン - 2 (1 H) - オン

40



化学式 : $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$

精密質量 : 389.17

分子量 : 389.45

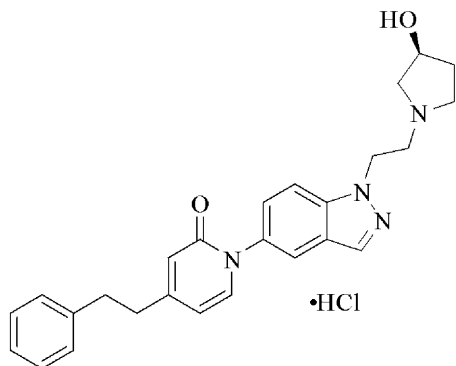
50

THF (20 mL) 中の 1 - (1 - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) - 4 - フェネチルピリジン - 2 (1H) - オン (1.77 g、4.39 mmol) の溶液を、水性 HCl (20 mL、2.0 M) で処理した。溶液を 60 で 18 時間加熱し、冷却した後、H₂O (50 mL) で処理した。混合物を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、橙色の固体として、表題化合物 (1.72 g、98%) を得た。ESI MS *m/z* 390 [M + H]⁺。

【0176】

h) (S) - 1 - (1 - (2 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) - 4 - フェネチルピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩

10



化学式：C₂₆H₂₈N₄O₂

精密質量：428.22

分子量：428.53

20

MeOH (20.0 mL) および AcOH (2.0 mL) 中の 1 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メトキシエチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) - 4 - フェネチルピリジン - 2 (1H) - オン (200 mg、0.51 mmol) の溶液に、S - 3 - ピロリジンノール (134 mg、1.54 mmol) とピコリンボラン錯体 (55 mg、0.51 mmol) を加えた。周囲温度で、窒素雰囲気下で、2.5 時間撹拌した後、溶液を濃縮し、1N HCl (10.0 mL) で処理し、30 分間、激しく撹拌した。混合物を、NaOH (10 mL、1 M) で処理し、SCX - 2 カラムに充填した。材料を MeOH 中の 7N NH₃ により溶出した後、分取 HPLC により精製した。その後、残渣を SCX - 2 カラムに充填し、MeOH 中の 7N NH₃ により溶出し、濃縮した。残渣をエーテル中の 2N HCl で処理し、モノ - HCl 塩を作製した。本物質を加熱した 2 - プロパノールで粉砕することによって、さらに精製し、表題化合物 (41.0 mg、17%) を得た。mp 175 ~ 185 ;

30

¹H NMR (500

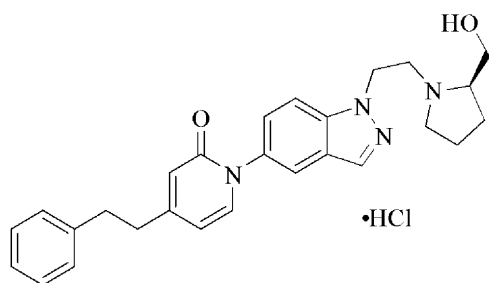
MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.49–7.42 (dd, *J* = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.31–7.21 (m, 4H), 7.21–7.15 (m, 1H), 6.47–6.40 (m, 2H), 4.87 (t, *J* = 5.8, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.00–3.78 (br m, 3H), 3.76–3.41 (br m, 2H), 3.24–3.11 (br s, 1H), 3.03–2.95 (m, 2H), 2.95–2.87 (m, 2H), 2.45–1.90 (br m, 2H); ESI MS *m/z* 429 [M + H]⁺; HPLC (方法 D) 98.8% (AUC), *t_R* = 12.8 min

40

【0177】

実施例 60

(R) - 1 - (1 - (2 - (2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) - 4 - フェネチルピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩の調製



化学式： $C_{27}H_{30}N_4O_2$

精密質量：442.24

分子量：442.55

実施例 59 の手順に従うが、(S) - 3 - ピロリジノールの代わりに (R) - (-) - 2 ピロリジンメタノール (200 mg、0.513 mmol) を用い、オフホワイトの粉末として、表題化合物 (65.7 mg、28%) を調製した。mp 145 ~ 155 ;

1H NMR (500 MHz,

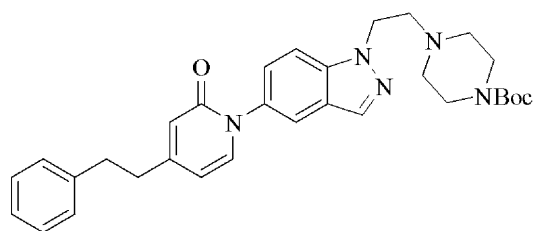
CD_3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.41–7.39 (dd, $J = 8.9, 1.9$ Hz, 1H), 7.25–7.19 (m, 4H), 7.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.40–6.39 (m, 2H), 4.90–4.85 (m, 2H), 4.09–4.03 (m, 1H), 3.87–3.84 (m, 2H), 3.76–3.64 (m, 4H), 2.95–2.92 (m, 2H), 2.87–2.84 (m, 2H), 2.23–2.07 (m, 2H), 2.03–1.84 (m, 2H); ESI MS m/z 443 $[M + H]^+$; HPLC (方法 D) 98.3% (AUC), $t_R = 13.1$ min

【 0 1 7 8 】

実施例 6 1

4 - フェネチル 1 - (1 - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オンニ塩酸塩の調製

a) tert - ブチル 4 - (2 - (5 - (2 - オキソ - 4 - フェネチルピリジン - 1 (2 H) - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸塩



化学式： $C_{31}H_{37}N_5O_3$

精密質量：527.29

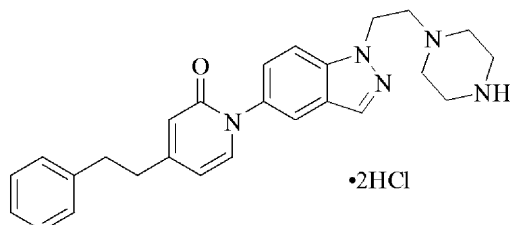
分子量：527.66

実施例 59 の手順に従うが、(S) - 3 - ピロリジノールの代わりに tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボン酸塩 (300 mg、0.771 mmol) を用い、以下のように、改変した調製によって、表題化合物を調製した。室温で 2.5 時間攪拌した後、反応混合物を、1 N HCl (10 mL) で処理し、5 分間攪拌した後、1 N NaOH (10 mL) で処理した。水性混合物を EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。有機物を食塩水 (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (40 g ISCO カラム、100% CH_2Cl_2 ~ 92.5% CH_2Cl_2 / 7.5% MeOH / NH_4OH (10 : 1) 25 mL / 分で 35 分間) による精製により、黄色固体として、表題化合物 (247 mg、70%) を得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H),
 7.68 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.41–7.39 (dd, $J = 8.9, 1.9$ Hz, 1H),
 7.33–7.29 (m, 3H), 7.24–7.21 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 6.12–6.10 (dd, $J = 7.0, 1.7$ Hz, 1H),
 4.53 (t, $J = 6.9$, 2H), 3.39 (m, 4H), 2.97–2.94 (m, 2H), 2.90–2.87 (m, 2H), 2.83–2.80 (m,
 2H), 2.45 (s, 4H), 1.45 (m, 9H)

【 0 1 7 9 】

b) 4 - フェネチル - 1 - (1 - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - イン
 ダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩 10



化学式 : $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}$

精密質量 : 427.24

分子量 : 427.54

MeOH (2 mL) 中の tert - ブチル 4 - (2 - (5 - (2 - オキソ - 4 - フェネ
 チルピリジン - 1 (2 H) - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) エチル) ピペラジ
 ン - 1 - カルボン酸塩 (247 mg、0.468 mmol) の溶液を、窒素雰囲気下で、
 エーテル (7 mL) 中の 2 N HCl で処理した。溶液を室温で 2 時間攪拌した後、 CH_2Cl_2 (20 mL) で処理し、生成物を沈殿させた。液体を移し、固体をエーテル (3
 \times 100 mL) で粉砕し、濃縮し、黄色固体として、表題化合物 (161.7 mg、69
 %) を得た。mp 280 ~ 290 ;

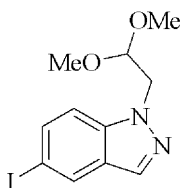
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.62 (d, $J = 6.95$
 Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.30–7.17 (m, 5H), 6.51 (dd, $J = 7.0, 1.1$ Hz, 1H),
 6.48 (s, 1H), 4.95 (t, $J = 5.85$, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.61–3.56 (m, 8H), 3.01–2.98 (m, 2H),
 2.94–2.91 (m, 2H); ESI MS m/z 428 $[\text{M} + \text{H}]^+$. HPLC (方法 D) 95.4% (AUC), $t_R =$
 12.9 min

【 0 1 8 0 】

実施例 6 2

1 - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 4 - フェネチ
 ルピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製 40

a) 1 - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - 5 - ヨード - 1 H - インダゾール



化学式 : $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{IN}_2\text{O}_2$

精密質量 : 332

分子量 : 332.14

20

30

40

50

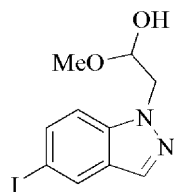
DMSO (104 mL) 中の 5 - ヨード - 1 H - インダゾール (8.28 g、33.9 mmol) の溶液に、2 - ブロモアセトアルデヒドジメチルアセタール (7.9 mL、68 mmol) と Cs_2CO_3 (44.1 g、136 mmol) を加えた。反応混合物を 40 で 18 時間撹拌した後、反応混合物を H_2O (100 mL) および EtOAc (175 mL) で希釈した。分割された物質を EtOAc (4 × 175 mL) で抽出した。有機物を食塩水 (2 × 100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、ろ過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0.1% Et_3N を含むヘキサン / 0.1% Et_3N を含む EtOAc、100 : 0 ~ 90 : 10) による精製により、薄橙色の粉末として、表題化合物 (4.49 g、46%) を得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ

8.07 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 9.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.71 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.33 (s, 6H)

【0181】

b) 2 - (5 - ヨード - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1 - メトキシエタノール



化学式 : $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{IN}_2\text{O}_2$

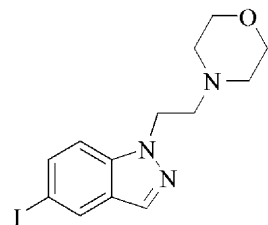
精密質量 : 317.99

分子量 : 318.11

THF (20 mL) 中の 1 - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 5 - ヨード - 1 H - インダゾール (920 mg、2.77 mmol) の溶液に、40 で、2 M HCl (20 mL) を加えた。溶液を 70 で 18 時間加熱した。反応混合物を冷却し、 H_2O (60 mL) で希釈した。水性混合物を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、薄茶色の固体として、表題化合物 (737 mg、88%) を得た。ESI MS m/z 318 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

【0182】

b) 4 - (2 - (5 - ヨード - 1 H - インダゾール - 1 - イル) エチル) モルホリン



化学式 : $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{IN}_3\text{O}$

精密質量 : 357.03

分子量 : 357.19

CH_2Cl_2 (10.0 mL)、MeOH (10.0 mL)、および AcOH (4.0 mL) 中の 2 - (5 - ヨード - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 1 - メトキシエタノール (360 mg、1.13 mmol) の溶液に、モルホリン (295 mg、3.39 mmol) とピコリンボラン錯体 (120 mg、1.13 mmol) を加えた。溶液を周囲温度で 1.5 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、1 N HCl (10.0 mL) で希釈し、周囲温度で 30 分間撹拌した。混合物を 1 N NaOH (10.0 mL) で塩基性にし、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。有機物を乾燥させ (Na_2SO_4)、ろ過し

10

20

30

40

50

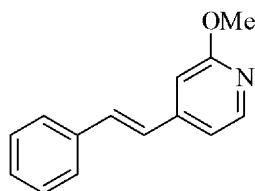
、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（塩化メチレンと、メタノール／アンモニアの混合物（10：1）で溶離、12 g ISCOカラム；勾配100％塩化メチレン～90％塩化メチレン20 mL／分で30分間）による精製により、オフホワイトの粉末として、表題化合物（164 mg、41％）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.08 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.7.62–7.56 (dd, $J=8.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.47 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J=4.7$ Hz, 4H), 2.85 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.48 (d, $J=4.7$ Hz, 4H)

【0183】

10

c) (E) - 2 - メトキシ - 4 - スチリルピリジン



化学式： $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}$

精密質量：211.10

分子量：211.26

20

4 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン（1.85 g、9.84 mmol）、(E) - フェニルビニルボロン酸（4.3 g、30 mmol）、 K_2CO_3 （4.0 g、30 mmol）、および [1, 1' - ビス - (ジホスフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (PdCl_2dppf)（400 mg、0.5 mmol）を、真空下で、30分間、DMSO（15 mL）中で撹拌した。フラスコを窒素で洗浄し、混合物を90で30分間加熱した。冷却した後、混合物を塩化メチレンで希釈し、5％塩化リチウム溶液（5×）で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン／酢酸エチル、97：3～75：25）により精製し、橙色の油として、表題化合物（1.93 g、93％）を得た。

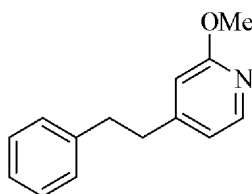
30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J=5.2$

Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.40–7.22 (m, 4H), 7.02–6.94 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 3.95 (s, 3H)

【0184】

d) 2 - メトキシ - 4 - フェネチルピリジン



40

化学式： $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$

精密質量：213.12

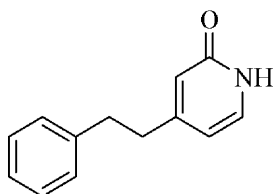
分子量：213.28

(E) - 2 - メトキシ - 4 - スチリルピリジン（22.15 g、104.8 mmol）をMeOH（400 mL）中で溶解し、10分間、窒素気流で脱気した。パラジウム木炭（10％、含水量、5 g）を加え、反応混合物を、水素雰囲気下で、24時間撹拌した。反応混合物を再度脱気し、触媒をろ過により除去した。ろ液の濃縮により、緑色の油として、表題化合物（22 g、98％）を得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.29–7.24 (m, 2H), 7.21–7.15 (m, 3H), 6.69–6.67 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.91–2.89 (m, 2H), 2.87–2.84 (m, 2H)

【 0 1 8 5 】

e) 4 - フェネチルピリジン - 2 (1 H) - オン



10

化学式 : $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}$

精密質量 : 199.10

分子量 : 199.25

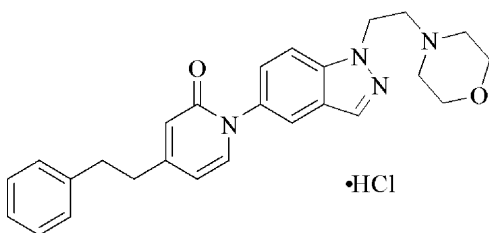
2 - メトキシ - 4 - フェネチルピリジン (22.0 g、102 mmol) を、120 で 18 時間、濃塩酸 (200 mL) 中で撹拌した後、濃縮した。残渣を MeOH (100 mL) 中で溶解し、6 N NaOH で塩基性にし、ほとんどの溶媒が除去されるまで、再度濃縮した。固体をろ過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させ、ベージュ色の固体として、表題化合物 (21.3 g、95%) を得た。

