

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6005753号  
(P6005753)

(45) 発行日 平成28年10月12日 (2016. 10. 12)

(24) 登録日 平成28年9月16日 (2016. 9. 16)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/497 (2006. 01)	A 6 1 K 31/497
A 6 1 P 37/00 (2006. 01)	A 6 1 P 37/00
A 6 1 P 29/00 (2006. 01)	A 6 1 P 29/00

請求項の数 4 (全 329 頁)

(21) 出願番号	特願2014-540115 (P2014-540115)	(73) 特許権者	513110104
(86) (22) 出願日	平成24年11月2日 (2012. 11. 2)		グラクソスミスクライン、インテレクチュ
(65) 公表番号	特表2015-501784 (P2015-501784A)		アル、プロパティ、(ナンバー2)、リ
(43) 公表日	平成27年1月19日 (2015. 1. 19)		ミテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/063235		GLAXOSMITHKLINE INT
(87) 国際公開番号	W02013/067296		ELLECTUAL PROPERTY
(87) 国際公開日	平成25年5月10日 (2013. 5. 10)		(NO. 2) LIMITED
審査請求日	平成27年10月30日 (2015. 10. 30)		イギリス国ミドルセックス、ブレントフォ
(31) 優先権主張番号	61/555, 650		ード、グレート、ウエスト、ロード、98
(32) 優先日	平成23年11月4日 (2011. 11. 4)		O
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100117787
			弁理士 勝沼 宏仁
		(74) 代理人	100107342
			弁理士 横田 修孝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 治療の方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

急性汎発性全身性脱毛症 (alopecia universalise)、ベーチェット病、シャーガス病、慢性疲労症候群、自律神経失調症、脳脊髄炎、強直性脊椎炎、再生不良性貧血、化膿性汗腺炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性卵巣炎、セリアック病、クローン病、1型糖尿病、巨細胞性動脈炎、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本病、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、川崎病、エリテマトーデス、顕微鏡的大腸炎、顕微鏡的多発動脈炎、混合結合組織病、多発性硬化症、重症筋無力症、オブソクローヌスミオクローヌス症候群 (opsoclonus myoclonus syndrome)、視神経炎、オード甲状腺炎 (ord's thyroiditis)、天疱瘡、結節性多発動脈炎、多発筋痛症、ライター症候群、シェーグレン症候群、側頭動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、温式自己免疫性溶血性貧血、間質性膀胱炎、ライム病、斑状強皮症、サルコイドーシス、硬皮症、潰瘍性大腸炎および白斑からなる群から選択されるT細胞媒介性炎症性免疫疾患の治療のための、N - [ ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] - 3 - メチル - 1 - [ ( 1 S ) - 1 - メチルプロピル ] - 6 - [ 6 - ( 1 - ピペラジニル ) - 3 - ピリジニル ] - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミドである化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含んでなる薬剤。

【請求項 2】

前記化合物が遊離塩基として投与される、請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 3】

接触過敏症、接触皮膚炎、蕁麻疹 (urticaria)、皮膚アレルギー、呼吸器アレルギーおよびグルテン過敏性腸症からなる群より選択される T 細胞媒介性過敏性疾患の治療のための、N - [ ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] - 3 - メチル - 1 - [ ( 1 S ) - 1 - メチルプロピル ] - 6 - [ 6 - ( 1 - ピペラジニル ) - 3 - ピリジニル ] - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミドである化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含んでなる薬剤。

【請求項 4】

前記化合物が遊離塩基として投与される、請求項 3 に記載の薬剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、EZH2 / EZH1 を阻害する化合物および T 細胞媒介性炎症性免疫疾患を治療するためのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

タンパク質の翻訳後修飾は、受容体からのシグナル伝達、クロマチンリモデリング、および遺伝子転写の調節において非常に重要な役割を担う。これらの修飾には、アセチル化、メチル化、リン酸化、ユビキチン化、SUMO 化が含まれる。EZH (zeste ホモログのエンハンサー) 1 および 2 は、ポリコム抑制複合体 2 (Polycomb Repressor Complex 2) (PRC2) の触媒サブユニットであり、リジンアミノ酸のメチル化を触媒することができメチル基転移酵素活性を示す (Margueron R, Reinberg D: The Polycomb complex PRC2 and its mark in life. Nature. 2011 Jan 20; 469 (7330): 343-9)。

20

【0003】

EZH1 および EZH2 は、ヒストン H3 のリジン 27 をジメチル化またはトリメチル化すること (H3K27me2 / 3) による遺伝子発現のエピジェネティックな長期サイレンシングにおいて非常に重要な役割を担う。ヒストン H3 は、真核細胞におけるクロマチンの構造にかかわる 5 つの主要なヒストンタンパク質の 1 つである。クロマチンは、染色体を構成する DNA およびタンパク質の複合的な組み合わせである。それは真核細胞の核の内部に見られ、(凝集した) ヘテロクロマチンと (弛緩した) ユークロマチンに分類される。クロマチンの基本構成要素は、ヌクレオソームであり、その各々は、146 塩基対の DNA が巻かれている、H2A、H2B、H3、および H4 の各 2 コピーずつからなるヒストン八量体から構成される。クロマチンの機能は、DNA を小さい体積にパッケージして細胞内に合うようにすること、DNA を強くして有糸分裂および減数分裂を可能にすること、および遺伝子発現および DNA 複製を制御する機構として役割を果たすことである。クロマチン構造は、ヒストンタンパク質、特にヒストン H3 および H4 に対する一連の翻訳後修飾、最も一般的には、コアヌクレオソーム構造を超えて突出する「ヒストン尾部」内での一連の翻訳後修飾によって制御される。酵素およびアダプタータンパク質のヒストン尾部の翻訳後修飾への結合が、クロマチン動態および遺伝子発現を調節する。H3K27me3 は、ヒストン脱アセチル化酵素を修飾されたヌクレオソームに動員することによって遺伝子発現を止め、ポリメラーゼ II による転写伸長を止めると考えられている。よって、EZH1 および EZH2 の酵素活性の阻害は、H3K27me3 の消失および標的遺伝子の上方調節をもたらす。

30

40

【0004】

ヒストン H3 修飾のその核の機能にくわえて、EZH2 は細胞の細胞質におけるアクチン重合につながるシグナル伝達の調節に関係があるとされている (Su IH, Dobenecker MW, Dickinson E, Oser M, Basavaraj A, Marqueron R, Viale A, Reinberg D, Wulfiging C, Tarakhovsky A: Polycomb group protein ezh2 controls actin polymerization and cell signaling. Cell. 2005 May 6; 121(3): 425-36)。アクチン細胞骨格の再構築は、抗原提示細胞をもつ T 細胞または標的細胞の相互作用を促進することによって T 細胞応答に寄与する。くわえて、アクチンリモデリングは、T 細胞の炎症部位への動員の間のその遊走

50

性および運動性において重要な役割を果たす。EZH2タンパク質の画分は、T細胞の細胞質に局限し、アクチンリモデリングにかかわる低分子量GTP結合タンパク質VAV1と相互に作用することが見出された。EZH2の遺伝子削除によって、TCRを刺激されたT細胞またはT細胞-抗原提示細胞インターフェーズにおけるアクチンの重合が結果として損なわれた。さらに、EZH2過剰発現によって誘発されたアクチン重合は、EZH2のメチル(methy)転移酵素活性に依存した。また、EZH2が非存在下では、TCRに応答したT細胞の増殖が弱められた。よって、EZH1および/またはEZH2の阻害は、T細胞の活性化を抑制しうる。

#### 【0005】

成熟T細胞は、抗原提示細胞による適切な共刺激の存在下で外来ペプチド抗原に应答する。成熟T細胞は、胸腺における外来抗原に対して特異的なTCRレパトリーの選択、末梢における自己反応性T細胞クローンの寛容誘導、および制御性T細胞によるT細胞の自己抗原による活性化の制御の結果として、自己および非自己を識別する能力を有する。サイトカインならびに他の可溶性および細胞結合性生成物の異なるセットの発現の結果として、異なる種類の獲得免疫応答を媒介することによって、T細胞はさまざまな類の病原体に対する防御を提供する。くわえて、成熟T細胞は、自然免疫系の細胞および非免疫細胞における適切な炎症反応およびエフェクター反応の主要な(principle)増幅因子および誘導因子として作用する。そのような協調した免疫応答は、病原体に対する強力な防御を提供することができる一方で、それはまた、自己抗原および環境抗原ならびに共生微生物に対する望まれない免疫応答に伴う炎症、ならびに病原体に対する免疫応答の副作用として宿主に二次的な損傷をもたらしうる。CD8T細胞は、細胞内の病原体をもつ細胞を溶解することができるが、組織の損傷にも寄与し、炎症誘発性サイトカイン、例えばTNFおよびIFNgを分泌しうる。CD4+T細胞は、それらのある特定のサイトカイン発現プロファイルに依存する炎症における多様な機能を有することができる。CD4+Th1細胞は、細胞内の病原体の排除にとって重要であるが、TNFおよびIFNgの発現を通して炎症における非常に重要な役割も担う。また、好中球増加症ならびに組織リモデリングおよび組織修復を媒介する、IL-17を発現するCD4+Th17細胞は、多くの炎症性病態にかかわることが示されている。CD4+Th2細胞は、気道過敏症、好酸球動員、およびIgE産生を媒介するIL-13、IL-5、およびIL-4を発現することによってアレルギー反応にかかわる。よって、T細胞活性化は多くの炎症性免疫疾患の中心とみなされている。したがって、EZH1および/またはEZH2活性を阻害し、T細胞活性化を抑制する化合物は、T細胞媒介性炎症性免疫疾患の治療に有用であることになる。

#### 【0006】

がんの治療に有用であるEZH1/EZH2の阻害剤は、PCT出願、PCT/US2011/035336、PCT/US2011/035340、およびPCT/US2011/035344に報告されている。

#### 【発明の概要】

#### 【0007】

本発明は、T細胞媒介性炎症性免疫疾患またはT細胞媒介性過敏性疾患を治療する方法に関し、その方法は、EZH2および/またはEZH1を阻害する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の有効量を、それを必要とするヒトに投与することを含んでなる。

#### 【0008】

さらなる面では、本発明は、T細胞媒介性炎症性免疫疾患またはT細胞媒介性過敏性疾患を治療するのに用いる、EZH2および/またはEZH1を阻害する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩に関する。

#### 【0009】

さらなる面では、本発明は、T細胞媒介性炎症性免疫疾患またはT細胞媒介性過敏性疾患を治療するための薬剤の製造における、EZH2および/またはEZH1を阻害する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の使用に関する。

## 【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】EZH<sub>1</sub>/EZH<sub>2</sub>阻害剤は、T細胞受容体に誘導されるCD4+T細胞増殖を弱める。分裂指数(Division index)は、10μg/mLのCD3+2μg/mLのCD28での刺激の6日後にCFSE蛍光によって算出した。データは平均値±平均値の標準誤差として表わす、n=4。

【図2】EZH<sub>1</sub>/EZH<sub>2</sub>阻害剤は、CD4+T細胞におけるT細胞受容体に誘導されるエフェクターサイトカイン産生を弱める。サイトカイン産生は、10μg/mLのCD3+2μg/mLのCD28での刺激の72時間後に測定した。データは平均値±平均値の標準誤差として表わす、n=4。

10

【図3】EZH<sub>1</sub>/EZH<sub>2</sub>阻害剤は、CD4+T細胞におけるT細胞受容体に誘導されるIL-2産生を弱める。IL-2産生は、10μg/mLのCD3+2μg/mLのCD28での刺激の18時間後に測定した。データは、平均値±平均値の標準誤差として表わす、n=4。

【0011】

表1：EZH<sub>1</sub>/EZH<sub>2</sub>阻害剤は、CD4+T細胞におけるT細胞受容体に誘導されるエフェクターサイトカイン産生を弱める。サイトカイン産生は、10μg/mLのCD3+2μg/mLのCD28での刺激の72時間後に測定した。データは、pIC<sub>50</sub>±semとして表わす；n=4。

【発明を実施するための形態】

20

【0012】

本発明は、上記のようにT細胞媒介性炎症性免疫疾患を治療する方法に関する。

【0013】

本発明は、上記のようにT細胞媒介性過敏性疾患を治療する方法に関する。

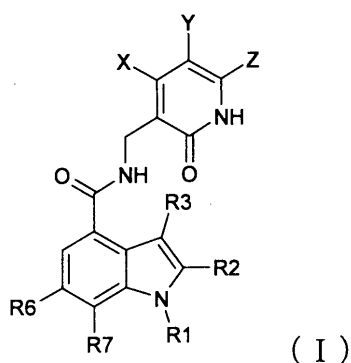
【0014】

本発明は、式(I)の化合物またはその塩の有効量を、それを必要とするヒトに投与することを含んでなる、T細胞媒介性炎症性免疫疾患またはT細胞媒介性過敏性疾患を治療する方法に関する。

【0015】

【化1】

30



40

(式中、

XおよびZが、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)アルキニル、非置換または置換(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキル、非置換または置換(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキル-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキルまたは-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)アルケニル、非置換または置換(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルケニル、非置換または置換(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルケニル-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキルまたは-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)アルケニル、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)ピシクロアルキル、非置換または置換ヘテロシクロアルキル、非置換または置換ヘテロシクロアルキル-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキルまたは-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)アルケニル、非置換または置換アリール、非置換または置換アリール (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキルま

50



たは - (C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>) アルケニル、非置換または置換ヘテロアリール、非置換または置換ヘテロアリール (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキルまたは - (C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>) アルケニル、ハロ、シアノ、- COR<sup>a</sup>、- CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、- CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- CONR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- SR<sup>a</sup>、- SOR<sup>a</sup>、- SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、- SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、ニトロ、- NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、- NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、- OR<sup>a</sup>、- OC(O)R<sup>a</sup>、および - OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> からなる群から独立して選択され；

Y が、H またはハロであり、

R<sup>1</sup> が、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>) アルキニル、非置換または置換 (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、非置換または置換 (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキルまたは - (C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>) アルケニル、非置換または置換 (C<sub>5</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、非置換または置換 (C<sub>5</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキルまたは - (C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>) アルケニル、非置換または置換 (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) ビシクロアルキル、非置換または置換ヘテロシクロアルキルまたは - (C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>) アルケニル、非置換または置換ヘテロシクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキル、非置換または置換アリール、非置換または置換アリール (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキルまたは - (C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>) アルケニル、非置換または置換ヘテロアリール、非置換または置換ヘテロアリール (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキルまたは - (C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>) アルケニル、- COR<sup>a</sup>、- CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、- CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- CONR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> であり；

R<sup>2</sup> が、水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、またはハロであり、前記 (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキルが、アミノおよび (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキルアミノから選択される 1 ~ 2 つの基で置換されてもよく；

R<sup>7</sup> が、水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル、またはアルコキシであり；

R<sup>3</sup> が、水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキル、シアノ、トリフルオロメチル、- NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、またはハロであり；

R<sup>6</sup> が、水素、ハロ、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>) アルケニル、- B(OH)<sub>2</sub>、置換または非置換 (C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>) アルキニル、非置換または置換 (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、非置換または置換 (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキル、非置換または置換 (C<sub>5</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、非置換または置換 (C<sub>5</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) ビシクロアルキル、非置換または置換ヘテロシクロアルキル、非置換または置換ヘテロシクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキル、非置換または置換アリール、非置換または置換アリール (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキル、非置換または置換ヘテロアリール、非置換または置換ヘテロアリール (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキル、シアノ、- COR<sup>a</sup>、- CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、- CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- CONR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- SR<sup>a</sup>、- SOR<sup>a</sup>、- SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、- SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、ニトロ、- NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、- NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、- OR<sup>a</sup>、- OC(O)R<sup>a</sup>、- OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> からなる群から選択され；

そこにおいて、任意の (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>) アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール基が、- O(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル(R<sup>c</sup>)<sub>1-2</sub>、- S(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル(R<sup>c</sup>)<sub>1-2</sub>、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル(R<sup>c</sup>)<sub>1-2</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキル - ヘテロシクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル - ヘテロシクロアルキル、ハロ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、(C<sub>5</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) ハロアルキル、シアノ、- COR<sup>a</sup>、- CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、- CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- SR<sup>a</sup>、- SOR<sup>a</sup>、- SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、- SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、ニトロ、- NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup>C(O)N

10

20

30

40

50

$R^a R^b$ 、 $-NR^a C(O)OR^a$ 、 $-NR^a SO_2 R^b$ 、 $-NR^a SO_2 NR^a R^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^a R^b$ 、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール( $C_1 - C_4$ )アルキル、およびヘテロアリール( $C_1 - C_4$ )アルキルからなる群から独立して選択される1、2または3つの基によって所望により置換され；

ここで、前記アリール、ヘテロアリール、アリール( $C_1 - C_4$ )アルキル、またはヘテロアリール( $C_1 - C_4$ )アルキルの任意のアリールまたはヘテロアリール部分が、ハロ、( $C_1 - C_6$ )アルキル、( $C_3 - C_8$ )シクロアルキル、( $C_5 - C_8$ )シクロアルケニル、( $C_1 - C_6$ )ハロアルキル、シアノ、 $-COR^a$ 、 $-CO_2 R^a$ 、 $-CONR^a R^b$ 、

10

$-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2 R^a$ 、 $-SO_2 NR^a R^b$ 、ニトロ、 $-NR^a R^b$ 、 $-NR^a C(O)R^b$ 、

$-NR^a C(O)NR^a R^b$ 、 $-NR^a C(O)OR^a$ 、 $-NR^a SO_2 R^b$ 、 $-NR^a SO_2 NR^a R^b$ 、 $-OR^a$ 、

$-OC(O)R^a$ 、および $-OC(O)NR^a R^b$ からなる群から独立して選択される1、2または3つの基によって所望により置換され；

$R^a$ および $R^b$ が各々独立して、水素、( $C_1 - C_8$ )アルキル、( $C_2 - C_8$ )アルケニル、( $C_2 - C_8$ )アルキニル、( $C_3 - C_8$ )シクロアルキル、( $C_5 - C_8$ )シクロアルケニル、( $C_6 - C_{10}$ )ピシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールであり、ここで、前記( $C_1 - C_8$ )アルキル、( $C_2 - C_8$ )アルケニル、( $C_2 - C_8$ )アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ピシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基が、ハロ、ヒドロキシル、( $C_1 - C_4$ )アルコキシ、アミノ、( $C_1 - C_4$ )アルキルアミノ、( $(C_1 - C_4)$ アルキル)( $(C_1 - C_4)$ アルキル)アミノ、 $-CO_2 H$ 、 $-CO_2 (C_1 - C_4)$ アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-CON((C_1 - C_4)$ アルキル)( $(C_1 - C_4)$ アルキル)、 $-SO_2 (C_1 - C_4)$ アルキル、 $-SO_2 NH_2$ 、 $-SO_2 NH(C_1 - C_4)$ アルキル、もしくは $-SO_2 N((C_1 - C_4)$ アルキル)( $(C_1 - C_4)$ アルキル)から独立して選択される1、2または3つの基によって所望により置換され；

20

各 $R^c$ が独立して、( $C_1 - C_4$ )アルキルアミノ、 $-NR^a SO_2 R^b$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2 R^a$ 、 $-NR^a C(O)OR^a$ 、 $-NR^a R^b$ 、または $-CO_2 R^a$ であり；

30

または $R^a$ および $R^b$ が、それらに結合する窒素と一緒にあって、酸素、窒素、および硫黄から選択されるさらなるヘテロ原子を所望により含有する5～8員飽和もしくは不飽和環を表わし、ここで、前記環が( $C_1 - C_4$ )アルキル、( $C_1 - C_4$ )ハロアルキル、アミノ、( $C_1 - C_4$ )アルキルアミノ、( $(C_1 - C_4)$ アルキル)( $(C_1 - C_4)$ アルキル)アミノ、ヒドロキシル、オキソ、( $C_1 - C_4$ )アルコキシ、および( $C_1 - C_4$ )アルコキシ( $C_1 - C_4$ )アルキルから独立して選択される1、2もしくは3つの基によって所望により置換され、ここで、前記環が、( $C_3 - C_8$ )シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール環に所望により縮合し；

または $R^a$ および $R^b$ が、それらに結合する窒素と一緒にあって、( $C_3 - C_8$ )シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール環に所望により縮合する、6～10員の架橋二環式環系を表わす。

40

【0016】

また、本発明は、式(I)の化合物は、以下のサブグループの1つでさらに定義される上記の方法に関する。

サブグループ(I)(A)

XおよびZが、( $C_1 - C_8$ )アルキル、( $C_3 - C_8$ )シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-NR^a R^b$ 、および $-OR^a$ からなる群から選択され；

Yが、HまたはFであり；

50

$R^1$  が、 $(C_1 - C_8)$  アルキル、 $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され；

$R^2$  が、水素、 $(C_1 - C_8)$  アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、またはハロであり、前記  $(C_1 - C_8)$  アルキルが、アミノおよび  $(C_1 - C_3)$  アルキルアミノから選択される 1 ~ 2 つの基で置換されてもよく；

$R^7$  が、水素、 $(C_1 - C_3)$  アルキル、またはアルコキシであり；

$R^3$  が、水素、 $(C_1 - C_8)$  アルキル、シアノ、トリフルオロメチル、 $-NR^aR^b$ 、およびハロからなる群から選択され；

$R^6$  が、水素、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、 $(C_1 - C_8)$  アルキル、 $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシルアミノ、 $(C_2 - C_8)$  アルキニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキニル、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、および  $-NR^aSO_2R^b$  からなる群から選択され；

ここで、任意の  $(C_1 - C_8)$  アルキル、 $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、 $(C_2 - C_8)$  アルキニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキニル基が、 $-O(C_1 - C_6)$  アルキル  $(R^c)_{1-2}$ 、 $-S(C_1 - C_6)$  アルキル  $(R^c)_{1-2}$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル  $(R^c)_{1-2}$ 、 $(C_1 - C_8)$  アルキル - ヘテロシクロアルキル、 $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル - ヘテロシクロアルキル、ハロ、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、 $(C_5 - C_8)$  シクロアルケニル、 $(C_1 - C_6)$  ハロアルキル、シアノ、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、ニトロ、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール  $(C_1 - C_4)$  アルキル、およびヘテロアリール  $(C_1 - C_4)$  アルキルから独立して選択される 1、2、または 3 つの基によって所望により置換され；

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

$R^a$  および  $R^b$  が各々独立して、水素、 $(C_1 - C_8)$  アルキル、 $(C_2 - C_8)$  アルケニル、 $(C_2 - C_8)$  アルキニル、 $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、 $(C_5 - C_8)$  シクロアルケニル、 $(C_6 - C_{10})$  ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールであり、ここで、前記  $(C_1 - C_8)$  アルキル、 $(C_2 - C_8)$  アルケニル、 $(C_2 - C_8)$  アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基が、ハロ、ヒドロキシル、 $(C_1 - C_4)$  アルコキシ、アミノ、 $(C_1 - C_4)$  アルキルアミノ、 $((C_1 - C_4)$  アルキル) $((C_1 - C_4)$  アルキル)アミノ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-CON((C_1 - C_4)$  アルキル) $((C_1 - C_4)$  アルキル)、 $-SO_2(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 - C_4)$  アルキル、および  $-SO_2N((C_1 - C_4)$  アルキル) $((C_1 - C_4)$  アルキル) から独立して選択される 1、2 または 3 つの基によって所望により置換され；

または  $R^a$  および  $R^b$  が、それらに結合する窒素と一緒にあって、酸素、窒素、および硫黄から選択されるさらなるヘテロ原子を所望により含有する 5 ~ 8 員飽和もしくは不飽和環を表わし、ここで、前記環が  $(C_1 - C_4)$  アルキル、 $(C_1 - C_4)$  ハロアルキル、アミノ、 $(C_1 - C_4)$  アルキルアミノ、 $((C_1 - C_4)$  アルキル) $((C_1 - C_4)$  アルキル)アミノ、ヒドロキシル、オキソ、 $(C_1 - C_4)$  アルコキシ、および  $(C_1 - C_4)$  アルコキシ  $(C_1 - C_4)$  アルキルから独立して選択される 1、2 もしくは 3 つの基によって所望により置換され、ここで、前記環が、 $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール環に所望により縮合し；

または  $R^a$  および  $R^b$  が、それらに結合する窒素と一緒にあって、 $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール環に所望により

10

20

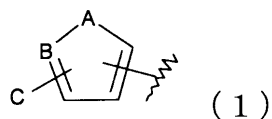
30

40

50

縮合する、6～10員の架橋二環式環系を表わす。この特定のサブグループAのアリールもしくはヘテロアリール基が、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、フェニル、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、テトラジン、キノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、およびナフチリジンからなる群から独立して選択され、または別のアリールもしくはヘテロアリール基が次のとおりである：

【化2】

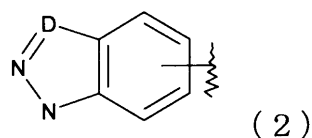


10

((1)の式中、

Aが、O、NH、もしくはSであり；Bが、CHもしくはNであり、およびCが、水素もしくはC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルである)または

【化3】

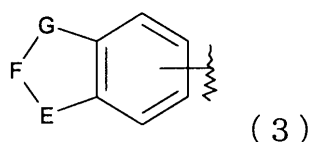


20

((2)の式中、

Dが、N、または水素もしくはC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルによって所望により置換されたCである)または

【化4】

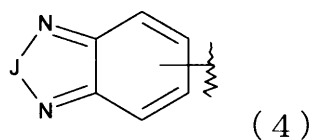


30

((3)の式中、

EがNHもしくはCH<sub>2</sub>であり；Fが、OもしくはCOであり；およびGが、NHもしくはCH<sub>2</sub>である)または

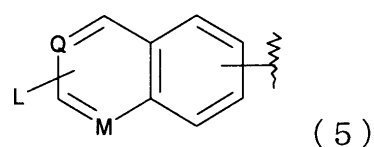
【化5】



((4)の式中、

Jが、O、S、もしくはCOである)または

【化6】



((5)の式中、

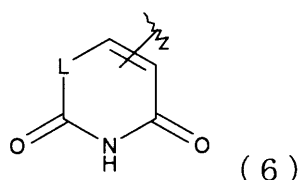
Qが、CHもしくはNであり；

Mが、CHもしくはN；および

50

L / (5) が、水素、ハロ、アミノ、シアノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、-COR<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-CONR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-OR<sup>a</sup>であり、

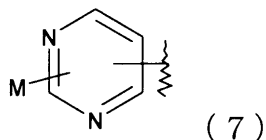
ここで、任意の(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル基が、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、(C<sub>5</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) ハロアルキル、シアノ、-COR<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-SR<sup>a</sup>、-SOR<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、ニトロ、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-OR<sup>a</sup>、-OC(O)R<sup>a</sup>、-OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> から独立して選択される1、2または3つの基によって所望により置換され；ここで、R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> が、上記定義の通りである) または  
【化7】



(6の式中、

L / (6) が、NHもしくはCH<sub>2</sub>である) または

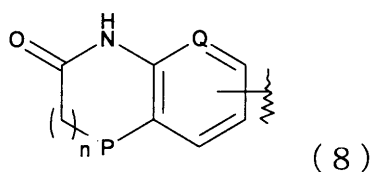
【化8】



(7の式中、

M / (7) が、水素、ハロ、アミノ、シアノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、-COR<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-CONR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-OR<sup>a</sup>であり、

ここで、任意の(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル基が、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、(C<sub>5</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) ハロアルキル、シアノ、-COR<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-SR<sup>a</sup>、-SOR<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、ニトロ、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-OR<sup>a</sup>、-OC(O)R<sup>a</sup>、-OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> から独立して選択される1、2または3つの基によって所望により置換され；ここで、R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> が、上記定義の通りである) または  
【化9】



10

20

30

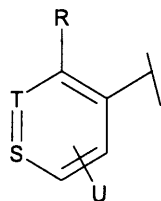
40

50

((8)の式中、

Pが、 $\text{CH}_2$ 、NH、O、もしくはSであり；Q/(8)が、CHもしくはNであり；  
およびnが、0～2である)または

【化10】



(9)

10

((9)の式中、

S/(9)およびT(9)がCであり、もしくはS/(9)がCおよびT(9)がNであり、もしくはS/(9)がNおよびT/(9)がCであり；

Rが、水素、アミノ、メチル、トリフルオロメチル、ハロゲンであり；

Uが、水素、ハロゲン、アミノ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ シクロアルキル、 $-\text{COR}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{OR}^a$ 、4-(1H-ピラゾール-4-イル)であり、

20

ここで、任意の $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ シクロアルキル、基が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ シクロアルキル、 $(\text{C}_5 - \text{C}_8)$ シクロアルケニル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ ハロアルキル、シアノ、 $-\text{COR}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SOR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、ニトロ、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ から独立して選択される1、2または3つの基によって所望により置換され；ここで、 $\text{R}^a$ および $\text{R}^b$ が、上記定義の通りである)。

【0017】

#### サブグループ(I)(B)

30

XおよびZが、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、および $-\text{OR}^a$ からなる群から独立して選択され；

Yが、Hであり；

$\text{R}^1$ が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり；

$\text{R}_2$ が、水素、 $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキル、またはハロゲンであり、前記 $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキルが、アミノおよび $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキルアミノから選択される1～2つの基で置換されてもよく；

$\text{R}^7$ が、水素、 $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキル、またはアルコキシであり；

40

$\text{R}^3$ が、水素、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキルまたはハロゲンであり；

$\text{R}^6$ が、水素、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシルアミノ、 $(\text{C}_2 - \text{C}_8)$ アルキニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキニル、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、または $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ であり；

ここで、任意の $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ シクロアルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_8)$ アルキニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキニル基が、ハロゲン、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ シクロアルキル、 $(\text{C}_5 - \text{C}_8)$ シクロアルケニル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ ハロアルキル、シアノ、 $-\text{COR}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SOR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、ニトロ、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、

50

-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-OR<sup>a</sup>、-OC(O)R<sup>a</sup>、-OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、およびヘテロアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルから独立して選択される1、2、または3つの基によって所望により置換され；

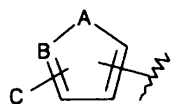
R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>が各々独立して、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)アルキニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキル、(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルケニル、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)ピシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールであり、ここで、前記(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ピシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基が、ハロ、ヒドロキシル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ、アミノ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルアミノ、((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル)((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル)アミノ、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-CONH<sub>2</sub>、-CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-CON((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル)((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル)、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、および-SO<sub>2</sub>N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル)((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル)から独立して選択される1、2または3つの基によって所望により置換され；

またはR<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>が、それらに結合する窒素と一緒にあって、酸素、窒素、および硫黄から選択されるさらなるヘテロ原子を所望により含有する5～8員飽和もしくは不飽和環を表わし、ここで、前記環が(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)ハロアルキル、アミノ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルアミノ、((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル)((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル)アミノ、ヒドロキシル、オキソ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ、および(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルから独立して選択される1、2もしくは3つの基によって所望により置換され、ここで、前記環が、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール環に所望により縮合し；

またはR<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>が、それらに結合する窒素と一緒にあって、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール環に所望により縮合する、6～10員の架橋二環式環系を表わし；

この定義におけるアリールおよびヘテロアリールが、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、フェニル、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、テトラジン、キノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、およびナフチリジンからなる群から選択され、または化合物または別のアリールもしくはヘテロアリール基が次のとおりである：

【化11】



(1)

((1)の式中、

Aが、O、NH、もしくはSであり；Bが、CHもしくはNであり、およびCが、水素もしくはC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルである)または

【0018】

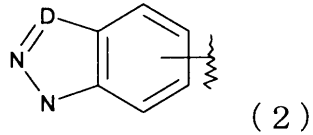
10

20

30

40

## 【化 1 2】

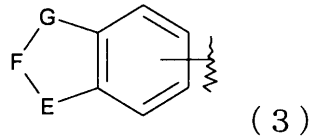


( ( 2 ) の式中、

D が、N、または水素もしくは  $C_1 - C_8$  アルキルによって所望により置換された C である ) または

## 【化 1 3】

10

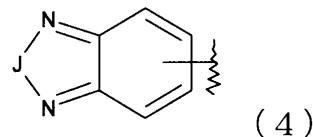


( ( 3 ) の式中、

E が NH もしくは  $CH_2$  であり ; F が、O もしくは CO であり ; および G が、NH もしくは  $CH_2$  である ) または

## 【化 1 4】

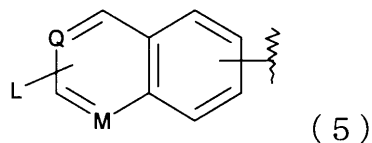
20



( ( 4 ) の式中、

J が、O、S、もしくは CO である ) または

## 【化 1 5】



30

( ( 5 ) の式中、

Q が、CH もしくは N であり ;

M が、CH もしくは N ; および

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

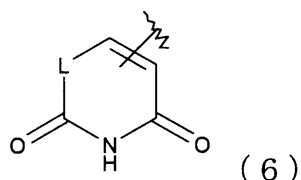
40

ここで、任意の  $(C_1 - C_8)$  アルキル、 $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、基が、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、 $(C_5 - C_8)$  シクロアルケニル、 $(C_1 - C_6)$  ハロアルキル、シアノ、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、ニトロ、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$  から独立して選択される 1、2 または 3 つの基によって所望により置換され ;

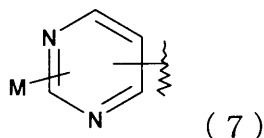
50



ここで、 $R^a$  および  $R^b$  が、上記定義の通りである) または  
【化 16】



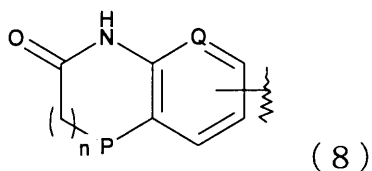
(6の式中、  
L / (6) が、NHもしくはCH<sub>2</sub>である) または  
【化 17】



(7の式中、

M / (7) が、水素、ハロ、アミノ、シアノ、( $C_1 - C_8$ ) アルキル、( $C_3 - C_8$ ) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-CONR^aNR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-OR^a$  であり、

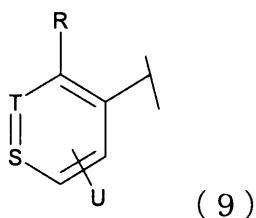
ここで、任意の( $C_1 - C_8$ ) アルキル、( $C_3 - C_8$ ) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル基が、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_3 - C_8$ ) シクロアルキル、( $C_5 - C_8$ ) シクロアルケニル、( $C_1 - C_6$ ) ハロアルキル、シアノ、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、ニトロ、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$  から独立して選択される1、2または3つの基によって所望により置換され；ここで、 $R^a$  および  $R^b$  が、上記定義の通りである) または  
【化 18】



(8)

((8)の式中、

P が、CH<sub>2</sub>、NH、O、もしくはSであり；Q / (8) が、CHもしくはNであり；  
および n が、0 ~ 2 である) または  
【化 19】



10

20

30

40

50

( 9 )

( ( 9 ) の式中、

S / ( 9 ) および T ( 9 ) が C であり、もしくは S / ( 9 ) が C および T ( 9 ) が N であり、もしくは S / ( 9 ) が N および T / ( 9 ) が C であり；

R が、水素、アミノ、メチル、トリフルオロメチル、ハロであり；

U が、水素、ハロ、アミノ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、( C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ) アルキル、( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキル、- COR<sup>a</sup>、- CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、- CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、- SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、- OR<sup>a</sup>、4 - ( 1 H - ピラゾール 4 - イル ) であり、

10

ここで、任意の ( C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ) アルキル、( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキル基が、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル、( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキル、( C<sub>5</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルケニル、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) ハロアルキル、シアノ、- COR<sup>a</sup>、- CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、- CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- SR<sup>a</sup>、- SOR<sup>a</sup>、- SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、- SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、ニトロ、- NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、- NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- OR<sup>a</sup>、- OC(O)R<sup>a</sup>、- OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> から独立して選択される 1、2 または 3 つの基によって所望により置換され；ここで、R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> が、上記定義の通りである。

【 0 0 1 9 】

サブグループ ( I ) ( C )

20

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

Y が、H であり；

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

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

30

R<sub>2</sub> が、水素、( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) アルキル、またはハロであり、前記 ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) アルキルが、アミノおよび ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) アルキルアミノから選択される 1 ~ 2 つの基で置換されてもよく；

R<sup>7</sup> が、水素、( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) アルキル、またはアルコキシであり；

R<sup>3</sup> が、H、メチル、または Br であり；および

R<sup>6</sup> が、メチル、ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル )、ビス ( 1 - メチルエチル )、シクロプロピル、プロピル、ジメチルアミノ、エチルアミノ、( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノ、2 - プロペン - 1 - イルアミノ、1 - ピペラジニル、1 - ピペリジニル、4 - モルホリニル、4 - ピペリジニルアミノ、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ、フェニルアミノ、( フェニルメチル ) アミノ、( 4 - ピリジニルメチル ) アミノ、[ 2 - ( 2 - ピリジニルアミノ ) エチル ] アミノ、2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] アミノ、4 - ピリジニルアミノ、4 - ( アミノカルボニル ) フェニル ] アミノ、3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - ブチン - 1 - イル、4 - ピリジニルエチニル、フェニルエチニル、2 - フラニル、3 - チエニル；1 H - ピラゾール 4 - イル、1 H - インダゾール - 5 - イル、1 H - インダゾール - 6 - イル、3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル、1 H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 5 - イル、2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル、2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル、2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル、2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 5 - イル、2 - アミノ 6 - キナゾリニル、2, 4 - ジオキソ - 1, 2,

40

50

3, 4 - テトラヒドロ - 5 - ピリミジニル、2 - アミノ 5 - ピリミジニル、7 - オキソ - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル、フェニル、2 - メチルフェニル、2 - ニトロフェニル、2 - フェニルエチル、3 - アミノフェニル、4 - アミノフェニル、4 - クロロフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - (メチルオキシ)フェニル、3 - (アセチルアミノ)フェニル、4 - (アセチルアミノ)フェニル、4 - (アミノカルボニル)フェニル、4 - (1H - ピラゾール 4 - イル)フェニル、4 - (アミノスルホニル)フェニル、4 - (メチルスルホニル)フェニル、4 - [(ジメチルアミノ)スルホニル]フェニル、4 - [(メチルアミノ)カルボニル]フェニル、4 - [(メチルアミノ)スルホニル]フェニル、4 - [(メチルスルホニル)アミノ]フェニル、3 - ピリジニル、4 - ピリジニル、2 - (4 - モルホリニル) - 4 - ピリジニル、2 - アミノ 4 - ピリジニル、5 - (メチルオキシ) - 3 - ピリジニル、5 - (メチルスルホニル) - 3 - ピリジニル、5 - [(シクロプロピルスルホニル)アミノ] - 6 - (メチルオキシ) - 3 - ピリジニル、5 - [(フェニルスルホニル)アミノ] - 3 - ピリジニル、6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 3 - ピリジニル、6 - (4 - モルホリニル) - 3 - ピリジニル、6 - (アセチルアミノ) - 3 - ピリジニル、6 - (ジメチルアミノ) - 3 - ピリジニル、6 - (メチルオキシ) - 3 - ピリジニル、6 - [(メチルアミノ)カルボニル] - 3 - ピリジニル、6 - [(メチルアミノ)スルホニル] - 3 - ピリジニル、6 - メチル - 3 - ピリジニル、4 - ピリジニルオキシである。

# 【0020】

また、本発明は、以下を含む群から選択される化合物の有効量を、それを必要とするヒトに投与することを含んでなる、T細胞媒介性炎症性免疫疾患またはT細胞媒介性過敏性疾患を治療する方法に関する：

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - N - ( ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H -

10

20

30

40

50

インドール - 4 - カルボキサミド ;

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

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

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

10

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

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

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

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

20

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

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

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

30

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

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

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

40

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

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

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

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

50

] - 3 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 6 - ( 1 H - ピラゾール 4 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

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

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

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

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

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

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

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

1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - ( ( 6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 6 - ( 1 - ( 2 - モルホリノエチル ) - 1 H - ピラゾール 4 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N - ( ( 4 - ベンジル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 6 - ( メチルスルホニル ) - 1 H - イ

10

20

30

40

50

ドール - 4 - カルボキサミド ;

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

3 - ( { 2 - [ 6 - ( シクロプロピルスルホニル ) - 3 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエ  
チル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ] - 2 - オキソエチル } アミノ ) - 4 , 6 - ジメチ  
ル - 2 ( 1 H ) - ピリジノン ;

3 - ( { 2 - [ 6 - ( シクロプロピルスルホニル ) - 3 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエ  
チル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ] - 2 - オキソエチル } アミノ ) - 4 , 6 - ジメチ  
ル - 2 ( 1 H ) - ピリジノン ;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

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

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

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

10

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

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

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

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

20

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

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

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

30

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

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

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

40

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

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

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

3 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( ジメチルアミノ ) メチル ] フェニル } - 1 - ( 1 - メチル

50

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

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

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

3 - クロロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - N - ( { 6 - メチル - 4 - [ ( メチルオキシ ) メチル ] - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル } メチル ) - 6 - [ 6 - ( 10

メチルオキシ ) - 3 - ピリジニル ] - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 - フルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - N - [ ( 6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プ

10

20

30

40

50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N - { [ ( 1 , 1 - ジメチルエチル)オキシ]カルボニル} - 4 - [ 4 - ( { [ ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル)メチル]アミノ}カルボニル) - 3 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 6 - イル] - L - フェニルアラニン ;

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

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

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

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

3 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル) - N - [ ( 6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロ

10

20

30

40

50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6 - ( 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - N - [ ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキ  
ソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル)メチル] - 3 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチ

10

20

30

40

50

ル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

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

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

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

10

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

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

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

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

20

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

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

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

30

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

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

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

40

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

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

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

50



ド；

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

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

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

10

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

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

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

20

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

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

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

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

30

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

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

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

40

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

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

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

50

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

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

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

10

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

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

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

20

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

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

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

30

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

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

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

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

40

( S ) - N - ( ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 1 - ( 1 - メトキシプロパン - 2 - イル ) - 3 - メチル - 6 - ( 6 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

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

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

50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6 - プロモ - N - ( ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 3 - メチル - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4 - [ 4 - ( { [ ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } カルボニル ) - 3 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - インドール - 6 - イル ] - L - フェニルアラニン ;

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

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

10

20

30

40

50

ル) - 3 - ピリジニル] - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 - ( { 2 - [ 6 - ( シクロプロピルスルホニル ) - 3 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ] - 2 - オキソエチル } アミノ ) - 4 , 6 - ジメチル - 2 ( 1 H ) - ピリジノン ;

3 - ( { 2 - [ 6 - ( シクロプロピルスルホニル ) - 3 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ] - 2 - オキソエチル } アミノ ) - 4 , 6 - ジメチル - 2 ( 1 H ) - ピリジノン ;

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

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

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

10

20

30

40

50

カルボキサミド；

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

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

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

10

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

6 - ( 1 , 1 - ジオキシドチオモルホリノ ) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - ( ( 6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド；

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

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

20

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

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

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

30

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

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

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

40

N - [ ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] - 3 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 6 - { [ 3 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] アミノ } - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド；

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

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

50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

ピペラジニル] - 3 - ピリジニル} - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

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

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

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

10

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

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

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

20

6 - { 6 - [ ( 1 S , 4 S ) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ - 2 - イル ] - 3 - ピリジニル } - N - [ ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] - 3 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

6 - { 6 - [ ( 1 R , 4 R ) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ - 2 - イル ] - 3 - ピリジニル } - N - [ ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] - 3 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

30

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

6 - [ 6 - ( 3 , 8 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタ - 3 - イル ) - 3 - ピリジニル ] - N - [ ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] - 3 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

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

40

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

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

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

50



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

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

N - [ (4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル ] - 7 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

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

1 - (1 - メチルエチル) - N - [ (6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル ] - 7 - (メチルオキシ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

N - [ (4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル ] - 1 - (1 - メチルエチル) - 7 - (メチルオキシ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ;

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

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

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

またはその薬学的に (pharmaceutically) 許容可能な塩。

#### 【0021】

本明細書において使用する場合、「所望により」という用語は、その後に記載される事象 (複数) が起こることも、起こらないこともあることを意味し、起こる事象 (複数) と起こらない事象 (複数) の両方を含む。

#### 【0022】

本明細書において使用する場合、別途規定がない限り、「所望により置換された」という句は、またはその変形は、1つ以上の置換基 (substituent group) での、複数の程度の置換を含む随意的置換を意味する。その句は、本明細書において記載および描写されている置換の重複として解釈されるべきではない。例示的な所望による置換基として、アシル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキルスルホニル、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルコキシカルボニル、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、オキソ、およびニトロが挙げられる。

#### 【0023】

「独立して」という用語は、1つより多くの置換基が、可能性のある置換基の多くから選択される場合、それらの置換基は同じでも、異なってもよいことを意味する。

#### 【0024】

「有効量」とは、例えば、研究者または臨床医によって求められている、組織、系、動物、またはヒトの生物学的反応または医学的反応を生じさせることになる、薬物または医薬品の量を意味する。さらに、「治療上有効な量」という用語は、そのような量を受けていない、対応する対象と比較して、疾患、障害の治療、治癒、防止、もしくは寛解の向上、もしくは副作用、または疾患もしくは障害の進行速度の減少をもたらす任意の量を意味する。また、その用語は、その範囲に正常な生理機能を高めるのに効果的な量を含む。

#### 【0025】

本明細書において使用する場合、「アルキル」という用語は、ある特定の数の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖炭化水素基を指し、そこで例えば本明細書において、「C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル」という用語は、それぞれ少なくとも1つ最大で8つの炭素原子アルキル基

10

20

30

40

50

を指す。本発明において有用な、そのような分枝鎖または直鎖アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、イソブチル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、および *n*-オクチル、ならびに後ろの5つの直鎖アルカンの分岐類似体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0026】

本明細書において使用する場合、「アルコキシ」という用語は、上記アルキルの定義によって示されたとおり、 $-O(C_1 - C_8 \text{アルキル})$ 、例えば  $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、および  $-OC(CH_3)_3$  などを意味する。

【0027】

本明細書において使用する場合、「アルキルチオ」という用語は、上記アルキルの定義によって示されたとおり、 $-S(C_1 - C_8 \text{アルキル})$ 、例えば  $-SCH_3$ 、 $-SCH_2CH_3$  などを意味する。

【0028】

「アシルオキシ」という用語は、上記アルキルの定義によって示されたとおり、 $-OC(O)C_1 - C_8 \text{アルキル}$  などを意味する。

【0029】

「アシルアミノ」という用語は、上記アルキルの定義によって示されたとおり、 $N(H)C(O)C_1 - C_8 \text{アルキル}$  などを意味する。

【0030】

「アリーロキシ」とは、 $-O(\text{アリール})$ 、 $-O(\text{置換アリール})$ 、 $-O(\text{ヘテロアリール})$ 、または  $-O(\text{置換ヘテロアリール})$  を意味する。

【0031】

「アリールアミノ」とは、 $-NH(\text{アリール})$ 、 $-NH(\text{置換アリール})$ 、 $-NH(\text{ヘテロアリール})$ 、または  $-NH(\text{置換ヘテロアリール})$  などを意味する。

【0032】

「アルケニル」（または「アルケニレン」と）という用語が使用される場合、それは、ある特定の数の炭素原子ならびに少なくとも1つおよび最大で5つの炭素間二重結合を含有する直鎖または分枝炭素水素鎖を指す。例としては、エテニル（またはエテニレン）およびプロペニル（またはプロペニレン）が挙げられる。

【0033】

「アルキニル」（または「アルキニレン」と）という用語が使用される場合、それは、ある特定の数の炭素原子、ならびに少なくとも1つおよび最大で5つの炭素間三重結合を指す。例としては、エチニル（またはエチニレン）およびプロピニル（またはプロピニレン）が挙げられる。

【0034】

「ハロアルキル」は、1つ以上のハロ置換基、好適には1～6つの置換基で置換されたアルキル基を指す。ハロアルキルは、トリフルオロメチルを含む。

【0035】

「シクロアルキル」が使用される場合、それは、ある特定の数の炭素原子を含有する非芳香族、飽和、環式炭化水素環を指す。それ故に例えば、「 $C_3 - C_8$ シクロアルキル」という用語は、3～8つの炭素原子を有する非芳香族環式炭化水素環を指す。本発明において有用な、例示的な「 $C_3 - C_8$ シクロアルキル」基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0036】

「 $C_5 - C_8$ シクロアルケニル」という用語は、ある特定の数の炭素原子および最大で3つの炭素間二重結合を有する非芳香族単環カルボキシシクリック (carboxycyclic) 環を指す。「シクロアルケニル」は、例としてシクロペンテニルおよびシクロヘキセニルを含む。

10

20

30

40

50

## 【0037】

「C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ヘテロシクロアルキル」が使用される場合、それは、飽和または1つ以上の不飽和度を有する、ある特定の数の環原子を含有し、O、S、およびNから独立して選択される1つ以上のヘテロ原子置換を含有する非芳香複素環を意味する。そのような環は、所望により1つ以上の他の「複素環式」環（複数）またはシクロアルキル環（複数）に縮合していてもよい。本明細書において以下に例を与える。

## 【0038】

本明細書において使用する場合、「アリール」という用語は、別途規定がない限り、芳香族、炭化水素、環系を意味する。環系は、単環式または縮合多環式（例えば二環式、三環式）で、置換または非置換されうる。さまざまな実施態様では、単環アリール環は、C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub>、またはC<sub>5</sub> - C<sub>7</sub>、またはC<sub>5</sub> - C<sub>6</sub>であり、これらの炭素数は環系を形成する炭素原子の数を指す。C<sub>6</sub>環系、すなわちフェニル環が好適なアリール基である。さまざまな実施態様では、多環式環は、二環式アリール基であり、好適な二環式アリール基は、C<sub>8</sub> - C<sub>12</sub>またはC<sub>9</sub> - C<sub>10</sub>である。10炭素原子を有するナフチル環は、好適な多環式アリール基である。アリールに関する好適な置換基は、別途規定がない限り、「所望により置換された」の定義中に後述されている。

## 【0039】

本明細書において使用する場合、「ヘテロアリール」という用語は、別途規定がない限り、炭素（複数）および少なくとも1つのヘテロ原子を含有する、芳香族、環系を意味する。ヘテロアリールは、単環式または多環式で、置換または非置換されうる。単環式ヘテロアリール基は1～4つのヘテロ原子を有しうる一方で、多環式ヘテロアリールは1～10つのヘテロ原子を含有しうる。多環式ヘテロアリール環は、縮合、スピロ、または架橋環連結を含有してもよく、例えば、二環式ヘテロアリールは多環式ヘテロアリールである。二環式ヘテロアリール環は、8～12つの構成原子を含有しうる。単環ヘテロアリール環は、5～8つの構成原子（炭素およびヘテロ原子）を含有しうる。例示的なヘテロアリール基としては、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、フラン、イミダゾール、インドール、イソチアゾール、オキサゾール、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、キノリン、キナゾリン、キノキサリン、チアゾール、およびチオフェンが挙げられる。ヘテロアリールに関する好適な置換基は、別途規定がない限り、「所望により置換された」の定義中に後述されている。

## 【0040】

EZH1および/またはEZH2を阻害することによって改善することができ、それによって、例えば、メチル化により活性化される標的遺伝子およびメチル化により抑制される標的遺伝子の発現のレベルを調節したり、シグナル伝達タンパク質の活性を調節したりする、自己免疫および炎症性の病態および疾患の治療または予防の方法が、本明細書において提供される。方法は、本明細書において記載されている薬剤の治療上有効な量を、ヒト、例えばそれを必要とするヒトに投与することを含んでなりうる。

## 【0041】

よって、1つの面では、T細胞媒介性炎症性免疫疾患またはT細胞媒介性過敏性疾患を治療するための薬剤の製造における、EZH2および/またはEZH1を阻害する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩（すなわちEZH2および/またはEZH1阻害剤）の使用が提供される。

## 【0042】

さらなる面では、EZH1および/またはEZH2阻害剤の治療上有効な量を投与することを含んでなる、ヒトにおけるT細胞媒介性炎症性免疫疾患またはT細胞媒介性過敏性疾患の治療の方法が提供される。

## 【0043】

炎症は、外傷に対する、一群の血管性、細胞性、および神経性の応答を意味する。炎症は、単球、好中球、および顆粒球などの炎症細胞組織への移動として特徴付けられることができる。これは通常、内皮バリアー機能の減少および組織への浮腫を伴う。炎症は、急

10

20

30

40

50

性または慢性のいずれかとして分類されることができる。急性炎症は、有害な刺激に対する体の初期応答であり、血液から傷害組織への血漿および白血球の移動の増加によって達成される。生化学的な事象のカスケードが伝播し、傷害組織内の局所血管系、免疫系、およびさまざまな細胞を巻き込んで、炎症反応を成熟させる。長期の炎症は、慢性炎症として知られ、炎症の部位に存在する細胞の種類の漸進的な変化を導き、炎症プロセスから同時に起こる組織の破壊および治癒を特徴とする。

#### 【 0 0 4 4 】

感染症に対する免疫応答の一部として、または外傷に対する急性の応答として起こる場合、炎症は有益であり、通常は自己限定的である。しかし、炎症はさまざまな病態の下で有害な可能性がある。これには、感染体に応じて過剰な炎症が生じることが含まれ、臓器障害および死（例えば、敗血症の場合）につながる可能性がある。そのうえ、慢性炎症は、一般に有害であり、組織への重篤で不可逆的な障害を引き起して、数多くの慢性疾患の根源にある。そのような場合では、外来物質に対する慢性の応答はまた、自己組織に対するバイスタンダー（bystander）障害につながる可能性があるが、免疫応答はしばしば、自己組織（自己免疫）に向けられる。

#### 【 0 0 4 5 】

したがって、抗炎症治療の目的は、この炎症を減じること、存在する場合、自己免疫を阻害すること、および生理的プロセスまたは治癒および組織修復の進行を可能にすることである。

#### 【 0 0 4 6 】

下記に例示されるように、薬剤は、筋骨格系炎症、血管炎症、神経炎症、消化器系炎症、眼炎症、生殖系の炎症、他の炎症を含む、体のいかなる組織および臓器の炎症を治療するのに使用されうる。

#### 【 0 0 4 7 】

筋骨格系炎症は、筋骨格系のいかなる炎症病態、特に手、手首、ひじ、肩、あご、脊椎、首、臀部、膝（knew）、足首、および足の関節を含む骨格関節を冒す炎症病態、ならびに腱などの筋肉を骨に結合させる組織を冒す病態を指す。本発明の化合物で治療されうる筋骨格系炎症の例としては、関節炎（例えば、変形性関節症、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、急性および慢性感染性関節炎、痛風および偽痛風に伴う感染性関節炎、ならびに若年性特発性関節炎）、腱炎、滑膜炎、腱鞘炎、滑液包炎、結合織炎（線維筋痛症）、上顎炎、筋炎、ならびに骨炎（例えば、ページェット病、恥骨骨炎、および嚢胞性線維性骨炎（osteitis fibrosa cystic）を含む）が挙げられる。

#### 【 0 0 4 8 】

眼炎症は、眼瞼を含む眼のいかなる構造体の炎症を指す。本発明において治療されうる眼炎症としては、例えば、眼瞼炎、眼瞼皮膚弛緩症、結膜炎、涙腺炎、角膜炎、乾性角結膜炎（ドライアイ）、強膜炎、睫毛乱生、およびブドウ膜炎が挙げられる。

#### 【 0 0 4 9 】

本発明において治療されうる神経系の炎症としては、例えば、脳炎、ギラン・バレー症候群、髄膜炎、神経性筋強直症、ナルコレプシー、多発性硬化症、脊髄炎、および統合失調症が挙げられる。

#### 【 0 0 5 0 】

本発明において治療されうる血管系またはリンパ系の炎症としては、例えば、動脈硬化（arthrosclerosis）、関節炎、静脈炎、血管炎、およびリンパ管炎が挙げられる。

#### 【 0 0 5 1 】

本発明において治療されうる消化器系の炎症病態としては、例えば、胆管炎、胆嚢炎、腸炎、小腸結腸炎、胃炎、胃腸炎、回腸炎、および直腸炎が挙げられる。

#### 【 0 0 5 2 】

本発明において治療されうる生殖系の炎症病態としては、例えば、子宮頸管炎、絨毛羊膜炎、子宮内膜炎、副睾丸炎、臍炎、卵巣炎、睾丸炎、卵管炎、卵管卵巣膿瘍、尿道炎、膣炎、外陰炎、および外陰部痛が挙げられる。

## 【 0 0 5 3 】

薬剤を使用して、炎症性の構成要素を有する自己免疫の病態を治療しうる。そのような病態としては、急性汎発性全身性脱毛症 (alopecia universalise)、ベーチェット病、シャーガス病、慢性疲労症候群、自律神経失調症、脳脊髄炎、強直性脊椎炎、再生不良性貧血、化膿性汗腺炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性卵巣炎、セリアック病、クローン病、1型糖尿病、巨細胞性動脈炎、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本病、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、川崎病、エリテマトーデス、顕微鏡的大腸炎、顕微鏡的多発動脈炎、混合結合組織病、多発性硬化症、重症筋無力症、オプソクロノスミオクロノス症候群 (opsoclonus myoclonus syndrome)、視神経炎、オード甲状腺炎 (ord's thyroiditis)、天疱瘡、結節性多発動脈炎、多発筋痛症、ライター症候群、シェーグレン症候群、側頭動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、温式自己免疫性溶血性貧血、間質性膀胱炎、ライム病、斑状強皮症、サルコイドーシス、硬皮症、潰瘍性大腸炎、および白斑が挙げられる。

10

## 【 0 0 5 4 】

薬剤を使用して、炎症性の構成要素を有するT細胞媒介性過敏性疾患を治療しうる。そのような病態としては、接触過敏症、接触皮膚炎 (例えばツタウルシによるもの)、蕁麻疹 (urticaria)、皮膚アレルギー、呼吸器アレルギー (花粉症、アレルギー性鼻炎)、およびグルテン過敏性腸症 (セリアック病 (Celiac disease)) が挙げられる。

## 【 0 0 5 5 】

本発明において処理治療されうる他の炎症病態としては、例えば、虫垂炎、皮膚炎、皮膚筋炎、心内膜炎、結合織炎、歯肉炎、舌炎、肝炎、化膿性汗腺炎、虹彩炎、喉頭炎、乳腺炎、心筋炎、腎炎、耳炎、脾炎、耳下腺炎、心膜炎 (pericarditis)、腹膜炎 (peritonitis)、咽頭炎、胸膜炎、肺臓炎、前立腺炎 (prostatitis)、腎盂腎炎、および口内炎 (stomatitis)、移植による拒否反応 (腎臓、肝臓、心臓、肺、脾臓 (例えば島細胞)、骨髄、角膜、小腸などの臓器、皮膚同種異系移植片、皮膚同種同系移植片、および心臓弁異種移植片 (xenograft)、血清病 (serum sickness)、ならびに移植片対宿主病を含む)、急性脾炎、慢性脾炎、急性呼吸窮迫症候群、セクザリー症候群 (Sexary's syndrome)、先天性副腎過形成症、非化膿性甲状腺炎、がんに伴う高カルシウム血症、天疱瘡、水疱性疱疹状皮膚炎、重症多形性紅斑、剥脱性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、季節性または通年性アレルギー性鼻炎、気管支ぜんそく、接触皮膚炎、アトピー性 (atopic) 皮膚炎、薬物過敏 (hypersensitivity) 反応、アレルギー性結膜炎、角膜炎、眼部带状疱疹、虹彩炎および虹彩毛様体炎 (iridocyclitis)、網脈絡膜炎、視神経炎、症候性サルコイドーシス、劇症または播種性肺結核化学療法、成人における特発性血小板減少性紫斑病、成人における続発性血小板減少症、後天性 (自己免疫性) 溶血性貧血、成人における白血病およびリンパ腫、小児の急性白血病、限局性腸炎、自己免疫性血管炎、多発性硬化症、慢性閉塞性肺疾患、固形臓器移植拒絶、敗血症が挙げられる。

20

30

## 【 0 0 5 6 】

好ましい治療は、移植による拒否反応、乾癬性関節炎、多発性硬化症、1型糖尿病、ぜんそく、全身性エリテマトーデス (lupus erythematosus)、慢性肺疾患、および感染性の病態 (例えば敗血症) に伴う炎症の治療にいずれか1つを含む。

40

## 【 0 0 5 7 】

本発明 (invention) で用いる化合物の塩は、典型的には薬学的に許容可能な塩であるが、絶対的ではない。「薬学的に許容可能な塩」という用語に包含される塩とは、本発明の化合物の無毒性塩を指す。本発明の化合物の塩は、酸付加塩を含んでなりうる。一般には、塩は、薬学的に許容可能な無機酸および有機酸から形成される。好適な酸性塩のより具体例としては、マレイン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、フミン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、グリコール酸塩、ギ酸塩、乳酸塩、アレイック (aleic) 酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、パルモイック (palmoic) 酸塩、マロン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、フェニル酢酸塩、グルタミン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、フマル酸塩、トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩 (メシル

50

酸塩)、ナフタレン-2-スルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化水素酸塩、リンゴ酸塩、テロイック(terioic)酸塩、タンニン酸塩、などが挙げられる。

【0058】

他の代表的な塩としては、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、クラブラン酸、クエン酸塩、ジヒドロクロリド、エジシル酸塩、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グルセプト酸、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート、ヘキシルレゾルシン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、マレイン酸-カリウム、ムコ酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩(エンボナート)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシラート、トリエチオグaid、および吉草酸塩が挙げられる。

10

【0059】

薬学的に許容可能でない他の塩は、本発明に用いる化合物の調製に有用でありうる。シュウ酸塩またはトリフルオロアセテートなどのこれらの塩は、それ自身は薬学的に許容可能ではないが、本発明の化合物およびその薬学的に許容可能な塩を得るにあたり中間体として有用な塩の調製に有用でありうる。

20

【0060】

医薬組成物は、任意の適切な経路による、例えば経口(頬側もしくは舌下を含む)、経直腸、鼻内、局所(頬側、舌下、もしくは経皮)、経膈、または非経口(皮下、筋肉内、静脈内、もしくは皮内)経路による投与に適合されうる。そのような組成物は、任意の薬学の技術分野において公知の方法によって、例えば、式(formal)(I)の化合物を担体(複数の担体)または賦形剤(複数の担体)と結合させることによって調製しうる。

【0061】

経口投与に適応した医薬組成物は、カプセルもしくは錠剤;粉末もしくは顆粒;水性もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液;食用の泡もしくはホイップ;または水中油型液体エマルションもしくは油中水型液体エマルションなどの別個の単位として存在しうる。

30

【0062】

カプセル剤は、上記のように、粉末混合物を調製し、成形ゼラチン殻に充てんすることによって作られる。コロイダルシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、または固体ポリエチレングリコールなどの流動促進剤および潤滑剤は、充てん操作前に、粉末混合物に加えられることができる。また、カプセルが摂取されたときの薬剤の利用可能性を向上するのに、寒天-寒天、炭酸カルシウム、または炭酸ナトリウムなどの崩壊剤または可溶化剤も加えられることができる。

【0063】

そのうえ、所望の場合または必要な場合、好適な結合剤、潤滑剤、崩壊剤、および着色剤もまた、混合物に組み込まれることができる。好適な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、グルコースまたはベータ-ラクトースなどの天然糖、コーン甘味料、アカシア、トラガカント、またはアルギン酸ナトリウムなどの天然および合成ガム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ろうなどが挙げられる。これらの剤形に使用される潤滑剤としては、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、デンプン、メチルセルロース、寒天、ペントナイト、キサンタンガムなどが挙げられるが、これらに限定されない。錠剤は、例えば、粉末混合物を調製すること、粒化またはスラッキングすること、潤滑剤および崩壊剤を加えること、ならびに錠剤に圧縮することによって製剤化される。粉末混合物は、化合物、好適には粉末状の化合物を、

40

50

上記のように希釈剤または基剤と、ならびに所望により、カルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、もしくはポリビニルピロリドンなどの結合剤、パラフィンなどの溶解遅延剤、第四級塩などの再吸収促進剤、および／またはベントナイト、カオリン、もしくはリン酸水素カルシウムなどの吸収剤と混ぜることによって調製される。粉末混合物は、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク、または鉱油を加えることで、錠剤成型機打ち機によって粒状にすることができる。次に、滑らかになった混合物は、錠剤に圧縮される。また、本発明に用いる化合物は、自由流動性不活性担体と合わせられ、粒化またはスラッグング工程を経ることなく、錠剤に直接圧縮することもできる。セラックのシーラー、糖または高分子材料のコーティング、およびろうのポリッシュコーティングからなる、透明または不透明の保護コーティングが与えられることができる。染料が、これらのコーティングに加えられ、異なる単位投与量を区別することができる。

10

#### 【0064】

溶液、シロップ、およびエリキシルなどの経口液体は、所与の量が式(Ⅰ)の化合物のあらかじめ定められた量を含有するように、投与単位剤形(dosage unit form)に調製することができる。シロップは、好適に風味付けされた水溶液に化合物を溶かすことによって調製されることができ、一方でエリキシルは、非毒性アルコール性媒体の使用を通して調製される。懸濁液は、化合物を非毒性媒体に分散させることによって製剤化されることができる。エトキシ化イソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルなどの可溶化剤および乳化剤、保存剤、ペパーミントオイルなどの風味添加物、または天然甘味料もしくはサッカリンまたは他の人工甘味料などを加えられることができる。

20

#### 【0065】

必要に応じて、経口投与用の用量単位医薬組成物は、マイクロカプセル化することができる。または、製剤は、例えば粒子状材料をポリマー、ろうなどにコーティングすること、または埋め込むことによって、放出を延長または持続させるように調製することもできる。

#### 【0066】

直腸投与に適応した医薬組成物は、坐薬としてまたは浣腸剤として提示されうる。

#### 【0067】

腔内投与に適応した医薬組成物は、腔坐薬、タンポン、クリーム、ジェル、ペースト、フォーム、またはスプレー製剤として提示されうる。

30

#### 【0068】

非経口投与に適応した医薬製剤は、酸化防止剤、バッファー、静菌剤、および意図される受容者の血液と等張の組成物をもたらす溶質を含有する水性および非水性無菌注射液、ならびに懸濁化剤および増粘剤を含みうる水性および非水性無菌懸濁剤を含む。医薬組成物は、単位投与または複数回投与容器、例えば密閉したアンプルおよびバイアル中で提示されてもよく、使用直前に、滅菌液体担体、例えば注射用水を加えることのみを必要とする、フリーズドライ(凍結乾燥)した状態で保存してもよい。即時調合注射液および懸濁液は、滅菌粉末、顆粒、および錠剤から調製されうる。

#### 【0069】

特に上に言及されている成分に加えて、医薬組成物は、当該製剤の種類に鑑みて、当該技術分野において従来から用いられる他の薬剤を含みうり、例えば経口投与に適したものは着香料を含みうることを理解すべきである。

40

#### 【0070】

本発明に用いる化合物の治療上有効な量は、例えば意図される受容者の年齢および体重、治療を要する正確な病態およびその重篤度、製剤の性質、ならびに投与経路を含む多くの因子に依存することになるが、最終的には薬を処方する担当医の裁量によることになる。しかし、貧血症の治療のための式(Ⅰ)の化合物の有効な量は、一般的には1日当たり0.001~100mg/受容者の体重kgの範囲、好適には1日当たり0.1~10mg/体重kgの範囲であろう。70kgの成人哺乳動物に対しては、1日当たりの実際の

50



量は好適には7～700mgになり、この量を1日当たり単回投与量で与えてもよいが、より一般的には総1日投与量が同じになるように1日当たり何回かの（例えば2、3、4、5、または6回）の副投与量で与えてもよい。塩または溶媒和物などの有効量は、式（I）の化合物自体の有効量に対応する量として決定されうる。類似した投与量が上述の他の病態の治療に適切であることが想定される。

#### 【0071】

##### 実験

##### 化学的背景

本発明の化合物は、コンピューターソフトウェア、例えば、I S I S d r a w、C h e m D r a w、またはe L N Bによって自動的に命名される。異なるソフトウェアによって作成される化学名がわずかに違う可能性があることを、当業者は理解する。本発明の化合物は、標準的な化学作用を含むさまざまな方法によって作られうる。先に規定されている変数はすべて、他に指示がない限り、先に規定されている意味を持ち続けるであろう。例示的な一般的合成方法を以下に述べ、次いで調製される具体的な本発明の化合物を実施例に示す。

#### 【0072】

一般式（I）の化合物は、以下の合成スキームで部分的に示される有機合成の分野において公知の方法によって調製されうる。以下に記載のスキームのすべてにおいて、必要な場合、感受性の高い基または反応性の基に対して、化学の一般原則にしたがって保護基が用いられることが十分理解される。保護基は、有機合成の標準的な方法にしたがって操作される（T. W. Green and P. G. M. Wuts (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons）。これらの基は、当業者に容易に明らかな方法を使用して化合物合成の都合よい段階で除去される。プロセスの選択、ならびに反応条件およびそれらの実行順序は、式（I）の化合物の調製に合致するものとする。当業者は、式（I）の化合物に立体中心が存在するか否かを認識するであろう。したがって、本発明は、可能性のある立体異性体の両方を含み、ラセミ化合物だけでなく個々の鏡像異性体も含む。また、本発明の化合物の完全または部分的に重水素化した形態も、本発明に含まれる。化合物が単一の鏡像異性体であることが望ましい場合、それは、立体特異性合成、または最終生成物もしくは任意の便利な中間体の分割によって得られうる。最終生成物、中間体、または出発材料の分割は、当該技術分野において公知の任意の好適な方法により実施されうる。例えば、Stereochemistry of Organic Compounds by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994)を参照されたい。

#### 【実施例】

#### 【0073】

##### 一般的な実験方法

実験を通して以下の略称が使用され、以下の意味を有する：

a q	水溶液	
B I N A P	2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル (binaphthyl)	
c a .	約	40
C D C l <sub>3</sub> - d	クロロホルム - d	
C D <sub>3</sub> O D - d <sub>4</sub>	メタノール - d <sub>4</sub>	
C s <sub>2</sub> C O <sub>3</sub>	炭酸セシウム	
C H C l <sub>3</sub>	クロロホルム	
A C N	アセトニトリル	
C H <sub>3</sub> C N	アセトニトリル	
セライト (登録商標)	珪藻土のセライト社 (Celite Corp.) ブランドの登録商標	
D B U	1, 8 - ジアザビスクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデカ - 7 - エン	
D C E	ジクロロエタン	
D C M	塩化メチレン	50

D M E	1, 2	ジメトキシエタン	
D M F	N, N	ジメチルホルムアミド	
D I E A		ジイソプロピルエチルアミン	
D M S O - d <sub>6</sub>		ジメチルスルホキシド - d <sub>6</sub>	
E t O A c		酢酸エチル	
E D C	1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 -	エチルカルボジイミド ( carbodimide )	塩酸塩
h	時間		
<sup>1</sup> H N M R		プロトン核磁気共鳴	
H C l		塩酸	10
H O A T	1 -	ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール	
H P L C		高速液体クロマトグラフィー	
I P A	2 -	プロパノール	
K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub>		炭酸カリウム	
K O H		水酸化カリウム	
L C / M S		液体クロマトグラフィー / 質量分析	
M g S O <sub>4</sub>		硫酸マグネシウム	
M e O H		メタノール	
m i n	分		
M T B E		メチル t e r t - ブチルエーテル	20
M S		質量分析	
N a O H		水酸化ナトリウム	
N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub>		硫酸ナトリウム	
N H <sub>4</sub> O H		水酸化アンモニウム	
N M M	4 -	メチルモルホリン	
N M P	N -	メチル - 2 - ピロリドン	
P d / C		パラジウム ( 10 重量% ) 炭素	
P d C l <sub>2</sub> ( d p p f ) - C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub>	1, 1' -	ビス ( ジフェニルホスフィノ )	
フェロセン - パラジウム ( I I ) ジクロリド		ジクロロメタン錯体	
P d ( P h <sub>3</sub> P ) <sub>4</sub>		テトラキス ( トリフェニルホスフィン )	パラジウム ( 0 )
S O C l <sub>2</sub>		塩化チオニル	30
S P h o s	2 -	ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' , 6' -	ジメトキシビフェニル
T F A		トリフルオロ酢酸	
T H F		テトラヒドロフラン	
T L C		薄層クロマトグラフィー	

## 【 0 0 7 4 】

以下のガイドラインが、本明細書において記載されている実験手順のすべてに適用される。反応のすべては、他に指示がない限り、オープンで乾燥したガラス製品を使って陽圧の窒素の下で行われた。指定される温度は、外側 ( すなわち浴温 ) の、おおよその温度である。空気および水分の影響を受ける液体は、注射器によって移された。試薬は、受け取ったそのまま使用された。利用された溶媒は、供給業者によって「無水」として記載されたものであった。溶液中の試薬に関して載っているモル濃度は、おおよそであり、対応する標準に対して前滴定することなく使用された。反応のすべては、他に指示がない限り、かくはん子によってかき混ぜられた。加熱は、他に指示がない限り、シリコン油を含有する熱浴を使用して行われた。マイクロ波照射 ( 2 . 4 5 G H z で 0 ~ 4 0 0 W ) によって行われた反応は、バイオタージ I n i t i a t o r ( 商標 ) 2 . 0 計測器と、バイオタージマイクロウェーブ E X P バイアル ( 0 . 2 ~ 2 0 m L ) ならびにセプタムおよび蓋を使用して行われた。溶媒およびイオン電荷に基づいて利用した照射レベル ( すなわち高、標準、低 ) は、供給業者の仕様書に基づいた。 - 7 0 より低い温度への冷却は、ドライアイス / アセトンまたはドライアイス / 2 - プロパノールを使用して行われた。乾燥剤とし

40

50

て使用した硫酸マグネシウムおよび硫酸ナトリウムは、無水のグレードであり、互いに代替可能的に使用された。「真空下で」または「減圧下で」除去されると記載された溶媒は、回転蒸発によってそのようにされた。

#### 【0075】

分取順相シリカゲルクロマトグラフィーは、RediSepもしくはISCOゴールドシリカゲルカートリッジ(4g~330g)を備えたTeledyne ISCO Combiflash Companion計測器、またはSF25シリカゲルカートリッジ(4g~300g)を備えたAnalogix IF280計測器、またはHPシリカゲルカートリッジ(10g~100g)を備えたバイオタージSP1計測器のいずれかを使用して実施された。逆相HPLCによる精製は、特に断りのない限り、YMC pack 10  
カラム(ODS A75×30mm)を固相として使用して行った。特に断りのない限り、25mL/分、A(アセトニトリル 0.1%TFA):B(水 0.1%TFA)、10~80%勾配、A(10分)の移動相と、214nmでのUV検出を利用した。

#### 【0076】

PE Sciex API 150シングル四重極質量分析計(PE Sciex、T  
hornhill、オンタリオ州、カナダ)を、陽イオン検出モードにおけるエレクトロスプレーイオン化を使用して操作した。霧化ガスは、ゼロエアジェネレーター(Balston Inc.、Haverhill、マサチューセッツ州、米国)から発生させ、65psiで送られ、カーテンガスは、Dewar液体窒素容器から50psiで送られる高純度の窒素であった。エレクトロスプレー針に印加された電圧は、4.8kVであった 20  
。オリフィスは25Vに設定し、質量分析計は、0.2amuのステップマス(step mass)を使用してプロファイルデータを集めて0.5scan/秒の速度で走査した。

#### 【0077】

##### 方法A、LCMS

Valco10口注入バルブに注入を行うハミルトン10uL注射器を備えたCTC PALオートサンプラー(LEAP Technologies、Carrboro、ノースカロライナ州)を使用して、試料を質量分析計に導入した。HPLCポンプは、島津(Shimadzu)LC 10ADvp(Shimadzu Scientific Instruments、Columbia、メリーランド州)であり、0.3mL/分 30  
、3.2分で4.5%のAから90%のBへの直線勾配と0.4分の保持で操作した。移動相は、容器Aの100%(H<sub>2</sub>O 0.02%TFA)および容器Bの100%(CH<sub>3</sub>CN 0.018%TFA)から構成された。固定相は、Aquaasil(C18)であり、カラムの寸法は、1mm×40mmであった。検出は、214nmのUV、蒸発光散乱(ELSD)およびMSによるものであった。

#### 【0078】

##### 方法B、LCMS

別法としては、LC/MSを備えたAgilent 1100分析HPLCシステムを使用し、1mL/分および2.2分で5%のAから100%のBへの直線勾配と0.4分の保持で操作した。移動相は、容器Aの100%(H<sub>2</sub>O 0.02%TFA)および容 40  
器Bの100%(CH<sub>3</sub>CN 0.018%TFA)から構成された。固定相は、粒径3.5μmをもつZorbax(C8)であり、カラムの寸法は、2.1mm×50mmであった。検出は、214nmのUV、蒸発光散乱(ELSD)およびMSによるものであった。

#### 【0079】

##### 方法C、LCMS

別法としては、キャピラリーカラム(50×4.6mm、5μm)を装備したMDSS CIEX API 2000を使用した。HPLCは、カラムZorbax SB C18(50×4.6mm、1.8μm)を装備したAgilent 1200シリーズUP LCシステムで、CH<sub>3</sub>CN:酢酸アンモニウム緩衝液で溶離して行った。反応はマイク 50

口波 (CEM、Discover) 中で行った。

【0080】

$^1\text{H}$  NMRスペクトルは、Bruker AVANCE 400MHz計測器を使用して400MHzで記録し、再処理用にACD Spect manager v.10を使用した。示される多重度は：s = シングレット、d = ダブルレット、t = トリプレット、q = カルテット、quint = クインテット、sxt = セクステット、m = マルチプレット、dd = ダブルレットのダブルレット、dt = トリプレットのダブルレットなどであり、brはブロードなシグナルを示す。特に断りのない限り、NMRはすべてDMSO中。

【0081】

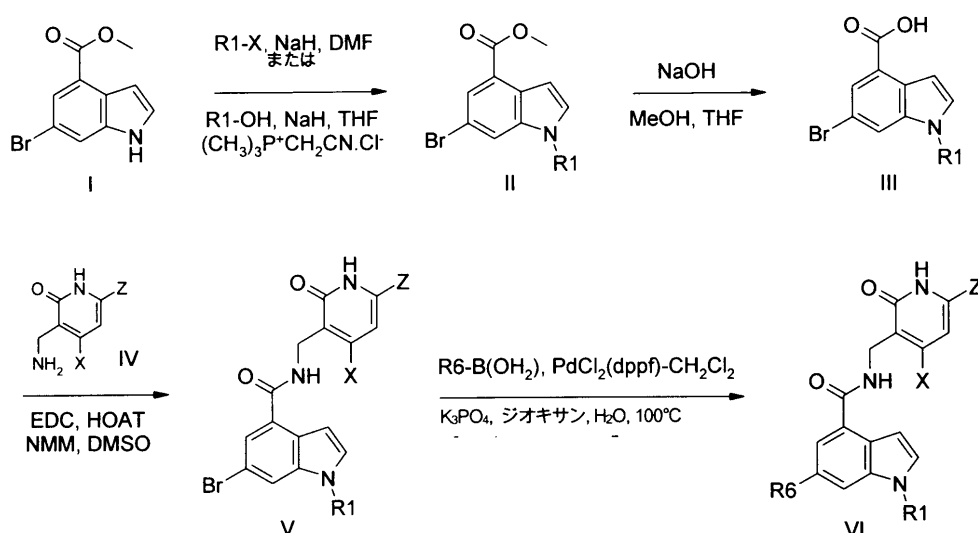
分析用HPLC：4.5×75mmのZorbax XDB C18カラム(3.5 μm)を備え、2mL/分およびH<sub>2</sub>O(0.1%ギ酸)中の5%CH<sub>3</sub>CN(0.1%ギ酸)から95%CH<sub>3</sub>CN(0.1%ギ酸)への4分の勾配および1分の保持を用いるAgilent 1100分析クロマトグラフィーシステムで、生成物を分析した。

【0082】

式(I)の合成物は、スキーム1に従うか、類似した方法によって作ることができる。塩基(例えば水素化ナトリウム)の存在下でハロゲン化アルキルを用いるか、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムクロリドおよび塩基(例えば水素化ナトリウム)の存在下でアルコールを用いて、メチル6-プロモ-1H-インドール-4-カルボキシレート(I)をアルキル化して、式IIの化合物を得る。塩基水溶液を用いるエステルの鹸化によって、式IIIの化合物を得て、それを、標準ペプチドカップリング試薬(例えばEDC、HOAT、NMM)を利用して、さまざまなアミノメチルピリドンIVに結合して、式Vの化合物を得る。さまざまなボロン酸(またはボロン酸エステル)とVとの、パラジウム媒介クロスカップリングによって、式VIの化合物を得る。

スキーム1

【化20】



【0083】

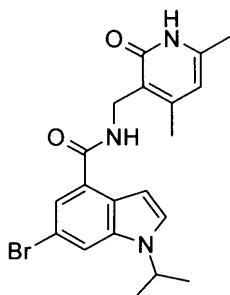
以下の例は例示目的にすぎず、本発明の範囲を限定するとを意図しない。化合物は、ACD Name ソフトウェア[Advanced Chemistry Development, Inc., (ACD/Labs)、トロント、カナダ([http://www.acdlabs.com/products/name\\_lab/](http://www.acdlabs.com/products/name_lab/))]を使用して命名された。

【0084】

実施例1

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

## 【化 2 1】



10

## 【0085】

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

## 【化 2 2】



20

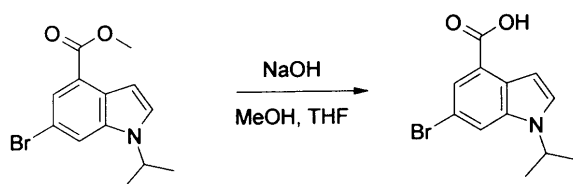
N, N ジメチルホルムアミド中の固体メチル 6 - ブロモ - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート ( 1 . 0 g、3 . 9 4 m m o l ) の冷やした ( 0 ) 溶液 ( 2 5 m L ) に、水素化ナトリウム ( 0 . 1 7 3 g、4 . 3 3 m m o l ) を加えた。反応を 1 5 分間攪拌し、その時点で 2 - ブロモプロパン ( 0 . 5 5 4 m L、5 . 9 0 m m o l ) を加えた。次に反応を室温に温め、一晚維持した。LCMS により約 2 5 % の出発材料が残っていることが示された。反応を 4 5 で 4 時間加熱したが、さらなる変換は認められなかった。反応容器を氷浴に戻し、1 5 分間攪拌した。次に過剰の NaH ( 6 0 % ) を加え、1 0 分間攪拌し、次に 2 - ブロモプロパン ( 過剰 ) を加えた。氷浴を除去し、反応を 1 時間攪拌した。反応体積の約半分を真空下で除去し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl ( 2 0 0 m L ) に注いだ。これをエーテル ( 2 x ) で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) および濃縮した。カラムクロマトグラフィー ( 8 0 g I s c o シリカカラム ; 勾配 B : 5 ~ 2 5 %、A : ヘキサン、B : 酢酸エチル ) による精製によって、メチル 6 - ブロモ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート ( 0 . 5 3 g、1 . 7 1 8 m m o l、収率 4 3 . 7 % ) を得た。

30

## 【0086】

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

## 【化 2 3】



40

メタノール中 ( 1 5 m L ) のメチル 6 - ブロモ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート ( 0 . 5 2 g、1 . 7 5 6 m m o l ) およびテトラヒドロフラン ( 3 m L ) の溶液に、3 M NaOH ( 1 . 7 5 6 m L、5 . 2 7 m m o l ) を注射器によって ( 2 分かけて ) 滴下して加えた。溶液を室温で 2 時間維持した、その時点で LCMS はわずか 1 2 % の生成物への変換を示した。次に、1 . 5 m L の 3 M NaOH を加え、溶液を一晚室温で維持した。LCMS は、生成物への完全な変換を示した。真

50

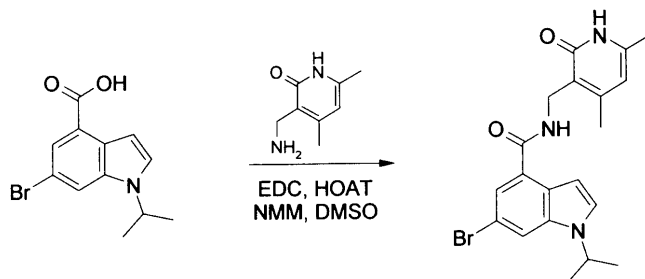
空下で揮発性物質を除去し、水に残留物を溶かし、1 M HCl でゆっくりと酸性化した（固体が沈殿した）。EtOAc (2 x) で抽出し、有機物を合わせ、MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。ろ過し、真空下で濃縮し、6 - ブロモ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸 (0.50 g、1.737 mmol、収率 99%) を白色の固体として得た。

【0087】

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

【化24】

10



ジメチルスルホキシド (20 mL) 中の 6 - ブロモ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸 (0.71 g、2.52 mmol)、3 - (アミノメチル) - 4, 6 - ジメチル - 2 (1 H) - ピリジノン (0.575 g、3.77 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (0.514 g、3.77 mmol)、および EDC (0.724 g、3.77 mmol) の混合物に、N - メチルモルホリン (1.107 mL、10.07 mmol) を注射器によってすばやく加えた。固体をゆっくりと溶解し、反応を一晩室温で維持した。反応を、氷 - 水 (300 mL) にゆっくりと注ぎ、10 分間攪拌し、次に 10 分間静置した。固体をろ過し、水 (100 mL) で洗浄し、15 分間空気乾燥し、次に真空オーブン中で 45 °C にて 4 時間乾燥して、6 - ブロモ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル)メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド (0.82 g、1.871 mmol、収率 74.4%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.39 - 1.46 (m, 6 H) 2.09 - 2.15 (m, 3 H) 2.21 (s, 3 H) 4.32 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 4.82 (quin, J=6.63 Hz, 1 H) 5.88 (s, 1 H) 6.86 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 8.31 (t, J=4.93 Hz, 1 H) 11.55 (br. s., 1 H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 416.0

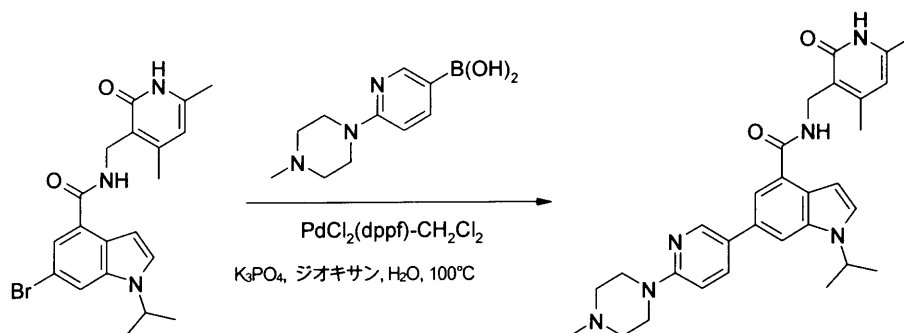
【0088】

実施例 2

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

40

## 【化 25】



10

1, 4 - ジオキサン (2 mL) および水 (0.5 mL) 中の 6 - ブロモ - N - [ ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ( 0.10 g、0.240 mmol )、1 - メチル - 4 - [ 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 2 - ピリジニル ] ピペラジン ( 0.087 g、0.288 mmol )、およびリン酸カリウム (三塩基性) ( 0.153 g、0.721 mmol ) の混合物を、N<sub>2</sub> で 10 分間脱気し、その時点で PdCl<sub>2</sub>(dppf) - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 0.029 g、0.036 mmol ) を加えた。反応を密閉して、100 で 2 時間加熱した。次に、反応を室温に冷やし、一晚静置し、その時点でそれを EtOAc で希釈し、セライトを通してろ過し、EtOAc で洗浄し、真空下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー ( 12 g Isco ゴールドシリカカラム ; 勾配 B : 5 ~ 90 % ; A : ジクロロメタン、B : メタノール中 2 M アンモニア含有 10 % クロロホルム ) による残留物の精製によって、N - [ ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 6 - [ 6 - ( 4 - メチル - 1 - ピペラジニル ) - 3 - ピリジニル ] - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ( 94 mg、0.180 mmol、収率 74.8 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.46 (d, J=6.57 Hz, 6 H) 2.12 (s, 3 H) 2.17 - 2.28 (m, 6 H) 2.38 - 2.46 (m, 4 H) 3.49 - 3.57 (m, 4 H) 4.37 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 4.86 - 4.98 (m, 1 H) 5.88 (s, 1 H) 6.87 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 6.93 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.98 (dd, J=8.97, 2.65 Hz, 1 H) 8.28 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 8.57 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 11.55 (s, 1 H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 513.3

