

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5989805号
(P5989805)

(45) 発行日 平成28年9月7日(2016.9.7)

(24) 登録日 平成28年8月19日(2016.8.19)

(51) Int.Cl.		F I	
CO7D 401/12	(2006.01)	CO7D 401/12	CSP
CO7D 471/04	(2006.01)	CO7D 471/04	104Z
CO7D 487/04	(2006.01)	CO7D 487/04	140
CO7D 401/14	(2006.01)	CO7D 401/14	
CO7D 405/14	(2006.01)	CO7D 405/14	

請求項の数 13 (全 293 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-556793 (P2014-556793)	(73) 特許権者	513137422
(86) (22) 出願日	平成25年2月11日 (2013.2.11)		コンステレーション・ファーマシューティ
(65) 公表番号	特表2015-506985 (P2015-506985A)		カルズ・インコーポレイテッド
(43) 公表日	平成27年3月5日 (2015.3.5)		CONSTELLATION PHARM
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/025639		ACEUTICALS, INC.
(87) 国際公開番号	W02013/120104		アメリカ合衆国、マサチューセツ
(87) 国際公開日	平成25年8月15日 (2013.8.15)		142、ケンブリッジ、ファースト・スト
審査請求日	平成28年2月10日 (2016.2.10)		リート 215、スイート200
(31) 優先権主張番号	61/597,695	(74) 代理人	100140109
(32) 優先日	平成24年2月10日 (2012.2.10)		弁理士 小野 新次郎
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100075270
(31) 優先権主張番号	61/667,821		弁理士 小林 泰
(32) 優先日	平成24年7月3日 (2012.7.3)	(74) 代理人	100101373
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 竹内 茂雄

最終頁に続く

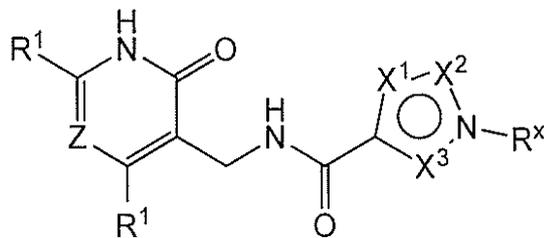
(54) 【発明の名称】 メチル基変更酵素の調節物質、組成物及びその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の構造式 I :

【化1】



I

[式中 :

Z は、= C (R ²) - 又は = N - であり ;

それぞれの X ¹ 及び X ² は、= C (R ³) - であり、ここで二つの R ³ は、それらが結合している炭素原子と一緒に選択されて、X ¹、X ² 及び X ³ を含んでなる環に縮合したアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルを形成し ;

X ³ は、= N - 及び = C (R ⁶) - から選択され ;

一つより多くない X^1 、 X^2 、及び X^3 は、 $=N-$ であり；

それぞれの R^1 及び R^2 は、水素、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 C_1-C_4 アルキル、 $-O$ 、 $-(C_1-C_4$ アルキル)、 $-N(R^7)_2$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキレン) - アリール、 $-(C_0-C_4$ アルキレン) - ヘテロアリール、 $-(C_0-C_4$ アルキレン) - ヘテロシクリル、及び $-(C_0-C_4$ アルキレン) - カルボシクリルから独立に選択されるか；或いは

一つの R^1 及び R^2 は、それにこれらが結合している原子と一緒に選択されて、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、又はカルボシクリル環を形成し；

R^6 は、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキレン) - R^8 、 $-(C_2-C_6$ アルケニル又はアルキニル) - R^9 、 $-(C_1-C_4$ アルキレン) - $O-R^9$ 、 $-(C_1-C_4$ アルキレン) - $O-(C_1-C_4$ アルキレン) - R^8 、 $-O-(C_0-C_4$ アルキレン) - R^9 、 $-O-(C_2-C_4$ アルキレン) - $O-R^8$ 、 $-O-(C_1-C_4$ アルキレン) - R^9 、 $-(C_0-C_4$ アルキレン) - $N(R^7)_2$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキレン) - $C(O)-O-R^9$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキレン) - $O-C(O)-R^9$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキレン) - $C(O)-N(R^7)_2$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキレン) - $N(R^9)$ 、 $C(O)-R^9$ 、 $-O-(C_1-C_4$ アルキレン) - $C(O)N(R^7)_2$ 、 $-O-(C_2-C_4$ アルキレン) - $N(R^9)-C(O)-(R^7)$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキレン) - $S(O)-R^8$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキレン) - $S(O)_2-R^8$ 及び $-(C_0-C_4$ アルキレン) - $S(O)_2-N(R^7)_2$ から選択され；

R^x は、 Q 、 $-S(O)_2-Q$ 、 $-C(O)-Q$ 、又は $-CH(R^4)(R^5)$ であり；

Q は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、及びカルボシクリルから選択され；

R^4 は、 C_2-C_6 アルキル、 $-CH_2-O-(C_1-C_4$ アルキル) 及び $-(C_0-C_6$ アルキレン) - Q から選択され、ここにおいて、 R^4 のアルキル又はアルキレン部分中の一つ又は二つのメチレン単位は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、又は $-N(R^{10})-$ によって、所望により、そして独立に置換されていてもよく；

R^5 は、水素、 $-(C_0-C_6$ アルキレン) - Q 、及び C_1-C_6 アルキルから選択され、ここにおいて、 R^5 中の一つ又は二つのメチレン単位は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、又は $-NR^{10}-$ によって、所望により、そして独立に置換されていてもよく；

それぞれの R^7 は、 $-(C_0-C_4$ アルキレン) - R^9 、 $-(C_0-C_4$ アルキレン) - $O-R^9$ 、 $-S(O)_2-R^8$ 、 $-C(=O)-R^8$ 、 $-C(=O)-N(R^9)_2$ 、 $-(C_1-C_4$ アルキレン) - $O-C(=O)-R^8$ 及び $-(C_0-C_4$ アルキレン) - $C(=O)-O-R^9$ から独立に選択されるか；或いは

二つの R^7 は、それにこれらが共通に結合している窒素原子と一緒に選択されて、所望により置換されていてもよいヘテロシクリル又はヘテロアリール環を形成し；

R^8 は、 C_1-C_4 アルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択され；

R^9 は、水素及び R^8 から選択され；

R^{10} は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 $-S(=O)_2-R^9$ 、 $-C(=O)-R^8$ 、 $-C(=O)-N(R^9)(R^{12})$ 、及び $-C(=O)-O-R^{11}$ から選択され；

R^{11} は、非置換の C_1-C_4 アルキル及び C_1-C_4 ハロアルキルから選択され；

R^{12} は、水素、非置換の C_1-C_4 アルキル及び C_1-C_4 ハロアルキルから選択され；

ここにおいて、他に指摘されない限り、化合物のいずれものアルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル又はカルボシクリル部分は、所望により置換されていてもよく；そして

ここにおいて：

—それぞれの R^1 がメチルであり、 Z が $=C(H)-$ であり、 X^3 が $=N-$ であり、そし

10

20

30

40

50

て R^x がフェニル又は 4 - フルオロフェニルである場合 ; X^1 の $=C(R^3)-$ 及び X^2 の $=C(R^3)-$ は、一緒に選択されて X^1 、 X^2 及び X^3 を含んでなる環に縮合した非置換の $C_5 - C_7$ シクロアルキルを形成することはなく ; そして、

但し、 R^x が $-CH(R^4)(R^5)$ であり、 Q が 1 - 置換 - ピペリジン - 4 - イル、
 所望により 1 またはそれより多くのフルオロで置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル、またはテトラヒドロピラニルである場合、 R^8 はメチルではない ;]

を有する化合物、又は医薬的に受容可能なその塩。

【請求項 2】

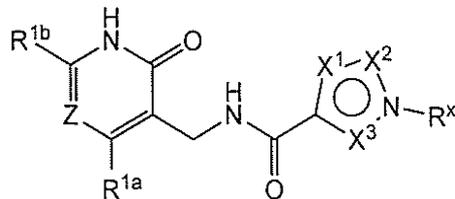
一つの R^1 が $-CH_3$ であり ; 他方の R^1 が、一つ又はそれより多いフルオロで所望により置換されていてもよい $-C_1 - C_2$ アルキル及び一つ又はそれより多いフルオロで所望により置換されていてもよい $-O - (C_1 - C_2$ アルキル) から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 3】

以下の式 :

【化 2】



20

[式中 :

R^{1a} は、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、及び $-CH_2CH_3$ から選択され ;

R^{1b} は、 $-CH_3$ であり ; そして

Z は、 $=CH-$ である ;]

によって表される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

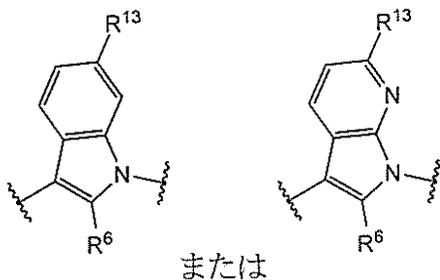
二つの R^3 が、それにこれらが結合している炭素原子と一緒に選択されて、 X^1 、 X^2 及び X^3 を含んでなる環に縮合した所望により置換されていてもよいアリール又はピリジン環を形成する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 5】

前記縮合環が、以下の構造 :

【化 3】



40

[式中 :

R^6 は、請求項 1 において定義したとおりであり ; そして

R^{13} は、水素、ハロ、フェニル、ピリジニル、及び $-O - (C_1 - C_4$ アルキル) から選択される ;]

を有する、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^x が、 $-CH(R^4)(R^5)$ であり ;

R^4 が、 $C_2 - C_6$ アルキル、 $-(C_0 - C_2$ アルキレン) - アリール、 $-(C_0 - C$

50

₂アルキレン) - ヘテロシクリル、及び - (C₀ - C₂アルキレン) - ヘテロアリアルから選択され；そして

R⁵が、水素及びメチルから選択される、請求項1ないし5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

R^xが、-CH(R⁴)(R⁵)であり；

R⁴が、-(C₁-C₃アルキレン)-O-(C₁-C₂アルキル)、1-置換-ピペリジン-4-イル、一つ又はそれより多いフルオロで所望により置換されていてもよいC₃-C₆シクロアルキル、及びテトラヒドロピラニルから選択され；そして

R⁵が、水素及び-CH₃から選択される、請求項1ないし5のいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項8】

R⁴が、-CH₂OCH₃、-CH(CH₃)OCH₃、4,4-ジフルオロシクロヘキシル、シクロプロピル、テトラヒドロピラン-4-イル、1-(t-ブトキシカルボニル)-ピペリジン-4-イル、1-(イソブトキシカルボニル)-ピペリジン-4-イル、1-(イソプロポキシカルボニル)-ピペリジン-4-イル、1-(2-フルオロエチル)-ピペリジン-4-イル、1-(2,2-ジフルオロエチル)-ピペリジン-4-イル、1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-ピペリジン-4-イル、1-(2-ヒドロキシイソプロピルカルボニル)-ピペリジン-4-イル、1-(ヒドロキシイソプロピルカルボニル)-ピペリジン-4-イル、1-(エトキシカルボニルメチル)-ピペリジン-4-イル、1-(イソプロピルカルボニル)-ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-(メチルスルホニル)-ピペリジン-4-イル、1-(エチルスルホニル)-ピペリジン-4-イル、1-(イソプロピルスルホニル)-ピペリジン-4-イル、1-(フェニル)-ピペリジン-4-イル、1-(オキサタン-3-イル)ピペリジン-4-イル、1-(ピリジン-2-イル)-ピペリジン-4-イル、及び1-(ピリミジン-2-イル)-ピペリジン-4-イルから選択される、請求項7に記載の化合物。

20

【請求項9】

請求項1~8のいずれか1項に記載の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩；及び医薬的に受容可能な担体；を含んでなる、組成物。

【請求項10】

癌を治療するための医薬組成物であって、請求項1~8のいずれか1項に記載の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩を含む、前記医薬組成物。

30

【請求項11】

前記癌が、変異EZH2タンパク質の存在によって特徴づけられる、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記変異EZH2タンパク質が、Y641N変異を含んでなる、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記癌が、リシン27におけるヒストンH3のトリメチル化によって特徴づけられる、請求項10に記載の医薬組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願との相互参照

[0001]本発明は、2012年2月10日に出願された米国特許仮出願61/597,695号、及び2012年7月03日に出願された61/667,821号に対する優先権を主張するものである。

本発明は、メチル基変更酵素の調節物質、組成物及びその使用に関する。

50

【背景技術】

【0002】

[0001]真核生物のクロマチンは、ヌクレオソームと呼ばれる巨大分子複合体から構成される。ヌクレオソームは、ヒストンタンパク質H2A、H2B、H3及びH4のそれぞれの二つのサブユニットを有するタンパク質の八量体で包まれた、147個のDNAの塩基対を有する。ヒストンタンパク質は、翻訳後修飾にかけられ、これは、今度は、クロマチンの構造及び遺伝子発現に影響する。ヒストン上で見いだされる翻訳後修飾の一つの型は、リシン及びアルギニン残基のメチル化である。ヒストンのメチル化は、真核生物中の遺伝子発現の制御において重要な役割を演じる。メチル化は、クロマチンの構造に影響し、そして転写の活性化及び抑制の両方に関連している (Zhang and Reinberg, *Genes Dev.* 15: 2343-2360, 2001)。ヒストンへのメチル基の接続及びそれからの除去を触媒する酵素は、遺伝子発現抑制、胚発生、細胞増殖、及び他の過程に関係する。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0003】

【非特許文献1】Zhang and Reinberg, *Genes Dev.* 15: 2343-2360, 2001。

【発明の概要】

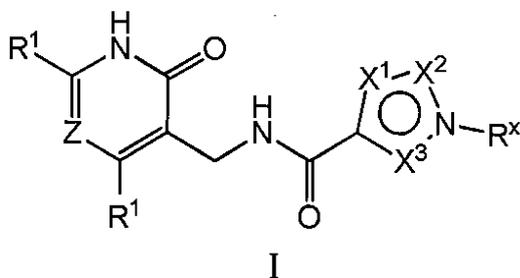
【0004】

20

[0002]本開示は、多様な生物学的過程の制御におけるその役割を考慮すれば、メチル基調節酵素が、調節のための興味ある標的であるという認識を包含する。本発明の化合物、及び医薬的に受容可能なその組成物が、ヒストンメチラーゼ及びヒストンデメチラーゼを含むヒストンのメチル基調節酵素の活性を刺激する薬剤として有効であることが今や見出されている。このような化合物は、以下の一般式I:

【0005】

【化1】



30

【0006】

のもの又は医薬的に受容可能なその塩を有し、ここにおいて、それぞれの可変基は、本明細書中で定義されるとおりである。

[0003]本発明の化合物、及び医薬的に受容可能なその組成物は、メチル基調節酵素に関連する各種の疾病、疾患又は症状を治療するために有用である。このような疾病、疾患、又は症状は、本明細書中に記載されるものを含む。

40

【0007】

[0004]本発明によって提供される化合物は、更に生物学的及び病理学的現象におけるメチル基調節酵素の研究；メチル基調節酵素によって仲介される細胞内シグナル伝達経路の研究及び新しいメチル基調節酵素の修飾物質の比較評価のためにも有用である。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】[0005]図1は、式I及びIIの例示的化合物である。

【発明を実施するための形態】

【0009】

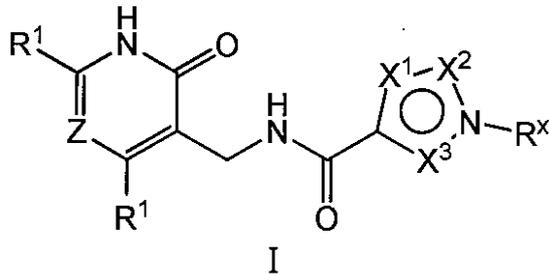
50

1. 本発明の化合物の一般的説明

[0006]ある態様において、本発明は、以下の式 I :

【0010】

【化2】



10

【0011】

[式中:]

Zは、=C(R²)-又は=N-であり；

それぞれのX¹及びX²は、=N-、及び=C(R³)-から独立に選択され；

X³は、=N-、及び=C(R⁶)-から選択され；

一つより多くないX¹、X²、及びX³は、=N-であり；

それぞれのR¹及びR²は、水素、ハロ、-OH、-CN、C₁-C₄アルキル、-O-(C₁-C₄アルキル)、-N(R⁷)₂、-(C₀-C₄アルキレン)-アリール、
-(C₀-C₄アルキレン)-ヘテロアリール、-(C₀-C₄アルキレン)-ヘテロシクリル、及び-(C₀-C₄アルキレン)-カルボシクリルから独立に選択されるか；或いは

20

一つのR¹及びR²は、それにこれらが結合している原子と一緒に選択されて、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、又はカルボシクリル環を形成し；

それぞれのR³及びR⁶は、水素、ハロ、-CN、-(C₀-C₄アルキレン)-R⁸、-(C₂-C₆アルケニル又はアルキニル)-R⁹、-(C₁-C₄アルキレン)-O-R⁹、-(C₁-C₄アルキレン)-O-(C₁-C₄アルキレン)-R⁸、-O-(C₀-C₄アルキレン)-R⁹、-O-(C₂-C₄アルキレン)-O-R⁸、-O-(C₁-C₄アルキレン)-R⁹、-(C₀-C₄アルキレン)-N(R⁷)₂、-(C₀-C₄アルキレン)-C(O)-O-R⁹、-(C₀-C₄アルキレン)-O-C(O)-R⁹、-(C₀-C₄アルキレン)-C(O)-N(R⁷)₂、-(C₀-C₄アルキレン)-N(R⁹)C(O)-R⁹、-O-(C₁-C₄アルキレン)-C(O)N(R⁷)₂、-O-(C₂-C₄アルキレン)-N(R⁹)-C(O)-(R⁷)、-(C₀-C₄アルキレン)-S(O)-R⁸、-(C₀-C₄アルキレン)-S(O)₂-R⁸及び-(C₀-C₄アルキレン)-S(O)₂-N(R⁷)₂から独立に選択されるか；或いは

30

二つのR³は、それにこれらが結合している炭素原子と一緒に選択されて、X¹、X²及びX³を含んでなる環に縮合したアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、又はカルボシクリルを形成し；

40

R^xは、Q、-S(O)₂-Q、-C(O)-Q、又は-CH(R⁴)(R⁵)であり；

Qは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、又はカルボシクリルから選択され；

R⁴は、C₂-C₆アルキル、-CH₂-O-(C₁-C₄アルキル)及び-(C₀-C₆アルキレン)-Qから選択され、ここにおいて、R⁴のアルキル又はアルキレン部分中の一つ又は二つのメチレン単位は、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、又は-N(R¹⁰)-によって、所望により、そして独立に置換されていてよく；或いは

R⁴の一つのメチレン単位は、X²又はX³が=C(R³)-である場合、X²又はX

50

³ 及び介在する原子と一緒に選択されて、 X^1 、 X^2 、及び X^3 を含んでなる環に縮合したヘテロアリアル又はヘテロシクリルを形成し；

R^5 は、水素、 $-(C_0 - C_6 \text{ アルキレン}) - Q$ 、及び $C_1 - C_6$ アルキルから選択され、ここにおいて、 R^5 中の一つ又は二つのメチレン単位は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、又は $-NR^{10}$ - によって、所望により、そして独立に置換されていてもよく；

それぞれの R^7 は、 $-(C_0 - C_4 \text{ アルキレン}) - R^9$ 、 $-(C_0 - C_4 \text{ アルキレン}) - O - R^9$ 、 $-S(O)_2 - R^8$ 、 $-C(=O) - R^8$ 、 $-C(=O) - N(R^9)_2$ 、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキレン}) - O - C(=O) - R^8$ 及び $-(C_0 - C_4 \text{ アルキレン}) - C(=O) - O - R^9$ から独立に選択されるか；或いは

二つの R^7 は、それにこれらが共通に結合している窒素原子と一緒に選択されて、所望により置換されていてもよいヘテロシクリル又はヘテロアリアルを形成し；

R^8 は、 $C_1 - C_4$ アルキル、アリアル、ヘテロアリアル、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択され；

R^9 は、水素又は R^8 から選択され；

R^{10} は、水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-S(=O)_2 - R^9$ 、 $-C(=O) - R^8$ 、 $-C(=O) - N(R^9)(R^{12})$ 、及び $-C(=O) - O - R^{11}$ から選択され；

R^{11} は、非置換の $C_1 - C_4$ アルキル及び $C_1 - C_4$ ハロアルキルから選択され；

R^{12} は、水素、非置換の $C_1 - C_4$ アルキル及び $C_1 - C_4$ ハロアルキルから選択され；そして

ここにおいて、他に指摘されない限り、化合物のいずれものアルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル又はカルボシクリル部分は、所望により置換されていてもよい；]

の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩を提供する。

【0012】

2. 化合物及び定義

[0007] 具体的な官能基及び化学的用語の定義は、更に詳細に以下に記載される。本発明の目的のために、化学元素は、Handbook of Chemistry and Physics, 75th ed., の表紙裏のCAS版の元素の周期表によって確認され、そして具体的な官能基は、一般的にその中に記載された通りである。更に、有機化学の一般的な原理、並びに特異的官能性分子及び反応性は、Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; Carruthers, Some Modern Method of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987中に記載され；これらのそれぞれの全ての内容は、本明細書中に参考文献として援用される。

【0013】

[0008] 他に記述しない限り、本明細書中に描写される構造は、更に構造の全ての異性体（例えば、鏡像異性体的、ジアステレオ異性体的、及び幾何異性体的（又は配座異性体的））の形態；例えば、それぞれの不斉中心におけるR及びS配置、Z及びEの二重結合異性体、並びにZ及びS配座異性体を含むことを意味する。従って、本発明の化合物の単一の立体化学的異性体、並びに鏡像異性体的、ジアステレオ異性体的、及び幾何異性体的（又は配座異性体的）混合物は、本発明の範囲内である。他に記述しない限り、本発明の化合物の全ての互変異性体の形態は、本発明の範囲内である。更に、他に記述しない限り、本明細書中に描写される構造は、更に一つ又はそれより多い同位体的に富化された原子

10

20

30

40

50

の存在においてのみ異なる化合物を含むことを意味する。例えば、ジューテリウム又はトリチウムによる水素の置換、或いは¹³C - 又は¹⁴C - で富化された炭素による炭素の置換を含む本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。このような化合物は、例えば、分析用ツールとして、生物学的アッセイのプロープとして、又は本発明による治療剤として有用である。

【0014】

[0009]特定の鏡像異性体が好ましい場合、これは、幾つかの態様において、対応する鏡像異性体を実質的に含まずに得ることができ、そしてこれは、更に“光学的に富化された”と呼ぶことができる。“光学的に富化された”は、本明細書中で使用する場合、化合物が、有意に大部分の一つの鏡像異性体で構成されていることを意味する。ある態様において、化合物は、少なくとも約90重量%の好ましい鏡像異性体で構成される。他の態様において、化合物は、少なくとも約95%、98%、又は99重量%の好ましい鏡像異性体で構成される。好ましい鏡像異性体は、キラル高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)並びにキラル塩の形成及び結晶化を含む当業者にとって既知のいずれもの方法によってラセミ混合物から単離するか、或いは不斉合成によって調製することができる。例えば、Jacques et al, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E. L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)を参照されたい。

10

20

【0015】

[0010]化学構造のキラル中心における波型の結合(:

