

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5501251号
(P5501251)

(45) 発行日 平成26年5月21日 (2014. 5. 21)

(24) 登録日 平成26年3月20日 (2014. 3. 20)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

A 6 1 K 31/444 (2006. 01)

A 6 1 K 31/501 (2006. 01)

A 6 1 K 31/506 (2006. 01)

C O 7 D 519/00 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 O 3 H

C O 7 D 471/04 1 O 3 S

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/501

請求項の数 26 (全 275 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-542381 (P2010-542381)
 (86) (22) 出願日 平成21年1月9日 (2009. 1. 9)
 (65) 公表番号 特表2011-509937 (P2011-509937A)
 (43) 公表日 平成23年3月31日 (2011. 3. 31)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/030646
 (87) 国際公開番号 W02009/089482
 (87) 国際公開日 平成21年7月16日 (2009. 7. 16)
 審査請求日 平成24年1月5日 (2012. 1. 5)
 (31) 優先権主張番号 61/020, 530
 (32) 優先日 平成20年1月11日 (2008. 1. 11)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/048, 677
 (32) 優先日 平成20年4月29日 (2008. 4. 29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 509002589
 アルバニー モレキュラー リサーチ,
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 ニューヨーク州 アルバ
 ニー コーポレイト サークル 26
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊
 (74) 代理人 100142929
 弁理士 井上 隆一

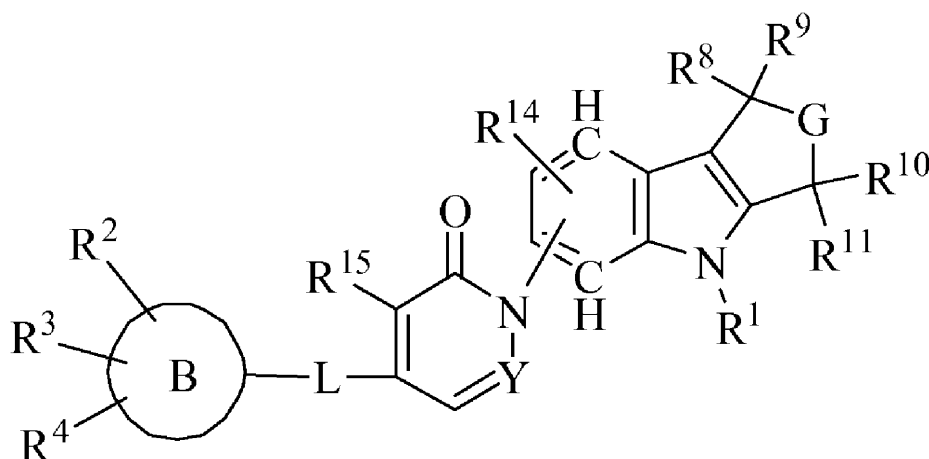
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 MCH拮抗薬としての (1-アジノン) 置換ピリドインドール類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：



(I)

(式中、

R^1 は、Hまたは場合により置換されてもよいアルキルであり、

R^2 、 R^3 、 R^4 は、H、-O-アルキル、-S-アルキル、アルキル、ハロ、-CF₃ および-CNからそれぞれ独立して選択され、

Gは、-CR^{1 2}R^{1 3}-NR⁵-または-NR⁵-CR^{1 2}R^{1 3}であり、

R^5 は、H、場合により置換されてもよいアルキル、場合により置換されてもよい複素環、-C(=O)-R⁶、-C(=O)-O-R⁷、または-C(=O)-NR^{1 9}R^{2 0}であり、

R^6 および R^7 はそれぞれ、場合により置換されてもよいアルキルまたは場合により置換されてもよい複素環であり、

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{19} および R^{20} は、Hまたは場合により置換されてもよいアルキルからそれぞれ独立して選択され、

R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立してHまたはハロゲンであり、

YはCHまたはNであり、

Lは、-CH₂-O-、-CH₂CH₂-、-CH=CH-または結合であり、かつ

Bは、アリアル、ヘテロアリアルまたはシクロアルキルであり、

但し、Lが直接結合の場合には、Bは非置換ヘテロアリアルまたはフッ素で一置換されたヘテロアリアルにはなり得ない)。

【請求項2】

Gが-CH₂-NR⁵-である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Gが-NR⁵-CH₂-である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R^5 がHである、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

R^5 がメチル、エチル、2-プロピル、2-ヒドロキシエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル、2-(ピロリジン-1-イル)エチルおよび(S)-ピロリジン-2-イルメチルから選択される、場合により置換されてもよいアルキルである、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

R^5 が、-C(=O)-R⁶、-C(=O)-O-R⁷、-C(=O)-NR^{1 9}R^{2 0}、または、ピペリジン-4-イルおよび1-メチルピペリジン-4-イルから選択される場合により置換されてもよい複素環である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

R^6 および R^7 がそれぞれ、メチル、2-ピロリジン-1-イルメチルおよびジメチルアミノメチルから選択される、場合により置換されてもよいアルキルであるか、またはピロリジン-3-イル、(R)-ピロリジン-2-イル、(S)-ピロリジン-2-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、(R)-1-メチルピロリジン-2-イルおよび(S)-1-メチルピロリジン-2-イルから選択される、場合により置換されてもよい複素環である、請求項6記載の化合物。

【請求項8】

R^1 がメチルおよびエチルから選択される、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

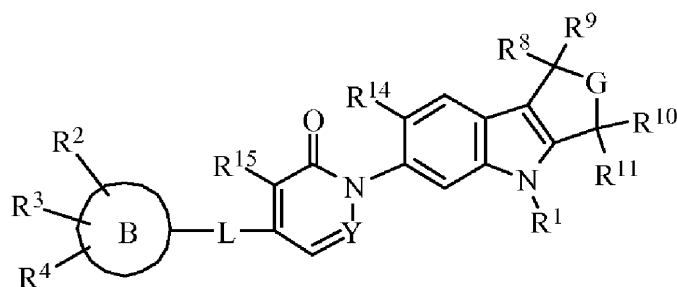
以下の構造：

10

20

30

40

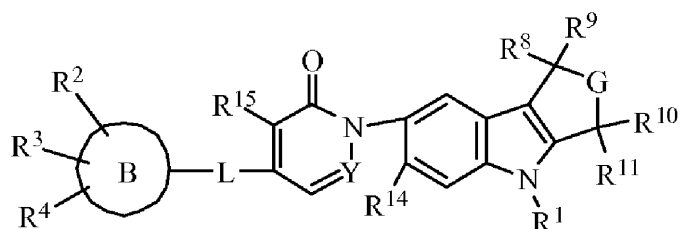


を有する、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 10】

以下の構造：



を有する、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 11】

L が結合、 $-CH_2CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

L が $-CH_2-O-$ である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

B がフェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、またはシクロヘキシルである、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

B がピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリダジン - 3 - イル、ピリミジン - 5 - イル、またはピリミジン - 2 - イルである、請求項 13 に記載の化合物。

30

【請求項 15】

R^2 、 R^3 および R^4 がそれぞれ H である、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

R^2 、 R^3 および R^4 のうちの少なくとも 1 つが H であり、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの残りがトリフロロメチル、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシおよびメチルチオから選択される、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

B が、 R^2 、 R^3 および R^4 と共に、フェニル、4 - トリフロロメチルフェニル、4 - クロロフェニル、2,4 - ジクロロフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル、2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、ピリジン - 2 - イル、5 - クロロピリジン - 2 - イル、5 - (トリフロロメチル)ピリジン - 2 - イル、5 - フルオロピリジン - 2 - イル、6 - (トリフロロメチル)ピリダジン - 3 - イル、6 - メチルピリダジン - 3 - イル、4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル、6 - (トリフロロメチル)ピリジン - 3 - イル、2 - (トリフロロメチル)ピリミジン - 5 - イル、5 - (トリフロロメチル)ピリミジン - 2 - イル、5 - メチルピリジン - 2 - イル、6 - メチルピリジン - 3 - イル、シクロヘキシル、4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル、ピリミジン - 2 - イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン - 6 - イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン - 2 - イル、4 - メトキシフェニル、4 - メタンチオフェニルおよび 4 - メトキシ