20

30

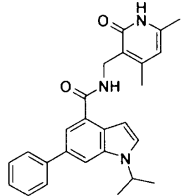
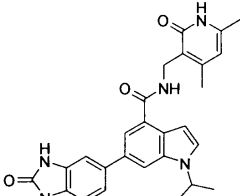
## 【 0 0 8 9 】

実施例 3 - 必須の 4 - アミノメチルピリドンおよび 6 - 置換 - 4 - インドールカルボキシレートから出発して、実施例 1 および 2 について上記に記載されている方法またはそのルーチンな変形によって xx を調製した。ルーチンな変形としては、鈴木型カップリングに関する臭化物とボロン酸カップリングパートナー (coupling partner) を逆にすること、またはボロン酸エステルがインサイチュ (in situ) で形成されるワンポット法を使用することが挙げられるが、これらに限定されない。

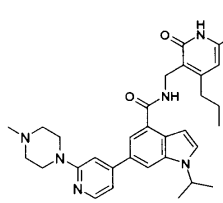
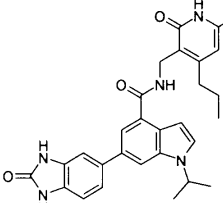
40

## 【 0 0 9 0 】

【表 1】

実施例	構造	名称	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm	MS (ES) [M+H] <sup>+</sup>
3		N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-フェニル-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.45 - 1.51 (m, 6 H) 2.12 (s, 3 H) 2.23 (s, 3 H) 4.37 (d, <i>J</i> =5.05 Hz, 2 H) 4.89 - 5.02 (m, 1 H) 5.88 (s, 1 H) 6.88 (d, <i>J</i> =3.28 Hz, 1 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.47 (t, <i>J</i> =7.71 Hz, 2 H) 7.62 (d, <i>J</i> =3.28 Hz, 1 H) 7.71 (d, <i>J</i> =1.52 Hz, 1 H) 7.76 - 7.84 (m, 2 H) 7.92 (s, 1 H) 8.32 (t, <i>J</i> =5.05 Hz, 1 H) 11.55 (s, 1 H)	414.1
4		N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンズイミダゾール-5-イル)-1 <i>H</i> -インドール-4-カルボキサミド	1.47 (d, <i>J</i> =6.57 Hz, 6 H) 2.12 (s, 3 H) 2.23 (s, 3 H) 4.38 (d, <i>J</i> =5.05 Hz, 2 H) 4.86 - 5.01 (m, 1 H) 5.89 (s, 1 H) 6.86 (d, <i>J</i> =3.03 Hz, 1 H) 7.00 (d, <i>J</i> =8.08 Hz, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.36 (dd, <i>J</i> =8.08, 1.77 Hz, 1 H) 7.59 (d, <i>J</i> =3.28 Hz, 1 H) 7.65 (d, <i>J</i> =1.26 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 8.30 (t, <i>J</i> =5.18 Hz, 1 H) 10.70 (s, 1 H) 10.66 (s, 1 H) 11.55 (s, 1 H)	469.2



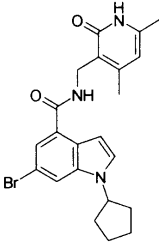
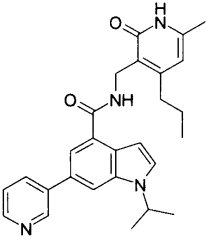
5		<p>1 - (1 - メチルエチル) - <i>N</i> - [(6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - [2 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 4 - ピリジニル] - 1 <i>H</i> - インドール - 4 - カルボキサミド</p>	<p>0.91 (t, <math>J=7.33</math> Hz, 3 H)  1.48 (d, <math>J=6.57</math> Hz, 6 H)  1.51 - 1.59 (m, 2 H) 2.13 (s, 3 H) 2.23 (s, 3 H)  2.43 (t, <math>J=4.93</math> Hz, 4 H)  2.52 - 2.59 (m, 2 H) 3.50 - 3.65 (m, 4 H) 4.41 (d, <math>J=5.05</math> Hz, 2 H) 4.91 - 5.09 (m, 1 H) 5.91 (s, 1 H) 6.89 (d, <math>J=3.03</math> Hz, 1 H) 7.05 - 7.21 (m, 2 H) 7.66 - 7.78 (m, 2 H) 8.05 (s, 1 H) 8.16 (d, <math>J=5.31</math> Hz, 1 H) 8.32 (t, <math>J=5.05</math> Hz, 1 H) 11.56 (s, 1 H)</p>	541.3	
6		<p>1 - (1 - メチルエチル) - <i>N</i> - [(6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 <i>H</i> - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1 <i>H</i> - インドール - 4 - カルボキサミド</p>	<p>0.91 (t, <math>J=7.33</math> Hz, 3 H)  1.47 (d, <math>J=6.57</math> Hz, 6 H)  1.50 - 1.60 (m, 2 H) 2.13 (s, 3 H) 2.55 (d, <math>J=7.07</math> Hz, 2 H) 4.41 (d, <math>J=5.05</math> Hz, 2 H) 4.94 (quin, <math>J=6.63</math> Hz, 1 H) 5.91 (s, 1 H) 6.85 (d, <math>J=3.28</math> Hz, 1 H) 7.00 (d, <math>J=7.83</math> Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.35 (dd, <math>J=8.08, 1.77</math> Hz, 1 H) 7.57 - 7.69 (m, 2 H) 7.83 (s, 1 H) 8.30 (t, <math>J=5.05</math> Hz, 1 H) 10.70 (s, 1 H) 10.66 (s, 1 H) 11.56</p>	498.3	

10

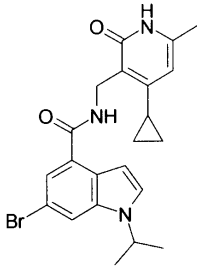
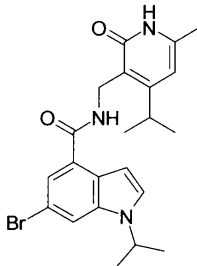
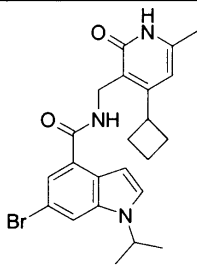
20

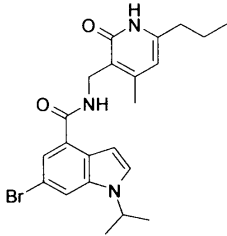
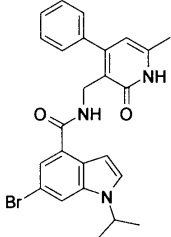
30

40

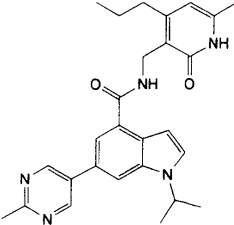
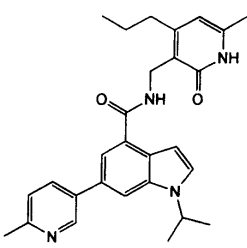
			(s, 1 H)		
7		6-ブロモ-1-シ クロペンチル-N- [(4, 6-ジメチル -2-オキソ-1, 2- ジヒドロ-3-ピ リジニル) メチル] - 1 H-インドール 4-カルボキサミド	1. 64 - 1. 87 (m, 6 H) 2. 08 - 2. 18 (m, 5 H) 2. 21 (s, 3 H) 4. 32 (d, $J=5.05$ Hz, 2 H) 4. 86 - 5. 02 (m, 1 H) 5. 88 (s, 1 H) 6. 86 (d, $J=3.03$ Hz, 1 H) 7. 52 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 7. 58 (d, $J=3.28$ Hz, 1 H) 7. 92 (s, 1 H) 8. 24 - 8. 38 (m, 1 H) 11. 54 (s, 1 H)	442. 0, 444. 2	10
8		1 - (1-メチルエチ ル) -N- [(6-メ チル-2-オキソ 4-プロピル-1, 2- ジヒドロ-3-ピ リジニル) メチル] - 6 - (3-ピリジニ ル) -1 H-インド ール-4-カルボキサ ミド	0. 90 (t, $J=7.33$ Hz, 3 H) 1. 44 - 1. 59 (m, 8 H) 2. 13 (s, 3 H) 2. 54 (dd, $J=8.59, 6.82$ Hz, 2 H) 4. 41 (d, $J=5.05$ Hz, 2 H) 4. 98 (quin, $J=6.63$ Hz, 1 H) 5. 91 (s, 1 H) 6. 92 (d, $J=3.28$ Hz, 1 H) 7. 49 (dd, $J=7.33, 4.80$ Hz, 1 H) 7. 66 (d, $J=3.03$ Hz, 1 H) 7. 75 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 8. 04 (s, 1 H) 8. 20 (dt, $J=8.27, 1.80$ Hz, 1 H) 8. 34 (t, $J=5.05$ Hz, 1 H) 8. 54 (dd, $J=4.67, 1.64$ Hz, 1 H) 9. 04 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 11. 56 (s, 1 H)	443. 2	20 30 40



11		6-ブロモ-N- [(4-シクロプロピ ル-6-メチル-2 -オキソ-1, 2-ジ ヒドロ-3-ピリジ ニル) メチル] -1- (1-メチルエチル) -1 H-インドール -4-カルボキサミ ド	11.48 (s, 1 H) 8.36 (t, J=4.93 Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.63 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 6.84 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 5.52 (s, 1 H) 4.80 - 4.86 (m, 1 H) 4.52 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 2.14 - 2.19 (m, 1 H) 2.10 (s, 3 H) 1.43 (d, J=6.57 Hz, 6 H) 0.91 - 0.98 (m, 2 H) 0.70 - 0.77 (m, 2 H)	442.0, 444.1	10
12		6-ブロモ-1-(1 -メチルエチル)-N - {[6-メチル-4 -(1-メチルエチ ル)-2-オキソ- 1, 2-ジヒドロ-3 -ピリジニル] メチ ル} -1 H-インドール -4-カルボキサ ミド	11.54 (s, 1 H) 8.31 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.63 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 6.86 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 6.02 (s, 1 H) 4.78 - 4.87 (m, 1 H) 4.40 (d, J=4.80 Hz, 2 H) 3.36-3.40 (m, 1 H) 3.24-3.28 (m, 1 H) 2.16 (s, 3 H) 1.43 (d, J=6.57 Hz, 6 H) 1.09 - 1.15 (m, 6 H)	444.1, 446.0	30
13		6-ブロモ-N- [(4-シクロブチル -6-メチル-2- オキソ-1, 2-ジヒ ドロ-3-ピリジニ	11.60 (s, 1 H) 8.26 (t, J=4.80 Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.63 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 6.87 (d, J=3.28 Hz,	455.9, 458.1	40

		ル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 <i>H</i> -インドール-4 - カルボキサミド	1 H) 6.12 (s, 1 H) 4.78 - 4.86 (m, 1 H) 4.31 (d, $J=4.80$ Hz, 2 H) 3.80 (m, 1 H) 2.21 - 2.26 (m, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 2.05 - 2.13 (m, 2 H) 1.93 - 2.03 (m, 1 H) 1.78 (m, 1 H) 1.43 (d, $J=6.57$ Hz, 6 H)		10
14		6-ブロモ-1-(1 - メチルエチル) - <i>N</i> - [(4-メチル-2 - オキソ-6-プロ ピル-1, 2-ジヒド ロ-3-ピリジニル) メチル] - 1 <i>H</i> -イン ドール-4-カルボ キサミド	8.33 (br. s., 1H), 7.92 (s, 1H), 7.63 (d, $J=$ 3.28 Hz, 1H), 7.52 (d, $J$ $= 1.52$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J= 3.28$ Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.78 - 4.87 (m, 1H), 4.33 (d, $J= 5.05$ Hz, 2H), 2.37 (t, $J=$ 7.58 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.58 (sxt, $J= 7.43$ Hz, 2H), 1.43 (d, $J=$ 6.57 Hz, 6H), 0.88 (t, $J$ $= 7.33$ Hz, 3H)	444.2, 446.0	20  30
15		6-ブロモ-1-(1 - メチルエチル) - <i>N</i> - [(6-メチル-2 - オキソ-4-フェ ニル-1, 2-ジヒド ロ-3-ピリジニル) メチル] - 1 <i>H</i> -イン ドール-4-カルボ キサミド	11.88 (s, 1 H) 8.35 (t, $J=4.42$ Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 7.63 (d, $J=3.28$ Hz, 1 H) 7.40 - 7.50 (m, 6 H) 6.86 (d, $J=3.03$ Hz, 1 H) 6.00 (s, 1 H) 4.78 - 4.87 (m, 1 H) 4.19 (d, $J=4.29$ Hz, 2 H) 2.22 (s, 3 H) 1.44 (d, $J=6.57$ Hz, 6 H)	447.9, 479.7	40

16		<p>N-((4, 6-ジメ チル-2-オキソ- 1, 2-ジヒドロピリ ジン-3-イル) メチ ル) -1-イソプロピ ル-6-(6-(2- オキソピロリジン- 1-イル) ピリジン- 3-イル) -1H-イ ンドール-4-カル ボキサミド</p>	<p>1. 49 (d, <math>J=4.00</math> Hz 6 H), 2. 03 - 2. 15 (m, 5 H), 2. 24 (s, 3 H), 2. 61 (t, <math>J=8.08</math> Hz, 2 H), 4. 06 (t, <math>J=7.20</math> Hz, 2 H), 4. 38 (d, <math>J=5.05</math> Hz, 2 H), 4. 96 (quin, <math>J=6.69</math> Hz, 1 H), 5. 89 (s, 1 H), 6. 91 (d, <math>J=3.28</math> Hz, 1 H), 7. 65 (d, <math>J=3.28</math> Hz, 1 H), 7. 75 (d, <math>J=1.26</math> Hz, 1 H), 8. 01 (s, 1 H), 8. 25 (dd, <math>J=8.59</math>, 2. 53 Hz, 1 H), 8. 32 (t, <math>J=5.05</math> Hz, 1 H), 8. 39 (d, <math>J=8.84</math> Hz, 1 H), 8. 85 (d, <math>J=2.02</math> Hz, 1 H), 11. 55 (s, 1 H)</p>	498.3	10
17		<p>1-イソプロピル- N-((6-メチル- 2-オキソ-4-プ ロピル-1, 2-ジヒ ドロピリジン-3- イル) メチル) -6- (2-メチルピリジ ン-3-イル) -1H- インドール-4- カルボキサミド</p>	<p>0. 86 - 0. 94 (m, 3 H), 1. 46 (d, <math>J=6.57</math> Hz, 6 H), 1. 50 - 1. 59 (m, 2 H) 2. 12 (s, 3 H), 4. 38 (d, <math>J=5.31</math> Hz, 2 H), 4. 80 - 4. 94 (m, 1 H), 5. 90 (s, 1 H), 6. 92 (d, <math>J=3.03</math> Hz, 1 H), 7. 31 (dd, <math>J=7.71</math>, 4. 93 Hz, 1 H), 7. 42 (d, <math>J=1.26</math> Hz, 1 H), 7. 66 (d, <math>J=3.28</math> Hz, 1 H), 7. 67 - 7. 72 (m, 3 H), 8. 17 (s, 1 H), 8. 24 (t, <math>J=5.18</math> Hz, 1 H), 8. 46</p>	457.1	30

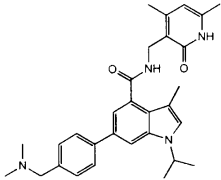
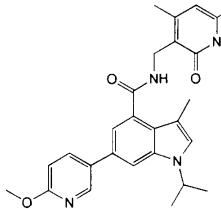
			(dd, $J=4.80$ , 1.77 Hz, 1 H)	
18		1-イソプロピル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	0.85 - 0.95 (m, 3 H), 1.44 - 1.60 (m, 8 H), 2.13 (s, 3 H), 3.33 (br. s., 2 H), 2.67 (s, 3H), 4.41 (d, $J=5.31$ Hz, 2 H), 4.97 (quin, $J=6.63$ Hz, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 6.90 (d, $J=3.03$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $J=3.28$ Hz, 1 H), 7.78 (d, $J=1.26$ Hz, 2 H), 8.11 (s, 1 H), 8.32 (m, 1 H)	458.2
19		1-イソプロピル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	0.85 - 0.96 (m, 3 H), 1.48 (d, $J=8.00$ Hz, 6 H), 1.55 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 3.33 (br. s., 1 H), 4.41 (d, $J=5.31$ Hz, 2 H), 4.97 (quin, $J=6.63$ Hz, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 6.90 (d, $J=3.03$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $J=3.28$ Hz, 1 H), 7.72 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.09 (dd, $J=8.08$ , 2.53 Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.33 (t, $J=5.05$ Hz, 1 H), 8.89 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H)	457.1

10

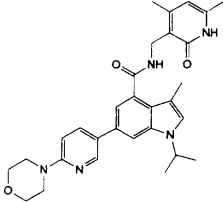
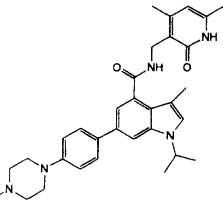
20

30

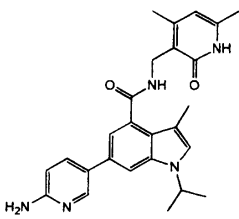
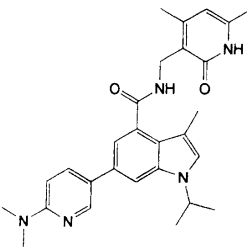
40

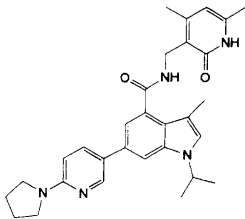
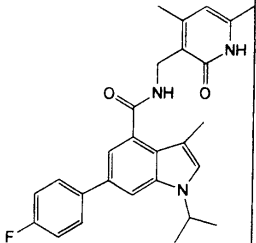
20		<p>N-((4, 6-ジメ チル-2-オキソ- 1, 2-ジヒドロピリ ジン-3-イル) メチ ル) -6- (4- ((ジ メチルアミノ) メチ ル) フェニル) -1- イソプロピル-3- メチル-1H-イン ドール-4-カルボ キサミド</p>	<p>1.44 (m, 6 H), 1.73 - 1.80 (m, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.22 - 2.26 (m, 9 H), 3.58 - 3.65 (m, 2 H), 4.36 (d, <math>J=5.05</math> Hz, 2 H), 4.87 (quin, <math>J=6.69</math> Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.25 (d, <math>J=1.26</math> Hz, 1 H), 7.32 (d, <math>J=1.01</math> Hz, 1 H), 7.38 (d, <math>J=8.08</math> Hz, 2 H), 7.71 (d, <math>J=8.34</math> Hz, 2 H), 7.78 (d, <math>J=1.26</math> Hz, 1 H), 8.12 - 8.23 (m, 1 H)</p>	<p>485.3</p>	10	20
21		<p>N-((4, 6-ジメ チル-2-オキソ- 1, 2-ジヒドロピリ ジン-3-イル) メチ ル) -1-イソプロピ ル-6- (6-メトキシ ピリジン-3-イ ル) -3-メチル-1 H-インドール-4 -カルボキサミド</p>	<p>1.38 - 1.47 (m, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 4.35 (d, <math>J=5.05</math> Hz, 2 H), 4.86 (quin, <math>J=6.57</math> Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 6.88 - 6.96 (m, 1 H), 7.22 (d, <math>J=1.26</math> Hz, 1 H), 7.33 (d, <math>J=1.01</math> Hz, 1 H), 7.79 (d, <math>J=1.52</math> Hz, 1 H), 8.09 (dd, <math>J=8.59</math>, 2.53 Hz, 1 H), 8.17 (t, <math>J=5.05</math> Hz, 1 H), 8.54 (d, <math>J=2.02</math> Hz, 1 H)</p>	<p>459.3</p>	30	40

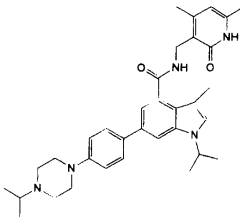
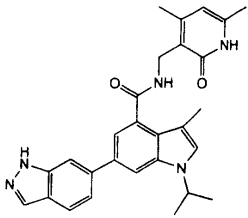


22		<p>N-((4, 6-ジメ チル-2-オキソ- 1, 2-ジヒドロピリ ジン-3-イル) メチ ル) -1-イソプロピ ル-3-メチル-6 - (6-モルホリノピ リジン-3-イル) - 1H-インドール- 4-カルボキサミド</p>	<p>1.43 (m, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 3.45 - 3.54 (m, 4 H), 3.70 - 3.79 (m, 4 H), 4.35 (d, <math>J=5.05</math> Hz, 2 H), 4.85 (quin, <math>J=6.63</math> Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 6.93 (d, <math>J=8.84</math> Hz, 1 H), 7.20 (d, <math>J=1.26</math> Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.69 - 7.77 (m, 1 H), 7.96 (dd, <math>J=8.97, 2.65</math> Hz, 1 H), 8.15 (t, <math>J=5.05</math> Hz, 1 H), 8.54 (d, <math>J=2.27</math> Hz, 1 H), 11.48 (s, 1 H)</p>	514.3	10          20
23		<p>N-((4, 6-ジメ チル-2-オキソ- 1, 2-ジヒドロピリ ジン-3-イル) メチ ル) -1-イソプロピ ル-3-メチル-6 - (4- (4-メチル ピペラジン-1-イ ル) フェニル) -1H -インドール-4- カルボキサミド</p>	<p>1.43 (m, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.53 - 2.58 (m, 4 H), 3.15 - 3.28 (m, 4 H), 4.35 (d, <math>J=5.05</math> Hz, 2 H), 4.84 (quin, <math>J=6.69</math> Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.02 (d, <math>J=8.84</math> Hz, 2 H), 7.19 (d, <math>J=1.26</math> Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.60 (d, <math>J=8.84</math> Hz, 2 H), 7.67 (d, <math>J=1.26</math> Hz, 1 H), 8.09 - 8.21 (m, 2 H)</p>	526.3	30          40

40

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

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

31		<p>N-((4, 6-ジメ チル-2-オキソ- 1, 2-ジヒドロピリ ジン-3-イル) メチ ル) -1-イソプロピ ル-6-(4-(4- イソプロピルピペラ ジン-1-イル) フェ ニル) -3-メチル- 1H-インドール- 4-カルボキサミド</p>	<p>1.01 - 1.11 (m, 6 H), 1.43 (d, <math>J=6.57</math> Hz, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.68 (br. s., 4 H), 2.74 - 2.84 (m, 1 H), 3.15 - 3.26 (m, 4 H), 4.35 (d, <math>J=5.05</math> Hz, 2 H), 4.83 (quin, <math>J=6.57</math> Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.02 (d, <math>J=8.84</math> Hz, 2 H), 7.19 (d, <math>J=1.52</math> Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.60 (d, <math>J=8.84</math> Hz, 2 H), 7.67 (d, <math>J=1.26</math> Hz, 1 H), 8.11 - 8.21 (m, 2 H)</p>	554.2	10
32		<p>N-((4, 6-ジメ チル-2-オキソ- 1, 2-ジヒドロピリ ジン-3-イル) メチ ル) -6-(1H-イ ンダゾール-6-イ ル) -1-イソプロピ ル-3-メチル-1 H-インドール-4 -カルボキサミド</p>	<p>1.40 - 1.51 (m, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 4.33 - 4.46 (m, 2 H), 4.90 (quin, <math>J=6.63</math> Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.33 (dd, <math>J=12.76, 1.14</math> Hz, 2 H), 7.54 (dd, <math>J=8.46, 1.39</math> Hz, 1 H), 7.76 - 7.89 (m, 3 H), 8.09 (s, 1 H), 8.24 (t, <math>J=5.05</math> Hz, 1 H), 11.48 (br. s., 1 H), 13.07 (br. s., 1 H)</p>	468.3	30

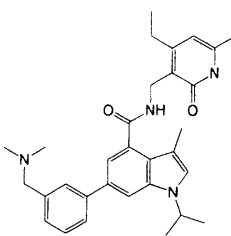
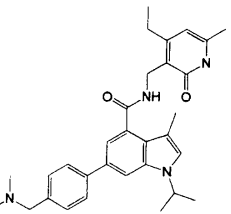
10

20

30

40

33		6-ブロモ-N- [(4-エチル-6- メチル-2-オキソ -1, 2-ジヒドロ 3-ピリジニル) メチ ル] - 3-メチル-1 - (1-メチルエチ ル) - 1H-インドル - 4-カルボキサ ミド	11.49 (s, 1 H) 8.23 (t, $J=5.05$ Hz, 1 H) 7.77 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.00 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 5.91 (s, 1 H) 4.74 (quin, $J=6.63$ Hz, 1 H) 4.33 (s, 1 H) 4.32 (s, 1 H) 2.56 (q, $J=7.58$ Hz, 2 H) 2.13 (s, 6 H) 1.40 (s, 3 H) 1.38 (s, 3 H) 1.13 (t, $J=7.58$ Hz, 3 H)	444.1/4 46.0
34		N- [(4-エチル- 6-メチル-2-オ キソ-1, 2-ジヒド ロ-3-ピリジニル) メチル] - 3-メチル - 1- (1-メチルエ チル) - 6- [6- (4 -メチル-1-ピペ ラジニル) - 3-ピリ ジニル] - 1H-イン ドール-4-カルボ キサミド	11.46 (br. s., 1 H) 8.50 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 8.10 - 8.18 (m, 1 H) 7.92 (dd, $J=8.84, 2.53$ Hz, 1 H) 7.72 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.18 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H) 6.92 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 5.92 (s, 1 H) 4.84 (quin, $J=6.57$ Hz, 1 H) 4.37 (d, $J=4.80$ Hz, 2 H) 3.49 - 3.55 (m, 4 H) 2.59 (q, $J=7.41$ Hz, 2 H) 2.40 - 2.44 (m, 4 H) 2.23 (s, 3 H) 2.17 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 1.44 (s, 3 H) 1.42 (s, 3 H) 1.14 (t, $J=7.58$ Hz, 3 H)	541.5

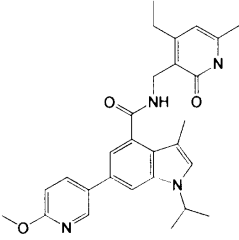
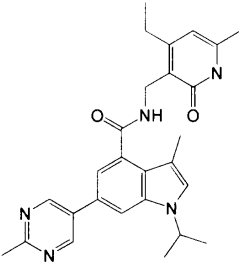
35		<p>6- {3- [(ジメチルアミノ) メチル] フェニル} -N- [(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド</p>	<p>11.48 (br. s., 1 H) 8.18 (t, <math>J=5.05</math> Hz, 1 H) 7.76 (d, <math>J=1.26</math> Hz, 1 H) 7.59 - 7.65 (m, 2 H) 7.40 (t, <math>J=7.58</math> Hz, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.22 - 7.26 (m, 2 H) 5.92 (s, 1 H) 4.88 (dt, <math>J=13.33, 6.60</math> Hz, 1 H) 4.38 (s, 1 H) 4.37 (s, 1 H) 3.46 (s, 2 H) 2.59 (q, <math>J=7.58</math> Hz, 2 H) 2.18 (s, 9 H) 2.13 (s, 3 H) 1.45 (s, 3 H) 1.43 (s, 3 H) 1.15 (t, <math>J=7.58</math> Hz, 3 H)</p>	499.3	10
36		<p>6- {4- [(ジメチルアミノ) メチル] フェニル} -N- [(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド</p>	<p>11.48 (br. s., 1 H) 8.16 (t, <math>J=4.93</math> Hz, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 5.92 (s, 1 H) 4.87 (dt, <math>J=13.14, 6.57</math> Hz, 1 H) 4.38 (br. s., 1 H) 4.37 (br. s., 1 H) 3.42 (s, 2 H) 2.59 (q, <math>J=7.58</math> Hz, 2 H) 2.17 (s, 9 H) 2.13 (s, 3 H) 1.44 (s, 3 H) 1.43 (s, 3 H) 1.15 (t, <math>J=7.45</math> Hz, 3 H)</p>	499.4	30

10

20

30

40

37		<p>N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド</p>	<p>11.49 (s, 1 H) 8.53 (d, <math>J=2.02</math> Hz, 1 H) 8.16 (t, <math>J=5.05</math> Hz, 1 H) 8.09 (dd, <math>J=8.59, 2.53</math> Hz, 1 H) 7.79 (d, <math>J=1.26</math> Hz, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.22 (d, <math>J=1.26</math> Hz, 1 H) 6.91 (d, <math>J=8.59</math> Hz, 1 H) 5.92 (s, 1 H) 4.86 (quin, <math>J=6.63</math> Hz, 1 H) 4.38 (s, 1 H) 4.36 (s, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 2.59 (q, <math>J=7.58</math> Hz, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 1.44 (s, 3 H) 1.43 (s, 3 H) 1.14 (t, <math>J=7.58</math> Hz, 3 H)</p>	473.1	10
38		<p>N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(2-メチル-5-ピリミジニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド</p>	<p>11.50 (s, 1 H) 9.09 (s, 2 H) 8.18 (t, <math>J=5.05</math> Hz, 1 H) 7.96 (d, <math>J=1.26</math> Hz, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.32 (d, <math>J=1.52</math> Hz, 1 H) 5.92 (s, 1 H) 4.90 (quin, <math>J=6.69</math> Hz, 1 H) 4.38 (s, 1 H) 4.37 (s, 1 H) 2.65 - 2.68 (m, 3 H) 2.60 (q, <math>J=7.58</math> Hz, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 1.45 (s, 3 H) 1.43 (s, 3 H) 1.14 (t, <math>J=7.58</math> Hz, 3 H)</p>	458.3	30

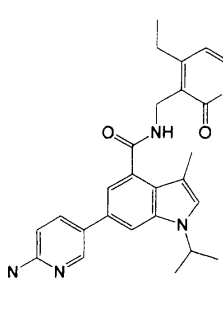
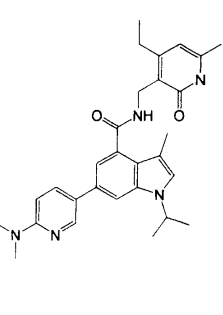
10

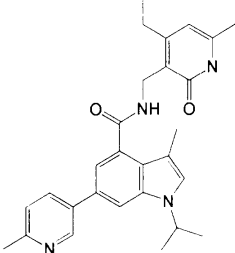
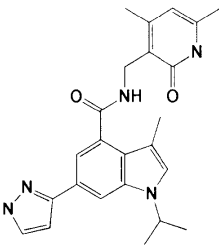
20

30

40



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

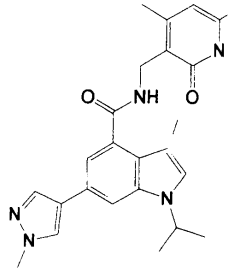
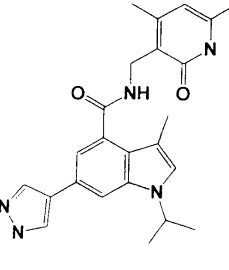
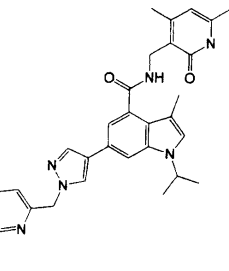
			(s, 3 H) 1.15 (t, $J=7.58$ Hz, 3 H)	
41		N-[(4-エチルー6-メチルー2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチルー1-(1-メチルエチル)-6-(6-メチルー3-ピリジニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.44 (br. s., 1 H) 8.83 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 8.20 (t, $J=4.93$ Hz, 1 H) 8.03 (dd, $J=8.08, 2.53$ Hz, 1 H) 7.84 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H) 7.31 - 7.36 (m, 2 H) 7.26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

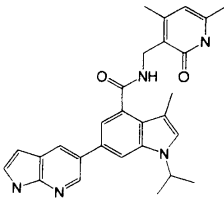
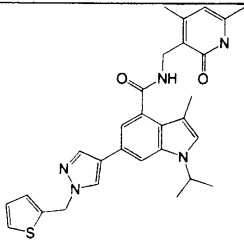
10

20

30

40

43		N-[(4, 6-ジメ チル-2-オキソ- 1, 2-ジヒドロ-3 -ピリジニル) メチ ル] - 3-メチル-1 - (1-メチルエチ ル) - 6- (1-メチ ル-1H-ピラゾ- ル-4-イル) - 1H - インドール-4- カルボキサミド	11.47 (s, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.05 (t, $J=5.18$ Hz, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 7.69 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.15 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 4.77 (quin, $J=6.69$ Hz, 1 H) 4.35 (s, 1 H) 4.34 (s, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.43 (s, 3 H) 1.41 (s, 3 H)	432.2	10
44		N-[(4, 6-ジメ チル-2-オキソ- 1, 2-ジヒドロ-3 -ピリジニル) メチ ル] - 3-メチル-1 - (1-メチルエチ ル) - 6- (1H-ピ ラゾール-4-イル) - 1H-インドール - 4-カルボキサミ ド	11.50 (br. s., 1 H) 7.95 - 8.17 (m, 3 H) 7.72 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.20 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 4.79 (quin, $J=6.63$ Hz, 1 H) 4.35 (s, 1 H) 4.34 (s, 1 H) 2.24 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.43 (s, 3 H) 1.42 (s, 3 H)	418.2	20 30
45		N-[(4, 6-ジメ チル-2-オキソ- 1, 2-ジヒドロ-3 -ピリジニル) メチ ル] - 3-メチル-1 - (1-メチルエチ ル) - 6- [1- (2 -ピリジニル) ピラ ゾール-4-イル] - 1H-インドール - 4-カルボキサミ ド	11.47 (s, 1 H) 8.56 (d, $J=4.04$ Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.07 (t, $J=5.05$ Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 7.76 - 7.81 (m, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 7.33 (dd, $J=6.69$ , 4.93 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1	509.0	40

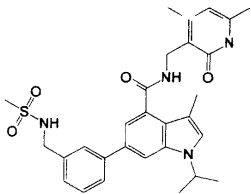
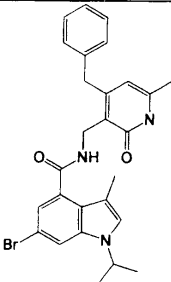
		<p>ーピリジニルメチル)          ー1Hーピラゾール          ー4ーイル] ー1Hー          インドールー4ーカ          ルボキサミド</p>	<p>H) 7.18 (d, <math>J=1.26</math> Hz, 1          H) 7.10 (d, <math>J=7.83</math> Hz, 1          H) 5.87 (s, 1 H) 5.45 (s,          2 H) 4.79 (dt, <math>J=13.14</math>,          6.57 Hz, 1 H) 4.35 (s, 1          H) 4.34 (s, 1 H) 2.24 (s,          3 H) 2.13 (s, 3 H) 2.11          (s, 3 H) 1.43 (s, 3 H)          1.41 (s, 3 H)</p>	
46		<p>Nー[(4, 6ージメ          チルー2ーオキソ          1, 2ージヒドロ3          ーピリジニル) メチ          ル] ー3ーメチルー1          ー(1ーメチルエチ          ル) ー6ー(1Hーピ          ロロ[2, 3ーb]ピ          リジンー5ーイル) ー          1Hーインドールー          4ーカルボキサミド</p>	<p>11.67 (br. s., 1 H) 11.48          (s, 1 H) 8.60 (d, <math>J=2.27</math>          Hz, 1 H) 8.27 (d, <math>J=2.02</math>          Hz, 1 H) 8.20 (t, <math>J=5.05</math>          Hz, 1 H) 7.82 (d, <math>J=1.26</math>          Hz, 1 H) 7.49 – 7.52 (m,          1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.29          (d, <math>J=1.52</math> Hz, 1 H) 6.51          (dd, <math>J=3.28, 1.77</math> Hz, 1          H) 5.87 (s, 1 H) 4.89          (dt, <math>J=13.33, 6.60</math> Hz, 1          H) 4.38 (s, 1 H) 4.36 (s,          1 H) 2.25 (s, 3 H) 2.19          (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H)          1.45 (s, 3 H) 1.44 (s, 3          H)</p>	468.0
47		<p>Nー[(4, 6ージメ          チルー2ーオキソ          1, 2ージヒドロ3          ーピリジニル) メチ          ル] ー3ーメチルー1</p>	<p>11.38 (br. s., 1 H) 8.26          (s, 1 H) 8.08 (t, <math>J=4.93</math>          Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H)          7.70 (d, <math>J=1.26</math> Hz, 1 H)          7.48 (dd, <math>J=5.05, 1.26</math></p>	514.2

10

20

30

40

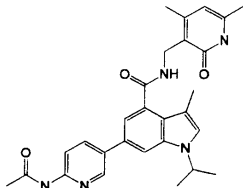
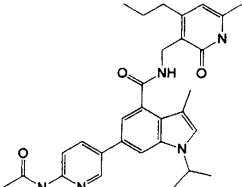
		<p>— (1-メチルエチル) — 6 — [1 — (2-チエニルメチル) — 1H-ピラゾール-4-イル] — 1H-インドール-4-カルボキサミド</p>	<p>Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.16 (s, 2 H) 7.01 (dd, <math>J=5.05, 3.28</math> Hz, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 5.53 (s, 2 H) 4.78 (quin, <math>J=6.63</math> Hz, 1 H) 4.35 (s, 1 H) 4.33 (s, 1 H) 2.24 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.42 (s, 3 H) 1.41 (s, 3 H)</p>	
48		<p>N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) — 1-イソプロピル-3-メチル-6-(3-(メチルスルホンアミドメチル) フェニル) — 1H-インドール-4-カルボキサミド</p>	<p>11.47 (s, 1 H) 8.18 (t, <math>J=4.93</math> Hz, 1 H) 7.70 – 7.78 (m, 2 H) 7.61 – 7.68 (m, 2 H) 7.44 (t, <math>J=7.71</math> Hz, 1 H) 7.30 – 7.35 (m, 2 H) 7.26 (d, <math>J=1.52</math> Hz, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 4.86 (quin, <math>J=6.69</math> Hz, 1 H) 4.37 (br. s., 1 H) 4.35 (br. s., 1 H) 4.26 (s, 1 H) 4.24 (s, 1 H) 2.87 – 2.90 (m, 3 H) 2.22 – 2.26 (m, 3 H) 2.17 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.45 (s, 3 H) 1.41 – 1.45 (m, 3 H)</p>	534.9
49		<p>N-((4-ベンジル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) — 6-</p>	<p>11.56 (s, 1 H) 8.34 (t, <math>J=5.05</math> Hz, 1 H) 7.76 (d, <math>J=1.52</math> Hz, 1 H) 7.29 – 7.34 (m, 3 H) 7.20 – 7.26 (m, 3 H) 6.97 (d, <math>J=1.77</math></p>	505.8/507.9

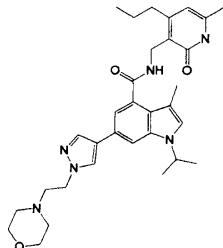
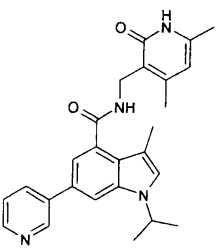
10

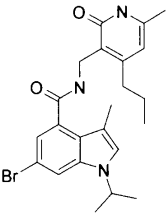
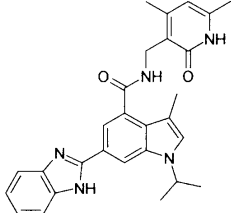
20

30

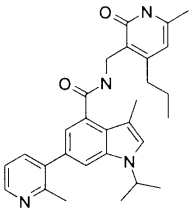
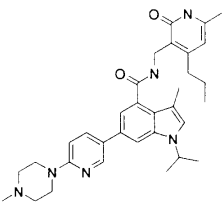
40

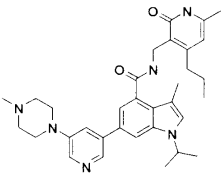
		ブロモー1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド	Hz, 1 H) 5.78 (s, 1 H) 4.74 (quin, $J=6.63$ Hz, 1 H) 4.40 (s, 1 H) 4.39 (s, 1 H) 3.97 (s, 2 H) 2.13 (s, 3 H) 2.09 (s, 3 H) 1.40 (s, 3 H) 1.38 (s, 3 H)		10
50		6-(6-アセトアミドピリジン-3-イル)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.48 (br. s., 1 H) 10.58 (s, 1 H) 8.71 (t, $J=1.64$ Hz, 1 H) 8.12 - 8.21 (m, 3 H) 7.85 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.27 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 4.89 (quin, $J=6.57$ Hz, 1 H) 4.36 (s, 1 H) 4.35 (s, 1 H) 2.25 (s, 3 H) 2.17 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.45 (s, 3 H) 1.43 (s, 3 H)	486.2	20 30
51		6-(6-アセトアミドピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-4-カ	11.49 (s, 1 H) 10.58 (s, 1 H) 8.70 (s, 1 H) 8.13 - 8.18 (m, 3 H) 7.83-7.87 (m, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.26 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 5.90 (s, 1 H) 4.89 (dt, $J=13.20, 6.66$ Hz, 1 H) 4.38 (br. s., 1 H) 4.36 (br. s., 1 H) 2.53 - 2.58 (m, 2 H) 2.18 (s, 3 H)	514.2	40

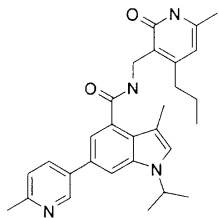
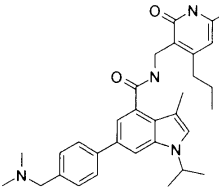
		ルボキサミド	2.12 (s, 5 H) 1.54 – 1.62 (m, 2 H) 1.45 (s, 3 H) 1.43 (s, 3 H) 0.94 (t, $J=7.33$ Hz, 3 H)	
52		1-イソプロピルー 3-メチルーN- (6-メチルー2- オキソ-4-プロピ ルー1, 2-ジヒドロ ピリジン-3-イル) メチル) - 6 - (1- (2-モルホリノエ チル) - 1H-ピラゾ ール-4-イル) - 1 H-インドール-4 -カルボキサミド	11.47 (br. s., 1 H) 8.18 (s, 1 H) 8.03 (t, $J=5.05$ Hz, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 7.69 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H) 7.24 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H) 7.15 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 5.90 (s, 1 H) 4.78 (quin, $J=6.63$ Hz, 1 H) 4.37 (s, 1 H) 4.35 (s, 1 H) 4.24 (t, $J=6.69$ Hz, 2 H) 3.52 – 3.58 (m, 4 H) 2.75 (t, $J=6.69$ Hz, 2 H) 2.52 – 2.58 (m, 2 H) 2.39 – 2.47 (m, 4 H) 2.13 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 1.53 – 1.62 (m, 2 H) 1.43 (s, 3 H) 1.42 (s, 3 H) 0.95 (t, $J=7.33$ Hz, 3 H)	559.0
53		N-[(4, 6-ジメ チルー2-オキソ- 1, 2-ジヒドロ-3- ピリジニル)メチ ル] - 3-メチルー1 - (1-メチルエチ ル) - 6 - (3-ピリ ジニル) - 1H-イン	1.44 (d, $J=6.57$ Hz, 6 H), 2.10 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 4.36 (d, $J=5.05$ Hz, 2 H), 4.89 (dt, $J=13.14, 6.57$ Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.73 (dd, $J=7.83, 5.31$	429.0

		ドールー 4 - カルボ キサミド	Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.21 (t, $J=5.05$ Hz, 1 H), 8.49 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 8.65 (d, $J=4.55$ Hz, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 11.48 (br. s., 1 H)		10
54		6 - ブロモ - 3 - メ チル - 1 - (1 - メチ ルエチル) - <i>N</i> - [(6 - メチル - 2 - オキ ソ - 4 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチ ル] - 1 <i>H</i> - インド ール - 4 - カルボキサ ミド	0.93 (t, 3 H), 1.38 (d, $J=6.57$ Hz, 6 H), 1.44 - 1.67 (m, 2 H), 2.12 (d, $J=5.31$ Hz, 6 H), 4.31 (d, $J=5.05$ Hz, 2 H), 4.73 (dt, $J=13.14, 6.57$ Hz, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 6.99 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.76 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H), 8.20 (t, $J=4.80$ Hz, 1 H), 11.48 (s, 1 H)	458.2/4 60.1	20
55		6 - (1 <i>H</i> - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - <i>N</i> - ((4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 <i>H</i> - インドール - 4 - カルボキサミド	1.50 (d, $J = 6.82$ Hz, 6 H), 2.12 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 4.39 (d, $J = 5.05$ Hz, 2 H), 4.82 (spt, $J = 6.44$ Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 7.12 - 7.24 (m, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.51 (d, $J = 6.82$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J = 7.07$ Hz, 1 H), 7.82 (d, $J = 1.52$ Hz, 1 H), 8.22 (t, $J = 5.05$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J = 1.26$	468.4	30  40



			Hz, 1 H), 11.49 (br. s., 1 H), 12.83 (s, 1 H)	
56		3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-(2-メチル-3-ピリジニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	0.87 - 0.97 (m, 3 H), 1.41 (d, $J=6.57$ Hz, 6 H), 1.55 (m, $J=15.16$ , 7.52, 7.36, 7.36 Hz, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 3.17 (d, $J=5.31$ Hz, 5 H), 4.34 (d, $J=5.05$ Hz, 2 H), 4.78 (dt, $J=13.20$ , 6.66 Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 6.91 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H), 7.29 (dd, $J=7.58$ , 4.80 Hz, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 7.54 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H), 7.65 (dd, $J=7.58$ , 1.52 Hz, 1 H), 8.11 (t, $J=5.05$ Hz, 1 H), 8.44 (dd, $J=4.80$ , 1.52 Hz, 1 H), 11.47 (br. s., 1 H)	471.4
57		3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-	0.93 (t, $J=7.33$ Hz, 3 H), 1.42 (d, $J=6.57$ Hz, 5 H), 1.56 (m, $J=7.60$ , 7.60, 7.60, 7.39, 7.20 Hz, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.43 (t, $J=4.93$ Hz, 4 H), 3.44 - 3.61 (m, 5 H), 4.36 (d, $J=5.05$ Hz, 2 H),	555.1

		<p>ピリジニル] - 1 H- インドール-4-カ ルボキサミド</p>	<p>4.84 (ddd, <math>J=13.26</math>, 6.57, 6.44 Hz, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 6.92 (d, <math>J=8.84</math> Hz, 1 H), 7.17 (d, <math>J=1.52</math> Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.72 (d, <math>J=1.26</math> Hz, 1 H), 7.91 (dd, <math>J=8.84</math>, 2.53 Hz, 1 H), 8.11 (t, <math>J=4.93</math> Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.49 (d, <math>J=2.53</math> Hz, 1 H), 11.49 (br. s., 1 H)</p>		
58		<p>3-メチル-1-(1- -メチルエチル)-N -[(6-メチル-2 -オキソ-4-プロ ピル-1,2-ジヒド ロ-3-ピリジニル) メチル]-6-[5- (4-メチル-1- ピペラジニル)-3- ピリジニル]-1 H- インドール-4-カ ルボキサミド</p>	<p>0.93 (t, <math>J=7.33</math> Hz, 3 H), 1.43 (d, <math>J=6.57</math> Hz, 6 H), 1.57 (m, <math>J=7.54</math>, 7.54, 7.54, 7.33, 7.20 Hz, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.44 (t, <math>J=4.80</math> Hz, 4 H), 2.52 - 2.58 (m, 2 H), 3.52 - 3.61 (m, 4 H), 4.36 (d, <math>J=4.80</math> Hz, 2 H), 4.92 (dt, <math>J=13.14</math>, 6.57 Hz, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 7.03 (d, <math>J=5.31</math> Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.30 (d, <math>J=1.26</math> Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.90 (d, <math>J=1.26</math> Hz, 1 H), 8.09 - 8.31 (m, 3 H)</p>	555.1	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>

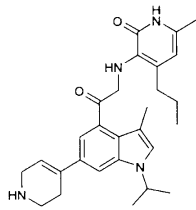
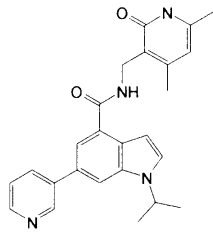
59		<p>3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-(6-メチル-3-ピリジニル)-1<i>H</i>-インドール-4-カルボキサミド</p>	<p>0.93 (t, <math>J=7.33</math> Hz, 3 H), 1.45 (d, <math>J=6.57</math> Hz, 6 H), 1.57 (m, <math>J=15.16, 7.52, 7.36, 7.36</math> Hz, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.53 - 2.59 (m, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 4.37 (d, <math>J=5.05</math> Hz, 2 H), 4.90 (dt, <math>J=13.33, 6.60</math> Hz, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.37 (d, <math>J=1.26</math> Hz, 1 H), 7.43 (s, 6 H), 7.81 (d, <math>J=8.34</math> Hz, 6 H), 8.02 (d, <math>J=1.26</math> Hz, 6 H), 8.17 (t, <math>J=5.05</math> Hz, 6 H), 8.66 (br. s., 6 H), 9.09 (d, <math>J=1.77</math> Hz, 1 H), 11.50 (br. s., 1 H)</p>	471.4	
60		<p>6-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1<i>H</i>-インドール-4-カルボキサミド</p>	<p>0.93 (t, <math>J=7.33</math> Hz, 3 H), 1.43 (d, <math>J=6.82</math> Hz, 6 H), 1.57 (dq, <math>J=15.06, 7.44</math> Hz, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 2.15 - 2.20 (m, 9 H), 2.53 (1H), 3.41 (s, 2 H), 4.36 (d, <math>J=5.05</math> Hz, 2 H), 4.86 (quin, <math>J=6.63</math> Hz, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 7.24 (d, <math>J=1.26</math> Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.35 (d, <math>J=8.34</math> Hz, 2 H), 7.68 (d, <math>J=8.08</math></p>	513.4	

10

20

30

40

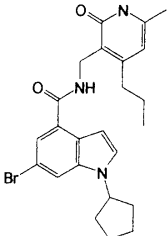
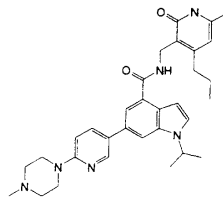
			Hz, 2 H), 7.76 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H), 8.15 (t, $J=4.93$ Hz, 1 H), 11.47 (br. s., 1 H)	
61		6-メチル-3- ({2-[3-メチル -1-(1-メチルエ チル)-6-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロ -4-ピリジニル)- 1H-インドール- 4-イル]-2-オキ ソエチル} アミノ)- 4-プロピル-2 (1 H)-ピリジノン	0.93 (t, $J=7.33$ Hz, 3 H), 1.40 (d, $J=6.57$ Hz, 6 H), 1.50 - 1.65 (m, 2 H), 2.12 (d, $J=6.06$ Hz, 6 H), 3.08 (br. s., 2 H), 3.52 (br. s., 2 H), 4.34 (d, $J=5.05$ Hz, 2 H), 4.78 (dt, $J=13.20, 6.66$ Hz, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 6.18 (br. s., 1 H), 7.05 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.50 (s, 3 H), 8.03 (t, $J=5.05$ Hz, 1 H), 11.49 (br. s., 1 H)	461.2
62		N-[(4, 6-ジメ チル-2-オキソ- 1, 2-ジヒドロ-3 -ピリジニル) メチ ル]-1-(1-メチ ルエチル)-6-(3 -ピリジニル)-1H -インドール-4- カルボキサミド	11.55 (br. s., 1 H), 9.11 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 8.60 (dd, $J=5.1, 1.5$ Hz, 1 H), 8.36 (m, 2 H), 8.08 (s, 1 H), 7.78 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J=3.3$ Hz, 1 H), 7.61 (dd, $J=8.0,$ 4.9 Hz, 1 H), 6.93 (d, $J=3.3$ Hz, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 4.98 (quin, $J=6.6$ Hz, 1 H), 4.38 (d, $J=5.1$ Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H),	415.0

10

20

30

40

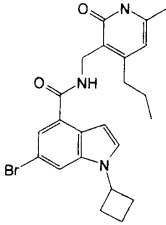
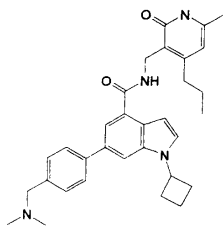
			2.12 (s, 3 H), 1.49 (d, $J=6.8$ Hz, 6 H)	
63		6-ブロモ-1-シクロペンチル-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.56 (s, 1 H), 8.30 (t, $J=5.2$ Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.59 (d, $J=3.3$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 6.85 (d, $J=3.3$ Hz, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 4.94 (m, 1 H), 4.35 (d, $J=5.1$ Hz, 2 H), 2.53 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 2.12 (m, 5 H), 1.80 (m, 4 H), 1.71 (m, 2 H), 1.52 (m, 2 H), 0.90 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H)	470.1
64		1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.56 (s, 1 H), 8.56 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 8.27 (t, $J=5.2$ Hz, 1 H), 7.97 (dd, $J=9.0, 2.7$ Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.65 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 7.58 (d, $J=3.3$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 6.86 (d, $J=3.0$ Hz, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 4.92 (m, 1 H), 4.39 (d, $J=5.1$ Hz, 2 H), 3.52 (m, 4 H), 2.54 (m, 2 H), 2.41 (m, 4 H), 2.22 (m, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 1.53 (m, 2 H), 1.47 (d, $J=6.6$ Hz, 6 H), 0.90 (t, $J=7.3$ Hz,	541.5

10

20

30

40

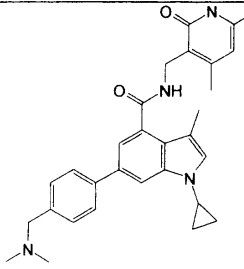
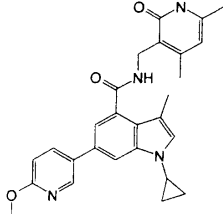
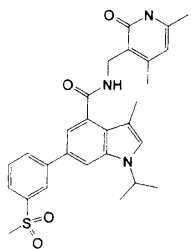
			3 H)	
65		6-ブロモ-1-シクロブチル-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.56 (s, 1 H), 8.31 (t, $J=5.1$ Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.73 (d, $J=3.3$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 6.88 (d, $J=3.3$ Hz, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 5.04 (t, $J=8.3$ Hz, 1 H), 4.35 (d, $J=5.1$ Hz, 2 H), 2.54 (s, 1 H), 2.41 (m, 4 H), 2.13 (s, 3 H), 1.83 (m, 2 H), 1.52 (m, 2 H), 0.90 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H)	445.9
66		1-シクロブチル-6-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.55 (s, 1 H), 8.32 (t, $J=5.1$ Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.73 (m, 4 H), 7.37 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 6.90 (d, $J=3.0$ Hz, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 5.16 (t, $J=8.5$ Hz, 1 H), 4.40 (d, $J=5.1$ Hz, 2 H), 3.42 (s, 2 H), 2.55 (m, 3 H), 2.43 (m, 2 H), 2.15 (m, 9 H), 1.85 (dt, $J=9.8, 4.8$ Hz, 2 H), 1.54 (m, 2 H), 0.90 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H)	511.3
67		1-シクロプロピル-6-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-N-	11.46 (s, 1 H), 8.19 (t, $J=5.1$ Hz, 1 H), 7.76 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 7.67 (m, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.37 (m,	483.1

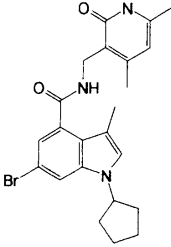
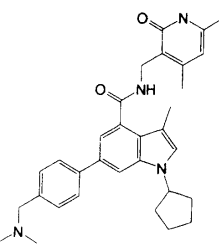
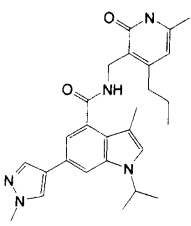
10

20

30

40

		[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド	$\delta$ 8.1 Hz, 2 H), 7.28 (d, $\delta$ 1.5 Hz, 1 H), 7.14 (d, $\delta$ 1.0 Hz, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 4.34 (d, $\delta$ 5.1 Hz, 2 H), 3.43 (m, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.14 (m, 12 H), 1.06 (m, 2 H), 0.92 (m, 2 H)	10
68		1-シクロプロピル-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 3-メチル-6-[6-(メチルオキシ) - 3-ピリジニル] - 1H-インドール-4-カルボキサミド	11.46 (br. s., 1 H), 8.52 (d, $\delta$ 2.3 Hz, 1 H), 8.19 (t, $\delta$ 4.9 Hz, 1 H), 8.07 (dd, $\delta$ 8.6, 2.5 Hz, 1 H), 7.76 (d, $\delta$ 1.5 Hz, 1 H), 7.25 (d, $\delta$ 1.5 Hz, 1 H), 7.15 (d, $\delta$ 1.0 Hz, 1 H), 6.92 (d, $\delta$ 8.6 Hz, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 4.34 (d, $\delta$ 5.1 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.42 (m, 1 H), 2.22 (m, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 1.06 (m, 2 H), 0.92 (m, 2 H)	457.1 30
69		N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 3-メチル-1-(1-メチルエチル) - 6-[3-(メチルスルホニル) フェ	11.47 (s, 1 H), 8.23 (m, 2 H), 8.12 (d, $\delta$ 7.8 Hz, 1 H), 7.89 (m, 2 H), 7.73 (m, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.32 (d, $\delta$ 1.5 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 4.92 (m, 1 H), 4.36 (d, $\delta$ 4.8 Hz, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 2.23	505.9 40

		ニル] - 1 H-インド ール- 4-カルボキ サミド	(m, 3 H), 2.18 (m, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 1.42 (m, 6 H)	
70		6-ブロモ-1-シ クロペンチル-N- [(4, 6-ジメチル -2-オキソ-1, 2 -ジヒドロ-3-ピ リジニル) メチル] - 3-メチル-1 H- インドール-4-カ ルボキサミド	11.48 (s, 1 H), 8.24 (t, $J=4.9$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.00 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 4.86 (t, $J=7.1$ Hz, 1 H), 4.30 (d, $J=4.8$ Hz, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.08 (m, 8 H), 1.74 (m, 6 H)	455.9
71		1-シクロペンチル -6- {4- [(ジメ チルアミノ) メチル] フェニル} -N- [(4, 6-ジメチル -2-オキソ-1, 2 -ジヒドロ-3-ピ リジニル) メチル] - 3-メチル-1 H- インドール-4-カ ルボキサミド	11.47 (s, 1 H), 8.18 (t, $J=5.1$ Hz, 1 H), 7.78 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 7.69 (m, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.36 (m, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.26 (m, 2 H), 5.86 (s, 1 H), 5.00 (d, $J=7.1$ Hz, 1 H), 4.35 (d, $J=5.1$ Hz, 2 H), 3.41 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.14 (m, 14 H), 1.78 (m, 6 H)	511.3
72		3-メチル-1- (1 -メチルエチル) -N - [(6-メチル-2 -オキソ-4-プロ ピル-1, 2-ジヒド ロ-3-ピリジニル) メチル] -6- (1-	11.49 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.01 (t, $J=5.1$ Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.69 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.14 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 4.77 (quin, $J=6.6$ Hz, 1	460.1

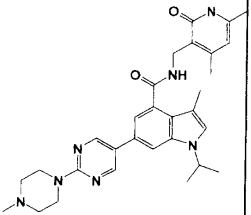
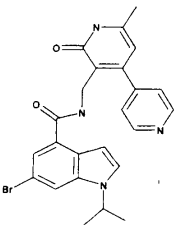
10

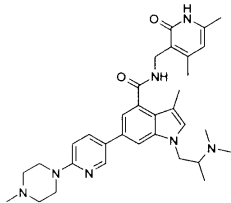
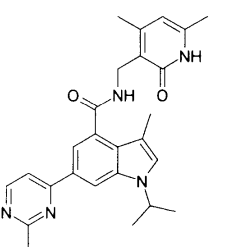
20

30

40



		メチルー 1 H-ピラ ゾール- 4 -イル) - 1 H-インドール- 4 -カルボキサミド	H), 4.35 (d, $J=5.1$ Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 2.54 (m, 2 H), 2.11 (m, 6 H), 1.57 (sxt, $J=7.5$ Hz, 2 H), 1.42 (d, $J=6.6$ Hz, 6 H), 0.94 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H)		10
73		N- ((4, 6-ジメ チルー 2-オキソ- 1, 2-ジヒドロピリ ジン- 3-イル) メチ ル) - 1-イソプロピ ルー 3-メチルー 6 - (2- (4-メチル ピペラジン- 1-イ ル) ピリミジン- 5- イル) - 1 H-インド ール- 4-カルボキ サミド	11.48 (s, 1 H), 8.76 (s, 2 H), 8.13 (t, $J=5.2$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.19 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 4.83 (quin, $J=6.6$ Hz, 1 H), 4.35 (d, $J=5.1$ Hz, 2 H), 3.77 (m, 4 H), 2.38 (t, $J=5.1$ Hz, 4 H), 2.23 (d, $J=6.3$ Hz, 6 H), 2.16 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 1.42 (d, $J=6.6$ Hz, 6 H)	528.0	20  30
74		6-ブロモ- 1- (1 -メチルエチル) -N - [(6-メチルー 2 -オキソ- 1, 2-ジ ヒドロ- 4, 4'-ビ ピリジン- 3-イル) メチル] - 1 H-イン ドール- 4-カルボ キサミド	11.99 (br. s., 1 H) 8.66 (d, $J=6.06$ Hz, 2 H) 8.33 (t, $J=4.42$ Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 7.63 (d, $J=3.28$ Hz, 1 H) 7.42 - 7.48 (m, 3 H) 6.84 (d, $J=3.03$ Hz, 1 H) 6.00 (s, 1 H) 4.76 - 4.88 (m, 1 H) 4.16 (d, $J=4.29$ Hz, 2 H) 2.23 (s, 3 H) 1.43 (d, $J=6.57$ Hz,	480.7	40

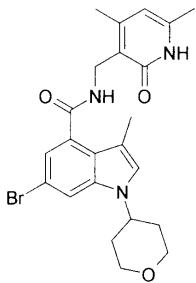
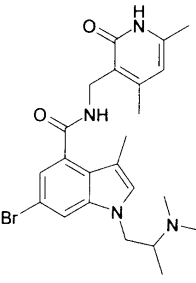
			6 H)	
75		N-((4, 6-ジメ チル-2-オキソ- 1, 2-ジヒドロピリ ジン-3-イル) メチ ル) -1-(2-(ジ メチルアミノ) プロピ ル) -3-メチル-6 -(6-(4-メチル ピペラジン-1-イ ル) ピリジン-3-イ ル) -1H-インドー ル-4-カルボキサ ミド	0.82 (d, J=6.57 Hz, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.20 (s, 6 H), 2.23 (d, J=5.05 Hz, 6 H), 2.37 -2.46 (m, 4 H), 2.98 (q, J=6.82 Hz, 1 H), 3.48 - 3.58 (m, 4 H), 3.95 - 4.27 (m, 1 H), 4.34 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 5.86 (s, 1 H), 6.92 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.17 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=8.84, 2.78 Hz, 1 H), 8.17 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 8.50 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 11.47 (br. s., 1 H)	570.6
76		N-((4, 6-ジメ チル-2-オキソ- 1, 2-ジヒドロピリ ジン-3-イル) メチ ル) -1-イソプロピ ル-3-メチル-6 -(2-メチルピリミ ジン-4-イル) -1 H-インドー ル-4 -カルボキサミド	1.46 (d, J = 6.57 Hz, 6 H), 2.12 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 4.37 (d, J = 4.80 Hz, 2 H), 4.92 (spt, J = 6.57 Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.84 (d, J = 1.26 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 5.56 Hz, 1 H), 8.22 (t, J = 4.93 Hz, 1 H), 8.37 (d, J = 1.26 Hz, 1 H),	444.4

10

20

30

40

			8.68 (d, J = 5.56 Hz, 1 H), 11.48 (s, 1 H)	
77		6-ブロモ-N- ((4, 6-ジメチル -2-オキソ-1, 2 -ジヒドロピリジン -3-イル) メチル) -3-メチル-1- (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イ ル) -1H-インド ール-4-カルボキサ ミド	1.76 - 1.86 (m, 2 H), 1.93 (dd, J=12.00, 4.17 Hz, 2 H), 2.12 (d, J=5.81 Hz, 6 H), 2.22 (s, 3 H), 3.49 - 3.62 (m, 2 H), 3.97 (dd, J=11.12, 3.79 Hz, 2 H), 4.31 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.64 (br. s., 1 H), 5.86 (s, 1 H), 7.02 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.88 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 8.24 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 11.47 (br. s., 1 H)	472, 474
78		6-ブロモ-N- ((4, 6-ジメチル -2-オキソ-1, 2 -ジヒドロピリジン -3-イル) メチル) -1-(2-(ジメチ ルアミノ) プロピル) -3-メチル-1H -インドール-4- カルボキサミド	(クロロホルム-d) 0.90 (d, J=6.57 Hz, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.34 (s, 6 H), 2.39 (s, 3 H), 2.88 - 3.11 (m, 1 H), 3.81 (dd, J=14.27, 8.46 Hz, 1 H), 4.19 (dd, J=14.02, 4.42 Hz, 1 H), 4.57 (d, J=5.56 Hz, 2 H), 5.93 (s, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 7.20 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 12.52 (br. s., 1 H)	473.2, 475.2

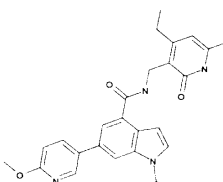
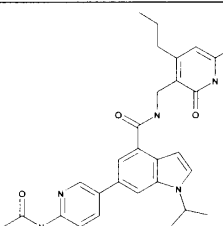
10

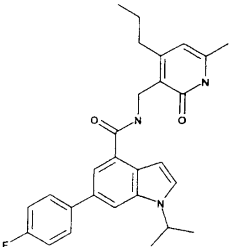
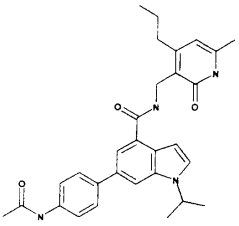
20

30

40

79		6-ブロモ-N- [(4-エチル-6- メチル-2-オキシ -1, 2-ジヒドロ- 3-ピリジニル) メチ ル] -1-(1-メチ ルエチル) -1H-イ ンドール-4-カル ボキサミド	11.56 (s, 1 H) 8.31 (t, $J=5.18$ Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.63 (d, $J=3.03$ Hz, 1 H) 7.52 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H) 6.86 (d, $J=3.28$ Hz, 1 H) 5.93 (s, 1 H) 4.75 - 4.90 (m, 1 H) 4.35 (d, $J=5.05$ Hz, 2 H) 2.54 - 2.60 (m, 2 H) 2.14 (s, 3 H) 1.43 (d, $J=6.57$ Hz, 6 H) 1.11 (t, $J=7.33$ Hz, 3 H)	
80		6-{4-[(ジメチ ルアミノ) メチル] フ ェニル} -N-[(4 -エチル-6-メチ ル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3- ピリジニル) メチル] -1-(1-メチルエ チル) -1H-インド ール-4-カルボキ サミド	11.56 (s, 1 H) 8.33 (t, $J=5.05$ Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.70 - 7.78 (m, 3 H) 7.62 (d, $J=3.28$ Hz, 1 H) 7.37 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 6.88 (d, $J=3.28$ Hz, 1 H) 5.93 (s, 1 H) 4.87 - 5.04 (m, 1 H) 4.41 (d, $J=5.31$ Hz, 2 H) 3.42 (s, 2 H) 2.59 (q, $J=7.58$ Hz, 2 H) 2.17 (s, 6 H) 2.14 (s, 3 H) 1.48 (d, $J=6.82$ Hz, 6 H) 1.12 (t, $J=7.33$ Hz, 3 H)	485.3
81		N-[(4-エチル- 6-メチル-2-オ キソ-1, 2-ジヒド ロ-3-ピリジニル)	11.57 (br. s., 1 H) 8.57 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 8.30 (t, $J=5.05$ Hz, 1 H) 7.98 (dd, $J=8.97, 2.65$ Hz, 1	527.2

		メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 3 - ピリジニル] - 1 H-インドール-4 -カルボキサミド	H) 7.88 (s, 1 H) 7.66 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 7.59 (d, $J=3.28$ Hz, 1 H) 6.93 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 6.87 (d, $J=3.03$ Hz, 1 H) 5.93 (s, 1 H) 4.88 - 4.98 (m, 1 H) 4.40 (d, $J=5.05$ Hz, 2 H) 3.49 - 3.59 (m, 4 H) 2.58 (q, $J=7.58$ Hz, 2 H) 2.37 - 2.45 (m, 4 H) 2.23 (s, 3 H) 2.14 (s, 3 H) 1.47 (d, $J=6.82$ Hz, 6 H) 1.12 (t, $J=7.33$ Hz, 3 H)		10
82		N-[(4-エチル- 6-メチル-2-オ キソ-1, 2-ジヒド ロ-3-ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [6 - (メチルオキ シ) - 3 - ピリジニ ル] - 1 H-インドー ル-4-カルボキサ ミド	11.57 (br. s., 1 H) 8.60 (br. s., 1 H) 8.31 (br. s., 1 H) 8.11 - 8.19 (m, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 7.58 - 7.73 (m, 2 H) 6.85 - 6.99 (m, 2 H) 5.93 (s, 1 H) 4.87 - 5.02 (m, 1 H) 4.40 (d, $J=4.29$ Hz, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 2.55 - 2.64 (m, 2 H) 2.14 (s, 3 H) 1.48 (d, $J=6.57$ Hz, 6 H) 1.12 (t, $J=7.33$ Hz, 3 H)	459.2	30
83		6-[6-(アセチル アミノ)-3-ピリジ ニル] - 1 - (1-メ チルエチル) - N- [(6-メチル-2- oxo-1,2-dihydro-3-pyridinyl)methyl]	11.56 (s, 1 H) 10.58 (s, 1 H) 8.76 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 8.32 (t, $J=4.93$ Hz, 1 H) 8.14 - 8.23 (m, 2 H) 8.00 (s, 1 H) 7.73 (d,	500.1	40

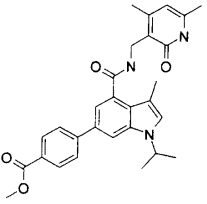
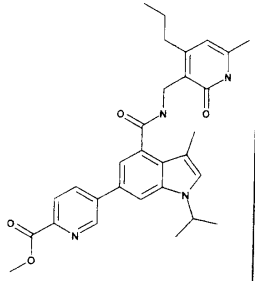
		オキソ-4-プロピ ル-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル) メ チル] -1H-インド ール-4-カルボキ サミド	$J=1.26$ Hz, 1 H) 7.65 (d, $J=3.03$ Hz, 1 H) 6.90 (d, $J=3.28$ Hz, 1 H) 5.92 (s, 1 H) 4.92 - 5.03 (m, 1 H) 4.41 (d, $J=5.05$ Hz, 2 H) 2.53 - 2.58 (m, 2 H) 2.13 (d, $J=4.04$ Hz, 6 H) 1.51 - 1.61 (m, 2 H) 1.48 (d, $J=6.57$ Hz, 6 H) 0.91 (t, $J=7.33$ , 3 H)	
84		6- (4-フルオロフ ェニル) -1- (1- メチルエチル) -N- [(6-メチル-2- オキソ-4-プロピ ル-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル) メ チル] -1H-インド ール-4-カルボキ サミド	11.56 (s, 1 H) 8.31 (t, $J=5.05$ Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.80 - 7.86 (m, 2 H) 7.68 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H) 7.63 (d, $J=3.28$ Hz, 1 H) 7.27 - 7.34 (m, 2 H) 6.88 (d, $J=3.03$ Hz, 1 H) 5.92 (s, 1 H) 4.91 - 5.00 (m, 1 H) 4.41 (d, $J=5.05$ Hz, 2 H) 2.53 - 2.58 (m, 2 H) 2.13 (s, 3 H) 1.51 - 1.59 (m, 2 H) 1.48 (d, $J=6.82$ Hz, 6 H) 0.91 (t, $J=7.33$ Hz, 3 H)	460.1
85		6- [4- (アセチル アミノ) フェニル] - 1- (1-メチルエチ ル) -N- [(6-メ チル-2-オキソ- 4-プロピル-1, 2	11.56 (br. s., 1 H) 10.02 (s, 1 H) 8.29 (t, $J=5.05$ Hz, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 7.57 - 7.75 (m, 6 H) 6.86 (d, $J=3.28$ Hz, 1 H) 5.92 (s, 1 H) 4.94 (quin,	499.4

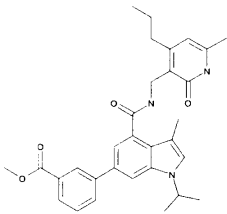
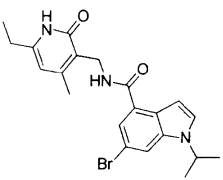
10

20

30

40

		-ジヒドロ-3-ピ リジニル) メチル] - 1H-インドール- 4-カルボキサミド	$J=6.57$ Hz, 1 H) 4.41 (d, $J=5.05$ Hz, 2 H) 2.57-2.53 (m, 2 H) 2.13 (s, 3 H) 2.07 (s, 3 H) 1.51 - 1.60 (m, 2 H) 1.48 (d, $J=6.57$ Hz, 6 H) 0.91 (t, $J=7.33$ Hz, 3 H)		10
86		メチル 4- [4- ({[(4, 6-ジメチ ル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3- ピリジニル) メチル] アミノ} カルボニル) -3-メチル-1- (1-メチルエチル) -1H-インドール -6-イル] ベンゾエ ート	11.48 (s, 1 H) 8.23 (t, $J=5.05$ Hz, 1 H) 8.01 - 8.07 (m, 2 H) 7.90 - 7.96 (m, 3 H) 7.39 (s, 1 H) 7.33 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 4.91 (t, $J=6.69$ Hz, 1 H) 4.36 (d, $J=4.80$ Hz, 2 H) 3.88 (s, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.44 (d, $J=6.57$ Hz, 6 H)	486.1	20
87		メチル 5- [3-メチ ル-1- (1-メチル エチル) -4- ({[(6 -メチル-2-オキ ソ-4-プロピル- 1, 2-ジヒドロ-3 -ピリジニル) メチ ル] アミノ} カルボニ ル) -1H-インドール -6-イル] -2- ピリジニルカルボキシ レート	11.50 (s, 1 H) 9.13 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 8.36 (dd, $J=8.34, 2.27$ Hz, 1 H) 8.23 (t, $J=5.05$ Hz, 1 H) 8.13 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 8.02 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.37 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H) 5.91 (s, 1 H) 4.88 - 4.99 (m, 1 H) 4.38 (d, $J=5.05$ Hz, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 2.53 - 2.59 (m, 2 H) 2.19 (s, 3 H)	515.1	30 40

			2.13 (s, 3 H) 1.52 – 1.64 (m, 2 H) 1.45 (d, $J=6.57$ Hz, 6 H) 0.94 (t, $J=7.33$ Hz, 3 H)	
88		メチル 3- [3-メチル-1- (1-メチルエチル) -4- ([(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] アミノ) カルボニル) -1 H-インドール-6-イル] ベンゾエート	11.49 (br. s., 1 H) 8.19 – 8.31 (m, 2 H) 8.01 – 8.08 (m, 1 H) 7.95–7.90 (m, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 7.59–7.65 (m, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 5.91 (br. s., 1 H) 4.87–4.97 (m, 1 H) 4.38 (d, $J=4.29$ Hz, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 2.55 – 2.62 (m, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 1.55–1.65 (m, 2 H) 1.44 (d, $J=6.57$ Hz, 6 H) 0.94 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H)	514.2
89		6-ブromo-N- ((6-エチル-4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -1-イソプロピル-1 H-インドール-4-カルボキサミド	8.36 (br. s., 1H), 7.92 (s, 1H), 7.63 (d, $J=3.28$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=1.77$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=3.28$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.82 (dt, $J=6.60, 13.33$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J=5.05$ Hz, 2H), 2.42 (q, $J=7.58$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.43 (d, $J=6.57$ Hz,	432.2

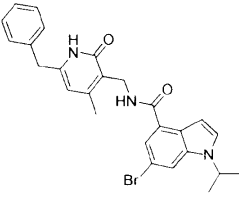
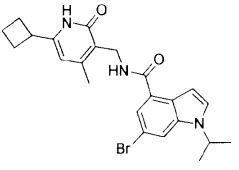
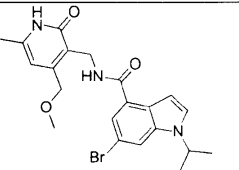
10

20

30

40



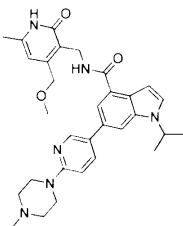
			6H), 1.14 (t, J = 7.58 Hz, 3H)	
90		N-((6-ベンジル-4-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキサミド	7.62 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 7.32 (s, 4H), 7.23 (td, J = 2.78, 5.56 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.82 (ddd, J = 6.44, 6.57, 13.26 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.43 (d, J = 6.82 Hz, 6H)	494.2
91		6-ブロモ-N-((6-シクロブチル-4-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキサミド	8.40 (br. s., 1H), 7.92 (s, 1H), 7.63 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.82 (quin, J = 6.63 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 3.25 - 3.38 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.06 - 2.22 (m, 4H), 1.84 - 1.99 (m, 1H), 1.70 - 1.82 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.57 Hz, 6H)	455.9
92		6-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-N-((6-メチル-4-メトキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.70 (s, 1H), 8.32 (t, J = 5.05 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.63 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.82 (quin, J = 6.63 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 3.25 - 3.38 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.06 - 2.22 (m, 4H), 1.84 - 1.99 (m, 1H), 1.70 - 1.82 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.57 Hz, 6H)	447.8

10

20

30

40

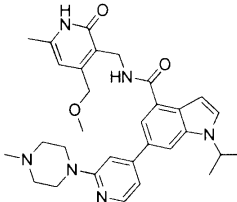
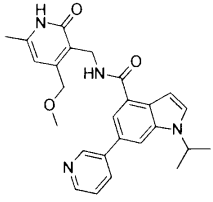
		<p>— [(メチルオキシ)メチル] — 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル} メチル) — 1H-インドール-4-カルボキサミド</p>	<p>3.28 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.82 (quin, J = 6.63 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.30 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.43 (d, J = 6.57 Hz, 6H)</p>	
93		<p>1- (1-メチルエチル) —N- (6-メチル-4- [(メチルオキシ)メチル] — 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル} メチル) — 6- [6- (4-メチル-1-ピペラジニル) — 3-ピリジニル] — 1H-インドール-4-カルボキサミド</p>	<p>8.58 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 8.31 (t, J = 5.05 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 2.53, 8.84 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.66 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.93 (dq, J = 6.65, 6.82 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.35 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 3.50 - 3.58 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 2.45 (t, J = 4.93 Hz, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.47 (d, J = 6.57 Hz, 6H)</p>	543.1

10

20

30

40

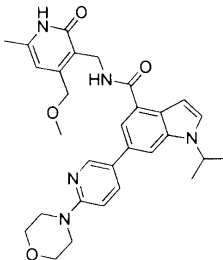
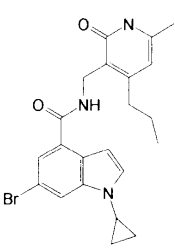
94		<p>1 - (1 - メチルエチル) - N - ( { 6 - メチル - 4 - [ ( メチル オキシ ) メチル ] - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル } メチル ) - 6 - [ 2 - ( 4 - メチル - 1 - ピペラジニル ) - 4 - ピリジニル ] - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド</p>	<p>8.35 (t, J = 5.18 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 1.01, 5.31 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.01 (quin, J = 6.57 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.35 (d, J = 5.31 Hz, 2H), 3.54 - 3.68 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 2.51 - 2.54 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.48 (d, J = 6.57 Hz, 6H)</p>	543.2
95		<p>1 - (1 - メチルエチル) - N - ( { 6 - メチル - 4 - [ ( メチル オキシ ) メチル ] - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル } メチル ) - 6 - ( 3 - ピリジニル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド</p>	<p>11.75 (s, 1H), 9.05 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 1.52, 4.80 Hz, 1H), 8.39 (t, J = 5.18 Hz, 1H), 8.21 (dddd, J = 1.17, 1.52, 8.02 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 7.49 (qd, 1H), 6.93 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.98 (quin, J = 6.63 Hz,</p>	445.2

10

20

30

40

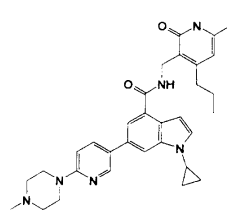
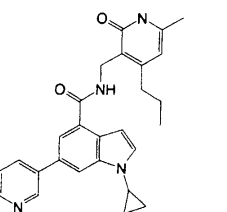
			1H), 4.52 (s, 2H), 4.36 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.48 (d, J = 6.57 Hz, 6H)	
96		1 - (1 - メチルエチル) - N - ( { 6 - メチル - 4 - [ (メチルオキシ) メチル] - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル } メチル ) - 6 - [ 6 - (4 - モルホリニル) - 3 - ピリジニル ] - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド	11.71 (br. s., 1H), 8.60 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 8.31 (t, J = 5.05 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 2.53, 8.84 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.67 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 3.28 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.93 (quin, J = 6.63 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.35 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 3.70 - 3.77 (m, 4H), 3.46 - 3.52 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.47 (d, J = 6.57 Hz, 6H)	530.9
97		6 - ブロモ - 1 - シクロプロピル - N - [ (6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル ] - 1 H - インド	11.56 (s, 1 H), 8.32 (t, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.56 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 6.78 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 4.34 (d, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.47	442.0

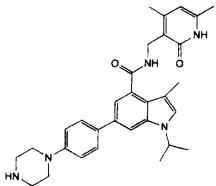
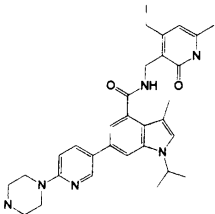
10

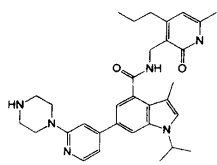
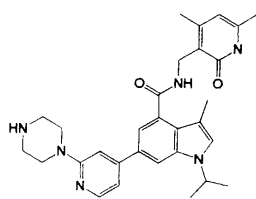
20

30

40

		ールー4-カルボキ サミド	(dt, $J=7.0, 3.4$ Hz, 1 H), 2.53 (br. s., 1 H), 2.13 (s, 3 H), 1.52 (m, 2 H), 1.07 (m, 2 H), 0.92 (m, 5 H)	
98		1-シクロプロピル -N-[(6-メチル -2-オキソ-4- プロピル-1,2-ジ ヒドロ-3-ピリジ ニル)メチル]-6- [6-(4-メチルー 1-ピペラジニル)- 3-ピリジニル]-1 H-インドール-4 -カルボキサミド	11.56 (s, 1 H), 8.54 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 8.30 (t, $J=5.1$ Hz, 1 H), 7.95 (dd, $J=9.0, 2.7$ Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.68 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J=3.0$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 6.80 (d, $J=3.3$ Hz, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 4.39 (d, $J=5.1$ Hz, 2 H), 3.51 (m, 5 H), 2.54 (m, 2 H), 2.41 (m, 4 H), 2.21 (m, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 1.53 (m, 2 H), 1.09 (m, 2 H), 0.98 (m, 2 H), 0.89 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H)	539.4
99		1-シクロプロピル -N-[(6-メチル -2-オキソ-4- プロピル-1,2-ジ ヒドロ-3-ピリジ ニル)メチル]-6- (3-ピリジニル)- 1H-インドール- 4-カルボキサミド	11.56 (s, 1 H), 9.02 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 8.56 (dd, $J=4.8, 1.5$ Hz, 1 H), 8.37 (t, $J=5.1$ Hz, 1 H), 8.18 (dt, $J=8.3, 1.9$ Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.78 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 7.50 (m, 2 H), 6.85 (d, $J=3.3$ Hz, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 4.40	441.0

			(d, $J=5.1$ Hz, 2 H), 3.55 (tt, $J=7.0, 3.6$ Hz, 1 H), 2.54 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 1.53 (m, 2 H), 1.11 (m, 2 H), 1.00 (m, 2 H), 0.89 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H)		10
100		N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) - 1-イソプロピル-3-メチル-6-(4-(ピペラジン-1-イル) フェニル) - 1H-インドール-4-カルボキサミド	1.43 (d, $J=6.57$ Hz, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.82 - 2.90 (m, 4 H), 3.04 - 3.12 (m, 4 H), 4.35 (d, $J=5.05$ Hz, 2 H), 4.84 (quin, $J=6.63$ Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.00 (d, $J=8.84$ Hz, 2 H), 7.19 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H), 7.25 - 7.31 (m, 1 H), 7.59 (d, $J=8.84$ Hz, 2 H), 7.67 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H), 8.14 (t, $J=5.05$ Hz, 1 H)	512.4	20
101		N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 3-メチル-1-(1-メチルエチル) - 6-[4-(1-ピペラジニル) - 3-ピリジニル] - 1H-インドール-4-	11.50 (br. s., 1 H) 8.50 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 8.13 (t, $J=4.80$ Hz, 1 H) 7.91 (dd, $J=8.84, 2.53$ Hz, 1 H) 7.69 - 7.76 (m, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.18 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 6.88 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 5.92 (s, 1 H) 4.80 - 4.89 (m, 1 H) 4.38 (br. s., 1 H) 4.36	527.2	40

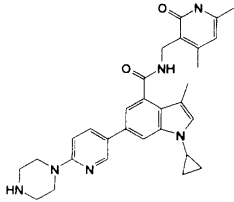
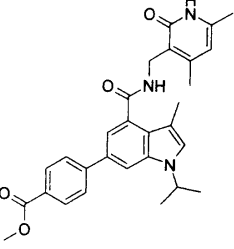
		カルボキサミド	(br. s., 1 H) 3.39 – 3.51 (m, 4 H) 2.71 – 2.85 (m, 4 H) 2.53 – 2.63 (m, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 1.44 (s, 3 H) 1.42 (s, 3 H) 1.14 (t, $J=7.58$ Hz, 3 H)	
102		1-イソプロピル-3-メチル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(2-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.51 (br. s., 1 H) 8.18 (t, $J=5.05$ Hz, 1 H) 8.11 – 8.16 (m, 1 H) 7.90 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.30 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H) 6.99 – 7.12 (m, 2 H) 5.90 (s, 1 H) 4.93 (quin, $J=6.63$ Hz, 1 H) 4.38 (br. s., 1 H) 4.36 (br. s., 1 H) 3.42 – 3.61 (m, 4 H) 2.79 – 2.83 (m, 3 H) 2.53 – 2.58 (m, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 1.53 – 1.62 (m, 2 H) 1.45 (s, 3 H) 1.43 (s, 3 H) 0.94 (t, $J=7.33$ Hz, 3 H)	541.4
103		N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6-(2-(ピペラジン	11.51 (br. s., 1 H) 8.21 (t, $J=4.93$ Hz, 1 H) 8.14 (d, $J=5.05$ Hz, 1 H) 7.90 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H) 7.38 (s, 1 H) 7.31 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.02 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H)	513.3

10

20

30

40

		<p>           -1-イル) ピリジン            -4-イル) -1H-            インドール-4-カ            ルボキサミド         </p>	<p>           5.87 (s, 1 H) 4.93 (quin,  <math>J=6.57</math> Hz, 1 H) 4.36 (s,            1 H) 4.35 (s, 1 H) 3.43            - 3.52 (m, 4 H) 3.35 (br.            s., 2 H) 2.79 - 2.84 (m,            3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.16            (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H)            1.44 (s, 3 H) 1.43 (s, 3            H)         </p>	
104		<p>           1-シクロプロピル            -N- [(4, 6-ジ            メチル-2-オキソ            -1, 2-ジヒドロ-            3-ピリジニル) メチ            ル] -3-メチル-6            - [6- (1-ピペラ            ジニル) -3-ピリジ            ニル] -1H-インド            ール-4-カルボキ            サミド         </p>	<p>           11.46 (br. s., 1 H), 8.48            (d, <math>J=2.3</math> Hz, 1 H), 8.16            (t, <math>J=5.1</math> Hz, 1 H), 7.89            (dd, <math>J=9.0, 2.7</math> Hz, 1 H),            7.70 (d, <math>J=1.5</math> Hz, 1 H),            7.22 (d, <math>J=1.5</math> Hz, 1 H),            7.11 (d, <math>J=1.0</math> Hz, 1 H),            6.89 (d, <math>J=8.8</math> Hz, 1 H),            5.86 (s, 1 H), 4.34 (d,  <math>J=5.1</math> Hz, 2 H), 3.42 (m,            5 H), 2.80 (m, 4 H), 2.23            (s, 3 H), 2.12 (d, <math>J=7.1</math>            Hz, 6 H), 1.05 (m, 2 H),            0.91 (m, 2 H)         </p>	511.3
105		<p>           メチル4- [4-            ([(4, 6-ジメチ            ル-2-オキソ-1,            2-ジヒドロ-3-            ピリジニル) メチル]            アミノ} カルボニル)            -3-メチル-1-         </p>	<p>           11.48 (s, 1 H) 8.23 (t,  <math>J=5.05</math> Hz, 1 H) 8.01 -            8.07 (m, 2 H) 7.90 - 7.96            (m, 3 H) 7.39 (s, 1 H)            7.33 (d, <math>J=1.26</math> Hz, 1 H)            5.87 (s, 1 H) 4.91 (t,  <math>J=6.69</math> Hz, 1 H) 4.36 (d,         </p>	486.1