【0016】

【化3】

~~~~~

【0017】

)は、光学的に純粋であるが、しかしその旋光性が決定されていない本発明の化合物を指すために使用される。キラル中心における直線の結合は、先に記述したように、本発明は更にラセミ体の全ての可能な異性体の形態を含むが、ラセミ混合物を示す。

30

【0018】

[0011]用語“異種原子”は、一つ又はそれより多い酸素、硫黄、窒素、リン、又はケイ素(窒素、硫黄、リン、又はケイ素のいずれもの酸化された形態;いずれもの塩基性窒素の第四化合物の形態又は;複素環の置換可能な窒素、例えばN(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリル中のような)、NH(ピロリジニル中のような)又はNR<sup>+</sup>(N-置換ピロリジニル中のような)を含む)を意味する。

【0019】

[0012]本明細書中で使用する場合、“直接結合”又は“共有結合”は、単結合、二重又は三重結合を指す。ある態様において、“直接結合”又は“共有結合”は、単結合を指す。

40

【0020】

[0013]用語“ハロ”及び“ハロゲン”は、本明細書中で使用する場合、フッ素(フルオロ、-F)、塩素(クロロ、-Cl)、臭素(ブロモ、-Br)、及びヨウ素(ヨード、-I)から選択される原子を指す。

【0021】

[0014]用語“脂肪族”又は“脂肪族基”は、本明細書中で使用する場合、直鎖(即ち非分枝)、分枝、又は環式(縮合、架橋、及びスピロ縮合多環を含む)であることができる

50

炭化水素分子を意味し、そして完全に飽和であることができるか、或いは芳香族ではない一つ又はそれより多い不飽和の単位を含有することができる。他に規定しない限り、脂肪族基は、1 - 6 個の炭素原子を含有する。幾つかの態様において、脂肪族基は、1 - 4 個の炭素原子を含有し、そしてなお他の態様において、脂肪族は、1 - 3 個の炭素原子を含有する。適した脂肪族基は、制約されるものではないが、直鎖又は分枝鎖のアルキル、アルケニル、及びアルキニル基、並びにこれらのハイブリッド、例えば(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキル又は(シクロアルキル)アルケニルを含む。

【0022】

[0015]用語“不飽和”は、本明細書中で使用する場合、分子が一つ又はそれより多い不飽和の単位を有することを意味する。

10

[0016]本明細書中で使用する場合、用語“二価の $C_{1-8}$ (又は $C_{1-6}$ )の飽和の又は不飽和の、直鎖又は分枝鎖の炭化水素鎖”は、本明細書中で定義したとおりの直鎖又は分枝鎖である二価のアルキレン、アルケニレン、及びアルキニレン鎖を指す。

【0023】

[0017]用語“アルキレン”は、二価のアルキル基を指す。“アルキレン鎖”は、ポリメチレン基、即ち、 $-(CH_2)_n-$ であり、ここにおいて、 $n$ は、正の、好ましくは1から6まで、1から4まで、1から3まで、1から2まで又は2から3までの整数である。置換されたアルキレン鎖は、一つ又はそれより多いメチレンの水素原子が、置換基で置換されたポリメチレン基である。適した置換基は、置換された脂肪族基のために以下に記載されるものを含む。

20

【0024】

[0018]用語“アルケニレン”は、二価のアルケニル基を指す。置換されたアルケニレン鎖は、一つ又はそれより多い水素原子が置換基で置換された少なくとも一つの二重結合を含有するポリメチレン基である。適した置換基は、置換された脂肪族基のために以下に記載されるものを含む。

【0025】

[0019]用語“アルキニレン”は、二価のアルキニル基を指す。

[0020]用語“メチレン単位”は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレン分子中に存在する二価の $-CH_2-$ 基を指す。

【0026】

[0021]用語“ $C_0$ アルキレン”は、本明細書中で使用する場合、結合を意味する。従って、本明細書中で“ $-(C_0-C_6)$ アルキレン)-アリール”と定義される分子は、 $-$ アリール(即ち、 $C_0$ アルキレン-アリール)及び $-(C_1-C_6)$ アルキレン)-アリールの両方を含む。

30

【0027】

[0022]用語“アルキル”は、本明細書中で使用する場合、1ないし6個間の炭素原子を含有する脂肪族分子から、一個の水素原子の除去によって誘導された、一価の飽和の直鎖又は分枝鎖の炭化水素ラジカルを指す。幾つかの態様において、アルキルは、1 - 5 個の炭素原子を含有する。もう一つの態様において、アルキルは、1 - 4 個の炭素原子を含有する。なお他の態様において、アルキルは、1 - 3 個の炭素原子を含有する。なおもう一つの態様において、アルキルは、1 - 2 個の炭素原子を含有する。アルキルラジカルの例は、制約されるものではないが、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $sec$ -ブチル、 $sec$ -ペンチル、イソペンチル、 $tert$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、ネオペンチル、 $n$ -ヘキシル、 $sec$ -ヘキシル、等を含む。

40

【0028】

[0023]用語“アルケニル”は、本明細書中で使用する場合、少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を有する直鎖又は分枝鎖の脂肪族分子から、一つの水素原子の除去によって誘導された一価の基を意味する。ある態様において、アルケニルは、2 - 6 個の炭素原子を含有する。ある態様において、アルケニルは、2 - 5 個の炭素原子を含有する。幾つかの態様において、アルケニルは、2 - 4 個の炭素原子を含有する。もう一つの態様において

50

、アルケニルは、2 - 3 個の炭素原子を含有する。アルケニル基は、例えば、エテニル（“ビニル”）、プロペニル（“アリル”）、ブテニル、1 - メチル - 2 - ブテン - 1 - イル、等を含む。

【0029】

[0024]用語“アルキニル”は、本明細書中で使用する場合、少なくとも一つの炭素 - 炭素三重結合を有する直鎖又は分枝鎖の脂肪族分子から、一つの水素原子の除去によって誘導された一価の基を意味する。ある態様において、アルキニルは、2 - 6 個の炭素原子を含有する。ある態様において、アルキニルは、2 - 5 個の炭素原子を含有する。幾つかの態様において、アルキニルは、2 - 4 個の炭素原子を含有する。もう一つの態様において、アルキニルは、2 - 3 個の炭素原子を含有する。代表的なアルキニル基は、制約されるものではないが、エチニル、2 - プロピニル（“プロパルギル”）、1 - プロピニル、等を含む。

10

【0030】

[0025]用語“カルボシクリル”（更に本明細書中で“炭素環”“脂環式”又は“シクロアルキル”とも呼ばれる）は、本明細書中で使用する場合、完全に飽和であるか、或いは一つ又はそれより多い不飽和の単位を含有するが、しかし芳香族である環が存在しない、単環式炭化水素又は二環式炭化水素を意味する。

【0031】

[0026]単独で、或いは“アラルキル”、“アラルコキシ”、又は“アリアルオキシアルキル”中のような大きい分子の一部として使用される用語“アリアル”は、合計5ないし10個の環のメンバーを有する単環及び二環式の炭素環系を指し、ここにおいて、系中の少なくとも一つの環は、芳香族であり、そしてここにおいて、系中のそれぞれの環は、3ないし7個の環のメンバーを含有する。用語“アリアル”は、用語“アリアル環”と互換的に使用することができる。本発明のある態様において、“アリアル”は、制約されるものではないが、フェニル、ピフェニル、ナフチル、アントラシル等を含む芳香族環系を指し、これらは、一つ又はそれより多い置換基を保有することができる。更に本明細書中で使用されるような用語“アリアル”の範囲内に含まれるものは、芳香族炭素環又は炭素環式環が、ペンダント環であるか、或いは芳香族炭素環が一つ又はそれより多いヘテロアリアル又はヘテロシクリル環、例えばインダニル、フタルイミジル、ナフトイミジル、フェナントリイジニル、又はテトラヒドロナフチル、等に縮合している基であるか否かに関わらず、芳香族炭素環が一つ又はそれより多いカルボシクリル環に縮合している基であり、ここにおいて、縮合した環系のペンダント環は芳香族炭素環である。

20

30

【0032】

[0027]単独で、或いは大きい分子、例えば“ヘテロアラルキル”、又は“ヘテロアラルコキシ”の一部として使用される用語“ヘテロアリアル”及び“ヘテロアラ - ”は、5ないし10個の環の原子、好ましくは5、6、又は9個の環の原子を有し；環式配列中で共有される6、10、又は14個の電子を有し；そして炭素原子に加えて、1から5個までの異種原子を有する基を指す。用語“異種原子”は、窒素、酸素、又は硫黄を指し、そして窒素又は硫黄のいずれもの酸化された形態、及び塩基性窒素のいずれもの第四化合物の形態を含む。ヘテロアリアル基は、制約されるものではないが、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、及びプテリジニルを含む。用語“ヘテロアリアル”及び“ヘテロアラ - ”は、本明細書中で使用する場合、更に、ヘテロ芳香族環が一つ又はそれより多いアリアル、脂環式環、又はヘテロシクリル環に縮合した基を含み、ここにおいて、縮合環系のペンダント環はヘテロ芳香族である。非制約的例は、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H - キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノ

40

50

チアジニル、フェノキサジニル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリニル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイソキノリニル、及びピリド[2, 3 - b] - 1, 4 - オキサジン - 3(4H) - オンを含む。ヘテロアリアル基は、単環又は二環式であることができる。用語“ヘテロアリアル”は、用語“ヘテロアリアル環”、“ヘテロアリアル基”、又は“ヘテロ芳香族”と互換的に使用することができ、いずれものこれらの用語は、所望により置換されていてもよい環を含む。用語“ヘテロアラルキル”は、ヘテロアリアル基によって置換されたアルキル基を指し、ここにおいて、アルキル及びヘテロアリアル部分は、独立に所望により置換されていてもよい。用語“ヘテロアリーレン”は、二価の単環又は二環式ヘテロアリアル環を指す。

【0033】

[0028]本明細書中で使用する場合、用語“複素環”、“ヘテロシクリル”、“複素環式ラジカル”、及び“複素環式環”は、互換的に使用され、そして安定な4ないし7員の単環式又は7 - 10員の二環式複素環分子を指し、これは、飽和又は部分的に不飽和のいずれかであり、そして炭素原子に加えて、一つ又はそれより多い、好ましくは一つないし四つの上記で定義したとおりの異種原子を有する。ある態様において、“複素環”基は、1, 1' - ヘテロシクリレン基（即ち、スピロ縮合環）である。複素環の環の原子に対する言及において使用される場合、用語“窒素”は、置換された窒素を含む。例として、酸素、硫黄又は窒素から選択される0 - 3個の異種原子を有する飽和の又は部分的に不飽和の環において、窒素は、N(3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピロリル中のような)、NH(ピロリジニル中のような)、又は<sup>+</sup>NR(N - 置換されたピロリジニル中のような)であることができる。

【0034】

[0029]複素環式環は、安定な構造をもたらすいずれもの異種原子又は炭素原子におけるそのペンダント基に接続することができ、そしていずれもの環の原子は、所望により置換されていることができる。このような飽和の又は部分的に不飽和の複素環ラジカルの例は、制約されるものではないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピペリジニル、ピロリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサソラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、及びキヌクリジニルを含む。用語“複素環”、“ヘテロシクリル”、“ヘテロシクリル環”、“複素環基”、“複素環分子”、及び“複素環ラジカル”は、本明細書中で互換的に使用され、そして更に、ヘテロシクリル環が、一つ又はそれより多いアリアル、ヘテロアリアル、又は脂環式環、例えばインドリニル、3H - インドリル、クロマニル、フェナントリジニル、2 - アザピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、オクタヒドロインドリル、又はテトラヒドロキノリニルに縮合した基を含み、ここにおいて、縮合した環系のペンダント環はヘテロシクリルである。ヘテロシクリル基は、単環又は二環式であることができる。用語“ヘテロシクリルアルキル”は、ヘテロシクリルによって置換されたアルキル基を指し、ここにおいて、アルキル及びヘテロシクリル部分は、独立に所望により置換されていてもよい。

【0035】

[0030]本明細書中で使用する場合、用語“部分的に不飽和な”は、環の原子間の少なくとも一つの二重又は三重結合を含むが、しかし芳香族ではない環分子を指す。用語“部分的に不飽和な”は、複数の不飽和部位を有する環を含むことを意図しているが、しかし本明細書中に定義されるようなアリアル又はヘテロアリアル分子を含むことは意図していない。

【0036】

[0031]本明細書中で使用する場合、用語“カルボシクリレン”又は“シクロアルキレン”は、互換的に使用され、そして二価のカルボシクリル又はシクロアルキル基を指す。ある態様において、カルボシクリレン又はシクロアルキレン基は、1, 1 - シクロアルキレン基（即ち、スピロ縮合環）である。例示的な1, 1 - シクロアルキレン基は、以下の式

10

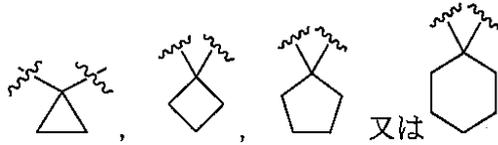
20

30

40

50

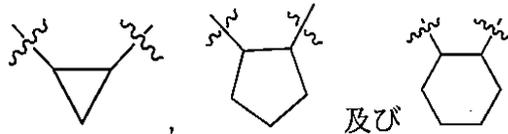
:  
【0037】  
【化4】



【0038】

を含む。他の態様において、シクロアルキレン基は、1,2-シクロアルキレン基又は1,3-シクロアルキレン基である。例示的な1,2-シクロアルキレン基は、以下の式：

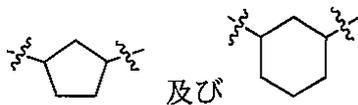
【0039】  
【化5】



【0040】

を含む。例示的な1,3-シクロアルキレン基は、以下の式：

【0041】  
【化6】



【0042】

を含む。

[0032]本明細書中に記載するように、本発明の化合物は、“所望により置換されていてよい”分子を含有することができる。一般的に、用語“置換された”は、用語“所望により”によって先行されているか否かに関わらず、指摘された分子の一つ又はそれより多い水素が適した置換基で置換されていることを意味する。他に示さない限り、“所望により置換されていてよい”基は、基のそれぞれの置換可能な位置において適した置換基を有することができ、そしていずれもの所定の構造中の一つより多い位置が、規定された基から選択される一つより多い置換基で置換することができる場合、置換基は、それぞれの位置において同一であるか又は異なっているかのいずれかであることができる。本発明下で想定される置換基の組合せは、好ましくは安定な又は化学的に可能な化合物の形成をもたらすものである。用語“安定な”は、本明細書中で使用する場合、その製造、検出を、そしてある態様において、その回収、精製を可能にする条件にかけられ、そして本明細書中で開示される一つ又はそれより多い目的のために使用された場合、実質的に変化しない化合物を指す。

【0043】

[0033]“所望により置換されていてよい”基の置換可能な炭素原子に対する適した一価の置換基は、独立に、ハロゲン； $-(CH_2)_{0-4}R$ ； $-(CH_2)_{0-4}OR$ ； $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR$ ； $-(CH_2)_{0-4}CH(OR)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}SR$ ； $R$ で置換されていることができる $-(CH_2)_{0-4}Ph$ ； $R$ で置換されていることができる $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ ； $R$ で置換されていることができる $-CH=CHPh$ ； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R)C(O)R$ ； $-N(R)C(S)R$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R)C(O)NR_2$ ； $-N(R)C(S)NR_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R)C(O)OR$ ； $-N(R)N(R)C(O)R$

10

20

30

40

50

; - N ( R ) N ( R ) C ( O ) N R <sub>2</sub> ; - N ( R ) N ( R ) C ( O ) O R  
 ; - ( C H <sub>2</sub> ) <sub>0 - 4</sub> C ( O ) R ; - C ( S ) R ; - ( C H <sub>2</sub> ) <sub>0 - 4</sub> C ( O ) O R  
 ; - ( C H <sub>2</sub> ) <sub>0 - 4</sub> C ( O ) S R ; - ( C H <sub>2</sub> ) <sub>0 - 4</sub> C ( O ) O S i R <sub>3</sub> ; -  
 ( C H <sub>2</sub> ) <sub>0 - 4</sub> O C ( O ) R - ; - O C ( O ) ( C H <sub>2</sub> ) <sub>0 - 4</sub> S R - ; - S C ( S )  
 S R ° ; - ( C H <sub>2</sub> ) <sub>0 - 4</sub> S C ( O ) R ; - ( C H <sub>2</sub> ) <sub>0 - 4</sub> C ( O ) N R <sub>2</sub> ; -  
 C ( S ) N R <sub>2</sub> ; - C ( S ) S R ; - S C ( S ) S R ; - ( C H <sub>2</sub> ) <sub>0 - 4</sub> O C ( O )  
 N R <sub>2</sub> ; - C ( O ) N ( O R ) R ; - C ( O ) C ( O ) R ; - C ( O ) C H  
<sub>2</sub> C ( O ) R ; - C ( N O R ) R ; - ( C H <sub>2</sub> ) <sub>0 - 4</sub> S S R ; - ( C H <sub>2</sub> ) <sub>0 - 4</sub>  
 S ( O ) <sub>2</sub> R ; - ( C H <sub>2</sub> ) <sub>0 - 4</sub> S ( O ) <sub>2</sub> O R ; - ( C H <sub>2</sub> ) <sub>0 - 4</sub> O S ( O )  
<sub>2</sub> R ; - S ( O ) <sub>2</sub> N R <sub>2</sub> ; - ( C H <sub>2</sub> ) <sub>0 - 4</sub> S ( O ) R ; - N ( R ) S  
 ( O ) <sub>2</sub> N R <sub>2</sub> ; - N ( R ) S ( O ) <sub>2</sub> R ; - N ( O R ) R ; - C ( N H ) N  
 R <sub>2</sub> ; - P ( O ) <sub>2</sub> R ; - P ( O ) R <sub>2</sub> ; - O P ( O ) R <sub>2</sub> ; - O P ( O ) ( O  
 R ) <sub>2</sub> ; - S i R <sub>3</sub> ; - ( C <sub>1 - 4</sub> 直鎖又は分枝鎖アルキレン ) O - N ( R ) <sub>2</sub> ;  
 又は - ( C <sub>1 - 4</sub> 直鎖又は分枝鎖アルキレン ) C ( O ) O - N ( R ) <sub>2</sub> であり、ここに  
 おいて、それぞれの R は、以下に定義されるように置換することができ、そして独立に  
 水素、C <sub>1 - 6</sub> 脂肪族、- C H <sub>2</sub> P h、- O ( C H <sub>2</sub> ) <sub>0 - 1</sub> P h、或いは窒素、酸素、  
 又は硫黄から独立に選択される 0 - 4 個の異種原子を有する 5 - 6 員の飽和の、部分的に  
 不飽和の、又はアリールの環であるか、或いは上記の定義にも関わらず、R の二つの独立  
 の存在は、その介在する原子 ( 類 ) と一緒に選択されて、窒素、酸素、又は硫黄から独立  
 に選択される 0 - 4 個の異種原子を有する、3 - 1 2 員の飽和の、部分的に不飽和の、  
 又はアリールの単環又は二環式環を形成し、これらは、以下に定義されるように置換され  
 ていることができる。

10

20

【 0 0 4 4 】

[0034] R ( 又は R の二つの独立の存在をその介在する原子と一緒に選択することによ  
 って形成された環 ) に対する適した一価の置換基は、独立に、ハロゲン、- ( C H <sub>2</sub> )  
<sub>0 - 2</sub> R 、- ( ハロ R )、- ( C H <sub>2</sub> ) <sub>0 - 2</sub> O H、- ( C H <sub>2</sub> ) <sub>0 - 2</sub> O R 、-  
 ( C H <sub>2</sub> ) <sub>0 - 2</sub> C H ( O R ) <sub>2</sub> ; - O ( ハロ R )、- C N、- N <sub>3</sub>、- ( C H <sub>2</sub> )  
<sub>0 - 2</sub> C ( O ) R 、- ( C H <sub>2</sub> ) <sub>0 - 2</sub> C ( O ) O H、- ( C H <sub>2</sub> ) <sub>0 - 2</sub> C ( O ) O  
 R 、- ( C H <sub>2</sub> ) <sub>0 - 2</sub> S R 、- ( C H <sub>2</sub> ) <sub>0 - 2</sub> S H、- ( C H <sub>2</sub> ) <sub>0 - 2</sub> N H <sub>2</sub>  
 、- ( C H <sub>2</sub> ) <sub>0 - 2</sub> N H R 、- ( C H <sub>2</sub> ) <sub>0 - 2</sub> N R <sub>2</sub>、- N O <sub>2</sub>、- S i R <sub>3</sub>  
 、- O S i R <sub>3</sub>、- C ( O ) S R 、- ( C <sub>1 - 4</sub> 直鎖又は分枝鎖アルキレン ) C ( O )  
 ) O R 、又は - S S R であり、ここにおいて、それぞれの R は、非置換であるか、  
 或いは“ ハロ ” によって先行された場合、一つ又はそれより多いハロゲンでのみ置換され  
 、そして C <sub>1 - 4</sub> 脂肪族、- C H <sub>2</sub> P h、- O ( C H <sub>2</sub> ) <sub>0 - 1</sub> P h、或いは窒素、酸素  
 、又は硫黄から独立に選択される 0 - 4 個の異種原子を有する、5 - 6 員の飽和の、部分  
 的に不飽和の、又はアリールの環から独立に選択される。R の飽和の炭素原子に対する  
 適した二価の置換基は、= O 及び = S を含む。

30

【 0 0 4 5 】

[0035] “ 所望により置換されていてもよい ” 基の飽和の炭素原子に対する適した二価の  
 置換基は、次 : = O、= S、= N N R \* <sub>2</sub>、= N N H C ( O ) R \*、= N N H C ( O ) O  
 R \*、= N N H S ( O ) <sub>2</sub> R \*、= N R \*、= N O R \*、- O ( C ( R \* <sub>2</sub> ) ) <sub>2 - 3</sub> O  
 -、又は - S ( C ( R \* <sub>2</sub> ) ) <sub>2 - 3</sub> S - を含み、ここにおいて、R \* のそれぞれの独立  
 の存在は、水素、以下に定義されるように置換することができる C <sub>1 - 6</sub> 脂肪族、或いは  
 窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される 0 - 4 個の異種原子を有する、非置換の 5 -  
 6 員の飽和の、部分的に不飽和の、又はアリールの環から選択される。“ 所望により置換  
 されていてもよい ” 基の隣接する置換可能な炭素に結合する適した二価の置換基は : - O  
 ( C R \* <sub>2</sub> ) <sub>2 - 3</sub> O - を含み、ここにおいて、R \* のそれぞれの独立の存在は、水素、  
 以下に定義されるように置換することができる C <sub>1 - 6</sub> 脂肪族、或いは窒素、酸素、又は  
 硫黄から独立に選択される 0 - 4 個の異種原子を有する、非置換の 5 - 6 員の飽和の、部  
 分的に不飽和の、又はアリールの環から選択される。

40

50

## 【 0 0 4 6 】

[0036] R<sup>\*</sup> の脂肪族基に対する適した置換基は、ハロゲン、-R、-(ハロR)、-OH、-OR、-O(ハロR)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR、-NH<sub>2</sub>、-NHR、-NR<sub>2</sub>、又は-NO<sub>2</sub>を含み、ここにおいて、それぞれのRは、非置換であるか、又は“ハロ”によって先行されている場合、一つ又はそれより多いハロゲンでのみによって置換され、そして、独立にC<sub>1-4</sub>脂肪族、-CH<sub>2</sub>Ph、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph、或いは窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される0-4個の異種原子を有する、5-6員の飽和の、部分的に不飽和の、又はアリーの環である。

## 【 0 0 4 7 】

[0037] “ 所望により置換されていてもよい ” 基の置換可能な窒素に対する適した置換基は、-R<sup>†</sup>、-NR<sup>†</sup><sub>2</sub>、-C(O)R<sup>†</sup>、-C(O)OR<sup>†</sup>、-C(O)C(O)R<sup>†</sup>、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>†</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>†</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>†</sup><sub>2</sub>、-C(S)NR<sup>†</sup><sub>2</sub>、-C(NH)NR<sup>†</sup><sub>2</sub>、又は-N(R<sup>†</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>†</sup>を含み；ここにおいて、それぞれのR<sup>†</sup>は、独立に水素、以下に定義されるように置換することができるC<sub>1-6</sub>脂肪族、非置換の-OPh、或いは窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される0-4個の異種原子を有する、非置換の5-6員の飽和の、部分的に不飽和の、又は芳香族の環であるか、或いは上記の定義に関わらず、R<sup>†</sup>の二つの独立の存在はその介在する原子(類)と一緒に選択されて、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される0-4個の異種原子を有する、非置換の3-12員の飽和の、部分的に不飽和の、或いはアリーの単環又は二環式の環を形成する。

## 【 0 0 4 8 】

[0038] R<sup>†</sup> の脂肪族基に対する適した置換基は、独立にハロゲン、-R、-(ハロR)、-OH、-OR、-O(ハロR)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR、-NH<sub>2</sub>、-NHR、-NR<sub>2</sub>、又は-NO<sub>2</sub>であり、ここにおいて、それぞれのRは、非置換であるか、又は“ハロ”によって先行された場合、一つ又はそれより多いハロゲンでのみ置換され、そして独立にC<sub>1-4</sub>脂肪族、-CH<sub>2</sub>Ph、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Phであるか、或いは窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される0-4個の異種原子を有する、5-6員の飽和の、部分的に不飽和の、又はアリーの環である。

## 【 0 0 4 9 】

[0039] 本明細書中で使用する場合、用語“ 阻害剤 ” は、測定可能な親和性を持つ酵素を使用して、標的のS-アデノシルメチオニン(SAM)に結合し及び/又はそれを阻害する化合物として定義される。ある態様において、阻害剤は、約50μMより小さい、約1μMより小さい、約500nMより小さい、約100nMより小さい、又は約10nMより小さいIC<sub>50</sub>及び/又は結合定数を有する。

## 【 0 0 5 0 】

[0040] 用語“ 測定可能な親和性 ” 及び“ 測定可能な程度阻害する ” は、本明細書中で使用する場合、提供された化合物又はその組成物、及び少なくとも一つのSAM依存性酵素を含んでなる試料、並びに前記化合物、又はその組成物の非存在における、少なくとも一つのSAM依存性酵素を含んでなる同等の試料間の、酵素を使用する、少なくとも一つのSAMの活性の測定可能な変化を意味する。

## 【 0 0 5 1 】

## 3 . 例示的化合物の説明

[0041] ある態様において、本発明は、以下の式I :

## 【 0 0 5 2 】

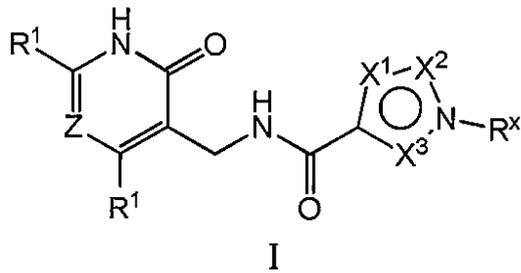
10

20

30

40

【化7】

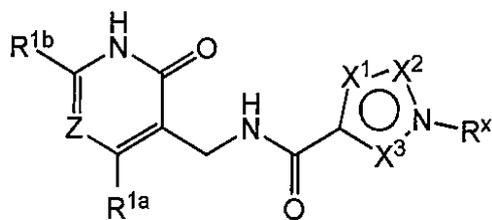


【0053】

の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、ここにおいて、それぞれの可変基は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。この同じ構造は、更に、左手の環に接続する二つのR<sup>1</sup>分子間を識別するために、以下の式：

【0054】

【化8】



【0055】

のように表すこともできる。

[0042]一般的に上記で、そして本明細書中で定義されるように、Zは、=C(R<sup>2</sup>)-又は=N-であり、ここにおいて、R<sup>2</sup>は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、Zは、=C(R<sup>2</sup>)-であり、ここにおいてR<sup>2</sup>は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、Zは、=CH-である。幾つかの態様において、Zは、=N-である。

【0056】

[0043]一般的に上記で、そして本明細書中で定義されるように、それぞれのX<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>は、=N-及び=C(R<sup>3</sup>)-から独立に選択され、ここにおいて、R<sup>3</sup>は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、それぞれのX<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>は、独立に=C(R<sup>3</sup>)-であり、ここにおいて、R<sup>3</sup>は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、X<sup>1</sup>は=C(R<sup>3</sup>)-であり、そしてX<sup>2</sup>は=N-であり、ここにおいて、R<sup>3</sup>は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、X<sup>1</sup>は、=CH-、=C(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)-及び=C(アリール)から選択され、そしてX<sup>2</sup>は=N-である。幾つかの態様において、X<sup>1</sup>は、=CH-、=C(CH<sub>3</sub>)-及び=C(フェニル)から選択され、そしてX<sup>2</sup>は=N-であり、ここにおいて、フェニルは、所望により置換されていてもよい。幾つかの態様において、X<sup>1</sup>は、=C(H)-であり、そしてX<sup>2</sup>は=N-である。幾つかの態様において、X<sup>1</sup>は、=C(CH<sub>3</sub>)-であり、そしてX<sup>2</sup>は=N-である。幾つかの態様において、X<sup>1</sup>は、=C(R<sup>3</sup>)-であり、そしてX<sup>2</sup>は=N-であり、ここにおいて、R<sup>3</sup>は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、X<sup>2</sup>は、=C(H)-であり、そしてX<sup>1</sup>は=N-である。幾つかの態様において、X<sup>2</sup>は、=C(CH<sub>3</sub>)-であり、そしてX<sup>1</sup>は=N-である。幾つかの態様において、X<sup>1</sup>は、=CH-、=C(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)-及び=C(アリール)から選択される。幾つかの態様において、X<sup>2</sup>は=N-である。

【0057】

[0044]幾つかの態様において、それぞれのX<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>は、独立に=C(R<sup>3</sup>)-であ

10

20

30

40

50

り、ここにおいて、二つの  $R^3$  は、それにこれらが結合している炭素原子と一緒に選択されて、 $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  を含んでなる環に縮合したアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、又はカルボシクリルを形成し、ここにおいて、それぞれの  $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、それぞれの  $X^1$  及び  $X^2$  は、独立に  $=C(R^3)-$  であり、ここにおいて、二つの  $R^3$  は、それにこれらが結合している炭素原子と一緒に選択されて、 $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  を含んでなる環に縮合したアリール、ヘテロアリール、又はカルボシクリルを形成し、ここにおいて、それぞれの  $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。

【0058】

[0045] 一般的に上記で、そして本明細書中で定義されるように、 $X^3$  は、 $=N-$  及び  $=C(R^6)-$  から独立に選択され、ここにおいて、 $R^6$  は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。

【0059】

[0046] 幾つかの態様において、 $X^3$  は、 $=N-$  である。

[0047] 幾つかの態様において、 $X^3$  は、 $=C(R^6)-$  であり、ここにおいて、 $R^6$  は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、 $X^3$  は、 $=C(C_1-C_4 \text{ アルキル})-$ 、 $=CH-$ 、 $=C(OH)-$ 、 $=C(CN)-$ 、 $=C(O-C_1-C_4 \text{ アルキル})-$ 、 $=C(C(O)-N(R^7)_2)-$ 、 $=C(\text{アリール})-$ 、 $=C(\text{カルボシクリル})-$ 、及び  $=C(\text{ヘテロシクリル})-$  から選択され、ここにおいて、それぞれの  $R^7$  は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、 $X^3$  は、 $=CH-$ 、 $=C(CH_3)-$ 、 $=C(CH_2CH_3)-$ 、 $=C(OH)-$ 、 $=C(CN)-$ 、 $=C(OCH_3)-$ 、 $=C(C(O)NH_2)-$ 、 $=C(\text{シクロプロピル})-$ 、 $=C(\text{フェニル})-$ 、及び  $=C(\text{オキセタニル})-$  から選択され、ここにおいて、シクロプロピル、フェニル又はオキセタニルは、所望により置換されていてもよい。幾つかの態様において、 $X^3$  は、 $=CH-$ 、 $=C(CH_3)-$ 、 $=C(CH_2CH_3)-$ 、 $=C(OH)-$ 、 $=C(CN)-$ 、 $=C(O-CH_3)-$ 、 $=C(C(O)-NH_2)-$ 、 $=C(\text{シクロプロピル})-$ 、 $=C(\text{フェニル})-$ 、及び  $=C(\text{オキセタニル})-$  から選択され、ここにおいて、シクロプロピル、フェニル又はオキセタニルは、置換されている。幾つかの態様において、 $X^3$  は、 $=CH-$ 、 $=C(CH_3)-$ 、 $=C(CH_2CH_3)-$ 、 $=C(OH)-$ 、 $=C(CN)-$ 、 $=C(O-CH_3)-$ 、 $=C(C(O)-NH_2)-$ 、 $=C(\text{シクロプロピル})-$ 、 $=C(\text{フェニル})-$ 、及び  $=C(\text{オキセタニル})-$  から選択され、ここにおいて、シクロプロピル、フェニル又はオキセタニルは、非置換である。幾つかの態様において、 $X^3$  は、 $=CH-$ 、 $=C(CH_3)-$ 、又は  $=C(\text{フェニル})-$  から選択され、ここにおいて、フェニルは、所望により置換されていてもよい。

【0060】

[0048] 一般的に上記で、そして本明細書中で定義されるように、それぞれの  $R^1$  及び  $R^2$  は、水素、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_1-C_4$  アルキル、 $-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキレン})-$  アリール、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキレン})-$  ヘテロアリール、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキレン})-$  ヘテロシクリル、及び  $-(C_0-C_4 \text{ アルキレン})-$  カルボシクリルから独立に選択されるか；或いは

一つの  $R^1$  及び  $R^2$  は、それにこれらが結合している原子と一緒に選択されて、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、又はカルボシクリル環を形成し；  
 ここにおいて、それぞれの  $R^7$  は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。

【0061】

[0049] 幾つかの態様において、それぞれの  $R^1$  及び  $R^2$  は、水素である。幾つかの態様において、それぞれの  $R^1$  及び  $R^2$  は、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_1-C_4$  アルキル、 $-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキレン})-$  アリール

10

20

30

40

50

、 - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> アルキレン) - ヘテロアリール、 - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> アルキレン) - ヘテロシクリル、及び - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> アルキレン) - カルボシクリルから独立に選択されるか；  
或いは

一つの R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、それにこれらが結合している原子と一緒に選択されて、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、又はカルボシクリル環を形成し；

ここにおいて、それぞれの R<sup>7</sup> は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。

【0062】

[0050] 幾つかの態様において、それぞれの R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、ハロ、 - OH、 - CN、 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、 - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル)、 - N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、 - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> アルキレン) - アリール、 - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> アルキレン) - ヘテロアリール、 - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> アルキレン) - ヘテロシクリル、及び - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> アルキレン) - カルボシクリルから独立に選択され、ここにおいて、それぞれの R<sup>7</sup> は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。

10

【0063】

幾つかの態様において、一つの R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、それにこれらが結合している原子と一緒に選択されて、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、又はカルボシクリル環を形成する。

【0064】

[0051] 幾つかの態様において、それぞれの R<sup>1</sup> は、水素及び - CH<sub>3</sub> から独立に選択される。幾つかの態様において、それぞれの R<sup>1</sup> は、水素である。幾つかの態様において、それぞれの R<sup>1</sup> は、 - CH<sub>3</sub> である。幾つかの態様において、一つの R<sup>1</sup> は、水素である。幾つかの態様において、一つの R<sup>1</sup> は、 - CH<sub>3</sub> である。幾つかの態様において、一つの R<sup>1</sup> は、 - CH<sub>3</sub> であり、そして他方の R<sup>1</sup> は、 - O - CH<sub>3</sub> 及び - NH - CH<sub>3</sub> から選択される。

20

【0065】

[0052] 幾つかの態様において、それぞれの R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、水素である。幾つかの態様において、それぞれの R<sup>1</sup> は、 - CH<sub>3</sub> であり；そして Z は、 = C(H) - である。幾つかの態様において、一つの R<sup>1</sup> は、 - CH<sub>3</sub> であり；他方の R<sup>1</sup> は、 - O - CH<sub>3</sub> 又は - NH - CH<sub>3</sub> であり；そして Z は、 = C(H) - である。

30

【0066】

[0053] 幾つかの態様において、R<sup>2</sup> は、水素である。

[0054] 幾つかの態様において、一つの R<sup>1</sup> は、 - CH<sub>3</sub> であり、そして他方の R<sup>1</sup> は、 - C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル及び - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル) から選択され、ここにおいて、R<sup>1</sup> は、一つ又はそれより多いフルオロで所望により置換されていてもよい。この態様の一つの側面において、R<sup>1b</sup> は、 - CH<sub>3</sub> である。この態様のもう一つの側面において、R<sup>1a</sup> は、 - OCH<sub>3</sub>、 - CH<sub>3</sub>、 - OCHF<sub>2</sub>、及び - CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> から選択される。この態様の更に具体的な側面において、R<sup>1b</sup> は - CH<sub>3</sub> であり、そして Z は = CH - である。この態様のなお更に具体的な側面において、R<sup>1a</sup> は、 - OCH<sub>3</sub>、 - CH<sub>3</sub>、 - OCHF<sub>2</sub>、及び - CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> から選択され；R<sup>1b</sup> は - CH<sub>3</sub> であり；そして Z は = CH - である。

40

【0067】

[0055] 一般的に上記で、そして本明細書中で定義されるように、それぞれの R<sup>3</sup> 及び R<sup>6</sup> は、水素、ハロ、 - CN、 - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> アルキレン) - R<sup>8</sup>、 - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル又はアルキニル) - R<sup>9</sup>、 - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキレン) - O - R<sup>9</sup>、 - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキレン) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキレン) - R<sup>8</sup>、 - O - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> アルキレン) - R<sup>9</sup>、 - O - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキレン) - O - R<sup>8</sup>、 - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキレン) - R<sup>9</sup>、 - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> アルキレン) - N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、 - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> アルキレン) - C(O) - O - R<sup>9</sup>、 - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> アルキレン) - O - C(O) - R<sup>9</sup>、 - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> アルキレン) - C(O) - N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、 - (C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub> アルキレン) - N(R<sup>9</sup>) - C

50

(O) - R<sup>9</sup>、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-C(O)-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-N(R<sup>9</sup>)-C(O)-(R<sup>7</sup>)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-S(O)-R<sup>8</sup>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>及び-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>から独立に選択されるか；或いは

二つのR<sup>3</sup>は、それにこれらが結合している炭素原子と一緒に選択されて、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>を含んでなる環に縮合したアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、又はカルボシクリルを形成し；

ここにおいて、それぞれのX<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。

【0068】

[0056]幾つかの態様において、それぞれのR<sup>3</sup>及びR<sup>6</sup>は、水素、ハロ、-CN、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-R<sup>8</sup>、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル又はアルキニル)-R<sup>9</sup>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-O-R<sup>8</sup>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-R<sup>8</sup>、-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-R<sup>9</sup>、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-O-R<sup>8</sup>、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-R<sup>9</sup>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-C(O)-O-R<sup>9</sup>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-O-C(O)-R<sup>9</sup>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-C(O)-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-N(R<sup>9</sup>)-C(O)-R<sup>9</sup>、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-C(O)-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-N(R<sup>9</sup>)-C(O)-(R<sup>9</sup>)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-S(O)-R<sup>8</sup>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>及び-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>から独立に選択されるか；或いは

二つのR<sup>3</sup>は、それにこれらが結合している炭素原子と一緒に選択されて、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>を含んでなる環に縮合したアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、又はカルボシクリルを形成し；

ここにおいて、それぞれのX<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。

【0069】

[0057]幾つかの態様において、それぞれのR<sup>3</sup>及びR<sup>6</sup>は、水素、ハロ、-CN、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-R<sup>8</sup>、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル又はアルキニル)-R<sup>9</sup>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-O-R<sup>9</sup>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-R<sup>8</sup>、-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-R<sup>9</sup>、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-O-R<sup>8</sup>、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-R<sup>9</sup>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-C(O)-O-R<sup>9</sup>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-O-C(O)-R<sup>9</sup>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-C(O)-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-N(R<sup>9</sup>)-C(O)-R<sup>9</sup>、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-C(O)-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-N(R<sup>9</sup>)-C(O)-(R<sup>7</sup>)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-S(O)-R<sup>8</sup>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>及び-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>から独立に選択され、ここにおいて、それぞれのR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。

【0070】

[0058]幾つかの態様において、それぞれのR<sup>3</sup>は、独立に水素である。

[0059]幾つかの態様において、一つのR<sup>3</sup>は水素であり、そして他方のR<sup>3</sup>は、ハロ、-CN、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-R<sup>8</sup>、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル又はアルキニル)-R<sup>9</sup>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-O-R<sup>9</sup>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-R<sup>8</sup>、-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-R<sup>9</sup>、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-O-R<sup>8</sup>、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-R<sup>9</sup>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-C(O)-O-R<sup>9</sup>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-O-C(O)-R<sup>9</sup>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-C(O)-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-N(R<sup>9</sup>)-C(O)-R<sup>9</sup>、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-C(O)-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-N(R<sup>9</sup>)-C(O)-(R<sup>7</sup>)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-S(O)-R<sup>8</sup>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>及び-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>から独立に選択され、ここにおいて、それぞれのR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。

10

20

30

40

50

O) - N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-N(R<sup>9</sup>)-C(O)-R<sup>9</sup>、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-C(O)-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-N(R<sup>9</sup>)-C(O)-(R<sup>7</sup>)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-S(O)-R<sup>8</sup>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>及び-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>から独立に選択され、ここにおいて、それぞれのR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。

【0071】

[0060]幾つかの態様において、一つのR<sup>3</sup>は、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-R<sup>8</sup>であり、ここにおいて、R<sup>8</sup>は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、一つのR<sup>3</sup>はR<sup>8</sup>であり、ここにおいて、R<sup>8</sup>は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、一つのR<sup>3</sup>はアリールである。幾つかの態様において、一つのR<sup>3</sup>は、所望により置換されていてもよいフェニルである。幾つかの態様において、一つのR<sup>3</sup>は、非置換のフェニルである。幾つかの態様において、一つのR<sup>3</sup>は、置換されたフェニルである。幾つかの態様において、一つのR<sup>3</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである。幾つかの態様において、一つのR<sup>3</sup>は、メチルである。幾つかの態様において、R<sup>3</sup>は、3-メトキシである。

10

【0072】

[0061]幾つかの態様において、二つのR<sup>3</sup>は、それにこれらが結合している炭素原子と一緒に選択されて、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>を含んでなる環に縮合したアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、又はカルボシクリルを形成し、ここにおいて、それぞれのX<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、二つのR<sup>3</sup>は、それにこれらが結合している炭素原子と一緒に選択されて、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>を含んでなる環に縮合したアリール、ヘテロアリール、又はカルボシクリルを形成し、ここにおいて、それぞれのX<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。

20

【0073】

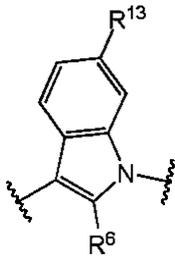
[0062]幾つかの態様において、二つのR<sup>3</sup>は、それにこれらが結合している炭素原子と一緒に選択されて、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>を含んでなる環に縮合したアリールを形成し、ここにおいて、それぞれのX<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、二つのR<sup>3</sup>は、それにこれらが結合している炭素原子と一緒に選択されて、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>を含んでなる環に縮合した所望により置換されていてもよいフェニルを形成し、ここにおいて、それぞれのX<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、二つのR<sup>3</sup>は、それにこれらが結合している炭素原子と一緒に選択されて、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>を含んでなる環に縮合した非置換のフェニルを形成し、ここにおいて、それぞれのX<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、二つのR<sup>3</sup>は、それにこれらが結合している炭素原子と一緒に選択されて、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>を含んでなる環に縮合した置換されたフェニルを形成し、ここにおいて、それぞれのX<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、二つのR<sup>3</sup>は、それにこれらが結合している炭素原子と一緒に選択されて、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>を含んでなる環に縮合したアリールを形成し、ここにおいて、X<sup>3</sup>は、=CH-、=C(CH<sub>3</sub>)-、又は=C(フェニル)-から選択され、ここにおいて、フェニルは、所望により置換されていてもよく；そしてここにおいて、それぞれのX<sup>1</sup>、及びX<sup>2</sup>は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、二つのR<sup>3</sup>は、それにこれらが結合している炭素原子と一緒に選択されて、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>を含んでなる環に縮合したアリールを形成し、ここにおいて、縮合した環は、以下の構造：

30

40

【0074】

## 【化9】



## 【0075】

を有し；ここにおいて、 $R^6$  は、本明細書中で定義したとおりであり；そして $R^{13}$  は、水素、ハロ、フェニル、ピリジニル、及び - O - (  $C_1 - C_4$  アルキル ) から選択される。

10

## 【0076】

[0063] 幾つかの態様において、二つの  $R^3$  は、それにこれらが結合している炭素原子と一緒に選択されて、 $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  を含んでなる環に縮合したヘテロアリアルを形成し、ここにおいて、それぞれの  $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、二つの  $R^3$  は、それにこれらが結合している炭素原子と一緒に選択されて、 $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  を含んでなる環に縮合した所望により置換されていてもよいピラジニル、ピリミジニル又はピリジル環を形成し、ここにおいて、それぞれの  $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、二つの  $R^3$  は、それにこれらが結合している炭素原子と一緒に選択されて、 $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  を含んでなる環に縮合した非置換のピラジニル、ピリミジニル又はピリジル環を形成し、ここにおいて、それぞれの  $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、二つの  $R^3$  は、それにこれらが結合している炭素原子と一緒に選択されて、 $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  を含んでなる環に縮合した置換されたピラジニル、ピリミジニル又はピリジル環を形成し、ここにおいて、それぞれの  $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、二つの  $R^3$  は、それにこれらが結合している炭素原子と一緒に選択されて、 $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  を含んでなる環に縮合した所望により置換されていてもよいピリジル環を形成し、ここにおいて、それぞれの  $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、二つの  $R^3$  は、それにこれらが結合している炭素原子と一緒に選択されて、 $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  を含んでなる環に縮合した所望により置換されていてもよいピリダジニル環を形成し、ここにおいて、それぞれの  $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、二つの  $R^3$  は、それにこれらが結合している炭素原子と一緒に選択されて、 $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  を含んでなる環に縮合した所望により置換されていてもよいピリミジニル環を形成し、ここにおいて、それぞれの  $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、二つの  $R^3$  は、それにこれらが結合している炭素原子と一緒に選択されて、 $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  を含んでなる環に縮合した所望により置換されていてもよいピラジニル環を形成し、ここにおいて、それぞれの  $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、二つの  $R^3$  は、それにこれらが結合している炭素原子と一緒に選択されて、 $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  を含んでなる環に縮合したピリジルを形成し、ここにおいて、縮合した環は、以下の構造：

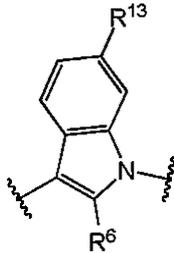
20

30

40

## 【0077】

## 【化10】



## 【0078】

を有し、ここにおいて、 $R^6$  は、本明細書中で定義したとおりであり；そして  $R^{13}$  は、水素、ハロ、フェニル、ピリジニル、及び  $-O-(C_1-C_4)$  アルキル から選択される。

10

## 【0079】

[0064] 幾つかの態様において、二つの  $R^3$  は、それにこれらが結合している炭素原子と一緒に選択されて、 $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  を含んでなる環に縮合したヘテロシクリルを形成し、ここにおいて、それぞれの  $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。

## 【0080】

[0065] 幾つかの態様において、二つの  $R^3$  は、それにこれらが結合している炭素原子と一緒に選択されて、 $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  を含んでなる環に縮合したカルボシクリルを形成し、ここにおいて、それぞれの  $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、二つの  $R^3$  は、それにこれらが結合している炭素原子と一緒に選択されて、 $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  を含んでなる環に縮合したシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチル環を形成し、ここにおいて、それぞれの  $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、二つの  $R^3$  は、それにこれらが結合している炭素原子と一緒に選択されて、 $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  を含んでなる環に縮合したシクロペンチル環を形成し、ここにおいて、それぞれの  $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。

20

## 【0081】

[0066] 幾つかの態様において、 $R^6$  は、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-(C_0-C_4)$  アルキレン)  $-R^8$ 、 $-(C_2-C_6)$  アルケニル又はアルキニル)  $-R^9$ 、 $-(C_1-C_4)$  アルキレン)  $-O-R^9$ 、 $-(C_1-C_4)$  アルキレン)  $-O-(C_1-C_4)$  アルキレン)  $-R^8$ 、 $-O-(C_0-C_4)$  アルキレン)  $-R^9$ 、 $-O-(C_2-C_4)$  アルキレン)  $-O-R^8$ 、 $-O-(C_1-C_4)$  アルキレン)  $-R^9$ 、 $-(C_0-C_4)$  アルキレン)  $-N(R^7)_2$ 、 $-(C_0-C_4)$  アルキレン)  $-C(O)-O-R^9$ 、 $-(C_0-C_4)$  アルキレン)  $-O-C(O)-R^9$ 、 $-(C_0-C_4)$  アルキレン)  $-C(O)-N(R^7)_2$ 、 $-(C_0-C_4)$  アルキレン)  $-N(R^9)-C(O)-R^9$ 、 $-O-(C_1-C_4)$  アルキレン)  $-C(O)-N(R^7)_2$ 、 $-O-(C_2-C_4)$  アルキレン)  $-N(R^9)-C(O)-(R^7)$ 、 $-(C_0-C_4)$  アルキレン)  $-S(O)-R^8$ 、 $-(C_0-C_4)$  アルキレン)  $-S(O)_2-R^8$  及び  $-(C_0-C_4)$  アルキレン)  $-S(O)_2-N(R^7)_2$  から選択され、ここにおいて、それぞれの  $R^7$ 、 $R^8$  及び  $R^9$  は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。

30

40

## 【0082】

[0067] 幾つかの態様において、 $R^6$  は水素である。幾つかの態様において、 $R^6$  は、ハロ、 $-CN$ 、 $-(C_0-C_4)$  アルキレン)  $-R^8$ 、 $-(C_2-C_6)$  アルケニル又はアルキニル)  $-R^9$ 、 $-(C_1-C_4)$  アルキレン)  $-O-R^9$ 、 $-(C_1-C_4)$  アルキレン)  $-O-(C_1-C_4)$  アルキレン)  $-R^8$ 、 $-O-(C_0-C_4)$  アルキレン)  $-R^9$ 、 $-O-(C_2-C_4)$  アルキレン)  $-O-R^8$ 、 $-O-(C_1-C_4)$  アルキレン)  $-R^9$ 、 $-(C_0-C_4)$  アルキレン)  $-N(R^7)_2$ 、 $-(C_0-C_4)$  アルキレン)  $-C(O)-O-R$

50

$^9$ 、 $- (C_0 - C_4 \text{ アルキレン}) - O - C(O) - R^9$ 、 $- (C_0 - C_4 \text{ アルキレン}) - C(O) - N(R^7)_2$ 、 $- (C_0 - C_4 \text{ アルキレン}) - N(R^9) - C(O) - R^9$ 、 $- O - (C_1 - C_4 \text{ アルキレン}) - C(O) - N(R^7)_2$ 、 $- O - (C_2 - C_4 \text{ アルキレン}) - N(R^9) - C(O) - (R^7)$ 、 $- (C_0 - C_4 \text{ アルキレン}) - S(O) - R^8$ 、 $- (C_0 - C_4 \text{ アルキレン}) - S(O)_2 - R^8$  及び  $- (C_0 - C_4 \text{ アルキレン}) - S(O)_2 - N(R^7)_2$  から選択され、ここにおいて、それぞれの  $R^7$ 、 $R^8$  及び  $R^9$  は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。

【0083】

[0068] 幾つかの態様において、 $R^6$  は、 $- O - (C_2 - C_4 \text{ アルキレン}) - N(R^9) - C(O) - (R^7)$  であり、ここにおいて、それぞれの  $R^7$  及び  $R^9$  は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、 $R^6$  は、 $- O - (C_2 - C_4 \text{ アルキレン}) - N(R^9) - C(O) - (C_0 - C_4 \text{ アルキレン}) - R^9$  であり、ここにおいて、それぞれの  $R^9$  は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。

10

【0084】

[0069] 幾つかの態様において、 $R^6$  は、水素及び  $- (C_0 - C_4 \text{ アルキレン}) - R^8$  から選択され、ここにおいて、 $R^8$  は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、 $R^6$  は、水素及び  $R^8$  から選択され、ここにおいて、 $R^8$  は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、 $R^6$  は、水素、メチル及び所望により置換されていてもよいフェニルから選択される。

20

【0085】

[0070] 幾つかの態様において、 $R^6$  は、 $- (C_0 - C_4 \text{ アルキレン}) - R^8$  であり、ここにおいて、 $R^8$  は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、 $R^6$  は、 $R^8$  であり、ここにおいて、 $R^8$  は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。

【0086】

[0071] 幾つかの態様において、 $R^6$  は、 $C_1 - C_4$  アルキルである。幾つかの態様において、 $R^6$  はメチルである。幾つかの態様において、 $R^6$  はエチルである。

[0072] 幾つかの態様において、 $R^6$  は、アリールである。幾つかの態様において、 $R^6$  は、所望により置換されていてもよいフェニルである。幾つかの態様において、 $R^6$  は、置換されたフェニルである。幾つかの態様において、 $R^6$  は、非置換のフェニルである。

30

【0087】

[0073] 幾つかの態様において、 $R^6$  は、ヘテロアリールである。

[0074] 幾つかの態様において、 $R^6$  は、ヘテロシクリルである。幾つかの態様において、 $R^6$  は、テトラヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロフラニル、又はオキセタニルである。幾つかの態様において、 $R^6$  は、オキセタニルである。幾つかの態様において、 $R^6$  は、3-オキセタニルである。幾つかの態様において、 $R^6$  は、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、又はアジリジニルである。

【0088】

[0075] 幾つかの態様において、 $R^6$  は、カルボシクリルである。幾つかの態様において、 $R^6$  は、シクロプロピルである。幾つかの態様において、 $R^6$  は、シクロブチルである。幾つかの態様において、 $R^6$  は、シクロペンチルである。幾つかの態様において、 $R^6$  は、シクロヘキシルである。

40

【0089】

[0076] 幾つかの態様において、 $R^6$  はハロである。幾つかの態様において、 $R^6$  は  $- CN$  である。幾つかの態様において、 $R^6$  は、 $- (C_0 - C_4 \text{ アルキレン}) - C(O) - N(R^7)_2$  であり、ここにおいて、それぞれの  $R^7$  は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、 $R^6$  は、 $- CONH_2$  である。

50

## 【0090】

[0077] 幾つかの態様において、 $R^6$  は、 $-O-(C_0-C_4 \text{ アルキレン})-R^9$  であり、ここにおいて、 $R^9$  は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、 $R^6$  は  $-OH$  である。幾つかの態様において、 $R^6$  は  $-OCH_3$  である。

## 【0091】

[0078] 幾つかの態様において、 $R^6$  は、 $C_1-C_4$  アルキル、水素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、アリール、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択され、ここにおいて、それぞれの  $R^7$  は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、 $R^6$  は、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、シクロプロピル、フェニル又はオキセタニルであり、ここにおいて、シクロプロピル、フェニル又はオキセタニルは、所望により置換されていてもよい。幾つかの態様において、 $R^6$  は、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、シクロプロピル、フェニル又はオキセタニルであり、ここにおいて、シクロプロピル、フェニル又はオキセタニルは、置換されている。幾つかの態様において、 $R^6$  は、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、シクロプロピル、フェニル又はオキセタニルであり、ここにおいて、シクロプロピル、フェニル又はオキセタニルは、置換されていない。

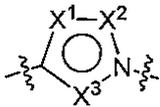
10

## 【0092】

[0079] 例示的な：

## 【0093】

## 【化11】



20

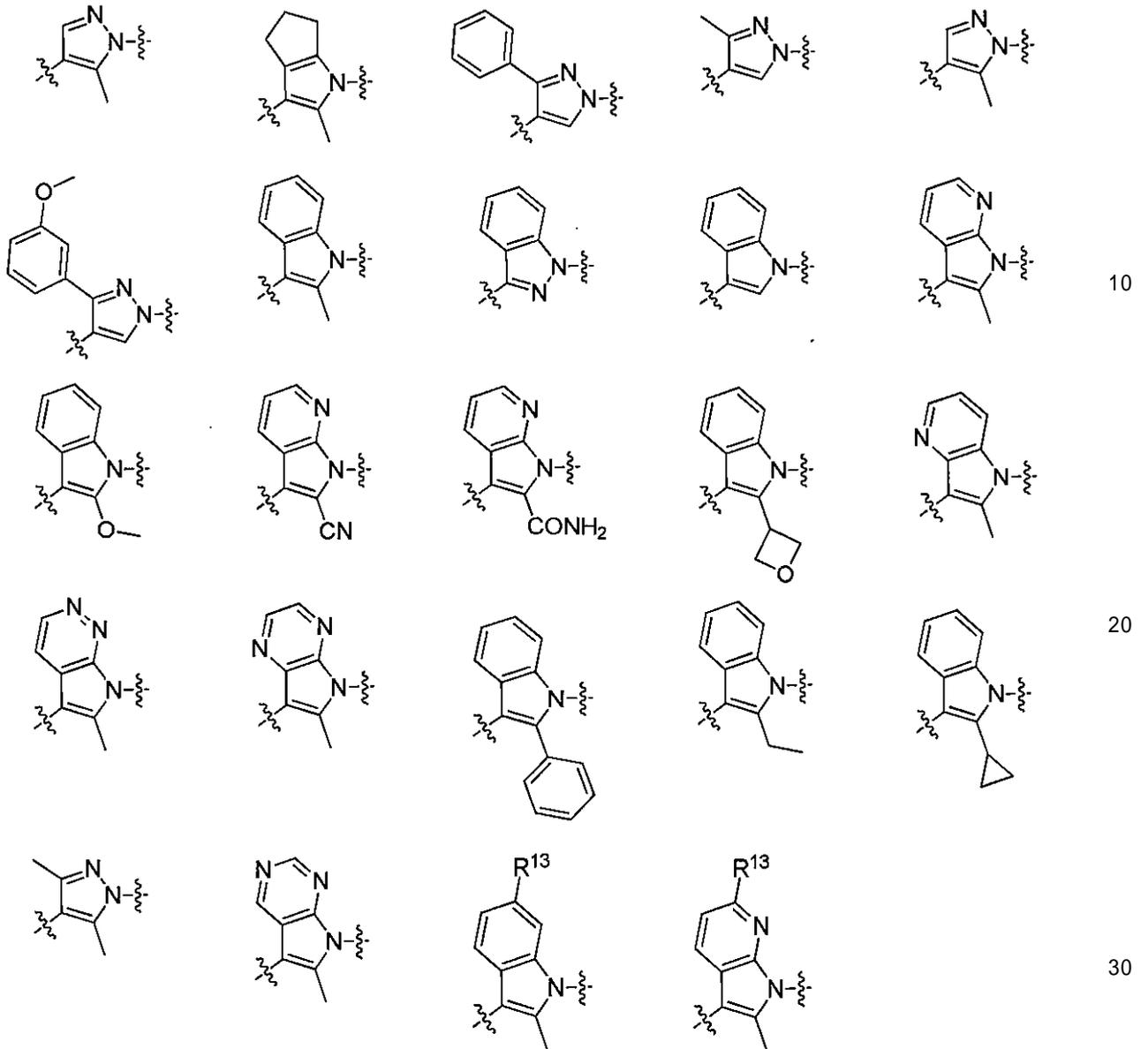
## 【0094】

は、以下：

## 【0095】

30

## 【化12】



## 【0096】

に描写され、ここにおいて、 $R^{1-3}$  は、水素、ハロ、フェニル、ピリジニル、及び - O - ( $C_1 - C_4$  アルキル) から選択される。

[0080] 一般的に上記で、そして本明細書中で定義されるように、 $R^x$  は、 $Q$ 、 $-S(O)_2-Q$ 、 $-C(O)-Q$ 、又は  $-CH(R^4)(R^5)$  であり、ここにおいて、それぞれの  $Q$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。

## 【0097】

[0081] 幾つかの態様において、 $R^x$  は、 $Q$ 、又は  $-CH(R^4)(R^5)$  である。

[0082] 幾つかの態様において、 $R^x$  は  $Q$  であり、ここにおいて、 $Q$  は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、 $R^x$  はアリールである。幾つかの態様において、 $R^x$  は、所望により置換されていてもよいフェニルである。幾つかの態様において、 $R^x$  は、非置換のフェニルである。幾つかの態様において、 $R^x$  は、置換されたフェニルである。幾つかの態様において、 $R^x$  は、分子鎖又は直鎖の  $C_1 - C_4$  アルキルで置換されたフェニルである。幾つかの態様において、 $R^x$  は、メチルで置換されたフェニルである。幾つかの態様において、 $R^x$  は、2-メチルフェニルである。幾つかの態様において、 $R^x$  は、ヘテロアリールである。幾つかの態様において、 $R^x$  は、ピリジルである。幾つかの態様において、 $R^x$  は、2-ピリジニルである。幾つ

10

20

30

40

50

かの態様において、 $R^x$  は、3 - ピリジニルである。幾つかの態様において、 $R^x$  は、4 - ピリジニルである。幾つかの態様において、 $R^x$  は、カルボシクリルである。幾つかの態様において、 $R^x$  は、ヘテロシクリルである。幾つかの態様において、 $R^x$  は、所望により置換されていてもよいテトラヒドロピラニルである。幾つかの態様において、 $R^x$  は、置換されたテトラヒドロピラニルである。幾つかの態様において、 $R^x$  は、非置換のテトラヒドロピラニルである。幾つかの態様において、 $R^x$  は、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールである。

【0098】

[0083]幾つかの態様において、 $R^x$  は、 $-CH(R^4)(R^5)$  であり、ここにおいて、それぞれの $R^4$ 及び $R^5$ は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。

10

【0099】

[0084]幾つかの態様において、 $R^x$  は、 $-S(O)_2-Q$  であり、ここにおいて、 $Q$  は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、 $R^x$  は、 $-S(O)_2$  - フェニルである。

【0100】

[0085]幾つかの態様において、 $R^x$  は、 $-C(O)-Q$  であり、ここにおいて、 $Q$  は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、 $R^x$  は、 $-C(O)$  - フェニルである。

【0101】

[0086]一般的に上記で、そして本明細書中で定義されるように、 $Q$  は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル及びカルボシクリルから選択される。幾つかの態様において、 $Q$  はアリールである。幾つかの態様において、 $Q$  はヘテロアリールである。幾つかの態様において、 $Q$  はヘテロシクリルである。幾つかの態様において、 $Q$  はカルボシクリルである。

20

【0102】

[0087]一般的に上記で、そして本明細書中で定義されるように、 $R^4$  は、 $C_2 - C_6$  アルキル、 $-CH_2-O-(C_1-C_4$  アルキル)及び $-(C_0-C_6$  アルキレン) -  $Q$  から選択され、ここにおいて、 $R^4$  のアルキル又はアルキレン部分中の一つ又は二つのメチレン単位は、所望により、そして独立に $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、又は $-N(R^{10})-$ によって置換されていてもよく；或いは

30

$R^4$  の一つのメチレン単位は、 $X^2$  又は $X^3$  が $=C(R^3)-$ である場合、 $X^2$  又は $X^3$  及び介在する原子と一緒に選択されて、 $X^1$ 、 $X^2$  及び $X^3$  を含んでなる環に縮合したヘテロアリール又はヘテロシクリルを形成し；

ここにおいて、それぞれの $Q$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $R^3$  及び $R^{10}$  は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。

【0103】

[0088]幾つかの態様において、 $R^4$  は、 $C_2 - C_6$  アルキル、 $-CH_2-O-(C_1-C_4$  アルキル)及び $-(C_0-C_6$  アルキレン) -  $Q$  から選択され、ここにおいて、 $R^4$  のアルキル又はアルキレン部分中の一つ又は二つのメチレン単位は、所望により、そして独立に $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、又は $-N(R^{10})-$ によって置換されていてもよく；そしてここにおいて、それぞれの $Q$ 及び $R^{10}$  は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、 $R^4$  は、 $C_2 - C_6$  アルキルである。幾つかの態様において、 $R^4$  はエチルである。幾つかの態様において、 $R^4$  は、 $-(C_0-C_6$  アルキレン) -  $Q$  であり、ここにおいて、 $Q$  は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、 $R^4$  は $Q$ であり、ここにおいて、 $Q$  は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、 $R^4$  はアリールである。幾つかの態様において、 $R^4$  は、所望により置換されていてもよいフェニルである。幾つかの態様において、 $R^4$  は、非置換のフェニルである。幾つかの態様において、 $R^4$  は、置換され

40

50

たフェニルである。幾つかの態様において、 $R^4$  は、 $-(C_0 - C_6 \text{ アルキレン}) - Q$  であり、ここにおいて、 $Q$  は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、 $R^4$  はベンジルである。幾つかの態様において、 $R^4$  は、 $-(C_0 - C_2 \text{ アルキレン}) - Q$  であり、ここにおいて、 $Q$  は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、 $R^4$  は、 $-CH_2 -$  フェニルであり、ここにおいて、フェニルは、所望により置換されていてもよい。幾つかの態様において、 $R^4$  は、 $-CH_2 -$  フェニルであり、ここにおいて、フェニルは、置換されている。幾つかの態様において、 $R^4$  は、 $-CH_2 -$  フェニルであり、ここにおいて、フェニルは、非置換である。幾つかの態様において、 $R^4$  は、 $-(C_0 - C_2 \text{ アルキレン}) -$  アリールである。幾つかの態様において、 $R^4$  は、 $-(C_0 - C_2 \text{ アルキレン}) -$  ヘテロシクリルである。幾つかの態様において、 $R^4$  は、 $-(C_0 - C_2 \text{ アルキレン}) -$  ヘテロアリールである。幾つかの態様において、 $R^4$  は、 $-(C_0 - C_2 \text{ アルキレン}) -$  カルボシクリルである。

10

## 【0104】

[0089]幾つかの態様において、 $R^4$  は、 $C_2 - C_6$  アルキル及び  $-(C_0 - C_6 \text{ アルキレン}) - Q$  から選択され、ここにおいて、 $Q$  は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、 $R^4$  は、 $C_2 - C_6$  アルキル、 $-(C_0 - C_6 \text{ アルキレン}) -$  アリール、 $-(C_0 - C_6 \text{ アルキレン}) -$  ヘテロシクリル、及び  $-(C_0 - C_6 \text{ アルキレン}) -$  ヘテロアリールから選択される。

## 【0105】

[0090]幾つかの態様において、 $R^4$  の一つのメチレン単位は、 $X^2$  又は  $X^3$  が  $=C(R^3) -$  である場合、 $X^2$  又は  $X^3$  及び介在する原子と一緒に選択されて、 $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  を含んでなる環に縮合したヘテロアリール又はヘテロシクリルを形成し；ここにおいて、それぞれの  $Q$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $R^3$  及び  $R^{10}$  は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。

20

## 【0106】

[0091]幾つかの態様において、 $R^4$  のアルキル又はアルキレン部分中の一つのメチレン単位は、 $-N(R^{10}) -$  によって所望により置換されていてもよく、ここにおいて、 $R^{10}$  は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。

## 【0107】

[0092]幾つかの態様において、 $R^4$  のアルキル又はアルキレン部分は、 $=O$  によって所望により置換されていてもよい。幾つかの態様において、 $R^4$  のアルキル又はアルキレン部分中の一つのメチレン単位は、 $-N(R^{10}) -$  によって置換され、そして  $-N(R^{10}) -$  に隣接するメチレン単位は、 $=O$  で置換されて、 $-C(O)N(R^{10}) -$  を形成し、ここにおいて、 $R^{10}$  は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。

30

## 【0108】

[0093]幾つかの態様において、 $R^4$  は、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン}) - O - (C_1 - C_2 \text{ アルキル})$ 、 $1 -$  置換 - ピペリジン -  $4 -$  イル、一つ又はそれより多いフルオロで所望により置換されていてもよい  $C_3 - C_6$  シクロアルキル、及びテトラヒドロピラニルから選択される。この態様の一つの側面において、 $R^4$  は、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH(CH_3)OCH_3$ 、 $4, 4 -$  ジフルオロシクロヘキシル、シクロプロピル、テトラヒドロピラン -  $4 -$  イル、 $1 - (t - \text{ブトキシカルボニル}) -$  ピペリジン -  $4 -$  イル、 $1 - (\text{イソプロトキシカルボニル}) -$  ピペリジン -  $4 -$  イル、 $1 - (\text{イソプロポキシカルボニル}) -$  ピペリジン -  $4 -$  イル、 $1 - (2 - \text{フルオロエチル}) -$  ピペリジン -  $4 -$  イル、 $1 - (2, 2 - \text{ジフルオロエチル}) -$  ピペリジン -  $4 -$  イル、 $1 - (2, 2, 2 - \text{トリフルオロエチル}) -$  ピペリジン -  $4 -$  イル、 $1 - (2 - \text{ヒドロキシイソプロチル}) -$  ピペリジン -  $4 -$  イル、 $1 - (\text{ヒドロキシイソプロピルカルボニル}) -$  ピペリジン -  $4 -$  イル、 $1 - (\text{エトキシカルボニルメチル}) -$  ピペリジン -  $4 -$  イル、 $1 - (\text{イソプロピルカルボニル}) -$  ピペリジン -  $4 -$  イル、 $1 - \text{メチルピペリジン} - 4 - \text{イル}$ 、 $1 - (\text{メチルスルホニル}) -$  ピペリ

40

50

ジン - 4 - イル、1 - (エチルスルホニル) - ピペリジン - 4 - イル、1 - (イソプロピルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル、1 - (フェニル) - ピペリジン - 4 - イル、1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル、1 - (ピリジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - イル、及び 1 - (ピリミジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - イルから選択される。

【0109】

[0094] 一般的に上記で、そして本明細書中で定義されるように、 $R^5$  は、水素、 $-(C_0 - C_6 \text{ アルケニル}) - Q$ 、及び  $C_1 - C_6$  アルキルから選択され、ここにおいて、 $R^5$  中の一つ又は二つのメチレン単位は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、又は  $-NR^{10}$  - によって所望により、そして独立に置換されていてもよく、ここにおいて、それぞれの  $Q$  及び  $R^{10}$  は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。

10

【0110】

[0095] 幾つかの態様において、 $R^5$  は水素である。幾つかの態様において、 $R^5$  は、 $-(C_0 - C_6 \text{ アルキレン}) - Q$  及び  $C_1 - C_6$  アルキルから選択され、ここにおいて、 $R^5$  中の一つ又は二つのメチレン単位は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、又は  $-NR^{10}$  - によって所望により、そして独立に置換されていてもよく、ここにおいて、それぞれの  $Q$  及び  $R^{10}$  は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、 $R^5$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルである。幾つかの態様において、 $R^5$  はメチルである。幾つかの態様において、 $R^5$  はエチルである。幾つかの態様において、 $R^5$  はアリールである。幾つかの態様において、 $R^5$  は、所望により置換されていてもよいフェニルである。幾つかの態様において、 $R^5$  は、非置換のフェニルである。幾つかの態様において、 $R^5$  は、置換されたフェニルである。幾つかの態様において、 $R^5$  は、 $-(C_0 - C_6 \text{ アルキレン}) - Q$  であり、ここにおいて、 $Q$  は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、 $R^5$  はベンジルである。

20

【0111】

[0096] 幾つかの態様において、 $R^5$  のアルキル又はアルキレン部分中の一つのメチレン単位は、 $-N(R^{10})-$  によって所望により置換されていてもよく、ここにおいて、 $R^{10}$  は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。

30

【0112】

[0097] 幾つかの態様において、 $R^5$  のアルキル又はアルキレン部分は、 $=O$  によって所望により置換されていてもよい。幾つかの態様において、 $R^5$  のアルキル又はアルキレン部分中の一つのメチレン単位は、 $-N(R^{10})-$  によって置換され、そして  $-N(R^{10})-$  に隣接するメチレン単位は、 $=O$  で置換されて、 $-C(O)N(R^{10})-$  を形成し、ここにおいて、 $R^{10}$  は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。

【0113】

[0098] 幾つかの態様において、 $R^x$  は、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールである。幾つかの態様において、 $R^x$  は、 $-CH(R^4)(R^5)$  であり、ここにおいて、 $R^4$  は、 $C_2 - C_6$  アルキル、 $-(C_0 - C_2 \text{ アルキレン}) - \text{アリール}$ 、 $-(C_0 - C_2 \text{ アルキレン}) - \text{ヘテロシクリル}$  及び  $-(C_0 - C_2 \text{ アルキレン}) - \text{ヘテロアリール}$  から選択され；そしてここにおいて、 $R^5$  は、水素及びメチルから選択される。

40

【0114】

[0099] 幾つかの態様において、 $R^x$  は、所望により置換されていてもよいフェニル、又はテトラヒドロピラニルである。幾つかの態様において、 $R^x$  は、 $-CH(R^4)(R^5)$  であり、ここにおいて、 $R^4$  は、 $-CH_2CH_3$ 、 $-\text{フェニル}$ 、及び  $-CH_2-\text{フェニル}$  から選択され；そしてここにおいて、 $R^5$  は、水素及びメチルから選択される。

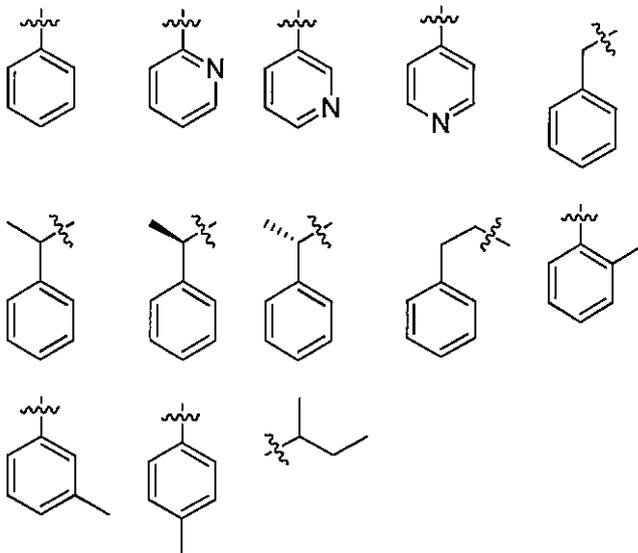
【0115】

[00100] 例示的な  $R^x$  を、以下：

50

## 【0116】

## 【化13】



10

## 【0117】

に描写する。

[00101]一般的に上記で、そして本明細書中で定義されるように、それぞれの $R^7$ は、  
 - ( $C_0 - C_4$  アルキレン) -  $R^9$ 、 - ( $C_0 - C_4$  アルキレン) - O -  $R^9$ 、 - S(O)<sub>2</sub> -  $R^8$ 、  
 - C(=O) -  $R^8$ 、 - C(=O) - N( $R^9$ )<sub>2</sub>、 - ( $C_1 - C_4$  アルキレン) - O - C(=O) -  $R^8$  及び  
 - ( $C_0 - C_4$  アルキレン) - C(=O) - O -  $R^9$  から独立に選択されるか；或いは

20

二つの $R^7$ は、それにこれらが共通に結合している窒素原子と一緒に選択されて、所望により置換されていてもよいヘテロシクリル又はヘテロアリアル環を形成し；  
 ここにおいて、それぞれの $R^8$ 及び $R^9$ は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。

## 【0118】

[00102]幾つかの態様において、それぞれの $R^7$ は、 - ( $C_0 - C_4$  アルキレン) -  $R^9$ 、  
 - ( $C_0 - C_4$  アルキレン) - O -  $R^9$ 、 - S(O)<sub>2</sub> -  $R^8$ 、 - C(=O) -  $R^8$ 、  
 - C(=O) - N( $R^9$ )<sub>2</sub>、 - ( $C_1 - C_4$  アルキレン) - O - C(=O) -  $R^8$  及び  
 - ( $C_0 - C_4$  アルキレン) - C(=O) - O -  $R^9$  から独立に選択され、ここにおいて、  
 それぞれの $R^8$ 及び $R^9$ は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載され  
 とおりである。幾つかの態様において、二つの $R^7$ は、これらが共通に結合している窒  
 素原子と一緒に選択されて、所望により置換されていてもよいヘテロシクリル又はヘテロ  
 アリアル環を形成する。幾つかの態様において、それぞれの $R^7$ は、独立に - ( $C_0 - C_4$   
 アルキレン) -  $R^9$  であり、ここにおいて、 $R^9$ は、上記で定義され、そして本明細書中  
 に記載されるとおりである。幾つかの態様において、それぞれの $R^7$ は、独立に $R^9$ であ  
 り、ここにおいて、 $R^9$ は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりであ  
 る。

30

40

## 【0119】

[00103]一般的に上記で、そして本明細書中で定義されるように、 $R^8$ は、 $C_1 - C_4$   
 アルキル、アリアル、ヘテロアリアル、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択され  
 る。幾つかの態様において、 $R^8$ は、 $C_1 - C_4$  アルキルである。幾つかの態様において  
 、 $R^8$ はメチルである。幾つかの態様において、 $R^8$ はアリアルである。幾つかの態様  
 において、 $R^8$ は、所望により置換されていてもよいフェニルである。幾つかの態様  
 において、 $R^8$ は、非置換のフェニルである。幾つかの態様において、 $R^8$ は、置換されたフェ  
 ニルである。幾つかの態様において、 $R^8$ は、ヘテロアリアルである。幾つかの態様  
 において、 $R^8$ は、カルボシクリルである。幾つかの態様において、 $R^8$ は、ヘテロシクリル

50

である。

【0120】

[00104]一般的に上記で、そして本明細書中で定義されるように、 $R^9$ は、水素及び $R^8$ から選択され、ここにおいて、 $R^8$ は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、 $R^9$ は、水素である。幾つかの態様において、 $R^9$ は $R^8$ であり、ここにおいて、 $R^8$ は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、 $R^9$ は、 $C_1 - C_4$ アルキルである。幾つかの態様において、 $R^9$ は、アリールである。幾つかの態様において、 $R^9$ は、ヘテロアリールである。幾つかの態様において、 $R^9$ は、カルボシクリルである。幾つかの態様において、 $R^9$ は、ヘテロシクリルである。

10

【0121】

[00105]一般的に上記で、そして本明細書中で定義されるように、 $R^{10}$ は、水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-S(=O)_2 - R^9$ 、 $-C(=O) - R^8$ 、 $-C(=O) - N(R^9)(R^{12})$ 、及び $-C(=O) - O - R^{11}$ から選択され、ここにおいて、それぞれの $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{11}$ 及び $R^{12}$ は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、 $R^{10}$ は、水素から選択される。幾つかの態様において、 $R^{10}$ は、 $C_1 - C_4$ アルキルである。幾つかの態様において、 $R^{10}$ は、 $-S(=O)_2 - R^9$ であり、ここにおいて、 $R^9$ は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、 $R^{10}$ は、 $-C(=O) - R^8$ であり、ここにおいて、 $R^8$ は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、 $R^{10}$ は、 $-C(=O) - N(R^9)(R^{12})$ であり、ここにおいて、それぞれの $R^9$ 及び $R^{12}$ は、独立に上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。幾つかの態様において、 $R^{10}$ は、 $-C(=O) - O - R^{11}$ であり、ここにおいて、 $R^{11}$ は、上記で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりである。

20

【0122】

[00106]一般的に上記で、そして本明細書中で定義されるように、 $R^{11}$ は、非置換の $C_1 - C_4$ アルキル及び $C_1 - C_4$ ハロアルキルから選択される。幾つかの態様において、 $R^{11}$ は、非置換の $C_1 - C_4$ アルキルである。幾つかの態様において、 $R^{11}$ は、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルである。

30

【0123】

[00107]一般的に上記で、そして本明細書中で定義されるように、 $R^{12}$ は、水素、非置換の $C_1 - C_4$ アルキル及び $C_1 - C_4$ ハロアルキルから選択される。幾つかの態様において、 $R^{12}$ は水素である。幾つかの態様において、 $R^{12}$ は、非置換の $C_1 - C_4$ アルキルである。幾つかの態様において、 $R^{12}$ は、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルである。

【0124】

[00108]他に指摘しない限り、化合物のいずれものアルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、アルキニレン、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル又はカルボシクリル部分は、所望により置換されていてもよい。

【0125】

[00109]本発明の化合物が、安定である化合物に限定されることは当業者によって理解されるものである。 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、又は $-NR^{10}-$ のある種の組合せにより二つのメチレン単位を置換することによって形成される $R^4$ 及び/又は $R^5$ 分子は、形成された化合物が安定でなかった場合、本発明の範囲内ではない。例えば、 $R^4$ 及び/又は $R^5$ 分子が、一つの $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、又は $-NR^{10}-$ に隣接する一つの $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、又は $-NR^{10}-$ を含んでなる化合物は、 $-NR^{10}-$ に隣接する $-S(O)_2-$ を除き、本発明の範囲内ではない。更に、いずれもの $R^4$ 又は $R^5$ は、形成される構造が安定ではない場合、 $-O-C(R^a)_2-O-$ 、 $-N-C(R^a)_2-O-$ 、 $-O-C(R^a)_2-N-$ を含んでいてはならない。

40

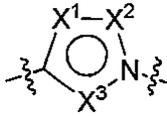
50

【 0 1 2 6 】

【00110】他に記述しない限り、本発明の化合物の全ての互変異性の形態は、本発明の範囲内である。幾つかの態様において、以下の式：

【 0 1 2 7 】

【化 1 4 】

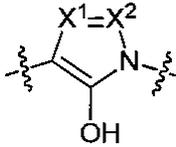


【 0 1 2 8 】

は、以下の式：

【 0 1 2 9 】

【化 1 5 】

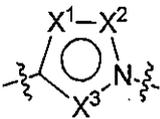


【 0 1 3 0 】

である。幾つかの態様において、以下の式：

【 0 1 3 1 】

【化 1 6 】

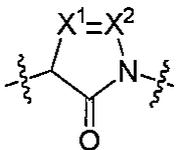


【 0 1 3 2 】

は、以下の式：

【 0 1 3 3 】

【化 1 7 】

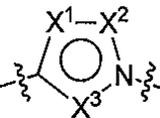


【 0 1 3 4 】

である。幾つかの態様において、以下の式：

【 0 1 3 5 】

【化 1 8 】



【 0 1 3 6 】

は、以下の式：

【 0 1 3 7 】

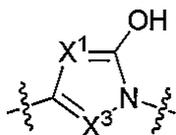
10

20

30

40

【化19】



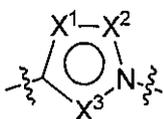
【0138】

である。幾つかの態様において、以下の式：

【0139】

【化20】

10

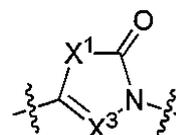


【0140】

は、以下の式：

【0141】

【化21】



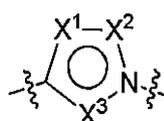
20

【0142】

である。幾つかの態様において、以下の式：

【0143】

【化22】



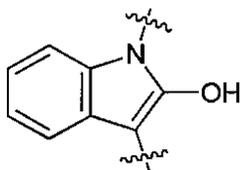
30

【0144】

は、以下の式：

【0145】

【化23】



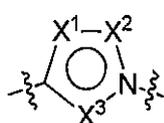
【0146】

40

である。幾つかの態様において、以下の式：

【0147】

【化24】



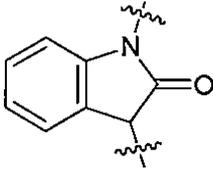
【0148】

は、以下の式：

【0149】

50

【化25】



【0150】

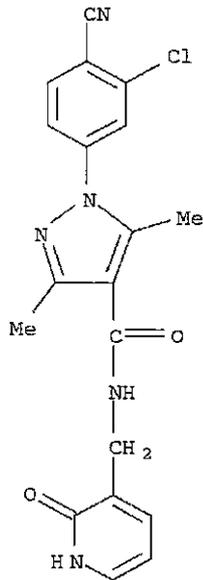
である。

[00111]ある態様において、式Iの化合物は、以下の式：

【0151】

10

【化26】



20

【0152】

ではない。

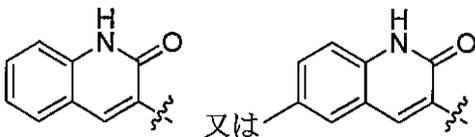
[00112]式Iの化合物のある態様において：

30

$X^3$  が = N - であり、 $X^2$  が = C ( CH<sub>3</sub> ) - であり、 $X^1$  が = C ( H ) - であり、そして  $R^x$  が 2 - フルオロフェニルである場合； $R^1$  及び  $R^2$  は、以下の式：

【0153】

【化27】



【0154】

を形成するために、それにこれらが結合している原子と一緒に選択されず；

40

それぞれの  $R^1$  がメチルであり、 $Z$  が = C ( H ) - であり、それぞれの  $X^2$  及び  $X^3$  が = C ( CH<sub>3</sub> ) - であり、そして  $X^1$  が = C ( H ) - である場合；

$R^x$  は、非置換のシクロヘキシル、ベンジル、ピリジン - 3 - イル、又はピリジン - 2 - イル以外であり；

それぞれの  $R^1$  がメチルであり、 $Z$  が = C ( H ) - であり、 $X^3$  が = N - であり、そして  $R^x$  がフェニル又は 4 - フルオロフェニルである場合；

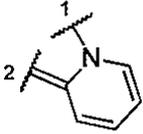
$X^1$  の  $R^3$  及び  $X^2$  の  $R^3$  は、 $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  を含んでなる環に縮合した非置換の C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキルを形成するために一緒に選択されず；

$X^1$  が = N - であり、 $R^5$  が水素であり、そして以下の式：

【0155】

50

## 【化28】



## 【0156】

[式中、“1”は、 $X^2$ に結合する環の部分であり、そして“2”は、 $X^3$ に隣接する環の炭素に結合する環の部分である]

を形成するために、 $R^4$ が $X^3$ と一緒に選択される場合； $X^2$ は、 $=C$ (シクロプロピル) -、 $=C$ ( $C(CH_3)_3$ ) -、又は $=C(CH_2CH(CH_3)_2)$  - 以外であり、  
10

ここに於いて、シクロプロピルは非置換であり；  
 $X^2$ が $=N$  - であり、 $X^3$ が $=C(H)$  - であり、それぞれの $R^1$ がメチルであり、 $Z$ が $=C(H)$  であり、そして $R^x$ が4 - メチルフェニル、非置換のフェニル、又は非置換のベンジルである場合； $X^1$ は、 $=C$ (3 - メチルフェニル) -、 $=C$ (3 - メトキシフェニル) -、 $=C$ (フェニル) -、 $=C$ (4 - クロロフェニル)、 $=C$ (チエン - 2 - イル) -、又は $=C$ (ピリジン - 3 - イル) 以外であり；そして

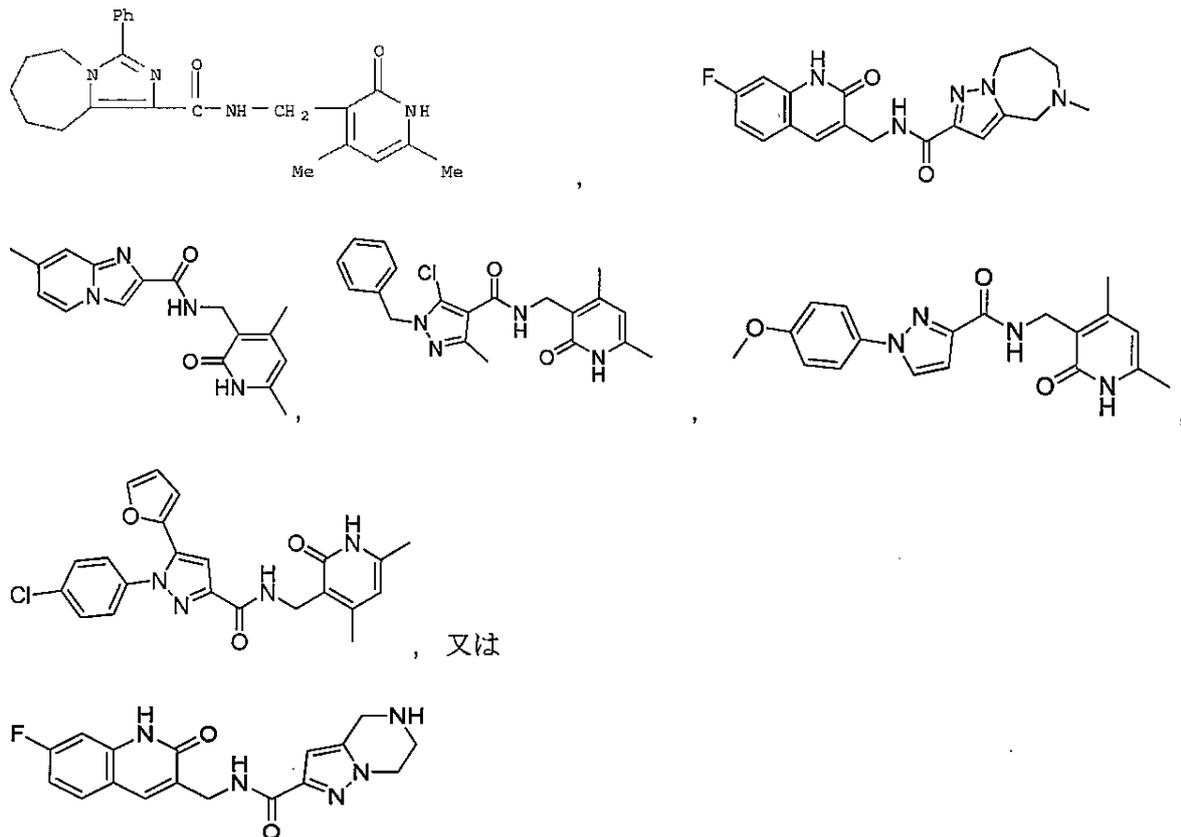
$X^2$ が $=N$  - であり、 $X^1$ が $=C(H)$  - であり、それぞれの $R^1$ がメチルであり、 $Z$ が $=C(H)$  - であり、そして $R^x$ が、ピリジン - 2 - イル、2, 4 - ジクロロフェニル又は3 - メチルフェニルである場合； $X^3$ は、 $=C(CH_3)$  -、 $=C(CH_2CH_3)$  -、  
20

又は $=C$ (シクロプロピル) - 以外であり、  
 $X^2$ が $=N$  - であり、 $X^1$ が $=C(CH_3)$  - であり、そして $X^3$ が $=C(CH_3)$  - である場合、 $R^x$ は、2, 4 - ジフルオロフェニル又は3 - クロロ - 4 - シアノフェニル以外であり；そして

化合物は、以下の式：

## 【0157】

## 【化29】



## 【0158】

以外である。

10

20

30

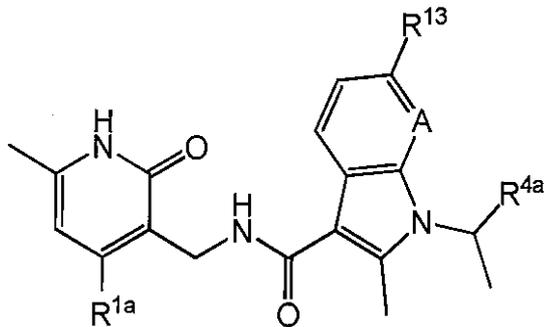
40

50

[00113]ある態様において、本発明は、以下の式 I I :

【 0 1 5 9 】

【 化 3 0 】



(II)

10

【 0 1 6 0 】

[ 式 中 :

A は、CH 又は N であり ;

R<sup>1a</sup> は、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> アルキル 及び -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> アルキル) から選択され ; ここにおいて、R<sup>1a</sup> は、一つ又はそれより多いフルオロで所望により置換されていてもよく ;

R<sup>4a</sup> は、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキレン)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルキル)、1-置換-ピペリジン-4-イル、一つ又はそれより多いフルオロで所望により置換されていてもよい C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> シクロアルキル、及びテトラヒドロピラニルから選択され ; そして

R<sup>13</sup> は、水素、ハロ、フェニル、ピリジニル、及び-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル) から選択される ; ]

の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩を提供する。

【 0 1 6 1 】

[00114]式 I I の幾つかの態様において、R<sup>1a</sup> は、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>F<sub>2</sub>、及び-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> から選択される。

[00115]式 I I の幾つかの態様において、R<sup>4a</sup> は、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>、4,4-ジフルオロシクロヘキシル、シクロプロピル、テトラヒドロピラン-4-イル、1-(*t*-ブトキシカルボニル)-ピペリジン-4-イル、1-(イソプロポキシカルボニル)-ピペリジン-4-イル、1-(2-フルオロエチル)-ピペリジン-4-イル、1-(2,2-ジフルオロエチル)-ピペリジン-4-イル、1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-ピペリジン-4-イル、1-(2-ヒドロキシイソブチル)-ピペリジン-4-イル、1-(ヒドロキシイソプロピルカルボニル)-ピペリジン-4-イル、1-(エトキシカルボニルメチル)-ピペリジン-4-イル、1-(イソプロピルカルボニル)-ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-(メチルスルホニル)-ピペリジン-4-イル、1-(エチルスルホニル)-ピペリジン-4-イル、1-(イソプロピルスルホニル)-ピペリジン-4-イル、1-(フェニル)-ピペリジン-4-イル、1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル、1-(ピリジン-2-イル)-ピペリジン-4-イル、及び1-(ピリミジン-2-イル)-ピペリジン-4-イルから選択される。

【 0 1 6 2 】

[00116]式 I I の幾つかの態様において、R<sup>13</sup> は、水素、クロロ、フルオロ、-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、フェニル、及びピリジン-2-イルから選択される。

[00117]式 I 及び I I の例示的な化合物を、図 1 に記載する。幾つかの場合、一つ(又はそれより多い)波型の結合を有する図 1 の二つ(又はそれより多い)化合物は、正確に同一の構造を有するものである。波型の結合が、未決定の旋光性のキラル中心を表すために、このような化合物は、互いに別個の異なる光学異性体であると理解されるものである

50

。図1は、これらの、同一の描写された構造を有するが、しかし異なった立体化学である二つ又はそれより多い化合物の組を示すために注記される。

【0163】

4. 使用、処方及び投与

医薬的に受容可能な組成物

[00118]もう一つの態様によれば、本発明は、本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその誘導体及び医薬的に受容可能な担体、アジュバント、又はベヒクルを含んでなる組成物を提供する。本発明の組成物中の化合物の量は、生物学的試料又はヒトにおけるヒストンのメチル基調節酵素、又はその変異体を、測定可能な程度に調節するために有効であるようなものである。ある態様において、本発明の組成物中の化合物の量は、生物学的試料又はヒトにおけるヒストンのメチル基調節酵素、又はその変異体を測定可能な程度に調節するために有効であるようなものである。

10

【0164】

[00119]ある態様において、本発明の組成物は、このような組成物を必要とする患者への投与のために処方される。幾つかの態様において、本発明の組成物は、患者への経口投与のために処方される。

【0165】

[00120]用語“患者”は、本明細書中で使用する場合、動物、好ましくは哺乳動物、そして最も好ましくはヒトを意味する。

[00121]用語“医薬的に受容可能な担体、アジュバント、又はベヒクル”は、これがそれと共に処方される化合物の薬理的活性を破壊しない非毒性の担体、アジュバント、又はベヒクルを指す。本発明の組成物中に使用することができる医薬的に受容可能な担体、アジュバント、又はベヒクルは、制約されるものではないが、イオン交換物質、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清蛋白質、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩又は電解質、例えばプロタミン硫酸塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリピニルピロリドン、セルロース基剤物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコール及び羊毛脂を含む。

20

30

【0166】

[00122]“医薬的に受容可能な誘導体”は、受容者への投与において、本発明の化合物或いはその阻害的に活性な代謝産物又は残留物を、直接的に又は間接的にのいずれかで提供することが可能である本発明の化合物のいずれもの非毒性の塩、エステル、エステル又は他の誘導体の塩を意味する。

【0167】

[00123]本発明の組成物は、経口的、非経口的、吸入噴霧により、局所的、直腸的、鼻腔的、頬側の、腔的に又は移植されたりザバー經由で投与することができる。用語“非経口”は、本明細書中で使用する場合、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、くも膜下腔内、肝臓内、病巣内及び頭蓋内注射又は注入技術を含む。好ましくは、組成物は、経口的、腹腔内的又は静脈内的に投与される。本発明の組成物の滅菌注射用形態は、水性又は油性懸濁液であることができる。これらの懸濁液は、適した分散又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して、当技術において既知の技術によって処方することができる。滅菌注射用製剤は、更に非毒性の非経口的に受容可能な希釈剤又は溶媒中の、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液のような滅菌注射用溶液又は懸濁液であることもできる。受容可能なベヒクル及び溶媒の中で、使用することができるものは、水、リンゲル溶液、及び等張の塩化ナトリウム溶液である。更に、滅菌固定油は、溶媒又は懸濁用媒体として好都合に使用される。

40

【0168】

[00124]この目的のために、合成のモノ-又はジ-グリセリドを含む、いずれもの無菌

50

の固定油を使用することができる。脂肪酸、例えば、オレイン酸及びそのグリセリド誘導体は、天然の医薬的に受容可能な油、例えばオリーブ油又はひまし油であるために、特にそのポリオキシエチル化変種は、注射剤の調製において有用である。これらの油溶液又は懸濁液は、更に長鎖アルコール希釈剤又は分散剤、例えば、乳剤及び懸濁剤を含む医薬的に受容可能な剤形の形成において普通に使用される、カルボキシメチルセルロース又は類似の分散剤を含有することができる。他の普通に使用される界面活性剤、例えば、T w e e n、S p a n、及び医薬的に受容可能な固体、液体、又は他の剤形の製造において普通に使用される他の乳化剤或いは生体利用性向上剤も、更に処方目的のために使用することができる。

【 0 1 6 9 】

[00125]本発明の医薬的に受容可能な組成物は、制約されるものではないが、カプセル、錠剤、水性懸濁液又は溶液を含むいずれもの経口的に受容可能な剤形で、経口的に投与することができる。経口使用のための錠剤の場合、普通に使用される担体は、ラクトース及びコーンスターチを含む。潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウムも、典型的には更に加えられる。カプセルの形態の経口投与のために、有用な希釈剤は、ラクトース及び乾燥コーンスターチを含む。経口使用のために水性懸濁液が要求される場合、活性成分は、乳化及び懸濁剤と混合される。所望する場合、若干の甘味、芳香又は着色剤も更に加えることができる。

【 0 1 7 0 】

[00126]別の方法として、本発明の医薬的に受容可能な組成物は、直腸投与のための座薬の形態で投与することができる。これらは、薬剤を、室温では固体であるが、しかし直腸温度では液体であり、そして従って直腸で融解して、薬物を放出するものである適した非刺激性の賦形剤と混合することによって調製することができる。このような物質は、ココアバター、蜜蝋及びポリエチレングリコールを含む。

【 0 1 7 1 】

[00127]本発明の医薬的に受容可能な組成物は、更に、特に治療の標的が、眼、皮膚、又は下部腸管の疾病を含む局所適用によって容易に接近可能である場所又は器官を含む場合、局所的に投与することができる。適した局所製剤は、それぞれのこれらの場所及び器官のために容易に調製される。

【 0 1 7 2 】

[00128]下部腸管のための局所適用は、直腸の座薬製剤（上記参照）で、又は適した浣腸製剤で行うことができる。局所的経皮貼布も、更に使用することができる。

[00129]局所適用のために、提供される医薬的に受容可能な組成物は、一つ又はそれより多い担体中に懸濁又は溶解された活性成分を含有する、適した軟膏中に処方することができる。本発明の化合物の局所投与のための担体は、制約されるものではないが、鉱油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化用ワックス及び水を含む。別の方法として、提供される医薬的に受容可能な組成物は、一つ又はそれより多い医薬的に受容可能な担体中に懸濁又は溶解された活性成分を含有する適したローション又はクリーム中に処方することができる。適した担体は、制約されるものではないが、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート 6 0、セチルエステルワックス、セテアリアルアルコール、2 - オクチルドデカノール、ベンジルアルコール及び水を含む。

【 0 1 7 3 】

[00130]眼科使用のために、提供される医薬的に受容可能な組成物は、等張の pH 調節済み滅菌生理食塩水中のマイクロ化懸濁液として、又は好ましくは、保存剤、例えば塩化ベンザルコニウムを伴うか又は伴わないのいずれかの、等張の pH 調節済みの滅菌生理食塩水中の溶液として処方することができる。別の方法として、眼科使用のために、医薬的に受容可能な組成物は、軟膏、例えばワセリン中に処方することができる。

【 0 1 7 4 】

[00131]本発明の医薬的に受容可能な組成物は、更に、鼻腔用エアゾール又は吸入によ

10

20

30

40

50

って投与することもできる。このような組成物は、医薬製剤の技術において公知の技術によって調製され、そしてベンジルアルコール又は他の適した保存剤、生体利用性を向上するための吸収促進剤、フルオロカーボン、及び/又は他の慣用的な可溶化又は分散剤を使用して、生理食塩水中の溶液として調製することができる。

【0175】

[00132]最も好ましくは、本発明の医薬的に受容可能な組成物は、経口投与のために処方される。このような製剤は、食物を伴い又は伴わずに投与することができる。幾つかの態様において、本発明の医薬的に受容可能な組成物は、食物を伴わずに投与される。他の態様において、本発明の医薬的に受容可能な組成物は、食物を伴って投与される。

【0176】

[00133]単一の剤形の組成物を製造するために担体物質と混合することができる本発明の化合物の量は、治療される宿主及び投与の特定の様式によって変化するものである。好ましくは、提供される組成物は、0.01 - 100 mg / kg 体重 / 日の間の投与量の阻害剤が、これらの組成物を受領する患者に投与できるように処方されなければならない。

【0177】

[00134]いずれもの特定の患者のための具体的な投与量及び治療計画が、使用される具体的な化合物の活性、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食餌、投与時間、排出速度、薬物の組合せ、及び治療する医師の判断、並びに治療される特定の疾病の重篤度を含む各種の因子に依存するものであることは理解されるべきである。組成物中の本発明の化合物の量は、更に組成物中の特定の化合物にも依存するものである。

【0178】

化合物及び医薬的に受容可能な組成物の使用

[00135]本明細書中に記載される化合物及び組成物は、一般的に、エピジェネティックの制御に関係する一つ又はそれより多い酵素の活性の調節のために有用である。

【0179】

[00136]エピジェネティックは、根底にあるDNA配列の変化以外の機構によって起こされる遺伝子発現の遺伝的变化の研究である。エピジェネティックの制御において役割を演じる分子機構は、DNAメチル化及びクロマチン/ヒストン修飾を含む。ヒストンのメチル化は、特に、多くのエピジェネティック現象において重要である。

【0180】

[00137]核DNA及びヒストンタンパク質の組織化された構築物であるクロマチンは、転写、複製、DNA損傷修復及び細胞周期による進行の制御を含む、多数の重要な核過程のための基本である。多くの因子、例えば、クロマチン修飾酵素は、クロマチンの動的平衡を維持することにおいて重要な役割を演じていることが確認されている(Margueron, et al. (2005) Curr. Opin. Genet. Dev. 15: 163 - 176)。

【0181】

[00138]ヒストンは、クロマチンの主要なタンパク質成分である。これらは、その周りにDNAが巻き付くスプールとして作用し、そしてこれらは、遺伝子制御において役割を演じている。二つのスーパークラス：コアヒストン(H2A、H2B、H3、及びH4)及びリンカーヒストン(H1及びH5)に組織された合計6個のヒストンのクラス(H1、H2A、H2B、H3、H4、及びH5)が存在する。クロマチンの基本単位は、ヌクレオソームであり、これは、それぞれのコアヒストンH2A、H2B、H3、及びH4の二つのコピーからなるヒストンオクタマーの周りを包む約147個の塩基対のDNAからなる(Luger, et al. (1997) Nature 389: 251 - 260)。

【0182】

[00139]ヒストン、特にヒストンH3及びH4のアミノ末端、並びにヒストンH2A、H2B及びH1のアミノ並びにカルボキシ末端の残基は、アセチル化、メチル化、リン酸

10

20

30

40

50

化、リボシル化、SUMO化、ユビキチン化、シトルリン化、脱イミン化、及びピオチニル化を含む各種の翻訳後修飾に対して感受性である。ヒストンH2A及びH3のコアも、更に修飾することができる。ヒストンの修飾は、多様な生物学的過程、例えば遺伝子制御、DNA修復、及び染色体凝縮に不可欠である。

#### 【0183】

[00140]本開示は、ヒストンのメチル基調節酵素の活性を調節するための化合物及び組成物を提供する。ヒストンのメチル基調節酵素は、細胞及び発生過程の重要な調節物質である。ヒストンのメチル基調節酵素は、ヒストンメチルトランスフェラーゼ又はヒストンデメチラーゼのいずれかとして特徴づけることができる。ヒストンデメチラーゼ酵素は、メチル化された残基への結合を仲介するモジュールを有する。例えば、多重デメチラーゼは、Tudorドメイン(例えばJMJD2C/GASC1)又はPHDドメイン(例えばJARID1C/SMCX, PHF8)を含有する。

10

#### 【0184】

[00141]多くのヒストンメチルトランスフェラーゼのリシン特異性は、特徴づけられている。例えば、SET7/9、SMYD3、及びMLL1-5は、H3K4に対して特異的である。SUV39H1、DIM-5、及びG9aは、H3K9に対して特異的である。SET8は、H4K20に対して特異的である。

#### 【0185】

[00142]DOT1は、ヒストンメチラーゼを含有する非SETドメインの例である。DOT1は、リシン79のH3をメチル化する。

20

[00143]ヒストンメチラーゼが転写活性、クロマチン構造、及び遺伝子発現抑制を制御することが示されたと同様に、デメチラーゼが、更にこれが遺伝子発現にも影響することが発見されている。LSD1は、特徴づけられるべき最初のヒストンのリシンデメチラーゼであった。この酵素は、FAD依存性アミノオキシダーゼに対する相同性を示し、そして神経細胞遺伝子の転写共役制御因子として作用する(Shi et al., Cell 119:941-953, 2004)。JHDM1(又はKDM2)、JHDM2(又はKDM3)、JMJD2(又はKDM4)、JARID(又はKDM5)、JMJD3(又はKDM6)、及びJMJD6ファミリー(Lan et al., Curr. Opin. Cell Biol. 20(3):316-325, 2008)を含む、別個のデメチラーゼファミリーを規定する、更なるデメチラーゼが発見されている。

30

#### 【0186】

[00144]デメチラーゼは、基質配列内の特異的なリシン残基に対して作用し、そして所定の残基上に存在するメチル化の程度間を識別する。例えば、LSD1は、H3K4からモノ又はジメチル基を除去する。JARID1A-Dファミリーのメンバーは、H3K4からトリメチル基を除去する。UTX及びJMJD3は、EZH2メチラーゼ活性の効果に対抗してH3K27を脱メチルする。他のデメチラーゼの基質特異性は、特徴づけられている(Shi, Nat. Rev. 8:829-833, 2007を参照されたい)。

#### 【0187】

[00145]ヒストンメチラーゼの一つのクラスは、ドメイン、Su(var)3-9、zesteのエンハンサー[E(Z)]、及びトライソラクスを共有するタンパク質から命名されたSETドメインの存在によって特徴づけられる。SETドメインは、約130個のアミノ酸を含む。SETドメインを含有するメチラーゼファミリーは、SUV39H1、SET1、SET2、EZH2、RIZ1、SMYD3、SUV4-20H1、SET7/9、及びPR-SET7/SET8ファミリーを含む(Dillon et al., Genome Biol. 6:227, 2005中で概説)。ファミリーのメンバーは、典型的にはSETドメインの近傍及びその中に類似の配列モチーフを含む。ヒトのゲノムは、50個を超えるSETドメインを含有するヒストンタンパク質メチラーゼをコードし、これらのいずれもは、本明細書中に記載されるアッセイ中で使用することができる。

40

#### 【0188】

[00146]EZH2は、ヒトのSETドメインを含有するメチラーゼの例である。EZH

50

2 は、EED (胚性外肺葉発生) 及びSUZ12 (zeste12 ホモログの抑制因子) と結合して、PRC2 (ポリコム群抑制複合体2) として知られる、リシン27においてヒストンH3をトリメチル化する能力を有する複合体を形成する (Cao and Zhang, Mol. Cell 15: 57-67, 2004)。PRC2 複合体は、更にRBAP46 及びRBAP48 サブユニットを含むこともできる。

【0189】

[00147] EZH2 の発癌性活性は、多くの研究によって示されている。細胞株の実験において、EZH2 の過剰発現は、細胞の浸潤、軟質寒天中の増殖、及び運動性を誘発し、一方、EZH2 のノックダウンは、細胞の増殖及び細胞の浸潤を阻害する (Kleer et al., 2003, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 100: 11606-11611; Varambally et al., (2002), "The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer," Nature 419, 624-629)。EZH2 が、特にE-カドヘリン、DAB2IP 及びRUNX3 を含む幾つかの腫瘍抑制因子の発現を抑圧することが示されている。異種移植モデルにおいて、EZH2 ノックダウンは、腫瘍の成長及び転移を阻害する。最近になって、マウスモデルにおけるEZH2 の下方調節が、前立腺癌の転移を遮断することが示されている (Min et al., "An oncogene-tumor suppressor cascade drives metastatic prostate cancer by coordinately activating Ras and nuclear factor-kappaB," Nat Med. 2010 Mar; 16(3): 286-94)。EZH2 の過剰発現は、ある種の癌、例えば乳癌の攻撃性に関係する (Kleer et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA 100: 11606-11611, 2003)。最近の研究は、更に、前立腺癌に特異的な発癌性融合遺伝子TMPRSS2-ERG が、EZH2 の直接的活性化による抑圧的エピジェネティックプログラムを誘発することを示唆する (Yu et al., "An Integrated Network of Androgen Receptor, Polycomb, and TMPRSS2-ERG Gene Fusion in Prostate Cancer Progression," Cancer Cell. 2010 May 18; 17(5): 443-454)。

【0190】

[00148] 幾つかの態様において、本発明の化合物は、エピジェネティック制御に関係する一つ又はそれより多い酵素の活性を調節する。幾つかの態様において、本発明の化合物は、ヒストンメチル基調節酵素、又はその変異体の活性を調節する。幾つかの態様において、本発明の化合物は、EZH2 活性を調節する。幾つかの態様において、本発明の化合物は、EZH2 の活性を下方制御又は抑制する。幾つかの態様において、本発明の化合物は、EZH2 活性のアンタゴニストである。

【0191】

[00149] 幾つかの態様において、本発明の化合物及び組成物は、ヒストンメチル基調節酵素に関係する疾病及び/又は疾患の治療において有用である。従って、幾つかの態様において、本発明は、ヒストンメチル基調節酵素に関係する疾病及び/又は疾患を調節する方法を提供する。幾つかの態様において、本発明は、式Iの化合物又は組成物を投与する工程を含んでなる、ヒストンメチル基調節酵素に関係する疾病及び/又は疾患に罹った患者を治療する方法を提供する。

【0192】

[00150] 幾つかの態様において、本発明の化合物及び組成物は、EZH2 の過剰発現に関係する疾病及び/又は疾患の治療において有用である。幾つかの態様において、本発明は、式Iの化合物又は組成物を投与する工程を含んでなる、EZH2 の過剰発現に関係する疾病及び/又は疾患に罹った患者を治療する方法を提供する。幾つかの態様において、上記の方法は、患者がEZH2 を過剰発現しているか否かを決定する予備的な工程を更に

含んでなる。

【0193】

[00151] 幾つかの態様において、本発明の化合物及び組成物は、細胞増殖に関する疾病及び/又は疾患の治療において有用である。幾つかの態様において、本発明の化合物及び組成物は、細胞周期又はDNA修復の誤制御に関する疾病及び/又は疾患の治療において有用である。幾つかの態様において、本発明の化合物及び組成物は、癌の治療において有用である。癌の例示的な種類は、乳癌、前立腺癌、大腸癌、腎細胞癌、多形神経膠芽腫、膀胱癌、黒色腫、気管支癌、リンパ腫及び肝臓癌を含む。

【0194】

[00152] EZH2欠損、ミスセンス及びフレームシフト変異の研究は、EZH2が、血液性疾患、例えば骨髄異形成症候群(MDS)及び骨髄悪性腫瘍の腫瘍抑制因子として機能することを示唆する(Ernst et al., Nat Genet. 2010 Aug; 42(8): 722-6; Nikoloski et al., Nat Genet. 2010 Aug; 42(8): 665-7)。従って、幾つかの態様において、本発明の化合物及び組成物は、EZH2の変異体の形態の存在に関する疾病及び/又は疾患の治療において有用である。幾つかの態様において、本発明の化合物及び組成物は、Y641N EZH2の変異体の形態の存在に関する疾病及び/又は疾患の治療において有用である。幾つかの態様において、EZH2の変異体の形態の存在に関する疾病及び/又は疾患は、ヒトB細胞リンパ腫である。幾つかの態様において、Y641N EZH2の存在に関する疾病及び/又は疾患は、濾胞性リンパ腫又は瀰漫性大細胞型B細胞リンパ腫である。幾つかの態様において、本発明の化合物又は組成物は、血液性疾患、例えば骨髄異形成症候群、白血病、貧血及び血球減少症の治療において有用である。Sneeringer et al., "Coordinated activities of wild-type plus mutant EZH2 drive tumor-associated hypertrimethylation of lysine 27 on histone H3 (H3K27) in human B-cell lymphomas," Proceedings of the National Academy of Sciences, PNAS Early Edition published ahead of print on November 15, 2010.

【0195】

[00153] 幾つかの態様において、本発明は、式Iの化合物又は組成物の投与の工程を含んでなる、患者のEZH2の活性を減少する方法を提供する。幾つかの態様において、本発明は、式Iの化合物又は組成物の投与の工程を含んでなる、患者の野生型EZH2の活性を減少する方法を提供する。幾つかの態様において、本発明は、式Iの化合物又は組成物の投与の工程を含んでなる、患者のEZH2の変異体の形態の活性を減少する方法を提供する。幾つかの態様において、本発明は、式Iの化合物又は組成物の投与の工程を含んでなる、患者のEZH2の変異体の形態の活性を減少する方法を提供し、ここにおいて、EZH2の変異体の形態は、Y641N EZH2である。幾つかの態様において、本発明は、式Iの化合物又は組成物の投与の工程を含んでなる、EZH2に関する疾病及び/又は疾患に罹った患者を治療する方法を提供する。幾つかの態様において、本発明は、式Iの化合物又は組成物の投与の工程を含んでなる、野生型EZH2に関する疾病及び/又は疾患に罹った患者を治療する方法を提供する。幾つかの態様において、本発明は、式Iの化合物又は組成物の投与の工程を含んでなる、EZH2の変異体の形態に関する疾病及び/又は疾患に罹った患者を治療する方法を提供する。幾つかの態様において、本発明は、式Iの化合物又は組成物の投与の工程を含んでなる、EZH2の変異体の形態に関する疾病及び/又は疾患に罹った患者を治療する方法を提供し、ここにおいて、EZH2の変異体の形態は、Y641N EZH2である。幾つかの態様において、上記の方法は、患者がEZH2の変異体の形態、例えばY641N EZH2を発現しているか否かを決定する予備的な工程を更に含んでなる。幾つかの態様において、本発明は、式Iの

10

20

30

40

50

化合物又は組成物の投与の工程を含んでなる、それを必要とする患者のEZH2の変異体の形態、例えばY641N EZH2の活性を減少する方法を提供する。幾つかの態様において、本発明は、式Iの化合物又は組成物の投与の工程を含んでなる、EZH2の変異体の形態に係る疾病及び/又は疾患に罹った患者を治療する方法を提供する。幾つかの態様において、上記の方法は、患者がEZH2の変異体の形態、例えばY641N EZH2を発現しているか否かを決定する予備的な工程を更に含んでなる。幾つかの態様において、この決定は、患者が、EZH2の変異体の形態を発現していないことが知られた患者と比較して、ヒストンH3のLys-27特異的なトリメチル化(H3K27me3)の増加したレベルを有するか否かを決定することによって行われる。

【0196】

均等物

[00154]以下の代表的な実施例は、本発明を例示することを意図し、そして本発明の範囲を制限することを意図せず、又はこれらは、そのように解釈されるべきではない。実際に、本明細書中に示され、そして記載されたものに加えて、本発明及びその多くの更なる態様の各種の改変は、以下の実施例及び本明細書中に引用される化学的及び特許的文献に対する言及を含む全ての本文書の内容から、当業者にとって明白となるものである。これらの引用された参考文献の内容は、最先端の技術を例示することを援助するために、本明細書中に参考文献として援用されることは、更に認識されるべきである。

【0197】

[00155]本明細書中に記載される化合物の調製のために、逆相HPLCが化合物を精製するために使用される場合、化合物は、酸付加塩として存在することができることは認識されるものである。幾つかの態様において、化合物は、ギ酸、或いはモノ-、ジ-、又はトリ-フルオロ酢酸塩として存在することができる。

【0198】

[00156]本発明が、本明細書中に記載される個々の化合物を意図することは、更に認識されるものである。例示される個々の化合物が、塩、例えばトリフルオロ酢酸塩として単離及び/又は特徴付けされる場合、本発明は、塩の遊離塩基、並びに遊離塩基の他の医薬的に受容可能な塩を意図している。

【0199】

[00157]以下の実施例は、重要な更なる情報、例証及び指針を含み、これは、本発明の実施のために、その各種の態様及びその均等物に適合することができる。

【実施例】

【0200】

[00158]以下の実施例に描写するように、ある例示的態様において、化合物は、以下の一般的方法によって調製される。合成方法及びスキームが、本発明のある種の化合物の合成を描写するが、以下の方法及び当業者にとって既知の他の方法を、全ての化合物、並びにそれぞれのこれらの化合物のサブクラス及び化学種に、本明細書中に記載されるように適用することができることは認識されるものである。

【0201】

[00159]他に注記しない限り、全ての溶媒、化学薬品、及び試薬は、商業的に入手し、そして精製せずに使用した。<sup>1</sup>H NMRスペクトルは、CDCl<sub>3</sub>、d<sub>6</sub>-DMSO、CD<sub>3</sub>OD、又はd<sub>6</sub>-アセトン中で、25で300MHzのOXFORD(Varian)で、内部標準としてのTMSに対して報告される化学シフト(、ppm)により得た。HPLC-MSクロマトグラム及びスペクトルは、Shimadzu LC-MS-2020装置により得た。キラル分析及び精製は、Yilite P270により得た。

【0202】

[00160]実施例1. N-( (4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキシアミド(化合物100)の合成。

10

20

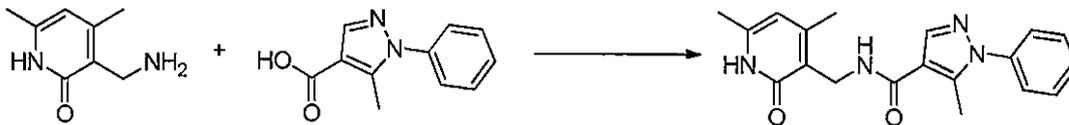
30

40

50

【0203】

【化31】



【0204】

[00161] 3 - (アミノメチル) - 4 , 6 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 7 0 mg、0 . 4 6 mmol )、5 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 9 3 mg、0 . 4 6 mmol )、ヘキサフルオロリン酸 O - ( 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム ( 2 1 0 mg、0 . 5 5 mmol ) 及びトリエチルアミン ( 7 0 mg、0 . 6 9 mmol ) の、無水のジクロロメタン ( 5 mL ) 中の混合物を、室温で 1 5 時間攪拌した。次いで混合物を濾過し、そして固体を水 ( 1 0 mL )、メタノール ( 1 0 mL ) 及びジクロロメタン ( 1 0 mL ) で順次洗浄して、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 ) - 5 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドを、白色の固体 ( 4 0 mg、2 6 % ) として得た。LRMS ( M + H <sup>+</sup> ) m / z : 計算値 3 3 6 . 1 6 ; 実測値 3 3 6 。

10

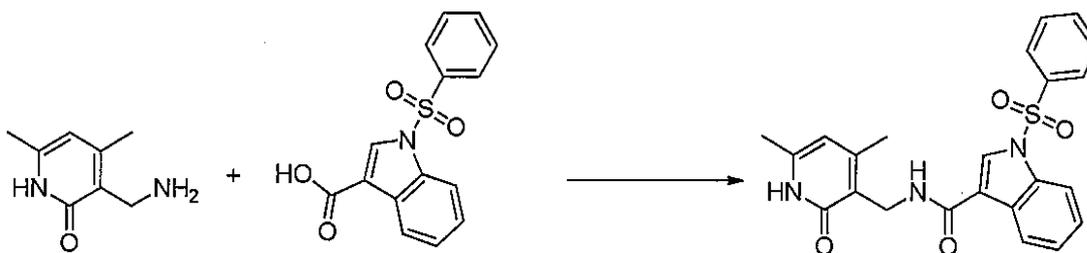
【0205】

[00162] 実施例 2 . N - ( ( 4 , 6 - 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 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド ( 化合物 1 3 5 ) の合成。

20

【0206】

【化32】



30

【0207】

[00163] 3 - (アミノメチル) - 4 , 6 - ジメチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 0 0 mg、0 . 6 5 mmol )、1 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 ( 1 9 6 mg、0 . 6 5 mmol )、ヘキサフルオロリン酸 O - ( 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム ( 3 1 9 mg、0 . 8 4 mmol ) 及びトリエチルアミン ( 9 8 mg、0 . 9 7 mmol ) の、無水のジクロロメタン ( 1 0 mL ) 中の混合物を、室温で 1 5 時間攪拌した。次いで混合物を濾過し、そして固体を水 ( 1 0 mL )、メタノール ( 1 0 mL ) 及びジクロロメタン ( 1 0 mL ) で順次洗浄して、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 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミドを、白色の固体 ( 7 8 mg、2 8 % ) として得た。LRMS ( M + H <sup>+</sup> ) m / z : 計算値 4 3 5 . 1 3 ; 実測値 4 3 5 。

40

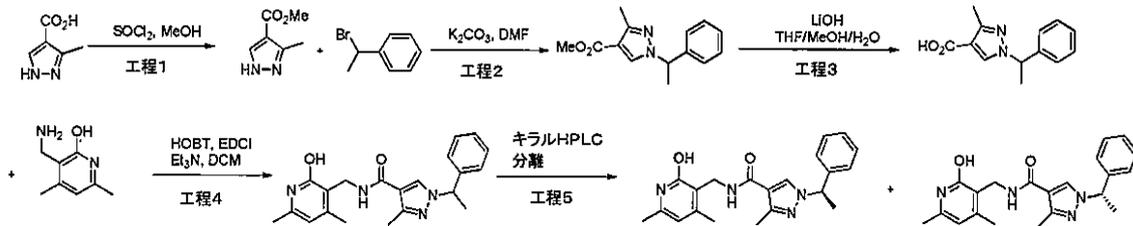
【0208】

[00164] 実施例 3 . ( R 又は S ) - N - ( ( 2 - ヒドロキシ - 4 , 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 3 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド ( 化合物 1 0 6 ) 及び ( R 又は S ) - N - ( ( 2 - ヒドロキシ - 4 , 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 3 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド ( 化合物 1 0 5 ) の合成。

【0209】

50

## 【化33】



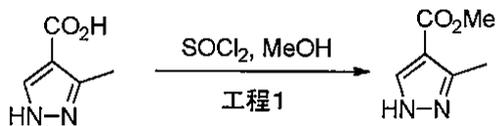
## 【0210】

[00165] 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチルの合成。

10

## 【0211】

## 【化34】



## 【0212】

[00166] 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 1 . 2 6 g 、 1 0 m m o l ) の、メタノール ( 1 0 0 m L ) 中の溶液に、塩化チオニル ( 5 . 7 3 g 、 4 8 m m o l ) を 0 で加えた。混合物を 1 2 時間攪拌した。溶媒を真空中で蒸発した。残渣に飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、そして混合物を酢酸エチル ( 1 0 0 m L × 3 ) で抽出した。有機相を混合し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチル ( 0 . 8 g 、 5 7 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 7 . 8 7 ( s , 1 H ) , 3 . 8 4 ( s , 3 H ) , 2 . 5 3 ( s , 3 H ) 。

20

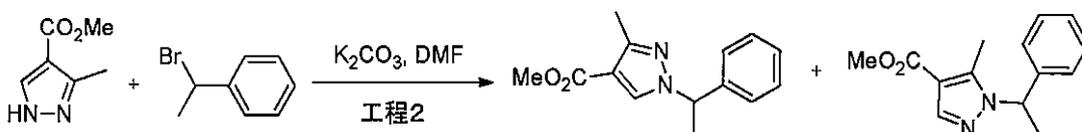
## 【0213】

[00167] 3 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチル及び 5 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチルの合成。

## 【0214】

30