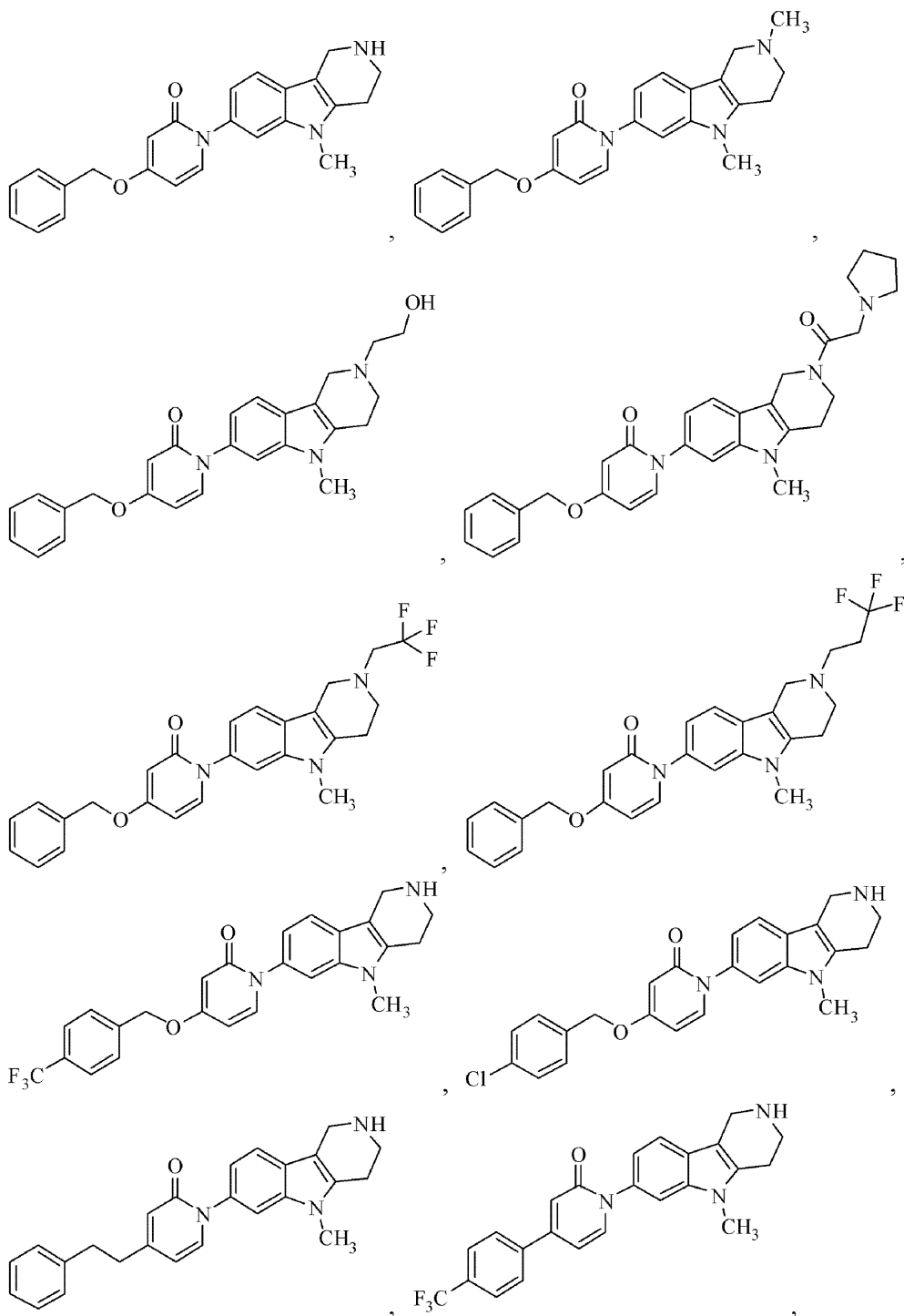
40

50

- 2 - メチルフェニルから選択される、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 8】

以下：



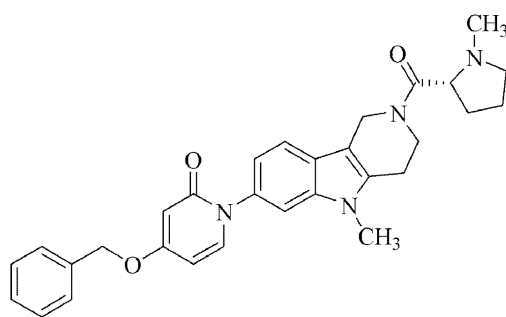
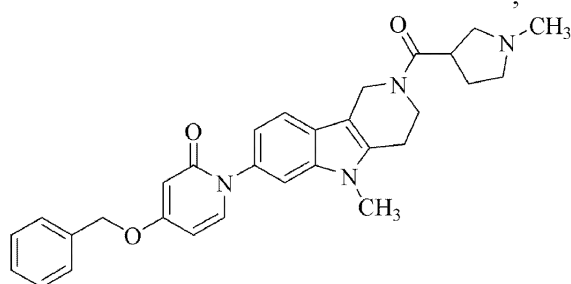
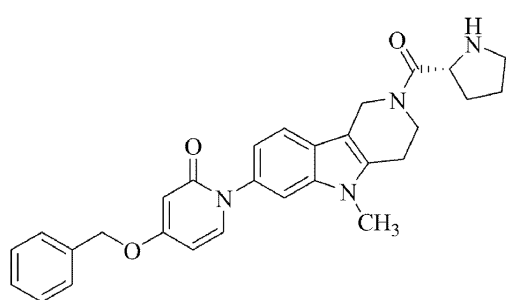
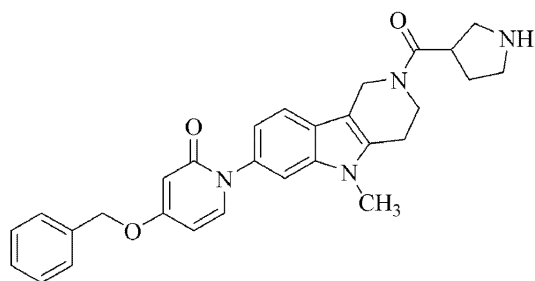
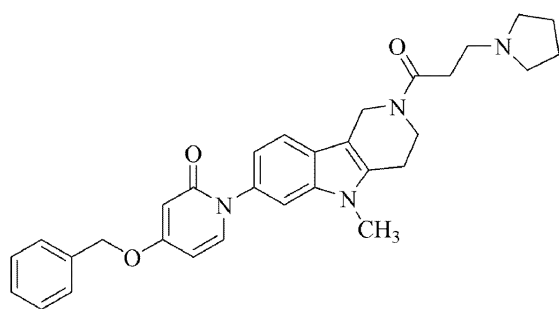
10