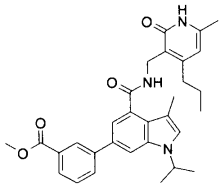
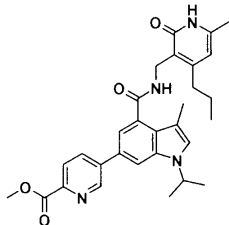
10

20

30

40



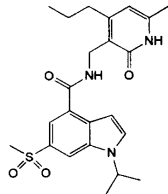
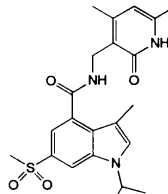
		(1-メチルエチル) -1H-インドール -6-イル] ベンゾエ ート	$J=4.80$ Hz, 2 H) 3.88 (s, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.44 (d, $J=6.57$ Hz, 6 H)	
106		メチル 3- [3-メチ ル-1- (1-メチル エチル) -4- ({[(6 -メチル-2-オキ ソ-4-プロピル- 1, 2-ジヒドロ-3 -ピリジニル) メチ ル] アミノ} カルボニ ル) -1H-インド ール-6-イル] ベンゾ エート	11.49 (br. s., 1 H) 8.19 - 8.31 (m, 2 H) 8.01 - 8.08 (m, 1 H) 7.95-7.90 (m, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 7.59-7.65 (m, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 5.91 (br. s., 1 H) 4.87-4.97 (m, 1 H) 4.38 (d, $J=4.29$ Hz, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 2.55 - 2.62 (m, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 1.55-1.65 (m, 2 H) 1.44 (d, $J=6.57$ Hz, 6 H) 0.94 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H)	514.2
107		メチル 5- [3-メチ ル-1- (1-メチル エチル) -4- ({[(6 -メチル-2-オキ ソ-4-プロピル- 1, 2-ジヒドロ-3 -ピリジニル) メチ ル] アミノ} カルボニ ル) -1H-インド ール-6-イル] -2- ピリジンカルボキシ	11.50 (s, 1 H) 9.13 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 8.36 (dd, $J=8.34, 2.27$ Hz, 1 H) 8.23 (t, $J=5.05$ Hz, 1 H) 8.13 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 8.02 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.37 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H) 5.91 (s, 1 H) 4.88 - 4.99 (m, 1 H) 4.38 (d, $J=5.05$ Hz, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 2.53 - 2.59	515.1

10

20

30

40

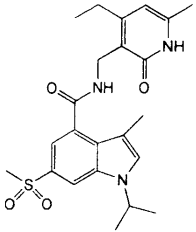
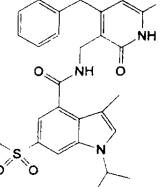
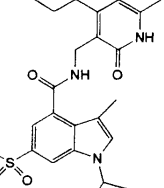
		レート	(m, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 1.52 - 1.64 (m, 2 H) 1.45 (d, $J=6.57$ Hz, 6 H) 0.94 (t, $J=7.33$ Hz, 3 H)	
108		1-イソプロピルー N-((6-メチルー 2-オキソ-4-プ ロピルー1, 2-ジヒ ドロピリジン-3- イル)メチル)-6- (メチルスルホニル) -1H-インドール -4-カルボキサミ ド	0.91 (t, $J=8.00$ Hz, 3 H), 1.45 - 1.60 (m, 8 H), 2.14 (s, 3 H), 3.23 (s, 3 H), 4.40 (d, $J=4.80$ Hz, 2 H), 4.92 - 5.04 (m, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 6.99 (d, $J=3.03$ Hz, 1 H), 7.86 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H), 7.94 (d, $J=3.28$ Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.44 (t, $J=4.80$ Hz, 1 H), 11.58 (s, 1 H)	444.2
109		N-((4, 6-ジメ チルー2-オキソ- 1, 2-ジヒドロピリ ジン-3-イル)メチ ル)-1-イソプロピ ルー3-メチルー6 -(メチルスルホニ ル)-1H-インドール -4-カルボキサ ミド	1.42 - 1.51 (d, $J=8.00$ Hz, 6 H), 2.12 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 4.35 (d, $J=5.05$ Hz, 2 H), 4.89 (quin, $J=6.69$ Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H) 7.66 (s, 1 H), 8.07 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H), 8.37 (t, $J=4.93$ Hz, 1 H), 11.50 (s, 1 H)	430.0

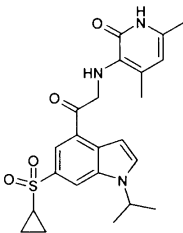
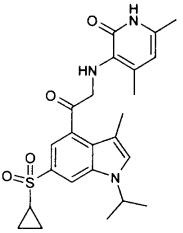
10

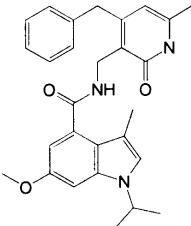
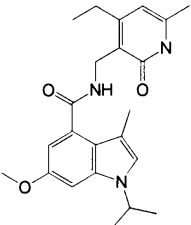
20

30

40

110		N-((4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6-(メチルスルホニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.14 (m, 3 H), 1.45 (d, $J=6.57$ Hz, 6 H), 2.13 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.54 - 2.65 (m, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 4.37 (d, $J=5.05$ Hz, 2 H), 4.89 (quin, $J=6.69$ Hz, 1 H), 5.93 (s, 1 H), 7.40 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 8.07 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H), 8.36 (t, $J=5.05$ Hz, 1 H), 11.51 (s, 1 H)	444.2	10
111		N-((4-ベンジル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6-(メチルスルホニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.45 (m, 6 H), 2.09 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 3.99 (s, 2 H), 4.44 (d, $J=5.05$ Hz, 2 H), 4.89 (quin, $J=6.69$ Hz, 1 H), 5.79 (s, 1 H), 7.16 - 7.28 (m, 3 H), 7.30 - 7.36 (m, 2 H), 7.42 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 8.08 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H), 8.50 (t, $J=5.05$ Hz, 1 H), 11.58 (s, 1 H)	505.9	20 30
112		1-イソプロピル-3-メチル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(メチルスルホニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	0.94 (m, 3 H), 1.45 (d, $J=6.57$ Hz, 6 H), 1.56 (sxt, $J=7.53$ Hz, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 3.19 (s, 3 H), 4.37 (d, $J=4.80$ Hz, 2 H), 4.89	458.2	40

		メチル) - 6 - (メチル スルホニル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド	(dt, $J=13.33, 6.60$ Hz, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 7.40 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 8.08 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H), 8.35 (t, $J=4.67$ Hz, 1 H), 11.51 (s, 1 H)		
113		3 - ({ 2 - [ 6 - (シ クロプロピルスルホ ニル) - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチ ル) - 1 H - インド ール - 4 - イル] - 2 - オキソエチル} アミ ノ) - 4, 6 - ジメチ ル - 2 (1 H) - ピリ ジノン	0.93 - 1.06 (m, 2 H), 1.11 - 1.25 (m, 2 H), 1.49 (d, $J=6.57$ Hz, 6 H), 2.13 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.81 - 2.98 (m, 1 H), 4.37 (d, $J=5.05$ Hz, 2 H), 4.99 (dt, $J=13.33,$ 6.60 Hz, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 6.99 (d, $J=3.28$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J=3.28$ Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.49 (t, $J=4.93$ Hz, 1 H), 11.57 (br. s., 1 H)	442.0	20
114		3 - ({ 2 - [ 6 - (シ クロプロピルスルホ ニル) - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチ ル) - 1 H - インド ール - 4 - イル] - 2 - オキソエチル} アミ ノ) - 4, 6 - ジメチ ル - 2 (1 H) - ピリ ジノン	1.00 (dd, $J=7.71, 2.65$ Hz, 2 H), 1.13 (dd, $J=4.67, 2.40$ Hz, 2 H), 1.45 (d, $J=6.57$ Hz, 6 H), 2.12 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.76 - 2.95 (m, 1 H), 4.35 (d, $J=5.05$ Hz, 2 H), 4.91 (quin, $J=6.63$ Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 7.36 (d,	455.9	40

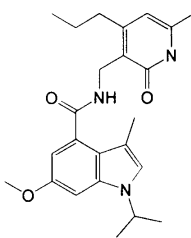
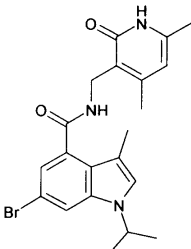
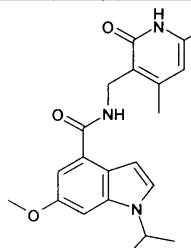
			$J=1.52$ Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 8.03 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H), 8.40 (t, $J=4.93$ Hz, 1 H), 11.51 (s, 1 H)	
115		3-メチル-1-(1- -メチルエチル)-N - {[6-メチル-2 -オキソ-4-(フェ ニルメチル)-1, 2 -ジヒドロ-3-ピ リジニル] メチル} - 6-(メチルオキシ) -1H-インドール -4-カルボキサミ ド	11.54 (br. s., 1 H) 8.13 (t, $J=5.18$ Hz, 1 H) 7.29 - 7.33 (m, 2 H) 7.19 - 7.26 (m, 3 H) 7.12 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H) 7.03 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 6.58 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 5.78 (s, 1 H) 4.67 (quin, $J=6.63$ Hz, 1 H) 4.40 (s, 1 H) 4.39 (s, 1 H) 3.98 (s, 2 H) 3.78 - 3.81 (m, 3 H) 2.10 (s, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 1.40 (s, 3 H) 1.38 (s, 3 H)	458.2
116		N-[(4-エチル- 6-メチル-2-オ キソ-1, 2-ジヒド ロ-3-ピリジニル) メチル]-3-メチル -1-(1-メチルエ チル)-6-(メチル オキシ)-1H-イン ドール-4-カルボ キサミド	11.47 (br. s., 1 H) 8.00 (t, $J=4.93$ Hz, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.02 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 6.57 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 5.91 (s, 1 H) 4.67 (quin, $J=6.63$ Hz, 1 H) 4.33 (s, 1 H) 4.32 (s, 1 H) 3.79 (s, 3 H) 2.53 - 2.60 (m, 2 H) 2.13 (s, 3 H) 2.10 (s, 3 H) 1.39 (s, 3 H) 1.38 (s, 3 H) 1.13 (t, $J=7.45$ Hz, 3 H)	395.8

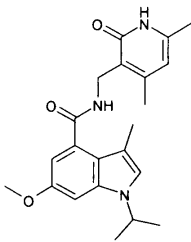
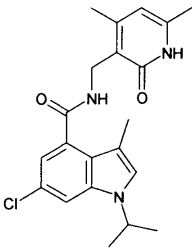
10

20

30

40

117		3-メチル-1-(1- メチルエチル)-N- -[(6-メチル-2- -オキソ-4-プロ ピル-1, 2-ジヒド ロ-3-ピリジニル) メチル]-6-(メチ ルオキシ)-1H-イ ンドール-4-カル ボキサミド	11.48 (br. s., 1 H) 7.98 (t, $J=5.05$ Hz, 1 H) 7.10 - 7.13 (m, 1 H) 7.02 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 6.57 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 5.90 (s, 1 H) 4.66 (quin, $J=6.63$ Hz, 1 H) 4.33 (s, 1 H) 4.32 (s, 1 H) 3.79 (s, 3 H) 2.55 (m, 2 H) 2.12 (s, 3 H) 2.10 (s, 3 H) 1.51 - 1.59 (m, 2 H) 1.39 (s, 3 H) 1.38 (s, 3 H) 0.93 (t, $J=7.33$ Hz, 3 H)	410.3	10
118		6-ブロモ-N- [(4, 6-ジメチル -2-オキソ-1, 2- -ジヒドロ-3-ピ リジニル) メチル]- 3-メチル-1-(1- メチルエチル)-1 H-インドール-4 -カルボキサミド	11.48 (br. s., 1H), 8.24 (t, $J=4.93$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=1.52$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=0.76$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=$ 1.77 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.74 (quin, $J=6.63$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J=$ 4.80 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (d, $J=7.07$ Hz, 6H), 1.39 (d, $J=$ 6.57 Hz, 6H)	429.9	30
119		N-[(4, 6-ジメ チル-2-オキソ- 1, 2-ジヒドロ-3- -ピリジニル) メチ ル]-1-(1-メチ	11.55 (s, 1H), 8.12 (t, $J=5.18$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=3.28$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=2.02$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=2.27$	368.1	40

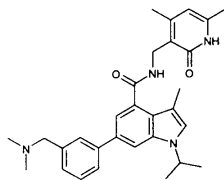
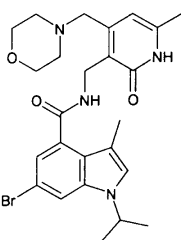
		ルエチル) - 6 - (メ チルオキシ) - 1 H - インドール - 4 - カ ルボキサミド	Hz, 1H), 6.74 (d, $J$ = 3.28 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.75 (quin, $J$ = 6.63 Hz, 1H), 4.34 (d, $J$ = 5.31 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.43 (d, $J$ = 6.57 Hz, 6H)	
120		N - [(4, 6 - ジメ チル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチ ル]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

10

20

30

40

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

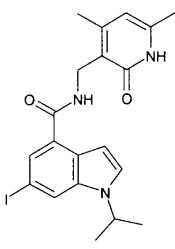
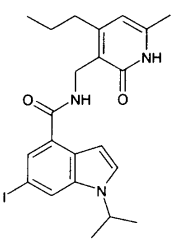
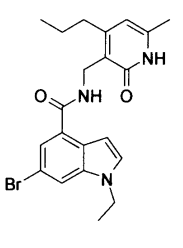
10

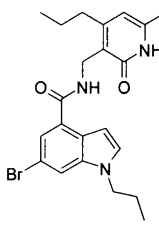
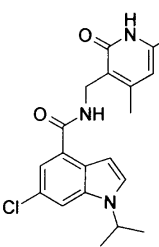
20

30

40



124		N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-ヨード-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.54 (s, 1 H), 8.27 (t, $J=5.1$ Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.65 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J=3.3$ Hz, 1 H), 6.85 (d, $J=3.3$ Hz, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 4.81 (quin, $J=6.6$ Hz, 1 H), 4.32 (d, $J=5.1$ Hz, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 1.43 (d, $J=6.6$ Hz, 6 H)	464.0	10
125		6-ヨード-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.56 (s, 1 H), 8.27 (t, $J=5.1$ Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.65 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 7.58 (d, $J=3.3$ Hz, 1 H), 6.84 (d, $J=3.3$ Hz, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 4.82 (dt, $J=6.6, 13.3$ Hz, 1 H), 4.35 (d, $J=5.3$ Hz, 2 H), 2.52 (2 H under DMSO), 2.13 (s, 3 H), 1.53 (dq, $J=7.4, 15.1$ Hz, 2 H), 0.91 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H)	491.9	20 30
126		6-ブロモ-1-エチル-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-	0.92-0.88 (t, 3H), 1.34-1.31 (t, 3H), 1.53-1.49 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.54-2.49 (m, 2H), 4.25-4.20 (m, 2H), 4.35 (d, $J=4.8$ Hz, 2H),	432.15	40

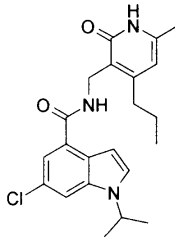
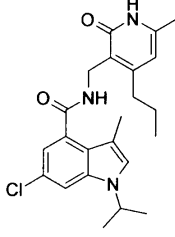
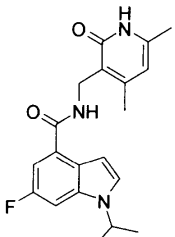
		1 <i>H</i> -インドール-4-カルボキサミド	5.90 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.29-8.27 (t, 1H), 11.54 (s, 1H)	
127		6-ブロモ- <i>N</i> -[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-プロピル-1 <i>H</i> -インドール-4-カルボキサミド	0.83-0.79 $\delta$ (t, 3H), 0.92-0.88 (t, 3H), 1.55-1.51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

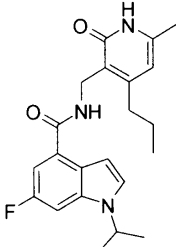
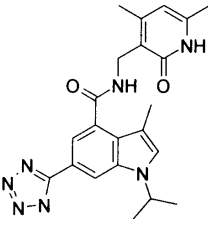
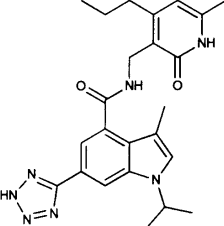
10

20

30

40

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

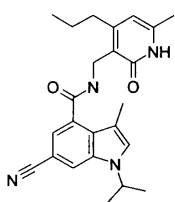
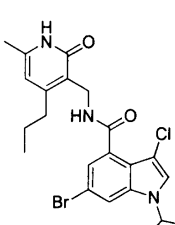
			11.55 (br. s., 1 H)	
132		3-({2-[6-フルオロ-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-イル]-2-オキソエチル}アミノ)-6-メチル-4-プロピル-2(1H)-ピリジノン	0.90 (t, $J=7.20$ Hz, 3 H), 1.43 (d, 6 H), 1.47 - 1.61 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 4.36 (d, $J=5.05$ Hz, 2 H), 2.53 (2H), 4.75 (ddd, $J=13.20, 6.51, 6.32$ Hz, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 6.84 (d, $J=3.03$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

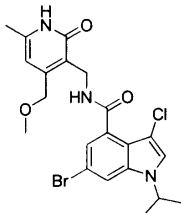
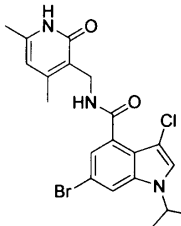
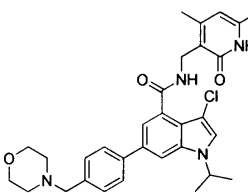
10

20

30

40

		メチル) - 6 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 H - イン ドール - 4 - カルボ キサミド	$J = 6.19, 6.44 \text{ Hz, 1H}$ , 4.38 (d, $J = 5.05 \text{ Hz}$ , 2H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.51 - 1.63 (m, 2H), 1.48 (d, $J = 6.57$ Hz, 6H), 1.10 (t, $J =$ 6.95 Hz, 2H), 0.95 (t, $J$ = 7.33 Hz, 3H)		10
135		6 - シアノ - 3 - メ チル - 1 - (1 - メチ ルエチル) - N - [(6 - メチル - 2 - オキ ソ - 4 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチ ル] - 1 H - インド ール - 4 - カルボキサ ミド	11.50 (br. s., 1 H) 8.31 (t, $J = 4.80 \text{ Hz, 1 H}$ ) 8.16 (d, $J = 1.26 \text{ Hz, 1 H}$ ) 7.65 (s, 1 H) 7.19 (d, $J = 1.26$ Hz, 1 H) 5.90 (s, 1 H) 4.79 - 4.93 (m, 1 H) 4.33 (d, $J = 5.05 \text{ Hz, 2 H}$ ) 2.55 (d, $J = 1.52 \text{ Hz, 1 H}$ ) 2.17 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 1.51 - 1.61 (m, 2 H) 1.43 (d, $J = 6.57 \text{ Hz, 6 H}$ ) 0.94 (t, $J = 7.33 \text{ Hz, 3 H}$ )	405.1	20
136		6 - ブロモ - 3 - ク ロロ - 1 - イソプロ ピル - N - ((6 - メ チル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミ ド	11.48 (s, 1H), 8.23 (t, $J = 5.05 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.93 (d, $J = 1.52 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.78 (s, 1H), 7.06 (d, $J$ = 1.52 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.84 (quin, $J = 6.63$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J =$ 5.05 Hz, 2H), 2.52 - 2.57 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.49 - 1.61 (m, $J = 7.33$ ,	479.7	40

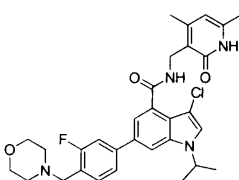
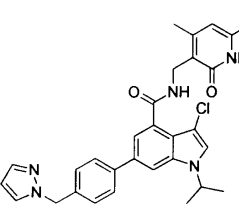
			7.52, 7.52, 7.52, 7.52 Hz, 2H), 1.41 (d, $J$ = 6.82 Hz, 6H), 0.94 (t, $J$ = 7.33 Hz, 3H)	
137		6-ブロモ-3-クロロ-1-(1-メチルエチル)-N-({6-メチル-4-[(メチルオキシ)メチル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル}メチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	8.32 (t, $J$ = 4.80 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.84 (q, $J$ = 6.19, 6.38,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

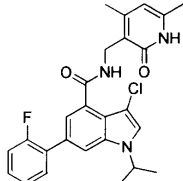
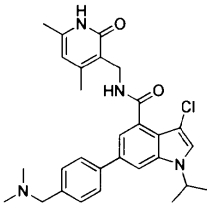
10

20

30

40

		<p>－6－（4－（モルホ リノメチル）フェニ ル）－1H－インドー ル－4－カルボキサ ミド</p>	<p>(d, J = 1.26 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.96 (quin, J = 6.63 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 4.55 Hz, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.39 (br. s., 4H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.82 Hz, 6H)</p>	10
140		<p>3－クロロ－N－ （（4，6－ジメチル －2－オキソ－1，2 －ジヒドロピリジン －3－イル）メチル） －6－（3－フルオロ －4－（モルホリノメ チル）フェニル）－1 －イソプロピル－1 H－インドール－4 －カルボキサミド</p>	<p>8.18 (t, J = 5.05 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 – 7.66 (m, 2H), 7.45 – 7.51 (m, 1H), 7.33 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.99 (quin, J = 6.63 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 3.58 (dd, J = 4.04, 8.84 Hz, 6H), 2.42 (br. s., 4H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.57 Hz, 6H)</p>	20  30 565.3
141		<p>6－（4－（（1H－ ピラゾール－1－イ ル）メチル）フェニル） －3－クロロ－N－ （（4，6－ジメチル －2－オキソ－1，2 －ジヒドロピリジン</p>	<p>8.15 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.24 – 7.40 (m, 6H), 6.17 (br. s., 1H), 5.39 (s, 2H), 4.78 – 4.89 (m, 1H), 4.57 (br. s., 2H), 2.45 (s, 3H), 2.26</p>	40 528.0

		- 3 - イル) メチル) - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミ ド	(br. s., 3H), 1.51 (d, J = 6.57 Hz, 6H)	
142		3 - クロロ - N - ((4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 6 - (2 - フルオロ フェニル) - 1 - イソ プロピル - 1 H - イ ンドール - 4 - カル ボキサミド	11.49 (br. s., 1H), 8.19 (t, J = 5.05 Hz, 1H), 7.76 - 7.83 (m, 2H), 7.56 - 7.68 (m, 1H), 7.38 - 7.46 (m, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.17 (t, J = 1.39 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.90 (quin, J = 6.63 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.82 Hz, 6H)	465.9
143		3 - クロロ - 6 - { 4 - [(ジメチルアミノ) メチル] フェニル } - N - [(4, 6 - ジメ チル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチ ル] - 1 - (1 - メチ ルエチル) - 1 H - イ ンドール - 4 - カル ボキサミド	8.19 (s, 1H), 8.14 - 8.18 (m, 1H), 7.91 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.97 (quin, J = 6.57 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.57 Hz, 6H)	506.0

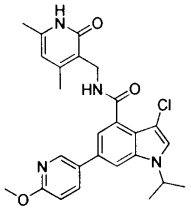
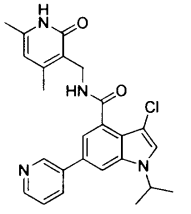
10

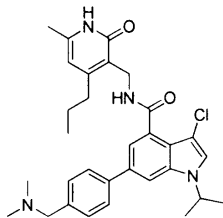
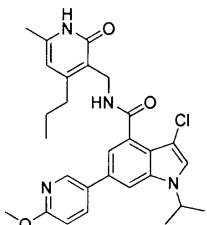
20

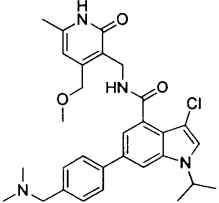
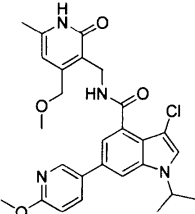
30

40



144		<p>3-クロロ-N- [(4, 6-ジメチル -2-オキソ-1, 2 -ジヒドロ-3-ピ リジニル) メチル] - 1- (1-メチルエチ ル) -6- [6- (メ チルオキシ) -3-ピ リジニル] -1H-イ ンドール-4-カル ボキサミド</p>	<p>11.46 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.16 (t, J = 5.05 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 2.78, 8.59 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.28 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.96 (quin, J = 6.63 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.57 Hz, 6H)</p>	478.9	10	20
145		<p>3-クロロ-N- [(4, 6-ジメチル -2-オキソ-1, 2 -ジヒドロ-3-ピ リジニル) メチル] - 1- (1-メチルエチ ル) -6- (3-ピリ ジニル) -1H-イン ドール-4-カルボ キサミド</p>	<p>11.47 (br. s., 1H), 8.99 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 1.64, 4.67 Hz, 1H), 8.14 - 8.22 (m, 2H), 8.03 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 4.67, 7.96 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.94 - 5.05 (m, 1H), 4.37 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.82 Hz, 6H)</p>	450.9	30	40

146		<p>3-クロロ-6-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1H-インドール-4-カルボキサミド</p>	<p>11.48 (br. s., 1H), 8.14 (t, J = 4.80 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.01 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.29 (d, J = 1.01 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.97 (qd, J = 6.44, 6.61 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.55 (dd, J = 6.95, 8.72 Hz, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 1.57 (dq, J = 7.48, 15.19 Hz, 2H), 1.46 (d, J = 6.57 Hz, 6H), 0.95 (t, J = 7.33 Hz, 3H)</p>	534.4	10	20
147		<p>3-クロロ-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-[6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド</p>	<p>11.48 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.13 (t, J = 5.05 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 2.53, 8.59 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.27 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.96 (quin, J = 6.63 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 3.91 (s,</p>	509.0	30	40

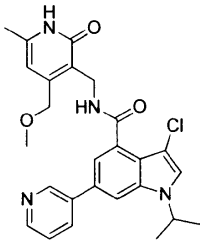
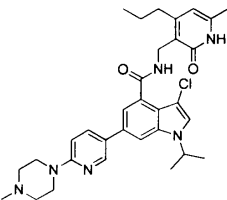
			3H), 2.55 (dd, J = 6.82, 8.84 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.51 – 1.63 (m, 2H), 1.46 (d, J = 6.82 Hz, 6H), 0.94 (t, J = 7.33 Hz, 3H)		
148		3-クロロ-6- {4- [(ジメチルアミノ)メチル] フェニル} - 1- (1-メチルエチル) -N- ({6-メチル-4- [(メチルオキシ)メチル] -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル} メチル) -1H-インドール-4-カルボキサミド	11.62 (br. s., 1H), 8.22 (t, J = 5.05 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.97 (dt, J = 6.69, 13.39 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.57 Hz, 6H)	534.9	20
149		3-クロロ-1- (1-メチルエチル) -N- ({6-メチル-4- [(メチルオキシ)メチル] -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル} メチル) -6- [6- (メチルオキシ) -3-ピリジニル] -1H-イ	11.63 (br. s., 1H), 8.56 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.22 (t, J = 5.05 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 2.65, 8.72 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.29 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.96 (quin, J = 6.57	510.0	40

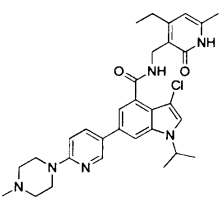
10

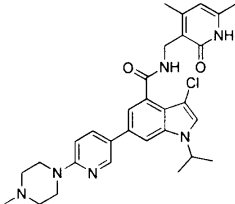
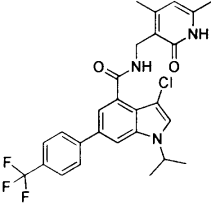
20

30

40

		ンドールー４－カル ボキサミド	Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.31 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.33 (br. s., 3H), 2.16 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.57 Hz, 6H)		10
150		３－クロロ－１－イ ソプロピル－Ｎ－ ((４－(メトキシメ チル)－６－メチル－ ２－オキソ－１, ２－ ジヒドロピリジン－ ３－イル)メチル)－ ６－(ピリジン－３－ イル)－１Ｈ－インド ールー４－カルボキ サミド	11.63 (br. s., 1H), 9.00 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 1.52, 4.80 Hz, 1H), 8.26 (t, J = 5.18 Hz, 1H), 8.17 (ddd, J = 1.77, 2.02, 8.34 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.49 (ddd, J = 0.76, 4.74, 7.89 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.00 (quin, J = 6.63 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.57 Hz, 6H)	479.0	20  30
151		３－クロロ－１－イ ソプロピル－Ｎ－ ((６－メチル－２－ オキソ－４－プロピ ル－１, ２－ジヒドロ ピリジン－３－イル) メチル)－６－(６－	8.51 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 8.13 (t, J = 4.55 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 2.53, 8.84 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.24 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 6.93 (d,	575.3	40

		(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	J = 9.09 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.95 (quin, J = 6.63 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 3.51 - 3.57 (m, 4H), 2.52 - 2.58 (m, 2H), 2.37 - 2.45 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.57 (dddd, J = 7.20, 7.33, 7.48, 15.13 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 6.57 Hz, 6H), 0.94 (t, J = 7.33 Hz, 3H)		10
152		3-クロロ-N-((4-エチル-6-メチル-2-オキシ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-6-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	8.52 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 8.13 (t, J = 5.05 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 2.65, 8.97 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.24 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.94 (quin, J = 6.57 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 3.50 - 3.57 (m, 4H), 2.59 (q, J = 7.58 Hz, 2H), 2.39 - 2.45 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.82 Hz, 6H), 1.14 (t, J = 7.58 Hz, 3H)	561.1	20 30 40

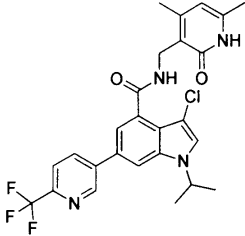
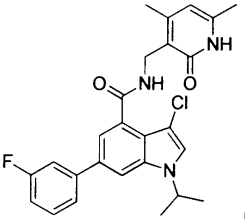
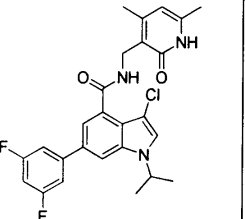
153		<p>3-クロロ-N- ((4, 6-ジメチル -2-オキソ-1, 2 -ジヒドロピリジン -3-イル) メチル) -1-イソプロピル -6-(6-(4-メ チルピペラジン-1 -イル) ピリジン-3 -イル) -1H-イン ドール-4-カルボ キサミド</p>	<p>8.52 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 8.15 (t, J = 4.55 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 2.53, 8.84 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.25 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.94 (quin, J = 6.63 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 3.50 - 3.57 (m, 4H), 2.38 - 2.45 (m, 4H), 2.23 (d, J = 3.03 Hz, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.57 Hz, 6H)</p>	547.0
154		<p>3-クロロ-N- ((4, 6-ジメチル -2-オキソ-1, 2 -ジヒドロピリジン -3-イル) メチル) -1-イソプロピル -6-(4-(トリフ ルオロメチル) フェニ ル) -1H-インドール -4-カルボキサ ミド</p>	<p>11.47 (s, 1H), 8.23 (t, J = 4.93 Hz, 1H), 7.98 - 8.05 (m, 3H), 7.79 - 7.86 (m, 3H), 7.37 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.00 (qd, J = 6.44, 6.61 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.47 (d, J = 6.57 Hz, 6H)</p>	516.0

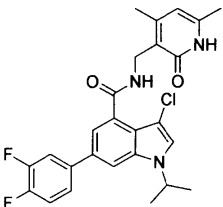
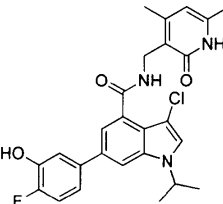
10

20

30

40

155		<p>3-クロロ-N- ((4, 6-ジメチル -2-オキソ-1, 2 -ジヒドロピリジン -3-イル) メチル) -1-イソプロピル -6-(6-(トリフ ルオロメチル) ピリジ ン-3-イル) -1H -インドール-4- カルボキサミド</p>	<p>11.49 (br. s., 1H), 9.20 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 2.02, 8.08 Hz, 1H), 8.24 (t, J = 5.05 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.01 (quin, J = 6.63 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.47 (d, J = 6.57 Hz, 6H)</p>	517.0	10
156		<p>3-クロロ-N- ((4, 6-ジメチル -2-オキソ-1, 2 -ジヒドロピリジン -3-イル) メチル) -6-(3-フルオロ フェニル) -1-イソ プロピル-1H-イ ンドール-4-カル ボキサミド</p>	<p>11.47 (br. s., 1H), 8.19 (t, J = 4.93 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.44 - 7.69 (m, 4H), 7.34 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7.33 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.00 (dt, J = 6.66, 13.20 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.57 Hz, 6H)</p>	466.0	30
157		<p>3-クロロ-6- (3, 5-ジフルオロ フェニル) -N- ((4, 6-ジメチル -2-オキソ-1, 2</p>	<p>11.47 (s, 1H), 8.19 (t, J = 5.05 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.52 - 7.63 (m, 2H), 7.38 (d, J =</p>	484.0	40

		-ジヒドロピリジン -3-イル) メチル) -1-イソプロピル -1H-インドール -4-カルボキサミ ド	1.26 Hz, 1H), 7.20 (tt, J = 2.27, 9.35 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.02 (quin, J = 6.63 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.57 Hz, 6H)	
158		3-クロロ-6- (3, 4-ジフルオロ フェニル) -N- ((4, 6-ジメチル -2-オキソ-1, 2- -ジヒドロピリジン -3-イル) メチル) -1-イソプロピル -1H-インドール -4-カルボキサミ ド	11.46 (s, 1H), 8.17 (t, J = 5.05 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J = 2.27, 7.83, 12.63 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.59-7.69 (m, 1H), 7.52 (dt, J = 8.59, 10.61 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.99 (qd, J = 6.44, 6.61 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.57 Hz, 6H)	484.0
159		3-クロロ-N- ((4, 6-ジメチル -2-オキソ-1, 2- -ジヒドロピリジン -3-イル) メチル) -6-(4-フルオロ -3-ヒドロキシフ	11.46 (br. s., 1H), 9.94 (br. s., 1H), 8.18 (t, J = 5.05 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 2.27, 8.59 Hz, 1H), 7.13 -7.25 (m, 3H), 5.87 (s,	481.8

10

20

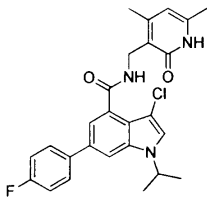
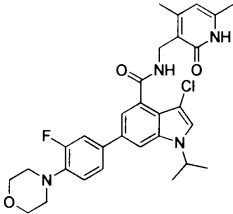
30

40



		<p>エニル) - 1 - イソプロ          ピル - 1 H - イン          ドール - 4 - カルボ          キサミド</p>	<p>1H), 4.95 (quin, J = 6.63          Hz, 1H), 4.36 (d, J =          5.05 Hz, 2H), 2.24 (s,          3H), 2.11 (s, 3H), 1.45          (d, J = 6.82 Hz, 6H)</p>	
160		<p>3 - クロロ - N -          ((4, 6 - ジメチル          - 2 - オキソ - 1, 2          - ジヒドロピリジン          - 3 - イル) メチル)          - 6 - (4 - フルオロ          - 3 - メトキシフェ          ニル) - 1 - イソプロ          ピル - 1 H - イン          ドール - 4 - カルボキ          サミド</p>	<p>11.46 (br. s., 1H), 8.16          (t, J = 5.05 Hz, 1H),          7.90 (s, 1H), 7.76 (s,          1H), 7.46 (d, J = 8.59          Hz, 1H), 7.24 - 7.34 (m,          3H), 5.87 (s, 1H), 4.98          (ddd, J = 6.44, 6.57,          13.26 Hz, 1H), 4.37 (d,          J = 5.05 Hz, 2H), 3.97          (s, 3H), 2.25 (s, 3H),          2.11 (s, 3H), 1.46 (d, J          = 6.57 Hz, 6H)</p>	496.1
161		<p>3 - クロロ - N -          ((4, 6 - ジメチル          - 2 - オキソ - 1, 2          - ジヒドロピリジン          - 3 - イル) メチル)          - 1 - イソプロピル          - 6 - (4 - メトキシ          フェニル) - 1 H - イ          ンドール - 4 - カル          ボキサミド</p>	<p>11.48 (br. s., 1H), 8.16          (t, J = 5.05 Hz, 1H),          7.84 (d, J = 1.01 Hz,          1H), 7.64 - 7.75 (m, 3H),          7.26 (d, J = 1.01 Hz,          1H), 7.03 (d, J = 8.59          Hz, 2H), 5.87 (s, 1H),          4.95 (quin, J = 6.63 Hz,          1H), 4.36 (d, J = 5.05          Hz, 2H), 3.81 (s, 3H),          2.24 (s, 3H), 2.11 (s,          3H), 1.45 (d, J = 6.57          Hz, 6H)</p>	477.9

162		3-クロロ-N- ((4, 6-ジメチル -2-オキソ-1, 2 -ジヒドロピリジン -3-イル) メチル) -1-イソプロピル -6-(3-メトキシ フェニル) -1H-イ ンドール-4-カル ボキサミド	11.47 (br. s., 1H), 8.18 (t, J = 5.05 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.01 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.35 - 7.42 (m, 1H), 7.25 - 7.34 (m, 3H), 6.93 (dd, J = 1.77, 8.08 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.99 (dt, J = 6.60, 13.33 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.57 Hz, 6H)	477.9	10
163		3-クロロ-6-(3 -シアノ-4-フル オロフェニル) -N- ((4, 6-ジメチル -2-オキソ-1, 2 -ジヒドロピリジン -3-イル) メチル) -1-イソプロピル -1H-インドール -4-カルボキサミ ド	11.47 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 2.40, 6.19 Hz, 1H), 8.15 - 8.24 (m, 2H), 8.06 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.63 (t, J = 9.09 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.99 (quin, J = 6.63 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.47 (d, J = 6.57 Hz, 6H)	491.0	30
164		3-クロロ-N- ((4, 6-ジメチル -2-オキソ-1, 2 -ジヒドロピリジン -3-イル) メチル)	11.48 (br. s., 1H), 8.19 (t, J = 5.05 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 - 7.80 (m, 3H), 7.47 (t, J = 7.58 Hz, 2H), 7.33 - 7.39	447.8	40

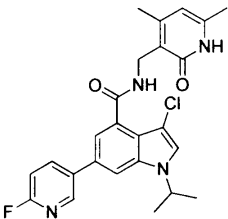
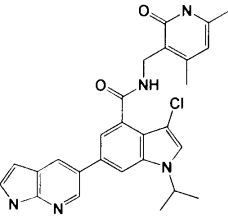
		-1-イソプロピル -6-フェニル-1 H-インドール-4 -カルボキサミド	(m, 1H), 7.30 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.97 (dt, J = 6.60, 13.33 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.82 Hz, 6H)	
165		3-クロロ-N- ((4,6-ジメチル -2-オキソ-1,2 -ジヒドロピリジン -3-イル)メチル) -6-(4-フルオロ フェニル)-1-イソ プロピル-1H-イン ドール-4-カル ボキサミド	11.47 (s, 1H), 8.18 (t, J = 5.05 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 5.31, 8.84 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.26 - 7.34 (m, 3H), 5.87 (s, 1H), 4.97 (quin, J = 6.57 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.57 Hz, 6H)	466.0
166		3-クロロ-N- ((4,6-ジメチル -2-オキソ-1,2 -ジヒドロピリジン -3-イル)メチル) -6-(3-フルオロ -4-モルホリノフ ェニル)-1-イソ プロピル-1H-イン ドール-4-カルボ キサミド	11.48 (br. s., 1H), 8.16 (t, J = 4.93 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 2.02, 14.65 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 1.77, 8.34 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.01 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.84 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.98 (quin, J = 6.63 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 3.70 -	551.2

10

20

30

40

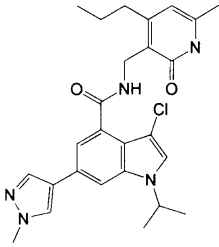
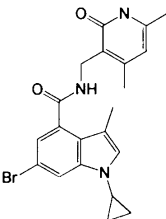
			3.82 (m, 4H), 2.99 – 3.12 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.57 Hz, 6H)	
167		3-クロロ-N- ((4, 6-ジメチル -2-オキソ-1, 2 -ジヒドロピリジン -3-イル) メチル) -6- (6-フルオロ ピリジン-3-イル) -1-イソプロピル -1H-インドール -4-カルボキサミ ド	11.47 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 8.39 (td, J = 2.53, 8.21 Hz, 1H), 8.19 (t, J = 4.93 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.34 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 2.78, 8.59 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.98 (ddd, J = 6.69, 6.82, 13.26 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.82 Hz, 6H)	467.3
168		3-クロロ-N- [(4, 6-ジメチル -2-オキソ-1, 2 -ジヒドロ-3-ピ リジニル) メチル] - 1- (1-メチルエチ ル) -6- (1H-ピ ロロ [2, 3-b] ピ リジン-5-イル) - 1H-インドール- 4-カルボキサミド	11.70 (br. s., 1 H) 11.42 (br. s., 1 H) 8.61 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.30 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 8.20 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 7.96 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.52 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 6.51 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 5.00 (quin, J=6.63 Hz, 1 H)	488.0

10

20

30

40

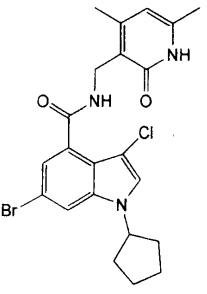
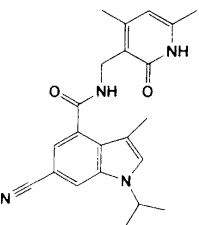
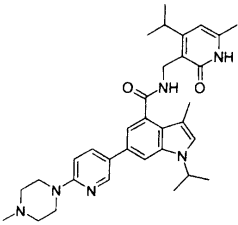
			4.38 (s, 1 H) 4.37 (s, 1 H) 2.25 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.48 (s, 3 H) 1.46 (s, 3 H)	
169		3-クロロ-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.47 (s, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.02 (t, $J=5.05$ Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.81 - 7.84 (m, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.21 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 5.90 (s, 1 H) 4.87 (quin, $J=6.63$ Hz, 1 H) 4.37 (s, 1 H) 4.36 (s, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 2.53 - 2.58 (m, 2 H) 2.12 (s, 3 H) 1.53 - 1.61 (m, 2 H) 1.45 (s, 3 H) 1.44 (s, 3 H) 0.95 (t, $J=7.33$ Hz, 3 H)	479.8/4 81.9
170		6-ブロモ-1-シクロプロピル-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.48 (s, 1 H) 8.27 (t, $J=4.93$ Hz, 1 H) 7.71 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.06 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 4.31 (s, 1 H) 4.29 (s, 1 H) 3.36 - 3.41 (m, 1 H) 2.21 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 2.10 (s, 3 H) 1.01 - 1.07 (m, 2 H) 0.86 - 0.91 (m, 2 H)	427.7/4 29.9

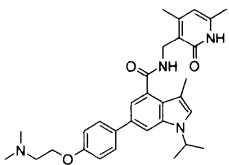
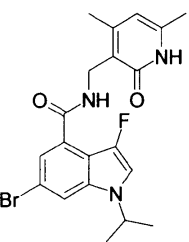
10

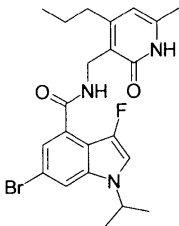
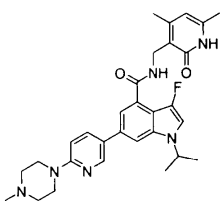
20

30

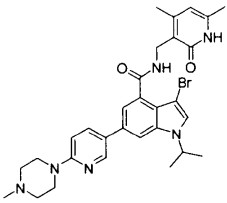
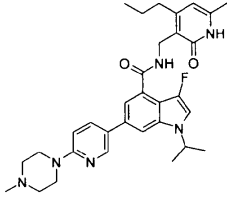
40

171		6-ブロモ-3-クロロ-1-シクロペンチル-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.62 - 1.90 (m, 6 H), 2.08 - 2.15 (m, 5 H), 2.22 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 4.32 (d, $J=4.80$ Hz, 2 H), 4.87 - 5.04 (m, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 7.08 (m, 1 H), 7.72 (m, 1 H), 7.93 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H), 8.25 (t, $J=4.93$ Hz, 1 H), 11.47 (br. s., 1 H)	475.7	10
172		6-シアノ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.39 - 1.47 (m, 6 H), 2.12 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.22 - 2.26 (m, 3 H), 4.32 (d, $J=5.05$ Hz, 2 H), 4.85 (quin, $J=6.63$ Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.21 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 8.16 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H), 8.33 (t, $J=5.05$ Hz, 1 H), 11.48 (br. s., 1 H)	377.2	20 30
173		3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-{[6-メチル-4-(1-メチルエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル]メチル}-6-[6-(4-メチル-1-ピペ	11.44 (br. s., 1 H) 8.50 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 8.18 (t, $J=4.80$ Hz, 1 H) 7.92 (dd, $J=8.84, 2.53$ Hz, 1 H) 7.72 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.18 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 6.92 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 6.01 (s, 1 H) 4.84 (quin, $J=6.63$	555.4	40

		ラジニル) - 3 - ピリ ジニル] - 1 H - イン ドール - 4 - カルボ キサミド	Hz, 1 H) 4.41 (br. s., 1 H) 4.40 (br. s., 1 H) 3.48 - 3.56 (m, 4 H) 3.24 - 3.31 (m, 1 H) 2.39 - 2.44 (m, 4 H) 2.23 (s, 3 H) 2.17 (s, 3 H) 2.14 (s, 3 H) 1.44 (s, 3 H) 1.42 (s, 3 H) 1.15 (s, 3 H) 1.13 (s, 3 H)		10
174		6 - (4 - {[2 - (ジ メチルアミノ) エチ ル] オキシ} フェニル) - N - [(4, 6 - ジ メチル - 2 - オキシ - 1, 2 - ジヒドロ 3 - ピリジニル) メチ ル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチ ル) - 1 H - インド ール - 4 - カルボキサ ミド	11.43 (br. s., 1 H) 8.09 - 8.27 (m, 1 H) 7.70 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.66 - 7.68 (m, 1 H) 7.63 - 7.66 (m, 1 H) 7.29 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.02 - 7.04 (m, 1 H) 7.00 - 7.02 (m, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 4.85 (dt, J=13.39, 6.69 Hz, 1 H) 4.36 (s, 1 H) 4.34 (s, 1 H) 4.09 (t, J=5.81 Hz, 2 H) 2.61 - 2.67 (m, 2 H) 2.23 (s, 9 H) 2.17 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.44 (s, 3 H) 1.42 (s, 3 H)	515.1	20  30
175		6 - ブロモ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキシ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピ リジニル) メチル] -	1 H NMR (400 M Hz, メタノール - d4) δ 7.81 (t, J = 1.77 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 7.38 (d, J =	434.1	40

		3-フルオロ-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	2.27 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.71 - 4.81 (m, J = 1.52, 6.63, 6.63, 13.26 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.47 (d, J = 6.82 Hz, 6H)		10
176		6-ブロモ-3-フルオロ-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.49 (s, 1H), 8.20 - 8.28 (m, 1H), 7.94 (t, J = 1.77 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.82 (dd, J = 1.52, 6.82 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.48 - 1.59 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.57 Hz, 6H), 0.92 (t, 3H)	462.2	20
177		N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-フルオロ-1-(1-メチルエチル)-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボ	11.48 (d, J = 11.87 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 8.19 (t, J = 5.05 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 2.53, 8.84 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.58 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.01 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.86 - 5.03 (m, J =	531.4	30 40



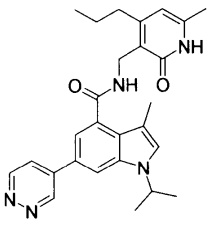
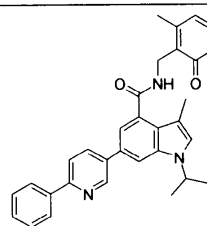
		キサミド	7.07 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 3.48 - 3.59 (m, 4H), 2.44 (t, J = 4.93 Hz, 4H), 2.23 (d, J = 10.36 Hz, 6H), 2.12 (s, 3H), 1.42 (d, 6H)	
178		3-ブロモ-N- [(4, 6-ジメチル -2-オキソ-1, 2- ジヒドロ-3-ピ リジニル) メチル] - 1-(1-メチルエチ ル) -6-[6-(4- メチル-1-ピペ ラジニル) -3-ピリ ジニル] -1H-イン ドール-4-カルボ キサミド	1 H NMR (400 MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) δ 8.49 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 2.53, 8.84 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.74 (br. s., 4H), 2.96 (t, J = 4.55 Hz, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.57 Hz, 6H)	592.2
179		3-フルオロ-1-( 1-メチルエチル) -N-[(6-メチル -2-オキソ-4- プロピル-1, 2-ジ ヒドロ-3-ピリジ ニル) メチル] -6- [6-(4-メチル- 1-ピペラジニル) -	11.50 (br. s., 1H), 8.53 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 8.12 - 8.21 (m, 1H), 7.95 (dd, J = 2.53, 8.84 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H),	559.7

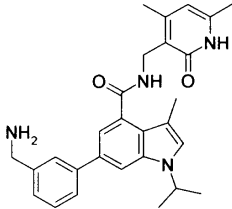
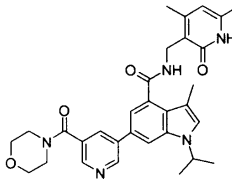
10

20

30

40

		3-ピリジニル] - 1 H-インドール-4 -カルボキサミド	4.86 - 5.03 (m, 1H), 4.37 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 3.49 - 3.58 (m, 4H), 2.37 - 2.47 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.55 (sxt, J = 7.53 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 6.57 Hz, 6H), 0.92 (t, J = 7.33 Hz, 3H)		10
180		3-メチル-1-(1- -メチルエチル)-N -[(6-メチル-2 -オキソ-4-プロ ピル-1,2-ジヒド ロ-3-ピリジニル) メチル]-6-(4- ピリダジニル)-1H -インドール-4- カルボキサミド	11.00 - 11.70 (bs, 1H), 9.70 - 9.79 (m, 1H), 9.16 - 9.27 (m, 1H), 8.25 (t, J = 4.80 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 2.53, 5.56 Hz, 1H), 7.48 (s, 2H), 5.91 (s, 1H), 4.96 (quin, J = 6.63 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 2.53 - 2.59 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.58 (sxt, J = 7.43 Hz, 2H), 1.46 (d, J = 6.82 Hz, 6H), 0.94 (t, J = 7.45 Hz, 3H)	458.3	20  30
181		N-[(4,6-ジメ チル-2-オキソ- 1,2-ジヒドロ-3 -ピリジニル)メチ ル]-3-メチル-1	11.52 (br. s., 1H) 9.10 (d, J=2.27 Hz, 1H) 8.31 (dd, J=8.21, 2.15 Hz, 1 H) 8.25 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=7.33 Hz, 2		40

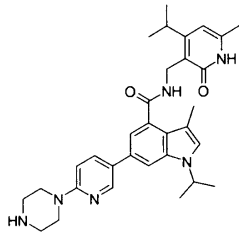
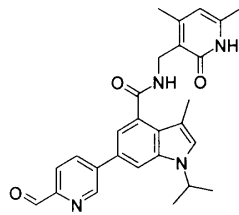
		<p>           (1-メチルエチル) - 6 - (6-フェニル - 3-ピリジニル) - 1H-インドール - 4-カルボキサミド         </p>	<p>           H) 8.09 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.51 - 7.56 (m, 2 H) 7.45 - 7.49 (m, 1 H) 7.37 - 7.40 (m, 2 H) 5.89 (s, 1 H) 4.89 - 4.96 (m, 1 H) 4.37 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 2.26 (s, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 1.46 (d, J=6.57 Hz, 6 H)         </p>	
182		<p>           6 - [3 - (アミノメチル) フェニル] - N - [(4, 6-ジメチル - 2-オキソ - 1, 2-ジヒドロ - 3-ピリジニル) メチル] - 3-メチル - 1 - (1-メチルエチル) - 1H-インドール - 4-カルボキサミド         </p>	<p>           8.17 (br. s., 1 H) 7.78 (br. s., 2 H) 7.65 (br. s., 1 H) 7.43 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.33 (br. s., 2 H) 7.20 - 7.31 (m, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 4.85 (d, J=6.57 Hz, 1 H) 4.36 (br. s., 1 H) 4.35 (br. s., 1 H) 3.92 (s, 1 H) 2.24 (s, 3 H) 2.17 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.45 (br. s., 3 H) 1.44 (br. s., 3 H)         </p>	457.3
183		<p>           N - [(4, 6-ジメチル - 2-オキソ - 1, 2-ジヒドロ - 3-ピリジニル) メチル] - 3-メチル - 1 - (1-メチルエチル) - 6 - [5 - (4-モルホリニル)カル         </p>	<p>           11.48 (s, 1 H) 9.07 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 8.56 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 8.18 - 8.25 (m, 2 H) 7.96 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.34 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 4.92 (quin, J=6.63 Hz, 1 H)         </p>	542.4

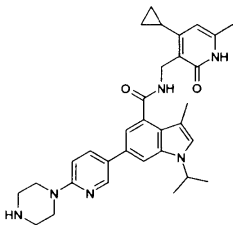
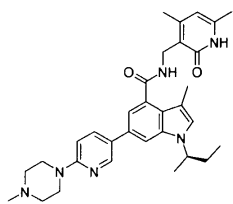
10

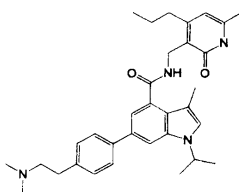
20

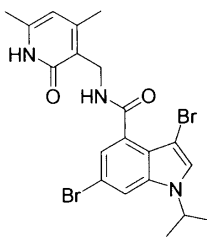
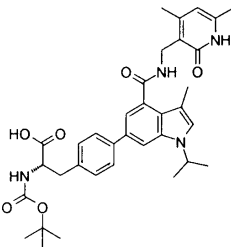
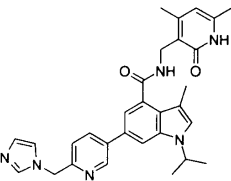
30

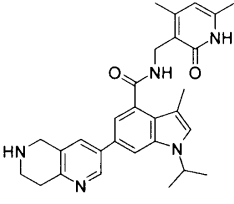
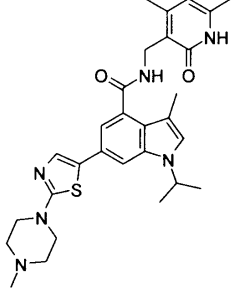
40

		ボニル) - 3 - ピリジ ニル] - 1 H - インド ール - 4 - カルボキ サミド	4.36 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 3.69 (br. s., 4 H) 3.54 - 3.62 (m, 2 H) 3.43 (br. s., 2 H) 2.25 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.44 (d, J= 6.57 Hz, 6 H)		10
184		3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - N - { [ 6 - メチル - 4 - (1 - メチルエチ ル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ] メチ ル } - 6 - [ 6 - (1 - ピペラジニル) - 3 - ピリジニル ] - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド	11.49 (br. s., 1 H) 8.49 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 8.18 (t, J=4.67 Hz, 1 H) 7.90 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 6.88 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 6.01 (s, 1 H) 4.79 - 4.90 (m, 1 H) 4.41 (br. s., 1 H) 4.40 (br. s., 1 H) 3.41 - 3.57 (m, 4 H) 3.22 - 3.30 (m, 1 H) 2.62 - 2.90 (m, 4 H) 2.55 (s, 1 H) 2.17 (s, 3 H) 2.14 (s, 3 H) 1.43 (s, 3 H) 1.42 (s, 3 H) 1.15 (s, 3 H) 1.13 (s, 3 H)	541.3	20  30
185		N - [ ( 4, 6 - ジメ チル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ) メチ ル ] - 6 - ( 6 - ホル ミル - 3 - ピリジニ	11.50 (br. s., 1 H) 10.04 (s, 1 H) 9.27 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 8.44 (dd, J=8.08, 1.77 Hz, 1 H) 8.27 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=1.26 Hz, 1 H)	457.2	40

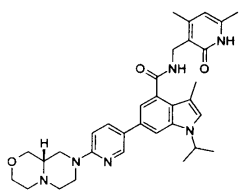
		ル) - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチ ル) - 1 H - インド ール - 4 - カルボキサ ミド	8.01 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.42 - 7.45 (m, 2 H) 5.88 (s, 1 H) 4.89 - 4.99 (m, 1 H) 4.37 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 2.25 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.45 (d, J= 6.57 Hz, 6 H)	
186		N - [(4 - シクロ ロピル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピ リジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [6 - (1 - ピペラ ジニル) - 3 - ピリジ ニル] - 1 H - インド ール - 4 - カルボキ サミド	11.42 (br. s., 1 H) 8.50 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.23 (t, J=4.93 Hz, 1 H) 7.91 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 6.88 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 5.49 (s, 1 H) 4.79 - 4.89 (m, 1 H) 4.54 (br. s., 1 H) 4.53 (br. s., 1 H) 3.42 - 3.50 (m, 4 H) 2.74 - 2.88 (m, 4 H) 2.15 - 2.23 (m, 4 H) 2.09 (s, 3 H) 1.44 (s, 3 H) 1.42 (s, 3 H) 0.94 - 1.01 (m, 2 H) 0.76 (d, J=3.54 Hz, 2 H)	539.3
187		N - [(4, 6 - ジメ チル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチ ル] - 3 - メチル - 6 - [6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル)	11.47 (s, 1 H) 8.50 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.16 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 7.92 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 7.73 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.17 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 6.92 (d,	541.6

		<p>－3－ピリジニル]－  1－(1－メチルプロ  ピル)－1H－インド  ール－4－カルボキ  サミド</p>	<p>J=9.09 Hz, 1 H) 5.87 (s,  1 H) 4.56－4.65 (m, 1 H)  4.36 (s, 1 H) 4.34 (s, 1  H) 3.49－3.55 (m, 4 H)  2.40－2.44 (m, 4 H) 2.24  (s, 3 H) 2.23 (s, 3 H)  2.16 (s, 3 H) 2.11 (s, 3  H) 1.76－1.87 (m, 2 H)  1.41 (d, J=6.57 Hz, 3 H)  0.73 (t, J=7.33 Hz, 3 H)</p>		10
188		<p>6－(4－(2－(ジ  メチルアミノ)エチ  ル)フェニル)－1－  イソプロピル－3－  メチル－N－((6－  メチル－2－オキシ  －4－プロピル－1,  2－ジヒドロピリジ  ン－3－イル)メチ  ル)－1H－インド  ール－4－カルボキサ  ミド</p>	<p>11.50 (br. s., 1 H) 8.15  (t, J=4.93 Hz, 1 H) 7.73  －7.76 (m, 1 H) 7.61－  7.66 (m, 2 H) 7.31 (d,  J=2.78 Hz, 2 H) 7.29 (s,  1 H) 7.22 (d, J=1.26 Hz,  1 H) 5.90 (s, 1 H) 4.86  (quin, J=6.63 Hz, 1 H)  4.37 (s, 1 H) 4.36 (br.  s., 1 H) 2.72－2.78 (m,  2 H) 2.55 (d, J=7.33 Hz,  2 H) 2.47 (d, J=7.07 Hz,  2 H) 2.14－2.23 (m, 9 H)  2.12 (s, 3 H) 1.53－1.62  (m, 2 H) 1.44 (s, 3 H)  1.43 (s, 3 H) 0.94 (t,  J=7.45 Hz, 3 H)</p>	527.1	20  30  40

189		3, 6-ジブロモ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) δ 7.81 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.23 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.77 (quin, J = 6.69 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.50 (d, J = 6.57 Hz, 6H)	495.8	10
190		N-{[(1, 1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-4-[4-({[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]アミノ}カルボニル)-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-6-イル]-L-フェニルアラニン	12.61 (br. s., 1H) 11.49 (br. s., 1H) 8.18 (t, J=5.05 Hz, 1H) 7.75 (s, 1H) 7.65 (d, J=8.34 Hz, 2H) 7.34 (s, 1H) 7.32 (s, 2H) 7.23 (s, 1H) 7.15 (s, 1H) 5.87 (s, 1H) 4.82-4.90 (m, 1H) 4.35 (d, J=5.31 Hz, 2H) 4.12-4.08 (m, 1H) 3.08-2.88 (m, 2H) 2.24 (s, 3H) 2.17 (s, 3H) 2.11 (s, 3H) 1.43 (d, J=6.57 Hz, 6H)	615.4	20 30
191		N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-[6-(1H-イミダゾール-	9.31 (br. s., 1H) 9.04 (br. s., 1H) 8.39 (d, J=2.53 Hz, 1H) 7.97 (br. s., 1H) 7.70-7.86 (m, 3H) 7.39 (br. s., 2H) 6.25 (br. s., 1H) 5.68	509.6	40

		1-イルメチル) - 3 -ピリジニル] - 3- メチル-1- (1-メ チルエチル) - 1 H- インドール-4-カ ルボキサミド	(br. s., 2 H) 4.80-4.95 (m, 1 H) 4.42 (br. s., 2 H) 2.34 (br. s., 3 H) 2.22 (br. s., 3 H) 2.15 (br. s., 3 H) 1.44 (br. s., 6 H); d-TFA でスパイ ク		10
192		N- [(4, 6-ジメ チル-2-オキソ- 1, 2-ジヒドロ-3 -ピリジニル) メチ ル] - 3-メチル-1 - (1-メチルエチ ル) - 6- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ -1, 6-ナフチリジ ン-3-イル) - 1 H -インドール-4- カルボキサミド	11.49 (br. s., 1 H) 8.71 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.19 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 7.82 (dd, J=11.49, 1.64 Hz, 2 H) 7.34 (s, 1 H) 7.26 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 4.88 (quin, J=6.63 Hz, 1 H) 4.36 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 3.94 (s, 2 H) 3.05 (t, J=5.81 Hz, 2 H) 2.75 - 2.86 (m, 2 H) 2.24 (s, 3 H) 2.17 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.43 (d, J= 6.57 Hz, 6 H)	484.3	20
193		N- [(4, 6-ジメ チル-2-オキソ- 1, 2-ジヒドロ-3 -ピリジニル) メチ ル] - 3-メチル-1 - (1-メチルエチ ル) - 6- [2- (4 -メチル-1-ピペ ラジニル) - 1, 3-	11.47 (s, 1 H) 8.15 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 7.56 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 7.05 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 4.77 (quin, J=6.63 Hz, 1 H) 4.34 (s, 1 H) 4.33 (s, 1 H) 3.41 - 3.47 (m, 4 H)	533.6	40



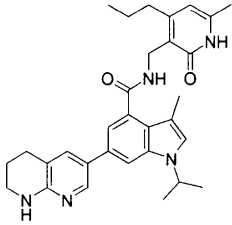
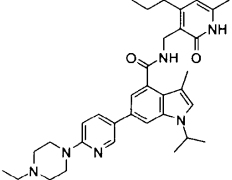
		チアゾール-5-イ ル] -1H-インドー ル-4-カルボキサ ミド	2.41 - 2.47 (m, 4 H) 2.23 (s, 6 H) 2.13 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.42 (s, 3 H) 1.40 (s, 3 H)	
194		N-[(4,6-ジメ チル-2-オキソ- 1,2-ジヒドロ-3- ピリジニル)メチ ル]-6-{6-[(9 a S)-ヘキサヒドラ ピラジノ[2,1-c] [1,4]オキサジ ン-8(1H)-イル] -3-ピリジニル}- 3-メチル-1-(1- メチルエチル)-1 H-インドール-4 -カルボキサミド	11.44 (br. s., 1 H) 8.50 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.16 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 7.94 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.18 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 6.93 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 4.84 (quin, J=6.63 Hz, 1 H) 4.35 (s, 1 H) 4.34 (s, 1 H) 4.24 (d, J=12.63 Hz, 1 H) 4.14 (d, J=11.62 Hz, 1 H) 3.78 - 3.82 (m, 1 H) 3.77 (br. s., 1 H) 3.56 (td, J=11.37, 2.27 Hz, 1 H) 3.19 (t, J=10.48 Hz, 1 H) 2.80 - 2.95 (m, 2 H) 2.69 (d, J=11.87 Hz, 1 H) 2.39 - 2.46 (m, 1 H) 2.14 - 2.27 (m, 9 H) 2.11 (s, 3 H) 1.43 (s, 3 H) 1.42 (s, 3 H)	569.5

10

20

30

40

195		3-メチル-1-(1- -メチルエチル)-N -[(6-メチル-2 -オキソ-4-プロ ピル-1,2-ジヒド ロ-3-ピリジニル) メチル]-6-(5, 6,7,8-テトラヒ ドロ-1,8-ナフチ リジン-3-イル)- 1H-インドール- 4-カルボキサミド	11.49 (s, 1 H) 8.14 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 8.09 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.56 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.14 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 6.51 (s, 1 H) 5.90 (s, 1 H) 4.83 (quin, J=6.57 Hz, 1 H) 4.37 (br. s., 1 H) 4.35 (br. s., 1 H) 3.30 (br. s., 2 H) 2.76 (t, J=6.06 Hz, 2 H) 2.56 (d, J=7.33 Hz, 2 H) 2.16 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 1.78 - 1.85 (m, 2 H) 1.53 - 1.62 (m, 2 H) 1.43 (s, 3 H) 1.41 (s, 3 H) 0.94 (t, J=7.33 Hz, 3 H)	512.4	10
196		6-[6-(4-エチ ル-1-ピペラジニ ル)-3-ピリジニ ル]-3-メチル-1 -(1-メチルエチ ル)-N-[(6-メ チル-2-オキソ- 4-プロピル-1,2 -ジヒドロ-3-ピ リジニル)メチル]- 1H-インドール- 4-カルボキサミド	11.49 (s, 1 H) 8.50 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.12 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 7.91 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.18 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 5.90 (s, 1 H) 4.84 (quin, J=6.63 Hz, 1 H) 4.37 (s, 1 H) 4.36 (s, 1 H) 3.48 - 3.56 (m, 4 H) 2.55 (dd,	569.8	30

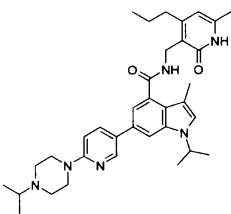
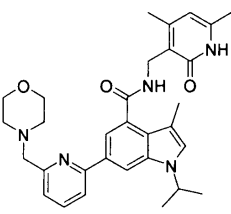
10

20

30

40

			J=8.72, 6.95 Hz, 2 H) 2.44 - 2.49 (m, 4 H) 2.38 (q, J=7.24 Hz, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 1.53 - 1.62 (m, 2 H) 1.44 (s, 3 H) 1.42 (s, 3 H) 1.05 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 0.94 (t, J=7.33 Hz, 3 H)		10
197	 <chem>Cc1cc(C)c(C(=O)NCC2C=CN=C(C2)c3ccc(cc3C4=CC=CC=C4N5CCCCN5C)C(=O)NC6CCC6)c7ccccc7n1</chem>	N-[(4, 6-ジメ チル-2-オキソ- 1, 2-ジヒドロ-3 -ピリジンル) メチ ル] - 3-メチル-6 - [6- (4-メチル - 1-ピペラジンル) - 3-ピリジンル] - 1- (1-メチルプロ ピル) - 1H-インド ール-4-カルボキ サミド	11.47 (s, 1 H) 8.50 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.16 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 7.92 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 7.72 - 7.75 (m, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.17 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 4.56 - 4.65 (m, 1 H) 4.36 (s, 1 H) 4.34 (s, 1 H) 3.50 - 3.55 (m, 4 H) 2.40 - 2.44 (m, 4 H) 2.24 (s, 3 H) 2.23 (s, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.81 (dq, J=9.85, 7.16 Hz, 2 H) 1.41 (d, J=6.57 Hz, 3 H) 0.73 (t, J=7.33 Hz, 3 H)	541.8	20  30  40

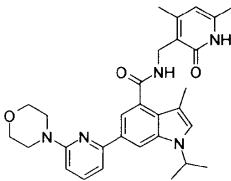
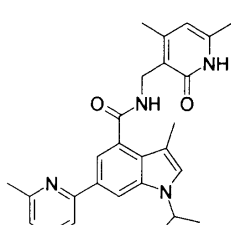
198		<p>3-メチル-1-(1- -メチルエチル)-6- - {6-[4-(1- メチルエチル)-1- ピペラジニル]-3- ピリジニル}-N- [(6-メチル-2- オキソ-4-プロピ ル-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル)メ チル]-1H-インド ール-4-カルボキ サミド</p>	<p>11.49 (br. s., 1 H) 8.50 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.12 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 7.91 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.18 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 5.90 (s, 1 H) 4.84 (quin, J=6.69 Hz, 1 H) 4.37 (br. s., 1 H) 4.36 (br. s., 1 H) 3.46 - 3.55 (m, 4 H) 2.66 - 2.73 (m, 1 H) 2.52 - 2.57 (m, 6 H) 2.17 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 1.53 - 1.62 (m, 2 H) 1.44 (s, 3 H) 1.42 (s, 3 H) 1.02 (s, 3 H) 1.01 (s, 3 H) 0.99 (d, J=6.57 Hz, 1 H) 0.94 (t, J=7.33 Hz, 3 H)</p>	583.6
199		<p>N-[(4, 6-ジメ チル-2-オキソ- 1, 2-ジヒドロ-3 -ピリジニル)メチ ル]-3-メチル-1 -(1-メチルエチ ル)-6-[6-(4 -モルホリニルメチ ル)-2-ピリジニ ル]-1H-インド ール-4-カルボキサ ミド</p>	<p>1.45 (d, J = 6.82 Hz, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 3.57 - 3.66 (m, 4 H), 3.69 (s, 2 H), 4.37 (d, J = 5.05 Hz, 2 H), 4.87 (spt, J = 6.40 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.33 - 7.41 (m, 2 H), 7.74 (d, J = 1.52 Hz, 1 H), 7.83 (t, J = 7.71 Hz, 1 H),</p>	528.4

10

20

30

40

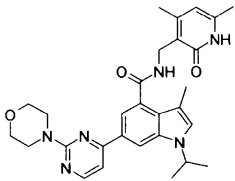
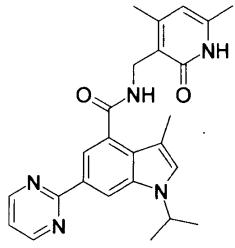
		ミド	7.93 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 8.15 (t, J = 5.05 Hz, 1 H), 8.19 (d, J = 1.26 Hz, 1 H), 11.47 (s, 1 H)	
200		N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(4-モルホリニル)-2-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.45 (d, J = 6.57 Hz, 6 H), 2.12 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 3.48 - 3.61 (m, 4 H), 3.70 - 3.83 (m, 4 H), 4.36 (d, J = 5.05 Hz, 2 H), 4.86 (spt, J = 6.57 Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 6.75 (d, J = 8.59 Hz, 1 H), 7.30 - 7.43 (m, 2 H), 7.63 (t, J = 7.95 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 1.52 Hz, 1 H), 8.09 - 8.21 (m, 2 H), 11.46 (s, 1 H)	514
201		N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(6-メチル-2-ピリジニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.45 (d, J = 6.82 Hz, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 4.37 (d, J = 5.05 Hz, 2 H), 4.87 (spt, J = 6.57 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.16 (d, J = 7.33 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 1.01 Hz, 1 H), 7.70 - 7.78 (m, 2 H), 7.85 (d, J = 8.08 Hz, 1 H), 8.15 (t, J = 4.93 Hz,	443

10

20

30

40

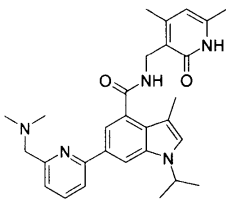
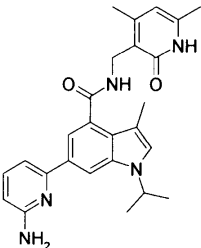
			1 H), 8.19 (d, $J = 1.52$ Hz, 1 H), 11.48 (s, 1 H)	
202		N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[2-(4-モルホリニル)-4-ピリミジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.45 (d, $J = 6.57$ Hz, 6 H), 2.12 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 3.68 - 3.76 (m, 4 H), 3.76 - 3.86 (m, 4 H), 4.36 (d, $J = 5.05$ Hz, 2 H), 4.92 (spt, $J = 6.48$ Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 7.38 (d, $J = 5.31$ Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.79 (d, $J = 1.26$ Hz, 1 H), 8.20 (t, $J = 5.05$ Hz, 1 H), 8.29 (d, $J = 1.26$ Hz, 1 H), 8.41 (d, $J = 5.31$ Hz, 1 H), 11.46 (s, 1 H)	515
203		N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(2-ピリミジニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.47 (d, $J = 6.57$ Hz, 6 H), 2.12 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 4.37 (d, $J = 5.05$ Hz, 2 H), 4.84 (spt, $J = 6.61$ Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 7.38 (t, $J = 4.80$ Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 8.06 (d, $J = 1.26$ Hz, 1 H), 8.18 (t, $J = 5.05$ Hz, 1 H), 8.52 (d, $J = 1.26$ Hz,	

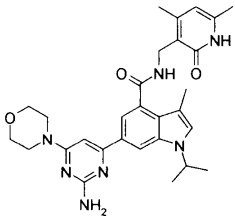
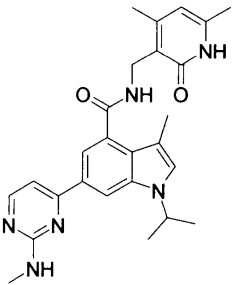
10

20

30

40

			1 H), 8.87 (d, J = 4.80 Hz, 2 H), 11.48 (s, 1 H)	
204		6 - {6 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 2 - ピリジニル} - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド	1.45 (d, J = 6.82 Hz, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.25 (s, 9 H), 3.62 (s, 2 H), 4.37 (d, J = 4.80 Hz, 2 H), 4.87 (spt, J = 6.36 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.33 (d, J = 7.58 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.75 (d, J = 1.26 Hz, 1 H), 7.83 (t, J = 7.71 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 8.15 (t, J = 4.93 Hz, 1 H), 8.19 (d, J = 1.26 Hz, 1 H), 11.47 (s, 1 H)	10 20 30
205		6 - (6 - アミノ - 2 - ピリジニル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド	1.44 (d, J = 6.57 Hz, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 4.35 (d, J = 5.05 Hz, 2 H), 4.74 - 4.87 (m, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 5.96 (s, 2 H), 6.37 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 7.33 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.44 (t, J = 7.83	444 40

			Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 1.26 Hz, 1 H), 8.04 – 8.13 (m, 2 H), 11.47 (s, 1 H).	
206		6 – [2 – アミノ – 6 – (4 – モルホリニル) – 4 – ピリミジニル] – N – [(4, 6 – ジメチル – 2 – オキソ – 1, 2 – ジヒドロ – 3 – ピリジニル) – 3 – メチル – 1 – (1 – メチルエチル) – 1 H – インドール – 4 – カルボキサミド	1.44 (d, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 3.53 – 3.79 (m, 8 H), 4.35 (d, J = 4.29 Hz, 2 H), 4.80 – 4.95 (m, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 6.10 (br. s., 2 H), 6.68 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 8.06 (br. s., 1 H), 8.18 (s, 1 H), 11.46 (br. s., 1 H).	530
207		N – [(4, 6 – ジメチル – 2 – オキソ – 1, 2 – ジヒドロ – 3 – ピリジニル) – 3 – メチル – 6 – [2 – (メチルアミノ) – 4 – ピリミジニル] – 1 – (1 – メチルエチル) – 1 H – インドール – 4 – カルボキサミド	1.45 (d, J = 6.82 Hz, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.88 (br. s., 3 H), 4.36 (d, J = 5.05 Hz, 2 H), 4.81 – 4.94 (spt, J = 6.57 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.07 (br. s., 1 H), 7.25 (d, J = 5.31 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 8.16 (t, J = 4.93 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.31 (d, J = 4.80	459.1

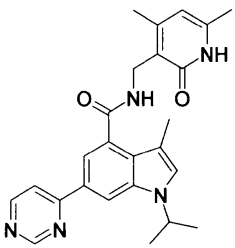
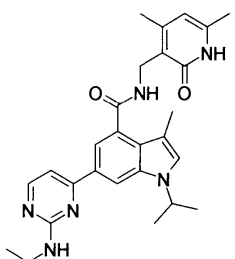
10

20

30

40



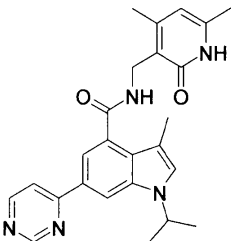
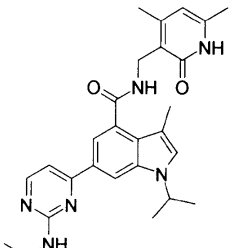
			Hz, 1 H), 11.47 (s, 1 H)	
208		N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(4-ピリミジニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.46 (d, J = 6.57 Hz, 6 H), 2.12 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 4.37 (d, J = 5.05 Hz, 2 H), 4.92 (spt, J = 6.65 Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.85 (d, J = 1.26 Hz, 1 H), 8.17 - 8.27 (m, 2 H), 8.42 (d, J = 1.52 Hz, 1 H), 8.80 (d, J = 5.31 Hz, 1 H), 9.19 (d, J = 1.01 Hz, 1 H), 11.48 (s, 1 H)	430.0
209		N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-[2-(エチルアミノ)-4-ピリミジニル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.17 (t, J = 7.07 Hz, 3 H), 1.45 (d, J = 6.57 Hz, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 3.34 - 3.45 (m, 2 H), 4.36 (d, J = 5.05 Hz, 2 H), 4.86 (spt, J = 6.61 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.12 (br. s., 1 H), 7.23 (d, J = 5.31 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.76 (d,	473.0

10

20

30

40

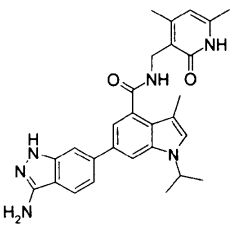
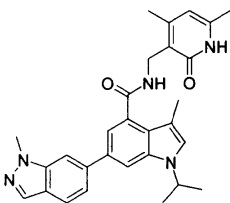
			Hz, 1 H), 11.47 (s, 1 H)	
208		N-[(4, 6-ジメ チル-2-オキソ- 1, 2-ジヒドロ-3 -ピリジニル) メチ ル] - 3-メチル-1 - (1-メチルエチ ル) - 6- (4-ピリ ミジニル) - 1H-イ ンドール-4-カル ボキサミド	1.46 (d, J = 6.57 Hz, 6 H), 2.12 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 4.37 (d, J = 5.05 Hz, 2 H), 4.92 (spt, J = 6.65 Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.85 (d, J = 1.26 Hz, 1 H), 8.17 - 8.27 (m, 2 H), 8.42 (d, J = 1.52 Hz, 1 H), 8.80 (d, J = 5.31 Hz, 1 H), 9.19 (d, J = 1.01 Hz, 1 H), 11.48 (s, 1 H)	430.0
209		N-[(4, 6-ジメ チル-2-オキソ- 1, 2-ジヒドロ-3 -ピリジニル) メチ ル] - 6- [2- (エ チルアミノ) - 4-ピ リミジニル] - 3-メ チル-1- (1-メチ ルエチル) - 1H-イ ンドール-4-カル ボキサミド	1.17 (t, J = 7.07 Hz, 3 H), 1.45 (d, J = 6.57 Hz, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 3.34 - 3.45 (m, 2 H), 4.36 (d, J = 5.05 Hz, 2 H), 4.86 (spt, J = 6.61 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.12 (br. s., 1 H), 7.23 (d, J = 5.31 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.76 (d,	473.0

10

20

30

40

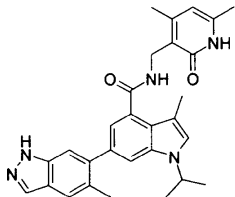
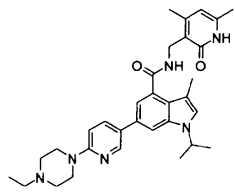
			1 H), 8.20 (t, J = 5.05 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 11.47 (br. s., 1 H), 12.45 (br. s., 1 H)	
212		6- (3-アミノ-1 H-インダゾール- 6-イル) -N- [(4, 6-ジメチル -2-オキソ-1, 2- ジヒドロ-3-ピ リジニル) メチル] - 3-メチル-1- (1- メチルエチル) -1 H-インドール-4 -カルボキサミド	1.44 (d, J = 6.82 Hz, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 4.37 (d, J = 4.80 Hz, 2 H), 4.89 (spt, J = 6.48 Hz, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 5.87 (s, 1 H), 7.25 - 7.35 (m, 3 H), 7.50 (s, 1 H), 7.74 (d, J = 8.34 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 1.26 Hz, 1 H), 8.21 (t, J = 5.05 Hz, 1 H), 11.37 (br. s., 1 H), 11.47 (br. s., 1 H)	483
213		N- [(4, 6-ジメ チル-2-オキソ- 1, 2-ジヒドロ-3- ピリジニル) メチ ル] -3-メチル-1- - (1-メチルエチ ル) -6- (1-メチ ル-1H-インダゾ ール-6-イル) -1 H-インドール-4 -カルボキサミド	1.46 (d, J = 6.57 Hz, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 4.13 (s, 3 H), 4.37 (d, J = 5.05 Hz, 2 H), 4.91 (spt, J = 6.57 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 1.26 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J = 8.46, 1.39 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.59 Hz, 1 H),	

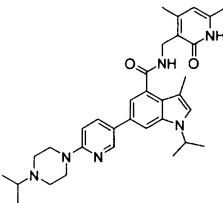
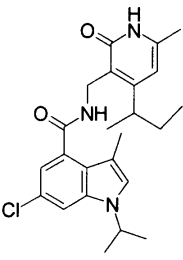
10

20

30

40

			7.90 (d, J = 1.52 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.18 (t, J = 5.05 Hz, 1 H), 11.47 (s, 1 H)	
214		N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 3-メチル-1-(1-メチルエチル) - 6-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル) - 1H-インドール-4-カルボキサミド	1.42 (d, J = 6.57 Hz, 6 H), 2.09 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 4.34 (d, J = 5.05 Hz, 2 H), 4.78 (spt, J = 6.53 Hz, 1 H), 5.85 (s, 1 H), 6.93 (d, J = 1.52 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.50 (d, J = 1.26 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.13 (t, J = 5.05 Hz, 1 H), 11.45 (br. s., 1 H), 12.92 (br. s., 1 H)	10 20 30
215		N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 6-[6-(4-エチル-1-ピペラジニル) - 3-ピリジニル] - 3-メチル-1-(1-メチルエチル) - 1H-インド	1.05 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 1.43 (d, J=6.57 Hz, 6 H) 2.11 (s, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 2.37 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 2.45 - 2.49 (m, 4 H) 3.49 - 3.55 (m, 4 H) 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 4.78 - 4.90 (m, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 6.92 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.18	541.6 40

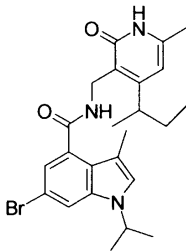
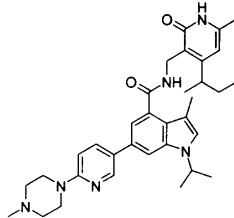
		ールー 4 - カルボキ サミド	(d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.72 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.92 (dd, J=8.84, 2.78 Hz, 1 H) 8.15 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 8.51 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 11.48 (br. s., 1 H)	
216		N- [(4, 6-ジメ チル- 2-オキソ- 1, 2-ジヒドロ- 3 -ピリジニル) メチ ル] - 3-メチル- 1 - (1-メチルエチ ル) - 6- { 6- [4 - (1-メチルエチ ル) - 1-ピペラジニ ル] - 3-ピリジニ ル} - 1H-インドー ル- 4-カルボキサ ミド	1.01 (d, J=6.57 Hz, 6 H) 1.43 (d, J=6.57 Hz, 6 H) 2.11 (s, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 2.53 - 2.57 (m, 4 H) 2.67 - 2.73 (m, 1 H) 3.47 - 3.54 (m, 4 H) 4.35 (d, J=5.31 Hz, 2 H) 4.84 (s, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 6.91 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.72 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.92 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.50 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 11.48 (s, 1 H)	555.8
217		6-クロロ- 3-メ チル- 1- (1-メチ ルエチル) - N- { [ 6 -メチル- 4- (1- メチルプロピル) - 2 -オキソ- 1, 2-ジ ヒドロ- 3-ピリジ	0.79 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.11 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 1.39 (d, J=6.57 Hz, 6 H) 1.50 (quin, J=7.33 Hz, 2 H) 2.14 (s, 6 H) 2.98 (q, J=6.91 Hz, 1 H) 4.36 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 4.73	428.2

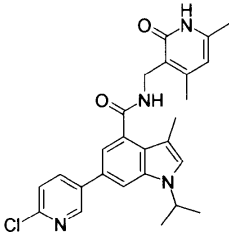
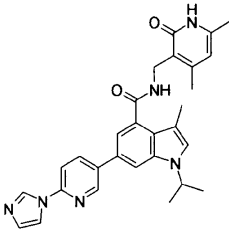
10

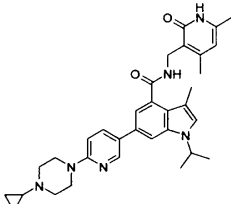
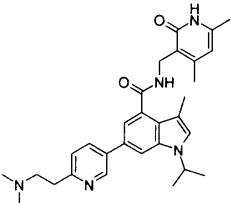
20

30

40

		ニル] メチル} - 1 H - インドール- 4 - カルボキサミド	(quin, J=6.63 Hz, 1 H) 5.95 (s, 1 H) 6.88 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.64 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 8.23 (t, J=4.93 Hz, 1 H) 11.48 (s, 1 H)		10
218		6-ブロモ-3-メ チル-1-(1-メチ ルエチル)-N-{[6 -メチル-4-(1- メチルプロピル)-2 -オキソ-1, 2-ジ ヒドロ-3-ピリジ ニル] メチル} - 1 H - インドール- 4 - カルボキサミド	0.79 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.11 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 1.33 - 1.44 (m, 6 H) 1.50 (quin, J=7.33 Hz, 2 H) 2.07 - 2.20 (m, 6 H) 2.91 - 3.05 (m, 1 H) 4.36 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 4.74 (dt, J=13.33, 6.60 Hz, 1 H) 5.95 (s, 1 H) 6.99 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.76 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 8.24 (t, J=4.80 Hz, 1 H) 11.48 (br. s., 1 H)	474.2	20
219		3-メチル-1-(1- メチルエチル)-N - {[6-メチル-4 - (1-メチルプロピ ル)-2-オキソ- 1, 2-ジヒドロ-3 -ピリジニル] メチ ル} - 6-[6-(4 -メチル-1-ピペ ラジニル)-3-ピリ ジニル] - 1 H-イン	0.80 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.10 - 1.15 (m, 3 H) 1.34 - 1.47 (m, 6 H) 1.51 (quin, J=7.33 Hz, 2 H) 2.10 - 2.28 (m, 9 H) 2.35 - 2.44 (m, 4 H) 3.01 (sxt, J=6.92 Hz, 1 H) 3.45 - 3.58 (m, 4 H) 4.33 - 4.50 (m, 2 H) 4.84 (quin, J=6.63 Hz, 1 H) 5.96 (s, 1 H) 6.92 (d,	569.4	30 40