## 【化35】



## 【0215】

[00168] 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチル ( 2 8 0 m g 、 2 m m o l ) の、N , N - ジメチルホルムアミド ( 3 0 m L ) 中の溶液に、( 1 - プロモエチル ) ベンゼン ( 0 . 3 7 g 、 2 m m o l ) 及び炭酸カリウム ( 0 . 5 5 g 、 4 m m o l ) を加えた。混合物を 20 で攪拌し、そして 1 2 時間攪拌した。溶媒を真空中で蒸発し、そして残渣を、C X T H ( カラム : D s i s o l 、 1 0 μ M 、 C 1 8 、 2 5 0 m m × 5 0 m m ; 移動相 : アセトニトリル ( 0 . 1 % ギ酸 ) - 水 ( 0 . 1 % ギ酸 ) 、 8 0 分で 3 0 % から 7 0 % までのアセトニトリル ; オープン : 2 0 ; 流速 : 5 0 m l / 分、波長 : 2 1 4 n m ) によって精製して、3 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチル ( 9 0 m g 、 1 9 % ) 及び 5 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチル ( 8 0 m g 、 1 6 % ) を得た。生成物を、次の反応で直接使用した。LRMS ( M + H <sup>+</sup> ) m / z : 計算値 2 4 4 . 1 2 ; 実測値 2 4 4 。

40

## 【0216】

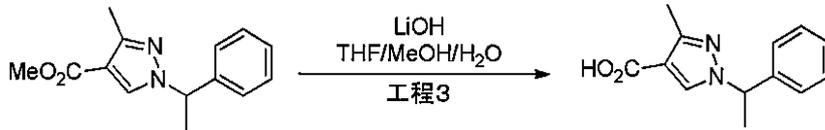
[00169] 3 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン

50

酸の合成。

【0217】

【化36】



【0218】

[00170] 3 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチル ( 90 mg、0.37 mmol )、水酸化リチウム水和物 ( 57.1 mg、1.36 mmol )、テトラヒドロフラン ( 5 mL )、メタノール ( 1 mL ) 及び水 ( 1 mL ) の混合物を、20 で4時間撹拌した。混合物を濃塩酸で pH = 1 に酸性化し、そして次いで酢酸エチル ( 15 mL x 3 ) で抽出した。混合した有機相を硫酸ナトリウムによって乾燥し、そして次いで濾過した。濾液を真空中で濃縮して、3 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸を、白色の固体 ( 60 mg、70 % ) として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz、d<sup>6</sup>-DMSO ) : 12.24 ( s、1 H )、7.82 ( s、1 H )、7.36 - 7.17 ( m、5 H )、5.67 ( q、J = 7.2 Hz、1 H )、2.43 ( s、3 H )、1.79 ( d、J = 6.9 Hz、3 H )。

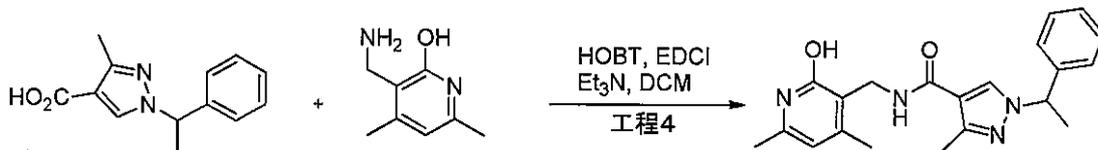
10

【0219】

[00171] N - ( ( 2 - ヒドロキシ - 4,6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 3 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシアミドの合成。

【0220】

【化37】



30

【0221】

[00172] 3 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 60 mg、0.26 mmol )、1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド塩酸塩 ( 95 mg、0.5 mmol )、N - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 67 mg、0.5 mmol )、トリエチルアミン ( 0.1 mL ) 及びジクロロメタン ( 5 mL ) の混合物を、25 で0.5時間撹拌した。そして次いで、3 - ( アミノメチル ) - 4,6 - ジメチルピリジン - 2 - オール ( 50 mg、0.33 mmol ) を加えた。混合物を25 で12時間撹拌した。混合物に、水 ( 10 mL ) を加え、そして混合物をジクロロメタン ( 10 mL x 3 ) で抽出した。混合した有機相を硫酸ナトリウムによって乾燥し、そして次いで濾過した。濾液を真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール = 20 : 1 ) によって精製して、N - ( ( 2 - ヒドロキシ - 4,6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 3 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシアミドを、白色の固体 ( 56 mg、58 % ) として得た。LRMS ( M + H<sup>+</sup> ) m/z : 計算値364.19 ; 実測値364. <sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz、d<sup>6</sup>-DMSO ) : 11.46 ( s、1 H )、7.96 ( s、1 H )、7.82 ( t、J = 4.5 Hz、1 H )、7.33 - 7.13 ( m、5 H )、5.84 ( s、1 H )、5.62 ( q、J = 7.2 Hz、1 H )、4.20 ( d、J = 5.1 Hz、2 H )、2.40 ( s、3 H )、2.14 ( s、3 H )、1.99 ( s、3 H )、1.76 ( d、J = 7.2 Hz、3 H )。

40

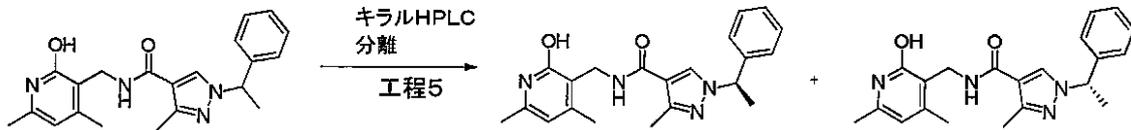
【0222】

50

【00173】(R又はS) - N - ((2 - ヒドロキシ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - メチル - 1 - ((1 - フェニルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシアミド (化合物106) 及び (R又はS) - N - ((2 - ヒドロキシ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - メチル - 1 - ((1 - フェニルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシアミド (化合物105) の合成。

【0223】

【化38】



10

【0224】

【00174】N - ((2 - ヒドロキシ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - メチル - 1 - ((1 - フェニルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシアミドを、キラルHPLC (条件: カラムAD - H (20mm x 250mm x 5µm)、ヘキサン: エタノール (0.2% DEA) = 50:50、流量: 1.3ml/分) によって分離した。N - ((2 - ヒドロキシ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - メチル - 1 - ((1 - フェニルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシアミドの二つの異性体が得られたが、しかし絶対的立体化学は決定されなかった。保持時間は、キラルHPLCクロマトグラフィーにおいて、9.552分 ("ピーク1"; 化合物105) 及び15.505分 ("ピーク2"; 化合物106) であった。LRMS (M + H<sup>+</sup>) m/z: 計算値364.19; 実測値364.1<sup>1</sup>H NMR (300MHz, d<sup>6</sup>-DMSO): 11.46 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.82 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.13 (m, 5H), 5.84 (s, 1H), 5.62 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.76 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

20

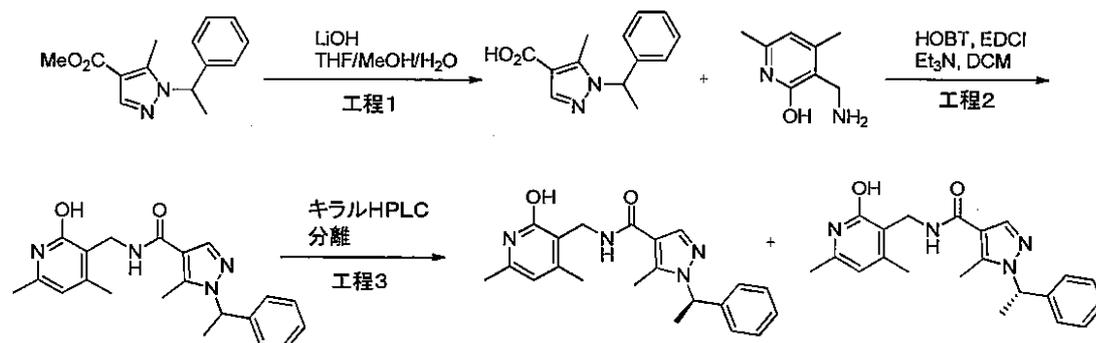
【0225】

【00175】実施例4. (R又はS) - N - ((2 - ヒドロキシ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル)メチル) - 5 - メチル - 1 - ((1 - フェニルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシアミド (化合物107) 及び (R又はS) - N - ((2 - ヒドロキシ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル)メチル) - 5 - メチル - 1 - ((1 - フェニルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシアミド (化合物108) の合成。

30

【0226】

【化39】



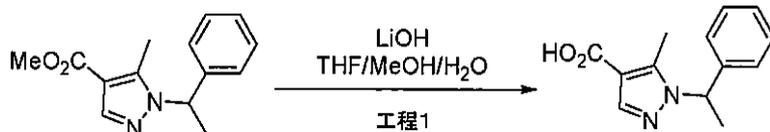
40

【0227】

【00176】5 - メチル - 1 - ((1 - フェニルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸の合成。

【0228】

## 【化40】



## 【0229】

[00177] 5 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチル ( 80 mg、0.32 mmol )、水酸化リチウム水和物 ( 57.1 mg、1.36 mmol )、テトラヒドロフラン ( 5 mL )、メタノール ( 1 mL ) 及び水 ( 1 mL ) の混合物を、20 で4時間撹拌した。混合物を濃塩酸で pH = 1 に酸性化し、そして次いで酢酸エチル ( 15 mL × 3 ) で抽出した。混合した有機相を硫酸ナトリウムによって乾燥し、そして次いで濾過した。濾液を真空中で濃縮して、5 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸を、白色の固体 ( 49 mg、62 % ) として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO ) : 12.16 ( s, 1 H ), 8.26 ( s, 1 H ), 7.37 - 7.25 ( m, 5 H ), 5.55 ( q, J = 7.2 Hz, 1 H ), 2.30 ( s, 3 H ), 1.78 ( d, J = 6.9 Hz, 3 H )。

10

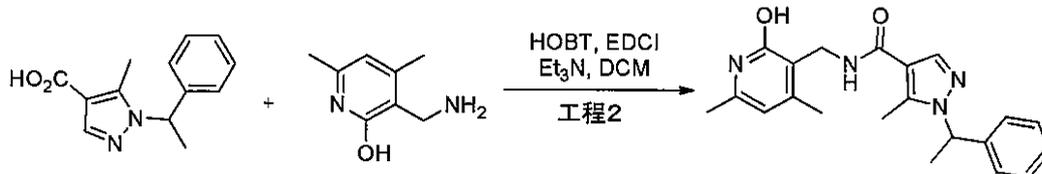
## 【0230】

[00178] N - ( ( 2 - ヒドロキシ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 5 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシアミドの合成。

20

## 【0231】

## 【化41】



## 【0232】

[00179] 5 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 49 mg、0.21 mmol )、1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド塩酸塩 ( 95 mg、0.5 mmol )、N - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 67 mg、0.5 mmol )、トリエチルアミン ( 0.1 mL ) 及びジクロロメタン ( 5 mL ) の混合物を、25 で0.5時間撹拌した。次いで3 - ( アミノメチル ) - 4, 6 - ジメチルピリジン - 2 - オール ( 50 mg、0.33 mmol ) を加えた。混合物を25 で12時間撹拌した。混合物に、水 ( 10 mL ) を加え、そして混合物をジクロロメタン ( 10 mL × 3 ) で抽出した。混合した有機相を硫酸ナトリウムによって乾燥し、そして次いで濾過した。濾液を真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール = 20 : 1 ) によって精製して、N - ( ( 2 - ヒドロキシ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 5 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシアミドを、白色の固体 ( 43 mg、56 % ) として得た。LRMS ( M + H<sup>+</sup> ) m / z : 計算値 364.19 ; 実測値 364.1。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO ) : 11.46 ( s, 1 H ), 8.34 ( s, 1 H ), 7.70 ( t, J = 5.1 Hz, 1 H ), 7.35 - 7.18 ( m, 5 H ), 5.84 ( s, 1 H ), 5.49 ( q, J = 7.2 Hz, 1 H ), 4.20 ( d, J = 4.8 Hz, 2 H ), 2.29 ( s, 3 H ), 2.15 ( s, 3 H ), 2.10 ( s, 3 H ), 1.73 ( d, J = 6.9 Hz, 3 H )。

30

40

## 【0233】

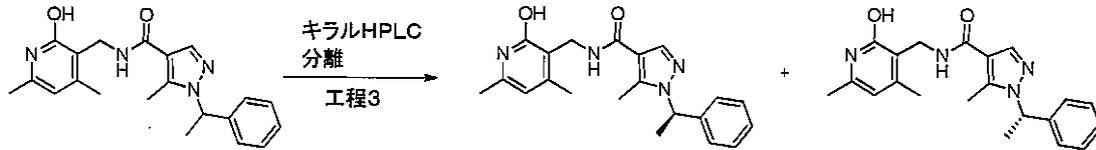
[00180] ( R 又は S ) - N - ( ( 2 - ヒドロキシ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イ

50

ル)メチル)-5-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシアミド(化合物107)及び(R又はS)-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-5-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシアミド(化合物108)の合成。

【0234】

【化42】



10

【0235】

[00181] N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-5-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシアミドを、キラルHPLC(条件:カラムAD-H(20mm×250mm×5μm)、ヘキサン:エタノール(0.2%DEA)=50:50、流量:13ml/分)によって分離した。N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-5-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシアミドの二つの異性体が得られたが、しかし絶対的立体化学は決定されなかった。保持時間は、キラルHPLCクロマトグラフィーによって、6.574分(“ピーク1”;化合物107)及び7.974分(“ピーク2”;化合物108)であった。LRMS(M+H<sup>+</sup>)m/z:計算値364.19;実測値364.1<sup>1</sup>H NMR(300MHz, d<sup>6</sup>-DMSO):

20

11.46(s, 1H), 8.34(s, 1H), 7.70(t, J=5.1Hz, 1H), 7.35-7.18(m, 5H), 5.84(s, 1H), 5.49(q, J=7.2Hz, 1H), 4.20(d, J=4.8Hz, 2H), 2.29(s, 3H), 2.15(s, 3H), 2.10(s, 3H), 1.73(d, J=6.9Hz, 3H)。

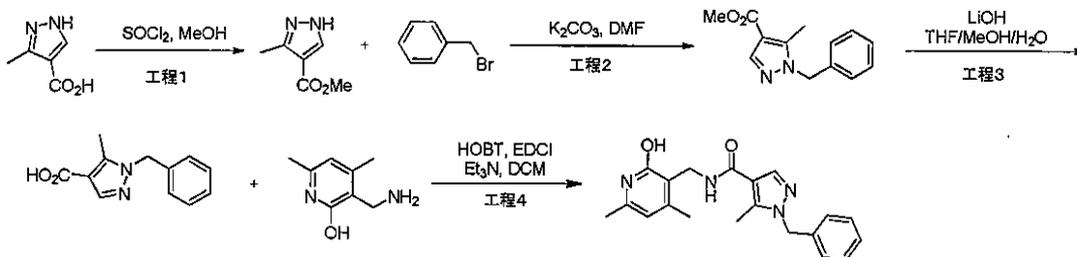
【0236】

[00182] 実施例5. N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-5-メチル-1-(1-ベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシアミド(化合物109)の合成。

30

【0237】

【化43】



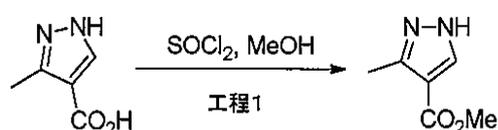
40

【0238】

[00183] 3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルの合成。

【0239】

【化44】



【0240】

[00184] 3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(1.26g、10mmol)

50

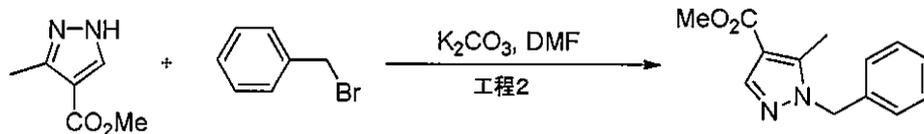
の、メタノール(100 mL)中の溶液に、塩化チオニル(5.73 g、45 mmol)を0 で加えた。混合物を12時間攪拌した。溶媒を真空中で蒸発した。残渣に、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、そして混合物を酢酸エチル(100 mL × 3)で抽出し、有機相を硫酸ナトリウムによって乾燥した。混合物を濾過し、そして濾液を真空中で濃縮して、3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル(0.8 g、57%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.87(s, 1H), 3.84(s, 3H), 2.53(s, 3H)。

【0241】

[00185] 1-ベンジル-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルの合成

【0242】

【化45】



【0243】

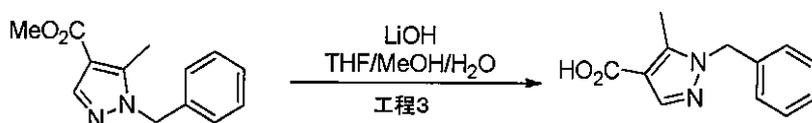
[00186] 3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル(280 mg、2 mmol)の、N,N-ジメチルホルムアミド(30 mL)中の溶液に、(ブromoメチル)ベンゼン(0.34 g、2 mmol)及び炭酸カリウム(0.55 g、4 mmol)を加えた。混合物を20 で攪拌し、そして12時間攪拌した。溶媒を真空中で蒸発し、そして残渣を、C X T H(カラム: D s i s o l、10 μM、C18、250 mm × 50 mm; 移動相: アセトニトリル(0.1%ギ酸) - 水(0.1%ギ酸)、80分で30%から70%までのアセトニトリル; オープン: 20 ; 流速: 50 mL/分、波長: 214 nm)によって精製して、粗製の1-ベンジル-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル(200 mg、42%)を得た。LRMS(M + H<sup>+</sup>) m/z: 計算値230.11; 実測値230。

【0244】

[00187] 1-ベンジル-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。

【0245】

【化46】



【0246】

[00188] 1-ベンジル-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル(200 mg、0.86 mmol)、水酸化リチウム-水和物(111 mg、2.62 mmol)、テトラヒドロフラン(10 mL)、メタノール(2 mL)及び水(2 mL)の混合物を、20 で4時間攪拌した。混合物を濃塩酸でpH = 1に酸性化し、そして次いで酢酸エチル(15 mL × 3)で抽出した。混合した有機相を硫酸ナトリウムによって乾燥し、そして次いで濾過した。濾液を真空中で濃縮し、そしてキラルHPLC(条件: カラム AD-H(20 mm × 250 mm × 5 μm)、ヘキサン: エタノール(0.2% DEA) = 50:50、流量: 13 mL/分)によって分離して、1-ベンジル-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(75 mg、40%)を得た。LRMS(M + H<sup>+</sup>) m/z: 計算値216.09; 実測値216。

【0247】

[00189] 1-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシアミド(化合物109)の合成。

10

20

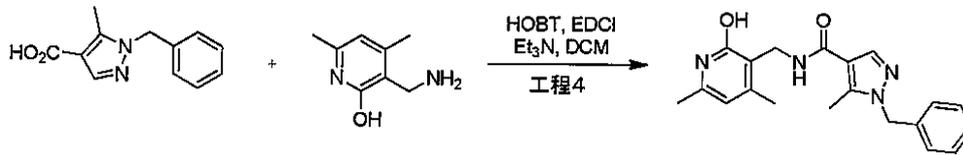
30

40

50

【0248】

【化47】



【0249】

[00190] 1-ベンジル-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (75 mg、0.34 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (95 mg、0.5 mmol)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (67 mg、0.5 mmol)、トリエチルアミン (0.1 mL) 及びジクロロメタン (5 mL) の混合物を、25 で0.5時間撹拌した。次いで、3-(アミノメチル)-4,6-ジメチルピリジン-2-オール (50 mg、0.33 mmol) を加えた。混合物を25 で12時間撹拌した。混合物に、水 (10 mL) を加え、そして混合物をジクロロメタン (10 mL x 3) で抽出した。混合した有機相を硫酸ナトリウムによって乾燥し、そして次いで濾過した。濾液を真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール = 20 : 1) によって精製して、1-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシアミドを、白色の固体 (35 mg、29%) として得た。LRMS (M+H<sup>+</sup>) m/z : 計算値 350.17 ; 実測値 350.1<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) : 11.46 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.68 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.21 (m, 5H), 5.85 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。

【0250】

[00191] 実施例6. N-(2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-5-メチル-1-フェネチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシアミド (化合物110) の合成。

【0251】

【化48】

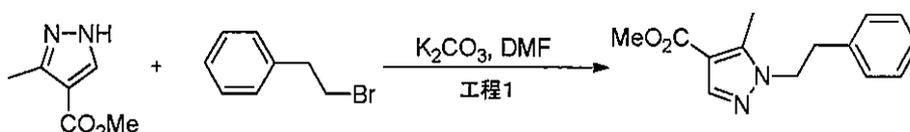


【0252】

[00192] 5-メチル-1-フェネチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルの合成。

【0253】

【化49】



10

20

30

40

50

## 【0254】

[00193] 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチル ( 280 mg、2 mmol ) の、N, N - ジメチルホルムアミド ( 30 mL ) 中の溶液に、( ブロモメチル ) ベンゼン ( 0.37 g、2 mmol ) 及び炭酸カリウム ( 0.55 g、4 mmol ) を加えた。混合物を 20 で 12 時間攪拌した。溶媒を真空中で蒸発し、そして残渣を、C X T H ( カラム : D s i s o l、10 μ M、C 18、250 mm × 50 mm ; 移動相 : アセトニトリル ( 0.1% ギ酸 ) - 水 ( 0.1% ギ酸 )、80 分で 30% から 70% までのアセトニトリル ; オープン : 20 ; 流速 : 50 mL / 分、波長 : 214 nm ) によって精製して、粗製の 5 - メチル - 1 - フェネチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチル ( 177 mg、36% ) を得た。生成物を、次の工程で直接使用した。LRMS ( M + H<sup>+</sup> ) m / z : 計算値 244.12 ; 実測値 244。

10

## 【0255】

[00194] 5 - メチル - 1 - フェネチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸の合成。

## 【0256】

## 【化50】



## 【0257】

[00195] 5 - メチル - 1 - フェネチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチル ( 177 mg、0.72 mmol )、水酸化リチウム一水和物 ( 111 mg、2.62 mmol )、テトラヒドロフラン ( 5 mL )、メタノール ( 1 mL ) 及び水 ( 1 mL ) の混合物を、20 で 4 時間攪拌した。混合物を濃塩酸で pH = 1 に酸性化し、そして次いで酢酸エチル ( 15 mL × 3 ) で抽出した。混合した有機相を硫酸ナトリウムによって乾燥し、そして次いで濾過した。濾液を真空中で濃縮し、そして H P L C ( 条件 : カラム A D - H ( 20 mm × 250 mm × 5 μ m )、ヘキサン : エタノール ( 0.2% D E A ) = 50 : 50、流量 : 1.3 mL / 分 ) によって分離して、5 - メチル - 1 - フェネチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 60 mg、36% ) を得た。LRMS ( M + H<sup>+</sup> ) m / z : 計算値 230.11 ; 実測値 230。

20

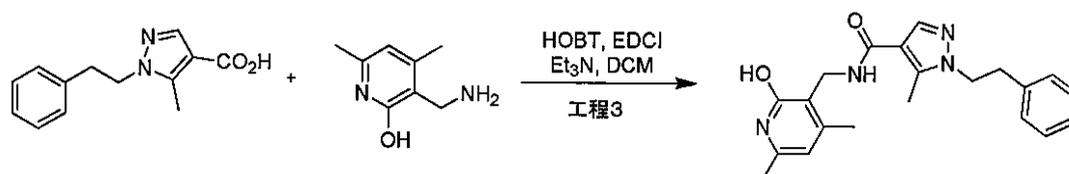
30

## 【0258】

[00196] N - ( ( 2 - ヒドロキシ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 5 - メチル - 1 - フェネチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシアミド ( 化合物 110 ) の合成。

## 【0259】

## 【化51】



40

## 【0260】

[00197] 5 - メチル - 1 - フェネチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 60 mg、0.27 mmol )、1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド塩酸塩 ( 95 mg、0.5 mmol )、N - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 67 mg、0.5 mmol )、トリエチルアミン ( 0.1 mL ) 及びジクロロメタン ( 5 mL ) の混合物を、25 で 0.5 時間攪拌した。次いで、3 - ( アミノメチル ) - 4, 6 - ジメチルピリジン - 2 - オール ( 50 mg、0.33 mmol ) を加えた。混合物を 25 で 12 時間攪拌した。混合物に、水 ( 10 mL ) を加え、そして混合物をジクロロメタン ( 10 mL × 3 ) で抽出した。混合した有機相を硫酸ナトリウムによって乾燥し、そして次

50

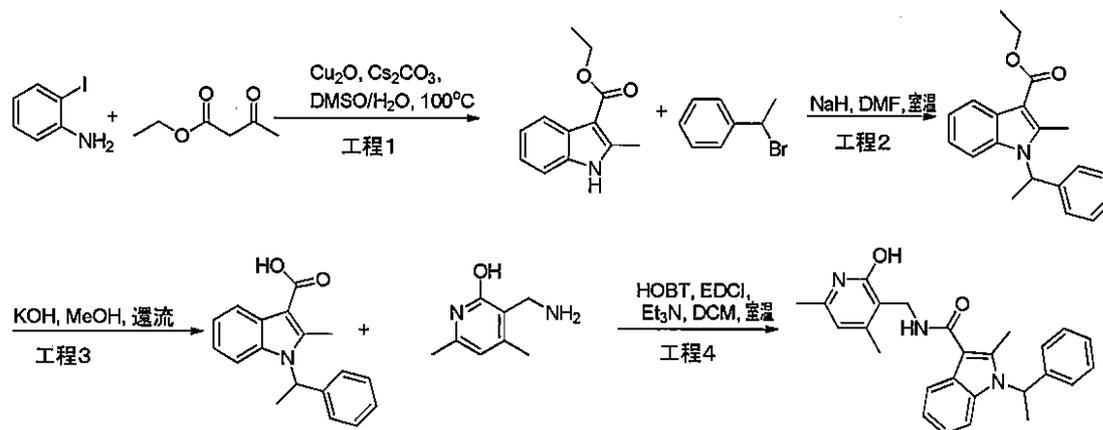
いで濾過した。濾液を真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール = 20 : 1）によって精製して、N - （（2 - ヒドロキシ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル）メチル） - 5 - メチル - 1 - フェネチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシアミドを、白色の固体（30 mg、31%）として得た。LRMS (M + H<sup>+</sup>) m/z : 計算値 364.19 ; 実測値 364.1。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) : 11.47 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.57 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 5H), 5.85 (s, 1H), 4.23 - 4.18 (m, 4H), 3.06 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

【0261】

[00198]実施例7. N - （（2 - ヒドロキシ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル）メチル） - 2 - メチル - 1 - （1 - フェニルエチル）1 H - インドール - 3 - カルボキシアミド（化合物111）、（R又はS） - N - （（2 - ヒドロキシ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル）メチル）2 - メチル - 1 - （1 - フェニルエチル）1 H - インドール - 3 - カルボキシアミド（化合物137）及び（S又はR） - N - （（2 - ヒドロキシ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル）メチル）2 - メチル - 1 - 1 - フェニルエチル）1 H - インドール - 3 - カルボキシアミド（化合物136）の合成。

【0262】

【化52】

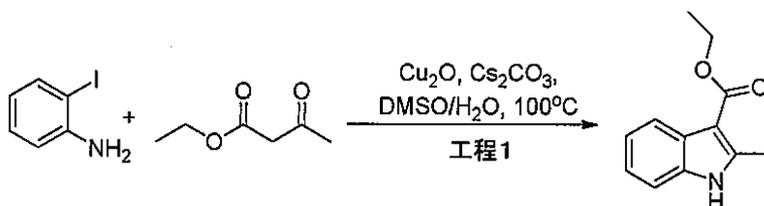


【0263】

[00199] 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸エチルの合成。

【0264】

【化53】



【0265】

[00200]ジメチルスルホキシド及び水の混合した溶液（20 mL）に、2 - ヨードベンゼンアミン（3.0 g、13.7 mmol）、3 - オキソブタン酸エチル（2.0 g、15.1 mmol）、酸化銅（I）（0.2 g、1.4 mmol）及び炭酸セシウム（4.5 g、13.7 mmol）を加えた。混合物を100 で9時間、窒素ガスの雰囲気下で攪拌した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過した。濾液を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機相を真空中で濃縮し、そして次いで残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル = 5 : 1）によって精製して、2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸エチルを、明るい黄色の固体（0.42 g、

10

20

30

40

50

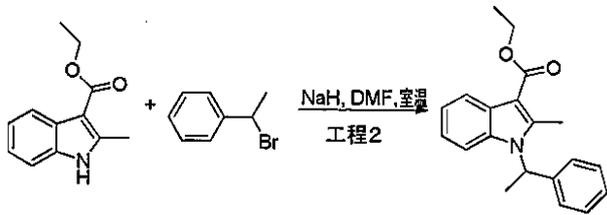
15%)として得た。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.12 - 8.09 (m, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 3H), 4.40 (q,  $J = 6.9\text{ Hz}$ , 2H), 2.77 (s, 3H), 1.45 (t,  $J = 6.9\text{ Hz}$ , 3H)。

【0266】

[00201] 2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸エチルの合成。

【0267】

【化54】



10

【0268】

[00202] 2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチル (400 mg, 1.97 mmol) 及び水素化ナトリウム (47 mg, 2.0 mmol) の、N,N-ジメチルホルムアミド (5.0 mL) 中の混合物を、室温で0.5時間攪拌し、そして次いで(1-ブromoエチル)ベンゼン (361 mg, 2.0 mmol) を加えた。混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を氷冷水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を混合し、そして濃縮して、残渣を得た。残渣を、クロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 5:1) によって精製して、2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸エチル (340 mg, 56%) を得た。LRMS ( $M+H^+$ )  $m/z$ : 計算値 307.16; 実測値 307。

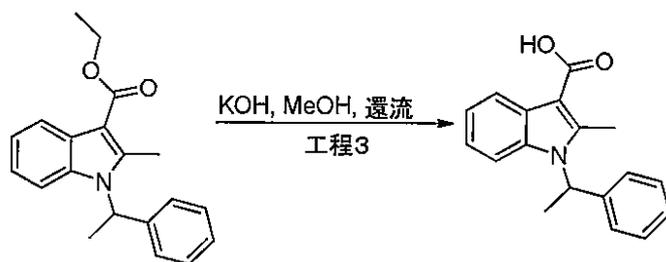
20

【0269】

[00203] 2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸の合成。

【0270】

【化55】



30

【0271】

[00204] メタノール及び水の混合された溶液 (4 mL) に、2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸エチル (300 mg, 0.98 mmol) 及び水酸化カリウム (546 mg, 9.76 mmol) を加えた。混合物を攪拌しながら4時間還流した。反応混合物を濃縮して、残渣を得た。残渣に、水 (10 mL) を加え、そして混合物をジクロロメタン (20 mL x 3) で抽出した。有機相を濃縮して、粗製の生成物 2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸 (150 mg) を得た。LRMS ( $M-H$ )<sup>-</sup>  $m/z$ : 計算値 279.13; 実測値 279。

40

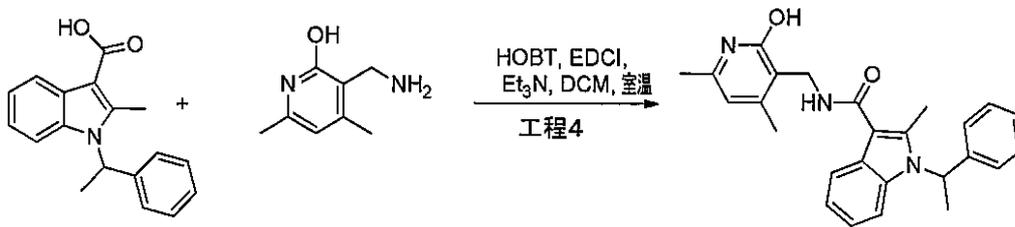
【0272】

[00205] N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド (化合物 111) の合成。

50

【0273】

【化56】



【0274】

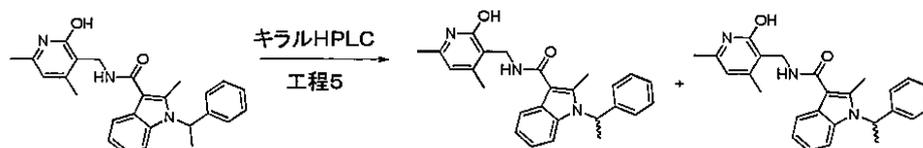
[00206] 2 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 ( 150 mg、0.54 mmol ) の、無水のジクロロメタン ( 10 mL ) 中の溶液に、N - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 87 mg、0.64 mmol )、1 - エチル - 3 - [ 3 - ( ジメチルアミノ ) プロピル ] カルボジイミド塩酸塩 ( 124 mg、0.64 mmol ) 及びトリエチルアミン ( 163 mg、1.61 mmol ) を加えた。混合物を室温で 0.5 時間攪拌し、次いで 3 - ( アミノメチル ) - 4, 6 - ジメチルピリジン - 2 - オール ( 98 mg、0.64 mmol ) を加えた。混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合物に水 ( 20 mL ) を加え、ジクロロメタン ( 20 mL x 2 ) で抽出した。有機層を混合し、そして濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール = 20 : 1 ) によって精製して、化合物 N - ( ( 2 - ヒドロキシ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 2 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアミドを、オフホワイト色の固体 ( 130 mg、59% ) として得た。LRMS ( M + H<sup>+</sup> ) m / z : 計算値 413.21 ; 実測値 413. <sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, d<sup>6</sup> - DMSO ) : 11.59 ( s, 1H ), 7.73 - 7.66 ( m, 2H ), 7.34 - 7.29 ( m, 3H ), 7.23 ( d, J = 7.5 Hz, 1H ), 7.16 - 6.89 ( m, 4H ), 5.94 ( q, J = 7.2 Hz, 1H ), 5.88 ( s, 1H ), 4.32 ( d, J = 5.4 Hz, 2H ), 2.60 ( s, 3H ), 2.27 ( s, 3H ), 2.11 ( s, 3H ), 1.88 ( d, J = 7.2 Hz, 3H )。

【0275】

[00207] ( R 又は S ) - N - ( ( 2 - ヒドロキシ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) 2 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) 1 H - インドール - 3 - カルボキシアミド ( 化合物 137 ) 及び ( R 又は S ) - N - ( ( 2 - ヒドロキシ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) 2 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) 1 H - インドール - 3 - カルボキシアミド ( 化合物 136 ) の合成。

【0276】

【化57】



【0277】

[00208] N - ( ( 2 - ヒドロキシ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) 2 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) 1 H - インドール - 3 - カルボキシアミド ( 130 mg、0.31 mmol ) を、キラル分離用 HPLC ( DaiceI AD - H ( 250 mm x 20 mm x 5 μm )、ヘキサン : エタノール ( 0.2% DEA ) = 50 : 50、流量 : 1.3 mL / 分 ) によって分離し、次いで ( R 又は S ) N - ( ( 2 - ヒドロキシ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) 2 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) 1 H - インドール - 3 - カルボキシアミド ( 30 mg、23% ) 及び ( S 又は R ) N - ( ( 2

10

20

30

40

50

- ヒドロキシ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) メチル) 2 - メチル - 1 - 1 - フェニルエチル) 1 H - インドール - 3 - カルボキシアミド (30 mg, 23%) を得た。キラル HPLC クロマトグラフィーにおける保持時間は、それぞれ 8.030 分 (“ピーク 1”; 化合物 137) 及び 14.126 分 (“ピーク 2”; 化合物 136) であった。LRMS (M + H<sup>+</sup>) m/z: 計算値 413.21; 実測値 413.1。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO): 11.59 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 3H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.16 - 6.89 (m, 4H), 5.94 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.32 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.88 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

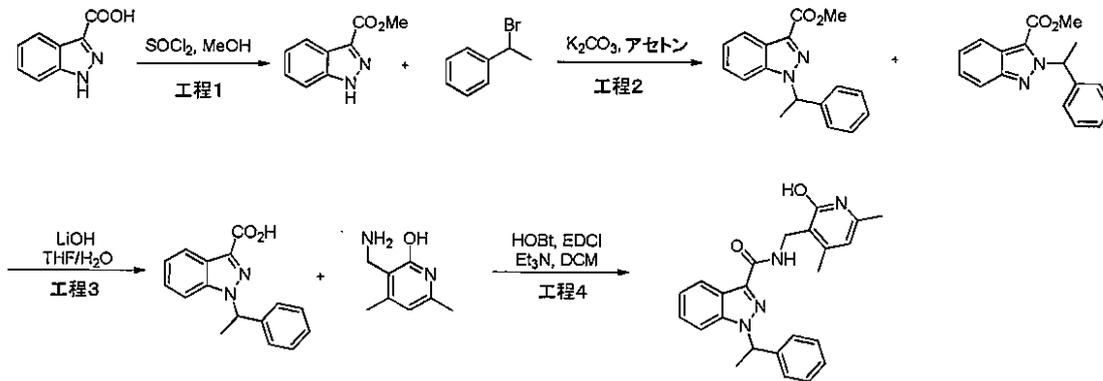
10

【0278】

[00209] 実施例 8. N - ((2 - ヒドロキシ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 - ((1 - フェニルエチル) - 1 H - インダゾル - 3 - カルボキシアミド (化合物 112) の合成。

【0279】

【化 58】



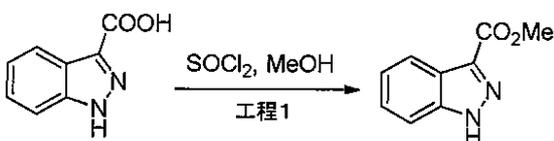
20

【0280】

[00210] 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸メチルの合成。

【0281】

【化 59】



30

【0282】

[00211] 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 (5.0 g, 30.8 mmol) の、メタノール (50 mL) 中の溶液に、塩化チオニル (15 mL) を 0 で滴下により加えた。添加後、混合物を還流まで加熱し、そしてその温度で 1.5 時間維持した。次いで反応混合物を濃縮して、残渣を得た。残渣に、飽和重炭酸ナトリウム (50 mL) を加え、そして次いで酢酸エチル (50 mL x 3) で抽出した。有機相を混合し、そして無水の硫酸ナトリウムで乾燥した。混合物を濾過し、そして濾液を減圧下で濃縮して、1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸メチルを、白色の固体 (5.1 g, 94%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO): 13.91 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 8.3 Hz, J = 6.9 Hz, J = 1.1 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 7.9 Hz, J = 6.9 Hz, J = 0.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H)。

40

【0283】

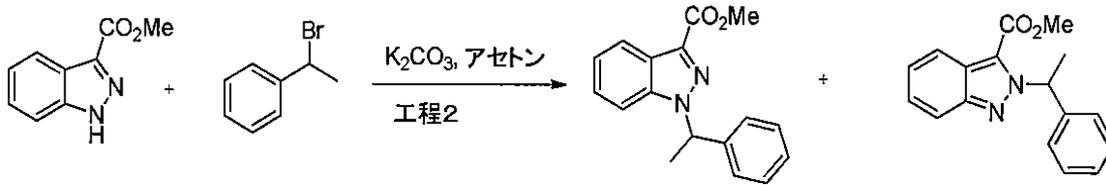
[00212] 1 - ((1 - フェニルエチル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸メチルの

50

合成。

【0284】

【化60】



【0285】

10

[00213] 1H-インダゾール-3-カルボン酸メチル (2.0 g、11.4 mmol) の、アセトン (50 mL) 中の溶液に、炭酸カリウム (1.6 g、11.4 mmol) 及び (1-ブロモエチル) ベンゼン (2.2 g、11.9 mmol) を加えた。次いで混合物を12時間還流した。反応混合物を濃縮して、残渣を得た。残渣に水 (50 mL) を加え、ジクロロメタン (50 mL × 3) で抽出した。有機層を混合し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル = 5 : 1) によって精製して、二つの異性体を得た。

【0286】

白色の固体としての1-(1-フェニルエチル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸メチル (2.3 g、73%)。LRMS (M+H<sup>+</sup>) m/z : 計算値 280.32 ; 実測値 280. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) : 8.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.16 (m, 6H), 6.23 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.04 - 1.92 (m, 3H)。

20

【0287】

白色の固体としての2-(1-フェニルエチル)-2H-インダゾール-3-カルボン酸メチル (0.9 g)。LRMS (M+H<sup>+</sup>) m/z : 計算値 280.32 ; 実測値 280. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) : 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.18 (m, 7H), 7.13 - 6.82 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.96 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

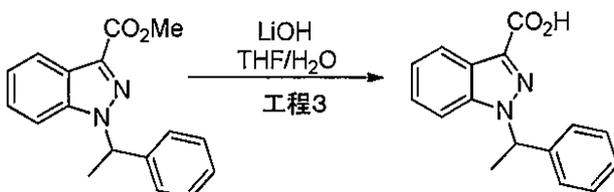
30

【0288】

[00214] 1-(1-フェニルエチル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸の合成。

【0289】

【化61】



40

【0290】

[00215] 水酸化リチウム一水和物 (0.68 g、16.8 mmol) の、テトラヒドロフラン (20 mL) 及び水 (10 mL) 中の混合された溶液に、1-(1-フェニルエチル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸メチル (2.3 g、8.4 mmol) を加えた。混合物を45 °Cで12時間撹拌した。次いで有機溶媒を減圧下で除去した。残渣に、1 Nの塩酸水溶液を加えて、pHを3-4に調節し、そして次いで混合物を酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。有機相を混合し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、1-(1-フェニルエチル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸 (

50

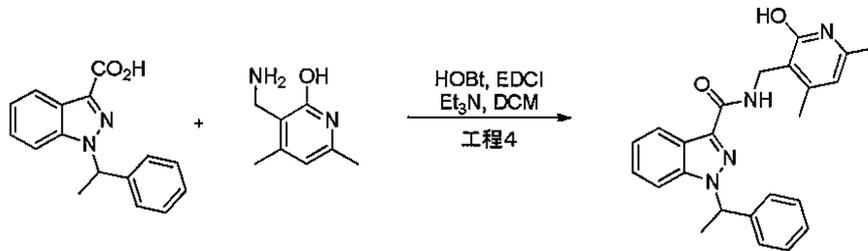
1.3 g、60%)を、白色の固体として得て、これを次の工程で直接使用した。LRMS (M+H<sup>+</sup>) m/z: 計算値 266.29; 実測値 266。

【0291】

[00216] N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-1-(1-フェニルエチル)-1H-インダゾル-3-カルボキシアミド(化合物112)の合成。

【0292】

【化62】



10

【0293】

[00217] 1-(1-フェニルエチル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸(0.3 g、1.12 mmol)の、無水のジクロロメタン(20 mL)中の溶液に、1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-オール(0.14 g、1.0 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.26 g、1.37 mmol)及びトリエチルアミン(0.184 g、1.83 mmol)を加えた。混合物を室温で0.5時間攪拌し、そして3-(アミノメチル)-4,6-ジメチルピリジン-2-オール(0.15 g、1.0 mmol)を加えた。混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物に水(50 mL)を加え、そして混合物をジクロロメタン(20 mL x 3)で抽出した。有機相を混合し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール=50:1)によって精製して、N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-1-(1-フェニルエチル)-1H-インダゾール-3-カルボキシアミド(70 mg、18%)を得た。LRMS (M+H<sup>+</sup>) m/z: 計算値 400.47; 実測値 400.1 H NMR (300 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO): 11.59 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.33 (m, 1H), 7.30 - 7.06 (m, 6H), 6.13 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.41 - 4.37 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.94 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

20

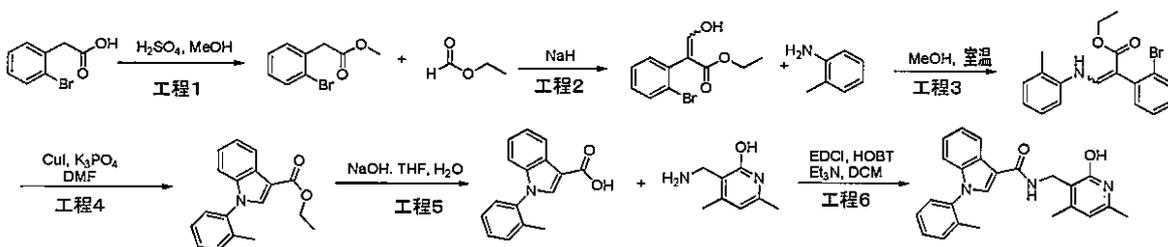
30

【0294】

[00218] 実施例9. N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-1-(o-トリル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド(化合物113)の合成。

【0295】

【化63】



40

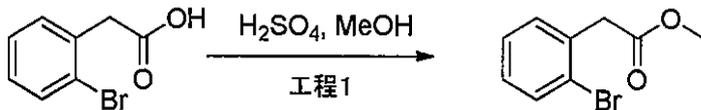
【0296】

[00219] 2-(2-ブロモフェニル)酢酸メチルの合成。

50

【0297】

【化64】



【0298】

[00220] *o*-ブロモフェニル酢酸 (5 g、23.2 mmol) の乾燥メタノール (40 mL) 中の濃硫酸 (1 mL) を含有する溶液を、環流で時間加熱した。反応混合物を冷却し、次いで氷水 (100 mL) 中に注ぎ、そして酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。有機層を混合し、水 (20 mL × 2)、飽和重炭酸溶液 (40 mL × 2) 及び食塩水で連続して洗浄した。そして次いで、有機層を混合し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、2-(2-ブロモフェニル)酢酸メチルを、淡黄色の液体 (5.2 g、98%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 2H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.72 (s, 3H)。

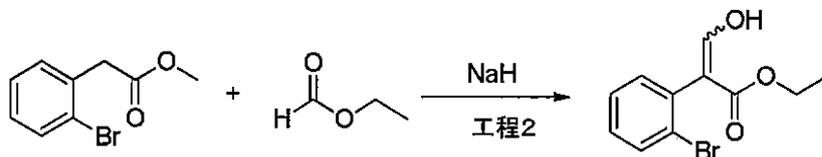
10

【0299】

[00221] 2-(2-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシアクリル酸エチルの合成。

【0300】

【化65】



20

【0301】

[00222] 2-(2-ブロモフェニル)酢酸メチル (5.2 g、22.7 mmol) のギ酸エチル (40 mL) 中の攪拌された溶液に、粉末の水素化ナトリウム (100%、2.18 g、90.8 mmol) を、10 - 15 °C で、1時間の時間をかけて分割して加えた。混合物を更に1時間攪拌した時点で、反応を氷水 (100 mL) でクエンチし、そして二層を分離した。水層を10%の塩酸水溶液で酸性化し、そして次いで酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。有機層を混合し、そして水 (2 × 20 mL)、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (2 × 40 mL) 及び食塩水で、順次洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、2-(2-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシアクリル酸エチルを、ピンク色の油状物 (5.33 g、87%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 11.99 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 7.8 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.46 - 6.98 (m, 4H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

30

【0302】

[00223] 3-(*o*-トルイジノ)-2-(2-ブロモフェニル)アクリル酸エチルの合成。

40

【0303】

【化66】



50

## 【0304】

[00224] 2 - (2 - ブロモフェニル) - 3 - ヒドロキシアクリル酸エチル (1 g、3.88 mmol) のメタノール (10 mL) 中の溶液に、*o*-トルイジン (0.416 g、3.88 mmol) をシリンジにより室温で加えた。18時間、同じ温度で攪拌した後、溶媒を減圧下で除去して、3 - ( *o*-トルイジノ) - 2 - (2 - ブロモフェニル) アクリル酸エチルの粗製の生成物 (1.326 g、95%) を得て、これを更なる精製を行わずに次の工程で使用した。LRMS (M + H<sup>+</sup>) m/z : 計算値 359.05 ; 実測値 359.

## 【0305】

[00225] 1 - ( *o*-トリル) - 1H - インドール - 3 - カルボン酸エチルの合成。

10

## 【0306】

## 【化67】



## 【0307】

[00226] 3 - ( *o*-トルイジノ) - 2 - (2 - ブロモフェニル) アクリル酸エチル (1.326 g、3.68 mmol)、ヨウ化第一銅 (38 mg、0.38 mmol)、リン酸カリウム (1.652 g、7.8 mmol) 及び *N,N*-ジメチルホルムアミド (16 mL) の混合物を、75 - 80 °C の窒素ガスの雰囲気下で16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却させた。溶媒を減圧下で除去した。水 (16 mL) を残渣に加え、そして混合物を酢酸エチル (8 mL × 3) で抽出した。混合した有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル : 酢酸エチル = 20 : 1) によって精製して、純粋な 1 - ( *o*-トリル) - 1H - インドール - 3 - カルボン酸エチルを、淡黄色の固体 (0.789 g、77%) として得た。LRMS (M + H<sup>+</sup>) m/z : 計算値 279.13 ; 実測値 279. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.26 (d, J = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.11 (m, 6H), 7.02 (dd, J = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

20

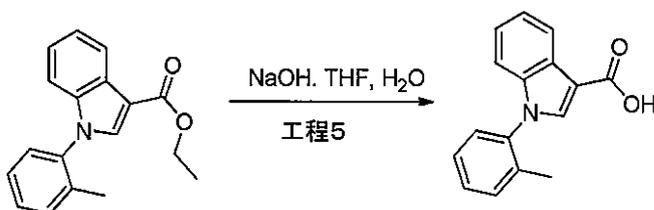
30

## 【0308】

[00227] 1 - ( *o*-トリル) - 1H - インドール - 3 - カルボン酸の合成。

## 【0309】

## 【化68】



40

## 【0310】

[00228] 1 - ( *o*-トリル) - 1H - インドール - 3 - カルボン酸エチル (0.789 g、2.82 mmol)、4 N の水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) 及びテトラヒドロフラン (20 mL) の混合物を、60 °C で18時間攪拌した。殆どの溶媒を除去し、そして残りを10%の塩酸水溶液で酸性化して、pH = 5 に調節した。淡黄色の沈殿物が形成し、そして濾過によって収集した。固体を石油エーテルで洗浄し、真空中で乾燥して、1

50

- (o-トリル) - 1H-インドール - 3-カルボン酸を、淡黄色の固体 (0.675 g、95%) として得た。LRMS (M+H<sup>+</sup>) m/z: 計算値 251.09; 実測値 251.1。

## 【0311】

[00229] N - ( ( 2 - ヒドロキシ - 4 , 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 1 - ( o - トリル ) - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアミド ( 化合物 113 ) の合成。

## 【0312】

## 【化69】



10

## 【0313】

[00230] 1 - ( o - トリル ) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 ( 100 mg、0.398 mmol )、3 - ( アミノメチル ) - 4 , 6 - ジメチルピリジン - 2 - オール ( 60 mg、0.398 mmol )、1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド塩酸塩 ( 114 mg、0.597 mmol )、N - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 81 mg、0.597 mmol )、トリエチルアミン ( 81 mg、0.796 mmol ) 及びジクロロメタン ( 5 mL ) の混合物を、室温で 18 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、そして酢酸エチル ( 10 mL ) を加えた。得られた混合物を水 ( 10 mL ) 及び食塩水で順次洗浄し、そして次いで硫酸ナトリウムで乾燥した。混合物を濾過し、そして濾液を真空中で濃縮した。残渣を、分離用 TLC ( シリカゲル、ジクロロメタン : メタノール = 15 : 1 ) によって精製して、N - ( ( 2 - ヒドロキシ - 4 , 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 1 - ( o - トリル ) - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアミドの純粋な所望の生成物を、オフホワイト色の固体 ( 100 mg、65% ) として得た。LRMS ( M + H <sup>+</sup> ) m / z : 計算値 385.18 ; 実測値 385.1。 <sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CD<sub>3</sub>OD ) 8.16 ( dd, J = 6.1, 2.5 Hz, 1H ), 7.87 ( s, 1H ), 7.44 ( d, J = 4.9 Hz, 2H ), 7.41 - 7.26 ( m, 2H ), 7.26 - 7.12 ( m, 2H ), 6.93 ( dd, J = 6.3, 2.4 Hz, 1H ), 6.11 ( s, 1H ), 4.53 ( s, 2H ), 2.41 ( s, 3H ), 2.24 ( s, 3H ), 2.01 ( s, 3H )。

20

30

## 【0314】

[00231] 実施例 10 . 化合物 ( R 又は S ) N - ( ( 4 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 2 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアミド ( 化合物 114 及び 115 ) の合成。

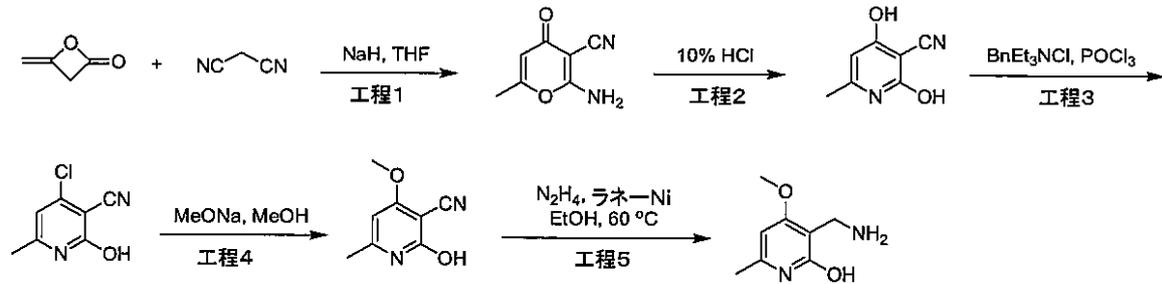
## 【0315】

[00232] 3 - ( アミノメチル ) - 4 - メトキシ - 6 - メチルピリジン - 2 - オールの合成。

40

## 【0316】

## 【化70】

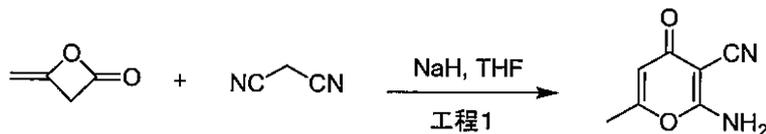


## 【0317】

[00233] 2 - アミノ - 6 - メチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 3 - カルボニトリル。

## 【0318】

## 【化71】



## 【0319】

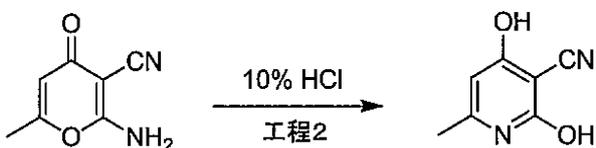
マロニトリル (3.3 g、50 mmol) の無水のテトラヒドロフラン (100 mL) 中の溶液に、水素化ナトリウム (60 重量/重量%、2.2 g、55 mmol) を -10 で加えた。得られた混合物を2時間攪拌した。次いでジケテン (4.2 g、50 mmol) を滴下により溶液に加えた。混合物を室温まで温ませ、そして攪拌を30分間続けた。混合物を塩酸で中和し、そして次いで真空中で濃縮して、粗製の2 - アミノ - 6 - メチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 3 - カルボニトリル (6.9 g、80%) を、赤色の固体として得て、これを更なる精製を行わずに次の工程で使用した。

## 【0320】

[00234] 2 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - メチルニコチノニトリル

## 【0321】

## 【化72】



## 【0322】

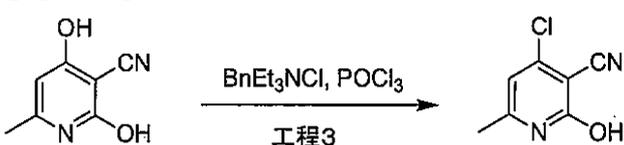
2 - アミノ - 6 - メチル - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 3 - カルボニトリル (6.0 g、40 mmol) の10%の塩酸 (60 mL) 中の懸濁液を、還流下で4時間加熱した。沈殿物を濾過によって収集し、そして水で洗浄し、そして次いでメタノールから再結晶化して、2 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - メチルニコチノニトリル (5.0 g、83%) を、褐色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 12.46 - 12.44 (m, 1H), 11.69 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 2.15 (s, 3H)。

## 【0323】

[00235] 4 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 6 - メチルニコチノニトリル

## 【0324】

## 【化73】



10

20

30

40

50

## 【0325】

2, 4 - ジヒドロキシ - 6 - メチルニコチノニトリル ( 1 . 5 g 、 1 0 m m o l ) のアセトニトリル ( 5 0 m L ) 中の溶液に、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム ( 9 . 1 g 、 4 0 m m o l ) 及びオキシ塩化リン ( 6 . 1 3 g 、 4 0 m m o l ) を加えた。得られた混合物を4時間、室温で撹拌した。溶媒を回転蒸発で除去した。残渣にジクロロメタン ( 1 0 0 m L ) 及び水 ( 5 0 m L ) を加えた。有機相を分離し、食塩水 ( 5 0 m L ) で洗浄し、無水の硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、粗製の生成物を得て、これを、カラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、石油エーテル / 酢酸エチル = 4 : 1 ) によって精製して、4 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 6 - メチルニコチノニトリル ( 8 0 0 m g 、 4 8 % ) を、褐色の固体として得た。

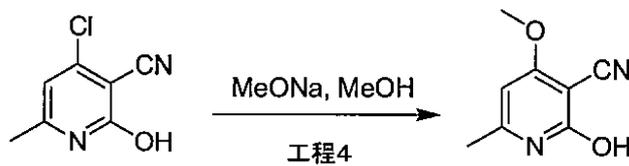
10

## 【0326】

[00236] 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 6 - メチルニコチノニトリル

## 【0327】

## 【化74】



## 【0328】

圧力容器に、4 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 6 - メチルニコチノニトリル ( 3 3 7 m g 、 2 . 0 m m o l ) 、ナトリウムメトキシド ( 5 3 0 m g 、 1 0 . 0 m m o l ) 、メタノール ( 1 5 m L ) 、及び磁気撹拌棒を入れた。圧力容器を密封し、そして100 で16時間撹拌してから、溶媒を回転蒸発によって除去した。残渣に水 ( 1 0 m L ) 及び酢酸エチル ( 5 0 m L ) を加えた。有機層を分離し、そして真空中で濃縮して、粗製の生成物を得て、これを、カラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール = 4 0 : 1 ) によって精製して、2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 6 - メチルニコチノニトリル ( 7 0 m g 、 2 1 % ) を、褐色の固体として得た。

20

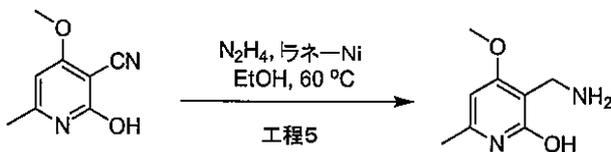
## 【0329】

[00237] 3 - (アミノメチル) - 4 - メトキシ - 6 - メチルピリジン - 2 - オール

30

## 【0330】

## 【化75】



## 【0331】

2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 6 - メチルニコチノニトリル ( 7 0 m g 、 0 . 4 3 m m o l ) を、エタノール ( 1 0 m L ) 中に溶解し、そして60 に温めてから、これをラネーニッケル ( 0 . 5 m L の水中のスラリー ) で処理し、続いてヒドラジン - 水和物 ( 2 m L ) を加えた。得られた混合物を60 で2時間撹拌させた。冷却した反応混合物をセライトを通して濾過し、そしてメタノールで洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、粗製の生成物を得て、これを、カラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール = 1 0 : 1 ) によって精製して、3 - (アミノメチル) - 4 - メトキシ - 6 - メチルピリジン - 2 - オール ( 4 0 m g 、 5 6 % ) を、白色の固体として得た。LRMS ( M + H <sup>+</sup> ) m / z : 計算値 1 6 8 . 0 9 ; 実測値 1 6 8 . H P L C 純度 ( 2 1 4 n m ) : 7 3 % . <sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , d <sup>6</sup> - D M S O ) : 6 . 0 4 ( s , 1 H ) , 3 . 7 7 ( s , 3 H ) , 3 . 4 2 ( s , 2 H ) , 2 . 1 5 ( s , 3 H ) .

40

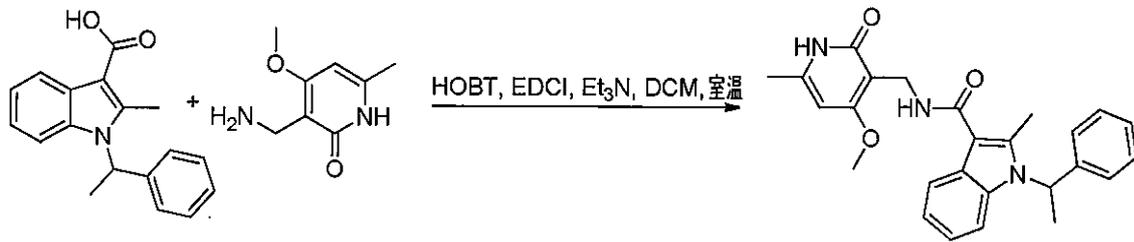
## 【0332】

50

【00238】N - ( ( 4 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 2 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアミド ( 化合物 1 3 8 ) の合成。

【 0 3 3 3 】

【化 7 6 】



10

【 0 3 3 4 】

2 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 ( 6 6 mg、0 . 2 4 mmol ) の無水のジクロロメタン ( 5 mL ) 中の溶液に、N - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 3 8 mg、0 . 2 9 mmol )、1 - エチル - 3 - [ 3 - ( ジメチルアミノ ) プロピル ] カルボジイミド ( 5 5 mg、0 . 2 9 mmol ) 及びトリメチルアミン ( 3 6 mg、0 . 3 6 mmol ) を加え、そして室温で 0 . 5 時間攪拌し、3 - ( アミノメチル ) - 4 - メトキシ - 6 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 4 0 mg、0 . 2 4 mmol ) を加え、そして室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物に水 ( 1 0 mL ) を加え、ジクロロメタン ( 1 0 mL ) で 2 回抽出し、混合し、そして有機層を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール = 2 0 : 1 ) によって精製して、N - ( ( 4 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 2 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアミドを、オフホワイト色の固体 ( 0 . 0 8 g、5 2 % ) として得た。LRMS ( M + H <sup>+</sup> ) m / z : 計算値 4 2 9 . 2 1 ; 実測値 4 2 9 。

20

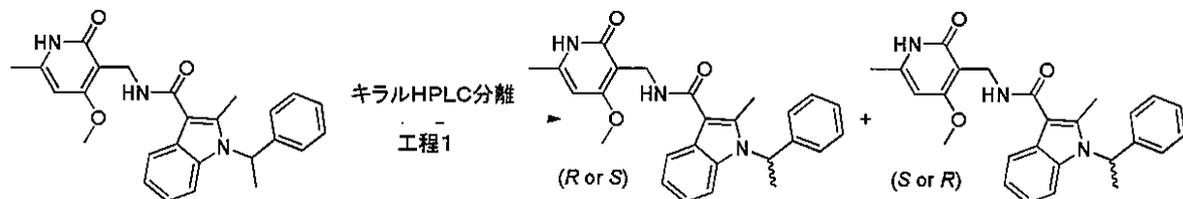
【 0 3 3 5 】

【00239】( R 又は S ) N - ( ( 4 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 2 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアミド ( 化合物 1 1 4 及び 1 1 5 ) の合成。

30

【 0 3 3 6 】

【化 7 7 】



【 0 3 3 7 】

N - ( ( 6 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 2 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアミド ( 8 0 mg、0 . 1 9 mmol ) を、キラル HPLC ( LA ( AD 5 0 ) - TEA 2 0 分 ) によって分離し、その結果 ( R 又は S ) N - ( ( 4 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 2 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアミド ( 2 5 mg、3 1 % ) 及び ( S 又は R ) N - ( ( 4 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 2 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアミド ( 1 5 mg、1 9 % ) を得た。保持時間は、キラル分離用 HPLC クロマトグラフィーにおいて、それぞれ 8 . 2 2 2 分 ( “ ピーク 1 ” ; 化合物 1 1 4 ) 及び 1 3 . 5 3 1 分 ( “ ピーク 2 ” ; 化合物 1 1 5 ) であった。LRMS ( M + H <sup>+</sup> ) m / z : 計算

40

50

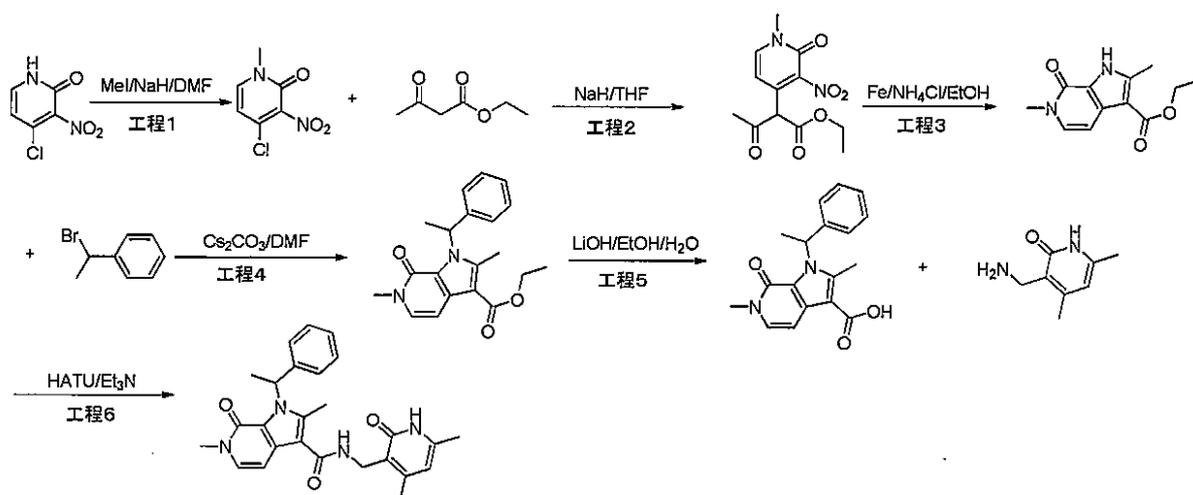
値 4 2 9 . 2 1 , 実測値 4 2 9 . H P L C 純度 ( 2 1 4 n m ) : 1 0 0 % .  $^1\text{H}$  NMR ( 3 0 0 M H z ,  $d^6$  - D M S O ) : 1 1 . 5 9 ( s , 1 H ) , 7 . 7 5 - 7 . 7 2 ( m , 2 H ) , 7 . 3 5 - 7 . 2 5 ( m , 3 H ) , 7 . 1 5 ( d ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 7 . 1 0 - 7 . 0 7 ( m , 1 H ) , 7 . 0 2 - 6 . 9 3 ( m , 2 H ) , 6 . 1 5 ( s , 1 H ) , 5 . 9 6 ( q ,  $J = 6 . 9 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 4 . 3 3 ( d ,  $J = 5 . 1 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 3 . 8 5 ( s , 3 H ) , 2 . 6 2 ( s , 3 H ) , 2 . 2 0 ( s , 3 H ) , 1 . 8 9 ( d ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  , 3 H ) .

## 【 0 3 3 8 】

実施例 1 1 . 化合物 N - ( ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシアミド ( 化合物 1 3 9 ) の合成。

## 【 0 3 3 9 】

## 【 化 7 8 】

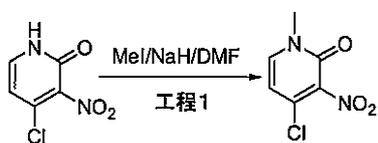


## 【 0 3 4 0 】

[00240] 4 - クロロ - 1 - メチル - 3 - ニトロピリジン - 2 ( 1 H ) - オンの合成。

## 【 0 3 4 1 】

## 【 化 7 9 】



## 【 0 3 4 2 】

4 - クロロ - 3 - ニトロピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 . 0 g , 1 7 m m o l ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 5 0 m L ) 中の攪拌された溶液に、バッチに分けた水素化ナトリウム ( 6 0 重量 / 重量 % , 1 . 0 g , 2 5 . 5 m m o l ) を 0 で加えた。混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。次いでヨードメタン ( 2 . 9 g , 2 0 . 4 m m o l ) を上記の溶液に室温で滴下により加えた。得られた溶液を室温で 1 2 時間攪拌した。出発物質が消費された時点で、反応混合物を氷水 ( 1 0 0 m L ) で 0 ~ 1 0 でクエンチし、そして酢酸エチル ( 1 0 0 m L x 3 ) で抽出した。有機相を食塩水 ( 1 0 0 m L x 2 ) で洗浄し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール = 1 0 : 1 ) によって精製して、4 - クロロ - 1 - メチル - 3 - ニトロピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 g , 9 4 % ) を、黄色の固体として得た。LRMS (  $M + H^+$  )  $m/z$  : 計算値 1 8 8 . 0 ; 実測値 1 8 8 .

10

20

30

40

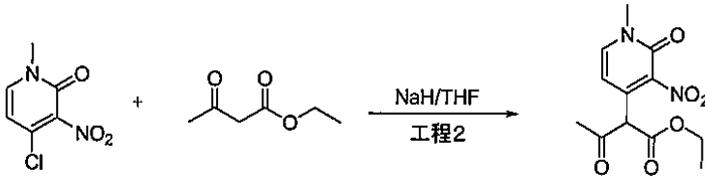
50

## 【0343】

[00241] 2 - (1 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 3 - オキソブタン酸エチルの合成。

## 【0344】

## 【化80】



10

## 【0345】

3 - オキソブタン酸エチル (2.5 g、19 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 中の攪拌された溶液に、バッチに分けた水素化ナトリウム (60 重量 / 重量 %、0.96 g、23.9 mmol) を 0 で加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌した。次いで 4 - クロロ - 1 - メチル - 3 - ニトロピリジン - 2 (1H) - オン (3.0 g、16 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 中の溶液を、一度に加えた。得られた溶液を攪拌し、そして 50 で 12 時間加熱した。出発物質が消費された時点で、反応溶液を水 (100 mL) で 0 でクエンチし、そして酢酸エチル (100 mL x 3) で抽出した。混合した有機層を食塩水 (100 mL x 2) で洗浄し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール = 10 : 1) によって精製して、2 - (1 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 3 - オキソブタン酸エチル (2.5 g、56 %) を、黄色の固体として得た。LRMS (M + H<sup>+</sup>) m / z : 計算値 282.09 ; 実測値 282.

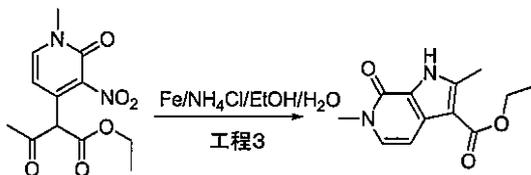
20

## 【0346】

[00242] 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - カルボン酸エチルの合成。

## 【0347】

## 【化81】



30

## 【0348】

2 - (1 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 3 - オキソブタン酸エチル (2.5 g、8.8 mmol) のエタノール (50 mL) 中の溶液に、水 (5 mL) 中の塩化アンモニウム (0.5 g、9 mmol) を室温に加えた。混合物を攪拌し、そして還流で加熱した。次いで鉄粉 (0.5 g、8.9 mmol) を一度に加えた。混合物を還流で 2 時間攪拌した。出発物質が消費された時点で、得られた混合物を、これが熱いうちに濾過し、そして濾液を濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール = 10 : 1) によって精製して、2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル (1.5 g、75 %) を、褐色の固体として得た。LRMS (M + H<sup>+</sup>) m / z : 計算値 234.1 ; 実測値 234. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sup>6</sup> - DMSO) : 12.54 (s, 1H), 7.30 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 5.1 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.32 (t, J = 5.1 Hz, 3H)。

40

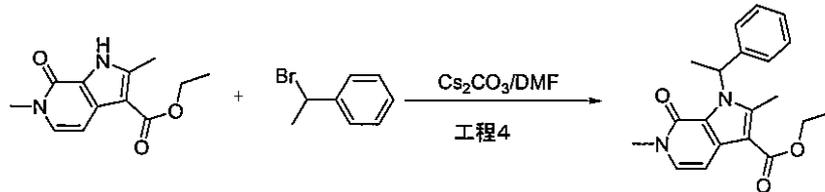
## 【0349】

50

[00243] 2, 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - (1 - フェニルエチル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン - 3 - カルボン酸エチルの合成。

【0350】

【化82】



10

【0351】

2, 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン - 3 - カルボン酸エチル (1.5 g, 6.4 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (50 mL) 中の攪拌された溶液に、(1 - ブロモエチル) - ベンゼン (1.5 g, 7.9 mmol) 及び炭酸セシウム (3.14 g, 9.6 mmol) を加えた。得られた溶液を 80 で 12 時間攪拌した。出発物質が消費された時点で、反応混合物を水 (50 mL) でクエンチし、そして酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。混合した有機層を食塩水 (100 mL × 2) で洗浄し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル / 酢酸エチル = 5 : 1) によって精製して、2, 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - (1 - フェニルエチル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン - 3 - カルボン酸エチル (1.5 g, 69%) を、黄色の固体として得た。LRMS (M + H<sup>+</sup>) m/z : 計算値 338.16 ; 実測値 338。

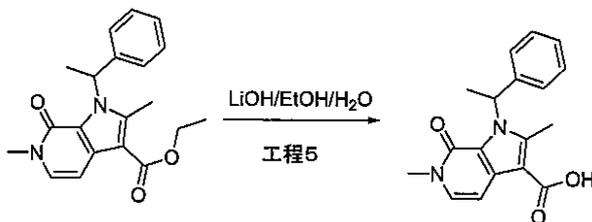
20

【0352】

[00244] 2, 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - (1 - フェニルエチル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン - 3 - カルボン酸の合成。

【0353】

【化83】



30

【0354】

2, 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - (1 - フェニルエチル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン - 3 - カルボン酸エチル (500 mg, 1.5 mmol) 及び水酸化リチウム (50 mg, 2.1 mmol) の、エタノール (20 mL) 及び水 (5 mL) 中の混合物を攪拌し、そして 80 で 12 時間加熱した。出発物質が消費された時点で、混合物を濃縮し、そして残渣を水 (50 mL) 中に溶解した。次いで溶液を酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。水層を収集し、pH を 4 に調節し、そして酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。混合した有機層を食塩水 (20 mL × 2) で洗浄し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、2, 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - (1 - フェニルエチル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン - 3 - カルボン酸 (200 mg, 44%) を、明るい黄色の固体として得て、これを、更なる精製を行わずに次の工程で直接使用した。LRMS (M + H<sup>+</sup>) m/z : 計算値 310.13 ; 実測値 310。

40

【0355】

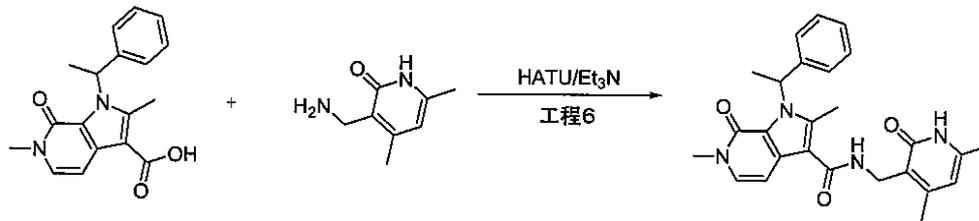
[00245] N - ((4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イ

50

ル)メチル)-2,6-ジメチル-7-オキソ-1-(1-フェニルエチル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルボキシアミド(化合物139)の合成。

【0356】

【化84】



10

【0357】

2,6-ジメチル-7-オキソ-1-(1-フェニルエチル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルボン酸(200mg、0.64mmol)及び4-(アミノメチル)-3,6-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(118mg、0.78mmol)の、N,N-ジメチルホルムアミド(20mL)中の混合物に、ヘキサフルオロリン酸o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム(365mg、0.96mmol)及びトリエチルアミン(388mg、3.84mmol)を室温に加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。残った出発物質が消費された時点で、反応混合物を水(50mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(50mL×3)で抽出した。混合した有機層を食塩水(100mL×2)で洗浄し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:2)によって精製して、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)-2,6-ジメチル-7-オキソ-1-(1-フェニルエチル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルボキシアミド(150mg、53%)を、白色の固体として得た。LRMS(M+H<sup>+</sup>)m/z:計算値444.22;実測値444.HPLC純度(214nm):97%.<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD):7.22-7.13(m,4H),7.01(d,J=7.2Hz,2H),6.69(d,J=7.2Hz,1H),5.99(s,1H),4.35(s,2H),3.50-3.21(m,4H),2.26(s,3H),2.13(s,3H),2.06(s,3H),1.82(d,J=7.2Hz,3H)。

20

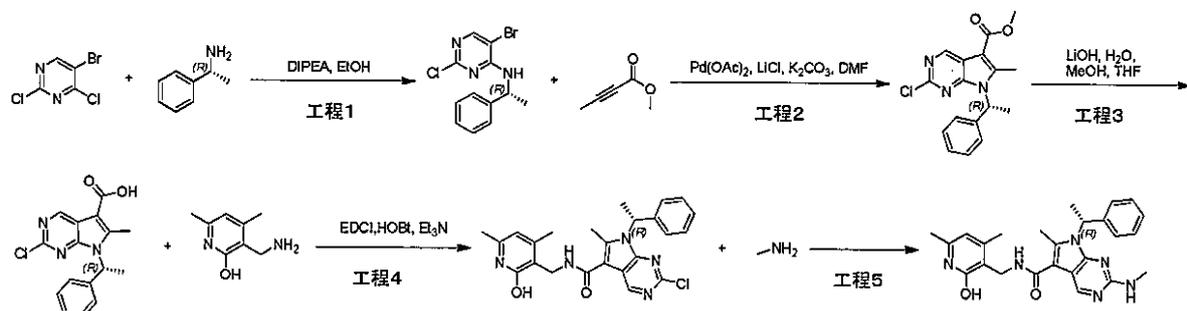
30

【0358】

[00246]実施例12.化合物(R)-N-(2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-6-メチル-2-(メチルアミノ)-7-(1-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキシアミド(化合物140)の合成。

【0359】

【化85】



40

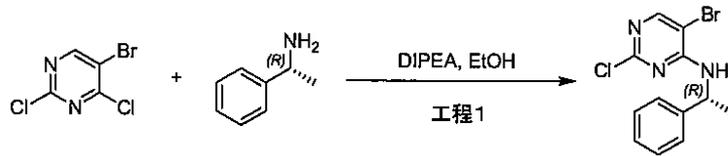
【0360】

50

[00247] (R) - 5 - ブロモ - 2 - クロロ - N - ( 1 - フェニルエチル ) ピリミジン - 4 - アミンの合成

【 0 3 6 1 】

【 化 8 6 】



【 0 3 6 2 】

5 - ブロモ - 2 , 4 - ジクロロピリミジン ( 5 g , 2 2 m m o l ) 及び ( R ) - 1 - フェニルエタンアミン ( 2 . 7 g , 2 2 m m o l ) の、エタノール ( 5 0 m L ) 中の溶液に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 4 . 3 g , 3 3 m m o l ) を加えた。反応溶液を室温で 1 2 時間攪拌した。得られた混合物を真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、石油エーテル / 酢酸エチル = 6 : 1 ) によって精製して、( R ) - 5 - ブロモ - 2 - クロロ - N - ( 1 - フェニルエチル ) ピリミジン - 4 - アミンを、白色の固体 ( 5 g , 7 4 % ) として得た。LRMS ( M + H <sup>+</sup> ) m / z : 計算値 3 1 0 . 9 8 ; 実測値 3 1 0 . <sup>1</sup> H NMR ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 8 . 1 0 ( s , 1 H ) , 7 . 4 1 - 7 . 2 5 ( m , 5 H ) , 5 . 7 3 ( d , J = 6 . 9 H z , 1 H ) , 5 . 3 9 - 5 . 3 4 ( m , 1 H ) , 1 . 6 1 ( d , J = 6 . 6 H z , 3 H ) 。

10

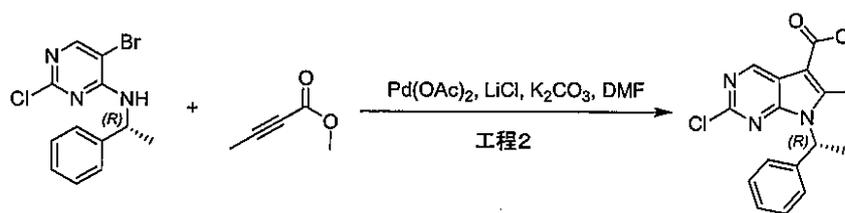
20

【 0 3 6 3 】

[00248] (R) - 2 - クロロ - 6 - メチル - 7 - ( 1 - フェニルエチル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルの合成

【 0 3 6 4 】

【 化 8 7 】



30

【 0 3 6 5 】

( R ) - 5 - ブロモ - 2 - クロロ - N - ( 1 - フェニルエチル ) ピリミジン - 4 - アミン ( 5 g , 1 6 m m o l ) 、ブタ - 2 - イン酸メチル ( 3 . 1 g , 3 2 m m o l ) 、塩化リチウム ( 6 9 0 m g , 1 6 m m o l ) 、炭酸カリウム ( 5 . 5 g , 4 0 m m o l ) 及び酢酸パラジウム ( 3 6 0 m g , 1 . 6 m m o l ) の、N , N - ジメチルホルムアミド ( 5 0 m L ) 中の溶液を、脱ガスし、そして窒素で 3 回充填し、次いで 1 2 0 ° C で 4 時間加熱した。反応混合物を濾過し、そして濾液を真空中で濃縮し、酢酸エチル ( 5 0 m L ) で抽出し、水 ( 5 0 m L ) で洗浄し、無水の硫酸マグネシウムで乾燥し、そしてカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、石油エーテル / 酢酸エチル = 5 : 1 ) によって精製して、( R ) - 2 - クロロ - 6 - メチル - 7 - ( 1 - フェニルエチル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルを、黄色の油状物 ( 8 0 0 m g , 1 5 % ) として得た。LRMS ( M + H <sup>+</sup> ) m / z : 計算値 3 2 9 . 0 9 ; 実測値 3 2 9 . <sup>1</sup> H NMR ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 9 . 1 6 ( s , 1 H ) , 7 . 3 9 - 7 . 1 8 ( m , 5 H ) , 6 . 4 5 - 6 . 4 2 ( m , 1 H ) , 3 . 9 6 ( s , 3 H ) , 2 . 5 7 ( s , 3 H ) , 2 . 0 5 ( d , J = 7 . 2 H z , 3 H ) 。

40

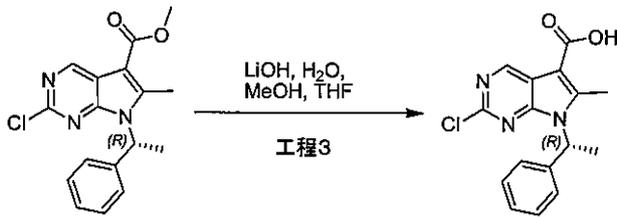
【 0 3 6 6 】

[00249] (R) - 2 - クロロ - 6 - メチル - 7 - ( 1 - フェニルエチル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 5 - カルボン酸の合成

【 0 3 6 7 】

50

## 【化88】



## 【0368】

水(3 mL)中の水酸化リチウム無水物(882 mg、21 mmol)を、テトラヒドロフラン(5 mL)及びメタノール(10 mL)中の(R)-2-クロロ-6-メチル-7-(1-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボン酸メチル(700 mg、2.1 mmol)に加え、そして得られた混合物を室温で12時間攪拌した。混合物を蒸発し、水(5 mL)を加え、塩酸水溶液(1 M)でpH=2に酸性化した。沈殿物の固体を濾過し、そして乾燥して、(R)-2-クロロ-6-メチル-7-(1-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボン酸を、白色の固体(500 mg、75%)として得た。LRMS(M+H<sup>+</sup>)m/z:計算値315.08;実測値315。

10

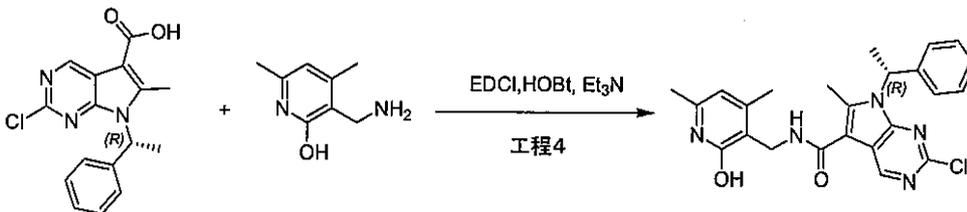
## 【0369】

[00250] (R)-2-クロロ-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-6-メチル-7-(1-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキシアミドの合成

20

## 【0370】

## 【化89】



## 【0371】

(R)-2-クロロ-6-メチル-7-(1-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボン酸(100 mg、0.32 mmol)のジクロロメタン(10 mL)中の溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(65 mg、0.48 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)エチル-カルボジイミド塩酸塩(92 mg、0.48 mmol)及びトリエチルアミン(97 mg、0.96 mmol)を加えた。30分間攪拌した後、3-(アミノメチル)-4,6-ジメチルピリジン-2-オール(49 mg、0.32 mmol)を加え、そして反応混合物を室温で12時間攪拌した。溶液を濃縮し、水(20 mL)で希釈し、酢酸エチル(20 mL)で抽出した。有機層を分離し、混合し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール=20:1)によって精製して、(R)-2-クロロ-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-6-メチル-7-(1-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキシアミド(100 mg、70%)を得た。LRMS(M+H<sup>+</sup>)m/z:計算値449.16;実測値449。

30

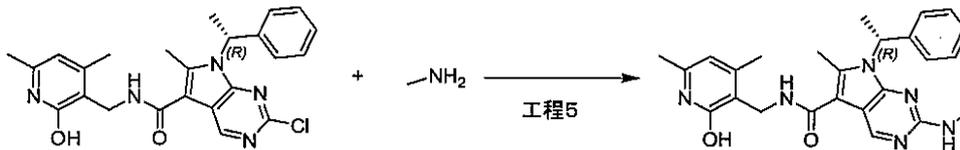
40

## 【0372】

[00251] (R)-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-6-メチル-2-(メチルアミノ)-7-(1-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキシアミド(化合物140)の合成。

## 【0373】

## 【化90】



## 【0374】

(R)-2-クロロ-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-6-メチル-7-(1-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキシアミド(30 mg、0.07 mmol)の、メチルアミン(テトラヒドロフラン中の1 M、3 mL)中の溶液を、150 で30分間、マイクロ波(圧力: 17.2 バール、機器電力: 150 W)下で撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール=10:1)によって精製して、(R)-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-6-メチル-2-(メチルアミノ)-7-(1-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキシアミド(10 mg、34%)を得た。LRMS(M+H<sup>+</sup>)m/z: 計算値444.23; 実測値444. HPLC純度(214 nm): 92%. <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.55(s, 1H), 7.30-7.23(m, 5H), 6.15-6.10(m, 2H), 4.47(s, 2H), 2.90(s, 3H), 2.40(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.03(d, J=7.2 Hz, 3H)。

10

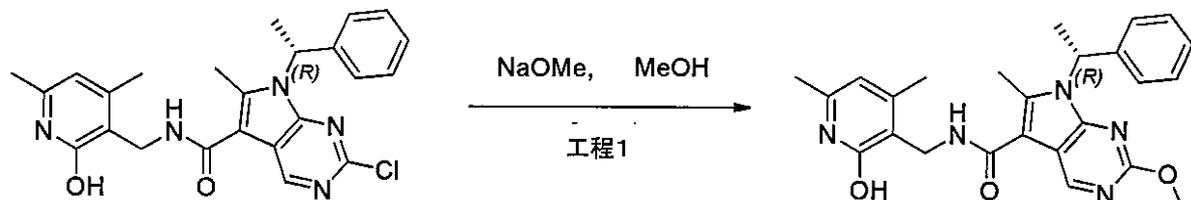
20

## 【0375】

[00252]実施例13. 化合物(R)-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2-メトキシ-6-メチル-7-(1-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキシアミド(化合物141)の合成

## 【0376】

## 【化91】



30

## 【0377】

(R)-2-クロロ-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-6-メチル-7-(1-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキシアミド(70 mg、0.15 mmol)の、ナトリウムメタノレート(20 mg)のMeOH(1 mL)溶液中の溶液を、100 で60分間、マイクロ波(圧力: 15.3 バール、機器電力: 150 W)下で撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール=10:1)によって精製して、(R)-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2-メトキシ-6-メチル-7-(1-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキシアミド(37 mg、51.9%)を得た。LRMS(M+H<sup>+</sup>)m/z: 計算値445.21; 実測値445. HPLC純度(214 nm): 100%. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.75(s, 1H), 7.29-7.22(m, 5H), 6.11-6.07(m, 2H), 4.46(s, 2H), 3.90(s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.21(s, 3H), 2.05(d, J=7.2 Hz, 3H)。

40

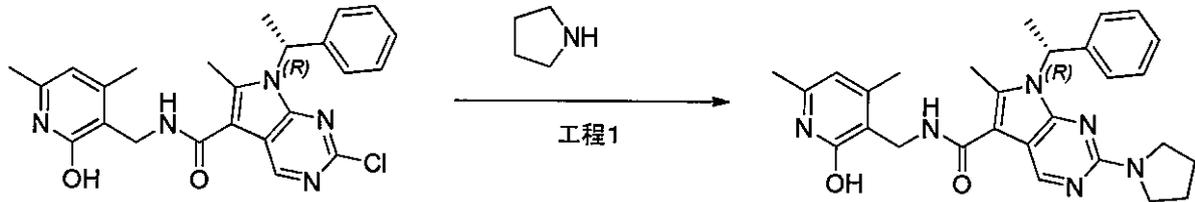
## 【0378】

50

【00253】実施例 14 . ( R ) - N - ( ( 2 - ヒドロキシ - 4 , 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 6 - メチル - 7 - ( 1 - フェニルエチル ) - 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 5 - カルボキシアミド ( 化合物 142 ) の合成。

【 0 3 7 9 】

【 化 9 2 】



10

【 0 3 8 0 】

( R ) - 2 - クロロ - N - ( ( 2 - ヒドロキシ - 4 , 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 6 - メチル - 7 - ( 1 - フェニルエチル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 5 - カルボキシアミド ( 70 mg、0.15 mmol ) のピロリジン ( 1.0 mL ) 中の溶液を、150 で 30 分間、マイクロ波 ( 圧力 : 12.2 パール、機器電力 : 150 W ) 下で攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール = 10 : 1 ) によって精製して、( R ) - N - ( ( 2 - ヒドロキシ - 4 , 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 6 - メチル - 7 - ( 1 - フェニルエチル ) - 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 5 - カルボキシアミド ( 45 mg、60.0% ) を得た。LRMS ( M + H<sup>+</sup> ) m / z : 計算値 484.26 ; 実測値 484. HPLC 純度 ( 214 nm ) : 97.8% . <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CD<sub>3</sub>OD ) 8.56 ( s , 1 H ) , 7.27 - 7.20 ( m , 5 H ) , 6.06 - 6.02 ( m , 2 H ) , 4.45 ( s , 2 H ) , 3.52 - 3.45 ( m , 4 H ) , 2.40 ( s , 3 H ) , 2.35 ( s , 3 H ) , 2.21 ( s , 3 H ) , 2.01 - 1.94 ( m , 7 H ) 。

20

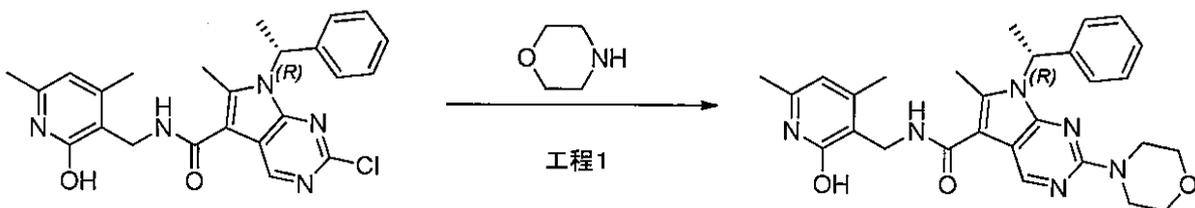
【 0 3 8 1 】

【00254】実施例 15 . 化合物 ( R ) - N - ( ( 2 - ヒドロキシ - 4 , 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 6 - メチル - 2 - モルホリノ - 7 - ( 1 - フェニルエチル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 5 - カルボキシアミド ( 化合物 143 ) の合成。

30

【 0 3 8 2 】

【 化 9 3 】



40

【 0 3 8 3 】

( R ) - 2 - クロロ - N - ( ( 2 - ヒドロキシ - 4 , 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 6 - メチル - 7 - ( 1 - フェニルエチル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 5 - カルボキシアミド ( 70 mg、0.15 mmol ) のモルホリン ( 1.0 mL ) 中の溶液を、150 で 30 分間、マイクロ波 ( 圧力 : 10.5 パール、機器電力 : 150 W ) 下で攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール = 10 : 1 ) によって精製して、( R ) - N - ( ( 2 - ヒドロキシ - 4 , 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 6 - メチル - 2 - モルホリノ - 7 - ( 1 - フェニルエチル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 5 - カルボキシアミド ( 55 mg、70.5% ) を得た。LRMS ( M + H<sup>+</sup> ) m / z

50

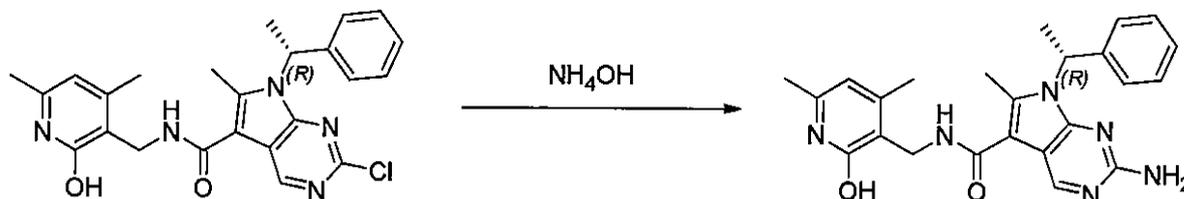
: 計算値 500.25 ; 実測値 500 . HPLC 純度 (214 nm) : 98.6% . <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.65 (s, 1H), 7.28 (dt, J = 11.9, 7.7 Hz, 5H), 6.10 (dd, J = 13.7, 6.5 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.78 - 3.65 (m, 8H), 2.47 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.03 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0384】

[00255] 実施例 16 . 化合物 (R) - 2 - アミノ - N - ((2 - ヒドロキシ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル)メチル) - 7 - (1 - フェニルエチル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボキシアミド (化合物 144) の合成。

【0385】

【化94】



【0386】

(R) - 2 - クロロ - N - ((2 - ヒドロキシ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル)メチル) - 6 - メチル - 7 - (1 - フェニルエチル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボキシアミド (70 mg, 0.15 mmol) の水酸化アンモニウム (5 mL) 中の溶液を、150 °C で 30 分間、マイクロ波 (圧力: 17.2 バール、機器電力: 150 W) 下で攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール = 10 : 1) によって精製して、(R) - 2 - アミノ - N - ((2 - ヒドロキシ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル)メチル) - 6 - メチル - 7 - (1 - フェニルエチル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボキシアミド (25 mg, 38%) を得た。LRMS (M + H<sup>+</sup>) m/z : 計算値 430.21 ; 実測値 430 . HPLC 純度 (214 nm) : 93% . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.57 (s, 1H), 7.34 - 7.19 (m, 5H), 6.19 - 6.17 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.99 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0387】

[00256] 実施例 17 . N - ((4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - メチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 1H - インドール - 3 - カルボキシアミド (化合物 145) の合成。

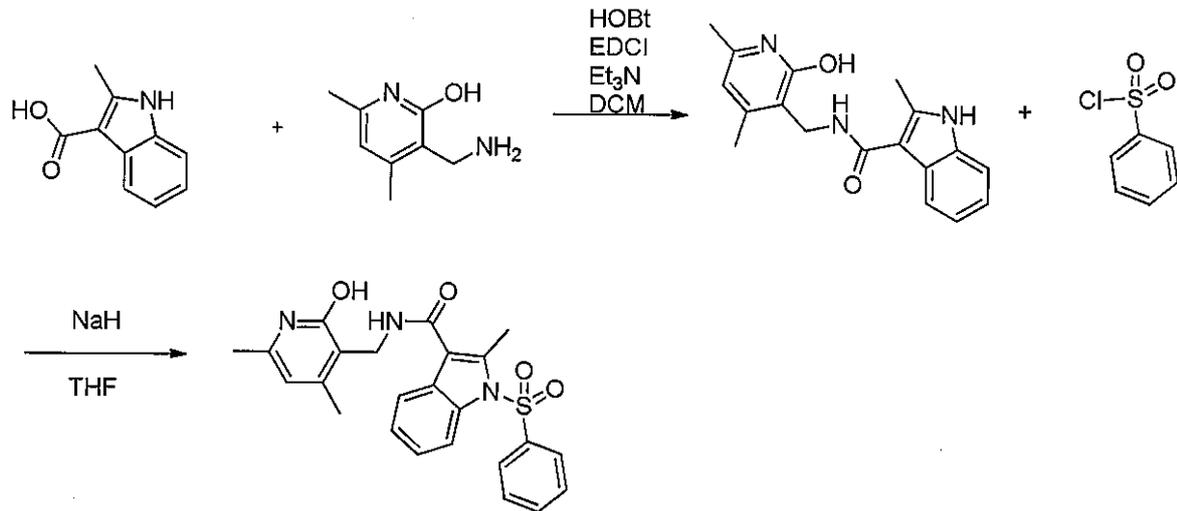
【0388】

10

20

30

## 【化95】



10

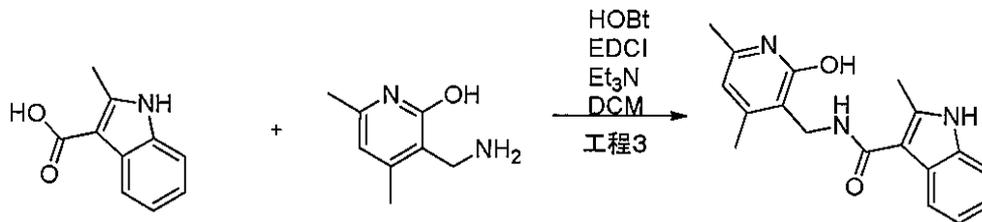
## 【0389】

[00257] N - ( ( 2 - ヒドロキシ - 4 , 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアミドの合成

## 【0390】

## 【化96】

20



## 【0391】

2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 ( 3 . 3 g , 18 . 85 mmol ) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 4 . 69 g , 37 . 7 mmol 、 2 当量 ) 、 1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 ( 7 . 24 g , 37 . 7 mmol 、 2 当量 ) 、 トリエチルアミン ( 20 . 0 mL ) の、ジクロロメタン ( 100 mL ) 中の溶液に、3 - ( アミノメチル ) - 4 , 6 - ジメチルピリジン - 2 - オール ( 5 . 77 g , 37 . 7 mmol 、 2 当量 ) を加えた。反応混合物を 20 で 13 時間撹拌した。混合物を水 ( 20 mL × 2 ) で洗浄した。有機相を無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。濾液を濃縮して、残渣を得て、これを、カラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール = 10 : 2 ) によって精製して、N - ( ( 2 - ヒドロキシ - 4 , 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアミドを、白色の固体 ( 3 . 00 g , 9 . 7 mmol 、 51% ) として得た。LRMS ( M + H<sup>+</sup> ) m / z : 計算値 309 . 36 ; 実測値 310 . HPLC 純度 ( 214 nm ) : > 95% . <sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz , d<sup>6</sup> - DMSO ) : 11 . 61 ( s , 1 H ) , 11 . 43 ( s , 1 H ) 7 . 74 ( d , J = 5 . 1 Hz , 1 H ) , 7 . 58 - 7 . 54 ( m , 1 H ) , 7 . 31 ( d , J = 7 . 2 Hz , 1 H ) , 7 . 04 ( t , J = 6 Hz , 3 H ) , 5 . 89 ( s , 1 H ) , 4 . 32 ( d , J = 4 . 5 Hz , 2 H ) , 2 . 57 ( s , 3 H ) , 2 . 26 ( s , 3 H ) , 2 . 12 ( s , 3 H ) .

30

40

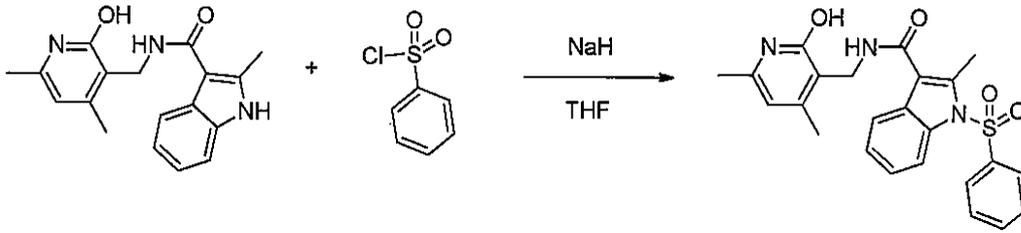
## 【0392】

[00258] N - ( ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 2 - メチル - 1 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアミド ( 化合物 145 ) の合成

## 【0393】

50

## 【化97】



## 【0394】

N - ( ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキシ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアミド ( 0 . 1 5 g , 0 . 4 8 5 mmol ) のテトラヒドロフラン ( 1 0 mL ) 中の溶液に、水素化ナトリウム ( 0 . 0 2 3 g , 0 . 5 8 2 mmol ) を 0 で加えた。混合物を 0 で 3 0 分間攪拌した。次いで塩化ベンゼンスルホニル ( 0 . 0 8 6 g , 0 . 4 8 5 mmol ) を混合物に加えた。反応物をゆっくりと室温に温め、そして更に 3 0 分間攪拌した。これを、ゆっくりと水 ( 1 0 mL ) を加えることによってクエンチし、そして酢酸エチル ( 1 0 mL × 3 ) で抽出した。有機層を乾燥し、そして分離用 HPLC によって精製して、N - ( ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキシ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 2 - メチル - 1 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアミド ( 9 mg , 4 . 1 % 収率 ) を得た。LRMS ( M + H + ) m / z : 計算値 4 4 9 . 1 4 ; 実測値 4 5 0 . HPLC 純度 ( 2 1 5 nm ) : 9 7 % . <sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 8 . 2 5 ( d , J = 6 . 8 Hz , 1 H ) , 7 . 8 1 ( dd , J = 8 . 4 Hz , J = 0 . 8 Hz , 2 H ) , 7 . 6 2 - 7 . 7 . 5 4 ( m , 2 H ) , 7 . 4 6 - 7 . 4 0 ( m , 2 H ) , 7 . 3 5 - 7 . 2 8 ( m , 2 H ) , 6 . 8 0 ( t , J = 6 Hz , 1 H ) , 6 . 5 1 ( s , 1 H ) , 4 . 5 8 ( d , J = 4 . 6 Hz , 2 H ) , 2 . 8 0 ( s , 3 H ) , 2 . 6 4 ( s , 3 H ) , 2 . 4 5 ( s , 3 H ) .

10

20

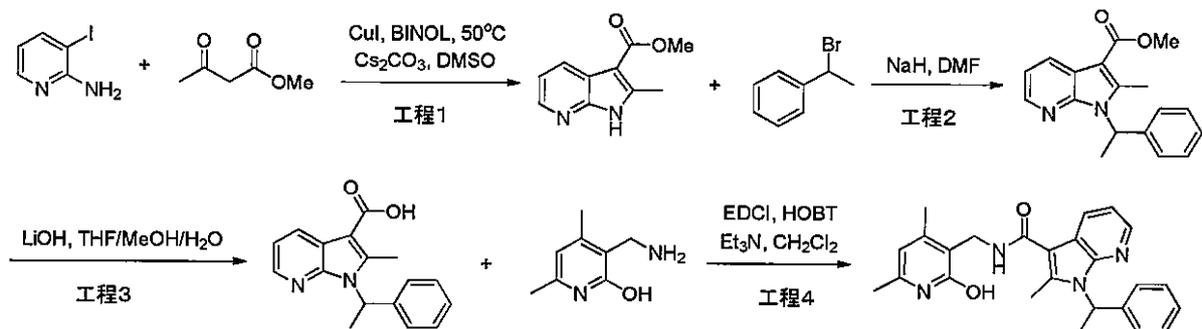
## 【0395】

[00259] 実施例 18 . 化合物 N - ( ( 2 - ヒドロキシ - 4 , 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 2 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボキシアミド ( 化合物 1 4 6 ) の合成。

30

## 【0396】

## 【化98】



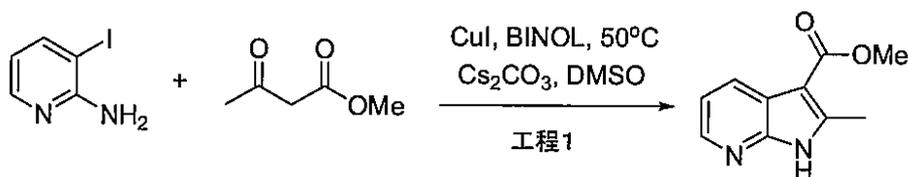
40

## 【0397】

[00260] 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボン酸メチルの合成

## 【0398】

## 【化99】



## 【0399】

3-ヨードピリジン-2-アミン(5.5g、25mmol)のジメチルスルホキシド(40mL)中の溶液に、アセト酢酸メチル(3.48g、30mmol)、ヨウ化銅(476mg、2.5mmol)、1,1'-ピナフチル-2,2'-ジオール(1.43g、5.0mmol)及び炭酸セシウム(8.15g、25mmol)を加えた。得られた混合物を50℃で4時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル(400mL)を加えた。有機相を食塩水(80mL×3)で洗浄し、無水の硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、粗製の生成物を得て、これを、カラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=4:1)によって精製して、2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル(1.02g、21.4%)を、白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.46-8.43(m, 1H), 7.61-6.69(m, 2H), 3.89(s, 3H), 2.73(s, 3H)。

10

## 【0400】

[00261] 2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸メチルの合成

20

## 【0401】

## 【化100】



## 【0402】

2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル(1.02g、5.36mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)中の冷却された(0℃)溶液に、水素化ナトリウム(60重量/重量%、236mg、5.90mmol)を加えた。得られた混合物を15分間撹拌した。次いで(1-ブロモエチル)ベンゼン(2.00g、10.8mmol)を加え、そして反応物を室温まで温ませた。反応を周囲温度で12時間維持した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液(100mL)中に撹拌しながら注いだ。混合物を酢酸エチル(200mL×2)で抽出し、そして混合した有機相を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃集くして、粗製の生成物を得て、これを、カラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=20:1)によって精製して、2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル(500mg、31.7%)を、粘性の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.38-8.35(m, 1H), 8.25-8.23(m, 1H), 7.30-7.14(m, 6H), 6.55-6.48(m, 1H), 3.88(s, 3H), 2.54(s, 3H), 2.02(d, J=7.2Hz, 3H)。

30

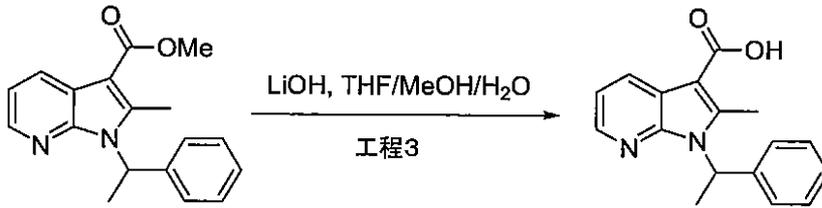
40

## 【0403】

[00262] 2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸の合成。

## 【0404】

## 【化101】



## 【0405】

2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル(500mg、1.70mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)、メタノール(20mL)及び水(4mL)中の溶液に、水酸化リチウム(163mg、6.80mmol)を加えた。得られた反応混合物を60℃で48時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。次いで残渣を水(40mL)で希釈し、そして1Nの塩酸でpH=4-5にゆっくりと酸性化した。混合物を酢酸エチル(100mL×3)で抽出した。混合した有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸を、白色の固体(400mg、84.0%)として得た。

10

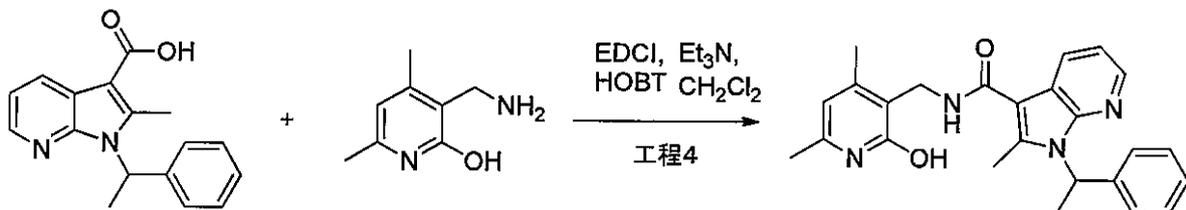
## 【0406】

[00263]N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキシアミド(化合物146)の合成。

20

## 【0407】

## 【化102】



## 【0408】

2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸(400mg、1.43mmol)のジクロロメタン(30mL)中の溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(291mg、2.15mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(412mg、2.15mmol)及びトリエチルアミン(434mg、4.30mmol)を加えた。得られた混合物を室温で30分間撹拌した。次いで3-(アミノメチル)-4,6-ジメチルピリジン-2-オール(262mg、1.72mmol)を加え、そして得られた混合物を室温で16時間撹拌した。水(50mL)を混合物に加えた。混合物をジクロロメタン(100mL×2)で抽出した。有機層を真空中で濃縮して、粗製の生成物を得て、これを、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール=20:1)によって精製して、N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキシアミド(400mg、67.6%)を、白色の固体として得た。LRMS(M+H+)m/z:計算値414.21;実測値414。HPLC純度(214nm):94%。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD):8.22-8.13(m,2H),7.28-7.15(m,6H),6.47-6.45(m,1H),6.09(s,1H),4.50(s,2H),2.42(s,3H),2.39(s,3H),2.23(s,3H),2.02(d,J=7.2Hz,3H)。

30

40

## 【0409】

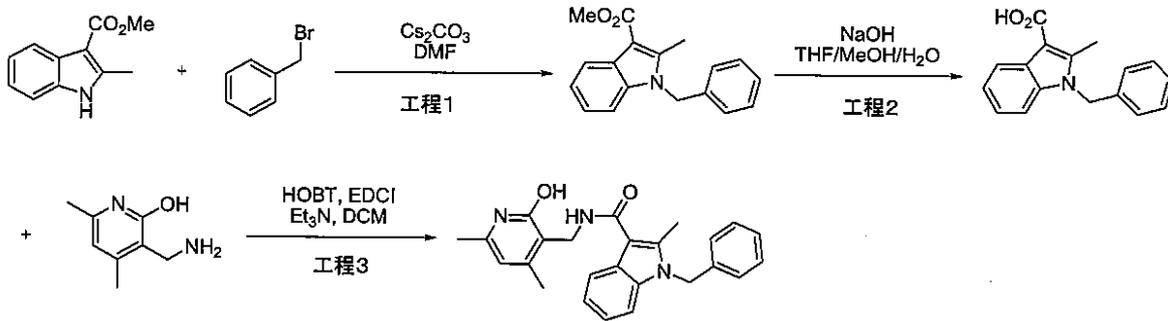
[00264]実施例19. 化合物1-ベンジル-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメ

50

チルピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアミド (化合物 119) の合成。

【0410】

【化103】



10

【0411】

[00265] 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸メチルの合成

【0412】

【化104】



20

【0413】

2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸メチル (378 mg、2 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の溶液に、(プロモエチル)ベンゼン (340 mg、2 mmol) 及び炭酸セシウム (652 mg、2 mmol) を加え、次いで 60 で 12 時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィ (シリカゲル、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 : 1) によって精製して、2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸メチル (446 mg、80%) を得た。LRMS (M + H<sup>+</sup>) m / z : 計算値 279.13 ; 実測値 279。

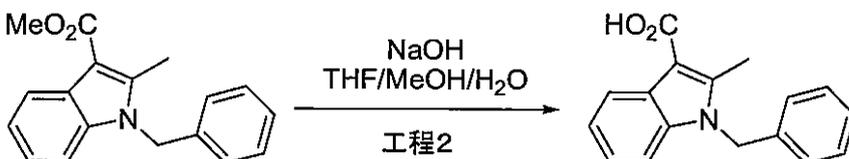
30

【0414】

[00266] 1 - ベンジル - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸の合成

【0415】

【化105】



40

【0416】

1 - ベンジル - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸メチル (446 mg、1.6 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 及びメタノール (7 mL) 中の溶液に、水 (7 mL) 中の水酸化ナトリウム (320 mg、8 mmol) を加え、次いで 60 で 12 時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、そして 6 N の塩酸で PH = 4 に酸性化し、収集し、そして乾燥して、1 - ベンジル - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸を、白色の固体 (212 mg、50%) として得た。LRMS (M + H<sup>+</sup>) m / z : 計算値 265.11 ; 実測値 265。

【0417】

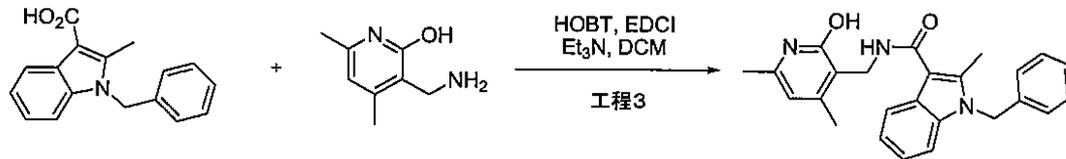
[00267] 1 - ベンジル - N - ((2 - ヒドロキシ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアミド (化合物 119)

50

の合成。

【0418】

【化106】



【0419】

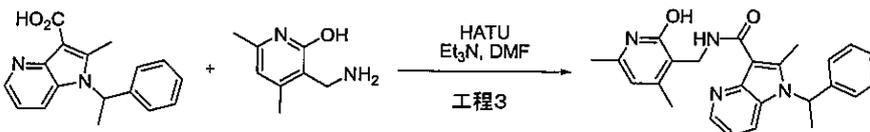
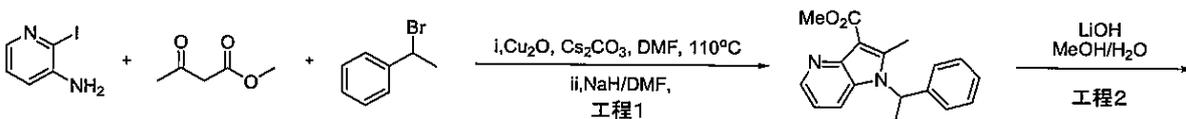
1 - ベンジル - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 ( 2 1 2 m g 、 0 . 8 m m o l ) のジクロロメタン ( 2 0 m L ) 中の溶液に、1 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - オール ( 1 3 5 m g 、 1 m m o l ) 、 1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 ( 1 9 0 m g 、 1 m m o l ) 及びトリエチルアミン ( 2 5 2 m g 、 2 . 5 m m o l ) を加え、そして室温で 0 . 5 時間攪拌し、3 - ( アミノメチル ) - 4 , 6 - ジメチルピリジン - 2 - オール ( 1 5 2 m g 、 1 m m o l ) を加え、そして 4 時間攪拌した。反応混合物に水 ( 2 0 m L ) を加え、これをジクロロメタン ( 2 × 2 0 m L ) で抽出し、混合し、そして有機層を濃縮し、残渣を、カラムクロマトグラフィー ( ジクロロメタン / メタノール = 2 0 : 1 ) によって精製して、1 - ベンジル - N - ( ( 2 - ヒドロキシ - 4 , 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアミド ( 2 0 0 m g 、 6 3 % ) を得た。LRMS ( M + H <sup>+</sup> ) m / z : 計算値 3 9 9 . 1 9 ; 実測値 3 9 9 . H P L C 純度 ( 2 1 4 n m ) : 1 0 0 % . <sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , d <sup>6</sup> - D M S O ) : 1 1 . 6 1 ( s , 1 H ) , 7 . 8 0 - 7 . 6 9 ( m , 2 H ) , 7 . 4 6 - 7 . 4 2 ( m , 1 H ) , 7 . 3 0 - 7 . 2 2 ( m , 3 H ) , 7 . 1 1 - 7 . 0 7 ( m , 2 H ) , 6 . 9 8 ( d , J = 7 . 5 H z , 2 H ) , 5 . 8 9 ( s , 1 H ) , 5 . 4 6 ( s , 2 H ) , 4 . 3 3 ( d , J = 4 . 5 H z , 2 H ) , 2 . 5 7 ( s , 3 H ) , 2 . 2 6 ( s , 3 H ) , 2 . 1 1 ( s , 3 H ) .

【0420】

[00268] 実施例 2 0 . 化合物 N - ( ( 2 - ヒドロキシ - 4 , 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 2 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 3 - カルボキシアミド ( 化合物 1 2 6 ) の合成。

【0421】

【化107】



【0422】

[00269] 2 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 3 - カルボン酸メチルの合成

【0423】

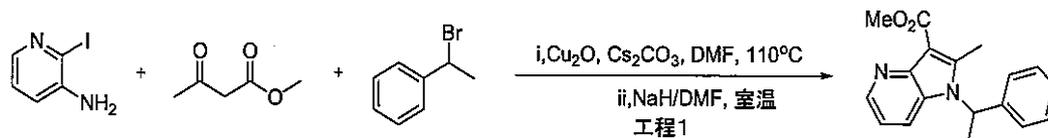
10

20

30

40

## 【化108】



## 【0424】

2-ヨードピリジン-3-アミン(500mg、2.27mmol)、酸化第一銅(32mg、0.23mmol)、炭酸セシウム(740mg、2.27mmol)の、N,N-ジメチルホルムアミド(100mL)中の溶液に、メタアクリル酸メチル(290mg、2.5mmol)を加えた。反応溶液を110で12時間撹拌した。次いで反応混合物を氷浴で冷却し、そして水素化ナトリウム(油中の60%、91mg、2.27mmol)を加えた。得られた混合物を室温で半時間撹拌した。次いで(1-ブロモエチル)ベンゼン(418mg、2.27mmol)を加えた。次いで混合物を室温で1時間撹拌した。反応が完了した後、これを水(100mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(50mL×3)で抽出した。混合した有機相を水(20mL×3)及び食塩水(20mL)で洗浄し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=6:1)によって精製して、2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル(80mg、12%)を得た。LRMS(M+H<sup>+</sup>)m/z:計算値295.14;実測値295。

10

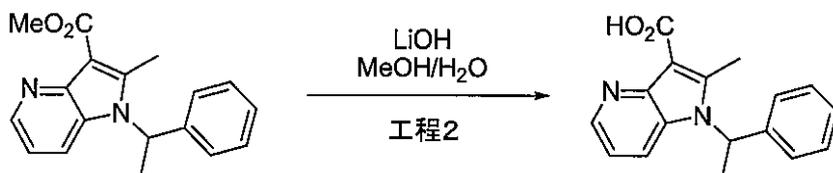
20

## 【0425】

[00270] 2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-カルボン酸の合成

## 【0426】

## 【化109】



30

## 【0427】

2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-カルボン酸メチル(80mg、0.27mmol)のメタノール(3mL)及び水(1mL)中の溶液に、水酸化リチウム(57mg、1.36mmol)を加えた。反応混合物を還流しながら15時間撹拌した。混合物を1Nの塩酸水溶液でpH3に調節した。水相をジクロロメタン(50mL×3)で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、残渣を得て、これを、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール=20:1)によって精製して、2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-カルボン酸(20mg、26%)を得た。LRMS(M-H<sup>+</sup>)m/z:計算値279.12;実測値279。

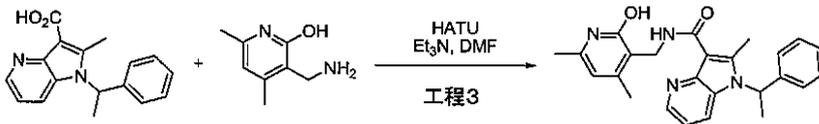
40

## 【0428】

[00271] N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキシアミド(化合物126)の合成

## 【0429】

## 【化110】



## 【0430】

2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-カルボン酸(20mg、0.11mmol)、ヘキサフルオロリン酸2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムメタンアミニウム(50mg、0.13mmol)、3-(アミノメチル)-4,6-ジメチルピリジン-2-オール(19mg、0.12mmol)及びトリエチルアミン(23mg、0.22mmol)の、N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)中の混合物を、12時間撹拌した。反応が完結した後、反応物を酢酸エチル(100mL)で希釈し、そして水(20mL×3)及び食塩水(20mL)で洗浄し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、残渣を得て、これを、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール=30:1)によって精製して、N-(2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキシアミド(15mg、33%)を得た。LRMS(M+H<sup>+</sup>)m/z:計算値415.20;実測値415. HPLC純度(214nm):99%. <sup>1</sup>H NMR(300MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) 11.46(s, 1H), 9.49(t, J<sub>1</sub>=4.2Hz, J<sub>2</sub>=8.1Hz, 1H), 8.28(d, J=3.6Hz, 1H), 7.50(d, J=6.3Hz, 1H), 7.36-7.27(m, 3H), 7.16(d, J=5.7Hz, 1H), 7.03-7.00(m, 1H), 6.03(m, 1H), 5.85(s, 1H), 4.37(s, 2H), 2.89(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.10(s, 3H), 1.89(d, J=5.4Hz, 3H)。

10

20

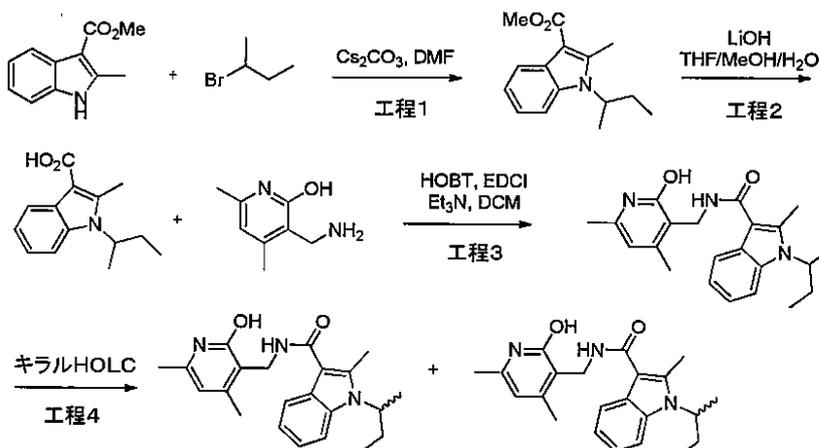
## 【0431】

[00272]実施例21. (R又はS)-1-sec-ブチル-N-(2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド(化合物147)及び(S又はR)-1-sec-ブチル-N-(2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド(化合物148)の合成。

30

## 【0432】

## 【化111】



40

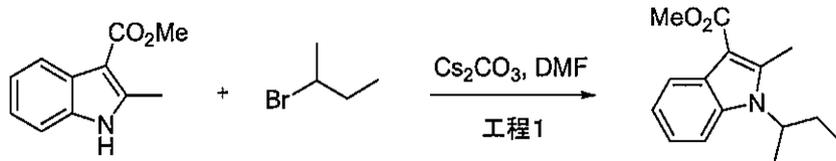
## 【0433】

[00273]1-sec-ブチル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルの合成

## 【0434】

50

## 【化112】



## 【0435】

2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチル(0.5g、2.6mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)中の溶液に、炭酸セシウム(1.7g、5.2mmol)及び2-ブロモブタン(0.71g、5.2mmol)を加え、混合物を100のマイクロ波下で1時間攪拌し、混合物を濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/石油エーテル=1:20)によって精製して、1-sec-ブチル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチル(141mg、22%)を得た。

10

## 【0436】

[00274] 1-sec-ブチル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸の合成

## 【0437】

## 【化113】



20

## 【0438】

メタノール(10mL)及び水(2mL)の混合された溶液に、1-sec-ブチル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチル(141mg、0.58mmol)及び水酸化リチウム(100mg、2.4mmol)を加えた。混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を塩酸(1M)によって酸性化して、pH=6に調節し、そしてジクロロメタン(10mL×3)で抽出した。有機層を混合し、そして濃縮して、1-sec-ブチル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸(97mg、72%)を得た。

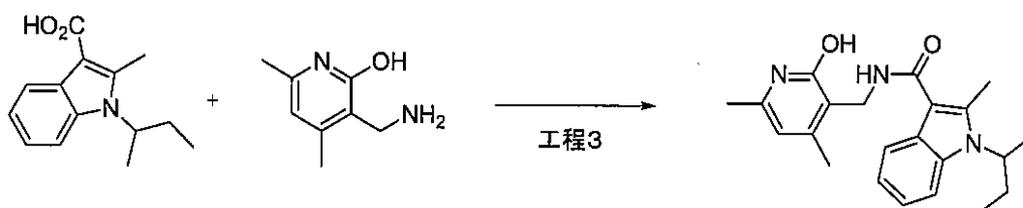
30

## 【0439】

[00275] 1-sec-ブチル-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド(化合物123)の合成

## 【0440】

## 【化114】



40

## 【0441】

1-sec-ブチル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸(97mg、0.42mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(121mg、0.63mmol)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール(85mg、0.63mmol)及びトリエチルアミン(127.26mg、1.26mmol)の、ジクロロメタン(30mL)中の混合物を、30分間室温で攪拌した。次いで混合物に3-(アミノメチル)-4,6-ジメチルピリジン-2-オール(63.8mg、0.4

50

2 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。次いで混合物を水(20 mL x 3)で洗浄した。有機層を濃縮して、残渣を得て、これを、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール=20:1)によって精製して、1-sec-ブチル-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド(57 mg、30%)を得た。LRMS(M+H<sup>+</sup>)m/z:計算値365.2;実測値365. HPLC純度(214 nm):99%. <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.72-7.69(m, 1H), 7.53(d, J=7.2 Hz, 1H), 7.11-7.06(m, 2H), 6.10(s, 1H), 4.53-4.51(m, 3H), 2.62(s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.24(s, 3H), 1.95-1.93(m, 2H), 1.59(d, J=6.9 Hz, 3H), 0.72(t, J=7.5 Hz, 3H)。

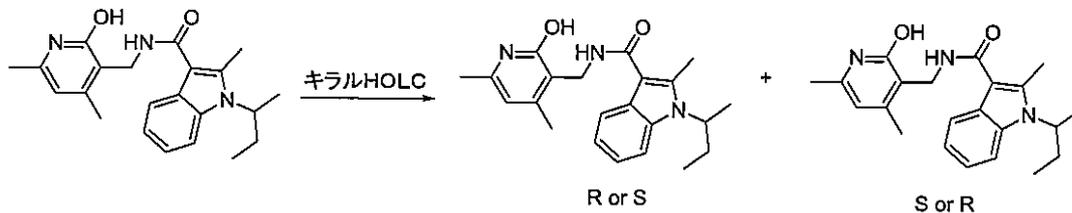
10

【0442】

[00276] (R又はS)-1-sec-ブチル-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド及び(S又はR)-1-sec-ブチル-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミドの合成

【0443】

【化115】



20

【0444】

1-sec-ブチル-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド(35 mg、0.1 mmol)を、キラル分離用HPLC(DaiceI IA(200 mm x 20 mm x 5 μm)、ヘキサン:エタノール(0.2% DEA)=70:30、流量:19 mL/分)によって分離し、その結果(R又はS)1-sec-ブチル-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド(11 mg、30%)及び(S又はR)-1-sec-ブチル-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド(6 mg、16%)を得た。保持時間は、キラルHPLCクロマトグラフィーにおいて、それぞれ8.030分("ピーク1";化合物147)及び14.126分("ピーク2";化合物148)であった。LRMS(M+H<sup>+</sup>)m/z:計算値365.2;実測値365. HPLC純度(214 nm):99%. <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.73-7.70(m, 1H), 7.56-7.53(m, 1H), 7.12-7.09(m, 2H), 6.11(s, 1H), 4.54(s, 3H), 2.64(s, 3H), 2.43(s, 3H), 2.25(s, 3H), 1.97-1.90(m, 2H), 1.61(d, J=6.9 Hz, 3H), 0.73(t, J=7.5 Hz, 3H)。

30

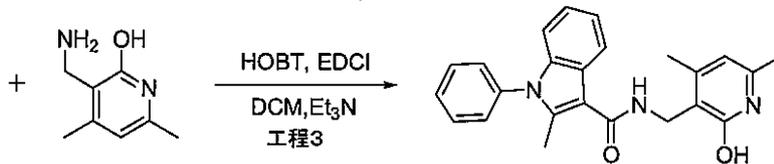
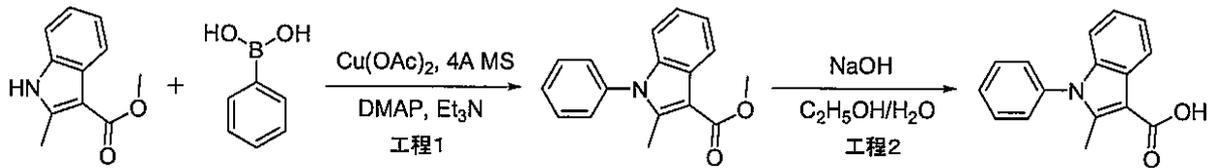
40

【0445】

[00277] 実施例 2.2. 化合物 N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-フェニル-1H-インドール-3-カルボキシアミド(化合物133)の合成。

【0446】

## 【化116】



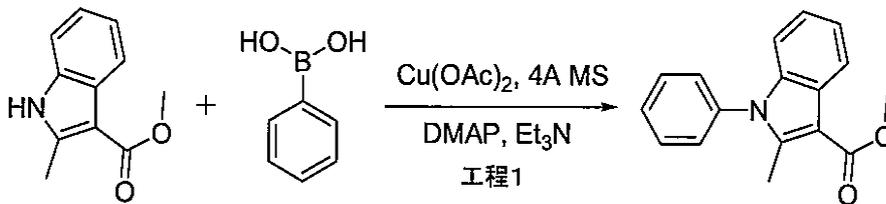
10

## 【0447】

[00278] 2-メチル-1-フェニル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルの合成

## 【0448】

## 【化117】



20

## 【0449】

2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチル (500 mg、2.65 mmol)、フェニルボロン酸 (384 mg、3.17 mmol)、ジアセチル銅 (453 mg、3.98 mmol)、トリエチルアミン (0.44 mL、3.98 mmol)、N,N-ジメチルピリジン-4-アミン (486 mL、3.98 mmol) 及び 4A のモレキュラーシーブ (1.02 g) の、ジクロロメタン (15 mL) 中の混合物を、室温で 12 時間攪拌した。濾過後、混合物を濃縮し、そしてクロマトグラフィー (シリカゲル、石油/酢酸エチル = 10 : 1) によって精製して、2-メチル-1-フェニル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルを、白色の固体 (272 mg、39%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.51 (m, 3H), 7.36 (dd, J = 5.3, 3.2 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。

30

## 【0450】

[00279] 2-メチル-1-フェニル-1H-インドール-3-カルボン酸の合成

## 【0451】

## 【化118】



40

## 【0452】

2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-4-カルボン酸メチル (272 mg、1.03 mmol) のアルコール/水 (容量/容量 = 1/1.5 mL) 中の溶液に、水酸化リチウム (62 mg、1.55 mmol) を加え、そして混合物を室温で 8 時

50

間攪拌した。反応混合物を濃縮し、希塩酸水溶液（1 N、5 mL）によって酸性化し、そして酢酸エチル（2 × 10 mL）で抽出した。混合した有機層を無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して、2 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸を、白色の固体（115 mg、44%）として得た。LRMS (M + H<sup>+</sup>) m/z : 計算値 251.09, 実測値 251。

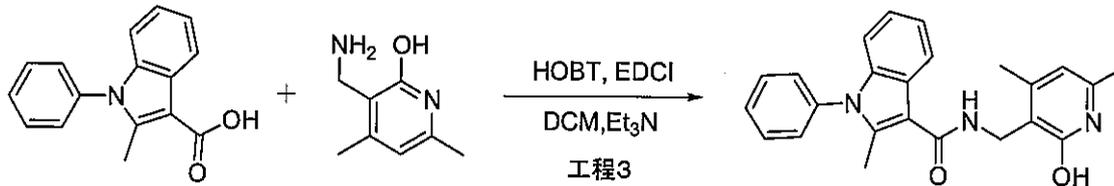
## 【0453】

[00280] N - ( ( 2 - ヒドロキシ - 4 , 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 2 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアミド ( 化合物 133 ) の合成。

## 【0454】

10

## 【化119】



## 【0455】

2 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 ( 115 mg、0.46 mmol ) の無水のジクロロメタン ( 3 mL ) 中の溶液に、1 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - オール ( 75 mg、0.55 mmol )、1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド塩酸塩 ( 106 mg、0.55 mmol ) 及びトリエチルアミン ( 0.16 mL、1.15 mmol ) を加えた。混合物を室温で半時間攪拌し、3 - ( アミノメチル ) - 4 , 6 - ジメチルピリジン - 2 - オール ( 70 mg、0.46 mmol ) を加え、そして室温で3時間攪拌した。反応混合物に水 ( 20 mL ) を加え、ジクロロメタン ( 20 mL × 2 ) で抽出し、混合し、そして有機層を濃縮して、残渣を得て、これを、カラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール = 2.5 : 1 ) によって精製して、N - ( ( 2 - ヒドロキシ - 4 , 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 2 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアミド ( 12 mg、50% 収率 )。LRMS ( M + H<sup>+</sup> ) m/z : 計算値 385.18, 実測値 385.1。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 12.62 ( s, 1 H ), 7.89 ( d, J = 8.0 Hz, 1 H ), 7.77 - 7.40 ( m, 3 H ), 7.43 - 7.18 ( m, 3 H ), 7.22 - 7.00 ( m, 2 H ), 5.98 ( s, 1 H ), 4.65 ( s, 2 H ), 2.60 - 2.52 ( m, 3 H ), 2.45 ( s, 3 H ), 2.25 ( s, 3 H )。

20

30

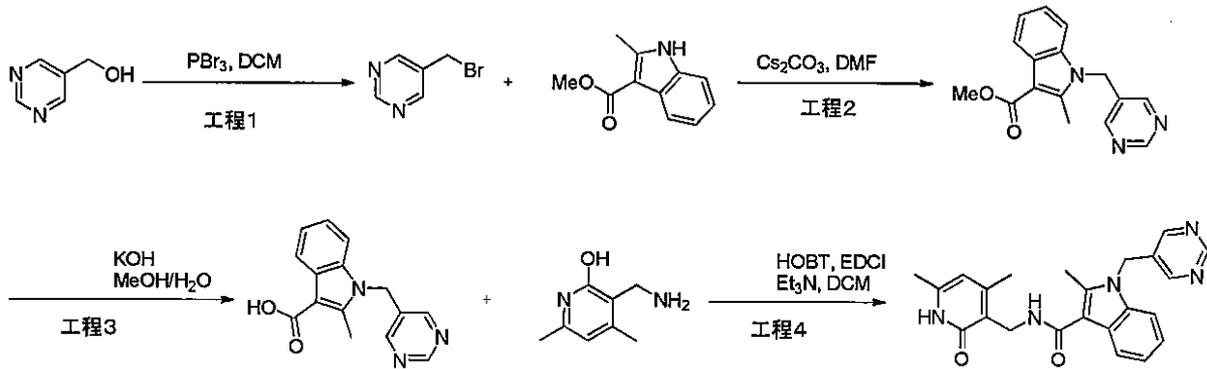
## 【0456】

[00281] 実施例 23 . 化合物 N - ( ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 2 - メチル - 1 - ( ピリミジン - 5 - イルメチル ) - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアミド ( 化合物 149 ) の合成。

## 【0457】

40

## 【化120】



## 【0458】

[00282] 5 - (プロモメチル)ピリミジンの合成

## 【0459】

## 【化121】



## 【0460】

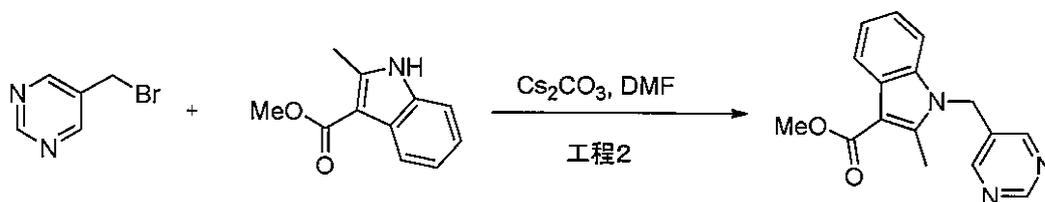
ピリミジン - 5 - イルメタノール (0.5 g、4.5 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 中の溶液に、三臭化リン (0.6 g、2.25 mmol) を 0 で加えた。溶液を室温で 12 時間攪拌した。溶液を重炭酸ナトリウムで洗浄し、そして濃縮して、残渣を得て、これを、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル / 石油エーテル = 1 : 10) によって精製して、5 - (プロモメチル)ピリミジン (0.3 g、39%) を得た。

## 【0461】

[00283] 2 - メチル - 1 - (ピリミジン - 5 - イルメチル) - 1H - インドール - 3 - カルボン酸メチルの合成

## 【0462】

## 【化122】



## 【0463】

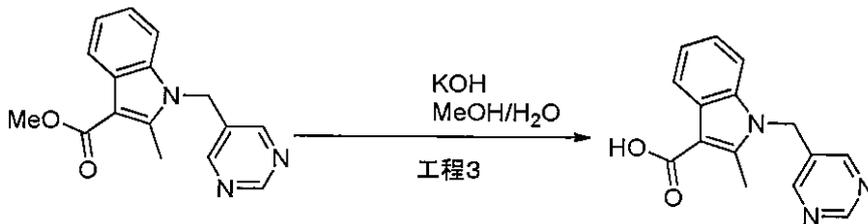
2 - メチル - 1H - インドール - 3 - カルボン酸メチル (0.5 g、2.6 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の溶液に、炭酸セシウム (1.7 g、5.2 mmol) 及び (プロモメチル)ピリミジン (0.3 g、1.7 mmol) を加えた。混合物を 100 で 1 時間攪拌し、そして次いで濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル / 石油エーテル = 1 : 20) によって精製して、2 - メチル - 1 - (ピリミジン - 5 - イルメチル) - 1H - インドール - 3 - カルボン酸メチル (110 mg、14%) を得た。

## 【0464】

[00284] 2 - メチル - 1 - (ピリミジン - 5 - イルメチル) - 1H - インドール - 3 - カルボン酸の合成

## 【0465】

## 【化123】



## 【0466】

メタノール(10 mL)及び水(2 mL)の混合された溶液に、メチル2-メチル-1-(ピリミジン-5-イルメチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチル(110 mg、0.39 mmol)及び水酸化カリウム(50 mg、0.98 mmol)を加えた。混合物を還流で12時間撹拌した。次いで反応混合物を塩酸水溶液(1 N)によって酸性化して、pH = 6に調節し、そしてジクロロメタン(10 mL × 3)で抽出した。有機層を混合し、そして濃縮して、1-イソプロピル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸(60 mg、58%)を得た。

10

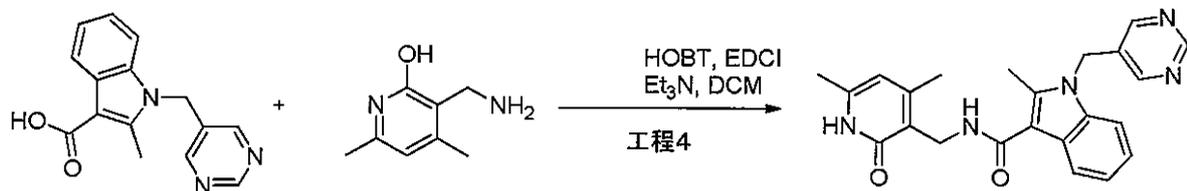
## 【0467】

[00285] N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(ピリミジン-5-イルメチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド(化合物149)の合成

20

## 【0468】

## 【化124】



## 【0469】

2-メチル-1-(ピリミジン-5-イルメチル)-1H-インドール-3-カルボン酸(60 mg、0.22 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(65 mg、0.34 mmol)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール(180 mg、1.33 mmol)及びトリエチルアミン(46 mg、0.34 mmol)の、ジクロロメタン(30 mL)中の混合物を、30分間室温で撹拌した。次いで混合物に3-(アミノメチル)-4,6-ジメチルピリジン-2-オール(33.44 mg、0.22 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で12時間撹拌した。次いで混合物を水(20 mL × 3)で洗浄した。有機層を濃縮して、残渣を得て、これを、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール=30:1)によって精製して、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)-2-メチル-1-(ピリミジン-5-イルメチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド(17 mg、19%)を得た。LRMS(M+H<sup>+</sup>)m/z: 計算値401.19; 実測値401. HPLC純度(214 nm): 92%. <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 9.03(s, 1H), 8.43(s, 2H), 7.80-7.78(m, 1H), 7.39-7.36(m, 1H), 7.19-7.16(m, 2H), 5.56(s, 2H), 4.55(s, 2H), 2.62(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.45(s, 3H)。

30

40

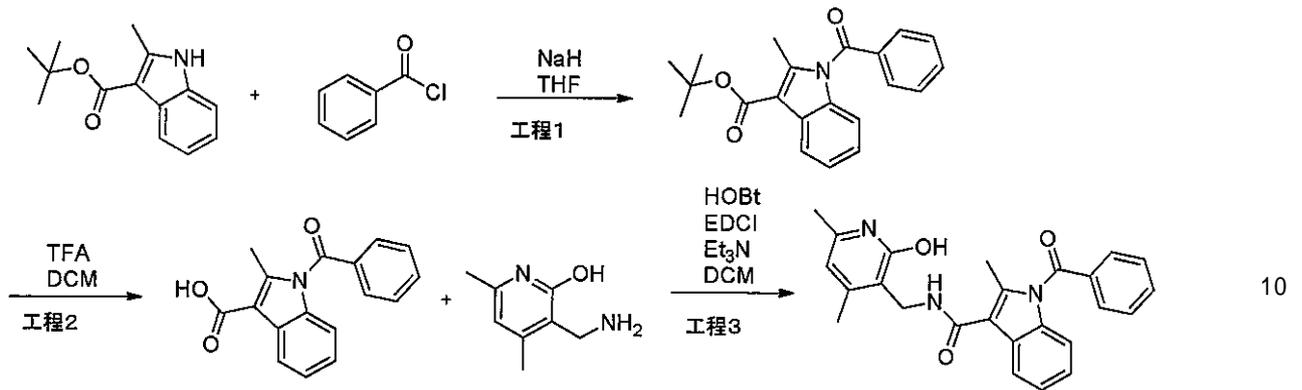
## 【0470】

実施例24. 化合物1-ベンゾイル-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド(化合物150)の合成。

50

【 0 4 7 1 】

【 化 1 2 5 】

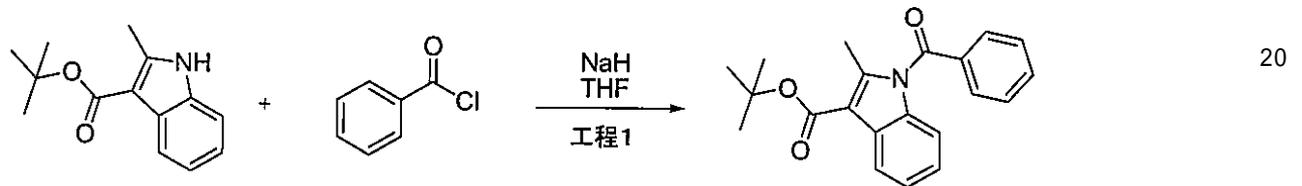


【 0 4 7 2 】

[00286] 1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 tert - ブチルの合成

【 0 4 7 3 】

【 化 1 2 6 】



【 0 4 7 4 】

水素化ナトリウム (73 mg、重量 / 重量 = 60%、1.8 mmol) 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 tert - ブチル (350 mg、1.5 mmol) の、テトラヒドロフラン (30 mL) 中の懸濁液に、塩化ベンゾイル (250 mg、1.8 mmol) を加えた。反応溶液を室温で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮して残渣を得て、これを、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル / 酢酸エチル = 3 : 1) によって精製して、1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 tert - ブチル (440 mg、88%) を得た。

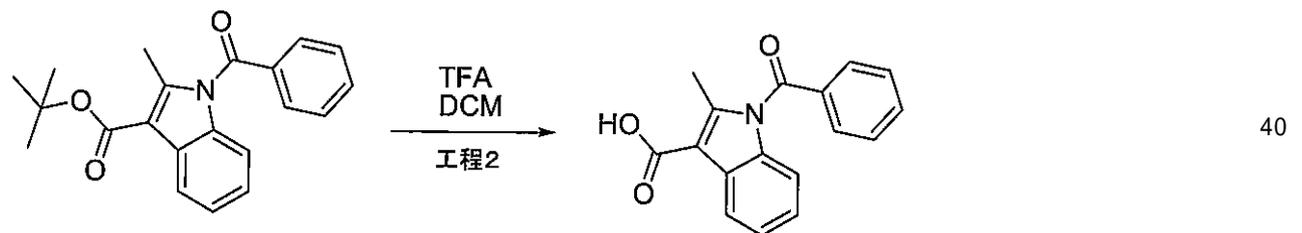
30

【 0 4 7 5 】