20

30

40



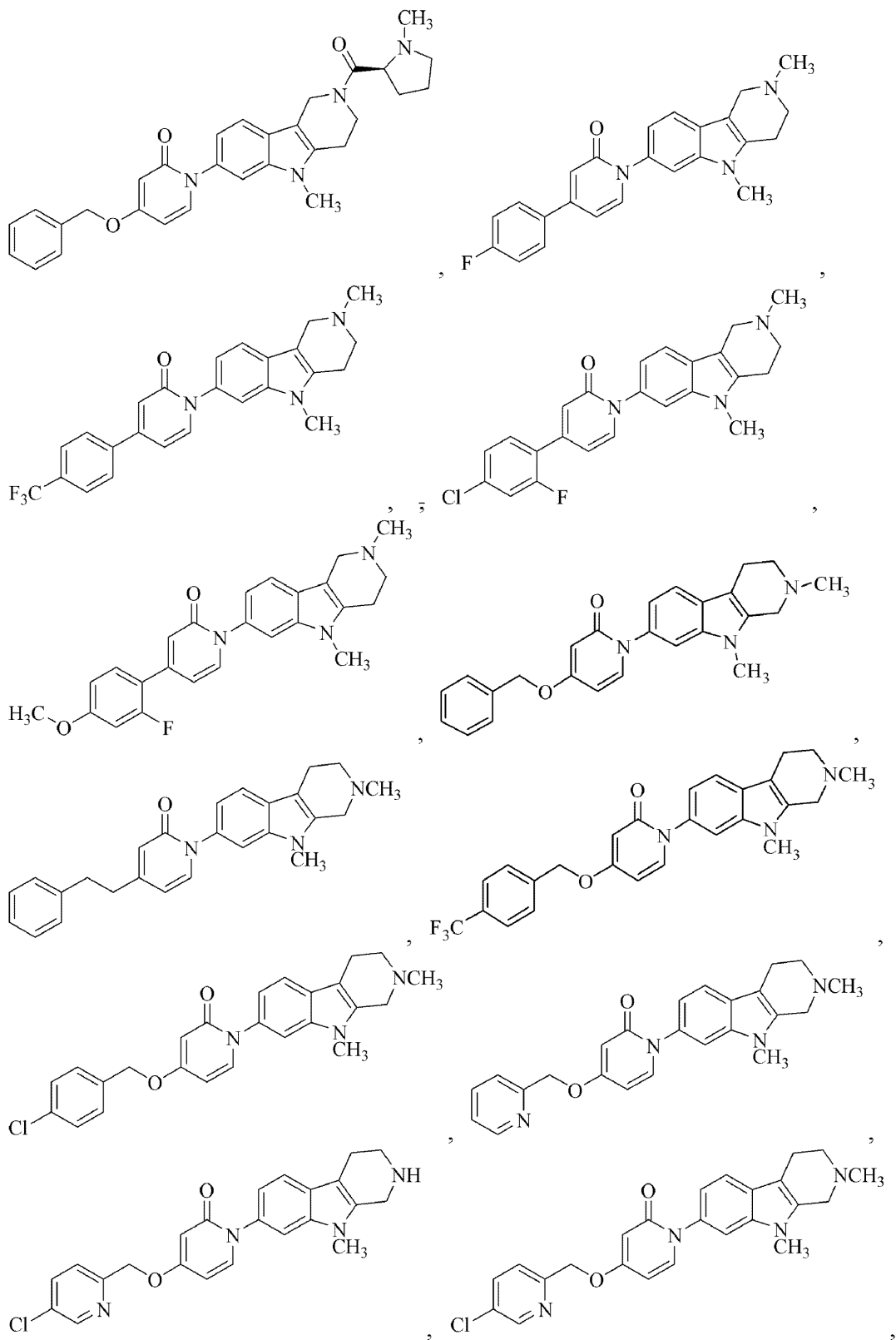


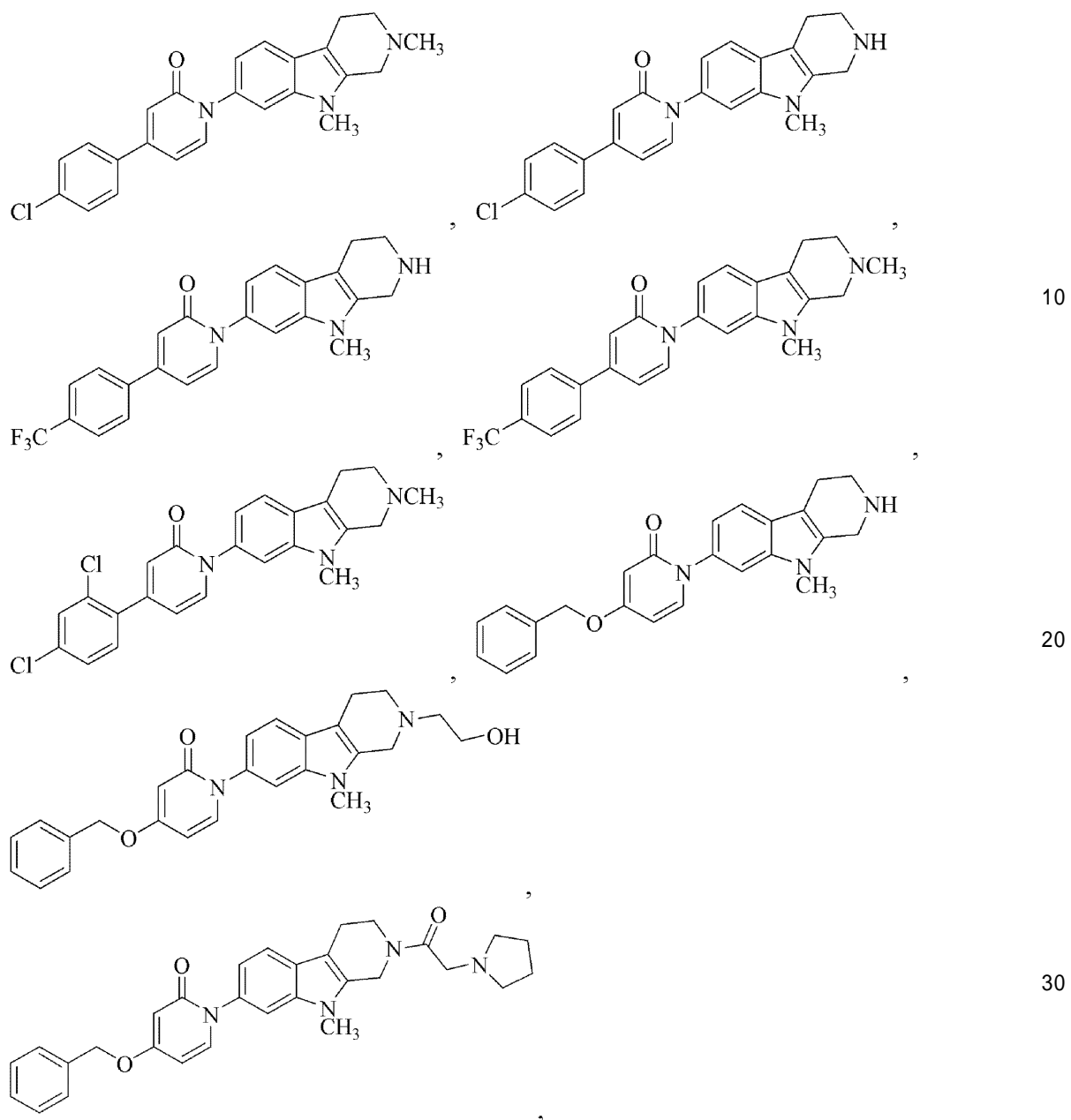
10

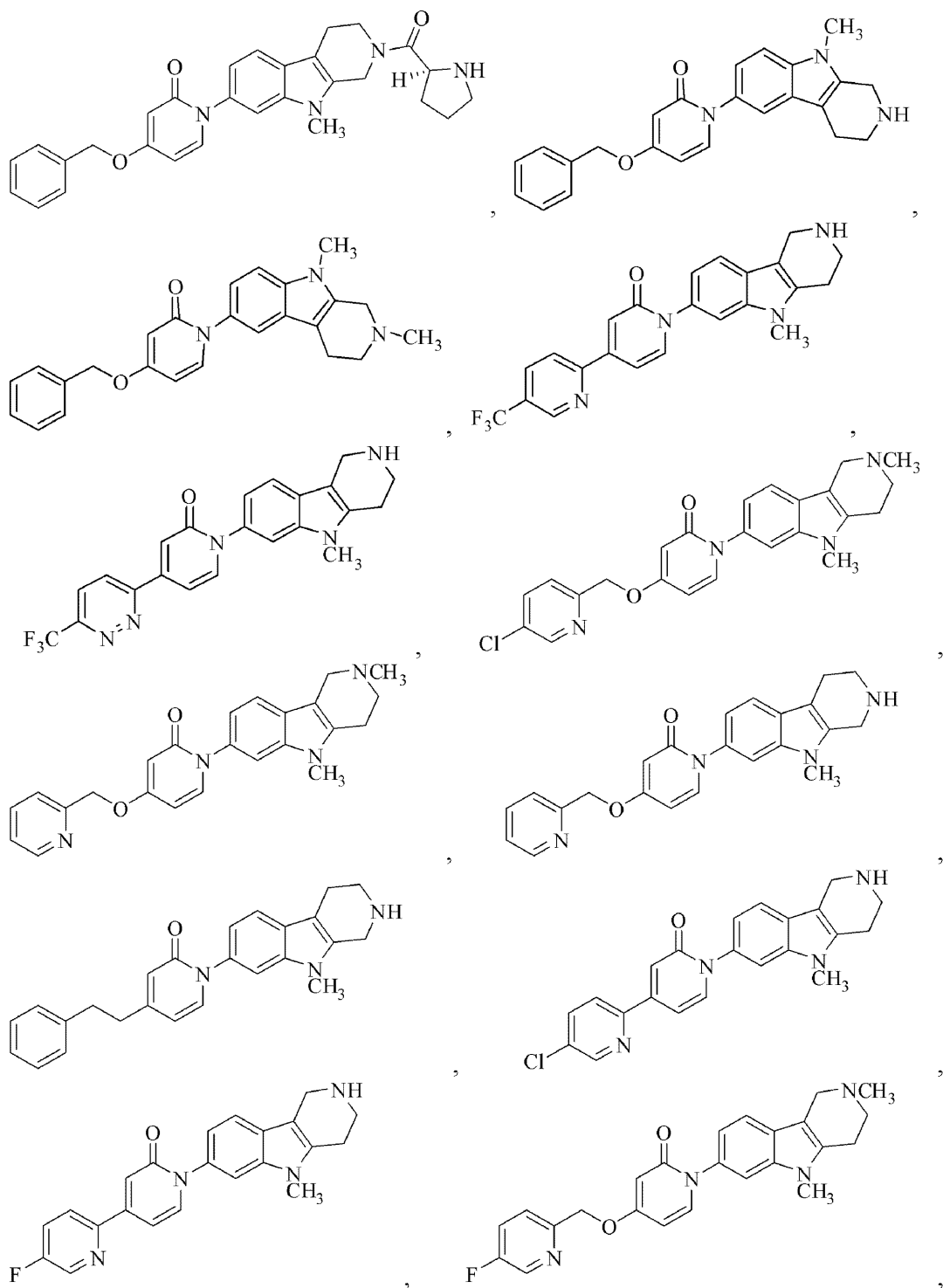
20

30

40





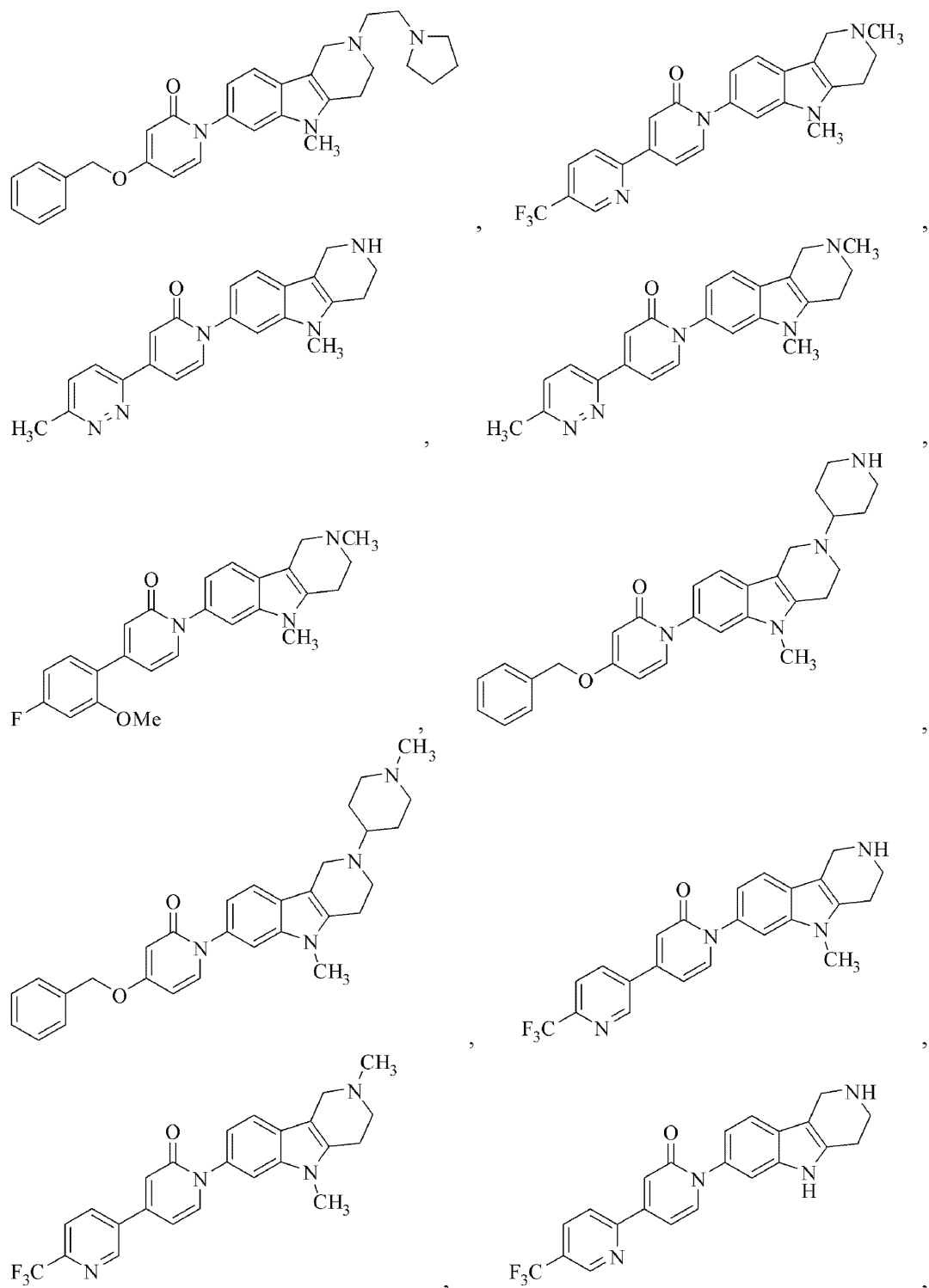


10

20

30

40

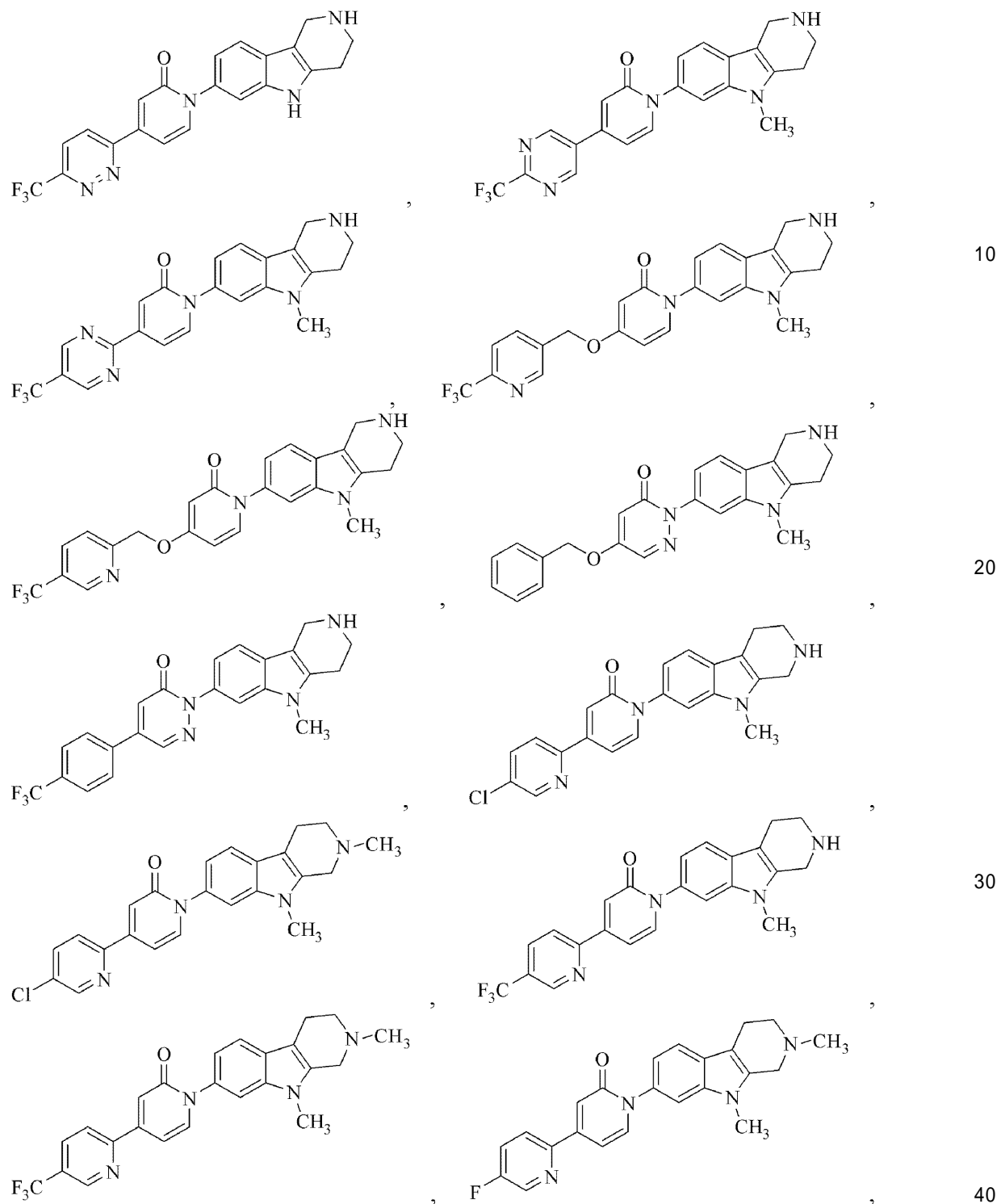


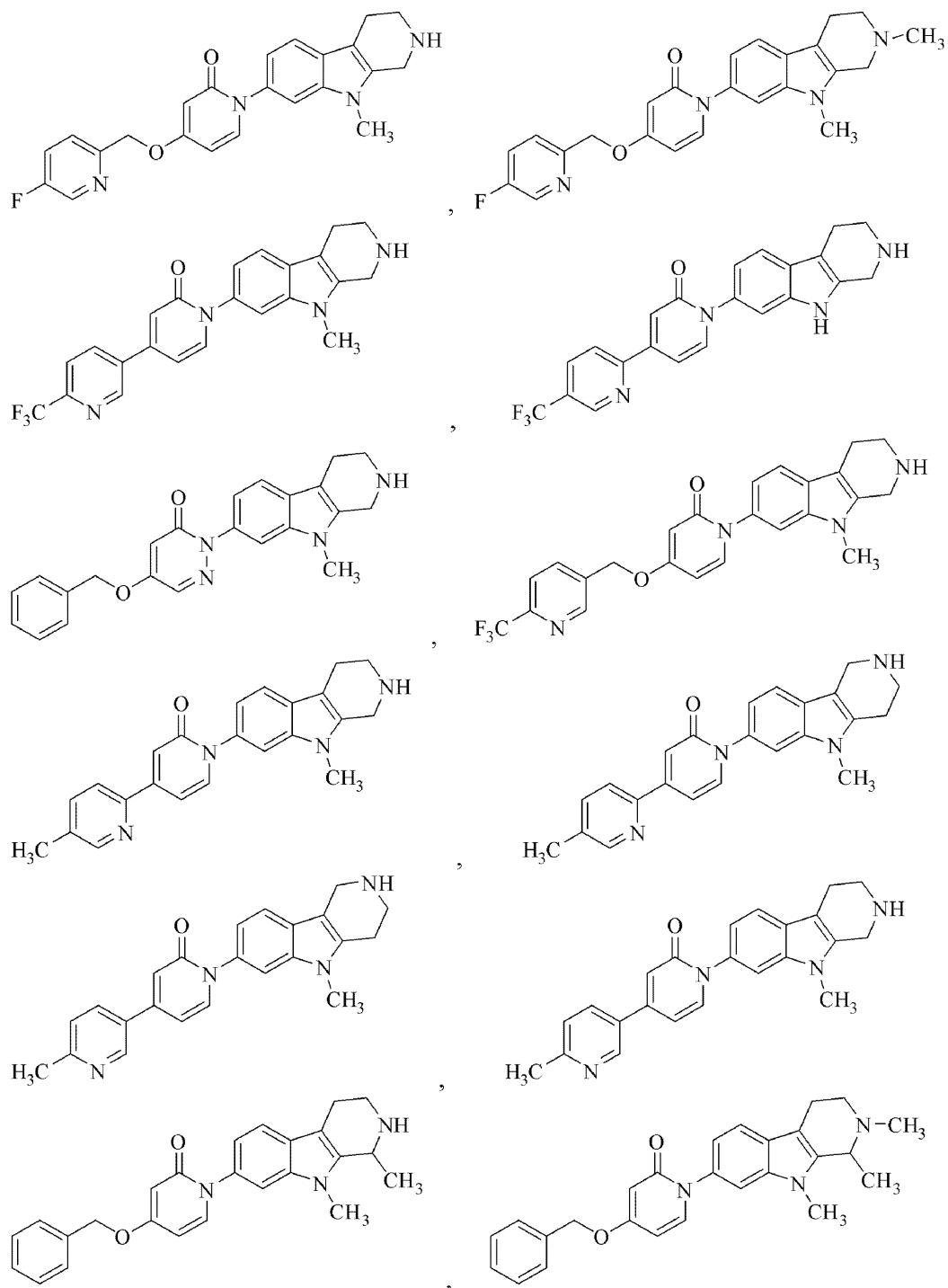
10

20

30

40



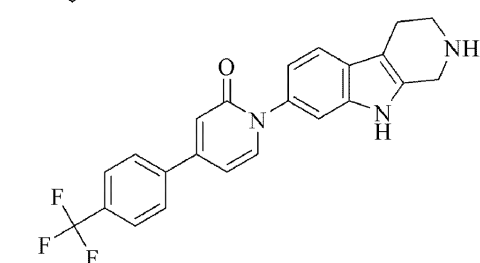
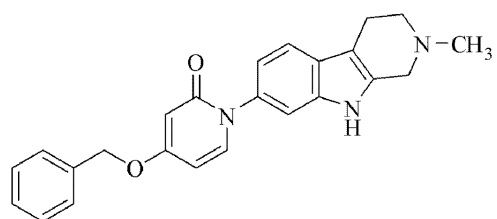
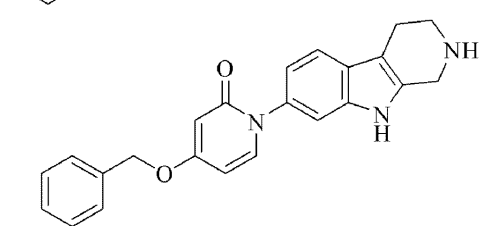
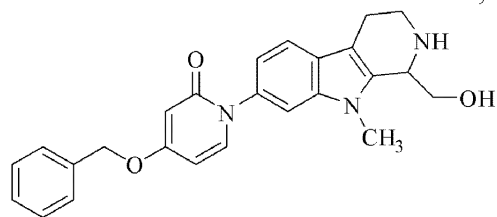
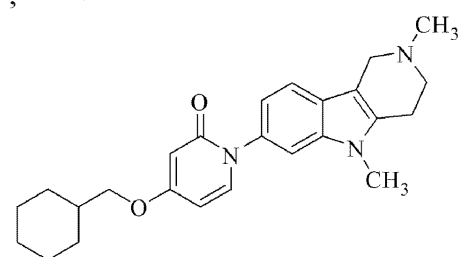
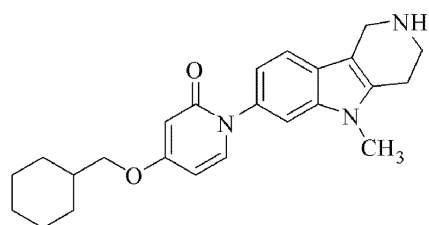