		ドーラー 4-カルボキサミド	J=8.84 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.72 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.90 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 8.16 (t, J=4.93 Hz, 1 H) 8.49 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 11.48 (br. s., 1 H)		10
220		6-(6-クロロ-3-ピリジニル)-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.36 - 1.52 (m, 6 H) 2.11 (s, 3 H) 2.16 - 2.20 (m, 3 H) 2.21 - 2.28 (m, 3 H) 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 4.89 (quin, J=6.63 Hz, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 7.30 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.59 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 8.18 - 8.29 (m, 2 H) 8.83 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 11.49 (s, 1 H)	463.2	20 30
221		N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-[6-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-ピリジニル]-3-メチル-1-(1-メチルエ	1.42 - 1.48 (m, 6 H) 2.11 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.22 - 2.30 (m, 3 H) 4.36 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 4.84 - 4.97 (m, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 7.33 - 7.41 (m, 2 H) 7.91 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 8.02 (s,	495.2	40

		チル) - 1 H-インド ール- 4 -カルボキ サミド	1 H) 8.22 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 8.39 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 8.60 (s, 1 H) 8.90 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 11.49 (s, 1 H)	
222		6 - [6 - (4-シク ロプロピル- 1 -ピ ペラジニル) - 3 -ピ リジニル] - N - [(4, 6-ジメチル - 2 -オキソ- 1, 2 -ジヒドロ- 3 -ピ リジニル) メチル] - 3 -メチル- 1 - (1 -メチルエチル) - 1 H-インドール- 4 -カルボキサミド	0.34 - 0.49 (m, 4 H) 1.42 (d, J=6.57 Hz, 6 H) 1.65 (tt, J=6.57, 3.41 Hz, 1 H) 2.11 (s, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 2.59 - 2.69 (m, 4 H) 3.42 - 3.56 (m, 4 H) 4.34 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 4.84 (quin, J=6.63 Hz, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 6.91 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 7.71 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.92 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 8.15 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 8.50 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 11.48 (s, 1 H)	553.8
223		6 - {6 - [2 - (ジ メチルアミノ) エチ ル] - 3 -ピリジニ ル} - N - [(4, 6 -ジメチル- 2 -オ キソ- 1, 2 -ジヒド ロ- 3 -ピリジニル)	1.43 (d, J=6.57 Hz, 6 H) 2.11 (s, 3 H) 2.14 - 2.22 (m, 9 H) 2.24 (s, 3 H) 2.61 (t, J=7.58 Hz, 2 H) 2.89 (t, J=7.45 Hz, 2 H) 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 4.81 -	500.3

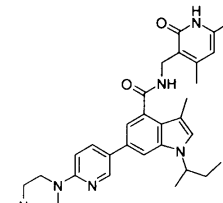
10

20

30

40



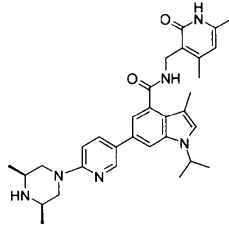
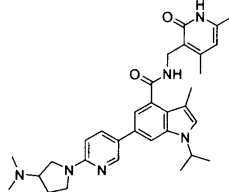
		メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエ チル) - 1 H - インド ール - 4 - カルボキ サミド	4.94 (m, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 7.25 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.32 - 7.40 (m, 2 H) 7.84 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 8.03 (dd, J=8.08, 2.53 Hz, 1 H) 8.19 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 8.84 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 11.48 (s, 1 H)	
224		N - [(4, 6 - ジメ チル - 2 - オキソ 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチ ル] - 3 - メチル - 6 - [6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 3 - ピリジニル] - 1 - (1 - メチルプロ ピル) - 1 H - インド ール - 4 - カルボキ サミド	0.72 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.40 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 1.80 (td, J=7.26, 2.91 Hz, 2 H) 2.11 (s, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 2.23 (d, J=5.31 Hz, 6 H) 2.37 - 2.46 (m, 4 H) 3.46 - 3.56 (m, 4 H) 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 4.60 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 6.91 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.73 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.91 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 8.16 (t, J=4.93 Hz, 1 H) 8.50 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 11.48 (s, 1 H)	541.7

10

20

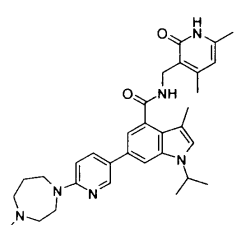
30

40

225		<p>N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-{6-[(3R, 5S)-3, 5-ジメチル-1-ピペラジニル]-3-ピリジニル}-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド</p>	<p>1.00 - 1.07 (m, 6 H) 1.39 - 1.46 (m, 6 H) 2.11 (s, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 2.21 - 2.34 (m, 6 H) 2.70 - 2.82 (m, 2 H) 4.17 (dd, J=12.25, 2.15 Hz, 2 H) 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 4.83 (quin, J=6.57 Hz, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 6.89 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 7.70 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.89 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 8.15 (t, J=5.18 Hz, 1 H) 8.47 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 11.48 (br. s., 1 H)</p>	541.4	10
226		<p>6-{6-[3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジンイル]-3-ピリジニル}-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド</p>	<p>1.35 - 1.49 (m, 6 H) 1.75 - 1.88 (m, 1 H) 2.11 (s, 3 H) 2.13 - 2.19 (m, 4 H) 2.20 - 2.27 (m, 9 H) 2.72 - 2.84 (m, 1 H) 3.14 (dd, J=9.85, 8.34 Hz, 1 H) 3.34 - 3.41 (m, 1 H) 3.61 (t, J=8.59 Hz, 1 H) 3.71 (dd, J=10.11, 7.07 Hz, 1 H) 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 4.83 (quin, J=6.63 Hz, 1 H) 5.87 (s, 1 H)</p>	541.7	30

20

40

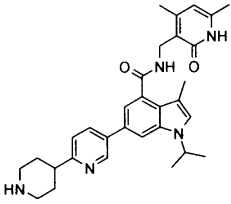
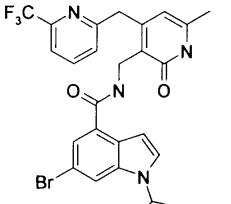
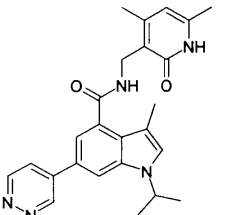
			6.54 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.68 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.88 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 8.14 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 8.45 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 11.48 (s, 1 H)	
227		N-[(4,6-ジメ チル-2-オキソ- 1,2-ジヒドロ-3 -ピリジニル)メチ ル]-3-メチル-1 -(1-メチルエチ ル)-6-[6-(4 -メチルヘキサヒド ロ-1H-1,4-ジ アゼピン-1-イル) -3-ピリジニル]- 1H-インドール- 4-カルボキサミド	1.42 (d, J=6.57 Hz, 6 H) 1.87 - 1.97 (m, 2 H) 2.16 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 2.20 - 2.32 (m, 6 H) 2.59 - 2.72 (m, 2 H) 3.63 (t, J=6.19 Hz, 2 H) 3.78 (br. s., 2 H) 4.34 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 4.76 - 4.89 (m, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 6.70 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.69 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.87 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 8.14 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 8.45 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 11.48 (s, 1 H)	541.3

10

20

30

40

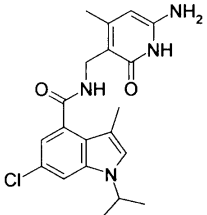
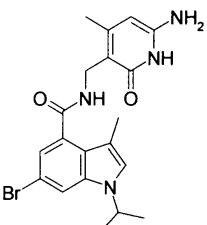
228		N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(4-ピペリジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) 1.55 (d, J=6.82 Hz, 6 H) 2.14 - 2.29 (m, 5 H) 2.35 (br. s., 2 H) 2.47 (s, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 3.23 - 3.31 (m, 1 H) 3.47 - 3.59 (m, 1 H) 3.64 (br. s., 2 H) 4.68 (s, 2 H) 6.77 (br. s., 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 8.08 - 8.17 (m, 2 H) 9.03 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 9.22 (d, J=1.77 Hz, 1 H)	585
229		6-ブromo-1-イソプロピル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.42 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 4.27 (s, 2 H), 4.44 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.74 - 4.88 (m, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 6.84 (d, J=3.03 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 7.54 - 7.64 (m, 2 H), 7.71 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.93 - 8.00 (m, 1 H), 8.35 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 11.68 (s, 1 H)	461, 463
230		N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル	11.10-11.70 (br. s, 1H), 9.77 (dd, J = 1.26, 2.53 Hz, 1H), 9.22 (dd, J = 1.14, 5.43 Hz, 1H), 8.30 (br. s., 1H), 8.19 (d, J	430.3

10

20

30

40

		ル-3-メチル-6 - (ピリダジン-4- イル) -1H-インド ール-4-カルボキ サミド	= 1.52 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 2.53, 5.56 Hz, 1H), 7.42 - 7.54 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 4.96 (quin, J = 6.63 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.45 (d, 6H)	
231		N-[(6-アミノ- 4-メチル-2-オ キソ-1, 2-ジヒド ロ-3-ピリジニル) メチル]-6-クロロ -3-メチル-1- (1-メチルエチル) -1H-インドール -4-カルボキサミ ド	10.62 (br. s., 1 H), 8.14 (t, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 6.89 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 5.85 (br. s., 2 H), 5.20 (s, 1 H), 4.73 (dt, J = 6.7, 13.2 Hz, 1 H), 4.22 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 1.39 (d, J = 6.6 Hz, 6 H)	387.2
232		N-[(6-アミノ- 4-メチル-2-オ キソ-1, 2-ジヒド ロ-3-ピリジニル) メチル]-6-ブロモ -3-メチル-1- (1-メチルエチル) -1H-インドール -4-カルボキサミ ド	10.59 (br. s., 1 H), 8.13 (t, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 6.99 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 5.83 (br. s., 2 H), 5.19 (s, 1 H), 4.74 (dt, J = 6.6, 13.3 Hz, 1 H), 4.22 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 1.39 (d, J = 6.6 Hz, 6 H)	431.1

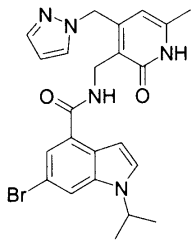
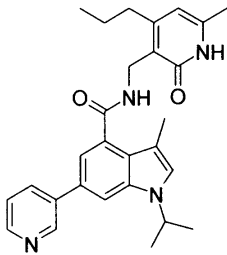
10

20

30

40

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

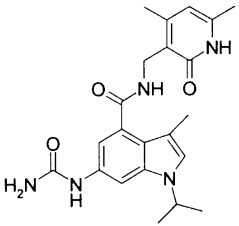
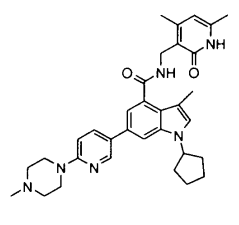
235		<p>6-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-N- - {[6-メチル-2- -オキソ-4-(1H- -ピラゾール-1- イルメチル)-1,2- -ジヒドロ-3-ピ リジニル]メチル}- 1H-インドール- 4-カルボキサミド</p>	<p>1.44 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 2.06 (s, 3 H), 4.46 (d, J=5.3 Hz, 2 H), 4.83 (dt, J=13.2, 6.7 Hz, 1 H), 5.45 (s, 3 H), 6.31 (t, J=2.0 Hz, 1 H), 6.90 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 8.56 (t, J=5.1 Hz, 1 H), 11.73 (br. s., 1 H)</p>	484.2	
236		<p>3-メチル-1-(1- -メチルエチル)-N- - [(6-メチル-2- -オキソ-4-プロ ピル-1,2-ジヒド ロ-3-ピリジニル) メチル]-6-(3- ピリジニル)-1H- インドール-4-カ ルボキサミド</p>	<p>0.94 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.44 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 1.51 - 1.67 (m, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.52 - 2.59 (m, 2 H), 4.38 (d, J=4.0 Hz, 2 H), 4.81 - 4.98 (m, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.47 (dd, J=7.8, 4.5 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 8.14 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 8.18 (br. s., 1 H), 8.53 (dd, J=4.8, 1.3 Hz, 1 H), 8.97 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 11.49 (s, 1 H)</p>	457.3	

10

20

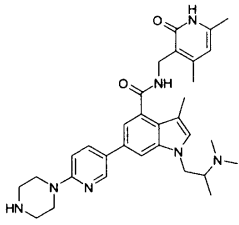
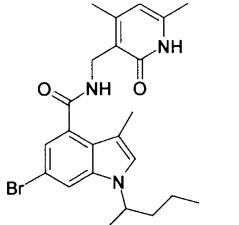
30

40

237		6-[(アミノカルボ ニル) アミノ] -N- [(4, 6-ジメチル -2-オキソ-1, 2 -ジヒドロ-3-ピ リジニル) メチル] - 3-メチル-1-(1 -メチルエチル) -1 H-インドール-4 -カルボキサミド	1.39 (m, 6 H), 2.08 - 2.12 (m, 6 H), 2.22 (s, 3 H), 4.32 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.44 - 4.59 (m, 1 H), 5.76 (s, 2 H), 5.87 (s, 1 H), 6.79 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.71 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.98 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 11.46 (s, 1 H)	410.3	10
238		1-シクロペンチル -N-[(4, 6-ジ メチル-2-オキソ -1, 2-ジヒドロ- 3-ピリジニル) メチ ル] -3-メチル-6 -[6-(4-メチル -1-ピペラジニル) -3-ピリジニル] - 1H-インドール- 4-カルボキサミド	1.66 - 1.89 (m, 6 H), 2.05 - 2.20 (m, 8 H), 2.25 (d, J=7.07 Hz, 6 H), 3.49 - 3.58 (m, 4 H), 2.47 (m, 4 H), 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.97 (quin, J=6.88 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 6.93 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.74 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.93 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 8.14 - 8.21 (m, 1 H), 8.51 (d, J=2.53 Hz, 1 H)	553.8	20 30 40





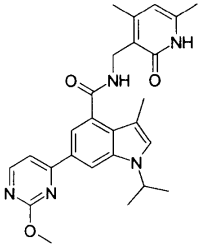
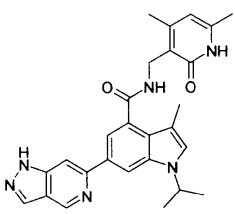
241		<p>N-((4, 6-ジメ チル-2-オキソ- 1, 2-ジヒドロピリ ジン-3-イル) メチ ル) -1- (2- (ジ メチルアミノ) プロピ ル) -3-メチル-6 - (6- (ピペラジン -1-イル) ピリジン -3-イル) -1H- インドール-4-カ ルボキサミド</p>	<p>0.82 (d, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.20 (s, 6 H), 2.23 (s, 3 H), 2.75 - 2.84 (m, 4 H), 2.91 - 3.04 (m, 1 H), 3.39 - 3.50 (m, 4 H), 4.03 (dd, J=14.40, 7.07 Hz, 1 H), 4.20 (dd, J=14.15, 7.07 Hz, 1 H), 4.34 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 5.86 (s, 1 H), 6.88 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.17 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 8.17 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 8.49 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 11.48 (br. s., 1 H)</p>	556.7
242		<p>6-ブロモ-N- ((4, 6-ジメチル -2-オキソ-1, 2 -ジヒドロピリジン -3-イル) メチル) -3-メチル-1- (ペンタン-2-イ ル) -1H-インド ール-4-カルボキサ ミド</p>	<p>0.76 - 0.86 (m, 3 H), 0.92 - 1.20 (m, 2 H), 1.36 (d, J=6.82 Hz, 3 H), 1.63 - 1.86 (m, 2 H), 2.08 - 2.15 (m, 6 H), 2.19 - 2.26 (m, 3 H), 4.30 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.51 - 4.68 (m, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 6.99 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.78 (d, J=1.77 Hz,</p>	

10

20

30

40

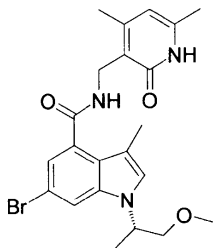
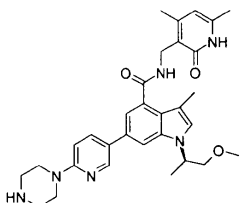
			1 H), 8.25 (t, $J=4.93$ Hz, 1 H), 11.48 (s, 1 H)	
243		N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -1-イソプロピル-6-(2-メトキシピリミジン-4-イル) -3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.46 (d, $J = 6.57$ Hz, 6 H), 2.12 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 4.37 (d, $J = 4.80$ Hz, 2 H), 4.92 (spt, $J = 6.61$ Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.79 - 7.86 (m, 2 H), 8.22 (t, $J = 5.05$ Hz, 1 H), 8.38 (d, $J = 1.26$ Hz, 1 H), 8.60 (d, $J = 5.30$ Hz, 1 H), 11.48 (s, 1 H)	460.4
244		N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -1-イソプロピル-3-メチル-6-(1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル) -1H-インドール-4-カルボキサミド	1.46 (d, $J = 6.57$ Hz, 6 H), 2.12 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 4.38 (d, $J = 5.05$ Hz, 2 H), 4.90 (spt, $J = 6.61$ Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.79 (d, $J = 1.26$ Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.19 (t, $J = 4.93$ Hz, 1 H), 8.27 - 8.35 (m, 2 H), 9.18 (d, $J = 1.01$ Hz, 1 H), 11.48	469.4

10

20

30

40

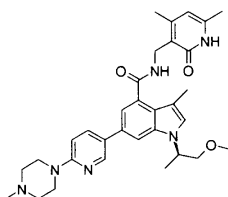
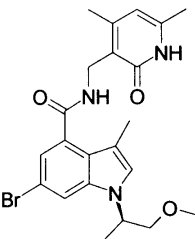
			(br. s., 1 H), 13.45 (br. s., 1 H)	
245		6-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-[(1R)-1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル]-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.33 - 1.40 (m, 3 H), 2.12 (d, J=4.80 Hz, 6 H), 2.22 (s, 3 H), 3.15 - 3.21 (m, 3 H), 3.49 - 3.65 (m, 2 H), 4.31 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.73 - 4.90 (m, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 6.97 - 7.06 (m, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.78 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 8.26 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 11.48 (s, 1 H)	460.2
246		N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-[(1S)-1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル]-6-[6-(1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.41 (m, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.77 - 2.83 (m, 3 H), 3.13 - 3.26 (m, 3 H), 3.41 - 3.48 (m, 3 H), 3.53 - 3.69 (m, 2 H), 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.85 - 4.99 (m, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 6.85 - 6.93 (m, 1 H), 7.18 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.74 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.88 - 7.96 (m, 1 H), 8.17 (t, J=4.93 Hz,	543.7

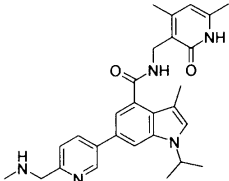
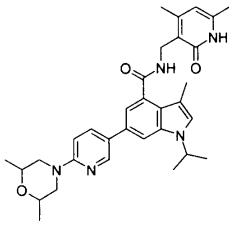
10

20

30

40

			1 H), 8.45 - 8.54 (m, 1 H)		
247		N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-[(1 S)-1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル]-6-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.41 (d, J=6.82 Hz, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.23 (d, J=4.04 Hz, 5 H), 2.39 - 2.45 (m, 4 H), 3.31 - 3.38 (m, 1 H), 3.47 - 3.70 (m, 6 H), 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.84 - 4.99 (m, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 6.92 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.75 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J=8.84, 2.78 Hz, 1 H), 8.19 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 8.51 (d, J=2.53 Hz, 1 H)	557.8	10 20 30
248		6-ブロモ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-[(1 S)-1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル]-1H-	1.37 (m, 3 H), 2.12 (d, J=4.55 Hz, 6 H), 2.22 (s, 3 H), 3.18 (s, 3 H), 3.50 - 3.66 (m, 2 H), 4.30 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.72 - 4.87 (m, 1 H), 5.80 - 5.92 (m, 1 H), 7.00 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.78 (d, J=1.52 Hz,	460.2	40

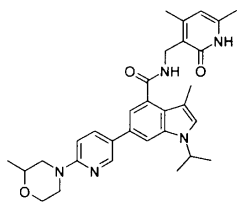
		インドール-4-カルボキサミド	1 H), 8.26 (t, $J=4.80$ Hz, 1 H), 11.48 (s, 1 H)	
249		N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-6-{6-[(メチルアミノ)メチル]-3-ピリジニル}-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.52 (s, 1H) 8.87 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 8.21 (t, $J=5.05$ Hz, 1 H) 8.08 - 8.14 (m, 1 H) 7.86 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 7.49 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.28 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 4.89 (dt, $J=13.33, 6.60$ Hz, 1 H) 4.36 (s, 1 H) 4.35 (s, 1 H) 3.78 (s, 2 H) 2.29 - 2.38 (m, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.45 (s, 3 H) 1.43 (s, 3 H)	472.3
250		6-[6-(2,6-ジメチル-4-ホルニル)-3-ピリジニル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-イ	11.47 (s, 1 H) 8.51 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 8.15 (t, $J=4.93$ Hz, 1 H) 7.94 (dd, $J=8.84, 2.53$ Hz, 1 H) 7.72 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 7.27 - 7.31 (m, 1 H) 7.19 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 6.94 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 4.85 (quin, $J=6.63$ Hz, 1 H) 4.36 (s,	542.5

10

20

30

40

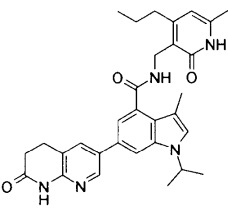
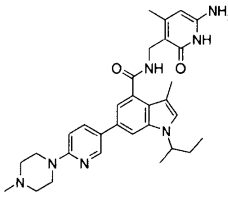
		<p>ンドールー４－カル ボキサミド</p>	<p>1 H) 4.34 (s, 1 H) 4.19 － 4.22 (m, 1 H) 4.17 (s, 1 H) 3.60 – 3.68 (m, 2 H) 2.42 (dd, J=12.63, 10.61 Hz, 2 H) 2.24 (s, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.44 (s, 3 H) 1.42 (s, 3 H) 1.19 (s, 3 H) 1.18 (s, 3 H)</p>	
251		<p>N－[(4, 6－ジメ チルー２－オキソ １, ２－ジヒドロ－３ －ピリジニル) メチ ル]－３－メチルー１ －(１－メチルエチ ル)－６－[６－(２ －メチルー４－モル ホリニル)－３－ピリ ジニル]－１Ｈ－イン ドールー４－カルボ キサミド</p>	<p>11.48 (s, 1 H) 8.52 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.16 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 7.95 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 7.73 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.19 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 6.93 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 4.85 (dt, J=13.20, 6.66 Hz, 1 H) 4.35 (s, 1 H) 4.34 (s, 1 H) 4.18 (d, J=12.38 Hz, 1 H) 4.07 (s, 1 H) 3.93 (dd, J=11.37, 2.27 Hz, 1 H) 3.54 – 3.64 (m, 2 H) 2.82 (td, J=12.25, 3.54 Hz, 1 H) 2.52 – 2.56 (m, 1 H) 2.22 － 2.26 (m, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.44 (s, 3 H) 1.42 (s, 3 H) 1.18 (d, J=6.32 Hz, 3 H)</p>	<p>528.3</p>

10

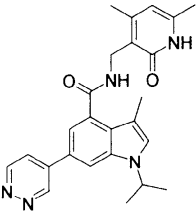
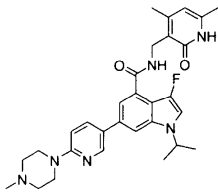
20

30

40

252		<p>3-メチル-1-(1- -メチルエチル)-N- -[(6-メチル-2- -オキソ-4-プロ ピル-1, 2-ジヒド ロ-3-ピリジニル) メチル]-6-(7- オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ- 1, 8-ナフチリジン -3-イル)-1H- インドール-4-カ ルボキサミド</p>	<p>11.44 (br. s., 1 H) 10.53 (br. s., 1 H) 8.48 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 8.11 - 8.22 (m, 1 H) 8.01 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.25 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 5.90 (s, 1 H) 4.88 (quin, J=6.69 Hz, 1 H) 4.37 (br. s., 1 H) 4.36 (br. s., 1 H) 2.98 (t, J=7.58 Hz, 2 H) 2.53 - 2.57 (m, 4 H) 2.17 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 1.53 - 1.62 (m, 2 H) 1.45 (s, 3 H) 1.43 (s, 3 H) 0.94 (t, J=7.45 Hz, 3 H)</p>	526.2
253		<p>N-[(6-アミノ- 4-メチル-2-オ キソ-1, 2-ジヒド ロ-3-ピリジニル) メチル]-3-メチル -6-[6-(4-メ チル-1-ピペラジ ニル)-3-ピリジニ ル]-1-(1-メチ ルプロピル)-1H- インドール-4-カ ルボキサミド</p>	<p>10.47 (br. s., 1 H) 8.50 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.98 (br. s., 1 H) 7.92 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 7.71 - 7.74 (m, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.16 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 5.76 (s, 2 H) 5.16 (br. s., 1 H) 4.57 - 4.65 (m, 1 H) 4.26 (br. s., 1 H) 4.25 (br. s., 1 H) 3.52 (br. s., 4 H) 2.42 (br. s., 4 H) 2.23</p>	542.6



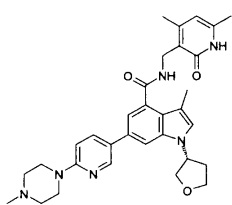
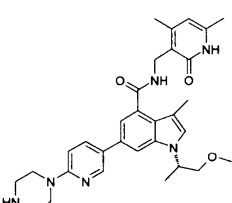
			(s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 1.81 (td, J=7.20, 3.03 Hz, 2 H) 1.41 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 0.73 (t, J=7.20 Hz, 3 H)	
254		N-((4, 6-ジメ チル-2-オキソ- 1, 2-ジヒドロピリ ジン-3-イル) メチ ル) -1-イソプロピ ル-3-メチル-6 - (ピリダジン-4- イル) -1H-インド ール-4-カルボキ サミド	11.10-11.70 (br. s, 1H), 9.77 (dd, $J$ = 1.26, 2.53 Hz, 1H), 9.22 (dd, $J$ = 1.14, 5.43 Hz, 1H), 8.30 (br. s., 1H), 8.19 (d, $J$ = 1.52 Hz, 1H), 8.09 (dd, $J$ = 2.53, 5.56 Hz, 1H), 7.42 - 7.54 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 4.96 (quin, $J$ = 6.63 Hz, 1H), 4.36 (d, $J$ = 5.05 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.45 (d, 6H)	430.3
255		N-((4, 6-ジメ チル-2-オキソ- 1, 2-ジヒドロピリ ジン-3-イル) メチ ル) -3-フルオロー 1-イソプロピル- 6-(6-(4-メチ ルピペラジン-1- イル) ピリジン-3- イル) -1H-インド ール-4-カルボキ サミド	11.48 (d, $J$ = 11.87 Hz, 1H), 8.54 (d, $J$ = 2.53 Hz, 1H), 8.19 (t, $J$ = 5.05 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (dd, $J$ = 2.53, 8.84 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.58 (d, $J$ = 2.27 Hz, 1H), 7.43 (d, $J$ = 1.01 Hz, 1H), 6.94 (d, $J$ = 8.84 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.86 - 5.03 (m, $J$ = 7.07 Hz, 1H), 4.36 (d, $J$	531.4

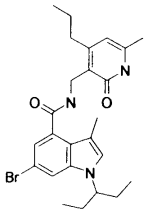
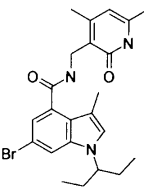
10

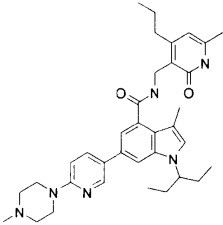
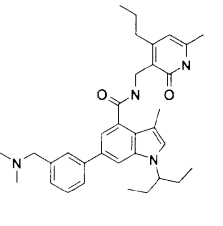
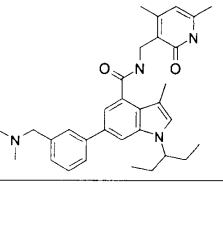
20

30

40

			= 4.80 Hz, 2H), 3.48 - 3.59 (m, 4H), 2.44 (t, $J$ = 4.93 Hz, 4H), 2.23 (d, $J$ = 10.36 Hz, 6H), 2.12 (s, 3H), 1.42 (d, 6H)	
256		(R) -N- ((4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド	2.02 - 2.13 (m, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 2.19 - 2.28 (m, 6 H), 2.37 - 2.49 (m, 5 H), 3.45 - 3.59 (m, 4 H), 3.77 - 3.89 (m, 2 H), 3.94 - 4.01 (m, 1 H), 4.01 - 4.11 (m, 1 H), 4.35 (d, $J$ =5.05 Hz, 2 H), 5.33 (dd, $J$ =7.96, 5.68 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 6.93 (d, $J$ =8.84 Hz, 1 H), 7.15 - 7.26 (m, 2 H), 7.81 (d, $J$ =1.26 Hz, 1 H), 7.93 (dd, $J$ =8.84, 2.53 Hz, 1 H), 8.16 (t, $J$ =5.05 Hz, 1 H), 8.52 (d, $J$ =2.53 Hz, 1 H), 11.47 (s, 1 H)	555.6
257		(S) -N- ((4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 - (1 - メトキシプロパン - 2 - イル) - 3	1.34 - 1.48 (m, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.76 - 2.86 (m, 4 H), 3.34 (s, 3 H), 3.40 - 3.48 (m, 4 H), 3.53 - 3.69 (m, 2 H), 4.35 (d,	543.5

		ーメチルー6ー(6ー (ピペラジニンー1ー イル) ピリジンー3ー イル) ー1Hーインド ールー4ーカルボキ サミド	$J=5.05$ Hz, 2 H) 4.84 – 4.98 (m, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 6.88 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H), 7.87 – 7.96 (m, 1 H), 8.17 (t, $J=5.05$ Hz, 1 H), 8.44 – 8.54 (m, 1 H)		
258		6ーブロモー1ー(1 ーエチルプロピル) ー 3ーメチルーNー [(6ーメチルー2ー オキソー4ープロピ ルー1, 2ージヒドロ ー3ーピリジニル) メ チル] ー1Hーインド ールー4ーカルボキ サミド	11.48 (br. s., 1 H) 8.24 (br. s., 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 5.89 (s, 1 H) 4.33 (d, $J=4.29$ Hz, 2 H) 4.21 – 4.29 (m, 1 H) 2.58–2.55 (m, 2 H) 2.14 (d, $J=9.85$ Hz, 6 H) 1.74 – 1.82 (m, 4 H) 1.55 (br. s., 2 H) 0.94 (t, $J=7.07$ Hz, 3 H) 0.64 (t, $J=7.07$ Hz, 6 H)	486.3	20
259		6ーブロモーNー [(4, 6ージメチル ー2ーオキソー1, 2 ージヒドロー3ーピ リジニル) メチル] ー 1ー(1ーエチルプロ ピル) ー3ーメチルー 1Hーインドールー 4ーカルボキサミド	11.47 (br. s., 1 H) 8.26 (t, $J=4.80$ Hz, 1 H) 7.79 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 6.99 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 4.31 (d, $J=4.80$ Hz, 2 H) 4.23 – 4.29 (m, 1 H) 2.22 (s, 3 H) 2.13 (d, $J=11.62$ Hz, 6 H) 1.73 – 1.83 (m,	458.2	40

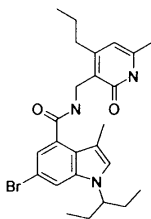
			4 H) 0.64 (t, $J=7.33$ Hz, 6 H)	
260		1 - (1-エチルプロピル) - 3-メチル- <i>N</i> -[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] - 6 - [6 - (4-メチル-1-ピペラジニル) - 3-ピリジニル] - 1 <i>H</i> -インドール-4-カルボキサミド	11.49 (br. s., 1 H) 8.49 (br. s., 1 H) 8.15 (br. s., 1 H) 7.90 (br. s., 1 H) 7.75 (br. s., 1 H) 7.11-7.26 (m, 2 H) 6.93 (br. s., 1 H) 5.90 (br. s., 1 H) 4.37 (br. s., 3 H) 3.47 - 3.57 (m, 4 H) 2.36-2.45 (m, 6 H) 2.10 - 2.25 (m, 9 H) 1.81 (br. s., 4 H) 1.58 (br. s., 2 H) 0.94 (br. s., 3 H) 0.67 (br. s., 6 H)	583.8
261		6 - {3 - [(ジメチルアミノ)メチル]フェニル} - 1 - (1-エチルプロピル) - 3-メチル- <i>N</i> -[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] - 1 <i>H</i> -インドール-4-カルボキサミド	11.37 (br. s., 1 H) 7.39 - 7.58 (m, 7 H) 6.95 (br. s., 1 H) 5.89 (br. s., 1 H) 4.66 (d, $J=5.31$ Hz, 2 H) 4.16 (br. s., 1 H) 3.53 (br. s., 2 H) 2.68-2.18 (m, 2 H) 2.31 (br. s., 9 H) 2.09 (br. s., 3 H) 1.80-1.96 (m, 4 H) 1.60-1.72 (m, 2 H) 0.98-1.09 (m, 3 H) 0.79 (d, $J=6.06$ Hz, 6 H)	541.2
262		6 - {3 - [(ジメチルアミノ)メチル]フェニル} - <i>N</i> -[(4,	11.47 (br. s., 1 H) 8.23 (br. s., 1 H) 7.78 (br. s., 1 H) 7.61 (br. s., 2	513.4

10

20

30

40

		6-ジメチル-2- オキソ-1, 2-ジヒ ドロ-3-ピリジニ ル)メチル]-1-(1 -エチルプロピル)- 3-メチル-1 <i>H</i> - インドール-4-カ ルボキサミド	H) 7.40 (br. s., 1 H) 7.19-7.29 (m, 3 H) 5.87 (br. s., 1 H) 4.33-4.45 (m, 3 H) 3.47 (br. s., 2 H) 2.24 (br. s., 3 H) 2.18 (br. s., 9 H) 2.11 (br. s., 3 H) 1.75-1.90 (m, 4 H) 0.68 (br. s., 6 H)	
263		6-ブロモ-1-(1 -エチルプロピル)- 3-メチル- <i>N</i> - [(6-メチル-2- オキソ-4-プロピ ル-1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル)メ チル]-1 <i>H</i> -インド ール-4-カルボキ サミド	11.48 (br. s., 1 H) 8.24 (br. s., 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 5.89 (s, 1 H) 4.33 (d, <i>J</i> =4.29 Hz, 2 H) 4.21 -4.29 (m, 1 H) 2.58-2.55 (m, 2 H) 2.14 (d, <i>J</i> =9.85 Hz, 6 H) 1.74-1.82 (m, 4 H) 1.55 (br. s., 2 H) 0.94 (t, <i>J</i> =7.07 Hz, 3 H) 0.64 (t, <i>J</i> =7.07 Hz, 6 H)	486.3

10

20

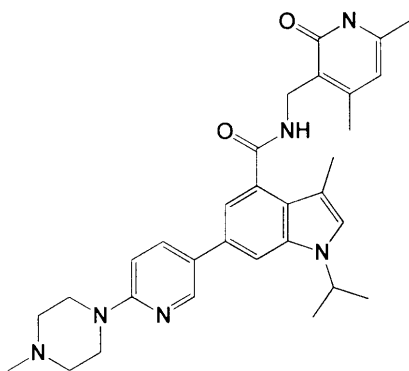
30

## 【0091】

## 実施例264

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

## 【化 2 6】



10

DMF (100 mL) 中の 6 - ブロモ - N - ( ( 1 , 2 - ジヒドロ - 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ( 2 g 、 4 . 6 5 mmol ) の撹拌した溶液に、1 - メチル - 4 - ( 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) ピペラジン ( 1 . 5 5 g 、 5 . 1 2 mmol ) を加え、それに続いて、水 ( 1 0 mL ) 中の炭酸ナトリウム ( 1 . 2 3 g 、 1 1 . 6 2 mmol ) の溶液を加え、内容物をアルゴンで 3 0 分間脱気した。その後  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  ( 3 2 6 mg 、 0 . 4 6 4 mmol ) を加え、再度内容物をアルゴンで 1 0 分間脱気した。反応混合物を、還流状態で 3 時間撹拌した。反応混合物を水 ( 1 0 0 mL ) で希釈し、酢酸エチルで抽出した ( 3 × 1 5 0 mL ) 。合わせた有機層を、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、ろ過、および濃縮して、粗生成物 ( 2 . 8 g ) を得た。粗化合物を、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィー ( 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ、溶離液 : 0 ~ 1 0 % MeOH : DCM ) によって精製し、さらに得られた生成物を、ジエチルエーテル ( 1 0 0 mL ) でトリチュレーションして、標題化合物をオフホワイト色の固体として得た ( 1 . 2 g 、 5 0 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( DMSO- $d_6$  , 400 MHz ) : 1.493 ( d , J = 6.4 Hz , 6H ) , 2.092 ( s , 3H ) , 2.286 ( s , 3H ) , 2.409 ( s , 3H ) , 2.424 ( s , 3H ) , 2.632 ( s , 4H ) , 3.621 ( s , 4H ) , 4.603-4.685 ( m , 3H ) , 5.880 ( s , 1H ) , 6.606 ( d , J = 8.8 Hz , 1H ) , 7.016 ( s , 1H ) , 7.261 ( s , 1H ) , 7.433 ( s , 1H ) , 7.675 - 7.704 ( dd , J = 9 Hz , 2.4 Hz , 1H ) , 8.425 ( d , J = 2.0 Hz , 1H ) , 11.699 ( brs , 1H ) ; LCMS ( ES+ ) : 525.23 [ M-H ]

20

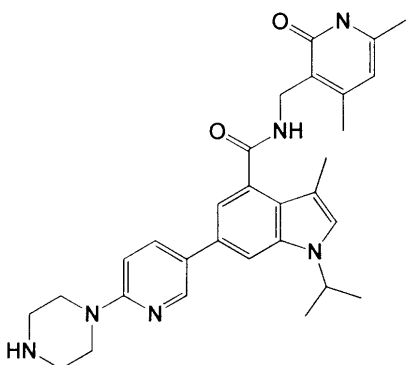
30

## 【 0 0 9 2 】

## 実施例 2 6 5

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

## 【化 2 7】



40

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

50

ニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド(1.9g、4.42mmol)、1-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-ピリジニル]ピペラジン(1.277g、4.42mmol)およびリン酸カリウム(三塩基性)(2.81g、13.25mmol)を、150mL圧力容器に入れ、それに続いて、1,4-ジオキサン(40mL)および水(10.00mL)を加えた。懸濁液を撹拌し、N<sub>2</sub>下で15分間脱気した(エマルジョン)。次に、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>付加物(0.361g、0.442mmol)を加え、2分間脱気した。反応フラスコを密閉し、内容物を、還流状態で2時間加熱した。懸濁液をろ過し、ジオキサンを真空下で除去した。結果として得られた油を、300mLの酢酸エチルと100mLの水とに分配し、層を分離した。脱色炭を加え、10分後、有機層をシリカのショートパッドを通してろ過した。300mLの1M HClを加え、NaOHで(pH~9に)中和した。内容物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。生成物をジエチルエーテル中に懸濁し、ろ過した。標題化合物を、黄色の固体として単離した(950mg、収率41%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.49 (br. s., 1H), 8.52 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 8.15 (t, J = 5.05 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 2.53, 8.84 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.85 (quin, J = 6.63 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 3.49 - 3.63 (m, 4H), 2.81 - 3.02 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.43 (d, J = 6.57 Hz, 6H); LCMS = 513.3 (MH<sup>+</sup>)

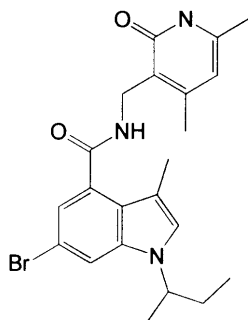
10

20

【0093】

実施例266

6-プロモ-1-(sec-ブチル)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド  
【化28】



30

反応フラスコに、6-プロモ-1-(sec-ブチル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボン酸(1.33g、4.29mmol)、3-(アミノメチル)-4,6-ジメチル-2(1H)-ピリジノン(1.213g、6.43mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(0.875g、6.43mmol)、EDC(1.233g、6.43mmol)を順に加え、それに続いてDMSO(30mL、注射器によって)を、次にN-メチルモルホリン(1.886mL、17.15mmol、注射器によって)を加えた。内容物を密閉し、室温で撹拌し、固体を徐々に溶解した。内容物を、室温で32時間撹拌し、次に220mLの水に、撹拌しながらゆっくりと希釈した。内容物を10分間撹拌し、次にさらに10分間放置した。内容物をろ過し、ろ過した固体をさらに水(50mL)で洗浄した。次に固体を10分間風乾し、次に真空オーブン中で50℃で計23時間乾燥した。生成物を1.75g(87%)集めた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.69 (t, J=7.33 Hz, 3H), 1.36 (d, J=6.57 Hz, 3H), 1.77 (dq, J=10.29, 7.09 Hz, 2H), 2.12 (d, J=9.09 Hz, 6H), 2.21 (s, 3H), 4.30 (d, J=5.05 Hz, 2H), 4.43 - 4.56 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 6.99 (d, J=1.52 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H),

40

50

7.77 (d, J=1.77 Hz, 1H), 8.25 (t, J=4.93 Hz, 1H), 11.49 (br. s., 1H); LCMS = 444.1 (MH<sup>+</sup>)

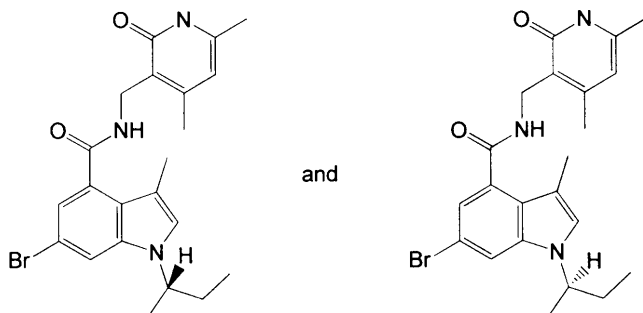
【0094】

実施例267および268

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

【化29】

10



20

6-ブロモ-1-(sec-ブチル)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド(ラセミ混合物、1.9g)を、キラルHPLC(カラム:Chiralpak AD-H、5ミクロン、50mm×250mm、UV検出:240nm、流速:100mL/分、T=20、溶離液:60:40:0.1 n-ヘプタン:エタノール:イソプロピルアミン(無勾配))によって分離した。実験各々について、100mgのラセミ化合物を、数滴のイソプロピルアミンとともに加えて、30体積(3.0mL)の温エタノールに溶かした。計19回の実験を行った。ベースライン分解が実験各々に観察された。8.3~10.1分に溶出した異性体を、白色の固体として集め(以下の濃度)、それを50で乾燥し(<5mmHg)901mgを得て、S異性体\*であることを決定した(実施例267;キラルHPLC:>99.5% ee(R異性体は検出されず)。10.8~13.0分に溶出した異性体を、白色の固体として集め(以下の濃度)、それを50で乾燥し(<5mmHg)865mgを得て、R異性体\*であることを決定した(実施例268;キラルHPLC:99.2% ee;S異性体は0.4%検出された)。<sup>1</sup>H

30

NMRおよびLCMSは、親ラセミ体と一致した。\*絶対配置は、光延反応を介して、対応する市販のホモキラルアルコールから各鏡像異性体を独立して合成することによって決定された。立体化学的(stereochemical)分析もまた、振動円偏光二色性(VCD)分析と一致した。

【0095】

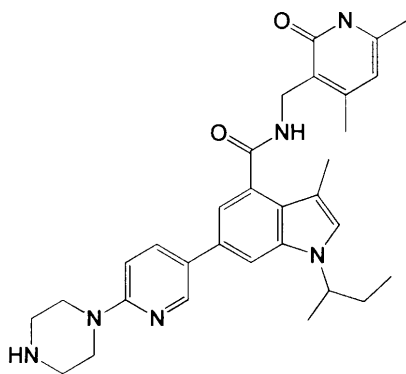
40

実施例269

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



## 【化 30】



10

反応バイアルに、6 - ブロモ - 1 - (sec - ブチル) - N - ( ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 3 - メチル - 1 H - イン  
 ドール - 4 - カルボキサミド ( 0 . 15 g、0 . 338 mmol )、1 - ( 5 - ( 4 , 4  
 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ピリジン - 2 - イ  
 ル ) ピペラジン ( 0 . 127 g、0 . 439 mmol )、およびリン酸カリウム (三塩基  
 性) ( 0 . 287 g、1 . 350 mmol ) を順に加え、それに続いて 1 , 4 - ジオキサ  
 ン ( 3 mL ) および水 ( 0 . 75 mL ) を加えた。その懸濁液を、脱気しながら  $N_2$  下で  
 10 分間攪拌し、次に  $PdCl_2$  ( dppf ) -  $CH_2Cl_2$  付加物 ( 0 . 028 g、0  
 . 034 mmol ) を加えた。反応バイアルを密閉し、95 の熱ブロックに置き、1 .  
 5 時間攪拌した。内容物を加熱から外し、室温に冷やした。反応バイアルの底部からピペ  
 ットによって、水層を除去した。反応混合物を EtOAc ( 20 mL ) に希釈し、それに  
 続いて、チオール - 3 s i l i c y c l e 樹脂およびシリカゲルを各々 0 . 2 g 加えた。  
 揮発性物質を真空下で除去し、残留物をハイバック (hi-vac) で 1 時間乾燥した。内容物  
 をシリカゲルクロマトグラフィー (ドライロード (dry loaded)、溶離液 : A : ジクロロ  
 メタン、B : クロロホルム中 10 % (メタノール中の 2 M アンモニア)、勾配 B : 8 ~ 9  
 5 % ) によって精製した。得られた固体を T B M E から濃縮し、真空オーブン中で 4 5  
 で 1 8 時間乾燥した。生成物を 129 mg ( 70 % ) 集めた。 $^1H$  NMR ( 400 MHz, DMSO- $d_6$   
 ) ppm 0.73 ( t,  $J$ =7.33 Hz, 3H), 1.40 ( d,  $J$ =6.57 Hz, 3H), 1.80 ( dq,  $J$ =10.07, 7.  
 08 Hz, 2H), 2.11 ( s, 3H), 2.14 - 2.19 ( m, 3H), 2.24 ( s, 3H), 2.76 - 2.85 ( m, 4H)  
 , 3.41 - 3.49 ( m, 4H), 4.35 ( d,  $J$ =5.05 Hz, 2H), 4.54 - 4.67 ( m, 1H), 5.87 ( s, 1  
 H), 6.88 ( d,  $J$ =8.84 Hz, 1H), 7.17 ( d,  $J$ =1.26 Hz, 1H), 7.26 ( s  
 , 1H), 7.73 ( d,  $J$ =1.26 Hz, 1H), 7.91 ( dd,  $J$ =8.84, 2.53 Hz, 1H), 8.16 ( t,  $J$ =5.05  
 Hz, 1H), 8.50 ( d,  $J$ =2.53 Hz, 1H), 11.48 ( br. s., 1H) ; LCMS  $MH^+$  =527.3

20

30

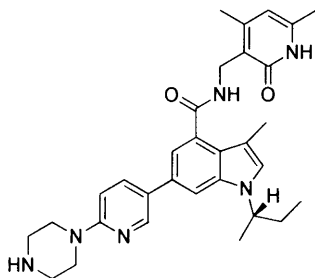
## 【 0 0 9 6 】

## 実施例 270

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

40

## 【化 3 1】



10

30 mL マイクロウェーブバイアル (microwave vial) に、(S)-6-ブromo-1-(sec-ブチル)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド (100 mg、0.225 mmol)、1-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン (85 mg、0.293 mmol)、1,2-ジメトキシエタン (DME) (3 mL)、水 (1.000 mL)、および炭酸ナトリウム (0.338 mL、0.675 mmol) を加え、窒素を泡立てることによって、混合物を5分間脱気した。PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 付加物 (14.70 mg、0.018 mmol) を加え、チューブを密閉した。混合物を、140 °C で10分間照射した (マイクロ波)。混合物を濃縮し、残留物をMeOHに溶解し、ろ過した。ろ液を、逆相HPLC (溶離液: 25% ACN/H<sub>2</sub>O、0.1% NH<sub>4</sub>OH ~ 60% ACN/H<sub>2</sub>O、0.1% NH<sub>4</sub>OH) を使用して精製して、生成物をオフホワイト色の固体として91 mg 得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.70 - 0.78 (m, 3H), 1.37 - 1.44 (m, 3H), 1.75 - 1.87 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.22 - 2.27 (m, 3H), 2.77 - 2.85 (m, 4H), 3.41 - 3.49 (m, 4H), 4.35 (d, J=5.31 Hz, 2H), 4.56 - 4.68 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.88 (d, J=8.84 Hz, 1H), 7.17 (d, J=1.52 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.73 (d, J=1.26 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1H), 8.16 (t, J=5.05 Hz, 1H), 8.50 (d, J=2.53 Hz, 1H); LCMS: 527.8 (MH<sup>+</sup>)

20

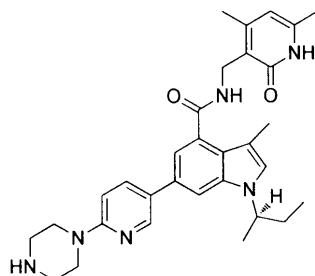
## 【0097】

## 実施例 271

30

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

## 【化 3 2】



40

30 mL マイクロウェーブバイアルに、(R)-6-ブromo-1-(sec-ブチル)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド (100 mg、0.225 mmol)、1-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン (85 mg、0.293 mmol)、1,2-ジメトキシエタン (DME) (3 mL)、水 (1.000 mL)、および炭酸ナトリウム (0.338 mL、0.675 mmol) を加え、窒素を泡立てることによって、混

50

合物を5分間脱気した。PdCl<sub>2</sub>(dppf)・CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>付加物(14.70mg、0.018mmol)を加え、チューブを密閉した。混合物を、140℃で10分間照射した(マイクロ波)。混合物を濃縮し、残留物をMeOHに溶解し、ろ過した。ろ液を、逆相HPLC(溶離液:25%ACN/H<sub>2</sub>O、0.1%NH<sub>4</sub>OH~60%ACN/H<sub>2</sub>O、0.1%NH<sub>4</sub>OH)を使用して精製して、生成物をオフホワイト色の固体として90mg得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.73 (m, 3H), 1.41 (d, J=6.57 Hz, 3H), 1.81 (td, J=7.14, 2.91 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.15 - 2.20 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.77 - 2.83 (m, 4H), 3.41 - 3.49 (m, 4H), 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2H), 4.54 - 4.68 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.88 (d, J=8.84 Hz, 1H), 7.17 (d, J=1.52 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.73 (d, J=1.26 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1H), 8.16 (t, J=5.05 Hz, 1H), 8.50 (d, J=2.27 Hz, 1H); LCMS: 527.7 (MH<sup>+</sup>)

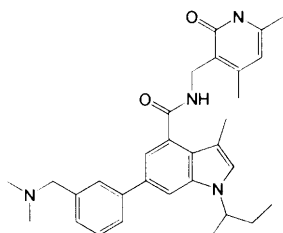
10

【0098】

実施例272

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

【化33】



20

反応バイアルに、6-ブロモ-1-(sec-ブチル)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド(0.15g、0.338mmol)、N,N-ジメチル-1-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタンアミン・塩酸塩(0.131g、0.439mmol)、およびリン酸カリウム(三塩基性)(0.287g、1.350mmol)を順に加え、それに続いて1,4-ジオキサン(4mL)および水(0.75mL)を加えた。ヘプタン懸濁液を、脱気しながらN<sub>2</sub>下で10分間攪拌し、次にPdCl<sub>2</sub>(dppf)・CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>付加物(0.028g、0.034mmol)を加えた。反応バイアルを密閉し、95℃の熱ブロックに置き、1.5時間攪拌した。内容物を加熱から外し、室温に冷やした。反応バイアルの底部からピペットによって、水層を除去した。反応混合物をEtOAc(20mL)に希釈し、それに続いて、チオール-3silyl cyclo樹脂およびシリカゲルを各々0.2g加えた。揮発性物質を真空下で除去し、残留物をハイバックで1時間乾燥した。内容物をシリカゲルクロマトグラフィー(ドライロード)、溶離液:A:ジクロロメタン、B:クロロホルム中10%(メタノール中の2Mアンモニア)、勾配B:8~95%)によって精製した。得られた固体をTBMEから濃縮し、真空オーブン中で45℃で18時間乾燥した。生成物を116mg(65%)集めた。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.73 (t, J=7.33 Hz, 3H), 1.41 (d, J=6.57 Hz, 3H), 1.82 (dq, J=9.85, 7.16 Hz, 2H), 2.08 - 2.12 (m, 3H), 2.15 - 2.21 (m, 9H), 2.24 (s, 3H), 3.44 - 3.49 (m, 2H), 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2H), 4.57 - 4.70 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 7.19 - 7.26 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.36 - 7.44 (m, 1H), 7.58 - 7.65 (m, 2H), 7.76 (d, J=1.26 Hz, H), 8.21 (t, J=5.05 Hz, 1H), 11.47 (s, 1H); LCMS M+H=499.3

30

40

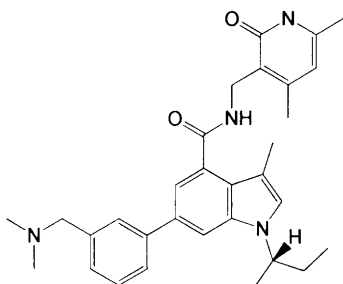
【0099】

実施例273

6-{3-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-N-[(4,6-ジメチル-2-

50

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



10

DMF / 水 ( 3 mL : 1 mL ) 中の ( S ) - 6 - ブロモ - 1 - ( sec - ブチル ) - N - ( ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ( 100 mg 、 0.23 mmol ) 、 N , N - ジメチル - 1 - ( 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ) メタンアミン , HCl ( 100 mg 、 0.34 mmol ) 、 およびパラジウムテトラキス ( 26 mg 、 0.023 mmol ) を、窒素下で 10 分間撹拌した。炭酸セシウム ( 220 mg 、 0.68 mmol ) を加え、不溶性の混合物を、150 で 15 分間照射した ( マイクロ波 ) 。内容物を蒸発させ、DCM / MeOH ( 1 : 1 ) に溶かし、シリカゲルに前吸収し、シリカゲルクロマトグラフィー ( 溶離液 : DCM / MeOH / NH<sub>4</sub>OH 、勾配、DCM 中 0 ~ 80 : 20 : 2 ) を使用して精製した。まず、単離した生成物を、若干のヘキサントとともに EtOAc で処理した。次に、生成物を MeOH に溶かし、逆相 HPLC ( 30 x 100 Varian Polaris C18 カラム、溶離液 : 10 ~ 80 % 0.1 % TFA を含む水の MeCN の勾配 ) によって精製した。生成物画分を合わせ、溶媒の大部分を蒸発させ、NaHCO<sub>3</sub> の飽和溶液を加えた。析出した固体をろ過し、15 分間風乾し、真空オーブン ( vacuum-oven ) 中で一晩乾燥した。固体生成物を 87 mg ( 75 % ) 集めた。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm 11.38 ( br. s. , 1 H ) , 8.23 ( t, J=4.67 Hz, 1 H ) , 7.77 ( d, J=1.01 Hz, 1 H ) , 7.60 - 7.64 ( m, 2 H ) , 7.40 ( t, J=7.58 Hz, 1 H ) , 7.30 ( s, 1 H ) , 7.20 - 7.26 ( m, 2 H ) , 5.87 ( s, 1 H ) , 4.59 - 4.68 ( m, 1 H ) , 4.36 ( s, 1 H ) , 4.35 ( s, 1 H ) , 3.46 ( s, 2 H ) , 2.24 ( s, 3 H ) , 2.18 ( s, 9 H ) , 2.11 ( s, 3 H ) , 1.76 - 1.88 ( m, 2 H ) , 1.41 ( d, J=6.57 Hz, 3 H ) , 0.74 ( t, J=7.33 Hz, 3 H ) ; LCMS: 499.4 ( MH<sup>+</sup> )

20

30

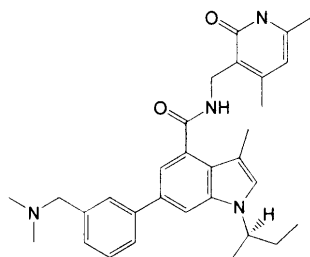
【 0 1 0 0 】

実施例 274

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

【化 3 5】

40



DMF / 水 ( 3 mL : 1 mL ) 中の ( R ) - 6 - ブロモ - 1 - ( sec - ブチル ) - N - ( ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル )

50

- 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ( 1 0 0 m g 、 0 . 2 3 m m o l ) 、 N , N - ジメチル - 1 - ( 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ) メタンアミン、 H C l ( 1 0 0 m g 、 0 . 3 4 m m o l ) 、 およびパラジウムテトラキス ( 2 6 m g 、 0 . 0 2 3 m m o l ) を窒素下で 1 0 分間撹拌した。炭酸セシウム ( 2 2 0 m g 、 0 . 6 8 m m o l ) を加え、不溶性混合物を 1 5 0 で 1 5 分間照射した ( マイクロ波 ) 。内容物を蒸発させ、 D C M / M e O H ( 1 : 1 ) に溶かし、シリカゲルに前吸着し、シリカゲルクロマトグラフィー ( 溶離液 : D C M / M e O H / N H <sub>4</sub> O H 、勾配 D C M 中 0 ~ 8 0 : 2 0 : 2 ) を使用して精製した。まず、単離した生成物を、若干のヘキサンとともに E t O A c で処置した。次に、生成物を M e O H に溶かし、逆相 H P L C ( 3 0 x 1 0 0 V a r i a n P o l a r i s C 1 8 カラム、溶離液 : 0 . 1 % T F A を含む水の M e C N の勾配 1 0 ~ 8 0 % ) によって精製した。生成物画分を合わせ、溶媒の大部分を蒸発させ、 N a H C O <sub>3</sub> の飽和溶液を加えた。析出した固体をろ過し、 1 5 分間風乾し、真空オープン中で一晩乾燥した。固体生成物を 8 5 m g ( 7 5 % ) 集めた。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.48 ( s, 1 H ) 8.21 ( t, J=5.05 Hz, 1 H ) 7.77 ( d, J=1.26 Hz, 1 H ) 7.60 - 7.66 ( m, 2 H ) 7.41 ( t, J=7.58 Hz, 1 H ) 7.30 ( s, 1 H ) 7.25 ( d, J=7.58 Hz, 1 H ) 7.22 ( d, J=1.52 Hz, 1 H ) 5 . 87 ( s, 1 H ) 4.60 - 4.68 ( m, 1 H ) 4.36 ( s, 1 H ) 4.35 ( s, 1 H ) 3.49 ( br. s., 2 H ) 2.24 ( s, 3 H ) 2.19 ( d, J=8.84 Hz, 9 H ) 2.11 ( s, 3 H ) 1.77 - 1.88 ( m, 2 H ) 1.41 ( d, J=6.57 Hz, 3 H ) 0.74 ( t, J=7.33 Hz, 3 H ) ; LCMS: 499.4 ( MH+ )

10

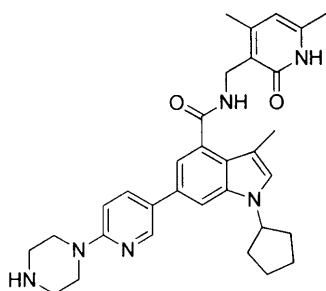
【 0 1 0 1 】

20

## 実施例 2 7 5

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

【 化 3 6 】



30

3 0 m L マイクロウェーブバイアルに、 6 - プロモ - 1 - シクロペンチル - N - ( ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ( 8 0 m g 、 0 . 1 7 5 m m o l ) 、 1 - ( 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) ピペラジン ( 6 5 . 9 m g 、 0 . 2 2 8 m m o l ) 、 1 , 2 - ジメトキシエタン ( D M E ) ( 3 m L ) 、 水 ( 1 . 0 0 0 m L ) 、 および炭酸ナトリウム ( 0 . 2 6 3 m L 、 0 . 5 2 6 m m o l ) を加え、窒素を泡立てることによって、混合物を 5 分間脱気した。 P d C l <sub>2</sub> ( d p p f ) - C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 付加物 ( 1 1 . 4 5 m g 、 0 . 0 1 4 m m o l ) を加え、チューブを密閉した。混合物を、 1 4 0 で 1 0 分間照射した ( マイクロ波 ) 。混合物を濃縮し、残留物を M e O H に溶解し、ろ過した。逆相 H P L C ( 溶離液 : 2 5 % A C N / H <sub>2</sub> O 、 0 . 1 % N H <sub>4</sub> O H ~ 6 0 % A C N / H <sub>2</sub> O 、 0 . 1 % N H <sub>4</sub> O H ) を使用して、ろ液を精製して、 7 2 m g の生成物をオフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.65 - 1.89 ( m, 6H ) , 2.08 - 2.19 ( m, 8H ) , 2.24 ( s, 3H ) , 2.76 - 2.84 ( m, 4H ) , 3.40 - 3.48 ( m, 4H ) , 4.35 ( d, J=5.05 Hz, 2H ) , 4.92 - 5.04 ( m, 1H ) , 5.87 ( s, 1H ) , 6.88 ( d, J=8.84 Hz, 1H ) , 7.19 ( d, J=1.26 Hz, 1H ) , 7.25 ( s, 1H ) , 7.74 ( d, J=1.26 Hz, 1H ) , 7.91 ( dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1H ) , 8

40

50

.15 (t, J=5.05 Hz, 1H), 8.51 (d, J=2.53 Hz, 1H); LCMS: 539.8 (MH<sup>+</sup>)

【0102】

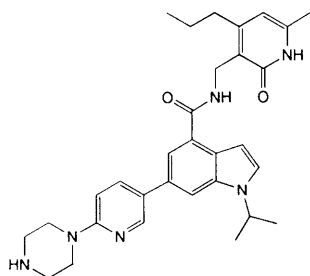
Boc保護アミンを含有するボロン酸（またはボロン酸エステル）から上記のように調製した例が幾つかあった。これらの例では、標題化合物を得るのに、Boc-保護基の除去を必要とした。

【0103】

実施例276

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

【化37】



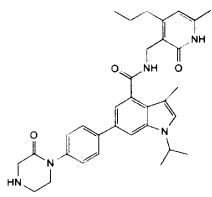
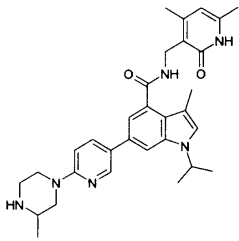
ジクロロメタン(2mL)中の1,1-ジメチルエチル4-{5-[1-(1-メチルエチル)-4-({[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]アミノ}カルボニル)-1H-インドール-6-イル]-2-ピリジニル}-1-ピペラジニルカルボキシレート(70mg、0.112mmol)の懸濁液に、TFA(0.5mL、6.49mmol)を加え、混合物を1時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で処置し、ろ過した。固体を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、0~15%(9:1MeOH/NH<sub>4</sub>OH)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)を使用して精製して、1-イソプロピル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド(51mg、84%)をオフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.91 (m, 3H), 1.47 (d, J=4.00Hz, 6H), 1.53 - 1.60 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.89 - 2.98 (m, 4H), 3.51 - 3.59 (m, 4H), 4.40 (d, J=5.05 Hz, 2H), 4.93 (quin, J=6.63 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.87 (d, J=3.03 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.84 Hz, 1H), 7.60 (d, J=3.03 Hz, 1H), 7.66 (d, J=1.26 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.00 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1H), 8.28 (t, J=5.05 Hz, 1H), 8.58 (d, J=2.27 Hz, 1H). MS: (M+H)<sup>+</sup>=527.2

【0104】

必須のN-Boc保護材料から出発して、実施例276について上記に記載されている方法またはそのルーチンな変形によって実施例277~285を調製した。

【0105】

【表 2】

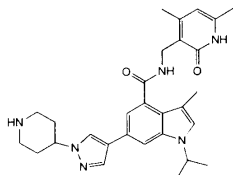
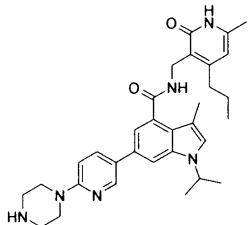
実施例	構造	名称	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm	MS (ES) [M+H] <sup>+</sup>
277		1-イソプロピル -3-メチル-N -((6-メチル- 2-オキソ-4- プロピル-1,2- ジヒドロピリジン -3-イル)メチ ル)-6-(4-(2- オキソピペラジ ン-1-イル)フェ ニル)-1H-イン ドール-4-カル ボキサミド	0.94 (m, 3 H), 1.44 (d, <i>J</i> =6.57 Hz, 6 H), 1.54 - 1.63 (m, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 3.04 (t, <i>J</i> =5.31 Hz, 2 H), 3.41 (s, 2 H), 3.64 (t, <i>J</i> =5.31 Hz, 2 H), 4.37 (d, <i>J</i> =5.05 Hz, 2 H), 4.87 (quin, <i>J</i> =6.63 Hz, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 7.25 (d, <i>J</i> =1.26 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.40 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 2 H), 7.70 - 7.83 (m, 3 H), 8.18 (t, <i>J</i> =5.05 Hz, 1 H)	554.4
278		N-[(4,6-ジ メチル-2-オキ ソ-1,2-ジヒド ロ-3-ピリジニ ル)メチル]-3- メチル-1-(1- メチルエチル)-6 -[6-(3-メチ ル-1-ピペラジ ニル)-3-ピリジ ニル]-1H-イン ドール-4-カル	11.47 (s, 1 H) 8.50 (d, <i>J</i> =2.53 Hz, 1 H) 8.16 (t, <i>J</i> =5.05 Hz, 1 H) 7.92 (dd, <i>J</i> =8.84, 2.53 Hz, 1 H) 7.73 (d, <i>J</i> =1.26 Hz, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.17 (d, <i>J</i> =1.52 Hz, 1 H) 6.92 (d, <i>J</i> =9.09 Hz, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 4.56 - 4.65 (m, 1 H) 4.36 (s, 1 H) 4.34 (s, 1 H) 3.49 - 3.55 (m, 4 H) 2.40 - 2.44 (m, 4 H) 2.24 (s, 3 H) 2.23 (s,	527.3

10

20

30

40

		ボキサミド	3 H) 2.16 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.76 - 1.87 (m, 2 H) 1.41 (d, J=6.57 Hz, 3 H) 0.73 (t, J=7.33 Hz, 3 H)	
279		N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-6-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.42 (m, 6 H), 1.81 (qd, J=11.96, 4.04 Hz, 2 H), 1.98 (m, 2 H), 2.12 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 2.24 (s, 3 H), 2.55 - 2.66 (m, 2 H), 3.05 (d, J=12.63 Hz, 2 H), 4.18 (tt, J=11.49, 4.04 Hz, 1 H), 4.34 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.78 (quin, J=6.69 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.18 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 7.71 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 8.03 (t, J=5.18 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H)	501.1
280		6-メチル-3-[(2-{3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-1H-インドール-4-イル}-2-オキシエチル)アミノ]-4	0.93 (t, J=7.33 Hz, 3 H), 1.42 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 1.56 (qt, J=7.56, 7.36 Hz, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.52 - 2.58 (m, 2 H), 2.77 - 2.90 (m, 4 H), 3.42 - 3.51 (m, 4 H), 4.36 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.84 (dt, J=13.20, 6.66 Hz, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 6.89 (d,	541.5

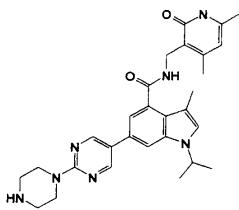
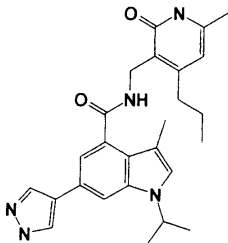
10

20

30

40



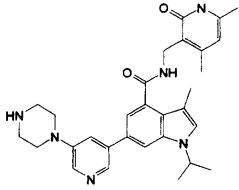
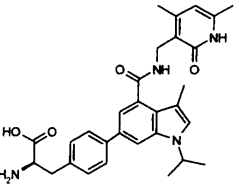
		<p>ープロピルー 2 (1 H)ーピリジノン</p>	<p><math>\delta</math>8.84 Hz, 1 H), 7.17 (d, <math>\delta</math>1.26 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.91 (dd, <math>\delta</math>8.84, 2.53 Hz, 1 H), 8.12 (t, <math>\delta</math>4.93 Hz, 1 H), 8.49 (d, <math>\delta</math>2.27 Hz, 1 H), 11.49 (br. s., 1 H)</p>	
281		<p>Nー ((4, 6ージ メチルー 2ーオキ ソー 1, 2ージヒド ロピリジンー 3ー イル) メチル)ー 1 ーイソプロピルー 3ーメチルー 6ー (2ー (ピペラジン ー 1ーイル) ピリミ ジンー 5ーイル)ー 1 Hーインドール ー 4ーカルボキサ ミド</p>	<p>11.47 (br. s., 1 H), 8.75 (s, 2 H), 8.13 (t, <math>\delta</math>5.1 Hz, 1 H), 7.76 (d, <math>\delta</math>1.5 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.19 (d, <math>\delta</math>1.3 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 4.83 (m, 1 H), 4.34 (d, <math>\delta</math>5.1 Hz, 2 H), 3.71 (m, 4 H), 2.77 (m, 4 H), 2.24 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 1.42 (d, <math>\delta</math>6.6 Hz, 6 H)</p>	514.2
282		<p>3ーメチルー 1ー (1ーメチルエチ ル)ーNー [(6ー メチルー 2ーオキ ソー 4ープロピル ー 1, 2ージヒドロ ー 3ーピリジニル) メチル]ー 6ー (1 Hーピラゾールー 4ーイル)ー 1 Hー</p>	<p>12.85 (br. s., 1 H), 11.49 (br. s., 1 H), 8.01 (t, <math>\delta</math>5.2 Hz, 3 H), 7.72 (d, <math>\delta</math>1.3 Hz, 1 H), 7.20 (m, 2 H), 5.90 (s, 1 H), 4.78 (quin, <math>\delta</math>6.6 Hz, 1 H), 4.35 (d, <math>\delta</math>5.1 Hz, 2 H), 2.55 (m, 2 H), 2.11 (m, 6 H), 1.57 (sxt, <math>\delta</math>7.5 Hz, 2 H), 1.42 (d, <math>\delta</math>6.6 Hz, 6 H),</p>	446.0

10

20

30

40

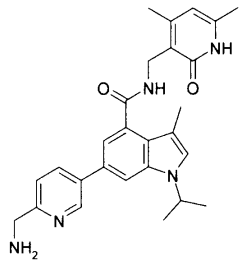
		インドール-4- カルボキサミド	0.94 (m, 3 H)	
283		N-((4, 6-ジ メチル-2-オキ ソ-1, 2-ジヒド ロピリジン-3- イル)メチル)-1 -イソプロピル- 3-メチル-6- (5-(ピペラジン -1-イル)ピリジ ン-3-イル)-1 H-インドール- 4-カルボキサミ ド	11.48 (br. s., 1 H), 8.36 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 8.20 (m, 2 H), 7.84 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 7.55 (t, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J=1.0$ Hz, 1 H), 7.26 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 4.91 (quin, $J=6.6$ Hz, 1 H), 4.35 (d, $J=5.1$ Hz, 2 H), 3.19 (m, 4 H), 2.88 (m, 4 H), 2.24 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 1.43 (d, $J=6.6$ Hz, 6 H)	513.3
284		4-[4-({[(4, 6-ジメチル-2 -オキソ-1, 2- ジヒドロ-3-ピ リジニル)メチル] アミノ}カルボニ ル)-3-メチル- 1-(1-メチルエ チル)-1H-イン ドール-6-イル] -L-フェニルア ラニン	11.48 (br. s., 1 H) 8.18 (t, $J=4.93$ Hz, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 7.70 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H) 7.31 - 7.37 (m, 3 H) 7.24 (s, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 4.89-4.82 (m, 1 H) 4.35 (d, $J=4.80$ Hz, 2 H) 3.85 (br. s., 1 H) 2.97 - 3.22 (m, 2 H) 2.24 (s, 3 H) 2.17 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.43 (d, $J=6.57$ Hz, 6 H)	515.3

10

20

30

40

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

10

20

## 【 0 1 0 6 】

アルキルエステルを含有するボロン酸（またはボロン酸エステル）から上記のように調製した例が幾つかあった。これらの例では、対応するカルボン酸を得るのに、B o c - 保護基の除去を必要とした。

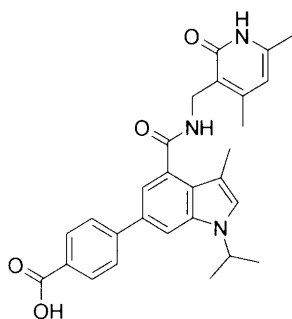
## 【 0 1 0 7 】

## 実施例 2 8 6

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

## 【 化 3 8 】

30



40

MeOH ( 2 mL ) および THF ( 1 mL ) 中のメチル 4 - [ 4 - ( { [ ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } カルボニル ) - 3 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - インドール - 6 - イル ] ベンゾエート ( 30 mg , 0 . 0 6 2 mmol ) に、3 N NaOH ( 0 . 0 3 1 mL , 0 . 1 8 5 mmol ) を加えた。反応を 5 0 で 1 2 時間加熱し、その時点でそれを周囲温度まで放冷し、酸性の氷水で処理して、pH を 6 にもっていった。固体をろ過し、水および酸性の ( pH 2 ) 氷水 : MeOH の 8 : 2 混合物で数回洗浄した。逆相ギルソン ( Gilson ) HPLC ( 1 0 ~ 8 0 % 、アセトニトリル / 水 + 0 . 1 % TFA 、YMC ODS - A C 1 8 カラム 7 5 × 3 0 mm ID S - 5 μm 、1 2 nM カラム 7 分 ) による精製によ

50

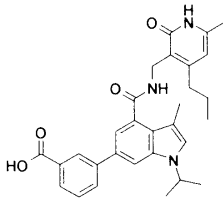
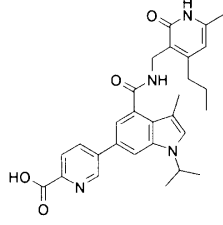
って、標題化合物 ( 12 mg、0.024 mmol、収率 39.5% ) をオフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.91 (br. s., 1 H) 11.48 (br. s., 1 H) 8.23 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 8.02 (d, J=8.34 Hz, 3 H) 7.87 - 7.94 (m, 4 H) 7.38 (s, 1 H) 7.32 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 4.91 (quin, J=6.63 Hz, 1 H) 4.36 (d, J=4.80 Hz, 2 H) 2.24 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.44 (d, J = 6.57 Hz, 6 H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 486.1

【 0108 】

必須のアルキルエステルから出発して、実施例 286 について上記に記載されている方法またはそのルーチンな変形によって実施例 287 ~ 288 を調製した。

【 0109 】

【表 3】

実施例	構造	名称	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm	MS (ES) [M+H] <sup>+</sup>
287		3-[3-メチル-1-(1-メチルエチル)-4-({[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] アミノ} カルボニル)-1H-インドール-6-イル]安息香酸	13.07 (br. s., 1 H) 11.49 (br. s., 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.23 (t, <i>J</i> =4.67 Hz, 1 H) 8.00 (d, <i>J</i> =8.08 Hz, 1 H) 7.90 (d, <i>J</i> =7.58 Hz, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 7.59 (t, <i>J</i> =7.71 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 5.90 (s, 1 H) 4.98-4.95 (m, 1 H) 4.38 (d, <i>J</i> =5.05 Hz, 2 H) 2.56 (d, <i>J</i> =7.58 Hz, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 2.12 (s, 3H) 1.54-1.62 (m, 2 H) 1.44 (d, <i>J</i> =6.57 Hz, 6 H) 0.94 (t, <i>J</i> =7.33 Hz, 3 H)	500.1
288		5-[3-メチル-1-(1-メチルエチル)-4-({[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] アミノ} カルボニル)-1H-インドール-6-イル]-2-ピリジンカルボン酸	13.22 (br. s., 1 H) 11.51 (br. s., 1 H) 9.11 (br. s., 1 H) 8.31-8.38 (m, 1 H) 8.23 (br. s., 1 H) 8.12 (br. s., 1 H) 8.02 (br. s., 1 H) 7.42 (br. s., 1 H) 7.37 (br. s., 1 H) 5.91 (br. s., 1 H) 4.88-4.98 (m, 1 H) 4.38 (br. s., 2 H) 2.55-2.61 (m, 2 H) 2.19	501.1

10

20

30

40

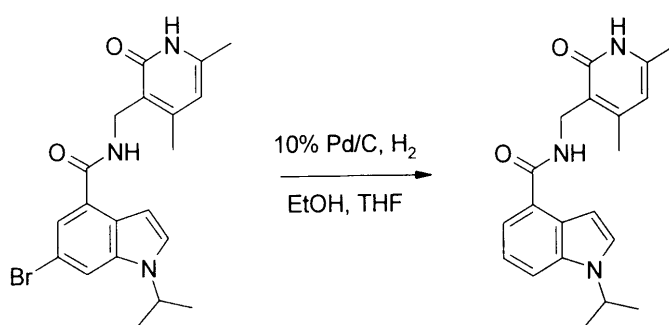
			(br. s., 3 H) 2.12 (br. s., 3 H) 1.54 - 1.62 (m, 2 H) 1.46 (br. s., 6 H) 0.90-0.99 (m, 3 H)	
--	--	--	---	--

## 【 0 1 1 0 】

## 実施例 2 8 9

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

## 【 化 3 9 】



N<sub>2</sub> 雰囲気下でフラスコに、10%パラジウム炭素(0.028g、0.026mmol)およびエタノール(1mL)(触媒を湿らすため)を加えた。次に、フラスコを6-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド(0.11g、0.264mmol)、エタノール(4mL)、およびテトラヒドロフラン(1mL)で満たした。懸濁液をN<sub>2</sub>下で攪拌し、次に排気して、H<sub>2</sub>(バルーン)で再充てんし、一晩攪拌した。次に、反応をN<sub>2</sub>下に戻し、10%メタノール/ジクロロメタンで希釈した。セライトを加え、混合物を15分間攪拌し、セライトのパッドを通してろ過した、10%メタノール/ジクロロメタンで洗浄し、濃縮した。残留物をジメチルスルホキシドおよびアセトニトリル(0.1%トリフルオロ酢酸含有)に溶かし、ギルソン分取HPLC(Sunfire 30×75mm; 勾配B:15~75%; A:水+0.1%TFA; B:アセトニトリル+0.1%TFA)によって精製した。結果として生じた残留物を10%メタノール/ジクロロメタンに溶かし、Silicycleカーボネート樹脂(1.5g)で処理した。混合物を30分間攪拌し、セライトを通してろ過し、10%メタノール/ジクロロメタンで洗浄し、濃縮した。残留物をジクロロメタンに溶かし、メチル-t-ブチルエーテルで処理した。溶媒をN<sub>2</sub>流によって除去し、固体を真空オーブン中で45℃、18時間乾燥して、N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド(56mg、0.159mmol、収率60%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.41 - 1.48 (m, 6 H) 2.09 - 2.15 (m, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 4.35 (d, J=5.31 Hz, 2 H) 4.79 (quin, J=6.63 Hz, 1 H) 5.88 (s, 1 H) 6.84 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 7.11 - 7.18 (m, 1 H) 7.39 (d, J=6.57 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.08 (t, J=5.31 Hz, 1 H) 11.54 (br. s., 1 H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 338.6

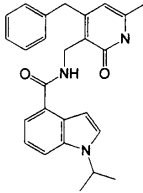
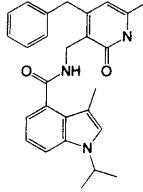
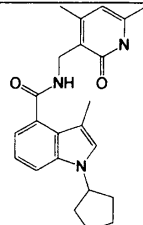
## 【 0 1 1 1 】

必須の6-ハロインドール、アルケン、またはC B z保護アミンから出発して、実施例

289について上記に記載されている方法またはそのルーチンな変形によって実施例290～295を調製した。

【0112】

【表4】

実施例	構造	名称	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm	MS (ES) [M+H] <sup>+</sup>
290		N-((4-ベンジ ル-6-メチル- 2-オキソ-1, 2- ジヒドロピリジ ン-3-イル)メチ ル)-1-イソプロ ピル-1H-イン ドール-4-カル ボキサミド	11.60 (br. s., 1 H) 8.10 - 8.20 (m, 1 H) 7.66 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 7.14 - 7.31 (m, 6 H) 6.85 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 5.82 (s, 1 H) 4.80 (quin, J=6.69 Hz, 1 H) 4.44 (s, 1 H) 4.42 (s, 1 H) 4.01 (s, 2 H) 2.10 (s, 3 H) 1.47 (s, 3 H) 1.45 (s, 3 H)	413.9
291		N-((4-ベンジ ル-6-メチル- 2-オキソ-1, 2- ジヒドロピリジ ン-3-イル)メチ ル)-1-イソプロ ピル-3-メチル -1H-インドー ル-4-カルボキ サミド	11.55 (s, 1 H) 8.08 (t, J=5.18 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.20 - 7.33 (m, 6 H) 7.04 - 7.08 (m, 1 H) 6.90 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 5.79 (s, 1 H) 4.72 (quin, J=6.63 Hz, 1 H) 4.41 (d, J=5.31 Hz, 2 H) 3.99 (s, 2 H) 2.15 (s, 3 H) 2.09 (s, 3 H) 1.42 (s, 3 H) 1.40 (s, 3 H)	427.8
292		1-シクロペンチ ル-N-((4, 6- ジメチル-2- オキソ-1, 2-ジ	11.47 (br. s., 1 H) 7.99 (t, J=4.93 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.06 (t, J=7.71	378.3

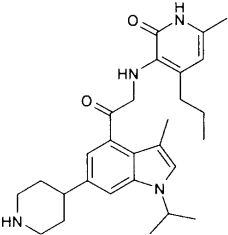
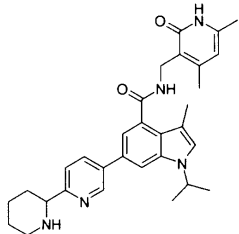
10

20

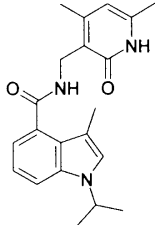
30

40

50

		ヒドロピリジン- 3-イル) メチル) -3-メチル-1 H-インドール- 4-カルボキサミ ド	Hz, 1 H) 6.93 (d, $J=6.82$ Hz, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 4.86 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H) 4.33 (s, 1 H) 4.32 (s, 1 H) 2.23 (s, 3 H) 2.07 - 2.16 (m, 8 H) 1.76 - 1.86 (m, 4 H) 1.69 (d, $J=3.54$ Hz, 2 H)		10
293		6-メチル-3- ({2-[3-メチ ル-1-(1-メチ ルエチル)-6- (4-ピペリジニ ル)-1H-インド ール-4-イル]- 2-オキソエチル アミノ)-4-プロ ピル-2 (1H)- ピリジノン	0.93 (t, $J=7.33$ Hz, 3 H), 1.39 (d, $J=6.57$ Hz, 6 H), 1.48 - 1.64 (m, 4 H), 1.68 (br. s., 2 H), 2.12 (s, 6 H), 2.54 (m, 4 H), 3.01 (d, $J=11.87$ Hz, 2 H), 3.16 (d, $J=4.55$ Hz, 1 H), 4.33 (d, $J=5.05$ Hz, 2 H), 4.70 (dt, $J=13.20, 6.66$ Hz, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.93 (t, $J=4.80$ Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H)	463.1	20  30
294		N-[(4, 6-ジ メチル-2-オキ ソ-1, 2-ジヒド ロ-3-ピリジニ ル) メチル]-3- メチル-1-(1- メチルエチル)-6 -[6-(2-ピペ リジニル)-3-ピ	1 H NMR (400 MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ ppm 1.51 - 1.53 (d, 6 H) 1.82 - 1.84 (m, 3 H) 1.99 - 2.05 (m, 2 H) 2.24 - 2.26 (d, $J=7.83$ Hz, 6 H) 2.26 - 2.31 (m, 1 H) 2.46 (s, 3 H) 3.13 - 3.25 (m, 1 H) 3.52 - 3.55 (m, 1 H)	512.3	40



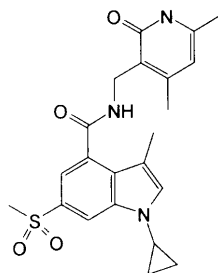
		リジニル] - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド	4.36 - 4.49 (m, 1 H) 4.58 (s, 2 H) 4.83 - 4.89 (m, 1 H) 6.15 (s, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.52 - 7.54 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 8.19 - 8.22 (dd, J=8.08, 2.02 Hz, 1 H) 8.99 - 9.00 (d, J=1.77 Hz, 1 H)	
295		N - [(4, 6 - ジ メチル - 2 - オキ ソ - 1, 2 - ジヒド ロ - 3 - ピリジニ ル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミ ド	11.47 (s, 1 H) 7.99 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 7.04 - 7.09 (m, 1 H) 6.92 (d, J=6.32 Hz, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 4.71 (quin, J=6.63 Hz, 1 H) 4.33 (s, 1 H) 4.32 (s, 1 H) 2.23 (s, 3 H) 2.14 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.42 (s, 3 H) 1.40 (s, 3 H)	352.2

## 【 0 1 1 3 】

## 実施例 2 9 6

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

## 【 化 4 0 】



N 2 流の下で、バイアルに、銅 ( I I ) トリフルオロメタンスルホン酸塩 ( 0 . 0 8 4  
g、0 . 2 3 3 m m o l )、メタンスルホン酸ナトリウム ( sodium methanesulfinate )

(0.056 g、0.467 mmol)、DMSO (1.3 mL)、およびN,N-ジメチルエチレン(dimethylethylene)ジアミン(0.053 mL、0.490 mmol)を加えた。深青色の反応物を5分間攪拌し、次に6-ブロモ-1-シクロプロピル-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド(0.10 g、0.233 mmol)を加えた。バイアルを密閉し、120 で3時間加熱し、その時点でそれを水(50 mL)で希釈した。混合物を30% THF/EtOAc (2x) (エマルジョンを破壊するために温める必要あり)で抽出した。合わせた有機物を、硫酸マグネシウムで乾燥し、セライトを通してろ過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(12グラム Iscoゴールドシリカカラム; 勾配B: 5~85%; A: ジクロロメタン、B: クロロホルム中10% (MeOH中2Mアンモニア)による残留物の精製によって、1-シクロプロピル-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-6-(メチルスルホニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド(83 mg、0.184 mmol、収率79%)を、白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.50 (s, 1 H), 8.38 (t, J=5.1 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J=7.8, 1.3 Hz, 2 H), 5.87 (s, 1 H), 4.34 (d, J=5.1 Hz, 2 H), 3.52 (tt, J=7.0, 3.6 Hz, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 1.09 (m, 2 H), 0.96 (m, 2 H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup>427.8

【0114】

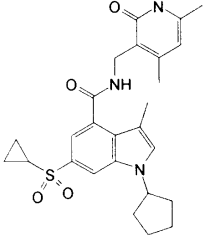
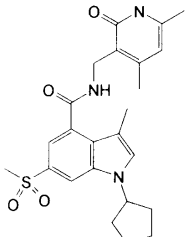
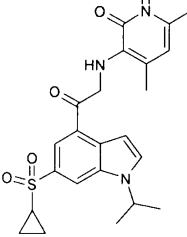
必須の6-ブロモインドールから出発して、実施例296について上記に記載されている方法またはそのルーチンな変形によって実施例297~302を調製した。

【0115】

10

20

【表 5】

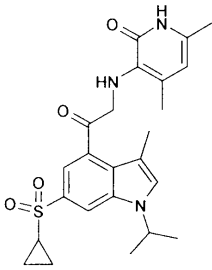
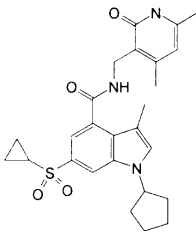
実施例	構造	名称	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm	MS (ES) [M+H] <sup>+</sup>
297		1-シクロペンチル -6-(シクロプロ ピルスルホニル)- N-[(4,6-ジメ チル-2-オキソ 1,2-ジヒドロ 3-ピリジニル)メ チル]-3-メチル -1H-インドール -4-カルボキサミ ド	11.49 (s, 1 H), 8.39 (t, <i>J</i> =4.9 Hz, 1 H), 8.04 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.35 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 5.03 (t, <i>J</i> =6.9 Hz, 1 H), 4.34 (d, <i>J</i> =4.8 Hz, 2 H), 2.85 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.14 (m, 8 H), 1.81 (m, 4 H), 1.74 (m, 2 H), 1.13 (m, 2 H), 1.00 (m, 2 H)	481.9
298		1-シクロペンチル -N-[(4,6-ジ メチル-2-オキシ -1,2-ジヒドロ -3-ピリジニル) メチル]-3-メチ ル-6-(メチルス ルホニル)-1H- インドール-4-カ ルボキサミド	11.50 (s, 1 H), 8.36 (t, <i>J</i> =4.9 Hz, 1 H), 8.09 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.40 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 5.01 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 1 H), 4.35 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.15 (m, 8 H), 1.78 (m, 6 H)	455.9
299		3-({2-[6-(シ クロプロピルスルホ ニル)-3-メチル -1-(1-メチル エチル)-1H-イ ンドール-4-イ	0.93-1.06 (m, 2 H), 1.11-1.25 (m, 2 H), 1.49 (d, <i>J</i> =6.57 Hz, 6 H), 2.13 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.81-2.98 (m, 1 H), 4.37 (d, <i>J</i> =5.05 Hz, 2 H), 4.99	442.0