[00287] 1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸の合成

【 0 4 7 6 】

【 化 1 2 7 】



【 0 4 7 7 】

1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 tert - ブチル (440 mg、1.3 mmol)、水酸化リチウム - 水和物 (276 mg、6.6 mmol)、テトラヒドロフラン (12 mL)、メタノール (4 mL) 及び水 (4 mL) の混合物を、室温で 4 時間攪拌した。混合物を濃縮し、濃塩酸で pH = 2 に酸性化し、そして酢酸エチル (20 mL x 3) で抽出した。有機相を無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、1 - ベンゾイル - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 (2

50

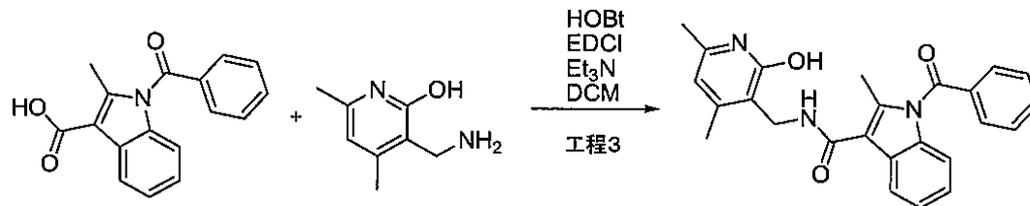
60 mg、72%)を得た。LRMS (M+H<sup>+</sup>) m/z: 計算値 279.13; 実測値 279。

【0478】

[00288] 1-ベンゾイル-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド(化合物150)の合成

【0479】

【化128】



10

【0480】

1-ベンゾイル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸(125 mg、0.45 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(122 mg、0.9 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(173 mg、0.9 mmol)、トリエチルアミン(0.4 mL)の、ジクロロメタン(20 mL)中の溶液に、3-(アミノメチル)-4,6-ジメチルピリジン-2-オール(137 mg、0.9 mmol)を加えた。反応混合物を20℃で13時間攪拌した。混合物を水(20 mL x 2)で洗浄した。有機相を無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。濾液を濃縮して、残渣を得て、これを、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール=10:1)によって精製して、1-ベンゾイル-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミドを、白色の固体(50 mg、53%)として得た。LRMS (M+H<sup>+</sup>) m/z: 計算値 413.17; 実測値 413. HPLC純度(214 nm): 96%。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO): 11.57(s, 1H), 8.13(q, J=5.1 Hz, 1H), 7.74-7.70(m, 4H), 7.60-7.58(m, 2H), 7.20-7.00(m, 3H), 5.88(s, 1H), 4.32(d, J=5.1 Hz, 2H), 2.37(s, 3H), 2.267(s, 3H), 2.12(s, 3H)。

20

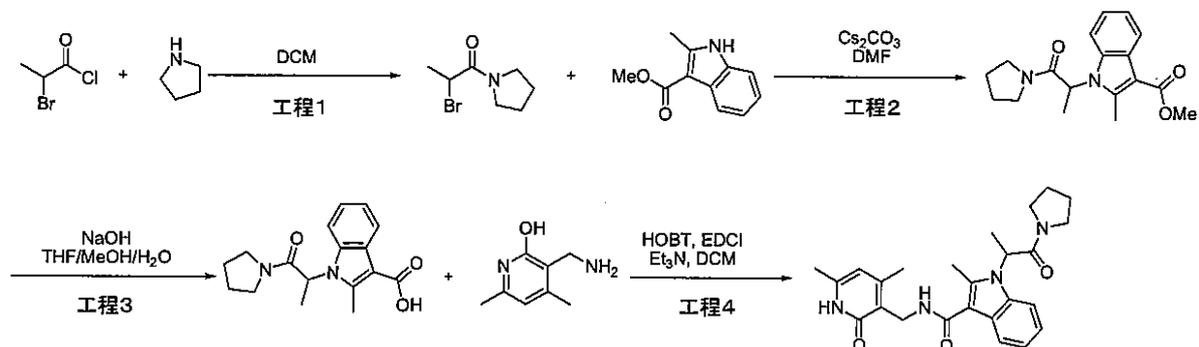
30

【0481】

[00289] 実施例25. 化合物 N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド(化合物151)の合成。

【0482】

【化129】



40

【0483】

50

## [00290] 2 - ブロモ - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オンの合成

【0484】

【化130】



【0485】

ピロリジン (0.12 mol、8.3 g) を、塩化 2 - ブロモプロパノイル (0.58 mol、10 g) のジクロロメタン (200 ml) の 0 の攪拌された溶液に加えた。0.5 時間後、反応混合物を室温に温め、2 時間攪拌し、そして飽和塩化アンモニウム溶液 (20 ml) を加えた。溶媒を蒸発し、そして混合物を酢酸エチル (200 ml) で抽出した。有機相を分離し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール = 55 : 1) によって精製して、2 - ブロモ - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン (9.8 g、93%) を得た。LCMS (M + H<sup>+</sup>) m/z : 計算値 205.01 ; 実測値 205。

10

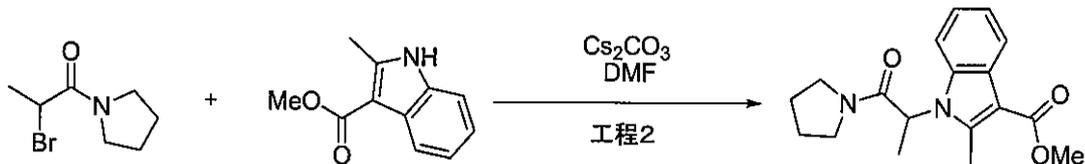
【0486】

[00291] 2 - メチル - 1 - (1 - オキソ - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸メチルの合成

20

【0487】

【化131】



【0488】

2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸メチル (0.52 mmol、0.1 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の溶液に、2 - ブロモ - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン (0.52 mmol、0.137 mg) 及び炭酸セシウム (1.05 mmol、384 mg) を加えた。反応混合物を 100 で 12 時間加熱した。LC - MS は出発物質が消費されたことを示した。溶媒を蒸発し、そして残渣を水 (10 ml) で洗浄し、ジクロロメタン (20 ml) で抽出した。有機層を分離し、濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール = 45 : 1) によって精製して、2 - メチル - 1 - (1 - オキソ - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸メチル (100 mg、93%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.07 - 8.03 (m, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 2H), 5.53 - 5.49 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.00 - 1.80 (m, 2H), 1.74 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 1.67 - 1.64 (m, 4H), 1.32 - 1.28 (m, 2H)。

30

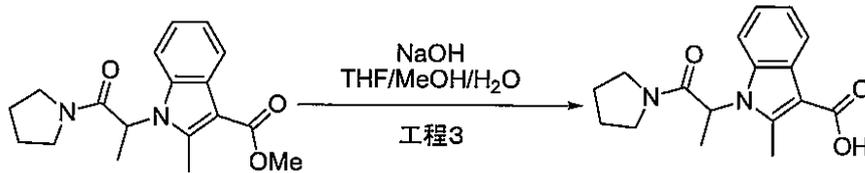
40

【0489】

[00292] 2 - メチル - 1 - (1 - オキソ - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸の合成

【0490】

## 【化132】



## 【0491】

テトラヒドロフラン、メタノール及び水(20 mL、3 : 1 : 1、容積/容積)中の水酸化ナトリウム溶液(50 mg、1.2 mmol)中の溶液に、2-メチル-1-(1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチル(100 mg、0.318 mmol)を加えた。反応混合物を70℃で10時間撹拌した。混合物を10%塩酸水溶液(2 mL)でクエンチし、ジクロロメタン及びメタノール(60 mL、10 : 1)で抽出した。混合した有機層を無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、2-メチル-1-(1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸(90 mg、92%)を得た。LCMS(M+H<sup>+</sup>)m/z: 計算値300.15; 実測値300.

10

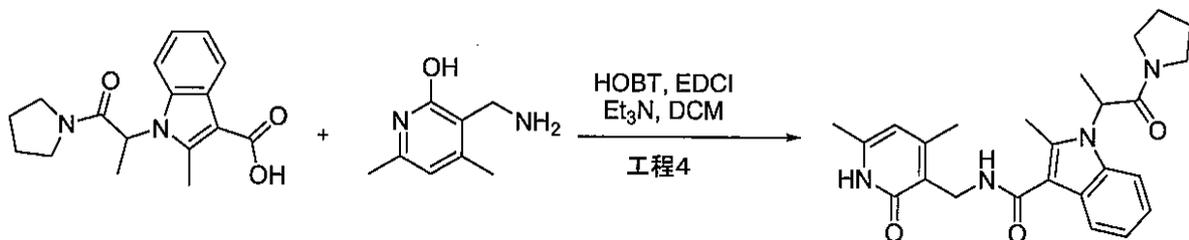
## 【0492】

[00293]N-(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド(化合物151)の合成。

20

## 【0493】

## 【化133】



## 【0494】

2-メチル-1-(1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸(90 mg、0.30 mmol)を、ジクロロメタン(15 mL)中に溶解し、そして次いでN-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.45 mmol、60 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.45 mmol、86 mg)、及びトリエチルアミン(1.69 mmol、2 mL)を混合物に加えた。混合物を室温で10分間撹拌した後、3-(アミノメチル)-4,6-ジメチルピリジン-2-オール(0.30 mmol、50 mg)を加えた。混合物を室温で18時間撹拌した。次いで水(20 mL)で洗浄し、ジクロロメタン(20 mL)で抽出した。有機層を分離し、そして濃縮して、残渣を得て、そして残渣を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール=15 : 1)によって精製して、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)-2-メチル-1-(1-オキソ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド(60 mg、70%)を得た。LCMS(M+H<sup>+</sup>)m/z: 計算値434.23; 実測値434. HPLC純度(214 nm): 99%. <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.62(s, 1H), 7.75-7.72(m, 2H), 7.42(d, J=5.7 Hz, 1H), 7.10-7.06(m, 2H), 5.89(s, 1H), 5.49-5.44(m, 1H), 4.32-4.30(m, 2H), 3.42-3.32(m, 3H), 3.28-3.16(m, 1H), 2.61(s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.12(m, 3H), 2.02-1.96(m, 1H), 1.70-1.57(m, 3H), 1.42(

30

40

50

d, J = 5.1 Hz, 3H)。

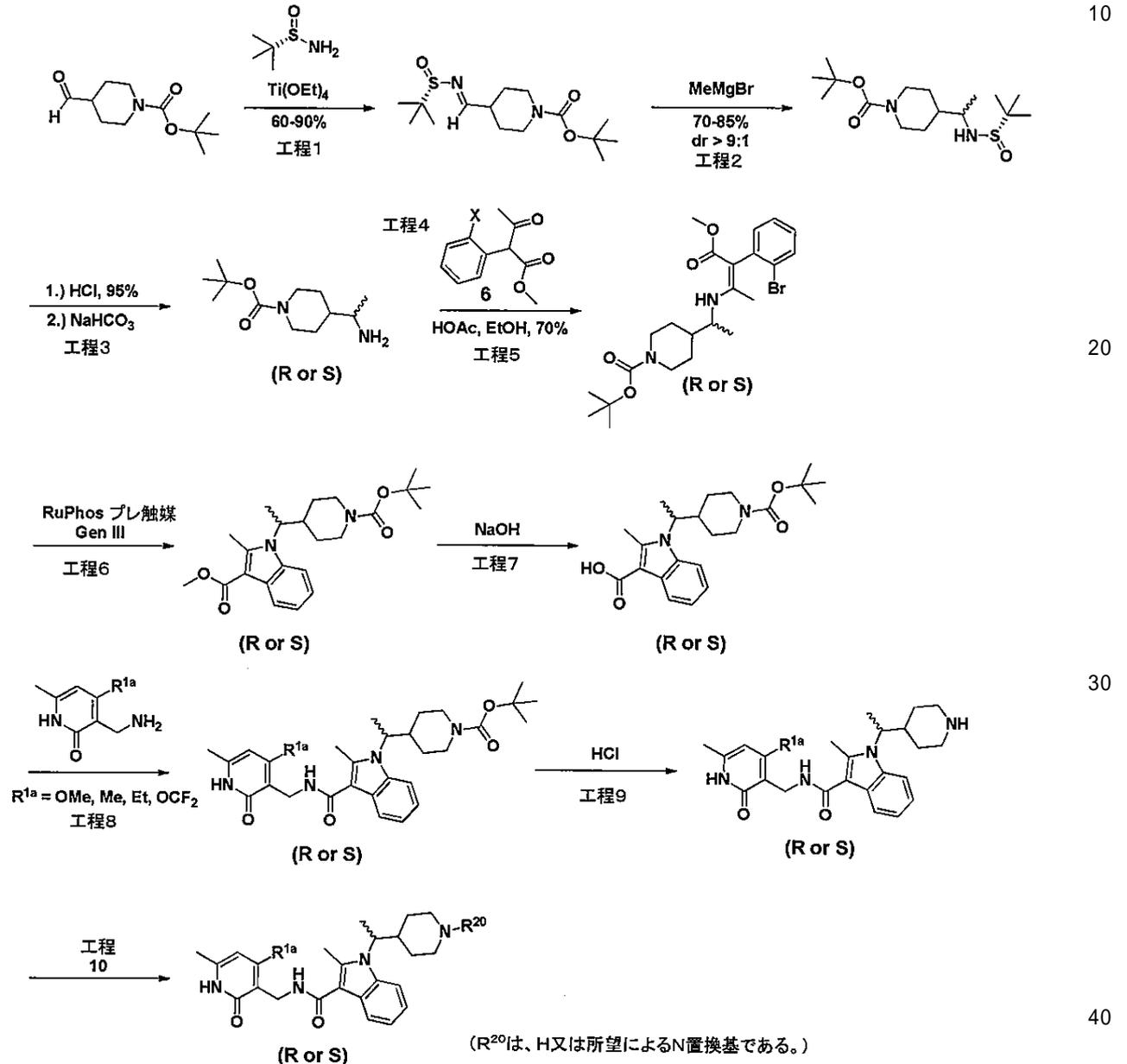
【0495】

[00294]実施例26. 化合物326、327、346及び関連する化合物及び中間体の合成。

この実施例の表題化合物及び他の関連する化合物を、以下の一般的スキームによって調製した。更に、示される場合、本発明のなお更に関連する化合物及びその中間体の合成のための、本スキームの改変も開示される。

【0496】

【化134】



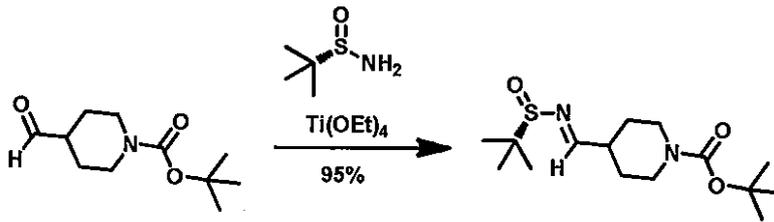
【0497】

工程1: (S, E) - 4 - ( ( tert - ブチルスルフィニル ) イミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル :

【0498】

## 【化135】

(S)-2-メチルオウロパン-2-スルフィンアミド



## 【0499】

磁気攪拌子を入れられた丸底フラスコに、(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(20.46g、169mmol)、4-ホルミルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(30mg、141mmol)、DCM(300mL)、及びTi(OEt)<sub>4</sub>(59.0mL、281mmol)を加えた。溶液を室温で3時間攪拌してから、これを食塩水(80mL)でクエンチした。溶液を30分間攪拌してから、濾過した。フィルターケーキをDCMで洗浄し、そして濾液を分液ロートに入れ、そして水で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。粗製の残渣は表題化合物(29g、92mmol、65.1%収率)に固化した。

10

## 【0500】

[00295]以下の表に示す中間体は、適当な出発物質及び改変を使用して、工程1に概略記載した一般的方法によって調製した。

20

## 【0501】

## 【表1】

| 名称                                                         | 構造 | m/z |
|------------------------------------------------------------|----|-----|
| (S, E)-2-メチル-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド   |    |     |
| (S, E)-2-メチル-N-((テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド |    | 234 |
| (±)-(E)-2-メチル-N-((3-メチルオキサタン-3-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド     |    | 204 |

30

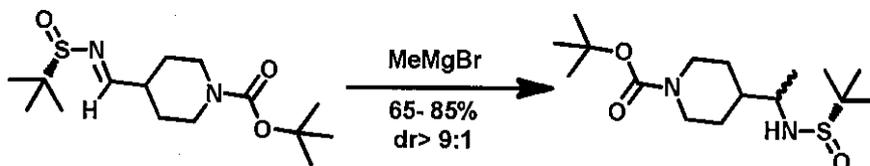
## 【0502】

[00296]工程2: 4-((S)-1-((R又はS)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)エチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル:

40

## 【0503】

## 【化136】



## 【0504】

磁気攪拌子を入れた丸底フラスコに、(S, E)-4-((tert-ブチルスルフィニルイミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(36.4g、11

50

5 mmol)、DCM(400 mL)を加え、そして溶液を氷浴中で攪拌しながら0 に冷却した。この溶液に、MeMgBr(77 mL、230 mmol)(ジエチルエーテル中の3 M)を加え、そして反応物を室温に温まらせながら4時間攪拌した。反応を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液の添加により注意深くクエンチした。固体を1 NのHClの添加によって破壊した。層を分離し、そして水相をDCMで抽出した。混合した有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、表題化合物(29 g、>9:1 dr)を得て、これを次の工程で更なる精製を行わずに使用した。

【0505】

[00297]以下の表に示す中間体は、適当な出発物質及び改変を使用して、工程2に概略記載した一般的方法によって調製した。

【0506】

【表2】

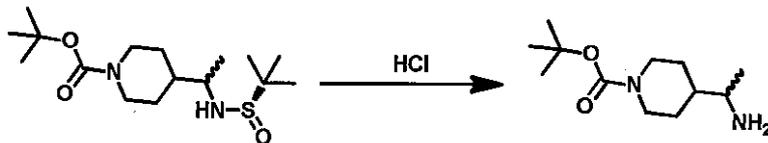
| 名称                                                              | 構造 | m/z |
|-----------------------------------------------------------------|----|-----|
| (S)-2-メチル-N-((R又はS)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド   |    | 234 |
| (S)-2-メチル-N-((R又はS)-1-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド |    | 250 |
| (±)-2-メチル-N-(1-(3-メチルオキサタン-3-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド             |    | 220 |

【0507】

[00298]工程3:(R又はS)-4-(1-アミノエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル:

【0508】

【化137】



【0509】

磁気攪拌子を入れた1 Lの丸底フラスコに、粗製の4-((S)-1-((S)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)エチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(29 g)をMeOH(200 mL)中に取り込んでから、1,4-ジオキサン中のHClの4 Nの溶液(24.06 mL、96 mmol)を添加した。次いで得られた溶液を1時間室温で攪拌した。次いでメタノールを真空中で除去して、粘性の油状物を得て、これを飽和のNaHCO<sub>3</sub>水溶液(約500 mL)で処理し、そして酢酸エチル(2 × 500 mL)で抽出した。この有機相を混合し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、そして次いで溶媒を真空中で除去して、表題化合物(22 g)を得て、これを更なる精製を行わずに使用した。

【0510】

[00299]以下の表に示す中間体は、適当な出発物質を使用して、工程3に概略記載した一般的方法によって調製した。

【0511】

【表 3】

| 名称                                    | 構造 | m/z |
|---------------------------------------|----|-----|
| (R又はS)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタンアミン   |    | 130 |
| (R又はS)-1-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)エタンアミン |    | 146 |
| (±)-1-(3-メチルオキセタン-3-イル)エタンアミン         |    | 116 |

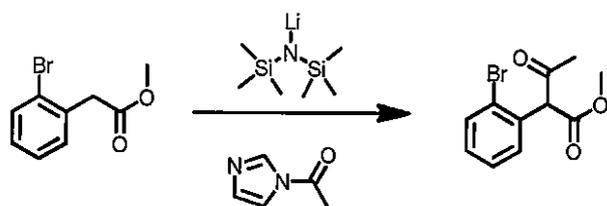
10

【0512】

[00300]工程4: 2-(2-ブロモフェニル)-3-オキソブタン酸メチル:

【0513】

【化138】



20

【0514】

丸底フラスコに、磁気攪拌子及び2-(2-ブロモフェニル)酢酸メチル(25g、109mmol)及びTHF(50mL)を入れた。この溶液を-78に冷却してから、THF中のLiHMDSの1Mの溶液(218mL、218mmol)を滴下により加えた。反応物を30分間-78で攪拌してから、THF:DMF(112mLのTHF、24mLのDMF)の混合物中に溶解した1-(1H-イミダゾール-1-イル)エタン(14.42g、131mmol)を加えた。溶液を1時間攪拌してから、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(約250mL)でクエンチし、そしてEtOAcで希釈した。各層を分離し、そして水相をEtOAc(2×約250mL)で抽出した。混合した有機抽出物を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。粗製の残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーによって、酢酸エチル/ヘキサン(10:1)の溶出剤を使用して精製して、2-(2-ブロモフェニル)-3-オキソブタン酸メチル(32.5g、102mmol、93%収率)を得た。

30

【0515】

[00301]以下の表に示す中間体は、適当な出発物質を使用して、工程4に概略記載した一般的方法によって調製した。

【0516】

【表 4】

| 名称                                | 構造 | m/z |
|-----------------------------------|----|-----|
| 2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)-3-オキソブタン酸メチル  |    | 304 |
| 2-(2-ブロモ-4-メキシフェニル)-3-オキソブタン酸メチル  |    | 302 |
| 2-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-3-オキソブタン酸メチル |    | 289 |

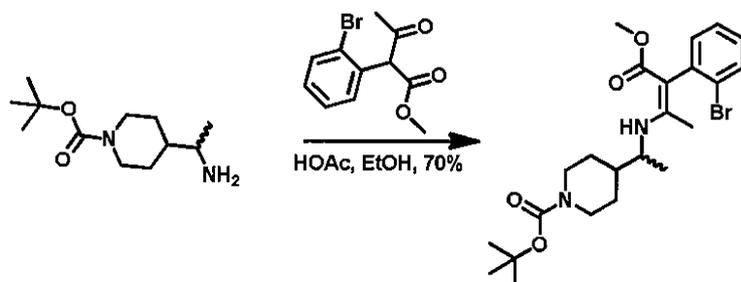
10

## 【0517】

[00302]工程5：(R又はS, Z)-4-(1-(3-(2-ブロモフェニル)-4-メトキシ-4-オキソブタ-2-エン-2-イルアミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル：

## 【0518】

## 【化139】



20

## 【0519】

丸底フラスコに、(R又はS)-4-(1-アミノエチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(9.35 g、40.9 mmol)、EtOH(75 mL)、及び2-(2-ブロモフェニル)-3-オキソブタン酸メチル(7.40 g、27.3 mmol)(工程4から)を加えた。この溶液にAcOH(1.563 mL、27.3 mmol)を加え、そして反応物を一晩85 で加熱してから、室温に冷却し、そして濃縮した。粗製の残渣を、シリカゲルのクロマトグラフィー(330 g、100%ヘキサンからヘキサン中の25%EAまで)によって精製して、表題化合物(6.45 g、13.40 mmol、49.1%収率)を得た。

30

## 【0520】

[00303]以下の表に示す中間体は、適当な出発物質を使用して、工程5に概略記載した一般的方法によって調製した。

40

## 【0521】

【表 5】

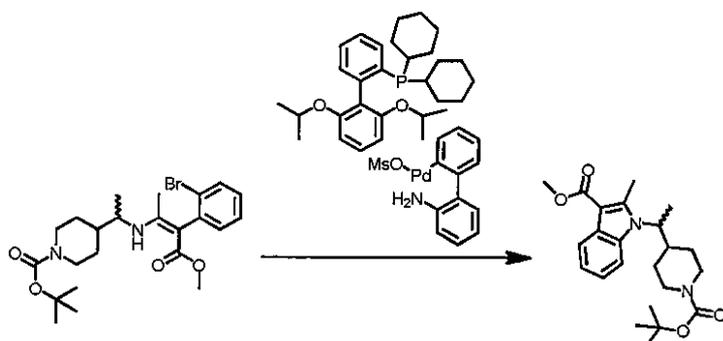
| 名称                                                                            | 構造 | m/z |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|-----|
| (R又はS, Z)-2-(2-ブロモフェニル)-3-((1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)アミノ)ブター-2-エン酸メチル        |    | 383 |
| (R又はS, Z)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)-3-((1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)アミノ)ブター-2-エン酸メチル  |    | 417 |
| (R又はS, Z)-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)-3-((1-(3-メチルオキシタン-3-イル)エチル)アミノ)ブター-2-エン酸メチル     |    | 417 |
| (R又はS, Z)-2-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-3-((1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)アミノ)ブター-2-エン酸メチル |    | 401 |
| (R又はS, Z)-2-(2-ブロモフェニル)-3-((1-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)エチル)アミノ)ブター-2-エン酸メチル      |    | 399 |
| (±)-(Z)-2-(2-ブロモフェニル)-3-((1-(3-メチルオキシタン-3-イル)エチル)アミノ)ブター-2-エン酸メチル             |    | 368 |

【0522】

[00304]工程6: (R又はS)-1-(1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)エチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチル:

【0523】

【化140】



10

20

30

40

50

## 【0524】

250 mLの丸底フラスコに、磁気攪拌子、(R又はS, Z) - 4 - (1 - (3 - (2 - ブロモフェニル) - 4 - メトキシ - 4 - オキソプタ - 2 - エン - 2 - イルアミノ) エチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (3.33 g、6.92 mmol)、RuPhos プレ触媒 II (クロロ - (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジイソプロポキシ - 1, 1' - ビフェニル) [2 - (2 - アミノエチル) フェニル] パラジウム (II) - メチル - t - ブチルエーテル付加体) (0.463 g、0.553 mmol)、ジシクロヘキシル (2', 6' - ジイソプロポキシビフェニル - 2 - イル) ホスフィン (0.387 g、0.830 mmol)、無水の1, 4 - ジオキサン (27.7 mL、6.92 mmol)、及びナトリウムメトキシド (0.561 g、10.38 mmol) を入れた。反応混合物を排気し、そして窒素で充填し、そして攪拌しながら100で一晩加熱してから、室温まで冷却させた。反応物を酢酸エチル (約100 mL) で希釈し、そして混合物を珪藻土の床を通して濾過した。濾液をシリカゲル (約30 g) に予備吸収させ、そしてシリカゲルのクロマトグラフィー (120 g) によって、酢酸エチル/ヘキサン (1:1) を溶出剤として使用して精製して、表題化合物 (2.01 g、4.77 mmol、68.9% 収率) を得た。

10

## 【0525】

[00305]以下の表に示す中間体は、適当な出発物質を使用して、工程6に概略記載した一般的方法によって調製した。

## 【0526】

20

【表 6】

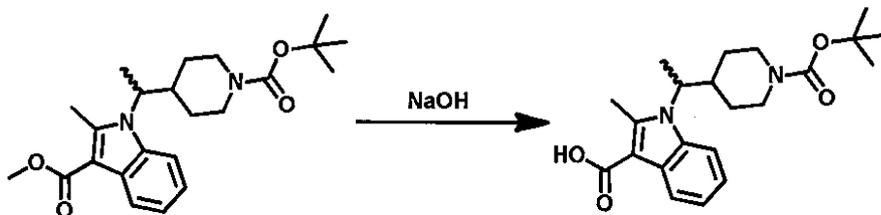
| 名称                                                                    | 構造 | m/z |
|-----------------------------------------------------------------------|----|-----|
| (R又はS)-2-メチル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチル        |    | 302 |
| (R又はS)-6-クロロ-2-メチル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチル  |    | 337 |
| (R又はS)-6-メキシ-2-メチル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチル  |    | 332 |
| (R又はS)-6-フルオロ-2-メチル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチル |    | 320 |
| (R又はS)-2-メチル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチル      |    | 318 |
| (±)-2-メチル-1-(1-(オキセタン-3-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチル                   |    | 274 |

## 【0527】

【00306】工程7：(R又はS)-2-メチル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸：

## 【0528】

## 【化141】



## 【0529】

1 Lの丸底フラスコに、磁気攪拌子、(R又はS)-2-メチル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチル(11.60 g、38.5 mmol)、エタノール(96 ml、38.5 mmol)、及び6 NのNaOH水溶液(64.1 ml、385 mmol)を入れた。フラスコに環流凝縮器を設置し、そして還流で6時間加熱してから、室温まで冷却させた。揮発性物質を真

10

20

30

40

50

空中で除去し、そして得られた混合物を10%のHCl(約300mL)に注いだ。沈殿物が形成し、これをプフナー漏斗を使用する真空濾過によって収集した。フィルターケーキを更なる部分の水(約200mL)によって洗浄し、収集し、そして真空下で乾燥して、表題化合物(10.87g、35.9mmol、93%収率)を、オフホワイト色の固体として得た。

## 【0530】

[00307]以下の表に示す中間体は、適当な出発物質を使用して、工程7に概略記載した一般的方法によって調製した。

## 【0531】

## 【表7-1】

| 名称                                                                        | 構造 | m/z |
|---------------------------------------------------------------------------|----|-----|
| (R又はS)-2-メチル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸               |    | 287 |
| (R又はS)-6-クロロ-2-メチル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸         |    | 321 |
| (R又はS)-6-メトキシ-2-メチル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸        |    | 317 |
| (R又はS)-6-フルオロ-2-メチル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸        |    | 306 |
| (R又はS)-1-(1-(1,1-ジオキソドテトラヒドロ-2H-thioピラン-4-イル)エチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸  |    | 334 |
| (±)-2-メチル-1-(1-(オキセタン-3-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸                          |    | 274 |
| (R又はS)-2-メチル-6-(ピリジン-3-イル)-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸 |    | 365 |

## 【0532】

10

20

30

40

【表 7 - 2】

| 名称                                                                            | 構造 | m/z |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|-----|
| (R又はS)-2-メチル-6-(ピラジン-2-イル)-1-(1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸  |    | 366 |
| (R又はS)-2-メチル-1-(1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-6-(チアゾール-4-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸 |    | 371 |

10

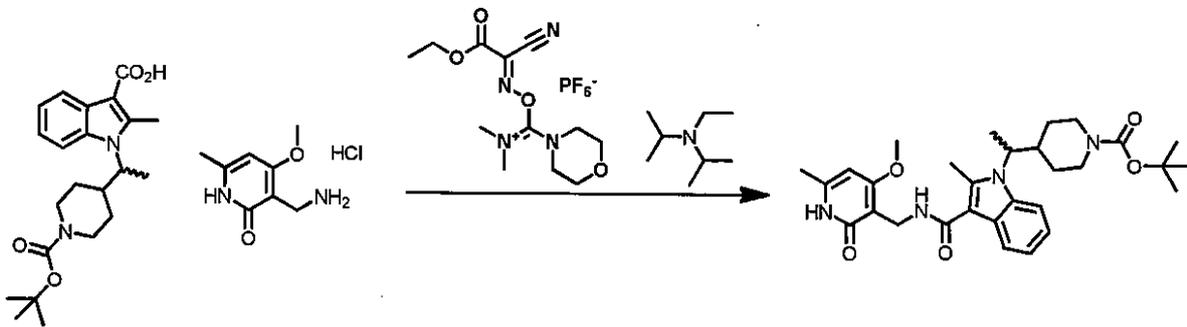
## 【0533】

[00308]工程 8 : ( R 又は S ) - 4 - ( 1 - ( 3 - ( ( 4 - メトキシ - 6 - 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 ) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル ) エチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 化合物 3 2 7 ) 。

## 【0534】

## 【化 1 4 2】

20



## 【0535】

30

250 mL の丸底フラスコに、磁気攪拌子、( R 又は S ) - 1 - ( 1 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) エチル ) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 ( 1 . 9 5 0 g 、 5 . 0 5 m m o l ) 、 3 - ( アミノメチル ) - 4 - メトキシ - 6 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン塩酸塩 ( 2 . 0 6 5 g 、 1 0 . 0 9 m m o l ) 、 DMF ( 2 5 . 2 m L 、 5 . 0 5 m m o l ) 、 ヒューニツヒ塩基 ( 3 . 5 2 m l 、 2 0 . 1 8 m m o l ) を入れた。反応混合物を 0 に冷却し、そして COMU ( 2 . 1 6 g 、 5 . 0 5 m m o l ) を加えた。反応物を室温まで一晩攪拌させた。反応混合物を水で希釈し、そして EtOAc で抽出した。混合した有機抽出物を食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、粗製の物質を得て、これをシリカゲルのクロマトグラフィー ( 1 2 0 g ) によって、溶出剤として MeOH / 酢酸エチル ( 1 : 5 ) を使用して精製して、表題化合物 ( 1 . 8 6 g 、 3 . 2 9 m m o l 、 6 5 . 3 % 収率 ) を得た。LCMS 537 ( M + 1 ) <sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , DMSO - d<sub>6</sub> ) = 1 1 . 8 3 - 1 1 . 7 1 ( m , 1 H ) , 7 . 8 0 ( b r . s . , 1 H ) , 7 . 7 3 ( d , J = 7 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 6 2 ( d , J = 7 . 8 H z , 1 H ) , 7 . 0 6 ( t d , J = 7 . 1 , 1 4 . 4 H z , 2 H ) , 6 . 2 1 ( s , 1 H ) , 4 . 3 2 ( b r . s . , 2 H ) , 4 . 1 6 ( b r . s . , 1 H ) , 4 . 0 2 ( b r . s . , 1 H ) , 3 . 8 5 ( s , 3 H ) , 3 . 7 5 ( b r . s . , 1 H ) , 2 . 7 0 ( b r . s . , 1 H ) , 2 . 5 8 ( s , 3 H ) , 2 . 3 7 ( b r . s . , 1 H ) , 2 . 2 1 ( s , 3 H ) , 1 . 9 0 ( d , J = 1 2 . 9 H z , 1 H ) , 1 . 5 3 ( d , J = 6 . 9 H z , 3 H ) , 1 . 3 5 ( s , 1 0 H ) , 1 . 2 1 ( b r . s . , 1 H ) , 0 . 8 9 ( d , J = 8 . 7 H z , 1 H )

40

50

, 0.67 (d, J = 11.8 Hz, 1H)。

【0536】

[00309]以下の表に示す化合物は、適当な出発物質を使用して、工程8に概略記載した一般的方法によって調製した。化合物の構造は、図1に示されている。

【0537】

【表8-1】

| 化合物番号 | 名称                                                                                                                      | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | m/z |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 305   | (R又はS)-1-(1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)エチル)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.66 - 11.52 (m, 1H), 7.80 - 7.67 (m, 2H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.16 - 7.02 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.32 (d, J=4.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.24 - 3.06 (m, 2H), 2.91 - 2.77 (m, 1H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.60 (br. s., 3H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.93 - 1.76 (m, 2H), 1.56 (d, J=6.5 Hz, 4H), 1.17 - 1.03 (m, 2H)                                   | 486 |
| 435   | (R又はS)-4-(1-(3-((4,6-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)-2-メチル-1H-インドール-1-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 521 |
| 436   | (R又はS)-4-(1-(3-((4-(ジフルオロメトキシ)-6-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)-2-メチル-1H-インドール-1-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 573 |
| 437   | (R又はS)-4-(1-(3-((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)カルバモイル)-2-メチル-1H-インドール-1-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 535 |
| 298   | (R又はS)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド            | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.60 (s, 1H), 7.73-7.62 (m, 3H), 7.60 (d, 2H), 7.07-7.05 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.21-4.11 (m, 1H), 3.92 (br.d., 1H), 3.65 (d, 1H), 3.34-3.32 (m, 1H), 3.02 (t, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.48-2.44 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.84-1.81 (m, 1H), 1.54 (d, 3H), 1.40-1.38 (m, 12H), 1.25-1.22 (m, 1H), 1.08-1.04 (m, 1H), 0.86 (br. s., 1H), 0.58 (br. d., 1H) | 438 |

10

20

30

40

【0538】

【表 8 - 2】

| 化合物番号 | 名称                                                                                                                    | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | m/z |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 300   | (R 又は S)-6-フルオロ-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 11.57 (br. s., 1 H), 7.75 - 7.67 (m, 2 H), 7.48 (d, J= 10.7 Hz, 1 H), 6.90 (t, J= 8.5 Hz, 1 H), 6.13 (s, 1 H), 4.29 (d, J= 4.5 Hz, 2 H), 4.12 (br. s., 1 H), 3.94 - 3.87 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.64 (dd, J= 3.6, 10.9 Hz, 1 H), 3.35 (br. s., 1 H), 3.05 (br. s., 1 H), 2.56 (s, 3 H), 2.45 - 2.37 (m, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 1.81 (d, J= 12.7 Hz, 1 H), 1.50 (d, J= 6.9 Hz, 3 H), 1.40 - 1.29 (m, 1 H), 1.11 - 0.99 (m, 1 H), 0.61 (br. s., 1 H) | 456 |
| 314   | (R又はS)-6-クロロ-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド    | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.57 (s, 1 H), 7.75 (s, 2 H), 7.66 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.08 (d, J= 8.5 Hz, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 4.30 (d, J= 4.5 Hz, 2 H), 4.21 - 4.05 (m, 2 H), 3.91 (d, J= 11.4 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.65 (d, J= 10.5 Hz, 1 H), 3.02 (t, J= 11.3 Hz, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.46 - 2.31 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 1.82 (d, J= 12.0 Hz, 1 H), 1.59 - 1.45 (m, 4 H), 1.44 - 1.29 (m, 1 H), 0.57 (d, J= 12.9 Hz, 1 H)                                               | 472 |
| 321   | (R又はS)-6-メトキシ-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド   | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 11.59 (s, 1 H), 7.67 - 7.59 (m, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 6.75 - 6.68 (m, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 4.30 (d, J= 5.1 Hz, 2 H), 4.10 (dd, J= 7.5, 10.4 Hz, 1 H), 3.91 (dd, J= 3.0, 11.3 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.80 - 3.76 (m, 3 H), 3.68 - 3.60 (m, 1 H), 3.38 - 3.32 (m, 1 H), 3.10 - 3.00 (m, 1 H), 2.56 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 1.83 (d, J= 12.7 Hz, 1 H), 1.55 - 1.43 (m, 4 H), 1.34 (br. s., 1 H), 1.10 - 0.96 (m, 1 H), 0.62 (d, J= 13.4 Hz, 1 H)    | 468 |
| 335   | (R又 S)-N-((4-(ジフルオロメトキシ)-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 474 |

【表 8 - 3】

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                                     | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | m/z |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 394       | (R又は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)-2-メチル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 422 |
| 291       | (±)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(3-メチルオキサタン-3-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド                 | (400MHz, <i>d</i> <sup>6</sup> -DMSO) δ 11.59 (br. s., 1H), 7.72 (br. s., 2H), 7.05 (d, J = 7.58 Hz, 3H), 6.14 (s, 1H), 5.03 - 5.16 (m, 1H), 4.64 (d, J = 6.24 Hz, 1H), 4.43 - 4.54 (m, 1H), 4.32 (d, J = 4.24 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 5.80 Hz, 1H), 4.10 - 4.16 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.53 - 2.71 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.91 Hz, 3H), 1.00 (s, 3H)                                                                                                                                                                    | 424 |
| 442       | (R又はS)-6-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)-2-メチル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 456 |
| 413       | (R又は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)-2-メチル-6-(ピリジン-3-イル)-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド | (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.54 (s, 1H), 8.92 (br. s., 1H), 8.53 (br. s., 1H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 2H), 5.89 (s, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 2H), 4.24 - 4.12 (m, 1H), 3.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.04 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.86 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.63 - 1.48 (m, 4H), 1.46 - 1.32 (m, 1H), 1.17 - 0.99 (m, 1H), 0.65 (d, J = 12.7 Hz, 1H) | 499 |

10

20

30

【 0 5 4 0 】

40

【表 8 - 4】

| 化合物番号 | 名称                                                                                                                      | <sup>1</sup> H NMR | m/z |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----|
| 443   | (R又は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)-2-メチル-6-(ピラジン-2-イル)-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド  |                    | 500 |
| 444   | (R又は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)-2-メチル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-6-(チアゾール-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド |                    | 505 |

10

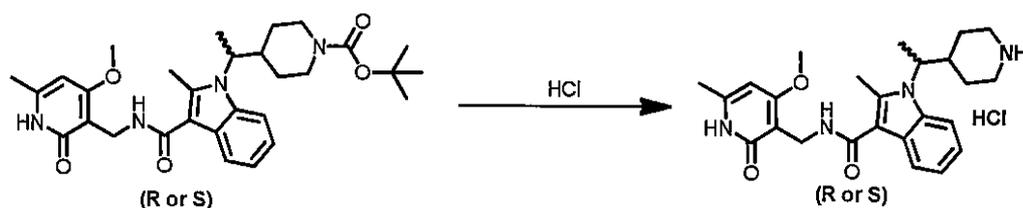
## 【0541】

[00310]工程9: (R又はS)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(ピペリジン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド塩酸塩(化合物326)

20

## 【0542】

## 【化143】



30

## 【0543】

250 mLの丸底フラスコに、磁気攪拌子、(R又はS)-4-(1-(3-((4-メトキシ-6-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)-2-メチル-1H-インドール-1-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(化合物327)(1.85 g, 3.45 mmol)、MeOH(13.79 mL, 3.45 mmol)、及びHCl(2.59 mL, 10.34 mmol)(ジオキサン中の4N)を入れた。反応物を室温で6時間攪拌させてから、真空中で濃縮して、表題化合物(1.65 g, 3.14 mmol, 91%収率)を得た。LCMS 437(M+1)<sup>+</sup>。

## 【0544】

[00311]以下の表に示す化合物は、適当な出発物質を使用して、工程9に概略記載した一般的方法によって調製した。化合物の構造は、図1に示されている。

40

## 【0545】

【表 9】

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                                 | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | m/z |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 379       | (R又は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)-2-メチル-1-(1-(ピペリジン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド 塩酸塩               | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.61 (br. s., 1 H), 8.52 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1 H), 8.14 (br. s., 1 H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.68 - 7.58 (m, 2 H), 7.15 - 7.03 (m, 2 H), 5.90 (s, 1 H), 4.38 - 4.25 (m, 2 H), 4.25 - 4.14 (m, 1 H), 3.37 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1 H), 3.08 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1 H), 2.91 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1 H), 2.73 - 2.61 (m, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 2.07 (br. s., 1 H), 1.56 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3 H), 1.46 (br. s., 1 H), 1.16 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1 H), 0.86 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1 H)                                          | 421 |
| 438       | (R又はS)-N-((4-(ジフルオロメトキシ)-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(ピペリジン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド 塩酸塩    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 473 |
| 439       | (R又はS)-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)-2-メチル-1-(1-(ピペリジン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド 塩酸塩            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 435 |
| 376       | (R又はS)-1-(1-(1-(アゼチジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)エチル)-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)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド 塩酸塩 | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.27 - 12.10 (m, 1 H), 11.96 - 11.72 (m, 1 H), 9.80 (br. s., 1 H), 9.19 (br. s., 2 H), 7.89 - 7.67 (m, 2 H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.09 (quin, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2 H), 5.99 (s, 1 H), 4.59 - 4.36 (m, 3 H), 4.24 - 3.95 (m, 2 H), 3.48 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1 H), 3.17 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1 H), 2.87 (br. s., 1 H), 2.70 (br. s., 2 H), 2.58 (s, 3 H), 2.34 - 2.25 (m, 3 H), 2.19 - 2.10 (m, 3 H), 1.75 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1 H), 1.57 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3 H), 1.47 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2 H), 1.33 - 1.21 (m, 2 H), 0.85 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1 H) | 476 |

10

20

30

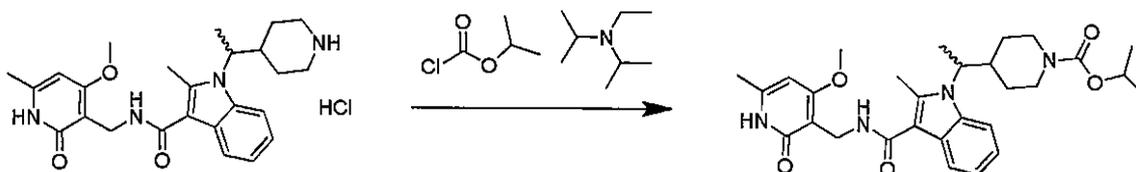
40

## 【 0 5 4 6 】

[00312]工程 10 : (R又はS)-4-(1-(3-((4-メトキシ-6-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)-2-メチル-1H-インドール-1-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピル(化合物 346)。

## 【 0 5 4 7 】

## 【化144】



## 【0548】

250 mLの丸底フラスコに、磁気攪拌子、(R又はS)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(ピペリジン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド塩酸塩(0.467 g、0.987 mmol)(化合物326)、DMF(2.468 ml、0.987 mmol)、THF(2.468 ml、0.987 mmol)、及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.638 g、4.94 mmol)を入れた。反応物を0℃に冷却し、そしてカルボノクロリジン酸イソプロピル(0.160 ml、1.086 mmol)をシリンジで滴下により加えた。反応物を室温まで2時間攪拌させ、そして次いで5 NのLiOHで1時間処理して、いずれものアシル化されたピリドンを除去了。この物質を酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた物質を、シリカゲルのクロマトグラフィー(50 mg)によって、溶出剤として酢酸エチル/MeOH(5:1)を使用して精製して、純粋な表題化合物を、淡黄色の固体(0.300 g、0.545 mmol、55.2%収率)として得た。LCMS 523 (M+)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 11.59 (br. s., 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 - 7.01 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.78 - 4.67 (m, 1H), 4.32 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.23 - 4.12 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 - 3.74 (m, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.46 - 2.34 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.58 - 1.46 (m, 4H), 1.15 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.95 - 0.89 (m, 1H), 0.74 - 0.65 (m, 1H)。

## 【0549】

[00313]以下の表に示す化合物は、適当な出発物質を使用して、工程10に概略記載した一般的方法によって調製した。化合物の構造は、図1に示されている。

## 【0550】

【表 10 - 1】

| 化合物番号 | 名称                                                                                                                          | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | m/z |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 336   | (R又はS)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド            | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 11.59 (s, 1 H), 7.78 - 7.66 (m, 2 H), 7.64 - 7.57 (m, 1 H), 7.06 (s, 2 H), 6.14 (s, 1 H), 4.31 (d, J = 4.9 Hz, 2 H), 4.25 - 4.15 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.63 (s, 1 H), 3.40 - 3.33 (m, 1 H), 2.79 (s, 3 H), 2.75 - 2.65 (m, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 2.45 - 2.27 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 2.06 - 1.98 (m, 1 H), 1.55 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.45 - 1.36 (m, 1 H), 1.28 - 1.18 (m, 1 H), 1.14 - 1.03 (m, 1 H), 0.83 - 0.74 (m, 1 H)                      | 515 |
| 337   | (R又はS)-1-(1-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル)ピペリジン-4-イル)エチル)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.58 (br. s., 1 H), 7.77 - 7.67 (m, 2 H), 7.66 - 7.60 (m, 1 H), 7.06 (s, 2 H), 6.14 (s, 1 H), 5.32 - 5.23 (m, 1 H), 4.31 (d, J = 4.5 Hz, 2 H), 4.19 - 4.10 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 2.75 - 2.62 (m, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 2.19 (s, 4 H), 2.00 - 1.90 (m, 2 H), 1.54 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.32 - 1.18 (m, 8 H), 0.87 - 0.78 (m, 1 H), 0.77 - 0.67 (m, 1 H)                                                                                             | 523 |
| 342   | (R又はS)-1-(1-(1-イソブチリルピペリジン-4-イル)エチル)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド                | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 11.59 (s, 1 H), 7.75 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.72 - 7.67 (m, 1 H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.14 - 7.01 (m, 2 H), 6.15 (s, 1 H), 4.58 - 4.46 (m, 1 H), 4.32 (d, J = 4.9 Hz, 2 H), 4.09 - 3.99 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.81 - 3.72 (m, 1 H), 3.08 - 2.97 (m, 1 H), 2.92 - 2.81 (m, 1 H), 2.78 - 2.65 (m, 3 H), 2.59 (br. s., 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.03 - 1.90 (m, 1 H), 1.59 - 1.47 (m, 4 H), 1.02 - 0.86 (m, 6 H), 0.78 - 0.69 (m, 1 H)             | 507 |
| 344   | (R又はS)-N-((4-(ジフルオロメトキシ)-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド     | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.02 - 11.95 (m, 1 H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.66 - 7.57 (m, 2 H), 7.11 - 7.00 (m, 2 H), 6.08 (s, 1 H), 4.32 (d, J = 4.5 Hz, 2 H), 4.18 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 3.64 (d, J = 12.3 Hz, 1 H), 3.36 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 2.79 (s, 3 H), 2.75 - 2.65 (m, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 2.45 - 2.27 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 2.07 - 1.98 (m, 1 H), 1.55 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.40 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 1.10 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 0.79 (d, J = 12.5 Hz, 1 H) | 551 |

【 0 5 5 1 】

10

20

30

40

【表 10 - 2】

| 化合物番号 | 名称                                                                                                               | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | m/z |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 345   | (R又はS)-1-(1-(1-(エチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)エチル)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.57 (s, 1 H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.69 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1 H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1 H), 7.06 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2 H), 6.15 (s, 1 H), 4.32 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2 H), 4.25 - 4.15 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.73 - 3.65 (m, 1 H), 3.45 - 3.36 (m, 1 H), 3.02 - 2.93 (m, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2 H), 2.87 - 2.77 (m, 1 H), 2.75 - 2.66 (m, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 2.42 - 2.30 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.06 - 1.97 (m, 1 H), 1.58 - 1.48 (m, 4 H), 1.42 - 1.31 (m, 1 H), 1.17 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3 H), 1.13 - 1.00 (m, 1 H), 0.83 - 0.73 (m, 1 H) | 529 |
| 355   | (R又はS)-1-(1-(4-(イソプロピルスルホニル)シクロヘキシル)エチル)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.59 (s, 1H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.10-7.03 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.32 (d, 2H), 4.29-4.26 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (br. d., 1H), 3.45 (br. d., 1H), 3.26 (tt, 1H), 2.91 (dt, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.97 (br. d., 1H), 1.54 (d, 3H), 1.35-1.24 (m, 2H), 1.18 (d, 3H), 1.16 (d, 3H), 1.05-0.78 (m, 2H)                                                                                                                                                                                                                                                 | 543 |
| 357   | (R又はS)-4-(1-(3-((4-メトキシ-6-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)-2-メチル-1H-インドール-1-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボン酸イソブチル     | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.60 (br.s., 1H), 7.75-7.60 (m, 3H), 7.10-7.03 (m, 2H), 6.15 (s, 1H) 4.33 (d, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (d, 1H), 2.80-2.60 (m, 3H), 2.58 (s, 1H), 2.50-2.42 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.54 (d, 3H), 1.25-1.22 (m, 1H), 0.98-0.72 (m, 6H)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 537 |
| 368   | (R又は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-(1-(エチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)エチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド     | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.59 (s, 1 H), 7.78 - 7.71 (m, 1 H), 7.66 - 7.57 (m, 2 H), 7.07 (s, 2 H), 5.89 (s, 1 H), 4.32 (s, 2 H), 4.25 - 4.15 (m, 1 H), 3.65 - 3.59 (m, 1 H), 3.19 - 3.10 (m, 1 H), 2.98 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2 H), 2.87 - 2.77 (m, 1 H), 2.72 - 2.65 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 1.55 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 4 H), 1.42 - 1.33 (m, 2 H), 1.17 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3 H), 1.12 - 1.00 (m, 1 H), 0.84 - 0.74 (m, 1 H)                                                                                                                                        | 513 |

10

20

30

【 0 5 5 2 】

【表 10 - 3】

| 化合物番号 | 名称                                                                                                           | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | m/z |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 382   | (R又は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)-2-メチル-1-(1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.60 (s, 1 H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1 H), 7.65 - 7.58 (m, 2 H), 7.12 - 7.02 (m, 2 H), 5.89 (s, 1 H), 4.38 - 4.25 (m, 2 H), 4.20 (dd, <i>J</i> = 7.0, 10.6 Hz, 1 H), 2.80 (s, 3 H), 2.76 - 2.67 (m, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.46 - 2.31 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 1.55 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3 H), 1.51 (br. s., 1 H), 1.47 - 1.34 (m, 1 H), 1.29 - 1.21 (m, 1 H), 1.17 - 1.04 (m, 1 H), 0.80 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1 H) | 499 |

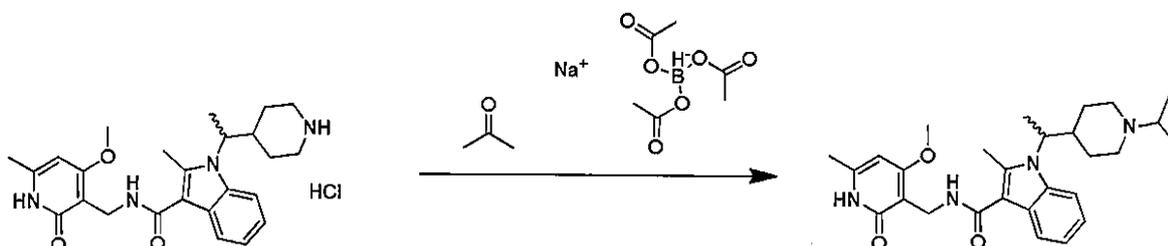
10

## 【0553】

[00314] 実施例 27. (R又はS)-1-(1-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)エチル)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド (化合物 358) の合成

## 【0554】

## 【化 145】



20

## 【0555】

25 mL のバイアルに、磁気攪拌子、(R又はS)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(ピペリジン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド塩酸塩 (化合物 326)、THF (2.114 mL, 0.211 mmol)、プロパン-2-オン (0.061 g, 1.057 mmol)、及び水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.224 g, 1.057 mmol) を入れた。反応物を室温で 12 時間攪拌させた。反応物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液に逆クエンチし、酢酸エチルで抽出し、そして真空中で濃縮した。得られた物質を 10 mL の MeOH 中の 7 N のアンモニアで処理し、そして真空中で濃縮して、物質を得て、これをシリカゲルのクロマトグラフィー (10 g) によって、溶出剤として DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (90:1:0.1) を使用して精製して、33 mg (0.065 mmol, 31.0% 収率) の表題化合物を、白色の固体として得た。LCMS 479 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 11.59 (s, 1 H), 7.64 - 7.82 (m, 2 H), 7.59 (d, 1 H), 6.95 - 7.17 (m, 2 H), 6.15 (s, 1 H), 4.32 (d, 2 H), 4.04 - 4.24 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.77 - 2.93 (m, 2 H), 2.68 (s, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.08 - 2.15 (m, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.83 (s, 1 H), 1.54 (s, 3 H), 1.27 - 1.43 (m, 2 H), 0.91 (s, 6 H), 0.71 - 0.67 (m, 2 H)。

30

40

## 【0556】

[00315] 以下の表に示す化合物は、適当な出発物質を使用して、この実施例中に概略記載した一般的方法によって調製した。化合物の構造は、図 1 に示されている。

50

【 0 5 5 7 】

【 表 1 1 - 1 】

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                                 | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | m/z |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 341       | (R又はS)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.58 (s, 1 H), 7.76 - 7.65 (m, 2 H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.10 - 6.99 (m, 2 H), 6.14 (s, 1 H), 4.49 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1 H), 4.43 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1 H), 4.37 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1 H), 4.34 - 4.28 (m, 3 H), 4.21 - 4.10 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.30 - 3.23 (m, 1 H), 2.75 (br. s., 1 H), 2.71 - 2.64 (m, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 2.19 (s, 4 H), 1.90 (br. s., 1 H), 1.75 (br. s., 1 H), 1.53 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3 H), 1.42 (br. s., 2 H), 1.11 - 0.98 (m, 1 H), 0.72 - 0.63 (m, 1 H) | 493 |
| 343       | (R又はS)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド          | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.58 (s, 1 H), 7.76 - 7.65 (m, 2 H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.11 - 6.99 (m, 2 H), 6.14 (s, 1 H), 4.31 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2 H), 4.13 (br. s., 1 H), 3.83 (s, 3 H), 2.83 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1 H), 2.61 - 2.52 (m, 5 H), 2.19 (s, 3 H), 2.09 (s, 4 H), 1.88 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 2 H), 1.53 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3 H), 1.34 (br. s., 1 H), 1.02 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1 H), 0.66 (br. s., 1 H)                                                                                               | 451 |
| 359       | (R又はS)-N-((4-メトキシ-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-(1-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)エチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド  | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.59 (s, 1 H), 7.77 - 7.66 (m, 2 H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.12 - 7.01 (m, 2 H), 6.15 (s, 1 H), 4.32 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2 H), 4.13 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.36 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 2.94 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1 H), 2.71 - 2.56 (m, 5 H), 2.43 - 2.32 (m, 2 H), 2.24 - 2.12 (m, 4 H), 1.54 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 4 H), 1.39 - 1.27 (m, 2 H), 1.02 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1 H), 0.65 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1 H)                                    | 495 |
| 360       | (R又はS)-1-(1-(1-エチルピペリジン-4-イル)エチル)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド          | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.79 - 11.45 (m, 1 H), 7.78 - 7.65 (m, 2 H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.14 - 6.99 (m, 2 H), 6.15 (s, 1 H), 4.32 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2 H), 4.20 - 4.08 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.98 - 2.89 (m, 1 H), 2.71 - 2.61 (m, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.27 - 2.21 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.94 - 1.80 (m, 2 H), 1.54 (s, 4 H), 1.38 - 1.28 (m, 1 H), 1.06 - 0.98 (m, 1 H), 0.93 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3 H), 0.71 - 0.63 (m, 1 H)                                                                                  | 465 |

【 0 5 5 8 】

10

20

30

40

【表 1 1 - 2】

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                             | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | m/z |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 363       | (R又はS)-2-(4-(1-(3-(((4-メトキシ-6-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)-2-メチル-1H-インドール-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)酢酸エチル | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.59 (br. s., 1 H), 7.81 - 7.65 (m, 2 H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1 H), 7.16 - 6.98 (m, 2 H), 6.15 (s, 1 H), 4.32 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2 H), 4.23 - 4.11 (m, 1 H), 4.04 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 2.95 - 2.86 (m, 1 H), 2.60 (s, 5 H), 2.20 (s, 4 H), 1.94 - 1.79 (m, 2 H), 1.54 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 4 H), 1.41 - 1.32 (m, 1 H), 1.15 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3 H), 1.04 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2 H), 0.71 - 0.61 (m, 1 H)                                              | 523 |
| 366       | (R又はS)-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)-2-メチル-1-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド       | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.63 (s, 1 H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.65 - 7.56 (m, 2 H), 7.12 - 7.01 (m, 2 H), 5.94 (s, 1 H), 4.34 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2 H), 4.19 - 4.09 (m, 1 H), 2.88 (br. s., 1 H), 2.71 - 2.56 (m, 6 H), 2.14 (s, 7 H), 1.91 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1 H), 1.54 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 4 H), 1.41 - 1.31 (m, 2 H), 1.14 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3 H), 1.05 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 0.68 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1 H)                                                                     | 449 |
| 367       | (R又はS)-N-((4,6-diメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド         | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.59 (s, 1 H), 7.74 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1 H), 7.65 - 7.56 (m, 2 H), 7.12 - 7.01 (m, 2 H), 5.89 (s, 1 H), 4.38 - 4.25 (m, 2 H), 4.20 - 4.09 (m, 1 H), 2.95 (br. s., 1 H), 2.68 (br. s., 2 H), 2.58 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.21 (br. s., 3 H), 2.12 (s, 3 H), 1.94 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1 H), 1.54 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 4 H), 1.44 - 1.31 (m, 2 H), 1.07 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1 H), 0.71 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1 H)                                                                  | 435 |
| 375       | (R又は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)-2-メチル-1-(1-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.59 (br. s., 1 H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.65 - 7.55 (m, 2 H), 7.12 - 7.00 (m, 2 H), 5.89 (s, 1 H), 4.53 - 4.48 (m, 1 H), 4.47 - 4.42 (m, 1 H), 4.38 (s, 1 H), 4.31 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 3 H), 4.21 - 4.10 (m, 1 H), 3.31 - 3.24 (m, 2 H), 2.81 - 2.64 (m, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.23 - 2.16 (m, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 1.98 - 1.85 (m, 1 H), 1.81 - 1.70 (m, 1 H), 1.54 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3 H), 1.51 - 1.22 (m, 1 H), 1.12 - 0.96 (m, 2 H), 0.73 - 0.64 (m, 1 H) | 477 |

10

20

30

【 0 5 5 9 】

【表 1 1 - 3】

| 化合物番号 | 名称                                                                                                                        | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | m/z |    |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|
| 380   | (R又はS)-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)-2-メチル-1-(1-(1-(オキサタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド         | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.63 (br. s., 1 H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.36 Hz, 1 H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.47 Hz, 2 H), 7.06 (quin, <i>J</i> = 7.13 Hz, 3 H), 5.94 (s, 1 H), 4.51 (t, <i>J</i> = 6.47 Hz, 1 H), 4.46 (t, <i>J</i> = 6.35 Hz, 1 H), 4.40 (t, <i>J</i> = 6.13 Hz, 1 H), 4.37 - 4.30 (m, 2 H), 4.28 - 4.11 (m, 1 H), 3.57 (s, 1 H), 3.34 (br. s., 2 H), 2.81 (d, <i>J</i> = 10.70 Hz, 1 H), 2.67 (d, <i>J</i> = 14.94 Hz, 1 H), 2.64 - 2.57 (m, 4 H), 2.21 (d, <i>J</i> = 10.93 Hz, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 1.93 (d, <i>J</i> = 12.49 Hz, 1 H), 1.83 (t, <i>J</i> = 11.37 Hz, 1 H), 1.54 (d, <i>J</i> = 6.91 Hz, 3 H), 1.37 (d, <i>J</i> = 10.48 Hz, 1 H), 1.25 (q, <i>J</i> = 6.91 Hz, 1 H), 1.14 (t, <i>J</i> = 7.58 Hz, 3 H), 1.06 (d, <i>J</i> = 9.81 Hz, 1 H), 0.70 (d, <i>J</i> = 12.49 Hz, 1 H) | 491 | 10 |
| 381   | (R又は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)-2-メチル-1-(1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド    | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.60 (br. s., 1 H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.13 Hz, 1 H), 7.66 - 7.50 (m, 2 H), 7.15 - 6.99 (m, 2 H), 5.89 (s, 1 H), 4.40 - 4.24 (m, 2 H), 4.21 - 4.07 (m, 1 H), 3.95 - 3.78 (m, 2 H), 3.57 (s, 1 H), 3.32 - 3.17 (m, 3 H), 2.68 (br. s., 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.33 (br. s., 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 2.00 - 1.88 (m, 2 H), 1.75 (d, <i>J</i> = 12.04 Hz, 1 H), 1.62 (br. s., 2 H), 1.54 (d, <i>J</i> = 6.91 Hz, 3 H), 1.46 - 1.30 (m, 2 H), 1.01 (br. s., 1 H), 0.72 (br. s., 1 H)                                                                                                                                                                                                                                                                     | 505 | 20 |
| 440   | (R又はS)-3-(4-(1-(3-((4,6-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)-2-メチル-1H-インドール-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 576 | 30 |

【 0 5 6 0 】

【表 1 1 - 4】

| 化合物番号 | 名称                                                                                                                  | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | m/z |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 377   | (R又は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)-2-メチル-1-(1-(1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.63 - 11.56 (m, 1 H), 7.76 - 7.70 (m, 1 H), 7.64 - 7.55 (m, 2 H), 7.05 (s, 2 H), 5.89 (s, 1 H), 4.56 (s, 4 H), 4.31 (s, 2 H), 4.19 - 4.09 (m, 1 H), 3.36 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 2.77 - 2.56 (m, 5 H), 2.26 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 1.94 - 1.85 (m, 1 H), 1.78 - 1.67 (m, 1 H), 1.53 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.50 - 1.45 (m, 1 H), 1.44 - 1.22 (m, 2 H), 1.07 - 0.93 (m, 1 H), 0.71 - 0.61 (m, 1 H) | 490 |

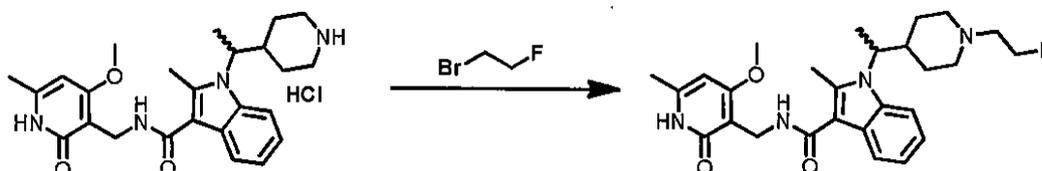
10

## 【0561】

【00316】実施例 28. (R又はS)-1-(1-(1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-イル)エチル)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド (化合物 356) の合成:

## 【0562】

## 【化 146】



20

## 【0563】

25 mL のバイアルに、磁気攪拌子、(R又はS)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(ピペリジン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド塩酸塩 (化合物 326) (0.062 g、0.131 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.072 g、0.524 mmol)、MeCN (0.655 mL、0.131 mmol)、DMF (0.262 mL、0.131 mmol) 及び 1-ブromo-2-フルオロエタン (0.020 mL、0.262 mmol) を入れた。反応物に蓋をし、そして 82 で攪拌しながら 4 時間加熱した。反応物を室温まで冷却させ、濾過し、そして濾液をシリカゲル (12 g) 上に予備吸収させた。この物質を SiO<sub>2</sub> クロマトグラフィー (25 g) によって、溶出剤として DCM/MeOH/Et<sub>3</sub>N (85:15:0.5) を使用して精製して、表題化合物を、オフホワイト色の固体 (30 mg、0.059 mmol、45.1% 収率) として得た。LCMS 483 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 11.59 (s, 1 H), 7.75 - 7.68 (m, 2 H), 7.60 (d, 1 H) 7.09 - 7.03 (m, 2 H), 6.15 (s, 1 H) 4.53 - 4.51 (m, 1 H), 4.42 - 4.39 (m, 1 H), 4.32 (d, 2 H), 4.24 - 4.2 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.98 (br. d., 1 H), 2.70 - 2.49 (m, 4 H), 2.60 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.01 (dt, 1 H), 1.92 - 1.90 (m, 1 H), 1.75 - 1.71 (m, 1 H), 1.54 (d, 3 H), 1.38 - 1.36 (m, 1 H), 1.02 - 0.98 (m, 1 H), 0.7 - 0.66 (br. d., 1 H)。

30

40

## 【0564】

【00317】以下の表に示す化合物は、適当な出発物質を使用して、この実施例中に概略記載した一般的方法によって調製した。化合物の構造は、図 1 に示されている。

50

【 0 5 6 5 】

【 表 1 2 】

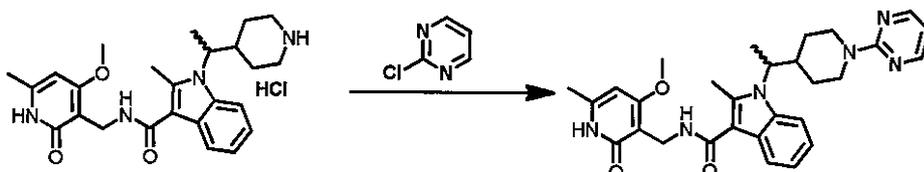
| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                                      | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | m/z |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 362       | (R又はS)-1-(1-(1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)エチル)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド     | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 11.60 (br. s., 1 H), 7.77 - 7.66 (m, 2 H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.14 - 7.00 (m, 2 H), 6.15 (s, 1 H), 6.06 (t, J = 55.7 Hz, 1 H), 4.32 (d, J = 4.9 Hz, 2 H), 4.15 (br. s., 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.03 - 2.93 (m, 2 H), 2.73 - 2.62 (m, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.26 - 2.10 (m, 4 H), 1.93 - 1.79 (m, 1 H), 1.59 - 1.46 (m, 4 H), 1.41 - 1.29 (m, 1 H), 1.11 - 0.97 (m, 1 H), 0.67 (br. s., 1 H)                                   | 501 |
| 378       | (R又はS)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 11.60 (br. s., 1 H), 7.78 - 7.66 (m, 2 H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.13 - 7.00 (m, 2 H), 6.15 (s, 1 H), 4.32 (d, J = 4.9 Hz, 2 H), 4.22 - 4.09 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.03 - 2.91 (m, 1 H), 2.73 - 2.64 (m, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 2.48 - 2.31 (m, 5 H), 2.20 (s, 3 H), 2.01 - 1.85 (m, 2 H), 1.58 - 1.46 (m, 4 H), 1.36 - 1.29 (m, 1 H), 1.08 - 0.98 (m, 1 H), 0.73 - 0.62 (m, 1 H)                                             | 533 |
| 365       | (R又はS)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド  | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 11.59 (s, 1 H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.71 - 7.66 (m, 1 H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.13 - 7.01 (m, 2 H), 6.15 (s, 1 H), 4.32 (d, J = 4.9 Hz, 2 H), 4.22 - 4.12 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.15 - 2.95 (m, 3 H), 2.75 - 2.66 (m, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 2.39 - 2.31 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.05 - 1.98 (m, 1 H), 1.92 - 1.84 (m, 1 H), 1.56 - 1.46 (m, 4 H), 1.42 - 1.32 (m, 1 H), 1.11 - 1.01 (m, 1 H), 0.69 - 0.62 (m, 1 H) | 519 |
| 441       | (R又はS)-1-(1-(1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)エチル)-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)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド         | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 11.59 (s, 1 H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.65 - 7.55 (m, 2 H), 7.12 - 7.00 (m, 2 H), 6.22 - 5.90 (m, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 4.36 - 4.25 (m, 2 H), 4.20 - 4.09 (m, 1 H), 3.01 - 2.93 (m, 1 H), 2.72 - 2.59 (m, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.21 - 2.13 (m, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 1.92 - 1.79 (m, 2 H), 1.53 (s, 4 H), 1.41 - 1.29 (m, 1 H), 1.10 - 0.97 (m, 1 H), 0.70 - 0.59 (m, 1 H)                                        | 485 |

【 0 5 6 6 】

[00318]実施例 29. (R又はS)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物361)の合成。

【 0 5 6 7 】

## 【化147】



## 【0568】

再密閉可能なバイアルに、2-クロロピリミジン(185 mg、1.611 mmol)、(R又はS)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(ピペリジン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド塩酸塩(508 mg、1.074 mmol)(化合物326)、及びEtOH(8 mL)を加えた。この溶液にEt3N(449  $\mu$ l、3.22 mmol)を加えた。バイアルを密封し、そして100  $^{\circ}$ Cで一晩加熱した。溶液を室温まで冷却させ、そして真空中で濃縮した。粗製の残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー(ヘキサン:(3:2のDCM:IPA))によって精製して、表題化合物を、固体(357 mg、0.694 mmol、64.6%収率)として得た。LCMS 515 (M+)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 11.60 (s, 1H), 8.30 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 2H), 7.14 - 7.01 (m, 2H), 6.55 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.84 - 4.75 (m, 1H), 4.57 - 4.47 (m, 1H), 4.33 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.22 - 4.11 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.61 - 1.49 (m, 4H), 1.34 - 1.21 (m, 1H), 1.04 - 0.91 (m, 1H), 0.83 - 0.75 (m, 1H)。

## 【0569】

[00319]以下の表に示す化合物は、適当な出発物質を使用して、この実施例中に概略記載した一般的方法によって調製した。化合物の構造は、図1に示されている。

## 【0570】

## 【表13】

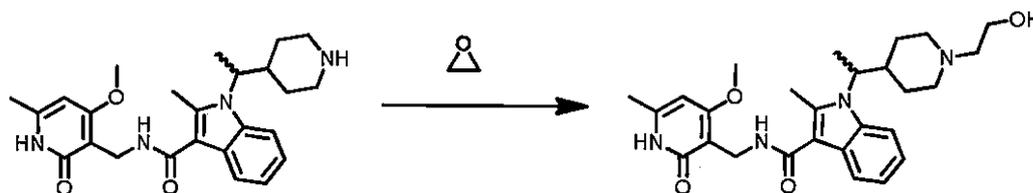
| 化合物番号 | 名称                                                                                                                  | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | m/z |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 373   | (R又はS)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(1-(ピリジン-2-イル)piperi時-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.60 (br. s., 1H), 8.06 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.82 - 7.62 (m, 3H), 7.51 - 7.39 (m, 1H), 7.17 - 6.98 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.61 - 6.49 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.49 - 4.38 (m, 1H), 4.33 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 4.24 - 4.03 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.90 - 2.70 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.06 - 1.91 (m, 1H), 1.63 - 1.47 (m, 4H), 1.40 - 1.27 (m, 1H), 1.07 - 0.94 (m, 1H), 0.82 - 0.72 (m, 1H) | 514 |

## 【0571】

[00320]実施例30. (R又はS)-1-(1-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)エチル)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド(化合物347)の合成。

## 【0572】

## 【化148】



## 【0573】

磁気攪拌子を入れた密封された試験管に、(R又はS)-N-(4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(ピペリジン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド塩酸塩(化合物326)(0.1g、0.229mmol)を加え、DCM(3mL)を加え、そして反応物を0℃に冷却した。冷却した反応混合物にオキシランを加え、これは反応バイアル中で凝縮した(約1mL)。反応物を室温まで4時間かけて攪拌させ、そして次いで真空中で濃縮して、粗製の物質を得て、これをシリカゲルのクロマトグラフィー(12g)によって、溶出剤として酢酸エチル/MeOH(4;1)を使用して精製して、表題化合物を、白色の固体(50mg)として得た。LCMS 481(M+)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 11.58(s, 1H), 7.77-7.65(m, 2H), 7.59(d, J=7.8Hz, 1H), 7.11-6.99(m, 2H), 6.14(s, 1H), 4.54-4.44(m, 1H), 4.31(d, J=5.1Hz, 3H), 4.13(dd, J=7.1, 10.3Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.42(q, J=6.0Hz, 2H), 2.93(br.s., 1H), 2.71-2.56(m, 4H), 2.31(br.s., 2H), 2.19(s, 3H), 2.03-1.83(m, 2H), 1.64(br.s., 1H), 1.53(d, J=6.9Hz, 3H), 1.32(d, J=11.1Hz, 1H), 1.02(d, J=10.3Hz, 1H), 0.65(d, J=11.8Hz, 1H)。

## 【0574】

[00321]以下の表に示す化合物は、適当な出発物質を使用して、この実施例中に概略記載した一般的方法によって調製した。化合物の構造は、図1に示されている。

## 【0575】

10

20

30

【表 1 4】

| 化合物番号 | 名称                                                                                                                                 | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | m/z |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 352   | (R又はS)-1-(1-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル)エチル)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド          | NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.58 (br. s., 1 H), 7.76 - 7.65 (m, 2 H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.10 - 6.99 (m, 2 H), 6.14 (s, 1 H), 4.31 (d, J = 4.9 Hz, 2 H), 4.14 (br. s., 1 H), 3.94 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.56 (s, 2 H), 3.01 (d, J = 11.4 Hz, 1 H), 2.73 - 2.64 (m, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.16 - 2.03 (m, 2 H), 1.52 (d, J = 6.9 Hz, 4 H), 1.34 (br. s., 2 H), 1.02 (d, J = 4.5 Hz, 7 H), 0.66 - 0.58 (m, 1 H)             | 509 |
| 369   | (R又はS)-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-1-(1-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル)エチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド | (400MHz, DMSO-d6) δ 11.59 (br. s., 1 H), 7.77 - 7.69 (m, 1 H), 7.60 (br. s., 2 H), 7.06 (br. s., 2 H), 5.89 (s, 1 H), 4.31 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 4.20 - 4.09 (m, 1 H), 4.00 - 3.92 (m, 1 H), 3.58 - 3.55 (m, 2 H), 3.19 - 3.10 (m, 1 H), 3.07 - 2.95 (m, 1 H), 2.74 - 2.63 (m, 1 H), 2.59 (br. s., 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 1.89 - 1.72 (m, 1 H), 1.54 (br. s., 4 H), 1.30 - 1.14 (m, 2 H), 1.03 (br. s., 6 H), 0.84 - 0.57 (m, 2 H) | 493 |

10

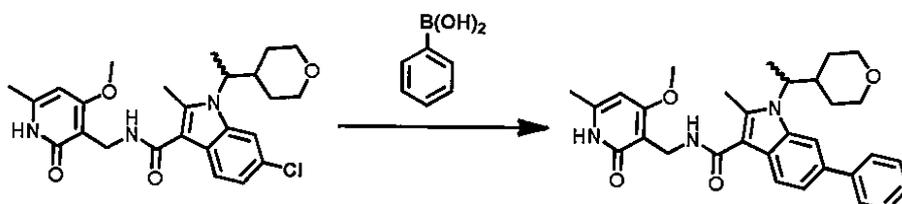
20

## 【 0 5 7 6 】

[00322]実施例 3 1 . ( R 又 は S ) - N - ( ( 4 - メ ト キ シ - 6 - メ チ ル - 2 - オ キ ソ - 1 , 2 - ジ ヒ ド ロ ピ リ ジ ン - 3 - イ ル ) メ チ ル ) - 2 - メ チ ル - 6 - フェ ニ ル - 1 - ( 1 - ( テ ト ラ ヒ ド ロ - 2 H - ピ ラ ン - 4 - イ ル ) エ チ ル ) - 1 H - イ ン ド ール - 3 - カ ル ボ キ シ ア ミ ド ( 化 合 物 3 7 4 ) の 合 成 .

## 【 0 5 7 7 】

## 【 化 1 4 9 】



30

## 【 0 5 7 8 】

25 mL の反応管に、磁気攪拌子、フェニルボロン酸 (72.6 mg、0.596 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (103 mg、0.447 mmol)、X-Phos プレ触媒 (クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル) [2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム (II)) (4.92 mg、5.96 μmol) を入れ、そしてバイアルを密封した。バイアルを窒素で排気 / 充填 (×3) してから、6-クロロ-2-メチル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチル (化合物 314) (100 mg、0.298 mmol) を 1,4-ジオキサン (1 mL) 中の溶液として加えた。次いでバイアルを、100 °で一晩、攪拌しながら加熱した。次いでバイアルを室温まで冷却させ、そして反応物を真空中で濃縮した。粗製の残渣を SiO<sub>2</sub> クロマトグラフィー (10 g) によって、酢酸エチル / ヘキサン (4 : 1) の溶出剤を使用して精製して、表題化合物を白色の固体 (106 mg、0.281 mmol、94% 収率) として得た。LCMS 514 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)) = 11.59 (s, 1 H), 7.98 - 7.84 (m, 2 H), 7.75 - 7.67 (m, 3 H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.39 (d, J =

40

50

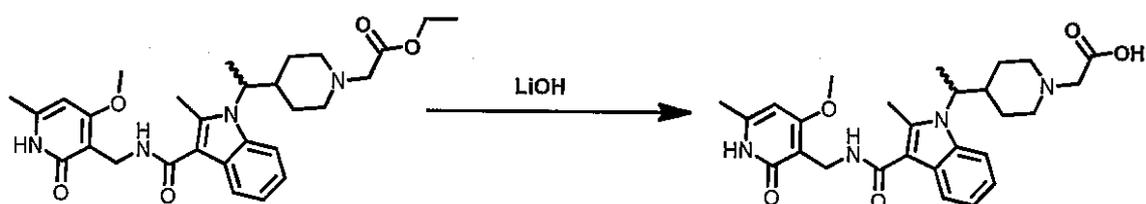
8.5 Hz, 1 H), 7.35 - 7.27 (m, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 4.35 (d, J = 4.9 Hz, 2 H), 4.25 - 4.12 (m, 1 H), 3.93 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 3.86 - 3.77 (m, 3 H), 3.67 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 3.39 - 3.32 (m, 1 H), 3.10 - 3.00 (m, 1 H), 2.62 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 1.85 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 1.63 - 1.49 (m, 4 H), 1.45 - 1.33 (m, 1 H), 1.20 - 0.99 (m, 1 H), 0.66 (d, J = 12.0 Hz, 1 H)。

【0579】

[00323] 実施例 32. (R又はS) - 2 - (4 - (1 - (3 - ((4 - メトキシ - 6 - 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) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) エチル) ピペリジン - 1 - イル) 酢酸 (化合物 364) の合成。

【0580】

【化150】



【0581】

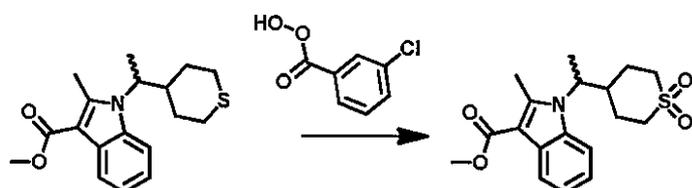
丸底フラスコに、磁気攪拌子を入れ、(R又はS) - 2 - (4 - (1 - (3 - ((4 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチルカルバモイル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) エチル) ピペリジン - 1 - イル) 酢酸エチル (化合物 363) (69 mg、0.132 mmol)、THF (1.5 mL)、MeOH (1.5 mL)、及び水 (0.75 mL) を加えた。この溶液に水酸化リチウム水和物 (5.54 mg、0.132 mmol) を加え、そして反応物を室温で1時間攪拌した。有機物を減圧下で除去し、そして得られた水溶液を逆相HPLC (水/MeCN) 0-95% によって精製して、表題化合物 (66 mg、0.108 mmol、82% 収率) を得た。LCMS 514 (M+1)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 11.67 (s, 1 H), 9.65 (s, 1 H), 7.84 - 7.68 (m, 2 H), 7.63 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.14 - 7.03 (m, 2 H), 6.18 (s, 1 H), 4.33 (d, J = 3.6 Hz, 2 H), 4.27 - 4.15 (m, 1 H), 4.04 (br. s., 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.57 (s, 1 H), 3.35 - 3.23 (m, 1 H), 3.14 - 2.99 (m, 1 H), 2.86 - 2.74 (m, 1 H), 2.62 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.18 - 2.08 (m, 1 H), 1.75 (s, 1 H), 1.60 - 1.49 (m, 4 H), 1.46 - 1.33 (m, 1 H), 0.92 - 0.81 (m, 1 H)。

【0582】

[00324] 実施例 33. (R又はS) - 2 - メチル - 1 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸メチルの合成。

【0583】

【化151】



【0584】

10

20

30

40

50

磁気攪拌子を入れた丸底フラスコに、(R又はS)-2-メチル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチル(工程6)(109mg、0.343mmol)及びDCM(5mL)を加えた。この溶液を0℃に冷却してから、m-CPBA(154mg、0.687mmol)を加え、そして反応物を0℃で30分間攪拌した。次いで溶液を水及びチオ硫酸ナトリウムの飽和水溶液で希釈し、そして層を分離した。水相をDCMで抽出し、そして混合した有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。粗製の残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー(12g)によって、溶出剤として酢酸エチル/ヘキサン(1:1)を使用して精製して、表題化合物(109mg、0.343mmol、95%)を得た。LCMS 350(M+)<sup>+</sup>。表題化合物を、本発明の他の化合物の合成のために、実施例26の工程7の別の出発物質として使用した。

10

【0585】

[00325]実施例34. (R又はS)-2-メチル-6-(ピリジン-3-イル)-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルの合成。

【0586】

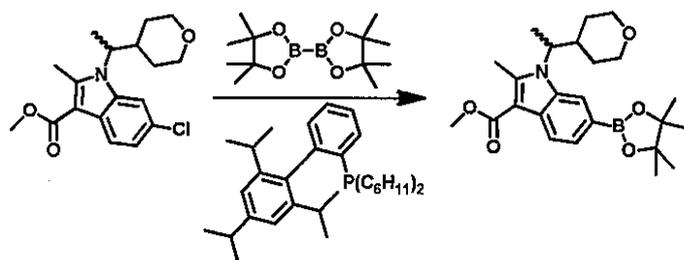
この中間体を、本発明の他の化合物の合成のために、実施例26に記載した工程7の別の出発物質として使用した。

[00326](R又はS)-2-メチル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)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-3-カルボン酸メチル

20

【0587】

【化152】



30

【0588】

丸底フラスコに、Pd(OAc)<sub>2</sub>(10.03mg、0.045mmol)、酢酸カリウム(219mg、2.233mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(567mg、2.233mmol)、及び2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル(XPhos)(85mg、0.179mmol)を加え、そしてバイアルを密封した。この容器に、ジオキサン(3.4mL)中に溶解した(R又はS)-6-クロロ-2-メチル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチル(工程6)(500mg、1.489mmol)を加え、そして反応物をN<sub>2</sub>で排気/充填(x3)してから、100℃で一晩加熱した。次いで反応物を室温まで冷却させ、そしてEtOAcで希釈した。反応物を珪藻土を通して濾過し、そして濾液を濃縮して、表題化合物を得て、これを更なる精製を行わずにその後の反応で使用した。LCMS 428(M+)<sup>+</sup>。

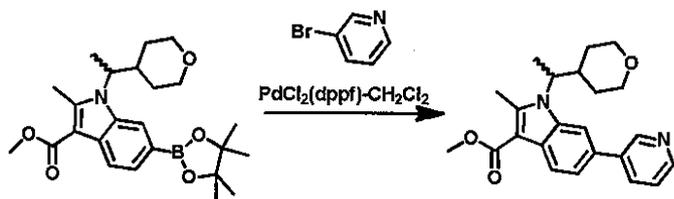
40

【0589】

[00327](R又はS)-2-メチル-6-(ピリジン-3-イル)-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチル:

【0590】

## 【化153】



## 【0591】

再密封可能なバイアルに、 $K_2CO_3$  (206 mg、1.488 mmol)、 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$  付加体 (60.8 mg、0.074 mmol) を加え、そしてバイアルを密封した。このバイアルを、 $N_2$  で排気/充填 ( $\times 3$ ) してから、1,4-ジオキサン (4 mL)、3-プロモピリジン (71.7  $\mu$ l、0.744 mmol)、及び水 (400  $\mu$ l) 中に溶解した (R又はS)-2-メチル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)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-3-カルボン酸メチル (318 mg、0.744 mmol) を加えた。反応物を  $N_2$  で排気/充填 ( $\times 3$ ) してから、100 に加熱した。溶液を室温に冷却し、そして EtOAc で希釈した。溶液を濾過し、そして真空中で濃縮した。粗製の残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー (10 g、EtOAc/ヘキサン (1:1)) によって精製して、表題化合物 (101 mg、0.267 mmol、35.9% 収率) を得た。LCMS 379 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

## 【0592】

[00328]以下の表に示す中間体は、適当な出発物質を使用して、この実施例中に概略記載した一般的方法によって調製した。

## 【0593】

## 【表15】

| 名称                                                                            | 構造 | m/z |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|-----|
| (R又はS)-2-メチル-6-(ピラジン-2-イル)-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチル  |    | 379 |
| (R又はS)-2-メチル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-6-(チアゾール-4-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチル |    | 385 |

## 【0594】

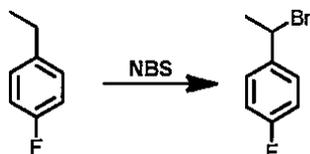
[00329]実施例35. (±)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド (化合物166) の合成。

## 【0595】

[00330] (±)-1-(1-プロモエチル)-4-フルオロベンゼン。

## 【0596】

## 【化154】



10

20

30

40

50

## 【0597】

1-エチル-4-フルオロベンゼン(0.248g、2mmol)、NBS(0.35g、2mmol)及び過酸化ベンゾイル(0.14g、0.6mmol)の混合物を、20mLのCCl<sub>4</sub>中に溶解した。混合物を80℃で5時間攪拌し、そして次いで反応物を真空中で濃縮し、そして得られた油状物を、シリカゲルのクロマトグラフィー(PE-EtOAc 5:1)によって精製して、表題化合物(330mg、80%)を、黄色の油状物として得た。LCMS 202(M+H<sup>+</sup>)。

## 【0598】

[00331]以下の表に示す中間体は、適当な出発物質及び改変を使用して、上記に概略記載した一般的方法によって調製した。

## 【0599】

## 【表16】

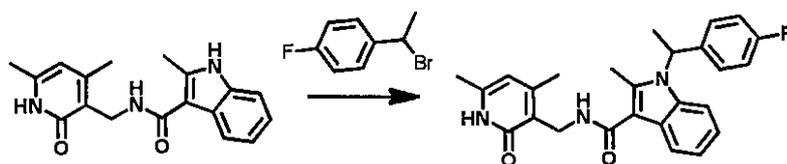
| 名称                          | 構造 | m/z |
|-----------------------------|----|-----|
| (±)-1-(1-ブロモエチル)-4-クロロベンゼン  |    | 218 |
| (±)-1-(1-ブロモエチル)-2-メトキシベンゼン |    | 206 |
| (±)-1-ブロモ-3-(1-ブロモエチル)ベンゼン  |    | 264 |
| (±)-2-(1-ブロモエチル)ベンズニトリル     |    | 210 |
| (±)-1-(1-ブロモエチル)-3-メトキシベンゼン |    | 216 |

## 【0600】

[00332] (±)-N-(4,6-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-(4-フルオロフェニル)エチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物166)。

## 【0601】

## 【化155】



## 【0602】

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

10

20

30

40

50

ル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアミド (309 mg、1.0 mmol) を、4 mL の DMF 中に溶解し、NaH (80 mg、2.0 mmol) を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌し、そして次いで 1 - (1 - ブロモエチル) - 4 - フルオロベンゼン (0.404 mg、2.0 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、そして逆相 HPLC (A: CH<sub>3</sub>CN、B: 水 + 0.1% HCl。A: B = 35:65 ASB C18 150 × 25 mm) によって直接精製して、表題化合物を、白色の固体 (11 mg、収率 3%) として得た。LCMS 432 (M + H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.78 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 6.85 - 6.92 (m, 4H), 5.85 (s, 1H), 5.72 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.85 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

10

【0603】

[00333] 実施例 36. (±) - 1 - (1 - (4 - クロロフェニル) エチル) - N - ((2 - ヒドロキシ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアミド (化合物 170) の合成。

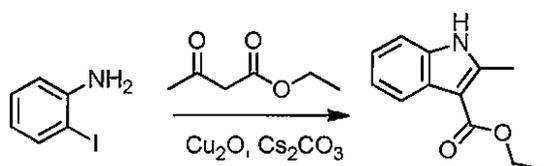
【0604】

[00334] 工程 1: 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸エチル。

【0605】

【化 156】

20



【0606】

ジメチルスルホキシド (100 mL) 及び水 (34 mL) の混合された溶液に、2 - ヨードベンゼンアミン (50 g、228 mmol)、3 - オキソブタン酸エチル (35.6 g、274 mmol)、酸化銅 (I) (3.3 g、22.8 mmol) 及び炭酸セシウム (75 g、228 mmol) を加えた。混合物を 100 で 16 時間、窒素ガスの雰囲気下で攪拌した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過した。濾液を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機相を真空中で濃縮し、そして次いで残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル / 酢酸エチル = 5:1) によって精製して、表題化合物を、明るい黄色の固体 (26.6 g、57.5%) として得た。LCMS 204 (M + H)<sup>+</sup>。

30

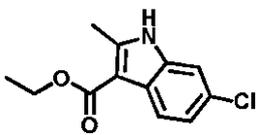
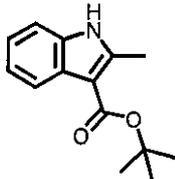
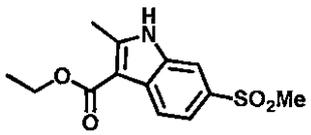
【0607】

[00335] 以下の表に示す中間体は、適当な出発物質及び改変を使用して、2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸エチルのために上記に概略記載した一般的方法によって調製した。

【0608】

40

【表 17】

| 名称                                     | 構造                                                                                 | m/z                           |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| 6-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチル        |  | 239                           |
| 2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸tert-ブチル         |   | 254<br>(M + Na <sup>+</sup> ) |
| 2-メチル-6-(メチルスルホニル)-1H-インドール-3-カルボン酸エチル |  | 282                           |

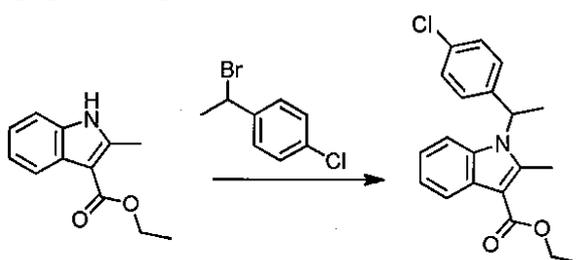
10

【0609】

[00336]工程2: (±)-1-(1-(4-クロロフェニル)エチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチル:

【0610】

【化157】



20

30

【0611】

2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチル(250mg、1.23mmol)の無水のDMF(2mL)中の溶液に、NaH(鋅油中の60%、74mg、1.85mmol)を室温のN<sub>2</sub>下で加えた。反応物を50-60℃で30分間攪拌した。次いで反応物を0℃に冷却し、そして1-(1-ブromoエチル)-4-クロロベンゼン(実施例35から; 400mg、1.85mmol)のDMF(1mL)中の溶液を滴下により加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。次いで混合物を水で希釈し、そしてEtOAcで抽出した。有機抽出物を混合し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーによって、石油エーテル/EtOAc(60:1)の溶出剤を使用して精製して、表題化合物を黄色の油状物(210mg、収率50.1%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>, 400MHz) 8.07-8.04(m, 1H), 7.33-7.29(m, 2H), 7.16-7.15(m, 2H), 7.14-7.08(m, 1H), 7.07-6.96(m, 2H), 5.97(q, J<sub>1</sub> = 7.2Hz, J<sub>2</sub> = 14.4Hz, 1H), 4.37(d, J = 7.2Hz, 2H), 2.76(m, 3H), 1.95(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.43(d, J = 14.0Hz, 3H)。

40

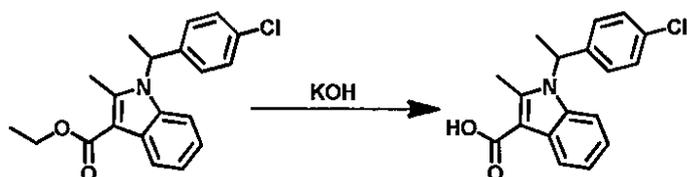
【0612】

[00337]工程3: (±)-1-(1-(4-クロロフェニル)エチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸:

50

【0613】

【化158】



【0614】

1 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸エチル ( 210 mg、0.61 mmol ) の、MeOH / H<sub>2</sub>O ( 6 mL / 2 mL ) 中の混合物に、KOH ( 340 mg、6.1 mmol ) を室温で加えた。反応物を一晩還流した。次いで混合物を 1 N の HCl で Ph = 4 に調節し、そして EtOAc ( 3 x ) で抽出した。混合した有機抽出物を混合し、そして真空中で濃縮して、表題化合物を、黄色の固体 ( 200 mg、収率 105% ) として得て、これを更なる精製を行わずに使用した。

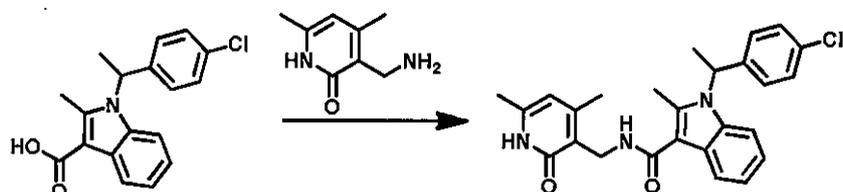
10

【0615】

[00338] 工程 4 : ( ± ) - 1 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ) - N - ( ( 2 - ヒドロキシ - 4 , 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアミド ( 化合物 170 ) :

【0616】

【化159】



20

【0617】

[00339] 1 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 ( 200 mg、0.64 mmol ) の、無水の DCM ( 5 mL ) 中の溶液に、HOBT ( 130 mg、0.96 mmol )、EDCI ( 184 mg、0.96 mmol ) 及び Et<sub>3</sub>N ( 194 mg、1.93 mmol ) を室温の N<sub>2</sub> 下で加えた。反応物を 30 分間攪拌し、そして次いで 3 - ( アミノメチル ) - 4 , 6 - ジメチルピリジン - 2 - オール ( 107 mg、0.7 mmol ) を加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。混合物を水で希釈し、そして pH 7 に調節し、そして DCM で抽出した。粗製の生成物を、シリカゲルのクロマトグラフィー ( 溶出剤 : DCM : MeOH = 30 : 1 ) によって精製して、表題化合物の黄色の固体 ( 120 mg、収率 41.9% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , 400 MHz ) 11.6 ( s , 1 H ) , 7.74 - 7.68 ( m , 2 H ) , 7.39 ( dd , J<sub>1</sub> = 2.0 Hz , J<sub>2</sub> = 6.8 Hz , 2 H ) , 7.16 ( d , J = 8.4 Hz , 2 H ) , 7.06 - 6.93 ( m , 3 H ) , 5.92 ( t , J = 7.2 Hz , 2 H ) , 4.33 ( d , J = 5.6 Hz , 2 H ) , 2.59 ( s , 3 H ) , 2.26 ( s , 3 H ) , 2.11 ( s , 3 H ) , 1.87 ( d , J = 7.2 Hz , 3 H ) ; ESI - MS : m/z 447.8 [ M + H ]<sup>+</sup>。

30

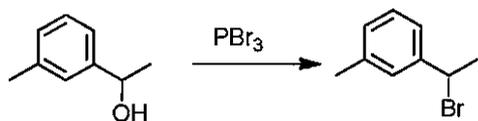
40

【0618】

[00340] 実施例 37 . ( ± ) - 1 - ( 1 - プロモエチル ) - 3 - メチルベンゼンの合成

【0619】

## 【化160】



## 【0620】

三臭化リン(4.28g、15.9mmol)を、1-(m-トリル)エタノール(0.9g、6.6mmol)中の0で攪拌された未希釈の溶液に、滴下により加えた。室温で12時間かけて攪拌した後、反応物を $NaHCO_3$ の飽和水溶液で注意深くクエンチし、そして混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、そして真空中で濃縮して、表題化合物(1.2g、91%)を、無色の油状物として得て、これを更なる精製を行わずに次の工程で直接使用した。LCMS 200(M+H<sup>+</sup>)。

10

## 【0621】

[00341]以下の表に示す中間体は、適当な出発物質及び改変を使用して、この実施例に概略記載した一般的方法によって調製した。

## 【0622】

## 【表18】

| 名称                                | 構造 | m/z |
|-----------------------------------|----|-----|
| (±)-1-(1-ブロモエチル)-4-メチルベンゼン        |    | 200 |
| (±)-1-(1-ブロモエチル)-2-メチルベンゼン        |    | 200 |
| (±)-1-(1-ブロモエチル)-4-(メチルスルホニル)ベンゼン |    | 264 |
| (±)-1-(1-ブロモエチル)-3-クロロベンゼン        |    | 220 |
| (±)-1-(1-ブロモエチル)-3-(メチルスルホニル)ベンゼン |    | 264 |
| (±)-3-(1-ヒドロキシエチル)ベンズニトリル         |    | 211 |

20

30

40

## 【0623】

[00342]これらの中間体は、本発明の他の化合物を製造するために、実施例35の(±)-1-(1-ブロモエチル)-4-フルオロベンゼン又は実施例36の1-(1-ブロモエチル)-4-クロロベンゼンの代わりに、適宜に使用した。

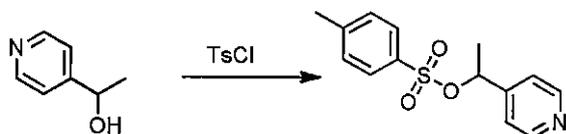
## 【0624】

50

[00343]実施例38. (±)-4-メチルベンゼンスルホン酸1-(ピリジン-4-イル)エチルの合成。

【0625】

【化161】



【0626】

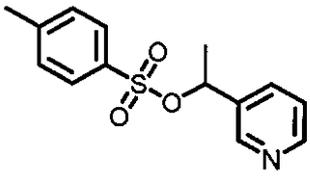
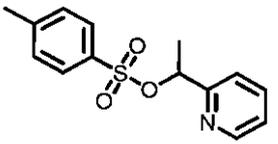
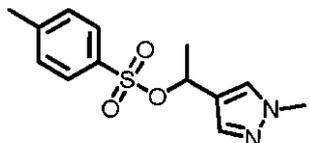
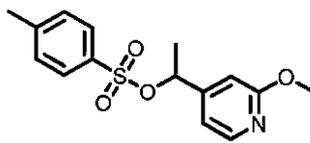
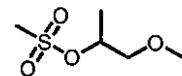
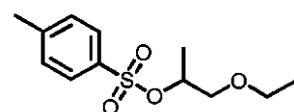
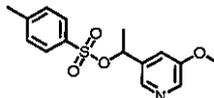
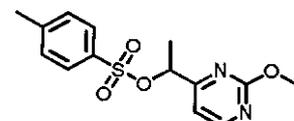
1-(ピリジン-4-イル)エタノール(400mg、3.25mmol)のTHF(10mL)中の溶液に、水素化ナトリウム(301mg、12.54mmol)を0で加えた。混合物を0で30分間攪拌した。塩化4-メチルベンゼン-1-スルホニル(744mg、3.90mmol)を加え、そして混合物を室温で4時間攪拌した。水(10mL)を加え、そしてTHFを減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空下で除去し、そして残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶出:石油エーテル/酢酸エチル=2/1)によって精製して、4-メチルベンゼンスルホン酸1-(ピリジン-4-イル)エチル(0.56g、62.2%)を得た。LCMS 278(M+H<sup>+</sup>)。 10

【0627】

[00344]以下の表に示す中間体は、適当な出発物質及び改変を使用して、この実施例に概略記載した一般的方法によって調製した。 20

【0628】

【表 19 - 1】