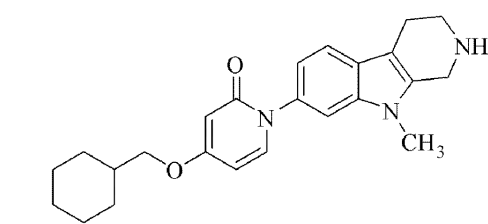
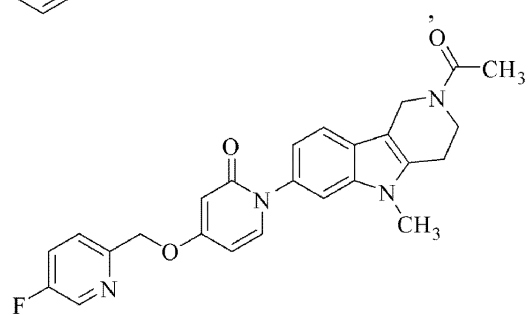
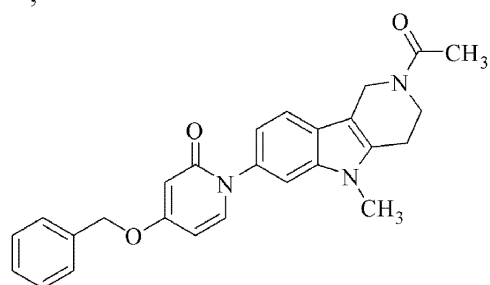
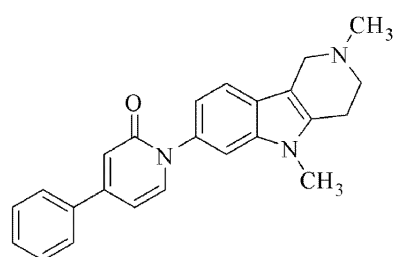
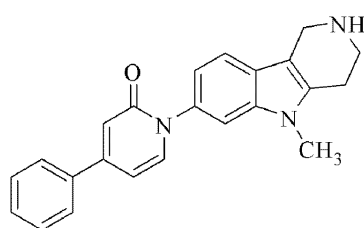
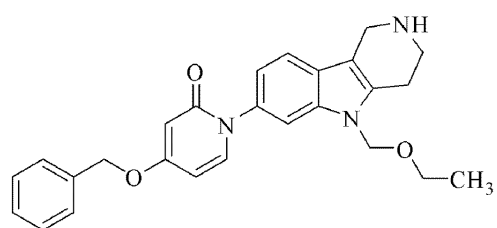


10

20

30

40

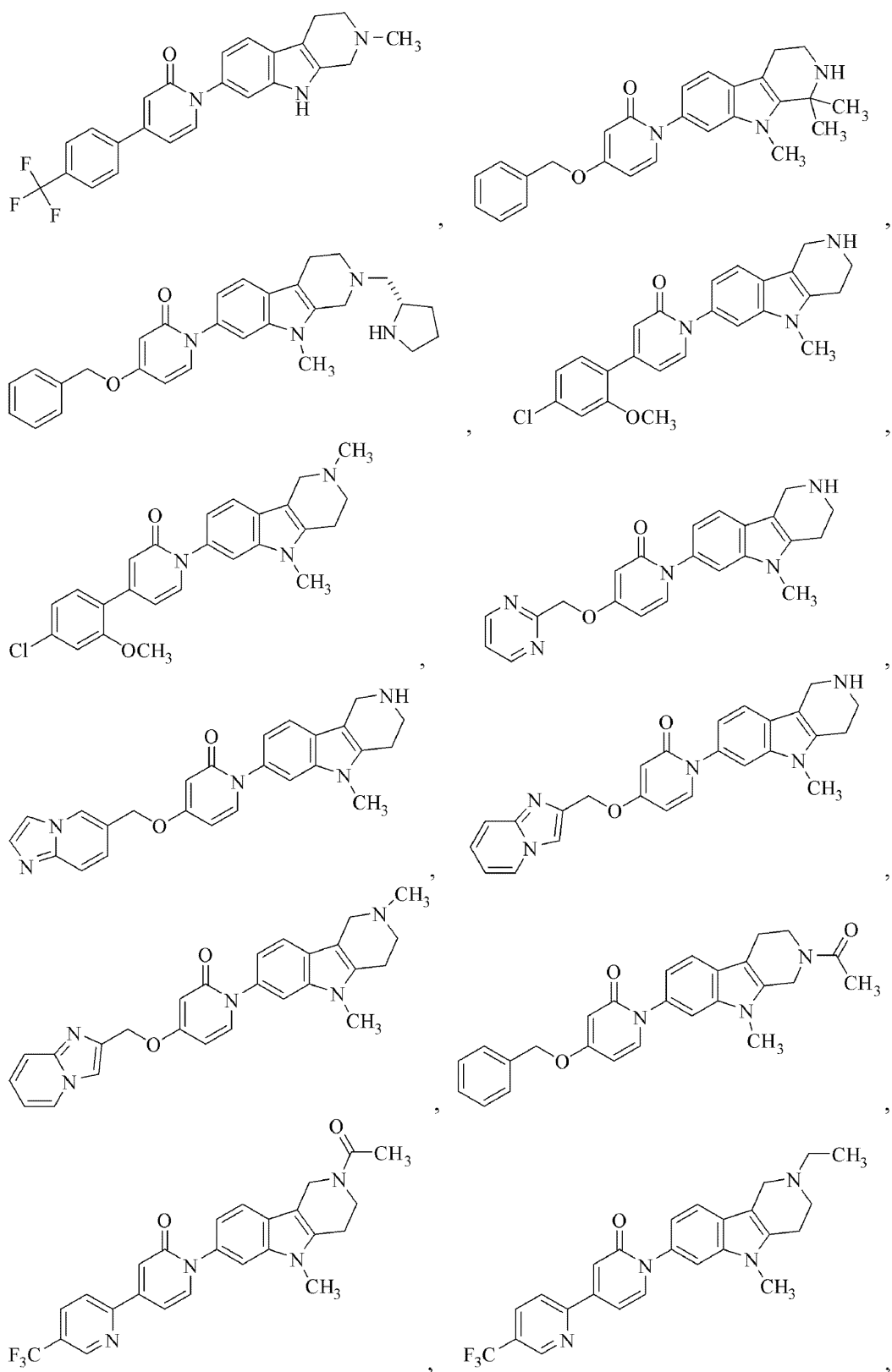


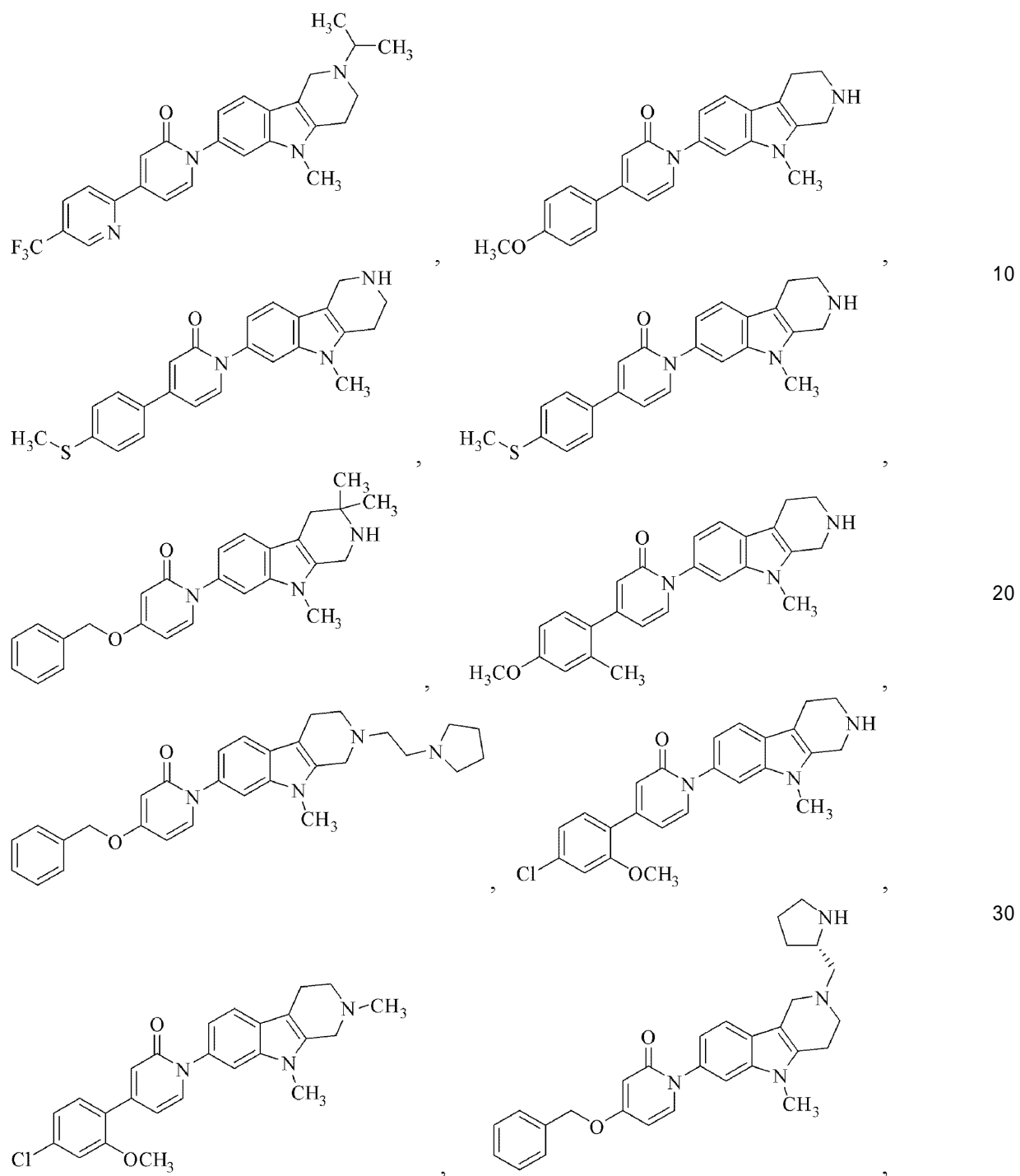
10

20

30

40



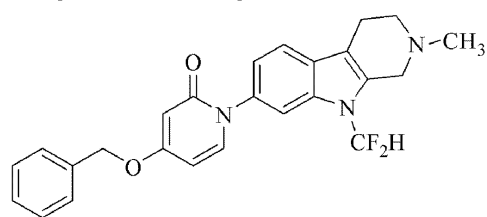
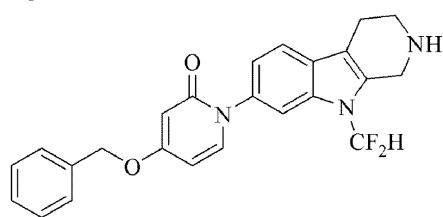
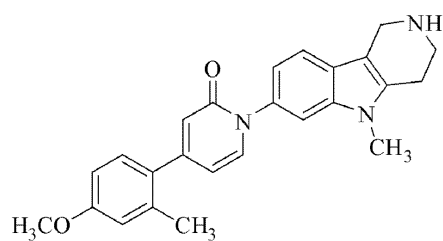
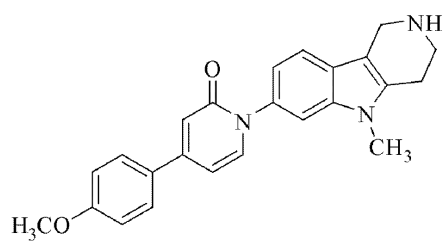