10

20

30

40

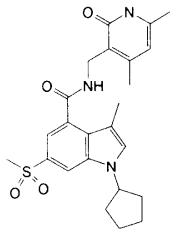
		ル] - 2 - オキソエチル} アミノ) - 4, 6 - ジメチル - 2 (1 H) - ピリジノン	(dt, $J=13.33, 6.60$ Hz, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 6.99 (d, $J=3.28$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J=3.28$ Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.49 (t, $J=4.93$ Hz, 1 H), 11.57 (br. s., 1 H)	
300		3 - ({ 2 - [ 6 - (シクロプロピルスルホニル) - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - イル] - 2 - オキソエチル} アミノ) - 4, 6 - ジメチル - 2 (1 H) - ピリジノン	1.00 (dd, $J=7.71, 2.65$ Hz, 2 H), 1.13 (dd, $J=4.67, 2.40$ Hz, 2 H), 1.45 (d, $J=6.57$ Hz, 6 H), 2.12 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.76 - 2.95 (m, 1 H), 4.35 (d, $J=5.05$ Hz, 2 H), 4.91 (quin, $J=6.63$ Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 7.36 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 8.03 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H), 8.40 (t, $J=4.93$ Hz, 1 H), 11.51 (s, 1 H)	455.9
301		1 - シクロペンチル - 6 - (シクロプロピルスルホニル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル	11.49 (s, 1 H), 8.39 (t, $J=4.9$ Hz, 1 H), 8.04 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.35 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 5.03 (t, $J=6.9$ Hz, 1 H), 4.34 (d, $J=4.8$ Hz, 2 H), 2.85 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H),	481.9

10

20

30

40

		- 1H-インドール - 4-カルボキサミ ド	2.14 (m, 8 H), 1.81 (m, 4 H), 1.74 (m, 2 H), 1.13 (m, 2 H), 1.00 (m, 2 H)	
302		1-シクロペンチル -N-[(4,6-ジ メチル-2-オキソ -1,2-ジヒドロ -3-ピリジニル) メチル]-3-メチ ル-6-(メチルス ルホニル)-1H- インドール-4-カ ルボキサミド	11.50 (s, 1 H), 8.36 (t, $J=4.9$ Hz, 1 H), 8.09 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.40 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 5.01 (t, $J=7.1$ Hz, 1 H), 4.35 (d, $J=5.1$ Hz, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.15 (m, 8 H), 1.78 (m, 6 H)	455.9

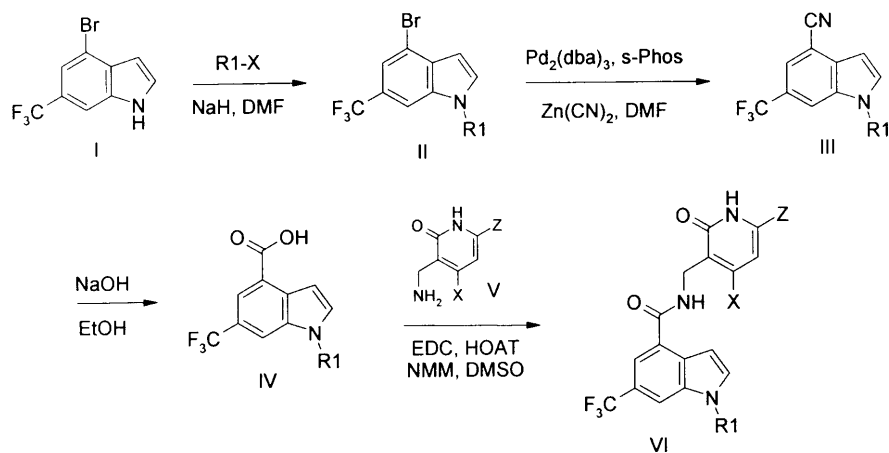
10

20

## 【0116】

## スキーム2

## 【化41】



30

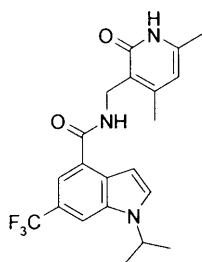
## 【0117】

## 実施例303

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

40

## 【化 4 2】

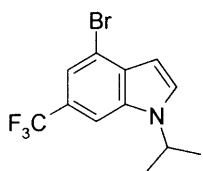


## 【 0 1 1 8】

10

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

## 【化 4 3】



D M F ( 6 m L ) 中の 4 - ブロモ - 6 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - インドール ( 1 g、3.79 mmol ) の溶液に、60%水素化ナトリウム ( 0.182 g、4.54 mmol ) を加え、混合物を 30 分間撹拌した。2 - ブロモプロパン ( 0.533 mL、5.68 mmol ) を加え、混合物を一晩撹拌した。次に、反応を 10% N a H C O<sub>3</sub> でクエンチし、E t O A c ( 3 x ) で抽出した。抽出物を N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。残留物を精製し、カラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、0 ~ 100% E t O A c / ヘキサン ) を使用して、白色の固体として標題化合物 ( 460 mg、40% ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 400 M H z , クロロホルム - d ) ppm 1.56 - 1.61 ( m, 6 H), 4.66 - 4.79 ( m, 1 H), 6.65 ( d, J=3.03 Hz, 1 H), 7.27 - 7.31 ( m, 1 H), 7.45 ( d, J=3.03 Hz, 1 H), 7.54 ( s, 1 H), 7.63 ( s, 1 H). MS: (M+H)<sup>+</sup>=306.2

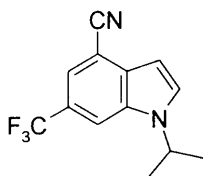
20

## 【 0 1 1 9】

30

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

## 【化 4 4】



10 - mL マイクロウェーブチューブに、4 - ブロモ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - インドール ( 330 mg、1.078 mmol )、ジシアノ亜鉛 ( 146 mg、1.240 mmol )、D M F ( 4 m L )、および水 ( 0.040 mL ) を加え、N<sub>2</sub> を泡立てることによって、混合物を 5 分間脱気した。s - P h o s ( 48.7 mg、0.119 mmol ) およびトリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 49.4 mg、0.054 mmol ) を加えた。チューブを密閉し、混合物を 120 ° で 2.5 時間加熱した。1 N N a O H ( 3 mL ) を加え、混合物を E t O A c ( 3 x ) で抽出した。抽出物を N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、0 ~ 70% E t O A c / ヘキサン ) を使用して精製して、白色の固体として標題化合物 ( 210 mg、77% ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 400 M H z , クロロホルム - d ) ppm 1.61 ( m, 6 H), 4.79 ( spt, J=6.69 Hz, 1 H), 6

40

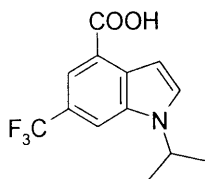
50

.84 (d,  $J=3.28$  Hz, 1 H), 7.59 (d,  $J=3.28$  Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H).  
MS:  $(M+H)^+=253.2$

【 0 1 2 0 】

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

【化 4 5】



10

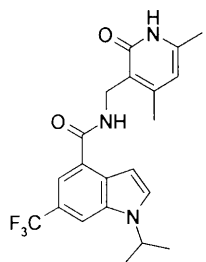
エタノール (5 mL) 中の 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボニトリル (180 mg, 0.714 mmol) の溶液に、10% 水酸化ナトリウム (5 mL, 0.714 mmol) を加え、混合物を還流状態で一晩加熱した。混合物を濃縮して、EtOH を除去し、水相を 1 N HCl で酸性化して ~ pH 4 にした。沈殿物をろ過によって集め、高真空下で乾燥して、標題化合物 (167 mg, 86%) を茶色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.43 - 1.60 (m, 6 H), 4.96 - 5.13 (m, 1 H), 7.11 (d,  $J=3.28$  Hz, 1 H), 7.89 - 8.05 (m, 2 H), 8.25 (s, 1 H), 13.15 (br. s., 1 H). MS:  $(M+H)^+=272.0$

20

【 0 1 2 1 】

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

【化 4 6】



30

ジメチルスルホキシド (1 mL) 中の 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸 (40 mg, 0.147 mmol) の溶液に、3 - (アミノメチル) - 4, 6 - ジメチル - 2 (1 H) - ピリジノン (41.7 mg, 0.221 mmol)、N - メチルモルホリン (0.065 mL, 0.590 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (40.1 mg, 0.295 mmol)、および EDC (56.5 mg, 0.295 mmol) を加え、混合物を一晩撹拌した。混合物を水 (5 mL) でクエンチし、10 分間撹拌した。沈殿物をろ過によって集め、高真空下で乾燥して、標題化合物 (39 mg, 63%) をオフホワイト色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.47 (m, 6 H), 2.13 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 4.36 (d,  $J=5.05$  Hz, 2 H), 4.99 (dt,  $J=13.20, 6.66$  Hz, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 6.98 (d,  $J=3.03$  Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.86 (d,  $J=3.28$  Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.45 (t,  $J=4.93$  Hz, 1 H), 11.56 (s, 1 H). MS:  $(M+H)^+=406.1$

40

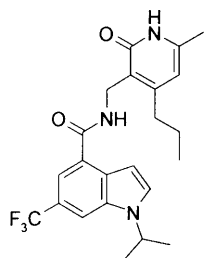
【 0 1 2 2 】

実施例 304

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

50

## 【化 4 7】

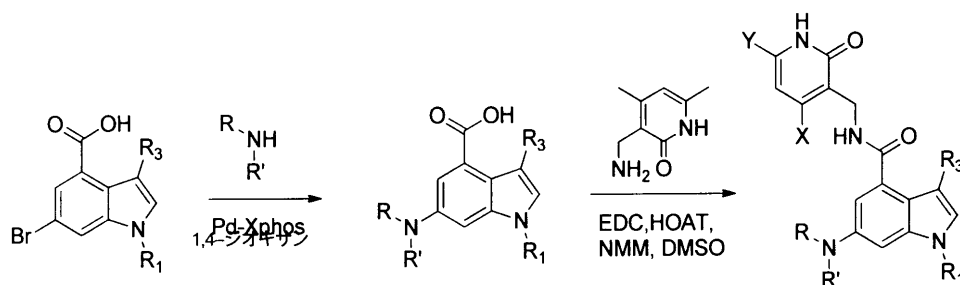


N - ( ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチ  
ル ) - 1 - イソプロピル - 6 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボ  
キサミドに関して記載されている手順を使用して、標題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400  
MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.91 (t, J=8.00 Hz 3 H), 1.39 - 1.63 (m, 8 H), 2.14 (s, 3 H  
) , 4.39 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.99 (dt, J=13.26, 6.76 Hz, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 6.  
98 (d, J=3.28 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.87 (d, J=3.03 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H),  
8.44 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 11.57 (s, 1 H). MS: (M+H)<sup>+</sup>=434.1

## 【 0 1 2 3 】

スキーム 3

## 【化 4 8】

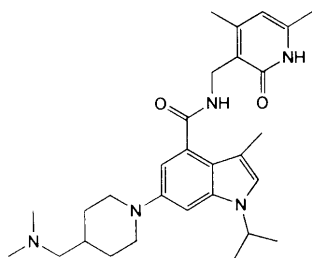


## 【 0 1 2 4 】

実施例 305

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

## 【化 4 9】

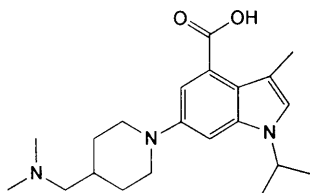


## 【 0 1 2 5 】

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



## 【化50】

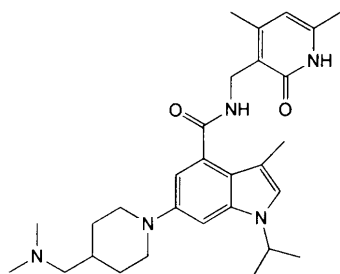


10 - mL マイクロウェーブチューブに、6 - ブロモ - 3 - メチル - 1 - ( 1 - メチル  
エチル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸 ( 1 0 0 m g 、 0 . 3 3 8 m m o l ) , 1  
10 , 4 - ジオキサン ( 2 m L ) 、 N , N - ジメチル - 1 - ( 4 - ピペリジニル ) メタンアミ  
ン ( 5 2 . 8 m g 、 0 . 3 7 1 m m o l ) 、 およびナトリウム *tert* - ブトキシド ( 7  
1 . 4 m g 、 0 . 7 4 3 m m o l ) を加え、混合物を 5 分間脱気した。ショーロ (Choro  
) ( 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリ - *i* - プロピル - 1 , 1  
' - ビフェニル ) [ 2 - ( 2 - アミノエチル ) フェニル ] P d ( 1 1 ) M e - t - ブチル  
エーテル付加物 ( 1 3 . 9 6 m g 、 0 . 0 1 7 m m o l ) を加え、チューブを密閉した。  
2 0 時間攪拌しながら、混合物を 9 8 で攪拌した。次に、混合物を濃縮し、逆相 H P L C ( G e m i n i 5 u C 1 8 ( 2 ) 1 0 0 A 、 A X I A ; 3 0 × 1 0 0 m m 5 ミ  
クロン ; ( 3 0 m L / 分、7 % A C N / H 2 O 、 0 . 1 % ギ酸 ~ 3 7 % A C N / H 2 O 、  
20 0 . 1 % ギ酸 ) を使用して、残留物を精製して、標題化合物 ( 6 5 m g 、 5 4 % ) を黄白  
色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> ) ppm 1.19 - 1.34 ( m , 2 H ) , 1.39  
( d , J = 6.57 Hz , 6 H ) , 1.58 - 1.71 ( m , 1 H ) , 1.82 ( d , J = 11.87 Hz , 2 H ) , 2.23 - 2.3  
1 ( m , 10 H ) , 2.66 ( t d , J = 11.94 , 1.89 Hz , 2 H ) , 3.57 - 3.71 ( m , 2 H ) , 4.70 ( q u i n ,  
J = 6.63 Hz , 1 H ) , 7.09 ( d , J = 2.02 Hz , 1 H ) , 7.15 ( d d , J = 9.60 , 1.52 Hz , 2 H ) . MS:  
( M + H ) <sup>+</sup> = 358.2

## 【0126】

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

## 【化51】



ジメチルスルホキシド ( 1 m L ) 中の 6 - { 4 - [ ( ジメチルアミノ ) メチル ] - 1 -  
ピペリジニル } - 3 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - インドール - 4 - カル  
ボン酸 ( 6 2 m g 、 0 . 1 7 3 m m o l ) の溶液に、3 - ( アミノメチル ) - 4 , 6 - ジ  
メチル - 2 ( 1 H ) - ピリジノン ( 4 2 . 5 m g 、 0 . 2 2 5 m m o l ) 、 N - メチルモ  
ルホリン ( 0 . 0 9 5 m L 、 0 . 8 6 7 m m o l ) 、 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾト  
リアゾール ( 4 7 . 2 m g 、 0 . 3 4 7 m m o l ) 、 および E D C ( 6 6 . 5 m g 、 0 .  
3 4 7 m m o l ) を加え、混合物を一晩攪拌した。混合物を、逆相 H P L C ( G e m i n i 5 u C 1 8 ( 2 ) 1 0 0 A 、 A X I A ; 3 0 × 1 0 0 m m 5 ミクロン ; 3 0 m  
L / 分、8 % A C N / H 2 O 、 0 . 1 % ギ酸 ~ 3 8 % A C N / H 2 O 、 0 . 1 % ギ酸 ) を  
使用して精製して、標題化合物 ( 5 2 m g 、 5 5 % ) をオフホワイト色の固体として得た。  
50 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> ) ppm 1.26 ( m , 2 H ) , 1.35 - 1.41 ( m , 6 H ) , 1.57 - 1.71

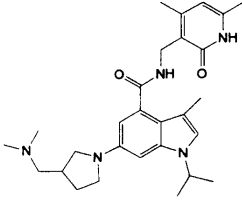
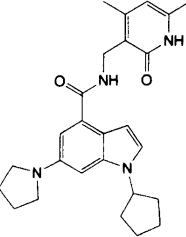
(m, 1 H), 1.80 (d, J=11.12 Hz, 2 H), 2.10 (d, J=10.36 Hz, 6 H), 2.22 (s, 3 H), 2.26 - 2.33 (m, 8 H), 2.57 - 2.72 (m, 2 H), 3.61 (d, J=12.13 Hz, 2 H), 4.31 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.58 - 4.72 (m, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 6.69 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 6.92 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 7.05 (d, J=1.01 Hz, 1H), 7.92 - 7.99 (m, 1 H). MS: (M+H)<sup>+</sup>=492.1

【 0 1 2 7 】

必須のアミンを使用して、実施例 3 0 5 について上記に記載されている方法またはそのルーチンな変形によって実施例 3 0 6 ~ 3 1 7 を調製した。

【 0 1 2 8 】

【表 6】

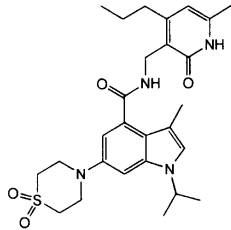
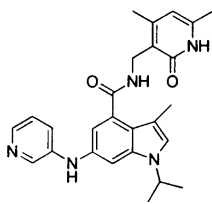
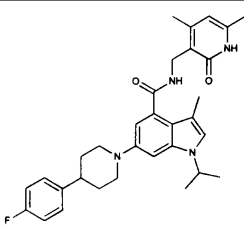
実施例	構造	名称	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm	MS (ES) [M+H] <sup>+</sup>
306		N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(3-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.36 (m, 6 H), 1.68 (dd, <i>J</i> =12.13, 7.58 Hz, 1 H), 2.01 - 2.38 (m, 20 H), 2.99 (dd, <i>J</i> =9.09, 6.57 Hz, 1 H), 3.20 - 3.30 (m, 1 H), 3.35 - 3.44 (m, 1 H), 4.31 (d, <i>J</i> =5.05 Hz, 2 H), 4.53 - 4.67 (m, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 6.35 (d, <i>J</i> =2.02 Hz, 1 H), 6.45 (d, <i>J</i> =1.77 Hz, 1 H), 6.93 (d, <i>J</i> =1.01 Hz, 1 H), 7.88 (t, <i>J</i> =5.18 Hz, 1 H), 11.47 (s, 1 H)	478.0
307		1-シクロペンチル-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(ピロリジン-1-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.65 - 1.88 (m, 7 H), 1.95 - 2.02 (m, 5 H), 2.08 - 2.18 (m, 6 H), 2.24 (s, 3 H), 3.29 (t, <i>J</i> =6.32 Hz, 4 H), 4.34 (d, <i>J</i> =5.31 Hz, 2 H), 4.74 - 4.90 (m, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 6.59 - 6.70 (m, 2 H), 6.83 (d, <i>J</i> =1.77 Hz, 1 H), 7.22 (d, <i>J</i> =3.28 Hz, 1 H), 8.03 (t, <i>J</i> =5.31 Hz, 1 H)	433.2

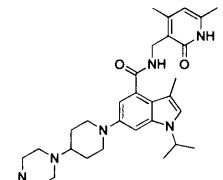
10

20

30

40

308		6-((1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)-1-イソプロピルー3-メチルーN-((6-メチルー2-オキソ-4-プロピルー1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.06 (m, 3 H), 1.43 - 1.54 (m, 6 H), 1.68 (sxt, $J=7.58$ Hz, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.69 - 2.82 (m, 2 H), 3.17 - 3.26 (m, 4 H), 3.76 - 3.86 (m, 4 H), 4.52 - 4.58 (m, 2 H), 4.69 (dt, $J=13.39$ , 6.69 Hz, 1 H), 6.11 - 6.21 (m, 1 H), 6.88 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H), 7.09 (dd, $J=11.75$ , 1.64 Hz, 2H)	513.2	10
309		N-((4, 6-ジメチルー2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピルー3-メチルー6-(ピリジン-3-イルアミノ)-1H-インドール-4-カルボキサミド	1.39 (m, 6 H), 2.11 (d, $J=3.28$ Hz, 6 H), 2.22 (s, 3 H), 4.32 (d, $J=4.80$ Hz, 2 H), 4.59 (dt, $J=13.14$ , 6.57 Hz, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 6.76 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H), 7.12 - 7.25 (m, 3 H), 7.41 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H), 8.10 (t, $J=4.80$ Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.30 - 8.39 (m, 1 H), 11.47 (br. s., 1 H)	444.1	30
310		N-((4, 6-ジメチルー2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6	11.48 (s, 1H), 8.01 (br. s., 1H), 6.48 - 7.39 (m, 6H), 5.87 (s, 1H), 4.68 (dt, $J = 6.09$ , 12.32 Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 5.05$ Hz,	528.9	40

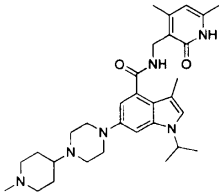
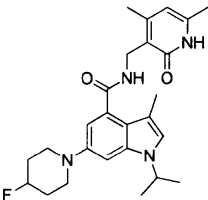
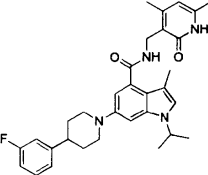
		<p>           - (4 - (4 - フル            オロフェニル) ピペ            リジン - 1 - イル)            - 1 - イソプロピ            ル - 3 - メチル -            1 H - インドール            - 4 - カルボキサ            ミド         </p>	<p>           2H), 3.74 (d, J = 12.13            Hz, 2H), 2.23 (s, 3H),            2.11 (s, 6H), 1.89 (br.            s., 3H), 1.39 (d, J = 6.32            Hz, 6H)         </p>	
311		<p>           N - ((4, 6 - ジ            メチル - 2 - オキ            ソ - 1, 2 - ジヒド            ロピリジン - 3 -            イル) メチル) - 1            - イソプロピル -            3 - メチル - 6 -            (4 - (4 - メチル            ピペラジン - 1 -            イル) ピペリジン -            1 - イル) - 1 H -            インドール - 4 -            カルボキサミド         </p>	<p>           7.97 (br. s., 1H), 7.05            (s, 1H), 6.92 (d, J = 1.77            Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.02            Hz, 1H), 5.86 (s, 1H),            4.60 - 4.69 (m, J = 6.44,            6.44 Hz, 1H), 4.31 (d, J            = 4.80 Hz, 2H), 3.65 (d,            J = 11.37 Hz, 2H), 3.25 -            3.32 (m, 4H), 2.68 (ddd,            J = 1.89, 2.02, 3.66 Hz,            2H), 2.62 (dd, J = 1.14,            11.24 Hz, 2H), 2.33 (dt,            J = 1.77, 3.54 Hz, 1H),            2.22 (s, 3H), 2.14 (s,            3H), 2.11 (s, 5H), 2.08            (s, 4H), 1.80 - 1.91 (m,            J = 10.36 Hz, 2H), 1.55            (br. s., 1H), 1.37 (d, J            = 6.57 Hz, 6H)         </p>	533.0

10

20

30

40

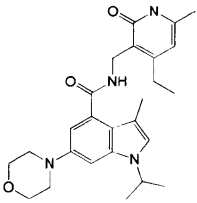
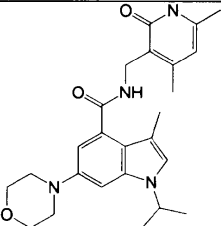
312		N-((4, 6-ジ メチル-2-オキ ソー1, 2-ジヒド ロピリジン-3- イル)メチル)-1 -イソプロピル- 3-メチル-6- (4-(1-メチル ピペリジン-4- イル)ピペラジン- 1-イル)-1H- インドール-4- カルボキサミド	7.04 (s, 1H), 7.00 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.66 (quin, J = 6.69 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.18 - 3.29 (m, 4H), 3.11 - 3.18 (m, 1H), 2.98 (d, J = 11.87 Hz, 2H), 2.76 - 2.85 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.27 - 2.35 (m, 5H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.04 - 2.14 (m, 2H), 1.93 - 2.02 (m, 2H), 1.54 - 1.72 (m, 2H), 1.45 (d, J = 6.57 Hz, 6H)	533.0
313		N-((4, 6-ジ メチル-2-オキ ソー1, 2-ジヒド ロピリジン-3- イル)メチル)-6 -(4-フルオロピ ペリジン-1-イ ル)-1-イソプロ ピル-3-メチル -1H-インドー ル-4-カルボキ サミド	7.01 - 7.06 (m, 2H), 6.88 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.81 - 4.88 (m, 1H), 4.59 - 4.71 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.09 - 3.19 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.88 - 2.15 (m, 4H), 1.46 (d, J = 6.82 Hz, 6H)	452.8
314		N-((4, 6-ジ メチル-2-オキ ソー1, 2-ジヒド ロピリジン-3- イル)メチル)-1 -(4-(3-フルオ ロフェニル)ピ ペリジン-1-イ ル)-1H-インド ール-4-カルボ キサミド	8.01 (t, 1H), 7.36 (td, J = 6.32, 7.96 Hz, 1H), 7.12 - 7.19 (m, 2H), 7.07 (d,	529.0

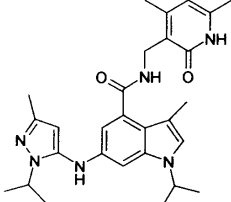
10

20

30

40

		ロピリジン-3-イル) メチル) -6 - (4 - (3 -フルオロフェニル) ピペリジン-1-イル) -1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド	J = 1.01 Hz, 1H), 7.00 - 7.06 (m, 1H), 6.98 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.68 (quin, J = 6.57 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 3.75 (d, J = 11.87 Hz, 2H), 2.65 - 2.82 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.10 (d, J = 4.04 Hz, 6H), 1.75 - 1.96 (m, 4H), 1.38 (d, J = 6.57 Hz, 6H)		10
315		N-[(4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(4-メチルホリニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.43 (br. s., 1 H) 7.96 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 7.08 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 6.95 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 6.70 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 5.91 (s, 1 H) 4.67 (quin, J=6.63 Hz, 1 H) 4.34 (s, 1 H) 4.32 (s, 1 H) 3.74 - 3.77 (m, 4 H) 3.07 - 3.11 (m, 4 H) 2.54 - 2.60 (m, 2 H) 2.13 (s, 3 H) 2.09 (s, 3 H) 1.38 (s, 3 H) 1.37 (s, 3 H) 1.13 (t, J=7.58 Hz, 3 H)	451.0	20 30
316		N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(4-メチルホリニル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.34 (br. s., 1 H) 7.99 (t, J=4.93 Hz, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 6.94 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 6.70 (d, J=1.77 Hz, 1 H)	437.1	40

		ル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - モルホリニ ル) - 1 H - インド ール - 4 - カルボ キサミド	Hz, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 4.67 (quin, $J=6.57$ Hz, 1 H) 4.32 (s, 1 H) 4.30 (s, 1 H) 3.72 - 3.80 (m, 4 H) 3.06 - 3.13 (m, 4 H) 2.22 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 2.09 (s, 3 H) 1.38 (s, 3 H) 1.37 (s, 3 H)	
317		N - [(4, 6 - ジ メチル - 2 - オキ ソ - 1, 2 - ジヒド ロ - 3 - ピリジニ ル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - {[3 - メチル - 1 - (1 - メチルエ チル) - 1 H - ピラ ゾール - 5 - イル] アミノ} - 1 H - イ ンドール - 4 - カ ルボキサミド	1.30 (m, 6 H), 1.35 (d, $J=6.82$ Hz, 6 H), 2.08 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 4.31 (d, $J=5.05$ Hz, 2 H), 4.37 - 4.49 (m, 2 H), 5.70 - 5.77 (m, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 6.60 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H), 6.71 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H), 6.99 - 7.07 (m, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.93 - 8.03 (m, 1 H), 11.46 (br. s., 1 H)	489.0

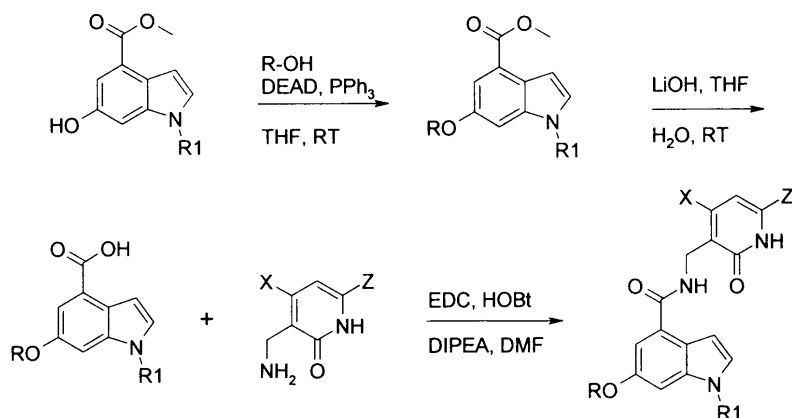
10

20

30



## 【化 5 2】



10

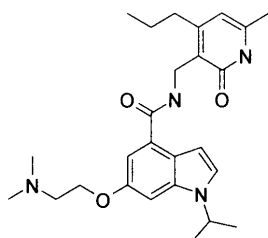
## 【 0 1 3 0 】

## 実施例 3 1 8

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

## 【化 5 3】

20

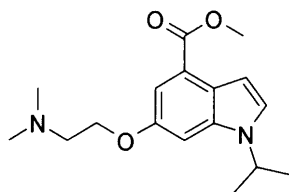


## 【 0 1 3 1 】

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

30

## 【化 5 4】



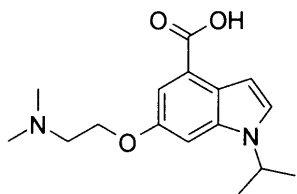
THF ( 1 0 m L ) 中の 6 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸メチルエステル ( 7 0 0 m g 、 3 m m o l ) 、 2 - ジメチルアミノ - エタノール ( 3 2 0 m g 、 3 . 6 0 m m o l ) および  $PPh_3$  ( 9 4 8 m g 、 3 . 6 0 m m o l ) の冷やした ( 0 ) 混合物に、DEAD ( 6 2 0 m g 、 3 . 6 0 m m o l ) を加え、室温で 1 6 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、クロロホルム中の 2 % MeOH で溶出することによるカラムクロマトグラフィーによって、残留物を精製して、標題化合物 ( 5 5 0 m g 、 6 0 % ) を無色のガムとして得た。LCMS ( ES+ ) :  $m/z$  = 305.36 [M+H]

40

## 【 0 1 3 2 】

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

## 【化 5 5】

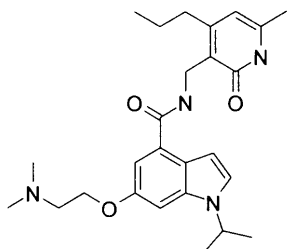


THF (5 mL) 中の 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エトキシ ) - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸メチルエステル ( 500 mg、1.64 mmol ) の溶液に、水 ( 5 mL ) 中の LiOH · H<sub>2</sub>O ( 200 mg、4.93 mmol ) を加えた。反応を還流状態で 5 時間加熱し、その時点で THF を減圧下で除去した。残りの混合物を 1 N HCl で酸性化し ( pH ~ 6 )、クロロホルム中の 10 % MeOH で抽出した ( 4 × 30 mL )。合わせた有機層を、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エトキシ ) - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸 ( 400 mg ) を得て、それをさらに精製することなく次の段階に使用した。LCMS (ES<sup>+</sup>): m/z = 291.30 [M+H]

## 【 0 1 3 3 】

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

## 【化 5 6】



DMF ( 10 mL ) 中の 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エトキシ ) - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸 ( 400 mg、1.37 mmol ) の冷やした ( 0 ) 混合物に、EDC · HCl ( 310 mg、1.65 mmol ) および HOBt · H<sub>2</sub>O ( 250 mg、1.65 mmol ) を加えた。反応を 15 分間攪拌し、次に DIPEA ( 1.2 mL、6.89 mmol ) および 3 - アミノメチル - 6 - メチル - 4 - プロピル - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 240 mg、1.37 mmol ) を加えた。反応を室温に温め、16 時間攪拌し、その時点でそれを水 ( 20 mL ) 希釈し、DCM で抽出した ( 2 × 15 mL )。合わせた DCM 層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。残留物を、クロロホルム中の 3 % MeOH で溶出することによるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次に分取 HPLC によってさらに精製して、6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エトキシ ) - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸 ( 6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミド ( 120 mg、19 % ) を、オフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 0.92-0.88 ( t, 3H ), 1.43-1.41 ( d, J = 6.8 Hz, 6H ), 1.56 ( m, 2H ), 2.12 ( s, 3H ), 2.22 ( s, 6H ), 2.55-2.53 ( m, 2H ), 2.06 ( m, 2H ), 4.11-4.09 ( t, 2H ), 4.36-4.34 ( d, J = 4.8 Hz, 2H ), 4.76-4.73 ( m, 1H ), 5.90 ( s, 1H ), 6.74-6.73 ( d, J = 2.8 Hz, 1H ), 7.04 ( s, 1H ), 7.20 ( s, 1H ), 7.43-7.42 ( d, J = 3.2 Hz, 1H ), 8.10-8.07 ( bs, 1H ), 11.55 ( bs, 1H ). LCMS (ES<sup>+</sup>): m/z = 453.23 [M+H]

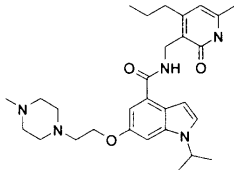
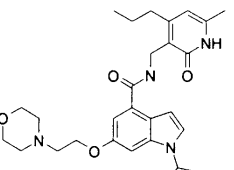
## 【 0 1 3 4 】

必須のアルコール ( 光延反応 ) および アミノメチルピリドンを使用して、実施例 3 1 8

について上記に記載されている方法またはそのルーチンな変形によって実施例 319 ~ 320 を調製した。

【 0 1 3 5 】

【表 7】

実施例	構造	名称	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm	MS (ES) [M+H] <sup>+</sup>
319		1-イソプロピル -6-[2-(4- メチルーピペラジ ン-1-イル)-エ トキシ]-1H-イン ドール-4-カ ルボン酸(6-メチ ルー2-オキソ- 4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-ピ リジン-3-イル メチル)-アミド	0.92 (t, 3H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.57 (m, 2H), 2.14 (d, 6H), 2.32 (m, 8H), 2.54 (m, 2H), 2.71 (t, 2H), 4.13-4.11 (m, 2H), 4.35 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.78-4.72 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.74 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.42 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.12 (t, 1H), 11.55 (bs, 1H)	506.26
320		1-イソプロピル -6-(2-モルホ リン(morpholin)- 4-イル-エトキ シ)-1H-インド ール-4-カルボ ン酸(6-メチルー 2-オキソ-4- プロピル-1, 2- ジヒドロ-ピリジ ン-3-イルメチ ル)-アミド	0.94 (t, 3H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.57 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.46-2.50 (m, 4H), 2.75 (t, 2H), 2.68-2.75 (t, 4H), 4.15-4.19 (m, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.78-4.72 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.12 (t, 1H), 11.55 (bs, 1H)	495.22

【 0 1 3 6 】

実施例 321

10

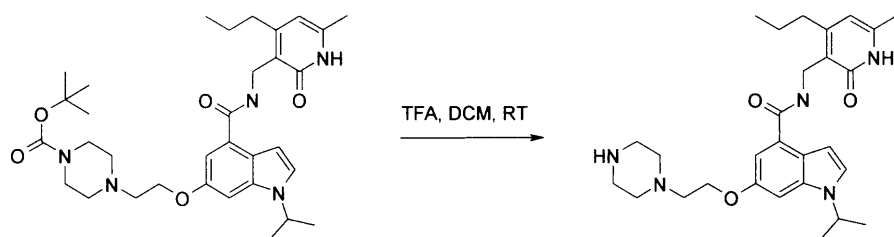
20

30

40

50

1 - イソプロピル - 6 - ( 2 - ピペラジン - 1 - イル - エトキシ ) - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸 ( 6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミド  
【化 5 7】



10

ジクロロメタン ( 1 5 m L ) 中の 4 - ( 2 - { 1 - イソプロピル - 4 - [ ( 6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - カルバモイル ] - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } - エチル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 2 8 0 m g 、 0 . 4 7 2 m m o l ; 実施例 x x の手順に従って調製した ) の攪拌した溶液に、室温で T F A ( 1 . 5 m L ) を加え、次に室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、水 ( 2 0 m L ) で希釈し、結果して生じた水層をジエチルエーテル ( 2 × 1 5 m L ) で洗浄した。水層を飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液で塩基性 ( p H ~ 8 ) にし、ジクロロメタン ( 3 × 2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液 ( 2 × 2 5 m L ) で洗浄し、濃縮した。分取 H P L C による精製によって、1 - イソプロピル - 6 - ( 2 - ピペラジン - 1 - イル - エトキシ ) - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸 ( 6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミド ( 4 8 m g 、 2 0 % ) を、オフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 0.93 ( t, 3H ), 1.42 ( d, 6H, J = 6.8 Hz ), 1.57 ( m, 2H ), 2.14 ( s, 3H ), 2.45-2.2 ( m, 4H ), 2.68 ( t, 2H ), 2.75 ( t, 4H ), 4.15-4.19 ( m, 2H ), 4.35 ( d, 2H ), 4.78-4.72 ( m, 1H ), 5.91 ( s, 1H ), 6.73 ( d, 1H ), 7.03 ( s, 1H ), 7.24 ( s, 1H ), 7.42 ( d, 1H ), 8.12 ( t, 1H ), 11.58 ( bs, 1H ). LCMS ( ES+ ) : m/z = 494.57 [ M+H ]

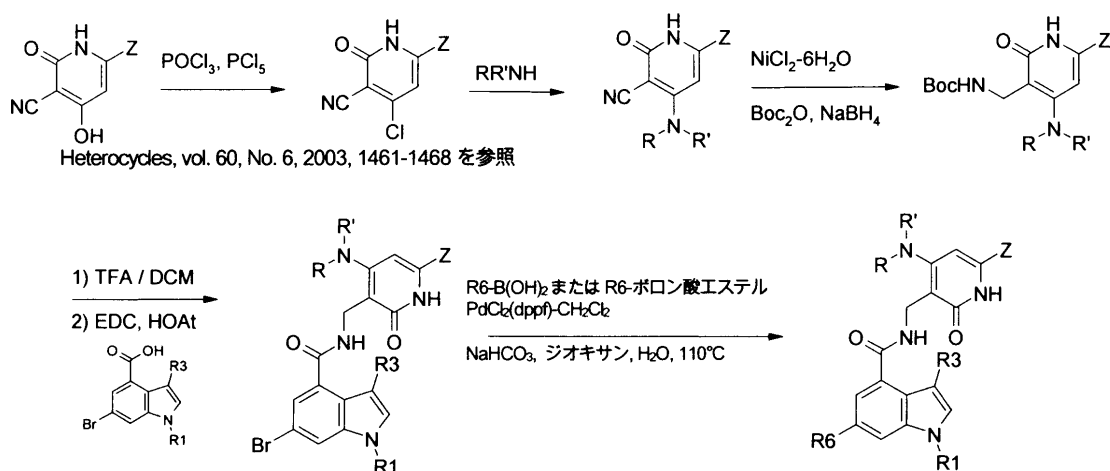
20

【 0 1 3 7 】

30

スキーム 5

【化 5 8】



40

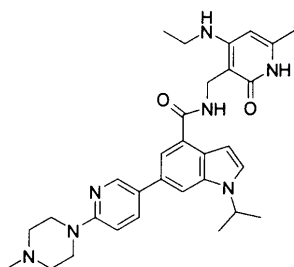
【 0 1 3 8 】

実施例 3 2 2

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

50

ニル) - 3 - ピリジニル] - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド  
【化 5 9】

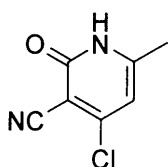


10

【 0 1 3 9 】

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

【化 6 0】



20

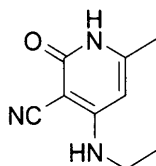
100 mL 丸底還流冷却器を使用して、 $\text{PCl}_5$  (6.7 g、32 mmol)、 $\text{POCl}_3$  (3.0 mL、32 mmol)、および 30 mL  $\text{CHCl}_3$  (乾燥) を 5 分間撹拌した (参照: Heterocycles, vol. 60, No. 6, 2003, 1461-1468)。4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボニトリル (4 g、26.6 mmol) を加え、80 で 2 時間撹拌した。熱い間に反応をクエンチし、100「g」氷、24 mL の  $\text{NH}_4\text{OH}$  が入った 1 L ビーカーに注ぎ、紙による pH は 8 ~ 9 であった。5 分間撹拌し、ろ過した。固体を水で洗浄した。固体をエタノールに懸濁し、ろ過し、エタノールで洗浄した。4 - クロロ - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボニトリル (1.7 g、9.58 mmol、収率 40%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm 12.85 (br. s., 1 H) 6.53 (s, 1 H) 2.28 (s, 3 H) MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 168.9

30

【 0 1 4 0 】

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

【化 6 1】



40

10 mL マイクロウェーブバイアルに、4 - クロロ - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボニトリル (750 mg、4.45 mmol) およびメタノール (1 mL) を加え、次にエチルアミン (5.56 mL、11.12 mmol) を加えた。濃  $\text{HCl}$  を一滴を加え、バイアルにキャップをし、反応をマイクロ波で 120 、1 時間処理した。反応を冷やし、固体をろ過し、冷  $\text{MeOH}$  で洗浄した。4 - (エチルアミノ) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボニトリル (500 mg、2.77 mmol、収率 62.2%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

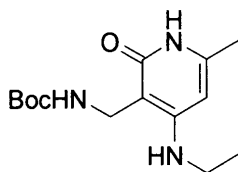
ppm 11.05 (br. s., 1 H) 7.11 (br. s., 1 H) 5.78 (br. s., 1 H) 3.22 - 3.32 (m, 2 H) 2.11 (s, 3 H) 1.10 (t,  $J=7.07$  Hz, 3 H) MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 177.8

50

## 【 0 1 4 1 】

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

## 【 化 6 2 】



10

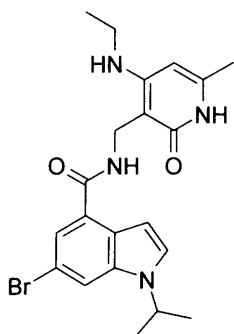
250 mL 丸底フラスコ中に、 $N_2$  下で 4 - (エチルアミノ) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボニトリル (500 mg、2.82 mmol) を固体として加え、次にメタノール (50 mL) を加え、氷浴で 0 に冷やした。次に、二炭酸ジ - tert - ブチル (1.310 mL、5.64 mmol) を加え、懸濁液を 5 分間撹拌した。塩化ニッケル六水和物 (335 mg、1.411 mmol) 固体を加え、それに続いて  $NaBH_4$  (747 mg、19.75 mmol) を固体として加えた (黒変し、ガス発生があるので、3つの部分で、部分間は1分あける)。添加して 0 での ~ 10 分間の撹拌した後、氷浴を除去し、混合物を室温で一晩撹拌した。翌朝、注射器によって、反応をジエチレントリアミン (0.613 mL、5.64 mmol) でクエンチし、混合物は 20 分間撹拌し続けた。反応を EtOAc で希釈し、飽和  $NaHCO_3$  で処理し、10 分間撹拌した。混合物を分液漏斗に移し、有機層を分離し、飽和  $NaHCO_3$  で洗浄した (2x)。有機層を真空下で固体に濃縮した。固体を 5% MeOH / 水 (50 mL) とともに撹拌し、次にろ過した。固体を 5% MeOH / 水および水で洗浄し (2x)、乾燥して、1, 1 - ジメチルエチル { [ 4 - (エチルアミノ) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ] メチル } カルバメート (500 mg、1.599 mmol、収率 56.7%) を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 10.64 (br. s., 1 H) 7.08 (br. s., 1 H) 6.25 (br. s., 1 H) 5.64 (s, 1 H) 3.96 (d, J=6.06 Hz, 2 H) 3.09 - 3.18 (m, 2 H) 2.06 (s, 3 H) 1.38 (s, 9 H) 1.14 (t, 3 H)  $[M+H]^+$  282.5

20

## 【 0 1 4 2 】

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

## 【 化 6 3 】



40

50 mL 丸底中に、1, 1 - ジメチルエチル { [ 4 - (エチルアミノ) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ] メチル } カルバミン酸塩 (500 mg、1.777 mmol) およびジクロロメタン (DCM) (20.00 mL) を加えた。TFA (1.095 mL、14.22 mmol) を加え、反応を室温で 3.5 時間撹拌した。LCMS は脱保護を示した。反応を蒸発させ、DCM から蒸発させた。ジメチルスル

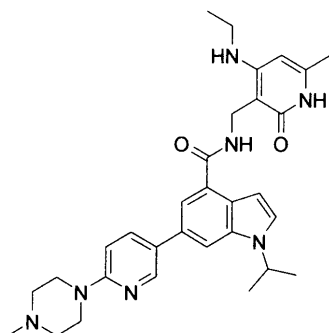
50

ホキシド (DMSO) (20 mL) を丸底に加え、それに続いて 6 - ブロモ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸 (501 mg、1.777 mmol) を加え、N - メチルモルホリン (1.172 mL、10.66 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (363 mg、2.67 mmol)、および EDC (511 mg、2.67 mmol) をその溶液に加えた。反応を室温で 12 時間撹拌した。反応を氷水 (10 mL) に注ぎ、20 分間撹拌し、10 分間静置し、ろ過した。水 (10 mL) で固体を洗った。逆相ギルソン HPLC (10 ~ 90 % アセトニトリル / 水 + 0.1 % TFA、YMC ODS - A C18 カラム 75 × 30 mm ID S - 5 μm、12 nM カラム 7 分) による固体の精製によって、0.1 N NaOH で中和し、蒸発させ、水から沈殿した後、所望の生成物を白色の固体として得た。6 - ブロモ - N - { [4 - (エチルアミノ) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル] メチル} - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド (240 mg、0.523 mmol、収率 29.4%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.70 (s, 1 H) 8.87 (m, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 7.57 - 7.71 (m, 2 H) 6.89 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 6.71 (m, 1 H) 5.66 (s, 1 H) 4.82 (m, 1 H) 4.34 (d, J=5.81 Hz, 2 H) 3.12 - 3.23 (m, 2 H) 2.08 (s, 3 H) 1.43 (d, J=6.57 Hz, 6 H) 1.18 (t, 3 H) MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 445.1

#### 【0143】

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

#### 【化 64】



20 mL マイクロウェーブバイアルに、6 - ブロモ - N - { [4 - (エチルアミノ) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル] メチル} - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド (70 mg、0.170 mmol)、および 1 - メチル - 4 - [5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - ピリジニル] ピペラジン (59.9 mg、0.198 mmol) を加えた。PdCl<sub>2</sub>(dppf) - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 付加物 (14.67 mg、0.018 mmol) および重炭酸ナトリウム (45.3 mg、0.539 mmol) を加え、それに続いて 1, 2 - ジメトキシエタン (DME) (5 mL) および水 (2 mL) を加えた。バイアルを密閉し、反応を 1 時間 85 °C に加熱した。反応を冷やし、蒸発させた。材料をメタノール / DMSO に溶かし、アクロディスク (acrodisk) を通してろ過し、逆相ギルソン HPLC (5 ~ 80 % アセトニトリル / 水 + 0.1 % TFA、YMC ODS - A C18 カラム 75 × 30 mm ID S - 5 μm、12 nM カラム、6 分) によって精製した。所望の画分を集め、0.1 N NaOH から蒸発させ、所望の生成物 N - { [4 - (エチルアミノ) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル] メチル} - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 3 - ピリジニル] - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド (57 mg、0.101 mmol、収率 56.2%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.68 (s, 1 H) 8.89 (t, J=5.94 Hz, 1 H) 8.66 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.09 (dd, J=8.59, 2.02 Hz

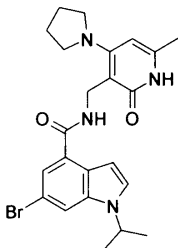
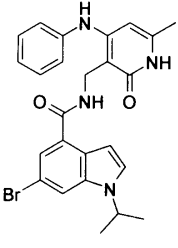
, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 7.60 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 6.99 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 6.89 - 6.96 (m, 2 H) 5.66 (s, 1 H) 4.85 - 4.98 (m, 1 H) 4.39 (d, J=5.81 Hz, 2 H) 3.63 (br. s., 4H) 3.11 - 3.24 (m, 2 H) 2.7 (bs, 4 H) 2.08 (s, 3 H) 1.47 (d, J=6.57 Hz, 6 H) 1.20 (t, 3 H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 542.4

【 0 1 4 4 】

必須のアミンを使用して、実施例 3 2 2 について上記に記載されている方法またはそのルーチンな変形によって実施例 3 2 3 ~ 3 2 4 を調製した。

【 0 1 4 5 】

【表 8】

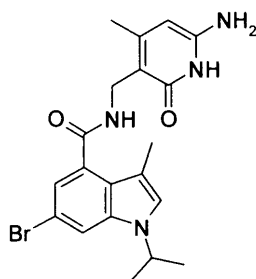
実施例	構造	名称	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm	MS (ES) [M+H] <sup>+</sup>
323		6-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-N-{[6-メチル-2-オキソ-4-(1-ピロリジンイル)-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル]メチル}-1H-インドール-4-カルボキサミド	10.86 (s, 1 H) 8.22 (t, J=4.29 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 7.64 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 6.85 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 5.74 (s, 1 H) 4.78 - 4.89 (m, 1 H) 4.42 (d, J=4.29 Hz, 2 H) 3.43 - 3.54 (m, 4 H) 2.09 (s, 3 H) 1.80 - 1.89 (m, 4 H) 1.44 (d, J=6.57 Hz, 6 H)	473.0
324		6-ブロモ-1-(1-メチルエチル)-N-{[6-メチル-2-オキソ-4-(フェニルアミノ)-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル]メチル}-1H-インドール-4-カルボキサミド	11.02 (s, 1 H) 9.45 (s, 1 H) 9.15 - 9.21 (m, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.67 (dd, J=10.11, 2.53 Hz, 2 H) 7.34 - 7.40 (m, 2 H) 7.15 (d, J=7.33 Hz, 2 H) 7.04 - 7.09 (m, 1 H) 6.91 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 5.91 (s, 1 H) 4.80 - 4.87 (m, 1 H) 4.39 (d, J=5.81 Hz, 2 H) 2.06 (s, 3 H) 1.44 (d, J=6.57 Hz, 6 H)	493.0

【 0 1 4 6 】



## 実施例 3 2 5

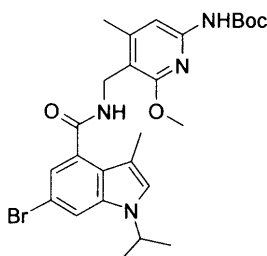
N - ( ( 6 - アミノ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル )  
メチル ) - 6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボ  
キサミド  
【化 6 5】



10

## 【 0 1 4 7 】

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



20

DMF ( 2 5 m L ) 中の tert - ブチル ( 5 - ( アミノメチル ) - 6 - メトキシ - 4  
- メチルピリジン - 2 - イル ) カルバメート ( 0 . 4 0 g , 1 . 4 9 6 m m o l ) 、 6 -  
ブロモ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸 ( 0 . 4 4  
g , 1 . 4 8 6 m m o l ) 、 および H O A t ( 0 . 2 1 g , 1 . 5 4 3 m m o l ) の攪拌  
した溶液に、E D C 遊離塩基 ( 0 . 2 5 g , 1 . 6 1 0 m m o l ) を加えた。反応を室温  
で一晩攪拌し、次に真空下で蒸発させて乾燥した。残りをシリカゲルクロマトグラフィー  
( Analogix , S F 2 5 - 6 0 g 、ヘキサン中の 0 ~ 3 0 % E t O A c ) によって  
精製して、生成物 tert - ブチル ( 5 - ( ( 6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 3 - メチ  
ル - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ) メチル ) - 6 - メトキシ - 4 - メチルピリ  
ジン - 2 - イル ) カルバメート ( 0 . 8 1 g , 1 . 4 8 5 m m o l 、収率 9 9 % ) を白色  
の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz , DMSO-d<sub>6</sub> ) = 9.42 ( s , 1 H ) , 8.41 ( t , J = 4.8  
Hz , 1 H ) , 7.77 ( d , J = 1.5 Hz , 1 H ) , 7.33 ( s , 1 H ) , 7.21 ( s , 1 H ) , 6.99 ( d , J =  
1.8 Hz , 1 H ) , 4.40 ( d , J = 5.1 Hz , 2 H ) , 3.81 ( s , 3 H ) , 2.35 ( s , 3 H ) , 2.10 ( d ,  
J = 1.0 Hz , 3 H ) , 1.47 ( s , 9 H ) , 1.38 ( d , J = 6.6 Hz , 6 H ) . MS(ES)<sup>+</sup> m/e 545.2 [M  
+H]<sup>+</sup>

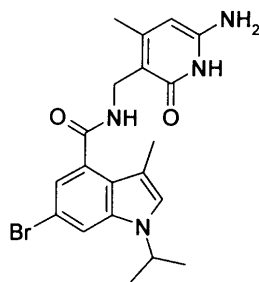
30

40

## 【 0 1 4 8 】

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

## 【化 6 7】



10

アセトニトリル (20 mL) 中の *tert*-ブチル (5 - ((6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1H - インドール - 4 - カルボキサミド)メチル) - 6 - メトキシ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル)カルバメート (0.80 g、1.467 mmol) の攪拌した溶液に、室温で TMSI (0.50 mL、3.67 mmol) を滴下した。還流冷却器を取り付け、反応を  $N_2$  でパージし、70 °C で加熱した。30 分間攪拌した後、LCMS は反応が完了したことを示した (純度 89 % と、唯一の他の不純物としておそらくヨウ化された副生成物 11 %)。1 時間後、反応を MeOH (5 mL) でクエンチし、30 分間攪拌した。鮮明な茶色の溶液を、真空下で蒸発させて乾燥し、 $CH_2Cl_2$  に溶解し、 $Na_2S_2O_3$  水溶液で洗浄した (形成した沈殿はろ過して除いた)、乾燥し ( $Na_2SO_4$ )、ろ過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (Analogix、SF25 - 10 g、0 ~ 7 % ( $CH_2Cl_2$  中の 5 %  $NH_4OH$  / MeOH)) による精製によって、生成物 N - ((6 - アミノ 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル)メチル) - 6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1H - インドール - 4 - カルボキサミド (59.6 mg、0.138 mmol、収率 9.4 %) を白色の固体として得た。注記:  $Na_2S_2O_3$  水溶液中での洗浄中にろ過して除いた沈殿は、生成物を含有することが後に示された。この固体を水で洗浄し、真空下で乾燥して、さらなる生成物をオフホワイト色の固体として得た (60.2 mg、1.4 mmol、95 %、LCMS による純度 100 %)。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 10.59 (br. s., 1 H), 8.13 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 1 H), 7.76 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 6.99 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1 H), 5.83 (br. s., 2 H), 5.19 (s, 1 H), 4.74 (dt,  $J$  = 6.6, 13.3 Hz, 1 H), 4.22 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 1.39 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 6 H). MS(ES)+  $m/e$  431.1 [M+H]+

20

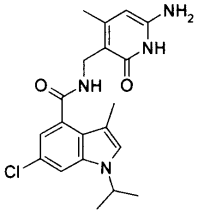
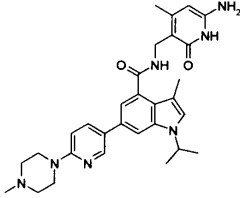
30

## 【0149】

必須のアミンを使用して、実施例 325 について上記に記載されている方法またはそのルーチンな変形によって実施例 326 ~ 334 を調製した。

## 【0150】

【表 9】

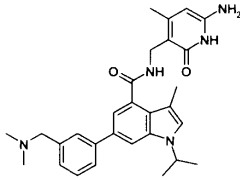
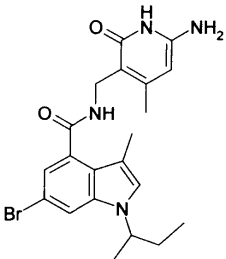
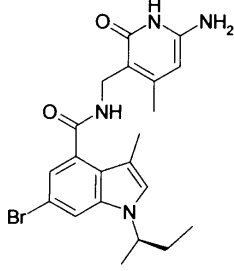
実施例	構造	名称	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm	MS (ES) [M+H] <sup>+</sup>
326		N-((6-アミノ -4-メチル-2 -オキソ-1,2- ジヒドロピリジン -3-イル)メチ ル)-6-クロロ 1-イソプロピル -3-メチル-1 H-インドール 4-カルボキサミ ド	10.62 (br. s., 1 H), 8.14 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 6.89 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1 H), 5.85 (br. s., 2 H), 5.20 (s, 1 H), 4.73 (dt, <i>J</i> = 6.7, 13.2 Hz, 1 H), 4.22 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 1.39 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6 H)	387.2
327		N-[(6-アミノ -4-メチル-2 -オキソ-1,2- ジヒドロ-3-ピ リジニル)メチル] -3-メチル-1 -(1-メチルエチ ル)-6-[6-(4 -メチル-1-ピ ペラジニル)-3- ピリジニル]-1H -インドール-4 -カルボキサミド	10.49 (br. s., 1 H), 8.51 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1 H), 7.98 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 7.93 (dd, <i>J</i> = 2.5, 8.8 Hz, 1 H), 7.71 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.17 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 5.77 (s, 2 H), 5.16 (s, 1 H), 4.84 (quin, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1 H), 4.26 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2 H), 3.61 - 3.46 (m, 4 H), 2.43 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 4 H), 2.24 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 1.43 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6 H)	528.6

10

20

30

40

328		N-[(6-アミノ -4-メチル-2 -オキソ-1, 2- ジヒドロ-3-ピ リジニル) メチル] -6- {3- [(ジ メチルアミノ) メチ ル] フェニル} -3 -メチル-1- (1 -メチルエチル) - 1H-インドール -4-カルボキサ ミド	10.48 (br. s., 1 H), 8.03 (t, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 5.77 (s, 2 H), 5.16 (s, 1 H), 4.88 (quin, J = 6.6 Hz, 1 H), 4.26 (d, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.48 (s, 2 H), 2.19 (s, 9 H), 2.13 (s, 3 H), 1.44 (d, J = 6.6 Hz, 6 H)	486.3	10
329		N-[(6-アミノ -4-メチル-2 -オキソ-1, 2- ジヒドロ-3-ピ リジニル) メチル] -6-ブロモ-3 -メチル-1- (1 -メチルプロピル) -1H-インドール -4-カルボキサ ミド	0.70 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.36 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 1.69 - 1.84 (m, 2 H) 2.15 (s, 2 H) 2.10 (s, 4 H) 4.21 (d, J=4.80 Hz, 2 H) 4.41 - 4.58 (m, 1 H) 5.15 (s, 1 H) 5.77 (s, 2 H) 6.97 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.76 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 8.06 (t, J=4.80 Hz, 1 H) 10.47 (br. s., 1 H)	447.2	30
330		N-[(6-アミノ -4-メチル-2 -オキソ-1, 2- ジヒドロ-3-ピ リジニル) メチル]	0.668 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.76-1.78 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 4.21 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.35-	445.2	40

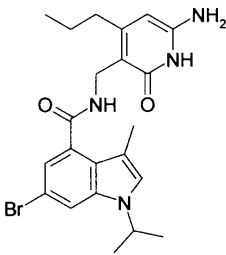
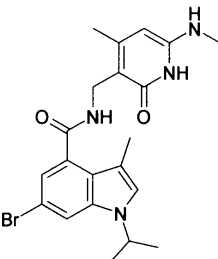
		-6-ブロモ-3 -メチル-1- (1 -メチルプロピル) -1H-インドール -4-カルボキ サミド	4.38 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.07 - 8.09 (m, 1H), 10.4-10.5 (br s, 1H)	
331		N-[(6-アミノ -4-メチル-2 -オキソ-1, 2- ジヒドロ-3-ピ リジニル) メチル] -6-ブロモ-3 -メチル-1- (1 -メチルプロピル) -1H-インドール -4-カルボキ サミド	0.668 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.76-1.78 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 4.21 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.35- 4.38 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.07 - 8.09 (m, 1H), 10.4-10.5 (br s, 1H)	445.2
332		N-[(6-アミノ -4-メチル-2 -オキソ-1, 2- ジヒドロ-3-ピ リジニル) メチル] -3-メチル-6 -[6-(4-メチ ル-1-ピペラジ ニル) -3-ピリジ ニル] -1- (1- メチルプロピル) - 1H-インドール -4-カルボキサ ミド	10.47 (br. s., 1 H) 8.50 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.98 (br. s., 1 H) 7.92 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 7.71 - 7.74 (m, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.16 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 5.76 (s, 2 H) 5.16 (br. s., 1 H) 4.57 - 4.65 (m, 1 H) 4.26 (br. s., 1 H) 4.25 (br. s., 1 H) 3.52 (br. s., 4 H) 2.42 (br. s., 4 H) 2.23 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.13	542.6

10

20

30

40

		ミド	(s, 3 H) 1.81 (td, J=7.20, 3.03 Hz, 2 H) 1.41 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 0.73 (t, J=7.20 Hz, 3 H)	
333		N-((6-アミノ-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド	10.52 (br. s., 1 H), 8.04 (t, J = 4.7 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 6.98 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 5.77 (s, 2 H), 5.17 (s, 1 H), 4.74 (quin, J = 6.6 Hz, 1 H), 4.23 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 2.45 - 2.34 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1.52 (dq, J = 7.4, 15.1 Hz, 2 H), 1.39 (d, J = 6.6 Hz, 6 H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)	459.2
334		6-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-N-((4-メチル-6-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	10.48 (br. s., 1 H), 8.11 (t, J = 4.5 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 6.99 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 5.76 (q, J = 4.4 Hz, 1 H), 5.13 (br. s., 1 H), 4.74 (quin, J = 6.6 Hz, 1 H), 4.24 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 2.67 (d, J = 5.1 Hz, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.39 (d, J = 6.6 Hz, 6 H)	445.2

【 0 1 5 1 】

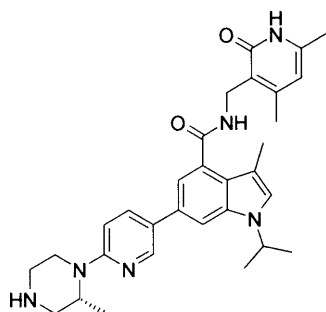
実施例 3 3 5

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

50

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

【化 6 8】

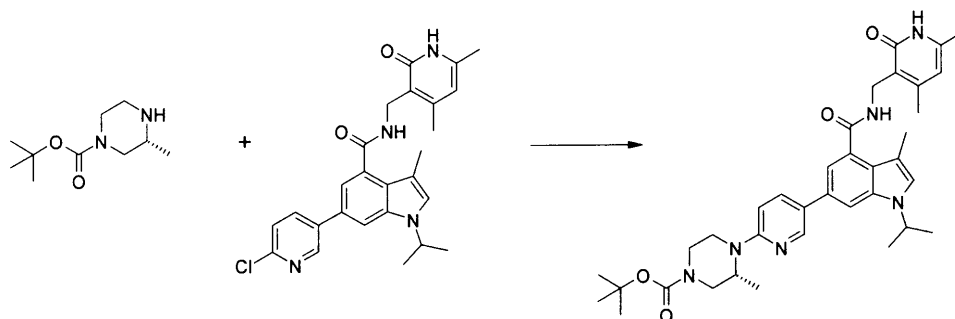


10

【 0 1 5 2 】

a) ( R ) - tert - ブチル 4 - ( 5 - ( 4 - ( ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) カルバモイル ) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート

【化 6 9】



20

6 - ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) - N - ( ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ( 131 mg、0.283 mmol )、( R ) - tert - ブチル 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 70.8 mg、0.354 mmol )、ナトリウム tert - ブトキシド ( 59.8 mg、0.623 mmol )、および 1,4 - ジオキサン ( 2 mL ) を、マイクロウェーブバイアルを加え、10 分間脱気した。Pd X Phos ( 10.45 mg、0.014 mmol ) を加え、16 時間 100 ° に加熱した。濃縮して、DCM および水を加えた。ろ過して、相を分配した。DCM で水相をさらに 2 回抽出した。DCM 抽出物を合わせ、水、ブラインで洗浄し、乾燥した ( Mg SO<sub>4</sub> )、ろ過し、ロータリーエバポレーターで DCM を蒸発させて除いた。残留物を、パイオタージュ ( 0% ~ 5% MeOH : DCM ; 10 g - HP - シリカゲルカラム ) によって精製した。28 mg の標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , クロロホルム - d ) ppm 1.16 ( d, J=6.32 Hz, 3 H), 1.44 - 1.57 ( m, 15 H), 2.06 ( s, 3 H), 2.28 ( s, 3 H), 2.39 ( s, 3 H), 2.87 - 3.36 ( m, 3 H), 3.57 ( s, 1 H), 3.86 - 4.30 ( m, 3 H), 4.50 ( d, J=9.35 Hz, 1 H), 4.58 - 4.79 ( m, 3 H), 5.87 ( s, 1 H), 6.64 ( d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.01 ( s, 1 H), 7.45 ( s, 1 H), 7.76 ( d, J=8.08 Hz, 1 H), 8.46 ( d, J=2.27 Hz, 1 H), 12.42 ( br. s., 1 H). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 627.5

30

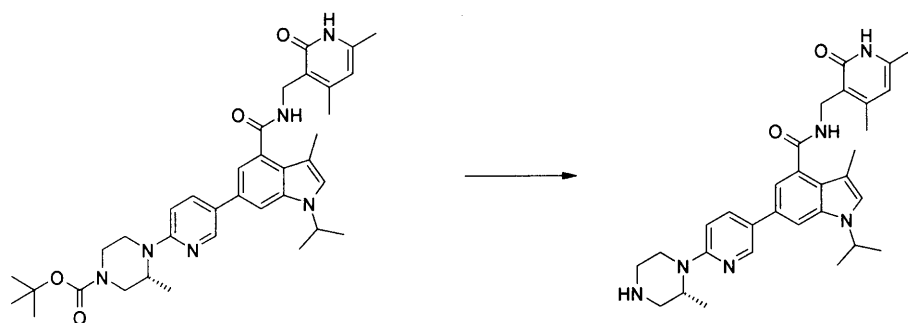
40

【 0 1 5 3 】

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

50

- ピペラジニル } - 3 - ピリジニル } - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド  
【化 7 0】



10

トリフルオロ酢酸 (1 mL、12.98 mmol) を、DCM (3 mL) 中の (R) - tert - ブチル 4 - (5 - (4 - ((4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) カルバモイル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (57 mg、0.091 mmol) の溶液に加え、室温で 1 時間攪拌した。ロータリーエバポレーターで濃縮した。DCM と飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> とに分配し、分離し、水、ブラインで DCM 相を洗浄し、乾燥した (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、DCM をロータリーエバポレーターで蒸発させた。25 mg の標題化合物を黄褐色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 1.19 (d, 2 H), 1.46 - 1.59 (m, 6 H), 2.21 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.83 (dd, J=12.13, 3.54 Hz, 1 H), 2.96 - 3.29 (m, 4 H), 3.90 (br. s., 1 H), 4.47 - 4.76 (m, 5 H), 6.00 (s, 1 H), 6.51 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.68 (dd, J=8.72, 2.40 Hz, 1 H), 8.43 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 10.11 - 12.70 (m, 1 H). LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 527.5  
【0154】

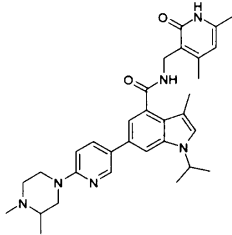
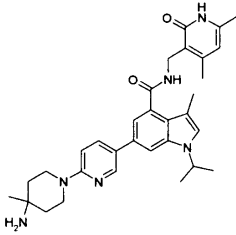
20

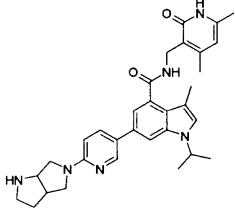
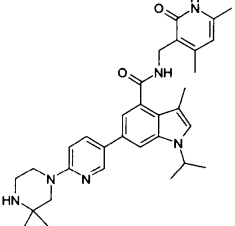
必須のアミンを使用して、実施例 335 について上記に記載されている方法またはそのルーチンな変形によって実施例 336 ~ 346 を調製した。

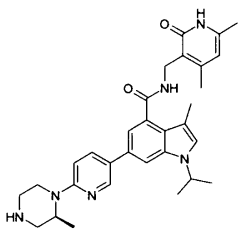
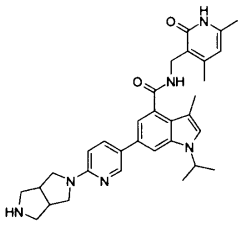
【0155】



【表 10】

実施例	構造	名称	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm	MS (ES) [M+H] <sup>+</sup>
336		N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-[6-(3,4-ジメチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-4-インドール-カルボキサミド	(クロロホルム-d) 1.16 (d, J=6.06 Hz, 3 H), 1.47 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 2.03 (s, 3 H), 2.14 - 2.29 (m, 4 H), 2.30 - 2.42 (m, 7 H), 2.69 (dd, J=12.25, 10.74 Hz, 1 H), 2.91 (d, J=11.62 Hz, 1 H), 3.00 - 3.13 (m, 1 H), 4.06 (d, J=12.63 Hz, 2 H), 4.38 - 4.75 (m, 3 H), 5.85 (s, 1 H), 6.64 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 7.42 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.70 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 8.43 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 12.55 (br. s., 1 H)	541.3
337		N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-[6-(ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-5(1H)-イル)-3-ピリジニル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-4-インドール-カルボキサミド	(クロロホルム-d) 1.24 (s, 3 H), 1.49 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 1.60 - 1.73 (m, 4 H), 2.10 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.38 (s, 2 H), 3.39 - 3.53 (m, 2 H), 3.57 - 3.70 (m, 2 H), 4.54 - 4.75 (m, 3 H), 5.88 (s, 1 H), 6.61 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 7.26 (br.	541.5

		3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	s., 1 H), 7.29 (d, J=5.81 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.66 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 2 H), 8.41 (d, J=2.02 Hz, 2 H), 10.07 - 13.76 (m, 1 H)		
338		N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-[6-(ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-5(1H)-イル)-3-ピリジニル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド	(クロロホルム-d) 1.48 (t, J=6.57 Hz, 6 H), 1.54 - 1.69 (m, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.77 - 3.05 (m, 3 H), 3.22 (dd, J=10.86, 4.55 Hz, 1 H), 3.31 - 3.46 (m, 2 H), 3.46 - 3.58 (m, 1 H), 4.03 (d, J=5.56 Hz, 1 H), 4.39 - 4.86 (m, 3 H), 5.90 (s, 1 H), 6.16 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.53 (d, J=6.32 Hz, 2 H), 8.32 (d, J=2.02 Hz, 1 H)	539.5	10  20  30
339		N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-[6-(3,3-ジメチル-1-ピペラジニル)-3-ピ	(クロロホルム-d) 1.21 (s, 6 H), 1.49 (d, J=6.82 Hz, 6 H), 2.09 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.99 - 3.12 (m, 2 H), 3.33 (s, 2 H), 3.45 - 3.60 (m, 2 H), 4.55 - 4.77 (m, 3 H), 5.89 (s, 1 H), 6.63	541.6	40

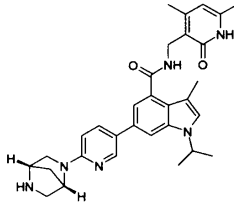
		リジニル] - 3 - メ チル - 1 - (1 - メ チルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド	(d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 7.22 - 7.26 (m, 1 H), 7.28 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 7.70 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 8.42 (d, J=2.27 Hz, 1 H)	
340		N-[(4, 6 - ジ メチル - 2 - オキ ソー 1, 2 - ジヒド ロ - 3 - ピリジニ ル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - {6 - [(2 S) - 2 - メチル - 1 - ピペラジニル] - 3 - ピリジニル} - 1 H - インドール - 4 - カルボキサ ミド	(クロロホルム - d) 1.21 (d, J=6.57 Hz, 3 H), 1.49 (d, J=6.82 Hz, 6 H), 2.07 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.76 - 2.99 (m, 2 H), 3.02 - 3.21 (m, 3 H), 3.94 (d, J=12.63 Hz, 1 H), 4.38 - 4.48 (m, 1 H), 4.56 - 4.77 (m, 3 H), 5.88 (s, 1 H), 6.59 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 7.45 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 7.71 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 8.45 (d, J=2.27 Hz, 1 H)	527.5
341		N-[(4, 6 - ジ メチル - 2 - オキ ソー 1, 2 - ジヒド ロ - 3 - ピリジニ ル) メチル] - 6 - [6 - (ヘキサヒド ロピロロ [3, 4 - c] ピロール - 2	(クロロホルム - d) 1.49 (d, 6 H), 2.18 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.63 (d, J=6.32 Hz, 2 H), 2.89 (br. s., 2 H), 3.02 (d, J=9.60 Hz, 2 H), 3.24 (dd, J=10.99, 6.19 Hz, 2 H), 3.35 (dd, J=9.85,	539.5

10

20

30

40

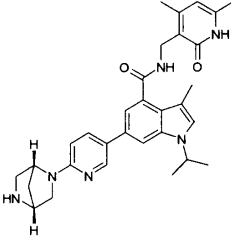
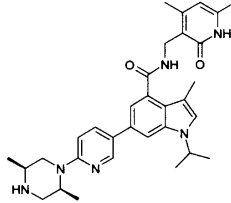
		(1 H) -イル) - 3-ピリジニル] - 3-メチル-1- (1-メチルエチ ル) -1 H-インド ール-4-カルボ キサミド	7.07 Hz, 2 H), 4.55 - 4.72 (m, 3 H), 5.91 - 6.01 (m, 2 H), 7.09 (s, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.35 - 7.49 (m, 2 H), 7.60 - 7.81 (m, 1 H), 8.26 (d, J=2.02 Hz, 1 H)	
342		6- {6- [(1 S, 4 S) -2, 5-ジ アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプター2 -イル] -3-ピリ ジニル} -N- [(4, 6-ジメチ ル-2-オキソー 1, 2-ジヒドロ- 3-ピリジニル) メ チル] -3-メチル -1- (1-メチル エチル) -1 H-イ ンドール-4-カ ルボキサミド	1.43 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 1.68 (d, J=9.35 Hz, 1 H), 1.80 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.82 (d, J=9.35 Hz, 1 H) ,2.89 - 2.97 (m, 1 H), 3.16 - 3.25 (m, 2 H), 3.49 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 3.69 (br. s., 1 H), 4.35 (d, J=4.80 Hz, 2 H), 4.69 (s, 1 H), 4.83 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 6.56 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.68 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.86 (dd, J=8.72, 2.40 Hz, 1 H), 8.14 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 8.44 (d, J=2.27 Hz, 1 H)	525.3

10

20

30

40

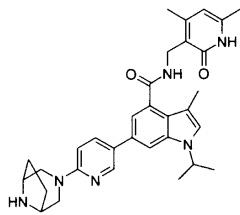
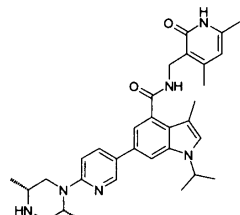
343		<p>6- {6- [(1R, 4R) - 2, 5-ジ アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプター2 -イル] - 3-ピリ ジニル} -N- [(4, 6-ジメチ ル-2-オキソ- 1, 2-ジヒドロ- 3-ピリジニル) メ チル] - 3-メチル -1- (1-メチル エチル) -1H-イ ンドール-4-カ ルボキサミド</p>	<p>1.43 (d, 6 H), 1.70 (m, 1 H), 1.80 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.80 - 2.87 (m, 1 H), 2.91 - 2.98 (m, 1 H), 3.23 (d, J=9.35 Hz, 1 H), 3.49 (dd, J=9.35, 2.02 Hz, 1 H), 3.72 (s, 1 H), 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.70 (s, 1 H), 4.83 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 6.56 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.68 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.87 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 8.14 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 8.44 (d, J=2.27 Hz, 1H)</p>	525.7
344		<p>N- [(4, 6-ジ メチル-2-オキ ソ-1, 2-ジヒド ロ-3-ピリジニ ル) メチル] -6- {6- [(2S, 5 S) - 2, 5-ジメ チル-1-ピペラ ジニル] -3-ピリ ジニル} -3-メチ ル-1- (1-メチ ルエチル) -1H-</p>	<p>1.10 (m, 6 H), 1.43 (d, J=6.82 Hz, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.14 - 2.19 (m, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.61 - 2.74 (m, 1 H), 2.79 - 2.96 (m, 2 H), 3.93 - 4.04 (m, 1 H), 4.35 (d, J=5.05 Hz, 3 H), 4.76 - 4.90 (m, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 6.82 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.70 (d, J=1.26 Hz, 1 H),</p>	541.6

10

20

30

40

		インドール-4- カルボキサミド	7.89 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 8.14 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 8.49 (d, J=2.53 Hz, 1 H)	
345		6-[6-(3, 8 -ジアザビシクロ [3. 2. 1] オク ター-3-イル) -3 -ピリジニル] -N - [(4, 6-ジメ チル-2-オキシ -1, 2-ジヒドロ -3-ピリジニル) メチル] -3-メチ ル-1-(1-メチ ルエチル) -1H- インドール-4- カルボキサミド	1.38 - 1.48 (m, 6 H), 1.60 - 1.74 (m, 4 H), 2.11 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.79 - 2.95 (m, 2 H), 3.35 (d, J=1.26 Hz, 5 H), 3.54 (br. s., 2 H), 3.83 - 3.91 (m, 2 H), 4.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.83 (quin, J=6.57 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 6.75 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.70 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 8.15 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 8.45 - 8.51 (m, 1 H)	539.6
346		N-((4, 6-ジ メチル-2-オキ ソ-1, 2-ジヒド ロピリジン-3- イル) メチル) -6 -(6-((2R, 5R)-2, 5-ジ メチルピペラジン	(メタノール-d 4) 1.25 (d, 3 H), 1.31 (d, J=6.32 Hz, 3 H), 1.49 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 2.23 (d, J=10.11 Hz, 6 H), 2.43 (s, 3 H), 2.81 (dd, J=13.39, 11.37 Hz, 1 H), 2.92 - 3.28 (m, 3 H), 4.16 (dd, J=13.52,	541.3

		-1-イル) ピロリジ シン-3-イル) -1 -イソプロピル- 3-メチル-1 H -インドール-4 -カルボキサミド	3.16 Hz, 1 H), 4.62 (br. s., 1 H), 4.80 (quin, J=6.69 Hz, 1 H), 6.12 (s, 1 H), 6.90 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.27 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 8.44 (d, J=2.27 Hz, 1 H)	
--	--	---	---	--

10

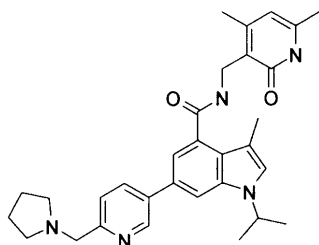
## 【0156】

## 実施例347

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

20

## 【化71】



30

D C M ( 1 0 m L ) およびメタノール ( 2 m L ) 中の N - ( ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 6 - ( 6 - ホルミルピリジン - 3 - イル ) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ( 1 0 0 m g , 0 . 2 1 9 m m o l ) の溶液に、ピロリジン ( 0 . 0 3 5 m L , 0 . 4 3 8 m m o l ) を加え、それに続いて硫酸ナトリウム ( 3 1 . 1 m g , 0 . 2 1 9 m m o l ) を加えた。反応を室温で 1 2 時間攪拌し、その時点で水素化ホウ素ナトリウム ( 1 6 . 5 7 m g , 0 . 4 3 8 m m o l ) を加え、反応を室温で 2 時間および 4 5 で 2 時間攪拌した。反応を水でクエンチし、E t O A c で抽出した。有機層を蒸発させた。逆相ギルソン H P L C ( 1 0 ~ 6 0 % アセトニトリル / 水 + 0 . 1 % T F A 、 Y M C O D S - A C 1 8 カラム 7 5 × 3 0 m m I D S - 5 u m 、 1 2 n M カラム 7 分 ) による精製、それに続く単離および E t O A c / 0 . 1 N N a O H での抽出によって、N - ( ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 6 - ( 6 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミドを有機層から蒸発させ、黄色の発泡固体 ( 6 8 m g , 0 . 1 2 5 m m o l 、 収率 5 7 . 0 % ) として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) ppm 11.48 (br. s., 1 H) 9.06 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.30 (dd, J=8.08, 2.27 Hz, 1 H) 8.20 (t, J=5.18 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 5.88 (s, 1 H) 4.92-4.89 (m, 1 H) 4.59 (d, J=5.56 Hz, 2 H) 4.36 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 3.34 (br. s., 4 H) 2.25 (s, 3 H) 2.17 (d, J=1.01 Hz, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.99 (br.s., 4 H) 1.45 (d, J=6.57 Hz, 6 H).