| 名称                                           | 構造                                                                                  | m/z |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| (±)-4-メチルベンゼンスルホン酸1-(ピリジン-3-イル)エチル           |    | 278 |
| (±)-4-メチルベンゼンスルホン酸1-(ピリジン-2-イル)エチル           |    | 278 |
| (±)-4-メチルベンゼンスルホン酸1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル |    | 281 |
| (±)-4-メチルベンゼンスルホン酸1-(2-メキシピリジン-4-イル)エチル      |   | 308 |
| (±)-メタンスルホン酸1-メトキシプロパン-2-イル                  |  | 169 |
| (±)-4-メチルベンゼンスルホン酸1-エトキシプロパン-2-イル            |  | 259 |
| (±)-4-メチルベンゼンスルホン酸1-(5-メキシピリジン-3-イル)エチル      |  | 308 |
| 4-メチルベンゼンスルホン酸1-(2-メキシピリミジン-4-イル)エチル         |  | 309 |

【 0 6 2 9 】

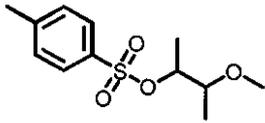
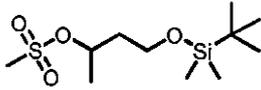
10

20

30

40

【表 19 - 2】

|                                                  |                                                                                   |     |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4-メチルベンゼンスルホン酸<br>3-メトキシブタン-2-イル                 |  | 259 |
| (±)-メタンスルホン酸4-<br>((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ブタン-2-イル |  | 283 |

10

## 【0630】

[00345]これらの中間体は、本発明の他の化合物を製造するために、実施例35の(±)-1-(1-ブロモエチル)-4-フルオロベンゼン又は実施例36の1-(1-ブロモエチル)-4-クロロベンゼンの代わりに、適宜に使用した。

## 【0631】

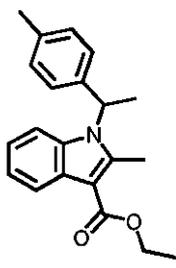
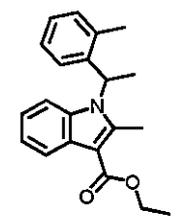
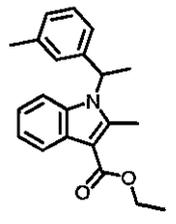
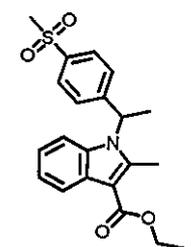
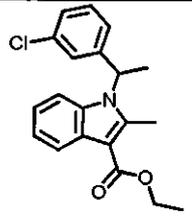
[00346]実施例39. 他のカルボン酸アルキル中間体。

以下のカルボン酸アルキル中間体は、適当な出発物質及び反応物を使用して、実施例36の工程2に記載したものと類似の方法で合成した。

20

## 【0632】

【表 20 - 1】

| 名称                                                        | 構造                                                                                   | m/z |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| (±)-2-メチル-1-(1-(p-トリル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸エチル            |    | 321 |
| (±)-2-メチル-1-(1-(o-トリル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸エチル            |    | 321 |
| (±)-2-メチル-1-(1-(m-トリル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸エチル            |  | 321 |
| (±)-2-メチル-1-(1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸エチル |  | 386 |
| (±)-1-(1-(3-クロロフェニル)エチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチル        |  | 343 |

10

20

30

40

【0633】

【表 20 - 2】

| 名称                                                           | 構造 | m/z |
|--------------------------------------------------------------|----|-----|
| (±)-1-(1-(2-メキシフェニル)エチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチル           |    | 338 |
| (±)-1-(1-(3-ブロモフェニル)エチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチル           |    | 387 |
| (±)-2-メチル-1-(1-(3-(メチルスルホニル)フェニル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸エチル    |    | 386 |
| (±)-2-メチル-1-(1-(ピリジン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸エチル           |    | 309 |
| (±)-2-メチル-1-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸エチル           |    | 309 |
| (±)-2-メチル-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸エチル           |    | 309 |
| 2-メチル-1-((3-メチルオキサタン-3-イル)メチル)-1H-インドール-3-カルボン酸エチル           |    | 288 |
| (±)-2-メチル-1-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸エチル |    | 312 |

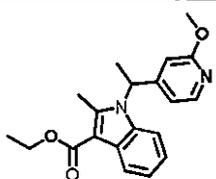
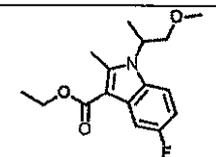
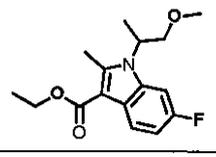
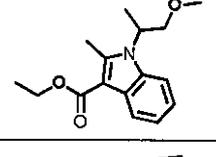
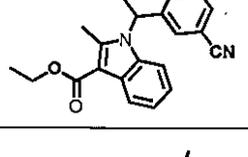
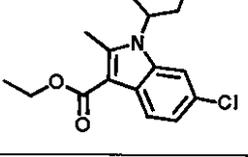
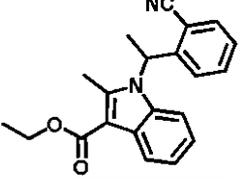
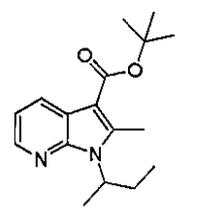
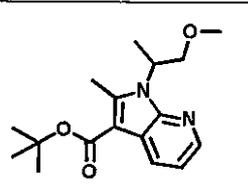
10

20

30

40

【表 20 - 3】

| 名称                                                             | 構造                                                                                   | m/z |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| (±)-1-(1-(2-メキシピリジン-4-イル)エチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチル        |    | 339 |
| (±)-5-フルオロ-1-(1-メキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチル        |    | 294 |
| (±)-6-フルオロ-1-(1-メキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチル        |    | 294 |
| (±)-1-(1-メキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチル               |    | 276 |
| (±)-1-(1-(3-シアノフェニル)エチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチル             |   | 333 |
| (±)-1-(sec-ブチル)-6-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチル                |  | 295 |
| (±)-1-(1-(2-シアノフェニル)エチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチル             |  | 333 |
| (±)-1-(sec-ブチル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキシレート             |  | 289 |
| (±)-1-(1-メキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル |  | 305 |

10

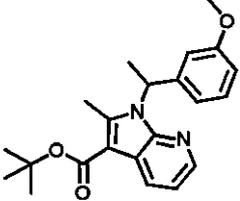
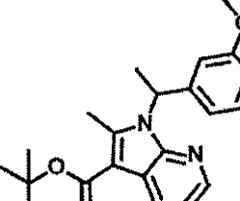
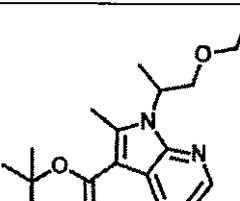
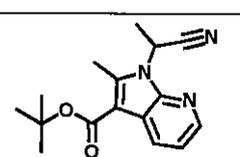
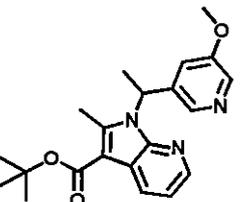
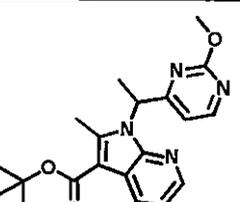
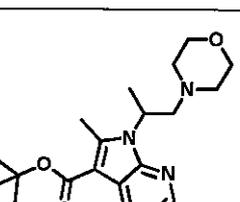
20

30

40

【 0 6 3 5 】

【表 20 - 4】

| 名称                                                                      | 構造                                                                                   | m/z |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| (±)-t1-(1-(3-メトキシフェニル)エチル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル      |    | 367 |
| (±)-1-(1-(2-メトキシピリジン-4-イル)エチル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル  |    | 368 |
| (±)-1-(1-エトキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル         |    | 319 |
| (±)-1-(1-シアノエチル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル                |  | 286 |
| (±)-1-(1-(5-メトキシピリジン-3-イル)エチル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル  |  | 368 |
| (±)-1-(1-(2-メトキシピリミジン-4-イル)エチル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル |  | 369 |
| (±)-2-メチル-1-(1-モルホリンプロパン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル        |  | 360 |

10

20

30

40

【表 20 - 5】

| 名称                                                                                | 構造 | m/z |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|-----|
| (±)-1-(1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル |    | 391 |
| (±)-1-(1-(3-シアノフェニル)エチル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル                  |    | 362 |
| 1-(3-メトキシブタン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル                        |    | 319 |
| (±)-tert-ブチル 1-(1-(3-カルバモイルフェニル)エチル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸              |    | 380 |
| (±)-t2-メチル-1-(1-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル  |    | 368 |
| (±)-2-メチル-1-(1-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル             |    | 353 |
| (±)-2-メチル-1-(1-(ピリジン-2-イルオキシ)プロパン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル         |    | 368 |
| 1-(3-メトキシブタン-2-イル)-2-メチル-6-(メチルスルホニル)-1H-インドール-3-カルボン酸エチル                         |    | 368 |

10

20

30

40

【 0 6 3 7 】

【表 20 - 6】

| 名称                                                                                          | 構造 | m/z |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|
| (±)-1-(1-シアノプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル                              |    | 300 |
| (±)-1-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ブタン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル            |    | 419 |
| 2-メチル-1-(ピペリジン-1-イルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル                                 |    | 380 |
| (±)-1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル                |    | 405 |
| (±)-1-(3-メトキシペンタン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチル                                           |    | 304 |
| (±)-1-(1-メトキシプロパン-2-イル)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル               |    | 373 |
| (±)-6-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-1-(1-メトキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸エチル |    | 461 |

10

20

30

40

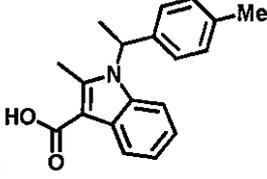
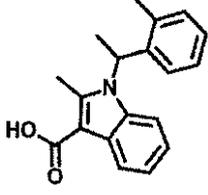
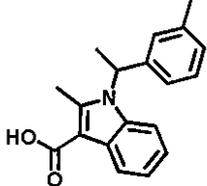
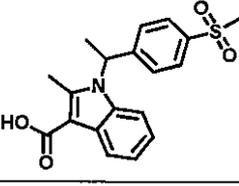
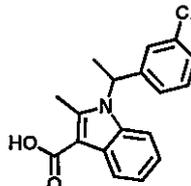
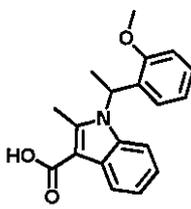
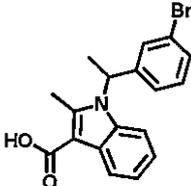
## 【0638】

【00347】実施例 40 . 他のカルボン酸中間体。

以下のカルボン酸中間体は、適当な出発物質（例えば、上記の実施例に記載したカルボン酸アルキル中間体の一つ）を使用して、実施例 36 の工程 3 に記載したものと類似の方法で合成した。

## 【0639】

【表 2 1 - 1】

| 名称                                                     | 構造                                                                                   | m/z |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| (±)-2-メチル-1-(1-(p-トリル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸            |    | 293 |
| (±)-2-メチル-1-(1-(o-トリル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸            |    | 293 |
| (±)-2-メチル-1-(1-(m-トリル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸            |    | 293 |
| (±)-2-メチル-1-(1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸 |   | 358 |
| (±)-1-(1-(3-クロロフェニル)エチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸        |  | 315 |
| (±)-1-(1-(2-メトキシフェニル)エチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸       |  | 310 |
| (±)-1-(1-(3-ブロモフェニル)エチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸        |  | 359 |

【 0 6 4 0 】

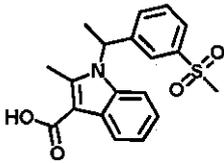
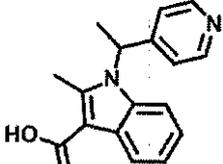
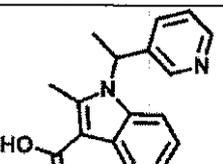
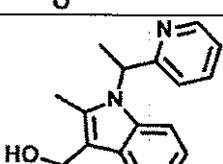
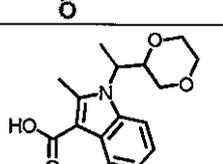
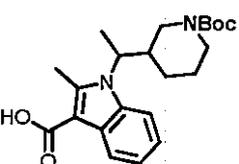
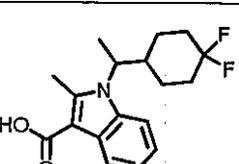
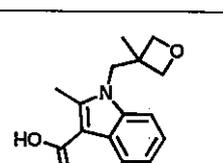
10

20

30

40

【表 2 1 - 2】

| 名称                                                             | 構造                                                                                   | m/z |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| (±)-2-メチル-1-(1-(3-(メチルスルホニル)フェニル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸         |    | 358 |
| (±)-2-メチル-1-(1-(ピリジン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸                |    | 281 |
| (±)-2-メチル-1-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸                |    | 281 |
| (±)-2-メチル-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸                |   | 281 |
| 1-(1-(1,4-ジオキサン-2-イル)エチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸               |  | 290 |
| 1-(1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル)エチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 |  | 387 |
| (±)-1-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)133イリド)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸      |  | 322 |
| 2-メチル-1-((3-メチルオキサタン-3-イル)メチル)-1H-インドール-3-カルボン酸                |  | 260 |

10

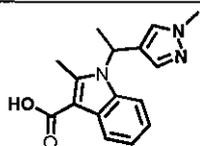
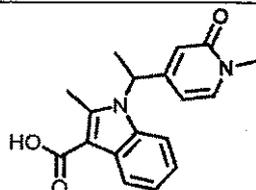
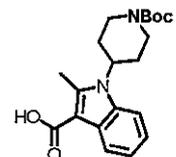
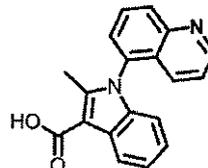
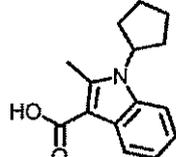
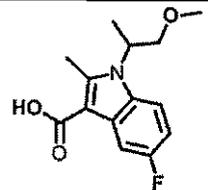
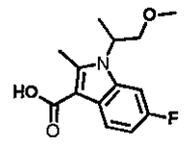
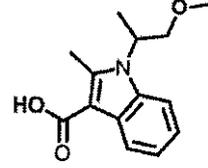
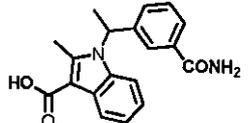
20

30

40

【 0 6 4 1 】

【表 2 1 - 3】

| 名称                                                                  | 構造                                                                                   | m/z |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| (±)-2-メチル-1-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸           |    | 283 |
| (±)-2-メチル-1-(1-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸 |    | 310 |
| 1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸             |    | 359 |
| 2-メチル-1-(キノリン-5-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸                                |    | 303 |
| 1-シクロペンチル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸                                    |  | 244 |
| (±)-5-フルオロ-1-(1-メチシロパン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸                 |  | 266 |
| (±)-6-フルオロ-1-(1-メチシロパン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸                 |  | 266 |
| (±)-1-(1-メチシロパン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸                        |  | 248 |
| (±)-1-(1-(3-シアノフェニル)エチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸                     |  | 323 |

10

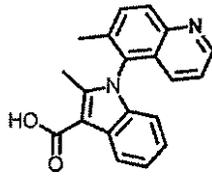
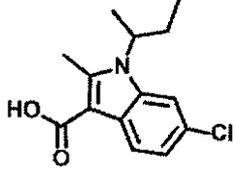
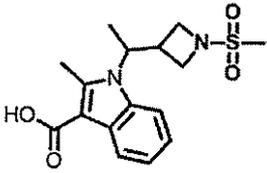
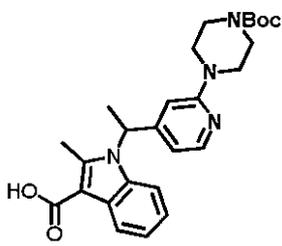
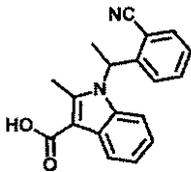
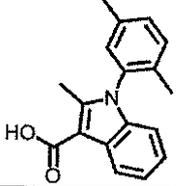
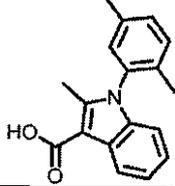
20

30

40

【 0 6 4 2 】

【表 2 1 - 4】

| 名称                                                                              | 構造                                                                                   | m/z |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2-メチル-1-(6-メチルキノリン-5-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸                                       |    | 317 |
| (±)-1-(sec-ブチル)-6-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸                                    |    | 267 |
| (±)-2-メチル-1-(1-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸                    |    | 337 |
| (±)-1-(1-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル)エチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 |   | 465 |
| (±)-1-(1-(2-シアノフェニル)エチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸                                 |  | 305 |
| 1-(2,5-ジメチルフェニル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸                                         |  | 280 |
| 1-(2,5-ジメチルフェニル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸                                         |  | 280 |

10

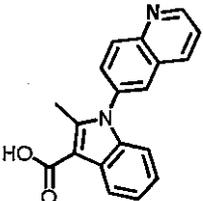
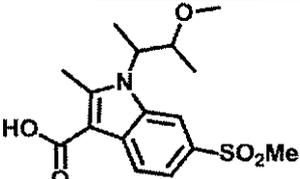
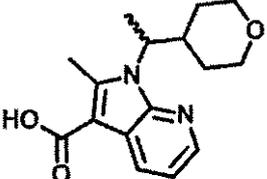
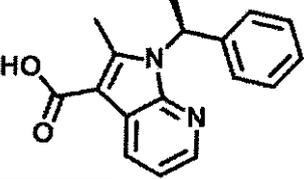
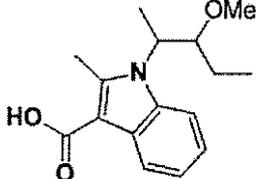
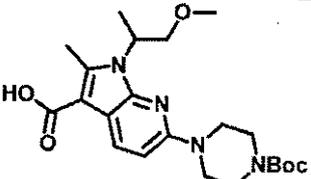
20

30

40

【 0 6 4 3 】

【表 2 1 - 5】

| 名称                                                                                       | 構造                                                                                   | m/z |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2-メチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸                                                     |    | 303 |
| 1-(3-メトキシブタン-2-イル)-2-メチル-6-(メチルスルホニル)-1H-インドール-3-カルボン酸                                   |    | 340 |
| (R or S)-2-メチル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸                   |    | 289 |
| (S)-2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸                                        |   | 281 |
| 1-(3-メトキシペンタン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸                                               |  | 276 |
| (±)-6-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-1-(1-メトキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 |  | 433 |

【0644】

[00348]実施例 4 1 . カルボン酸中間体から製造される本発明の他の化合物。

以下の化合物は、適当な出発物質（例えば、上記の実施例に記載したカルボン酸中間体の一つ）を使用して、実施例 3 6 の工程 4 に記載したものと類似の方法で合成した。

【0645】

10

20

30

40

【表 2 2 - 1】

| 化合物 | 名称                                                                                                  | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | m/z |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 172 | (±)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(p-トリル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド            | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.39 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.02-6.87 (m, 7H), 5.83 (s, 1H), 5.72 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.59-4.50 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.83 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).                                                                                                  | 427 |
| 174 | (±)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(o-トリル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド            | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.80 (s, 3 H) 1.88 (d, <i>J</i> =7.03 Hz, 3 H) 2.17 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 2.65 (s, 3 H) 4.61 (d, <i>J</i> =6.02 Hz, 2 H) 5.78 (q, <i>J</i> =7.11 Hz, 1 H) 5.91 (s, 1 H) 6.91 - 6.97 (m, 1 H) 6.98 - 7.05 (m, 2 H) 7.08 (d, <i>J</i> =7.53 Hz, 1 H) 7.20 - 7.25 (m, 1 H) 7.28 - 7.40 (m, 2 H) 7.61 (d, <i>J</i> =7.78 Hz, 1 H) 7.81 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 1 H) | 428 |
| 190 | (±)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(m-トリル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド            | (400 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 7.83 (d, <i>J</i> =7.2Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.14-7.18 (m, 2 H), 6.92-6.99 (m, 5 H), 5.92 (s, 1H), 5.78 (m, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 2.70 (s, 3 H), 2.43 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.89 (s, 1H), 1.88 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H)                                                                                                      | 428 |
| 179 | (±)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド | (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 2.00 (d, <i>J</i> =7.06 Hz, 3H) 2.20 (s, 3H) 2.46 (s, 3H) 2.72 (s, 3H) 3.04 (s, 3H) 4.57 - 4.71 (m, 2H) 5.85 (q, <i>J</i> =7.20 Hz, 1H) 5.95 (s, 1 H) 6.89 (d, <i>J</i> =8.16 Hz, 1H) 6.98 (t, <i>J</i> =7.61 Hz, 1H) 7.02 - 7.08 (m, 1H) 7.32 (d, <i>J</i> =8.16 Hz, 2H) 7.47 (t, <i>J</i> =5.84 Hz, 1H) 7.87 (d, <i>J</i> =8.38 Hz, 3H)                    | 492 |
| 181 | (±)-1-(1-(3-クロロフェニル)エチル)-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)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド        | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.71-7.79 (d, 1H), 7.31-7.77 (t, 1H), 7.11-7.16 (m, 3H), 6.94-6.99 (m, 1H), 6.87-6.92 (m, 3H), 5.84 (s, 1H), 5.67-5.72 (m, 1H), 4.53-4.56 (t, 2H), 2.64(s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.83-1.88 (d, 3H)                                                                                                                                     | 449 |
| 186 | (±)-N-((4,6-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-(2-メトキシフェニル)エチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド       | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.72 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), , 7.16-7.19 (m, 2H), 6.83-6.92 (m, 3H), 6.72 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 5.88 (d, <i>J</i> =11.2 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.10(s, 3H), 1.73(d, <i>J</i> =6 Hz, 3H)                                                                         | 444 |

10

20

30

40

【 0 6 4 6 】

【表 2 2 - 2】

| 化合物 | 名称                                                                                                 | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | m/z |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 171 | (±)-1-(1-(3-プロモフェニル)エチル)-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)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド        | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.47-7.38 (m, 3H), 7.14-7.10 (t, 1H), 6.99-6.94 (m, 4H), 5.92 (s, 1H), 5.76-5.74 (dd, 1H), 4.64-4.61 (dd, 2H), 2.70(s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 1.90-1.88 (t,3H)                                                                                                                                                                   | 493 |
| 210 | (±)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(3-(メチルスルホニル)フェニル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 492 |
| 387 | (±)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(ピリジン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド    | (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ 8.55 (s, 2H), 7.87-7.85 (d, J=7.6Hz, 1 H), 7.61 (s, 1H), 7.05-6.97 (m, 4H), 6.88-6.86 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.78-5.76 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.69-4.68 (d, J=5.2Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.16-3.05 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.97-1.95 (d, J=7.2Hz, 3H)                                                                          | 431 |
| 392 | (±)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド    | (CD <sub>3</sub> OD, 400 MHz) δ 8.86-8.84 (d, J =5.6, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.37-8.35 (d, J =7.2, 1H), 8.09-8.06 (m, J =14.4, 1H), 7.82-7.80 (d, J =8.0, 1H), 7.21-7.18 (t, J =7.2, 1H), 7.11-7.07 (t, J =7.6, 1H), 7.03-7.01 (m, 2H), 6.29-6.24 (q, J =7.2, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.17 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.13-2.12 (d, J =7.2, 3H)                              | 431 |
| 393 | (±)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド    | (CD <sub>3</sub> OD, 400 MHz) δ 8.56-8.54 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.79-7.75 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.72-7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36-7.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.19-7.17 (d, J =8.0 Hz, 1H), 7.05-7.03 (d, J =8.0 Hz, 1H), 6.97-6.95 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.03-5.98 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.99-1.97 (d, J = 7.2 Hz, 3H) | 431 |

10

20

30

【表 2 2 - 3】

| 化合物 | 名称                                                                                                      | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | m/z |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 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)-2-メチル-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド            | (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 11.60 (s, 1 H), 8.59 (d, J = 4.1 Hz, 1 H), 7.74 - 7.65 (m, 3 H), 7.29 (dd, J = 4.9, 7.1 Hz, 1 H), 7.09 - 7.05 (m, 2 H), 7.00 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 6.95 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 6.00 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 4.33 (d, J = 5.2 Hz, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 1.90 (d, J = 7.1 Hz, 3 H)                                                    | 415 |
| 348 | 1-(1-(1,4-ジオキサソ-2-イル)エチル)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド       | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.63 (d, J = 7.2, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.18-3.14 (m, 2H), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.30-4.25 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 4.67-4.65 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.84-7.83 (m, 1H), 12.85 (s, 1H)               | 440 |
| 315 | N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(ピペリジン-3-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド           | (400MHz, METHANOL-d <sub>4</sub> ) δ = 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (quin, J = 6.5 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.57 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.72 (s, 1H), 1.69 - 1.62 (m, 3H), 1.47 - 1.30 (m, 1H), 1.15 - 1.04 (m, 2H)                         | 437 |
| 304 | (±)-1-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)エチル)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド | (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ 12.63-12.64 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42-7.40 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 5.90-5.89 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.66-4.62 (t, J = 14 Hz, 2H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.88-3.87 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.99-2.76 (m, 3H), 2.36 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.17-2.16 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.61 (s, 1H), 1.51-1.47 (m, 2H) | 427 |
| 246 | N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-((3-メチルオキサセタン-3-イル)メチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド           | (400MHz, d <sup>6</sup> -DMSO) δ 11.60 (br. S, 1 H), 7.79 - 7.74 (m, 1 H), 7.73 - 7.67 (m, 1 H), 7.52 - 7.47 (m, 1 H), 7.18 - 7.11 (m, 1 H), 7.10 - 7.05 (m, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 4.51 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.33 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.30 (s, 2 H), 4.10 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H)                                                                    | 394 |

10

20

30

40

【 0 6 4 8 】

【表 2 2 - 4】

| 化合物 | 名称                                                                                                               | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | m/z |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 245 | (±)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド           | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.69 (s, 1 H), 7.74 - 7.64 (m, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.28 - 7.23 (m, 2 H), 7.04 - 6.96 (m, 2 H), 5.93 (s, 1 H), 5.79 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1 H), 4.35 - 4.31 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 1.79 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3 H)                                                                                                                                                                                             | 418 |
| 222 | (±)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 445 |
| 331 | 4-(3-((4-メトキシ-6-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)-2-メチル-1H-インドール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル                | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.9 (s, 1H), 7.85-7.82(d, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.10-7.01 (m, 2 H), 5.90 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.37(s, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 2.84 (s, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.49 (s, 2 H), 2.17 (s, 3H), 1.79-1.76 (d, 2H), 1.50 (s, 9H)                                                                                                                                                                                                                                        | 509 |
| 330 | N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(キノリン-5-イル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド                            | (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 8.97 (dd, <i>J</i> <sub>1</sub> = 1.6 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 4.4 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.15 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.80-4.68 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H) | 453 |
| 324 | 1-シクロペンチル-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 394 |

10

20

30

【表 2 2 - 5】

| 化合物 | 名称                                                                                                   | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                     | m/z |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 230 | (±)-5-フルオロ-N-((4-メキシ-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-(1-メキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド | (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.59-7.55 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 6.95-6.90 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.99-3.94 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.64(s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.59-1.57(d, 3H)                                                                   | 416 |
| 231 | (±)-6-フルオロ-N-((4-メキシ-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-(1-メキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド | (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.70-7.66 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 6.94-6.89 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.62(s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.58-1.56(d, 3H)                                                                   | 416 |
| 218 | (±)-N-((4-メキシ-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-(1-メキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド        | (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.69 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.80(m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.99 (m, 4H), 3.75 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.59 (d, J=7.2 Hz, 3H)                                                    | 398 |
| 183 | (±)-N-((4,6-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-メキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド           | (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.74 (m, 1H), 7.57 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.55(s, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.62 (d, J=7.2 Hz, 3H)                                                | 382 |
| 175 | (±)-1-(1-(3-シアノフェニル)エチル)-N-(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド              | (400 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 7.84 (d, J=8Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.04 (m, 1 H), 6.88-6.96 (m, 2H), 5.90 (s, 2H), 5.81-5.82 (m, 1 H), 4.57-4.63 (m, 2 H), 3.54 (s, 1 H), 2.99(s, 3H), 2.70(s, 3H), 2.45(s, 3H), 2.22(s, 3H), 1.96(d, J=7.2 Hz, 3H) | 457 |

10

20

30

【 0 6 5 0 】

【表 2 2 - 6】

| 化合物 | 名称                                                                                                             | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | m/z |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 390 | N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(6-メチルキノリン-5-イル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド                     | (CD <sub>3</sub> OD, 400 M Hz) δ 9.27 (s, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (d, J=7.06 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)                                                                                             | 467 |
| 385 | (±)-1-(sec-ブチル)-6-クロロ-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド                  | (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 7.71 (d, J=8.8, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.8, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.60 (s, 3H), 4.15 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.15-2.25 (m, 1H), 1.95-2.01 (m, 1H), 1.62 (d, J=7.2, 3H), 0.73 (t, J=7.6, 3H)                                                                                                            | 416 |
| 354 | (±)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド  | (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ 12.52 (s, 1 H), 7.86-7.03 (m, 5H), 5.92 (s, 1 H), 4.71-4.62 (m, 3H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.90 (s, 3 H), 3.79-3.32 (m, 4H), 2.80 (s, 6 H), 2.18 (s, 3 H), 1.28 (d, J=8Hz, 3H)                                                                                                                                               | 487 |
| 353 | (±)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(2-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド | NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10-8.11 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.72-7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.98-7.11 (m, 3H), 6.57-6.61 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.87-5.92 (m, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.66-3.69 (m, 4H), 3.22-3.24 (d, J=2.8 Hz, 3H), 2.96-2.99 (d, J=9.6 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.94-1.96 (d, J=7.6 Hz, 3H), 1.30-1.34 (m, 3H) | 515 |
| 339 | N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド            | (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7.91 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.12-7.04 (m, 3H), 6.89 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.48 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.75-4.64 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.27 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 2H)                                                 | 457 |

10

20

30

【表 2 2 - 7】

| 化合物 | 名称                                                                                                       | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | m/z |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 178 | (±)-1-(1-(2-シアノフェニル)エチル)-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)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド              | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 2.02 (d, <i>J</i> =6.62 Hz, 3 H) 2.19 (br. S., 3 H) 2.44 (br. S., 3 H) 2.77 (br. S., 3 H) 4.62 (br. S., 2 H) 5.92 (br. S., 1 H) 5.96-6.05 (m, 1 H) 6.92-7.12 (m, 3 H) 7.33-7.50 (m, 3 H) 7.54-7.62 (m, 1 H) 7.66 (d, <i>J</i> =6.84 Hz, 1 H) 7.86 (d, <i>J</i> =7.50 Hz, 1 H)                                | 439 |
| 191 | N-((4,6-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-(2,5-ジメチルフェニル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド                      | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.86 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> =8.0, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.29-7.19 (m, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> =7.2, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> =7.2, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> =8.0, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.69-4.57 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.85 (s, 3H)                          | 413 |
| 173 | N-((4,6-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-(2,3-ジメチルフェニル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 414 |
| 391 | N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド | (MeOD, 400 M Hz) δ 7.88 (d, <i>J</i> =7.94Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.26 (t, <i>J</i> =7.5Hz, 1H), 7.18 (t, <i>J</i> =7.61Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> =7.94Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.51 (t, <i>J</i> =5.29Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.18-2.14 (m, 1H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.89 (m, 3H) | 471 |
| 386 | N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド       | (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 7.82 (d, <i>J</i> =7.94 Hz, 1 H) 7.60 (d, <i>J</i> =8.38 Hz, 1 H) 7.37-7.48 (m, 2 H) 7.13-7.28 (m, 2 H) 6.97-7.07 (m, 2 H) 4.62 (s, 2 H) 4.15 (s, 3 H) 3.57-3.66 (m, 2 H) 3.06 (t, <i>J</i> =6.28 Hz, 2 H) 2.56 (s, 3 H) 2.49 (s, 3 H) 2.16-2.29 (m, 2 H)                                      | 457 |
| 329 | N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(3-メチルブタノイル)-1H-インドール-3-カルボキサミド                    | (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 1.03 (d, <i>J</i> =6.62 Hz, 6 H) 2.32 (s, 4 H) 2.70 (s, 3 H) 2.96 (d, <i>J</i> =7.06 Hz, 2 H) 3.95 (s, 3 H) 4.52 (s, 2 H) 6.28 (s, 1 H) 7.20-7.30 (m, 2 H) 7.66 (d, <i>J</i> =6.84 Hz, 1 H) 7.91 (d, <i>J</i> =7.72 Hz, 1 H)                                                                       | 410 |

10

20

30

40

【 0 6 5 2 】

【表 2 2 - 8】

| 化合物 | 名称                                                                                                      | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | m/z |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 372 | N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)-1H-インドール-3-カルボキサミド        | (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 7.78-7.76 (d, 1H), 7.68-7.66 (d, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.95-3.94 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.54-3.52 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.88-1.82 (m, 4H)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 438 |
| 201 | (±)-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル      | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.14 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.25-7.01 (m, 2H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.76 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.52-4.50 (m, 2H), 3.13 (bs, 1H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.66 (bs, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.29 (bs, 2H), 2.13 (s, 3H)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 428 |
| 185 | (±)-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)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキサミド             | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.116-8.132 (d, 1H), 8.011-8.035 (d, 1H), 7.037-7.057 (t, 1H), 6.056 (s, 1H), 4.462 (d, 2H), 6.30 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.356 (s, 3H), 2.189 (s, 3H), 1.880-1.933 (m, 1H), 1.587-1.605 (d, 2H), 1.226 (s, 2H), 0.658 (t, 3H)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 368 |
| 202 | (±)-2-メチル-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル             | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.03 (s, 1H), 8.15 (dd, <i>J</i> <sub>1</sub> = 4.8 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 1.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i> <sub>1</sub> = 8.0 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 1.6 Hz, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, <i>J</i> <sub>1</sub> = 8.0 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 4.8 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.47-5.39 (m, 1H), 4.52 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 4.39-4.32 (m, 1H), 4.17 (dd, <i>J</i> <sub>1</sub> = 9.2 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 6.8 Hz, 1H), 3.98 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.91-3.86 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.25 (s, 3H) | 382 |
| 204 | (±)-N-((4-メトキシ-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-(1-メトキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキサミド | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 13.23 (s, 1H), 8.16-8.17 (m, 1H), 8.11-8.13 (m, 1H), 7.57-7.60 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.82-4.83 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.65-4.66 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.81-3.85 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.64-1.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H)                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 399 |

10

20

30

40

【 0 6 5 3 】

【表 2 2 - 9】

| 化合物 | 名称                                                                                                         | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | m/z |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 206 | (±)-N-((4,6-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-(3-メトキシフェニル)エチル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキサミド      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 445 |
| 207 | (±)-N-((4,6-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-(2-メトキシピリジン-4-イル)エチル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキサミド |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 446 |
| 209 | 1-(クロマン-4-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)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキサミド                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 443 |
| 211 | (±)-1-(1-シクロプロピルエチル)-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)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキサミド           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 379 |
| 212 | (±)-1-(1-エトキシプロパン-2-イル)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキサミド    | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.173-8.189 (m, 1H), 8.13-8.153 (m, 1H), 7.563(s, 1H), 6.977-7.008 (m, 1H), 5.938 (s, 1H), 4.652-4.667 (d, 2H), 4.177(s, 1H), 3.309-3.454 (m, 2H), 3.94-3.98(m, 1H), 2.806 (s, 3H), 2.212 (s, 3H), 1.665-1.682 (d, 3H), 1.044 (t, 3H)                                                                                                                                                                         | 413 |
| 214 | (±)-1-(1-シアノエチル)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキサミド           | (400 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 8.28-8.26 (dd, <i>J</i> <sub>1</sub> = 4.8 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 1.2 Hz, 1H), 8.12-8.09 (dd, <i>J</i> <sub>1</sub> = 4.8 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 1.2 Hz, 1H), 7.21-7.18 (dd, <i>J</i> <sub>1</sub> = 8.0 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 4.8 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.16-6.11 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.88 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H) | 379 |

10

20

30

40

【 0 6 5 4】

【表 2 2 - 1 0】

| 化合物 | 名称                                                                                                              | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | m/z |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 215 | (±)-N-((4,6-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-(5-メトキシピリジン-3-イル)エチル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキサミド      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 446 |
| 216 | (±)-1-(1-メトキシプロパン-2-イル)-2-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-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキサミド         | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ<br>12.74-12.79 (m, 1H), 8.16-8.17 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.08-8.10 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.45-7.48 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.61-4.62 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.17-4.22 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.80-3.84 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.71-2.75 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.64-1.65 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 5H), 0.98-1.02 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)                                                                                                                                                            | 411 |
| 220 | (±)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-フェニルプロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキサミド                  | (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 11.82 (s, 1H), 8.24-8.15 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 5H), 7.04 (dd, <i>J</i> <sub>1</sub> = 4.8 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 8.0 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.64-2.50 (m, 5H), 2.42 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 0.81 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 429 |
| 221 | (±)-1-(1-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-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)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキサミド  | (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 12.03 (s, 1H), 8.23 (dd, <i>J</i> <sub>1</sub> = 1.2 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 4.4 Hz, 1H), 8.12 (dd, <i>J</i> <sub>1</sub> = 1.2 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.12 (q, <i>J</i> <sub>1</sub> = 4.8 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.93 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 5.91 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.35 (q, <i>J</i> <sub>1</sub> = 10.0 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 13.2 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.62-4.54 (m, 3H), 2.41 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 1.74 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H) | 419 |
| 232 | (±)-N-((4-メトキシ-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-(1-(2-メトキシピリミジン-4-イル)エチル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキサミド | (400 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 8.56-78.54 (d, 1H), 8.34-8.32 (d, 1H), 8.26-8.25 (d, 1H), 7.37-7.34 (t, 1H), 7.05-7.02 (t, 1H), 6.28-6.26 (d, 1H), 4.63(s, 2H), 4.16(s, 3H), 3.9(s, 3H), 2.71(s,3H), 2.59(s, 3H), 2.15-2.13(d,3H)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 463 |

10

20

30

40

【 0 6 5 5】

【表 2 2 - 1 1】

| 化合物 | 名称                                                                                                                     | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                         | m/z |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 233 | (±)-N-((4,6-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-(2-メトキシピリミジン-4-イル)エチル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキシアミド           |                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 447 |
| 235 | (±)-N-((4-エトキシ-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-(1-メトキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキシアミド               | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ<br>12.5 (s, 1H), 8.11-8.18 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 6.95-6.98 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.10-4.21 (m, 3H), 3.82-3.83 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.65-1.66 (d, J= 6.8 Hz, 6H), 1.44-1.47 (t, J= 7.2 Hz, 3H). | 413 |
| 237 | (±)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-モルホリノプロパン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキシアミド                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 438 |
| 238 | (±)-1-(1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロパン-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)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキシアミド |                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 469 |
| 239 | (±)-1-(1-(3-シアノフェニル)エチル)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキシアミド              | (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.18-8.12 (m,1H), 8.10 (d, J=6.4 Hz,1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.45- 7.44 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.31 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.30 (m, 3H), 2.05 (d, J=7.2 Hz, 3H)                                    | 456 |

10

20

30

40

【 0 6 5 6 】

【表 2 2 - 1 2】

| 化合物 | 名称                                                                                                                  | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | m/z |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 241 | N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-(3-メトキシブタン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキサミド                      | (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.67-8.65 (d, 1H), 8.45-8.44 (d, 1H), 7.59-7.55(m, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.75(s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.42(s, 3H), 1.68-1.66(d, 3H), 1.16-1.15(d, 3H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 397 |
| 242 | (±)-1-(1-(3-カルバモイルフェニル)エチル)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキサミド         | (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD-d <sub>4</sub> ) δ 8.31 (br, 2H), 7.78-7.79 (br, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46-7.33 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 6.50-6.48 (d, J = 6.8 MHz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.41 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.11-2.10 (d, J = 7.2 MHz, 3H)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 474 |
| 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)-2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキサミド                  | (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.30 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.29 (m, 1 H), 6.85(s, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.62 (s, 2 H), 4.13 (m, 2H), 3.65 (m, 2 H), 2.99 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.77 (m, 2H)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 395 |
| 249 | (±)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキサミド | (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 11.18 (s, 1H), 8.24 (dd, J <sub>1</sub> = 1.2 Hz, J <sub>2</sub> = 4.8 Hz, 1H), 8.13 (dd, J <sub>1</sub> = 1.2 Hz, J <sub>2</sub> = 9.2 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.06 (dd, J <sub>1</sub> = 4.8 Hz, J <sub>2</sub> = 8.0 Hz, 1H), 6.50-6.43 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 5.70-5.66 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.80 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 4.69 (dd, J <sub>1</sub> = 4.4 Hz, J <sub>2</sub> = 12.8 Hz, 1H), 4.53 (dd, J <sub>1</sub> = 3.2 Hz, J <sub>2</sub> = 5.6 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.74 (d, J = 7.2 Hz, 3H) | 446 |
| 250 | (±)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキサミド           | (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.31-8.32 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 8.18-8.20(d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.26-7.29 (t, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.20-5.37 (br, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.67-3.71 (d, 1H), 3.1-3.22 (br, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.77-1.79 (d, J = 6.8 Hz, 3H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 431 |

10

20

30

40

【 0 6 5 7】

【表 2 2 - 1 3】

| 化合物 | 名称                                                                                                                 | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | m/z |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 251 | (±)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(ピリジン-2-イルオキシ)プロパン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキシアミド | (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1.80 (d, <i>J</i> =6.84 Hz, 3 H) 2.21 (s, 3 H) 2.73 (s, 3 H) 3.90 (s, 3 H) 4.66 (d, <i>J</i> =5.51 Hz, 2 H) 4.82 - 4.90 (m, 1 H) 5.11 (d, <i>J</i> =9.04 Hz, 2 H) 5.93 (s, 1 H) 6.57 (d, <i>J</i> =8.38 Hz, 1 H) 6.79 - 6.86 (m, 1 H) 7.01 (dd, <i>J</i> =7.94, 4.85 Hz, 1 H) 7.45 - 7.52 (m, 1 H) 7.58 (br. S., 1 H) 8.07 - 8.17 (m, 2 H) 8.18 - 8.23 (m, 1 H) 11.63 (br. S., 1 H)                                                                                                       | 462 |
| 260 | (±)-N-((6-シクロプロピル-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)-1-(1-メトキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキシアミド       | (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 11.04 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> <sub>1</sub> = 4.8 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 7.6 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.19 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.83 (q, <i>J</i> <sub>1</sub> = 5.6 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 9.6 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.65 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.90-0.76 (m, 4H) | 425 |
| 322 | N-((4,6-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-(3-メトキシブタン-2-イル)-2-メチル-6-(メチルスルホニル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド                | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 0.97-0.99 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H), δ 1.19-1.21(d, <i>J</i> =6.0 Hz, 3H), 2.16(s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.73(s, 3H), 2.99(s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.859 (brs, 1H), 4.47(brs, 1H), 4.59-4.61 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H), 5.95(s, 1H), 7.41-7.44 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 7.52-7.54 (d, <i>J</i> =4.8 Hz, 1H), 7.97-7.99(d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 8.117(s, 1H)                                                                                                                                   | 474 |
| 323 | N-((4-メトキシ-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-(3-メトキシブタン-2-イル)-2-メチル-6-(メチルスルホニル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド            | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.20-1.24 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H), δ 1.59-1.69(d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H), 2.13(s, 3H), 2.79(s, 3H), 2.99(s, 3H), 3.04(s, 3H), 3.25-3.32 (m, 4H), 4.40 (brs, 1H), 4.65-4.67 (d, <i>J</i> =5.6 Hz, 2H), 5.94(s, 1H), 7.49-7.51 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.61-7.63 (t, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 7.98-8.00 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 8.119(brs, 1H), 12.71(brs, 1H)                                                                                                                            | 490 |
| 350 | N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(3-(メチルスルホニル)ブタン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド                   | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 0.94 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H), 1.92(m, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.01(s, 3H), 3.90 (s, 4H), 4.65 (m, 2H), 4.87 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H)                                                                                                                                                                                                                                                     | 460 |

10

20

30

40

【 0 6 5 8】

【表 2 2 - 1 4】

| 化合物 | 名称                                                                                                                    | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | m/z |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 383 | 1-シクロペンチル-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキシアミド                            | (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 12.76 (s, 1H), 8.19-8.20 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 8.11-8.13 (d, <i>J</i> =3.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.95-6.99 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.01-5.10 (m, 1H), 4.65-4.66 (d, <i>J</i> =5.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.39-2.42 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.02-2.07 (m, 3H), 1.72-1.75 (m, 3H), 1.26-1.51 (m, 1H)                                                                                | 395 |
| 384 | 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)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキシアミド                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 379 |
| 280 | (±)-N-((6-エチル-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)-1-(1-メトキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキシアミド              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.25-8.29 (m, 2H), δ 7.28-7.31 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.93-4.95 (br, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.2-4.25 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.77-3.81 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.79-2.84 (q, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.66-1.68 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H) 1.32-1.36 (t, 3H)                                                                                                                                                     | 413 |
| 288 | (R又はS)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキシアミド | (400 MHz, <i>d</i> 6-DMSO) δ 11.57 - 11.65 (m, 1H), 8.18 - 8.23 (m, 1H), 8.07 - 8.12 (m, 1H), 7.83 - 7.91 (m, 1H), 7.07 - 7.15 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.31 (d, <i>J</i> =4.46 Hz, 1H), 4.04 - 4.20 (m, 1H), 3.88 - 3.97 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59 - 3.70 (m, 1H), 2.97 - 3.10 (m, 1H), 2.79 - 2.93 (m, 1H), 2.67 (br. S., 3H), 2.20 (s, 3H), 1.78 - 1.88 (m, 1H), 1.53 - 1.68 (m, 3H), 1.28 - 1.41 (m, 2H), 0.97 - 1.13 (m, 2H), 0.56 - 0.68 (m, 1H) | 439 |
| 276 | (S)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキシアミド                    | (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ = 11.82 - 11.68 (m, 1H), 8.20 (dd, <i>J</i> =1.6, 4.7 Hz, 1H), 8.13 (dd, <i>J</i> =1.6, 8.0 Hz, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 3H), 6.29 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.31 (br. S., 2H), 3.83 (s, 3H), 2.48 (br. S., 3H), 2.22 - 2.18 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.02 - 1.97 (m, 3H), 2.00 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 3H)                                    | 431 |

10

20

30

【表 2 2 - 1 5】

| 化合物 | 名称                                                                                                              | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | m/z |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 306 | (R又は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)-2-メチル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド        | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 11.73 - 11.56 (m, 1 H), 8.19 (d, J= 3.1 Hz, 1 H), 8.06 (dd, J= 1.4, 7.9 Hz, 1 H), 7.82 (br. S., 1 H), 7.10 (dd, J= 4.7, 7.8 Hz, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 4.30 (br. S., 2 H), 4.19 - 4.02 (m, 1 H), 3.90 (d, J= 8.5 Hz, 1 H), 3.63 (d, J= 7.8 Hz, 1 H), 3.29 (s, 1 H), 3.06 (s, 1 H), 2.92 - 2.74 (m, 1 H), 2.64 (br. S., 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 1.80 (br. S., 1 H), 1.59 (br. S., 3 H), 1.41 - 1.24 (m, 1 H), 1.09 (s, 2 H), 0.67 - 0.52 (m, 1 H)                                                     | 423 |
| 296 | 1-(4-アミノ-4-オキソブタン-2-イル)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキシアミド        | (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ 8.14-8.12 (dd, J= 1.2 Hz, 4.8 Hz, 1H), 8.09-8.07 (dd, J= 1.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 6.94-6.91 (dd, J= 4.8 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.79-4.74 (dd, J= 6.4 Hz, 14.8 Hz, 1H), 4.44-4.39 (dd, J= 4.8 Hz, 14.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.81-3.75 (m, 1H), 2.83-2.78 (dd, J= 5.2 Hz, 14.8 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.63-1.62 (d, J= 6.8 Hz, 3H)                                                                                                                | 412 |
| 301 | (±)-1-(1-シアノプロパン-2-イル)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキシアミド         | (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ 12.64 (s, 1H), 8.17-8.12 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.03-7.00 (dd, J= 4.4 Hz, 7.6 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.89-4.80 (m, 1H), 4.64-4.62 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.74-3.68 (dd, J= 8.8 Hz, 17.2 Hz, 1H), 3.27-3.21 (dd, J= 6.4 Hz, 16.8 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.78-1.76 (d, J= 6.8 Hz, 3H).                                                                                                                                                                                                      | 394 |
| 262 | (±)-N-((6-(ヒドロキシメチル)-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)-1-(1-メトキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキシアミド | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 11.16 (br, 1 H), 8.19 (dd, 1 H, J <sub>1</sub> = 4.63 Hz, J <sub>2</sub> = 1.10 Hz), 8.06 (dd, 1 H, J <sub>1</sub> =7.49 Hz, J <sub>2</sub> = 1.10 Hz), 7.14 (t, 1 H, J=5.51 Hz), 7.05 (dd, 1 H, J <sub>1</sub> =7.49 Hz, J <sub>2</sub> = 4.63 Hz), 6.02 (s, 1H), 4.88-4.73 (br, 1 H), 4.57 (d, 2H, J=5.95 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.22 (t, 1H, J= 8.60 Hz), 3.81 (dd, 1H, J <sub>1</sub> = 9.70 Hz, J <sub>2</sub> =3.8 Hz), 3.37~3.15 (br, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.64 (d, 3 H, J=7.06 Hz) | 399 |

【 0 6 6 0】

10

20

30

40

【表 2 2 - 1 6】

| 化合物             | 名称                                                                                                                           | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | m/z |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ラセミの<br>268/269 | (±)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキサミド |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 462 |
| 271             | N-((4,6-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-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキサミド                        | (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ 12.87 (brs, 1H), 8.18-8.11 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.01-7.00 (dd, J= 4.8 Hz, 8 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.64-4.55 (m, 2H), 4.32-4.27 (dd, J= 6.8 Hz, 14 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.52-1.50 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.39 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)                                                                                                                                                            | 396 |
| 272             | (±)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキサミド                  | (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 11.92 (s, 1H), 8.21 (dd, J <sub>1</sub> = 1.6 Hz, J <sub>2</sub> = 4.8 Hz, 1H), 8.13 (dd, J <sub>1</sub> = 1.2 Hz, J <sub>2</sub> = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J <sub>1</sub> = 4.8 Hz, J <sub>2</sub> = 8.0 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.29 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.13 (s, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.66 (s, 2H), 2.43 (s, 5H), 2.20 (s, 3H), 1.44 (d, J = 44.0 Hz, 6H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3H) | 435 |
| 193             | (±)-N-((4,6-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-(4-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキサミド                          | (400 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ: 8.24-8.23 (m, 1H), 8.18-8.16 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.58 (s, 2 H), 3.51-3.45 (m, 1 H), 3.49-3.15 (m, 2H), 2.74 (s, 4 H), 2.50 (s, 3 H), 2.34(s, 3 H), 2.31-2.26 (m, 1 H), 1.73-1.71 (m, 3 H)                                                                                                                                                                                                                  | 383 |
| 194             | N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(ピペリジン-1-イル)スルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキサミド                             | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.31-8.32 (d, 1H), 8.07-8.10 (d, 1H), 7.38-7.40 (t, 1H), 7.10-7.12 (t, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.56-4.57 (d, 2H), 3.41-3.43 (t, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.47 (m, 6H)                                                                                                                                                                                                                                   | 458 |

10

20

30

40

【 0 6 6 1】

【表 2 2 - 1 7】

| 化合物 | 名称                                                                                                   | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | m/z |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 209 | (±)-N-((4,6-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-ヒドロキシプロピル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキサミド      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 369 |
| 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)-4-(1-メトキシプロパン-2-イル)-5-メチル-4H-ピロロ[2,3-d]チアゾール-6-カルボキサミド | (400 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> ): δ 1.63 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.73-3.77 (m, 1H), 4.10-4.15 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.70-4.79 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H)                                                                                       | 389 |
| 277 | (±)-1-(3-メトキシ-3-メチルブタン-2-イル)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド  | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.01 - 11.82 (m, 1 H), 7.91 - 7.82 (m, 2 H), 7.71 - 7.64 (m, 1 H), 7.06 - 6.96 (m, 2 H), 6.25 (s, 1 H), 4.43 (q, <i>J</i> =7.1 Hz, 1 H), 4.33 (br. S., 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.14 - 3.09 (m, 3 H), 2.61 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.58 - 1.52 (m, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 0.88 (s, 3 H) | 426 |
| 275 | (±)-N-((4,6-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-(3-メトキシペンタン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 410 |
| 294 | (±)-N-((4-メトキシ-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-(3-メトキシブタン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド        | (CDCl <sub>3</sub> , 400 M Hz) δ 7.85 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.08-7.03 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 4.71-4.61 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.90 (s, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.57 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H)                                             | 412 |

10

20

30

【 0 6 6 2】

【表 2 2 - 1 8】

| 化合物 | 名称                                                                                                                    | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | m/z |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 309 | (±)-N-((4-メトキシ-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-(1-メトキシプロパン-2-イル)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキサミド | (400MHz, METHANOL-d <sub>4</sub> ) δ = 8.24 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.94 - 4.90 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.36 (t, J=9.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.79 (dd, J=4.8, 9.8 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.70 (d, J=7.0 Hz, 3H)                                                                                                                          | 467 |
| 312 | N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(4,4-トリフルオロ-3-メトキシブタン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキサミド         | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.18-8.14 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.63-4.60 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.75-1.73(d, J=6.8, 3H).                                                                                                                                                                             | 467 |
| 338 | 1-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド                      | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 1.84 (s, 6H), 2.08 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.65 (d, J=5.6 Hz, 2H), 5.88 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 12.98 (s, 1H)                                                                                                                               | 412 |
| 290 | (±)-1-(3-エトキシブタン-2-イル)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド                         | (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 11.60 (br. s., 1 H), 7.72 (d, J= 7.6 Hz, 1 H), 7.67 (d, J= 5.1 Hz, 2 H), 7.09 - 6.98 (m, 2 H), 6.14 (s, 1 H), 4.41 - 4.35 (m, 1 H), 4.32 (d, J= 4.9 Hz, 2 H), 4.03 - 3.93 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.25 (d, J= 9.4 Hz, 1 H), 2.82 - 2.72 (m, 1 H), 2.62 (br. s., 3 H), 2.19 (s, 3 H), 1.52 (d, J= 7.1 Hz, 3 H), 1.15 (d, J= 6.0 Hz, 3 H), 0.68 (t, J= 6.9 Hz, 3 H) | 426 |
| 293 | N-((4-メトキシ-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-(3-メトキシペンタン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキサミド                   | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.19-8.13 (m, 2H), 7.57-7.55 (t, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.67-4.65 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.67-1.65 (m,3H), 1.53-1.45 (m,3H), 1.02-0.99 (m, 3H)                                                                                                               | 427 |

10

20

30

40

【 0 6 6 3】

【表 2 2 - 1 9】

| 化合物 | 名称                                                                                                          | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | m/z |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 299 | N-((4-メトキシ-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-(3-メトキシペンタン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド                 | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.87-7.86 (d, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.10-7.02 (m, 2H), 4.72-4.64 (dd, 2H), 4.45-4.42 (s, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.73 (s, 1H), 2.8-2.7 (d, 6H), 2.17 (s, 3H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.25 (m, 1H), 1.03-0.99 (t, 3H)                                                                            | 425 |
| 265 | 1-(1-メトキシ-1-フェニルプロパン-2-イル)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキシアミド | (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ 13.19 (s, 1H), 8.22-8.21 (d, J= 4.4 Hz, 1H), 8.16-8.14 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.61-7.26 (m, 6H), 7.00-6.97 (dd, J= 4.8 Hz, 8.0 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.33-5.30 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 4.73-4.63 (m, 2H), 4.48 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.41-1.39 (d, J= 6.8 Hz, 3H) | 475 |

10

## 【 0 6 6 4】

[00349]実施例 4 2 . ( ± ) - N - ( ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 2 - メチル - 1 - ( 1 - ( 3 - ( ピリミジン - 4 - イル ) フェニル ) エチル ) - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアミド ( 化合物 2 0 5 ) の合成。

20

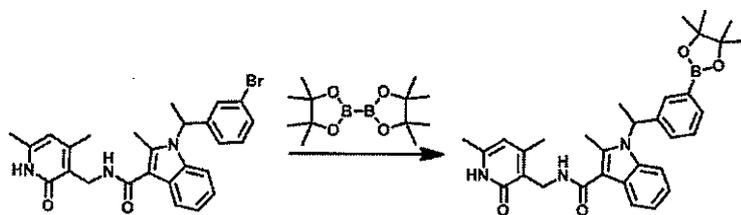
## 【 0 6 6 5】

[00350]工程 1 : ( ± ) - N - ( ( 4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 2 - メチル - 1 - ( 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 ) エチル ) - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアミド :

## 【 0 6 6 6】

## 【化 1 6 2】

30



## 【 0 6 6 7】

50 mL の丸底フラスコに、磁気攪拌子、1-(1-(3-ブロモフェニル)エチル)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド(171)(50 mg、0.1 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(38.7 mg、0.15 mmol)、酢酸カリウム(19.6 mg、0.2 mmol)、二塩化1,1'-ビス(ジフェニルホスホノ)フェロセンパラジウム(110 mg、0.15 mmol)及び無水の1,4-ジオキサン(5 mL)をN<sub>2</sub>下で入れた。反応フラスコに環流凝縮器を設置し、そして次いで混合物を還流で一晩加熱した。反応物を室温まで冷却させ、そして溶媒を真空中で除去し、そして得られた残渣を、シリカゲルのクロマトグラフィー(溶出剤:PE/EA=10:1)によって精製して、表題化合物を、黄色の油状物(20 mg、収率36%)として得た。LCMS(M+H<sup>+</sup>)m/z:計算値、491.12;実測値、492.3。

40

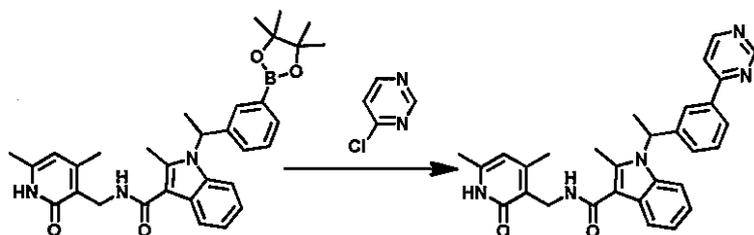
## 【 0 6 6 8】

50

[00351]工程2：(±)-N-(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(3-(ピリミジン-4-イル)フェニル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物205)：

【0669】

【化163】



10

【0670】

丸底フラスコに、磁気攪拌子、1-[1-(3-プロモ-フェニル)-エチル]-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸(4,6-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリジン-3-イルメチル)-アミド(工程8)(20mg、0.04mmol)、4-クロロ-ピリミジン(6.95mg、0.06mmol)、炭酸カリウム(10.9mg、0.08mmol)、二塩化1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(4.4mg、0.06mmol)及び1,4-ジオキサン/H<sub>2</sub>O(4:1、8mL)を入れた。混合物をN<sub>2</sub>下で排気及び置換し、そして攪拌し、攪拌しながら一晩還流で加熱した。次いで反応物を室温まで冷却させ、そして混合物を真空中で濃縮した。得られた残渣を、分離用HPLC(カラム：YMC-Actus Triart C18 150×30mm×5μm；移動相A：0.1% HCl溶液を伴う水；移動相B：MeCN；カラム温度：30；勾配：35-65%B)によって精製した。収集した画分を混合し、そして凍結乾燥して、表題化合物(6.3mg、収率35%)を得た。LCMS(M+H)<sup>+</sup>m/z：計算値491.23；実測値492.0；<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) 9.2(s, 1H), 8.85-8.54(d, 2H), 8.14-8.06(m, 2H), 7.78-7.72(m, 1H), 7.58-7.54(t, 1H), 7.44-7.42(d, 1H), 7.15-7.12(d, 1H), 7.04-7.01(t, 2H), 7.01-6.79(t, 1H), 6.8(s, 1H), 6.14-6.12(t, 1H), 4.88(m, 2H), 4.67(s, 1H), 2.73(s, 3H), 2.6(s, 3H), 2.47(s, 3H), 2.08-2.07(d, 3H)。

20

30

【0671】

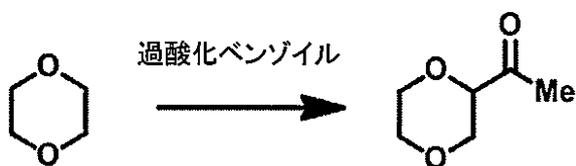
[00352]実施例43. 1-(1-(1,4-ジオキサン-2-イル)エチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルの合成。表題化合物を、実施例36の工程3の、別のカルボン酸アルキル出発物質として使用した。

【0672】

[00353]工程1：1-(1,4-ジオキサン-2-イル)エタノン：

【0673】

【化164】



【0674】