20

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.31 (br s, 1H), 7.28–7.21 (m, 5H), 7.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.10–6.08 (m, 2H), 2.85–2.82 (m, 2H), 2.70–2.67 (m, 2H)

【 0 1 8 6 】

f) 1 - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 4 - フェネチルピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩



30

化学式 : $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$

精密質量 : 428.22

分子量 : 428.53

DMSO (2 mL) 中の 4 - (2 - (5 - ヨード - 1 H - インダゾール - 1 - イル) エチル) モルホリン (160 mg、0.45 mmol)、4 - フェネチルピリジン - 2 (1 H) - オン (100 mg、0.49 mmol)、 K_2CO_3 (68 mg、0.49 mmol)、8 - ヒドロキシキノリン (10 mg、0.067 mmol)、および CuI (100 g、0.52 mmol) の懸濁液を、高真空下で、30 分間排出した後、窒素で逆充填した。混合物を、窒素下で、130 で 20 時間撹拌した後、冷却した。混合物を、 CH_2Cl_2 (80 mL) 中の 20% MeOH / NH_4OH (10 : 1) で希釈し、10 分間撹拌した後、シリカプラグに充填した。材料を CH_2Cl_2 (200 mL) 中の 20% MeOH / NH_4OH (10 : 1) を用いて、プラグを通して溶出した後、濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 中で溶解し、 LiCl (4 x 100 mL) および食塩水 (1 x 100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで濃縮した。分取 HPLC によって精製し、次いで、エーテル中の 2 N HCl を用いてメタノール中で HCl 塩に変換することにより、薄黄色の固体として、表題化合物 (59.3 mg、30%) を得た。

40

50

m p 2 4 0 ~ 2 5 0 ;

^1H NMR (500

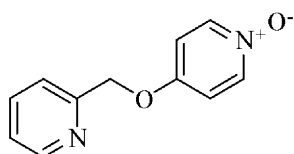
MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.47–7.44 (dd, $J = 8.9, 1.9$ Hz, 1H), 7.30–7.23 (m, 4H), 7.20–7.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.45 (m, 2H), 4.94 (m, 2H), 4.07 (br m, 2H), 3.84–3.78 (m, 4H) 3.63 (m, 2H), 3.34–3.26, (m, 2H, 溶媒ピークと重複), 3.00–2.97 (m, 2H), 2.92–2.89 (m, 2H); ESI MS m/z 429 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 D) >99% (AUC), $t_R = 13.1$ min

10

【 0 1 8 7 】

実施例 6 3

4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩の調製
a) 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン 1 - 酸化物



20

化学式 : $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$

精密質量 : 202.07

分子量 : 202.21

2 - ピリジルベンジルアルコール (1.67 g、15.3 mmol) を 1, 4 - ジオキサン (25 mL) 中に溶解し、NaH (0.92 g、23 mmol) を加えた。30 分間攪拌した後、4 - クロロピリジン - N - 酸化物 (2.27 g、17.5 mmol) を加え、反応混合物を 120 で 1 時間加熱した。冷却した後、混合物を、カラムクロマトグラフィー (塩化メチレンとメタノール / アンモニアの混合物 (10 : 1) で溶離、40 g I S C O カラム ; 勾配 100 % 塩化メチレン ~ 90 % 塩化メチレン 40 mL / 分で 30 分間) により精製し、茶色固体として、表題化合物 (600 mg、38 %) を得た。

30

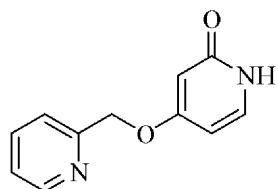
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.62–8.61 (m, 1H), 8.13–8.10 (m, 2H), 7.74–

7.73 (dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30–7.29 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H),

6.92–6.89 (m, 2H), 5.23 (s, 2H)

【 0 1 8 8 】

b) 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン



40

化学式 : $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$

精密質量 : 202.07

分子量 : 202.21

4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン 1 - 酸化物 (9.0 g、45 mmol) を、無水酢酸 (100 mL) 中で、140 で 2 時間加熱した。溶液を濃縮した後、MeOH (50 mL) と H_2O (50 mL) の混合物中で、80 で 1 時間加熱した。得られた黒い溶液を濃縮し、残渣を加熱した i - Pr OH (40 mL) 中で溶解した。Et₂O

50

(250 mL)を加え、混合物を冷凍庫に16時間入れた。固体をろ過し、茶色固体として、表題化合物(1.9 g、21%)を得た。

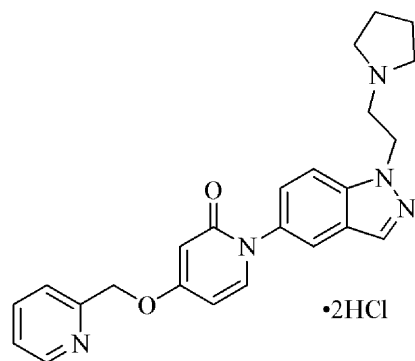
^1H NMR (300

MHz, DMSO- d_6) δ 11.13 (br s, 1H), 8.58 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.88–7.81 (dt, $J = 7.9$, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.38–7.34 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.96–5.95 (dd, $J = 7.3$, 2.5 Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H)

【0189】

c) 4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-1-(1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン二塩酸塩

10



20

化学式： $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$

精密質量：487.15

分子量：488.41

DMSO(4 mL)中の5-ブromo-1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-インダゾール(145 mg、0.493 mmol)と4-(ピリジン-2-イルメトキシ)ピリジン-2(1H)-オン(100 mg、0.5 mmol)の攪拌した溶液を、窒素下で、8-ヒドロキシキノリン(11 mg、0.075 mmol)、CuI(109 mg、0.575 mmol)、 K_2CO_3 (79 mg、0.58 mmol)で順次処理した。混合物を、真空下で30分間放置した後、窒素で洗浄した。130 で16時間攪拌した後、混合物を室温で冷却し、 CH_2Cl_2 で希釈し、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(塩化メチレンと、メタノール/アンモニアの混合物(10:1)で溶離、12 g ISCOカラム; 勾配100%塩化メチレン~80%塩化メチレン25 mL/分で30分間)による精製により、遊離塩基を得た。本物質を塩化メチレン(2 mL)中で溶解し、 Et_2O 中の2当量の2N HClで処理し、混合物を濃縮し、白色固体として、表題化合物(61 mg、25%)を得た。mp 120~131 潮解;

30

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.78–8.77 (d, $J = 4.9$ Hz,

1H), 8.37 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.82–7.79 (m, 3H), 7.66–7.64 (dd, $J = 7.4$, 1.4 Hz, 1H), 7.47–7.44 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.41–6.39 (dd, $J = 7.5$, 2.6 Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.87 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.86 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.70–3.69 (m, 2H), 3.18–3.13 (m, 2H), 2.18–2.15 (m, 2H), 2.03–2.00 (m, 2H); ESI MS m/z 416 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 D) >99% (AUC), $t_R = 9.1$ min

40

【0190】

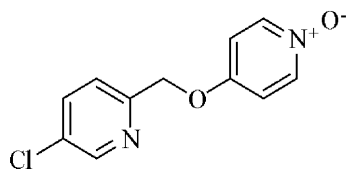
実施例 64

4-(5-クロロピリジン-2-イル)メトキシ)-1-(1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン塩酸

50

塩の調製

a) 4 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリジン 1 - 酸化物

化学式 : $C_{11}H_9ClN_2O_2$

精密質量 : 236.04

分子量 : 236.65

10

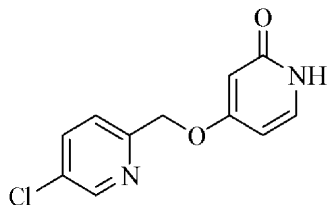
5 - クロロ - 2 - ピリジルベンジルアルコール (4 . 9 g 、 3 4 m m o l) および 4 - クロロピリジン - N - 酸化物 (2 . 9 4 g 、 2 2 . 7 m m o l) を、実施例 6 3 (段階 a) に従い、反応させ、黄褐色の固体として、表題化合物 (2 . 2 g 、 4 0 %) を得た。

 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (d, J =2.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.76–7.72 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J =8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H)

【 0 1 9 1 】

b) 4 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン

20

化学式 : $C_{11}H_9ClN_2O_2$

精密質量 : 236.04

分子量 : 236.65

4 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリジン 1 - 酸化物 (2 . 2 g 、 9 . 2 m m o l) を、実施例 6 3 (段階 b) に従い、反応させ、黄褐色の固体として、表題化合物 (1 . 5 2 g 、 6 9 %) を得た。

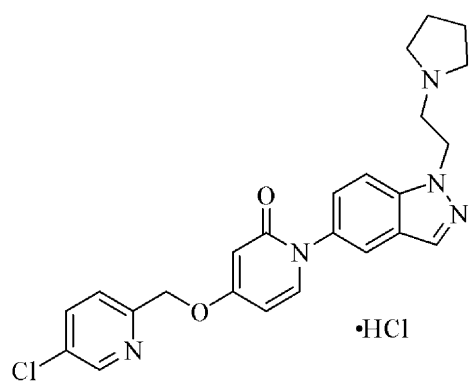
30

 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.91–7.89 (dd, J =8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.21–6.19 (dd, J =7.2, 2.5 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H)

【 0 1 9 2 】

c) 4 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン
塩酸塩

40



10

化学式 : $C_{24}H_{25}Cl_2N_5O_2$

精密質量 : 485.14

分子量 : 486.39

5 - プロモ - 1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール (200 mg、0.68 mmol) および 4 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン (160 mg、0.68 mmol) を、実施例 63 (段階 c) に従い、反応させ、茶色固体として、表題化合物 (119 mg、36%) を得た。mp 95 ~ 101 潮解 ;

 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ

20

8.63 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00–7.98 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.66–7.64 (2 重複 d, $J = 8.5, 7.6$ Hz, 2H), 7.47–7.44 (dd, $J = 8.9, 1.8$ Hz, 1H), 6.41–6.39 (dd, $J = 7.5, 2.8$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.87 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.86 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.19–3.13 (m, 2H), 2.18–2.15 (m, 2H), 2.03–1.99 (m, 2H); ESI MS m/z 450 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法

D) 97.4% (AUC), $t_R = 11.9$ min

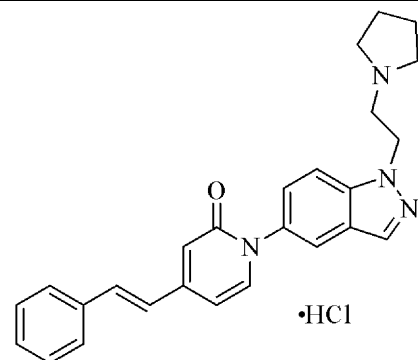
【 0 1 9 3 】

30

実施例 6 5

(E) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホン酸塩 (550 mg、1.2 mmol) および (E) - フェニルビニルボロン酸 (535 mg、3.6 mmol) を、実施例 58 の手順に従い、反応させ、黄色固体として、表題化合物 (108 mg、20%) を得た。

40

化学式 : $C_{26}H_{27}ClN_4O$

精密質量 : 446.19

分子量 : 446.97

2 - オキソ - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホン酸塩 (550 mg、1.2 mmol) および (E) - フェニルビニルボロン酸 (535 mg、3.6 mmol) を、実施例 58 の手順に従い、反応させ、黄色固体として、表題化合物 (108 mg、20%) を得た。

50

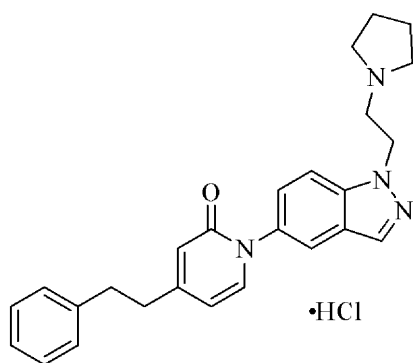
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.53–7.50 (dd, $J = 8.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 7.37–7.33 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 6.96–6.94 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.89 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.87 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.74–3.67 (m, 2H), 3.21–3.12 (m, 2H), 2.22–2.11 (m, 2H), 2.06–1.95 (m, 2H); ESI MS m/z 411 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 D) >99% (AUC), $t_R = 13.9$ min

10

【 0 1 9 4 】

実施例 6 6

4 - フェネチル - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



20

化学式 : $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}$

精密質量 : 448.20

分子量 : 448.99

(E) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 4 - スチリルピリジン - 2 (1 H) - オン (1 1 0 m g 、 0 . 2 6 m m o l) 、 ギ酸アンモニウム (3 7 m g 、 0 . 5 9 m m o l) 、 およびパラジウム木炭 (5 % の含水量、 3 0 0 m g) を MeOH (1 0 m L) 中で混合し、窒素下で、 3 0 分間還流した。冷却した後、固体をろ過し、ろ液を分取 H P L C により精製し、遊離塩基を得た。実施例 6 4 にあるような塩酸塩への変換により、白色固体として、表題化合物 (3 7 m g 、 3 1 %) を得た。 mp 1 6 9 ~ 1 7 3 ;

30

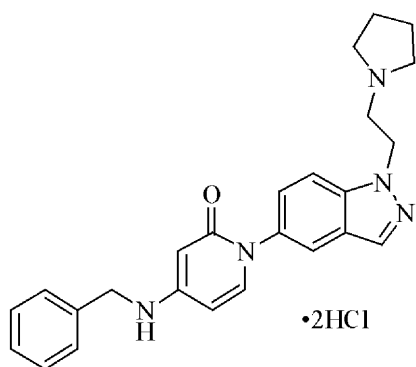
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.48–7.46 (dd, $J = 8.9, 1.9$ Hz, 1H), 7.30–7.24 (m, 4H), 7.19 (m, 1H), 6.56–6.54 (dd, $J = 6.9, 1.9$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.88 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.87–3.85 (m, 2H), 3.73–3.68 (m, 2H), 3.19–3.15 (m, 2H), 3.02–2.98 (m, 2H), 2.95–2.92 (m, 2H), 2.18–2.15 (m, 2H), 2.03–2.00 (m, 2H); ESI MS m/z 413 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 D) >99% (AUC), $t_R = 13.8$ min

40

【 0 1 9 5 】

実施例 6 7

4 - (ベンジルアミノ) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩の調製



10

化学式：C₂₅H₂₉Cl₂N₅O

精密質量：485.17

分子量：486.44

4 - ヒドロキシ - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (120 mg、0.37 mmol) およびベンジルアミン (0.3 mL) は、20 分間、300 W でマイクロ波管内において照射された。カラムクロマトグラフィー (酢酸エチルと、メタノール / アンモニアの混合物 (10 : 1) で溶離、12 g ISCO カラム ; 勾配 100 % 酢酸エチル ~ 80 % 酢酸エチル 25 mL / 分で 30 分間) による精製により、遊離塩基を得た。これを、実施例 64 にあるように、二塩酸塩を変換し、黄色固体として、表題化合物 (43 mg、22 %) を得た。mp 180 ~ 185 ;