40

50

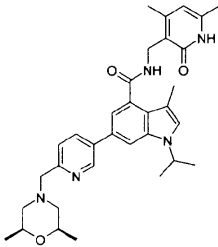
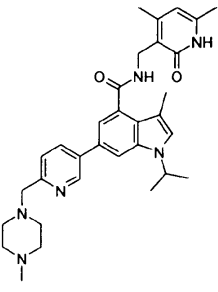
LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 512.3

【 0 1 5 7 】

必須のアミンを使用して、実施例 3 4 7 について上記に記載されている方法またはそのルーチンな変形によって実施例 3 4 8 ~ 3 5 0 を調製した。

【 0 1 5 8 】

【表 1 1】

実施例	構造	名称	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm	MS (ES) [M+H] <sup>+</sup>	EZH2 pIC50
348		6 - (6 - {[ (2 R, 6 S) - 2, 6 - ジメチル - 4 - モルホリニル ] メチル } - 3 - ピリジニル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド	11.48 (br. s., 1 H) 9.09 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.32 (dd, J=8.08, 2.27 Hz, 1 H) 8.19 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.33 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 5.88 (s, 1 H) 4.87 - 4.94 (m, 1 H) 4.52 (br. s., 2 H) 4.36 (d, J=4.80 Hz, 2 H) 3.87 - 3.96 (m, 2 H) 3.35-3.45 (m, 2 H) 2.75-2.85 (m, 2 H) 2.25 (s, 3 H) 2.17 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.45 (d, J=6.57 Hz, 6 H) 1.14 (d, J=6.06 Hz, 6 H)	556.4	7.44
349		N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6	11.50 (br. s., 1 H) 9.03 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.37 (dd, J=8.08, 2.02 Hz, 1 H) 8.21 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=8.08 Hz, 1	541.3	7.6

10

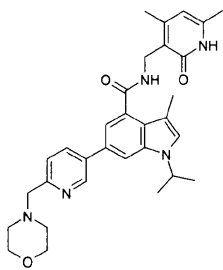
20

30

40

50



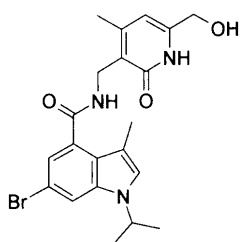
		- {6-[(4-メ チル-1-ピペラ ジニル)メチル]- 3-ピリジニル}- 1H-インドール -4-カルボキサ ミド	H) 7.41 (s, 1 H) 7.32 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 5.88 (s, 1 H) 4.90 (quin, J=6.63 Hz, 1 H) 4.36 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 4.08 (br. s., 2 H) 3.07 - 3.56 (m, 8 H) 2.83 (s, 3 H) 2.24 - 2.28 (m, 3 H) 2.17 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 1.45 (d, J= 6.57 Hz, 6 H)			
350		N-[(4, 6-ジ メチル-2-オキ ソ-1, 2-ジヒド ロ-3-ピリジニ ル)メチル]-3- メチル-1-(1- メチルエチル)-6 -[6-(4-モル ホリニルメチル)- 3-ピリジニル]- 1H-インドール -4-カルボキサ ミド	11.49 (br. s., 1 H) 8.88 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.21 (t, J=4.93 Hz, 1 H) 8.12 (dd, J=8.08, 2.27 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.27 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 4.85 - 4.93 (m, 1 H) 4.36 (d, J=4.80 Hz, 2 H) 3.62 (dd, J=9.47, 4.93 Hz, 6 H) 2.45 (br. s., 4 H) 2.24 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.44 (d, J= 6.57 Hz, 6 H)	528.3	7.64	

## 【 0 1 5 9 】

## 実施例 3 5 1

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

## 【化 7 2】

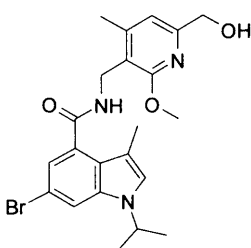


## 【 0 1 6 0】

10

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

## 【化 7 3】



20

ジクロロメタン ( 1 5 m L ) および D M F ( 5 m L ) 中の ( 5 - ( アミノメチル ) - 6 - メトキシ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル ) メタノール ( 0 . 2 9 g 、 1 . 5 9 1 m m o l ) 、 6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸 ( 0 . 4 8 g 、 1 . 6 2 1 m m o l ) 、 および H O A t ( 0 . 2 2 g 、 1 . 6 1 6 m m o l ) の攪拌した溶液に、E D C 遊離塩基 ( 0 . 3 0 g 、 1 . 9 3 2 m m o l ) を加えた。反応を室温で 3 時間攪拌し、次に真空下で蒸発させて乾燥した。残りをシリカゲルクロマトグラフィー ( A n a l o g i x 、 S F 2 5 - 6 0 g 、 C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中の 0 ~ 2 0 % E t O A c ) によって精製して、生成物 6 - ブロモ - N - ( ( 6 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 - メトキシ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ( 0 . 7 3 g 、 1 . 5 8 6 m m o l 、 収率 1 0 0 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz , DMSO-d<sub>6</sub> ) = 8.46 ( t , J = 4.9 H z , 1 H ) , 7.77 ( d , J = 1.8 H z , 1 H ) , 7.33 ( d , J = 1.0 H z , 1 H ) , 6.99 ( d , J = 1.5 H z , 1 H ) , 6.90 ( s , 1 H ) , 5.31 ( t , J = 5.9 H z , 1 H ) , 4.74 ( quin , J = 6.6 H z , 1 H ) , 4.45 ( d , J = 5.1 H z , 1 H ) , 4.43 ( d , J = 5.8 H z , 2 H ) , 3.83 ( s , 3 H ) , 2.40 ( s , 3 H ) , 2.10 ( s , 3 H ) , 1.38 ( d , J = 6.8 H z , 6 H ) . MS(ES)+ m/e 460.2 [M+H]+

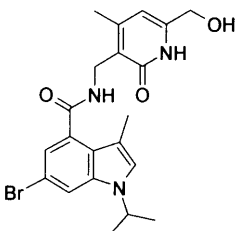
30

## 【 0 1 6 1】

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

40

## 【化 7 4】



50

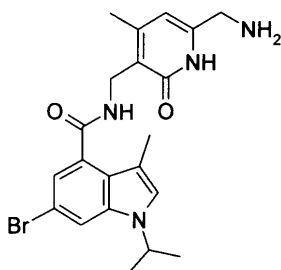
テトラヒドロフラン (5 mL) 中の 6 - ブロモ - N - ( ( 6 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 - メトキシ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ( 500 mg、1.086 mmol ) の撹拌した溶液に、6 N ( HCl 15 mL、15.00 mmol ) を加えた。反応を 18 時間 80 ° で加熱しながら、N<sub>2</sub> 下で撹拌した。反応を室温に冷やし、真空下で蒸発させて乾燥した。残りをシリカゲルクロマトグラフィー ( Analogix、SF25-60 g、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の 4 % MeOH ) によって精製した。純粋な画分を合わせ、真空下で蒸発させて乾燥した。少量の水でトリチュレーションし、ろ過し、水で洗浄し、真空下で乾燥して、生成物 6 - ブロモ - N - ( ( 6 - ( ヒドロキシメチル ) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ( 189 mg、0.423 mmol、収率 39.0 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) δ = 11.30 ( s, 1 H ), 8.27 ( t, J = 4.9 Hz, 1 H ), 7.76 ( d, J = 1.8 Hz, 1 H ), 7.33 ( s, 1 H ), 7.01 ( d, J = 1.8 Hz, 1 H ), 6.05 ( s, 1 H ), 5.38 ( t, J = 5.9 Hz, 1 H ), 4.74 ( dt, J = 6.7, 13.2 Hz, 1 H ), 4.32 ( d, J = 5.1 Hz, 2 H ), 4.25 ( d, J = 5.8 Hz, 2 H ), 2.26 ( s, 3 H ), 2.13 ( s, 3 H ), 1.39 ( d, J = 6.6 Hz, 6 H ). MS(ES)+ m/e 446.1 [M+H]<sup>+</sup>

【 0 1 6 2 】

実施例 3 5 2

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

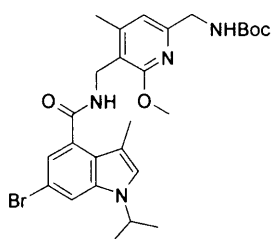
【 化 7 5 】



【 0 1 6 3 】

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

【 化 7 6 】



ジクロロメタン ( 20 mL ) および DMF ( 5 mL ) 中の tert - ブチル ( ( 5 - ( アミノメチル ) - 6 - メトキシ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ) カルバメート ( 0.55 g、1.955 mmol )、6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸 ( 0.63 g、2.127 mmol )、および HOAt ( 0.27 g、1.984 mmol ) の撹拌した溶液に、EDC 遊離塩基 ( 0.34 g、2.190 mmol ) を加えた。反応を室温で 2 時間撹拌し、次に真空下で蒸発させて乾

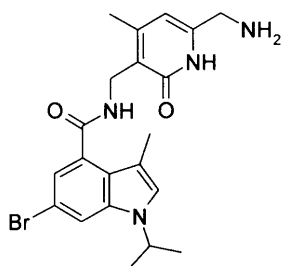
燥した。残りをシリカゲルクロマトグラフィー (Analogix、SF25-60g、ヘキサン中の0~40% EtOAc) によって精製して、生成物 tert-ブチル ( (5 - ( (6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1H - インドール - 4 - カルボキサミド) メチル) - 6 - メトキシ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) カルバメート (1.07g、1.912mmol、収率98%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 8.47 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.35 (t, 1 H), 7.33 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 6.99 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 4.74 (quin, J = 6.6 Hz, 1 H), 4.44 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 4.08 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.41 (s, 9 H), 1.38 (d, J = 6.6 Hz, 6 H). MS(ES)+ m/e 559.3 [M+H]<sup>+</sup>

10

【0164】

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

【化77】



20

テトラヒドロフラン (THF) (5mL) 中の tert-ブチル ( (5 - ( (6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1H - インドール - 4 - カルボキサミド) メチル) - 6 - メトキシ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) カルバメート (500mg、0.894mmol) の攪拌した溶液に、6N HCl (15mL、15.00mmol) を加えた。反応を18時間80℃で加熱しながら、N<sub>2</sub>下で攪拌した。反応を室温に冷やし、真空下で蒸発させて乾燥した。残りをシリカゲルクロマトグラフィー (Analogix、SF25-40g、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の0~10% (MeOH中の5% NH<sub>4</sub>OH)) によって精製した。純粋な画分を合わせ、真空下で蒸発させて乾燥した。少量のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で溶解し、ゆっくりとヘキサンを加えることによってスクラッチングし、ろ過し、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥して、生成物 N - ( (6 - (アミノメチル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1H - インドール - 4 - カルボキサミド (328mg、0.736mmol、収率82%) をオフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 8.26 (t, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.01 (s, 1 H), 5.77 (s, 0 H), 4.74 (quin, J = 6.6 Hz, 1 H), 4.32 (d, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.46 (s, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 6 H). MS(ES)+ m/e 445.2 [M+H]<sup>+</sup>

30

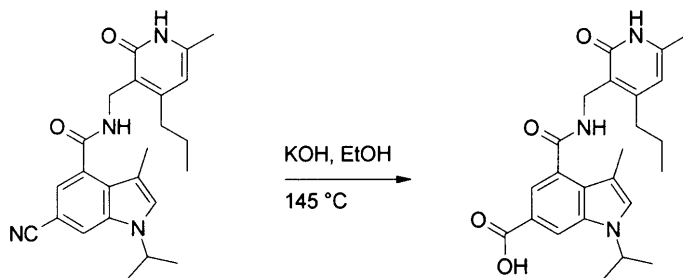
40

【0165】

実施例353

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

## 【化 7 8】



10

5 mL マイクロウェーブバイアルに、6 - シアノ - 3 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - N - [ ( 6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ( 100 mg、0.247 mmol ) を加え、KOH ( 41.6 mg、0.742 mmol ) を粉碎し、加えた、それに続いてエタノール ( 8 mL ) を加え、反応を 145 で 22 時間マイクロ波で処理した。反応を酸性の氷水 ( 20 mL ) に注ぎ、20 分間撹拌した。EtOAc を加え、混合物をさらに 10 分間撹拌した。層を分離し、大部分の生成物は EtOAc 中にあり、蒸発させた。残留物を MeOH ( 1 mL ) に溶かし、材料を氷で析出し、ろ過して、生成物 3 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 4 - ( { [ ( 6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } カルボニル ) - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 ( 70 mg、0.160 mmol、収率 64.9% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm 11.49 (br. s., 1 H) 8.18 (s, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 7.53 (d, J=7.58 Hz, 2 H) 5.90 (s, 1 H) 4.76 - 4.90 (m, 1 H) 4.36 (d, J=4.80 Hz, 2 H) 2.55 (br. s., 1 H) 2.18 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 1.52 - 1.61 (m, 2 H) 1.44 (d, J=6.57 Hz, 6 H) 0.94 (t, J=7.33 Hz, 3 H) MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 423.8

20

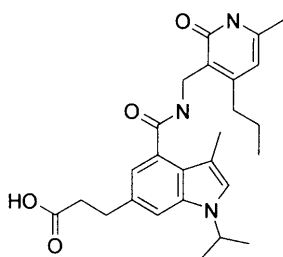
## 【 0 1 6 6 】

## 実施例 3 5 4

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

30

## 【化 7 9】

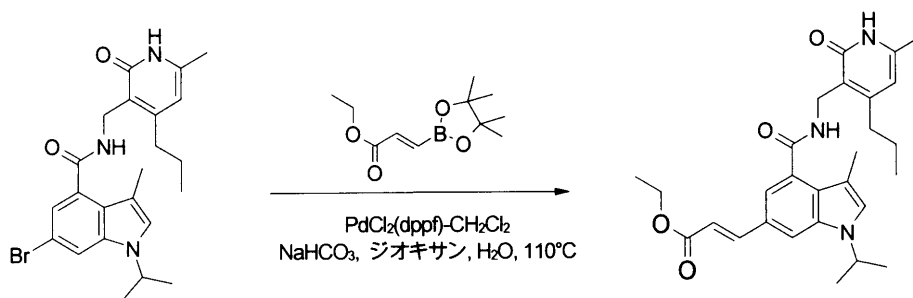


## 【 0 1 6 7 】

40

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

## 【化 8 0】



10

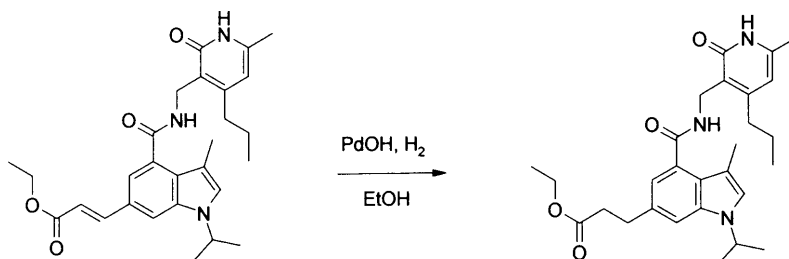
鈴木クロスカップリングに関して上記で詳述されている一般的な手順に従って（実施例 2 を参照されたい）、エチル（2 E）- 3 - [ 3 - メチル - 1 - （ 1 - メチルエチル ） - 4 - （ { [ （ 6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ） メチル ] アミノ } カルボニル ） - 1 H - インドール - 6 - イル ] - 2 - プロパノエート（ 120 mg、0.234 mmol、収率 53.6 % ）を調製した。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>） ppm 11.49（s, 1 H）8.12（t, *J*=4.93 Hz, 1 H）7.97（d, *J*=1.01 Hz, 1 H）7.74（d, *J*=15.92 Hz, 1 H）7.43（s, 1 H）7.27（d, *J*=1.26 Hz, 1 H）6.61（d, *J*=15.92 Hz, 1 H）5.90（s, 1 H）4.78 - 4.86（m, 1 H）4.35（d, *J*=5.05 Hz, 2 H）4.19（q, *J*=7.07 Hz, 2 H）2.53-2.58（m, 2 H）2.14（d, *J*=11.12 Hz, 6 H）1.53 - 1.62（m, 2 H）1.43（d, *J*=6.82 Hz, 6 H）1.27（t, *J*=7.07 Hz, 3 H）0.93 - 0.97（m, 3 H）。MS(E S) [M+H]<sup>+</sup> 477.9

20

## 【 0 1 6 8 】

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

## 【化 8 1】



30

50 mL フラスコ中に、エチル（2 E）- 3 - [ 3 - メチル - 1 - （ 1 - メチルエチル ） - 4 - （ { [ （ 6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ） メチル ] アミノ } カルボニル ） - 1 H - インドール - 6 - イル ] - 2 - プロパノエート（ 120 mg、0.251 mmol ）、およびエタノール（ 10 mL ）を加えた。PdOH（ 70.6 mg、0.503 mmol ）を加え、反応を N<sub>2</sub> で 15 分間脱気し、次に H<sub>2</sub> を（バルーンによって）泡立て、反応を 12 時間攪拌した。反応を N<sub>2</sub> で 30 分間パージし、次にアクロディスクを通してろ過し、蒸発させた。残留物を MeOH / 水（ 2 mL / 4 mL ）に懸濁し、ろ過し、水で洗浄して、白色の固体、エチル 3 - [ 3 - メチル - 1 - （ 1 - メチルエチル ） - 4 - （ { [ （ 6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ） メチル ] アミノ } カルボニル ） - 1 H - インドール - 6 - イル ] プロパノエート（ 70 mg、0.146 mmol、収率 58.1 % ）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>） ppm 11.49（br. s., 1 H）7.90（br. s., 1 H）7.34（s, 1 H）7.21（s, 1 H）6.82（s, 1 H）5.90（s, 1 H）4.63 - 4.73（m, 1 H）4.34（d, *J*=4.55 Hz, 2 H）4.04（q, *J*=7.07 Hz, 2 H）2.92（t, *J*=7.33 Hz, 2 H）2.64（t, *J*

40

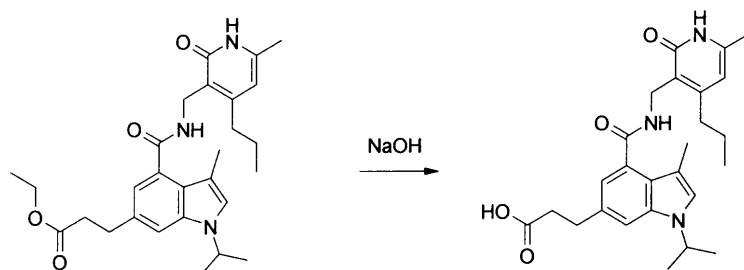
50

=7.45 Hz, 2 H) 2.55-2.62 (m, 2H) 2.12 (s, 6 H) 1.52 - 1.62 (m, 2 H) 1.40 (d, J=6.32 Hz, 6 H) 1.16 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 0.94 (t, J=7.20 Hz, 3 H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 479.8

【 0 1 6 9 】

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

【 化 8 2 】



10

鈴木クロスカップリングに関して上記で詳述されている一般的な手順に従って（実施例 2 を参照されたい）、3 - [ 3 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 4 - ( { [ ( 6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] アミノ } カルボニル ) - 1 H - インドール - 6 - イル ] プロパンオイック酸（45 mg、0.095 mmol、収率 64.9%）を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.05 (br. s, 1 H) 11.49 (br. s., 1 H) 7.88 - 7.95 (m, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 5.90 (s, 1 H) 4.64-4.73 (m, 1 H) 4.34 (d, J=4.80 Hz, 2 H) 2.89 (t, J=7.71 Hz, 2 H) 2.55 - 2.60 (m, 4 H) 2.12 (s, 6 H) 1.53 - 1.61 (m, 2 H) 1.40 (d, J=6.57 Hz, 6 H) 0.92 - 0.96 (m, 3 H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 451.9

20

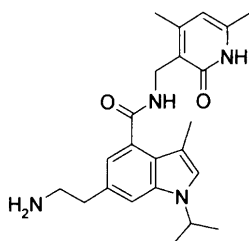
【 0 1 7 0 】

実施例 355

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

30

【 化 8 3 】

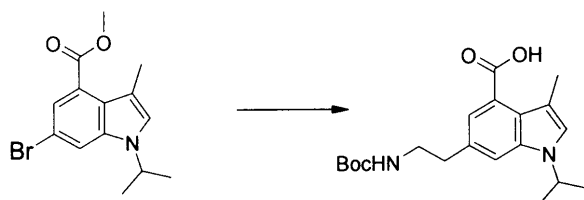


40

【 0 1 7 1 】

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

## 【化 8 4】



ガラス圧力瓶中に、メチル 6 - ブロモ - 3 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート ( 1 . 0 0 g 、 2 . 7 7 m m o l ) 、カリウム t - ブチル - N - [ 2 - ( トリフルオロボラヌイジル ) エチル ] カルバメート ( 9 0 0 m g 、 3 . 5 8 m m o l ) 、炭酸セシウム ( 3 . 2 g 、 9 . 8 2 m m o l ) 、トルエン ( 2 4 m L ) 、および水 ( 8 m L ) を加えた。混合物を撹拌し、N<sub>2</sub>でパージした。反応に、酢酸パラジウム ( I I ) ( 4 0 m g 、 0 . 1 7 8 m m o l ) および R u P h o s ( 1 6 0 m g 、 0 . 3 4 2 m m o l ) を加え、反応にキャップをし、9 5 ° で 1 8 時間撹拌した。L C M S は、反応が完了したことを示した。反応を E t O A c に溶解し、水で希釈し、ろ過して不溶性物質を除去した。有機相を除去し、乾燥し ( M g S O <sub>4</sub> ) 、ろ過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー ( A n a l o g i x 、 S F 2 5 - 6 0 g 、ヘキサン中の 0 ~ 2 0 % E t O A c ) による精製によって、メチルエステルを得た。

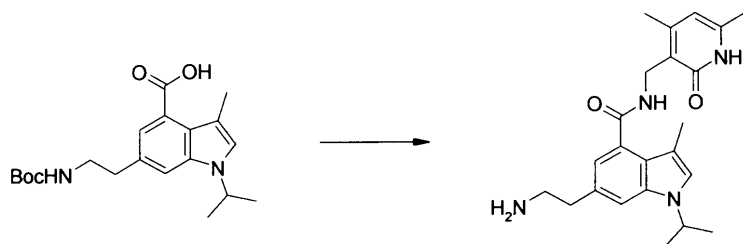
## 【 0 1 7 2 】

T H F ( 1 0 m L ) および M e O H ( 3 0 m L ) 中のエステルに、1 N N a O H ( 1 0 m L 、 1 0 m m o l ) を加えた。溶液を還流状態で 8 0 ° で 2 4 時間撹拌した ( ゆっくりとした鹼化 ) 。室温に冷やした後、反応を真空下で濃縮し、1 N H C l ( 1 0 m L ) で中和し、水でトリチュレーションし、ろ過し、真空下で乾燥して、生成物 6 - [ 2 - ( { [ ( 1 , 1 - ジメチルエチル ) オキシ ] カルボニル } アミノ ) エチル ] - 3 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸 ( 8 6 5 m g 、 2 . 3 1 m m o l 、 収率 8 3 . 0 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 12 . 6 9 ( b r . s . , 1 H ) , 7 . 4 3 ( s , 1 H ) , 7 . 3 1 ( s , 1 H ) , 7 . 2 5 ( s , 1 H ) , 6 . 8 9 ( t , J = 5 . 6 H z , 1 H ) , 4 . 7 1 ( d t , J = 6 . 6 , 1 3 . 3 H z , 1 H ) , 3 . 2 3 - 3 . 1 0 ( m , 2 H ) , 2 . 8 0 ( t , J = 7 . 3 H z , 2 H ) , 2 . 3 0 ( s , 3 H ) , 1 . 4 2 ( d , J = 6 . 6 H z , 6 H ) , 1 . 3 7 ( s , 9 H ) . M S ( E S ) + m / e 3 6 1 . 2 [ M + H ] +

## 【 0 1 7 3 】

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

## 【化 8 5】



D M F ( 2 0 m L ) 中の 6 - [ 2 - ( { [ ( 1 , 1 - ジメチルエチル ) オキシ ] カルボニル } アミノ ) エチル ] - 3 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸 ( 5 0 0 m g 、 1 . 3 8 7 m m o l ) 、 3 - ( アミノメチル ) - 4 , 6 - ジメチル - 2 ( 1 H ) - ピリジノン H C l 塩 ( 3 4 0 m g 、 1 . 8 0 2 m m o l ) 、 H O A t ( 2 4 5 m g 、 1 . 8 0 0 m m o l ) の撹拌した懸濁液に、N - メチルモルホリン (



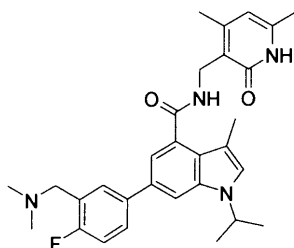
200  $\mu$ L、1.819 mmol) および EDC 遊離塩基 (280 mg、1.804 mmol) を加えた。反応を室温で一晩撹拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応を蒸発させて乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィー (Analogix、SF25-40 g、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の 0~10%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / 20% (MeOH 中の 5%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )) によって精製した。純粋な画分を合わせ、蒸発させて乾燥した。水中の 50% MeOH でトリチュレーションし、ろ過し、真空下で乾燥して、Boc 保護生成物を、オフホワイト色の固体として得た。Boc 保護生成物を少量の MeOH (2 mL) に懸濁し、ジオキサン (25 mL) 中の 4 N HCl で処理し、室温で 1 時間撹拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応を蒸発させて乾燥し、 $\text{Et}_2\text{O}$  でトリチュレーションし、ろ過し、真空下で乾燥して、生成物 6 - (2 - アミノエチル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド (460 mg、1.067 mmol、収率 77%) を、オフホワイト色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$ ) 8.05 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 8.00 (br. s., 2 H), 7.39 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 6.86 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1 H), 5.93 (s, 1 H), 4.69 (dt,  $J = 6.6, 13.3$  Hz, 1 H), 4.34 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2 H), 3.06 (dd,  $J = 5.8, 7.6$  Hz, 2 H), 3.01 - 2.91 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 1.41 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6 H). MS(ES)+  $m/e$  394.9 [M+H]<sup>+</sup>

【0174】

実施例 356

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

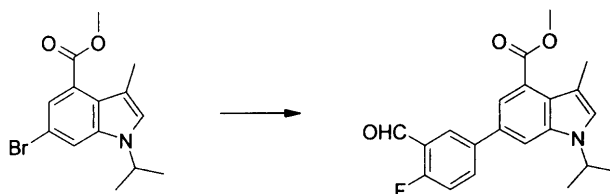
【化 86】



【0175】

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

【化 87】



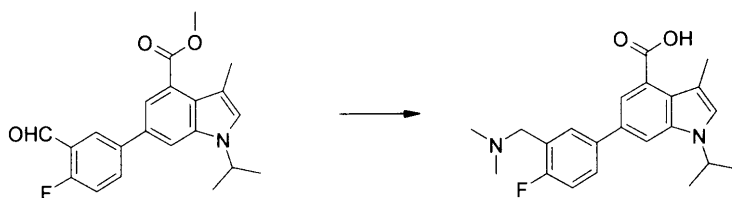
ガラス圧力容器に、メチル 6 - ブロモ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート (500 mg、1.612 mmol)、4 - フルオロ - 3 - ホルミルベンゼンボロン酸 (375 mg、2.233 mmol)、リン酸カリウム (1.1 g、5.18 mmol)、ジオキサン (12 mL)、および水 (3 mL) を加えた。反応を  $\text{N}_2$  でパージし、 $\text{PdCl}_2$  (dppf) -  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  付加物 (120 mg、0.147 mmol) で満たした。反応にキャップをし、110 で 4 時間撹拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応を水で希釈し、 $\text{EtOAc}$  で抽出し、

ブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (Analogix、SF25-60g、ヘキサン中の0~50% EtOAc) による精製によって、生成物メチル6-(4-フルオロ-3-ホルミルフェニル)-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキシレート (560mg、1.585mmol、収率98%) を、オフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 10.30 (s, 1H), 8.24 - 8.13 (m, 2H), 8.10 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 4.98 (quin, J = 6.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.6 Hz, 6H). MS(ES)+ m/e 354.2 [M+H]<sup>+</sup>

【0176】

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

【化88】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25mL) 中のメチル6-(4-フルオロ-3-ホルミルフェニル)-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキシレート (550mg、1.556mmol) の攪拌した溶液に、THF 中の2N ジメチルアミン (3.0mL、6.00mmol) および酢酸 (170μL、2.97mmol) を加えた。室温で1時間攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1.0g、4.72mmol) を小分けにして10分かけて加えた。反応を室温で一晩攪拌した。LCMS は、生成物、ならびに相当量のアルコールおよび1つの同定不能な副生成物を示した。反応を、シリカゲルクロマトグラフィー (Analogix、SF25-60g、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の0~50% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 20% (MeOH 中の5% NH<sub>4</sub>OH)) によって精製した。最後の画分が所望の生成物を含み、合わせて、蒸発させて乾燥した。ヘキサンでトリチュレーションし、ろ過し、真空下で乾燥することによって、メチルエステル生成物 (0.25g、0.65mmol、41%) を、オフホワイト色の固体として得た。

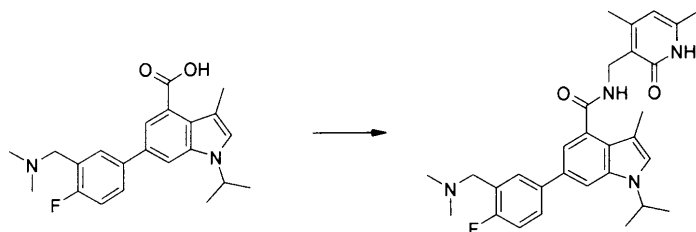
【0177】

エステルをTHF (15mL) およびMeOH (5mL) に溶解し、1N NaOH (4mL) で処理した。反応を一晩還流 (80 油浴) した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応を室温に冷やし、真空下で濃縮した。1N HCl (4mL) で中和することによって生成物を沈殿させ、それを少量の冷水でトリチュレーションし、ろ過し、真空下で乾燥して、生成物6-{3-[(ジメチルアミノ)メチル]-4-フルオロフェニル}-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボン酸 (210mg、0.570mmol、収率36.6%) を、白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 12.84 (br. s., 1H), 10.80 (br. s., 1H), 8.18 (dd, J = 2.0, 7.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 - 7.85 (m, 1H), 7.76 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.95 (dt, J = 6.6, 13.1 Hz, 1H), 4.43 (br. s., 2H), 2.80 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.6 Hz, 6H). MS (ES)+ m/e 369.0 [M+H]<sup>+</sup>

【0178】

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

## 【化 8 9】



D M F ( 1 5 m L ) 中の 6 - { 3 - [ ( ジメチルアミノ ) メチル ] - 4 - フルオロフェ  
ニル } - 3 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸 ( 2 1 0 m g 、 0 . 5 7 0 m m o l ) 、 3 - ( アミノメチル ) - 4 , 6 - ジメチル - 2 ( 1  
H ) - ピリジノン H C l 塩 ( 1 4 0 m g 、 0 . 7 4 2 m m o l ) 、 および H O A t ( 1 0  
0 m g 、 0 . 7 3 5 m m o l ) の攪拌した懸濁液に、 N - メチルモルホリン ( 8 2  $\mu$  l 、  
0 . 7 4 6 m m o l ) および E D C 遊離塩基 ( 1 1 0 m g 、 0 . 7 0 9 m m o l ) を加え  
た。反応を室温で 4 時間攪拌し、濃縮して真空下でほぼ乾燥した。生成物が沈殿するまで  
水を加えた。懸濁液をトリチュレーションし、ろ過し、冷水ですすぎ、次に真空下で乾燥  
して、生成物 6 - { 3 - [ ( ジメチルアミノ ) メチル ] - 4 - フルオロフェニル } - N -  
[ ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] - 3  
- メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ( 1 8 6  
m g 、 0 . 3 7 0 m m o l 、 収率 6 4 . 9 % ) を、淡い黄褐色の固体として得た。

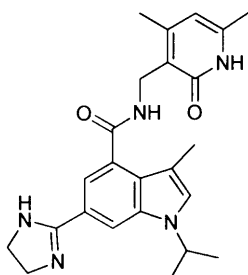
$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz , DMSO- $d_6$  ) = 11.47 ( br. s. , 1 H ) , 8.15 ( t , J = 4.9 Hz , 1 H ) , 8.  
04 ( d , J = 5.3 Hz , 1 H ) , 7.90 - 7.86 ( m , 1 H ) , 7.39 ( t , J = 9.2 Hz , 1 H ) , 7.35 ( s , 1 H ) , 7.27 ( d , J = 1.3 Hz , 1 H ) , 5.87 ( s , 1 H ) , 4.88 ( dt , J = 6.6 , 13.3 Hz , 1  
H ) , 4.36 ( d , J = 5.1 Hz , 2 H ) , 4.26 ( br. s. , 2 H ) , 2.69 ( s , 6 H ) , 2.24 ( s , 3 H )  
 , 2.17 ( s , 3 H ) , 2.11 ( s , 3 H ) , 1.44 ( d , J = 6.6 Hz , 6 H ) . MS(ES)+ m/e 503.0 [M+  
H] $^{+}$

## 【 0 1 7 9 】

## 実施例 3 5 7

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

## 【化 9 0】



1 0 - m L マイクロウェーブチューブに、 6 - シアノ - N - ( ( 4 , 6 - ジメチル - 2  
- オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 1 - イソプロピル - 3 - メ  
チル - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ( 3 3 m g 、 0 . 0 8 8 m m o l ) 、 エチ  
レンジアミン ( 1 m L 、 1 4 . 8 1 m m o l ) 、 および五硫化二リン ( 0 . 5 8 5 m g 、  
2 . 6 3  $\mu$  m o l ) を加え、混合物を 5 分間脱気した。チューブを密閉し、マイクロ波中  
で混合物を 1 2 0  $^{\circ}$  で加熱した。混合物を濃縮し、残留物を酸性の条件下で逆相 H P L C  
を使用して精製し、 3 2 m g の生成物をオフホワイト色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 400  
MHz , DMSO- $d_6$  ) ppm 1.46 ( m , 6 H ) , 2.11 ( s , 3 H ) , 2.17 ( s , 3 H ) , 2.24 ( s , 3 H ) , 4

10

20

30

40

50

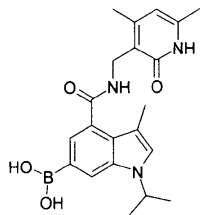
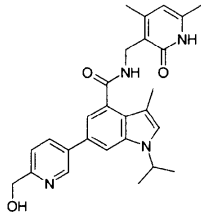
.35 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.75 (quin, J=6.69 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.49 - 7.60 (m, 2H), 8.16 - 8.26 (m, 2 H), 8.39 (s, 1 H). MS: (M+H)<sup>+</sup>=419.9

【 0 1 8 0 】

上記の一般的な方法および / または確立した合成手順に従って、実施例 3 5 8 ~ 3 6 6 を調製した。

【 0 1 8 1 】

【表 1 2】

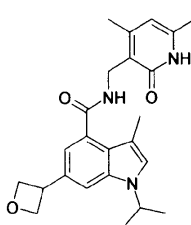
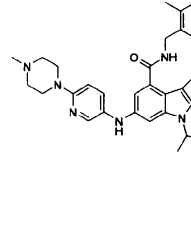
実施例	構造	名称	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm	MS (ES) [M+H] <sup>+</sup>	EZH2 pIC50
358		[4 - ({[(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] アミノ} カルボニル) - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 6 - イル] ボロン酸	11.48 (br. s., 1H), 8.04 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.88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

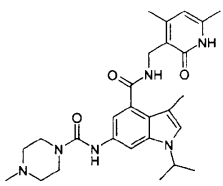
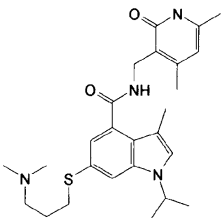
10

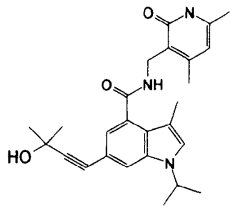
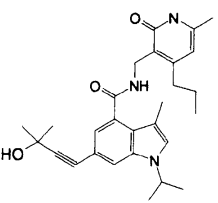
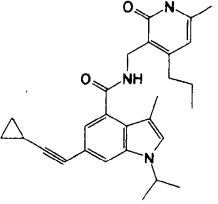
20

30

40

360		N-[(4, 6-ジ メチル-2-オキ ソー1, 2-ジヒド ロ-3-ピリジニ ル)メチル]-3- メチル-1-(1- メチルエチル)-6 -(3-オキセタニ ル)-1H-インド ール-4-カルボ キサミド	1.41 (d, J = 6.57 Hz, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 4.30 - 4.39 (m, 3 H), 4.67 - 4.81 (m, 3 H), 4.96 (dd, J = 8.46, 5.68 Hz, 2 H), 5.87 (s, 1 H), 7.03 (d, J = 1.26 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 1.01 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 1.26 Hz, 1 H), 8.05 (t, J = 5.05 Hz, 1 H), 11.47 (br. s., 1 H).	408	6.54	10
361		N-[(4, 6-ジ メチル-2-オキ ソー1, 2-ジヒド ロ-3-ピリジニ ル)メチル]-3- メチル-1-(1- メチルエチル)-6 - {[6-(4-メ チル-1-ピペラ ジニル)-3-ピリ ジニル]アミノ}- 1H-インドール -4-カルボキサ ミド	1.36 (m, 6 H), 2.08 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.40 - 2.47 (m, 4 H), 3.33 - 3.42 (m, 4 H), 4.30 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 4.47 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 6.60 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 6.81 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 7.02 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J=8.84, 2.78 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.95 - 8.04 (m, 2 H)	542.1	7.26	30
						40

362		<p>N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-[[[4-メチル-1-ピペラジニル]カルボニル]アミノ]-1H-インドール-4-カルボキサミド</p>	<p>1.40 (m, 6 H), 2.11 (s, 6 H), 2.21 (d, J=9.09 Hz, 6 H), 2.28 - 2.35 (m, 4 H), 3.40 - 3.47 (m, 4 H), 4.32 (d, J=5.31 Hz, 2 H), 4.51 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.03 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 7.12 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 7.73 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 7.90 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 8.47 (s, 3 H), 11.47 (br. s., 2 H)</p>	493.3	6.89	10
363		<p>6-[[[3-(ジメチルアミノ)プロピル]チオ}-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド</p>	<p>11.47 (s, 1 H), 8.12 (t, J=5.1 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 6.91 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 4.74 (m, 1 H), 4.31 (d, J=5.1 Hz, 2 H), 2.95 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 2.29 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 2.10 (m, 12 H), 1.65 (quin, J=7.1 Hz, 2 H), 1.39 (d, J=6.6 Hz, 6 H)</p>	469.1		30
						40

364		N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル)-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドル-4-カルボキサミド	11.46 (s, 1 H), 8.16 (t, $J=5.1$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 6.90 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 5.41 (s, 1 H), 4.75 (m, 1 H), 4.31 (d, $J=5.1$ Hz, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 1.47 (s, 6 H), 1.39 (d, $J=6.6$ Hz, 6 H)	434.0	
365		6-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル)-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1H-インドル-4-カルボキサミド	11.48 (s, 1 H), 8.12 (t, $J=5.1$ Hz, 1 H), 7.55 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 6.90 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 5.41 (s, 1 H), 4.76 (m, 1 H), 4.32 (d, $J=4.8$ Hz, 2 H), 2.54 (s, 1 H), 2.13 (d, $J=9.3$ Hz, 6 H), 1.55 (m, 2 H), 1.47 (s, 6 H), 1.40 (m, 6 H), 0.93 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H)	462.1	
366		6-(シクロプロピルエチニル)-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-N	11.48 (s, 1 H), 8.09 (t, $J=4.9$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 6.87	444.1	

10

20

30

40

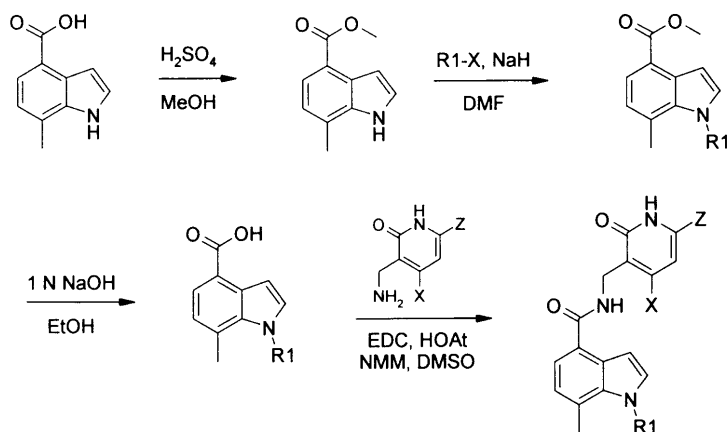
		ー [(6-メチル- 2-オキソ-4- プロピル-1, 2- ジヒドロ-3-ピ リジニル) メチル] ー 1H-インドー ル-4-カルボキ サミド	(d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 4.72 (quin, $J=6.6$ Hz, 1 H), 4.31 (d, $J=5.1$ Hz, 2 H), 2.13 (d, $J=4.0$ Hz, 6 H), 1.54 (m, 3 H), 1.38 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 0.93 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 0.87 (m, 2 H), 0.71 (m, 2 H)		
--	--	--	--	--	--

10

【0182】

スキーム 6

【化91】



20

30

【0183】

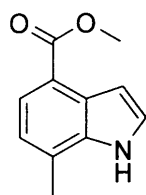
実施例 367

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

【0184】

a) メチル 7-メチル-1H-インドール-4-カルボキシレート

【化92】



40

N<sub>2</sub>雰囲気下で、7-メチル-1H-インドール-4-カルボン酸(1 g、5.71 mmol)、硫酸(300  $\mu$ L、5.63 mmol)、およびメタノール(50 mL)を、還流状態で10時間加熱した。MeOHを真空下で除去し、残留物を30 mL DCMに溶かした。溶液を、水および飽和NaHCO<sub>3</sub>で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、

50

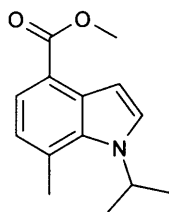


濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（バイオタージ；0%～100% EtOAc : Hex ; 25 g - HP - シリカゲルカラム）によって精製して標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 2.59 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 7.08 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.20 - 7.26 (m, 1 H), 7.38 (t, J=2.78 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 8.32 (br. s., 1 H)

【0185】

b) メチル 7 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート

【化93】

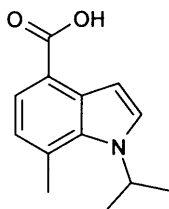


DMF (20 mL) 中のメチルメチル 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート (260 mg, 1.374 mmol) の冷やした (氷 / 水浴) 溶液に、水素化ナトリウム (43.4 mg, 1.718 mmol) を加えた。10 分後、2 - ヨードプロパン (0.151 mL, 1.512 mmol) を加え、反応を 16 時間撹拌した。LCMS は反応が 10 % のみ完了したことを示した。水素化ナトリウム (43.4 mg, 1.718 mmol) を加え、それに続いて 2 - ヨードプロパン (0.151 mL, 1.512 mmol) を加えた。2 時間後、LCMS は反応が 15 % 完了したことを示した。さらに水素化ナトリウム (43.4 mg, 1.718 mmol) を加え、5 分間撹拌し、次にさらに 2 - プロモプロパン (0.142 mL, 1.512 mmol) を加えた。16 時間 70 に加熱した。LCMS は反応が 50 % 完了したことを示した。反応混合物を濃縮した。DCM を加え、水およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー（バイオタージ；0%～100% DCM : Hex ; 25 g - HP - シリカゲルカラム）によって精製して、137 mg の標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.48 - 1.60 (m, 6 H), 2.78 (s, 3 H), 3.94 - 4.02 (m, 3 H), 5.17 (dt, J=13.20, 6.66 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.28 (1H), 7.40 (d, J=3.28 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=7.58 Hz, 1 H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 232.1

【0186】

c) 7 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸

【化94】

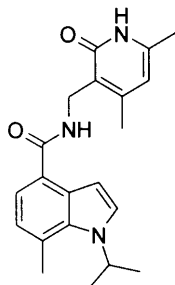


エタノール (30 mL) 中のメチル 7 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート (137 mg, 0.592 mmol) の溶液に 1 N 水酸化ナトリウム (2.369 mL, 2.369 mmol) を加えた。混合物を還流状態で 2 時間加熱し、その時点でそれを濃縮した。残留物を水 (20 mL) に溶かし、1 N HCl を加えることによって酸性化した。混合物を DCM (4 x 30 mL) で抽出し、合わせた抽出物を水およびブラインで洗浄した、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、濃縮して 104 mg の標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm

1.55 (d, 6 H), 2.82 (s, 3 H), 5.11 - 5.28 (m, 1 H), 7.00 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=3.54 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=3.28 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=7.58 Hz, 1 H). MS (ES) [M+H]<sup>+</sup>218.3

【 0 1 8 7 】

d) N - [ ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] - 7 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド  
【 化 9 5 】



10

7 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸 ( 5 2 m g 、 0 . 2 3 9 m m o l ) 、 3 - ( アミノメチル ) - 4 , 6 - ジメチル - 2 ( 1 H ) - ピリジノン ( 5 6 . 4 m g 、 0 . 2 9 9 m m o l ) 、 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール ( 6 5 . 2 m g 、 0 . 4 7 9 m m o l ) 、 E D C ( 9 2 m g 、 0 . 4 7 9 m m o l ) 、 および N - メチルモルホリン ( 0 . 1 0 5 m L 、 0 . 9 5 7 m m o l ) をジメチルスルホキシド ( D M S O ) ( 1 0 m L ) に加え、室温で 1 6 時間攪拌した。2 5 m L の水を加え、1 0 分間攪拌した。固体をろ過して除いた。固体を D C M に溶解し、水で洗浄した、M g S O<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー ( バイオタージ ; 0 % ~ 2 0 % 勾配 M e O H : D C M ; 1 0 g - H P - シリカゲルカラム ) によって精製して、5 5 m g の N - [ ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] - 7 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミドを得た。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) ppm 1.49 (d, 6 H), 2.24 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.75 (s, 3 H), 4.63 (d, J=4.55 Hz, 2 H), 5.17 (dt, J=13.20, 6.66 Hz, 1 H), 5.97 (s, 1 H), 6.91 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.01 (d, J=3.54 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=3.28 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 7.69 (br. s., 1 H), 12.59 (br. s., 1 H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup>352.4

20

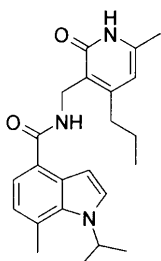
30

【 0 1 8 8 】

実施例 3 6 8

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

【 化 9 6 】



40

7 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - N - [ ( 6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミドを、実施例 3 6 7 の手順に従って調製した。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) ppm 0.95 - 1.07 (m, 3 H), 1.50 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 1.63 (qt, J=

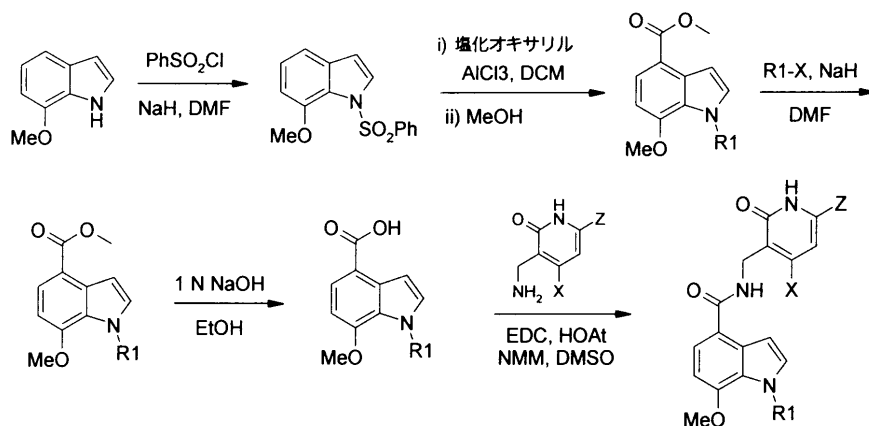
50

7.56, 7.36 Hz, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.68 - 2.82 (m, 5 H), 4.64 (d, J=2.53 Hz, 2 H), 5.17 (dq, J=6.82, 6.65 Hz, 1 H), 6.04 (s, 1 H), 6.91 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.00 (d, J=3.54 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=3.54 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 7.64 (br. s., 1 H), 12.13 (br. s., 1 H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup>380.2

【 0 1 8 9 】

スキーム 7

【 化 9 7 】



10

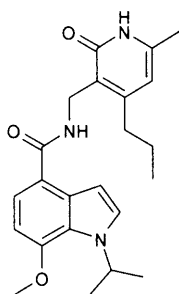
20

【 0 1 9 0 】

実施例 3 6 9

1 - ( 1 - メチルエチル ) - N - [ ( 6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド

【 化 9 8 】

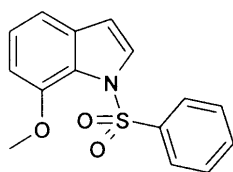


30

【 0 1 9 1 】

a) 7 - ( メチルオキシ ) - 1 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール

【 化 9 9 】



40

DMF ( 1 0 0 m L ) 中の 7 - ( メチルオキシ ) - 1 H - インドール ( 3 g 、 2 0 . 3 8 m m o l ) の冷やした ( 氷水浴 ) 溶液に、水素化ナトリウム ( 0 . 6 1 8 g 、 2 4 . 4 6 m m o l ) を小分けにして加えた。15分後、20 mL の DMF 中の塩化ベンゼンスルホニル ( 3 . 9 4 m L 、 3 0 . 6 m m o l ) の溶液を滴下した。反応混合物を室温で 2 4 時間攪拌し、その時点でそれを濃縮した。残留物を DCM ( 1 0 0 m L ) に溶かし、水およびブラインで洗浄した、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をカラムクロ

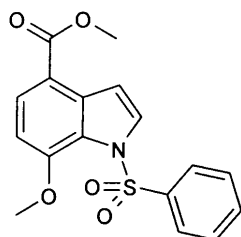
50

マトグラフィー（バイオタージ；0%～100%DCM：Hex；50g-HP-シリカゲルカラム）によって精製して、3.65gの標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） ppm 3.65 (s, 3 H), 6.60 - 6.75 (m, 2 H), 7.08 - 7.22 (m, 2 H), 7.40 - 7.62 (m, 3 H), 7.77 - 7.92 (m, 3 H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 288.0

【0192】

b) メチル 7 - (メチルオキシ) - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート

【化100】



10

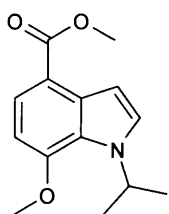
DCM（100 mL）中の塩化アルミニウム（8.47 g、63.5 mmol）の冷やした（0℃）懸濁液に、塩化オキサリル（5.56 mL、63.5 mmol）を滴下して加えた。30分間撹拌した後、DCM（15 mL）中の7-(メチルオキシ)-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール（3.65 g、12.70 mmol）の溶液を滴下した。反応を室温で1時間撹拌し、その時点でそれをブラインに注ぎ、DCMで抽出した。DCM抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、蒸発させて乾燥した。100 mLのMeOHを残留物に加え、還流状態で3時間加熱した。混合物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー（バイオタージ；0%～100%DCM：Hex；50g-HP-シリカゲルカラム）によって精製して、2.3 gの標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） ppm 3.70 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 6.67 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 7.46 - 7.53 (m, 2 H), 7.54 - 7.62 (m, 1 H), 7.79 - 7.86 (m, 2 H), 7.94 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.98 (d, J=3.54 Hz, 1 H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 346.0

20

【0193】

c) メチル 1 - (1 - メチルエチル) - 7 - (メチルオキシ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート

【化101】



40

DMF（20 mL）中のメチル 7 - (メチルオキシ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート（350 mg、1.706 mmol）の冷やした（氷/水浴）溶液に、水素化ナトリウム（56.0 mg、2.217 mmol）を加えた。10分後、2 - ヨードプロパン（0.188 mL、1.876 mmol）を加えた。反応を室温で1時間撹拌し、それに続いて50℃で2時間加熱した。次に反応を氷水浴で冷やし、さらに水素化ナトリウム（56.0 mg、2.217 mmol）および2 - ヨードプロパン（0.188 mL、1.876 mmol）を加えた。反応を50℃で3時間加熱し、その時点でそれを濃縮した。残留物をDCMに溶かし、水およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、濃縮して、400 mgの標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） ppm 1.49 (d, 6 H), 3.95 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 5.46 (dt, J=13.39,

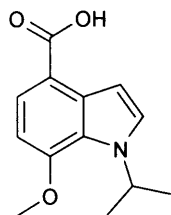
50

6.69 Hz, 1 H), 6.66 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=3.03 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=3.28 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=8.34 Hz, 1 H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 248.2

【0194】

d) 1 - (1 - メチルエチル) - 7 - (メチルオキシ) - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸

【化102】



10

1 N 水酸化ナトリウム (6.47 mL、6.47 mmol) を、エタノール (30 mL) 中のメチル 1 - (1 - メチルエチル) - 7 - (メチルオキシ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート (400 mg、1.618 mmol) の溶液に加え、還流状態で 3 時間加熱した。EtOH を真空下で除去し、残留物を 20 mL の水に溶かした。1 N HCl を加えることによって溶液を酸性化し、DCM で抽出した。合わせた DCM 抽出物を、水およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、濃縮して、350 mg の

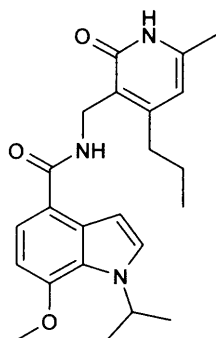
1 H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.51 (d, 6 H), 4.03 (s, 3 H), 5.47 (dt, J=13.39, 6.69 Hz, 2 H), 6.70 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.23 (d, J=3.28 Hz, 2 H), 7.37 (d, J=3.03 Hz, 2 H), 7.99 (d, J=8.34 Hz, 2 H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 234.0

20

【0195】

e) 1 - (1 - メチルエチル) - N - [(6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル)メチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド

【化103】



30

1 - (1 - メチルエチル) - 7 - (メチルオキシ) - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸 (160 mg、0.686 mmol)、3 - (アミノメチル) - 6 - メチル - 4 - プロピル - 2 (1 H) - ピリジノン (186 mg、0.857 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (187 mg、1.372 mmol)、EDC (263 mg、1.372 mmol)、および N - メチルモルホリン (0.302 mL、2.74 mmol) を DMSO (10 mL) に加え、混合物を室温で 16 時間撹拌した。25 mL の水を加え、10 分間撹拌した。固体をろ過して除き、真空下で乾燥した。固体をカラムクロマトグラフィー (バイオタージ; 0% ~ 15% 勾配 MeOH : DCM; 10 g - HP - シリカゲルカラム) によって精製して、165 mg の 1 - (1 - メチルエチル) - N - [(6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル)メチル] - 7 - (メチルオキシ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミドを得た。1 H NMR

40

50

( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) ppm 1.01 ( t , 3 H ) , 1.45 ( d , J=6.57 Hz , 6 H ) , 1.63 ( m , J=7.45 , 7.45 , 7.45 , 7.45 , 7.33 Hz , 2 H ) , 2.24 ( s , 3 H ) , 2.74 ( t , J=7.58 Hz , 2 H ) , 3.96 ( s , 3 H ) , 4.64 ( br. s. , 2 H ) , 5.45 ( quin , J=6.63 Hz , 1 H ) , 5.97 ( s , 1 H ) , 6.62 ( d , J=8.08 Hz , 1 H ) , 6.94 ( d , J=3.28 Hz , 1 H ) , 7.24 ( d , J=3.28 Hz , 1 H ) , 7.53 ( d , J=8.08 Hz , 1 H ) , 7.74 ( br. s. , 1 H ) , 12.46 ( br. s. , 1 H ) . MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 395.7

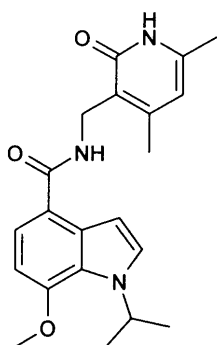
【 0 1 9 6 】

実施例 3 7 0

N - [ ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド

10

【 化 1 0 4 】



20

N - [ ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 7 - ( メチルオキシ ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミドを、実施例 3 6 9 の手順に従って調製した。 <sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) ppm 1.45 ( d , 6 H ) , 2.21 ( s , 3 H ) , 2.43 ( s , 3 H ) , 3.96 ( s , 3 H ) , 4.63 ( d , J=5.56 Hz , 2 H ) , 5.35 - 5.57 ( m , 1 H ) , 5.94 ( s , 1 H ) , 6.61 ( d , J=8.34 Hz , 1 H ) , 6.94 ( d , J=3.28 Hz , 1 H ) , 7.23 ( d , J=3.03 Hz , 1 H ) , 7.52 ( d , J=8.08 Hz , 1 H ) , 7.66 ( br. s. , 1 H ) , 12.73 ( br. s. , 1 H ) . MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 368.1

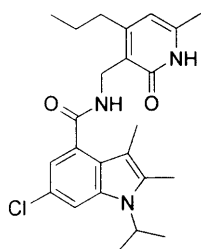
30

【 0 1 9 7 】

実施例 3 7 1

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

【 化 1 0 5 】

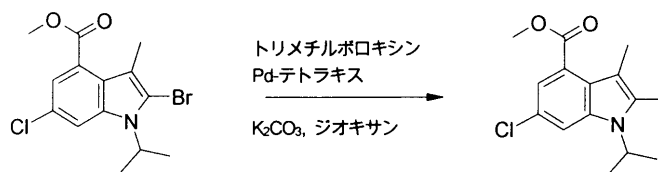


40

【 0 1 9 8 】

a) メチル 6 - クロロ - 1 - イソプロピル - 2 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート

## 【化 1 0 6】



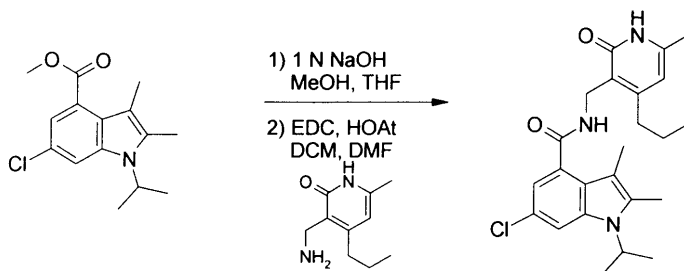
1, 4 - ジオキサン (20 mL) 中のメチル 2 - ブロモ - 6 - クロロ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート (0.50 g、1.451 mmol)、トリメチルボロキシ (0.30 mL、2.146 mmol)、および炭酸カリウム (0.31 g、2.243 mmol) の攪拌した溶液に、 $\text{N}_2$  下でパラジウムテトラキス (0.18 g、0.156 mmol) を加えた。反応を 110 に加熱し、18 時間攪拌した。3 時間後、さらに 100  $\mu\text{L}$  のトリメチルボロキシを加えた。反応を真空下で濃縮し、EtOAc に溶解し、水で洗浄し、乾燥した ( $\text{MgSO}_4$ )、ろ過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (Analogix、SF25-60 g、ヘキサン中の 0 ~ 10 % EtOAc) による精製によって、生成物メチル 6 - クロロ - 1 - イソプロピル - 2, 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート (0.33 g、1.180 mmol、収率 81 %) を透明な粘性のある油として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) = 7.80 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 7.28 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1 H), 4.81 (dt,  $J = 6.9, 13.9$  Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 1.51 (d,  $J = 7.1$  Hz, 6 H)

MS(ES)+  $m/e$  280.1 [M+H]<sup>+</sup>

## 【 0 1 9 9】

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

## 【化 1 0 7】



メタノール (12 mL) およびテトラヒドロフラン (THF) (4 mL) 中のメチル 6 - クロロ - 1 - イソプロピル - 2, 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート (320 mg、1.144 mmol) の攪拌した溶液に、1 N NaOH (4 mL、4.00 mmol) を加えた。反応を 18 時間還流 (70 油浴) した。反応を真空下で濃縮し、水で希釈し、1 N HCl (4 mL) で酸性化し、ろ過し、水で洗浄し、真空下で乾燥し、カルボン酸 (0.30 g、1.14 mmol、100 %) を、淡い黄色の固形物として得た。MS(ES)+  $m/e$  266.1 [M+H]<sup>+</sup>

## 【 0 2 0 0】

上述のカルボン酸に、3 - (アミノメチル) - 6 - メチル - 4 - プロピルピリジン - 2 (1 H) - オン (230 mg、1.276 mmol)、HOAt (160 mg、1.176 mmol)、ジクロロメタン (12 mL)、および N, N - ジメチルホルムアミド (4.00 mL) を加えて溶かした。攪拌しながら、EDC 遊離塩基 (210 mg、1.353 mmol) を加え、反応を室温で 3 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応を、真空下で蒸発させて乾燥し、次にシリカゲルクロマトグラフィー (SF

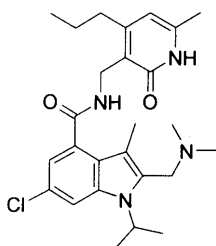
25 - 40 g、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の 50 ~ 100 % EtOAc) によって精製した (迅速に行った)。純粋な画分を合わせ、真空下で蒸発させた。残りの固体を、ヘキサン中の 25 %  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  でトリチュレーションし、ろ過し、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥して、生成物 6 - クロロ - 1 - イソプロピル - 2, 3 - ジメチル - N - ((6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル)メチル) - 1H - インドール - 4 - カルボキサミド (431 mg、1.007 mmol、収率 88 %) を、オフホワイト色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 11.49 (s, 1 H), 8.16 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 1 H), 7.58 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H), 6.82 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 4.75 (dt,  $J$  = 6.9, 13.9 Hz, 1 H), 4.31 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 2 H), 2.52 (2H 未満 DMSO), 2.33 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 1.61 - 1.51 (m, 2 H), 1.49 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6 H), 0.94 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H). MS(ES)+  $m/e$  428.3 [M+H]<sup>+</sup>

【0201】

実施例 372

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

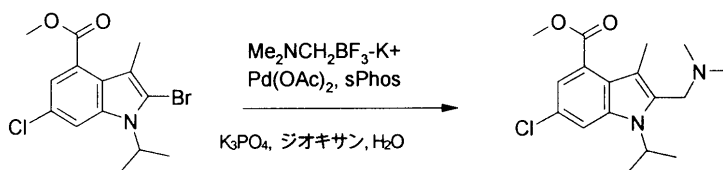
【化108】



【0202】

a) メチル 6 - クロロ - 2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1H - インドール - 4 - カルボキシレート

【化109】



ジオキサン (3 mL) および水 (3 mL) 中のメチル 2 - ブロモ - 6 - クロロ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1H - インドール - 4 - カルボキシレート (1.0 g、2.90 mmol)、カリウム ((ジメチルアミノ)メチル)トリフルオロホウ酸塩 (0.5 g、3.03 mmol)、およびリン酸カリウム (1.9 g、8.95 mmol) ( $\text{N}_2$  でパージした) の攪拌した混合物に、酢酸パラジウム (II) (25 mg、0.111 mmol) および sPhos (90 mg、0.219 mmol) を加えた。反応を 100 °C に加熱し、 $\text{N}_2$  下で 18 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応を EtOAc および水で希釈し、ろ過して不溶性物質を除去した。EtOAc 相を除去し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (Analogix、SF25 - 40 g、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の 0 ~ 2 % (5 %  $\text{NH}_4\text{OH}$  / MeOH)) によって精製した。生成物画分を合わせ、真空下で蒸発させて乾燥して、生成物 メチル 6 - クロロ - 2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1H - インドール - 4 - カルボキシレート (0.45 g、1.394 mmol、収率 48.0 %) を淡い黄色の油として得た (LCMS による純度わずかに 84

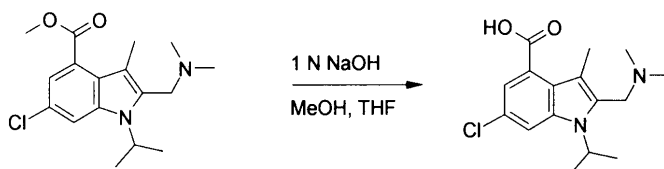


%)。これをそのまま次の反応に使用した。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) = 7.82 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H), 7.28 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H), 4.96 (dt,  $J$  = 7.1, 14.1 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.52 (s, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.16 (s, 6 H), 1.53 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 6 H). MS(ES)+  $m/e$  323.2 [M+H] $^+$ , 278.1 [M+H] $^+$  -45 (HNMe $_2$ )

【0203】

b) 6-クロロ-2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボン酸塩酸塩

【化110】



10

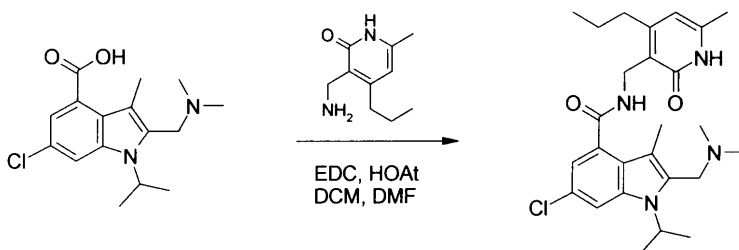
メチル6-クロロ-2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキシレート(0.44 g、1.363 mmol)に、6N HCl(20 mL、120 mmol)を加えた。反応を $\text{N}_2$ でパージし、還流冷却器を取り付け、80℃に加熱し、18時間撹拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応を室温に冷やし、等量の水で希釈し、EtOAcで洗浄し、真空下で蒸発させて乾燥して、生成物6-クロロ-2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボン酸塩酸塩(0.42 g、1.216 mmol、収率89%)をベージュ色の固体として得た(LCMSによる純度86%、前反応から~10%のデスクロロ(des-chloro)副生成物を含む)。そのまま次の工程に使用した。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) = 13.19 (br. s., 1 H), 10.45 (br. s., 1 H), 7.90 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H), 7.33 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H), 4.91 (quin,  $J$  = 6.9 Hz, 1 H), 4.58 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 2 H), 2.79 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 6 H), 2.34 (s, 3 H), 1.58 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6 H). MS(ES)+  $m/e$  309.2 [M+H] $^+$ , 264.1 [M+H] $^+$  -45 (HNMe $_2$ )

20

【0204】

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

【化111】



40

6-クロロ-2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボン酸塩酸塩(0.42 g、1.216 mmol)、3-(アミノメチル)-6-メチル-4-プロピルピリジン-2(1H)-オン(0.22 g、1.221 mmol)、HOAt(0.17 g、1.249 mmol)に、ジクロロメタン(16 mL)、N,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)、およびN-メチルモルホリン(135  $\mu\text{L}$ 、1.228 mmol)を加えた。混合物を撹拌し、EDC遊離塩基(0.20 g、1.288 mmol)を加えた。2時間撹拌した後、LCMSは、反応が完了したことを示した。反応を真空下で蒸発させて乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィー(A

50

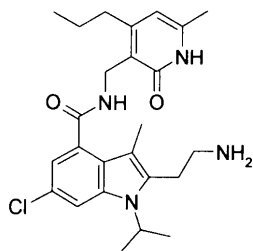
nalogix、SF25-60g、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の0~8% (MeOH中の5% NH<sub>4</sub>OH) ) によって精製した。純粋な画分を合わせ、蒸発させて乾燥し、次にヘキサン中の20% EtOAcに溶解した。スクラッチングにより生成物が晶出し、それをろ過し、ヘキサンで洗浄して、生成物6-クロロ-2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド(362mg、0.769mmol、収率63.2%)を、オフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 11.49 (s, 1H), 8.24 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.91 (quin, J = 7.0 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.52 (2H 未満 DMSO), 2.14 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.62 - 1.53 (m, 2H), 1.51 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS(ES)+ m/e 471.3 [M+H]<sup>+</sup>

【0205】

実施例373

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

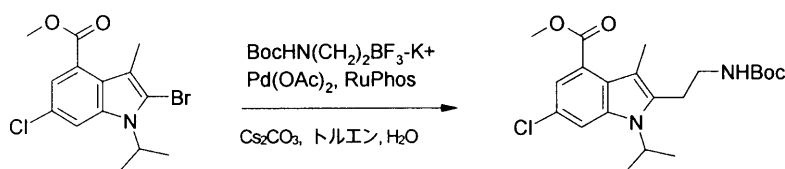
【化112】



【0206】

a) メチル 2-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)-6-クロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキシレート

【化113】



トルエン(12mL)および水(4mL)中のメチル2-ブロモ-6-クロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキシレート(0.37g、1.074mmol)、カリウム(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)トリフルオロホウ酸塩(0.30g、1.195mmol)、およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.0g、3.07mmol)(N<sub>2</sub>でパージした)の攪拌した混合物に、酢酸パラジウム(II)(20mg、0.089mmol)およびRuPhos(80mg、0.171mmol)を加えた。反応を95℃に加熱し、N<sub>2</sub>下で18時間攪拌した。LCMSは依然としてSMを示した。酢酸パラジウム(II)(20mg、0.089mmol)およびRuPhos(80mg、0.171mmol)をもう一度加え、反応を95℃でさらに18分間攪拌した。LCMSは反応がその時点でほぼ終わったことを示した。反応をEtOAcおよび水で希釈し、ろ過して不溶性物質を除去した。EtOAc相を除去し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(Analoxix、SF25-60g、ヘキサン中の0~25% EtOAc)によ

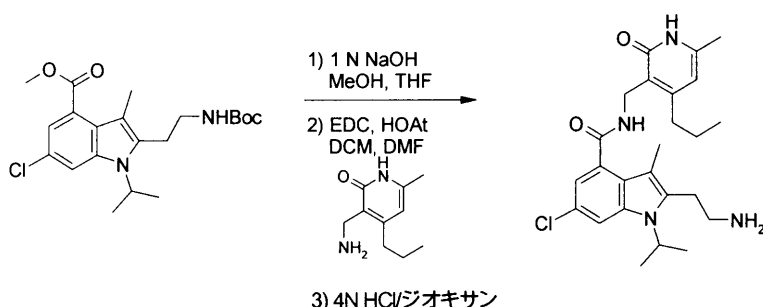
って精製した。3つの画分を集めた。第1の画分は相当量のデスブロモ (desbromo) 生成物含有し、第2の画分は未知のものの混合物であり、最後の画分は生成物含有した (注記; TLCと逆の順序)。生成物画分を合わせ、真空下で蒸発させて乾燥し、ヘキサンでトリチュレーションし、ろ過し、真空下で乾燥して、生成物メチル2-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)-6-クロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキシレート (148 mg, 0.362 mmol、収率33.7%) を、白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 7.81 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.00 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.07 (q, J = 6.7 Hz, 2 H), 2.97 - 2.85 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 1.56 (d, J = 7.1 Hz, 6 H), 1.36 (s, 9 H). MS(ES)+ m/e 409.2 [M+H]<sup>+</sup>

10

【0207】

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

【化114】



20

メタノール (9 mL) およびテトラヒドロフラン (3 mL) 中の3-メチル-1H-インドール-4-カルボキシレート (140 mg, 0.342 mmol) に、1N NaOH (2 mL, 2.000 mmol) を加えた。反応を18時間還流 (70 油浴) した (1 mL の1N NaOHのみで、反応は60 で非常にゆっくりと進んだ)。反応を真空下で濃縮し、水で希釈し、1N HCl (2 mL) で酸性化し、ろ過し、水で洗浄し、真空下で乾燥して、カルボン酸 (0.14 g, 0.354 mmol、100%) を白色の固体として得た。MS(ES)+ m/e 395.0 [M+H]<sup>+</sup>

30

【0208】

上述のカルボン酸に、3-(アミノメチル)-6-メチル-4-プロピルピリジン-2(1H)-オン (80 mg, 0.444 mmol)、HOAt (60 mg, 0.441 mmol)、ジクロロメタン (12 mL)、およびN,N-ジメチルホルムアミド (3.00 mL) を加えて溶かした。攪拌しながら、EDC遊離塩基 (70 mg, 0.451 mmol) を加え、反応を室温で一晩攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応を真空下で蒸発させて乾燥し、次にシリカゲルクロマトグラフィー (SF25-40 g, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の50~100% EtOAc) によって精製して、Boc保護最終生成物 (0.20 g, 3.59 mmol、100%) を白色の固体として得た。MS(ES)+ m/e 557.3 [M+H]<sup>+</sup>

40

【0209】

上記をMeOH (5 mL) で溶かし、次にジオキサソ (10 mL, 40.0 mmol) 中の4N HClの溶液で攪拌しながら処理した。反応を30分間攪拌し、次に真空下で蒸発させて乾燥した。固体を、Et<sub>2</sub>Oでトリチュレーションし、ろ過し、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥して、生成物2-(2-アミノエチル)-6-クロロ-1-イソプロピル-3-メチル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-4-カルボキサミド塩酸塩 (161 mg, 0.326 mmol、収率95%) を淡い黄色の固形物として得た。MS(ES)+ m/e 457.2 [M+H]<sup>+</sup>

50

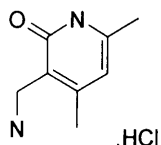
## 【 0 2 1 0 】

中間体

中間体 1

3 - ( アミノメチル ) - 4 , 6 - ジメチル - 2 ( 1 H ) - ピリジノン塩酸塩

## 【 化 1 1 5 】



10

パラジウム炭素 ( 1 0 % ) ( 3 . 2 4 g ) を、2 L の乾燥したパールボトル ( Parr bottle ) に満たし、少量の酸を加えた。次に、4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル ( 3 0 g 、 2 0 2 . 7 m m o l ) 、酢酸ナトリウム ( 3 0 . 7 5 g 、 3 7 5 . 0 m m o l ) 、酸化白金 ( 0 . 2 1 8 g ) 、および酢酸 ( 1 L ) を加えた。瓶にキャップをし、パール装置 ( Parr apparatus ) に置き、 $H_2$  ( 1 0 0 p s i ) の雰囲気下で2日間振とうした。反応混合物をろ過した。溶媒を除去して残留物を得て、それを150 mL の濃 H C l で処理して、形成した固体をろ過した。黄色のろ液を濃縮した。粗化合物に、30 mL の濃 H C l および150 mL の E t O H を加え、内容物を0℃に冷やし、0℃で2時間撹拌した。形成した固体をろ過し、冷 E t O H 、エーテルで洗浄し、乾燥した。生成物を36 g 集めた。このバッチを、より小規模に調製した他のバッチと合わせ、エーテルでトリチュレーションして51 g の純粋な化合物を得た。 $^1H$  NMR ( 400 MHz , DMSO- $d_6$  ) ppm 11.85 ( br s , 1 H ) 8.13 ( br s , 3 H ) 5.93 - 6.01 ( m , 1 H ) 3.72 - 3.80 ( m , 2 H ) 2.22 ( s , 3 H ) 2.16 ( s , 3 H )

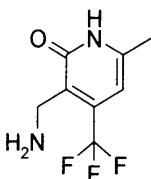
20

## 【 0 2 1 1 】

中間体 2

3 - ( アミノメチル ) - 6 - メチル - 4 - ( トリフルオロメチル ) - 2 ( 1 H ) - ピリジノン

## 【 化 1 1 6 】



30

乾燥した、窒素注入口付きの500 mL パールボトルに、酢酸ナトリウム ( 1 . 5 0 2 g 、 1 8 . 3 0 m m o l ) 、10%パラジウム炭素 ( 1 . 5 7 9 g 、 0 . 7 4 2 m m o l ) 、酸化白金 ( I V ) ( 0 . 0 1 1 g 、 0 . 0 4 9 m m o l ) 、および少量の酢酸を加えて、窒素気流下で触媒を湿らせた。次に2 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 4 - ( トリフルオロメチル ) - 3 - ピリジンカルボニトリル ( 2 . 0 g 、 9 . 8 9 m m o l ) を加え、それに続いて酢酸 ( 1 7 5 m L ) を窒素雰囲気下で加えた。内容物を密閉し、パール振とう器 ( Parr shaker ) を置き、40 p s i の  $H_2$  で約6時間、 $H_2$  p s i を20 ~ 40 p s i を保ちつつ反応させた ( 容器を2回再充てんした ) 。容器を窒素でパージし、反応混合物を、セライトを通してろ過し、フィルターパッドを少量の酢酸でさらに洗浄した。揮発性物質を真空下で除去して残留物を得て、それを高真空下で45分間乾燥した。固体を濃 H C l ( 1 2 m L ) に懸濁し、撹拌し、ろ過した。透明なろ液を真空下で濃縮し、残留物を高真空下で乾燥した。回収した固体を濃 H C l ( 2 m L ) に懸濁し、E t O H ( 1 3 m L ) で希釈した。内容物をかき混ぜ、約0℃ ( 冷凍庫 ) で30分間保存して、白色の固体を得た。固体をろ過し、冷エタノール ( 5 m L ) で洗浄した。固体をろ過し、真空オーブン中で1時間乾燥して、3 - ( アミノメチル ) - 6 - メチル - 4 - ( トリフルオロメチル )

40

50

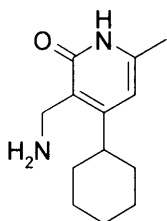
- 2 ( 1 H ) - ピリジノン ( 0 . 9 5 g 、 4 0 % ) を得た。LCMS E-S (M+H) = 206.9. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 2.31 (s, 3 H), 3.40 - 3.62 (m, 2 H), 3.87 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 8.12 - 8.37 (m, 3 H)

【 0 2 1 2 】

中間体 3

3 - ( アミノメチル ) - 4 - シクロヘキシル - 6 - メチル - 2 ( 1 H ) - ピリジノン

【 化 1 1 7 】



10

【 0 2 1 3 】

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

THF ( 1 5 0 0 m L ) 中の CrCl<sub>2</sub> ( 5 8 g 、 4 7 2 . 8 m m o l ) の攪拌した懸濁液に、1, 1 - ジクロロ - 2 - プロパノン ( 1 0 g 、 7 8 . 8 m m o l ) およびシクロヘキサンカルボアルデヒド ( 8 . 8 4 g 、 7 8 . 8 m m o l ) の THF 溶液 ( 5 0 0 m L ) を加えた。反応混合物を還流状態で 2 時間加熱し、次に 1 . 0 M HCl を加えることによってクエンチした。反応混合物をセライトのパッドを通してろ過し、真空下で濃縮した。粗残留物 ( 1 0 g ) を、t - BuOK ( 7 . 5 g 、 6 5 . 7 m m o l ) およびシアノアセトアミド ( 6 . 1 g 、 7 2 . 3 m m o l ) を含有する DMSO ( 1 5 0 m L ) の溶液に加え、室温で 3 0 分間攪拌した。t - BuOK ( 2 2 . 5 g 、 1 9 7 . 1 m m o l ) をさらに加え、反応混合物を、酸素の雰囲気下でさらに 1 時間攪拌した。内容物を、アルゴンでパージし、4 体積の H<sub>2</sub>O で希釈し、次に 5 体積の 4 N HCl をゆっくりと加えた。反応混合物をろ過し、水で洗浄し、乾燥して、4 - シクロヘキシル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボニトリル ( 4 . 5 g 、 3 2 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 6.25 (s, 1H), 2.61-2.65 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.66-1.79 (m, 4H), 1.24-1.46 (m, 6H)

20

30

【 0 2 1 4 】

3 b ) 3 - ( アミノメチル ) - 4 - シクロヘキシル - 6 - メチル - 2 ( 1 H ) - ピリジノン

工程 1 からの生成物 ( 2 g 、 9 . 2 6 m m o l ) の、氷浴で冷やした THF ( 1 0 0 m L ) 溶液に、NaBH<sub>4</sub> ( 0 . 8 1 g 、 2 1 . 3 m m o l ) および I<sub>2</sub> ( 2 . 3 g 、 9 . 2 6 m m o l ) を加え、混合物を 3 0 分間攪拌した。次に反応混合物を還流状態で 3 時間加熱し、次に室温に冷やした。0 に冷やした後、反応混合物を、3 N HCl ( 1 m L ) をゆっくりと加えることによって酸性化した。反応混合物を真空下で濃縮し、粗生成物を逆相 HPLC によって精製して、3 - ( アミノメチル ) - 4 - シクロヘキシル - 6 - メチル - 2 ( 1 H ) - ピリジノンを固体 ( 0 . 5 g 、 2 5 % ) として得た。LCMS E-S (M+H) = 221.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.8 - 11.9 (br s, 1H), 7.80-7.93 (br s, 3H), 6.07 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.67-2.75 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.58-1.72 (m, 5H), 1.19 - 1.41 (m, 5H)

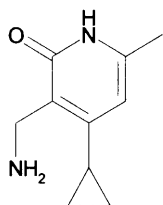
40

【 0 2 1 5 】

中間体 4

3 - ( アミノメチル ) - 4 - シクロプロピル - 6 - メチル - 2 ( 1 H ) - ピリジノン

## 【化 1 1 8】



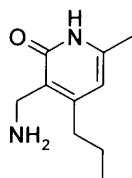
3 - (アミノメチル) - 4 - シクロヘキシル - 6 - メチル - 2 ( 1 H ) - ピリジノン ( 10  
 中間体 3 ) に関して記載したのと同じ方法で、4 - シクロプロピル - 6 - メチル - 2 - オ  
 キソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボニトリル ( 5 g , 2 8 . 7 m m o l ) を使用  
 して、標題化合物を調製した。0 . 5 0 g ( 1 0 % ) を得た。LCMS E-S (M+H) = 179.1  
 . <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.76 - 11.78 (br s, 1H), 7.82 - 7.92 (br s,  
 3H), 5.61 (s, 1H), 3.94 - 3.99 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.98 - 2.05 (m, 1H), 0.95  
 - 1.01 (m, 2H), 0.74 - 0.79 (m, 2H)

## 【 0 2 1 6】

中間体 5

3 - (アミノメチル) - 6 - メチル - 4 - プロピル - 2 ( 1 H ) - ピリジノン

## 【化 1 1 9】



5 a ) 6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボ  
 ニトリル

t - B u O K ( 2 0 g , 1 7 8 m m o l ) およびシアノアセトアミド ( 1 6 . 5 g , 1  
 9 6 m m o l ) を含有する D M S O ( 3 0 0 m L ) の溶液に、( 3 E ) - 3 - ヘプテン - 30  
 2 - オン ( 2 0 g , 1 7 8 m m o l ) を加え、内容物を室温で 3 0 分間撹拌した。t - B  
 u O K ( 6 0 g , 5 3 4 m m o l ) をさらに加え、反応混合物を、酸素の雰囲気下でさら  
 に 1 時間置いた。反応混合物を、アルゴンでパージし、4 体積の H<sub>2</sub>O で希釈し、次に 5  
 体積の 4 N H C l をゆっくりと加えた。反応混合物をろ過し、水で洗浄し、乾燥して、  
 6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボニトリ  
 ル ( 1 0 g , 3 2 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.25 - 12.40 (br s,  
 1H), 6.18 (s, 1H), 2.53 (t, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.57 - 1.64 (m, 2H), 0.84 (t, 3  
 H)

## 【 0 2 1 7】

5 b ) 3 - (アミノメチル) - 6 - メチル - 4 - プロピル - 2 ( 1 H ) - ピリジノン 40

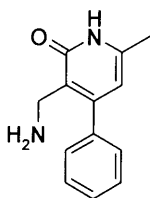
3 - (アミノメチル) - 4 - シクロヘキシル - 6 - メチル - 2 ( 1 H ) - ピリジノン ( 10  
 中間体 3 ) に関して記載したのと同じ方法で、6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル -  
 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボニトリル ( 2 g , 1 1 . 2 m m o l ) を使用して  
 、標題化合物を調製した。1 . 2 g ( 6 0 % ) を得た。LCMS E-S (M+H) = 181.1. <sup>1</sup>H NMR  
 (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.85 - 7.95 (br s, 3H), 5.99 (s, 1H), 3.80 - 3.85 (m,  
 2H), 2.42 (t, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.43 - 1.49 (m, 2H), 0.86 (t, 3H)

## 【 0 2 1 8】

中間体 6

3 - (アミノメチル) - 6 - メチル - 4 - フェニル - 2 ( 1 H ) - ピリジノン

## 【化 1 2 0】



3 - (アミノメチル) - 6 - メチル - 4 - プロピル - 2 ( 1 H ) - ピリジノン ( 中間体 5 ) に関して記載したのと同じ方法で、( 3 E ) - 4 - フェニル - 3 - ブテン - 2 - オン ( 20 g、137 mmol ) を使用して、標題化合物を調製した。LCMS E-S (M+H) = 215 .0. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.2 - 12.3 (br s, 1H), 7.88 - 8.00 (br s, 3H), 7.43 - 7.51 (m, 3H), 7.29 - 7.38 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 3.67 - 3.70 (m, 2H), 2.23 (s, 3H)

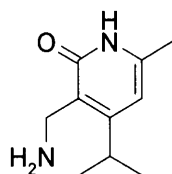
10

## 【 0 2 1 9 】

中間体 7

3 - (アミノメチル) - 6 - メチル - 4 - ( 1 - メチルエチル ) - 2 ( 1 H ) - ピリジノ  
ン

## 【化 1 2 1】



20

3 - (アミノメチル) - 6 - メチル - 4 - プロピル - 2 ( 1 H ) - ピリジノン ( 中間体 5 ) に関して記載したのと同じ方法で、( 3 E ) - 5 - メチル - 3 - ヘキセン - 2 - オン ( 20 g、137 mmol ) を使用して、標題化合物を調製した。LCMS E-S (M+H) = 181 .1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.8 - 11.9 (br s, 1H), 7.86 - 7.96 (br s, 3H), 6.10 (s, 1H), 3.82 - 3.86 (m, 2H), 3.02 - 3.09 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.08 (d, 6H)

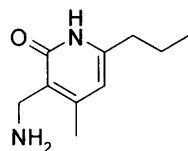
30

## 【 0 2 2 0 】

中間体 8

3 - (アミノメチル) - 4 - メチル - 6 - プロピル - 2 ( 1 H ) - ピリジノン

## 【化 1 2 2】



40

## 【 0 2 2 1 】

8 a ) 4 - メチル - 2 - オキソ - 6 - プロピル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボ  
ニトリル

30 で、無水エーテル ( 500 mL ) 中の NaNH<sub>2</sub> ( 32.5 g、862 mmol ) の溶液に、酪酸エチルエステル ( 50 g、431 mmol ) およびアセトン ( 37.5 g、646.5 mmol ) の混合物を滴下した。添加後、反応混合物を 4 時間攪拌した。反応混合物を、攪拌しながら氷水に注いだ。エーテルをさらに加え、層を分離した。水層を、2 N HCl で酸性化して pH 5.0 にし、次に Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で pH 7.5 にした。次に水層をエーテルで抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、真空下

50

で濃縮した。粗生成物、2, 4 - ヘプタンジオン (20 g、156 mmol)、および 2 - シアノアセトアミド (13.12 g、156 mmol) を、75 で EtOH (160 mL) に懸濁し、それに続いてピペリジン (13.2 g、156 mmol) を加えた。内容物を撹拌し、還流状態で 1 時間加熱した。混合物を室温に冷やし、ろ過した。回収した固体を水に懸濁し、1 時間撹拌した。混合物をろ過し、乾燥して 4 - メチル - 2 - オキソ - 6 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジんカルボニトリル (11 g、40%) を得た。LCMS E-S (M+H) = 181.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.3 - 12.4 (br s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.50 (t, 2H), 1.63 (m, 2H), 0.94 (t, 3H)

【0222】

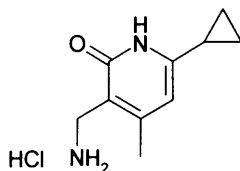
8b) 3 - (アミノメチル) - 4 - メチル - 6 - プロピル - 2 (1H) - ピリジノン 10  
酢酸ナトリウム (3.5 g、42.6 mmol)、パラジウム炭素 (0.81 g)、および酸化白金 (0.1 g) を、窒素で流して、乾燥したパールボトルに置き、それに続いて (触媒を湿らすために) 少量の酢酸を加えた。酢酸中の 4 - メチル - 2 - オキソ - 6 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル (5 g、28 mmol) の溶液を、パールボトルに加え、それに続いてさらに酢酸 (200 mL) を加えた。容器にキャップをし、パール装置に置き、45 psi で 12 時間水素添加した。反応混合物をろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。粗生成物を分取クロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (TFA 塩) を 4.1 g (87%) 得た。LCMS E-S (M+H) = 181.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.8 - 11.9 (br s, 1H), 7.83 - 7.88 (br s, 3H), 5.99 (s, 1H), 3.77 - 3.81 (m, 2H), 2.37 (t, 2H), 1.53 (m, 2H), 0.83 (t, 3H) 20

【0223】

中間体 9

3 - (アミノメチル) - 6 - シクロプロピル - 4 - メチル - 2 (1H) - ピリジノン塩酸塩

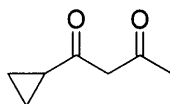
【化123】



【0224】

9a) 1 - シクロプロピル - 1, 3 - ブタンジオン

【化124】



THF (100 mL) の撹拌溶液に、カリウム tert - ブトキシド (5.60 g、49.5 mmol) を加え、それに続いてシクロプロピルメチルケトン (3.27 mL、33 mmol) および 30 mL の THF 中の酢酸エチル (9.69 mL、99 mmol) の混合物を、35 で滴下ポートによって 25 分かけて加えた。内容物を加熱して、60 で撹拌した。3 時間後、内容物を加熱から外し、室温に冷やした。反応混合物を慎重に 30 mL の 2N HCl で希釈し、10 分間撹拌した。混合物をジエチルエーテル (3 x 50 mL) で抽出し、合わせた有機層を、ブライン (1 x 50 mL) で洗浄した。有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。分離が良好な、シリカゲル上でのクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン中の 0 ~ 15% EtOAc) による精製によって、1 - シクロプロピル - 1, 3 - ブタンジオンを、3.9 g の淡い黄色の油として、~ 75% の純度 (残留溶媒)、総収率 70% で得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 0.89 - 0.96 (m, 2H), 1.09-1.15 (m, 2H), 1.59-1.69 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 5.63 (s, 1H), 40

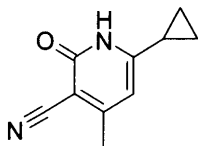


15.5 - 16.0 (br s, 1H)

【0225】

9b) 6-シクロプロピル-4-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル

【化125】



10

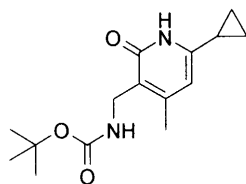
エタノール (5 mL) の撹拌した溶液に、1-シクロプロピル-1,3-ブタンジオン (505 mg, 3.00 mmol) およびシアノアセトアミド (252 mg, 3.00 mmol) を加え、不均一な内容物を均一になるまで加熱した (約 75 °C)。ピペリジン (0.395 mL, 4.00 mmol) を加え、混合物を還流状態で 30 分間加熱した。反応混合物を室温に冷やし、ここで沈殿が結果として生じた。固体沈殿物をろ過し、取っておいた。ろ液を真空下で濃縮し、油状の残留物を最少量の EtOAc で処理し、次に 10 mL のヘキサンで処理して、固体の第 2 の収穫物を得た。固体生成物の収穫物を合わせ、水 (7 mL) に懸濁し、激しく撹拌し、真空ろ過して、6-シクロプロピル-4-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリルを、ほぼ白色の固体 (380 mg, 73%) として得た。LCMS E-S (M+H) = 175.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.01 - 1.09 (m, 2 H), 1.28 (dd, J=8.59, 2.27 Hz, 2 H), 1.95-2.01 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 5.82 (s, 1 H)

20

【0226】

9c) 1,1-ジメチルエチル [(6-シクロプロピル-4-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジン)メチル]カルバメート

【化126】



30

6-シクロプロピル-4-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル (0.35 g, 2.01 mmol) をメタノール (20 mL) に加え、撹拌した内容物を -10 °C に冷やした。次にジ-tert-ブチルオキシカルボニル (0.933 mL, 4.02 mmol) を加え、懸濁液を 15 分間撹拌した。次に固体として NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (0.055 g, 0.201 mmol) に加え、5 分間撹拌した。次に NaBH<sub>4</sub> (0.532 g, 14.06 mmol) を 6 つの部分にわけて、各部分を 5 分間隔で加えた。次に氷浴を取り外し、内容物を室温に温めながら一晩撹拌した。反応混合物を -10 °C に戻し、それに続いてさらに 3 つの部分の NaBH<sub>4</sub> (0.532 g, 14.06 mmol) を加えた。氷浴を取り外し、混合物を室温で 1 時間撹拌した。内容物を、ジエチルエチレンアミン (0.218 mL, 2.01 mmol) を加えることによってクエンチし、45 分間室温で撹拌した。揮発性物質を真空下で除去し、残留物を EtOAc および飽和 NaHCO<sub>3</sub> に懸濁した。有機層をさらに NaHCO<sub>3</sub> で洗浄した。層を分離し、有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: ジクロロメタン中の 10% メタノール) によって精製した。集めた生成物を、高真空下で 1 時間乾燥し、次にエーテルで処理し、ろ過した。真空オーブン中で 45 °C、2 時間乾燥した後、1,1-ジメチルエチル [(6-シクロプロピル-

40

50

4 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] カルバメートを集めた ( 0 . 2 8 g 、 5 0 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ) ppm 0.73 - 0.80 (m, 2 H), 0.88 - 0.96 (m, 2 H), 1.36 (s, 9 H), 1.70 - 1.82 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 3 . 95 (d,  $J=5.31$  Hz, 2 H), 5.66 (s, 1 H), 6.51 (t,  $J=4.80$  Hz, 1 H) , 11.50 (br. s., 1 H)

【 0 2 2 7 】

9 d ) 3 - ( アミノメチル ) - 6 - シクロプロピル - 4 - メチル - 2 ( 1 H ) - ピリジノン塩酸塩

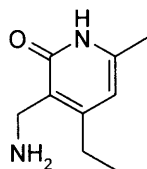
1 , 1 - ジメチルエチル [ ( 6 - シクロプロピル - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] カルバミン酸塩 ( 0 . 2 8 g 、 1 . 0 0 6 mmol ) を、EtOAc ( 9 mL ) およびメタノール ( 1 . 0 mL ) に加えた。懸濁液を室温で 5 分間攪拌し、それに続いてジオキサン ( 5 . 0 3 mL 、 2 0 . 1 2 mmol ) 中の 4 M HCl を加え、内容物を室温で一晩攪拌した。次に揮発性物質を真空下で除去して固体を得た。固体をエーテルでトリチュレーションし、ろ過し、真空オーブン中で 4 5 、 4 時間乾燥した。標題化合物を集めた ( 0 . 2 2 g 、 収率 1 0 0 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ) ppm 0.78 - 0.86 (m, 2 H), 0.95 - 1.03 (m, 2 H), 1.83 (tt,  $J=8.46$ , 5.0 5 Hz, 1 H), 2.16 - 2.22 (m, 3 H), 3.75 (q,  $J=5.47$  Hz, 2 H), 5.79 (s, 1 H), 8.02 (br. s., 3 H), 11.92 (br. s., 1 H)