過酸化ベンゾイル(20g、141mmol)の200mLの1,4-ジオキサン中の室温の窒素雰囲気下の溶液に、ピアセチル(24.3g、282mmol)を加えた。添加後、混合物を還流まで加熱し、そして24時間攪拌した。反応混合物を0に冷却した

40

50

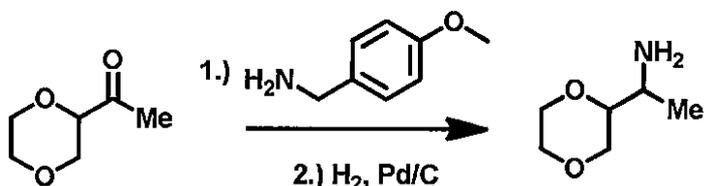
。pHを2Nの水酸化ナトリウムを0以下で連続的に加えることによって概略9に調節し、2-メトキシ-2-メチルプロパン(10mL×3)で抽出し、そして濃縮して、1-(1,4-ジオキサン-2-イル)エタノン(13g、36%)を、黄色の油状物として得て、これを精製せずに次の工程で直接使用した。

【0675】

[00354]工程2: 1-(1,4-ジオキサン-2-イル)エタンアミン:

【0676】

【化165】



10

【0677】

1-(1,4-ジオキサン-2-イル)エタノン(12g、92.2mmol)の1,2-ジクロロエタン(100mL)中の溶液に、(4-メトキシフェニル)メタンアミン(25g、184.4mmol)を室温に加えた。混合物を3時間攪拌させ、そして次いで水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(39g、184.4mmol)を加えた。得られた混合物を室温で48時間攪拌させた。反応混合物を水を加えることによってクエンチし、ジクロロメタン(100mL×3)で抽出した。混合した有機相を無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、そして次いで濾過した。濾液を濃縮し、そしてシリカゲルのカラムクロマトグラフ(溶出:ジクロロメタン/メタノール100:1 50:1 20:1)によって精製して、1-(1,4-ジオキサン-2-イル)-N-(4-メトキシベンジル)エタンアミン(16.4g、71%)を、黄色の固体として得た。LCMS(M+H+)m/z:計算値251.15、実測値251.9。1-(1,4-ジオキサン-2-イル)-N-(4-メトキシベンジル)エタンアミン(5g、19.9mmol)の無水のメタノール(100mL)中の溶液に、炭素上の10%パラジウム(240mg、2mmol)を加え、次いで水素(約0.21MPa(30psi))で置換し、混合物を一晩室温で攪拌させた。反応混合物を濾過し、そして濾液を濃縮して、表題化合物(2.5g、96%)を、褐色の固体として得た。

20

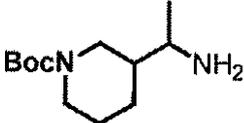
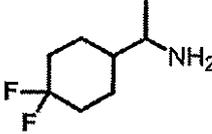
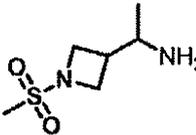
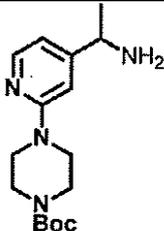
30

【0678】

[00355]以下の表に示すアミン中間体は、適当な出発物質及び改変を使用して、上記に概略記載した一般的方法によって調製した。

【0679】

【表 2 3】

| 名称                                                    | 構造                                                                                | m/z |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3-(1-アミノエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル                     |  | 228 |
| (±)-1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)エタンアミン                        |  | 164 |
| (±)-1-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)エタンアミン                  |  | 179 |
| (±)-4-(4-(1-アミノエチル)154イリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル |  | 307 |

10

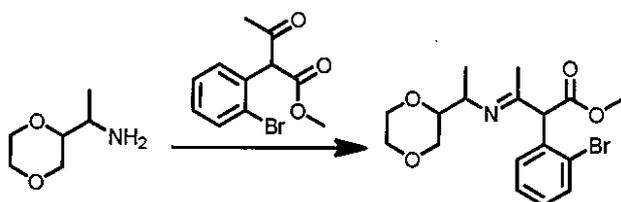
20

## 【0680】

【0356】工程 3 : (E)-3-(1-(1,4-ジオキサン-2-イル)エチル)イミノ-2-(2-ブロモフェニル)ブタン酸メチル :

## 【0681】

## 【化166】



30

## 【0682】

1-(1,4-ジオキサン-2-イル)エタンアミン(2.5g、19mmol)のメタノール(100mL)中の溶液に、2-(2-ブロモフェニル)-3-オキソブタン酸メチル(5.4g、20mmol)及び酢酸(1.8g、30mmol)を加えた。得られた反応系を還流まで温め、そして一晩攪拌させた。反応混合物を濃縮し、そしてシリカゲルのカラムクロマトグラフ(溶出:ジクロロメタン/メタノール50:1 20:1 5:1)にかけることによって精製して、表題化合物(1g、14%)を、褐色の固体として得た。LCMS(M+H<sup>+</sup>)m/z:計算値383.07、実測値384.9。

40

## 【0683】

【0357】以下の表に示すイミノ-プロモ中間体は、適当な出発物質(例えば、この実施例の工程2の表中に記載したアミンの一つ)を使用して、上記に概略記載した一般的方法によって調製した。

## 【0684】

【表 2 4 - 1】

| 名称                                                                            | 構造 | m/z |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|-----|
| (E)-3-(1-((3-(2-ブロモフェニル)-4-メトキシ-4-オキソブタン-2-イリデン)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル |    | 482 |
| (±)-(E)-2-(2-ブロモフェニル)-3-((1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)エチル)イミノ)ブタン酸メチル                 |    | 417 |
| (E)-4-((3-(2-ブロモフェニル)-4-メトキシ-4-オキソブタン-2-イリデン)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル        |    | 454 |
| (Z)-2-(2-ブロモフェニル)-3-(キノリン-5-イルアミノ)ブタ-2-エン酸メチル                                 |    | 398 |
| (E)-2-(2-ブロモフェニル)-3-(シクロプロピルイミノ)ブタン酸メチル                                       |    | 339 |
| (E)-2-(2-ブロモフェニル)-3-((6-メチルキノリン-5-イル)イミノ)ブタン酸メチル                              |    | 412 |
| (±)-(E)-2-(2-ブロモフェニル)-3-((1-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)エチル)イミノ)ブタン酸メチル           |    | 432 |

10

20

30

【 0 6 8 5 】

【表 2 4 - 2】

| 名称                                                                                      | 構造 | m/z |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|
| (±)-(E)-4-(4-((3-(2-ブロモフェニル)-4-メトキシ-4-オキソブタン-2-イリデン)アミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル |    | 559 |
| (E)-2-(2-ブロモフェニル)-3-((2,5-ジメチルフェニル)アミノ)ブタン-2-エン酸メチル                                     |    | 375 |
| (E)-2-(2-ブロモフェニル)-3-((2,3-ジメチルフェニル)アミノ)ブタン-2-エン酸メチル                                     |    | 375 |
| (E)-2-(2-ブロモフェニル)-3-(キノリン-6-イルイミノ)ブタン酸メチル                                               |    | 398 |

10

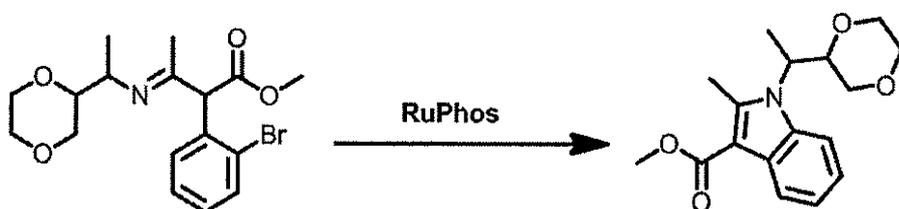
20

## 【0686】

[00358]工程4：1-(1-(1,4-ジオキサン-2-イル)エチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチル：

## 【0687】

## 【化167】



30

## 【0688】

(E)-3-((1-(1,4-ジオキサン-2-イル)エチル)イミノ)-2-(2-ブロモフェニル)ブタン酸メチル(400mg、1.1mmol)のジオキサン(3mL)中の溶液に、クロロ[2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル][2-(2-アミノエチル)フェニル]Pd(II)(160mg、0.2mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシピフェニル(93mg、0.2mmol)及びナトリウムtert-ブトキシド(192mg、2mmol)を加えた。得られた反応混合物をマイクロ波中で30分間攪拌しながら120℃で加熱した。反応混合物を水を加えることによってクエンチし、そして酢酸エチル(25mL×3)で抽出した。混合した有機相を無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、そして次いで濾過した。濾液を濃縮し、そしてシリカゲルのカラムクロマトグラフ(溶出：石油エーテル/酢酸エステル10：1 5：1 2：1)によって精製して、表題化合物(282mg、89%)を、黄色の固体として得た。LCM

40

50

S (M + H<sup>+</sup>) m/z : 計算値 303.15、実測値 303.9。

【0689】

[00359]以下の表に示す化合物は、適当な出発物質（例えば、この実施例の工程3の表中に示したイミノ-プロモ中間体の一つ）及び改変を使用して、上記に概略記載した一般的方法によって調製した。

【0690】

【表25-1】

| 名称                                                                                  | 構造 | m/z |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|
| メチル 1-(1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル)エチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸                  |    | 401 |
| (±)-メチル 1-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)エチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸                          |    | 336 |
| メチル 1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸                         |    | 373 |
| メチル 2-メチル-1-(キノリン-5-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸                                            |    | 317 |
| メチル 1-シクロペンチル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸                                                |    | 258 |
| メチル 2-メチル-1-(6-メチルキノリン-5-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸                                       |    | 331 |
| (±)-メチル 2-メチル-1-(1-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸                    |    | 351 |
| (±)-メチル 1-(1-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル)エチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 |    | 479 |

【0691】

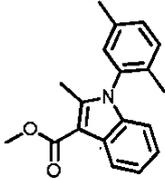
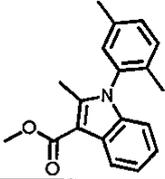
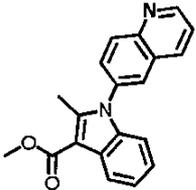
10

20

30

40

【表 25 - 2】

| 名称                                          | 構造                                                                                 | m/z |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| メチル 1-(2,5-ジメチルフェニル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 |  | 294 |
| メチル 1-(2,5-ジメチルフェニル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 |  | 294 |
| メチル 2-メチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸    |  | 317 |

10

## 【0692】

20

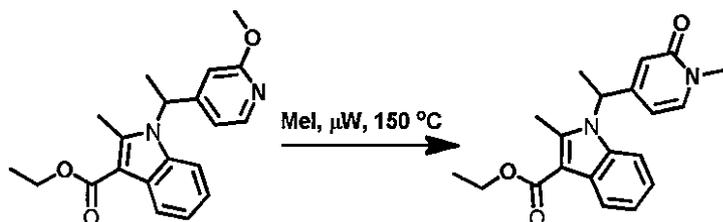
[00360]これらのカルボン酸アルキルは、更に、本発明のある種の化合物の合成において、実施例36の工程3の出発物質として使用される。

[00361]実施例44. 2-メチル-1-(1-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸エチルの合成

°

## 【0693】

## 【化168】



30

## 【0694】

ヨードメタン(57.94 mg, 0.408 mmol)を、(±)-1-(1-(2-メトキシピリジン-4-イル)エチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチル(実施例39; 50 mg, 0.136 mmol)に加えた。混合物をマイクロ波中の150 で15分間攪拌した。混合物を蒸発して、表題化合物(50 mg、収率: 100%)を得て、これを更なる精製を行わずに、本発明のある種の化合物の合成における実施例36の工程3の出発カルボン酸アルキルとして使用した。

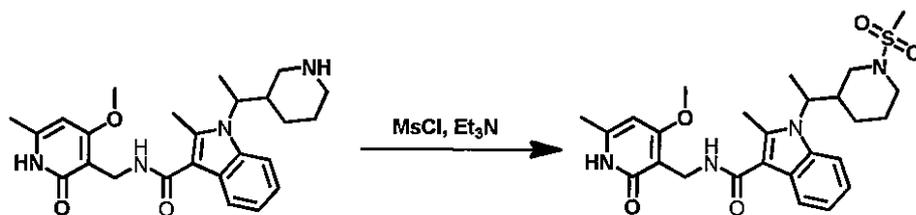
40

## 【0695】

[00362]実施例45. N-(4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-3-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド(化合物318)の合成:

## 【0696】

## 【化169】



## 【0697】

N - ( ( 4 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 2 - メチル - 1 - ( 1 - ピペリジン - 3 - イル ) エチル ) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド ( 20 mg、45.81  $\mu\text{mol}$  ) のジクロロメタン ( 3 mL ) 中の溶液に、トリエチルアミン ( 9.27 mg、91.63  $\mu\text{mol}$  ) 及び塩化メタンスルホニル ( 7.87 mg、68.72  $\mu\text{mol}$  ) を加えた。混合物を室温で12時間攪拌した。混合物を蒸発し、そして分離用HPLC ( 装置 : Gilson GX281 カラム : Phenomenex Gemini C18 250 x 21.2 mm 移動相 A : 0.01 mol / l  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  を伴う水 ; 移動相 B : MeCN カラム温度 : 30 勾配 : 10分で23 - 53% B ) によって精製して、表題化合物 ( 7 mg、収率 : 29.69% ) を得た。LRMS (  $\text{M} + \text{H}^+$  ) m / z : 計算値 515.22 ; 実測値 515.2.  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz, メタノール -  $\text{d}_4$  ) 0.94 - 1.12 ( m, 2H ) 1.39 ( br. s., 2H ) 1.57 - 1.70 ( m, 4H ) 2.33 ( s, 3H ) 2.63 ( s, 3H ) 2.83 ( d,  $J = 9.54\text{ Hz}$ , 2H ) 2.88 ( s, 3H ) 3.48 ( br. s., 1H ) 3.79 - 3.87 ( m, 1H ) 3.95 ( s, 3H ) 4.38 ( br. s., 1H ) 4.54 ( s, 2H ) 6.28 ( s, 1H ) 7.07 - 7.17 ( m, 2H ) 7.58 ( d,  $J = 8.03\text{ Hz}$ , 1H ) 7.72 ( d,  $J = 7.53\text{ Hz}$ , 1H )。

## 【0698】

[00363]以下の表に示した化合物は、適当な出発物質及び改変を使用して、この実施例に概略記載した一般的方法によって調製した。これらの化合物の構造は、図1に示されている。

## 【0699】

10

20

30

【表 2 6】

| 化合物 | 名称                                                                                                               | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | m/z |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 320 | N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-3-イル)エチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド        | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, METHANOL-d <sub>4</sub> ) δ 7.74 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 7.65-7.54 (m, 1H), 7.17-7.08 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.34-4.24 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.80 (d, <i>J</i> =13.6 Hz, 1H), 3.19-3.01 (m, 1H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.56-2.41 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.26-2.12 (m, 3H), 1.73-1.63 (m, 3H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.35-1.23 (m, 1H), 1.09 (s, 2H) | 479 |
| 371 | N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド | (CDCl <sub>3</sub> , 400 M Hz) δ 7.94 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 7.36 (t, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.16-7.01 (m, 3H), 6.78 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.70 (t, <i>J</i> =19.6 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.78 (d, <i>J</i> =5.6 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.18-2.13 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 2H)                              | 535 |

10

20

## 【0700】

[00364] 実施例 46 . 化合物 223 及び 224 を得るための化合物 219 のキラル分離

N-((4-メトキシ-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-(1-メトキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド (200 mg) (化合物 219) を、超臨界流体クロマトグラフィー (SFC) によるキラルクロマトグラフィー (A: C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH、B: NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O。A: B = 55:45 ADカラム) にかけて、分離した鏡像異性体 223 (ピーク 1) 及び 224 (ピーク 2) (それぞれ 60 mg) を得た。LCMS 398 (M+1)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.69 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.99 (m, 4H), 3.75 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.59 (d, *J*=7.2 Hz, 3H)。それぞれの鏡像異性体の旋光度は決定しなかった。

30

## 【0701】

[00365] 以下の表に示す化合物は、上記に概略記載した一般的キラルクロマトグラフィーの方法によって調製した。分離した鏡像異性体の旋光度は決定しなかったが、しかし溶出ピーク ("ピーク 1" 又は "ピーク 2") は示されている。それぞれの化合物の構造は、図 1 に示されている。

## 【0702】

40

【表 27 - 1】

| 化合物 | 名称                                                                                                      | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                     | m/z |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 217 | (R又は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)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド ピーク 1     | (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.74 (m, 1H), 7.57 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.62 (d, J=7.2 Hz, 3H)                                               | 382 |
| 218 | (R又は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)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド ピーク 2     | (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.74 (m, 1H), 7.57 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.14(s,1H), 4.86(m,1H), 4.55(s,2H), 4.02 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.62 (d, J=7.2 Hz, 3H)                                                     | 382 |
| 225 | (R又はS)-1-(1-(3-カルバモイルフェニル)エチル)-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)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド ピーク 1 | (400 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 7.84 (d, J=8Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.04 (m, 1 H), 6.88-6.96 (m, 2H), 5.90 (s, 2H), 5.81-5.82 (m, 1 H), 4.57-4.63 (m, 2 H), 3.54 (s, 1 H), 2.99(s, 3H), 2.70(s, 3H), 2.45(s, 3H), 2.22(s, 3H), 1.96(d, J=7.2 Hz, 3H) | 457 |
| 226 | (R又はS)-1-(1-(3-カルバモイルフェニル)エチル)-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)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド ピーク 2 | (400 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 7.84 (d, J=8Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.04 (m, 1 H), 6.88-6.96 (m, 2H), 5.90 (s, 2H), 5.81-5.82 (m, 1 H), 4.57-4.63 (m, 2 H), 3.54 (s, 1 H), 2.99(s, 3H), 2.70(s, 3H), 2.45(s, 3H), 2.22(s, 3H), 1.96(d, J=7.2 Hz, 3H) | 457 |
| 227 | (R又はS)-1-(1-(3-シアノフェニル)エチル)-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)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド ピーク 1    | (400 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 7.78 (d, J=8Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.13 (m, 1H), 7.03 (d, J=4 Hz, 2 H), 6.45 (s, 1H), 6.04 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 2.66 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H), 2.36 (s, 1 H), 2.02 (d, J=7.2 Hz, 3H)                                     | 30  |
| 228 | (R又はS)-1-(1-(3-シアノフェニル)エチル)-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)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド ピーク 2    | (400 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 7.78 (d, J=8Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.13 (m, 1H), 7.03 (d, J=4 Hz, 2 H), 6.45 (s, 1H), 6.04 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 2.66 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H), 2.36 (s, 1 H), 2.02 (d, J=7.2 Hz, 3H)                                     |     |

10

20

30

【表 27 - 2】

| 化合物 | 名称                                                                                                                     | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | m/z |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 213 | (R又はS) - (4, 6-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, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸<br>ピーク 1            | (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.10 (brs, 1H), 8.06-8.04 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.26-7.24 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.18-7.14 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.69-6.67(d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 6.00(s, 1H), 4.41(s, 2H), 2.74-2.64(m, 2H), 2.46(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.52-1.49(m, 2H)                        | 427 |
| 195 | (R又はS) - 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)-2-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-カルボキシアミド<br>ピーク 1          | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )<br>δ 8.116-8.132 (d, 1H), 8.011-8.035 (d, 1H), 7.037-7.057(t, 1H), 6.056 (s, 1H), 4.462 (d, 2H), 6.30 (s, 1H), 2.63(s, 3H), 2.356 (s,3H), 2.189(s, 3H), 1.880-1.933 (m, 1H), 1.587-1.605 (d, 2H), 1.226 (s, 2H), 0.658 (t, 3H)                                                                                           | 368 |
| 196 | (R又はS) - 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)-2-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-カルボキシアミド<br>ピーク 2          | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )<br>δ 8.116-8.132 (d, 1H), 8.011-8.035 (d, 1H), 7.037-7.057(t, 1H), 6.056 (s, 1H), 4.462 (d, 2H), 6.30 (s, 1H), 2.63(s, 3H), 2.356 (s,3H), 2.189(s, 3H), 1.880-1.933 (m, 1H), 1.587-1.605 (d, 2H), 1.226 (s, 2H), 0.658 (t, 3H)                                                                                           | 368 |
| 252 | (R又はS) - (±)-1-(1-シクロプロピルエチル)-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)-2-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-カルボキシアミド<br>ピーク 1 | NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ):<br>δ 8.32-8.34 (d, 1H), 8.18-8.2 (d, 1H), 7.27-7.30(m, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.94-3.95 (d, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.29-2.30 (s, 3H), 1.57-1.59 (d, 3H), 0.63-0.64 (t, 1H), 0.27-0.64 (m, 2H), 0.02-0.04 (t, 1H)                                                                                | 379 |
| 253 | (R又はS) - (±)-1-(1-シクロプロピルエチル)-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)-2-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-カルボキシアミド<br>ピーク 2 | NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ):<br>δ 8.32-8.34 (d, 1H), 8.18-8.2 (d, 1H), 7.27-7.30(m, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.94-3.95 (d, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.29-2.30 (s, 3H), 1.57-1.59 (d, 3H), 0.63-0.64 (t, 1H), 0.27-0.64 (m, 2H), 0.02-0.04 (t, 1H)                                                                                | 379 |
| 256 | (R又はS)-N-((4-メトキシ-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-(1-メトキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-カルボキシアミド<br>ピーク 1 | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 13.23 (s, 1H), 8.16-8.17 (m, 1H), 8.11-8.13 (m, 1H), 7.57-7.60 (t, <i>J</i> = 5.2Hz, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.82-4.83 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.65-4.66 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.81-3.85 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.64-1.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H) | 399 |

10

20

30

40

【 0 7 0 4 】

【表 27 - 3】

| 化合物 | 名称                                                                                                                                        | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | m/z |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 257 | (R又はS)-N-((4-メトキシ-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-(1-メトキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキシアミド<br>ピーク 2                      | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 13.23 (s, 1H), 8.16-8.17 (m, 1H), 8.11-8.13 (m, 1H), 7.57-7.60 (t, <i>J</i> = 5.2Hz, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.82-4.83 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.65-4.66 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.81-3.85 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.64-1.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H)          | 399 |
| 278 | (R又はS)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキシ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド<br>ピーク 1                         | (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 1.77 (d, <i>J</i> = 6.84 Hz, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 2.39 (s, 3 H) 2.75 (s, 3 H) 3.64 (dd, <i>J</i> = 14.66, 3.64 Hz, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 4.54 (s, 2 H) 5.21 (br. S., 2 H) 6.30 (s, 1 H) 7.16 (dd, <i>J</i> = 7.94, 4.85 Hz, 1 H) 8.10 (dd, <i>J</i> = 7.94, 1.54 Hz, 1 H) 8.27 (dd, <i>J</i> = 4.63, 1.54 Hz, 1 H) | 446 |
| 279 | (R又はS)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキシ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド<br>ピーク 2                         | (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 1.76 (d, <i>J</i> = 7.06 Hz, 3 H) 2.33 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 2.74 (s, 3 H) 3.62 (dd, <i>J</i> = 14.66, 3.64 Hz, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 4.52 (s, 2 H) 5.19 (br. S., 2 H) 6.28 (s, 1 H) 7.15 (dd, <i>J</i> = 7.94, 4.85 Hz, 1 H) 8.09 (dd, <i>J</i> = 7.94, 0.77 Hz, 1 H) 8.25 (dd, <i>J</i> = 4.85, 1.54 Hz, 1 H) | 446 |
| 268 | (R又はS)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキシ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(1-メチル-2-オキシ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキシアミド<br>ピーク1  | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1.90 (d, <i>J</i> = 7.28 Hz, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.49 (s, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 4.65 (d, <i>J</i> = 5.51 Hz, 2 H) 5.72 (dd, <i>J</i> = 7.06, 1.76 Hz, 1 H) 5.96 (s, 1 H) 6.47 (s, 1 H) 7.06 - 7.14 (m, 2 H) 7.61 (br. S., 1 H) 8.18 - 8.28 (m, 2 H)                                                               | 462 |
| 269 | (R又はS)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキシ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(1-メチル-2-オキシ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキシアミド<br>ピーク 2 | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1.90 (d, <i>J</i> = 7.28 Hz, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.49 (s, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 4.65 (d, <i>J</i> = 5.51 Hz, 2 H) 5.72 (dd, <i>J</i> = 7.06, 1.76 Hz, 1 H) 5.96 (s, 1 H) 6.47 (s, 1 H) 7.06 - 7.14 (m, 2 H) 7.61 (br. S., 1 H) 8.18 - 8.28 (m, 2 H)                                                               | 462 |

10

20

30

40

【 0 7 0 5 】

【表 27 - 4】

| 化合物 | 名称                                                                                                                        | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                    | m/z |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 307 | Trans-(R 又は S, R又はS)-N-((4-メトキシ-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-(3-メトキシブタン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド<br>ピーク 1 | (CDCl <sub>3</sub> , 400 M Hz) δ 7.85 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.08-7.03 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 4.71-4.61 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.90 (s, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.57 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.0 Hz, 3H) | 412 |
| 308 | Trans-(R又はS, R又はS)-N-((4-メトキシ-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-(3-メトキシブタン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド<br>ピーク 2   | (CDCl <sub>3</sub> , 400 M Hz) δ 7.85 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.08-7.03 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 4.71-4.61 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.90 (s, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.57 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.0 Hz, 3H) | 412 |
| 116 | N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-カルボキシアミド<br>ピーク 2                    |                                                                                                                                                                                                                                                       | 415 |
| 117 | N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-カルボキシアミド<br>ピーク 1                    |                                                                                                                                                                                                                                                       | 415 |

10

20

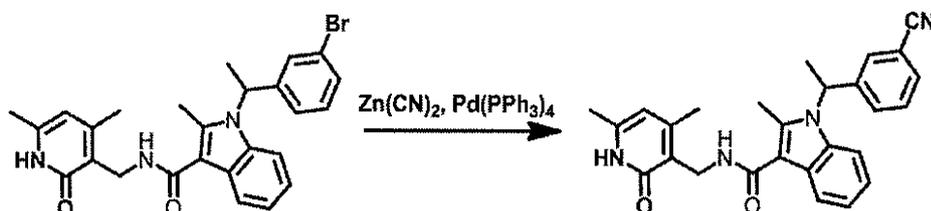
## 【0706】

[00366] 実施例 47.1 - (1-(3-シアノフェニル)エチル)-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)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド (化合物 187) の合成。

30

## 【0707】

## 【化170】



40

## 【0708】

1-(1-(3-プロモフェニル)エチル)-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)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド (化合物 171; 100 mg, 0.2 mmol)、Zn(CN)<sub>2</sub> (36 mg, 0.3 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (47 mg, 0.04 mmol) を、2 ml の DMF 中で混合し、次いで 100 °C で 30 分間、N<sub>2</sub> 下のマイクロ波 (m.w.) 中で撹拌した。反応の完結後、分離用 (pre-) HPLC (A: CH<sub>3</sub>CN、B: 水 + 0.1% HCl。A: B = 32:62。ASB C18 150 × 25 mm) によって精製して、表題化合物 (35 mg, 収率: 40%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 7.78 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.

50

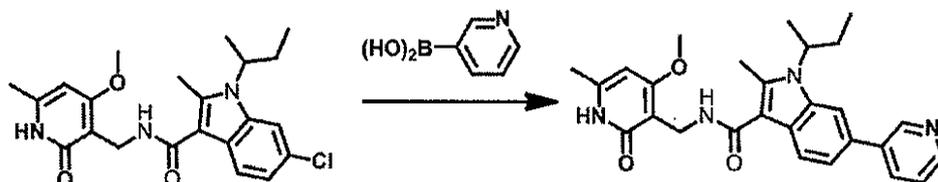
2 Hz, 1 H), 7.54 (m, 3 H), 7.13 (m, 1 H), 7.03 (d, J = 4 Hz, 2 H), 6.45 (s, 1 H), 6.04 (m, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H), 2.36 (s, 1 H), 2.02 (d, J = 7.2 Hz, 3 H)。

【0709】

【00367】実施例48. (±)-1-(sec-ブチル)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-6-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド(化合物388)の合成。

【0710】

【化171】



【0711】

(±)-1-(sec-ブチル)-6-クロロ-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド(化合物185)(50 mg, 0.12 mmol)、ピリジン-3-イルボロン酸(22 mg, 0.18 mmol)、トリシクロヘキシルメタン(7 mg, 0.024 μmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(120 mg, 0.60 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(10 mg)、水(1 mL)及び1,4-ジオキサン(4 mL)の溶液を、N<sub>2</sub>下の100 で16時間攪拌した。次いで反応物を室温まで冷却させ、そして混合物を水及びジクロロメタンで希釈し、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、そして蒸発した。残渣を分離用HPLC(装置: Gilson 215; カラム: Gemini C18 10u 150x25 mm; 移動相A: 水(0.0225%のHCl容積/容積); 移動相B: アセトニトリル(中性); 勾配: 42-62(B%); 流量: 25 ml/分)によって精製した。収集した画分を混合し、そして凍結乾燥して、1-(sec-ブチル)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-6-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール-3-カルボキシアミドを、黄色の固体(3.2 mg, 収率5.7%)として得た。LCMS(M+H+)m/z: 計算値458.23; 実測値459.0. 1H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 9.25 (s, 1 H), 8.98 (d, J = 8.4, 1 H), 8.80 (d, J = 5.6, 1 H), 8.18 (t, J = 5.6, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 8.0, 1 H), 7.60 (d, J = 8.4, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 4.64 (m, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.13 (s, 3 H), 2.73 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 2.30 (m, 1 H), 2.03-2.10 (m, 1 H), 1.71 (d, J = 6.8, 3 H), 0.77 (t, J = 7.6, 3 H)。

【0712】

【00368】以下の表に示す化合物は、適当な出発物質及び改変を使用して、この実施例中に概略記載した一般的方法によって調製した。構造は図1に示す。

【0713】

10

20

30

40

【表 28】

| 化合物 | 名称                                                                                                                  | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | m/z |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 389 | (±)-1-(sec-ブチル)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-6-フェニル-1H-インドール-3-カルボキシアミド                      | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.77 (d, J=8.4, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (d, J=7.6, 2H), 7.43-7.48 (m, 3H), 7.35 (t, J=7.6, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.18-2.24 (m, 1H), 1.94-2.01 (m, 1H), 1.64 (d, J=7.2, 3H), 0.76 (t, J=7.6, 3H)                                                                                                                             | 458 |
| 349 | (±)-1-(sec-ブチル)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-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-3-カルボキシアミド | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 0.74-0.78 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.59-1.61 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.88-1.98 (m, 1H), 2.18 (s, 5H), 2.74 (s, 3H), 3.02-3.04 (t, J=5.0 Hz, 3H), 3.55-3.58 (t, J=5.2 Hz, 3H), 3.85-3.86 (d, J=4.4 Hz, 3H), 4.45 (brs, 1H), 4.66-4.68 (d, J=5.6 Hz, 2H), 5.89 (s, 1H), 6.62-6.65 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.15-7.17 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.64-7.67 (m, 2H), 7.85-7.87 (d, J=8 Hz, 1H), 8.42-8.43 (d, J=2.8 Hz, 1H) | 543 |

10

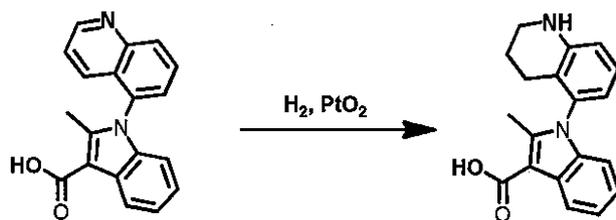
20

## 【0714】

[00369] 実施例 49. 2-メチル-1-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸の合成。

## 【0715】

## 【化172】



30

## 【0716】

2-メチル-1-(キノリン-5-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸(実施例 40)(25 mg)の酢酸(3 mL)中の溶液に、PtO<sub>2</sub>(50 mg)を22 で加えた。反応物を22 のH<sub>2</sub>ボール下で、20時間攪拌した。次いで混合物を濾過し、そして濾液を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン:メタノール=70:1で溶出して精製して、表題化合物を、黄色の固体(20 mg、71%)として得た。

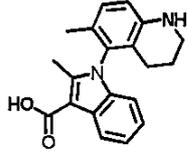
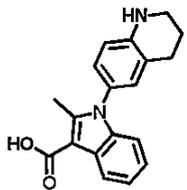
## 【0717】

[00370]以下の表に示す化合物は、適当な出発カルボン酸アルキルを使用して、この実施例中に概略記載した一般的方法によって調製した。

40

## 【0718】

【表 29】

| 名称                                                          | 構造                                                                                 | m/z |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2-メチル-1-(6-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-5-yl)-1H-インドール-3-カルボン酸 |  | 321 |
| 2-メチル-1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-yl)-1H-インドール-3-カルボン酸       |  | 307 |

10

## 【0719】

[00371]この実施例のカルボン酸を、本発明のある種の化合物の合成において実施例36の工程4の出発物質として使用した。

[00372]実施例50. 2-メチル-1-(3-メチルブタノイル)-1H-インドール-3-カルボン酸の合成。表題化合物を、本発明のある種の化合物の合成において実施例36の工程4の出発物質として使用した。

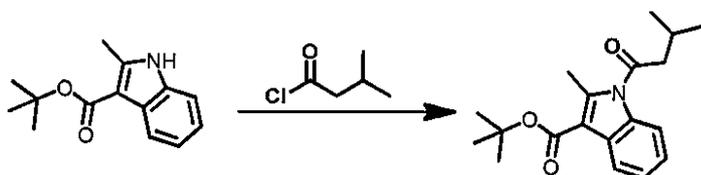
20

## 【0720】

[00373]工程1: 2-メチル-1-(3-メチルブタノイル)-1H-インドール-3-カルボン酸 tert-ブチル

## 【0721】

## 【化173】



30

## 【0722】

2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 tert-ブチル (300 mg、1.30 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の溶液に、水素化ナトリウム (103.76 mg、2.59 mmol、60%) を加えた。混合物を0 で30分間攪拌した。次いで塩化3-メチルブタノイル (234.60 mg、1.95 mmol) を0 で加え、そして混合物を室温 (25 ) で2時間攪拌した。混合物を氷で冷却し、水 (5 mL) でクエンチし、酢酸エチル (20 mL) で希釈し、食塩水 (20 mL) で洗浄し、酢酸エチルで3回 (20 mL x 3) 抽出し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルのカラム (0% 5% PE/E A) によって精製して、表題化合物 (200 mg、収率: 48.89%) を得た。

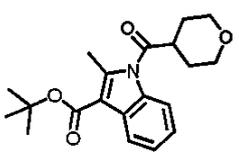
40

## 【0723】

[00374]以下に示す化合物は、適当な出発物質及び改変を使用して、上記に概略記載した一般的方法によって調製した。

## 【0724】

【表 3 0】

| 名称                                                                     | 構造                                                                                | m/z |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-<br>-ピラン-4-カルボニル)-1H-<br>-インドール-3-カルボン酸tert<br>-ブチル |  | 344 |

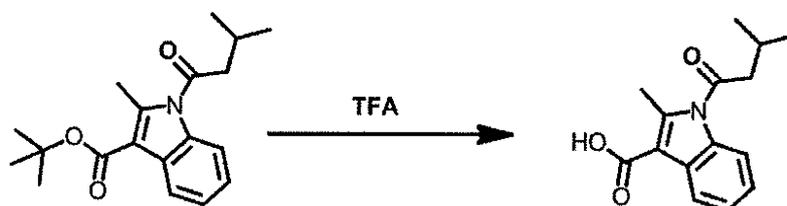
10

## 【0725】

[00375]工程2：2-メチル-1-(3-メチルブタノイル)-1H-インドール-3-カルボン酸：

## 【0726】

## 【化174】



20

## 【0727】

2-メチル-1-(3-メチルブタノイル)-1H-インドール-3-カルボン酸tert-ブチル(200mg、634.10 $\mu$ mol)のジクロロメタン(5mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(5mL)を加えた。混合物を室温(25 $^{\circ}$ )で1時間攪拌した。混合物を蒸発し、そしてジクロロメタン及び水間に分配した。水層をジクロロメタン(10mL $\times$ 2)で洗浄し、有機層を混合し、硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで濾過し、そして真空中で濃縮して、表題化合物(30mg、収率：89%)を得た。

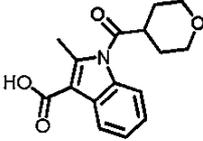
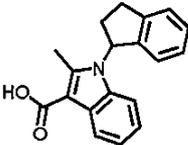
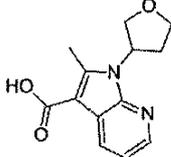
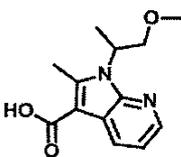
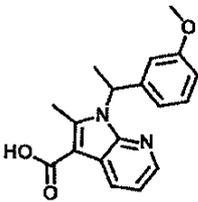
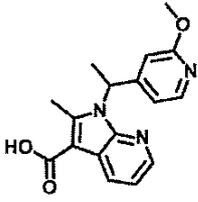
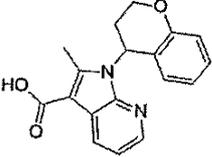
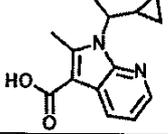
30

## 【0728】

[00376]以下の表に示すカルボン酸は、適当な出発物質及び改変を使用して、上記に概略記載した一般的方法によって調製した。

## 【0729】

【表 3 1 - 1】

| 名称                                                            | 構造                                                                                   | m/z |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸)                    |    | 288 |
| (±)-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 |    | 292 |
| (±)-2-メチル-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸        |    | 247 |
| (±)-1-(1-メキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸        |    | 249 |
| (±)-1-(1-(3-メキシフェニル)エチル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸      |   | 311 |
| (±)-1-(1-(2-メキシピリジン-4-イル)エチル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 |  | 312 |
| 1-(クロマン-4-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸                 |  | 309 |
| (±)-1-(1-シクロプロピルエチル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸          |  | 245 |

10

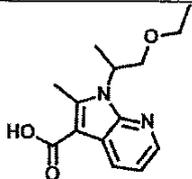
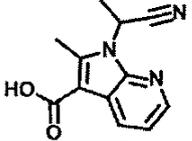
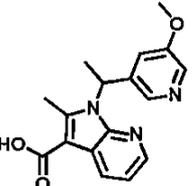
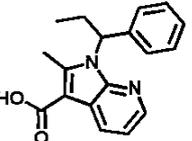
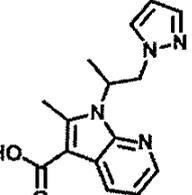
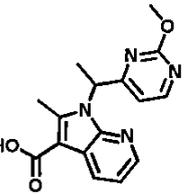
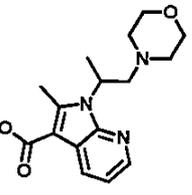
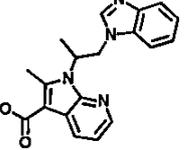
20

30

40

【 0 7 3 0 】

【表 3 1 - 2】

| 名称                                                                           | 構造                                                                                   | m/z |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| (±)-1-(1-(1-エトキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸                   |    | 263 |
| (±)-1-(1-(1-シアノエチル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸                          |    | 230 |
| (±)-1-(1-(1-(5-メトキシピリジン-3-イル)エチル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸            |    | 312 |
| (±)-2-メチル-1-(1-(1-フェニルプロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸                        |    | 295 |
| (±)-1-(1-(1-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸        |  | 285 |
| (±)-1-(1-(1-(2-メトキシピリミジン-4-イル)エチル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸           |  | 313 |
| (±)-2-メチル-1-(1-(1-モルホリノプロパン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸                  |  | 304 |
| (±)-1-(1-(1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 |  | 335 |

10

20

30

40

【 0 7 3 1 】

【表 3 1 - 3】

| 名称                                                                      | 構造 | m/z |
|-------------------------------------------------------------------------|----|-----|
| (±)-1-(1-(3-シアノフェニル)エチル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸                |    | 306 |
| 1-(3-メトキシブタン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸                      |    | 263 |
| (±)-1-(1-(3-カルバモイルフェニル)エチル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸             |    | 324 |
| 2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸                  |    | 261 |
| (±)-2-メチル-1-(1-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 |    | 312 |
| (±)-2-メチル-1-(1-(メチルスul fonイル)プロパン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸       |    | 297 |
| (±)-2-メチル-1-(1-(ピリジン-2-イルoxy)プロパン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸       |    | 312 |
| 2-メチル-1-(3-(メチルスルホニル)ブタン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸                         |    | 310 |
| 1-シクロペンチル-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸                               |    | 245 |

10

20

30

40

【 0 7 3 2 】

【表 3 1 - 4】

| 名称                                                                           | 構造 | m/z |
|------------------------------------------------------------------------------|----|-----|
| (±)-1-(1-シアノプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸                       |    | 244 |
| (±)-1-(4-アミノ-4-オキソブタン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸                  |    | 262 |
| (±)-2-メチル-1-(1-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 |    | 312 |
| 1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸                    |    | 263 |
| (±)-2-メチル-1-(1-(ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸              |    | 302 |
| (±)-1-(4-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸                      |    | 249 |
| (±)-2-メチル-1-(ピペリジン-1-イルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸                      |    | 324 |
| (±)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸                          |    | 235 |

【 0 7 3 3 】

10

20

30

40

【表 3 1 - 5】

| 名称                                                                   | 構造 | m/z |
|----------------------------------------------------------------------|----|-----|
| (±)-1-(3-メキシブタン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸                         |    | 262 |
| (±)-1-(1-メキシプロパン-2-イル)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 |    | 317 |
| (±)-2-メチル-1-(4,4,4-トリフルオロ-3-メキシブタン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸            |    | 316 |
| (±)-1-(3-メキシペンタン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸               |    | 277 |
| 1-(3-メキシペンタン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸                            |    | 276 |
| 1-(1-メキシ-1-フェニルプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸            |    | 325 |

10

20

30

## 【0734】

[00377]それぞれの上記のカルボン酸を、本発明のある種の化合物の合成における実施例 3 6 の工程 4 の出発物質として使用した。

40

[00378]実施例 5 1 . 1 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルの合成。

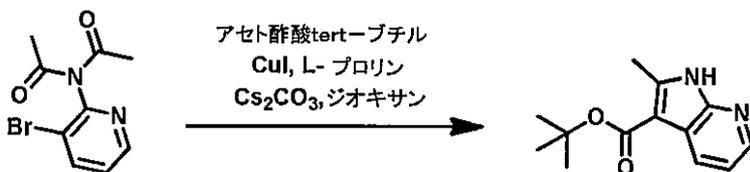
## 【0735】

本発明のある種の化合物の合成における実施例 3 6 の工程 3 の出発物質としての表題化合物。

[00379] 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル :

## 【0736】

## 【化175】



## 【0737】

N-アセチル-N-(3-プロモピリジン-2-イル)アセトアミド(14.815 g、57.6 mmol)を含有する500 mLの丸底フラスコに、ヨウ化銅(I)(1.098 g、5.76 mmol)、L-プロリン(1.327 g、11.53 mmol)、炭酸セシウム(28.2 g、86 mmol)を、次いでアセト酢酸t-ブチル(11.47 mL、69.2 mmol)及びジオキサン(100 mL)を加えた。反応物をN<sub>2</sub>で3回排気/置換し、次いで隔壁及びN<sub>2</sub>入口を設置し、そして一晩70 °Cで加熱した。無機の固体をセライト上の濾過によって除去し、そしてケーキを100 mLのEtOAcで洗浄した。この溶液を濃縮し、そして残渣を250 mLの食塩水及び250 mLのEtOAc間に分配した。水層を更にEtOAc(2×250 mL)で抽出し、そして混合した有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー(CC)によって、溶出剤として1:1のEtOAc:ヘキサンを使用して精製して、(2.7 g、20.2%)の2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチルを得た。LRMS(M+H<sup>+</sup>)m/z: 計算値233.28; 実測値233.1。

10

20

## 【0738】

[00380]以下の表に示す化合物は、適当な出発物質及び改変を使用して、上記に概略記載した一般的方法によって調製した。

## 【0739】

## 【表32】

| 名称                                                                  | 構造 | m/z |
|---------------------------------------------------------------------|----|-----|
| 2-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル               |    | 301 |
| 6-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸エチル |    | 389 |

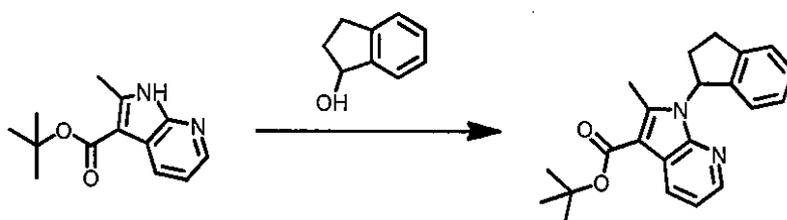
30

## 【0740】

[00381]1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル:

## 【0741】

## 【化176】



## 【0742】

2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸エチルtert-

50

ブチル (100 mg、0.74 mmol)、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール (176 mg、0.74 mmol)、 $\text{PPh}_3$  (195 mg、1.49 mmol) の溶液を、乾燥 THF (10 mL) 中で 0 の窒素雰囲気下で撹拌した。この混合物に DIAD (150 mg、1.48 mmol) を 5 分の時間をかけて滴下により加え、そして反応物を室温で 16 時間撹拌した。混合物を食塩水で洗浄し、乾燥し、そして濃縮して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を、シリカゲルのクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 5 : 1) によって精製して、1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (150 mg、60%) を得た。

【0743】

[00382]以下の表に示す化合物は、適当な出発物質及び改変を使用して、上記に概略記載した一般的方法によって調製した。

【0744】

【表 3 3 - 1】

| 名称                                                                          | 構造 | m/z |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|-----|
| (±)-tert-ブチル 1-(sec-ブチル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸                    |    | 289 |
| (±)-tert-ブチル 2-メチル-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸             |    | 303 |
| tert-ブチル 1-(クロマン-4-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸                      |    | 364 |
| (±)-tert-ブチル 1-(1-シクロプロピルエチル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸               |    | 301 |
| (±)-tert-ブチル 2-メチル-1-(1-フェニルプロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸                 |    | 351 |
| (±)-tert-ブチル 1-(1-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 |    | 341 |
| tert-ブチル 2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸             |    | 317 |
| tert-ブチル 1-シクロペンチル-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸                          |    | 301 |

10

20

30

40

【 0 7 4 5 】

【表 3 3 - 2】

| 名称                                                                       | 構造 | m/z |
|--------------------------------------------------------------------------|----|-----|
| (±)-tert-ブチル 2-メチル-1-(1-(ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 |    | 358 |

## 【0746】

[00383]それぞれの上記のカルボン酸アルキルを、本発明のある種の化合物の合成における実施例36の工程3の出発物質として使用した。

10

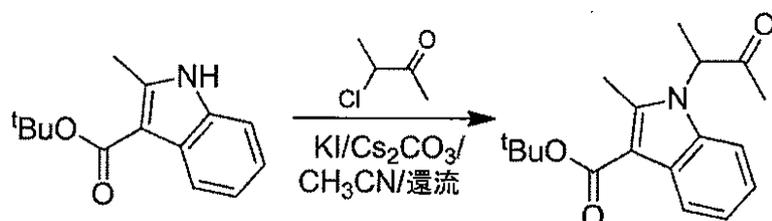
[00384]実施例52. 2-メチル-1-(3-(メチルチオ)ブタン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸 tert-ブチルの合成。表題化合物を、本発明のある種の化合物の合成における実施例36の工程3の出発物質として使用した。

## 【0747】

[00385]工程1: 2-メチル-1-(3-オキシブタン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸 tert-ブチル:

## 【0748】

## 【化177】



20

## 【0749】

2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 tert-ブチル (2 g、8.65 mmol) 及び 3-クロロブタン-2-オン (1.1 g、10.38 mmol) の、アセトニトリル (18 mL) 中の溶液に、炭酸カリウム (3.2 g、25.8 mmol) 及びヨウ化カリウム (1.4 g、8.65 mmol) を加えた。反応混合物を 90 ° で一晩撹拌した。反応混合物に水 (20 mL) を加えた。水層を酢酸エチル (50 mL × 4) で抽出した。混合した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。粗製の生成物を、シリカゲルのカラム (石油エーテル/酢酸エチル 100:1 から 80:1 まで) によって精製して、2-メチル-1-(3-オキシブタン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸 tert-ブチル (600 mg、収率: 23%) を、黄色の油状物として得た。LRMS (M + H<sup>+</sup>) m/z: 計算値 301.17; 実測値 302。

30

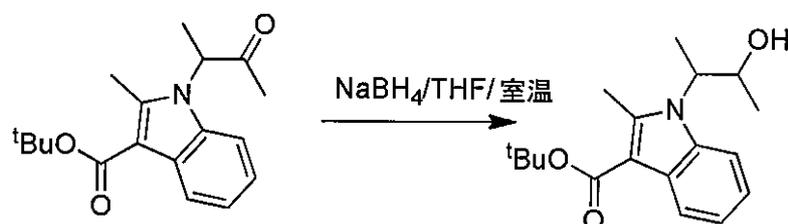
## 【0750】

[00386]工程2: 1-(3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 tert-ブチル:

40

## 【0751】

## 【化178】



## 【0752】

50

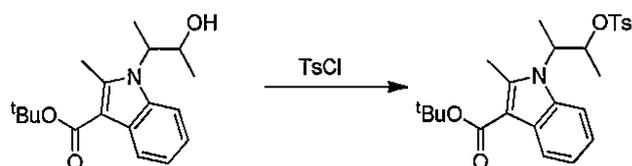
2 - メチル - 1 - ( 3 - オキシブタン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 tert - ブチル ( 120 mg、0.39 mmol ) のテトラヒドロフラン ( 3 mL ) 中の混合物に、水素化ホウ素ナトリウム ( 79 mg、2.08 mmol ) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を水 ( 3 mL ) を加えることによってクエンチし、そして酢酸エチル ( 20 mL × 4 ) で抽出した。混合した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、1 - ( 3 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 tert - ブチル ( 110 mg、収率：93% ) を、黄色の油状物として得た。LRMS ( M + H<sup>+</sup> ) m / z : 計算値 303.17 ; 実測値 304。

【0753】

[00387] 工程 3 : 2 - メチル - 1 - ( 3 - ( トシルオキシ ) ブタン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 tert - ブチル :

【0754】

【化179】



【0755】

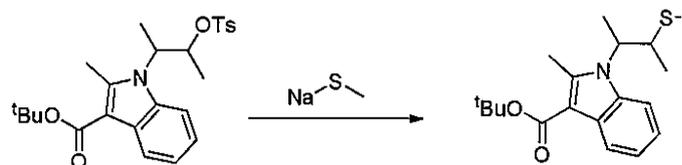
2 - メチル - 1 - ( 3 - オキシブタン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 tert - ブチル ( 1.1 g、3.6 mmol ) のジクロロメタン ( 4 mL ) 中の混合物に、塩化 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホニル ( 1.3 g、7.2 mmol )、及び 1,4 - ジアザピシクロ [ 2.2.2 ] オクタン ( 1.2 g、10.8 mmol ) を 0 で加えた。反応混合物を 0 で 3 時間攪拌した。反応混合物を水 ( 30 mL ) に加えた。水層をジクロロメタン ( 10 mL × 3 ) で抽出し、混合した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、2 - メチル - 1 - ( 3 - ( トシルオキシ ) ブタン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 tert - ブチル ( 1.6 g、収率：96% ) を、黄色の油状物として得た。LRMS ( M + H<sup>+</sup> ) m / z : 計算値 457.19 ; 実測値 458

【0756】

[00388] 工程 4 : 2 - メチル - 1 - ( 3 - ( メチルチオ ) ブタン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 tert - ブチル :

【0757】

【化180】



【0758】

化合物 2 - メチル - 1 - ( 3 - ( トシルオキシ ) ブタン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 tert - ブチル ( 200 mg、0.43 mmol ) の N,N - ジメチルホルムアミド ( 2 mL ) 中の混合物に、ナトリウムメタンチオレート ( 994 mg、1.44 mmol ) を加えた。反応混合物を 110 で 4 時間攪拌した。反応を水 ( 6 mL ) を加えることによってクエンチした。水層を酢酸エチル ( 30 mL × 3 ) で抽出し、そして有機層を濃縮した。粗製の生成物を分離用 TLC ( 溶出：石油 / 酢酸エチル ; 5 : 1 ) によって精製して、生成物 2 - メチル - 1 - ( 3 - ( メチルチオ ) ブタン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 tert - ブチル ( 100 mg、収率：68% ) を得た。LRMS ( M + H<sup>+</sup> ) m / z : 計算値 333.18 , 実測値 334。

10

20

30

40

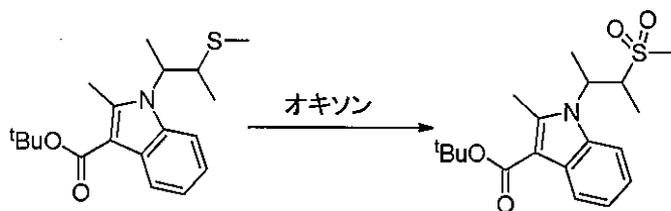
50

【0759】

[00389] 2 - メチル - 1 - ( 3 - ( メチルチオ ) ブタン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 tert - ブチル :

【0760】

【化181】



10

【0761】

化合物 ( 4 - メトキシ - 6 - メチルピリジン - 3 - イル ) メタンアミン ( 100 mg、0.3 mmol ) のジクロロメタン ( 3 mL ) 及び水 ( 3 mL ) 中の溶液に、オキシソ ( 3.7 g、6 mmol ) を加えた。反応混合物を室温で 48 時間攪拌した。反応を水 ( 20 mL ) を加えることによってクエンチした。水層をジクロロメタン ( 50 mL × 3 ) で抽出し、そして有機層を濃縮した。粗製の生成物を分離用 TLC ( 溶出 : 石油エーテル : 酢酸エチル 3 : 1 ) によって精製して、化合物 2 - メチル - 1 - ( 3 - ( メチルスルホニル ) ブタン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 tert - ブチル ( 30 mg、収率 : 27.5% ) を、黄色の固体として得た。LRMS ( M + H<sup>+</sup> ) m/z : 計算値 365.17, 実測値 366。

20

【0762】

[00390] 実施例 53 . ( R 又は S ) - 2 - メチル - 1 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボン酸エチルの合成。表題化合物を、本発明のある種の化合物の合成における実施例 36 の工程 3 の出発物質として使用した。

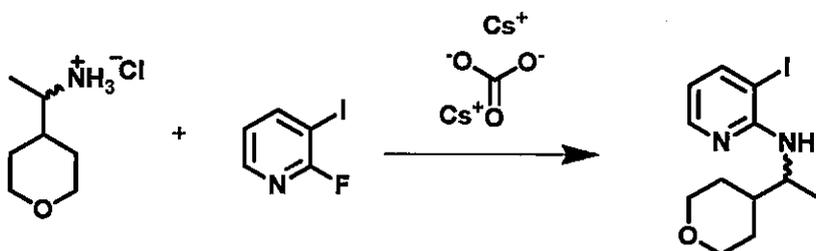
【0763】

[00391] 工程 1 : ( R 又は S ) - N - ( ( 4 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - オキシ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 2 - メチル - 1 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボキシアミド :

30

【0764】

【化182】



40

【0765】

2 - フルオロ - 3 - ヨードピリジン ( 2.14 g、9.60 mmol )、塩化 ( S ) - 又は ( R ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エタンアミニウム ( 1.2175 g、7.35 mmol ) 及び炭酸セシウム ( 7.54 g、23.14 mmol ) を含有する再密封可能なバイアルに、DMAc ( 10 mL ) を加えた。その後、バイアルを密封し、そして 125 °C の浴に入れた。125 °C で 48 時間攪拌した後、反応混合物を室温に冷却し、そして EtOAc と水間に分配した。水層を EtOAc ( 3 × ) で抽出した。混合した有機層を最小量の水 ( 2 × ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮して、不均一な褐色の油状物を得た。油状物を EtOAc / ヘキサン ( 1 : 3 ) で希釈し、そして濾過した。固体を EtOAc : ヘキサン ( 1 : 3 ) で洗浄し、そして濾液を濃縮し

50

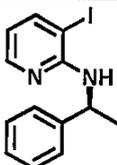
て、褐色の油状物を得た。得られた油状物を B i o t a g e 装置 (40 g、勾配溶出 2% EtOAc : 98% ヘキサンから 10% EtOAc : 90% ヘキサンまで、次いで 10% EtOAc : 90% ヘキサンの均一濃度) で精製した。生成物 (S) - 又は (R) - 3 - ヨード - N - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) ピリジン - 2 - アミン (0.84 g、2.53 mmol、34.4% 収率) を、透明な無色の油状物として得た。LRMS (M + H<sup>+</sup>) m/z : 計算値 333.0 ; 実測値 333。

【0766】

[00392] 以下の表に示す化合物は、適当な出発物質及び改変を使用して、上記に概略記載した一般的方法によって調製した。

【0767】

【表 3 4】

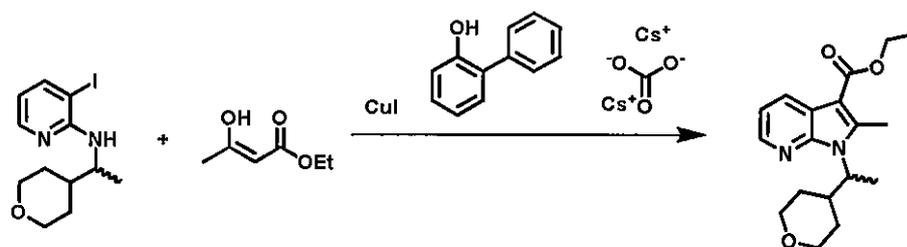
| 名称                                  | 構造                                                                                | m/z |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|
| (S) - 3-ヨード-N-(1-フェニルエチル)ピリジン-2-アミン |  | 325 |

【0768】

[00393] 工程 2 : (R 又は S) - 2 - メチル - 1 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル :

【0769】

【化 1 8 3】



【0770】

(S) - 又は (R) - 3 - ヨード - N - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) ピリジン - 2 - アミン (0.333 g、1.002 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.0084 g、0.044 mmol)、ピフェニル - 2 - オール (0.018 g、0.106 mmol)、及び炭酸セシウム (0.672 g、2.062 mmol) を含有する再密封可能なバイアルを、THF (3.5 mL) で希釈した。オレンジ色の混合物に、3 - ヒドロキシブタ - 2 - エン酸エチル (0.25 mL、1.977 mmol) を加えた。得られた青緑色の内容物を N<sub>2</sub> (ガス) で排気及び置換 (×3) した。その後、バイアルを密封し、そして 100 °C に加熱した。24 時間後、反応混合物を室温に冷却し、そしてセライトのパッドで濾過した。フィルターパッドを EtOAc (×3) で洗浄し、そして濾液を濃縮して、濃厚な褐色の油状物を得た。得られた油状物を B i o t a g e 装置 (50 g、勾配溶出 2% EtOAc : 98% ヘキサンから 15% EtOAc : 85% ヘキサンまで、次いで 15% EtOAc : 85% ヘキサン) で精製した。生成物 (S) - 又は (R) - 2 - メチル - 1 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル (0.257 g、0.812 mmol、81.0% 収率) を、白色の泡状物として単離した。LRMS (M + H<sup>+</sup>) m/z : 計算値 317.2 ; 実測値 317。

【0771】

[00394] 以下の表に示す化合物は、適当な出発物質及び改変を使用して、上記に概略記

10

20

30

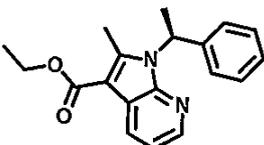
40

50

載した一般的方法によって調製した。

【0772】

【表35】

| 名称                                                   | 構造                                                                                 | m/z |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| (S)-2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸エチル |  | 309 |

10

【0773】

[00395]この化合物を、更に本発明のある種の化合物の合成における実施例36の工程3の出発物質として使用した。

[00396]実施例54. N-( (4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-(3-(メチルカルバモイル)フェニル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物263)の合成。

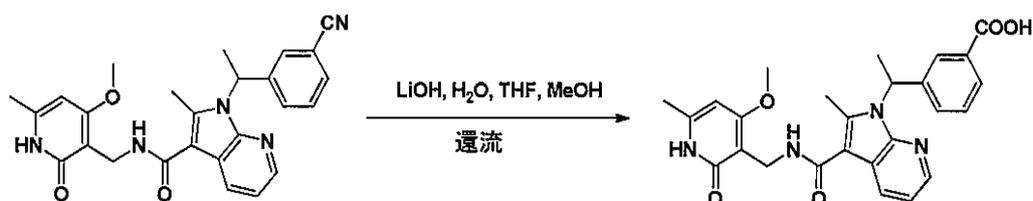
【0774】

[00397]工程1: 3-(1-(3-( (4-メトキシ-6-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)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)エチル)安息香酸:

20

【0775】

【化184】



【0776】

水(5 mL)中の水酸化リチウム水和物(10.51 mg、0.439 mmol)を、テトラヒドロフラン(2 mL)及びメタノール(3 mL)中の、1-(1-(3-シアノフェニル)エチル)-N-( (4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキサミド(20 mg、0.044 mmol)に加え、そして得られた混合物を100で12時間撹拌した。混合物を蒸発し、水(1 mL)を加え、塩酸水溶液(1 M)でpH=2に酸性化した。沈殿物の固体を濾過し、そして乾燥して、表題化合物(20 mg、収率: 96%)を得た。

30

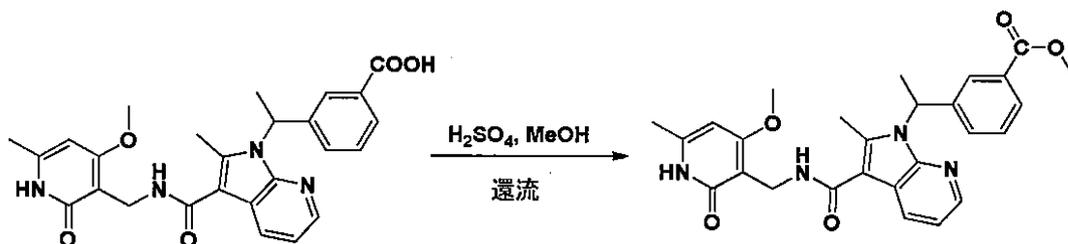
【0777】

[00398]工程2: 3-(1-(3-( (4-メトキシ-6-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)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)エチル)安息香酸メチル:

40

【0778】

## 【化185】



## 【0779】

3 - (1 - (3 - ((4 - メトキシ - 6 - 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) - 2 - メチル - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 1 - イル)エチル)安息香酸 (20 mg、0.042 mmol) の MeOH (6 mL) 中の溶液に、2 - 3 滴の硫酸を加えた。混合物を 70 °C で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発した。残渣を水 (3 mL) 中に溶解し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液によってクエンチし、EA (10 × 3) で抽出した。混合した有機相を硫酸ナトリウムによって乾燥し、そして次いで濾過した。濾液を濃縮して、表題化合物 (20 mg、収率 97%) を得た。

10

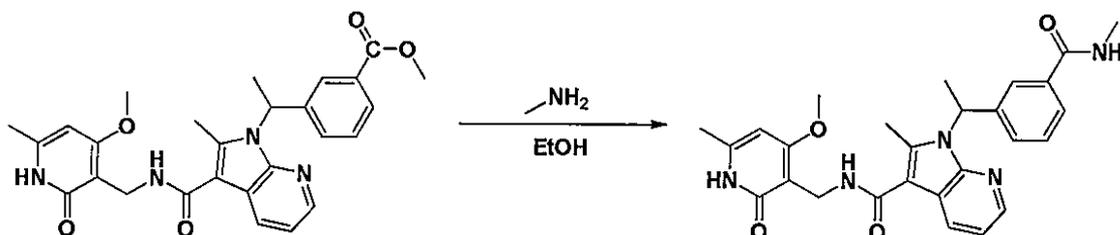
## 【0780】

[00399]工程3: N - ((4 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - メチル - 1 - ((1 - (3 - (メチルカルバモイル)フェニル)エチル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - カルボキシアミド (化合物 263):

20

## 【0781】

## 【化186】



30

## 【0782】

3 - (1 - (3 - ((4 - メトキシ - 6 - 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) - 2 - メチル - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 1 - イル)エチル)安息香酸メチル (20 mg、0.041 mmol) を、30% のメチルアミンのエタノール溶液 (10 mL) に加えた。混合物を、約 0.34 MPa (50 Psi) 下の 100 °C で 12 時間、100 mL の密封した試験管中で攪拌した。溶媒を蒸発し、そして残渣を、分離用 HPLC (装置: Gilson GX281 カラム: ASB C18 150 × 2.5 mm × 5 μm 移動相 A: 0.05% アンモニア溶液を伴う水 移動相 B: MeCN カラム温度: 30 °C 勾配: 15 分で 17 - 47% B) によって精製して、表題化合物 (17.4 mg、収率: 30%) を得た。LRMS (M + H<sup>+</sup>) m/z: 計算値 488.22; 実測値 488.0. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 2.01 (d, J = 7.28 Hz, 3H) 2.26 (s, 3H) 2.50 (s, 3H) 2.96 (d, J = 4.63 Hz, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.64 (d, J = 5.51 Hz, 2H) 5.95 (s, 1H) 6.14 (br. s., 1H) 6.55 (d, J = 8.16 Hz, 1H) 7.05 - 7.13 (m, 1H) 7.33 (t, J = 8.05 Hz, 1H) 7.51 - 7.59 (m, 1H) 7.60 - 7.64 (m, 1H) 8.24 (d, J = 5.51 Hz, 2H)。

40

## 【0783】

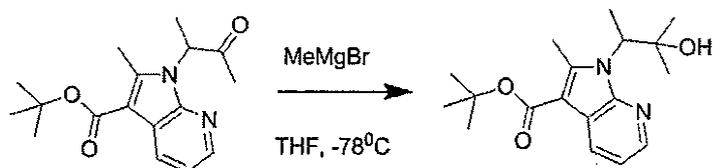
[00400]実施例 55. 1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 イル) - 2 - メチル - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルの合成。

50

表題化合物を、本発明のある種の化合物の合成における実施例36の工程3の出発物質として使用した。

【0784】

【化187】



【0785】

2-メチル-1-(3-オキソプロパン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル(0.6g、2mmol)のTHF(10mL)中の溶液に、CH<sub>3</sub>MgBr(2mL、6mmol)を-78で加えた。混合物を-78で3時間撹拌した。水(4mL)を加え、そして混合物を酢酸エチル(30mL×3)によって抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。粗製の生成物を濃縮し、そして分離用TLC(溶出:石油エーテル/酢酸エチル=4/1)によって精製して、1-(3-ヒドロキシ-3-メチルプロパン-2イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル(300mg、49%)を得た。

【0786】

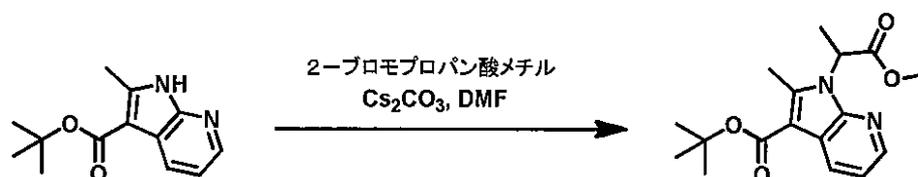
[00401]実施例56. (±)-1-(1-(メトキシ(メチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルの合成。表題化合物を、本発明のある種の化合物の合成における実施例36の工程3の出発物質として使用した。

【0787】

[00402]工程1:(±)-1-(1-メトキシ-1-オキソプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル:

【0788】

【化188】



【0789】

パイレックス(登録商標)のバイアルに、2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル(2.491g、10.72mmol)及び炭酸セシウム(4.54g、13.94mmol)を加えた。バイアルの雰囲気をもN<sub>2</sub>で3回排気/置換し、次いでDMF(24mL)及び2-ブロモプロパン酸メチル(2.393mL、21.45mmol)を加えた。反応物を周囲温度で一晩混合した。反応物を半飽和の食塩水に注ぎ、そしてEtOAcで抽出した。混合した有機層を水で、次いで食塩水でそれぞれ1回洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、シリカゲル上に沈積させ、そしてCC(Biotage、100gカラム)によって、溶出剤としてヘキサン中の25%(6カラム体積(CV))、次いで50%EtOAc(6カラム体積(CV))を使用して精製して、(±)-1-(1-メトキシ-1-オキソプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル(2.132g、64%)を得た。LRMS(M+H<sup>+</sup>)m/z:計算値319.37;実測値319.2。

【0790】

10

20

30

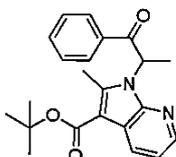
40

50

[00403]以下の表に示す化合物は、適当な出発物質及び改変を使用して、この実施例の工程1に概略記載した一般的方法によって調製した。

【0791】

【表36】

| 名称                                                                | 構造                                                                                 | m/z |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2-メチル-1-(1-オキソ-1-フェニルプロパン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル |  | 365 |

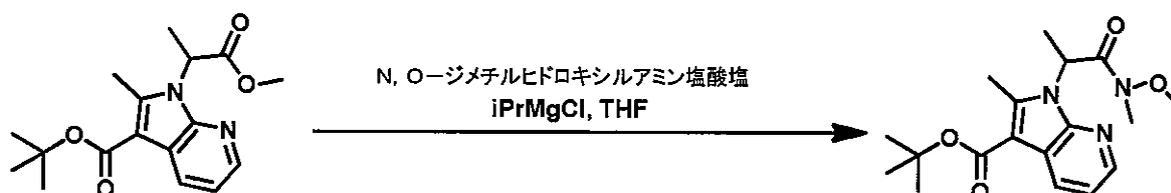
10

【0792】

[00404]工程2：(±)-1-(1-(メトキシ(メチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル：

【0793】

【化189】



20

【0794】

100 mLの丸底フラスコに、(±)-1-(1-メトキシ-1-オキソプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル(0.958 g、3.01 mmol)及びN, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(0.440 g、4.51 mmol)を加えた。フラスコをN<sub>2</sub>で3回排気/置換し、次いでTHF(17 mL)を加え、そして反応物を-40℃に冷却した。塩化イソプロピルマグネシウム(4.51 mL、9.03 mmol)を滴下により加え、そして反応物をこの温度で1時間混合し、次いで1時間で0℃に温め、次いで1NのHClでクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水で、次いで食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮し、DCMの援助によりシリカゲル上に沈積し、そしてCCによって、溶出剤としてヘキサン中の25% EtOAcを使用して精製して、(±)-1-(1-(メトキシ(メチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル(0.630 g、60.3%)を得た。LRMS(M+H<sup>+</sup>)m/z：計算値348.41；実測値348.2。

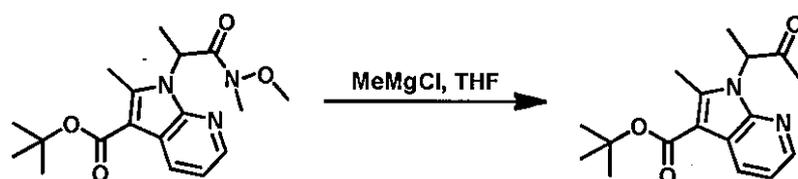
30

【0795】

[00405]工程3：(±)-2-メチル-1-(3-オキソブタン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル：

【0796】

【化190】



40

【0797】

50

$N_2$  の雰囲気下の 50 mL の丸底フラスコに、(±)-1-(1-(メトキシ(メチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (0.630 g、1.813 mmol) 及び THF (30 mL) を加えた。溶液を 0 に冷却し、次いで臭化メチルマグネシウム (2.59 mL、3.63 mmol) を加え、そして反応物を、LCMS によってモニターしながら周囲温度にゆっくりと温めた。反応を周囲温度で 3 時間行った。50 mL の 1 N の HCl、50 mL の食塩水でクエンチし、EtOAc で抽出し、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮して、(±)-2-メチル-1-(3-オキソブタン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルを得て、これを次の反応に直接使用した。LRMS ( $M+H^+$ ) m/z : 計算値 303.37 ; 実測値 303.1。

10

【0798】

[00406] 実施例 57. (±)-N-( (4-メトキシ-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-(3-(2-メトキシエトキシ)ブタン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキサミド 2,2,2-トリフルオロ酢酸塩 (化合物 297) の合成。

【0799】

[00407] 工程 1 : (±)-1-(3-(2-メトキシエトキシ)ブタン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル :

【0800】

20

【化191】



【0801】

水素化ナトリウム (0.026 g、0.657 mmol) 及び (±)-1-(3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (0.1 g、0.329 mmol) を、25 mL の丸底フラスコ (rbf) に加え、そして雰囲気を  $N_2$  で置換した。DMF (5 mL) を加え、そして反応物を 40 で 1 時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、そして 1-ブロモ-2-メトキシエタン (0.062 mL、0.657 mmol) を加えた。反応物を 90 で 3 日間加熱した。LCMS は約 60% の転換を示した。反応物を半飽和の食塩水中に注ぎ、EtOAc で抽出し、有機層を半飽和の食塩水、食塩水で洗浄し、濾過し、濃縮し、そして DCM の援助でカラムに付加した。2 x 12 g のカラム、次いでカラムを 2 CV のヘキサンで、次いでヘキサン中の 20% EtOAc で処理して、(±)-1-(3-(2-メトキシエトキシ)ブタン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (44.4 mg、37.3%) を溶出した。LRMS ( $M+H^+$ ) m/z : 計算値 363.46 ; 実測値 363.1。

30

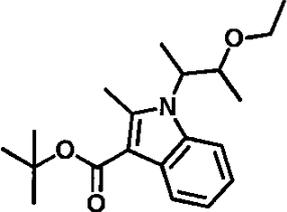
40

【0802】

[00408] 以下の表に示すカルボン酸エステルは、適当な出発物質及び改変を使用して、この実施例の工程 1 に概略記載した一般的方法によって調製した。

【0803】

【表 37】

| 名称                                                    | 構造                                                                                 | m/z |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| (±)-1-(3-エトキシブタン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸tert-ブチル |  | 332 |

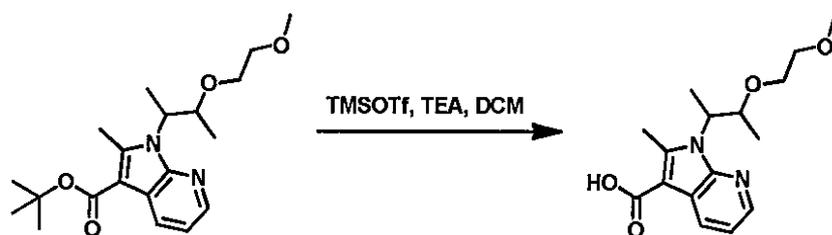
10

## 【0804】

[00409]工程2：(±)-1-(3-(2-メトキシエトキシ)ブタン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸：

## 【0805】

## 【化192】



20

## 【0806】

50 mLの丸底フラスコに、(±)-1-(3-(2-メトキシエトキシ)ブタン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル(0.0444 g、0.122 mmol)を加え、そして雰囲気 $N_2$ で3回排気/置換し、次いでDCM(10 mL)で希釈した。TEA(0.026 mL、0.184 mmol)を加え、そして反応物を0 に冷却し、続いてTMS-Otf(0.033 mL、0.184 mmol)を加えた。冷却浴を除去し、そして反応物を周囲温度で1時間混合した。LCMSはカルボン酸の完全な転換を示し、そして反応物を50 mLの1:1の1NのHCl及び食塩水でクエンチした。水層をEtOAcで3回抽出した。混合した有機層を $Na_2SO_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製の(±)-1-(3-(2-メトキシエトキシ)ブタン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸(38 mg、100%)を得て、これを、次の反応で直接使用した。LRMS(M+H<sup>+</sup>)m/z：計算値307.36；実測値307.1。

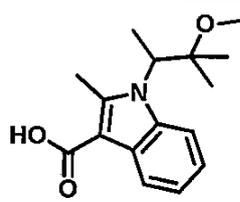
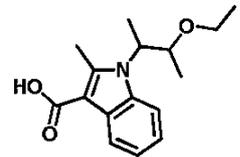
30

## 【0807】

[00410]以下の表に示すカルボン酸は、適当な出発物質及び改変を使用して、この実施例の工程2に概略記載した一般的方法によって調製した。

## 【0808】

【表 3 8】

| 名称                                                  | 構造                                                                                 | m/z |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| (±)-1-(3-メトキシ-3-メチルブタン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 |  | 276 |
| (±)-1-(3-エトキシブタン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸       |  | 276 |

10

## 【0809】

[00411]工程3：塩化(±)-1-(3-(2-メトキシエトキシ)ブタン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル：

## 【0810】

## 【化193】



20

## 【0811】

(±)-1-(3-(2-メトキシエトキシ)ブタン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸(38mg、0.124mmol)のDCM(5mL、0で乾燥)中の溶液に、1滴のDMF及び塩化オキサリル(109μl、1.240mmol)を加えた。反応をLCMSによってモニターし、そして完結時(アリコートにMeOHでクエンチすることによるメチルエステルへの転換)に、揮発性物質を除去し、トルエンと共に一回濃縮して、塩化(±)-1-(3-(2-メトキシエトキシ)ブタン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル(40mg、100%)を得て、これを次の反応に直接使用した。メチルエステルは、LRMS(M+H<sup>+</sup>)m/z：計算値321.17；実測値321.2が予測された。

30

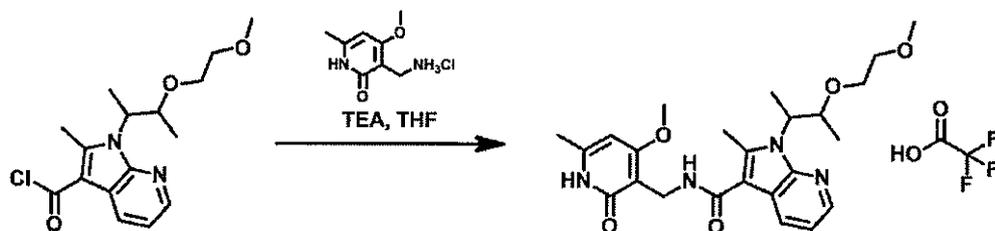
## 【0812】

[00412]工程4：(±)-N-(4-メトキシ-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-(3-(2-メトキシエトキシ)ブタン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキシアミド2,2,2-トリフルオロ酢酸塩(化合物297)：

40

## 【0813】

## 【化194】



## 【0814】

塩化(±)-1-(3-(2-メトキシエトキシ)ブタン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル(40.3 mg、0.124 mmol)及び3-(アミノメチル)-4-メトキシ-6-メチルピリジン-2(1H)-オン塩酸塩(35.5 mg、0.174 mmol)のTHF(5 mL)中の0 の溶液に、TEA(41.5 µl、0.298 mmol)を加えた。冷却浴を除去し；反応物を周囲温度で撹拌させ、そしてLCMSによってモニターした。反応は3時間で完結したと判断された。粗製の反応物を濃縮し、次いで1 mLのDMF、1.5 mLのMeOH、1 mLのH<sub>2</sub>O中に溶解し、超音波処理し、PTFEスクリーンを通して濾過し、そして逆相HPLCによって、H<sub>2</sub>O:MeCN:TFAの5-95%の3分間の勾配を使用して精製した。純粋な生成物の画分を凍結乾燥して、表題化合物(16 mg、22.6%)を、白色の固体として得た。LRMS(M+H<sup>+</sup>)m/z:計算値457.54;実測値457.2. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 11.94-11.74(m, 1H), 8.19(dd, J=1.6, 4.7 Hz, 1H), 8.10(dd, J=1.4, 7.9 Hz, 1H), 7.97(br.s., 1H), 7.10(dd, J=4.7, 7.8 Hz, 1H), 6.23(s, 1H), 4.33(br.s., 4H), 3.89-3.80(m, 3H), 3.27-3.16(m, 1H), 2.91-2.86(m, 3H), 2.84(s, 4H), 2.67(s, 3H), 2.22(s, 3H), 1.60(d, J=6.7 Hz, 3H), 1.23-1.16(m, 3H)。

## 【0815】

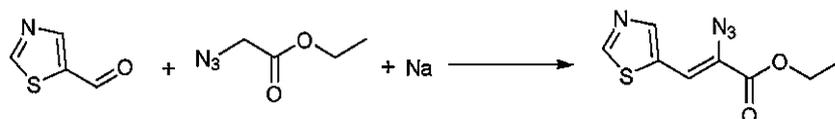
[00413]実施例58. 4-(1-メトキシプロパン-2-イル)-5-メチル-4H-ピロロ[2,3-d]チアゾール-6-カルボン酸の合成。 表題化合物を、本発明のある種の化合物の合成における実施例36の工程4の出発物質として使用した。

## 【0816】

[00414]工程1: (Z)-2-アジド-3-(チアゾール-5-イル)アクリル酸エチル:

## 【0817】

## 【化195】



## 【0818】

チアゾール-5-カルバルデヒド(20 g、176.77 mmol)及び2-アジド酢酸エチル(91.2 g、707.1 mmol)の無水エタノール(100 mL)中の溶液に、無水エタノール(1000 mL)中に溶解されたナトリウム(16.26 g、701.1 mmol)を-10 ないし0 間で滴下により加えた。添加後、混合物を0 以下で4時間撹拌し、そして次いで周囲温度に温め、そして一晩撹拌させた。反応混合物を飽和塩化アンモニウムで洗浄し、酢酸エステル(500 mL x 3)で抽出し、混合した有機相を無水の硫酸ナトリウムによって乾燥し、そして次いで濾過した。濾液を濃縮し、そしてシリカゲルのカラムクロマトグラフによって、(石油エーテル/酢酸エステル20:1 10:1)で溶出して精製して、表題化合物(9 g、23%)を、黄色の固体として得

10

20

30

40

50

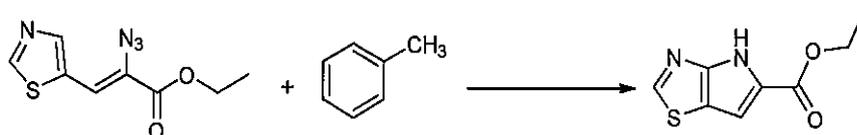
た。LCMS (M + H<sup>+</sup>) m/z : 計算値 224.04, 実測値 224.9。

【0819】

[00415]工程2: 4H-ピロロ[2,3-d]チアゾール-5-カルボン酸エチル:

【0820】

【化196】



【0821】

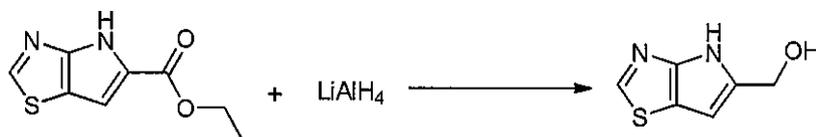
(Z)-2-アジド-3-(チアゾール-5-イル)アクリル酸エチル(9g、40.18mmol)を、無水のトルエン(100mL)中に溶解し、そして得られた反応物を120で2時間撹拌させた。反応混合物を濃縮し、そしてシリカゲルのカラムクロマトグラフによって、(石油エーテル/酢酸エステルの15:1 10:1 8:1)で溶出して精製して、表題化合物(5g、63.5%)を、黄色の固体として得た。LCMS (M + H<sup>+</sup>) m/z : 計算値 196.03, 実測値 196.9。

【0822】

[00416]工程3: (4H-ピロロ[2,3-d]チアゾール-5-イル)メタノール:

【0823】

【化197】



【0824】

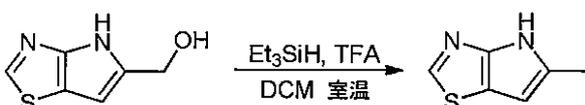
4H-ピロロ[2,3-d]チアゾール-5-カルボン酸エチル(5g、25.48mmol)及び無水のテトラヒドロフラン(100mL)中の溶液に、無水のテトラヒドロフラン(50mL)に溶解された水素化アルミニウムリチウム(4.34g、127.5mmol)を、-10ないし0間で滴下により加えた。添加後、混合物を0以下で1時間撹拌し、そして次いで周囲温度まで温め、そして室温で3時間撹拌させた。反応混合物を0に冷却し、10mLの水によって、次いで10mLの4Nの水酸化ナトリウムによってクエンチした。得られた白色の沈殿物を濾過して取出し、酢酸エステルで洗浄した。濾液を無水の硫酸ナトリウムによって乾燥した。溶媒を除去して、粗製の生成物(3.5g、89%)を得た。粗製の生成物を、次の工程で直接使用した。LCMS (M + H<sup>+</sup>) m/z : 計算値 154.02, 実測値 154.9。

【0825】

[00417]工程4: 5-メチル-4H-ピロロ[2,3-d]チアゾール:

【0826】

【化198】



【0827】

(4H-ピロロ[2,3-d]チアゾール-5-イル)メタノール(3.5g、22.7mmol)の無水のジクロロメタン(50mL)中の溶液に、トリエチルシラン(5.23g、45.4mmol)を0以下で滴下により加え、続いてトリフルオロ酢酸(5.18g、45.4mmol)を0以下で滴下により加えた。得られた反応系を周囲温度に温め、そして室温で2時間撹拌させた。反応混合物を飽和重碳酸ナトリウム中に注ぎ、ジクロロメタン(50mL x 3)で抽出し、混合した有機相を無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、そして次いで濾過した。濾液を濃縮し、そしてシリカゲルのカラムクロマトグラ

10

20

30

40

50

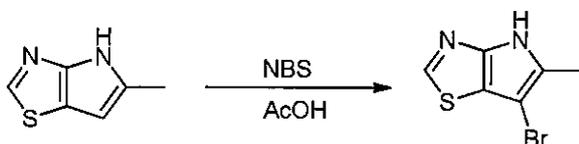
フによって、(石油エーテル/酢酸エステル 15 : 1 8 : 1) で溶出して精製して、表題化合物 (2.5 g、80%) を、黄色の固体として得た。LCMS (M + H<sup>+</sup>) m/z : 計算値 138.03, 実測値 138.9。

【0828】

[00418]工程5 : 6 - プロモ - 5 - メチル - 4 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] チアゾール :

【0829】

【化199】



10

【0830】

5 - メチル - 4 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] チアゾール (2.5 g、18.09 mmol) の酢酸 (50 mL) 中の溶液に、1 - プロモピロリジン - 2 , 5 - ジオン (3 g、18.10 mmol) を 0 以下でゆっくりと加え、そして次いで周囲温度に温め、そして室温で2時間撹拌させた。反応混合物を濃縮し、そして減圧下で酢酸を除去した。pHを飽和重炭酸ナトリウムを 0 以下で連続して加えることによって概略7に調節し、酢酸エステル (50 mL x 3) で抽出した。混合した有機相を無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、そして次いで濾過した。濾液を濃縮し、そしてシリカゲルのカラムクロマトグラフによって、(石油エーテル/酢酸エーテル 25 : 1 15 : 1 10 : 1) で溶出して精製して、表題化合物 (2.5 g、64%) を、黄色の固体として得た。LCMS (M + H<sup>+</sup>) m/z : 計算値 215.94, 実測値 219.2。

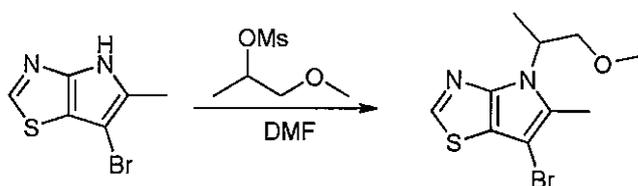
20

【0831】

[00419]工程6 : 6 - プロモ - 4 - ( 1 - メトキシプロパン - 2 - イル ) - 5 - メチル - 4 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] チアゾール :

【0832】

【化200】



30

【0833】

6 - プロモ - 5 - メチル - 4 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] チアゾール (2.5 g、11.52 mmol) の無水の N , N - ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の溶液に、メタンスルホン酸 1 - メトキシプロパン - 2 - イル (3.87 g、23.03 mmol) を、そして続いて炭酸カリウム (3.18 g、23.03 mmol) を加えた。得られた反応混合物を 70 に加熱し、そして 70 で一晩撹拌させた。反応混合物を水及び食塩水で洗浄し、酢酸エステル (30 mL x 3) で抽出した。混合した有機相を無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、そして次いで濾過した。濾液を濃縮し、そしてシリカゲルのカラムクロマトグラフによって、(石油エーテル/酢酸エーテル 30 : 1 20 : 1 10 : 1) で溶出して精製して、表題化合物 (2.0 g、60%) を、オレンジ色の油状物として得た。LCMS (M + H<sup>+</sup>) m/z : 計算値 287.99, 実測値 290.9。

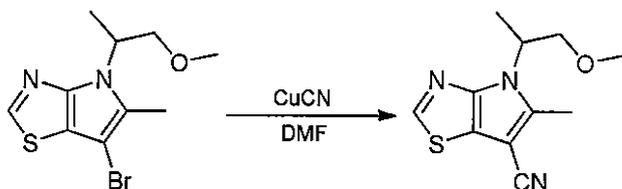
40

【0834】

[00420]工程7 : 4 - ( 1 - メトキシプロパン - 2 - イル ) - 5 - メチル - 4 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] チアゾール - 6 - カルボニトリル :

【0835】

## 【化201】



## 【0836】

6-プロモ-4-(1-メトキシプロパン-2-イル)-5-メチル-4H-ピロロ[2,3-d]チアゾール(2.0g、6.92mmol)の無水のN,N-ジメチルホルムアミド(15mL)中の溶液に、シアノ銅(1.24g、13.84mmol)を加えた。得られた反応混合物を150℃に加熱し、そして150℃で2時間撹拌させた。反応混合物を水及び食塩水で洗浄し、そして酢酸エステル(30mL×3)で抽出した。混合した有機相を、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、そして次いで濾過した。濾液を濃縮し、そしてシリカゲルのカラムクロマトグラフによって、(石油エーテル/酢酸エーテル30:1)で溶出して精製して、表題化合物(1.0g、62%)を、黄色の油状物として得た。LCMS(M+H<sup>+</sup>)m/z:計算値235.08,実測値236.0。

10

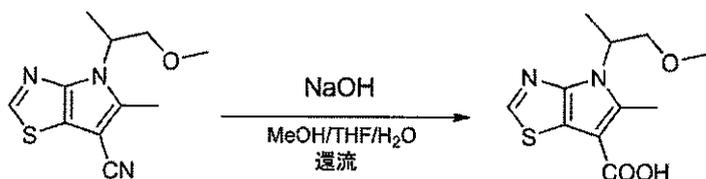
## 【0837】

[00421]工程8:4-(1-メトキシプロパン-2-イル)-5-メチル-4H-ピロロ[2,3-d]チアゾール-6-カルボン酸:

20

## 【0838】

## 【化202】



## 【0839】

4-(1-メトキシプロパン-2-イル)-5-メチル-4H-ピロロ[2,3-d]チアゾール-6-カルボニトリル(1.0g、4.25mmol)のテトラヒドロフラン/メタノール=1:1(30mL)中の溶液に、15mLの水中に溶解された水酸化ナトリウム(680mg、4.25mmol)を加えた。得られた反応系を80℃に加熱し、そして80℃で24時間撹拌させた。pHを0以下で4Nの塩酸を連続して加えることによって概略7に調節し、溶媒及び水を減圧中で除去して、表題化合物(500mg、46%)を、黄色の固体として得た。LCMS(M+H<sup>+</sup>)m/z:計算値254.07,実測値254.7。

30

## 【0840】

[00422]実施例59. (±)-1-(3-メトキシ-3-メチルブタン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 tert-ブチルの合成。 表題化合物を、本発明のある種の化合物の合成における実施例36の工程3の出発物質として使用した。

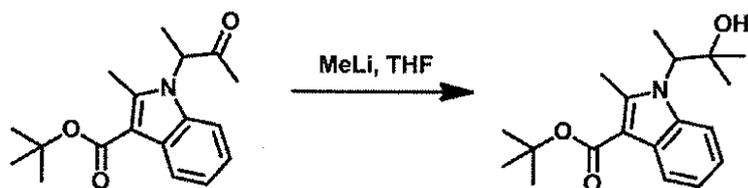
40

## 【0841】

[00423]工程1:(±)-1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 tert-ブチル:

## 【0842】

## 【化203】



## 【0843】

50 mLの丸底フラスコに、(±)-2-メチル-1-(3-オキソブタン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸 tert-ブチル(0.2441 g、0.810 mmol)を入れ、N<sub>2</sub>で排気/置換し、THF(5 mL)で希釈し、そして-78 に冷却した。次いでメチルリチウム(0.648 mL、0.972 mmol)を滴下によりゆっくりと加え、そして溶液を周囲温度までゆっくりと温ませた。次いで反応物を1NのHClでクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水で、次いで食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の10% EtOAc(10 CV)、15%(10 CV)を使用して精製して、(±)-1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 tert-ブチル(157.2 mg、61.1%)を溶出した。LRMS(M+H<sup>+</sup>)m/z: 計算値318.42; 実測値318.2。

10

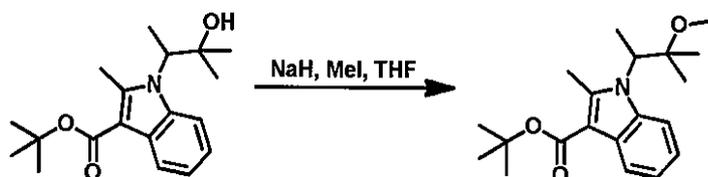
## 【0844】

[00424]工程2: (±)-1-(3-メトキシ-3-メチルブタン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 tert-ブチル:

20

## 【0845】

## 【化204】



## 【0846】

0 に冷却された50 mLの丸底フラスコ中の、(±)-1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 tert-ブチル(0.2594 g、0.817 mmol)及びTHF(8 mL)の溶液に、水素化ナトリウム(0.065 g、1.634 mmol)を加えた。次いで反応物を45 で2時間加熱し、次いでヨードメタン(0.102 mL、1.634 mmol)を加え、そして反応物をこの温度で一晩加熱した。反応を1NのHCl及び食塩水でクエンチし、EtOAcで抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮し、DCMの援助でシリカゲル上に沈積させ、そしてカラムクロマトグラフィーによって、溶出剤としてヘキサン中の5% EtOAcを使用して精製して、(±)-1-(3-メトキシ-3-メチルブタン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 tert-ブチル(257.8 mg、95%)を得た。LRMS(M+H<sup>+</sup>)m/z: 計算値332.45; 実測値332.2。

30

40

## 【0847】

[00425]実施例60. (1-(3-メトキシブタン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 tert-ブチル)の合成。 表題化合物を、本発明のある種の化合物の合成における実施例36の工程3の出発物質として使用した。

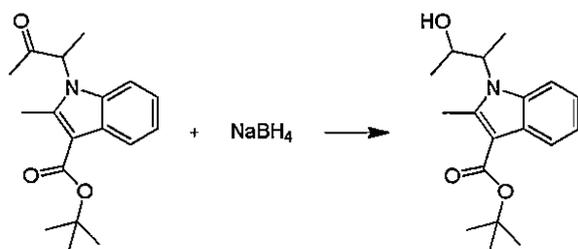
## 【0848】

[00426]工程1: (1-(3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 tert-ブチル):

## 【0849】

50

## 【化205】



## 【0850】

2-メチル-1-(3-オキシブタン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸 tert-ブチル (550 mg、1.83 mmol) の THF (8 mL) 中に溶液に、 $\text{NaBH}_4$  (139 mg、3.66 mmol) を 0 の  $\text{N}_2$  下で加えた。反応物を 31 で 20 時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で洗浄した。有機層を真空中で濃縮して、表題化合物 (520 mg) を、黄色の油状物として得て、これを精製を行わずに直接使用した。

10

## 【0851】

[00427]以下の表に示す化合物は、適当な出発物質及び改変を使用して、この実施例の工程1に概略記載した一般的方法によって調製した。

## 【0852】

## 【表39】

20

| 名称                                                                   | 構造 | m/z |
|----------------------------------------------------------------------|----|-----|
| tert-ブチル 1-(1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 |    | 367 |

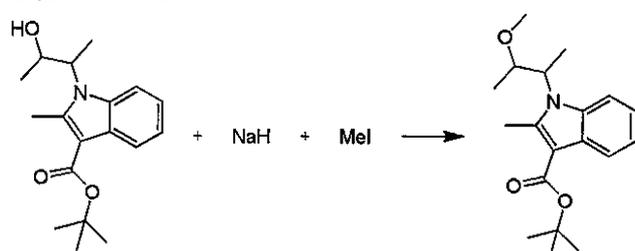
## 【0853】

[00428]工程2：(1-(3-メトキシブタン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 tert-ブチル)：

30

## 【0854】

## 【化206】



## 【0855】

1-(3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 tert-ブチル (500 mg、1.65 mmol) の THF (8 mL) 中の懸濁液に、水素化ナトリウム (330 mg、8.25 mmol) を 30 の  $\text{N}_2$  下で加えた。反応物を 20 分間撹拌した。次いでヨードメタン (0.4 mL) を加え、そして反応物を 60 で 3 時間撹拌した。次いで混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で洗浄した。粗製の生成物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって、石油エーテル：酢酸エチル = 80 : 1 で溶出して精製して、表題化合物を、黄色の固体として得て、これを直接使用した (400 mg、76.8%)。

40

## 【0856】

[00429]以下の表に示す化合物は、適当な出発物質及び改変を使用して、この実施例の

50

工程 2 に概略記載した一般的方法によって調製した。

【 0 8 5 7 】

【表 4 0】

| 名称                                                                  | 構造 | m/z |
|---------------------------------------------------------------------|----|-----|
| (±)-tert-ブチル 2-メチル-1-(4,4,4-トリフルオロ-3-メトキシブタン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸 |    | 372 |
| (±)-tert-ブチル 1-(3-メトキシペンタン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸    |    | 333 |
| (±)-tert-ブチル 1-(3-メトキシペンタン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸             |    | 332 |
| tert-ブチル 1-(1-メトキシ-1-フェニルプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 |    | 381 |

10

20

【 0 8 5 8 】

[00430]これらのカルボン酸 tert-ブチルを、更に本発明のある種の化合物の合成における実施例 3 6 の工程 3 の出発物質として使用した。

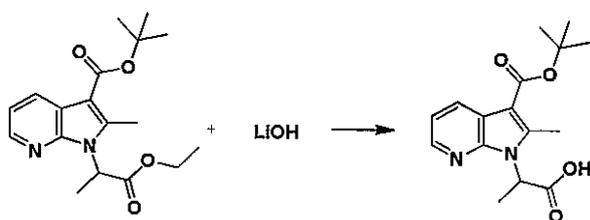
[00431]実施例 6 1 . 2-メチル-1-(4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]チアゾール-3-カルボン酸 tert-ブチルの合成。 表題化合物を、本発明のある種の化合物の合成における実施例 3 6 の工程 3 の出発物質として使用した。

【 0 8 5 9 】

[00432]工程 1 : 2-(3-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)プロパン酸 :

【 0 8 6 0 】

【化 2 0 7】



【 0 8 6 1 】

CH<sub>3</sub>OH (5 ml) 及び H<sub>2</sub>O (5 ml) 中の、1-(1-エトキシ-1-オキソプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン

30

40

50

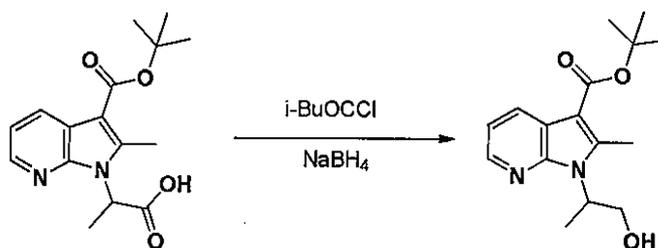
酸 *tert*-ブチル (760 mg、2.29 mmol) に、LiOH (548 mg、22.86 mmol) を 25 で加え、溶液を 3 時間撹拌した。反応が完結した後、溶液を真空下で濃縮し、そして HCl (1 M) で pH 3 に酸性化し、調節後、固体が沈殿した。混合物を EtOAc で抽出した。有機層を分離し、そして H<sub>2</sub>O で洗浄し、そして Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、そして減圧下で蒸発して、6-メチル-7-(1-フェニルエチル)ピロロ[1,2-b]ピリダジン-5-カルボン酸を、無色の油状物 (760 mg、収率 100%) として得た。

【0862】

[00433]工程 2: 1-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 *tert*-ブチルの合成:

【0863】

【化208】



【0864】

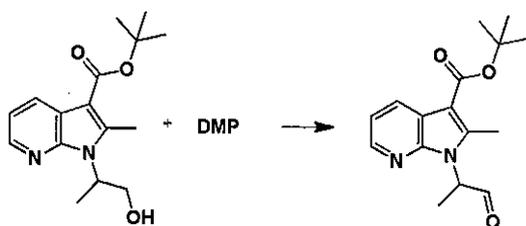
6-メチル-7-(1-フェニルエチル)ピロロ[1,2-b]ピリダジン-5-カルボン酸 (760 mg、2.5 mmol)、NMM (505 mg、4.99 mmol) の、THF (10 ml) 中の溶液に、i-BuOCCl (512 mg、3.75 mmol) を -15 で 15 分間で滴下により加え、そして NaBH<sub>4</sub> (283 mg、7.49 mmol) を分割して加えた。溶液を 25 に温ませ、そして 1 時間撹拌した。反応混合物に H<sub>2</sub>O (0.18 ml) を 0 で 5 分間で滴下により加えた。混合物を 25 に温ませ、そして 1 時間撹拌した。反応が完結した後、溶液を真空下で濃縮した。固体を DCM 及び H<sub>2</sub>O 間に分配した。有機層を分離し、そして TCA (1%) で洗浄し、そして Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、そして減圧下で蒸発して、1-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 *tert*-ブチルを、無色の油状物 (700 mg、収率 97%) として得た。

【0865】

[00434]工程 3: 2-メチル-1-(1-オキソプロパン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル:

【0866】

【化209】



【0867】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) 中の、1-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル (380 mg、1.31 mmol) に、DMP (610.6 mg、1.44 mmol) を 25 で 18 時間で加えた。反応が完結した後、溶液をシリカゲルによって精製し、そして減圧下で濃縮して、2-メチル-1-(1-オキソプロパン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 *tert*-ブチルを、無色の油状物 (200 mg、53

10

20

30

40

50

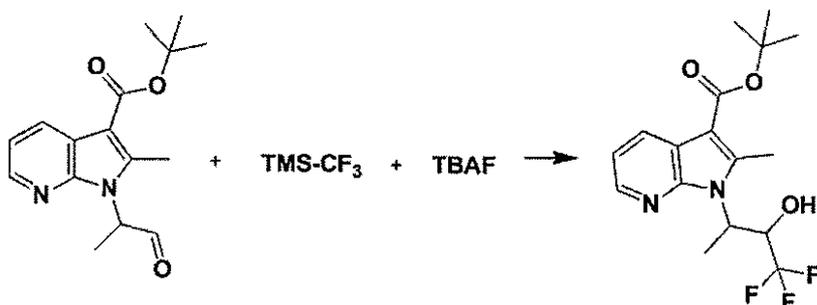
%)として得た。

【0868】

[00435]工程4：2-メチル-1-(4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル：

【0869】

【化210】



10

【0870】

2-メチル-1-(1-オキソプロパン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル(100mg、0.35mmol)の乾燥THF(2ml)中の溶液に、TMS-CF<sub>3</sub>の溶液(0.02ml、THF中の1M)を加え、そして反応混合物をAr下に0℃に冷却し、TBAF(73.97mg、0.52mmol)を滴下による添加により加え、そして0℃で30分間撹拌した。飽和のNH<sub>4</sub>Clの溶液を加え、そして殆どの溶媒を回転蒸発機で除去した。残留物をEtOAc及び水に取込み、そして分液漏斗に移した。混合物を振盪し、そして有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、そして減圧下で蒸発して、2-メチル-1-(4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチルを、白色の結晶(40mg、収率32%)として得た。

20

【0871】

[00436]実施例62. 1-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸の合成。 表題化合物を、本発明のある種の化合物の合成における実施例36の工程4の出発物質として使用した。

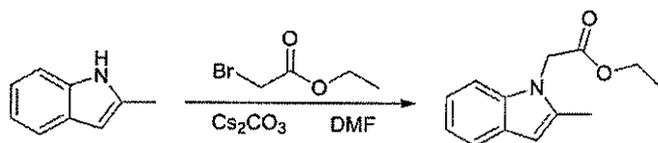
30

【0872】

[00437]工程1：2-(2-メチル-1H-インドール-1-イル)酢酸エチル：

【0873】

【化211】



【0874】

2-メチル-1H-インドール[2,3-d]チアゾール(1.0g、7.6mmol)の無水のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)中の溶液に、2-プロモ酢酸エチル(1.9g、11.4mmol)を、続いて炭酸セシウム(3.7g、11.4mmol)を加えた。得られた反応混合物を70℃に加熱し、そして70℃で4時間撹拌させた。反応混合物を水及び食塩水で洗浄し、酢酸エステル(30ml×3)で抽出した。混合した有機相を無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、そして次いで濾過した。濾液を濃縮し、そしてシリカゲルのカラムクロマトグラフ(石油エーテル/酢酸エステル30:1 20:1 10:1で溶出)によって精製して、2-(2-メチル-1H-インドール-1-イル)酢酸エチル(1.5g、90%)を、黄色の油状物として得た。LCMS(M+H<sup>+</sup>)m/z：計算値217.11、実測値217.9。

40

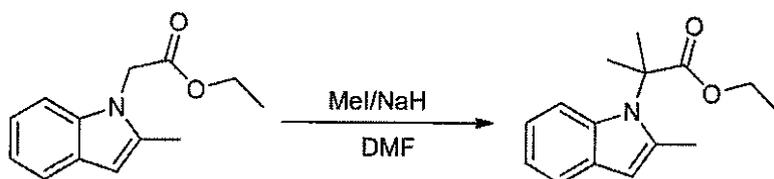
50

【0875】

[00438]工程2：2-メチル-2-(2-メチル-1H-インドール-1-イル)プロパン酸エチル：

【0876】

【化212】



10

【0877】

2-(2-メチル-1H-インドール-1-イル)酢酸エチル(1.4g、6.4mmol)の無水のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)中の溶液に、水素化ナトリウム(1.6g、64.4mmol)を0で加え、次いでこれを0で撹拌させた。1時間後、ヨードメタン(9.1g、64.4mmol)を0で滴下により加えた。得られた反応混合物を室温で4時間撹拌させた。反応混合物を水(10mL)を加えることによってクエンチした。pHを0以下で2Nの塩酸を連続して加えることによって概略6に調節し、酢酸エステル(50mL×3)で抽出した。混合した有機相を無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、そして次いで濾過した。濾液を濃縮し、そしてシリカゲルのカラムクロマトグラフによって、(石油エーテル/酢酸エステル50:1 30:1 10:1)で溶出して精製して、2-メチル-2-(2-メチル-1H-インドール-1-イル)プロパン酸エチル(1.2g、76%)を、明るい黄色の油状物として得た。LCMS(M+<sup>+</sup>)m/z:計算値245.14,実測値245.9。

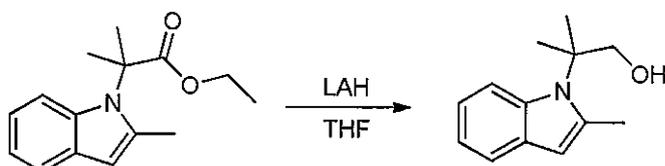
20

【0878】

[00439]工程3：2-メチル-2-(2-メチル-1H-インドール-1-イル)プロパン-1-オール：

【0879】

【化213】



30

【0880】

2-メチル-2-(2-メチル-1H-インドール-1-イル)プロパン酸エチル(1.2g、4.9mmol)の無水のテトラヒドロフラン(10mL)中の溶液に、無水のテトラヒドロフラン(5mL)中に溶解された水素化アルミニウムリチウム(1g、24.5mmol)を、-10ないし0間で滴下により加えた。添加後、混合物を0以下で1時間撹拌し、そして次いで室温で3時間撹拌させた。反応混合物を0に冷却し、10mLの水によって、そして次いで10mLの4Nの水酸化ナトリウムによってクエンチした。得られた白色の沈殿物を濾過して除去し、酢酸エステルで洗浄した。濾液を無水の硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去して、粗製の生成物を得て、そしてシリカゲルのカラムクロマトグラフによって、(石油エーテル/酢酸エステル20:1 10:1 5:1)で溶出して精製して、2-メチル-2-(2-メチル-1H-インドール-1-イル)プロパン-1-オール(780mg、79%)を、明るい緑色の油状物として得た。LCMS(M+<sup>+</sup>)m/z:計算値202.14,実測値202.9。

40

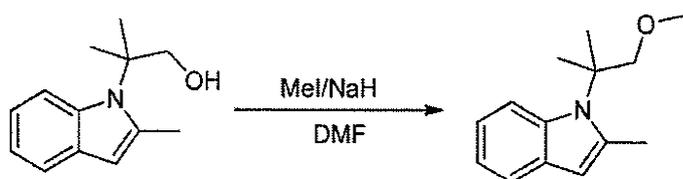
【0881】

[00440]工程4：1-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-インドール：

50

【0882】

【化214】



【0883】

2 - メチル - 2 - ( 2 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル ) プロパン - 1 - オール ( 780 mg、3.8 mmol ) の無水の N, N - ジメチルホルムアミド ( 10 mL ) 中の溶液に、水酸化ナトリウム ( 919 mg、38.3 mmol ) を 0 で加えた。得られた反応混合物を 0 で 1 時間攪拌させた。ヨードメタン ( 5.4 g、38.3 mmol ) を 0 で滴下により加え、そして次いで得られた反応混合物を室温で 3 時間攪拌させた。反応混合物を水でクエンチした。pH を、0 以下で 2 N の塩酸を連続的に加えることによって概略 6 に調節し、酢酸エステル ( 50 mL × 3 ) で抽出した。混合した有機相を無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、そして次いで濾過した。濾液を濃縮し、そしてシリカゲルのカラムクロマトグラフによって、(石油エーテル / 酢酸エステル 10 : 1 5 : 1 ) で溶出して精製して、1 - ( 1 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) - 2 - メチル - 1 H - インドール ( 800 mg、96% ) を、明るい黄色の油状物として得た。LCMS ( M + H<sup>+</sup> ) m / z : 計算値 217.15 , 実測値 217.9。

10

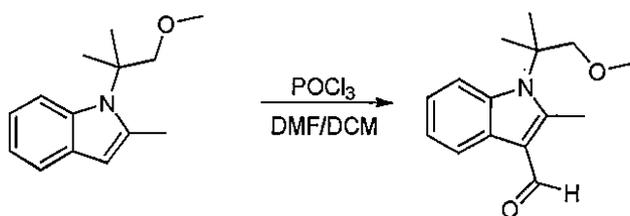
20

【0884】

[00441] 工程 5 : 1 - ( 1 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルバルデヒド :

【0885】

【化215】



30

【0886】

80 mL の無水のジクロロメタン中に溶解された 2 mL の N, N - ジメチルホルムアミドの溶液に、三塩化ホスホリル ( 5 g、32.6 mmol ) を 0 で加えた。得られた反応混合物を 0 で 3 時間攪拌させた。1 - ( 1 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) - 2 - メチル - 1 H - インドール ( 800 mg、3.7 mmol ) を 0 で滴下により加えた。次いで得られた反応混合物を 0 で 1 時間攪拌させ、そして次いで周囲温度に温めた。反応混合物を室温で 24 時間攪拌させた。反応混合物を飽和の酢酸ナトリウムでクエンチした。pH を、0 以下で 2 N の水酸化ナトリウムを連続的に加えることによって概略 8 に調節し、ジクロロメタン ( 100 mL × 3 ) で抽出した。混合した有機相を無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、そして次いで濾過した。濾液を濃縮し、そしてシリカゲルのカラムクロマトグラフによって、(石油エーテル / 酢酸エステル 10 : 1 5 : 1 2 : 1 ) で溶出して精製して、1 - ( 1 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルバルデヒド ( 510 mg、57% ) を、明るい黄色の油状物として得た。LCMS ( M + H<sup>+</sup> ) m / z : 計算値 245.14 , 実測値 245.9。

40