20

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.25 (s, 1H),

7.90 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.51–7.49 (dd, *J* = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.40–7.39 (m, 4H), 7.33–7.30 (dd, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.90 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.86 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.77–3.68 (m, 2H), 3.18–3.13 (m, 2H), 2.17–2.13 (m, 2H), 2.03–2.00 (m, 2H); ESI MS *m/z* 414 [M + H]⁺;

HPLC (方法 C) >99 % (AUC), *t_R* = 12.9 min

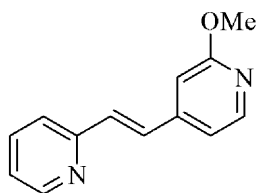
30

【 0 1 9 6 】

実施例 6 8

4 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩の調製

a) (E) - 2 - メトキシ - 4 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) ビニル) ピリジン



40

化学式：C₁₃H₁₂N₂O

精密質量：212.09

分子量：212.25

4 - クロロ - 2 - メトキシピリジン (182 mg、1.27 mmol) および (E) - 2 - (2 - (トリブチルスタンニル) ビニル) ピリジン (R . A . H a c c k , e t a l . T e t . L e t t 1988、29、2783 - 2786) (500 mg、1.27 mmol) を、無水トルエン (4 mL) 中で攪拌し、温度を 100 °C まで上昇させて、窒素気流で脱気した。パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (146 mg、0.127 mmol) を加え、反応混合物を、窒素雰囲気下で、16 時間 100 °C で維持した

50

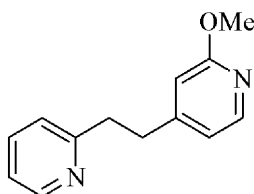
。冷却した後、混合物を、カラムクロマトグラフィー（塩化メチレンとメタノール／アンモニアの混合物（10：1）で溶離、12 g ISCOカラム；勾配100％塩化メチレン～80％塩化メチレン25 mL／分で30分間）による精製により、緑色油として、表題化合物（225 mg、83％）を得た。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.63 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.71–7.67 (dt, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.22–7.18 (dd, $J = 7.2, 4.7$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.96 (s, 3H)

10

【0197】

b) 2 - メトキシ - 4 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル) ピリジン



化学式： $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$

精密質量：214.11

分子量：214.26

(E) - 2 - メトキシ - 4 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) ビニル) ピリジン (290 mg、0.13 mmol) を MeOH (15 mL) 中で溶解し、10分間、窒素気流で脱気した。パラジウム木炭 (10％、含水量、5 g) を加え、反応混合物を、水素雰囲気下で、24時間攪拌した。反応混合物を再度脱気し、触媒をろ過により除去した。ろ液の濃縮により、緑色油として、表題化合物 (200 mg、90％) を得た。

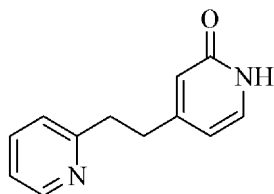
20

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.59–7.55 (dt, $J = 7.9, 1.9$ Hz, 1H), 7.14–7.10 (dd, $J = 7.2, 5.1$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.10–3.06 (m, 2H), 3.04–3.00 (m, 2H)

30

【0198】

c) 4 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン



化学式： $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$

精密質量：200.09

分子量：200.24

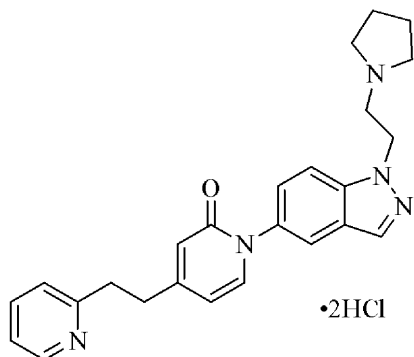
2 - メトキシ - 4 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル) ピリジン (200 mg、0.93 mmol) を、120 で18時間、濃塩酸 (5 mL) 中で攪拌した後、濃縮した。残渣を MeOH (5 mL) 中で溶解し、Isolute SCX - 2カラム (10 g) に挿入した。 MeOH 中の7N NH_3 で溶離し、および溶離物を濃縮することにより、白色固体として、表題化合物 (180 mg、96％) を得た。

40

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.75–7.71 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.27–7.23 (dd, $J = 7.8, 5.1$ Hz, 1H), 6.34–6.29 (m, 2H), 3.08 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H)

【 0 1 9 9 】

d) 4 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩



10

化学式 : $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$

20

精密質量 : 485.17

分子量 : 486.44

5 - プロモ - 1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール (240 mg、0.81 mmol) および 4 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (180 mg、0.90 mmol) を、実施例 64 の手順に従い反応させ、粗生成物を分取 HPLC により精製した。得られた残渣を $i\text{-PrOH}/\text{Et}_2\text{O}$ で粉砕した後、二塩酸塩に変換し、黄色固体として、表題化合物 (45 mg、11%) を得た。mp 82 ~ 85 潮解 ;

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.80–8.79 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.62–8.58 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.98 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.83–7.82 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.47–7.45 (dd, $J = 8.9, 1.8$ Hz, 1H), 6.52–6.52 (m, 2H), 4.89 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.86 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.72–3.68 (m, 2H), 3.48–3.45 (m, 2H), 3.18–3.11 (m, 4H), 2.17–2.13 (m, 2H), 2.04–1.99 (m, 2H); ESI MS m/z 414 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 D) 97.5% (AUC), $t_R = 8.4$ min

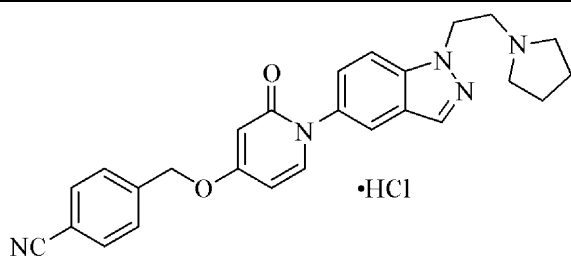
30

【 0 2 0 0 】

実施例 69

4 - (4 - シアノベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

40



化学式 : $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$

精密質量 : 439.20

50

分子量：439.51

実施例 5 の手順に従うが、4 - クロロベンジルブロミドの代わりに 4 - シアノベンジル
ブロミドを用い、白色固体として、表題化合物 (4 3 m g 、 3 0 %) を得た。m p 2 0 4
~ 2 0 6 ;

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.83 (s, 1H), 8.25 (s,
1H), 7.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz,
2H), 7.63 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.16 (dd, $J = 8.0, 2.5$ Hz, 1H), 5.98
(d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.84 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.73–3.74 (m, 2H), 3.53–3.54
(m, 2H), 3.05–3.07 (m, 2H), 1.99–2.00 (m, 2H), 1.83–1.85 (m, 2H); ESI MS m/z 440 [M
+ H] $^+$; HPLC (方法 B) 98.0% (AUC), $t_R = 12.6$ min

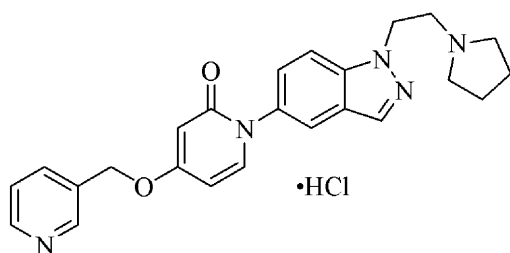
10

【 0 2 0 1 】

実施例 7 0

4 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチ
ル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

20



化学式：C₂₄H₂₆ClN₅O₂

精密質量：451.1775

分子量：451.9485

実施例 5 の手順に従うが、4 - クロロベンジルブロミドの代わりに 3 - ブロモメチルピ
リジン臭化水素酸塩を用い、オフホワイトの固体として、表題化合物 (1 0 0 m g 、 7 3
%) を得た。m p 2 1 4 ~ 2 1 6 ;

30

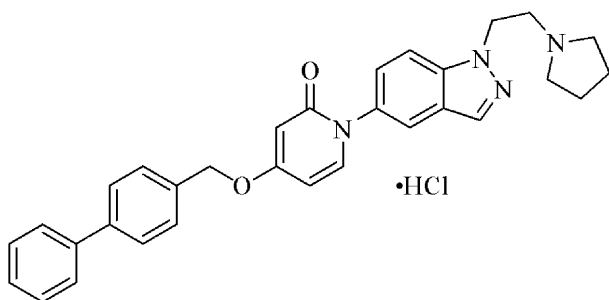
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ
10.24 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 7.5$ Hz,
1H), 7.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.65–7.68 (m, 1H), 7.64 (d, $J =$
7.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.15 (dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J =$
2.5 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.87 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.71–3.74 (m, 2H), 3.51–3.54 (m,
2H), 3.02–3.06 (m, 2H), 2.00–2.03 (m, 2H), 1.83–1.85 (m, 2H); ESI MS m/z 416 [M +
H] $^+$; HPLC (方法 B) 98.7% (AUC), $t_R = 7.5$ min

40

【 0 2 0 2 】

実施例 7 1

4 - (ビフェニル - 4 - イルメトキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エ
チル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



化学式 : $C_{31}H_{30}N_4O_2 \cdot$

精密質量 : 490.24

分子量 490.60

実施例 5 の手順に従うが、4 - クロロベンジルブロミドの代わりに 4 - (ブロモメチル) ピフェニルを用い、オフホワイトの固体として、表題化合物 (83 mg、55%) を得た。mp 227 ~ 230 ;

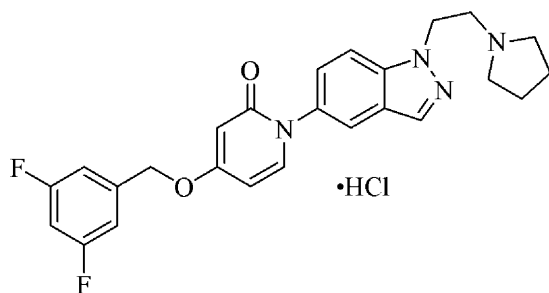
1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ

10.23 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.69–7.74 (m, 4H), 7.62 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.56–7.57 (m, 2H), 7.47–7.50 (m, 2H), 7.43 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.37–7.40 (m, 1H), 6.15 (dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.87 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.70–3.74 (m, 2H), 3.51–3.54 (m, 2H), 3.02–3.06 (m, 2H), 1.99–2.01 (m, 2H), 1.82–1.86 (m, 2H); ESI MS m/z 491 $[M + H]^+$; HPLC (方法 B) >99% (AUC), $t_R = 16.9$ min

【 0 2 0 3 】

実施例 7 2

4 - (3 , 5 - ジフルオロベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



化学式 : $C_{25}H_{25}ClF_2N_4O_2 \cdot$

精密質量 : 486.1634

分子量 : 486.9414

実施例 5 の手順に従うが、4 - クロロベンジルブロミドの代わりに 3 , 5 - ジフルオロベンジルブロミドを用い、オフホワイトの固体として、表題化合物 (71 mg、51%) を得た。mp 138 ~ 140 ;

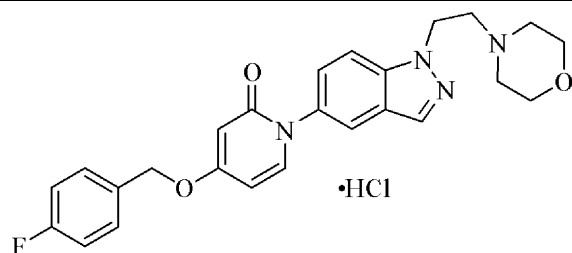
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.99 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.22–7.28 (m, 3H), 6.17 (dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.85 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.71–3.75 (m, 2H), 3.53–3.54 (m, 2H), 3.02–3.08 (m, 2H), 1.99–2.02 (m, 2H), 1.83–1.88 (m, 2H); ESI MS m/z 451 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) 97.4% (AUC), $t_R = 15.1$ min

【 0 2 0 4 】

10

実施例 7 3

4 - (4 - フルオロベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



20

化学式 : $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_3$

精密質量 : 448.19

分子量 : 448.49

実施例 4 の手順に従うが、段階 a において、4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オンの代わりに 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オンを用い、段階 b において、4 - クロロベンジルプロミドの代わりに 4 - フルオロベンジルプロミドを用いて、添加剤として 15 - クラウン - 5 を使用して、白色固体として、表題化合物 (28 mg、30%) を得た。mp 196 ~ 200、

30

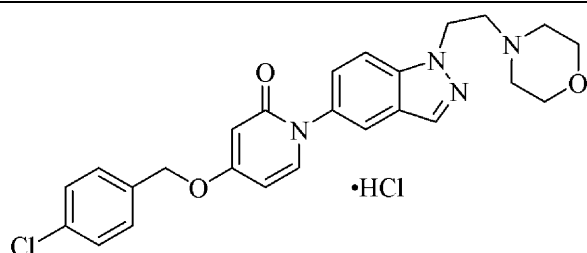
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.52–7.55 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.24–7.29 (m, 2H), 6.12 (dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.93 (m, 2H), 3.98–4.00 (m, 2H), 3.64–3.74 (m, 4H), 3.52–3.54 (m, 2H), 3.18–3.19 (m, 2H); ESI MS m/z 449 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) 99% (AUC), $t_R = 13.4$ min

【 0 2 0 5 】

40

実施例 7 4

4 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



化学式 : $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$

50

精密質量 : 500.1382

分子量 : 501.4049

実施例 7 3 の手順に従うが、4 - フルオロベンジルブロミドの代わりに 4 - クロロベンジルブロミドを用い、白色固体として、表題化合物 (4 5 m g 、 2 5 %) を得た。m p 1 4 8 ~ 1 5 0 ;

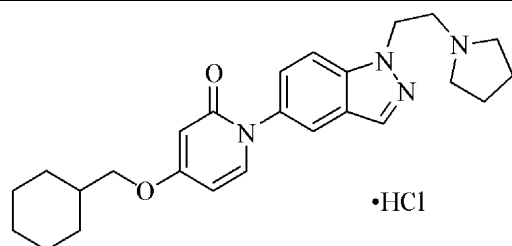
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.77 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49–7.50 (m, 4H), 7.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.94 (m, 2H), 3.98–4.00 (m, 2H), 3.67–3.76 (m, 4H), 3.51–3.54 (m, 2H), 3.17–3.19 (m, 2H); ESI MS m/z 465 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) 97.8% (AUC), t_R = 14.9 min