【 0 2 2 8 】

中間体 1 0

3 - ( アミノメチル ) - 4 - エチル - 6 - メチル - 2 ( 1 H ) - ピリジノン塩酸塩

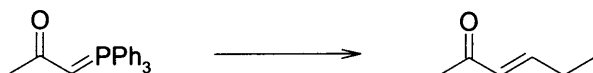
【 化 1 2 7 】



【 0 2 2 9 】

1 0 a ) ヘキサ - 3 - エン - 2 - オン

【 化 1 2 8 】

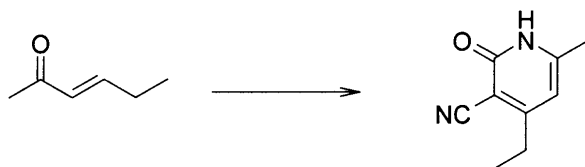


室温で、DCM ( 5 0 0 mL ) 中の 1 - ( トリフェニルホスホラニリデン ) - 2 - プロパノン ( 1 0 0 g 、 3 0 7 mmol ) の攪拌した溶液に、プロピオンアルデヒド ( 1 4 0 mL 、 1 9 2 9 mmol ) を加えた。次に反応混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。反応を TLC によってモニターした。通常の蒸留を使用して、溶媒 ( DCM ) を蒸留して取り除いた。次に残留物を、真空下 ( ~ 4 5 0 mbar ) で分別蒸留を使用して蒸留し、所望の生成物を単離した。標題化合物、ヘキサ - 3 - エン - 2 - オン ( 2 0 g 、 6 6 % ) を 1 1 0 で集めた。  $^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  , 400 MHz ) ppm 1.071-1.121 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz), 2. 250-2.299 (m, 5H), 6.054-6.094 (d, 1H,  $J = 16\text{Hz}$ ), 6.823-6.895 (m, 1H)

【 0 2 3 0 】

1 0 b ) 4 - エチル - 1 , 2 - ジヒドロ - 6 - メチル - 2 - オキソピリジン - 3 - カルボニトリル

## 【化 1 2 9】



DMSO (300 mL) 中の t-BuOK (22.85 g、204.08 mmol) およびシアノアセトアミド (18.8 g、224.1 mmol) の攪拌した溶液に、ヘキサ-3-エン-2-オン (20 g、204.08 mmol) をアルゴン雰囲気下、室温で加えた。次に反応混合物を室温で30分間攪拌し、次にさらに t-BuOK (68.5 g、612.05 mmol) を加えた。アルゴンガスを酸素ガスで置き換え、混合物を酸素の存在下、室温で48時間攪拌した。反応をTLCによってモニターした。反応混合物を0に冷やし、水 (100 mL) で希釈し、それに続いて4N HCl (120 mL) で希釈した。混合物を15分間攪拌し、結果として生じた固形物をろ過した。固体を水 (1 L) で洗浄し、乾燥して、標題化合物 4-エチル-1,2-ジヒドロ-6-メチル-2-オキソピリジン-3-カルボニトリル (10.5 g、31%) を、オフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): ppm 1.148-1.185 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 2.237 (s, 3H), 2.557-2.614 (m, 2H), 6.211 (s, 1H), 12.330 (broad s, 1H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 161.06

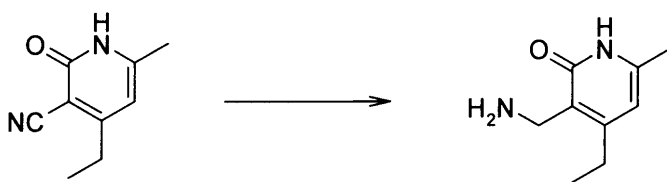
10

20

## 【0 2 3 1】

10c) 3-(アミノメチル)-4-エチル-6-メチルピリジン-2(1H)-オン

## 【化 1 3 0】



メタノール (200 mL) 中のラネーニッケル (6 g) の懸濁液に、4-エチル-1,2-ジヒドロ-6-メチル-2-オキソピリジン-3-カルボニトリル (10 g、61.7 mmol) およびメタノール性アンモニア (methanolic ammonia) (750 mL) を加えた。反応混合物を、室温、水素圧力 (80 psi) 下で48時間攪拌した。反応混合物をセライトを通してろ過し、メタノール (250 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル (60 ~ 120 メッシュ) を使用するフィルターカラムによって精製し、CHCl<sub>3</sub> 中の10% MeOHで溶出して、3-(アミノメチル)-4-エチル-6-メチルピリジン-2(1H)-オン (5.6 g、54%) を、オフホワイト色の固体を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz) (遊離アミン): ppm 1.063-1.101 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 2.101 (s, 3H), 2.412-2.449 (m, 2H), 3.448 (s, 2H), 5.835 (s, 1H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 167.06

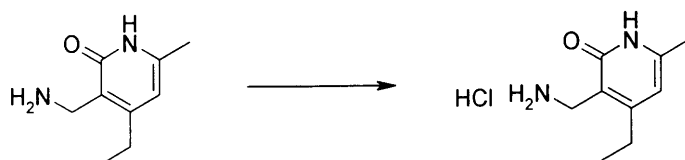
30

40

## 【0 2 3 2】

10d) 3-(アミノメチル)-4-エチル-6-メチルピリジン-2(1H)-オン塩酸塩

## 【化 1 3 1】



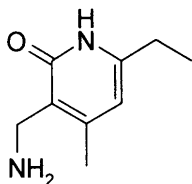
3 - (アミノメチル) - 4 - エチル - 6 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (5 . 6 g、33 mmol) を DCM (560 mL) に懸濁し、不可溶性の内容物 / 粒子をろ過した。ろ液を濃縮し、乾燥した。残留物を DCM (10 mL) に溶かし、1, 4 - ジオキサン (16 mL、66 mmol) 中の 4 M HCl を 0 で加え、10 分間攪拌し、その時点で反応混合物を高真空下で濃縮し、乾燥した。結果として生じた粗固形物を、ヘキサン (150 mL) でトリチュレーションし、ろ過した。固体を真空下で乾燥した。3 - (アミノメチル) - 4 - エチル - 6 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩 (5 . 9 g、86 %) を集めた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.082-1.120 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 2.179 (s, 3H), 2.503-2.544 (m, 2H), 3.785-3.798 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 6.024 (s, 1H), 7.985 (broad s, 2H), 11.858 (broad s, 1H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 167.2

## 【0 2 3 3】

中間体 1 1

3 - (アミノメチル) - 6 - エチル - 4 - メチル - 2 (1 H) - ピリジノン

## 【化 1 3 2】



## 【0 2 3 4】

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

CH<sub>3</sub>CN (225 mL) 中の t-BuOK (17.2 g、153 mmol) およびシアノアセトアミド (13 g、153 mmol) の溶液に、(3E) - 3 - ヘキセン - 2 - オン (15 g、153 mmol) を、室温、N<sub>2</sub> 雰囲気下で加えた。反応混合物を 30 分間攪拌した。反応混合物に、さらに t-BuOK (51.4 g) を加え、N<sub>2</sub> を酸素で置き換えた。外部冷却なしに 1 時間攪拌した後、4 N HCl をゆっくりとよく攪拌しながら加えて混合物を希釈した。混合物をろ過し、EtOH で洗浄し、乾燥して、6 - エチル - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボニトリル (5 g、21 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.33 (br. s., 1H), 6.18 (s, 1H), 2.45 (q, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.11 (t, 3H)

## 【0 2 3 5】

11 b) 3 - (アミノメチル) - 6 - エチル - 4 - メチル - 2 (1 H) - ピリジノン

氷浴で冷やした、6 - エチル - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボニトリル (7 g、43.2 mmol) の THF 溶液 (200 mL) に、NaBH<sub>4</sub> (4.2 g、108 mmol) および I<sub>2</sub> (11.2 g、43.2 mmol) を加え、内容物を 30 分間攪拌した。次に反応混合物を還流状態で一晩加熱した。反応混合物を冷やし、0 で 4 N HCl をゆっくりと加えることによって、慎重に中和した。混合物を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。生成物を HPLC によって精製して、3 - (アミノメチル) - 6 - エチル - 4 - メチル - 2 (1 H) - ピリジノンを TFA 塩 (1.9 g、26.4 %) として得た。LCMS MH<sup>+</sup> = 167.1 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

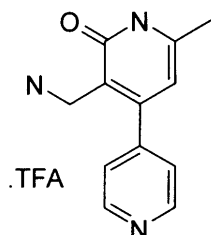
11.82 (br. s., 1H), 7.82 (br s, 3H), 5.97 (s, 1H), 3.75-3.77 (m, 2H), 2.39 (q, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.09 (t, 3H)

【0236】

中間体12

3 - (アミノメチル) - 6 - メチル - 4 , 4 ' - ビピリジン - 2 ( 1 H ) - オン

【化133】

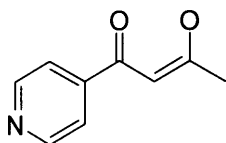


10

【0237】

12a) (2Z) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - ピリジニル ) - 2 - ブテン - 1 - オン

【化134】



20

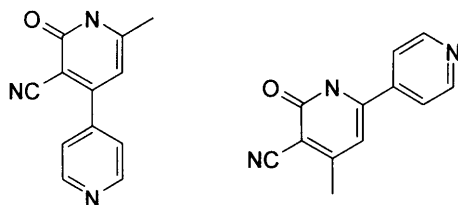
THF (150 mL) 中のエチル 4 - ピリジンカルボキシレート (30 g、198 mmol) およびアセトン (34.58 g、595 mmol) の溶液に、NaOMe (12.87 g、238 mmol) を 35 ~ 40 ° でゆっくり加えた。混合物を室温で 0.5 時間攪拌し、次に還流状態で 3 時間加熱した。混合物を室温に冷やし、ろ過して固体を得て、それを t - BuOMe で洗浄し、H<sub>2</sub>O に溶かした。溶液を酢酸で酸性化し、結果として生じた油状の生成物を CHCl<sub>3</sub> で抽出した。溶媒を真空下で除去し、粗生成物を得て (12 g、37%)、さらに精製することなく使用した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.73 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 6.63 (s, 1H), 2.21 (s, 3H); 注記：エノールの OH は出現せず。

30

【0238】

12b) 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 , 4 ' - ビピリジン - 3 - カルボニトリルおよび 4 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - 2 , 4 ' - ビピリジン - 5 - カルボニトリル

【化135】



40

無水 EtOH (100 mL) 中の (2Z) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - ピリジニル ) - 2 - ブテン - 1 - オン (8 g、粗製物、49 mmol) およびシアノアセトアミド (4.12 g、49 mmol) の溶液に、ピペリジン (4.17 g、49 mmol) を、75 °C、N<sub>2</sub> 下に加えた。混合物を還流状態で 1 時間加熱し、次に室温に冷やした。ろ過した後、固体を集め、H<sub>2</sub>O で洗浄して、粗生成物 (4 g) を 2 つの異性体として得た。HPLC によって分離した後、1.8 g の 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 ,

50

4'-ビピリジン-3-カルボニトリルおよび1.2gの4-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-2,4'-ビピリジン-5-カルボニトリルを得た。6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-4,4'-ビピリジン-3-カルボニトリルの性質を、nOE解析(nOE analysis)によって確かめた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.79 (br. s., 1H), 8.75 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 6.37 (s, 1H), 2.31 (s, 3H)

【0239】

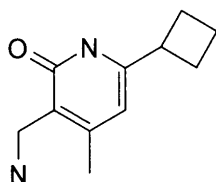
12c) 3-(アミノメチル)-6-メチル-4,4'-ビピリジン-2(1H)-オン  
氷浴で冷やした、6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-4,4'-ビピリジン-3-カルボニトリル(4g、18.9mmol)のTHF(100mL)溶液に、NaBH<sub>4</sub>(1.43g、37.9mmol)およびI<sub>2</sub>(4.81g、18.9mmol)を加え、混合物を0.5時間撹拌した。次に反応混合物を還流状態で4時間加熱した。0に冷やした後、反応混合物を4N HClでpH5に調整した。混合物を真空下で濃縮して、粗化合物を得て、それをHPLCによって精製して、3-(アミノメチル)-6-メチル-4,4'-ビピリジン-2(1H)-オン(1.9g、31%)をTFA塩として得た。LCMS MH<sup>+</sup> = 216.0 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> in D<sub>2</sub>O) 8.87 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 6.13 (s, 1H), 3.65 (br s, 2H), 2.17 (s, 3H)

【0240】

中間体13

3-(アミノメチル)-6-シクロブチル-4-メチル-2(1H)-ピリジノン

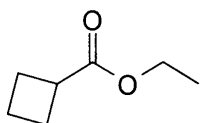
【化136】



【0241】

13a) エチルシクロブタンカルボキシレート

【化137】

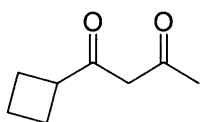


EtOH(1.2L)中のシクロブタンカルボン酸(50g、500mmol)の溶液に、室温でH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(20mL)をゆっくり加えた。溶液を還流状態で一晚撹拌し、次に冷やし、H<sub>2</sub>Oに注いだ。水層をエーテルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空下で濃縮して、エチルシクロブタンカルボキシレートを無色の油(44g、69%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>3</sub>) 4.04 (q, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.12 (m, 4H), 1.88 (m, 2H), 1.18 (t, 3H)

【0242】

13b) 1-シクロブチル-1,3-ブタンジオン

【化138】



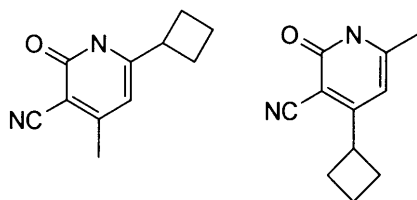
無水エーテル(150mL)中のNaNH<sub>2</sub>(11.7g、91mmol)の溶液に、30、N<sub>2</sub>下で、エチルシクロブタンカルボキシレート(19.2g、150mmol

）およびアセトン（21.75 g、375 mmol）の混合物を滴下した。添加後、反応混合物を4時間攪拌し、次に攪拌しながら氷水に注いだ。エーテルを加え、未反応の成分を有機相に抽出した。透明な水性抽出物を、2N HClで酸性化してpH 5.0にし、次にNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>でpH 7.5にした。溶液をエーテルで抽出した。合わせた有機層を乾燥し（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、ろ過し、濃縮して、1-シクロブチル-1,3-ブタンジオンの粗生成物（9.7 g、76%）を得て、それをさらに精製することなく次の工程に使用した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>3</sub>) 5.42 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 2.11-2.23 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.93-1.99 (m, 2H)

【0243】

13c) 6-シクロブチル-4-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリルおよび4-シクロブチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル

【化139】

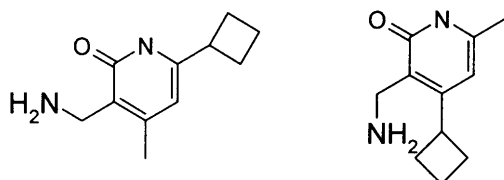


EtOH (25 mL) 中の1-シクロブチル-1,3-ブタンジオン（1.5 g、10.7 mmol）およびシアノアセトアミド（1.07 g、12.8 mmol）の溶液に、75 でピペリジン（1.08 g、12.8 mmol）を加えた。添加後、混合物を温めながら攪拌して還流した。1時間後、混合物を室温に冷やし、その間沈殿が生じた。内容物をろ過し、ろ過した固体を水に懸濁し、1時間攪拌した。不均一な混合物をろ過し、乾燥して、6-シクロブチル-4-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリルおよび4-シクロブチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリルの混合物（1.14 g、57%）を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> in D<sub>2</sub>O) 12.15-12.30 (br s, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 2.40-2.28 (m, 7H), 2.23-2.25 (m, 3H), 2.18-2.21 (m, 4H), 1.99-2.11 (m, 2H), 1.84-1.90 (m, 2H)

【0244】

13d) 3-(アミノメチル)-6-シクロブチル-4-メチル-2(1H)-ピリジンおよび3-(アミノメチル)-4-シクロブチル-6-メチル-2(1H)-ピリジン

【化140】



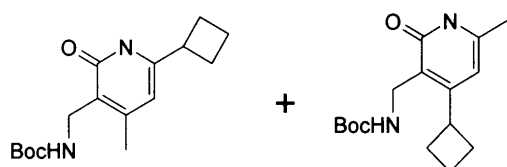
氷浴で冷やした、6-シクロブチル-4-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリルおよび4-シクロブチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル（6 g、32 mmol）のTHF（100 mL）溶液に、NaBH<sub>4</sub>（2.73 g、71.8 mmol）およびI<sub>2</sub>（8.3 g、32 mmol）を加え、混合物を30分間攪拌した。次に反応混合物を還流状態で3時間加熱した。0 に冷やした後、反応混合物を6N HClでpH 5に調整した。内容物を乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物をHPLCによって精製して、3-(アミノメチル

) - 6 - シクロブチル - 4 - メチル - 2 ( 1 H ) - ピリジノンおよび 3 - ( アミノメチル ) - 4 - シクロブチル - 6 - メチル - 2 ( 1 H ) - ピリジノンの混合物 ( 5 . 6 g、9 1 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 11.60-11.70 (br s, 2H), 7.85 (br s, 4H), 6.15 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.72-3.79 (m, 2H), 3.29-3.33 (m, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.05-2.10 (m, 6H), 1.88-1.93 (m, 4H), 1.69-1.79 (m, 4H)

【 0 2 4 5 】

1 3 e ) 1 , 1 - ジメチルエチル [ ( 6 - シクロブチル - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] カルバメートおよび 1 , 1 - ジメチルエチル [ ( 4 - シクロブチル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] カルバメート

【 化 1 4 1 】

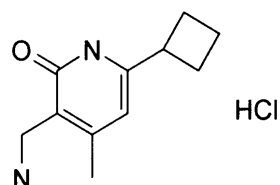


氷浴で冷やした、THF ( 1 0 m L ) および DMF ( 1 0 m L ) 中の 3 - ( アミノメチル ) - 6 - シクロブチル - 4 - メチル - 2 ( 1 H ) - ピリジノンおよび 3 - ( アミノメチル ) - 4 - シクロブチル - 6 - メチル - 2 ( 1 H ) - ピリジノン ( 3 . 5 g、1 8 m m o l ) の溶液に、Boc<sub>2</sub>O ( 4 . 6 8 g、2 1 . 8 m m o l ) およびトリエチルアミン ( 5 . 4 g、5 4 m m o l ) を加えた。次に内容物を 3 0 で 3 0 分間攪拌した。反応を、氷水を加えることによってクエンチし、その間沈殿が生じた。反応混合物をろ過し、乾燥して、粗生成物の混合物を得た。粗生成物を HPLC によって分離して、1 , 1 - ジメチルエチル [ ( 6 - シクロブチル - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] カルバメート ( 2 . 1 g、2 0 % ) および 1 , 1 - ジメチルエチル [ ( 4 - シクロブチル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] カルバメート ( 1 g、9 . 5 % ) を得た。1 , 1 - ジメチルエチル [ ( 6 - シクロブチル - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] カルバミン酸塩に関するデータ：<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 11.28 (br s, 1H), 6.49 (br s, 1H), 5.86 (br s, 1H), 3.85 (br s, 2H), 1.97-2.14 (m, 7H), 1.87-1.94 (m, 1H), 1.72-1.77 (m, 1H), 1.28 (s, 9H)

【 0 2 4 6 】

1 3 f ) 3 - ( アミノメチル ) - 6 - シクロブチル - 4 - メチル - 2 ( 1 H ) - ピリジノン塩酸塩

【 化 1 4 2 】



( 1 5 m L の 1 , 4 ジオキサン中 ) 4 N HCl 中の 1 , 1 - ジメチルエチル [ ( 6 - シクロブチル - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] カルバメート ( 2 . 1 g、7 . 2 m m o l ) の溶液を、6 0 に 1 時間加熱した。混合物を室温に冷やした。混合物をろ過し、乾燥して、3 - ( アミノメチル ) - 6 - シクロブチル - 4 - メチル - 2 ( 1 H ) - ピリジノンを HCl 塩 ( 1 . 9 5 g、9 0 % ) として得た。LCMS MH<sup>+</sup> = 193.1 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 11.70 (br s, 1H), 8.01 (s, 3H), 6

10

20

30

40

50



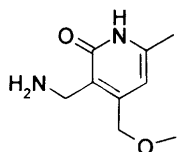
.04 (s, 1H), 3.74 (d, 2H), 3.32-3.39 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.17-2.20 (m, 2H), 2.06-2.11 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 1H), 1.71-1.79 (m, 1H)

【0247】

中間体14

3 - (アミノメチル) - 6 - メチル - 4 - [ (メチルオキシ) メチル ] - 2 (1H) - ピリジノン

【化143】

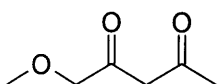


10

【0248】

14a) 1 - (メチルオキシ) - 2, 4 - ペンタンジオン

【化144】



20

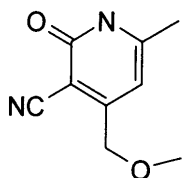
乾燥トルエン (62.5 mL) 中のナトリウム (5.83 g、243.3 mmol) の溶液に、-5 で、(メチルオキシ) 酢酸エチル (24 g、203.4 mmol) を加えた。3時間攪拌した後、アセトン (14 g、231.4 mmol) をゆっくり加え、その際混合物は茶色で粘稠になった。次に、72 mL の tert - ブチルメチルエーテルを加え、反応混合物を室温で12時間攪拌し、その後ナトリウム塩が沈殿した。沈殿を集めて、さらに tert - ブチルメチルエーテルで洗浄した後、ナトリウム塩を46 mL の20% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> に溶かした。内容物を tert - ブチルメチルエーテルで抽出し、有機層を濃縮して、1 - (メチルオキシ) - 2, 4 - ペンタンジオン (9.76 g、36.9%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>3</sub>) 5.76 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)

30

【0249】

14b) 6 - メチル - 4 - [ (メチルオキシ) メチル ] - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボニトリル

【化145】



40

1 - (メチルオキシ) - 2, 4 - ペンタンジオン (9.51 g、73.12 mmol) およびシアノアセトアミド (6.17 g、73.12 mmol) を EtOH (76 mL) に溶かし、均一になるまで加熱 (約75) した。ピペリジン (6.25 g、73.12 mmol) を加え、反応混合物を還流状態で20分間加熱し、それに続いて室温に冷やした。内容物をろ過して固体を得て、それを140 mL の水に懸濁し、20分間激しく攪拌した。不均一な混合物をろ過して、6 - メチル - 4 - [ (メチルオキシ) メチル ] - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボニトリル (7.8 g、65.6%) を得た。LCMS MH<sup>+</sup> = 179.0 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.47 (br s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)

【0250】

50

14c) 3 - (アミノメチル) - 6 - メチル - 4 - [ (メチルオキシ) メチル ] - 2 (1H) - ピリジノン

6 - メチル - 4 - [ (メチルオキシ) メチル ] - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボニトリル (1.000 g、5.61 mmol) を酢酸 (150 mL) に懸濁し、溶液を 1 mL / 分の速度にて 50 psi および 60 で、ラネーニッケルカートリッジを装備した H - キューブ (H-cube) 計測器に通した。18 時間後、酢酸を減圧下で除去し、残りの残留物を MeOH に溶かした。メタノール性の溶液を、0.2 μm テフロンシリンジフィルターに通した。メタノール性のろ液を、逆相 HPLC (Gemini 50 × 100 5 μm カラム、1 回目 (Run 1) : 3 分、90 ~ 10%、2 回目 (Run 2) : 5 分、0 ~ 10%、3 回目 (Run 3) : 10 分、0 ~ 20%) によって精製した。生成物画分を、Genevac HT-4 計測器で濃縮して乾燥して、3 - (アミノメチル) - 6 - メチル - 4 - [ (メチルオキシ) メチル ] - 2 (1H) - ピリジノンを、薄い灰色のろう様の固体 (900 mg、収率 70.2%) として得た。LCMS MH<sup>+</sup> = 183.0 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.40 (br. s., 1H), 6.10 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.66 (br. s., 2H), 3.32 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)

10

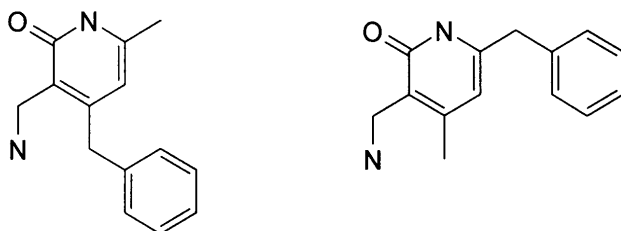
【0251】

中間体 15

3 - (アミノメチル) - 6 - メチル - 4 - (フェニルメチル) - 2 (1H) - ピリジノン および 3 - (アミノメチル) - 4 - メチル - 6 - (フェニルメチル) - 2 (1H) - ピリジノン

20

【化146】

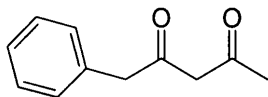


【0252】

30

15a) 1 - フェニル - 2, 4 - ペンタンジオン

【化147】



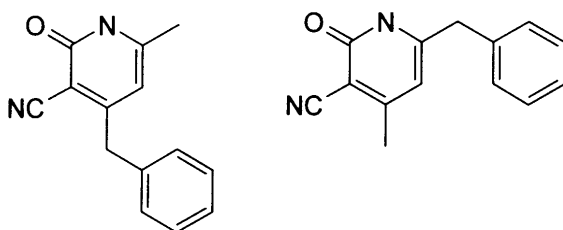
無水エーテル (400 mL) 中の NaNH<sub>2</sub> (19.02 g、480 mmol) の溶液に、フェニル酢酸エチル (19.2 g、150 mmol) を、-5、N<sub>2</sub> 下で滴下し、次に激しく攪拌しながらアセトン (21.23 g、370 mmol) を加えた。添加後、反応混合物を室温で一晩攪拌した。次に混合物を 1N HCl で pH 4.0 ~ 5.0 に酸性化した。有機層を分離し、真空下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、1 - フェニル - 2, 4 - ペンタンジオン (18.32 g、44%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>3</sub>) 15.49 (br s, 1H), 7.33-7.45 (m, 5H), 5.53 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.10 (s, 3H)

40

【0253】

15b) 6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - (フェニルメチル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボニトリル および 4 - メチル - 2 - オキソ - 6 - (フェニルメチル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボニトリル

## 【化 1 4 8】

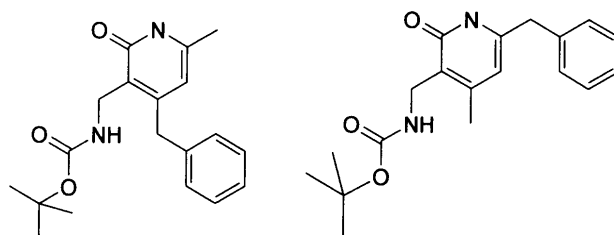


1 - フェニル - 2 , 4 - ペンタンジオン ( 18 . 32 g、104 mmol ) およびシア  
ノアセトアミド ( 8 . 74 g、104 mmol ) を EtOH ( 104 mL ) に溶かし、均  
一になるまで加熱 ( 約 75 ) した。ピペリジン ( 8 . 86 g、104 mmol ) を加え  
、反応混合物を還流状態で 15 ~ 30 分間加熱し、それに続いて室温に冷やし、その間沈  
殿が生じた。不均一な内容物をろ過して固体を得て、それを 200 mL の水に懸濁し、2  
0 分間激しく攪拌した。不均一な混合物をろ過して、6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ( フェ  
ニルメチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボニトリルおよび 4 - メチル - 2  
- オキソ - 6 - ( フェニルメチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボニトリル (   
12 . 06 g、52 % ) を得た。LCMS  $MH^+ = 225.1$   $^1H$  NMR ( 400 MHz, DMSO- $d_6$  ) ( 化  
合物の混合物 ) 7.21-7.31 ( m, 10H), 6.06 ( s, 2H), 3.89 ( s, 2H), 3.79 ( s, 2H),  
2.24 ( s, 3H), 2.15 ( s, 3H)

## 【 0 2 5 4】

15c) 3 - ( アミノメチル ) - 6 - メチル - 4 - ( フェニルメチル ) - 2 ( 1 H ) - ピ  
リジノンおよび 3 - ( アミノメチル ) - 4 - メチル - 6 - ( フェニルメチル ) - 2 ( 1 H  
 ) - ピリジノン

## 【化 1 4 9】



酢酸ナトリウム ( 6 . 14 g、74 . 8 mmol )、Pd / C ( 0 . 65 g、1 mmol )、および酸化白金 ( II ) ( 45 mg、1 mmol ) を、乾燥した、窒素注入口付き  
のパールボトルに入れた。少量の酢酸を加えて、触媒を湿らした。酢酸 ( 300 mL ) 中  
の 6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ( フェニルメチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジン  
カルボニトリルおよび 4 - メチル - 2 - オキソ - 6 - ( フェニルメチル ) - 1 , 2 - ジヒ  
ドロ - 3 - ピリジンカルボニトリル ( 6 g、26 . 7 mmol ) の溶液を、容器に加えた  
。内容物を密閉し、パール振とう器上で、45 psi で 12 時間水素添加した。反応混合  
物をろ過し、酢酸で洗浄した。ろ液を減圧下で除去した。残留物をメタノールで洗浄し、  
ろ過して、3 - ( アミノメチル ) - 6 - メチル - 4 - ( フェニルメチル ) - 2 ( 1 H ) -  
ピリジノンおよび 3 - ( アミノメチル ) - 4 - メチル - 6 - ( フェニルメチル ) - 2 ( 1  
H ) - ピリジノンの粗混合物を得た。反応を二つ組で行って、14 . 5 g の合計粗製物回  
収を得た。THF ( 10 mL ) および DMF ( 10 mL ) 中の上記の粗生成物混合物 ( 4  
 . 0 g、17 . 5 mmol ) の溶液に、0 で、ジ - t e r t - ブトキシカルボニル無水  
物 ( 5 . 0 g、23 . 4 mmol ) およびトリエチルアミン ( 5 . 2 g、52 . 5 mmol  
 ) を加えた。反応混合物を室温に温めながら攪拌し、次にさらに 4 時間攪拌した。内容  
物を氷水で希釈し、次にろ過した。集めた固体を乾燥し、生成物を HPLC によって分離

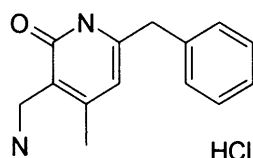
して、1.2 g の 1, 1 - ジメチルエチル { [ 4 - メチル - 2 - オキソ - 6 - ( フェニルメチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ] メチル } カルバメート ( $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 11.55-1.60 (br s, 1H), 7.20-7.29 (m, 5H), 5.85 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.32 (s, 9H) および 1.0 g の 1, 1 - ジメチルエチル { [ 6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ( フェニルメチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ] メチル } カルバメート ( $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 11.50-11.55 (br s, 1H), 7.18-7.25 (m, 5H), 5.75 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.32 (s, 9H) を得た。

【 0 2 5 5 】

15 d) 3 - ( アミノメチル ) - 4 - メチル - 6 - ( フェニルメチル ) - 2 ( 1 H ) - ピリジノン塩酸塩

10

【 化 1 5 0 】



( 15 mL の 1, 4 ジオキサン中 ) 4 N HCl 中の 1, 1 - ジメチルエチル { [ 4 - メチル - 2 - オキソ - 6 - ( フェニルメチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ] メチル } カルバメート ( 1.2 g、3.66 mmol ) の溶液を、60 に 1 時間加熱した。混合物を室温に冷やした。混合物をろ過し、乾燥して、3 - ( アミノメチル ) - 4 - メチル - 6 - ( フェニルメチル ) - 2 ( 1 H ) - ピリジノンを HCl 塩 ( 0.725 g、87% ) として得た。LCMS  $\text{MH}^+ = 229.1$   $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 11.9-12.0 (br s, 1H), 7.99 (br s, 3H), 7.20 (s, 5H), 5.97 (s, 1H), 3.72-3.75 (m, 4H), 2.17 (s, 3H)

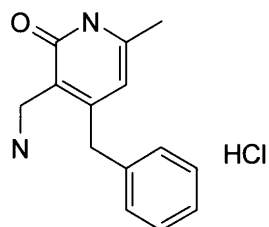
20

【 0 2 5 6 】

15 e) 3 - ( アミノメチル ) - 6 - メチル - 4 - ( フェニルメチル ) - 2 ( 1 H ) - ピリジノン塩酸塩

【 化 1 5 1 】

30



( 15 mL の 1, 4 ジオキサン中 ) 4 N HCl 中の 1, 1 - ジメチルエチル { [ 6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ( フェニルメチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ] メチル } カルバミン酸塩 ( 1.0 g、3.0 mmol ) の溶液を、60 に 1 時間加熱した。混合物を室温に冷やした。混合物をろ過し、乾燥して、3 - ( アミノメチル ) - 6 - メチル - 4 - ( フェニルメチル ) - 2 ( 1 H ) - ピリジノンを HCl 塩 ( 0.600 g、86% ) として得た。LCMS  $\text{MH}^+ = 229.1$   $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 11.9-12.0 (br s, 1H), 8.03 (br s, 3H), 7.16-7.30 (m, 5H), 5.84 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.10 (s, 3H)

40

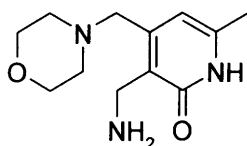
【 0 2 5 7 】

中間体 16

3 - ( アミノメチル ) - 6 - メチル - 4 - ( 4 - モルホリニルメチル ) - 2 ( 1 H ) - ピリジノン

50

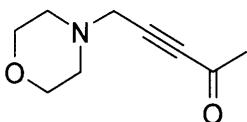
## 【化 1 5 2】



## 【 0 2 5 8】

a) 5 - ( 4 - モルホリニル ) - 3 - ペンチン - 2 - オン

## 【化 1 5 3】

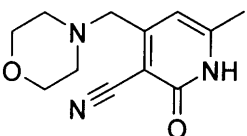


THF ( 5 mL ) 中の 4 - ( 2 - プロピン - 1 - イル ) モルホリン ( 2 . 2 g 、 1 7 . 5 8 mmol ) の冷やした ( - 4 0 °C 、 CH<sub>3</sub>CN / CO<sub>2</sub> ) 溶液に、注射器によって N<sub>2</sub> 下で、THF ( 1 0 mL 、 2 0 . 0 0 mmol ) 中の 2 M イソプロピルマグネシウムクロリドの溶液を滴下した。反応を 1 時間攪拌し、THF ( 5 mL ) 中の N - メトキシ - N - メチルアセトアミド ( 2 . 2 mL 、 2 0 . 6 9 mmol ) の溶液を、一度に加えた。反応を 2 時間攪拌し ( 室温にゆっくりと温めることを可能にする ) 、NH<sub>4</sub>Cl 水溶液でクエンチした、EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、ろ過し、蒸発させて ( evaporated ) 真空下で乾燥した。残りを、シリカゲルクロマトグラフィー ( Analogix 、 SF 2 5 - 6 0 g 、ヘキサン中の 0 ~ 8 0 % EtOAc ) によって精製した。純粋な画分を合わせ、蒸発させて乾燥して、生成物 5 - ( 4 - モルホリニル ) - 3 - ペンチン - 2 - オン ( 2 . 0 9 g 、 1 2 . 5 0 mmol 、収率 7 1 . 1 % ) を黄色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz , DMSO-d<sub>6</sub> ) 3.62 - 3.57 ( m , 4 H ) , 3.56 ( s , 2 H ) , 2.49 - 2.43 ( m , 4 H ) , 2.34 ( s , 3 H ) . MS(ES)+ m/e 168.0 [M+H]<sup>+</sup>

## 【 0 2 5 9】

b) 6 - メチル - 4 - ( 4 - モルホリニルメチル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボニトリル

## 【化 1 5 4】



EtOH ( 3 0 mL ) 中の、EtOH ( 4 . 2 g 、 1 2 . 9 6 mmol ) 中の 2 1 重量 % ナトリウムエトキシドの攪拌した溶液に、2 - シアノアセトアミド ( 1 . 1 g 、 1 3 . 0 8 mmol ) を加えた。反応を 1 5 分間攪拌し、次に EtOH 中の 5 - ( 4 - モルホリニル ) - 3 - ペンチン - 2 - オン ( 2 . 0 g 、 1 1 . 9 6 mmol ) の溶液を、一度に反応に加えた ( 反応は急速に暗赤色に変わった ) 。反応を一晩攪拌し、室温で、6 N HCl ( 2 . 1 7 mL 、 1 3 . 0 2 mmol ) で中和し、真空下で蒸発させて乾燥した。真空下で一晩乾燥した。残りの暗い色 ( dark ) の固体を、( 9 : 1 ) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 、MeOH ( 5 0 mL ) の溶液でトリチュレーションし、不溶性の物質をろ過し、( 9 : 1 ) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 、MeOH で洗浄し、ろ液を真空下で蒸発させて乾燥した。暗い色の固体を、ヘキサン中の ( 1 : 1 ) EtOAc の溶液でトリチュレーションし、ろ過し、ヘキサン中の ( 1 : 1 ) EtOAc で洗浄し、真空下で乾燥して、茶色の固体 ( 速く流れる ( fast running ) 非極性不純物の多くを除去 ) を得た。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー ( Analogix 、 SF 2 5 - 6 0 g 、 0 ~ 1 5 % CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の 2 0

10

20

30

40

50

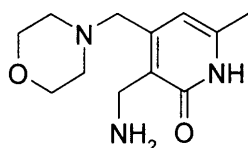
% (MeOH中の5% NH<sub>4</sub>OH) ) によって精製した。純粋な画分を合わせ、蒸発させて乾燥し、ヘキサンでトリチュレーションし、真空下で乾燥し、生成物 6 - メチル - 4 - (4 - モルホリニルメチル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボニトリル (0.90 g, 3.86 mmol、収率 32.3%) を淡い黄褐色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.44 (br. s., 1 H), 6.34 (s, 1 H), 3.63 - 3.56 (m, 4 H), 3.48 (s, 2 H), 2.45 - 2.36 (m, 4 H), 2.27 (s, 3 H)

MS(ES)+ m/e 234.1 [M+H]<sup>+</sup>

【0260】

c) 3 - (アミノメチル) - 6 - メチル - 4 - (4 - モルホリニルメチル) - 2 (1 H) - ピリジノン

【化155】



HOAc (20 mL) 中の 6 - メチル - 4 - (4 - モルホリニルメチル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボニトリル (0.60 g, 2.57 mmol) の透明な溶液を、H - キューブ装置 (50 psi、60、1 mL/分、ラネーニッケルカートリッジ) で、18 時間一晩処理した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応を蒸発させて乾燥し、少量の MeOH に溶解し、ジオキサン (5 mL、20.00 mmol) 中の 4 N HCl で処理した。混合物を真空下で蒸発させて乾燥し (蒸発中に沈殿し始めた)、Et<sub>2</sub>O でトリチュレーションし、ろ過し、真空下で乾燥して、生成物 3 - (アミノメチル) - 6 - メチル - 4 - (4 - モルホリニルメチル) - 2 (1 H) - ピリジノン (0.76 g, 2.450 mmol、収率 95%)、薄い灰色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 6.39 (s, 1 H), 4.28 (s, 2 H), 3.99 (s, 2 H), 3.87 (br. s., 4 H), 3.27 (br. s., 4 H), 2.22 (s, 3 H)

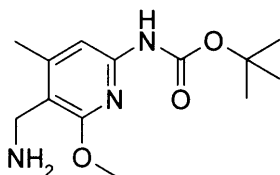
MS(ES)+ m/e 238.0 [M+H]<sup>+</sup> (弱), 221.3 [M+H]<sup>+</sup> - NH<sub>3</sub> (強)

【0261】

中間体 17

tert - ブチル (5 - (アミノメチル) - 6 - メトキシ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) カルバメート

【化156】



【0262】

a) エチル 4 - エトキシ - 2 - オキソペント - 3 - エノアート

エタノール (60 mL) 中の 2, 4 - ジオキソペンタン酸エチル (36.5 g, 231 mmol) およびオルトギ酸トリエチル (41 mL, 246 mmol) の攪拌した溶液に、塩化アンモニウム (3.7 g, 69 mmol) を加えた。懸濁液を室温で一晩攪拌した。LCMS は反応がほぼ終わったことを示した。(LCMS である程度まで加水分解?) 反応を真空下で濃縮した。残りの油を、Et<sub>2</sub>O (300 mL) に溶解し、ろ過して不溶性の物質を除去し、Et<sub>2</sub>O ですすぎ、真空下で濃縮した。生成物を真空下で短行程蒸留 (0.09 mmHg で、bp 70 ~ 77) によって得て、生成物 エチル 4 - エトキシ - 2 - オキソペント - 3 - エノアート (36.5 g, 47.3 mmol、収率 79%) を、

10

20

30

40

50

淡い黄色の油として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 6.24 (s, 1 H), 4.32 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 4.02 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 1.41 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.39 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H). MS(ES)+  $m/e$  186.8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 208.8  $\text{M}+\text{Na}^+$

【0263】

b) エチル 5 - シアノ - 4 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキシレート

アセトン (250 mL) 中のエチル 4 - エトキシ - 2 - オキソペント - 3 - エノアート (22.5 g、121 mmol) および 2 - シアノアセトアミド (9.0 g、107 mmol) の攪拌した溶液に、炭酸カリウム (15.8 g、114 mmol) を加えた。反応を 10 時間還流 (85 油浴) した (反応は、深紅の溶液中に粘性のある沈殿形成した)。スラリーを、氷中の 1 N 冷 HCl (230 mL) に加えた。30 分間攪拌した後、懸濁液をろ過し、水で洗浄し、真空下で乾燥して、生成物エチル 5 - シアノ - 4 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキシレート (14.51 g、70.4 mmol、収率 65.7%) を、薄いピンク色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 12.60 (br. s., 1 H), 7.05 (br. s., 1 H), 4.34 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H). MS(ES)+  $m/e$  206.8  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0264】

c) エチル 5 - シアノ - 6 - メトキシ - 4 - メチルピコリネート

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) 中のエチル 5 - シアノ - 4 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキシレート (2.0 g、9.70 mmol) の攪拌した懸濁液に、トリメチルオキソニウムテトラフルオロボラート (2.0 g、13.52 mmol) を加えた。反応を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ですすぎ、室温で 24 時間攪拌した (反応は最後には完全に完了した)。反応に、1 N NaOH (75 mL) を加えた。10 分間攪拌した後、混合物を分液漏斗に注いだ。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  相を取り出し、乾燥し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、ろ過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (Analogix SF25 - 40 g、ヘキサン中 50 ~ 100%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) による精製によって、生成物エチル 5 - シアノ - 6 - メトキシ - 4 - メチルピコリネート (1.13 g、5.13 mmol、収率 52.9%) を、白色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7.75 (s, 1 H), 4.37 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 1.33 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H). MS(ES)+  $m/e$  221.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0265】

d) 5 - シアノ - 6 - メトキシ - 4 - メチルピコリン酸

MeOH (30 mL) および THF (10 mL) 中のエチル 5 - シアノ - 6 - メトキシ - 4 - メチルピコリネート (1.0 g、4.54 mmol) の攪拌した溶液に、6 N NaOH (2 mL、12.00 mmol) を加えた。懸濁液を 60 に加熱し、2 時間攪拌した (ただちに反応は完全に完了した)。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応を室温に冷やし、濃縮してほぼ乾燥した。スラリーを 6 N HCl (2 mL) で中和し、水で希釈し、ろ過し、水で洗浄し、真空下で乾燥して、生成物 5 - シアノ - 6 - メトキシ - 4 - メチルピコリン酸 (0.76 g、3.95 mmol、収率 87%) を白色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 13.65 (br. s., 1 H), 7.73 (s, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H). MS(ES)+  $m/e$  192.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0266】

e) tert - ブチル (5 - シアノ - 6 - メトキシ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) カルバメート

tert - ブタノール (25 mL) 中の 5 - シアノ - 6 - メトキシ - 4 - メチルピコリン酸 (0.75 g、3.90 mmol) の攪拌した溶液に、トリエチルアミン (0.7 mL、5.02 mmol) を加えた。反応が透明になった後、DPPA (1 mL、4.64 mmol) を 5 分かけて滴下した。反応に 100 にゆっくりと加熱し、4 時間攪拌した。反応を室温に冷やし、真空下で蒸発させて乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー (

Analogix、SF25-60g、ヘキサン中の0~20%EtOAc)によって精製して、粉末にして、ヘキサンからろ過した後、生成物tert-ブチル(5-シアノ-6-メトキシ-4-メチルピリジン-2-イル)カルバメート(0.61g、2.317mmol、収率59.4%)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.20 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.48 (s, 9H). MS(ES)+ m/e 264.0 [M+H]<sup>+</sup>

【0267】

f) tert-ブチル(5-(アミノメチル)-6-メトキシ-4-メチルピリジン-2-イル)カルバメート

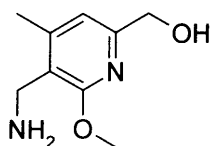
HOAc(5mL)およびエタノール(20mL)中のtert-ブチル(5-シアノ-6-メトキシ-4-メチルピリジン-2-イル)カルバミン酸塩(0.60g、2.279mmol)の透明な溶液を、H-キューブ装置(50psi、40℃、1mL/分、ラネーニッケルカートリッジ)で、18時間処理した。LCMSは、反応が完了したことを示した(純度86%)。反応を真空下で蒸発させて乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー(Analogix、SF25-60g、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中0~12%(5%NH<sub>4</sub>OH/MeOH))によって精製した。純粋な画分を合わせ、真空下で蒸発させて乾燥して、生成物tert-ブチル(5-(アミノメチル)-6-メトキシ-4-メチルピリジン-2-イル)カルバメート(0.42g、1.571mmol、収率68.9%)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.33 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.46 (s, 9H). MS(ES)+ m/e 268.1 [M+H]<sup>+</sup>

【0268】

中間体18

[5-(アミノメチル)-4-メチル-6-(メチルオキシ)-2-ピリジニル]メタノール

【化157】



a) 6-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシ-4-メチルニコチノニトリル

氷浴中0℃で、テトラヒドロフラン(50mL)およびエタノール(50.0mL)中のエチル5-シアノ-6-メトキシ-4-メチルピコリネート(5.0g、22.70mmol)および塩化カルシウム(10g、90mmol)の攪拌した懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム(2.5g、66.1mmol)を加えた。反応を室温にゆっくりと温め、18時間攪拌した。大量の沈殿が形成され、LCMSは、反応が完了したことを示した。等量のEtOAcを加え、反応を1時間攪拌した。懸濁液をセライトのパッドを通してろ過し、EtOAcで洗浄した。ろ液を分液漏斗に移し、NH<sub>4</sub>Cl水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(Analogix、SF40-120g、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の0~30%EtOAc)による精製によって、生成物6-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシ-4-メチルニコチノニトリル(3.75g、21.05mmol、収率93%)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.16 (s, 1H), 5.61 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.47 (s, 3H). MS(ES)+ m/e 179.1 [M+H]<sup>+</sup>

【0269】

b) (5-(アミノメチル)-6-メトキシ-4-メチルピリジン-2-イル)メタノール

HOAc(5mL)およびエタノール(20mL)中の6-(ヒドロキシメチル)-2



- メトキシ - 4 - メチルニコチノニトリル ( 0 . 5 0 g 、 2 . 8 1 m m o l ) の透明な溶液を、H - キューブ装置 ( 5 0 p s i 、 4 0 、 1 m L / 分、ラネーニッケルカートリッジ ) で、18 時間一晩処理した。LCMS は、反応が完了したことを示した ( 粗製物は、生成物を 5 7 % 、二量体の副生成物を 4 3 % 含有した ) 。反応を真空下で蒸発させて乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー ( Analogix 、 S F 2 5 - 4 0 g 、 C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中の 0 ~ 1 2 % ( M e O H 中の 5 % N H <sub>4</sub> O H ) ) ( 二量体の副生成物を溶出するのに 8 % へ、次に生成物を溶出するのに 1 2 % への段階勾配 ) によって精製した。純粋な画分を合わせ、真空下で蒸発させて乾燥して、生成物 ( 5 - ( アミノメチル ) - 6 - メトキシ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル ) メタノール ( 0 . 3 0 g 、 1 . 6 4 6 m m o l 、 収率 5 8 . 7 % ) を白色の固体として得た。MS(ES)+ m/e 183.1 [M+H]<sup>+</sup>, 166.1 [M+H]<sup>+</sup> - NH

10

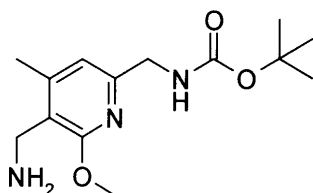
3

【 0 2 7 0 】

中間体 19

t e r t - ブチル ( ( 5 - ( アミノメチル ) - 6 - メトキシ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ) カルバメート

【 化 1 5 8 】



20

【 0 2 7 1 】

a ) 6 - ( ( 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル ) メチル ) - 2 - メトキシ - 4 - メチルニコチノニトリル

氷浴中 0 で、テトラヒドロフラン ( T H F ) ( 5 0 m L ) 中の 6 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 - メトキシ - 4 - メチルニコチノニトリル ( 1 . 5 0 g 、 8 . 4 2 m m o l ) 、フタルイミド ( 1 . 3 g 、 8 . 8 4 m m o l ) およびトリフェニルホスフィン ( 2 . 3 g 、 8 . 7 7 m m o l ) の攪拌した懸濁液に、D I A D ( 1 . 8 m L 、 9 . 2 6 m m o l ) を滴下で加えた。数分以内に、白色の懸濁液を形成した。さらに T H F ( ~ 5 0 m L ) を加えて攪拌した。反応を室温に温め、3 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応を真空下で蒸発させて乾燥した。残りの固体を、少量の E t O A c でトリチュレーションし、ろ過し、少量の E t O A c で洗浄した、次に真空下で乾燥して、生成物 6 - ( ( 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル ) メチル ) - 2 - メトキシ - 4 - メチルニコチノニトリル ( 2 . 1 2 g 、 6 . 9 0 m m o l 、 収率 8 2 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz , DMSO-d<sub>6</sub> ) 8.00 - 7.92 ( m , 2 H ) , 7.92 - 7.87 ( m , 2 H ) , 7.15 ( s , 1 H ) , 4.86 ( s , 2 H ) , 3.74 ( s , 3 H ) , 2.43 ( s , 3 H ) . MS(ES)+ m/e 308.2 [M+H]<sup>+</sup>

30

【 0 2 7 2 】

b ) t e r t - ブチル ( ( 5 - シアノ - 6 - メトキシ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ) カルバメート

エタノール ( 1 0 0 m L ) 中の 6 - ( ( 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル ) メチル ) - 2 - メトキシ - 4 - メチルニコチノニトリル ( 2 . 1 g 、 6 . 8 3 m m o l ) の攪拌した微細懸濁液に、ヒドラジン-水和物 ( 1 . 4 m L 、 2 8 . 9 m m o l ) を加えた。反応を室温で 1 8 時間攪拌した。LCMS は反応が終わったことを示した。粘性のある白色の懸濁液をろ過し、加圧乾燥し、E t O H で洗浄し、ろ液を真空下で蒸発させて乾燥した。残りの固体をジクロロメタン ( 5 0 m L ) に溶解し、ろ過してさらに不溶性の物質を除去し、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> で洗浄した。透明なろ液に、攪拌しながら B o c <sub>2</sub> O ( 1 . 8 0 9 m L 、 7 . 7 9 m m o l ) を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、LCMS は、反応が

40

50

完了したことを示した。反応を真空下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (Analogix、SF25-60、ヘキサン中の0~10% EtOAc) によって精製した。純粋な画分を合わせ、蒸発させて乾燥して、生成物 tert-ブチル((5-シアノ-6-メトキシ-4-メチルピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(1.42 g、5.12 mmol、収率74.9%)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

7.48 (t, J = 6.1 Hz, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 4.16 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 1.41 (s, 9 H). MS(ES)+ m/e 278.2 [M+H]<sup>+</sup>

【0273】

c) tert-ブチル((5-(アミノメチル)-6-メトキシ-4-メチルピリジン-2-イル)メチル)カルバミレート

10

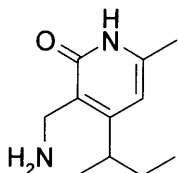
HOAc (5 mL) およびエタノール (20 mL) 中の tert-ブチル((5-シアノ-6-メトキシ-4-メチルピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(0.65 g、2.344 mmol)の透明な溶液を、H-キューブ装置(50 psi、40、1 mL/分、ラネーニッケルカートリッジ)で、18時間一晩処理した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応を真空下で蒸発させて乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー (Analogix、SF25-60 g、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 0~10% (5% NH<sub>4</sub>OH/MeOH)) によって精製した。純粋な画分を合わせ、真空下で蒸発させて乾燥して、生成物 tert-ブチル((5-(アミノメチル)-6-メトキシ-4-メチルピリジン-2-イル)メチル)カルバミン酸塩(0.58 g、2.061 mmol、収率88%)を、透明な粘性のある油として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.31 (t, J = 6.1 Hz, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 4.06 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.61 (s, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 1.53 (br. s., 2 H), 1.41 (s, 9 H). MS(ES)+ m/e 282.2 [M+H]<sup>+</sup>

20

【0274】

中間体 20

【化159】



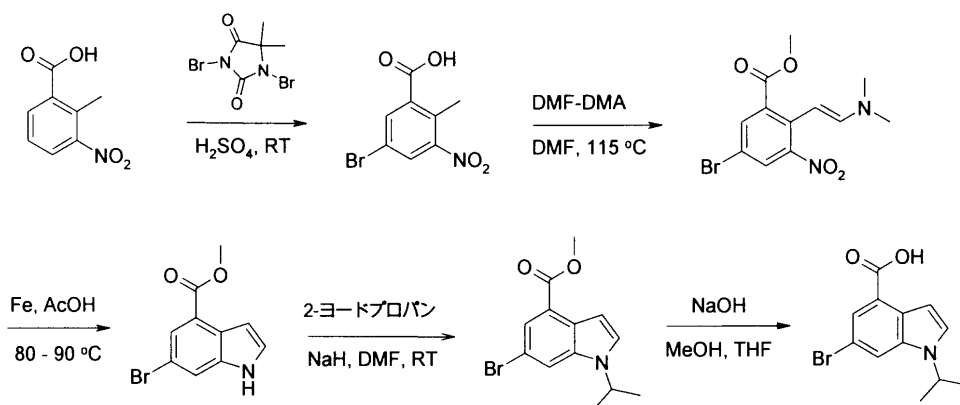
30

3-(アミノメチル)-4-エチル-6-メチル-2(1H)-ピリジノン(中間体 10c)に関して記載したのと同じ方法で、標題化合物を調製した。LCMS (ES+) m/z = 195.22 (M+H). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 0.809-0.774 (t, 3H, J = 6.8 Hz), 1.113-1.097 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.504-1.468 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.184 (s, 3H), 2.839-2.822 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 3.822 (s, 2H), 6.059 (s, 1H), 8.315 (bs, 2H)

【0275】

スキーム 8

## 【化 1 6 0】



10

## 【 0 2 7 6】

中間体 2 1

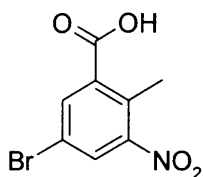
メチル 6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート

## 【 0 2 7 7】

a) 5 - ブロモ - 2 - メチル - 3 - ニトロ - 安息香酸

## 【化 1 6 1】

20



濃  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1.5 L) 中の 2 - メチル - 3 - ニトロ安息香酸 (300 g、1647 mmol) の攪拌した溶液に、1, 3 - ジブromo - 5, 5 ジメチル - 2, 4 - イマダゾリジンジオン (imidazolidinedione) (258 g、906 mmol) を加え、混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を氷水 (4 L) にゆっくり加え、固体を沈殿させた。固体をろ過して除き、水 (1.2 L)、石油エーテル (1 L) で洗浄し、乾燥して、標題化合物を白色の固体として (411 g、96%) 得て、それをさらに精製することなく使用した。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400 MHz): 2.446 (s, 3H), 8.136 (s, 1H), 8.294 (s, 1H)

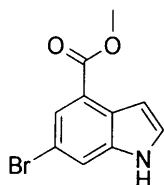
LCMS (ES-)  $m/z$  = 257.93 (M-H) $^-$

30

## 【 0 2 7 8】

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

## 【化 1 6 2】



40

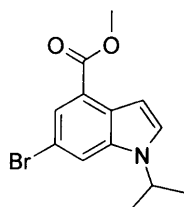
DMF (550 mL) 中の 5 - ブロモ - 2 - メチル - 3 - ニトロ - 安息香酸 (140 g、538.4 mmol) の攪拌した溶液に、室温で、DMF - DMA (599 mL、4846 mmol) を加えた。反応混合物を 115 で 18 時間攪拌した。次に反応混合物を真空下で濃縮した。残留内容物 (176 g、536.5 mmol) を酢酸 (696 mL) に溶かし、50 で、酢酸 (1.4 L) 中の鉄 (329.2 g、5902 mmol) の懸濁液を加えた。添加を完了した後、反応混合物を 80 ~ 90 で 4 時間攪拌した。次に反応混合物をセライトパッドを通してろ過した。ろ液を氷水 (1 L) に注ぎ、ジエチルエー

50

テルで抽出した (3 × 700 ml)。合わせた有機層を、飽和 NaHCO<sub>3</sub>、ブラインで洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、真空 (vacuum) 下で蒸発させた。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル中の 10% 酢酸エチル) によって精製し、標題化合物を固体 (80 g、59%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 3.980 (s, 3H), 7.168 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.334 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.734 (s, 1H), 8.017 (s, 1H), 8.384 (brs, 1H); LCMS (ES-) m/z = 251.9 (M-H)

【0279】

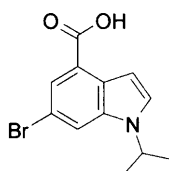
c) メチル 6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート  
【化 163】



DMF (800 mL) 中のメチル 6 - ブロモ - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート (100 g、393.7 mmol) の攪拌した溶液に、2 - ヨードプロパン (160 g、944.8 mmol) を加え、それに続いて 0 で、水素化ナトリウム (20.4 g、511.8 mmol) を小分けにして加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。冷水で反応混合物を希釈し、酢酸エチル (200 mL × 4) で抽出し、そして最後に有機層を冷水、ブライン溶液で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下で濃縮して粗製物を得て、シリカゲル (60 ~ 120 メッシュ) を使用し、5% EtOAc : 石油エーテルを溶離液とするカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル 6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート (65 g、55.7%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 1.53 (d, 6H, J = 6.4 Hz), 3.973 (s, 3H), 4.598 - 4.664 (m, 1H), 7.111 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.338 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.711 (s, 1H), 7.987 (s, 1H)

【0280】

d) 6 - ブロモ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸  
【化 164】



メタノール (15 mL) およびテトラヒドロフラン (3 mL) 中のメチル 6 - ブロモ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート (0.52 g、1.756 mmol) の溶液に、3 M NaOH (1.756 mL、5.27 mmol) を、注射器によって (2 分かけて) 滴下して加えた。溶液を室温で 2 時間維持した、その時点で LCMS は 12% のみが生成物へ変換したことを示した。次に、1.5 mL の 3 M NaOH を加え、溶液を一晩室温で維持した。LCMS は生成物への完全な変換を示した。真空下で揮発性物質を除去し、残留物を水に溶かし、1 M HCl でゆっくりと酸性化した (固体が沈殿した)。EtOAc (2 ×) で抽出し、有機物を合わせ、MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。ろ過し、真空下で濃縮して、6 - ブロモ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸 (0.50 g、1.737 mmol、収率 99%) を白色の固体として得た。

【0281】

10

20

30

40

50

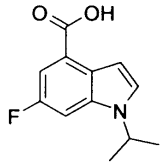
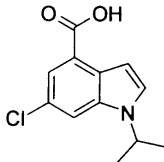
代替的に、インドール窒素のアルキル化を次のように行うことが可能であった：THF (400 mL) 中のメチル 6 - ブロモ - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート (10 g、39.4 mmol) および (シアノメチル) (トリメチル) ホスホニウムクロリド (14.91 g、98 mmol) の冷やした (0 ) 懸濁液に、2 - プロパノール (6.06 mL、79 mmol) を加え、それに続いて水素化ナトリウム (3.46 g、87 mmol) を加えた。混合物を周囲温度で 2 時間攪拌し、その時点で LC/MS は生成物が形成しなかったことを示した。50 で 18 時間加熱した。LC/MS は、反応が完了したことを示した。反応混合物をろ過し、真空下で濃縮した。残留物を塩化メチレンで希釈し、(塩化メチレンで洗浄した) シリカのパッドを通した。フラッシュクロマトグラフィー (Analogix SF65 - 200 g ; 5 ~ 10 % EtOAc / ヘキサン) による精製によって、メチル 6 - ブロモ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート (9.7 g、31.4 mmol、収率 80 %) を得た。MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 296.2, 298.4

## 【0282】

必須の 2 - メチル - 3 - ニトロ安息香酸から開始して、中間体 16 について上記に記載されている方法またはそのルーチンな変形によって実施例 22 ~ 23 を調製した。

## 【0283】

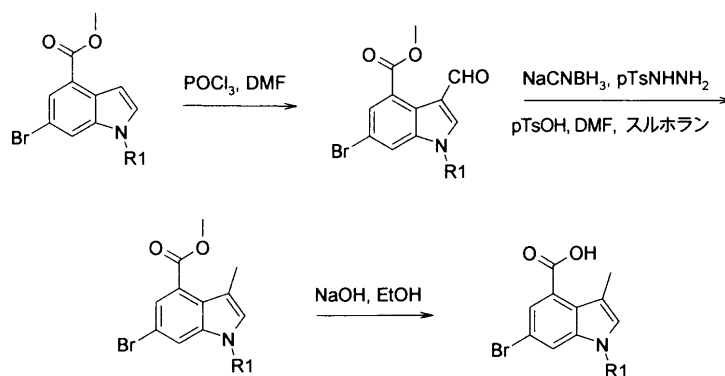
## 【表 13】

実施例	構造	名称	<sup>1</sup> H NMR	MS (ES) [M+H] <sup>+</sup>
22		6 - フルオロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸	1.44 (d, 6 H), 4.63 - 4.96 (m, 1 H), 6.97 (d, <i>J</i> =3.03 Hz, 1 H), 7.46 (dd, <i>J</i> =10.36, 2.27 Hz, 1 H), 7.67 (d, <i>J</i> =3.28 Hz, 1 H), 7.75 (dd, <i>J</i> =10.11, 2.02 Hz, 1 H), 12.97 (s, 1 H)	222.1
23		6 - クロロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸	(クロロホルム - d) 1.57 (d, 6 H), 4.67 (spt, <i>J</i> =6.69 Hz, 1 H), 7.19 (d, <i>J</i> =3.03 Hz, 1 H), 7.41 (d, <i>J</i> =3.28 Hz, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i> =1.01 Hz, 1 H), 7.97 (d, <i>J</i> =1.77 Hz, 1 H)	237.9

## 【0284】

スキーム 9

## 【化 1 6 5】



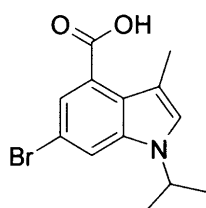
10

## 【 0 2 8 5】

中間体 2 4

メチル 6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート

## 【化 1 6 6】

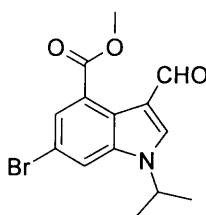


20

## 【 0 2 8 6】

2 4 a ) メチル 6 - ブロモ - 3 - ホルミル - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート

## 【化 1 6 7】



30

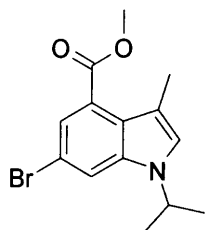
DMF (1.04 l i t) の撹拌した溶液に、POCl<sub>3</sub> (40.3 g、263 mmol) を 0 で加え、20 分間撹拌した。次に、DMF (260 mL) 中のメチル 6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート (65 g、219.5 mmol) を 0 で反応混合物に加えた。反応混合物を、室温で 3 時間撹拌した。冷水で反応混合物を希釈し、2 N NaOH 溶液を使用して PH ~ 8 に調整し、酢酸エチル (4 × 1 l i t) で抽出した。有機層を、冷水、ブライン溶液で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下で濃縮して、所望の生成物メチル 6 - ブロモ - 3 - ホルミル - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート (65 g、91.3%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1.588 (d, 6H, J = 6.8 Hz), 3.994 (s, 3H), 4.634 - 4.701 (m, 1H), 7.760 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.958 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.122 (s, 1H), 10.446 (s, 1H). LC-MS (ES+) m/z = 324.02 (M+H)

40

## 【 0 2 8 7】

2 4 b ) メチル 6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート

## 【化 1 6 8】

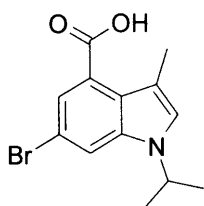


DMF (220 mL) 中のメチル 6 - ブロモ - 3 - ホルミル - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート (60 g、185 mmol) の撹拌した溶液に、p - トルエンスルホン酸モノヒドリド (4.57 g、24 mmol)、p - トルエンスルホンヒドラジド (44.8 g、240 mmol) を加え、それに続いてスルホラン (220 mL) を加えた。混合物を 100 で 1 時間撹拌した。内容物を室温に冷やし、次にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (46.5 g、740 mmol) を、25 分の時間をかけて少しずつ加えた。次に混合物を 100 で 2 時間撹拌した。次に反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、20% EtOAc : 石油エーテルで抽出し、そして最後に有機層を冷水、ブライン溶液で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。粗製化合物を、シリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) を使用し、20% DCM : 石油エーテルを溶離液とするカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物メチル 6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート (24 g、純度 89.2%)、(16 g、および純度 62.2%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 1.486 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 2.361 (s, 3H), 3.947 (s, 3H), 4.535 - 4.602 (m, 1H), 7.080 (s, 1H), 7.619 (s, 1H), 7.684 (s, 1H). LCMS (ES+) m/z = 310.07 (M+H)

## 【0 2 8 8】

24c) 6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸

## 【化 1 6 9】



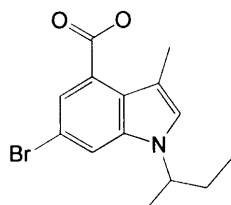
エタノール (400 mL) 中のメチル 6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート (24 g、77.4 mmol) の撹拌した溶液に、水酸化ナトリウム (4.02 g、100.6 mmol)、水 (11 mL) を加え、混合物を還流状態で 6 時間撹拌した。エタノールを蒸留して取り除き、残留物を水で希釈し、酢酸エチル (40 mL) で抽出し、水層を 1 N HCl で pH ~ 3 に調整し、酢酸エチル (3 x 250 mL) で抽出し、そして最後に有機層をブライン溶液で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。粗製物を石油エーテルで洗浄し、固体をろ過し、乾燥して、所望の生成物 6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸 (20.6 g、89.8%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 1.407 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 2.296 (s, 3H), 4.754 - 4.819 (m, 1H), 7.455 (s, 1H), 7.472 (s, 1H), 7.938 (s, 1H), 12.950 (brs, 1H). LCMS (ES+) m/z = 296.15 (M+H)

## 【0 2 8 9】

中間体 25

6 - ブロモ - 1 - (sec - ブチル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸 50

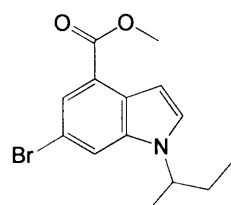
## 【化 170】



## 【0290】

a) メチル 6 - ブロモ - 1 - sec - ブチル - 1H - インドール - 4 - カルボキシレート 10

## 【化 171】

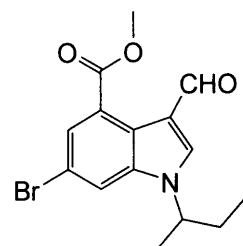


DMF (100 mL) 中の水素化ナトリウム (5.66 g、141.7 mmol) の攪拌した懸濁液に、DMF (50 mL) 中のメチル 6 - ブロモ - 1H - インドール - 4 - カルボキシレート (4) (30 g、118.1 mmol) の溶液を 0 で加え、20 分間攪拌した。次に、2 - ブロモブタン (29.1 g、212.5 mmol) を 0 で加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を冷水で希釈し、酢酸エチル (4 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機層を、冷水 (150 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下で濃縮して粗製物を得て、それをシリカゲル上で、5% EtOAc : 石油エーテルを溶離液として使用するカラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 メッシュ) によって精製して、標題化合物メチル 6 - ブロモ - 1 - sec - ブチル - 1H - インドール - 4 - カルボキシレート、5 (14 g、40.1%) を黄白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 0.843-0.870 (m, 3H), 1.512 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.844-1.926 (m, 2H), 3.976 (s, 3H), 4.333 - 4.385 (m, 1H), 7.132 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.302 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.707 (s, 1H), 7.984 (d, J = 1.6 Hz, 1H) 20

## 【0291】

b) メチル 6 - ブロモ - 1 - sec - ブチル - 3 - ホルミル - 1H - インドール - 4 - カルボキシレート

## 【化 172】



丸底フラスコ中で、POCl<sub>3</sub> (8.3 g、54.3 mmol) を、0 で無水 DMF (230 mL) に加え、30 分間攪拌した。次に、DMF (60 mL) 中のメチル 6 - ブロモ - 1 - sec - ブチル - 1H - インドール - 4 - カルボキシレート、5 (14 g、45.3 mmol) の溶液を反応混合物に 0 で加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を冷水で希釈し、2N NaOH 溶液を使用して pH ~ 8 に調整し、酢酸エチル (4 50



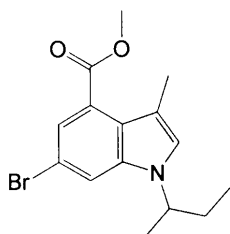
× 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を冷水 (2 × 100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下で濃縮して、所望の生成物メチル 6 - ブロモ - 1 - sec - ブチル - 3 - ホルミル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート、6 (15.2 g, 99%) を黄白色の固体として得た。これを精製することなく次の工程にそのまま使用した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) (0.831-0.859 (m, 3H), 1.515-1.574 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.729-1.972 (m, 2H) 3.997 (s, 3H), 4.394-4.445 (m, 1H), 7.756 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.958 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.079 (s, 1H), 10.452 (s, 1H)

【0292】

c) メチル 6 - ブロモ - 1 - sec - ブチル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート

10

【化173】



20

DMF (115 mL) 中のメチル 6 - ブロモ - 1 - sec - ブチル - 3 - ホルミル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート (15 g, 44.6 mmol) の攪拌した溶液に、p - トルエンスルホン酸一水和物 (1.1 g, 5.8 mmol)、p - トルエンスルホンヒドラジド (10.8 g, 58 mmol) を加え、それに続いてスルホラン (115 mL) を室温で加え、反応混合物を 100 で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷やし、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (11.9 g, 178.5 mmol) を、5 分の時間をかけて少しずつ処理し、100 で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷やし、同じ温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、30% EtOAc : 石油エーテルで抽出した。有機層を冷水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下で濃縮して粗製物を得て、それをシリカゲル上で、5% EtOAc : 石油エーテルを溶離液として使用するカラムクロマトグラフィー (100 ~ 200 メッシュ) によって精製して、標題化合物メチル 6 - ブロモ - 1 - sec - ブチル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート (7.88 g, 54.6%) を黄白色ガムとして得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 0.804-0.841 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.454-1.470 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.865-1.884 (m, 2H), 2.363 (s, 3H), 3.950 (s, 3H), 4.265 - 4.316 (m, 1H), 7.038 (s, 1H), 7.609 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.671 (d, J = 2 Hz, 1H). MS (ES+): 324.19 [M+H] イオン存在

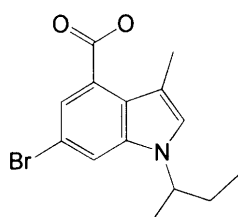
30

【0293】

d) 6 - ブロモ - 1 - (sec - ブチル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸

40

【化174】



メチル 6 - ブロモ - 1 - (sec - ブチル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート (3.24 g, 9.99 mmol) をメタノール (30 mL) およびテト

50

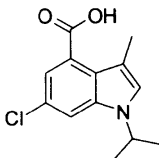
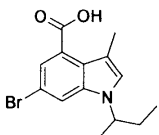
ラヒドロフラン (THF) (7 mL) に溶かした。内容物を 5 分間攪拌し、次に 3 N NaOH 水溶液 (19.99 mL、60.0 mmol) を滴下ポートによって 3 分かけて加えた。内容物は急速に黄色の懸濁液になり、室温で 65 時間攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、残留物を水 (60 mL) に溶かした。内容物をエーテル (1 × 50 mL) で洗浄した。水層を氷浴で冷やし、1 M HCl で pH 3 ~ 4 に調整し、そこから油状の残留物が沈殿した。内容物を EtOAc (2 × 60 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、セライトを通してろ過し、真空下で濃縮した。得られた残留物を、TBME で処理し、真空下で濃縮し、次に高真空下で乾燥して、黄色の泡 (foam) を 3.08 g (93%) 得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.70 (t, J=7.33 Hz, 3H), 1.39 (d, J=6.82 Hz, 3H), 1.71 - 1.86 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 4.48 - 4.62 (m, 1H), 7.40 - 7.49 (m, 2H), 7.96 (d, J=1.77 Hz, 1H), 12.99 (s, 1H); LCMS = 310.0/312.0 (MH<sup>+</sup>)

【0294】

必須の 6 - 置換インドールから開始して、中間体 16 について上記に記載されている方法またはそのルーチンな変形によって実施例 26 ~ 27 を調製した。

【0295】

【表 14】

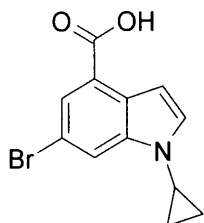
実施例	構造	名称	<sup>1</sup> H NMR	MS (ES) [M+H] <sup>+</sup>
26		6-クロロ-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-4-カルボン酸	12.99 (br. s., 1 H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.78 (quin, J = 6.6 Hz, 1 H), 2.30 (d, J = 1.0 Hz, 3 H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 6 H)	252.4
27		6-ブロモ-1-(sec-ブチル)-3-メチル-1H-インドール-4-カルボン酸	0.70 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.39 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 1.71 - 1.86 (m, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 4.48 - 4.62 (m, 1 H) 7.40 - 7.49 (m, 2 H) 7.96 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 12.99 (s, 1 H)	310.0

【0296】

中間体 28

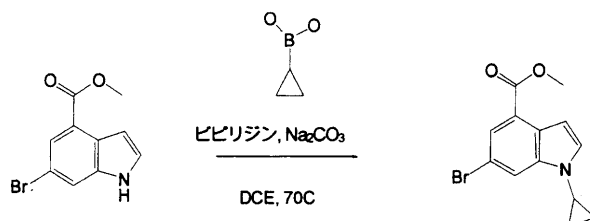
6 - ブロモ - 1 - シクロプロピル - 1H - インドール - 4 - カルボン酸

## 【化 175】



## 【0297】

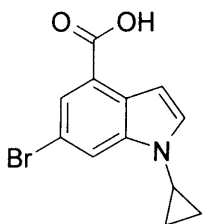
a) メチル 6 - ブロモ - 1 - シクロプロピル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート 10  
【化 176】



オーブンで乾燥した、かくはん子、セプタム、および窒素注入口付きの 100 mL の R 20  
B F 中に、メチル 6 - ブロモ - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート (0.508 g  
、2.0 mmol) および 1, 2 - ジクロロエタン (7 mL) を加えた。溶液を 15 分間  
攪拌した、次にシクロプロピルボロン酸 (0.344 g、4.00 mmol) および炭酸  
ナトリウム (0.424 g、4.00 mmol) を加えた。酢酸銅 (II) (0.363  
g、2.000 mmol) および 2, 2' - ビピリジン (0.312 g、2.000 mm  
ol) を 1, 2 - ジクロロエタン (12 mL) に希釈し、混合物を加熱し、熱い懸濁液を  
加えて反応させた。反応を 70 で加熱し、LCMS によってモニターした。6 時間後に  
加熱をやめ、室温で 3 日間静置した。飽和 NH<sub>4</sub>Cl および水を加えて本能させた。DC  
M (2 ×) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し  
、ろ過し、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィーによる残留物の精製 (24 g 30  
Iscosil カラム; 勾配 B: 3 ~ 25% . A: ヘキサン . B: 酢酸エチル) によって  
、メチル 6 - ブロモ - 1 - シクロプロピル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート (0.43 g、1.433 mmol、収率 71.6%) を黄色の残留物として得た。<sup>1</sup>H NMR  
(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.96 - 1.01 (m, 2 H) 1.06 - 1.12 (m, 2 H) 3.52 (dt, J=7.20, 3.47 Hz, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 6.85 - 6.91 (m, 1 H) 7.57 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=1.01 Hz, 1 H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 294.1

## 【0298】

b) 6 - ブロモ - 1 - シクロプロピル - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸  
【化 177】



MeOH (12 mL) および THF (3 mL) 中のメチル 6 - ブロモ - 1 - シクロプロ  
ピル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート (0.43 g、1.462 mmol) の  
溶液に、3 M NaOH (1.949 mL、5.85 mmol) を加えた。反応を室温で  
18 時間攪拌し、その時点で揮発性物質を真空中で除去した。残留物を水で希釈し、1 N 50

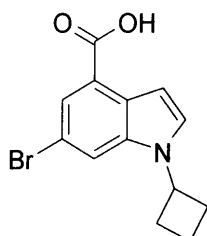
HClでゆっくりと酸性化してpH 4～5にし、次にEtOAc(2×)で抽出した。合わせた有機物をプラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、6-ブロモ-1-シクロブチル-1H-インドール-4-カルボン酸(0.376 g、1.315 mmol、収率90%)を黄白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.92 - 1.01 (m, 2 H) 1.05 - 1.12 (m, 2 H) 3.51 (tt, J=7.07, 3.66 Hz, 1 H) 6.89 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.99 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 13.05 (br. s., 1 H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 280.1

【0299】

中間体29

6-ブロモ-1-シクロブチル-1H-インドール-4-カルボン酸

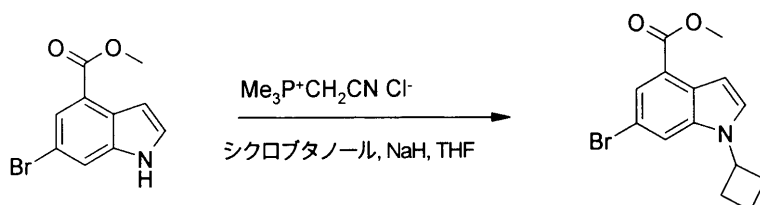
【化178】



【0300】

a) メチル 6-ブロモ-1-シクロブチル-1H-インドール-4-カルボキシレート

【化179】



オーブンで乾燥した、かくはん子、隔壁、および窒素注入口付きの100 mLのRBF中に、メチル 6-ブロモ-1H-インドール-4-カルボキシレート(1.0 g、3.94 mmol)および(シアノメチル)(トリメチル)ホスホニウムクロリド(1.491 g、9.84 mmol)を加えた。THF(40 mL)に加え、懸濁液を5分間撹拌した。反応を氷浴で10分間冷やし、次にシクロブタノール(0.616 mL、7.87 mmol)を加え、それに続いて水素化ナトリウム(0.346 g、8.66 mmol)を小分けにして加えた。氷浴を取り外し、反応を周囲温度で45分間撹拌し、次に50℃で18時間加熱した。LCMSは大部分はSMであることを示した。75℃で24時間加熱した。反応を室温に冷やし、次に水(200 mL)に注ぎ、EtOAc(2×)で抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィーによる残留物の精製(40 g Iscoシリカカラム; 勾配B: 2～25%; A: ヘキサン、B: EtOAc)によって、メチル 6-ブロモ-1-シクロブチル-1H-インドール-4-カルボキシレート(0.3 g、収率25%、HPLCによる純度～45%)を得た。MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 308.2

【0301】

b) 6-ブロモ-1-シクロブチル-1H-インドール-4-カルボン酸

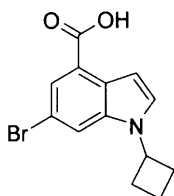
10

20

30

40

## 【化 1 8 0】



MeOH (8 mL) および THF (2 mL) 中のエチル 6 - ブロモ - 1 - シクロブチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート (0.3 g, 0.973 mmol) (上記からの粗残渣) の溶液に、3 M NaOH (1.298 mL, 3.89 mmol) を加えた。反応を室温で 16 時間攪拌し、その時点で揮発性物質を真空下で除去した。残留物を水で希釈し、1 N HCl でゆっくりと酸性化して pH 3 - 4 にした。固体をろ過し、ハイバック (hivac) で 16 時間乾燥して、6 - ブロモ - 1 - シクロブチル - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸 (0.21 g, 0.535 mmol, 収率 55.0%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.79 - 1.89 (m, 2 H) 2.34 - 2.46 (m, 2 H) 3.84 (s, 1 H) 5.08 (t, J=8.21 Hz, 1 H) 6.99 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 7.75 - 7.79 (m, 1 H) 7.81 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 8.01 - 8.05 (m, 1 H) 13.03 (br. s., 1 H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 294.1

10

20

## 【 0 3 0 2】

中間体 3 0

1 - イソプロピル - 3 - メチル - 6 - (メチルスルホニル) - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸

## 【化 1 8 1】



30

30 - mL マイクロウェーブチューブに、メチル 6 - ブロモ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート (490 mg, 1.580 mmol)、メタンスルフィン酸 (212 mg, 2.054 mmol)、DMSO (7 mL)、N, N' - ジメチル - 1, 2 - エタンジアミン (18.10 mg, 0.205 mmol) を加え、N<sub>2</sub> を泡立てることによって、混合物を 5 分間脱気した。トリフルオロメタンスルホン酸銅 (I) ベンゼン錯体 (63.6 mg, 0.126 mmol) を加え、チューブを密閉した。混合物を、165 °C で攪拌しながら一晩加熱した。混合物を放冷し、ろ過し、逆相 HPLC (Gemini 5u C18 (2) 100 Å, AXIA; 30 × 100 mm 5 ミクロン; 30 mL / 分、30 % ACN / H<sub>2</sub>O、0.1 % 酢酸 ~ 60 % ACN / H<sub>2</sub>O、0.1 % 酢酸) を使用して精製して、標題化合物 (118 mg, 25%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.47 (d, J=8.00 Hz, 6 H), 2.30 - 2.41 (m, 3 H), 4.94 (quin, J=6.63 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.88 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 8.24 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 13.17 (br. s., 1 H). MS: (M+H)<sup>+</sup>=296.3

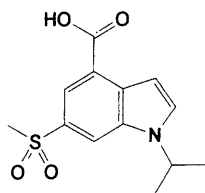
40

## 【 0 3 0 3】

中間体 3 1

1 - イソプロピル - 6 - (メチルスルホニル) - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸

## 【化 1 8 2】



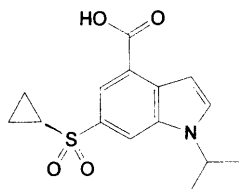
10 - mL マイクロウェーブチューブに、メチル 6 - ブロモ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート ( 160 mg、0.540 mmol )、メタンスルホン酸ナトリウム ( 80 mg、0.702 mmol )、DMSO ( 2 mL )、および N , N' - ジメチル - 1 , 2 - エタンジアミン ( 6.19 mg、0.070 mmol ) を加え、N<sub>2</sub> を泡立てることによって、混合物を 5 分間脱気した。トリフルオロメタンスルホン酸銅 ( I ) ベンゼン錯体 ( 25.6 mg、0.043 mmol ) を加え、混合物を、165 で攪拌しながら 2 時間加熱した。混合物をろ過し、逆相 HPLC を使用して、DMSO 溶液を精製して、14 mg の生成物を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.51 (d, J=4.00 Hz, 6 H), 4.90 - 5.11 (m, 1 H), 7.13 (d, J=3.03 Hz, 1 H), 7.98 - 8.08 (m, 1 H), 8.15 - 8.23 (m, 1 H), 8.32 - 8.46 (m, 1 H), 13.19 (br. s., 1 H). MS: (M+H)<sup>+</sup>=281.9

## 【 0 3 0 4】

中間体 3 2

6 - ( シクロプロピルスルホニル ) - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸

## 【化 1 8 3】



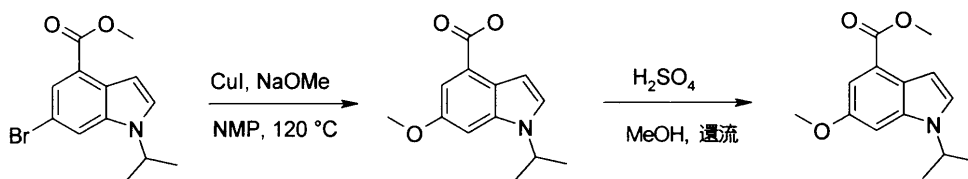
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.03 (dd, J=7.71, 2.40 Hz, 2 H), 1.17 (dd, J=7.20, 3.41 Hz, 2 H), 1.50 (d, 6 H), 2.83 - 2.97 (m, 1 H), 5.02 (dt, J=13.14, 6.57 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 7.99 (d, J=3.03 Hz, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H). MS: (M+H)<sup>+</sup>=308.3

## 【 0 3 0 5】

中間体 3 3

6 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸メチルエステル

## 【化 1 8 4】



新しく調製したナトリウムメトキシド ( 5 mL メタノール中の 500 mg ) を、NMP ( 8 mL ) 中の 6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸メチルエステル ( 500 mg、1.68 mmol ) および CuI ( 480 mg、2.53 mmol ) の攪拌した懸濁液に加え、次に 120 で 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷やし、水 ( 5 mL ) で希釈し、1 N HCl で酸性化した。反応混合物をセライトを通し

てろ過し、EtOAc (5 mL) で洗浄した。ろ液から EtOAc 層を分離し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、減圧下で濃縮して粗製物 1 - イソプロピル - 6 - メトキシ - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸 (700 mg) を得て、それをさらに精製することなく次の段階に使用した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1.44 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H), 3.84 (s, 3H), 4.80-4.76 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.33 (t,  $J = 3.2$  Hz, 2H), 7.49 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 12.65 (bs, 1H). LCMS (ES+):  $m/z = 234.11$  [M+H]

#### 【0306】

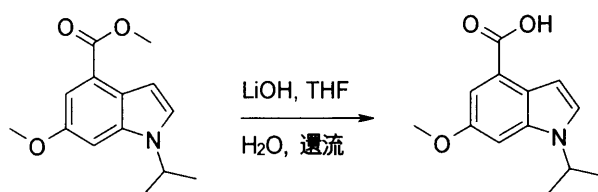
MeOH 中の 1 - イソプロピル - 6 - メトキシ - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸 (700 mg、3.00 mmol) の攪拌した懸濁液に、 $\text{H}_2\text{SO}_4$  (440 mg、4.50 mmol) を加え、次に還流状態で 3 時間加熱した。メタノールを減圧下で蒸留して完全に除去し、残留物を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で塩基性化し、酢酸エチル (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 (anhydrous)  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物を、石油エーテル中の 5% 酢酸エチルで溶出することによるカラムクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ , 100 ~ 200) によって精製して、1 - イソプロピル - 6 - メトキシ - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸メチルエステル (240 mg、32.4%) を白色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1.45 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 3.84 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.81-4.78 (m, 1H), 6.86 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H). LCMS (ES+):  $m/z = 248.16$  [M+H]

#### 【0307】

中間体 34

1 - イソプロピル - 6 - メトキシ - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸

#### 【化185】



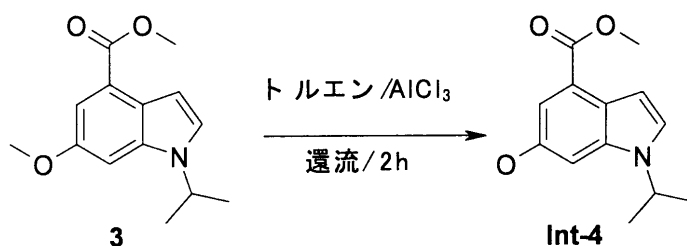
THF (2 mL) 中の 1 - イソプロピル - 6 - メトキシ - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸メチルエステル (320 mg、1.29 mmol) の攪拌した溶液に、水 (2 mL) 中の  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (160 mg、3.88 mmol) を室温に加え、還流状態で 2 時間加熱した。THF を減圧下で除去し、結果として生じた水層を 1 N  $\text{HCl}$  で酸性化 ( $\text{pH} \sim 6$ ) し、酢酸エチル (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮して、1 - イソプロピル - 6 - メトキシ - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸 (210 mg) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1.42 (d, 6H), 3.88 (s, 3H), 4.85 (m, 1H), 6.81 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 12.68 (s, 1H)