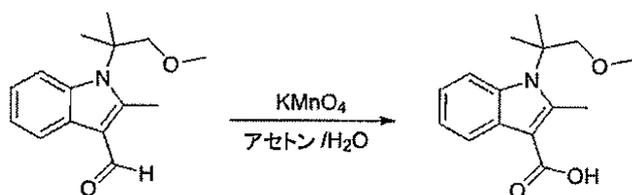
【0887】

[00442] 工程 6 : 1 - ( 1 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 :

【0888】

50

## 【化 2 1 6】



## 【 0 8 8 9】

1 - (1 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルバルデヒド (50 mg、0.2 mmol) のアセトン (2 mL) 及び水 (2 mL) 中の溶液に、過マンガン酸カリウム (95 mg、0.6 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で3時間攪拌させた。反応混合物を直接凍結乾燥して、1 - (1 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 (50 mg、94%) を、褐色の固体として得た。LCMS ( $\text{M} + \text{H}^+$ )  $m/z$  : 計算値 261.14, 実測値 261.9。

10

## 【 0 8 9 0】

[00443] 実施例 63. 1 - (3 - ヒドロキシペンタン - 2 - イル) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルの合成。 表題化合物を、本発明のある種の化合物の合成における実施例 36 の工程 3 の出発物質として使用した。

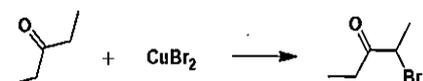
20

## 【 0 8 9 1】

[00444] 工程 1 : 2 - プロモペンタン - 3 - オン :

## 【 0 8 9 2】

## 【化 2 1 7】



## 【 0 8 9 3】

$\text{CHCl}_3$  (25 mL) 及び  $\text{EtOAc}$  (25 mL) 中の、ペンタン - 3 - オン (5.0 g、58.05 mmol) に、 $\text{CuBr}_2$  (13.0 g、58.05 mmol) を 70 で加えた。溶液を 70 で 18 時間攪拌した。反応が完結した後、反応混合物を室温に冷却し、そしてセライトのパッドを通して濾過した。濾液 (filtration) を真空下で蒸発して、2 - プロモペンタン - 3 - オンを、緑色の油状物として得た (8.0 g、収率 84%)。

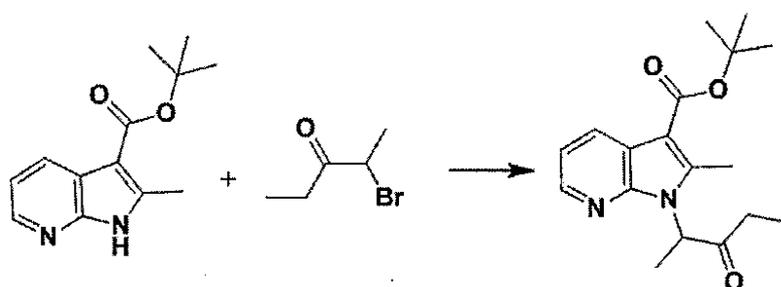
30

## 【 0 8 9 4】

[00445] 工程 2 : 2 - メチル - 1 - (3 - オキソペンタン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル :

## 【 0 8 9 5】

## 【化 2 1 8】



40

## 【 0 8 9 6】

2 - メチル - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル (1.0 g、4.31 mmol)、2 - プロモペンタン - 3 - オン (1.1 g、6.46

50

mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.8 g、8.61 mmol)、KI (142.9 mg、0.86 mmol) の、 $\text{CH}_3\text{CN}$  (4 mL) 中の溶液を、70 で2時間撹拌した。反応が完結した後、溶液を室温に冷却し、そして濾過して除去した。濾液を真空下で蒸発した。残渣をフラッシュカラム (溶出剤: PE: EtOAc = 5:1) によって精製して、2-メチル-1-(3-オキソペンタン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルを、無色の油状物 (100 mg 収率7%) として得た。

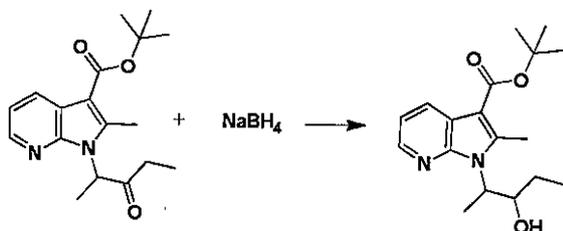
【0897】

[00446] 1-(3-ヒドロキシペンタン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル:

10

【0898】

【化219】



【0899】

20

$\text{CH}_3\text{OH}$  (2 mL) 中の、2-メチル-1-(3-オキソペンタン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg、0.32 mmol) に、 $\text{NaBH}_4$  (35.9 mg、0.95 mmol) を0 で加えた。混合物を撹拌しながら2時間で25 に温めた。反応が完結した後、溶液を真空下で濃縮し、そして固体を EtOAc 及び  $\text{H}_2\text{O}$  間に分配した。有機物を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、そして減圧下で蒸発して、1-(3-ヒドロキシペンタン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルを、無色の油状物 (50 mg、収率50%) として得た。

【0900】

[00447] 実施例 64. (±)-N-(4-メトキシ-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-(1-メトキシプロパン-2-イル)-2-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキシアミド (化合物 295) の合成。

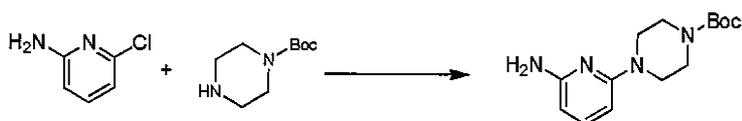
30

【0901】

[00448] 工程 1: 4-(6-アミノピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル:

【0902】

【化220】



40

【0903】

6-クロロピリジン-2-アミン (10 g、78 mmol) 及びピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (29 g、156 mmol) の混合物を、140 で3日間還流した。反応混合物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶出: 石油エーテル/酢酸エチル = 2:1) によって精製して、4-(6-アミノピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (6 g、28%) を得た。LCMS (M+H) m/z: 計算値 278.17; 実測値 279。

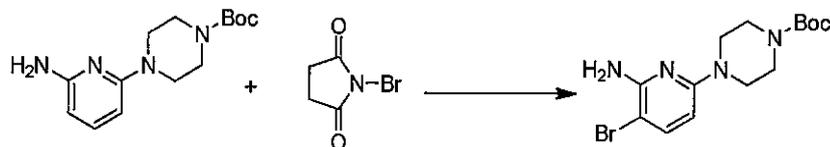
【0904】

50

[00449]工程2：4-(6-アミノ-5-ブロモピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル：

【0905】

【化221】



【0906】

4-(6-アミノピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.9g、8mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)中の溶液に、1-ブロモピロリジン-2,5-ジオン(1.4g、8mmol)を0で滴下により加えた。反応物を室温で4時間攪拌させた。反応混合物を水(30mL)でクエンチし、そして酢酸エステル(30mL×3)で抽出した。混合した有機相を無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、そして次いで濾過した。濾液を濃縮し、そしてシリカゲルのカラムクロマトグラフ(溶出：石油エーテル/酢酸エチル=1:1)によって精製して、4-(6-アミノ-5-ブロモピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.2g、8.2%)を、黄色の固体として得た。LCMS(M+H)m/z：計算値356.08；実測値357。

10

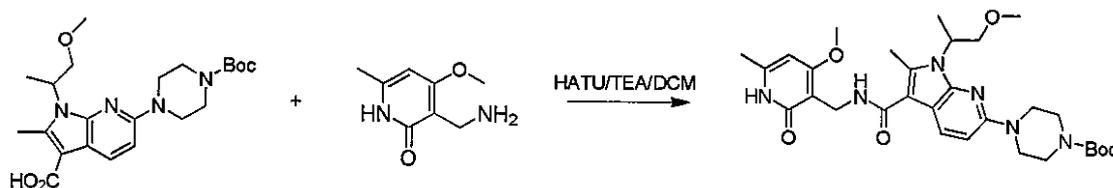
20

【0907】

[00450]工程3：4-(3-((4-メトキシ-6-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-(1-メトキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル：

【0908】

【化222】



30

【0909】

1-(1-メトキシプロパン-2-イル)-2-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸(80mg、0.19mmol)の無水のジクロロメタン(10mL)中の溶液に、3-(アミノメチル)-4-メトキシ-6-メチルピリジン-2(1H)-オン(65mg、0.38mmol)、ヘキサフルオロリン酸2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム(145mg、0.38mmol)及びトリエチルアミン(96mg、0.95mmol)を加えた。混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、そして次の工程に直接使用した。LRMS(M+H)m/z：計算値582.69；実測値584。

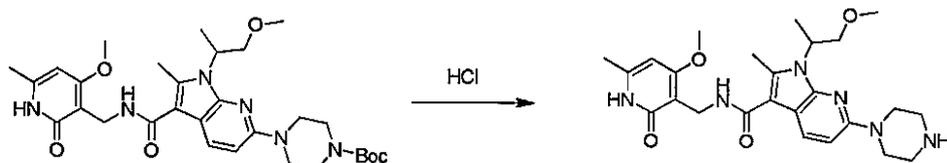
40

【0910】

[00451]工程4：(±)-N-((4-メトキシ-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-(1-メトキシプロパン-2-イル)-2-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキシアミド(化合物295)：

【0911】

## 【化223】



## 【0912】

4 - ( 3 - ( ( 4 - メトキシ - 6 - 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 - ( 1 - メトキシプロパン - 2 - イル ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 粗製、最後の工程から直接使用 ) に、メタノール中の飽和の塩酸溶液 ( 5 ml ) を 0 で加えた。反応混合物を室温にさせ、そして2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、そして分離用 HPLC ( 移動相 A : 0 . 0 5 % アンモニア溶液を伴う水 ; 移動相 B : MeCN ; カラム温度 : 30 ; 勾配 : 10 分で 30 - 60 % B ) によって精製して、N - ( ( 4 - メトキシ - 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 - ( 1 - メトキシプロパン - 2 - イル ) - 2 - メチル - 6 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボキシアミド ( 23 mg、二工程で 24 . 7 % ) を得た。LRMS ( M + H ) m / z : 計算値 482 . 26 ; 実測値 483 . <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 1 . 59 - 1 . 62 ( d , J = 7 . 2 Hz , 3 H ) , 2 . 21 ( s , 3 H ) , 2 . 71 ( s , 3 H ) , 2 . 96 - 3 . 01 ( m , 4 H ) , 3 . 23 ( s , 3 H ) , 3 . 40 - 3 . 43 ( m , 4 H ) , 3 . 81 - 3 . 88 ( m , 4 H ) , 4 . 10 - 4 . 14 ( m , 1 H ) , 4 . 61 - 4 . 63 ( d , J = 5 . 6 Hz , 2 H ) , 5 . 91 ( s , 1 H ) , 6 . 41 - 6 . 44 ( d , J = 8 . 8 Hz , 1 H ) , 7 . 41 - 7 . 45 ( m , 1 H ) , 7 . 90 - 7 . 93 ( d , J = 8 . 8 Hz , 1 H ) 。

## 【0913】

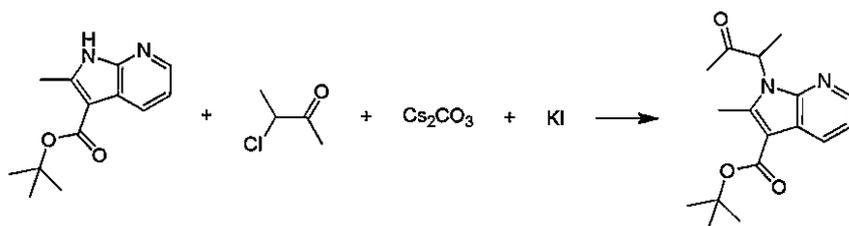
[00452] 実施例 65 . 単離された N - ( ( 4 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 1 - ( ( 2 R 又は 2 S , 3 R 又は 3 S ) - 3 - メトキシブタン - 2 - イル ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボキシアミドのジアステレオ異性体 ( 化合物 261、266、267 及び 302 ) の合成。

## 【0914】

[00453] 工程 1 : 2 - メチル - 1 - ( 3 - オキソブタン - 2 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル :

## 【0915】

## 【化224】



## 【0916】

2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル ( 5 . 0 g、21 . 53 mmol ) の CH<sub>3</sub>CN ( 50 mL ) 中の溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 21 . 0 g、64 . 58 mmol )、ヨウ化カリウム ( 3 . 57 g、21 . 53 mmol ) を加えた。混合物を 27 で 30 分間攪拌した。次いで 3 - クロロブタン - 2 - オン ( 2 . 75 g、25 . 83 mmol ) を加え、そして混合物を 70 で 12 時間攪拌した。混合物を濾過し、そして濾液を濃縮した。残渣を、カラム ( 溶出 : 石油エーテル : 酢酸

エチル = 50 : 1) によって精製して、2 - メチル - 1 - (3 - オキシブタン - 2 - イル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルを、黄緑色の油状物 (3.23 g、収率 50%) として得た。LCMS (M+H<sup>+</sup>) m/z : 計算値 303.37 ; 実測値 302.9. 1H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : a 8.32 - 8.30 (m, 1H), 8.25 - 8.23 (m, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 5.50 - 5.44 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.65 - 1.67 (d, 3H), 1.64 (s, 9H)。

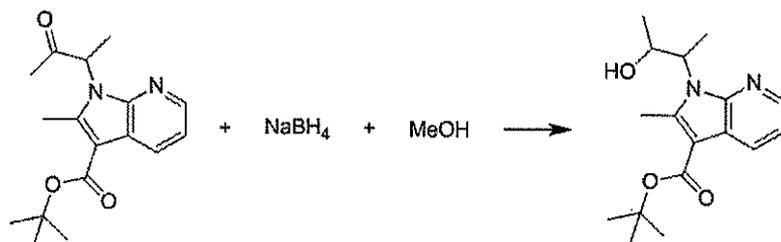
【0917】

[00454]工程 2 : 1 - (3 - ヒドロキシブタン - 2 - イル) - 2 - メチル - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル :

10

【0918】

【化225】



【0919】

20

2 - メチル - 1 - (3 - オキシブタン - 2 - イル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル (3.1 g、10.25 mmol) のメタノール (30 mL) 中の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.30 g、8.2 mmol) を 0 で加えた。30 分後、水素化ホウ素ナトリウム (0.30 g、8.2 mmol) の更なるバッチを 0 で加えた。約 2 時間後、反応が完結した後、水 (30 mL) を滴下により非常に注意深く加えて、反応をクエンチした。混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。抽出物 (extraction) を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして真空下で濃縮して、1 - (3 - ヒドロキシブタン - 2 - イル) - 2 - メチル - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルを、黄色の固体 (3.0 g、収率 96%) として得た。LCMS (M+H<sup>+</sup>) m/z : 計算値 305.38 ; 実測値 304.9. 1H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : a 8.31 - 8.29 (m, 1H), 8.13 - 8.12 (m, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 4.46 - 4.43 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.58 (s, 9H), 1.51 - 1.49 (d, 3H), 0.92 - 0.91 (d, 3H)。

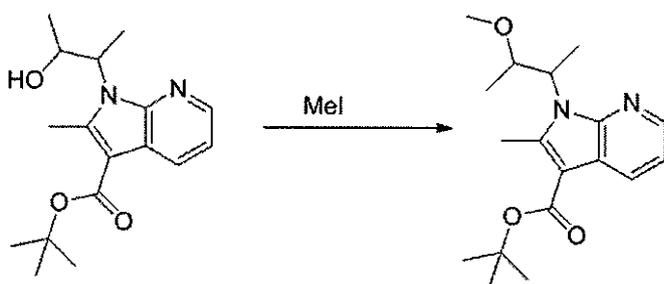
30

【0920】

[00455]工程 3 : 1 - (3 - メトキシブタン - 2 - イル) - 2 - メチル - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル :

【0921】

【化226】



40

【0922】

乾燥 THF (20 mL) に、NaH (鉱油中の 60%、2.37 g、59.14 mmol) を加えた。次いで混合物を 27 で 20 分間攪拌し、次いで 1 - (3 - ヒドロキシブ

50

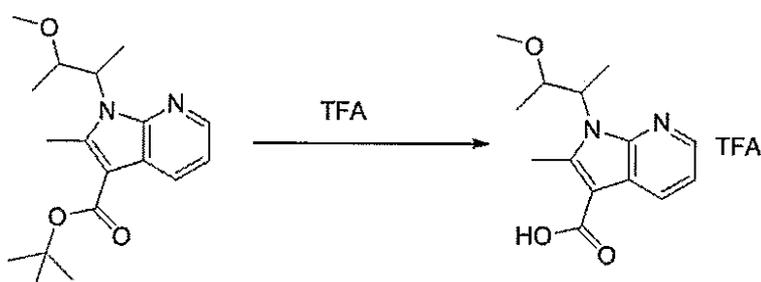
タン - 2 - イル) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル ( 3 . 0 g 、 9 . 8 6 m m o l ) を加えた。混合物を 27 で 1 時間攪拌し、次いで  $\text{CH}_3\text{I}$  ( 1 3 . 9 9 g 、 9 8 . 6 m m o l ) を加えた。混合物を 27 で 1 2 時間攪拌し、そして次いで 0 に冷却した。飽和の  $\text{NH}_4\text{Cl}$  を加え、そして  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。抽出物 ( extraction ) を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、1 - ( 3 - メトキシブタン - 2 - イル ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルを、黄色の油状物 ( 3 . 2 g 、 収率 1 0 0 % ) として得た。LCMS (  $\text{M} + \text{H}^+$  )  $m/z$  : 計算値 3 1 9 . 4 1 ; 実測値 3 1 8 . 9 。

【 0 9 2 3 】

[00456] 工程 4 : 1 - ( 3 - メトキシブタン - 2 - イル ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボン酸 :

【 0 9 2 4 】

【 化 2 2 7 】



【 0 9 2 5 】

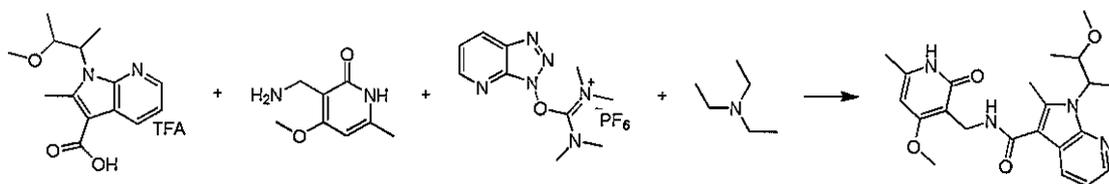
1 - ( 3 - メトキシブタン - 2 - イル ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル ( 3 . 0 g 、 9 . 4 2 m m o l ) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 2 0 m L ) 中の事前に冷却された溶液に、トリフルオロ酢酸 ( 2 0 m L ) を滴下により加えた。溶液を 27 で 1 . 5 時間攪拌した。溶媒を真空下の 27 で除去した。残渣を精製せずに次の工程のために使用した。LCMS (  $\text{M} + \text{H}^+$  )  $m/z$  : 計算値 2 6 3 . 3 0 ; 実測値 2 6 2 . 9 。

【 0 9 2 6 】

[00457] 工程 5 : N - ( ( 4 - メトキシ - 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 - ( 3 - メトキシブタン - 2 - イル ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボキシアミド :

【 0 9 2 7 】

【 化 2 2 8 】



【 0 9 2 8 】

1 - ( 3 - メトキシブタン - 2 - イル ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボン酸 ( 2 . 4 g 、 9 . 1 5 m m o l ) の DMF ( 3 0 m L ) 中の溶液に、TEA ( 4 . 2 g 、 4 1 . 5 0 m m o l ) 、 3 - ( アミノメチル ) - 4 - メトキシ - 6 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン塩酸塩 ( 2 . 1 g 、 1 2 . 8 1 m m o l ) を加えた。27 で 1 0 分間攪拌した後、混合物を冷却し、そして HATU ( 5 . 5 6 g 、 1 4 . 6 4 m m o l ) を加えた。混合物を 27 で 7 2 時間攪拌し、そして 3 0 % の出発物質 ( S . M . ) が残った。次いで混合物を 8 0 で 5 時間加熱した。溶液を食塩水 ( 1 0 0 m L ) で希釈し、そして  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 1 0 0 m L x 3 ) で抽出した。抽出物 ( e x t r

10

20

30

40

50

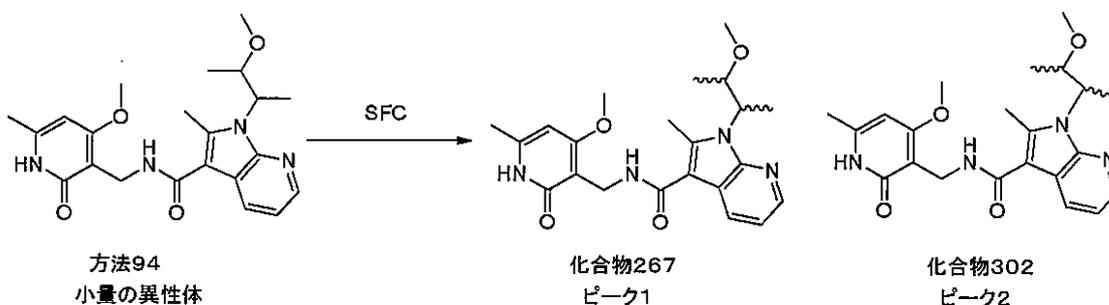
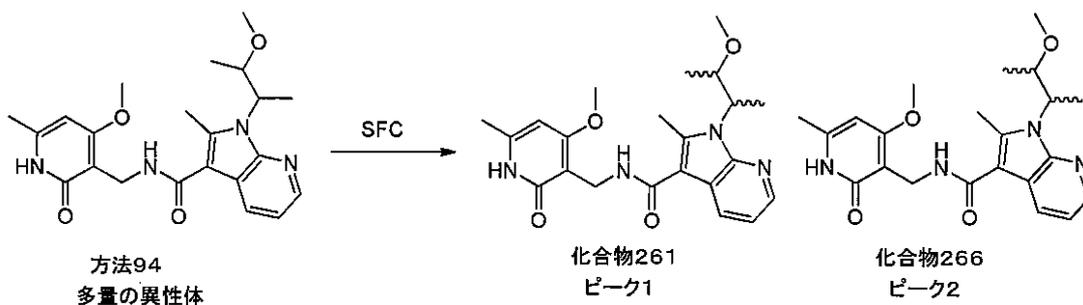
actions) を混合し、そして  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。溶媒を真空下で蒸発し、そして残渣を、フラッシュカラム (溶出剤: ジクロロメタン: メタノール = 95:5) によって精製して、N - ((4 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 - (3 - メトキシブタン - 2 - イル) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - カルボキシアミド (3.6 g、収率 95%) を得た。

## 【0929】

[00458] 工程 6: N - ((4 - メトキシ - 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 - (3 - メトキシブタン - 2 - イル) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - カルボキシアミドの分離: 異性体 (化合物 261、266、267、及び 302):

## 【0930】

## 【化229】



## 【0931】

工程 5 からの異性体の混合物、N - ((4 - メトキシ - 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 - (3 - メトキシブタン - 2 - イル) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - カルボキシアミドを、分離用 HPLC (条件: カラム: SHIMADZU LC-8A、250 x 50 mm x 10 μm; 移動相 A: 0.2% のギ酸を伴う水; 移動相 B: MeCN; カラム温度: 30; 勾配: A 中の 10 ~ 50% B) によって精製して、多量の異性体の対 (混合された化合物 261 及び化合物 266) (1.0 g、純度 98.8%) 及び少量の異性体の対 (混合された化合物 267 及び化合物 302) (180 mg、純度 63%) を得た。得られた異性体の対を、SFC (条件: カラム: Chiralpak AD 250 x 30 mm x 5 μm; 移動相 A: 超臨界  $\text{CO}_2$ ; 移動相 B: IPA +  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ; 勾配: B/A: 75:25) によって個々に分離して、以下の個々の単独の化合物を得た。

## 【0932】

[00459] 化合物 261、N - ((4 - メトキシ - 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 - ((2R 又は 2S, 3R 又は 3S) - 3 - メトキシブタン - 2 - イル) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - カルボキシアミド (多量の異性体の対; ピーク 1):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.173 - 8.157 (m, 1H), 8.140 - 8.116 (m, 1H), 7.582 - 7.555 (m, 1H), 6.968 - 6.936 (m, 1H), 5.

9.27 (s, 1H), 4.707 - 4.609 (m, 2H), 4.348 (s, 1H), 3.892 (s, 3H), 2.869 (s, 3H), 2.788 (s, 3H), 2.173 (s, 3H), 1.644 - 1.627 (d, 3H), 1.263 - 1.249 (d, 3H)。

## 【0933】

[00460]化合物266、N - ( ( 4 - メトキシ - 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 - ( ( 2 R 又は 2 S , 3 R 又は 3 S ) - 3 - メトキシブタン - 2 - イル ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( 多量の異性体の対 ; ピーク 2 ) :  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) : 8.179 - 8.163 ( m , 1 H ) , 8.143 - 8.120 ( m , 1 H ) , 7.558 - 7.531 ( m , 1 H ) , 6.986 - 6.954 ( m , 1 H ) , 5.931 ( s , 1 H ) , 4.702 - 4.605 ( m , 2 H ) , 3.897 ( s , 3 H ) , 2.892 ( s , 3 H ) , 2.789 ( s , 3 H ) , 2.189 ( s , 3 H ) , 1.647 - 1.629 ( d , 3 H ) , 1.267 - 1.252 ( d , 3 H ) 。

10

## 【0934】

[00461]化合物267、N - ( ( 4 - メトキシ - 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 - ( ( 2 R 又は 2 S , 3 R 又は 3 S ) - 3 - メトキシブタン - 2 - イル ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( 少量の異性体の対 ; ピーク 1 ) :  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) : 8.174 - 8.162 ( d , 1 H ) , 8.111 - 8.094 ( d , 1 H ) , 7.551 - 7.526 ( m , 1 H ) , 6.993 - 6.961 ( m , 1 H ) , 5.935 ( s , 1 H ) , 4.683 - 4.579 ( m , 2 H ) , 3.887 ( s , 3 H ) , 3.442 ( s , 3 H ) , 2.753 ( s , 3 H ) , 2.194 ( s , 3 H ) , 1.695 - 1.678 ( d , 3 H ) , 0.781 - 0.768 ( d , 3 H ) 。

20

## 【0935】

[00462]化合物302、N - ( ( 4 - メトキシ - 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 - ( ( 2 R 又は 2 S , 3 R 又は 3 S ) - 3 - メトキシブタン - 2 - イル ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( 少量の異性体の対 ; ピーク 2 ) :  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) : 8.177 - 8.166 ( d , 1 H ) , 8.122 - 8.104 ( d , 1 H ) , 7.587 - 7.562 ( m , 1 H ) , 6.984 - 6.952 ( m , 1 H ) , 5.933 ( s , 1 H ) , 4.698 - 4.591 ( m , 2 H ) , 4.426 ( s , 2 H ) , 3.983 ( s , 3 H ) , 3.448 ( s , 3 H ) , 2.764 ( s , 3 H ) , 2.180 ( s , 3 H ) , 1.701 - 1.684 ( d , 3 H ) , 0.786 - 0.772 ( d , 3 H ) 。

30

## 【0936】

[00463]実施例66、1 - ( 1 - シクロプロピル - 1 - メトキシプロパン - 2 - イル ) - N - ( ( 4 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 283 ) 及びその個々のジアステレオ異性体 ( 化合物 285、286 及び 292 ) の合成。

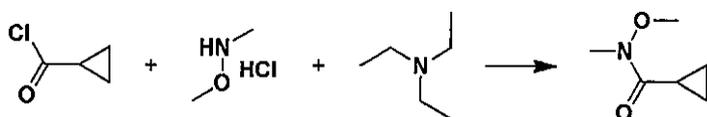
40

## 【0937】

[00464]工程1：N - メトキシ - N - メチルシクロプロパンカルボキサミド：

## 【0938】

## 【化230】



## 【0939】

50

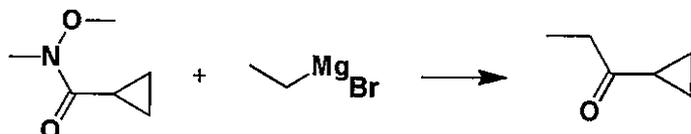
N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 11.2 g, 114.79 mmol ) 及び TEA ( 19.36 g, 191.32 mmol ) を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 60 ml ) 中に溶解した。塩化シクロプロパンカルボニル ( 10 g, 95.66 mmol ) を、0 °C で滴下により加えた。添加後、混合物を 25 °C まで温ませ、そして 18 時間攪拌した。反応が完結した後、溶液を H<sub>2</sub>O、飽和の NaHCO<sub>3</sub>、1 N の HCl 及び食塩水で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、そして減圧下で蒸発して、N - メトキシ - N - メチルシクロプロパンカルボキシアミドを、黄色の油状物 ( 8.6 g、収率 70% ) として得た。

【 0940 】

[00465] 工程 2 : 1 - シクロプロピルプロパン - 1 - オン :

【 0941 】

【 化 231 】



【 0942 】

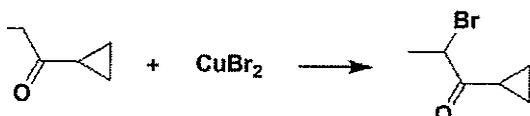
THF ( 20 mL ) 中の、N - メトキシ - N - メチルシクロプロパンカルボキシアミド ( 2.0 g、15.49 mmol ) に、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>MgBr ( THF 中の 1.2 M、15.4 mL、18.58 mmol ) を - 70 °C 以下で滴下により加えた。添加後、溶液を 25 °C まで温ませ、そして 18 時間攪拌した。反応が完結した後、溶液を 1 mL の飽和の NH<sub>4</sub>Cl の添加によってクエンチした。次いで混合物を水で希釈し、次いで EtOAc によって抽出した。有機層を分離し、混合し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、そして減圧下で蒸発して、1 - シクロプロピルプロパン - 1 - オンを、無色の油状物 ( 800 mg、収率 53% ) として得た。

【 0943 】

[00466] 工程 3 : 2 - ブロモ - 1 - シクロプロピルプロパン - 1 - オン :

【 0944 】

【 化 232 】



【 0945 】

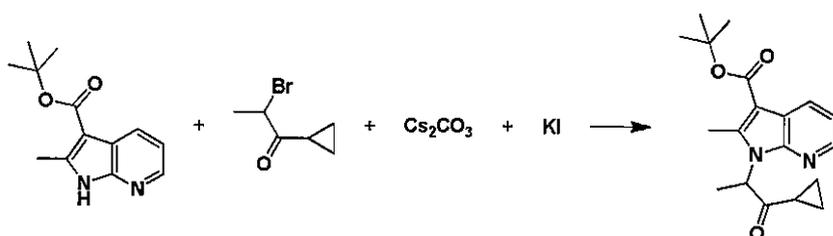
CHCl<sub>3</sub> ( 5 mL ) 及び EtOAc ( 5 mL ) 中の、1 - シクロプロピルプロパン - 1 - オン ( 800 mg、8.15 mmol ) に、CuBr<sub>2</sub> ( 3.64 g、16.30 mmol ) を 70 °C で加えた。溶液を 70 °C で 18 時間攪拌した。反応が完結した後、溶液を濾過した。濾液を真空下で蒸発して、2 - ブロモ - 1 - シクロプロピルプロパン - 1 - オンを、緑色の油状物 ( 1.0 g、収率 69% ) として得た。

【 0946 】

[00467] 工程 4 : 1 - ( 1 - シクロプロピル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル :

【 0947 】

【 化 233 】



10

20

30

40

50

## 【0948】

2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル(300.00mg、1.29mmol)、2-ブロモ-1-シクロプロピルプロパン-1-オン(342.98mg、1.94mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(841.63mg、2.58mmol)、KI(42.88mg、0.26mmol)のDMF(4ml)中の溶液を、25℃で18時間撹拌した。反応が完了した後、溶液をEtOAc及びH<sub>2</sub>O間に分配した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、そして減圧下で蒸発した。残渣を、フラッシュカラム(溶出剤:PE:EtOAc=10:1)によって精製して、1-(1-シクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチルを、無色の油状物(230mg、収率54%)として得た。

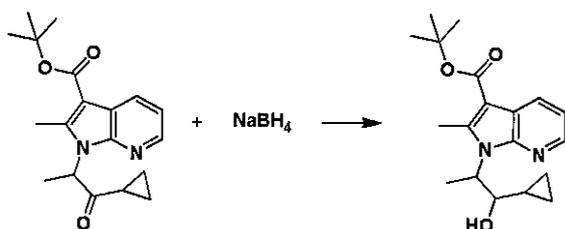
10

## 【0949】

[00468]工程5:1-(1-シクロプロピル-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル:

## 【0950】

## 【化234】



20

## 【0951】

CH<sub>3</sub>OH(3ml)中の、1-(1-シクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル(170mg、0.52mmol)に、NaBH<sub>4</sub>(58.75mg、1.55mmol)を0℃で加えた。混合物を2時間撹拌しながら25℃に温めた。反応混合物が完成した後、溶液を真空下で濃縮し、そして固体をEtOAc及びH<sub>2</sub>O間に分配した。有機物を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、そして減圧下で蒸発して、1-(1-シクロプロピル-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチルを、無色の油状物(140mg、収率84%)として得た。

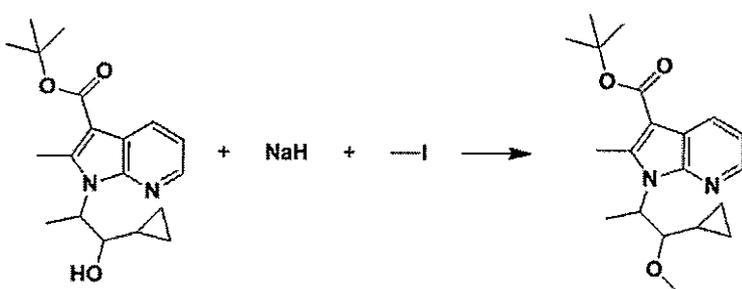
30

## 【0952】

[00469]工程6:1-(1-シクロプロピル-1-メトキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル:

## 【0953】

## 【化235】



40

## 【0954】

THF(2mL)中の、NaH(72.63mg、1.82mmol)に、1-(1-シクロプロピル-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル(100mg、0.30mmol)

50

)を25で30分で加えた。反応混合物に $\text{CH}_3\text{I}$  (429.57 mg、3.03 mmol)を攪拌しながら3時間で滴下により加えた。反応が完結した後、混合物を10 mLの飽和の $\text{NH}_4\text{Cl}$ の添加によってクエンチし、そして透明な無色の溶液を得て、これを水中に注ぎ、そして $\text{EtOAc}$ で抽出した。抽出物を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、そして減圧下で蒸発して、1-(1-シクロプロピル-1-メトキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチルを、無色の油状物(100 mg、収率95%)として得た。

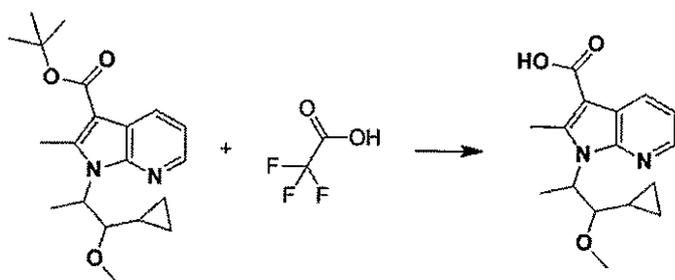
【0955】

[00470]工程7：1-(1-シクロプロピル-1-メトキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸：

10

【0956】

【化236】



20

【0957】

1-(1-シクロプロピル-1-メトキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル(100 mg、0.29 mmol)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2 mL)中の溶液に、 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (2 mL)を加えた。溶液を25で2時間攪拌した。反応が完結した後、溶液を減圧下で濃縮して、1-(1-シクロプロピル-1-メトキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸を、赤色の油状物(87 mg、収率99%)として得た。

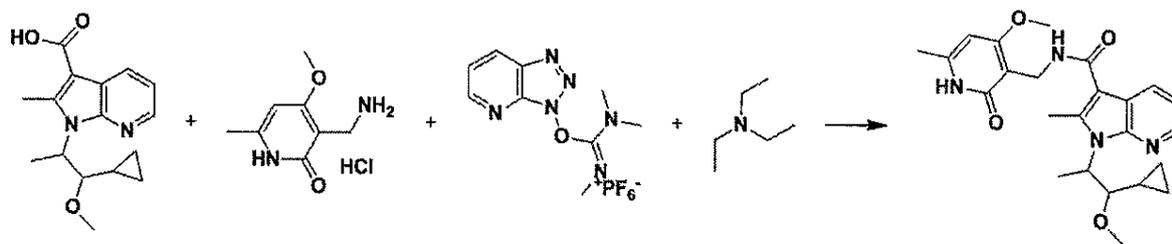
【0958】

[00471]工程8：1-(1-シクロプロピル-1-メトキシプロパン-2-イル)-N-(4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキシアミド(化合物283)：

30

【0959】

【化237】



40

【0960】

1-(1-シクロプロピル-1-メトキシプロパン-2-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸(100 mg、0.35 mmol)のジクロロメタン(2 mL)中の溶液に、HATU(192 mg、0.52 mmol)、TEA(105.28 mg、1.04 mmol)を加えた。室温で50分間攪拌した後、3-(アミノメチル)-4-メトキシ-6-メチルピリジン-2(1H)-オン塩酸塩(87.5 mg、0.52 mmol)を加えた。混合物を室温で3時間攪拌した。反応が完結した後、溶液を $\text{EtOAc}$ 及び $\text{H}_2\text{O}$ 間に分配した。有機物を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥

50

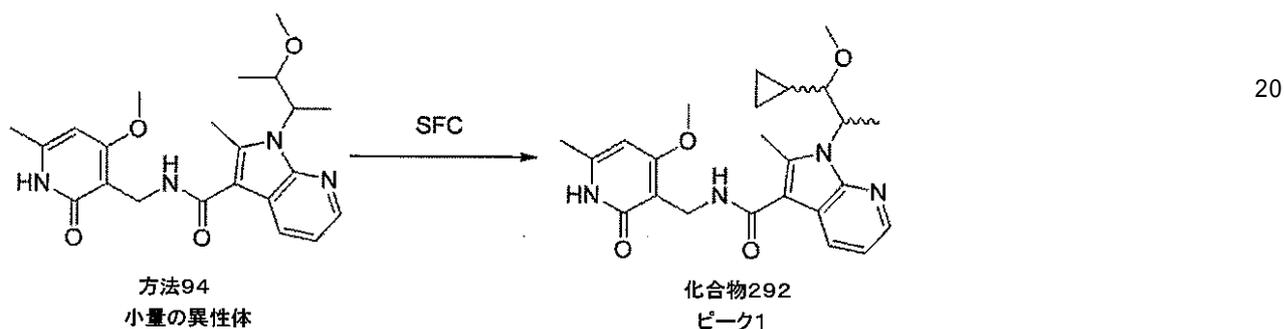
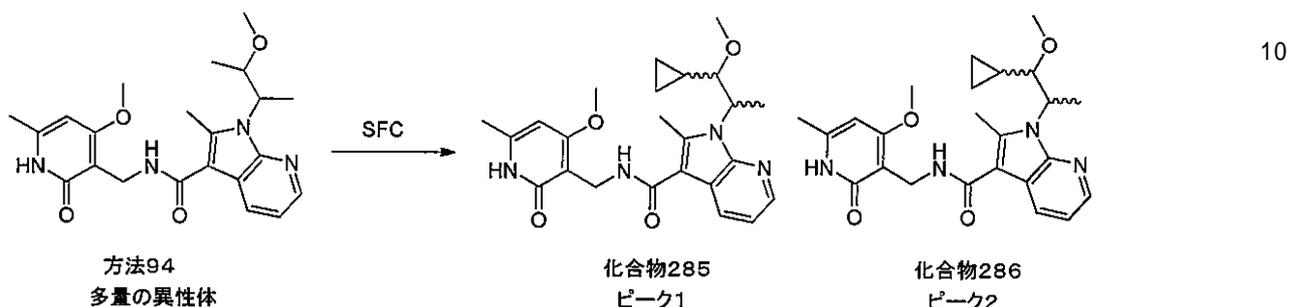
し、そして真空下で蒸発した。

【0961】

[00472]工程9：1 - (1 - シクロプロピル - 1 - メトキシプロパン - 2 - イル) - N - ( (4 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - メチル - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - カルボキサミドの異性体 (化合物285、286及び292) の分離：

【0962】

【化238】



【0963】

前記の工程からの残渣を、MTBEによって固化して、多量の異性体1 (化合物285及び286) (4 mg、純度90%)を得た。濾液を分離用HPLC (装置：Gilson 281; カラム：Grace C18 5u 150 x 25 mm; 移動相：水 (0.0225% (容量/容量) のHCOOH); 移動相B：アセトニトリル (中性); 勾配：30 - 60 (B%); 流量：2.2 ml / 分) によって精製して、多量の異性体1 (285及び286) (.30 mg、純度100%) 及び少量の異性体2 (化合物292) (2.3 mg、100%)を得た。異性体1を、SFC (カラム：AD (250 x 30 mm, 5 um); 流量：6.0 mL / 分; 移動相：A, 相：30% IPA + NH<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O、B, 70% CO<sub>2</sub>; 波長：220 nm) によって分離して、化合物285 (15.1 mg、純度94%) 及び化合物286 (14.5 mg、純度97%)を得た。

【0964】

[00473]化合物285、1 - ( (1R又はS, 2R又はS) - 1 - シクロプロピル - 1 - メトキシプロパン - 2 - イル) - N - ( (4 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - メチル - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - カルボキサミド：LCMS (M + H)<sup>+</sup> m/z : 計算値438.23 ; 実測値439.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.112 - 8.162 (m, 2H), 7.550 (t, 1H), 6.933 - 6.964 (m, 1H), 5.931 (s, 1H), 4.609 - 4.708 (m, 2H), 3.761 (s, 3H), 3.755 - 3.728 (m, 1H), 3.482 (s, 1H), 2.879 (s, 1H), 2.798 (s, 3H), 2.184 (s, 3H), 1.868 - 1.835 (m, 1H), 1.868 - 1.835 (m, 1H), 1.764 (s, 3H), 0.837 (m, 1H), 0.603 - 0.585 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 0.482

- 0.473 (d, 2H, J = 3.6 Hz)。

【0965】

[00474]化合物286、1 - ((1R又はS, 2R又はS) - 1 - シクロプロピル - 1 - メトキシプロパン - 2 - イル) - N - ((4 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - メチル - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - カルボキサミド: LCMS (M + H)<sup>+</sup> m/z: 計算値438.23; 実測値439.2.1H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.123 - 8.175 (m, 2H), 7.500 (t, 1H), 6.976 - 7.008 (m, 1H), 5.939 (s, 1H), 4.627 - 4.657 (t, 2H), 4.284 - 4.459 (m, 1H), 3.906 (s, 3H), 3.795 - 3.814 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.801 (s, 3H), 2.236 (s, 3H), 1.754 - 1.770 (d, 3H, J = 6.4), 0.844 (m, 1H), 0.589 - 0.606 (d, 2H, J = 6.8), 0.487 (m, 2H)。

10

【0966】

[00475]化合物292、1 - ((1R又はS, 2R又はS) - 1 - シクロプロピル - 1 - メトキシプロパン - 2 - イル) - N - ((4 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - メチル - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - カルボキサミド: LCMS (M + H)<sup>+</sup> m/z: 計算値438.23; 実測値439.2.1H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.124 - 8.175 (m, 2H), 7.500 (t, 1H), 6.976 - 7.008 (m, 1H), 5.939 (s, 1H), 5.625 - 4.655 (t, 2H), 4.355 - 4.490 (m, 1H), 3.907 (s, 3H), 3.787 - 3.813 (m, 1H), 2.879 (s, 3H), 2.801 (s, 3H) 2.232 (s, 3H), 1.754 - 1.771 (d, 3H, J = 6.8), 0.840 - 0.866 (m, 2H) 0.589 - 0.608 (d, 2H, J = 7.6), 0.487 (m, 2H)。

20

【0967】

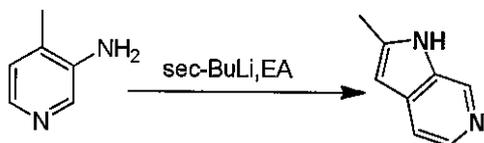
[00476]実施例67. (±) - N - ((4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - メチル - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1H - ピロロ[2,3-c]ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物203) の合成

[00477]工程1: 1 - (3 - メトキシフェニル) エタノール:

30

【0968】

【化239】



【0969】

3 - アミノ - 4 - ピコリン (7 g、64.8 mmol) の無水の THF (200 mL) 中の攪拌された溶液に、*sec*-BuLi (150 mL、シクロヘキサン中の 1.3 M、194 mmol) を、-78 で 20 分かけて滴下により加えた。溶液を室温に温め、そして 3 時間攪拌した。酢酸エチル (2.3 g、25.9 mmol) を、-78 で反応物中に滴下により加え、そして混合物を同じ温度で 2 時間攪拌した。メタノール (50 mL) を、反応物に 10 分かけて滴下により加えた。混合物を室温に温め、そして 1 時間攪拌した。半飽和の NH<sub>4</sub>Cl (250 mL) を加えた。混合物を EA で抽出した。混合した有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し、そして濃縮して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を、シリカゲルのクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 : 1) によって精製して、2 - メチル - 1H - ピロロ[2,3-c]ピリジン (2.5 g、73.5%) を得た。

40

【0970】

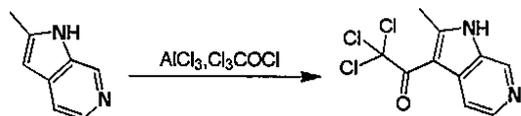
[00478]工程2: 2, 2, 2 - トリクロロ - 1 - (2 - メチル - 1H - ピロロ[2,3

50

- c ]ピリジン - 3 - イル)エタノン :

【 0 9 7 1 】

【 化 2 4 0 】



【 0 9 7 2 】

2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン ( 2 . 5 g 、 1 8 . 9 m m o l ) 及び塩化アルミニウム ( 5 g 、 3 7 . 8 m m o l ) の D C M ( 1 0 0 m L ) 中の攪拌された溶液に、塩化トリクロロアセチル ( 4 . 1 g 、 2 2 . 7 m m o l ) を反応物に室温で 0 . 5 時間かけて滴下により加えた。2 時間攪拌した後、反応物を 0 に冷却し、そして水 ( 1 0 0 m L ) でクエンチした。得られた沈殿物を濾過によって単離して、2 , 2 , 2 - トリクロロ - 1 - ( 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) エタノンを得て、これを、更なる精製を行わずに次の工程のために使用した。1 0 0 % の収率 ( 5 . 2 4 g ) を仮定した。

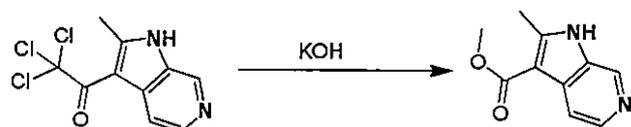
10

【 0 9 7 3 】

[ 00479 ] 工程 3 : 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 カルボン酸メチル :

【 0 9 7 4 】

【 化 2 4 1 】



20

【 0 9 7 5 】

2 , 2 , 2 - トリクロロ - 1 - ( 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) エタノン ( 5 . 2 4 g 、 1 8 . 9 m m o l ) 及び K O H ( 1 . 2 g 、 2 0 . 9 m m o l ) の M e O H ( 1 0 0 m L ) 中の混合物を、室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、M e O H を除去し、残渣を E A 及び水間に分配した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し、そして濃縮して、2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 カルボン酸メチル ( 3 g 、 8 3 % ) を得た。

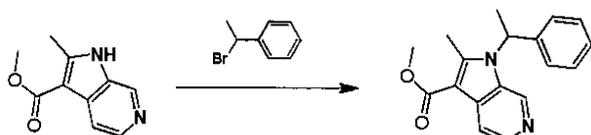
30

【 0 9 7 6 】

[ 00480 ] 工程 4 : 2 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボン酸メチルメチル :

【 0 9 7 7 】

【 化 2 4 2 】



40

【 0 9 7 8 】

2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボン酸メチル ( 5 5 0 m g 、 2 . 8 9 m m o l ) 及び水素化ナトリウム ( 2 0 0 m g 、 4 . 3 4 m m o l ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 3 . 0 m L ) 中の混合物を、室温で 0 . 5 時間攪拌し、そして次いで ( 1 - ブロモエチル ) ベンゼン ( 5 8 9 m g 、 3 . 1 8 m m o l ) を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を飽和の N H 4 C l 中に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を混合し、そして濃縮して、残渣を得た。残渣を、クロマトグラフィー ( 石油エーテル / 酢酸エチル = 5 : 1 ) によって精製して、2 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボン酸メチル ( 8 0

50

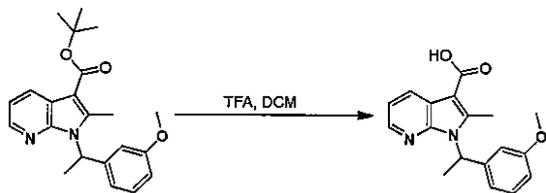
0 mg、94%)を得た。

【0979】

[00481]工程5：2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3カルボン酸：

【0980】

【化243】



10

【0981】

2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルボン酸メチル(800 mg、2.72 mmol)及びKOH(1.5 g、27.2 mmol)の、(15 mL)及び水(5 mL)中の混合物に、を2時間還流した。混合物を10%のHClによってPH2に調節し、そしてEAで抽出した。混合した有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し、そして濃縮して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を、更なる精製を行わずに次の工程に使用した。100%収率(760 mg)。

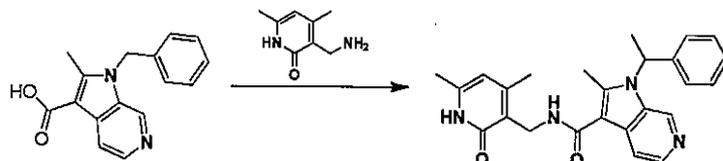
【0982】

20

[00482]工程6：(±)-N-(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルボキシアミド(化合物203)：

【0983】

【化244】



30

【0984】

HATU(456 mg、1.2 mmol)、TEA(1 g、10 mmol)及び3-(アミノメチル)-4,6-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(182 mg、1.2 mmol)を加えられた、無水のジクロロメタン(30 mL)中の、2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3カルボン酸(280 mg、1.0 mmol)の混合物を、室温で16時間撹拌した。反応混合物に水(10 mL)を加え、ジクロロメタン(30 mL x 3)で抽出した。有機層を混合し、そして濃縮して、残渣を得た。残渣をMeCNから再結晶化して、化合物N-(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルボキシアミドを、オフホワイト色の固体(80 mg、21.6%)として得た。LRMS(M+H<sup>+</sup>)m/z：計算値414.21；実測値414.1。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz,メタノール-d<sub>4</sub>)：8.84(s,1H),8.16(d,J=7.6 Hz,1H),8.03(d,J=6.8 Hz,1H),7.44-7.37(m,5H),6.09(s,1H),6.01-5.99(m,1H),4.49(s,2H),2.73(s,3H),2.38(s,3H),2.22(s,3H),2.06(d,J=7.2 Hz,3H)。

40

【0985】

[00483]以下の表に示す化合物は、適当な出発物質及び改変を使用して、この実施例中に概略記載した一般的方法によって調製した。構造は、図1に示されている。

【0986】

50

【表 4 1】

| 化合物 | 名称                                                                                                   | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | m/z |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 255 | (±)-N-((4-エトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルボキサミド    | NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8.34 (s, 1H), 8.11-8.34 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.13-7.16 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 5.85-5.90 (m, 2H), 4.68-4.70 (m, 2H), 4.10-4.16 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.96-1.99 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.44-1.48 (m, 3H).                                                                                 | 445 |
| 240 | (±)-N-((4,6-di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)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルボキサミド | (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) δ ppm 1.63 (br. s., 3 H) 2.21 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 2.73 (s, 3 H) 3.24 (s, 3 H) 3.72 (dd, <i>J</i> =9.81, 5.40 Hz, 1 H) 3.80 - 3.88 (m, 1 H) 4.60 (d, <i>J</i> =5.95 Hz, 2 H) 4.71 (dd, <i>J</i> =13.23, 7.06 Hz, 1 H) 5.92 (s, 1 H) 7.31 (d, <i>J</i> =5.73 Hz, 1 H) 7.38 (br. s., 1 H) 8.26 (d, <i>J</i> =5.29 Hz, 1 H) 9.09 (br. s., 1 H) 11.07 (br. s., 1 H) | 383 |
| 243 | (±)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルボキサミド    | (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) δ ppm 1.62 (br. s., 3 H) 2.26 (s, 3 H) 2.75 (s, 3 H) 3.25 (s, 3 H) 3.72 (dd, <i>J</i> =9.81, 5.40 Hz, 1 H) 3.80 - 3.87 (m, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 4.65 (d, <i>J</i> =5.29 Hz, 2 H) 4.71 (dd, <i>J</i> =13.78, 6.95 Hz, 1 H) 5.93 (s, 1 H) 7.32 (br. s., 1 H) 7.50 (br. s., 1 H) 8.25 (br. s., 1 H) 9.11 (br. s., 1 H)                                                 | 431 |

10

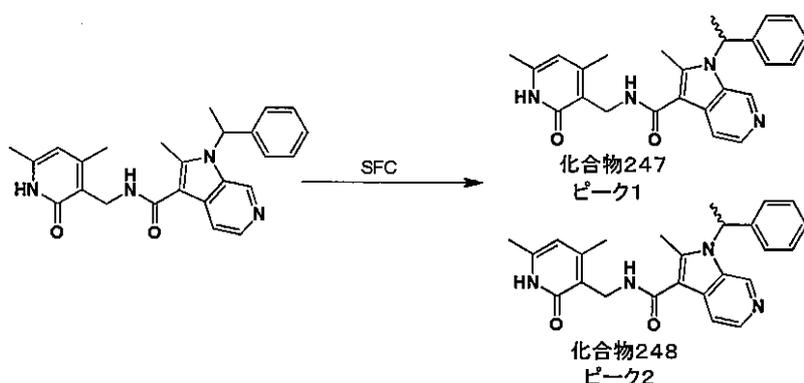
20

## 【 0 9 8 7 】

[00484]工程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)-2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルボキサミドの異性体(化合物247及び248)のキラル分離:

## 【 0 9 8 8 】

## 【化 2 4 5】



30

40

## 【 0 9 8 9 】

[00485]化合物203、45 mgを、SFC(カラム: Chiralpak AD(250×30 mm, 5 μm); 流量: 50 mL/分; 移動相: A: 35% IPA + NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O、B, 65% CO<sub>2</sub>; 波長: 220 nm)によって分離して、(R又は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)-2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルボキサミド(ピーク1; 化合物247; 12 mg, 純度98%)及び(R又は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

50

ル) - 2 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシアミド ( ピーク 2 ; 化合物 2 4 8 ; 1 1 m g , 純度 9 8 % ) を得た。

【 0 9 9 0 】

【00486】化合物 2 4 7、( R 又は 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 ) - 2 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシアミド : LRMS ( M + H <sup>+</sup> ) m / z : 計算値 4 1 4 . 2 1 ; 実測値 4 1 4 . 1 H NMR ( 4 0 0 M H z , C D 3 O D ) : 8 . 6 1 ( s , 1 H ) , 8 . 2 5 - 8 . 2 1 ( q , J = 6 . 8 H z , 2 H ) , 7 . 4 1 - 7 . 3 6 ( m , 3 H ) , 7 . 3 5 - 7 . 2 7 ( m , 2 H ) , 6 . 6 0 ( s , 1 H ) , 6 . 2 8 - 6 . 2 3 ( q , J = 6 . 8 H z , 1 H ) , 4 . 6 1 ( s , 2 H ) , 2 . 8 1 ( s , 3 H ) , 2 . 5 3 ( s , 3 H ) , 2 . 3 8 ( s , 3 H ) , 2 . 0 5 - 2 . 0 3 ( d , J = 7 . 2 H z , 3 H ) 。

10

【 0 9 9 1 】

【00487】化合物 2 4 8、( R 又は 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 ) - 2 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシアミド : LRMS ( M + H <sup>+</sup> ) m / z : 計算値 4 1 4 . 2 1 ; 実測値 4 1 4 . 1 H NMR ( 4 0 0 M H z , C D 3 O D ) : 8 . 6 3 ( b s , 1 H ) , 8 . 2 7 - 8 . 2 2 ( q , J = 6 . 4 H z , 2 H ) , 7 . 4 2 - 7 . 3 7 ( m , 3 H ) , 7 . 3 6 - 7 . 2 8 ( m , 2 H ) , 6 . 8 0 ( s , 1 H ) , 6 . 2 9 - 6 . 2 4 ( q , J = 6 . 8 H z , 1 H ) , 4 . 6 5 ( s , 2 H ) , 2 . 8 2 ( s , 3 H ) , 2 . 5 9 ( s , 3 H ) , 2 . 4 5 ( s , 3 H ) , 2 . 0 6 - 2 . 0 4 ( d , J = 7 . 2 H z , 3 H ) 。

20

【 0 9 9 2 】

【00488】以下の表に示す化合物は、適当な出発物質及び改変を使用して、この実施例中に概略記載した一般的方法によって調製した。構造は、図 1 に示されている。

【 0 9 9 3 】

【表 4 2】

| 化合物 | 名称                                                                                                             | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | m/z |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 258 | (R又はS)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルボキシアミド<br>ピーク 1 | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 12.2-12.1 (br, 1H), 8.29-8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.07-8.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 3H), 7.08-7.06 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.82-5.76 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.61-4.60 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.91-1.89 (d, J = 7.2 Hz, 3H)                                    | 431 |
| 259 | (R又はS)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルボキシアミド<br>ピーク 2 | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.28-8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.07-8.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 3H), 7.08-7.06 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.82-5.76 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.61-4.60 (dd, J <sub>1</sub> = 1.6 Hz J <sub>2</sub> = 4.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.14-2.13 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 1.91-1.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H) | 431 |

30

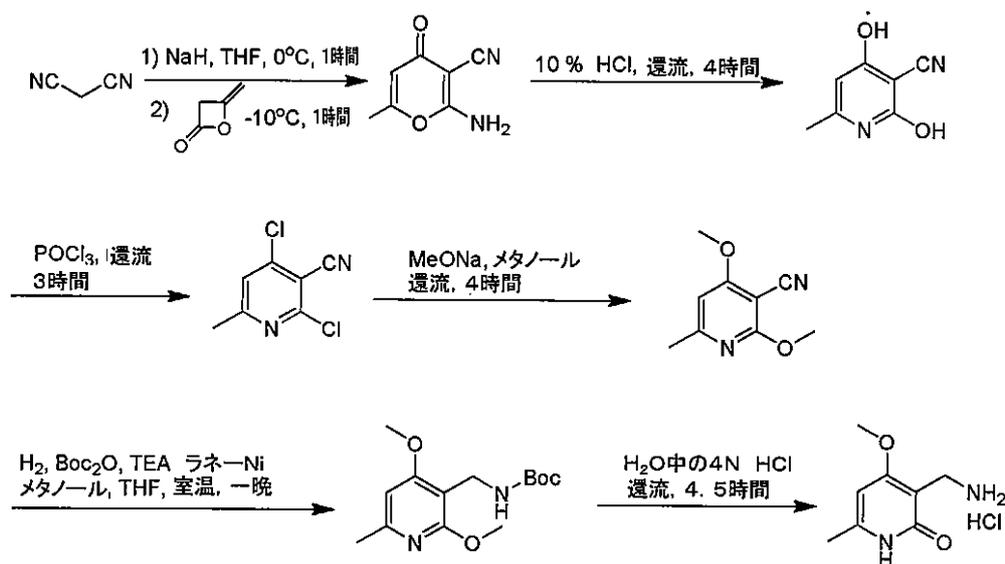
40

【 0 9 9 4 】

【00489】実施例 6 8 . 3 - ( アミノメチル ) - 4 - メトキシ - 6 - メチルピリジン - 2 - オールの合成 : 表題中間体を、以下のスキームによって合成した :

【 0 9 9 5 】

## 【化246】



10

## 【0996】

[00490]工程1：2-アミノ-6-メチル-4-オキソ-4H-ピラン-3-カルボニトリル：マロノニトリル（110g、1.67mol）を、乾燥THF（1000mL）中に溶解し、そして氷水浴で冷却した。NaH（鉱油中の60%、67g、1.67mol）を、反応で発生した物質（flash）をN<sub>2</sub>流で排気しながら、10以下で非常に注意深く分割して加えた。添加が完了した後、混合物を0で30分間攪拌した。次いで4-メチレンオキセタン-2-オン（140g、1.67mol）を0以下で滴下により加えた。添加が完了した後、混合物を-10で1時間攪拌した。反応混合物を4NのHClによって中和し、そして真空下で濃縮して、化合物2-アミノ-6-メチル-4-オキソ-4H-ピラン-3-カルボニトリルを、オレンジ色の油状物として得た。粗製物を更なる精製を行わずに次の工程に使用した。

20

## 【0997】

[00491]工程2：2,4-ジヒドロキシ-6-メチルニコチノニトリル：上記からの2-アミノ-6-メチル-4-オキソ-4H-ピラン-3-カルボニトリルを、4NのHCl/H<sub>2</sub>O（2500mL）中に溶解し、そして激しく攪拌しながら5時間還流した。室温に冷却した後、沈殿物を濾過し、H<sub>2</sub>O（500mL）、エタノール（500mL）及びMTBE（200mL）で洗浄し、そして高真空下で乾燥した。2,4-ジヒドロキシ-6-メチルニコチノニトリルを、黄色の粉末（165g、収率66%）として得た。

30

## 【0998】

[00492]工程3：2,4-ジクロロ-6-メチルニコチノニトリル：2,4-ジヒドロキシ-6-メチルニコチノニトリル（40g、266.4mmol）を、POCl<sub>3</sub>（120mL）中に溶解し、そしてDMF（4滴）を加えた。混合物を3時間加熱した。次いで混合物を真空下で濃縮した。残渣をEtOAc（2L）中に溶解し、そして飽和のNaHCO<sub>3</sub>によって中和した。次いで混合物をセライトのパッドを通して濾過して、暗色の綿状沈殿物を除去した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、そして真空下で濃縮して、2,4-ジクロロ-6-メチルニコチノニトリルを、オフホワイト色の固体（45g、収率90%）として得た。

40

## 【0999】

[00493]工程4：2,4-ジメトキシ-6-メチルニコチノニトリル：2,4-ジクロロ-6-メチルニコチノニトリル（45g、240mmol）を、CH<sub>3</sub>OH（300mL）中に溶解した。NaOMe（MeOH中の30%、100mL、1680mmol）を加えた。混合物を4時間還流した。室温に冷却した後、反応混合物をHOAcによって中和した。溶媒を真空下で除去し、そして残渣をH<sub>2</sub>O（300mL）及びMTBE（100mL）で洗浄した。得られた固体を乾燥THF（300mL）と同時蒸発して、2

50

、4-ジメトキシ-6-メチルニコチノニトリルを、暗黄色の固体(40g、収率95%)として得た。

【1000】

[00494]工程5：((2,4-ジメトキシ-6-メチルピリジン-3-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル：2,4-ジメトキシ-6-メチルニコチノニトリル(10.0g、56mmol)を、THF(260ml)及びメタノール(260ml)の混合物中に溶解した。ラネーNi(湿り、10.0g)、TEA(29.0g、280mmol)及びBoc<sub>2</sub>O(36.8g、168mmol)を加えた。次いで混合物を室温で一晩水素化(1気圧)した。反応が完結した後、反応混合物をセライトのパッドを通して濾過した。6回の並行した反応物を混合し、そして真空下で濃縮して、((2,4-ジメトキシ-6-メチルピリジン-3-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチルを、黄色の固体(84g、収率88%)として得た。

10

【1001】

[00495]工程6：3-(アミノメチル)-4-メトキシ-6-メチルピリジン-2-オール：((2,4-ジメトキシ-6-メチルピリジン-3-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(83g、294mmol)を、4NのHCl/H<sub>2</sub>O(830ml)中に溶解した。次いで混合物を4.5時間還流した。(反応混合物を、2位のメチル基の脱保護が完全であることを確認するために、MSスペクトルによってモニターした。)反応が完結した後、混合物を真空下で濃縮して、褐色の油状物を得た。油状物をEtOH(300ml)中に15分間で懸濁して、黄色の沈殿物を得た。沈殿物を濾過し、エタノール(100ml)及びMTBE(100ml)で洗浄し、そして高真空下で乾燥して、38gの3-(アミノメチル)-4-メトキシ-6-メチルピリジン-2-オール(LCMSにより98%純度、収率63%)の画分1を、黄色の粉末として得た。一方、画分1からの濾液(filtration)を真空下で濃縮し、そして残渣をエタノール(100ml)によって固化した。沈殿物を濾過し、エタノール(100ml)及びMTBE(100ml)で洗浄し、そして高真空下で乾燥して、20gの3-(アミノメチル)-4-メトキシ-6-メチルピリジン-2-オールの画分2(LCMSによって94%純度、収率33%)を、黄色の粉末として得た。

20

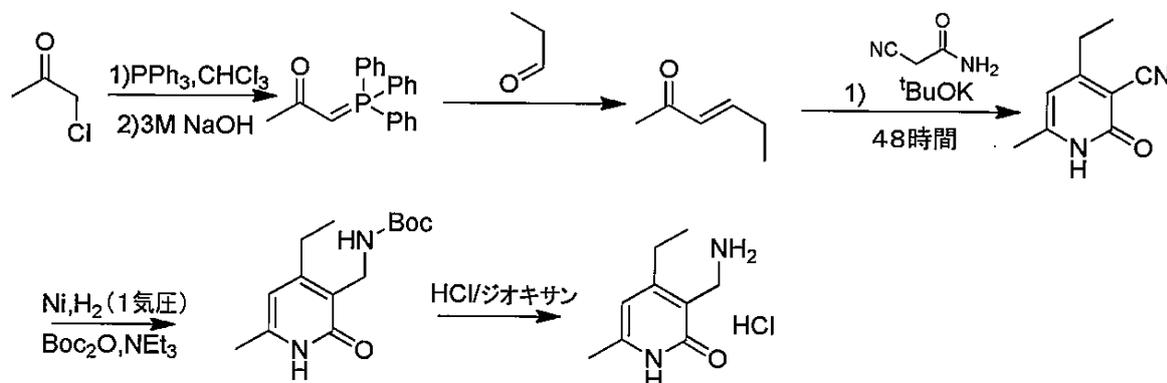
【1002】

[00496]実施例69. 3-(アミノメチル)-4-エチル-6-メチルピリジン-2(1H)-オンの合成。 表題中間体を、以下のスキームによって合成した：

30

【1003】

【化247】



40

【1004】

[00497]工程1：1-(トリフェニルホスホラニリデン)プロパン-2-オン：1-クロロプロパン-2-オン(50g、540.4mmol)のクロロホルム(150ml)中の溶液を、トリフェニルホスフィン(141.72g、540.4mmol)のクロロホルム(150ml)中の窒素下の溶液に滴下により加えた。混合物を70℃で12時間攪拌し、そして得られたホスホニウム塩を濾過した。沈殿物を酢酸エチルで洗浄し、そ

50

して真空下で乾燥した。乾燥したホスホニウム塩を水 (250 mL) 及びメタノール (250 mL) の混合物中に懸濁し、そして混合物を1時間攪拌した。水酸化ナトリウム水溶液 (2.00 M) を7ないし8間のpHに達するまで混合物に加えた。次いで混合物を1時間激しく攪拌した。ホスホランの沈殿物を濾過し、そして水で洗浄した。真空中で乾燥した後、ホスホランを酢酸エチルから再結晶化し、そして真空下で乾燥して、1-(トリフェニルホスホラニリデン)プロパン-2-オン (40.00 g、23.3%) を、白色の固体として得た。

【1005】

[00498]工程2:ヘキサ-3-エン-2-オン: 1-(トリフェニルホスホラニリデン)プロパン-2-オン (40 g、125.65 mmol) のジクロロメタン (150 mL) 中の溶液に、プロピオンアルデヒド (45.83 g、789.07 mmol) を24で加えた。次いで反応混合物を24で12時間攪拌した。次いで濃縮後、残渣を真空下 (73 / -0.09 MPa) で蒸留して、ヘキサ-3-エン-2-オン (5.36 g、43.5%) を得た。

10

【1006】

[00499]工程3:4-エチル-6-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: カリウム2-メチルプロパン-2-オレート (4.92 g、43.81 mmol) 及び2-シアノアセトアミド (4.05 g、48.19 mmol) の(メチルスルフィニル)メタン (60 mL) 中の攪拌された溶液に、ヘキサ-3-エン-2-オン (4.30 g、43.81 mmol) を、25の窒素雰囲気下で加えた。次いで反応混合物を25で30分間攪拌し、そして次いで更なるカリウム2-メチルプロパン-2-オレート (14.75 g、131.44 mmol) を加えた。窒素ガスを酸素ガスによって置換し、そして混合物を25で48時間攪拌した。混合物を4体積の水 (240 mL) で、そして次いで5体積の4NのHCl (300 mL) をゆっくりと加えて希釈した。反応混合物を濾過し、水で洗浄し、そして乾燥して、4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル (1.30 g、18.3%) を、灰色の固体として得た。

20

【1007】

[00500]工程4: ((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)カルバミン酸tert-ブチル: ラネーNi (0.8 g) のメタノール/テトラヒドロフラン (72 mL、1/1) 中の溶液に、4-エチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル (1.20 g、7.40 mmol)、トリエチルアミン (1.50 g、14.80 mmol) 及び二カルボン酸ジ-tert-ブチル (1.94 g、8.88 mmol) を加えた。反応混合物を23の水素圧力下 (1気圧) で20時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過した。濾液を酢酸エチルで希釈し、食塩水で洗浄し、そして無水の硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで溶媒を真空下で除去して、粗製の((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)カルバミン酸tert-ブチル (1.46 g、71.2%) を、次の工程のための白色の固体として得た。

30

【1008】

[00501]工程5:3-(アミノメチル)-4-エチル-6-メチルピリジン-2(1H)-オン: ((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)カルバミン酸tert-ブチル (1.00 g、3.75 mmol) を、1,4-ジオキサンの塩酸の溶液 (20 mL) 中に溶解した。混合物を2時間攪拌した。反応混合物を濾過した。残渣をジクロロメタンで洗浄し、乾燥して、3-(アミノメチル)-4-エチル-6-メチルピリジン-2(1H)-オン塩酸塩 (593 mg、77.95%) を、明るい黄色の固体として得た。LRMS (M+H<sup>+</sup>) m/z: 計算値 166.11; 実測値 167.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): ppm 6.31 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.57 (q, J = 7.86 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.10 (t, J = 7.53 Hz, 3H)。

40

50



2.0%収率)を得た。

【1015】

[00507]工程5：((4-(ジフルオロメトキシ)-2-メトキシ-6-メチルピリジン-3-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル：4-(ジフルオロメトキシ)-2-メトキシ-6-メチルニコチンニトリル(550mg、2.58mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル(844mg、3.78mmol)、トリエチルアミン(391mg、3.87mmol)及びラネーNi(2g)の、テトラヒドロフラン(10mL)中の溶液を、室温で一晩H<sub>2</sub>下で撹拌した。これを濾過し、そして濾液を濃縮して、((4-(ジフルオロメトキシ)-2-メトキシ-6-メチルピリジン-3-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(830mgの黄色の固体、100%収率)を得た。

10

【1016】

[00508]工程6：3-(アミノメチル)-4-(ジフルオロメトキシ)-6-メチルピリジン-2(1H)-オン：((4-(ジフルオロメトキシ)-2-メトキシ-6-メチルピリジン-3-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(830mg、2.61mmol)のHCl(10mL)中の溶液に、100で1.5時間N<sub>2</sub>下で撹拌した。混合物を濃縮して、3-(アミノメチル)-4-(ジフルオロメトキシ)-6-メチルピリジン-2(1H)-オン(430mg、黄色の固体、80.8%収率)を得た。LCMS(M+H)<sup>+</sup>m/z：計算値204.07；実測値205.0。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO)：7.621-7.258(t, 1H), 6.26(s, 1H), 3.837-3.822(d, J=6.0Hz, 2H)。

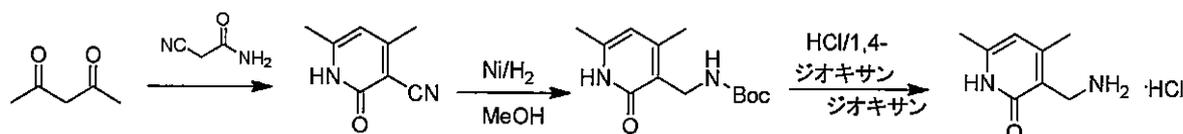
20

【1017】

[00509]実施例71.3-3-(アミノメチル)-4,6-ジメチルピリジン-2(1H)-オンの合成。 表題中間体を、以下のスキームによって合成した：

【1018】

【化249】



30

【1019】

[00510]工程1：4,6-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：ペンタン-2,4-ジオン(100g、1.0mol)のH<sub>2</sub>O(2L)中の溶液に、2-シアノアセトアミド(84g、1.0mol)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(13.8g、0.1mol)を加えた。次いで混合物を室温で16時間撹拌した。反応溶液を濾過して、粗製の生成物を得た。粗製物を水で洗浄し、そして濃縮して、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(138g、93%)を得た。

【1020】

[00511]工程2：((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル：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(40g、0.27mol)のTHF/CH<sub>3</sub>OH(1:1, 2L)中の溶液に、Ni(40g)、Boc<sub>2</sub>O(110g、0.5mol)及びEt<sub>3</sub>N(50g、0.5mol)を加えた。次いで混合物をH<sub>2</sub>雰囲気中の室温で48時間撹拌した。反応溶液を濾過し、そして濃縮して、粗製の生成物を得た。粗製物にH<sub>2</sub>O(200mL)に加え、そしてDCM(600mL×3)で抽出した。有機層を濃縮して、次の工程のための((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(40g、56%)を得た。

40

【1021】

50

【00512】工程3：3-(アミノメチル)-4,6-ジメチルピリジン-2(1H)-オン：((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(40g、0.27mol)を、ジオキサン/HCl(1L)に加え、そして混合物を室温で4時間撹拌した。反応溶液を濾過し、そして濃縮して、粗製の生成物を得た。粗製物を酢酸エチル(100mL×2)及びEtOH(50mL×1)で洗浄し、そして濃縮して、3-(アミノメチル)-4,6-ジメチルピリジン-2(1H)-オン塩酸塩(15g、40%)を得た。LCMS(M+H+)m/z：計算値152.19；実測値153.1。<sup>1</sup>H NMR(DMSO, 400MHz) 11.84(s, 1H), 8.07(s, 3H), 5.96(s, 1H), 3.76-7.75(d, J=5.6Hz, 2H), 2.21(s, 3H), 2.15(s, 3H)

10

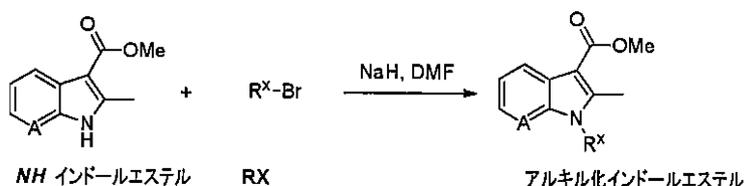
## 【1022】

【00513】実施例72. 本発明の他の化合物を合成するための一般的方法

【00514】一般的方法A：インドールのアルキル化

## 【1023】

## 【化250】



20

## 【1024】

NHインドールエステル(1当量)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.4Mの濃度にするための体積)中の冷却された(0)溶液に、水素化ナトリウム(60重量/重量%、インドールに対して1.1当量)を加えた。得られた混合物を15分間撹拌した。次いでRX(2当量)を加え、そして反応物を室温まで温ませた。反応物を周囲温度で12時間維持した。反応混合物を飽和の塩化アンモニウム溶液(100mL)中に撹拌しながら注いだ。混合物を酢酸エチル(200mL×2)で抽出し、そして混合した有機相を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、粗製の生成物を得て、これを、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=20:1)によって精製して、所望のアルキル化されたインドールエステル生成物を得た。

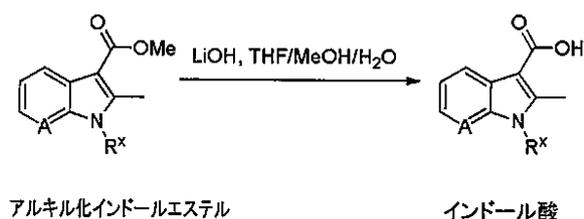
30

## 【1025】

【00515】一般的方法B：アルキル化されたインドールエステルの鹼化

## 【1026】

## 【化251】



40

## 【1027】

アルキル化されたインドールエステル(1当量)の、テトラヒドロフラン：メタノール：水(2.5:5:1、0.05Mの濃度にするための体積)中の溶液に、水酸化リチウム(4当量)を加えた。得られた反応混合物を60で48時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。次いで残渣を水(40mL)で希釈し、そして1Nの塩酸でpH=4-5にゆっくりと酸性化した。混合物を酢酸エチル(100mL×3)で抽出した。混合した有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、粗製のインドール酸を得て、これを更なる精製を行わずにその後の工程で使用した。

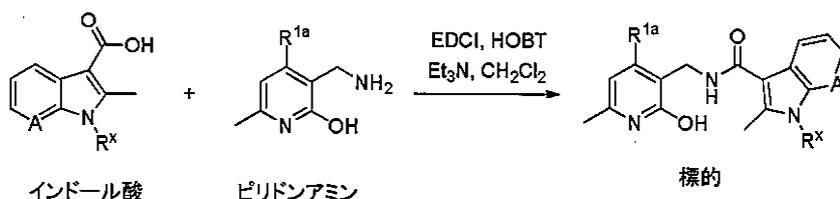
50

## 【 1 0 2 8 】

[00516] 一般的方法 C : アミド結合の形成

## 【 1 0 2 9 】

## 【 化 2 5 2 】



10

## 【 1 0 3 0 】

インドール酸 (1 当量) の、ジクロロメタン (0.05 M の濃度にするための体積) 中の溶液に、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.5 当量)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (1.5 当量) 及びトリエチルアミン (3 当量) を加えた。得られた混合物を室温で 30 分間攪拌した。次いでピリドンアミン (1.2 容量) を加え、そして得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。水 (50 mL) を混合物に加えた。混合物をジクロロメタン (100 mL × 2) で抽出した。有機層を真空中で濃縮して、粗製の生成物を得て、これを、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール = 20 : 1) によって精製して、標的化合物を得た。

## 【 1 0 3 1 】

20

[00517] 一般的方法 D : キラルクロマトグラフィー

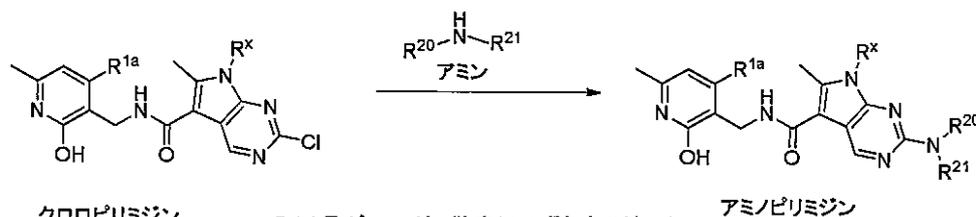
キラル化合物の分離は、正常相 HPLC 又は SFC (超臨界二酸化炭素流体クロマトグラフィー) によって達成された。分離された化合物は、典型的には > 95% 鏡像体余剰であった。キラル中心の絶対配置は決定しなかった。

## 【 1 0 3 2 】

[00518] 一般的方法 E : ピロロピリミジンのアミノ化

## 【 1 0 3 3 】

## 【 化 2 5 3 】



30

R<sup>20</sup>及びR<sup>21</sup>は、独立にいずれもの適した窒素置換基であるか、又はR<sup>20</sup>及びR<sup>21</sup>は、それにこれらが結合している窒素原子と一緒に複素環を形成する。

## 【 1 0 3 4 】

クロロピリミジン (1 当量) のアミン (0.1 M の濃度にするための体積) 中の溶液を、マイクロ波下 (圧力 12.2 バール、機器電力: 150 W) で 30 分間 150 で攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール = 10 : 1) によって精製して、標的アミノピリミジンを得た。

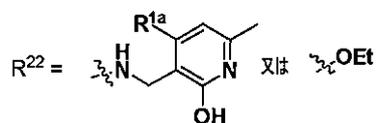
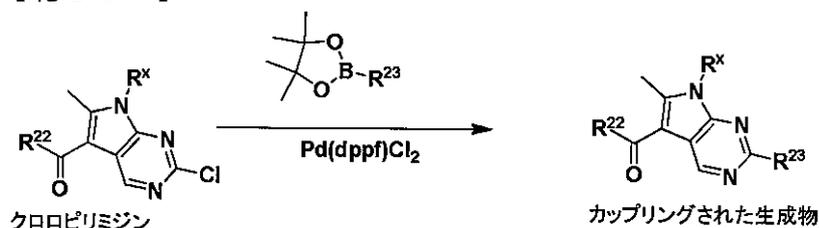
40

## 【 1 0 3 5 】

[00519] 一般的方法 F : クロロピリミジンの Suzuki カップリング

## 【 1 0 3 6 】

## 【化254】



R<sup>23</sup>=アリール, ヘテロアリール, 部分的に飽和のカルボシクリル, 部分的に飽和のヘテロシクリル, アルケニル又はビニル基を含有するいずれもの分子.

10

## 【1037】

クロロピリミジン (1当量)、ボロン酸エステル又はボロン酸 (1.4当量)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.1当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2当量)を、3:1のジオキサン:水(0.2Mの濃度にするための体積)中で混合し、次いでマイクロ波の照射下で30分間140で攪拌した。混合物をセライトを通して濾過し、真空中で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィーによって精製して、標的のカップリングされた生成物を得た。

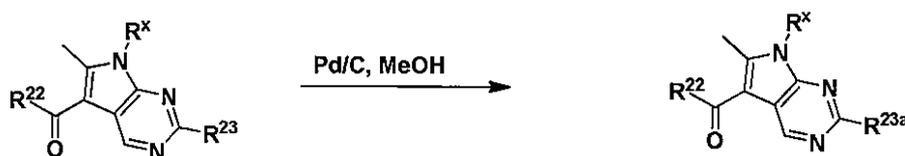
20

## 【1038】

[00520]一般的方法G:カップリングされた生成物の水素化

## 【1039】

## 【化255】



30

## 【1040】

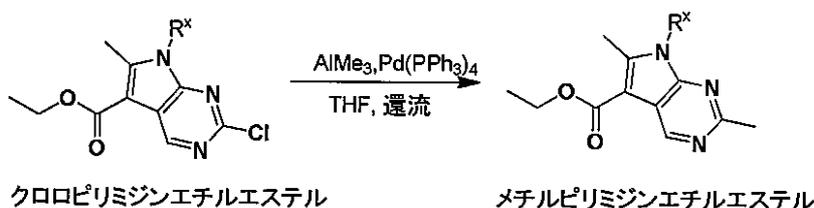
Pd/C(触媒量)を、カップリングされた生成物(1当量)のMeOH(0.1Mの濃度にするための体積)中の溶液に加え、そして室温で4時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、そして分離用HPLCによって精製して、所望の生成物を得た。

## 【1041】

[00521]一般的方法H:クロロピリミジンエチルエステルのPdで触媒されたメチル化

## 【1042】

## 【化256】



40

## 【1043】

Al(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (2当量)を、(R)-2-クロロ-6-メチル-7-(1-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボン酸エチル(400mg、1.2mmol)の、20mlのTHF及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(63mg、0.06mmol)中の攪拌された溶液に隔壁を通して20のN<sub>2</sub>下で滴下により加えた。次

50

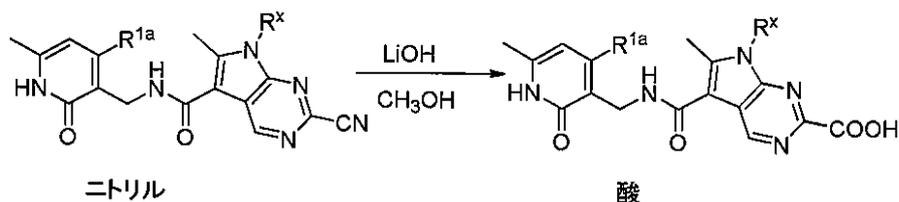
いで混合物を 70 - 80 で 8 時間攪拌し、次いで室温に冷却し、そして飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  / 氷水溶液に注ぎ、そして濾過した。濾液をジクロロメタン (3 x) で洗浄し、次いで混合した有機相を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、濾過し、そして濃縮した。物質をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製した。

【1044】

[00522] 一般的方法 I : ニトリルの酸への加水分解

【1045】

【化257】



10

【1046】

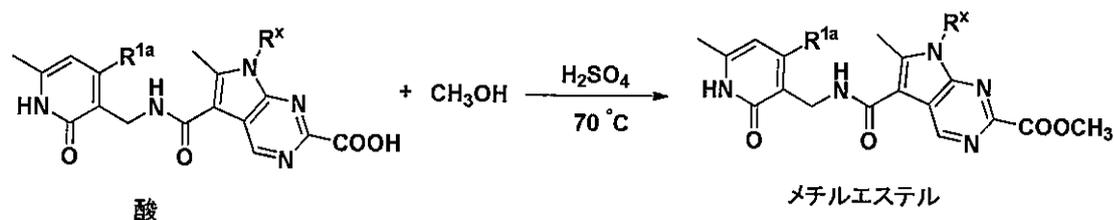
水 (2 mL) 中の水酸化リチウム無水物 (10 当量) を、メタノール (10 mL) 中のニトリル (1 当量) に加え、そして得られた混合物を室温で 12 時間攪拌した。混合物を蒸発し、水 (5 mL) を加え、塩酸水溶液 (1 M) で  $\text{pH} = 2$  に酸性化した。固体の沈殿物を濾過し、そして乾燥して、酸を得た。

【1047】

[00523] 一般的方法 J : メチルエステルの形成

【1048】

【化258】



20

30

【1049】

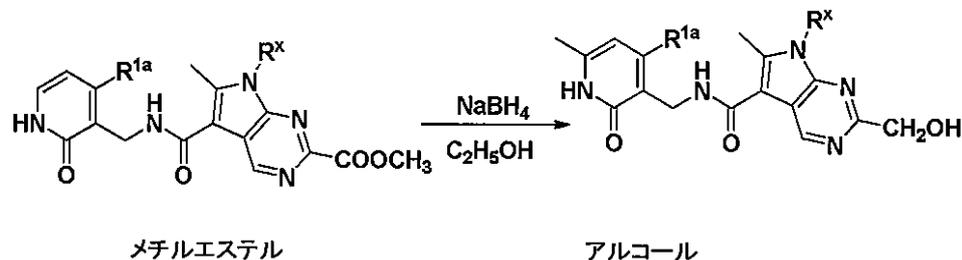
酸 (1 当量) の  $\text{CH}_3\text{OH}$  (0.1 M の濃度にするための体積) 中の溶液に、 $\text{H}_2\text{SO}_4$  (2 当量) を加え、そして反応混合物を 70 で 2 時間攪拌した。溶液を濃縮し、水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL) で抽出した。有機層を分離し、混合し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、残渣のエステルを得て、これを次の反応に直接使用した。

【1050】

[00524] 一般的方法 K : メチルエステルのアルコールへの還元

【1051】

【化259】



40

【1052】

メチルエステル (1 当量) の  $\text{EtOH}$  (0.1 M の濃度にするための体積) 中の溶液に

50

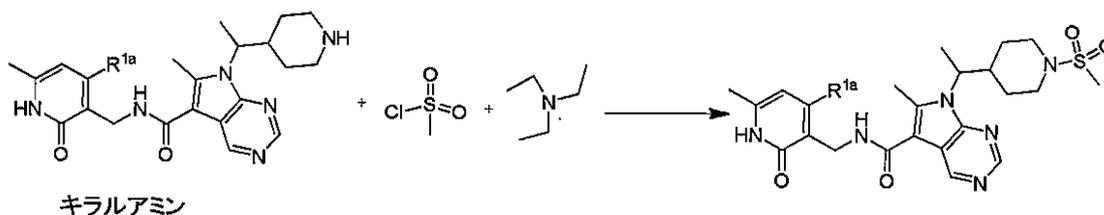
、 $\text{NaBH}_4$  (10当量)を加え、そして反応混合物を80℃で12時間撹拌した。反応の完結後、反応を5 mLの飽和の $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液の添加によってクエンチし、そして $\text{EtOAc}$  (3×)で抽出した。混合した有機洗液を $\text{H}_2\text{O}$ で洗浄し、次いで乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、濾過し、そして濃縮した。RPHPLCによる精製によって、標的化合物を得た。

【1053】

[00525]一般的方法L：スルホニル化

【1054】

【化260】



10

【1055】

キラルアミン (1当量) のジクロロメタン (0.1 M の濃度にするための体積) 中の溶液に、トリエチルアミン (4当量) を18℃の $\text{N}_2$ 下で加えた。反応物を0℃に冷却し、そして塩化メタンスルホニル (1.5当量) を加えた。反応物を0℃で1時間撹拌した。次いで混合物を真空中で濃縮し、そしてメタノール及び炭酸カリウムを加え、そして反応物を更に1時間撹拌した。混合物を濾過し、そして粗製の生成物を、分離用HPLCによって精製した。

20

【1056】

[00526]以下の表は、本発明の化合物を記載し、そして上記の一般的方法のものは、これらの合成に使用された。これらの化合物の構造は、図1に記載される。

【1057】

【表 4 3 - 1】

| 化合物 | 使用される一般的方法及び注記            | 名称                                                                                             | NMR データ                                                                                                                                                                                                                                               | m/z |
|-----|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 146 | A, B, C                   | (±)-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキシアミド        | <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.22-8.13 (m, 2H), 7.28-7.15 (m, 6H), 6.47-6.45 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.02 (d, J=7.2 Hz, 3H).                                            | 414 |
| 150 | A, B, C                   | 1-ベンゾイル-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド                           | <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, d <sup>6</sup> -DMSO): δ 11.57 (s, 1H), 8.13 (q, J=5.1 Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 4H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.20-7.00 (m, 3H), 5.88 (s, 1H), 4.32 (d, J=5.1 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.267 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).                | 413 |
| 149 | A, B, C                   | N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(ピリミジン-5-イル)メチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド         | <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 9.03 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 5.56 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).                                        | 401 |
| 147 | A, B, C, D                | (R or S)-1-(sec-ブチル)-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド              | <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 7.73-7.70 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.54 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.61 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.73 (t, J=7.5 Hz, 3H). | 365 |
| 148 | A, B, C, D                | (R or S)-1-(sec-ブチル)-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアミド              | 化合物 147 と同一 I                                                                                                                                                                                                                                         | 365 |
| 167 | 他のピロロ[2,3-d]ピリミジンに対する出発物質 | (R)-2-クロロ-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-6-メチル-7-(1-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキシアミド |                                                                                                                                                                                                                                                       |     |

10

20

30

40

【 1 0 5 8 】

【表 4 3 - 2】

| 化合物 | 使用される一般的方法及び注記 | 名称                                                                                                              | NMR データ                                                                                                                                                                                                                                                                                      | m/z |
|-----|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 168 | F, G           | (R)-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-6-メチル-7-(1-フェニルエチル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキシアミド | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.95 (s, 1H), 7.29-7.23 (m, 5H), 6.20-6.18 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.02-3.99 (m, 2H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.17-3.02 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.09 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.96-1.88 (m, 4H). | 10  |
| 169 | E              | (R)-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-6-メチル-7-(1-フェニルエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキシアミド         | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.64 (s, 1H), 7.30-7.21 (m, 5H), 6.09-6.04 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.72-3.67 (m, 4H), 2.84-2.81 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.01 (d, $J=7.2$ Hz, 3H).                                                     | 20  |
| 176 | H, B, C        | (R)-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2,6-ジメチル-7-(1-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキシアミド                     | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.93 (s, 1H), 7.30-7.18 (m, 5H), 6.42-6.35 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.04 (d, $J=7.2$ Hz, 3H).                                                               | 20  |
| 177 | F, G, B, C     | (R)-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2-イソプロピル-6-メチル-7-(1-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキシアミド               | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- $d_4$ ) $\delta$ 8.92 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 5H), 6.21-6.09 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.25-3.22 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.23 (d, $J=0.4$ , 3H), 2.09 (d, $J=8.0$ , 3H), 1.33-1.26 (m, 6H).                                                    | 30  |
| 184 | 以下の中間体1の合成を参照  | (R)-7-(sec-ブチル)-2-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-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキシアミド             | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.94 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.35-2.41 (m, 1H), 1.94-2.04 (m, 1H), 1.65-1.67 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.72-0.76 (t, 3H).                                                           | 402 |

【 1 0 5 9 】

【表 4 3 - 3】

| 化合物 | 使用される一般的方法及び注記                                     | 名称                                                                                                         | NMR データ                                                                                                                                                                                                                                                       | m/z |
|-----|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 188 | F                                                  | (R)-7-(sec-ブチル)-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-6-メチル-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキシアミド              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 9.57 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.53 (s, 3H), 6.48 (s, 1H), 4.56-4.65 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.41 (s, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.78 (s, 3H), 0.83 (s, 3H).           |     |
| 189 | G                                                  | (R)-7-(sec-ブチル)-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-6-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキシアミド                     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 9.4 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.79-4.83 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.39-2.44 (m, 1H), 2.05-2.12 (m, 1H), 1.72-1.74 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.77-0.81 (t, 3H). | 368 |
| 197 | F, G                                               | (R)-7-(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)-2-イソプロピル-6-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキシアミド     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 9.20 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.44 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.73 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.48 (d, J=7.2 Hz, 6H), 0.81 (m, 3H).          |     |
| 198 | F (示されたボロン酸又はエステルの代わりに、Zn(CN) <sub>2</sub> ), I, C | (R)-7-(sec-ブチル)-N5-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-N2,6-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2,5-ジカルボキシアミド      | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 9.34 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.1 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.80 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.86 (m, 3H).                                                  | 425 |
| 199 | F (Zn(CN) <sub>2</sub> ), I, J, K                  | (R)-7-(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)-2-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキシアミド | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 8.97 (s, 1H), 6.1 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.51 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.95 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.74 (m, 3H).                                   | 398 |

10

20

30

40

【表 4 3 - 4】

| 化合物 | 使用される一般的方法及び注記           | 名称                                                                                                      | NMR データ                                                                                                                                                                                                                                | m/z |
|-----|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 200 | F                        | (R)-7-(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)-2,6-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキシアミド        | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 8.87 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 2.67 (d, J=6.4Hz, 6H), 2.51 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.65(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.73 (m, 3H).                 |     |
| 144 | E                        | (R)-2-アミノ-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-6-メチル-7-(1-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキシアミド          | <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.57 (s, 1H), 7.34-7.19 (m, 5H), 6.19-6.17 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.99 (d, J= 7.2 Hz, 3H).                                 | 430 |
| 142 | E                        | (R)-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-6-メチル-7-(1-フェニルエチル)-2-(ピロリジン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキシアミド | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.56 (s, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 5H), 6.06 - 6.02 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.52 - 3.45 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.01 - 1.94 (m, 7H).                           | 484 |
| 143 | E                        | (R)-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-6-メチル-2-モルホリノ-7-(1-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキシアミド        | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.65 (s, 1H), 7.28 (dt, J= 11.9, 7.7 Hz, 5H), 6.10 (dd, J= 13.7, 6.5 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.78 - 3.65 (m, 8H), 2.47 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.03 (d, J= 7.2 Hz, 3H). | 500 |
| 141 | E (アミンの代わりにNaOMe / MeOH) | (R)-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2-メトキシ-6-メチル-7-(1-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキシアミド         | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.75 (s, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 5H), 6.11 - 6.07 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.05 (d, J= 7.2 Hz, 3H).                              | 445 |

10

20

30

【 1 0 6 1 】

【表 4 3 - 5】

| 化合物 | 使用される一般的方法及び注記 | 名称                                                                                                              | NMR データ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | m/z |
|-----|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 139 | A, B, C        | (±)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2,6-ジメチル-7-オキソ-1-(1-フェニルエチル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルボキサミド | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 7.22-7.13 (m, 4H), 7.01 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 6.69 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.50-3.21 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.82 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H).                                                                                                                                    | 444 |
| 140 | E              | (R)-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-6-メチル-2-(メチルアミノ)-7-(1-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキサミド              | <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.55 (s, 1H), 7.30-7.23 (m, 5H), 6.15-6.10 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.03 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H).                                                                                                                                                                                      | 444 |
| 133 | B, C           | N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-フェニル-1H-インドール-3-カルボキサミド                                              | <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 12.62 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.77-7.40 (m, 3H), 7.43-7.18 (m, 3H), 7.22-6.94 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 2.60-2.52 (m, 3H), 2.51-2.44 (m, 3H), 2.28-2.22 (m, 3H).                                                                                                                                                    | 385 |
| 119 | A, B, C        | 1-ベンジル-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド                                              | <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, <i>d</i> <sup>6</sup> -DMSO): δ 11.61 (s, 1H), 7.80-7.69 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.30-7.22 (m, 3H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.33 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).                                                                                                      | 399 |
| 126 | B, C           | (±)-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド                          | <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, <i>d</i> <sup>6</sup> -DMSO) δ 11.46 (s, 1H), 9.49 (t, <i>J</i> <sub>1</sub> =4.2 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> =8.1 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> =3.6 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =6.3 Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.16 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.03 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.89 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H). | 415 |

10

20

30

40

【 1 0 6 2 】

【表 4 3 - 6】

| 化合物 | 使用される一般的方法及び注記 | 名称                                                                                    | NMR データ                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | m/z |
|-----|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 114 | A, B, C, D     | (R又はS)-N-((6-ヒドロキシ-2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド | $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $d_6$ -DMSO): $\delta$ 11.59 (s, 1H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 3H), 7.15 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.10-7.07 (m, 1H), 7.02-6.93 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.96 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.89 (d, $J=7.5$ Hz, 3H). | 429 |
| 115 | A, B, C, D     | (R又はS)-N-((6-ヒドロキシ-2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド | 化合物 114 と同一                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |
| 118 | A, B, C        | (±)-N-((2-ヒドロキシ-4, 6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-1-(1-フェニルエチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド             | $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $d_6$ -DMSO): $\delta$ 11.50 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.16-8.13 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.31-7.20 (m, 5H), 7.10-7.07 (m, 2H), 5.88-5.75 (m, 2H), 4.32 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.86 (d, $J=6.9$ Hz, 3H).                                  | 399 |
| 137 | A, B, C, D     | (R又はS)-N-((2-ヒドロキシ-4, 6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド    | $^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 300 MHz) $\delta$ 11.59 (s, 1H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 3H), 7.24 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.16-6.89 (m, 4H), 5.94 (q, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.32 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.87 (d, $J=7.2$ Hz, 3H).                                | 413 |
| 136 | A, B, C, D     | (R又はS)-N-((2-ヒドロキシ-4, 6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-1H-インドール-3-カルボキシアミド    | 化合物 137 と同一                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |

10

20

30

【 1 0 6 3 】

【表 4 3 - 7】

| 化合物 | 使用される一般的方法及び注記 | 名称                                                                                                       | NMR データ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | m/z |
|-----|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 445 | B, C, D        | (R又はS)-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2-フェニル-1-(1-フェニルエチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド                        | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $d^6$ -DMSO): $\delta$ 11.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.21 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (d, $J$ = 7.2 Hz, 2H), 7.46-7.42 (m, 3H), 7.33-7.27 (m, 5H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.05-6.02 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.34-4.33 (d, $J$ = 3.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.89-1.88 (d, $J$ = 7.2 Hz, 3H). | 475 |
| 446 | B, C, D        | (R又はS)-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-2-フェニル-1-(1-フェニルエチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド                        | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $d^6$ -DMSO): $\delta$ 11.54 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.63 (d, $J$ = 7.2 Hz, 2H), 7.51-7.40 (m, 4H), 7.33-7.24 (m, 6H), 5.90 (m, 2H), 4.35-4.34 (d, $J$ = 3.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.89-1.87 (d, $J$ = 6.8 Hz, 3H).                                                                   | 475 |
| 131 | B, C           | (±)-2-シクロプロピル-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-1-(1-フェニルエチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド                        | $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 8.06 (s, 1H), 7.92 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.28-7.15 (m, 5H), 7.00 (s, 1H), 6.87 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.74 (q, $J$ = 7.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.91 (d, $J$ = 7.2 Hz, 3H), 1.93-1.89 (m, 1H), 0.92-0.88 (m, 2H), 0.61-0.59 (m, 2H).              | 439 |
| 447 | B, C           | (±)-2-エチル-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-1-(1-フェニルエチル)-1H-インドール-3-カルボキサミド                            | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $d^6$ -DMSO): $\delta$ 11.58 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.03 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.32-7.20 (m, 6H), 6.98-6.96 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.85-5.80 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.85-1.83 (d, $J$ = 7.2 Hz, 3H), 1.21-1.14 (m, 3H).                                           | 427 |
| 287 | 以下の中間体1を参照, G  | (S)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-7-(1-メトキシプロパン-2-イル)-6-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキサミド | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD): $\delta$ 9.311 (s, 1H), 9.122 (s, 1H), 6.826 (s, 1H), 5.063-5.027 (m, 1H), 4.578 (s, 2H), 4.279-4.254 (t, $J$ = 10 Hz, 1H), 4.086 (s, 3H), 3.781-3.744 (m, 1H), 3.203 (s, 3H), 2.805 (s, 3H), 2.500 (s, 3H), 1.739-1.722 (d, $J$ = 6.8 Hz, 3H).                                                                          | 400 |

10

20

30

40

【 1 0 6 4 】

【表 4 3 - 8】

| 化合物 | 使用される一般的方法及び注記      | 名称                                                                                                                              | NMR データ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | m/z |
|-----|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 303 | 以下の中間体1を参照, G       | (R)-N-((4-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-7-(1-メキシプロパン-2-イル)-6-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキサミド                         | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD): δ 9.352 (S, 1H), 9.152 (S, 1H), 7.018 (S, 1H), 5.075-4.994 (m, 1H), 4.610 (s, 2H), 4.280-4.230 (t, J=20 Hz, 1H), 4.139 (s, 3H), 3.784-3.747 (m, 1H), 3.204 (s, 3H), 2.806 (s, 3H), 2.567 (s, 3H), 1.748-1.730 (d, J=7.2 Hz, 3H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 400 |
| 319 | 以下の中間体8を参照, G, B, C | (R又はS)-N-((4-メトキシ-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-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキサミド           | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 11.99 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.61 (d, J=4.0 Hz, 2H), 4.04 (dd, J <sub>1</sub> =3.6 Hz, J <sub>2</sub> =11.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.76 (dd, J <sub>1</sub> =3.6 Hz, J <sub>2</sub> =11.2 Hz, 1H), 3.43 (t, J=11.2 Hz, 1H), 3.18 (dd, J <sub>1</sub> =10.4 Hz, J <sub>2</sub> =12.0 Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.89 (d, J=12.0 Hz, 1H), 1.64 (d, J=6.4 Hz, 4H), 1.40 (d, J=8.4 Hz, 1H), 1.13 (dd, J <sub>1</sub> =4.8 Hz, J <sub>2</sub> =12.8 Hz, 1H), 1.10-0.79 (m, 1H). | 440 |
| 332 | 中間体9, B, C          | tert-ブチル 4-(1-(5-(((4-メトキシ-6-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)-6-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)エチル)piperazine-1-carboxylate | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> ): δ 0.93 (m, 2H), 1.24 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.67 (m, 6H), 1.96-1.99 (d, J=12.4 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 2.78 (s, 4H), 3.9 (s, 4H), 4.20 (brs, 1H), 4.65-4.66 (d, J=4.0 Hz, 2H), 5.96 (s, 1H), 7.71 (brs, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 12.67 (brs, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                          | 30  |
| 333 | 化合物332のTFA処理        | (±)-N-((4-メトキシ-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-メチル-7-(1-(ピペリジン-4-イル)エチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキサミド                      | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 1.58 (d, J=6.4 Hz, 6H), 2.54 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.66 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.78 (m, 1H), 6.56 (brs, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.37 (s, 1H),                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 40  |

【表 4 3 - 9】

| 化合物 | 使用される一般的方法及び注記                            | 名称                                                                                                                | NMR データ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | m/z |
|-----|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 334 | 中間体10を使用する中間体9の合成, B, C.                  | (±)-7-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)エチル)-N-((4-メトキシ-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-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキシアミド | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ 9.19 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.65-4.64 (d, J=7.2Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.02 (s, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.22-2.07 (m, 3H), 1.89 (s, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.48-1.42 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.11-1.01 (m, 2H).                                                                                                                 | 474 |
| 351 | 中間体11を使用する中間体9の合成, G, BO, C-on, B, C, TFA | N-((4-メトキシ-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-メチル-7-(1-((R)-モルホリン-2-イル)エチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキシアミド       | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ 9.23-9.22 (d, J=0.8 Hz, 1H), 9.17-9.16 (d, J=1.2Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.98-4.94 (m, 1H), 4.76-4.72 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.27-4.23 (dd, J=3.6 Hz, 7.2Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.40-3.37 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.26-3.16 (m, 2H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.83-1.85 (d, J=7.2 Hz, 3H).                                  | 441 |
| 370 | 化合物333に対する一般的方法 L                         |                                                                                                                   | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 12.12 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.70-4.58 (m, 2H), 3.91 (s, 4H), 3.62 (d, J=12.0 Hz, 1H), 2.76-2.67 (m, 7H), 2.45 (dd, J <sub>1</sub> =2.0 Hz, J <sub>2</sub> =11.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.10 (t, J=12.0 Hz, 1H), 1.67 (d, J=6.8 Hz, 4H), 1.48-1.40 (m, 1H), 1.37-1.29 (m, 1H), 1.27-1.19 (m, 1H), 0.9-0.78 (m, 1H). | 517 |

## 【1066】

実施例 73. (R)-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-6-メチル-7-(1-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキシアミド (化合物 395) の合成。 (R)-2-クロロ-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-6-メチル-7-(1-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキシアミド (140 mg, 0.30 mmol) の MeOH (10 mL) 中の溶液に、パラジウム-炭素触媒 (10%, 20 mg) を加え、混合溶液を 25 で 12 時間水素雰囲気下 (4 バール) で攪拌した。混合物を濾過し、そして真空中で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール = 10 : 1) によって精製して、(R)-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-6-メチル-7-(1-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキシアミド (93 mg, 72%) を得た。

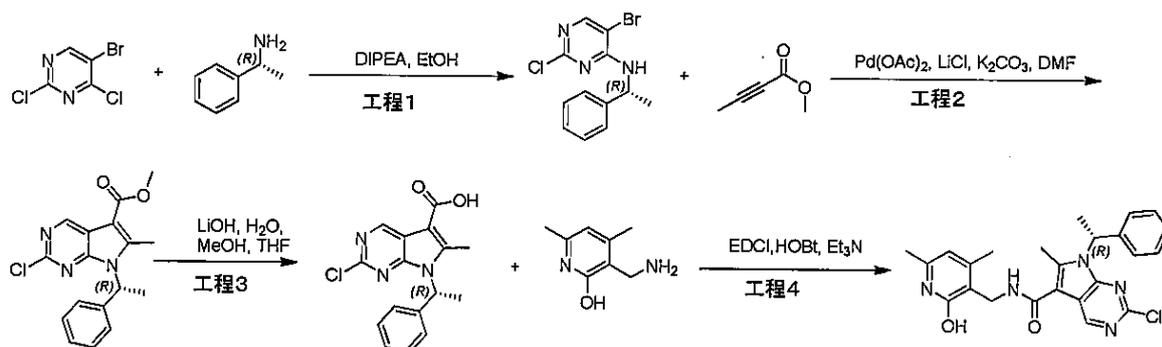
## 【1067】

[00527] 実施例 74. 新規なインドール核及び中間体の合成。

[00528] 中間体 1 : 中間体 1 を、以下のスキームによって合成した :

【 1 0 6 8 】

【 化 2 6 1 】



10

【 1 0 6 9 】

[00529] 工程 1 : ( R ) - 5 - ブロモ - 2 - クロロ - N - ( 1 - フェニルエチル ) ピリミジン - 4 - アミン。 5 - ブロモ - 2 , 4 - ジクロロピリミジン ( 5 g 、 2 2 m m o l ) 及び ( R ) - 1 - フェニルエタンアミン ( 2 . 7 g 、 2 2 m m o l ) の、エタノール ( 5 0 m L ) 中の溶液に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 4 . 3 g 、 3 3 m m o l ) を加えた。反応溶液を室温で 1 2 時間攪拌した。得られた混合物を真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、石油エーテル / 酢酸エチル = 6 : 1 ) によって精製して、( R ) - 5 - ブロモ - 2 - クロロ - N - ( 1 - フェニルエチル ) ピリミジン - 4 - アミンを、白色の固体 ( 5 g 、 7 4 % ) として得た。LRMS ( M + H <sup>+</sup> ) m / z : 計算値 3 1 0 . 9 8 ; 実測値 3 1 0 . <sup>1</sup> H NMR ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 8 . 1 0 ( s , 1 H ) , 7 . 4 1 - 7 . 2 5 ( m , 5 H ) , 5 . 7 3 ( d , J = 6 . 9 H z , 1 H ) , 5 . 3 9 - 5 . 3 4 ( m , 1 H ) , 1 . 6 1 ( d , J = 6 . 6 H z , 3 H ) 。

20

【 1 0 7 0 】

[00530] 工程 2 : ( R ) - 2 - クロロ - 6 - メチル - 7 - ( 1 - フェニルエチル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 5 - カルボン酸メチル。 ( R ) - 5 - ブロモ - 2 - クロロ - N - ( 1 - フェニルエチル ) ピリミジン - 4 - アミン ( 5 g 、 1 6 m m o l ) 、ブタ - 2 - イン酸メチル ( 3 . 1 g 、 3 2 m m o l ) 、塩化リチウム ( 6 9 0 m g 、 1 6 m m o l ) 、炭酸カリウム ( 5 . 5 g 、 4 0 m m o l ) 及び酢酸パラジウム ( 3 6 0 m g 、 1 . 6 m m o l ) の、N , N - ジメチルホルムアミド ( 5 0 m L ) 中の溶液を、3 回脱ガスし、そして窒素で充填し、次いで 1 2 0 ° で 4 時間加熱した。反応混合物を濾過し、そして濾液を真空中で濃縮し、酢酸エチル ( 5 0 m L ) で抽出し、水 ( 5 0 m L ) で洗浄し、無水の硫酸マグネシウムで乾燥し、そしてカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、石油エーテル / 酢酸エチル = 5 : 1 ) によって精製して、( R ) - 2 - クロロ - 6 - メチル - 7 - ( 1 - フェニルエチル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルを、黄色の油状物 ( 8 0 0 m g 、 1 5 % ) として得た。LRMS ( M + H <sup>+</sup> ) m / z : 計算値 3 2 9 . 0 9 ; 実測値 3 2 9 . <sup>1</sup> H NMR ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 9 . 1 6 ( s , 1 H ) , 7 . 3 9 - 7 . 1 8 ( m , 5 H ) , 6 . 4 5 - 6 . 4 2 ( m , 1 H ) , 3 . 9 6 ( s , 3 H ) , 2 . 5 7 ( s , 3 H ) , 2 . 0 5 ( d , J = 7 . 2 H z , 3 H ) 。