10

【 0 2 0 6 】

実施例 7 5

4 - (シクロヘキシルメトキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



20

化学式 : $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_2$

精密質量 : 456.2292

分子量 : 457.0081

D M F (2 m L) 中の 4 - ヒドロキシ - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (7 6 m g 、 0 . 2 3 m m o l) の溶液に、 Ag_2O (3 5 m g 、 0 . 2 8 m m o l) およびシクロヘキシルメチルブロミド (3 9 μL 、 0 . 2 8 m m o l) を加えた。反応混合物を 1 0 0 まで加熱し、出発材料が消費されるまで、1 0 0 で撹拌した。その後、反応混合物を冷却し、セライト層を通してろ過し、乾燥するまで濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中の 5 % CH_3OH) による精製により、白色固体として、表題化合物 (3 4 m g 、 3 5 %) を得た。m p 2 4 6 ~ 2 4 7 (分解) ;

30

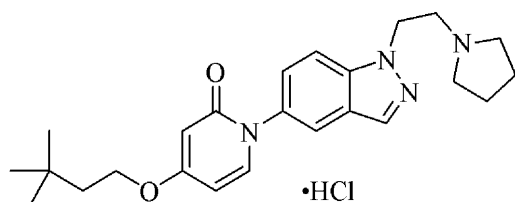
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.21 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.05 (dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.86 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.72 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.52–3.54 (m, 2H), 3.02–3.06 (m, 2H), 1.99–2.00 (m, 2H), 1.65–1.86 (m, 8H), 1.16–1.30 (m, 3H), 1.00–1.08 (m, 2H); ESI MS m/z 421 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) >99% (AUC), t_R = 17.3 min

40

【 0 2 0 7 】

実施例 7 6

4 - (3 , 3 - ジメチルブトキシ - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



化学式 : $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_2 \cdot$

精密質量 : 444.2292

分子量 : 444.9974

実施例 75 の手順に従うが、シクロヘキシルメチルブロミドの代わりに 1 - ブロモ - 3 , 3 - ジメチルブタンを用い、オフホワイトの固体として、表題化合物 (55 mg、41 %) を得た。mp 182 ~ 184 ;

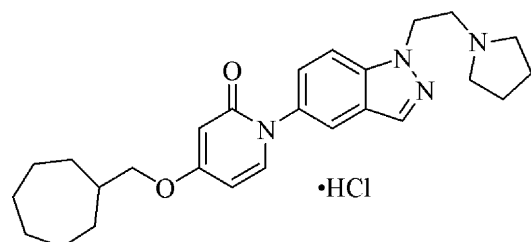
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.94

(s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 9.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.03 (dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.86 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.07 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.73–3.74 (m, 2H), 3.53–3.54 (m, 2H), 3.05–3.07 (m, 2H), 1.96–2.01 (m, 2H), 1.83–1.86 (m, 2H), 1.67 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 0.9 (s, 9H); ESI MS m/z 409 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) 98.8% (AUC), $t_R = 15.5$ min

【 0 2 0 8 】

実施例 77

4 - (シクロヘプチルメトキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



化学式 : $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_2 \cdot$

精密質量 : 470.2449

分子量 : 471.0347

実施例 75 の手順に従うが、シクロヘキシルメチルブロミドの代わりにシクロヘプチルメチルブロミドを用い、黄色発泡体として、表題化合物 (55 mg、41 %) を得た。mp 158 ~ 160 ;

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.85 (s, 1H), 8.25 (s,

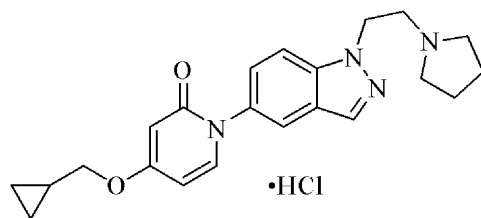
1H), 7.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.05 (dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.84 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.81 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.73 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.52–3.55 (m, 2H), 3.03–3.08 (m, 2H), 1.77–2.02 (m, 7H), 1.42–1.70 (m, 8H), 1.24–1.31 (m, 2H); ESI MS m/z 435 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 D) 97.7% (AUC), $t_R = 15.6$ min

【 0 2 0 9 】

実施例 78

4 - (シクロプロピルメトキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル)

- 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



化学式 : $C_{22}H_{27}ClN_4O_2$

精密質量 : 414.1823

分子量 : 414.9284

実施例 75 の手順に従うが、シクロヘキシルメチルブロミドの代わりにシクロプロピルメチルブロミドを用い、白色粉末として、表題化合物 (17 mg、15%) を得た。mp 226 ~ 228 ;

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.58 (s, 1H), 8.19

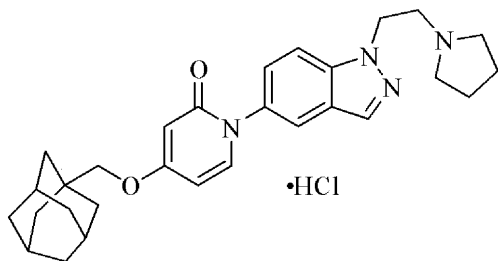
(s, 1H), 7.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.01 (dd, $J = 8.0, 3.0$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.77 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.80 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.66–3.68 (m, 2H), 3.48–3.56 (m, 2H), 3.00–3.07 (m, 2H), 1.77–1.94 (m, 4H), 1.17 (m, 1H), 0.53–0.56 (m, 2H), 0.28–0.29 (m, 2H); ESI MS m/z

379 $[M + H]^+$; HPLC (方法 E) >99% (AUC), $t_R = 12.7$ min

【 0 2 1 0 】

実施例 79

4 - (1 - アダマンチルメトキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



化学式 : $C_{29}H_{37}ClN_4O_2$

精密質量 : 508.2605

分子量 : 509.0827

DMF (8 mL) 中のアダマンタンメタノール (1.2 g、7.4 mmol) の溶液に、NaH (0.3 g、7.4 mmol) を一度に加えた。ガス発生がおさまった後、4-クロロピリジン N - 酸化物 (0.8 g、6.17 mmol) を加えた。反応混合物を、アルゴン下で、反応が完了するまで室温で撹拌した。混合物を水で反応停止させ、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を H_2O および 5% LiCl で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させる過し、乾燥するまで濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中の 10% CH_3OH) による精製により、黄色固体として、4 - (アダマンチルメトキシ) ピリジン N - 酸化物 (1.55 g、97%) を得た。本材料を Ac_2O (5 mL) 中で懸濁し、140 °C まで加熱し、140 °C で 4 時間撹拌した。冷却した後、混合物を CH_3OH および H_2O (10 mL、1 : 1 の混合物) で希釈し、室温で 1 時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中の 10% CH_3OH) による精製により、茶色固体として、4 - (アダマンチルメトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン (1.08 g、70%) を得た。実施例 6

2 (段階 f) の手順に従うが、4 - (2 - (5 - ヨード - 1 H - インダゾール - 1 - イル) エチル) モルホリンの代わりに 5 - ブロモ - 1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール、4 - フェネチルピリジン - 2 (1 H) - オンの代わりに 4 - (アダマンチルメトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン、および 8 - ヒドロキシキノリンの代わりに 1, 2 - trans - シクロヘキシルジアミンを用い、黄色粉末として、表題化合物 (142 mg、79%) を得た。mp 252 ~ 254 ;

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s,

1H), 7.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.46 (dd,

$J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J = 7.5, 3.0$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.87 (t, $J =$

10

6.5 Hz, 2H), 3.86 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.69–3.72 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.16–3.20 (m,

2H), 2.16–2.19 (m, 2H), 2.00–2.03 (m, 3H), 1.71–1.84 (m, 12H), 1.24–1.31 (m, 2H); ESI

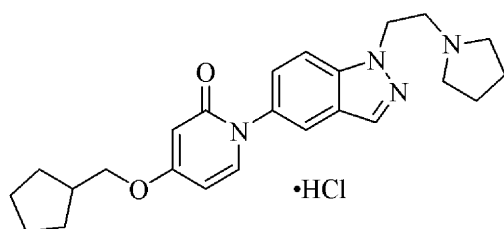
MS m/z 473 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 D) 98.9% (AUC), $t_R = 15.4$ min

【0211】

実施例 80

4 - (シクロペンチルメトキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

20



化学式 : $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_2$

精密質量 : 442.2136

分子量 : 442.9815

実施例 79 の手順に従うが、アダマンタンメタノールの代わりにシクロペンタンメタノールを用い、黄色粉末として、表題化合物 (180 mg、71%) を得た。mp 228 ~ 231 (分解) ;

30

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.24

(s, 1H), 7.83 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.46

(dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.30 (dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.88 (t,

$J = 6.0$ Hz, 2H), 3.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.86 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.69–3.73 (m, 2H),

3.15–3.17 (m, 2H), 2.39–2.42 (m, 1H), 2.16–2.19 (m, 2H), 2.00–2.03 (m, 2H), 1.86–1.90

(m, 2H), 1.67–1.72 (m, 4H), 1.38–1.42 (m, 2H); ESI MS m/z 407 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC

40

(方法 D) >99% (AUC), $t_R = 13.1$ min

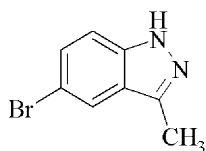
【0212】

実施例 81

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (3 - メチル - 1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 H - インダゾール

パイルシュタイン (Beilstein) 登録番号 10424854



化学式：C₈H₇BrN₂

精密質量：209.98

分子量：211.06

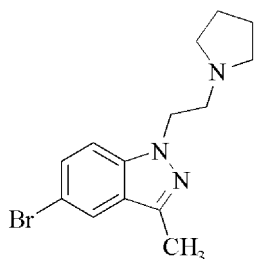
氷酢酸（300 mL）中の4-ブロモ-2-エチルアニリン（5.00 mL、35.3 mmol）の溶液を、水（10 mL）中のNaNO₂（2.43 g、35.2 mmol）の溶液で処理した。4.5時間撹拌した後、混合物を乾燥するまで濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、CH₂Cl₂/MeOH、100：0～97：3）による精製により、えんじ色の半固体として、表題化合物（4.24 g、57%）を得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ

7.82 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 9.0, 1H), 2.56 (s, 3H); ESI MS *m/z* 211 [M+ H]⁺

【0213】

c) 5-ブロモ-3-メチル-1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-インダゾール



化学式：C₁₄H₁₈BrN₃

精密質量：307.07

分子量：308.22

DMSO（150 mL）中の5-ブロモ-3-メチル-1H-インダゾール（4.23 g、20.0 mmol）の溶液を、Cs₂CO₃（19.55 g、60.00 mmol）および1-(2-クロロエチル)ピロリジン塩酸塩（5.27 g、31.0 mmol）で処理した。室温で16時間撹拌した後、混合物を水（300 mL）で希釈し、EtOAc（3×200 mL）で抽出した。混合した有機物を水（200 mL）および食塩水（200 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、MeOH/EtOAc/ヘキサン、1：4：5）による精製により、橙色の油として、表題化合物（0.67 g、11%）を得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, *J* =

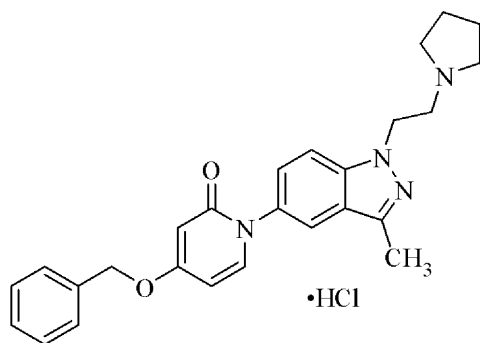
1.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 9.0, 1H, 溶媒ピークと重複),

4.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.58–2.55 (m, 4H), 2.53 (s, 3H),

1.79–1.74 (m, 4H)

【0214】

c) 4-(ベンジルオキシ)-1-(3-メチル-1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン塩酸塩



10

化学式 : C₂₆H₂₈N₄O₂

精密質量 : 428.22

分子量 : 428.53

実施例 1 (段階 c および d) の手順に従うが、5 - ブロモ - 1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾールの代わりに 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾールを用い、オフホワイトの粉末として、表題化合物 (93 mg、14%) を調製した。mp 163 ~ 167 ;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.16 (br s, 1H), 7.78–7.77

(m, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48–7.38 (m, 6H), 6.12 (dd, *J* = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 5.99

(d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.76 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.70–3.67 (m, 2H), 3.53–3.49

(m, 2H), 3.06–3.03 (m, 2H), 2.52 (s, 3H, 溶媒ピークと重複), 2.01–1.98 (m,

2H), 1.85–1.83 (m, 2H); ESI MS *m/z* 429 [M + H]⁺; HPLC (方法 A) 98.7% (AUC), *t*_R

= 14.5 min

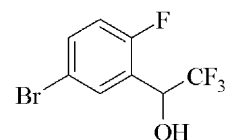
【 0 2 1 5 】

実施例 8 2

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩

酸塩の調製

a) 1 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタノール

化学式 : C₈H₅BrF₄O

精密質量 : 271.95

分子量 : 273.02

T F (200 mL) 中の 5 - ブロモ - 2 - フルオロベンズアルデヒド (5.05 g、24.9 mmol) の溶液を、湿式氷浴内で冷却し、5 分間にわたり、TMS - CF₃ を滴下することにより処理した。10 分間攪拌した後、THF (1.0 mL、1.0 M) 中のフッ化テトラブチルアンモニウム (TBAF) の溶液を、5 分間にわたり、滴下した。10 分間攪拌した後、氷浴を除去し、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を 1 N HCl (50 mL) で処理し、2 時間攪拌させた。混合物を 1 N HCl (50 mL) で希釈し、EtOAc (200 mL) で抽出した。有機層を NaHCO₃ 飽和水溶液 (2 × 50 mL) および食塩水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン / EtOAc、100 : 0 ~ 95 : 5) による精製により、無色の液体として、表題化合物 (3.2

40

50

8 g、48%)を得た。

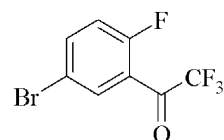
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (dd, J

= 6.0, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 8.5, 4.5, 2.5 Hz, 1H), 7.00 (重複 dd, J = 9.0, 9.0

Hz, 1H), 5.39 (重複 dq, J = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 5.5 Hz, 1H)

【0216】

b) 1 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタノン
 バイルシュタイン (Beilstein) 登録番号 9622366



化学式: $\text{C}_8\text{H}_5\text{BrF}_4\text{O}$

精密質量: 269.93

分子量: 271.01

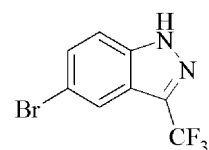
CH_2Cl_2 (80 mL) 中の 1 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタノール (2.26 g、8.29 mmol) の溶液を、デス - マーチンペルヨージナン (Des - Martin periodane) (5.83 g、13.75 mmol)、TFA (1.1 mL、15 mmol) で順次処理した。室温で3時間
 20 攪拌した後、混合物を、シリカゲルで処理し、濃縮した。吸収された物質をシリカゲルカラムに充填し、精製 (CH_2Cl_2) し、無色の液体として、表題化合物 (1.99 g、88%) を得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (dd, J = 6.0, 2.5

Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 9.0, 4.5, 2.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 10.0, 9.0 Hz, 1H)