#### 【0308】

中間体 35

6 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸メチルエステル

## 【化 1 8 6】



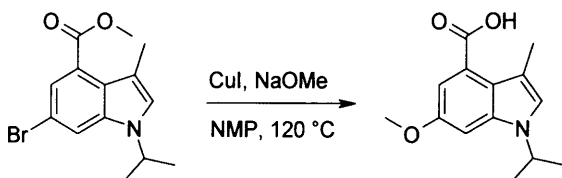
トルエン (20 mL) 中の 1 - イソプロピル - 6 - メトキシ - 1 H - インドール - 4 -  
カルボン酸メチルエステル (1.9 g、7.69 mmol) の撹拌した溶液に、無水塩化  
アルミニウム (5.11 g、38.4 mmol) を室温で加え、次に 2 時間加熱して還流  
した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機  
層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、石油エーテル中の 3 ~ 15 %  
酢酸エチルで溶出することによるカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合  
物 6 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸メチルエ  
ステル (1.5 g、83 %) を黄色のガムとして得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 1.43  
(d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 3.86 (s, 3H), 4.65-4.61 (m, 1H), 6.81 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H),  
7.11 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.44 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 9.32 (bs, 1H). LCMS (ES+)  
:  $m/z = 234.09$  [M+H]

## 【0309】

中間体 36

3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (メチルオキシ) - 1 H - インドール - 4  
- カルボン酸

## 【化 1 8 7】



メチル 6 - ブロモ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 -  
カルボキシレート (1.3 g、4.19 mmol) およびヨウ化銅 (I) (1.0 g、5  
.25 mmol) に、NMP (8 mL) を加えた。混合物に、メタノール中のナトリウム  
メトキシ 25 重量 % 溶液 (4.0 mL、17.49 mmol) を撹拌しながら滴下した  
。反応を 120 に加熱し、1.5 時間撹拌した。反応を放冷し、温度が 80 に達した  
とき、水 (200  $\mu\text{L}$ ) を加えた。反応を放冷し続け室温とし、一晚撹拌した。反応を 1  
N  $\text{HCl}$  (17 mL) で酸性化し、水および EtOAc で希釈した。混合物をセライト  
を通してろ過し、EtOAc で洗浄した。ろ液を分液漏斗に注ぎ、有機相を分離し、ブラ  
インで洗浄し、乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、ろ過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマト  
グラフィー (Analogix、SF25 - 60 g、ヘキサン中の 20 ~ 50 % EtOAc)  
による精製し、濃縮し、ヘキサンでトリチュレーションし、ろ過し、真空下で乾燥  
した後、3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (メチルオキシ) - 1 H - インドール  
- 4 - カルボン酸 (825 mg、3.34 mmol、収率 80 %) を淡い黄色の固形物  
として得た。MS(ES)+  $m/e$  248.3 [M+H] $^+$

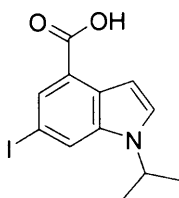
## 【0310】

中間体 37

6 - ヨード - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸



## 【化 1 8 8】



ジオキサン (50 mL) 中のメチル 6 - ブロモ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート (1.1 g、3.71 mmol) の撹拌した溶液に、ヨウ化ナトリウム (1.2 g、8.01 mmol)、N, N' - ジメチルエチレンジアミン (200  $\mu$ L、1.858 mmol) およびヨウ化銅 (I) (150 mg、0.788 mmol) を加えた。反応を  $N_2$  でパージし、次に一晚還流 (110 油浴) した。LCMS は、反応が 90 % 完了し、6 % の SM が残ったことを示した。別の 0.75 g のヨウ化ナトリウムおよび 75 mg のヨウ化銅 (I) を加え、反応をさらに 24 分間還流した (LCMS は 4 % 未満の臭化物 SM を示した)。反応を真空下で濃縮し、EtOAc に溶解し、水、ブラインで洗浄し、乾燥し ( $MgSO_4$ )、ろ過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (Analox, SF25 - 60 g、ヘキサン中の 0 ~ 10 % EtOAc) による精製によって、エステル生成物を淡い黄色の油 (1.27 g、100 %) として得た。MS(ES)+ m/e 344.0 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0 3 1 1】

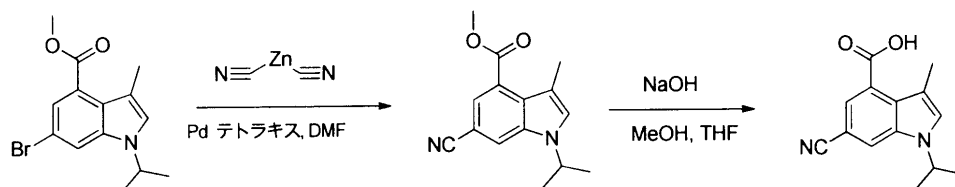
上記エステルを 40 mL の (3 : 1) MeOH、THF に溶解し、1 N NaOH (15 mL) で処理した。反応を一晚還流し、室温に冷やし、真空下で濃縮した。1 N HCl (15 mL) で中和することによって、白色の懸濁液を得て、それをろ過し、冷水で洗浄し、真空下で乾燥して、生成物 6 - ヨード - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸 (1.12 g、3.40 mmol、収率 92 %) を淡い黄色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) = 12.94 (br. s., 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.94 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 4.86 (quin, J = 6.6 Hz, 1 H), 1.44 (d, J = 6.6 Hz, 6 H). MS(ES)+ m/e 330.0 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0 3 1 2】

中間体 3 8

6 - シアノ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸

## 【化 1 8 9】



## 【0 3 1 3】

a) メチル 6 - シアノ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート

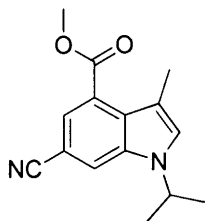
10

20

30

40

## 【化 1 9 0】

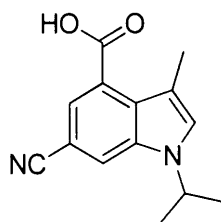


10 mL マイクロウェーブバイアルに、メチル 6 - ブロモ - 3 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート ( 500 mg、1.612 mmol )、ジシアノ亜鉛 ( 150 mg、1.277 mmol )、および DMF ( 5 mL ) を加えた。混合物を脱気した、室温、N<sub>2</sub> 下で 15 分間撹拌した。混合物にパラジウムテトラキス ( 118 mg、0.102 mmol ) を加え、反応を 95 ° で 1 時間撹拌した。反応を放冷し、飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 ( 50 mL ) および EtOAc ( 50 mL ) に注ぎ、20 分間撹拌した。混合物をエーテル ( 100 mL ) および EtOAc ( 100 mL ) ( 1 : 1 ) で抽出し、それに続いてろ過し、蒸発させて残留物を得た。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー ( Analogix IF280、0 ~ 8 % EtOAc / ヘキサン、SF25 - 40 g、30 分 ) によって精製して、メチル 6 - シアノ - 3 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート ( 130 mg、0.497 mmol、収率 38.9 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm 8.38 ( d, J=1.52 Hz, 1 H ) 7.82 ( s, 1 H ) 7.71 ( d, J=1.52 Hz, 1 H ) 4.85 - 4.97 ( m, 1 H ) 3.90 ( s, 3 H ) 2.29 ( s, 3 H ) 1.45 ( d, J= 6.57 Hz, 6 H ) . MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 257.4

## 【 0 3 1 4】

b ) 6 - シアノ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸

## 【化 1 9 1】



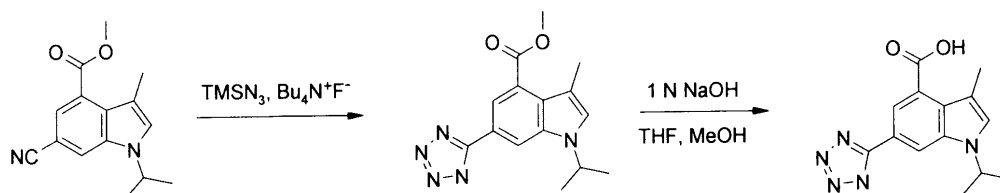
50 mL 丸底に、メチル 6 - シアノ - 3 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート ( 230 mg、0.897 mmol ) を加え、それに続いてメタノール ( 1 mL ) および THF ( 1 mL ) を加えた。溶液に、3 M NaOH ( 0.449 mL、2.69 mmol ) を加えた。反応を室温で 20 時間撹拌した。反応を蒸発させ、酸性の水で処理して pH 5 にした。茶色の固体が析出し、ろ過によって集めた。固体は不純物であった。液体の pH を 3 に調整し、液体を蒸発させ、残留物が残った。残留物の水でのトリチュレーション、それに続くろ過によって、6 - シアノ - 3 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸 ( 155 mg、0.576 mmol、収率 64.2 % ) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm 13.16 ( br. s., 1 H ) 8.33 ( s, 1 H ) 7.78 ( s, 1 H ) 7.66 ( s, 1 H ) 4.81 - 4.98 ( m, 1 H ) 2.33 ( s, 4 H ) 1.45 ( d, J=6.57 Hz, 6 H ) . MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 243.3

## 【 0 3 1 5】

中間体 39

1 - イソプロピル - 3 - メチル - 6 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸

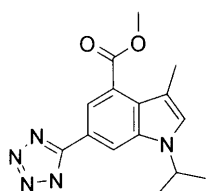
## 【化 1 9 2】



## 【 0 3 1 6】

a) メチル 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 6 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート 10

## 【化 1 9 3】

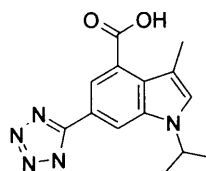


小さいバイアル中で、アジドトリメチルシラン ( 1 . 0 m L 、 7 . 5 3 m m o l ) 中の 20  
メチル 6 - シアノ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシ 30  
レート ( 0 . 5 0 g 、 1 . 9 5 1 m m o l ) の攪拌した懸濁液に、フッ化テトラブチルア  
ンモニウム三水和物 ( 3 0 0 m g 、 0 . 9 5 1 m m o l ) を加えた。反応を 8 5 に加熱  
し、( 小さい還流冷却器を取り付けて ) 1 8 時間攪拌した ( 反応は半固体のかたまりにな  
った ) 。反応を E t O A c ( 7 5 m L ) に溶解し、1 N H C l ( 7 5 m L ) で洗浄した  
( 溶けるまで攪拌した ) 。有機相を除去し、乾燥し ( N a 2 S O 4 ) 、ろ過し、真空下で  
濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー ( A n a l o g i x 、 S F 4 0 - 8 0 g 、 0 ~  
3 % M e O H / C H 2 C l 2 含 0 . 1 % H O A c ) による精製によって、生成物メチル 1  
- イソプロピル - 3 - メチル - 6 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール  
- 4 - カルボキシレート ( 0 . 2 8 g 、 0 . 9 3 5 m m o l 、 収率 4 8 . 0 % ) を白色 30  
の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz , DMSO-d<sub>6</sub> ) 8.40 ( d , J = 1.3 Hz , 1 H ) , 8.15 ( d  
, J = 1.5 Hz , 1 H ) , 7.69 ( s , 1 H ) , 4.86 ( quin , J = 6.6 Hz , 1 H ) , 3.94 ( s , 3 H ) ,  
2.33 ( s , 3 H ) , 1.50 ( d , J = 6.6 Hz , 6 H ) . MS(ES)+ m/e 300.3 [M+H]<sup>+</sup>

## 【 0 3 1 7】

b) 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 6 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 H - イ  
ンドール - 4 - カルボン酸

## 【化 1 9 4】



M e O H ( 1 5 m L ) 中のメチル 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 6 - ( 1 H - テトラ 40  
ゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート ( 0 . 2 7 g 、 0 . 9 0  
2 m m o l ) およびテトラヒドロフラン ( 5 m L ) の攪拌した溶液に、1 N N a O H ( 5  
m L 、 5 . 0 0 m m o l ) を加えた。反応を 6 0 に加熱し、4 8 時間攪拌した。L C  
M S は、反応が完了したことを示した。反応を真空下で濃縮してほぼ乾燥し、1 N H C  
l ( 5 m L ) で酸性化し、トリチュレーションし、ろ過し、少量の水で洗浄し、真空下で 50  
乾燥して、生成物 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 6 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル

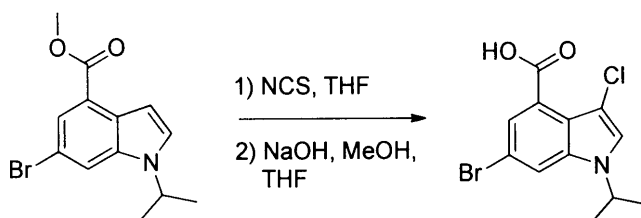
) - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸 ( 0 . 2 6 g、0 . 9 1 1 m m o l、収率 1 0 1 % ) を淡い黄色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.04 (br. s., 1 H), 8.36 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 4.85 (quin, J = 6.6 Hz, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 1.50 (d, J = 6.6 Hz, 6 H). MS(ES)<sup>+</sup> m/e 286.1 [M+H]<sup>+</sup>

【 0 3 1 8 】

中間体 4 0

6 - ブロモ - 3 - クロロ - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸

【 化 1 9 5 】



1 0 0 m L 丸底フラスコに、T H F 中の溶液としてのメチル 6 - ブロモ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート ( 1 . 1 0 0 g、3 . 7 1 m m o l ) およびマグネットかくはん子を加えた。同上に、1 - クロロ - 2 , 5 - ピロリジンジオン ( 0 . 5 4 6 g、4 . 0 9 m m o l ) を加え、系を室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を E t O A c ( 6 0 m L ) に溶かし、飽和 N a H C O <sub>3</sub> ( 2 0 m L ) およびブライン ( 8 m L ) で洗浄した。有機層を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィーによる残留物の精製によって、メチル 6 - ブロモ - 3 - クロロ - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレートを ( 粘性のある金色の油として ) 得て、それを次の工程で使用した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.15 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 4.90 (quin, J = 6.63 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.43 (d, J = 6.57 Hz, 6H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 332.2

【 0 3 1 9 】

T H F ( 2 . 3 6 8 m L ) および M e O H ( 1 4 . 2 1 m L ) 中のメチル 6 - ブロモ - 3 - クロロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート ( 1 . 2 g、3 . 6 3 m m o l ) の溶液に、3 N N a O H ( 1 . 5 7 3 m L、4 . 7 2 m m o l ) を加えた。結果として生じた混合物を 5 5 ° で 4 時間加熱した。反応を熱から外し、溶媒を真空下で除去した。残りの残留物を水 ( 1 2 m L ) で溶かし、1 N H C l を滴下して酸性にした。生成物を沈殿させ、スラリーは粘性がありすぎて撹拌できず、水 ( 1 0 m L ) で希釈した。沈殿が止まった後、それ以上酸を加えなかった。固体を真空ろ過によって集め、水で洗浄し、真空下で一晩空気乾燥して、6 - ブロモ - 3 - クロロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸 ( 6 5 0 m g、2 . 0 3 3 m m o l、2 段階かけて収率 5 6 . 0 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.22 (s, 1H), 8.09 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 4.88 (quin, J = 6.63 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 6.57 Hz, 6H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 316.0

【 0 3 2 0 】

中間体 4 1

メチル 2 - ブロモ - 6 - クロロ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート

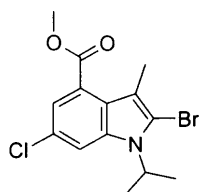
10

20

30

40

## 【化 1 9 6】



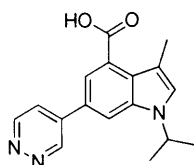
DMF (25 mL) 中のメチル 6 - クロロ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート (2.5 g、9.41 mmol) の撹拌した溶液に、NBS (1.7 g、9.55 mmol) を加えた。反応を 18 時間撹拌し、次に真空下で蒸発させて乾燥した。反応をシリカゲルクロマトグラフィー (Analogix、SF40 - 80 g、ヘキサン中の 0 ~ 5 % EtOAc)、次に (Analogix、SF25 - 60 g、ヘキサン中の 25 % CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) によって精製して、生成物メチル 2 - プロモ - 6 - クロロ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート (1.79 g、5.19 mmol、収率 55.2 %) を透明な油として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 7.98 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 5.05 (dt, J = 6.7, 13.4 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 6 H). MS(ES)+ m/e 344.0 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0 3 2 1】

中間体 4 2

1 - イソプロピル - 3 - メチル - 6 - (ピリダジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸

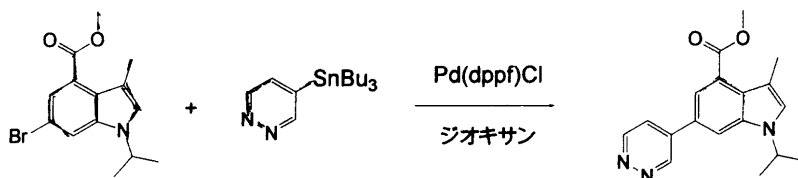
## 【化 1 9 7】



## 【0 3 2 2】

a) メチル 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 6 - (ピリダジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート

## 【化 1 9 8】



50 mL 丸底フラスコに、メチル 6 - プロモ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート (150 mg、0.484 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 付加物 (39.5 mg、0.0484 mmol)、および 1, 4 - ジオキサン (4836 μl) を加え、それに続いて 4 - (トリブチルスタンニル) ピリダジン (179 mg、0.484 mmol) およびマグネットかはん子を加えた。フラスコを還流冷却器および排気バブリング装置に搭載し、105 °C に加熱した。反応溶液は 30 分で暗茶色に変化した。LCMS (105 °C - 3 h) は、反応が完了したことを示した。反応溶媒を真空下で除去し、残りの残留物を DMSO (1.5 mL) で溶解した。DMSO 溶液を、Phenomenex Gemini 100 × 30 mm カラム、中性ア

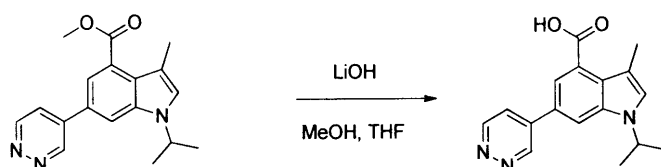
セトニトリルおよび水中 0.1% 酢酸、40 ~ 70%、10 分勾配を使用する逆相 HPLC によって精製した。所望の画分を Genovac EZ-2 エバポレーター中で乾燥し、固体の残留物を合わせた。生成物、メチル 1-イソプロピル-3-メチル-6-(ピリダジン-4-イル)-1H-インドール-4-カルボキシレートは白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-<sub>d</sub><sub>4</sub>) 9.68 (s, J = 1.26 Hz, 1H), 9.19 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 2.53, 5.56 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.96 (dt, J = 6.60, 13.33 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.56 (d, 6H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 310.2

【0323】

b) 1-イソプロピル-3-メチル-6-(ピリダジン-4-イル)-1H-インドール-4-カルボン酸

10

【化199】



【0324】

20

100 mL 丸底フラスコに、メチル 1-イソプロピル-3-メチル-6-(ピリダジン-4-イル)-1H-インドール-4-カルボキシレート (74.0 mg, 0.239 mmol)、メタノール (1595  $\mu$ l)、テトラヒドロフラン (THF) (3189  $\mu$ l)、およびマグネットかくはん子を加えた。同上に、水酸化リチウム水和物 (30.1 mg, 0.718 mmol) を加え、混合物を 55 °C で撹拌した。反応の進行を LCMS によってモニターした。LCMS (週末 (weekend)) は 50% の変換を示した。反応混合物に、水酸化リチウム水和物 (20.08 mg, 0.478 mmol) を加えた。反応を撹拌し続け、55 °C に加熱した。完全な変換後、反応溶媒を除去し、残りの残留物を水 (1.5 mL) で溶かした。1N HCl を滴下して、沈殿が完了するまで水溶液を酸性にした。固体を真空ろ過によって集め、水 (5 mL) で洗浄した。固体を真空下で乾燥し、一晩空気に開放した。生成物、1-イソプロピル-3-メチル-6-(ピリダジン-4-イル)-1H-インドール-4-カルボン酸 (68 mg, 0.228 mmol、収率 95%) を茶色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<sub>d</sub><sub>6</sub>) 9.71 - 9.83 (m, 1H), 9.23 (dd, J = 1.26, 5.56 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 2.65, 5.43 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.90 - 5.09 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.47 (d, J = 6.82 Hz, 6H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 296.2

30

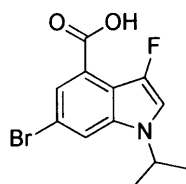
【0325】

中間体 43

6-ブロモ-3-フルオロ-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボン酸

【化200】

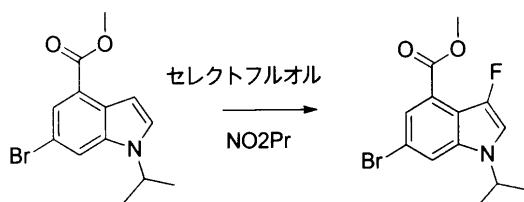
40



【0326】

a) メチル 6-ブロモ-3-フルオロ-1-イソプロピル-1H-インドール-4-カルボキシレート

## 【化 2 0 1】



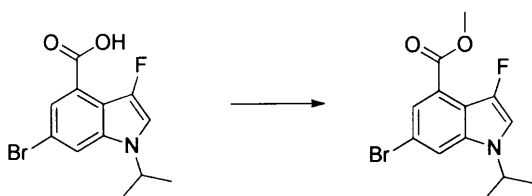
20 mL バイアルに、メチル 6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート (50.0 mg、0.169 mmol)、(セレクトフルオル (select fluor)) 1 - (クロロメチル) - 4 - フルオロ - 1, 4 - ジアザニアビスクロ (diazoni abicyclo) [2.2.2] オクタジテトラフルオロボレート (78 mg、0.219 mmol) を加え、それに続いてマグネットかくはん子およびニトロエタン (2 mL) を加えた。バイアルにキャップをした、反応を室温で撹拌した。反応の進行を LCMS によってモニターした。反応が完了した後、反応溶媒を真空下で除去した。残留物を DCM (1.4 mL) で溶かした。DCM 溶液をアナログックス (analogix) Si 35 SF 10 - 8 グラムカラムに詰めた。化合物を EtOAc / ヘキサン、5 ~ 15 %、20 分で溶出した。所望の生成物および副生成物 MW 629 を共溶出した。混合物を DMSO (1 mL) で溶かし、Gemini 5 μ 30 x 100 mm カラム、中性アセトニトリル / 水中 0.1 % 酢酸、50 ~ 80 %、7 分勾配を使用する逆相 HPLC によって精製した。所望の生成物は 6.8 分で溶出し、副生成物 MW 629 は 9.5 分で溶出した。所望の画分を残留物にまで濃縮した。LCMS および NMR は所望の構造を確認し、分析用 HPLC は 100 % の純度を示した。生成物、メチル 6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート (11 mg、0.035 mmol、収率 20.53 %) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール - d<sub>4</sub>)

7.95 (t, J = 1.77 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 4.76 - 4.84 (m, J = 1.64, 6.65, 6.65, 13.36 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.50 (d, 6H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 315.1

## 【 0 3 2 7】

b) 6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸

## 【化 2 0 2】



100 mL 丸底フラスコに、メチル 6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 4 - カルボキシレート (33.0 mg、0.105 mmol)、メタノール (700 μL)、テトラヒドロフラン (THF) (1401 μL)、およびマグネットかくはん子を加えた。同様に、水酸化リチウム - 水和物 (lithium hydroxide, H<sub>2</sub>O) (13.22 mg、0.315 mmol) を加え、混合物を室温で撹拌した。反応の進行を LCMS によってモニターした。LCMS (18 h) は 60 % の変換を示した。反応をアルミニウム加熱ブロック中で撹拌しながら 50 °C に加熱した。完全に変換した後、溶媒を真空下で除去し、残りの残留物を水 (1 mL) で溶かし、1 N HCl を沈殿が止まるまで滴下した (9 滴)。微細な黄白色の固体を真空ろ過によって集めた。LCMS および HPLC は 100 % の純度を示し、NMR は所望の構造を確認した。生成物、6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 4 - カルボン酸 (24 mg、0.080 mmol、収率 76 %) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

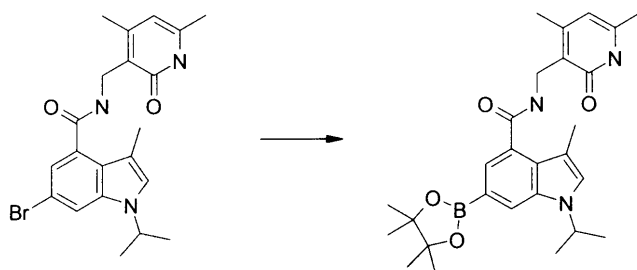
13.07 (br. s., 1H), 8.12 (t, J = 1.89 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 4.88 (qd, J = 5.31, 6.65 Hz, 1H), 1.40 (d, 6H). MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 300.1

【0328】

中間体44

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド

【化203】



試行実験：20 mL マイクロウェーブバイアル中で、10 mL のジオキサン中の6-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド(1.0 g、2.32 mmol、1当量)、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.71 g、2.79 mmol、1.2当量)、KOAc(0.47 g、4.76 mmol、2当量)、およびPdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>付加物(104 mg、0.13 mmol、0.1当量)の混合物を、窒素で10分間泡立て、続いてキャップをして、油浴で80、3時間加熱した。LCMSは変換が完了したことを示した。脱臭素副生成物が4%のみ検出された。

【0329】

生産本番実験：190 mL のジオキサン中の6-ブロモ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド(22.0 g、51.1 mmol、1当量)、ビス(ピナコラト)ジボロン(15.58 g、61.3 mmol、1.2当量)、KOAc(10.29 g、105 mmol、2当量)、およびPdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>付加物(2.30 g、2.81 mmol、0.1当量)の混合物を脱気し、窒素で逆流させた(繰り返し4x)。混合物を油浴で90、2時間加熱した。暗茶色の混合物を、上記試行実験からの粗混合物と合わせ、(EtOAcですすぎながら)セライトを通してろ過した。ろ液を真空下で濃縮した。残留物をCHCl<sub>3</sub>に溶解し、9つの等しい部分に分けた。1つの部分をセライトを充填したドライロードカートリッジに吸収させた。精製は、ヘキサン中の25% EtOAc ~ 100% EtOAcの勾配溶出(勾配：0 ~ 5分、25% EtOAc、5 ~ 20分、直線勾配25 ~ 100% EtOAc、25 - 65分、100% EtOAc)を使用する、SF40-80 g シリカゲルカートリッジで行った。所望の生成物は、100% EtOAcで(長いすそ部分(tail)とともに)溶出した。DASI部分がプロセス中に詰まり、クロマトグラフィーを続けるのに除去する必要があり、材料を失うことになった。よって、FCCの使用をやめ、重力カラムに切り替えた。

【0330】

残りの8つの部分を合わせ、CHCl<sub>3</sub>に溶かし、それに続いてシリカゲルカラム(ヘキサン中25% EtOAcに充填された500 gの粗等級(coarse grade)シリカゲル)に加え、次に1 Lのヘキサン中25% EtOAc、1 Lの50% EtOAc、1 Lのヘキサン中75% EtOAc、2 Lの100% EtOAc、MeOHを25 mLずつ漸増した

10

20

30

40

50



1 L の E t O A c で溶出した。所望の生成物は、100% E t O A c、E t O A c 中 25 mL ~ 100 mL の M e O H 画分にて溶出した。

#### 【0331】

E t O A c 画分を、F C C で精製した物質と混ぜ合わせた。混合物を真空下で濃縮した。残留物を M T B E (5 mL) およびヘキサン (100 mL) に懸濁液として溶解し、それをろ過した。ケーキをヘキサン (30 mL) で洗浄し、真空下で室温、4 時間乾燥し N - [ ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] - 3 - メチル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 6 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド ( 14 . 01 g ) を薄いベージュ色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.31 (s, 12 H), 1.41 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 4.33 (d, J=8 Hz, 2 H), 4.79 (quin, J=6.6 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.40 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 8.04 (t, J=5.1 Hz, 1 H), 11.46 (s, 1 H)

10

#### 【0332】

##### アッセイプロトコール

本明細書において含まれる化合物を、P R C 2 複合体内の E Z H 2 のメチル基転移酵素活性を阻害する能力に関して評価した。ヒト P R C 2 複合体を、5 つの構成タンパク質 ( F L A G - E Z H 2、E E D、S U Z 1 2、R b A p 4 8、A E B P 2 ) の各々を S f 9 細胞中に共発現し、続いて共精製することによって調製した。酵素活性をシンチレーション近接アッセイ ( S P A ) で測定し、そこではトリチウム標識したメチル基が、3 H - S A M から H e L a 細胞から精製したモノヌクレオソームのヒストン H 3 のリジン残基に転移する。モノヌクレオソームを S P A ビーズに捕らえ、結果として生じたシグナルを V i e w L u x プレートリーダー上で読み取った。

20

#### 【0333】

##### パート A 化合物調製

1. 100% DMSO 中に固体から化合物の 10 mM ストックを調製する。
2. 384 ウェルプレートにおいて、各試験化合物について 100% DMSO 中に 11 段階連続希釈 (1 : 3 希釈剤、最高濃度 10 mM) をセットアップし、列 6 および列 18 を DMSO 対照用に残す。
3. 100 nL の化合物を希釈プレートから反応プレート ( G r e n i e r B i o - O n e、384 ウェル、C a t # 784075 ) に分注する。

30

#### 【0334】

##### パート B 試薬調製

以下の溶液を調製する：

1. 50 mM トリス - H C l、p H 8 : 1 L のベースバッファー当たり、1 M トリス - H C l、p H 8 (50 mL) および蒸留水 (950 mL) を合わせる。
2. 1 × アッセイバッファー : 10 mL の 1 × アッセイバッファー当たり、50 mM トリス - H C l、p H 8 (9958 u L)、1 M M g C l<sub>2</sub> (20 u L)、2 M D T T (20 u L)、および 10% ツイン 20 (2 u L) を合わせて、最終濃度 50 mM のトリス - H C l、p H 8、2 mM M g C l<sub>2</sub>、4 mM D T T、0.002% ツイン 20 (T ween-20) を得る。
3. 2 × 酵素溶液 : 10 mL の 2 × 酵素溶液当たり、1 × アッセイバッファーおよび P R C 2 複合体を合わせて、10 nM の最終酵素濃度を得る。
4. S P A ビーズ懸濁液 : 1 mL の S P A ビーズ懸濁液当たり、P S - P E I をコートした L E A D S e e k e r ビーズ (40 mg) および d d H<sub>2</sub>O (1 mL) を合わせて、40 mg / mL の最終濃度を得る。
5. 2 × 基質溶液 : 10 mL の 2 × 基質溶液当たり、1 × アッセイバッファー (9728.55 u L)、800 u g / mL モノヌクレオソーム (125 u L)、1 mM 冷 S A M (4 u L)、および 7.02 u M 3 H - S A M (142.45 u L ; 0.55 m C i / m

40

50

L)を合わせて、最終濃度5 u g / m Lヌクレオソーム、0 . 2 u M冷S A M、および0 . 0 5 u M 3 H - S A Mを得る。

6 . 2 . 6 7 x クエンチ / ビーズ混合物 : 1 0 m L の 2 . 6 7 x クエンチ / ビーズ混合物当たり、d d H <sub>2</sub> O ( 9 3 5 8 u L )、1 0 m M 冷 S A M ( 2 6 7 u L )、4 0 m g / m L ビーズ懸濁液 ( 3 7 5 u L ) を合わせて、最終濃度の 1 0 0 u M 冷 S A M および 0 . 5 m g / m L S P A ビーズを得る。

#### 【 0 3 3 5 】

パート C 3 8 4 ウェル G r e n i e r B i o - O n e プレートにおけるアッセイ反応

化合物添加

10

- 1 . 1 0 0 n L / ウェルの 1 0 0 x 化合物を、試験ウェルに ( 上述の通り ) 分注する。
- 2 . 1 0 0 n L / ウェルの 1 0 0 % D M S O を、列 6 および列 1 8 にそれぞれ高対照および低対照用として分注する。

#### 【 0 3 3 6 】

アッセイ

- 1 . 5 u L / ウェルの 1 x アッセイバッファーを列 1 8 に分注する ( 低対照反応 ) 。
- 2 . 5 u L / ウェルの 2 x 酵素溶液を、列 1 ~ 1 7、1 9 ~ 2 4 に分注する。
- 3 . アッセイプレートを ~ 1 分間 5 0 0 r p m で遠心する。
- 4 . アッセイプレートを積み重ね、一番上のプレートを覆う。
- 5 . 化合物 / D M S O を酵素とともに室温で 3 0 分間インキュベーションする。
- 6 . 5 u L / ウェルの 2 x 基質溶液を列 1 ~ 2 4 に分注する。
- 7 . アッセイプレートを ~ 1 分間 5 0 0 r p m で遠心する。
- 8 . アッセイプレートを積み重ね、一番上のプレートを覆う。
- 9 . アッセイプレートを室温で 1 時間インキュベーションする。

20

#### 【 0 3 3 7 】

クエンチ / ビーズ添加

- 1 . 5 u L / ウェルの 3 x クエンチ / ビーズ混合物を列 1 ~ 2 4 に分注する。
- 2 . 各アッセイプレートの上部を粘着性の T o p S e a l で閉じる。
- 3 . アッセイプレートを ~ 1 分間 5 0 0 r p m で遠心する。
- 4 . プレートを > 2 0 分間平衡化する

30

#### 【 0 3 3 8 】

プレート読み取り

- 1 . 6 1 3 n m 発光フィルター ( emission filter ) を利用して、読み取り時間 3 0 0 秒で、アッセイプレートを V i e w l u x プレートリーダーで読み取る。

#### 【 0 3 3 9 】

試薬の添加は、手動または自動液体取り扱い装置 ( liquid handler ) で行うことができる。

\* このアッセイにおける最終 D M S O 濃度は 1 % である。

\* 陽性対照は列 6 であり、陰性対照は列 1 8 である。

\* 化合物の最終開始濃度は 1 0 0 μ M である。

40

#### 【 0 3 4 0 】

パート D データ分析

各化合物濃度について、阻害百分率割合を D M S O 対照に相対して計算し、A B A S E データフィッティングソフトウェアパッケージ内の標準 I C <sub>50</sub> フィッティングパラメーターを使用して、結果として生じる値をあてはめる。

#### 【 0 3 4 1 】

本発明の例示化合物を、上記または類似したアッセイに従って広くテストし、E Z H 2 の阻害剤であることがわかった。I C <sub>50</sub> 値は約 1 n M ~ 約 1 0 μ M の範囲であり、より活性のある化合物の I C <sub>50</sub> 値は約 1 n M ~ 約 5 0 0 n M の範囲であり、最も活性のある化合物は 5 0 n M 未満であった。上述のアッセイまたは類似したアッセイでテストして、

50

さまざまな実施例化合物から、上記化合物表中の  $pIC_{50}$  データまたは後述の段落中の  $IC_{50}$  データを得た。アッセイ実験を繰り返して、幾分異なる結果をもたらした。

【0342】

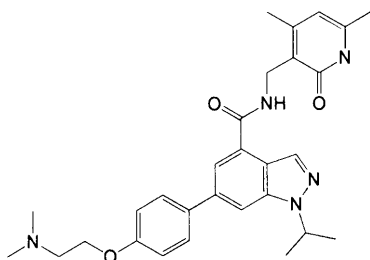
実施例 78、1800；実施例 174、18；実施例 211、14；実施例 212、9；実施例 234、1000；実施例 244、29；実施例 264、13；実施例 265、13；実施例 266、25；実施例 267、20；実施例 268、40；実施例 269、4；実施例 270、4；実施例 271、8；実施例 272、13；実施例 273、10；実施例 274、32；実施例 275、3；実施例 339、13

【0343】

T細胞増殖およびサイトカイン産生研究においてテストした具体的な化合物（化合物 A、B、および C）の調製：

N - ( ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 6 - ( 4 - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エトキシ ) フェニル ) - 1 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 4 - カルボキサミド

【化204】



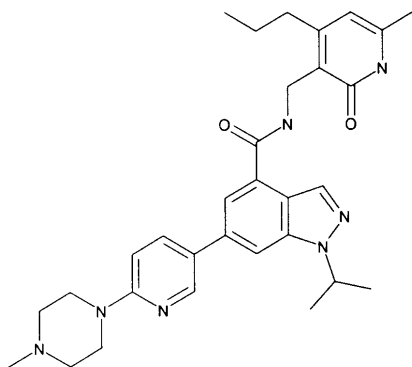
ジオキサノ / 水 ( 3 mL : 1 mL ) 中の 6 - プロモ - N - ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 1 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 4 - カルボキサミド ( 80 mg、0.19 mmol )、N, N - ジメチル - 2 - ( 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェノキシ ) エタンアミン ( 84 mg、0.29 mmol ) および  $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$  付加物 ( 7.8 mg、0.009 mmol ) を、窒素下で 10 分間撹拌した。重炭酸ナトリウム ( 48.3 mg、0.58 mmol ) を加え、不溶性の混合物を、マイクロ波で 100 ° で 20 分間照射した。反応混合物を蒸発させ、DCM / MeOH ( 1 : 1 ) に溶かし、シリカゲルに前吸収させ、シリカゲルクロマトグラフィー ( 溶離液 : DCM / MeOH /  $NH_4OH$  ; 勾配 DCM 中の 0 ~ 80 : 20 : 2 ) を使用して精製した。単離した生成物を熱した DMSO / MeOH に溶かし、逆相 HPLC ( 0.1 % TFA を含む水中の MeCN の勾配 25 ~ 80 % ) を使用して精製した。合わせた生成物画分から溶媒の大部分を蒸発させ、飽和  $NaHCO_3$  溶液を加え、析出した固体をろ過し、15 分間風乾し、真空オーブン中で一晩乾燥した。生成物を白色の固体として集めた ( 56 mg、56 % )。 $^1H$  NMR ( 400 MHz, DMSO- $d_6$  )  $\delta$  ppm 11.54 (br. s., 1 H) 8.64 (t,  $J=4.80$  Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 7.81 - 7.84 (m, 2 H). LC-MS (ES) m/z = 528.1  $[M+H]^+$

【0344】

化合物 A は上記の例に類似した手順に従って調製することができる：

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

## 【化 2 0 5】



10

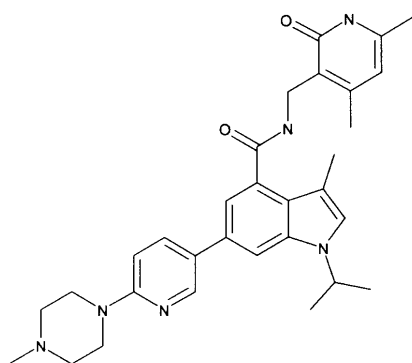
標題化合物を、上記の例に関して記載されている類似の方法で、6 - ブロモ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - N - [ ( 6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] - 1 H - インダゾール - 4 - カルボキサミド ( 9 0 m g 、 0 . 2 0 2 m m o l ) および 1 - メチル [ 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 2 - ピリジニル ] ピペラジン ( 9 2 m g 、 0 . 3 0 3 m m o l ) から調製する。最終の生成物を薄茶色の固体として集めた ( 5 4 m g 、 4 9 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz, DMSO- $d_6$  )  $^{\text{TM}}$  ppm 11.54 ( b r . s . , 1 H ) 8.65 ( d , J=2.27 Hz, 1 H ) 8.61 ( t , J=4.80 Hz, 1 H ) 8.36 ( s , 1 H ) 8.04 - 8.08 ( m , 2 H ) 7.83 ( s , 1 H ) 6.96 ( d , J=9.09 Hz, 1 H ) 5.92 ( s , 1 H ) 5.14 ( quin , J=6.57 Hz, 1H ) 4.42 ( d , J=4.80 Hz, 2 H ) 3.53 - 3.59 ( m , 4 H ) 2.53 - 2.61 ( m , 2 H ) 2.40 - 2.45 ( m , 4 H ) 2.23 ( s , 3 H ) 2.14 ( s , 3 H ) 1.51 - 1.58 ( m , 2 H ) 1.50 ( s , 3 H ) 1.49 ( s , 3 H ) 0.88 ( t , J=7.33 Hz, 3 H ) . LC-MS ( ES ) m/z = 542.2 [M+H] $^{+}$

20

## 【 0 3 4 5】

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

## 【化 2 0 6】



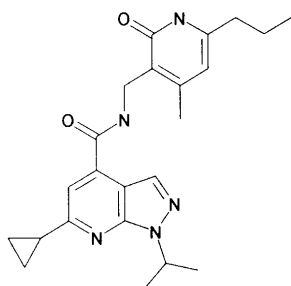
30

化合物 B は上記の実験セクションに記載されている一般的な手順に従って調製することができる :

6 - シクロプロピル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - N - [ ( 4 - メチル - 2 - オキソ - 6 - プロピル - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボキサミド

40

## 【化 2 0 7】



10

## 【 0 3 4 6 】

6 - シクロプロピル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸 ( 1 6 7 m g 、 0 . 6 8 0 m m o l ) 、 3 - ( アミノメチル ) - 4 - メチル - 6 - プロピル - 2 ( 1 H ) - ピリジノトリフルオロアセテート ( 2 0 0 m g 、 0 . 6 8 0 m m o l ) 、 H O A T ( 1 3 9 m g 、 1 . 0 1 9 m m o l ) 、 E D C ( 1 9 5 m g 、 1 . 0 1 9 m m o l ) 、 および N - メチルモルホリン ( 0 . 2 9 9 m L 、 2 . 7 2 m m o l ) を D M F ( 6 m L ) に溶かし、40℃で24時間撹拌した。反応混合物を水 ( 2 0 m L ) に注ぎ、酢酸エチル ( 3 × 5 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、オレンジ色の油に濃縮した。残留物を D M S O に溶かし、逆相 H P L C ( 移動相 : H<sub>2</sub>O、0.1% T F A 中の 4 0 ~ 6 0 % A C N ) によって精製した。単離した生成物を真空オーブン中で一晩乾燥し、標題化合物の T F A 塩を白色の固体として、0.113 g ( 3 2 % ) 得た。LCMS E-S (M+H) = 408.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.80 - 0.98 (m, 3 H), 1.06 (d, J = 7.07 Hz, 4 H), 1.46 (d, J = 6.82 Hz, 6 H), 1.52 - 1.67 (m, 2 H), 2.17 - 2.31 (m, 4 H), 2.37 (t, J = 7.58 Hz, 2 H), 4.36 (d, J = 4.80 Hz, 2 H), 5.02 - 5.27 (m, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.62 - 8.87 (m, 1 H), 11.54 (br. s., 1 H)

20

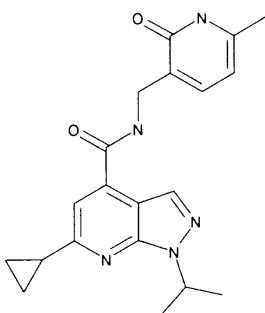
## 【 0 3 4 7 】

化合物 C は上記の例に類似した手順に従って調製することができる :

6 - シクロプロピル - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - N - [ ( 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル ) メチル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボキサミド

30

## 【化 2 0 8】



40

## 【 0 3 4 8 】

## 実施例

## 増殖研究 :

E Z H 1 / E Z H 2 阻害剤、化合物 A および化合物 B は、T 細胞受容体誘導性の C D 4 + T 細胞の増殖を濃度依存的に弱め、p I C 5 0 はそれぞれ、5.30 ± 0.06 および 4.93 ± 0.05 であった ( n = 4 ; 図 1 )。対照的に、化合物 C は、T 細胞受容体誘

50

導性のCD4 + T細胞増殖に効果がなかった (n = 4)。

#### 【0349】

サイトカイン産生研究：

EZH1 / EZH2 阻害剤、化合物Aおよび化合物Bは、T細胞受容体誘導性の、CD4 + T細胞におけるIL - 10、IL - 13、IL - 17、IFN、およびTNFの産生を濃度依存的に弱め、pIC50値はそれぞれ、 $5.65 \pm 0.06 \sim 5.23 \pm 0.03$  および  $5.21 \pm 0.09 \sim 4.94 \pm 0.03$  (n = 4；図2および表1)の範囲であった。対照的に、化合物Cは、T細胞受容体誘導性の、CD4 + T細胞におけるIL - 17またはIFNの産生に効果がなかった (n = 4)。高濃度の化合物C (すなわち  $> 15 \mu\text{M}$ ) は、IL - 10、IL - 13、およびTNF産生を減じた (n = 4)。

10

#### 【0350】

EZH1 / EZH2 阻害剤、化合物Aおよび化合物Bは、T細胞受容体誘導性の、CD4 + T細胞におけるIL - 2の産生を濃度依存的に弱め、pIC50値はそれぞれ、 $6.24 \pm 0.24$  および  $5.76 \pm 0.25$  であった (n = 4；図3)。また、化合物Cは、T細胞受容体誘導性の、CD4 + T細胞におけるIL - 2の産生を損なったが、pIC50を算出することはできなかった (n = 4；図3)。

#### 【0351】

方法：

ヒト血液からのCD4 + T細胞の単離：

ドナー一人当たり、 $8 \times 50 \text{ mL}$  accuspinnチューブに15 mLのフィコール (ficoll) を加えた。全血試料 ( $200 \text{ mL} + 1\%$  ヘパリン) をヒト提供者から集めた。約25 mLの血液を、フィルターで50 mLファルコン (falcon) チューブに予め充てんした各フィコールに加え、細胞分離の妨害を避けるように、ブレーキ無しで1500 RPMで20分間遠心分離した。45 mLのPBSを各チューブのPBMC画分に加え、ブレーキ有りで1500 RPMで10分間遠心分離した。上澄みを破棄し、細胞ペレットを2 mLのリン酸緩衝食塩水に再懸濁した。各ドナーの細胞懸濁液を1つのファルコンチューブに再度合わせ、リン酸緩衝食塩水で45 mLにし、1500 RPMで10分間遠心分離した。CD4 + T細胞を、Miltenyi BiotechのCD4 + T細胞単離キット (CD4T cell Isolation Kit) を使用し、製造業者のプロトコルに従って、負の除去選択によって単離した。

20

30

#### 【0352】

増殖研究：

96ウェル平底プレートを、 $10 \mu\text{g} / \text{mL}$  の抗CD3 +  $2 \mu\text{g} / \text{mL}$  の抗CD28で、4、一晚コーティングした。次の日、プレートをPBSで洗浄した。増殖研究のために、製造業者のプロトコルに従って、細胞をCFSE (インビトロジェン) で染色した。次に、EZH1 / EZH2 阻害剤 (化合物Aおよび化合物B)、不活性対照化合物 (化合物C)、または溶媒 ( $0.1\%$  DMSO) の存在下で、細胞を、抗CD3 + 抗CD28で予めコーティングした96ウェルプレートに  $0.2 \times 10^6$  細胞/ウェルに加え、 $37^\circ\text{C} / 5\% \text{ CO}_2$  で6日間インキュベーションした。次に、細胞を96ウェル丸底プレートに移し、洗浄し、次にフローサイトメトリーによって分析した。

40

#### 【0353】

サイトカイン産生研究：

96ウェル平底プレートを、 $10 \mu\text{g} / \text{mL}$  の抗CD3 +  $2 \mu\text{g} / \text{mL}$  の抗CD28で、4、一晚コーティングした。次の日、プレートをPBSで洗浄した。サイトカイン産生研究のために、EZH1 / EZH2 阻害剤 (化合物Aおよび化合物B) または溶媒の存在下で、細胞を、抗CD3 + 抗CD28で予めコーティングした96ウェルプレートに  $0.4 \times 10^6$  細胞/ウェルに加え、 $37^\circ\text{C} / 5\% \text{ CO}_2$  でインキュベーションした。上澄みを18時間 (IL - 2) または72時間 (IL - 10、IL - 13、IL - 17、IFN、TNF) に採取し、Mesoscale discoveryのマルチプレックス (multiplex) ELISAにより、製造業者のプロトコルに従ってサイトカイン産生を決

50

定した。

【0354】

薬物および材料

抗CD3 (HU CD3 NALE MAB UCHT1; Cat # 555329) および抗CD28 (HU CD28 NALE MAB CD28.2; Cat #: 555725) は、BD Pharmingenから入手し、ダルベッコのリン酸緩衝生理食塩水 (Dulbecco's Phosphate Buffered Saline) (含Ca<sup>2+</sup> / Mg<sup>2+</sup>; Gibco) に溶かした。Ficoll-paque (Cat # 17-1440-03) は、GEヘルスケアから入手した。CD4 + T細胞単離キット (Cat # 130-091-155) は、Miltenyi Biotecから入手した。細胞は10% FCS + 1% ペニシリン / ストレプトマイシン + 1% L-グルタミンを含有するRPMI 1640中で培養した。CellTrace CFSE細胞増殖キット (Cat # C34554) は、インビトロジェンから入手した。化合物A、化合物B、および化合物Cはすべて社内で合成し、100% DMSOに溶かした。

10

【0355】

データ分析

増殖研究：

フロージョー (Flowjo) ソフトウェアを使用して、分裂指数 (division index) を、蛍光強度を用いて算出した。データは、平均値 ± 平均値の標準誤差として表わし、n 値は、使用したヒト提供者の数である。p I C 5 0 値は、グラフパッドプリズム (GraphPad Prism) ソフトウェアおよび非線形シグモイド用量曲線フィッティングを使って生成した。

20

【0356】

サイトカイン産生研究：

エクセルを使用してデータを解析し、平均値 ± 平均値の標準誤差として表わし、n 値は、使用したヒト提供者の数である。p I C 5 0 値は、グラフパッドプリズムソフトウェアおよび非線形シグモイド用量曲線フィッティングを使って生成した。

[ 1 ]

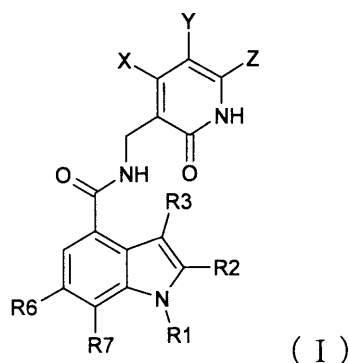
T細胞媒介性炎症性免疫疾患またはT細胞媒介性過敏性疾患を治療する方法であって、EZH2および/またはEZH1を阻害する化合物またはその薬学的に許容可能な塩の有効量を、それを必要とするヒトに投与することを含んでなる、方法。

30

[ 2 ]

式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の有効量を投与することを含んでなる、T細胞媒介性炎症性免疫疾患またはT細胞媒介性過敏性疾患を治療する方法：

【化209】



40

( I )、またはその塩

( 式中、

XおよびZが、水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>)アルキニル、非置換または置換(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)シクロアルキル、非置換または置換(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)シクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキルまたは - (C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>)アルケ

50

ニル、非置換または置換 ( $C_5 - C_8$ ) シクロアルケニル、非置換または置換 ( $C_5 - C_8$ ) シクロアルケニル - ( $C_1 - C_8$ ) アルキルまたは - ( $C_2 - C_8$ ) アルケニル、( $C_6 - C_{10}$ ) ビシクロアルキル、非置換または置換ヘテロシクロアルキル、非置換または置換ヘテロシクロアルキル - ( $C_1 - C_8$ ) アルキルまたは - ( $C_2 - C_8$ ) アルケニル、非置換または置換アリール、非置換または置換アリール ( $C_1 - C_8$ ) アルキルまたは - ( $C_2 - C_8$ ) アルケニル、非置換または置換ヘテロアリール、非置換または置換ヘテロアリール ( $C_1 - C_8$ ) アルキルまたは - ( $C_2 - C_8$ ) アルケニル、ハロ、シアノ、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-CONR^aNR^aR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、ニトロ、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)OR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、および  $-OC(O)NR^aR^b$  からなる群から独立して選択され；

Y が、H またはハロであり、

$R^1$  が、( $C_1 - C_8$ ) アルキル、( $C_2 - C_8$ ) アルケニル、( $C_2 - C_8$ ) アルキニル、非置換または置換 ( $C_3 - C_8$ ) シクロアルキル、非置換または置換 ( $C_3 - C_8$ ) シクロアルキル - ( $C_1 - C_8$ ) アルキルまたは - ( $C_2 - C_8$ ) アルケニル、非置換または置換 ( $C_5 - C_8$ ) シクロアルケニル、非置換または置換 ( $C_5 - C_8$ ) シクロアルケニル - ( $C_1 - C_8$ ) アルキルまたは - ( $C_2 - C_8$ ) アルケニル、非置換または置換 ( $C_6 - C_{10}$ ) ビシクロアルキル、非置換または置換ヘテロシクロアルキルまたは - ( $C_2 - C_8$ ) アルケニル、非置換または置換ヘテロシクロアルキル - ( $C_1 - C_8$ ) アルキル、非置換または置換アリール、非置換または置換アリール ( $C_1 - C_8$ ) アルキルまたは - ( $C_2 - C_8$ ) アルケニル、非置換または置換ヘテロアリール、非置換または置換ヘテロアリール ( $C_1 - C_8$ ) アルキルまたは - ( $C_2 - C_8$ ) アルケニル、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-CONR^aNR^aR^b$  であり；

$R^2$  が、水素、( $C_1 - C_8$ ) アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、またはハロであり、前記 ( $C_1 - C_8$ ) アルキルが、アミノおよび ( $C_1 - C_3$ ) アルキルアミノから選択される 1 ~ 2 つの基で置換されてもよく；

$R^7$  が、水素、( $C_1 - C_3$ ) アルキル、またはアルコキシであり； $R^3$  が、水素、( $C_1 - C_8$ ) アルキル、シアノ、トリフルオロメチル、 $-NR^aR^b$ 、またはハロであり；

$R^6$  が、水素、ハロ、( $C_1 - C_8$ ) アルキル、( $C_2 - C_8$ ) アルケニル、 $-B(OH)_2$ 、置換または非置換 ( $C_2 - C_8$ ) アルキニル、非置換または置換 ( $C_3 - C_8$ ) シクロアルキル、非置換または置換 ( $C_3 - C_8$ ) シクロアルキル - ( $C_1 - C_8$ ) アルキル、非置換または置換 ( $C_5 - C_8$ ) シクロアルケニル、非置換または置換 ( $C_5 - C_8$ ) シクロアルケニル - ( $C_1 - C_8$ ) アルキル、( $C_6 - C_{10}$ ) ビシクロアルキル、非置換または置換ヘテロシクロアルキル、非置換または置換ヘテロシクロアルキル - ( $C_1 - C_8$ ) アルキル、非置換または置換アリール、非置換または置換アリール ( $C_1 - C_8$ ) アルキル、非置換または置換ヘテロアリール、非置換または置換ヘテロアリール ( $C_1 - C_8$ ) アルキル、シアノ、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-CONR^aNR^aR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、ニトロ、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)OR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$  からなる群から選択され；

ここで、任意の ( $C_1 - C_8$ ) アルキル、( $C_2 - C_8$ ) アルケニル、( $C_2 - C_8$ ) アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール基が、 $-O(C_1 - C_6)$  アルキル ( $R^c$ )<sub>1-2</sub>、 $-S(C_1 - C_6)$  アルキル ( $R^c$ )<sub>1-2</sub>、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル ( $R^c$ )<sub>1</sub>

10

20

30

40

50



-  $C_2$ 、( $C_1 - C_8$ )アルキル-ヘテロシクロアルキル、( $C_3 - C_8$ )シクロアルキル-ヘテロシクロアルキル、ハロ、( $C_1 - C_6$ )アルキル、( $C_3 - C_8$ )シクロアルキル、( $C_5 - C_8$ )シクロアルケニル、( $C_1 - C_6$ )ハロアルキル、シアノ、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、ニトロ、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール( $C_1 - C_4$ )アルキル、およびヘテロアリール( $C_1 - C_4$ )アルキルからなる群から独立して選択される1、2または3つの基によって所望により置換され；

10

ここで、前記アリール、ヘテロアリール、アリール( $C_1 - C_4$ )アルキル、またはヘテロアリール( $C_1 - C_4$ )アルキルの任意のアリールまたはヘテロアリール部分が、ハロ、( $C_1 - C_6$ )アルキル、( $C_3 - C_8$ )シクロアルキル、( $C_5 - C_8$ )シクロアルケニル、( $C_1 - C_6$ )ハロアルキル、シアノ、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、ニトロ、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、および $-OC(O)NR^aR^b$ からなる群から独立して選択される1、2または3つの基によって所望により置換され；

20

$R^a$ および $R^b$ が各々独立して、水素、( $C_1 - C_8$ )アルキル、( $C_2 - C_8$ )アルケニル、( $C_2 - C_8$ )アルキニル、( $C_3 - C_8$ )シクロアルキル、( $C_5 - C_8$ )シクロアルケニル、( $C_6 - C_{10}$ )ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールであり、そこにおいて、前記( $C_1 - C_8$ )アルキル、( $C_2 - C_8$ )アルケニル、( $C_2 - C_8$ )アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基が、ハロ、ヒドロキシル、( $C_1 - C_4$ )アルコキシ、アミノ、( $C_1 - C_4$ )アルキルアミノ、( $(C_1 - C_4)$ アルキル)( $(C_1 - C_4)$ アルキル)アミノ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-CON((C_1 - C_4)$ アルキル)( $(C_1 - C_4)$ アルキル)、 $-SO_2(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 - C_4)$ アルキル、もしくは $-SO_2N((C_1 - C_4)$ アルキル)( $(C_1 - C_4)$ アルキル)から独立して選択される1、2または3つの基によって所望により置換され；

30

各 $R^c$ が独立して、( $C_1 - C_4$ )アルキルアミノ、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、または $-CO_2R^a$ であり；または $R^a$ および $R^b$ が、それらに結合する窒素と一緒にあって、酸素、窒素、および硫黄から選択されるさらなるヘテロ原子を所望により含有する5～8員飽和もしくは不飽和環を表わし、そこにおいて、前記環が( $C_1 - C_4$ )アルキル、( $C_1 - C_4$ )ハロアルキル、アミノ、( $C_1 - C_4$ )アルキルアミノ、( $(C_1 - C_4)$ アルキル)( $(C_1 - C_4)$ アルキル)アミノ、ヒドロキシル、オキソ、( $C_1 - C_4$ )アルコキシ、および( $C_1 - C_4$ )アルコキシ( $C_1 - C_4$ )アルキルから独立して選択される1、2もしくは3つの基によって所望により置換され、ここで、前記環が、( $C_3 - C_8$ )シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール環に所望により縮合し；

40

または $R^a$ および $R^b$ が、それらに結合する窒素と一緒にあって、所望により( $C_3 - C_8$ )シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール環に縮合する、6～10員の架橋二環式環系を表わす)。

### [ 3 ]

XおよびZが、( $C_1 - C_8$ )アルキル、( $C_3 - C_8$ )シクロアルキル、ヘテロシク

50

ロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-NR^aR^b$ 、および $-OR^a$ からなる群から選択され；

Yが、HまたはFであり；

$R^1$ が、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され；

$R^2$ が、水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、またはハロであり、前記 $(C_1 - C_8)$ アルキルが、アミノおよび $(C_1 - C_3)$ アルキルアミノから選択される1～2つの基で置換される場合があり；

$R^7$ が、水素、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、またはアルコキシであり； $R^3$ が、水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、シアノ、トリフルオロメチル、 $-NR^aR^b$ 、およびハロからなる群から選択され；

$R^6$ が、水素、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシルアミノ、 $(C_2 - C_8)$ アルキニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキニル、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、および $-NR^aSO_2R^b$ からなる群から選択され；

ここで、任意の $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_8)$ アルキニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキニル基が、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル $(R^c)$ <sub>1-2</sub>、 $-S(C_1 - C_6)$ アルキル $(R^c)$ <sub>1-2</sub>、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル $(R^c)$ <sub>1-2</sub>、 $(C_1 - C_8)$ アルキル-ヘテロシクロアルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル-ヘテロシクロアルキル、ハロ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_5 - C_8)$ シクロアルケニル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、シアノ、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、ニトロ、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール $(C_1 - C_4)$ アルキル、およびヘテロアリール $(C_1 - C_4)$ アルキルから独立して選択される1、2、または3つの基によって所望により置換され；

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

$R^a$ および $R^b$ が各々独立して、水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_2 - C_8)$ アルケニル、 $(C_2 - C_8)$ アルキニル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_5 - C_8)$ シクロアルケニル、 $(C_6 - C_{10})$ ビスシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールであり、ここで、前記 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_2 - C_8)$ アルケニル、 $(C_2 - C_8)$ アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基が、ハロ、ヒドロキシル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、アミノ、 $(C_1 - C_4)$ アルキルアミノ、 $((C_1 - C_4)$ アルキル) $((C_1 - C_4)$ アルキル)アミノ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-CON((C_1 - C_4)$ アルキル) $((C_1 - C_4)$ アルキル)、 $-SO_2(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 - C_4)$ アルキル、および $-SO_2N((C_1 - C_4)$ アルキル) $((C_1 - C_4)$ アルキル)から独立して選択される1、2または3つの基によって所望により置換され；

または $R^a$ および $R^b$ が、それらに結合する窒素と一緒に、所望により酸素、窒素、および硫黄から選択されるさらなるヘテロ原子を含有する5～8員飽和もしくは不飽和環を表わし、ここで、前記環が $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル、アミノ、 $(C_1 - C_4)$ アルキルアミノ、 $((C_1 - C_4)$ アルキル) $((C_1 - C_4)$ アルキル)アミノ、ヒドロキシル、オキソ、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、および $(C_1 - C_4)$ アルコキシ $(C_1 - C_4)$ アルキルから独立して選択される1、2もしくは3つの基によって所望により置換され、ここで、前記環が、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、

10

20

30

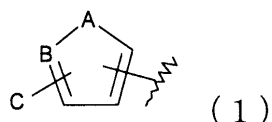
40

50

ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール環に所望により縮合し；

または  $R^a$  および  $R^b$  が、それらに結合する窒素と一緒にあって、( $C_3 - C_8$ )シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール環に所望により縮合する、6 ~ 10 員の架橋二環式環系を表わし；この特定のサブグループ A のアリールもしくはヘテロアリール基が、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、フェニル、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、テトラジン、キノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、およびナフチリジンからなる群から独立して選択され、または別のアリールもしくはヘテロアリール基が次のとおりである、[ 2 ] に記載の方法：

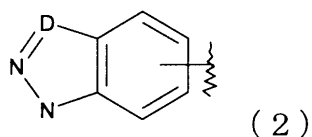
【化 2 1 0】



( ( 1 ) の式中、

A が、O、NH、もしくはSであり；B が、CHもしくはNであり、およびC が、水素もしくは  $C_1 - C_8$  アルキルである ) または

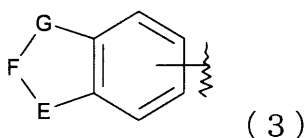
【化 2 1 1】



( ( 2 ) の式中、

D が、N、または水素もしくは  $C_1 - C_8$  アルキルによって所望により置換されたCである ) または

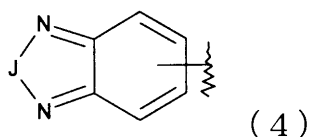
【化 2 1 2】



( ( 3 ) の式中、

E がNHもしくは  $CH_2$  であり；F が、OもしくはCOであり；およびG が、NHもしくは  $CH_2$  である ) または

【化 2 1 3】



( ( 4 ) の式中、

J が、O、S、もしくはCOである ) または

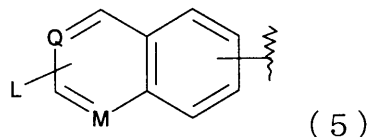
10

20

30

40

## 【化 2 1 4】



( ( 5 ) の式中、

Q が、CH もしくは N であり；

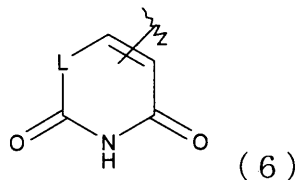
M が、CH もしくは N；および

L / ( 5 ) が、水素、ハロ、アミノ、シアノ、( C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ) アルキル、( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキル、- COR<sup>a</sup>、- CO<sub>2</sub> R<sup>a</sup>、- CONR<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- CONR<sup>a</sup> NR<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- SO<sub>2</sub> R<sup>a</sup>、- SO<sub>2</sub> NR<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup> C ( O ) R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup> SO<sub>2</sub> R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup> SO<sub>2</sub> NR<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup> NR<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup> NR<sup>a</sup> C ( O ) R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup> NR<sup>a</sup> C ( O ) NR<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- OR<sup>a</sup>であり、ここで、任意の ( C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ) アルキル、( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキル基が、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル、( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキル、( C<sub>5</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルケニル、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) ハロアルキル、シアノ、- COR<sup>a</sup>、- CO<sub>2</sub> R<sup>a</sup>、- CONR<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- SR<sup>a</sup>、- SO R<sup>a</sup>、- SO<sub>2</sub> R<sup>a</sup>、- SO<sub>2</sub> NR<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、ニトロ、- NR<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup> C ( O ) R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup> C ( O ) NR<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup> C ( O ) OR<sup>a</sup>、- NR<sup>a</sup> SO<sub>2</sub> R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup> SO<sub>2</sub> NR<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- OR<sup>a</sup>、- OC ( O ) R<sup>a</sup>、- OC ( O ) NR<sup>a</sup> R<sup>b</sup> から独立して選択される 1、2 または 3 つの基によって所望により置換され；ここで、R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> が、上記定義の通りである ) または

10

20

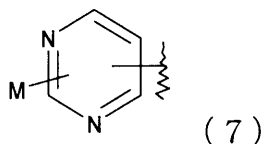
## 【化 2 1 5】



( 6 の式中、

L / ( 6 ) が、NH もしくは CH<sub>2</sub> である ) または

## 【化 2 1 6】



( 7 の式中、

M / ( 7 ) が、水素、ハロ、アミノ、シアノ、( C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ) アルキル、( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、- COR<sup>a</sup>、- CO<sub>2</sub> R<sup>a</sup>、- CONR<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- CONR<sup>a</sup> NR<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- SO<sub>2</sub> R<sup>a</sup>、- SO<sub>2</sub> NR<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup> C ( O ) R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup> SO<sub>2</sub> R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup> SO<sub>2</sub> NR<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup> NR<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup> NR<sup>a</sup> C ( O ) R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup> NR<sup>a</sup> C ( O ) NR<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- OR<sup>a</sup>であり、

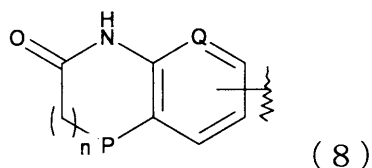
40

ここで、任意の ( C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ) アルキル、( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル基が、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル、( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキル、( C<sub>5</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルケニル、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) ハロアルキル、シアノ、- COR<sup>a</sup>、- CO<sub>2</sub> R<sup>a</sup>、- CONR<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- SR<sup>a</sup>、- SO R<sup>a</sup>、- SO<sub>2</sub> R<sup>a</sup>、- SO<sub>2</sub> NR<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、ニトロ、- NR<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup> C ( O ) R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup> C ( O ) NR<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup> C ( O ) OR<sup>a</sup>、- NR<sup>a</sup> SO<sub>2</sub> R<sup>b</sup>、- NR<sup>a</sup> SO<sub>2</sub> NR<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- OR<sup>a</sup>、- OC

50

(O)R<sup>a</sup>、-OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>から独立して選択される1、2または3つの基によって所望により置換され；そこにおいて、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>が、上記定義の通りである）または

【化217】

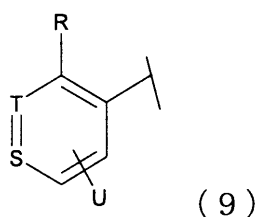


10

( ( 8 ) の式中、

Pが、CH<sub>2</sub>、NH、O、もしくはSであり；Q/(8)が、CHもしくはNであり；およびnが、0～2である）または

【化218】



20

( ( 9 ) の式中、

S/(9)およびT(9)がCであり、もしくはS/(9)がCおよびT(9)がNであり、もしくはS/(9)がNおよびT/(9)がCであり；

Rが、水素、アミノ、メチル、トリフルオロメチル、ハロであり；

Uが、水素、ハロ、アミノ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキル、-COR<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、-OR<sup>a</sup>、4-(1H-ピラゾール-4-イル)であり、

30

ここで、任意の(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキル、基が、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキル、(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルケニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ハロアルキル、シアノ、-COR<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-SR<sup>a</sup>、-SOR<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、ニトロ、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-OR<sup>a</sup>、-OC(O)R<sup>a</sup>、-OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>から独立して選択される1、2または3つの基によって所望により置換され；ここで、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>が、上記定義の通りである）。

[ 4 ]

XおよびZが、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、および-OR<sup>a</sup>からなる群から独立して選択され；

40

Yが、Hであり；

R<sup>1</sup>が、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり；

R<sub>2</sub>が、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル、またはハロであり、前記(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルが、アミノおよび(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルアミノから選択される1～2つの基で置換されてもよく；

R<sup>7</sup>が、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル、またはアルコキシであり；R<sup>3</sup>が、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル、またはハロであり；

50

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

ここで、任意の  $(C_1 - C_8)$  アルキル、 $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、 $(C_2 - C_8)$  アルキニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキニル基が、ハロ、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、 $(C_5 - C_8)$  シクロアルケニル、 $(C_1 - C_6)$  ハロアルキル、シアノ、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、ニトロ、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール  $(C_1 - C_4)$  アルキル、およびヘテロアリール  $(C_1 - C_4)$  アルキルから独立して選択される 1、2、または 3 つの基によって所望により置換され；

$R^a$  および  $R^b$  が各々独立して、水素、 $(C_1 - C_8)$  アルキル、 $(C_2 - C_8)$  アルケニル、 $(C_2 - C_8)$  アルキニル、 $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、 $(C_5 - C_8)$  シクロアルケニル、 $(C_6 - C_{10})$  ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールであり、ここで、前記  $(C_1 - C_8)$  アルキル、 $(C_2 - C_8)$  アルケニル、 $(C_2 - C_8)$  アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基が、ハロ、ヒドロキシル、 $(C_1 - C_4)$  アルコキシ、アミノ、 $(C_1 - C_4)$  アルキルアミノ、 $((C_1 - C_4)$  アルキル) $((C_1 - C_4)$  アルキル)アミノ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-CON((C_1 - C_4)$  アルキル) $((C_1 - C_4)$  アルキル)、 $-SO_2(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 - C_4)$  アルキル、および  $-SO_2N((C_1 - C_4)$  アルキル) $((C_1 - C_4)$  アルキル) から独立して選択される 1、2 または 3 つの基によって所望により置換され；

または  $R^a$  および  $R^b$  が、それらに結合する窒素と一緒に、所望により酸素、窒素、および硫黄から選択されるさらなるヘテロ原子を含有する 5 ~ 8 員飽和もしくは不飽和環を表わし、ここで、前記環が  $(C_1 - C_4)$  アルキル、 $(C_1 - C_4)$  ハロアルキル、アミノ、 $(C_1 - C_4)$  アルキルアミノ、 $((C_1 - C_4)$  アルキル) $((C_1 - C_4)$  アルキル)アミノ、ヒドロキシル、オキソ、 $(C_1 - C_4)$  アルコキシ、および  $(C_1 - C_4)$  アルコキシ  $(C_1 - C_4)$  アルキルから独立して選択される 1、2 もしくは 3 つの基によって所望により置換され、ここで、前記環が、 $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール環に所望により縮合し；

または  $R^a$  および  $R^b$  が、それらに結合する窒素と一緒に、所望により  $(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール環に縮合する、6 ~ 10 員の架橋二環式環系を表わし；

該定義におけるアリールおよびヘテロアリールが、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、フェニル、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、テトラジン、キノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、およびナフチリジンからなる群から選択され、または化合物または別のアリールもしくはヘテロアリール基が次のとおりである、[ 2 ] に記載の方法；

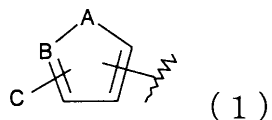
10

20

30

40

## 【化 2 1 9】

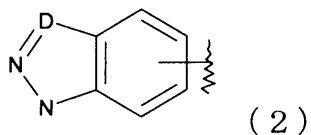


( ( 1 ) の式中、

A が、O、NH、もしくはSであり；B が、CHもしくはNであり、およびC が、水素もしくはC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキルである ) または

## 【化 2 2 0】

10

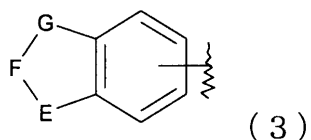


( ( 2 ) の式中、

D が、N、または水素もしくはC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキルによって所望により置換されたCであり；または

## 【化 2 2 1】

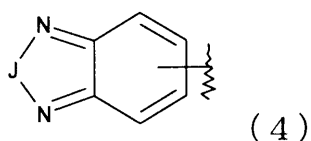
20



( ( 3 ) の式中、

E がNHもしくはCH<sub>2</sub>であり；F が、OもしくはCOであり；およびG が、NHもしくはCH<sub>2</sub>である ) または

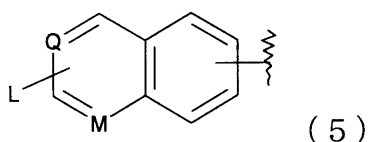
## 【化 2 2 2】



( ( 4 ) の式中、

J が、O、S、もしくはCOである ) または

## 【化 2 2 3】



( ( 5 ) の式中、

Q が、CHもしくはNであり；

M が、CHもしくはN；および

L / ( 5 ) が、水素、ハロ、アミノ、シアノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、-COR<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-CONR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-OR<sup>a</sup>であり、

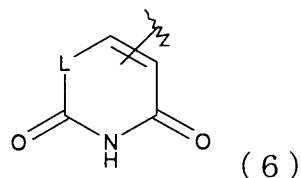
50

ここで、任意の ( $C_1 - C_8$ ) アルキル、( $C_3 - C_8$ ) シクロアルキル、基が、  
 ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_3 - C_8$ ) シクロアルキル、( $C_5 - C_8$ ) シクロアルケ  
 ニル、( $C_1 - C_6$ ) ハロアルキル、シアノ、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^a$   
 $R^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、ニトロ、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$  から独立して選択される 1、2 または 3 つの基によって所望により置換さ  
 れ、

ここで、 $R^a$  および  $R^b$  が、上記定義の通りである) または

【化 2 2 4】

10

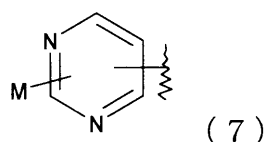


(6 の式中、

$L / (6)$  が、 $NH$  もしくは  $CH_2$  である) または

【化 2 2 5】

20



(7 の式中、

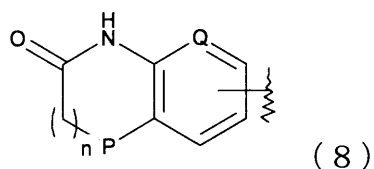
$M / (7)$  が、水素、ハロ、アミノ、シアノ、( $C_1 - C_8$ ) アルキル、( $C_3 - C_8$ ) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-CONR^aNR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-OR^a$  で  
 あり、

30

ここで、任意の ( $C_1 - C_8$ ) アルキル、( $C_3 - C_8$ ) シクロアルキル、ヘテロ  
 シクロアルキル基が、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_3 - C_8$ ) シクロアルキル、( $C_5$   
 $- C_8$ ) シクロアルケニル、( $C_1 - C_6$ ) ハロアルキル、シアノ、 $-COR^a$ 、 $-CO$   
 $_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$  から独立して選択される 1、2 または 3 つの基によ  
 って所望により置換され; ここで、 $R^a$  および  $R^b$  が、上記定義の通りである) または

40

【化 2 2 6】



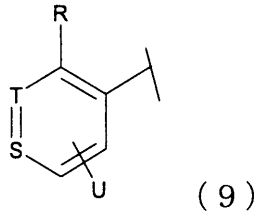
((8) の式中、

50



P が、 $\text{CH}_2$ 、NH、O、もしくはSであり；Q / ( 8 ) が、CHもしくはNであり；  
 およびnが、0 ~ 2である）または

【化 2 2 7】



10

( ( 9 ) の式中、

S / ( 9 ) およびT ( 9 ) がCであり、もしくはS / ( 9 ) がCおよびT ( 9 ) がNであり、もしくはS / ( 9 ) がNおよびT / ( 9 ) がCであり；

R が、水素、アミノ、メチル、トリフルオロメチル、ハロであり；

U が、水素、ハロ、アミノ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、(  $\text{C}_1 - \text{C}_8$  ) アルキル、(  $\text{C}_3 - \text{C}_8$  ) シクロアルキル、 $-\text{COR}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{OR}^a$ 、4 - ( 1 H - ピラゾール 4 - イル ) であり、ここで、任意の (  $\text{C}_1 - \text{C}_8$  ) アルキル、(  $\text{C}_3 - \text{C}_8$  ) シクロアルキル基が、(  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  ) アルキル、(  $\text{C}_3 - \text{C}_8$  ) シクロアルキル、(  $\text{C}_5 - \text{C}_8$  ) シクロアルケニル、(  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  ) ハロアルキル、シアノ、 $-\text{COR}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SOR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、ニトロ、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$  から独立して選択される 1、2 または 3 つの基によって所望により置換され、ここで、 $\text{R}^a$  および  $\text{R}^b$  が、上記定義の通りである)。

20

[ 5 ]

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

30

Y が、H であり；

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

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

40

$\text{R}_2$  が、水素、(  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  ) アルキル、またはハロであり、前記 (  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  ) アルキルが、アミノおよび (  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  ) アルキルアミノから選択される 1 ~ 2 つの基で置換されてもよく；

$\text{R}^7$  が、水素、(  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  ) アルキル、またはアルコキシであり； $\text{R}^3$  が、H、メチル、またはBrであり；および

$\text{R}^6$  が、メチル、ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル )、ビス ( 1 - メチルエチル )、シクロプロピル、プロピル、ジメチルアミノ、エチルアミノ、( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノ、2 - プロペン - 1 - イルアミノ、1 - ピペラジニル、1 - ピペリジニル、4 - モルホリニル、4 - ピペリジニルアミノ、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ、フェニルアミノ、( フェニルメチル ) アミノ、( 4 - ピリジニルメチル ) アミノ、[ 2 - ( 2

50

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

[ 6 ]

前記 T 細胞媒介性炎症性免疫疾患が、急性汎発性全身性脱毛症 (alopecia universalis e)、ベーチェット病、シャーガス病、慢性疲労症候群、自律神経失調症、脳脊髄炎、強直性脊椎炎、再生不良性貧血、化膿性汗腺炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性卵巣炎、セリアック病、クローン病、1 型糖尿病、巨細胞性動脈炎、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本病、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、川崎病、エリテマトーデス、顕微鏡的大腸炎、顕微鏡的多発動脈炎、混合結合組織病、多発性硬化症、重症筋無力症、オプソクローヌスミオクローヌス症候群 (opsoclonus myoclonus syndrome)、視神経炎、オード甲状腺炎 (ord's thyroiditis)、天疱瘡、結節性多発動脈炎、多発筋痛症、ライター症候群、シェーグレン症候群、側頭動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、温式自己免疫性溶血性貧血、間質性膀胱炎、ライム病、斑状強皮症、サルコイドーシス、硬皮症、潰瘍性大腸炎および白斑からなる群から選択される、先行するいずれかに記載の方法。

[ 7 ]

該 T 細胞媒介性過敏性疾患が、接触過敏症、接触皮膚炎 (例えばツタウルシによるもの)、蕁麻疹 (urticaria)、皮膚アレルギー、呼吸器アレルギー (花粉症、アレルギー性鼻炎) およびグルテン過敏性腸症 (セリアック病 (Celiac disease)) からなる群より選択される、[ 1 ] ~ [ 5 ] のいずれかに記載の方法。

[ 8 ]

T 細胞媒介性炎症性免疫疾患または T 細胞媒介性過敏性疾患を治療する方法であって、薬学的に許容可能な組成物中の、EZH2 および / または EZH1 を阻害する化合物またはその薬学的に許容可能な塩の有効量を、それを必要とするヒトに投与することを含んでなる、方法。

[ 9 ]

T細胞媒介性炎症性免疫疾患またはT細胞媒介性過敏性疾患を治療する方法であって、薬学的に許容可能な組成物中の、[ 2 ] ~ [ 5 ] のいずれかに規定された化合物またはその薬学的に許容可能な塩の有効量を、それを必要とするヒトに投与することを含んでなる、方法。

[ 1 0 ]

T細胞媒介性炎症性免疫疾患またはT細胞媒介性過敏性疾患を治療において使用するための、E Z H 2 および / または E Z H 1 を阻害する化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

[ 1 1 ]

T細胞媒介性炎症性免疫疾患またはT細胞媒介性過敏性疾患を治療するための薬剤の製造における、E Z H 2 および / または E Z H 1 を阻害する化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。

[ 1 2 ]

前記T細胞媒介性炎症性免疫疾患が、急性汎発性全身性脱毛症 (alopecia universalis)、ペーチェット病、シャーガス病、慢性疲労症候群、自律神経失調症、脳脊髄炎、強直性脊椎炎、再生不良性貧血、化膿性汗腺炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性卵巣炎、セリアック病、クローン病、1型糖尿病、巨細胞性動脈炎、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本病、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、川崎病、エリテマトーデス、顕微鏡的大腸炎、顕微鏡的多発動脈炎、混合結合組織病、多発性硬化症、重症筋無力症、オプソクローヌスミオクローヌス症候群 (opsoclonus myoclonus syndrome)、視神経炎、オード甲状腺炎 (ord's thyroiditis)、天疱瘡、結節性多発動脈炎、多発筋痛症、ライター症候群、シェーグレン症候群、側頭動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、温式自己免疫性溶血性貧血、間質性膀胱炎、ライム病、斑状強皮症、サルコイドーシス、硬皮症、潰瘍性大腸炎および白斑からなる群から選択される、[ 1 0 ] または [ 1 1 ] に記載の化合物または使用。

[ 1 3 ]

前記T細胞媒介性過敏性疾患が、接触過敏症、接触皮膚炎 (例えばツタウルシによるもの)、蕁麻疹 (urticaria)、皮膚アレルギー、呼吸器アレルギー (花粉症、アレルギー性鼻炎) およびグルテン過敏性腸症 (セリアック病 (Celiac disease)) からなる群より選択される、[ 1 0 ] または [ 1 1 ] に記載の化合物または使用。

[ 1 4 ]

前記化合物が、[ 2 ] ~ [ 5 ] のいずれか一項に規定された化合物である、[ 1 0 ] ~ [ 1 3 ] のいずれかに記載の化合物または使用。

10

20

30

【図 4】

	IL-10	IL-13	IL-17	IFN	TNF
化合物A	5.65 ± 0.06	5.33 ± 0.06	5.59 ± 0.11	5.23 ± 0.03	5.38 ± 0.05
化合物B	5.18 ± 0.06	4.95 ± 0.07	5.21 ± 0.09	4.94 ± 0.03	5.04 ± 0.02

表1: EZH<sub>1</sub>/EZH<sub>2</sub>阻害剤は、CD4+T細胞におけるT細胞受容体に誘導されるエフェクターサイトカイン産生を損なう。サイトカイン産生は、10 μg/mLのαCD3 + 2 μg/mLのαCD28での刺激の72時間後に測定した。データは、pIC<sub>50</sub> ± s.e.mとして表わす; n=4。

【図 1】

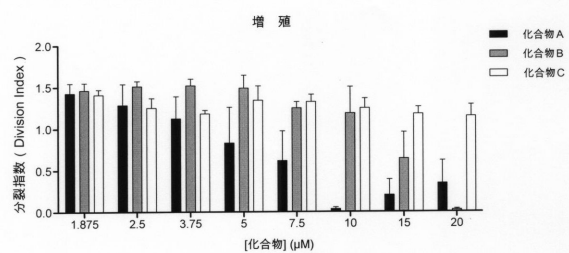


図1: EZH<sub>1</sub>/EZH<sub>2</sub>阻害剤は、T細胞受容体に誘導されるCD4+T細胞増殖を弱める。分裂指数は、10 μg/mLのαCD3 + 2 μg/mLのαCD28での刺激の6日後にCFSE蛍光によって算出した。データは平均値 ± 平均値の標準誤差として表わす、n=4。

【図 2 - 2】

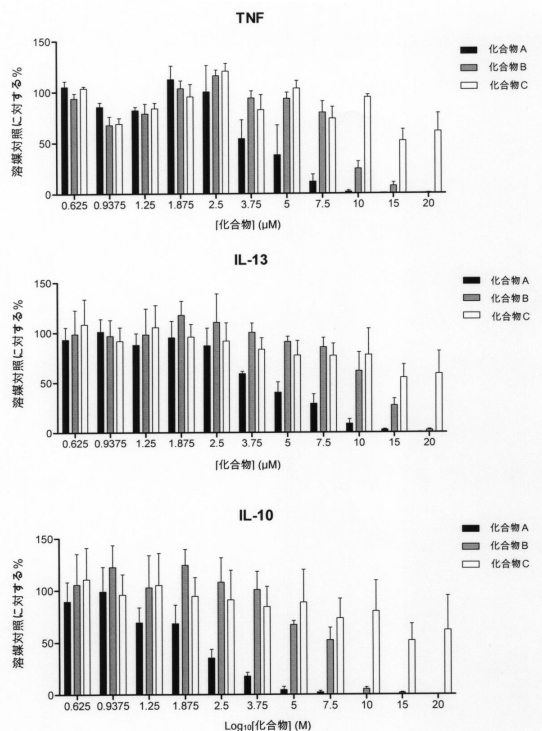
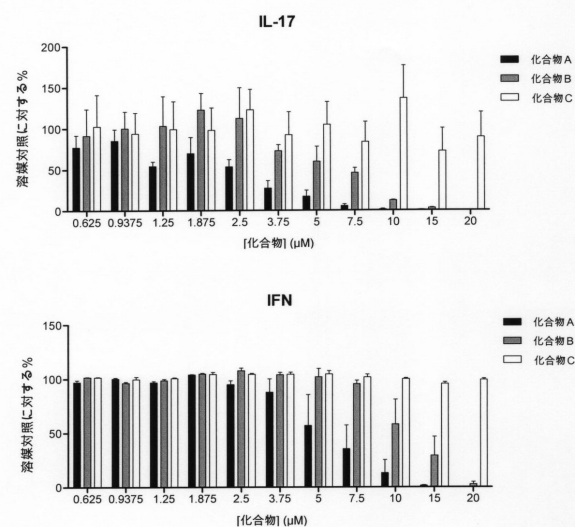


図2: EZH<sub>1</sub>/EZH<sub>2</sub>阻害剤は、CD4+T細胞におけるT細胞受容体に誘導されるエフェクターサイトカイン産生を弱める。サイトカイン産生は、10 μg/mLのαCD3 + 2 μg/mLのαCD28での刺激の72時間後に測定した。データは平均値 ± 平均値の標準誤差として表わす、n=4。

【図 2 - 1】



【図 3】

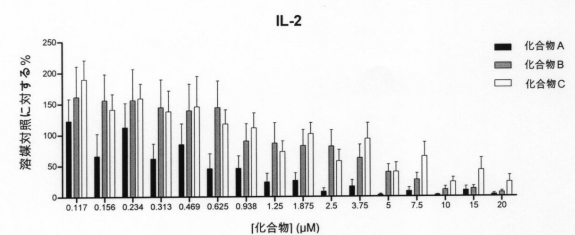


図3: EZH<sub>1</sub>/EZH<sub>2</sub>阻害剤は、CD4+T細胞におけるT細胞受容体に誘導されるIL-2産生を弱める。IL-2産生は、10 μg/mLのαCD3 + 2 μg/mLのαCD28での刺激の18時間後に測定した。データは平均値 ± 平均値の標準誤差として表わす、n=4。

## フロントページの続き

(74)代理人 100126099

弁理士 反町 洋

(74)代理人 100137497

弁理士 大森 未知子

(72)発明者 アンナ、ケイ、バシル

イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネッジ、ガネルズ、ウッド、ロード

(72)発明者 ソーレン、ベインケ

イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネッジ、ガネルズ、ウッド、ロード

(72)発明者 ラビンダー、クマール、プリンジャ

イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネッジ、ガネルズ、ウッド、ロード

審査官 山村 祥子

(56)参考文献 特許第5864545(JP, B2)

特表2014-511389(JP, A)

国際公開第2010/090723(WO, A2)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 45/00

A61K 31/4439

A61K 31/444

A61K 31/4545

A61K 31/496

A61K 31/4995

A61K 31/501

A61K 31/506

A61K 31/5377

A61K 31/5383

A61K 31/541

A61K 31/551

CAplus/REGISTRY(STN)