30

40

【 1 0 7 1 】

[00531] 工程 3 : ( R ) - 2 - クロロ - 6 - メチル - 7 - ( 1 - フェニルエチル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 5 - カルボン酸。水 ( 3 m L ) 中の水酸化リチウム無水物 ( 8 8 2 m g 、 2 1 m m o l ) を、テトラヒドロフラン ( 5 m L ) 及びメタノール ( 1 0 m L ) 中の ( R ) - 2 - クロロ - 6 - メチル - 7 - ( 1 - フェニルエチル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 5 - カルボン酸メチル ( 7 0 0 m g 、 2 . 1 m m o l ) に加え、そして得られた混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。混合物を蒸発し、水

50

(5 mL)を加え、塩酸水溶液(1 M)でpH = 2に酸性化した。沈殿物の固体を濾過し、そして乾燥して、(R)-2-クロロ-6-メチル-7-(1-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボン酸を、白色の固体(50 mg、75%)として得た。LRMS(M+H<sup>+</sup>)m/z:計算値315.08;実測値315。

【1072】

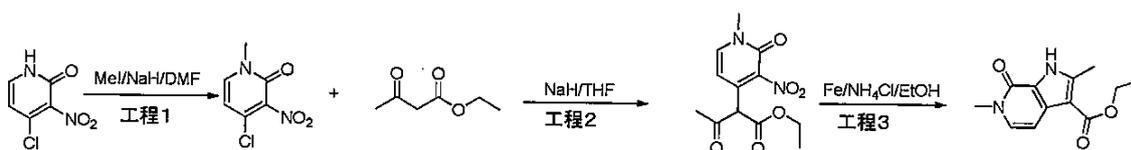
[00532]工程4:(R)-2-クロロ-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-6-メチル-7-(1-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキシアミド。(R)-2-クロロ-6-メチル-7-(1-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボン酸(100 mg、0.32 mmol)のジクロロメタン(10 mL)中の溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(65 mg、0.48 mmol)、(3-ジメチルアミノプロピル)エチル-カルボジイミド塩酸塩(92 mg、0.48 mmol)及びトリエチルアミン(97 mg、0.96 mmol)を加えた。30分間攪拌した後、3-(アミノメチル)-4,6-ジメチルピリジン-2-オール(49 mg、0.32 mmol)を加え、そして反応混合物を室温で12時間攪拌した。溶液を濃縮し、水(20 mL)で希釈し、酢酸エチル(20 mL)で抽出した。有機層を分離し、混合し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール=20:1)によって精製して、(R)-2-クロロ-N-((2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-6-メチル-7-(1-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボキシアミド(100 mg、70%)を得た。LRMS(M+H<sup>+</sup>)m/z:計算値449.16;実測値449。

【1073】

[00533]中間体2. 中間体2を、以下のスキームによって合成した:

【1074】

【化262】



【1075】

[00534]工程1:4-クロロ-1-メチル-3-ニトロピリジン-2(1H)-オン。

4-クロロ-3-ニトロピリジン-2(1H)-オン(3.0 g、17 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(50 mL)中の攪拌された溶液に、水素化ナトリウム(60重量/重量%、1.0 g、25.5 mmol)をバッチで0で加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。次いでヨードメタン(2.9 g、20.4 mmol)を、室温で上記の溶液に滴下により加えた。得られた溶液を室温で12時間攪拌した。出発物質が消費された時点で、反応混合物を氷水(100 mL)で0-10でクエンチし、そして酢酸エチル(100 mL x 3)で抽出した。有機相を食塩水(100 mL x 2)で洗浄し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール=10:1)によって精製して、4-クロロ-1-メチル-3-ニトロピリジン-2(1H)-オン(3 g、94%)を、黄色の固体として得た。LRMS(M+H<sup>+</sup>)m/z:計算値188.0;実測値188。

【1076】

[00535]工程2:2-(1-メチル-3-ニトロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-3-オキソブタン酸エチル。3-オキソブタン酸エチル(2.5 g、19 mmol)のテトラヒドロフラン(50 mL)中の攪拌された溶液に、水素化ナトリウム(60重量/重量%、0.96 g、23.9 mmol)をバッチで0で加えた。

混合物を室温で30分間攪拌した。次いで4-クロロ-1-メチル-3-ニトロピリジン-2(1H)-オン(3.0g、16mmol)のテトラヒドロフラン(50mL)中の溶液を一度に加えた。得られた溶液を50℃で12時間攪拌及び加熱した。出発物質が消費された時点で、反応溶液を水(100mL)で0℃でクエンチし。そして酢酸エチル(100mL×3)で抽出した。混合した有機層を食塩水(100mL×2)で洗浄し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール=10:1)によって精製して、2-(1-メチル-3-ニトロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-3-オキソブタン酸エチル(2.5g、56%)を、黄色の固体として得た。LRMS(M+H<sup>+</sup>)m/z:計算値282.09;実測値282。

10

【1077】

[00536]工程3:2,6-ジメチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルボン酸エチル。2-(1-メチル-3-ニトロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-3-オキソブタン酸エチル(2.5g、8.8mmol)のエタノール(50mL)中の溶液に、水(5mL)中の塩化アンモニウム(0.5g、9mmol)を室温に加えた。混合物を還流で攪拌及び加熱した。次いで鉄粉(0.5g、8.9mmol)を一度に加えた。混合物を還流で2時間攪拌した。出発物質が消費された時点で、得られた混合物を、これが熱いうちに濾過し、そして濾液を濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール=10:1)によって精製して、2,6-ジメチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルボン酸エチル(1.5g、75%)を、褐色の固体として得た。LRMS(M+H<sup>+</sup>)m/z:計算値234.1;実測値234.1<sup>1</sup>H NMR(400MHz, d<sup>6</sup>-DMSO): 12.54(s, 1H), 7.30(d, J=5.1Hz, 1H), 6.78(d, J=5.1Hz, 1H), 4.24(q, J=5.1Hz, 2H), 3.51(s, 3H), 2.56(s, 3H), 1.32(t, J=5.1Hz, 3H)。

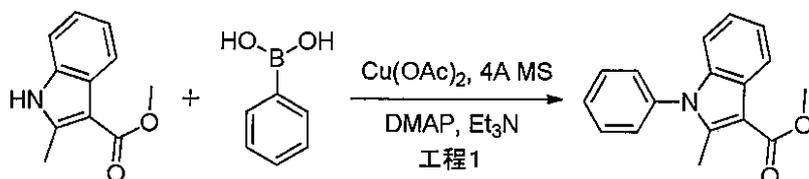
20

【1078】

[00537]中間体3: 中間体3を、以下のスキームによって合成した:

【1079】

【化263】



30

【1080】

2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチル(500mg、2.65mmol)、フェニルボロン酸(384mg、3.17mmol)、ジアセチル銅(453mg、3.98mmol)、トリエチルアミン(0.44mL、3.98mmol)、N,N-ジメチルピリジン-4-アミン(486mL、3.98mmol)及び4Aのモレキュラーシーブ(1.02g)の、ジクロロメタン(15mL)中の混合物を、室温で12時間攪拌した。濾過後、混合物を濃縮し、そしてクロマトグラフィー(シリカゲル、石油:酢酸エチル=10:1)によって精製して、2-メチル-1-フェニル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルを、白色の固体(272mg、39%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.19(d, J=8.0Hz, 1H), 7.66-7.51(m, 3H), 7.36(dd, J=5.3, 3.2Hz, 2H), 7.30(s, 1H), 7.21-7.14(m, 1H), 7.04(d, J=8.2Hz, 1H), 4.00(s, 3H), 2.62(s, 3H)。

40

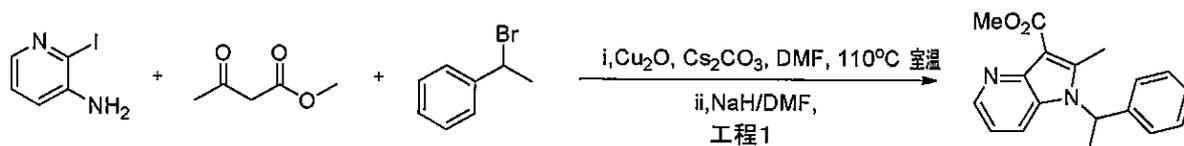
【1081】

50

[00538] 中間体 4 . 中間体 4 を、以下のスキームによって合成した :

【 1 0 8 2 】

【 化 2 6 4 】



【 1 0 8 3 】

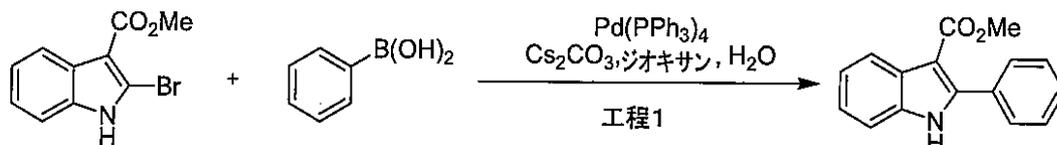
2 - ヨードピリジン - 3 - アミン ( 5 0 0 m g 、 2 . 2 7 m m o l ) 、 酸化第一銅 ( 3 2 m g 、 0 . 2 3 m m o l ) 、 炭酸セシウム ( 7 4 0 m g 、 2 . 2 7 m m o l ) の、 N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 0 0 m L ) 中の溶液に、メタアクリル酸メチル ( 2 9 0 m g 、 2 . 5 m m o l ) を加えた。反応溶液を 1 1 0 で 1 2 時間攪拌した。次いで反応混合物を室温に冷却し、そして水素化ナトリウム ( 油中の 6 0 % 、 9 1 m g 、 2 . 2 7 m m o l ) を氷浴下で加えた。得られた混合物を室温で半時間攪拌した。次いで ( 1 - ブロモエチル ) ベンゼン ( 4 1 8 m g 、 2 . 2 7 m m o l ) を加えた。次いで混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応が完結した後、これを水 ( 1 0 0 m L ) でクエンチし、そして酢酸エチル ( 5 0 m L × 3 ) で抽出した。混合した有機相を水 ( 2 0 m L × 3 ) 及び食塩水 ( 2 0 m L ) で洗浄し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、石油エーテル / 酢酸エチル = 6 : 1 ) によって精製して、2 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 3 - カルボン酸メチル ( 8 0 m g 、 1 2 % ) を得た。LRMS ( M + H <sup>+</sup> ) m / z : 計算値 2 9 5 . 1 4 ; 実測値 2 9 5 。

【 1 0 8 4 】

[00539] 中間体 5 . 中間体 5 を、以下のスキームによって合成した :

【 1 0 8 5 】

【 化 2 6 5 】



【 1 0 8 6 】

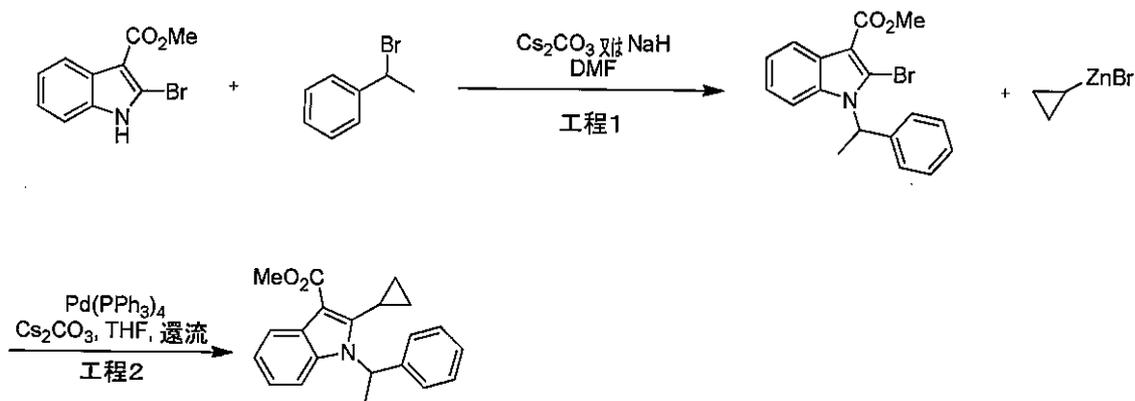
ジオキサン / 水 ( 2 0 m L / 5 m L ) 中の、2 - ブロモ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸メチル ( 2 0 0 m g 、 0 . 7 9 m m o l ) 、 フェニルボロン酸 ( 1 2 2 m g 、 1 m m o l ) 、 テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 2 3 1 m g 、 0 . 2 m m o l ) 及び炭酸セシウム ( 6 5 2 m g 、 2 m m o l ) を、室温で 1 5 時間攪拌した。固体を濾過し、そして溶媒を真空中で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルのカラム ( 酢酸エチル : 石油エーテル = 1 : 2 ) によって精製して、2 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸メチルを、淡黄色の固体 ( 1 6 0 m g 、 8 0 % ) として得た。LRMS ( M + H <sup>+</sup> ) m / z : 計算値 2 5 1 . 1 実測値 2 5 1 。

【 1 0 8 7 】

[00540] 中間体 6 . 中間体 6 を、以下のスキームによって合成した :

【 1 0 8 8 】

## 【化266】



10

## 【1089】

[00541]工程1：2-ブロモ-1-(1-フェニルエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチル。2-ブロモ-1H-インドール-3-カルボン酸メチル(1.0g、4.0mmol)のジメチルホルムアミド中の溶液に、水素化ナトリウム(0.32g、8.0mmol、油中の60%)を氷浴下で加えた。得られた混合物を室温で0.5時間攪拌した。次いで(1-ブロモエチル)ベンゼン(1.1g、6.0mmol)を分割してゆっくりと加えた。次いで混合物を室温で1時間攪拌した。反応後、これを水(100mL)で希釈し、そして生成物を酢酸エチル(100mL)で抽出し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル：石油エーテル=1：8)によって精製して、純粋な生成物の2-ブロモ-1-(1-フェニルエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチル(1.1g、75%)を、黄色の油状物として得た。

20

## 【1090】

[00542]工程2：2-シクロプロピル-1-(1-フェニルエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチル。2-ブロモ-1-(1-フェニルエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチル(0.30g、0.84mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.09g、0.08mmol)の、テトラヒドロフラン(20mL)中の溶液に、臭化シクロプロピル亜鉛(II)(6.0mL、テトラヒドロフラン中の0.5mol/L)を加えた。反応混合物を還流で12時間攪拌した。反応後、これを室温に冷却し、そして水(100mL)で希釈した。生成物を酢酸エチル(100mL)で抽出し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー(シリカゲル：酢酸エチル：石油エーテル=1：10)によって精製して、粗製の生成物の2-シクロプロピル-1-(1-フェニルエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチル(0.22g、82%)を、黄色の油状物として得た。

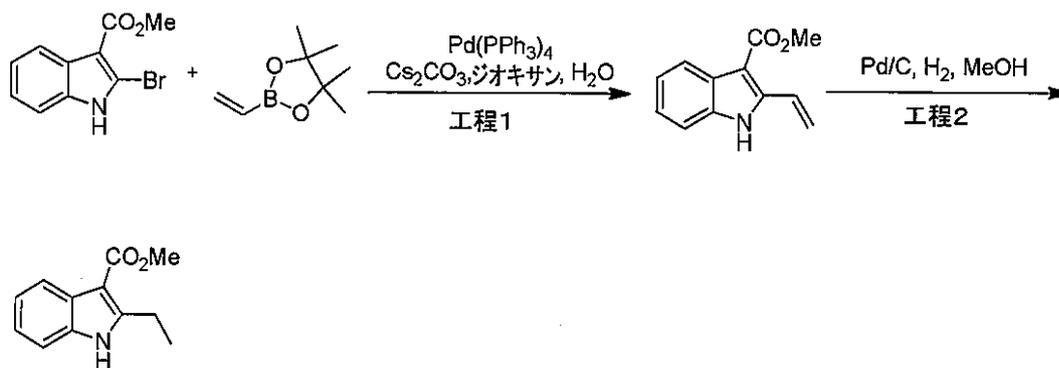
30

## 【1091】

[00543]中間体7。中間体7を、以下のスキームによって合成した：

## 【1092】

## 【化267】



10

## 【1093】

[00544]工程1：2-ビニル-1H-インドール-3-カルボン酸メチル。ジオキサン/水(20 mL / 5 mL)中の、2-ブロモ-1H-インドール-3-カルボン酸メチル(100 mg、0.19 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン(154 mg、1 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(116 mg、0.1 mmol)及び炭酸セシウム(326 mg、1 mmol)を、室温で15時間攪拌した。固体を濾過し、そして溶媒を真空中で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルのカラム(酢酸エチル/石油エーテル=1/2)によって精製して、2-ビニル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルを、淡黄色の固体(60 mg、76%)として得た。LRMS(M+H<sup>+</sup>)m/z：計算値201.1実測値201.1。

20

## 【1094】

[00545]工程2：2-エチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチル。メタノール(30 mL)中の、2-ビニル-1H-インドール-3-カルボン酸メチル(80 mg、0.4 mmol)及び木炭上の10%パラジウム(100 mg)を、0.2 MPaの水素下の室温で15時間攪拌した。混合物の固体を濾過し、そして真空中で濃縮して、2-エチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルを、白色の固体(79 mg、99%)として得た。LRMS(M+H<sup>+</sup>)m/z：計算値203.1実測値203.1。

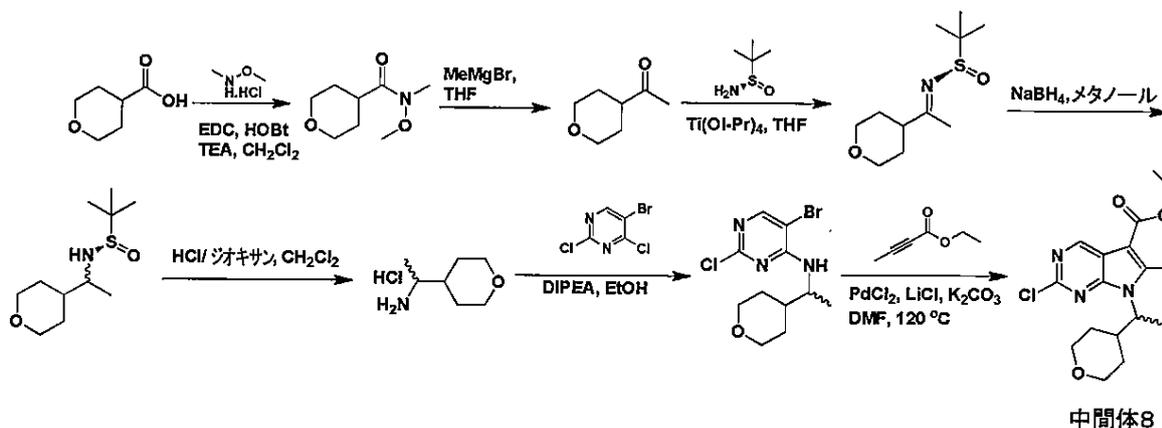
30

## 【1095】

[00546]中間体8。中間体8を、以下のスキームによって合成した：

## 【1096】

## 【化268】



40

## 【1097】

工程1：N-メトキシ-N-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド。テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸(9.0 g、69.2 mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(300 mL)中の懸濁液に、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩

50

(8.05 g、83.0 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(20.0 mg、103.8 mmol)及びトリエチルアミン(17.5 g、173.0 mmol)を、29 のN<sub>2</sub>下で加えた。反応物を29 で24時間撹拌した。次いで混合物を濾過し、そして濾液を1MのHCl及び飽和のNaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄した。有機層を真空中で濃縮して、N-メトキシ-N-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシアミド(7.1 g、59.7%)を、黄色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(CDC13, 400 MHz) 4.02-3.98(m, 2H), 3.69(s, 3H), 3.47-3.41(m, 2H), 3.17(s, 3H), 2.90(t, J=11.6 Hz, 3H), 1.90-1.82(m, 2H), 1.81-1.62(m, 2H)。

10

## 【1098】

[00547]工程2: 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタノン。N-メトキシ-N-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシアミド(3.5 g、20.2 mmol)のテトラヒドロフラン(30 mL)中の溶液に、臭化メチルマグネシウム(12 mL、36.4 mmol)を、-65 のN<sub>2</sub>下で加えた。反応物を-65-15 で3時間撹拌した。次いで混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を1MのHCl、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、そして真空中で濃縮して、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタノン(1.9 g、73.6%)を、黄色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(CDC13, 400 MHz) 4.01-3.97(m, 2H), 3.45-3.39(m, 3H), 2.57-2.49(m, 1H), 1.80-1.71(m, 2H), 1.70-1.62(m, 2H)。

20

## 【1099】

[00548]工程3: ((R,E)-2-メチル-N-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチリデン)プロパン-2-スルフィンアミド)。1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタノン(1.9 g、14.8 mmol)のテトラヒドロフラン(30 mL)中に溶液に、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(2.15 g、17.8 mmol)及びテトラエトキシチタン(5.06 g、22.2 mmol)を、25 のN<sub>2</sub>下で加えた。反応物を7時間還流した。次いで混合物を水によってクエンチし、酢酸エチルで抽出し、そして濾過した。粗製の生成物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン:メタノール=200:1で溶出して精製して、(R,E)-2-メチル-N-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチリデン)プロパン-2-スルフィンアミド(1.5 g、44.1%)を、黄色の油状物として得た。

30

## 【1100】

[00549]工程4: ((R)-2-メチル-N-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド)。(R,E)-2-メチル-N-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチリデン)プロパン-2-スルフィンアミド(1.25 g、5.4 mmol)のテトラヒドロフラン(6 mL)中の溶液に、メタノール(692 mg、21.6 mmol)及びNaBH<sub>4</sub>(821 mg、21.6 mmol)を、-65 のN<sub>2</sub>下で加えた。反応物を-65-0 で2時間撹拌した。次いで反応物を水でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和のNaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、そして真空中で濃縮して、粗製の(R)-2-メチル-N-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド(1.2 g、52.1%)を、黄色の油状物として得た。

40

## 【1101】

[00550]工程5: ((S)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタンアミン)。(R)-2-メチル-N-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド(1.2 g)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4 mL)中の溶液に、HCl-ジオキサン(4 mL)を25 で加えた。反応物を2時間撹拌した。次いで混合物を真空中で濃縮し、水で希釈し、そして酢酸エチルで洗浄して、粗製の(S)-

50

1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エタンアミン ( 1 . 0 g ) を、黄色の油状物として得た。

【 1 1 0 2 】

[00551]工程 5 : ( ( S ) - 5 - プロモ - 2 - クロロ - N - ( 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) ピリミジン - 4 - アミン)。 ( S ) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エタンアミン ( 1 . 0 g , 7 . 7 5 m m o l ) のエタノール ( 1 5 m L ) 中の溶液に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 3 . 0 g , 2 3 . 3 m m o l ) 及び 5 - プロモ - 2 , 4 - ジクロロ ( i c h l o r o ) ピリミジン ( 2 . 0 g , 8 . 5 3 m m o l ) を、2 5 の N<sub>2</sub> 下で加えた。反応物を 2 5 で 1 8 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、そして水で洗浄した。粗製の生成物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって、石油エーテル : 酢酸エチル = 2 0 : 1 で溶出して精製して、( S ) - 5 - プロモ - 2 - クロロ - N - ( 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) ピリミジン - 4 - アミン ( 1 . 5 g , 6 0 . 7 % ) を、黄色の油状物よして得た。

10

【 1 1 0 3 】

[00552]工程 6 : ( ( S ) - 2 - クロロ - 6 - メチル - 7 - ( 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 5 - カルボン酸エチル)、中間体 8 . ( S ) - 5 - プロモ - 2 - クロロ - N - ( 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) ピリミジン - 4 - アミン ( 1 . 5 g , 4 . 7 m m o l ) の DMF ( 2 0 m L ) 中の溶液に、ブタ - 2 - イン酸エチル ( 1 . 0 5 g , 9 . 4 m m o l ) 、塩化リチウム ( 2 9 6 m g , 7 . 0 5 m m o l ) 、酢酸パラジウム ( I I ) ( 1 0 5 m g , 0 . 4 7 m m o l ) 及び炭酸カリウム ( 1 . 9 5 g , 1 4 . 1 m m o l ) を、2 5 の N<sub>2</sub> 下で加えた。反応物を 1 2 0 で 3 時間攪拌した。混合物を濾過し、そして粗製の生成物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって、石油エーテル : 酢酸エチル = 3 0 : 1 で溶出して精製して、( S ) - 2 - クロロ - 6 - メチル - 7 - ( 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 5 - カルボン酸エチル ( 2 7 0 m g , 1 6 . 4 % ) を、黄色の油状物として得た。

20

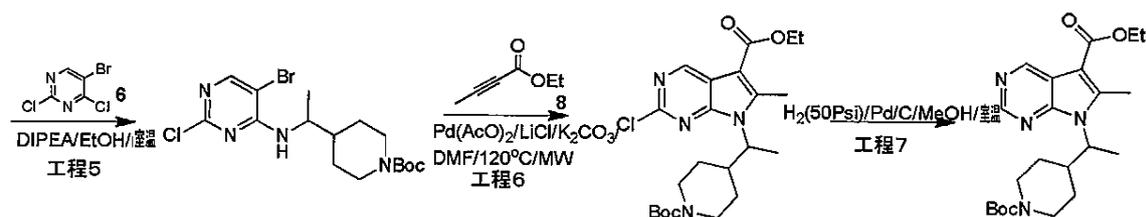
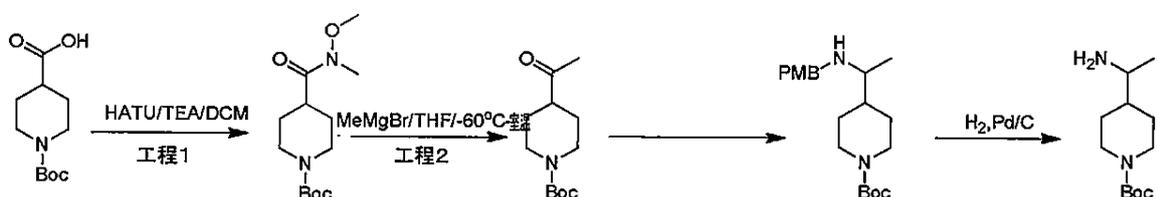
【 1 1 0 4 】

[00553]中間体 9 . 中間体 9 を、以下のスキームによって合成した :

30

【 1 1 0 5 】

【 化 2 6 9 】



中間体 9

40

【 1 1 0 6 】

[00554]工程 1 : 4 - (メトキシ (メチル) カルバモイル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル。 1 - ( tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - カルボ

50

ン酸 (5.0 g、21.8 mmol) のジクロロメタン (80 mL) 中の溶液に、N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.55 g、26.1 mmol)、ヘキサフルオロリン酸 2 - (3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルイソウロニウム (V) (9.95 g、26.1 mmol)、N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (8.46 g、65.42 mmol) を加え、そして 30 °C で 16 時間攪拌した。反応物を水 (100 mL) を加えることによってクエンチし、そして酢酸エチル (200 mL × 3) で抽出した。混合した有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮して、4 - (メトキシ (メチル) カルバモイル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (5.7 g、収率 97.6%) を得た。LRMS (M + H<sup>+</sup>) m/z : 計算値 272.17 ; 実測値 273.17。

10

## 【1107】

[00555] 工程 2 : 4 - アセチルピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル。4 - (メトキシ (メチル) カルバモイル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (4.0 g、14.69 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 中の溶液に、臭化メチルマグネシウム溶液 (5.25 g、44.06 mmol、3 M) を、-70 °C で 0.5 時間かけて加えた。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応溶液を 1.0 M の塩酸溶液によって 6.0 の pH に調節した。水相を酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。混合した有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮して、4 - アセチルピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを、黄色の液体 (2.6 g、収率 77.8%) として得た。LRMS (M + H<sup>+</sup>) m/z : 計算値 227.15 ; 実測値 228。

20

## 【1108】

[00556] 工程 3 : 4 - (1 - アミノエチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル。4 - アセチルピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (10 g、44.05 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 及びメタノール (100 mL) 中の溶液に、酢酸アンモニウム (20 g、264.3 mmol) 及びシアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (20 g、264.3 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。粗製の生成物に水 (100 mL) を加え、そして酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、4 - (1 - アミノエチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (6 g、収率 : 60%) を、無色の液体として得た。LRMS (M + H<sup>+</sup>) m/z : 計算値 228.15 ; 実測値 229。

30

## 【1109】

[00557] 工程 4 : 4 - (1 - ((5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル。4 - (1 - アミノエチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (5 g、21.9 mmol) のエタノール (50 mL) 中の溶液に、5 - ブロモ - 2, 4 - ジクロロピリミジン (5.97 g、26.3 mmol)、及び N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (8.48 g、65.7 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、そして粗製の生成物に水 (100 mL) を加えた。水層を酢酸エチル (50 mL × 4) で抽出し、そして有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、粗製の生成物の 4 - (1 - ((5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (7 g、収率 : 97.2%) を、黄色の油状物として得た。LRMS (M + H<sup>+</sup>) m/z : 計算値 418 ; 実測値 419。

40

## 【1110】

[00558] 工程 5 : 7 - (1 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) エチル) - 2 - クロロ - 6 - メチル - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボン酸エチル。パイアルに、4 - (1 - ((5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (400

50

mg、0.95 mmol) 及び N, N - ジメチルホルムアミド中の、ブタ - 2 - イン酸エチル (128 mg、1.14 mmol)、二酢酸パラジウム (II) (42 mg、0.19 mmol)、塩化リチウム (51.8 mg、1.23 mmol)、炭酸 (393 mg、2.85 mmol) を加えた。混合物を 10 分間脱ガスし、そして窒素で充填し、そして Biotage smith 合成機で 120 °C で 40 分間、マイクロ波で照射した。反応混合物を冷却し、そして水 (30 mL) を加え、そして酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。粗製の生成物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (石油 / 酢酸エチル : 20 : 1 から 10 : 1 へ) によって精製して、化合物 7 - (1 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) エチル) - 2 - クロロ - 6 - メチル - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (75 mg、収率 : 17.4%) を、黄色の油状物として得た。LRMS (M + H<sup>+</sup>) m/z : 計算値 450.2 ; 実測値 451.

10

## 【1111】

[00559] 工程 6 : 7 - (1 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) エチル) - 6 - メチル - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (tetethyl)、中間体 9。化合物 7 - (1 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) エチル) - 2 - クロロ - 6 - メチル - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (75 mg、0.16 mmol) 及び Pd/C (10 mg) のメタノール (10 mL) 中の混合物を、約 0.34 MPa (50 psi) の水素下で、室温で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、そして濾液を濃縮して、生成物 7 - (1 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) エチル) - 6 - メチル - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (50 mg、収率 : 72%) を得た。LRMS (M + H<sup>+</sup>) m/z : 計算値 450.2 ; 実測値 451.

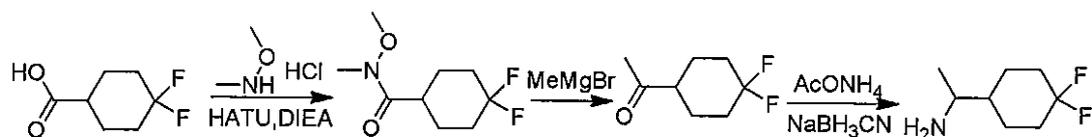
20

## 【1112】

[00560] 中間体 10。中間体 10 を、以下のスキームによって合成した :

## 【1113】

## 【化270】



30

中間体10

## 【1114】

[00561] 工程 1 : 4, 4 - ジフルオロ - N - メチルシクロヘキサンカルボキシアミド。4, 4 - ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸 (5 g、30.49 mmol) の DCM (40 mL) 中の溶液に、DIPEA (11.8 g、91.46 mmol) 及び HATU (17.38 g、45.73 mmol) を加えた。混合物を 0.5 時間撹拌した。N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (3.56 g、36.58 mmol) を混合物に加えた。混合物を 28 °C で 12 時間撹拌した。水 (20 mL) を加え、そして混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL × 3) によって抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を濃縮して、粗製の生成物を得て、粗製の生成物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって、(石油エーテル / 酢酸エチルの 10 : 1 : 1) で溶出して精製して、次の工程のための 4, 4 - ジフルオロ - N - メチルシクロヘキサンカルボキシアミド (4.6 g、73.36%) を得た。

40

## 【1115】

[00562] 工程 2 : 1 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) エタノン。4, 4 - ジフルオロ - N - メチルシクロヘキサンカルボキシアミド (3 g、14.5 mmol) の THF (20 mL) 中の溶液に、CH<sub>3</sub>MgBr (5.19 g、43.5 mmol) を - 7

50

8 で加えた。混合物を - 78 で5時間攪拌した。水(10 mL)を加え、そして混合物を濃縮し、そしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40 mL × 3)で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を濃縮して、次の工程のための1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)エタノン(1.5 g、粗製物)を得た。

## 【1116】

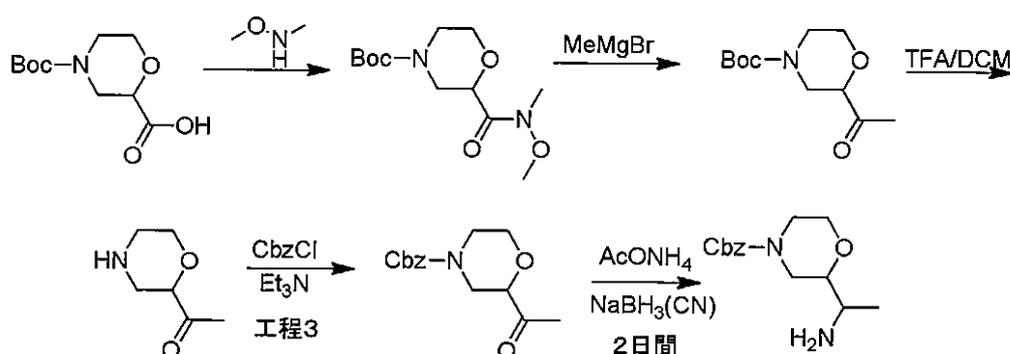
[00563]工程3: 1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)エタニン、中間体10。 1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)エタノン(1 g、6.17 mmol)のTHF(5 mL)中の溶液に、酢酸アンモニウム(9.51 g、123.4 mmol)及びNaBH<sub>3</sub>CN(3.82 g、61.7 mmol)のMeOH中の溶液を加えた。混合物を48時間攪拌した。反応混合物をNaHCO<sub>3</sub>水溶液でクエンチし、そしてtert-ブチル-メチルエーテル(20 mL × 3)で抽出した。混合した有機層を1NのHClで洗浄し、そして有機及び水層を分離した。水層を2NのNaOHでpH8より上にし、そして酢酸エチル(20 mL × 3)で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を濃縮して、次の工程のための1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)エタニン(545 mg、粗製物)を得た。

## 【1117】

[00564]中間体11。中間体11を、以下のスキームによって合成した:

## 【1118】

## 【化271】



中間体11

## 【1119】

[00565]工程1: 2-(メトキシ(メチル)カルバモイル)モルホリン-4-カルボン酸tert-ブチル。 4-(tert-ブトキシカルボニル)モルホリン-2-カルボン酸(10 g、43 mmol)のDCM(60 mL)中の溶液に、HATU(19 g、50 mmol)を分割して加えた。混合物を室温で0.5時間攪拌した。次いでDIPEA(12.9 g、100 mmol)及びN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(5.0 g、51.5 mmol)を混合物に加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。水(40 mL)を加え、そして混合物をDCM(100 mL × 3)によって抽出した。有機層を食塩水(5 mL)で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮及びシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶出:石油エーテル/酢酸エチル=20/1-10/1)による精製により、2-(メトキシ(メチル)カルバモイル)モルホリン-4-カルボン酸tert-ブチル(10 g、84%)を得た。

## 【1120】

[00566]工程2: 2-アセチルモルホリン-4-カルボン酸tert-ブチル。 2-(メトキシ(メチル)カルバモイル)モルホリン-4-カルボン酸tert-ブチル(11 g、4.0 mmol)のTHF(40 mL)中の溶液に、CH<sub>3</sub>MgBr(4 mL、12 mmol)を-78 で加えた。混合物を-78 で3時間攪拌した。水(20 mL)を加え、そして混合物を酢酸エチル(80 mL × 3)で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。粗製の生成物を濃縮し、そしてシリカゲルのカラ

ムクロマトグラフィー（溶出：石油エーテル／酢酸エチル＝10／1）によって精製して、2 - アセチルモルホリン - 4 - カルボン酸 tert - ブチル（8 g、86%）を得た。

【1121】

[00567]工程3：1 - (モルホリン - 2 - イル)エタノン。2 - アセチルモルホリン - 4 - カルボン酸 tert - ブチル（6.9 g、30.0 mmol）のDCM（80 mL）中の溶液に、TFA（20 mL）を加えた。混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、次の工程のための1 - (モルホリン - 2 - イル)エタノン（3.9 g、粗製物）を得た。

【1122】

[00568]工程4：2 - アセチルモルホリン - 4 - カルボン酸ベンジル。1 - (モルホリン - 2 - イル)エタノン（3.9 g、30.0 mmol）のDCM（60 mL）中の溶液に、トリエチルアミン（1.0 g、10 mmol）を加えて、pHを9に調節した。次いでカルボノクロリジン酸ベンジル（5.6 g、33.0 mmol）及びトリエチルアミン（3.0 g、30.0 mmol）を加え、そして混合物を室温で16時間攪拌した。反応溶液にH<sub>2</sub>O（20 mL）を加え、そしてDCM（100 mL × 3）によって抽出した。有機層を濃縮し、そしてシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（溶出：石油エーテル／酢酸エチル＝20／1 - 15／1 - 10／1）によって精製して、2 - アセチルモルホリン - 4 - カルボン酸ベンジル（5.0 g、63%）を得た。

【1123】

[00569]工程5：2 - (1 - アミノエチル)モルホリン - 4 - カルボン酸ベンジル、中間体11。2 - アセチルモルホリン - 4 - カルボン酸ベンジル（5.0 g、19 mmol）のTHF / MeOH（1 / 5、100 mL）中の溶液に、AcONH<sub>4</sub>（14.6 g、190 mmol）及びNaBH<sub>3</sub>CN（11.8 g、190 mmol）を加えた。混合物を室温で50時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗製物を得た。水（20 mL）を加え、そして混合物を酢酸エチル（60 mL × 3）で抽出した。1 NのHClを混合した有機層に加えた。水層を濃縮し、2 NのNaOHでpH > 8より上にし、そして酢酸エチル（60 mL × 3）によって抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。混合物を濃縮して、2 - (1 - アミノエチル)モルホリン - 4 - カルボン酸ベンジル（2.0 g、40%）を得た。

【1124】

[00570]実施例75. EZH2を使用する阻害剤のIC<sub>50</sub>の測定。

[00571]EZH2アッセイ：アッセイを、rPRC2を、ピオチニル化されたオリゴヌクレオソーム基質と一緒に、放射性標識された酵素補助因子S - アデノシル - L - メチオニン（<sup>3</sup>HSAM）（Perkin Elmer）の存在中で混合し、そして<sup>3</sup>HSAMからヒストンのリシンへの、酵素的に仲介されたトリチル化メチル基の移動をモニターすることにより行った。得られたトリチル化メチルヒストン産物の量を、先ず、ストレプトアビジン（SAV）で被覆されたFlash Plates（Perkin Elmer）中のピオチニル化されたオリゴヌクレオソームを捕獲すること、それに続く未反応の<sup>3</sup>HSAMを除去するための洗浄工程、そして次いでTopCount NXTの384ウェルプレートシンチレーションカウンター（Perkin Elmer）によって計数することによって測定した。EZH2の最終アッセイ条件は、次のとおり：50 mMのpH 8.5のトリス緩衝液、1 mMのDTT、69 μMのBrij - 35 デタージェント、5.0 mMのMgCl<sub>2</sub>、0.1 mg/mLのBSA、0.2 μMの<sup>3</sup>HSAM、0.2 μMのピオチニル化オリゴヌクレオソーム、3.6 μMのH3K27me3ペプチド及び2 nMのEZH2であった。

【1125】

[00572]化合物のIC<sub>50</sub>の測定値は、次のように得られた：先ず化合物を、10 mMの原液として、100%のDMSO中に溶解した。10点の用量反応曲線を、384ウェルプレート（Echo；Labcyte）の10個のウェルに、各種の量の10 mMの化合物溶液を分配することによって作成し、次いで、全てのウェルが同じ量のDMSOを有

10

20

30

40

50

することを確実にするために、純粋なDMSOを使用して充填した。12.5  $\mu$ Lの、アッセイ緩衝液中のHMT酵素、H3K27me3ペプチド及びオリゴヌクレオソーム基質を、アッセイプレートにMultidrop Combi (ThermoFisher) を使用してアッセイプレートのそれぞれのウェルに加えた。化合物を、酵素と共に20分間予備インキュベートし、続いて12.5  $\mu$ Lのアッセイ緩衝液中の<sup>3</sup>H SAMの添加によってメチルトランセフェラーゼ反応を開始した(最終体積 = 25  $\mu$ L)。化合物の最終濃度は、80  $\mu$ Mの最大の初期設定濃度から、10回の2倍希釈工程の最小の0.16  $\mu$ Mまでの範囲であった。反応を60分間行い、そしてウェル当たり20  $\mu$ Lの、1.96 mMのSAH、50 mMのpH 8.5のトリス、200 mMのEDTAでクエンチした。停止された反応物をSAVで被覆されたFlas f Plate (Perkin Elmer) に移し、120分間インキュベートし、プレート洗浄液で洗浄し、そして次いでTop Count NXTで読取って(1.0分/ウェル)、反応中に形成されたメチルヒストン産物の量を測定した。メチルヒストン産物の量を、0%及び100%阻害の対照ウェルで形成された産物の量と比較して、各種の濃度の個々の化合物の存在中の阻害の%の計算を可能にした。IC<sub>50</sub>を、4パラメーターフィット非線形曲線当て嵌めソフトウェアパッケージ(XLFIT、データベースパッケージ、Activity Base (IDBS)の一部)を使用して計算し、ここで、四つのパラメーターは、IC<sub>50</sub>、Hillスロープ、移行前基線(0%INH)、及び移行後基線(100%INH)であり; 後者の二つのパラメーターは、初期設定によって、それぞれゼロ及び100に固定された。

10

【1126】

20

[00573] Y641N EZH2に対するアッセイを、再構成されたH3K27Me2オリゴヌクレオソームを基質として使用して上記のように行った。

[00574] 表2は、EZH2及びY641N EZH2活性阻害アッセイにおける本発明の選択された化合物の活性を示す。IC<sub>50</sub>値は、次のように報告されている: "A"は、100 nMより小さいIC<sub>50</sub>値を示し; "B"は、100 nMないし1  $\mu$ MのIC<sub>50</sub>値を示し; "C"は、それぞれの酵素に対して1  $\mu$ Mより大きく、そして10  $\mu$ Mより小さいIC<sub>50</sub>値を示し; "D"は、それぞれの酵素に対して10  $\mu$ Mより大きいIC<sub>50</sub>値を示し; そして"\* (X  $\mu$ M)"は、試験された化合物の最高濃度(即ちX  $\mu$ M)において阻害が観察されなかったことを示す。

【1127】

30

【表 4 4 - 1】

表 2. EZH2 及び Y641N EZH2 変異酵素に対する式 I の化合物の IC<sub>50</sub> 値

| 化合物<br>番号 | EZH2 IC <sub>50</sub> | Y641N<br>EZH2 IC <sub>50</sub> |
|-----------|-----------------------|--------------------------------|
| 100       | C                     | D                              |
| 101       | D                     | D                              |
| 102       | D                     | D                              |
| 103       | D                     | D                              |
| 104       | D                     | D                              |
| 105       | B                     | C                              |
| 106       | B                     | C                              |
| 107       | D                     | D                              |
| 108       | D                     | D                              |
| 109       | *(10 $\mu$ M)         | *(10 $\mu$ M)                  |
| 110       | *(10 $\mu$ M)         | *(10 $\mu$ M)                  |
| 111       | A                     | A                              |
| 112       | *(10 $\mu$ M)         | *(10 $\mu$ M)                  |
| 113       | B                     | C                              |
| 114       | A                     | A                              |
| 115       | A                     | A                              |
| 116       | A                     | B                              |
| 117       | A                     | B                              |
| 118       | C                     | *(10 $\mu$ M)                  |
| 119       | A                     | B                              |
| 121       | *(0.5 $\mu$ M)        | *(10 $\mu$ M)                  |
| 122       |                       |                                |
| 123       | A                     | B                              |
| 124       |                       |                                |
| 126       | B                     | C                              |
| 128       |                       |                                |
| 129       |                       |                                |
| 130       |                       |                                |
| 131       | *(1.0 $\mu$ M)        | *(1.0 $\mu$ M)                 |
| 132       | A                     | B                              |
| 133       | A                     | B                              |
| 134       | A                     | B                              |
| 135       | C                     | D                              |
| 136       | A                     | A                              |
| 137       | A                     | A                              |
| 138       | B                     | C                              |
| 139       | B                     | C                              |

| 化合物<br>番号 | EZH2 IC <sub>50</sub> | Y641N<br>EZH2 IC <sub>50</sub> |
|-----------|-----------------------|--------------------------------|
| 140       |                       |                                |
| 141       | B                     | C                              |
| 142       | B                     | C                              |
| 143       | A                     | C                              |
| 144       | A                     | B                              |
| 145       | A                     | B                              |
| 146       | A                     | B                              |
| 147       | A                     | B                              |
| 148       | A                     | B                              |
| 149       | B                     | C                              |
| 150       | B                     | B                              |
| 164       | A                     | B                              |
| 165       | A                     | B                              |
| 166       | A                     | B                              |
| 167       | B                     | B                              |
| 168       | B                     | C                              |
| 169       | A                     | B                              |
| 170       | A                     | B                              |
| 171       | A                     | A                              |
| 172       | A                     | B                              |
| 173       | A                     | B                              |
| 174       | B                     | C                              |
| 175       | A                     | A                              |
| 176       | A                     | B                              |
| 177       | A                     | B                              |
| 178       | B                     | C                              |
| 179       | A                     | B                              |
| 180       | A                     | A                              |
| 181       | A                     | A                              |
| 182       | *(10 $\mu$ M)         | *(0.5 $\mu$ M)                 |
| 183       | A                     | A                              |
| 184       | B                     | C                              |
| 185       | B                     | C                              |
| 186       | B                     | B                              |
| 187       | A                     | B                              |
| 188       | B                     | C                              |
| 189       | B                     | C                              |

【 1 1 2 8 】

10

20

30

40

【表 4 4 - 2】

| 化合物<br>番号 | EZH2 IC <sub>50</sub> | Y641N<br>EZH2 IC <sub>50</sub> |
|-----------|-----------------------|--------------------------------|
| 191       | A                     | A                              |
| 192       | A                     | B                              |
| 193       | B                     | C                              |
| 194       | B                     | C                              |
| 195       | B                     | *(0.5μM)                       |
| 196       | B                     | B                              |
| 197       | B                     | B                              |
| 198       | C                     | C                              |
| 199       | B                     | C                              |
| 200       | B                     | C                              |
| 201       | A                     | B                              |
| 202       | B                     | C                              |
| 203       | A                     | B                              |
| 204       | A                     | B                              |
| 205       | B                     | B                              |
| 206       | B                     | C                              |
| 207       | A                     | B                              |
| 208       | B                     | B                              |
| 209       | C                     | *(10μM)                        |
| 210       | A                     | B                              |
| 211       | A                     | B                              |
| 212       | A                     | B                              |
| 213       | A                     | B                              |
| 214       | B                     | C                              |
| 215       | B                     | C                              |
| 216       | B                     | C                              |
| 217       | B                     | B                              |
| 218       | A                     | A                              |
| 219       | A                     | A                              |
| 220       | A                     | B                              |
| 221       | B                     | C                              |
| 222       | B                     | B                              |
| 223       | A                     | B                              |
| 224       | A                     | A                              |
| 225       | A                     | A                              |
| 226       | B                     | C                              |
| 227       | A                     | A                              |
| 228       | B                     | B                              |
| 229       | C                     | D                              |
| 230       | A                     | B                              |
| 231       | A                     | B                              |
| 232       | B                     | C                              |
| 233       | B                     | C                              |

| 化合物<br>番号 | EZH2 IC <sub>50</sub> | Y641N<br>EZH2 IC <sub>50</sub> |
|-----------|-----------------------|--------------------------------|
| 234       | C                     | D                              |
| 235       | B                     | C                              |
| 236       | *(0.5μM)              | *(10μM)                        |
| 237       | B                     | C                              |
| 238       | B                     | C                              |
| 239       | A                     | A                              |
| 240       | A                     | B                              |
| 241       | A                     | B                              |
| 242       | A                     | B                              |
| 243       | A                     | B                              |
| 244       | B                     | C                              |
| 245       | A                     | B                              |
| 246       | B                     | B                              |
| 247       | A                     | A                              |
| 248       | A                     | B                              |
| 249       | B                     | C                              |
| 250       | A                     | B                              |
| 251       | B                     | B                              |
| 252       | A                     | B                              |
| 253       | A                     | B                              |
| 254       | B                     | B                              |
| 255       | A                     | C                              |
| 256       | A                     | B                              |
| 257       | B                     | C                              |
| 258       | A                     | A                              |
| 259       | A                     | A                              |
| 260       | B                     | C                              |
| 261       | A                     | A                              |
| 262       | B                     | C                              |
| 263       | A                     | B                              |
| 264       | A                     | B                              |
| 265       | A                     | B                              |
| 266       | B                     | B                              |
| 267       | A                     | B                              |
| 268       | A                     | B                              |
| 269       | B                     | C                              |
| 271       | C                     | C                              |
| 272       | C                     | *(10μM)                        |
| 273       | A                     | A                              |
| 274       | A                     | A                              |
| 275       | A                     | A                              |
| 276       | A                     | A                              |
| 277       | A                     | A                              |

10

20

30

40

【 1 1 2 9 】

【表 4 4 - 3】

| 化合物<br>番号 | EZH2 IC <sub>50</sub> | Y641N<br>EZH2 IC <sub>50</sub> |
|-----------|-----------------------|--------------------------------|
| 278       | B                     | C                              |
| 279       | A                     | B                              |
| 280       | B                     | C                              |
| 281       | A                     | A                              |
| 282       | A                     | A                              |
| 283       | A                     | B                              |
| 284       | A                     | B                              |
| 285       | B                     | C                              |
| 286       | A                     | B                              |
| 287       | B                     | C                              |
| 288       | A                     | A                              |
| 290       | A                     | B                              |
| 291       | A                     | B                              |
| 292       | A                     | B                              |
| 293       | A                     | B                              |
| 294       | A                     | A                              |
| 295       | B                     | C                              |
| 296       | B                     | C                              |
| 297       | A                     | B                              |
| 298       | A                     | A                              |
| 299       | A                     | A                              |
| 300       | A                     | A                              |
| 301       | A                     | B                              |
| 302       | B                     | C                              |
| 303       | A                     | B                              |
| 304       | A                     | A                              |
| 305       | A                     | B                              |
| 306       | A                     | A                              |
| 307       | A                     | A                              |
| 308       | B                     | B                              |
| 309       | B                     | C                              |
| 310       | A                     | A                              |
| 311       | A                     | A                              |
| 312       | B                     | B                              |
| 313       | A                     | A                              |
| 314       | A                     | A                              |
| 315       | A                     | B                              |
| 316       | A                     | A                              |
| 317       | A                     | A                              |
| 318       | A                     | A                              |
| 319       | A                     | A                              |
| 320       | A                     | A                              |
| 321       | A                     | A                              |

| 化合物<br>番号 | EZH2 IC <sub>50</sub> | Y641N<br>EZH2 IC <sub>50</sub> |
|-----------|-----------------------|--------------------------------|
| 322       | B                     | B                              |
| 323       | A                     | B                              |
| 324       | A                     | B                              |
| 326       | A                     | A                              |
| 327       | A                     | A                              |
| 329       | B                     | B                              |
| 330       | A                     | A                              |
| 331       | A                     | B                              |
| 332       | A                     | A                              |
| 333       | A                     | B                              |
| 334       | A                     | B                              |
| 335       | A                     | A                              |
| 336       | A                     | A                              |
| 337       | A                     | A                              |
| 338       | A                     | B                              |
| 339       | A                     | A                              |
| 340       | B                     | C                              |
| 341       | A                     | A                              |
| 342       | A                     | A                              |
| 343       | A                     | A                              |
| 344       | A                     | A                              |
| 345       | A                     | A                              |
| 346       | A                     | A                              |
| 347       | A                     | A                              |
| 348       | A                     | A                              |
| 349       | A                     | A                              |
| 350       | A                     | A                              |
| 351       | A                     | B                              |
| 352       | A                     | A                              |
| 353       | A                     | A                              |
| 354       | A                     | A                              |
| 355       | A                     | A                              |
| 356       | A                     | A                              |
| 357       | A                     | A                              |
| 358       | A                     | A                              |
| 359       | A                     | A                              |
| 360       | A                     | A                              |
| 361       | A                     | A                              |
| 362       | A                     | A                              |
| 363       | A                     | A                              |
| 364       | A                     | B                              |
| 365       | A                     | A                              |
| 366       | A                     | A                              |

10

20

30

40

【 1 1 3 0 】

【表 4 4 - 4】

| 化合物<br>番号 | EZH2 IC <sub>50</sub> | Y641N<br>EZH2 IC <sub>50</sub> |
|-----------|-----------------------|--------------------------------|
| 367       | A                     | A                              |
| 368       | A                     | A                              |
| 369       | A                     | A                              |
| 370       | A                     | A                              |
| 371       | A                     | A                              |
| 372       | B                     | *(0.5uM)                       |
| 373       | A                     | A                              |
| 374       | A                     | A                              |

| 化合物<br>番号 | EZH2 IC <sub>50</sub> | Y641N<br>EZH2 IC <sub>50</sub> |
|-----------|-----------------------|--------------------------------|
| 375       | A                     | A                              |
| 376       | A                     | A                              |
| 377       | A                     | A                              |
| 395       | A                     | B                              |
| 445       | *(10uM)               | *(10uM)                        |
| 446       | *(10uM)               | *(10uM)                        |

10

## 【 1 1 3 1】

[00575]実施例 7 6 . H E L A細胞アッセイにおける阻害剤に対する E C<sub>50</sub> の測定。

[00576] H 3 K 2 7 m e 3 M S D H e l aアッセイ。トリプシン化された H e L a細胞を計数し、そして 1 0 % D M E M ( L i f e T e c h n o l o g i e s , C a t . # 1 0 5 6 9 ) 中で 5 0 0 0 細胞 / 7 5 μ L に希釈した。7 5 μ L の細胞を、9 6 ウェルの平底プレートのそれぞれのウェルに入れ、そして 3 7 °C で 4 時間インキュベートした。2 5 μ L の試験化合物 ( 各種の濃度で ) を細胞に加え、そしてインキュベーションを 3 7 °C で 9 6 時間継続した。次いで培地を除去し、そして細胞を氷冷の P B S で 1 回洗浄した。4 0 μ L の、氷冷の M S D 緩衝液 A T ( 1 0 m M の p H 7 . 9 の H E P E S 、 5 m M の M g C l<sub>2</sub> 、 0 . 2 5 M のスクロース、ベンゾナーゼ ( 1 : 1 0 0 0 0 ) 、 1 % のトリトン X - 1 0 0 、新しい 1 x のプロテアーゼ阻害剤カクテル及び 1 m M のフッ化 4 - ( 2 - アミノエチル ) ベンゼンスルホニル塩酸塩 ( A E B S F ) で補充 ) を、それぞれのウェルに加え、そしてプレートを 3 0 分間氷の上に置いた。次いで 1 0 μ L の 5 M の N a C l をそれぞれのウェルに加え、そして氷上のインキュベーションを更に 1 5 分間続けた。それぞれのウェル中の物質を、ピペットで上下して懸濁し、そして次いで新しい 9 6 ウェルプレートに移した。空になったウェルを、新しい 1 x のプロテアーゼ阻害剤カクテル及び 1 m M の A E B S F ( “ 無塩無デタージェント緩衝液 ” ) で補充された 1 5 0 μ L の氷冷の 2 0 m M の p H 7 . 5 のトリス、1 m M の E D T A 、 1 m M の E G T A で洗浄し、そして新しいプレートのそれぞれのウェルに移した。次いで 3 0 0 μ L の無塩無デタージェント緩衝液を溶解物のそれぞれのウェルに加え、そしてプレートを - 8 0 °C で冷凍した。

20

30

## 【 1 1 3 2】

[00577] 同じ日に、M S D 標準結合 9 6 ウェルプレートの適当な数を、3 0 μ L / ウェルの、P B S 中の 1 μ g / m L の濃度の全 H 3 捕獲抗体 ( M i l l i p o r e , C a t # M A B 3 4 2 2 ) で被覆した。抗体溶液を、先ずプレートの側面に穏やかに打付け、そして次いで 1 0 0 0 r p m で数分間プレートを振盪することによって均等に分布した。抗体で被覆したプレートを 4 °C で一晩保存した。

## 【 1 1 3 3】

[00578] 翌日、溶解物を室温に解凍する。抗体で被覆された M S D プレートを、T B S - T ( トリス緩衝生理食塩水 ( F i s h e r S c i e n t i f i c , C a t # B P 2 4 7 1 - 1 ) + 0 . 2 % T w e e n - 2 0 ) で 3 回洗浄する。1 5 0 μ L の、T B S - T 中の 5 % の遮断剤 A を、それぞれのウェルに加える。ウェルを覆い、そして室温で 1 時間シェーカーで振盪する。遮断剤 A の工程を 2 回繰り返す。遮断剤を除去した後、2 5 μ L の細胞溶解物をそれぞれの抗体で被覆したウェルに移す。プレートを 2 時間室温で振盪し、溶解物を除去し、そしてプレートを再び T B S - T 中の遮断剤 A で洗浄する。2 5 μ L の適当に新に調製した抗体混合物 ( 一次及び二次抗体の両方を含む ) を、それぞれのウェルに加え、そしてプレートを 1 時間室温で振盪する。使用された抗体混合物は、以下の表に示すものの一つ ( 又は両方 ) であった。

40

## 【 1 1 3 4】

【表 4 5】

| 抗体       | 濃度<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | 一次抗体<br>( $\mu\text{L}$ ) | 抗ウサギ検出抗体<br>( $\mu\text{L}$ ) | 1% 遮断剤 A ( $\mu\text{L}$ ) |
|----------|----------------------------|---------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| H3K27me3 | 33                         | 37.88                     | 5.00                          | 5000                       |
| H3       | 12                         | 52.08                     | 5.00                          | 5000                       |

## 【 1 1 3 5】

両方のH3抗体は、Cell Signalling (Cat # 4499及び9733) から得た。ヤギ抗ウサギ抗体は、Meso-Scale Discovery (Cat # R32AB-1) から得た。

10

## 【 1 1 3 6】

[00579]次いで抗体混合物を除去し、そしてウェルを遮断剤Aで洗浄した。次いで150  $\mu\text{L}$ の新しく調製した1xのMSD読取り緩衝液 (Meso-Scale Discovery; Cat # R927C-2) をそれぞれのウェルに加え、そしてプレートをMSD Sector 2400プレートリーダーで読取った。

## 【 1 1 3 7】

[00580]データを、Assay Assistant (Constellation Pharmaceuticals インハウス製品) 及びActivity Base (IDBS Ltd, Surrey, UK) テンプレートを使用して解析した。データファイルを、Assay Assistantにインポートし、そしてアッセイ条件を規定した。ユニークな解析IDを与え、そしてデータファイルをActivity Baseにエクスポートした。解析テンプレートをActivity Baseに与えて、H3K27me3マークの用量依存性阻害及び細胞の生存率を、それぞれ測定した。DMSOウェルの読取り値を、データを正規化するために使用した。得られた曲線を、Activity baseソフトウェアModel 205 (IDBS Ltd, Surrey, UK) を使用して当て嵌めた。データを質に関して検査し、SARview (IDBS Ltd, Surrey, UK) を使用してエクセルフォームで確認及び統合した。

20

## 【 1 1 3 8】

[00581]H3K27me3アルファHelaアッセイ (AlphaLISA)。10種の異なる用量の試験化合物 (一連の3倍希釈) を、二重の384ウェルの組織培養処理プレート (Catalog # 781080; Greiner Bio One; Monroe, North Carolina) に入れた。培養液中で増殖したHela細胞を、トリプシン化し、そしてCountess (登録商標) 細胞カウンター (Catalog # C10281; Life Technologies, Grand Island, NY) を使用して計数した。細胞を、10%のDMEM (Catalog # 10569-010 Life Technologies, Grand Island, NY) 中でmL当たり67,000細胞に希釈し、そして15  $\mu\text{L}$  (1,000細胞) を、Biotek MicroFlo<sup>TM</sup> Select Dispenser (BioTek Instruments, Inc. Vermont, USA) を使用して、384ウェルプレートのそれぞれのウェルに入れた。プレートを37 / 5% CO<sub>2</sub> で72時間インキュベートした。二重のプレートの一つをHelaアッセイのために、そして他方を生存率のために処理した。

30

40

## 【 1 1 3 9】

[00582]AlphaLISAのために処理したプレートに、ウェル当たり5  $\mu\text{L}$ の細胞-ヒストン溶解緩衝液 (x1) (Catalog # AL009F1 Perkin Elmer; Waltham, MA) を加え、そしてプレートを室温で30分間、低速のプレートシェーカー (Model # 4625-Q Thermo Scientific; Waltham, MA) 上でインキュベートした。次いでウェル当たり10  $\mu\text{L}$ のヒストン抽出緩衝液 (catalog # AL009F2; Perkin Elmer; Waltham, MA) を加え、そしてプレートを、低速のプレートシェーカー上で更に20分間室

50

温でインキュベートした。次いでそれぞれのウェルに、ウェル当たり10  $\mu$ Lの5  $\times$ の抗K27me3受容体ビーズプラスビオチニル化抗ヒストンH3 (C-ter)抗体(最終3 nMに希釈)(Catalog # AL118 Perkin Elmer; Waltham, MA)の混合物を加えた。受容体ビーズ、そして次いで抗ヒストンH3の希釈は、1  $\times$ のヒストン検出緩衝液(Catalog # AL009F3 Perkin Elmer; Waltham, MA)により、これは、与えられた10  $\times$ の原液から希釈して製造された。プレートアルミニウムプレートシーラーで密封し、そして23  $\times$ で60分間インキュベートした。本出願人等は、次いでストレプトアビジン供与体ビーズ(Catalog # 6760002 Perkin Elmer; Waltham, MA)(1  $\times$ のヒストン検出緩衝液中の最終の20  $\mu$ g/mL)の10  $\mu$ Lの5  $\times$ の溶液を加え、プレート

10

【1140】

[00583]細胞の生存率を、15  $\mu$ LのCell Titer Glo(Catalog # G7571 Promega Madison, WI)を培地と共に細胞を伴うそれぞれのウェルに加えることによって分析した。プレートを、室温で(float)15-20分間低速のプレートシェーカー上でインキュベートした。次いでプレートを、EnVision-Alpha Reader(model # 2104 Perkin Elmer; Waltham, MA)を使用して読取った。

20

【1141】

[00584]両方のアッセイからのデータを、Assay Assistant(Constellation Pharmaceuticalsインハウス製品)及びActivity Base(IDBS Ltd, Surrey, UK)テンプレートを使用して解析した。データファイルを、Assay Assistantにインポートし、そしてアッセイ条件を規定した。ユニークな解析IDを与え、そしてデータファイルをActivity Baseにエクスポートした。解析テンプレートをActivity Baseに与えて、H3K27me3マークの用量依存性阻害及び細胞の生存率を、それぞれ測定した。DMSOウェルの読取り値を、データを正規化するために使用した。得られた曲線を、Activity baseソフトウェアModel 205(IDBS Ltd, Surrey, UK)を使用して当て嵌めた。データを質に関して検査し、SARview(IDBS Ltd, Surrey, UK)を使用してエクセルフォームで確認及び統合した。

30

【1142】

[00585]表3は、先に記載した二つの異なったHeLa細胞アッセイ中の本発明の選択された化合物の活性を示す。EC<sub>50</sub>値は、次のように報告されている：“A”は、400 nMより小さいEC<sub>50</sub>値を示し；“B”は、400 nMないし2  $\mu$ MのEC<sub>50</sub>値を示し；“C”は、それぞれの酵素に対して2  $\mu$ Mより大きく、そして10  $\mu$ Mより小さいEC<sub>50</sub>値を示し；“D”は、それぞれの酵素に対して10  $\mu$ Mより大きいEC<sub>50</sub>値を示し；そして“\*(X  $\mu$ M)”は、試験された化合物の最高濃度(即ちX  $\mu$ M)において阻害が観察されなかったことを示す。

40

【1143】

【表 4 6 - 1】

表 3. H3K27変異EZH2を発現するHELA細胞中の本発明の選択された化合物のEC50値

| 化合物<br>番号 | H3K27me3<br>Alpha<br>HeLa<br>(EC50) | H3K27me3<br>MSD<br>HeLa<br>(EC50) |
|-----------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| 114       | B                                   | A                                 |
| 116       |                                     | B                                 |
| 123       |                                     | B                                 |
| 134       |                                     | C                                 |
| 137       |                                     | B                                 |
| 143       |                                     | C                                 |
| 144       |                                     | C                                 |
| 145       |                                     | C                                 |
| 146       |                                     | B                                 |
| 147       |                                     | B                                 |
| 165       |                                     | C                                 |
| 166       |                                     | C                                 |
| 169       |                                     | D                                 |
| 170       |                                     | C                                 |
| 171       |                                     | C                                 |
| 172       |                                     | C                                 |
| 175       |                                     | B                                 |
| 181       |                                     | B                                 |
| 187       | B                                   | B                                 |
| 191       |                                     | C                                 |
| 192       |                                     | C                                 |
| 201       |                                     | B                                 |
| 203       |                                     | C                                 |
| 204       |                                     | B                                 |
| 207       |                                     | C                                 |

| 化合物<br>番号 | H3K27me3<br>Alpha<br>HeLa<br>(EC50) | H3K27me3<br>MSD<br>HeLa<br>(EC50) |
|-----------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| 210       |                                     | C                                 |
| 211       |                                     | B                                 |
| 212       |                                     | B                                 |
| 215       |                                     | C                                 |
| 218       |                                     | A                                 |
| 219       |                                     | B                                 |
| 222       |                                     | D                                 |
| 224       | A                                   | A                                 |
| 227       |                                     | B                                 |
| 230       |                                     | B                                 |
| 231       |                                     | B                                 |
| 238       |                                     | C                                 |
| 239       |                                     | B                                 |
| 240       |                                     | C                                 |
| 241       |                                     | B                                 |
| 242       |                                     | C                                 |
| 243       |                                     | C                                 |
| 250       |                                     | C                                 |
| 253       | A                                   |                                   |
| 254       |                                     | C                                 |
| 256       |                                     | B                                 |
| 258       |                                     | B                                 |
| 259       |                                     | B                                 |
| 261       | A                                   | A                                 |
| 273       |                                     | A                                 |

10

20

30

【 1 1 4 4 】

【表 4 6 - 2】

| 化合物<br>番号 | H3K27me3<br>_Alpha_<br>HeLa_<br>(EC50) | H3K27me3<br>_MSD_<br>HeLa_<br>(EC50) |
|-----------|----------------------------------------|--------------------------------------|
| 279       |                                        | C                                    |
| 281       | A                                      | A                                    |
| 283       |                                        | B                                    |
| 284       |                                        | B                                    |
| 286       |                                        | B                                    |
| 288       | A                                      | B                                    |
| 291       |                                        | B                                    |
| 294       | A                                      | A                                    |
| 298       | A                                      | A                                    |
| 300       | A                                      | A                                    |
| 303       |                                        | B                                    |
| 304       | A                                      | A                                    |
| 310       | A                                      | A                                    |
| 311       |                                        | B                                    |
| 313       | A                                      | A                                    |
| 314       | A                                      |                                      |
| 315       |                                        | D                                    |
| 316       |                                        | B                                    |
| 317       |                                        | A                                    |
| 318       |                                        | D                                    |
| 319       |                                        | A                                    |
| 320       |                                        | B                                    |
| 321       |                                        | A                                    |
| 324       |                                        | C                                    |
| 326       | B                                      | B                                    |
| 327       |                                        | A                                    |
| 330       | B                                      |                                      |
| 332       | B                                      |                                      |
| 333       | B                                      |                                      |
| 335       | A                                      |                                      |
| 336       | A                                      |                                      |
| 337       | A                                      |                                      |
| 338       | B                                      |                                      |
| 339       | A                                      |                                      |
| 341       | A                                      |                                      |

| 化合物<br>番号 | H3K27me3<br>_Alpha_<br>HeLa_<br>(EC50) | H3K27me3<br>_MSD_<br>HeLa_<br>(EC50) |
|-----------|----------------------------------------|--------------------------------------|
| 342       | A                                      |                                      |
| 343       | B                                      |                                      |
| 344       | A                                      |                                      |
| 345       | A                                      |                                      |
| 346       | A                                      |                                      |
| 347       | B                                      |                                      |
| 349       | C                                      |                                      |
| 351       | NaN                                    |                                      |
| 352       | B                                      |                                      |
| 353       | *(3.33 μM)                             |                                      |
| 354       | B                                      |                                      |
| 355       | A                                      |                                      |
| 356       | A                                      |                                      |
| 357       | A                                      |                                      |
| 358       | B                                      |                                      |
| 359       | B                                      |                                      |
| 360       | C                                      |                                      |
| 361       | A                                      |                                      |
| 362       | A                                      |                                      |
| 363       | A                                      |                                      |
| 364       | *(3.33 μM)                             |                                      |
| 365       | A                                      |                                      |
| 366       | B                                      |                                      |
| 367       | A                                      |                                      |
| 368       | A                                      |                                      |
| 369       | A                                      |                                      |
| 370       | *(3.33 μM)                             |                                      |
| 371       | *(3.33 μM)                             |                                      |
| 373       | A                                      |                                      |
| 374       | A                                      |                                      |
| 375       | A                                      |                                      |
| 376       | NaN                                    |                                      |
| 377       | B                                      |                                      |
| 395       |                                        | C                                    |

10

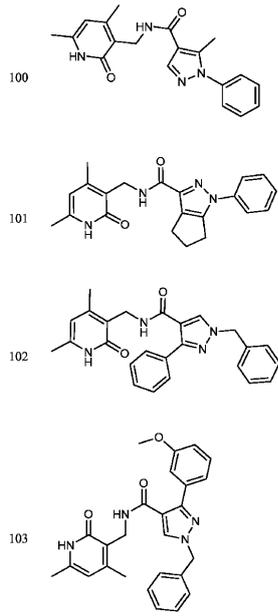
20

30

40

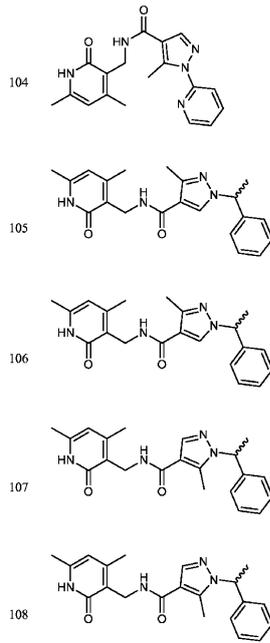
【 図 1 - 1 】

FIG. 1



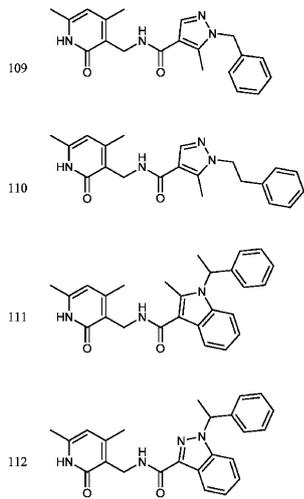
【 図 1 - 2 】

FIG. 1



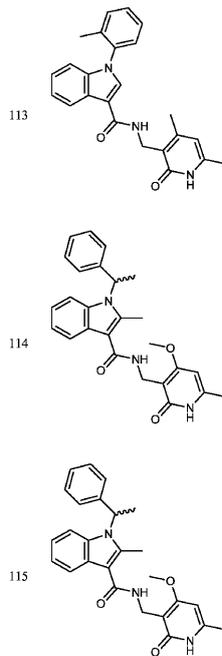
【 図 1 - 3 】

FIG. 1



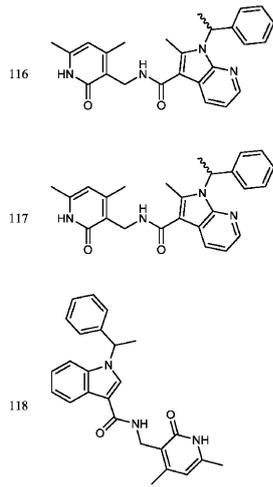
【 図 1 - 4 】

FIG. 1



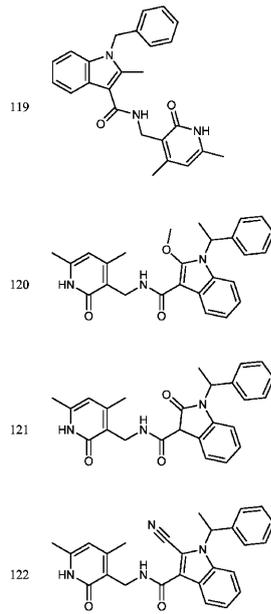
【 図 1 - 5 】

FIG. 1



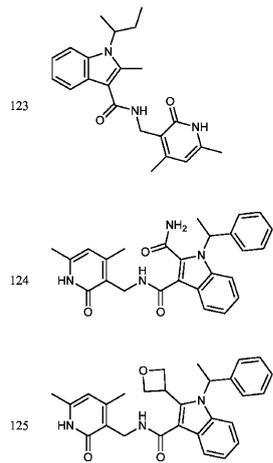
【 図 1 - 6 】

FIG. 1



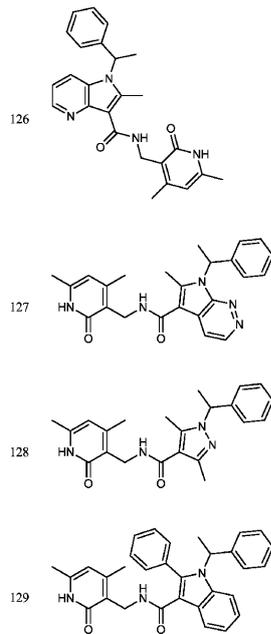
【 図 1 - 7 】

FIG. 1



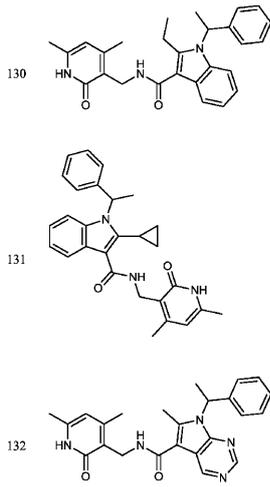
【 図 1 - 8 】

FIG. 1



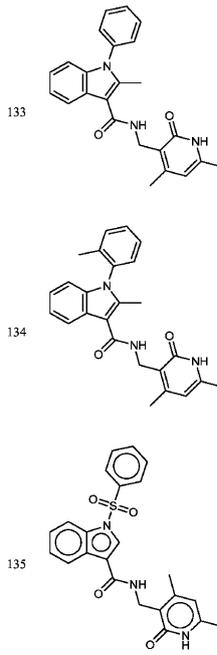
【 図 1 - 9 】

FIG. 1



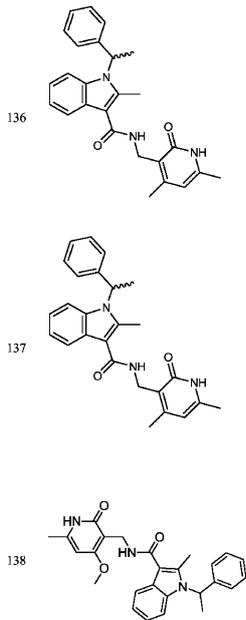
【 図 1 - 10 】

FIG. 1



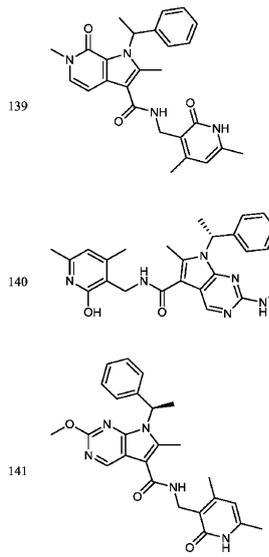
【 図 1 - 11 】

FIG. 1



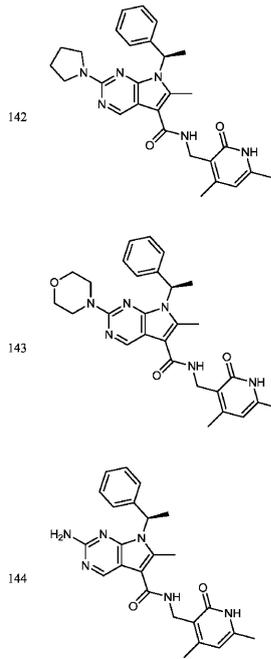
【 図 1 - 12 】

FIG. 1



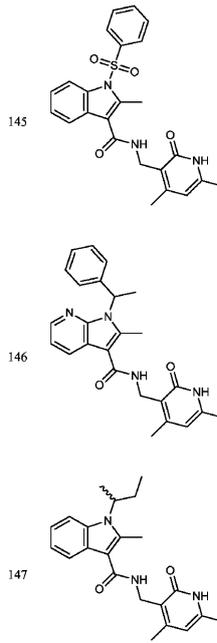
【 1 - 1 3 】

FIG. 1



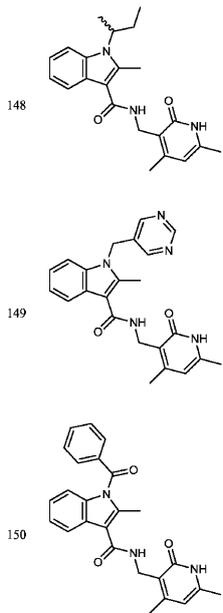
【 1 - 1 4 】

FIG. 1



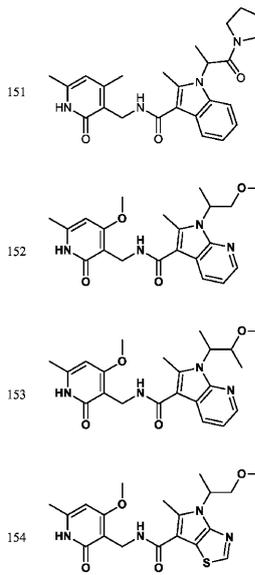
【 1 - 1 5 】

FIG. 1



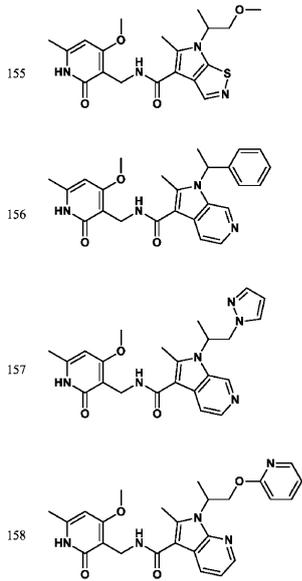
【 1 - 1 6 】

FIG. 1



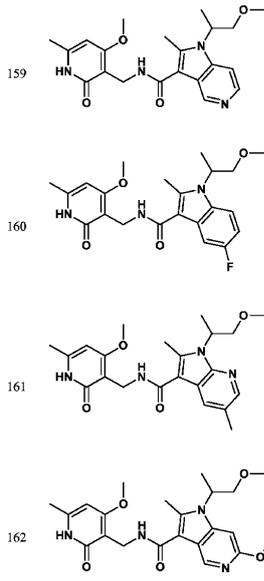
【 図 1 - 17 】

FIG. 1



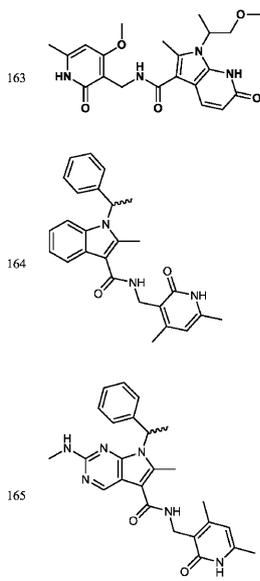
【 図 1 - 18 】

FIG. 1



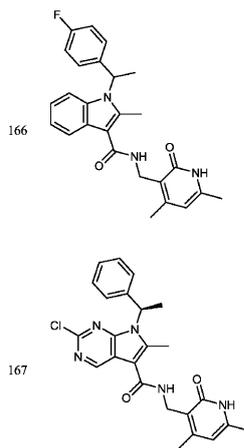
【 図 1 - 19 】

FIG. 1



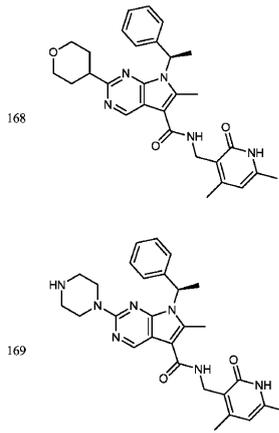
【 図 1 - 20 】

FIG. 1



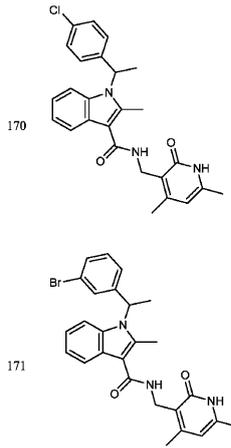
【 1 - 2 1 】

FIG. 1



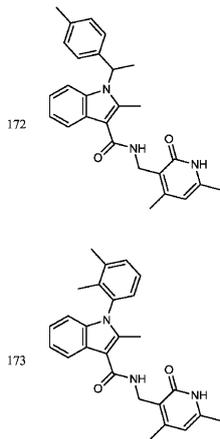
【 1 - 2 2 】

FIG. 1



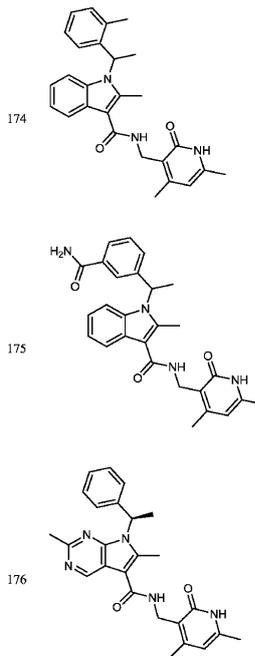
【 1 - 2 3 】

FIG. 1



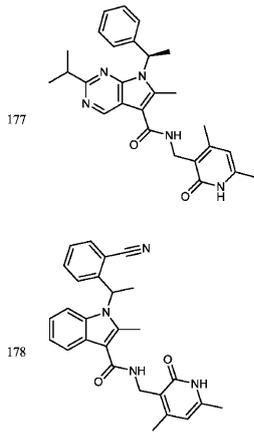
【 1 - 2 4 】

FIG. 1



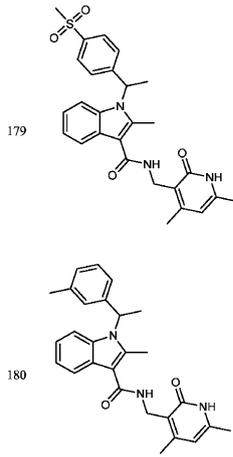
【 1 - 2 5 】

FIG. 1



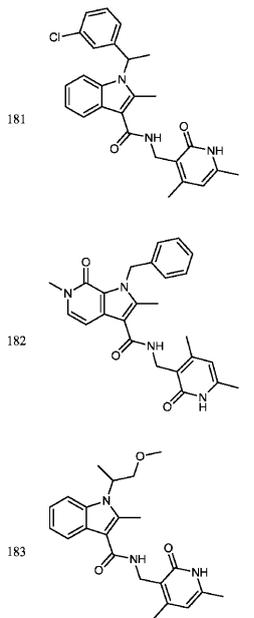
【 1 - 2 6 】

FIG. 1



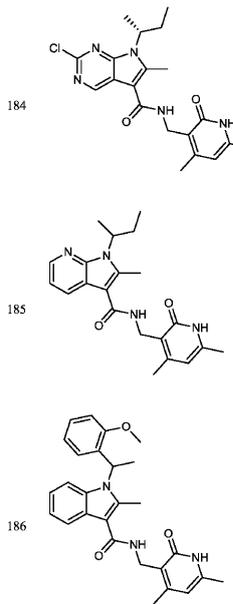
【 1 - 2 7 】

FIG. 1



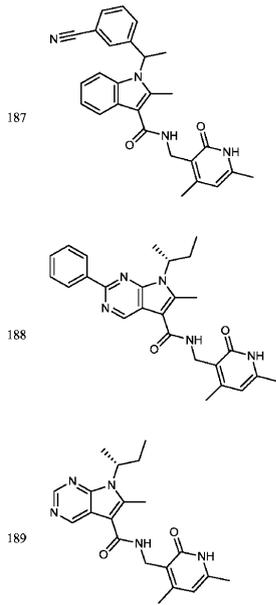
【 1 - 2 8 】

FIG. 1



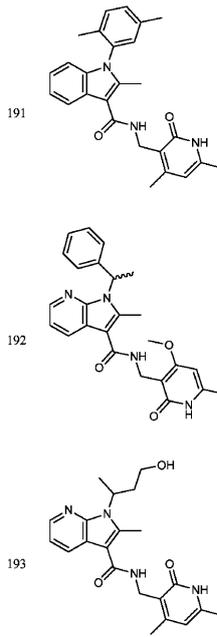
【 1 - 2 9 】

FIG. 1



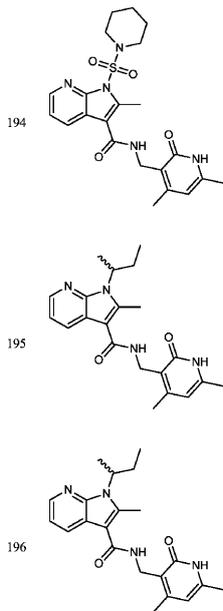
【 1 - 3 0 】

FIG. 1



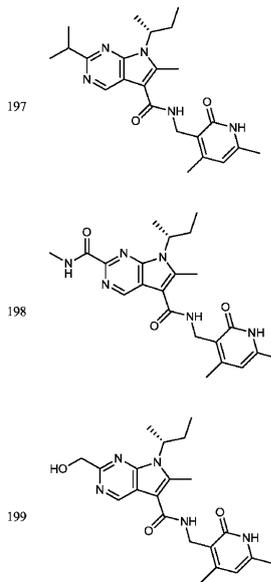
【 1 - 3 1 】

FIG. 1



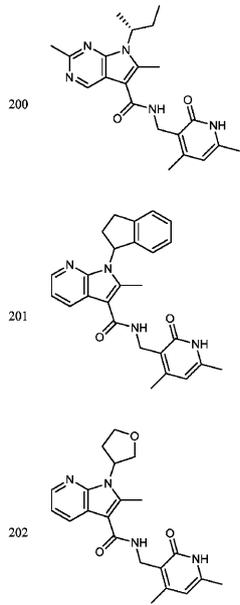
【 1 - 3 2 】

FIG. 1



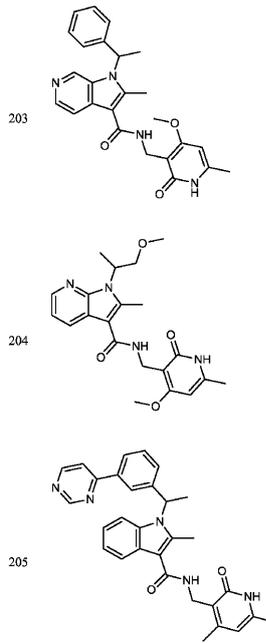
【 1 - 3 3 】

FIG. 1



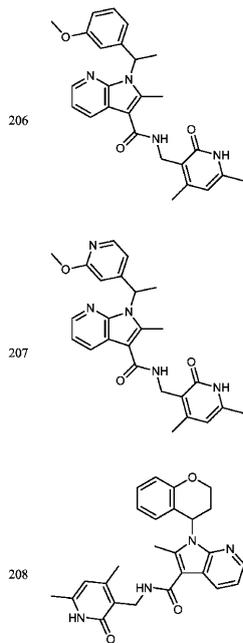
【 1 - 3 4 】

FIG. 1



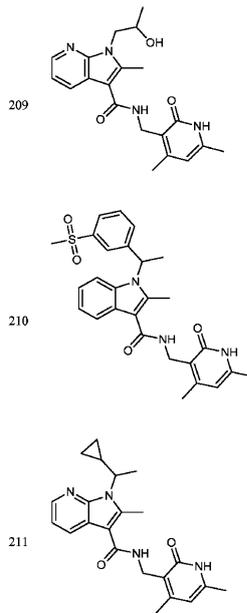
【 1 - 3 5 】

FIG. 1



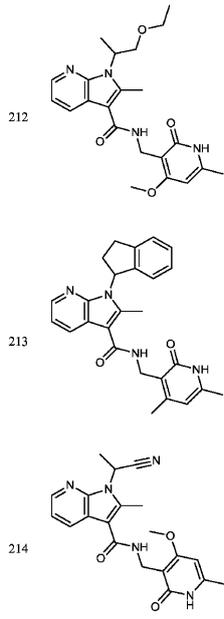
【 1 - 3 6 】

FIG. 1



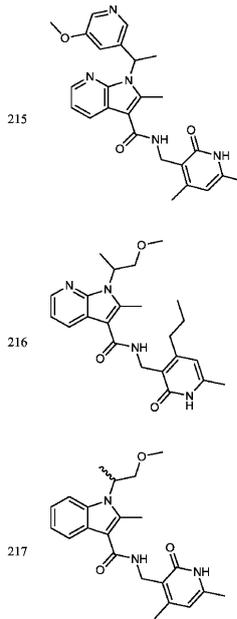
【 1 - 37 】

FIG. 1



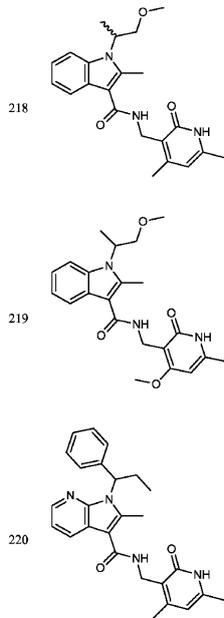
【 1 - 38 】

FIG. 1



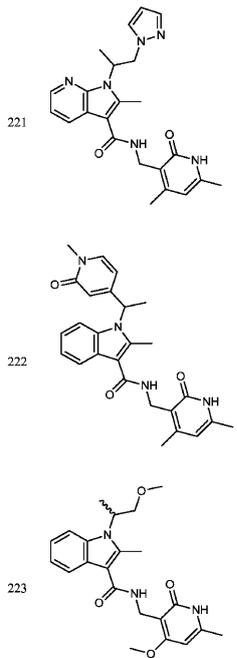
【 1 - 39 】

FIG. 1



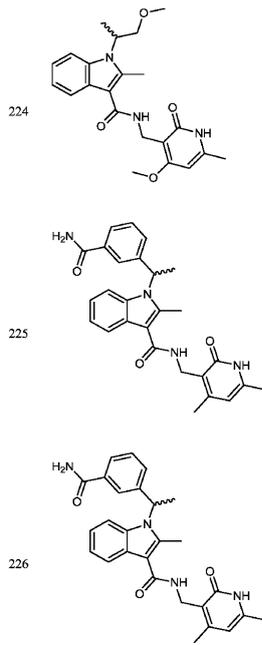
【 1 - 40 】

FIG. 1



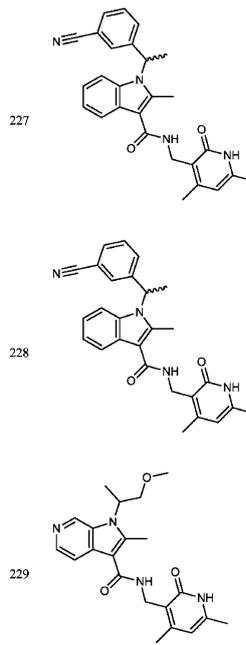
【 1 - 4 1 】

FIG. 1



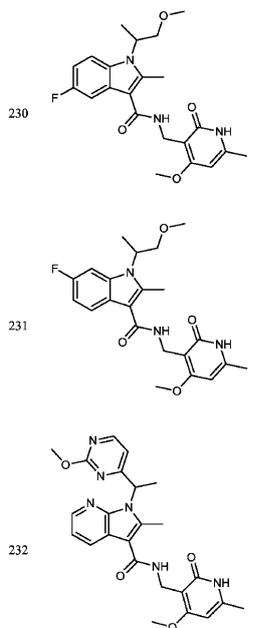
【 1 - 4 2 】

FIG. 1



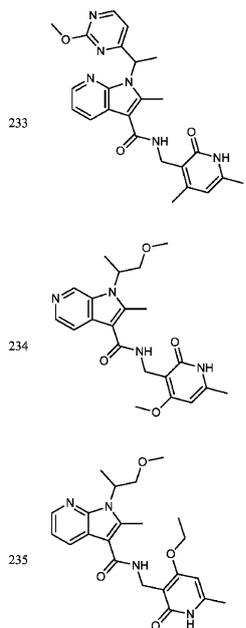
【 1 - 4 3 】

FIG. 1



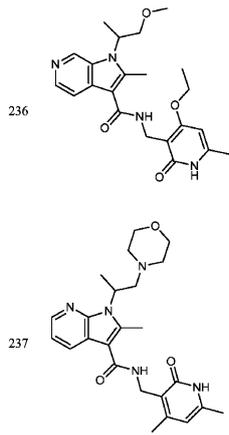
【 1 - 4 4 】

FIG. 1



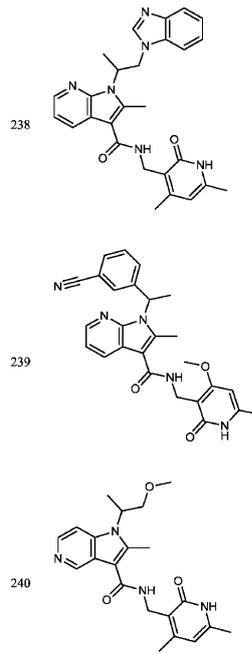
【 1 - 4 5 】

FIG. 1



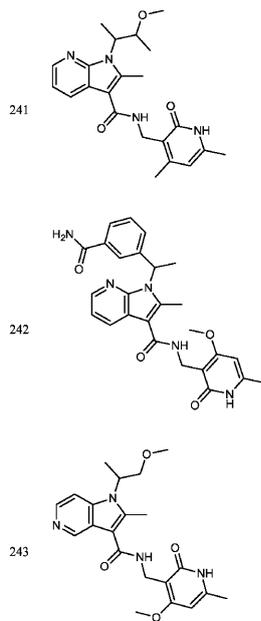
【 1 - 4 6 】

FIG. 1



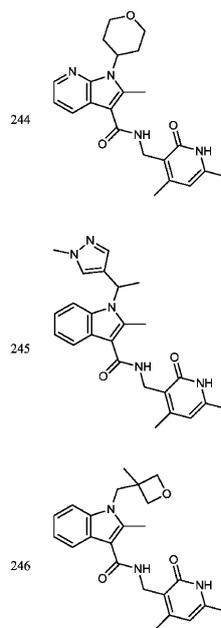
【 1 - 4 7 】

FIG. 1



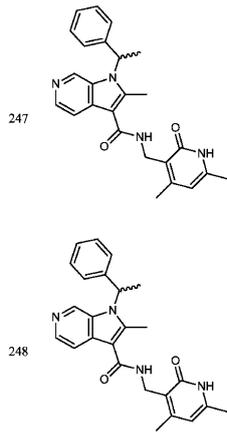
【 1 - 4 8 】

FIG. 1



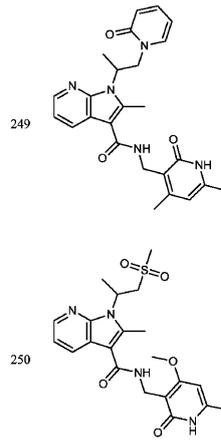
【 1 - 4 9 】

FIG. 1



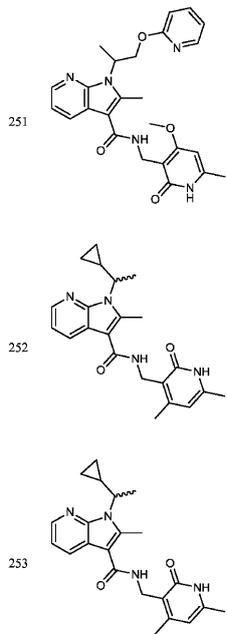
【 1 - 5 0 】

FIG. 1



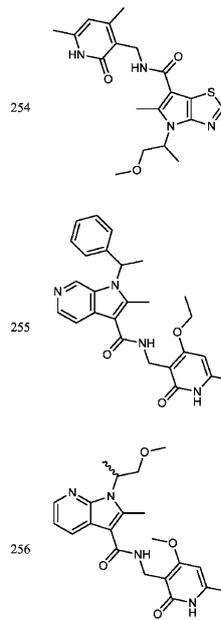
【 1 - 5 1 】

FIG. 1



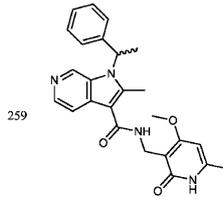
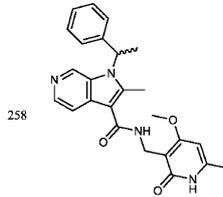
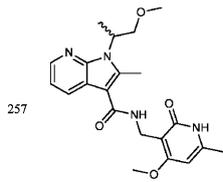
【 1 - 5 2 】

FIG. 1



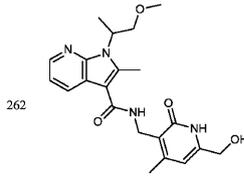
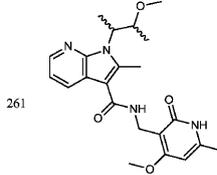
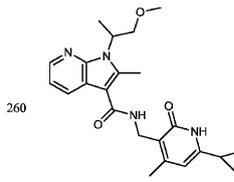
【 1 - 5 3 】

FIG. 1



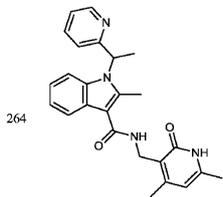
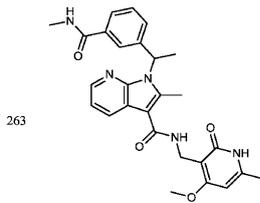
【 1 - 5 4 】

FIG. 1



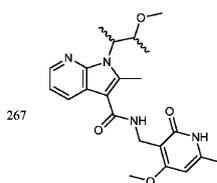
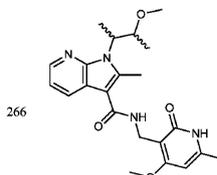
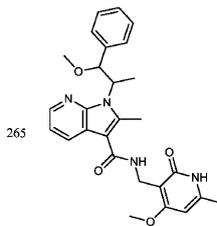
【 1 - 5 5 】

FIG. 1



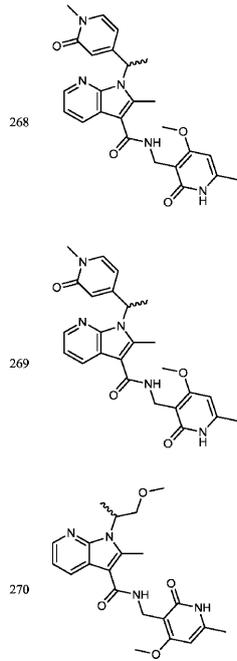
【 1 - 5 6 】

FIG. 1



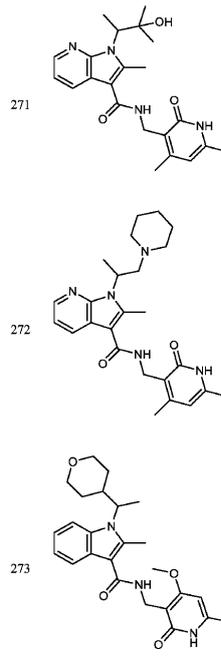
【 1 - 5 7 】

FIG. 1



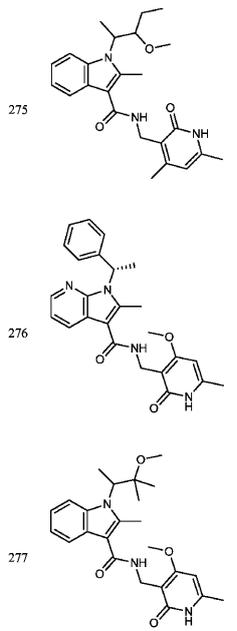
【 1 - 5 8 】

FIG. 1



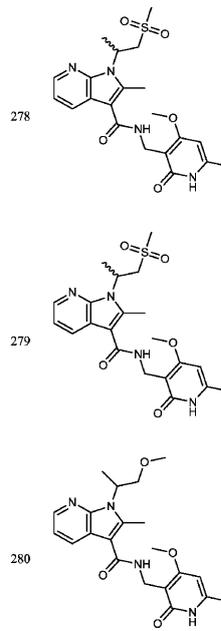
【 1 - 5 9 】

FIG. 1



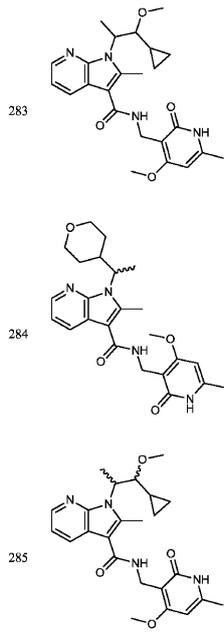
【 1 - 6 0 】

FIG. 1



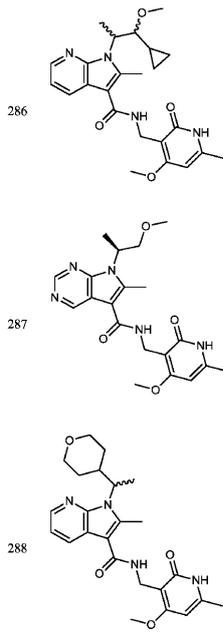
【 1 - 6 1 】

FIG. 1



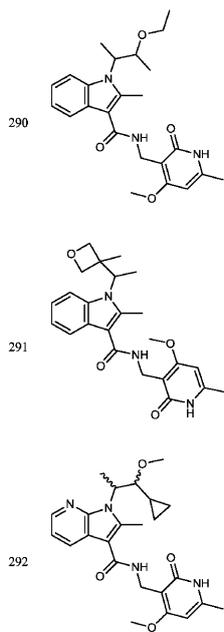
【 1 - 6 2 】

FIG. 1



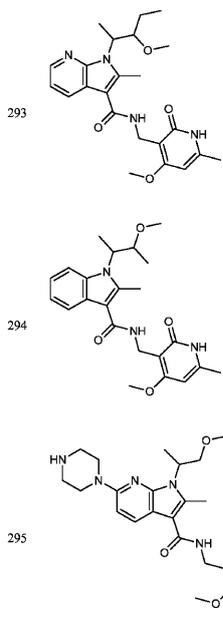
【 1 - 6 3 】

FIG. 1



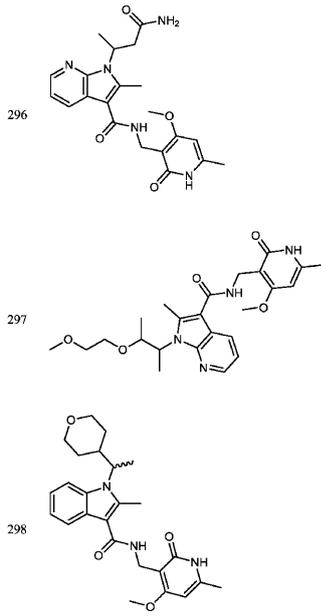
【 1 - 6 4 】

FIG. 1



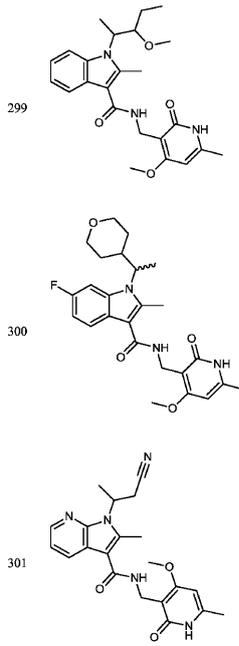
【 1 - 6 5 】

FIG. 1



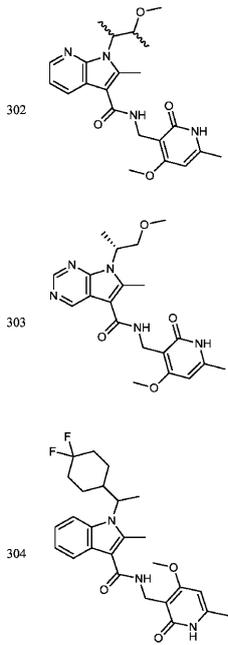
【 1 - 6 6 】

FIG. 1



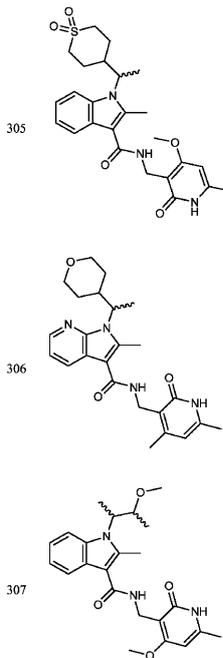
【 1 - 6 7 】

FIG. 1



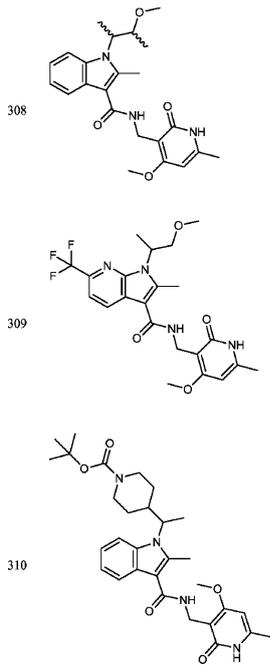
【 1 - 6 8 】

FIG. 1



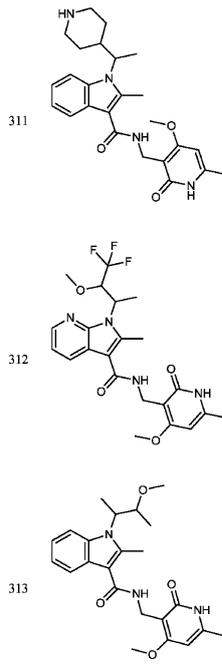
【 1 - 6 9 】

FIG. 1



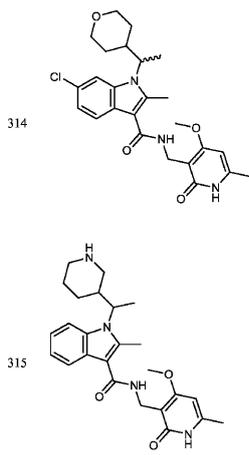
【 1 - 7 0 】

FIG. 1



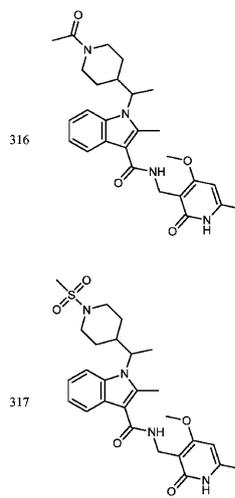
【 1 - 7 1 】

FIG. 1



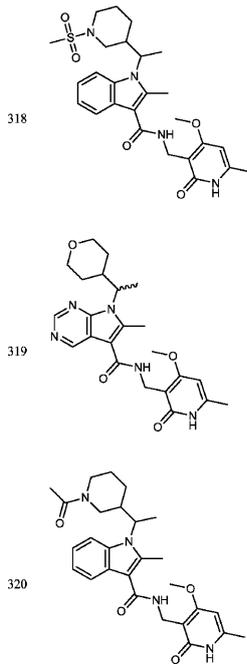
【 1 - 7 2 】

FIG. 1



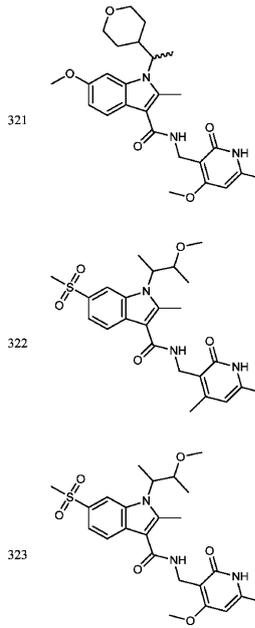
【 1 - 7 3 】

FIG. 1



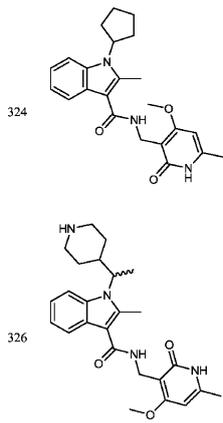
【 1 - 7 4 】

FIG. 1



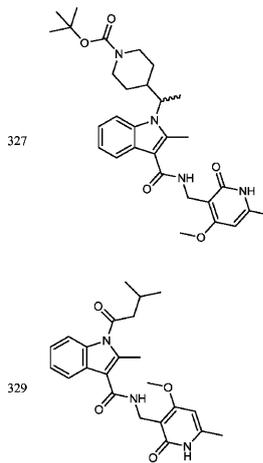
【 1 - 7 5 】

FIG. 1



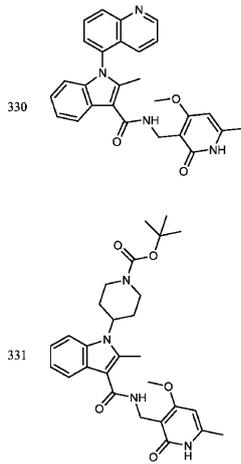
【 1 - 7 6 】

FIG. 1



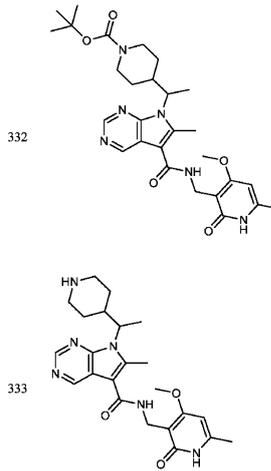
【 1 - 77 】

FIG. 1



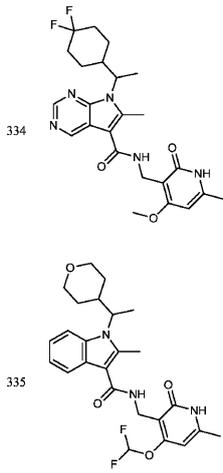
【 1 - 78 】

FIG. 1



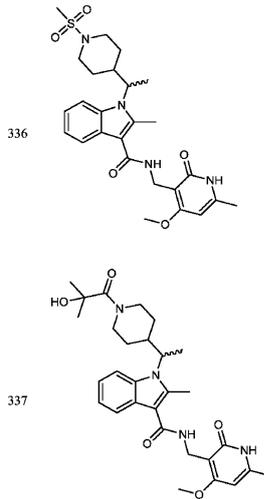
【 1 - 79 】

FIG. 1



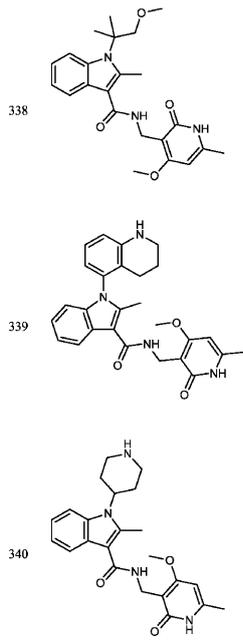
【 1 - 80 】

FIG. 1



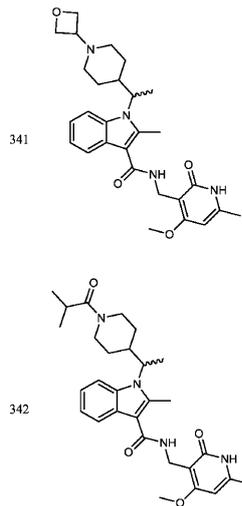
【 1 - 8 1 】

FIG. 1



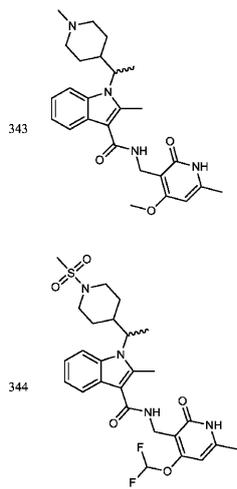
【 1 - 8 2 】

FIG. 1



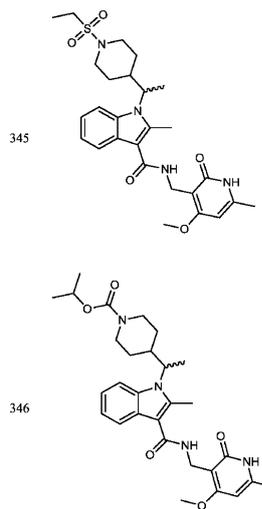
【 1 - 8 3 】

FIG. 1



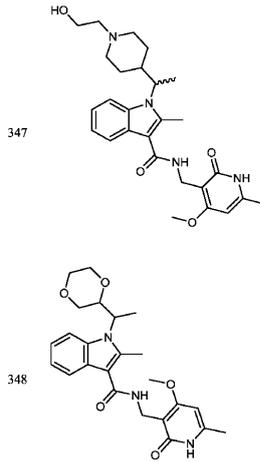
【 1 - 8 4 】

FIG. 1



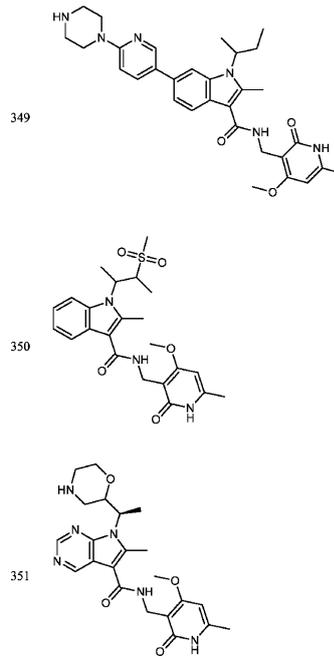
【 1 - 8 5 】

FIG. 1



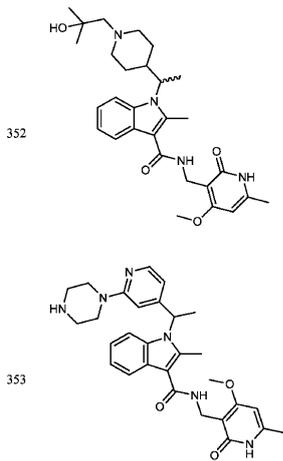
【 1 - 8 6 】

FIG. 1



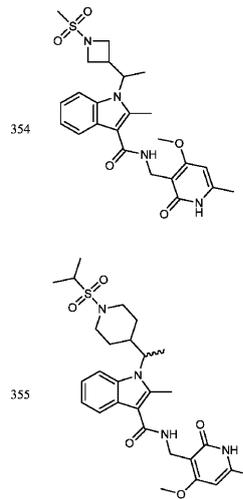
【 1 - 8 7 】

FIG. 1



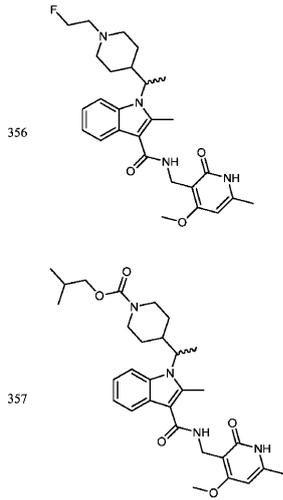
【 1 - 8 8 】

FIG. 1



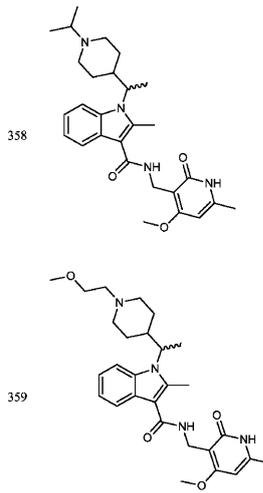
【 図 1 - 8 9 】

FIG. 1



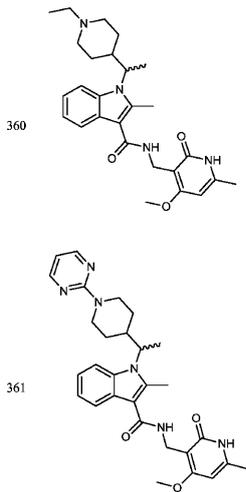
【 図 1 - 9 0 】

FIG. 1



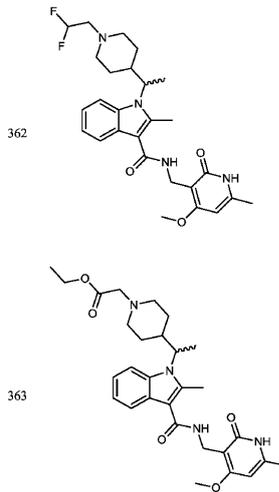
【 図 1 - 9 1 】

FIG. 1



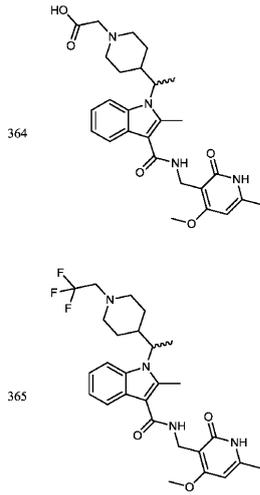
【 図 1 - 9 2 】

FIG. 1



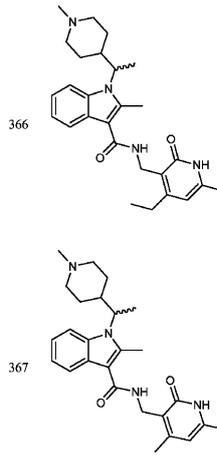
【 1 - 9 3 】

FIG. 1



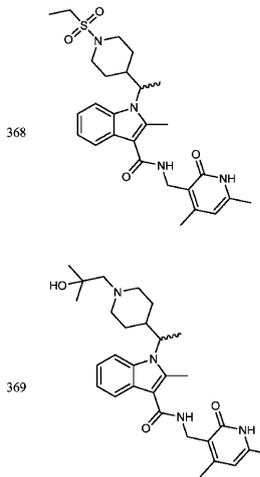
【 1 - 9 4 】

FIG. 1



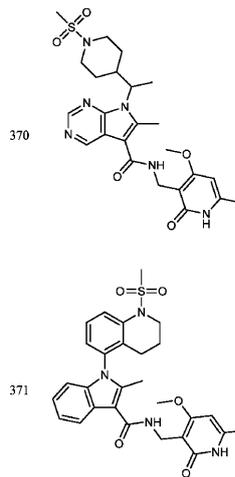
【 1 - 9 5 】

FIG. 1



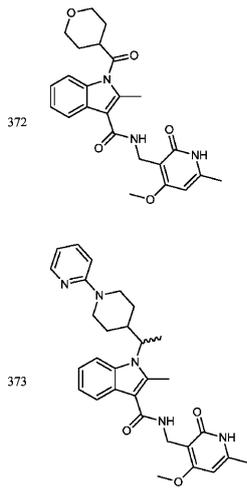
【 1 - 9 6 】

FIG. 1



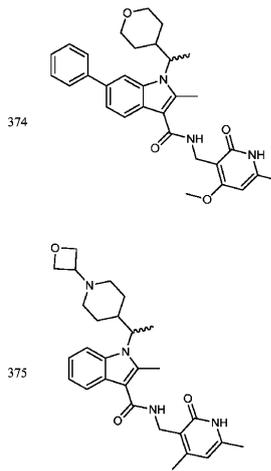
【 1 - 97 】

FIG. 1



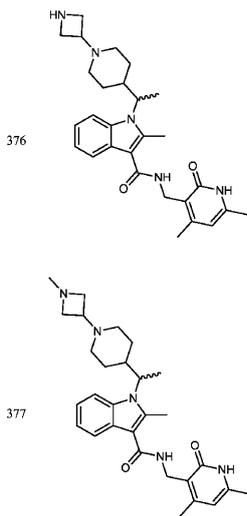
【 1 - 98 】

FIG. 1



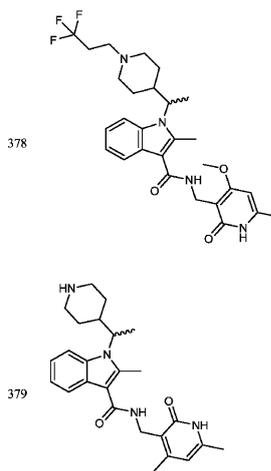
【 1 - 99 】

FIG. 1



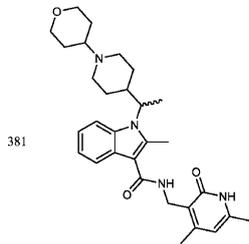
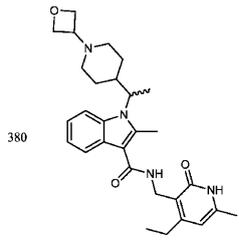
【 1 - 100 】

FIG. 1



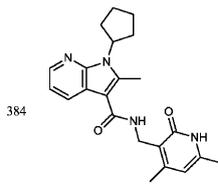
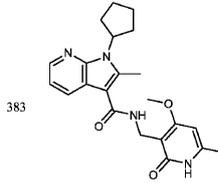
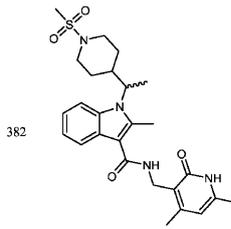
【 1 - 1 0 1 】

FIG. 1



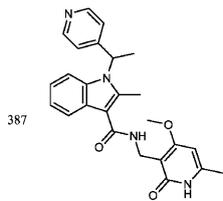
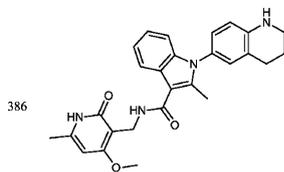
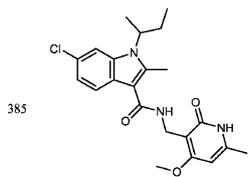
【 1 - 1 0 2 】

FIG. 1



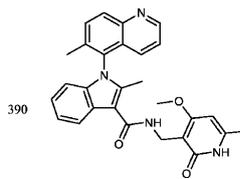
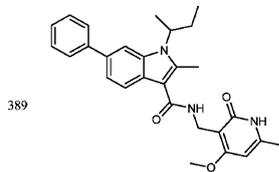
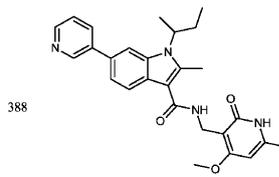
【 1 - 1 0 3 】

FIG. 1



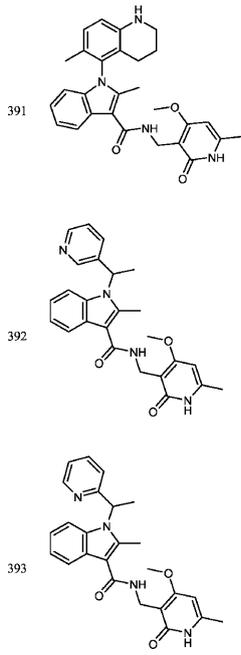
【 1 - 1 0 4 】

FIG. 1



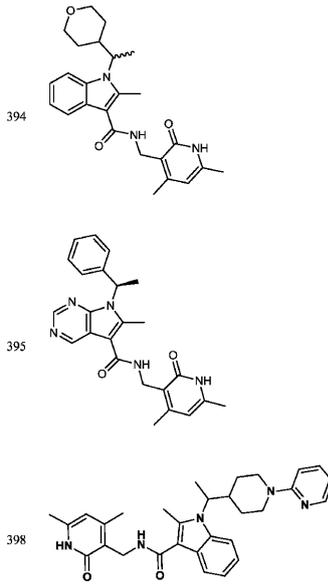
【 1 - 105】

FIG. 1



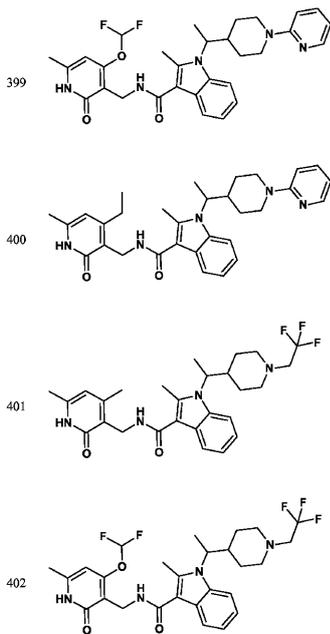
【 1 - 106】

FIG. 1



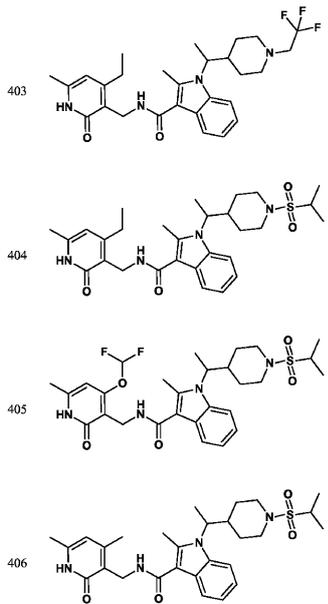
【 1 - 107】

FIG. 1



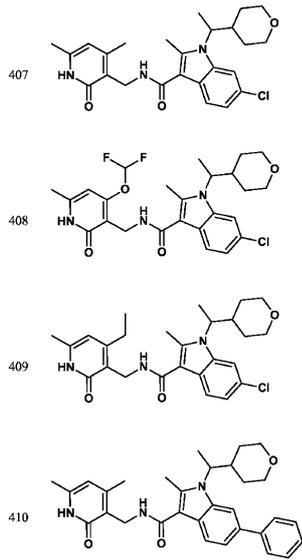
【 1 - 108】

FIG. 1



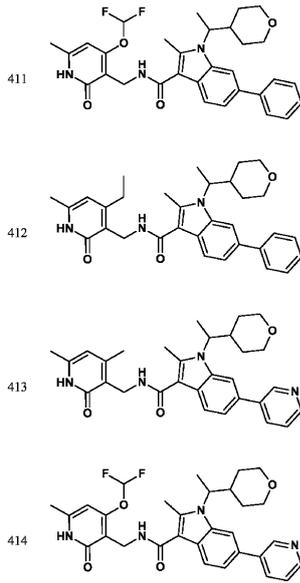
【 1 - 1 0 9 】

FIG. 1



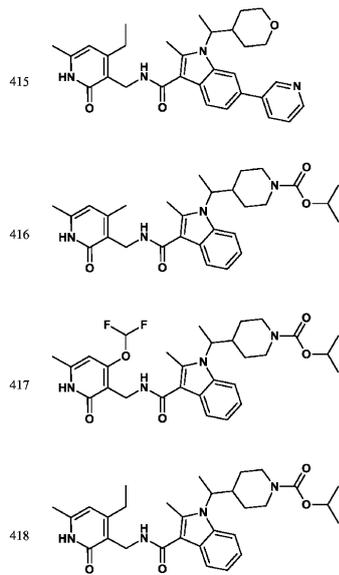
【 1 - 1 1 0 】

FIG. 1



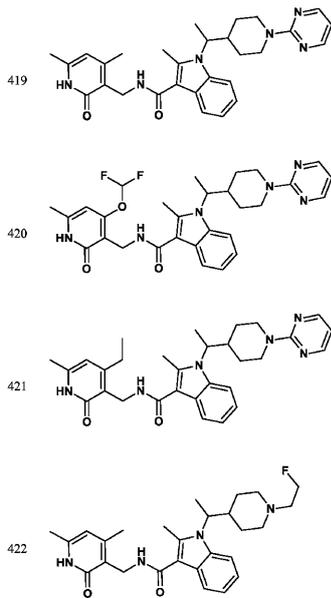
【 1 - 1 1 1 】

FIG. 1



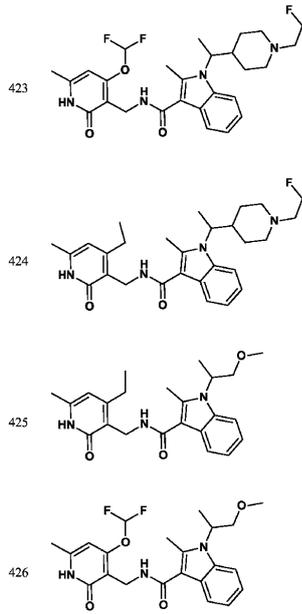
【 1 - 1 1 2 】

FIG. 1



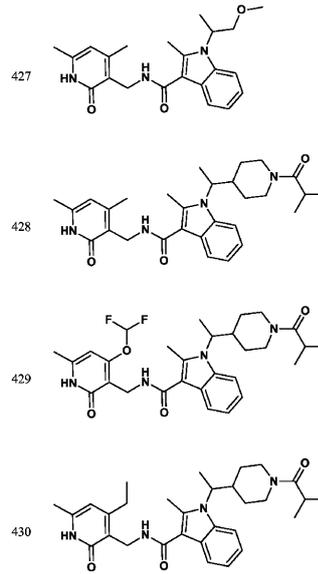
【 1 - 1 1 3 】

FIG. 1



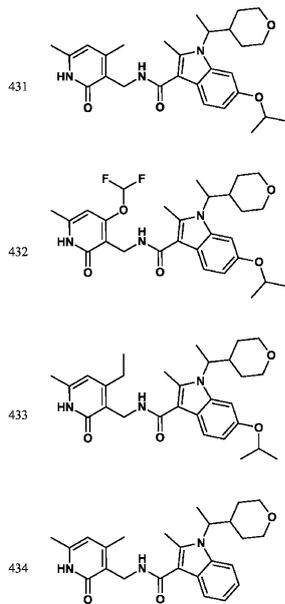
【 1 - 1 1 4 】

FIG. 1



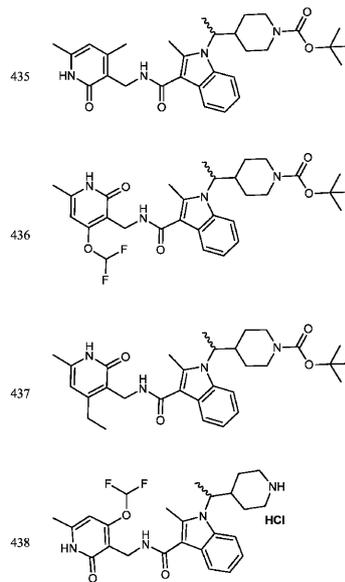
【 1 - 1 1 5 】

FIG. 1



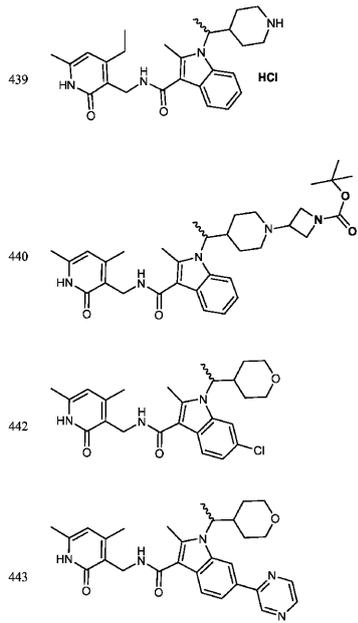
【 1 - 1 1 6 】

FIG. 1



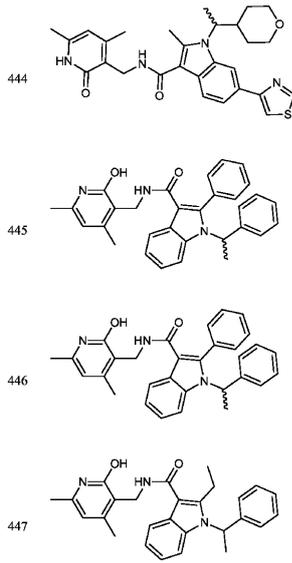
【 1 - 1 1 7 】

FIG. 1



【 1 - 1 1 8 】

FIG. 1



## フロントページの続き

| (51)Int.Cl.     |           | F I                  |
|-----------------|-----------|----------------------|
| C 0 7 D 513/04  | (2006.01) | C 0 7 D 513/04 3 2 5 |
| C 0 7 D 409/14  | (2006.01) | C 0 7 D 409/14       |
| A 6 1 K 31/4439 | (2006.01) | A 6 1 K 31/4439      |
| A 6 1 K 31/444  | (2006.01) | A 6 1 K 31/444       |
| A 6 1 K 31/519  | (2006.01) | A 6 1 K 31/519       |
| A 6 1 K 31/5377 | (2006.01) | A 6 1 K 31/5377      |
| A 6 1 K 31/506  | (2006.01) | A 6 1 K 31/506       |
| A 6 1 K 31/4545 | (2006.01) | A 6 1 K 31/4545      |
| A 6 1 K 31/5025 | (2006.01) | A 6 1 K 31/5025      |
| A 6 1 K 31/496  | (2006.01) | A 6 1 K 31/496       |
| A 6 1 K 31/4709 | (2006.01) | A 6 1 K 31/4709      |
| A 6 1 K 31/497  | (2006.01) | A 6 1 K 31/497       |
| A 6 1 P 35/00   | (2006.01) | A 6 1 P 35/00        |
| A 6 1 P 43/00   | (2006.01) | A 6 1 P 43/00 1 1 1  |

(74)代理人 100118902

弁理士 山本 修

(74)代理人 100107386

弁理士 泉谷 玲子

(74)代理人 100163784

弁理士 武田 健志

(72)発明者 アルブレヒト, ブライアン・ケイ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02139, ケンブリッジ, チェスナット・ストリート 17  
9, ナンバー 2

(72)発明者 オーディア, ジェームズ・エドモンド

アメリカ合衆国インディアナ州46077, ジオンズビル, ストーン・ウォール・レーン 1

(72)発明者 クック, アンドリュー・エス

アメリカ合衆国マサチューセッツ州01775, ストウ, オクトーバー・レーン 9

(72)発明者 デイキン, レス・エイ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州01760, ネイティック, プレザント・ストリート・サウス  
85

(72)発明者 デュプレシス, マーティン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02144, サマーヴィル, チェリー・ストリート 58, ア  
パートメント 36

(72)発明者 ゲーリング, ヴィクター・エス

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02144, サマーヴィル, ジェイ・ストリート 35, アパ  
ートメント 3

(72)発明者 ハルマンジェ, ジャン・クリストフ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州01810, アンドーバー, ウィリアム・ストリート 57

(72)発明者 ナスヴェスチャック, クリストファー・ジー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02180-4425, ストーンハム, フィリップス・ロード  
15

(72)発明者 ヴァスワニ, リシ・ジー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02464, ニュートン, バッツ・ストリート 45

審査官 小川 由美

## (56)参考文献 特表2016-507573(JP,A)

国際公開第2007/011626(WO,A1)  
国際公開第2013/075084(WO,A1)  
国際公開第2013/075083(WO,A1)  
国際公開第2011/140324(WO,A1)  
国際公開第2011/140325(WO,A1)  
国際公開第2012/005805(WO,A1)  
国際公開第2012/075080(WO,A1)  
国際公開第2013/039988(WO,A1)  
国際公開第2013/067296(WO,A1)  
国際公開第2013/067300(WO,A1)  
国際公開第2013/067302(WO,A1)  
国際公開第2013/173441(WO,A1)  
国際公開第2012/118812(WO,A1)  
国際公開第2014/062733(WO,A1)  
国際公開第2014/049488(WO,A1)  
REGISTRY[STN online], 2011年 9月29日, RN:1333889-30-7  
REGISTRY[STN online], 2009年 3月11日, RN:1118826-71-3  
REGISTRY[STN online], 2011年 9月 7日, RN:1329352-49-9  
REGISTRY[STN online], 2011年 9月 7日, RN:1329234-68-5  
REGISTRY[STN online], 2011年 9月 6日, RN:1328976-87-9  
REGISTRY[STN online], 2011年 9月 5日, RN:1328462-28-7  
REGISTRY[STN online], 2011年 9月 4日, RN:1328132-30-4  
REGISTRY[STN online], 2011年 9月 2日, RN:1327055-57-1  
REGISTRY[STN online], 2011年 9月 1日, RN:1326727-17-6  
REGISTRY[STN online], 2011年 5月25日, RN:1300453-83-1

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D, A61K  
CAplus(STN)  
REGISTRY(STN)