【0217】

c) 5 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - インダゾール
 バイルシュタイン (Beilstein) 登録番号 914313



化学式: $\text{C}_8\text{H}_4\text{BrF}_3\text{N}_2$

精密質量: 263.95

分子量: 265.03

1 - ブタノール (25 mL) 中の 1 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタノン (1.49 g、5.50 mmol) の溶液を、ヒドラジン水和物 (5.0 mL、100 mmol) で処理し、還流加熱した。還流で6時間攪拌した後
 40 、混合物を冷却し、 H_2O (100 mL) で希釈し、EtOAc (4 x 100 mL) で抽出した。混合した有機物を食塩水 (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 CH_2Cl_2) による精製により、オフホワイトの粉末として、表題化合物 (0.64 g、44%) を得た。

^1H NMR (500 MHz,

CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.0, 1H)

【0218】

d) 5 - ブロモ - 1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 3 - (トリフルオロメ

10

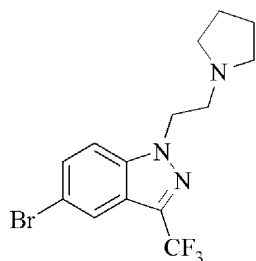
20

30

40

50

チル) - 1 H - インダゾール



化学式 : $C_{14}H_{15}BrF_3N_3$

精密質量 : 361.04

分子量 : 362.19

DMSO (15 mL) 中の 5 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール (282 mg、1.07 mmol) の溶液を、 Cs_2CO_3 (1.45 g、4.45 mmol) および 1 - (2 - クロロエチル) ピロリジン塩酸塩 (376 mg、2.21 mmol) で処理した。室温で 16 時間撹拌した後、混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。混合した有機物を食塩水 (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、MeOH / EtOAc / ヘキサン、0 : 1 : 1 ~ 1 : 49 : 50) による精製により、薄黄色油として、表題化合物 (250 mg、65%) を得た。

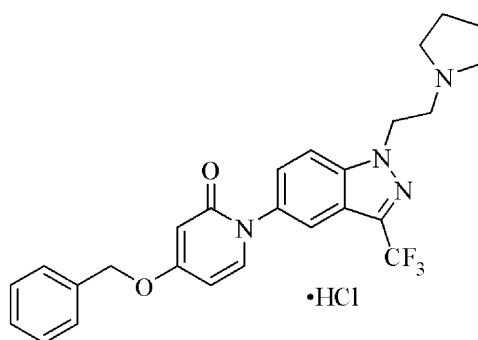
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (s,

1H), 7.54 (dd, $J = 8.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.9$, 1H), 4.54 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.01 (t,

$J = 7.1$ Hz, 2H), 2.56–2.54 (m, 4H), 1.79–1.75 (m, 4H); ESI MS m/z 362 $[M + H]^+$

【0219】

e) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩



化学式 : $C_{26}H_{25}F_3N_4O_2$

精密質量 : 482.19

分子量 : 482.50

実施例 1 (段階 c および d) の手順に従うが、5 - ブロモ - 1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インダゾールの代わりに 5 - ブロモ - 1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾールを用い、オフホワイトの粉末として、表題化合物 (14 mg、4%) を調製した。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.10 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66–7.62 (m, 2H), 7.48–7.38 (m, 5H), 6.15 (dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.99 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.81–3.77 (m, 2H), 3.55–3.54 (m, 2H), 3.12–3.09 (m, 2H), 2.02–1.99 (m, 2H), 1.86–1.84 (m, 2H); ESI MS m/z 483 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 A) 98.4% (AUC), $t_R = 15.9$ min

【0220】

ヒトメラニン凝集ホルモン (MCH_1) 受容体についての結合アッセイ法

10

ヒト MCH_1 受容体に対する化合物の親和性の評価は、MacDonald et al., "Molecular characterization of the melanin-concentrating hormone/receptor complex: identification of critical residues involved in binding and activation", Mol Pharmacol., 58: 217 (2000) に記載されるように、トランスフェクトされたチャイニーズハムスター卵巢 (CHO) 細胞内での、放射性リガンド結合アッセイ法において決定されて、達成された。細胞膜ホモジネート ($5 \mu\text{g}$ タンパク質) を、25 mM Hepes / Tris (pH 7.4)、5 mM MgCl_2 、1 mM CaCl_2 、および 0.5% BSA を含有する緩衝液で、試験化合物の非存在下、または存在下で、22℃で60分間、0.1 nM [^{125}I] [Phe^{13} , Tyr^{19}] - MCH と共にインキュベートした。非特異的結合を 0.1 μM MCH の存在下で決定した。インキュベートした後、試料を、真空下で、ガラス繊維フィルター (GF/B, Packard) を通して急速にろ過し、96 試料細胞ハーベスター (Unifilter, Packard) を使用して、25 mM Hepes / Tris (pH 7.4)、500 mM NaCl、5 mM MgCl_2 、1 mM CaCl_2 、および 0.1% BSA を含有する氷冷緩衝液で数回洗い流した。フィルターは、乾燥させた後、シンチレーションカクテル (Microscint 0, Packard) を使用して、シンチレーション計数 (Topcount, Packard) において放射能を計算した。

20

【0221】

30

結果は、特異結合する対照放射性リガンドの抑制率 (%) として発現した。IC₅₀ 値 (対照特異結合の半値抑制を生じる濃度) およびヒル係数 (n_H) を、ヒル等式の曲線のあてはめを使用して、競合曲線 of 非線形回帰分析により決定した。阻害定数 (K_i) を Cheng-Prusoff equation から算出した ($K_i = \text{IC}_{50} / (1 + (L / K_D))$)。ここで、 L = アッセイ法における放射性リガンド濃度、および K_D = 3 つの受容体に対する放射性リガンドのアフィニティー) である。

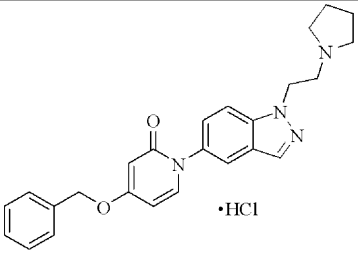
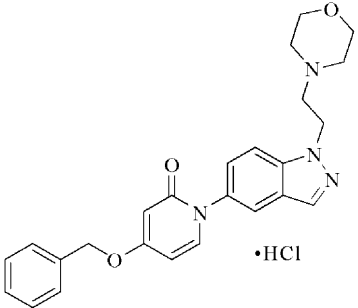
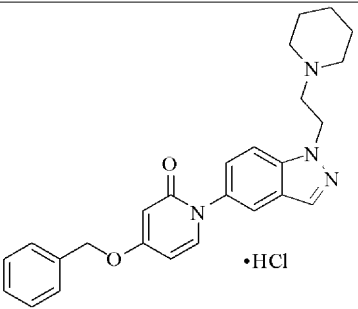
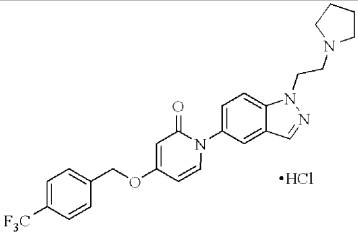
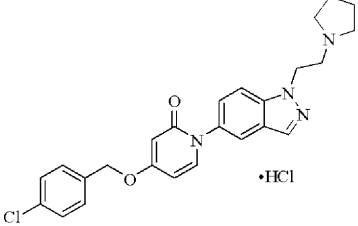
【0222】

上記に記載の方法により、表 1 に記載の化合物を合成し、生物活性に対して試験した。表 1 内のすべての化合物は、 MCH_1 結合アッセイ法において、2.0 μM 以下の K_i を示した。

40

【0223】

【表 1】

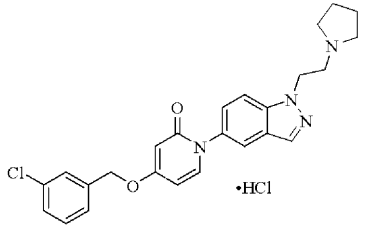
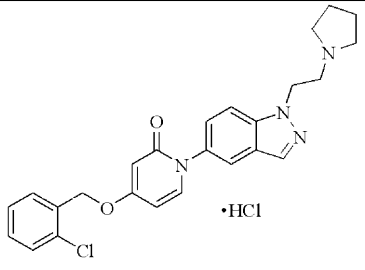
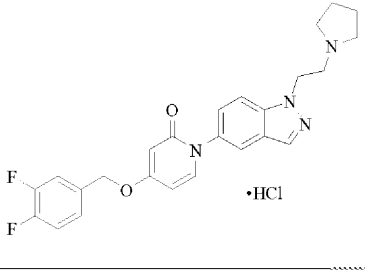
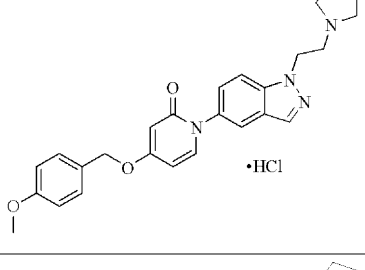
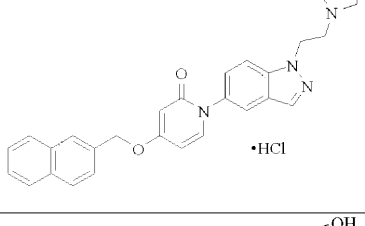
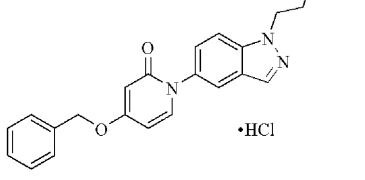
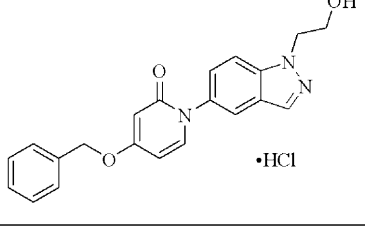
実施例 番号	構造	質量 スペクトル	^1H NMR データ
1		415	^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.42 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.48–7.36 (m, 6H), 6.12 (dd, $J = 2.6, 7.6$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.85 (br m, 2H), 3.70 (br m, 2H), 3.51 (br m, 2H), 3.01 (br m, 2H), 1.97 (br m, 2H), 1.84 (br m, 2H)
2		431	^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.50 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.48–7.41 (m, 5H), 7.39–7.36 (m, 1H), 6.12 (dd, $J = 7.5, 3.0$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.92 (br s, 2H), 3.99 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.70–3.68 (m, 4H), 3.53 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.19 (br m, 2H)
3		429	^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.85 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.48–7.36 (m, 6H), 6.12 (dd, $J = 7.5, 3.0$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.89 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.61–3.54 (m, 4H), 3.00–2.94 (m, 2H), 1.84–1.81 (m, 2H), 1.68–1.65 (m, 3H), 1.41–1.36 (m, 1H)
4		483	^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.65 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.80–7.67 (m, 6H), 7.62 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 6.13 (dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.58–4.54 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.52–2.42 (m, 4H), 1.73–1.64 (m, 4H)
5		449	^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.94 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.50 (s, 4H), 7.43 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.85 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.74–3.72 (m, 2H), 3.54–3.53 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.00–1.99 (m, 2H), 1.85–1.83 (m, 2H)

10

20

30

40

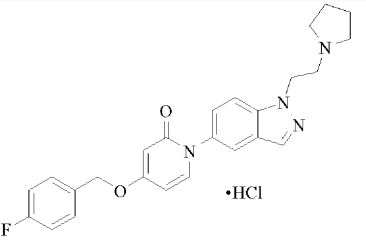
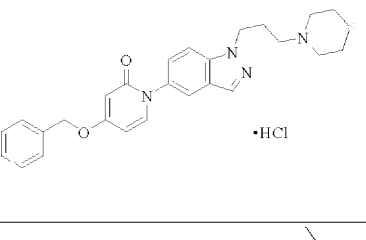
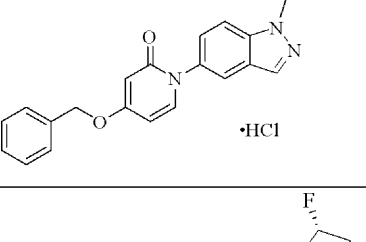
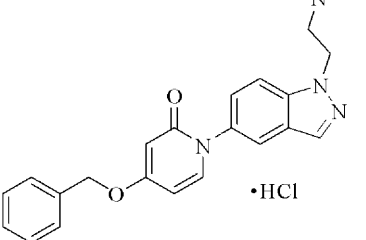
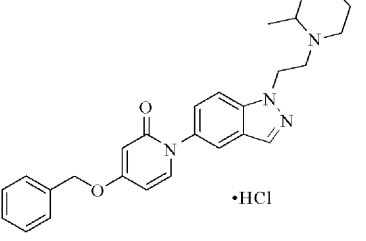
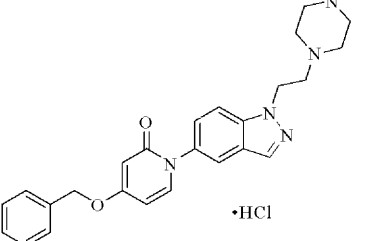
6		449	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.80 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48–7.42 (m, 4 H), 6.15 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.84–4.83 (m, 2H), 3.74–3.73 (m, 2H), 3.54–3.53 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.00–1.99 (m, 2H), 1.84–1.83 (m, 2H)
7		449	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.13 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.64–7.61 (m, 2H), 7.57–7.55 (m, 1 H), 7.47–7.42 (m, 3H), 6.13 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.04 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.86 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.75–3.71 (m, 2H), 3.54–3.51 (m, 2H), 3.08–3.01 (m, 2H), 2.03–1.99 (m, 2H), 1.86–1.83 (m, 2H)
8		451	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.96 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.60–7.56 (m, 1H), 7.53–7.48 (m, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.36–7.35 (m, 1H), 6.14 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.86–4.84 (m, 2H), 3.75–3.71 (m, 2H), 3.54–3.53 (m, 2H), 3.08–3.02 (m, 2H), 2.02–1.99 (m, 2H), 1.86–1.83 (m, 2H)
9		445	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.86 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.43–7.39 (m, 3H), 6.99–6.97 (m, 2H), 6.09 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.84–4.83 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.74–3.73 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.08–3.06 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.83 (m, 2H)
10		465	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.18 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.00–7.95 (m, 3H), 7.86 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.63–7.54 (m, 4H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.09 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.06 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.87–4.85 (m, 2H), 3.74–3.70 (m, 2H), 3.54–3.52 (m, 2H), 3.06–3.04 (m, 2H), 2.00–1.99 (m, 2H), 1.85–1.83 (m, 2H)
11		376	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.73–7.71 (m, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.48–7.36 (m, 5H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 6.10 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.50 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.38 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 2.01–1.96 (m, 2H)
12		362	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.74–7.71 (m, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.48–7.36 (m, 5H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.10 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.48 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.81 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H)