10

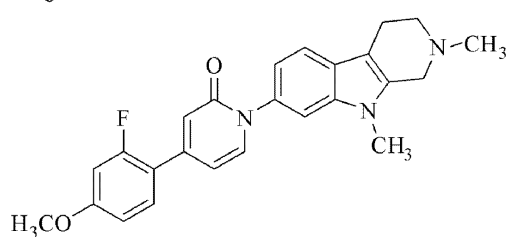
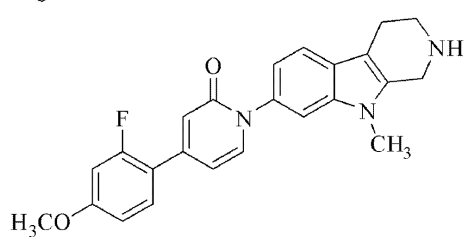
20

30

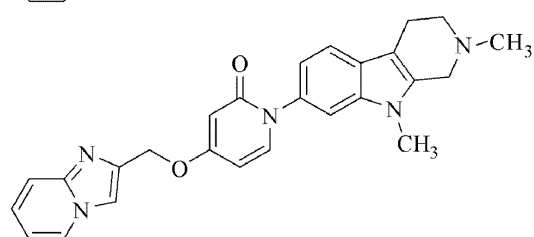
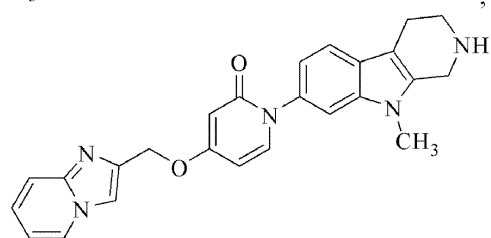
40



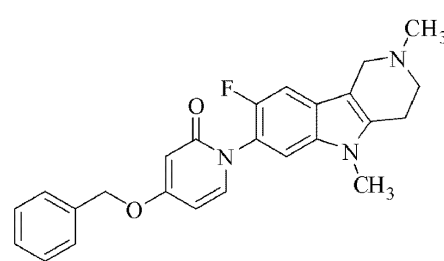
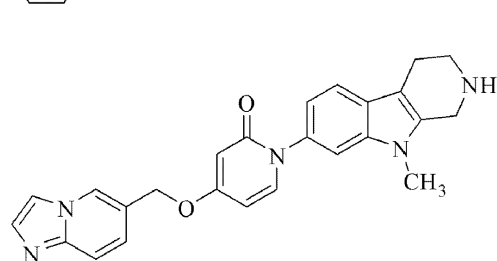
10



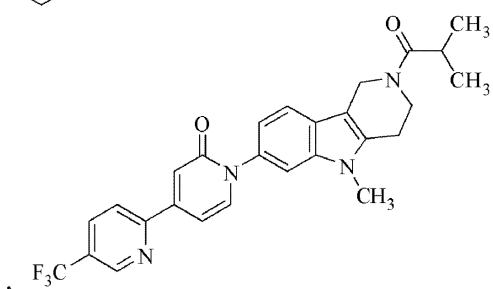
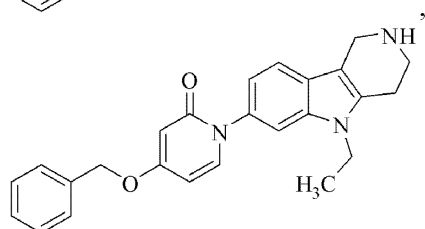
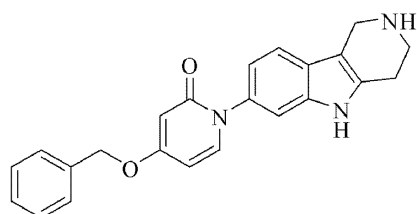
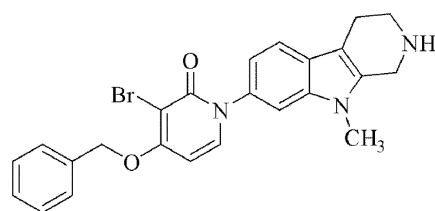
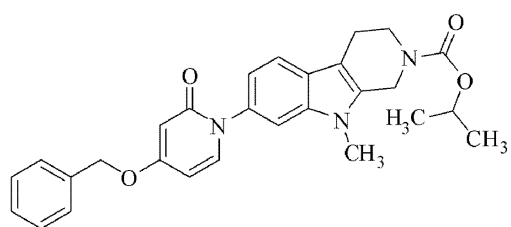
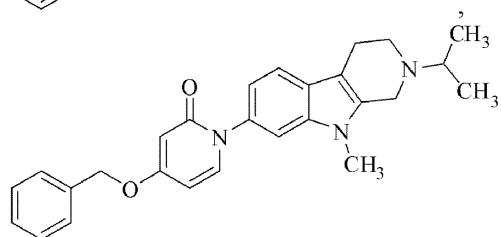
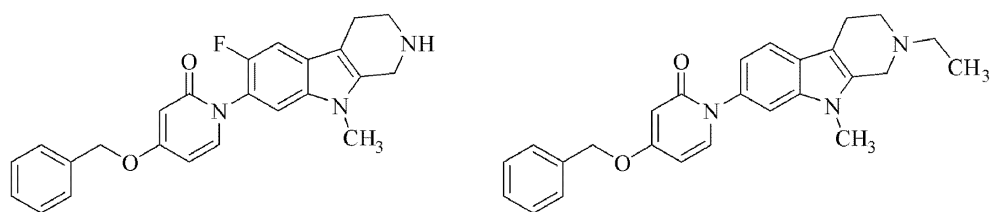
20



30



40

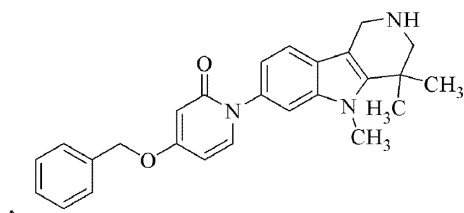
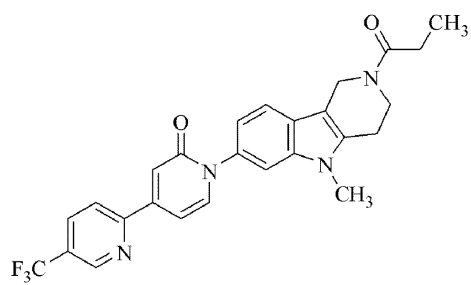


10

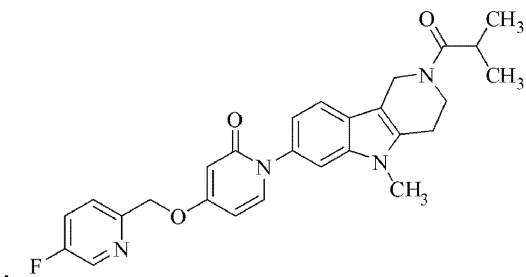
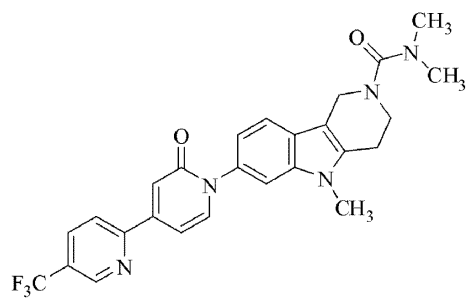
20

30

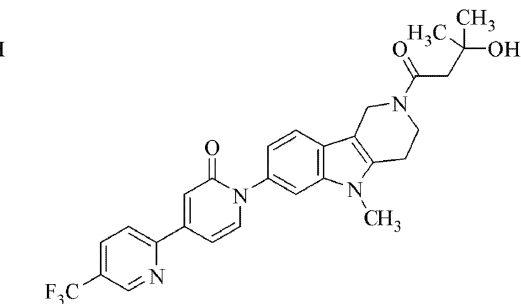
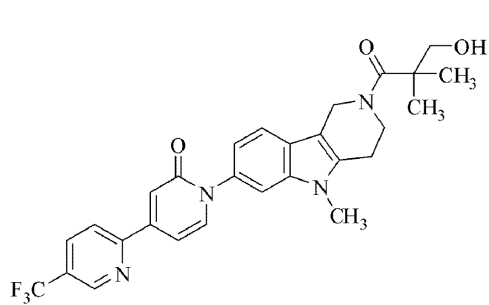
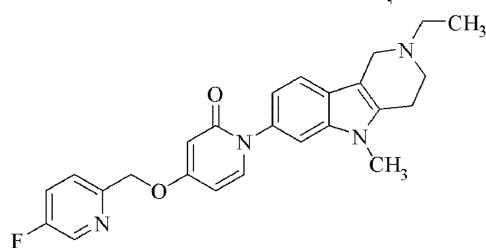
40



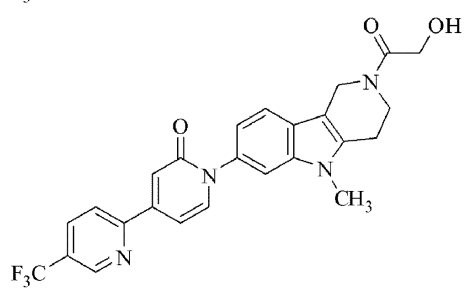
10



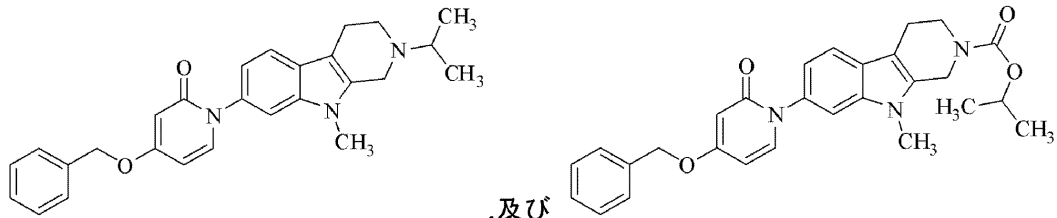
20



30



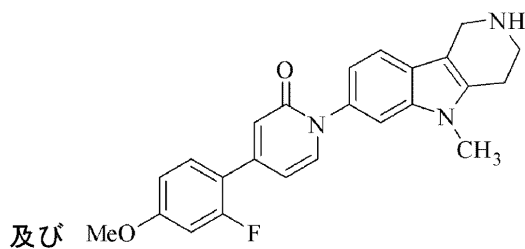
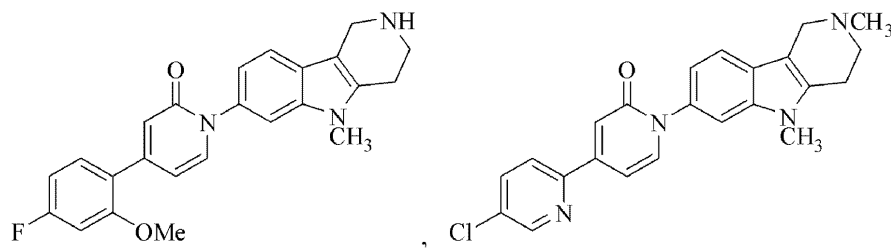
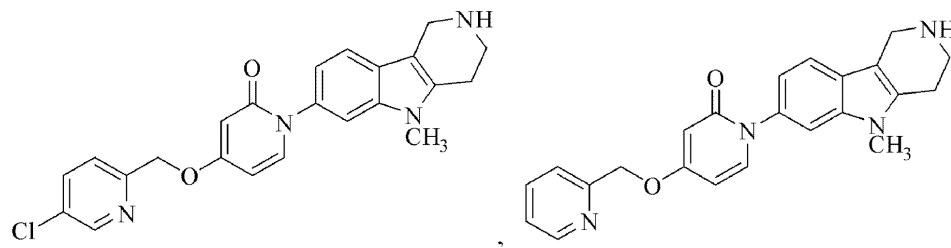
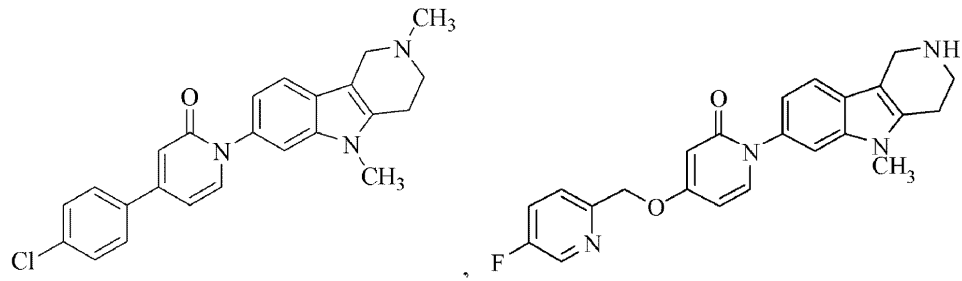
40