10

20

30

40

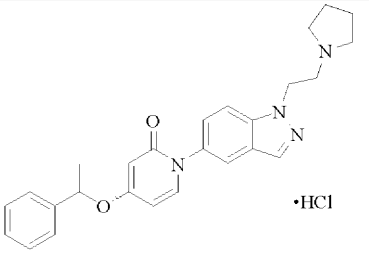
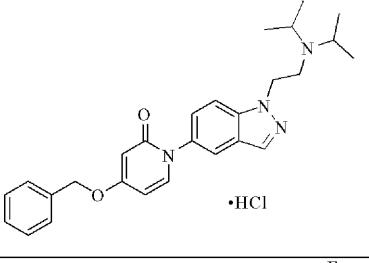
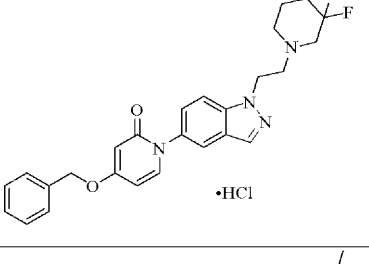
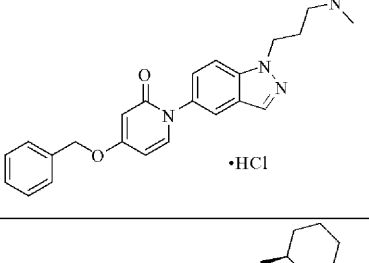
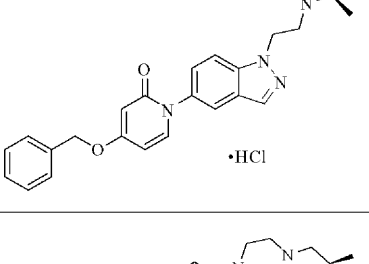
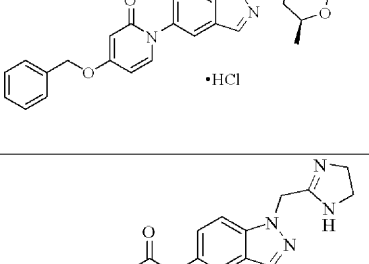
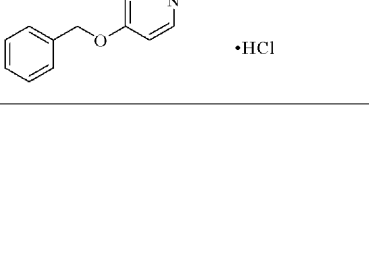
13		433	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.79 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.55–7.52 (m, 2H), 7.44–7.42 (m, 1H), 7.28–7.25 (m, 2H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.00 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.85–4.84 (m, 2H), 3.74–3.73 (m, 2H), 3.55–3.54 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.00–1.99 (m, 2H), 1.84–1.83 (m, 2H)
14		443	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.64 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.48–7.35 (m, 6H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.6 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.55 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.45–3.35 (m, 2H), 3.08–3.03 (m, 2H), 2.85–2.80 (m, 2H), 2.30–2.26 (m, 2H), 1.78–1.75 (m, 2H), 1.70–1.64 (m, 3H), 1.40–1.30 (m, 1H)
15		389	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.49–7.41 (m, 5H), 7.39–7.35 (m, 1H), 6.13 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.88 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.63 (m, 2H), 2.20 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 6H)
16		433	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.58 (br s, 0.5H), 8.24 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.48–7.36 (m, 6H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.53–5.39 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.88–3.51 (m, 5H), 3.21–3.16 (m, 1H), 2.15–2.08 (m, 1H), 1.30–1.23 (m, 1H)
17		443	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.08 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.89 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.49–7.41 (m, 5H), 7.39–7.35 (m, 1H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.94–4.90 (m, 2H), 3.76–3.74 (m, 1H), 3.62–3.52 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.06–3.03 (m, 1H), 1.89–1.43 (br m, 6H), 1.31 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)
18		444	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.17 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.49–7.41 (m, 4H), 7.39–7.35 (m, 2H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.64 (br m, 6H), 3.40 (br m, 4H), 2.76 (s, 3H)

10

20

30

40

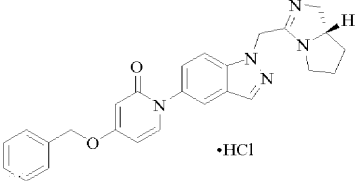
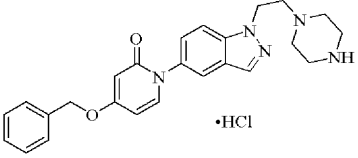
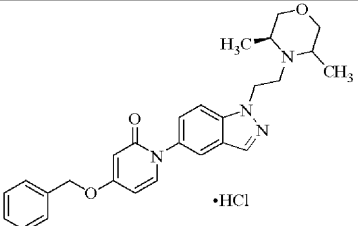
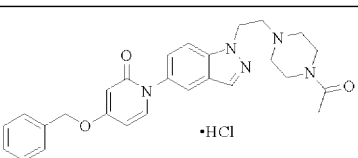
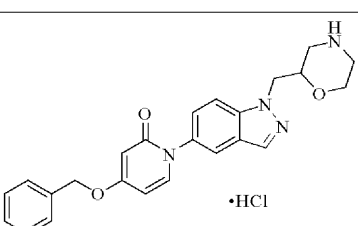
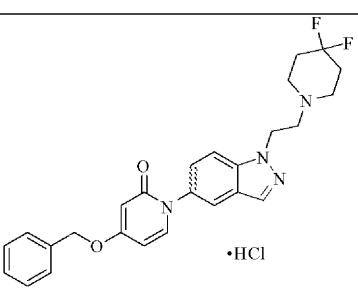
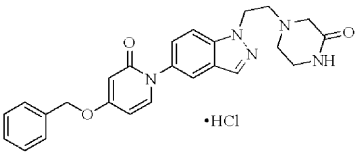
19		429	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.75 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38–7.31 (m, 5H), 7.26–7.24 (m, 1H), 6.04 (dd, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.51 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.77–4.75 (m, 2H), 3.66–3.63 (m, 2H), 3.46–3.45 (m, 2H), 3.00–2.99 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.78–1.75 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.5 Hz, 3H)
20		445	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.65 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40–7.49 (m, 5H), 7.35–7.39 (m, 1H), 6.12 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.90 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 1.34 (m, 12H)
21		465	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49–7.35 (m, 6H), 6.13–6.10 (m, 1H), 5.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.95–4.85 (m, 2H), 4.15–3.85 (m, 2H), 3.70–3.40 (m, 4H), 2.15–1.75 (m, 4H)
22		403	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.17 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49–7.35 (m, 6H), 6.12 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.55 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.11–3.06 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.28–2.21 (m, 2H)
23		457	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49–7.36 (m, 6H), 6.12 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.90 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.71–3.66 (m, 2H), 3.59–3.34 (m, 2H), 1.94–1.85 (m, 2H), 1.75–1.45 (m, 4H), 1.33 (d, J = 6.3 Hz, 6H)
24		459	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.12 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49–7.36 (m, 6H), 6.12 (dd, J = 6.6, 1.4 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.96 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.05–3.89 (m, 2H), 3.60–3.55 (m, 4H), 2.76–2.70 (m, 2H), 1.13 (d, J = 6.2 Hz, 6H)
25		400	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.22 (s, 1H), 8.31 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49–7.36 (m, 6H), 6.12 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.87 (s, 4H)

10

20

30

40

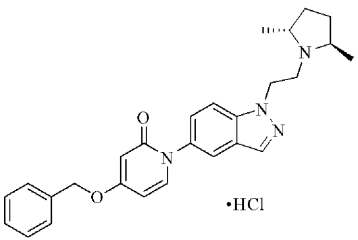
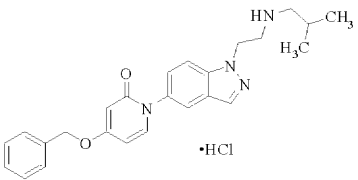
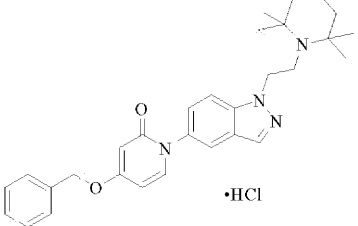
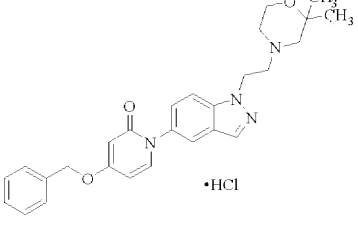
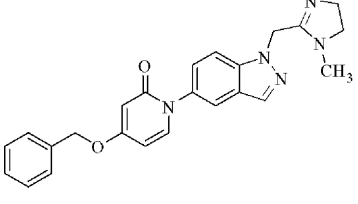
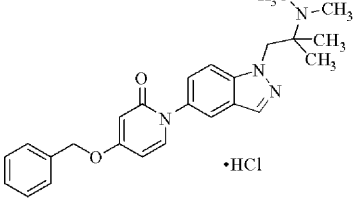
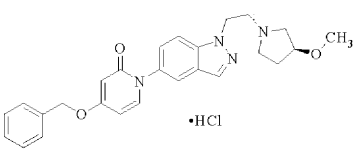
26		440	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.72 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.49–7.36 (m, 6H), 6.13 (dd, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1.3 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.83 (dd, <i>J</i> = 52.1 Hz, 17.3 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.39–4.35 (m, 1H), 4.01 (t, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 3.80–3.70 (m, 2H), 3.15–3.10 (m, 1H), 2.11–2.05 (m, 2H), 1.99–1.91 (m, 1H), 1.65–1.59 (m, 1H)
27		430	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.80 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.49–7.41 (m, 4H), 7.40–7.35 (m, 2H), 6.13–6.10 (m, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.79–4.51 (m, 2H), 3.51–3.35 (m, 6H), 3.22–2.98 (m, 4H)
28		459	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.45–7.31 (m, 6H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.6 Hz, 1H), 6.00 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.95–4.93 (m, 2H), 3.97–3.93 (m, 2H), 3.85–3.75 (m, 2H), 3.61–3.51 (m, 4H), 1.23–1.18 (m, 6H)
29		472	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.47–7.32 (m, 6H), 6.10–6.08 (m, 1H), 5.94 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.80–4.70 (m, 2H), 3.67–3.51 (m, 4H), 3.35–3.27 (m, 4H), 3.05–2.85 (m, 2H), 1.99 (s, 3H)
30		417	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.15 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.75–7.70 (m, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.49–7.40 (m, 4H), 7.39–7.35 (m, 2H), 6.11 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.64–4.60 (m, 2H), 4.20–4.15 (m, 1H), 3.93–3.88 (dd, <i>J</i> = 12.6, 3.3 Hz, 1H), 3.68–3.60 (m, 1H), 3.36–3.32 (m, 1H), 3.15 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 2.96–2.84 (m, 2H)
31		465	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.23 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.49–7.41 (m, 5H), 7.40–7.36 (m, 1H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.95–4.85 (m, 2H), 3.75–3.65 (m, 4H), 3.29–3.21 (m, 2H), 2.42–2.28 (m, 4H)
32		444	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.23 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.49–7.35 (m, 6H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.95–4.85 (m, 2H), 3.90–3.55 (m, 4H), 3.41–3.31 (m, 4H), 1.99 (s, 1H)

10

20

30

40

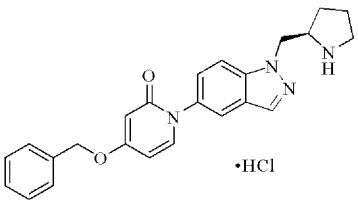
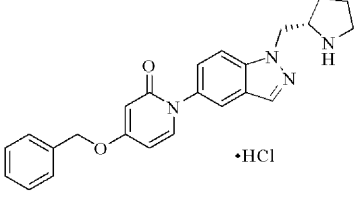
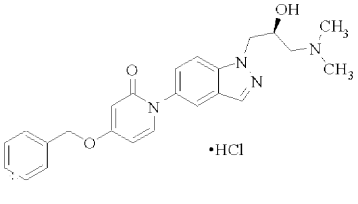
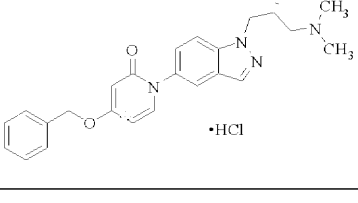
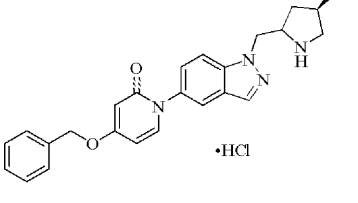
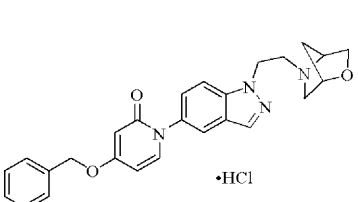
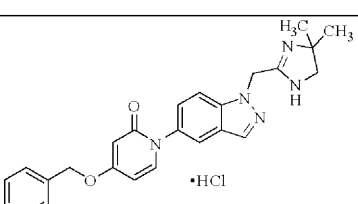
33		443	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.31 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.49–7.41 (m, 5H), 7.40–7.35 (m, 1H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.92–4.86 (m, 2H), 3.99–3.95 (m, 1H), 3.71–3.65 (m, 2H), 3.47–3.43 (m, 1H), 2.30–2.24 (m, 1H), 2.16–2.12 (m, 1H), 1.75–1.71 (m, 1H), 1.63–1.58 (m, 1H), 1.40 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), 1.13 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)
34		417	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.90 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.49–7.40 (m, 5H), 7.39–7.35 (m, 1H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.84 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.45–3.40 (m, 2H), 2.85–2.80 (m, 2H), 2.01–1.94 (m, 1H), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H)
35		485	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.78 (s, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.49–7.41 (m, 5H), 7.40–7.35 (m, 1H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.87 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.62–3.55 (m, 2H), 2.05–1.95 (m, 2H), 1.91–1.83 (m, 1H), 1.78–1.71 (m, 2H), 1.63–1.61 (m, 1H), 1.61–1.56 (m, 6H), 1.37–1.31 (m, 6H)
36		459	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.19 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.49–7.41 (m, 5H), 7.40–7.35 (m, 1H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.98 (m, 2H), 3.89–3.70 (m, 2H), 3.65–3.52 (m, 3H), 3.45–3.35 (m, 1H), 3.10–2.85 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.21 (s, 3H)
37		414	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.75 (s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.49–7.41 (m, 5H), 7.40–7.35 (m, 1H), 6.13 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.9 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.95 (t, <i>J</i> = 9.9 Hz, 2H), 3.80–3.75 (m, 2H), 3.15 (s, 3H)
38		417	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.38 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.82 (s, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.49–7.35 (m, 6H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.91 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 2.71 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 6H), 1.85 (s, 6H)
39		445	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.24 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.88–7.81 (m, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.48–7.35 (m, 6H), 6.13–6.10 (m, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.89–4.84 (m, 2H), 4.15–4.10 (m, 0.6H), 4.08–4.02 (m, 0.4H), 3.71–3.68 (m, 3H), 3.59–3.51 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.20–3.05 (m, 2H), 2.31–2.21 (m, 0.6H), 2.19–2.10 (m, 0.4H), 1.99–1.89 (m, 1H)