から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

以下：



から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 20】

R^8 および R^9 のうちの少なくとも 1 つが H である、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

R^8 および R^9 のうちの少なくとも 1 つがメチルである、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 22】

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} の少なくとも 1 つがメチルまたはヒドロキシメ

10

20

30

40

50

チルである、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 23】

G が $-CH_2-NR^5-$ または $-NR^5-CH_2-$ であり、

R^1 および R^5 がそれぞれ独立して H またはメチルであり、

R^{14} が H であり、

R^{15} が H またはハロゲンであり、

B がフェニルまたはヘテロアリールであり、かつ

(a) L が $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ である場合には、 R^2 、 R^3 、 R^4 が、H、 $-O-$ アルキル、 $-S-$ アルキル、アルキル、ハロ、 $-CF_3$ および $-CN$ からそれぞれ独立して選択されるか、あるいは

(b) L が直接結合である場合には、 R^2 が、 $-O-$ アルキル、 $-S-$ アルキル、アルキル、Cl、Br、 $-CF_3$ および $-CN$ から選択され、 R^3 および R^4 が、H、 $-O-$ アルキル、 $-S-$ アルキル、アルキル、ハロ、 $-CF_3$ および $-CN$ からそれぞれ独立して選択される、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 24】

薬学的に許容される塩の形態である、請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 25】

前記塩が HCl 塩である、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

R^5 が $-C(=O)-NR^{19}R^{20}$ である、請求項 1 に記載の化合物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2008年1月11日に出願された米国仮出願第61/020,530号および2008年4月29日に出願された米国仮出願第61/048,677号の優先権を主張するものであり、その開示内容が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

発明の分野

本発明は、肥満の治療に有用なヒトのメラニン凝集ホルモン(MCH)受容体選択的拮抗薬である置換ピリンドール類、これらの化合物を含む医薬組成物、および哺乳類における肥満、不安症、鬱病および精神障害の治療方法に関する。

30

【背景技術】

【0003】

発明の背景

肥満、ならびに糖尿病、脂質異常症、冠動脈性心疾患および特定の癌などの肥満に関連する数多くの併存疾患は、公衆衛生にとって主要な関心事である。現在利用可能な肥満の治療のための薬物治療は、有効性が限られており、それらの使用を制限する副作用を有する。従って、肥満のためのより良好な薬物療法が医学的に強く求められている。

【0004】

40

メラニン凝集ホルモン(MCH)は、食物摂取および体重調節に影響を与える摂食促進ペプチドとして同定されている。MCHは、エネルギー制限およびレプチン欠損の両方に応答して不確帯および外側視床下部で発現される19個のアミノ酸からなる環状神経ペプチドである。MCHは、ラットの側脳室に注入されると摂食を刺激することが知られており、MCHのmRNAは、遺伝性肥満マウス(ob/ob)の視床下部、絶食対照動物およびob/ob動物において上方制御される。さらに、MCHで処置された動物は、グルコース、インスリンおよびレプチン濃度の上昇を示し、ヒトのメタボリックシンドロームに似た症状を呈する(Gomori, A. Chronic infusion of MCH causes obesity in mice Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 284, E583, 2002 (非特許文献1))。MCHが不足したマウスは、食欲が減退し、新陳代謝率の上昇により痩せているが、MCHを過剰発現し

50

ている動物は、標準食および高脂肪食のどちらにおいても過度に体重が増加する。MCHは、他の神経系の機能にも影響を与えられている(Rocksz, L. L. Biological Examination of Melanin Concentrating Hormone 1: Multi-tasking from the hypothalamus Drug News Perspect 19(5), 273, 2006 (非特許文献2))。オーファンGタンパク質共役受容体(GPCR)は最近になってからMCHの受容体として同定された。従って、MCHとMCH受容体との結合の阻害、すなわちMCH拮抗作用は、MCHの作用を妨げるために使用され得る(McBriar, M. D. Recent advances in the discovery of melanin-concentrating hormone receptor antagonists Curr. Opin. Drug Disc. & Dev. 9(4), 496, 2006 (非特許文献3))。

【先行技術文献】

10

【非特許文献】

【0005】

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

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

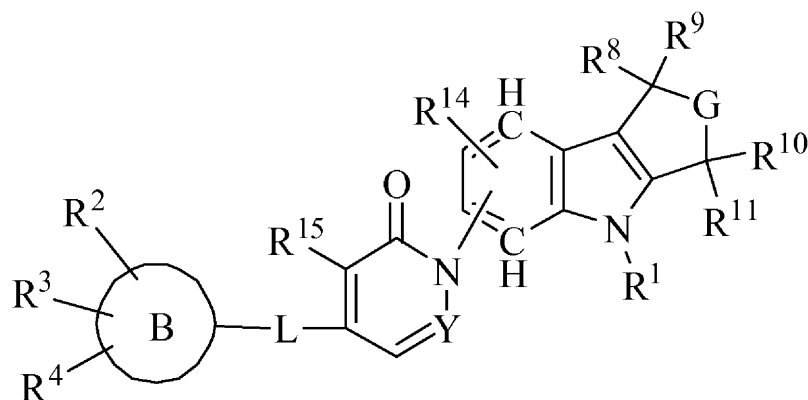
【非特許文献3】McBriar, M. D. Recent advances in the discovery of melanin-concentrating hormone receptor antagonists Curr. Opin. Drug Disc. & Dev. 9(4), 496, 2006

【発明の概要】

20

【0006】

本発明によれば、式(I)の化合物が提供され、



30

(I)

式中、

R¹は、Hまたは場合により置換されてもよいアルキルであり、

R²、R³、R⁴は、H、-O-アルキル、-S-アルキル、アルキル、ハロ、-CF₃、および-CNからそれぞれ独立して選択され、

Gは、-CR¹²R¹³-NR⁵-または-NR⁵-CR¹²R¹³であり、

R⁵は、H、場合により置換されてもよいアルキル、場合により置換されてもよい複素環、-C(=O)-R⁶、-C(=O)-O-R⁷、または-C(=O)-NR¹⁹R²⁰であり、

40

R⁶およびR⁷はそれぞれ、場合により置換されてもよいアルキルまたは場合により置換されてもよい複素環であり、

R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁹およびR²⁰は、Hまたは場合により置換されてもよいアルキルからそれぞれ独立して選択され、

R¹⁴およびR¹⁵それぞれ独立してHまたはハロゲンであり、

YはCHまたはNであり、

Lは、-CH₂-O-、-CH₂CH₂-、-CH=CH-または結合であり、かつ

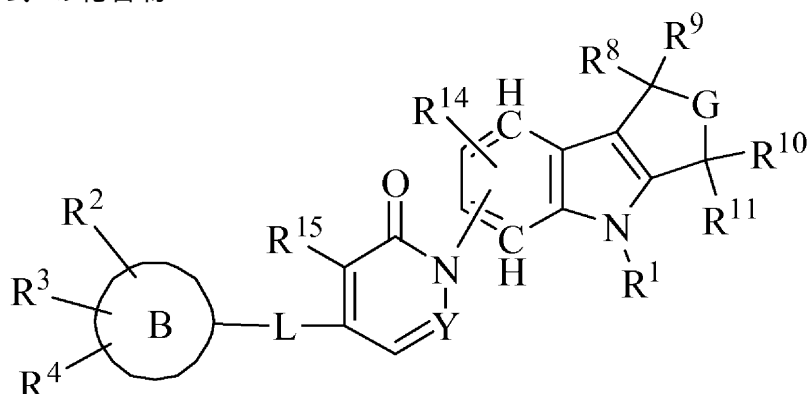
Bは、アリール、ヘテロアリールまたはシクロアルキルである

50

(但し、Lが直接結合の場合には、Bは非置換ヘテロアリールまたはフッ素で一置換されたヘテロアリールにはなり得ない)。

[請求項101]

式Iの化合物:



10

(I)

(式中、

R¹は、Hまたは場合により置換されてもよいアルキルであり、

20

R²、R³、R⁴は、H、-O-アルキル、-S-アルキル、アルキル、ハロ、-CF₃および-CNからそれぞれ独立して選択され、

Gは、-CR¹²R¹³-NR⁵-または-NR⁵-CR¹²R¹³であり、

R⁵は、H、場合により置換されてもよいアルキル、場合により置換されてもよい複素環、-C(=O)-R⁶、-C(=O)-O-R⁷、または-C(=O)-NR¹⁹R²⁰であり、

R⁶およびR⁷はそれぞれ、場合により置換されてもよいアルキルまたは場合により置換されてもよい複素環であり、

R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁹およびR²⁰は、Hまたは場合により置換されてもよいアルキルからそれぞれ独立して選択され、

R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ独立してHまたはハロゲンであり、

30

YはCHまたはNであり、

Lは、-CH₂-O-、-CH₂CH₂-、-CH=CH-または結合であり、かつ

Bは、アリール、ヘテロアリールまたはシクロアルキルであり、

但し、Lが直接結合の場合には、Bは非置換ヘテロアリールまたはフッ素で一置換されたヘテロアリールにはなり得ない)。

[請求項102]

Gが-CH₂-NR⁵-である、請求項101に記載の化合物。

[請求項103]

Gが-NR⁵-CH₂-である、請求項101に記載の化合物。

[請求項104]

40

R⁵がHである、請求項101～103のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項105]

R⁵が場合により置換されてもよいアルキルである、請求項101～103のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項106]

R⁵が、メチル、エチル、2-プロピル、2-ヒドロキシエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル、2-(ピロリジン-1-イル)エチルおよび(S)-ピロリジン-2-イルメチルから選択される、請求項105に記載の化合物。

[請求項107]

50

R⁵が場合により置換されてもよい複素環である、請求項101～103のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項108]

R⁵が、ピペリジン-4-イルおよび1-メチルピペリジン-4-イルから選択される、請求項107に記載の化合物。

[請求項109]

R⁵が-C(=O)-R⁶である、請求項101～103のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項110]

R⁵が-C(=O)-O-R⁷である、請求項101～103のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項111]

R⁶およびR⁷がそれぞれ場合により置換されてもよいアルキルである、請求項107または108に記載の化合物。

[請求項112]

R⁶およびR⁷が、メチル、2-ピロリジン-1-イルメチルおよびジメチルアミノメチルから選択される、請求項111に記載の化合物。

[請求項113]

R⁶およびR⁷がそれぞれ場合により置換されてもよい複素環である、請求項107または108に記載の化合物。

[請求項114]

R⁶およびR⁷が、ピロリジン-3-イル、(R)-ピロリジン-2-イル、(S)-ピロリジン-2-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、(R)-1-メチルピロリジン-2-イルおよび(S)-1-メチルピロリジン-2-イルから選択される、請求項113に記載の化合物。

[請求項115]

R¹がHである、請求項101～114のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項116]

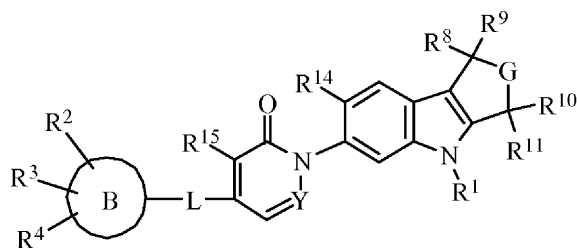
R¹がアルキルである、請求項101～114のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項117]

R¹がメチルおよびエチルから選択される、請求項116に記載の化合物。

[請求項118]

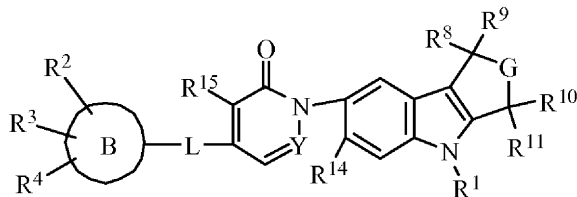
以下の構造：



を有する、請求項101～117のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項119]

以下の構造：



を有する、請求項101～117のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項120]

Lが結合である、請求項101～119のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項121]

Lが-CH₂-O-である、請求項101～119のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項122]

Lが-CH₂CH₂-である、請求項101～119のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項123]

Lが-CH=CHである、請求項101～119のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項124]

Bがアリールである、請求項101～123のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項125]

Bがフェニルである、請求項124に記載の化合物。

[請求項126]

10

Bがヘテロアリールである、請求項101～123のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項127]

Bがピリジニルである、請求項126に記載の化合物。

[請求項128]

Bがピリジン-2-イルである、請求項127に記載の化合物。

[請求項129]

Bがピリジン-3-イルである、請求項127に記載の化合物。

[請求項130]

Bがピリダジニルである、請求項126に記載の化合物。

[請求項131]

20

Bがピリダジン-3-イルである、請求項130に記載の化合物。

[請求項132]

Bがピリミジニルである、請求項126に記載の化合物。

[請求項133]

Bがピリミジン-5-イルである、請求項132に記載の化合物。

[請求項134]

Bがピリミジン-2-イルである、請求項132に記載の化合物。

[請求項135]

Bがシクロアルキルである、請求項101～123のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項136]

30

Bがシクロヘキシルである、請求項135に記載の化合物。

[請求項137]

R²、R³およびR⁴がそれぞれHである、請求項101～136のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項138]

R²、R³およびR⁴のうちの2つがHであり、R²、R³およびR⁴のうちの残りがトリフロオロメチル、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシおよびメチルチオから選択される、請求項101～136のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項139]

R²、R³およびR⁴のうちの1つがHであり、R²、R³およびR⁴のうちの別の1つがClであり、R²、R³およびR⁴のうちの残りの1つがF、Clまたはメトキシである、請求項101～136のいずれか一項に記載の化合物。

40

[請求項140]

R²、R³およびR⁴のうちの1つがHであり、R²、R³およびR⁴のうちの別の1つがFであり、R²、R³およびR⁴のうちの残りの1つがメトキシである、請求項101～136のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項141]

R²、R³およびR⁴のうちの1つがHであり、R²、R³およびR⁴のうちの別の1つがメトキシであり、R²、R³およびR⁴のうちの残りの1つがメチルである、請求項101～136のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項142]

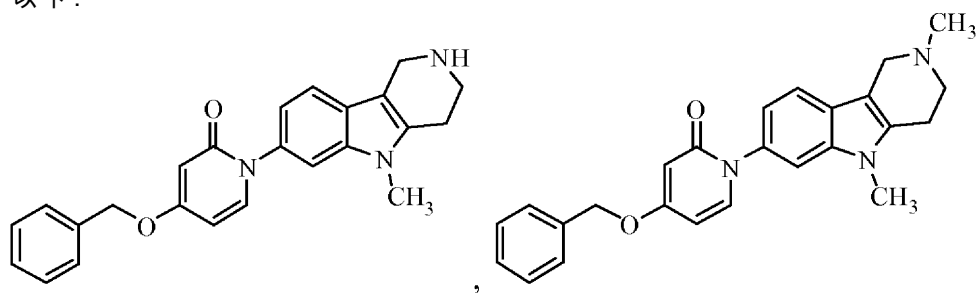
50

Bが、 R^2 、 R^3 および R^4 と共に、フェニル、4-トリフロロメチルフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-メトキシフェニル、ピリジン-2-イル、5-クロロピリジン-2-イル、5-(トリフロロメチル)ピリジン-2-イル、5-フルオロピリジン-2-イル、6-(トリフロロメチル)ピリダジン-3-イル、6-メチルピリダジン-3-イル、4-フルオロ-2-メトキシフェニル、6-(トリフロロメチル)ピリジン-3-イル、2-(トリフロロメチル)ピリミジン-5-イル、5-(トリフロロメチル)ピリミジン-2-イル、5-メチルピリジン-2-イル、6-メチルピリジン-3-イル、シクロヘキシル、4-クロロ-2-メトキシフェニル、ピリミジン-2-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル、4-メトキシフェニル、4-メタンチオフェニルおよび4-メトキシ-2-メチルフェニルから選択される、請求項101～123のいずれか一項に記載の化合物。

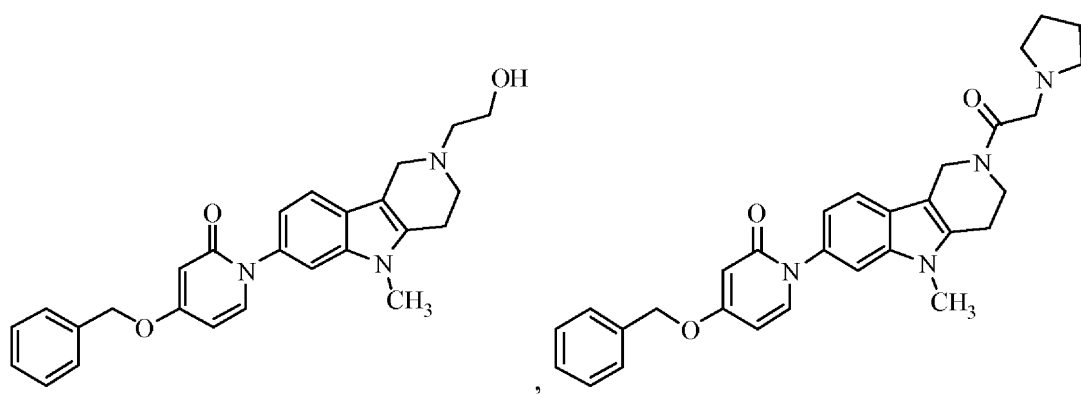
10

[請求項143]