10

20

30

40

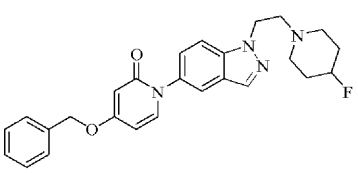
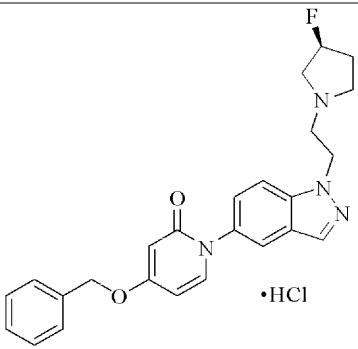
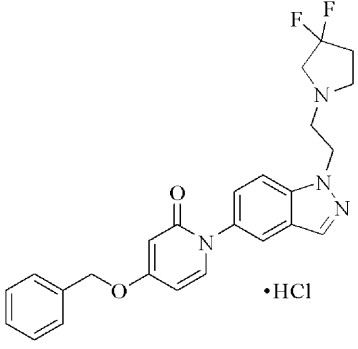
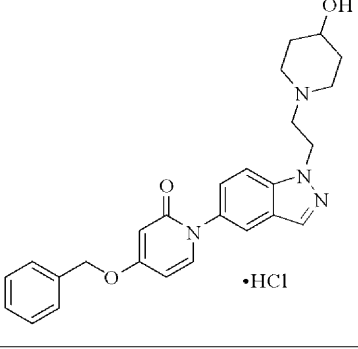
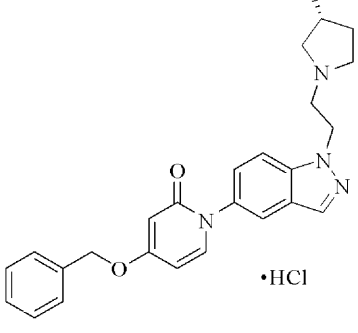
40		401	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.49–7.35 (m, 6H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.6 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.85–4.71 (m, 2H), 4.02–3.92 (m, 1H), 3.32–3.22 (m, 1H), 3.20–3.11 (m, 1H), 2.14–2.05 (m, 1H), 2.02–1.92 (m, 1H), 1.91–1.85 (m, 1H), 1.78–1.68 (m, 1H)
41		401	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.15 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.49–7.35 (m, 6H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.85–4.71 (m, 2H), 4.02–3.95 (m, 1H), 3.32–3.22 (m, 1H), 3.20–3.11 (m, 1H), 2.14–2.05 (m, 1H), 2.02–1.92 (m, 1H), 1.91–1.85 (m, 1H), 1.78–1.68 (m, 1H)
42		419	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.49 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.49–7.27 (m, 6H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3.0 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.56–4.46 (m, 2H), 4.41–4.33 (s, 1H), 3.23–3.17 (m, 1H), 3.12–3.04 (m, 1H), 2.76 (s, 6H)
43		419	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.46 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.49–7.34 (m, 6H), 6.13–6.10 (m, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.56–4.46 (m, 2H), 4.41–4.33 (s, 1H), 3.20–3.05 (m, 1H), 3.05–2.95 (m, 1H), 2.71 (s, 6H)
44		417	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.38 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.49–7.34 (m, 6H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.86 (dd, <i>J</i> = 14.8, 4.7 Hz, 1H), 4.78–4.71 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.45–3.38 (m, 1H), 3.08–3.01 (m, 1H), 2.08–2.02 (m, 1H), 1.89–1.81 (m, 1H)
45		443	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.44–7.35 (m, 6H), 7.29 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.10–6.05 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.48 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.59 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.15–3.05 (m, 1H), 2.88 (dd, <i>J</i> = 9.9, 1.6 Hz, 1H), 2.53 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 1.80–1.74 (m, 2H), 1.72–1.67 (m, 1H)
46		428	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.39 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.85–7.83 (m, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.49–7.36 (m, 6H), 6.13 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3.0 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 1.33 (s, 6H)

10

20

30

40

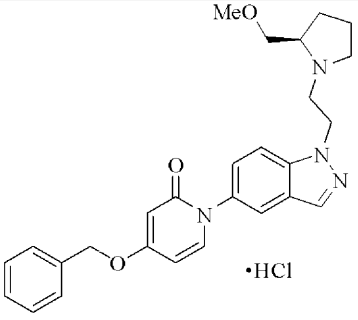
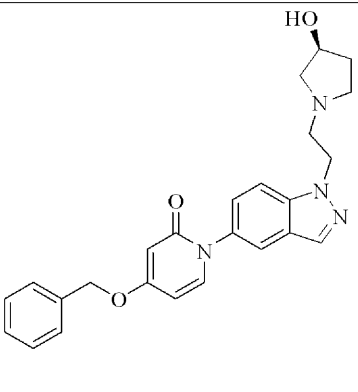
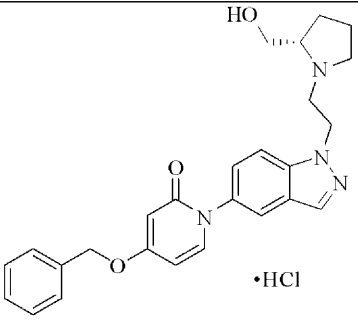
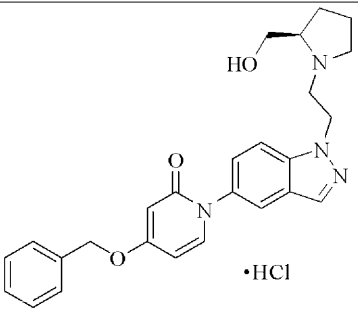
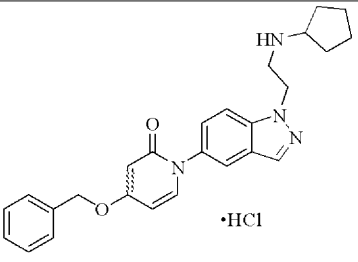
47		447	^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.02 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 7.44–7.35 (m, 6H), 7.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.10–6.05 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.73–4.59 (m, 1H), 4.52 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.69–2.60 (m, 2H), 2.49–2.42 (m, 2H), 1.94–1.81 (m, 4H)
48		433	^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.62–10.50 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.48–7.42 (m, 5H), 7.39–7.36 (m, 1H), 6.13 (dd, $J = 7.5, 3.0$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.54–5.39 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.87–4.82 (m, 2H), 3.81–3.53 (m, 4H), 3.55–3.20 (m, 2H, overlapping with H_2O peak), 2.14–2.01 (s, 2H)
49		451	^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.22 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.48–7.36 (m, 6H), 6.12 (dd, $J = 7.5, 3.0$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.76 (br s, 2H), 3.71 (br s, 8H, overlapping with H_2O peak)
50		445	^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.56 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.86 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.48–7.42 (m, 5H), 7.39–7.36 (m, 1H), 6.13 (dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.08–4.99 (m, 1H), 4.91–4.88 (m, 2H), 3.96–3.93 (m, 1H), 3.72–3.57 (m, 4H), 3.46–3.78 (m, 1H), 3.19–3.15 (m, 1H), 2.09–1.99 (m, 1H), 1.89–1.84 (m, 1H), 1.77–1.70 (m, 1H), 1.59–1.57 (m, 1H)
51		431	^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.28 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.48–7.36 (m, 6H), 6.12 (dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.75 (br s, 2H), 4.32 (br s, 1H), 3.57 (br s, 2H), 3.15–2.99 (m, 2H), 2.11–2.00 (m, 2H), 1.71 (br s, 2H)

10

20

30

40

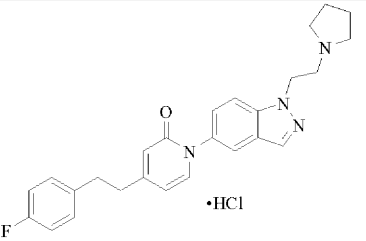
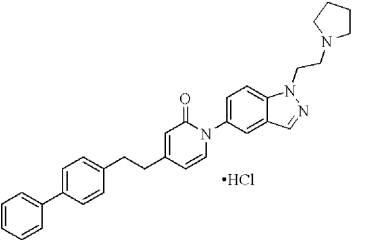
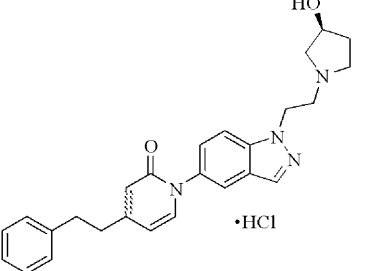
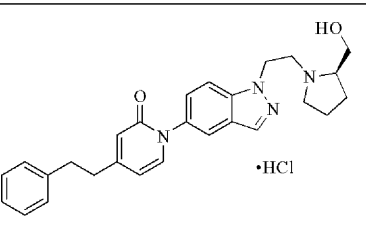
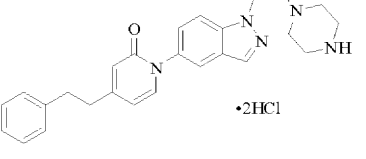
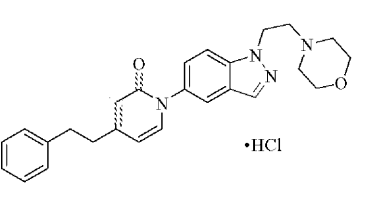
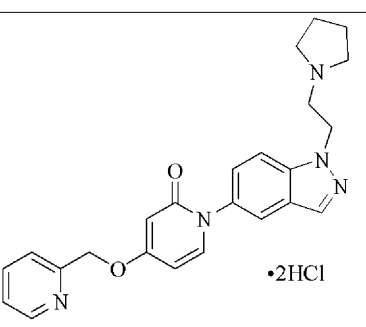
52		459	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.86 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.48–7.42 (m, 5H), 7.39–7.36 (m, 1H), 6.13 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.89–4.81 (m, 2H), 3.94–3.92 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.69–3.62 (m, 3H), 3.57–3.54 (m, 1H), 3.32 (s, 3H, overlapping with H ₂ O peak), 3.15–3.11 (m, 1H), 2.14–2.12 (m, 1H), 2.11–1.99 (m, 1H), 1.89–1.83 (m, 1H), 1.71–1.67 (m, 1H)
53		431	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.48–7.42 (m, 4H), 7.39–7.36 (m, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.10 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.64 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.52 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 4.13–4.12 (m, 1H), 2.88 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 2.76 (dd, <i>J</i> = 9.5, 6.5 Hz, 2H), 2.61–2.53 (m, 1H), 2.32 (dd, <i>J</i> = 9.5, 4.0 Hz, 1H), 1.92–1.88 (m, 1H), 1.50–1.48 (m, 1H)
54		445	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.62 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.48–7.42 (m, 5H), 7.39–7.36 (m, 1H), 6.13 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.54–5.53 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.91–4.82 (m, 2H), 3.94–3.92 (m, 1H), 3.78–3.77 (m, 1H), 3.68–3.62 (m, 3H), 3.57–3.55 (m, 1H), 3.22–3.15 (m, 1H), 2.11–1.98 (m, 2H), 1.87–1.71 (2H)
55		445	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.70 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.48–7.42 (m, 5H), 7.39–7.36 (m, 1H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.52 (br s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.92–4.83 (m, 2H), 3.94–3.92 (m, 1H), 3.80–3.78 (m, 1H), 3.69–3.64 (m, 3H), 3.57–3.52 (m, 1H), 3.16–3.11 (m, 1H), 2.10–1.97 (m, 2H), 1.87–1.71 (m, 2H)
56		447	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.95 (br s, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.48–7.40 (m, 5H), 7.39–7.36 (m, 1H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 7.5, 3.0 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.77 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.55 (br s, 1H), 3.45 (br s, 2H), 1.97–1.93 (m, 2H), 1.71–1.67 (m, 2H), 1.64–1.58 (m, 2H), 1.56–1.51 (m, 2H)

10

20

30

40

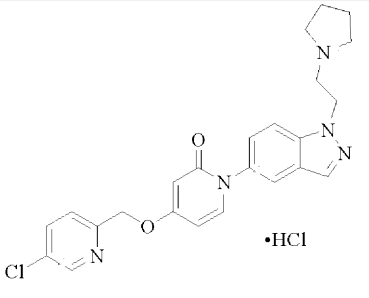
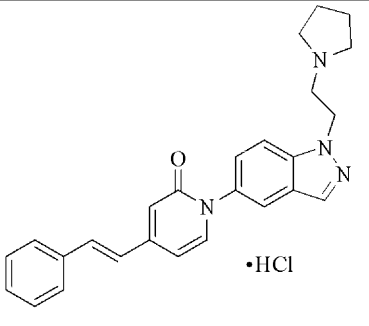
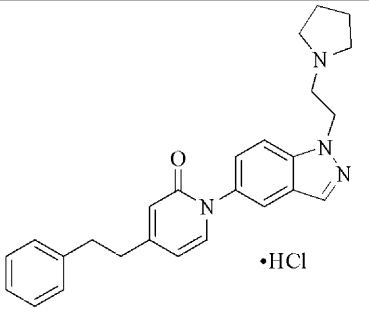
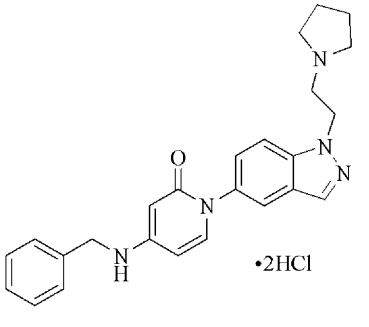
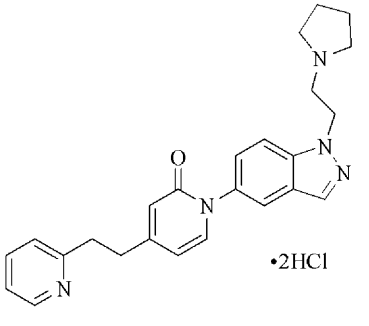
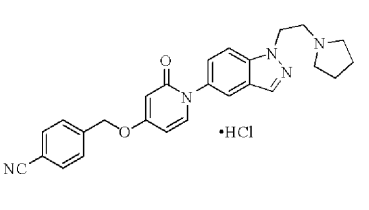
57		431	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.84–7.75 (m, 2H), 7.60–7.54 (dd, J = 6.7, 0.6 Hz, 1H), 7.47–7.41 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.28–7.20 (m, 2H), 7.04–6.96 (m, 2H), 6.47–6.40 (m, 2H), 4.87 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.74–3.63 (br m, 2H), 3.21–3.10 (br m, 2H), 3.01–2.92 (m, 2H), 2.92–2.83 (m, 2H), 2.23–2.09 (m, 2H), 2.08–1.95 (m, 2H)
58		489	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61–7.51 (m, 6H), 7.48–7.44 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.35–7.27 (m, 3H), 6.49–6.47 (m, 1H), 4.86 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.74–3.62 (br m, 2H), 3.20–3.11 (br m, 2H), 3.07–3.00 (m, 2H), 2.97–2.91 (br m, 2H), 2.19–2.11 (m, 2H), 2.05–1.96 (br m, 2H)
59		429	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 1H), 7.82 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49–7.42 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.31–7.21 (m, 4H), 7.21–7.15 (m, 1H), 6.47–6.40 (m, 2H), 4.87 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.00–3.78 (br m, 3H), 3.76–3.41 (br m, 2H), 3.24–3.11 (br s, 1H), 3.03–2.95 (m, 2H), 2.95–2.87 (m, 2H), 2.45–1.90 (br m, 2H)
60		443	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41–7.39 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.25–7.19 (m, 4H), 7.14 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.40–6.39 (m, 2H), 4.90–4.85 (m, 2H), 4.09–4.03 (m, 1H), 3.87–3.84 (m, 2H), 3.76–3.64 (m, 4H), 2.95–2.92 (m, 2H), 2.87–2.84 (m, 2H), 2.23–2.07 (m, 2H), 2.03–1.84 (m, 2H)
61		428	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.62 (d, J = 6.95 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.30–7.17 (m, 5H), 6.51 (dd, J = 7.0, 1.1 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.95 (t, J = 5.85, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.61–3.56 (m, 8H), 3.01–2.98 (m, 2H), 2.94–2.91 (m, 2H)
62		429	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.82 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47–7.44 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.30–7.23 (m, 4H), 7.20–7.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.45 (m, 2H), 4.94 (m, 2H), 4.07 (br m, 2H), 3.84–3.78 (m, 4H), 3.63 (m, 2H), 3.34–3.26 (m, 2H, overlapping with solvent peak), 3.00–2.97 (m, 2H), 2.92–2.89 (m, 2H)
63		416	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.78–8.77 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.37 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82–7.79 (m, 3H), 7.66–7.64 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.47–7.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.41–6.39 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.87 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.70–3.69 (m, 2H), 3.18–3.13 (m, 2H), 2.18–2.15 (m, 2H), 2.03–2.00 (m, 2H)

10

20

30

40

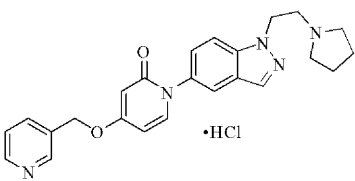
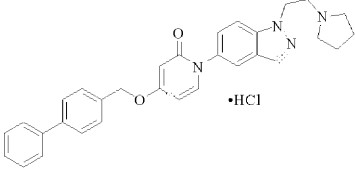
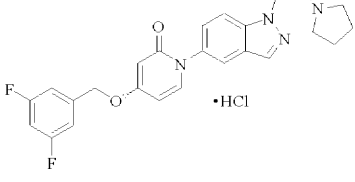
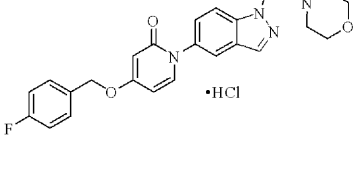
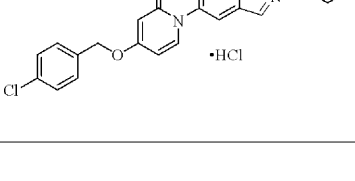
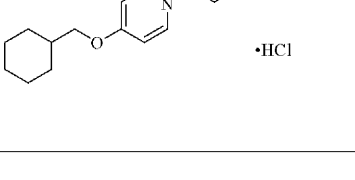
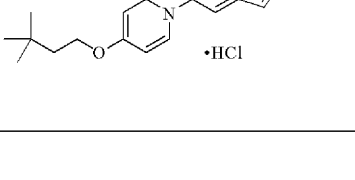
64		450	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.63 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00–7.98 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.66–7.64 (2 overlapping d, <i>J</i> = 8.5, 7.6 Hz, 2H), 7.47–7.44 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 6.41–6.39 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.8 Hz, 1H), 6.16 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.87 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.86 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.19–3.13 (m, 2H), 2.18–2.15 (m, 2H), 2.03–1.99 (m, 2H)
65		411	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.53–7.50 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 15.4 Hz, 1H), 7.37–7.33 (m, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 15.4 Hz, 1H), 6.96–6.94 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.89 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.87 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.74–3.67 (m, 2H), 3.21–3.12 (m, 2H), 2.22–2.11 (m, 2H), 2.06–1.95 (m, 2H)
66		413	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.48–7.46 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.30–7.24 (m, 4H), 7.19 (m, 1H), 6.56–6.54 (dd, <i>J</i> = 6.9, 1.9 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.88 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.87–3.85 (m, 2H), 3.73–3.68 (m, 2H), 3.19–3.15 (m, 2H), 3.02–2.98 (m, 2H), 2.95–2.92 (m, 2H), 2.18–2.15 (m, 2H), 2.03–2.00 (m, 2H)
67		414	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.51–7.49 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.40–7.39 (m, 4H), 7.33–7.30 (dd, <i>J</i> = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.90 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.86 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.77–3.68 (m, 2H), 3.18–3.13 (m, 2H), 2.17–2.13 (m, 2H), 2.03–2.00 (m, 2H)
68		414	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.80–8.79 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.62–8.58 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.98 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.83–7.82 (m, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.47–7.45 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 6.52–6.52 (m, 2H), 4.89 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.72–3.68 (m, 2H), 3.48–3.45 (m, 2H), 3.18–3.11 (m, 4H), 2.17–2.13 (m, 2H), 2.04–1.99 (m, 2H)
69		440	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.83 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.16 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 5.98 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.84 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.73–3.74 (m, 2H), 3.53–3.54 (m, 2H), 3.05–3.07 (m, 2H)

10

20

30

40

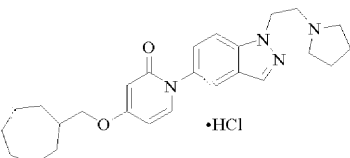
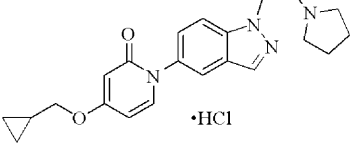
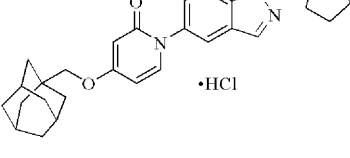
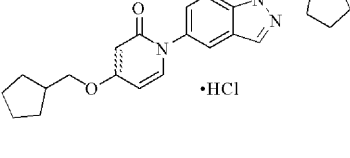
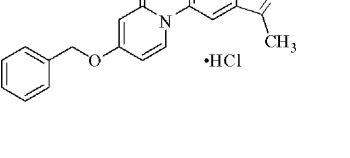
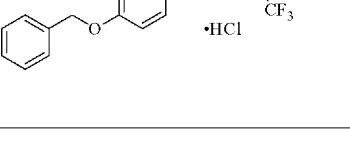
			(m, 2H), 1.99–2.00 (m, 2H), 1.83–1.85 (m, 2H)
70		416	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.24 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.65–7.68 (m, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.15 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.05 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.87 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.71–3.74 (m, 2H), 3.51–3.54 (m, 2H), 3.02–3.06 (m, 2H), 2.00–2.03 (m, 2H), 1.83–1.85 (m, 2H)
71		491	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.23 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.69–7.74 (m, 4H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.56–7.57 (m, 2H), 7.47–7.50 (m, 2H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.37–7.40 (m, 1H), 6.15 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.02 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.87 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.70–3.74 (m, 2H), 3.51–3.54 (m, 2H), 3.02–3.06 (m, 2H), 1.99–2.01 (m, 2H), 1.82–1.86 (m, 2H)
72		451	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.99 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.22–7.28 (m, 3H), 6.17 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.98 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.85 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.71–3.75 (m, 2H), 3.53–3.54 (m, 2H), 3.02–3.08 (m, 2H), 1.99–2.02 (m, 2H), 1.83–1.88 (m, 2H)
73		449	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.61 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.52–7.55 (m, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.24–7.29 (m, 2H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.00 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.93 (m, 2H), 3.98–4.00 (m, 2H), 3.64–3.74 (m, 4H), 3.52–3.54 (m, 2H), 3.18–3.19 (m, 2H)
74		465	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.77 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.49–7.50 (m, 4H), 7.43 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.98 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.94 (m, 2H), 3.98–4.00 (m, 2H), 3.67–3.76 (m, 4H), 3.51–3.54 (m, 2H), 3.17–3.19 (m, 2H)
75		421	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.21 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.05 (dd, <i>J</i> = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 5.86 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 4.86 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.83 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.72 (q, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.52–3.54 (m, 2H), 3.02–3.06 (m, 2H), 1.99–2.00 (m, 2H), 1.65–1.86 (m, 8H), 1.16–1.30 (m, 3H), 1.00–1.08 (m, 2H)
76		409	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.94 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 6.03 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.93 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 4.86 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 4.07 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.73–3.74 (m, 2H), 3.53–3.54 (m, 2H), 3.05–3.07 (m, 2H), 1.96–2.01 (m, 2H), 1.83–1.86 (m, 2H), 1.67 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H)

10

20

30

40

			0.9 (s, 9H)
77		435	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.85 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.05 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.87 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 4.84 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.81 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (q, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.52–3.55 (m, 2H), 3.03–3.08 (m, 2H), 1.77–2.02 (m, 7H), 1.42–1.70 (m, 8H), 1.24–1.31 (m, 2H)
78		379	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.58 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.01 (dd, <i>J</i> = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 5.77 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 4.77 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.80 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.66–3.68 (m, 2H), 3.48–3.56 (m, 2H), 3.00–3.07 (m, 2H), 1.77–1.94 (m, 4H), 1.17 (m, 1H), 0.53–0.56 (m, 2H), 0.28–0.29 (m, 2H)
79		473	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.29 (dd, <i>J</i> = 7.5, 3.0 Hz, 1H), 6.04 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 4.87 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.86 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.69–3.72 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.16–3.20 (m, 2H), 2.16–2.19 (m, 2H), 2.00–2.03 (m, 3H), 1.71–1.84 (m, 12H), 1.24–1.31 (m, 2H)
80		407	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.30 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.07 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 4.88 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.98 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.86 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.69–3.73 (m, 2H), 3.15–3.17 (m, 2H), 2.39–2.42 (m, 1H), 2.16–2.19 (m, 2H), 2.00–2.03 (m, 2H), 1.86–1.90 (m, 2H), 1.67–1.72 (m, 4H), 1.38–1.42 (m, 2H)
81		429	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.16 (br s, 1H), 7.78–7.77 (m, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.48–7.38 (m, 6H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.76 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.70–3.67 (m, 2H), 3.53–3.49 (m, 2H), 3.06–3.03 (m, 2H), 2.52 (s, 3H, overlapping with solvent peak), 2.01–1.98 (m, 2H), 1.85–1.83 (m, 2H)
82		483	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.10 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66–7.62 (m, 2H), 7.48–7.38 (m, 5H), 6.15 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.00 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.99 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.81–3.77 (m, 2H), 3.55–3.54 (m, 2H), 3.12–3.09 (m, 2H), 2.02–1.99 (m, 2H), 1.86–1.84 (m, 2H)

10

20

30

40

【 0 2 2 4 】

MCH₁に強固に結合する化合物として、式Iの化合物は、肥満の減少において有効であることが期待される。

【 0 2 2 5 】

本発明は、上記の実施例に認められる化合物に限定されず、本発明の範囲内に入る多くの他の化合物もまた、上記の合成スキームに記述の手順を使用して、調製され得る。これらの方法を使用して、さらなる式Iの化合物の調製は、化学分野における当業者には、明らかであろう。

【 0 2 2 6 】

50

本発明は、その一部の実施形態を特に参照して詳細に記載されているが、変形および改変が、本発明の精神と範囲内で生じ得ることは、当業者によって理解されるであろう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/050601

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D401/04 A61K31/4439	C07D401/14 A61P3/04	C07D413/14 A61P25/22
C07D487/04 A61P25/24	C07D498/08	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/018557 A (PHARMACIA CORP [US]; DEVADAS BALEKUDRU [US]; WALKER JOHN [US]; SELNESS) 3 March 2005 (2005-03-03) page 109, line 21 page 110, line 21 claim 1 page 14, embodiment 5 example 641	1-37
P, X	WO 2007/029847 A (BANYU PHARMA CO LTD [JP]; SAKURABA SHUNJI [JP]; KAMEDA MINORU [JP]; KI) 15 March 2007 (2007-03-15) abstract; claim 1	1-37
A	WO 2005/085200 A (BANYU PHARMA CO LTD [JP]; OTAKE NORIKAZU [JP]; HAGA YUJI [JP]; NAYA AK) 15 September 2005 (2005-09-15) abstract	1, 32
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 4 June 2008		Date of mailing of the international search report 11/06/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Seitner, Irmgard

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/050601

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	-& EP 1 741 703 A (BANYU PHARMA CO LTD [JP]) 10 January 2007 (2007-01-10) example 1; table 1 claims 22-25 -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2008/050601**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 33-37 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/050601

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005018557	A	03-03-2005	NL 1026826 C2 NL 1026826 A1	04-01-2007 16-02-2005
WO 2007029847	A	15-03-2007	AU 2006288153 A1	15-03-2007
WO 2005085200	A	15-09-2005	AU 2005219784 A1 CA 2558272 A1 CN 1930126 A EP 1741703 A1 US 2007208046 A1	15-09-2005 15-09-2005 14-03-2007 10-01-2007 06-09-2007
EP 1741703	A	10-01-2007	AU 2005219784 A1 CA 2558272 A1 CN 1930126 A WO 2005085200 A1 US 2007208046 A1	15-09-2005 15-09-2005 14-03-2007 15-09-2005 06-09-2007

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/5355 (2006.01)	A 6 1 K 31/5355	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100130845
弁理士 渡邊 伸一

(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ゲッツォ ピーター
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 ニスカユナ ミリントン アベニュー 1 1 4 6

(72)発明者 スーマン マシュー デービッド
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 アルバニー スプリング ハロウ コート 4 8 8

(72)発明者 ヘンダーソン アラン ジョン
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 アルバニー ノーウッド アベニュー 5 1

(72)発明者 ハッデン マーク
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 アルバニー ハイアレ ドライブ 7

(72)発明者 ジャン メイ シャオウ
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 ギルダーランド ワインディング ブルック ドライブ 1 0
- 1 シー

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA03 BB04 CC05 CC16 EE01 EE02 FF01 FF02 GG01
HH04
4C063 AA01 AA03 BB02 BB03 CC22 CC54 DD12 DD22 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC37 BC38 BC50 BC73 CB03 CB22 GA07
GA08 GA09 GA12 MA01 MA04 MA13 MA17 MA22 MA23 MA24

MA28	MA35	MA37	MA41	MA43	MA52	MA57	MA58	MA59	MA60
MA63	MA66	NA14	ZA11	ZA12	ZA70	ZA75	ZC42		