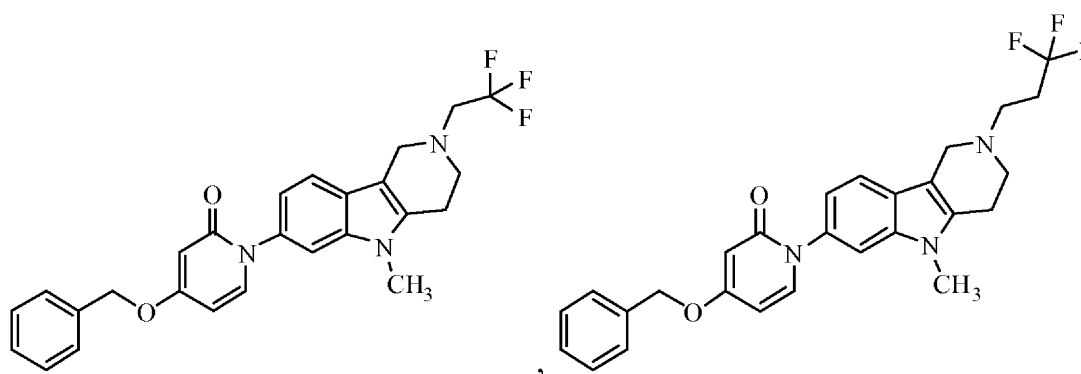
以下：



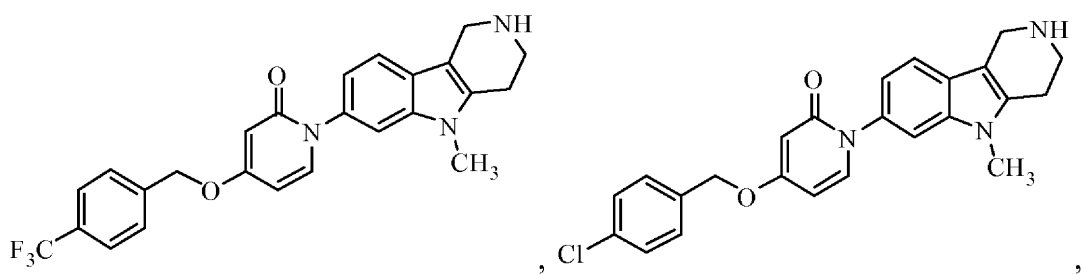
20



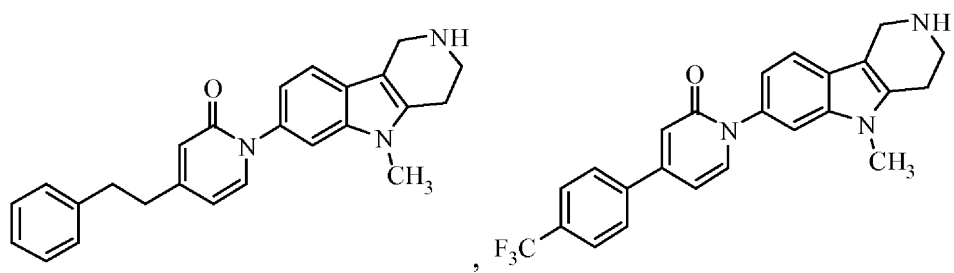
10



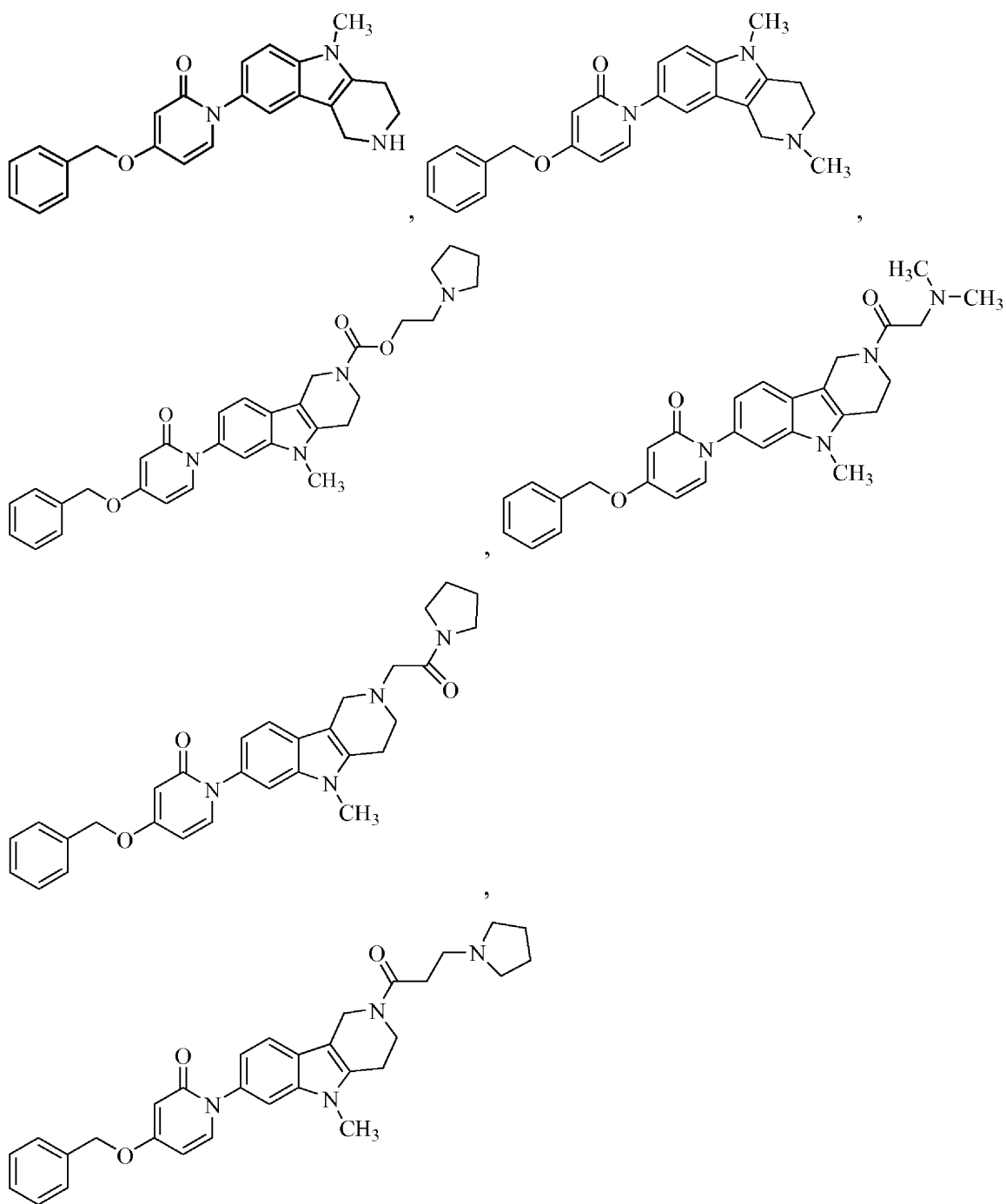
20

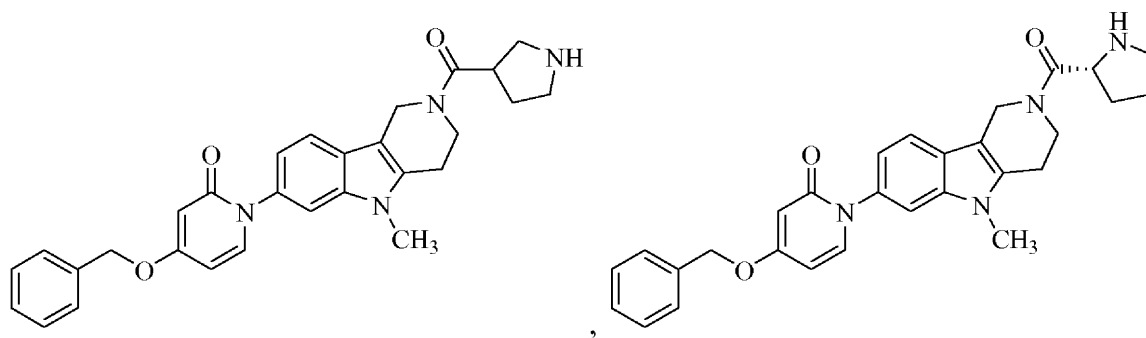


30

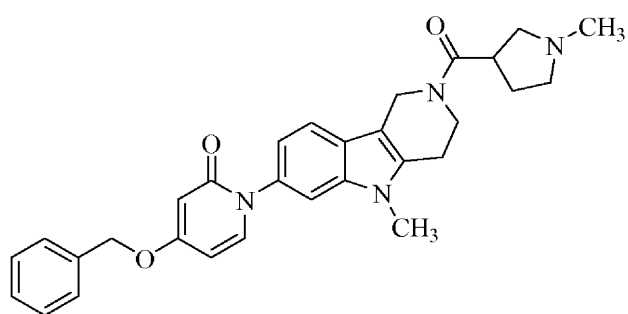
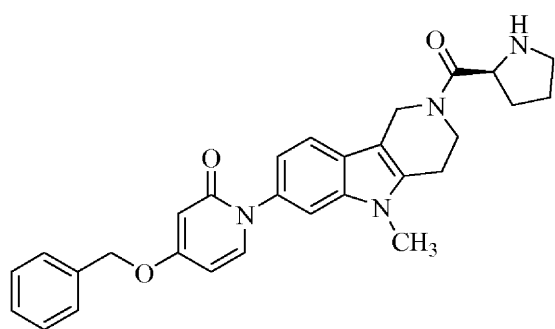


40

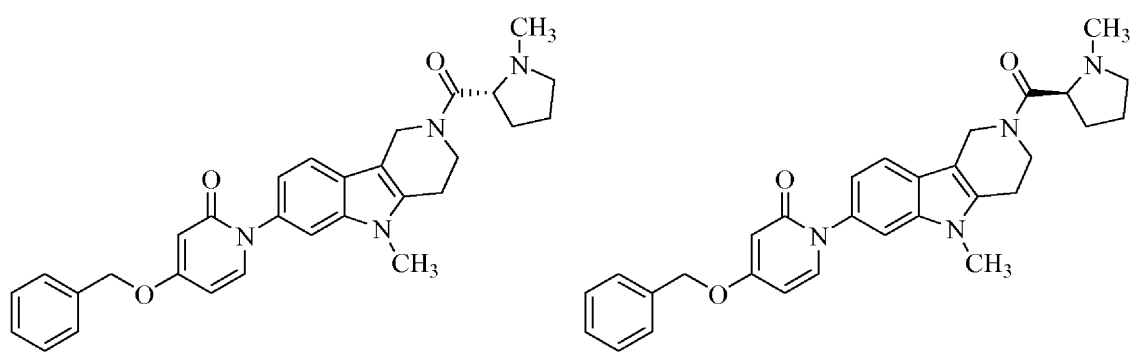




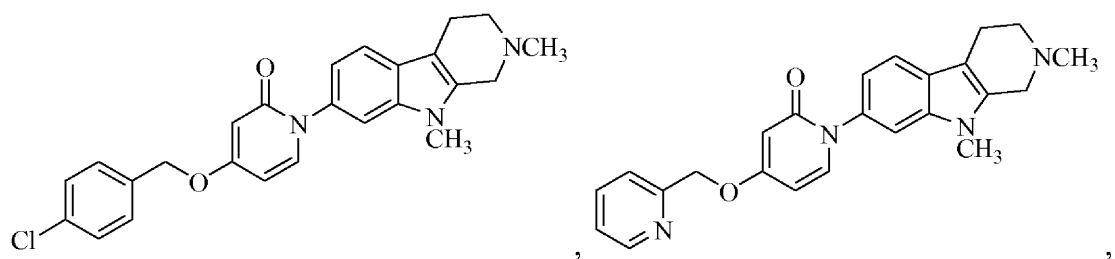
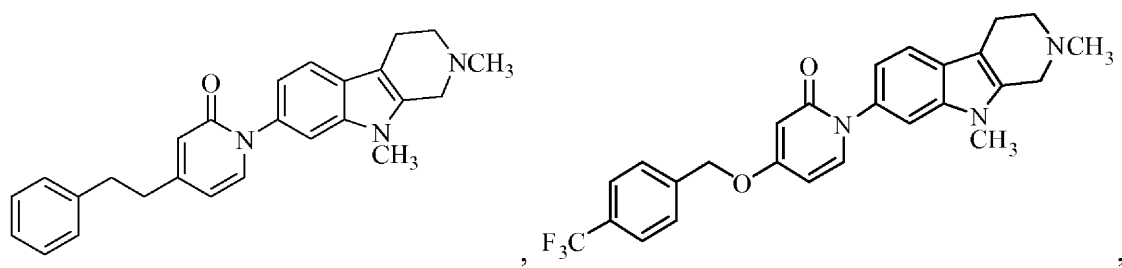
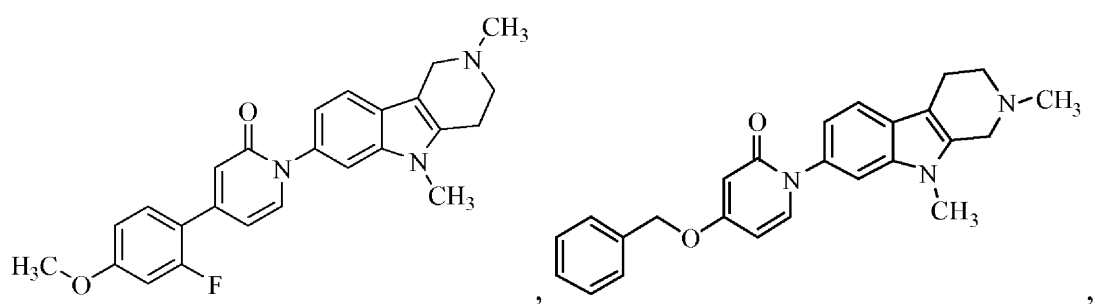
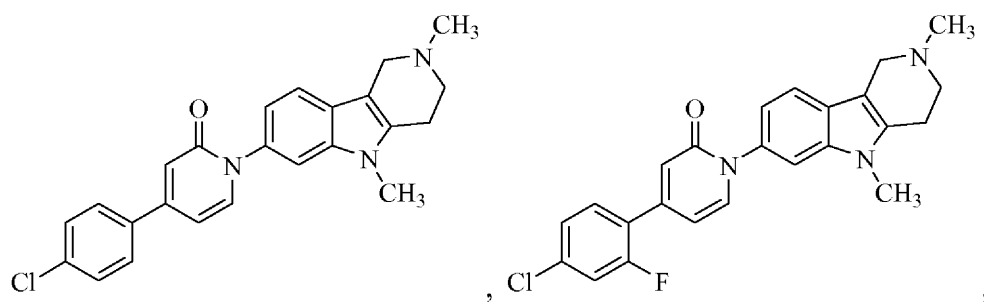
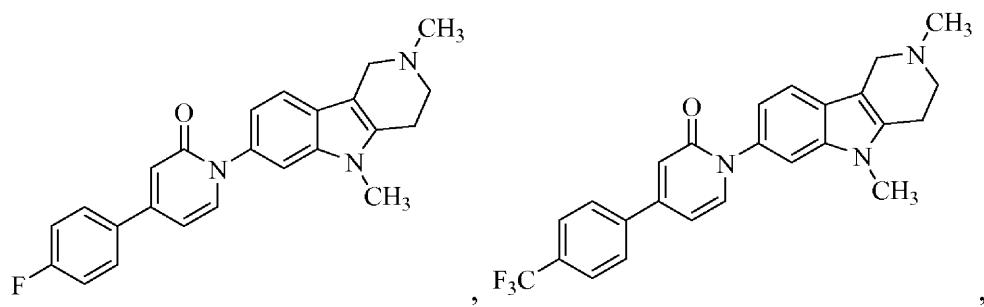
10



20



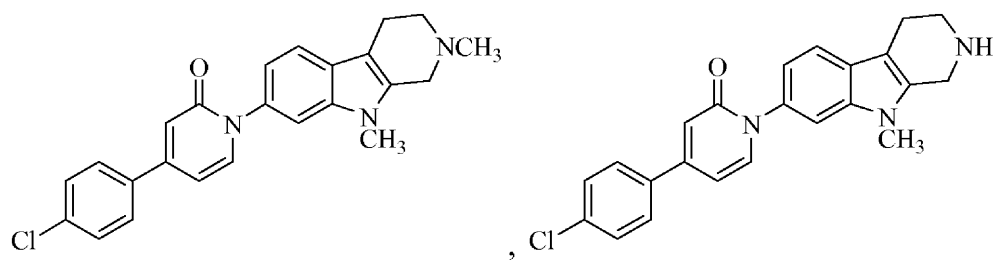
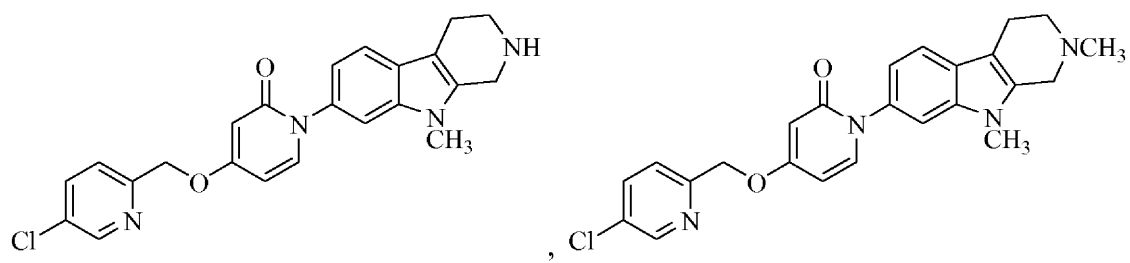
30



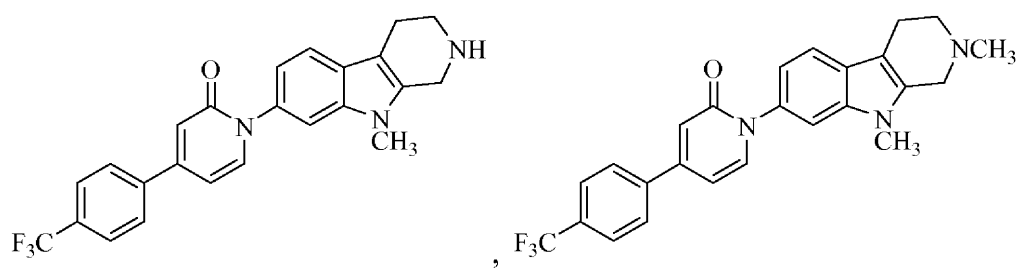
10

20

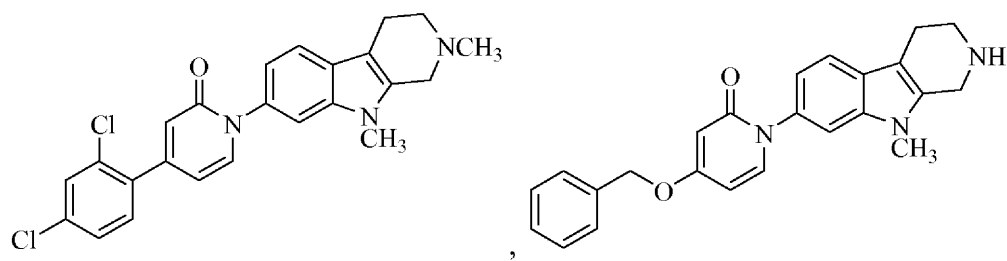
30



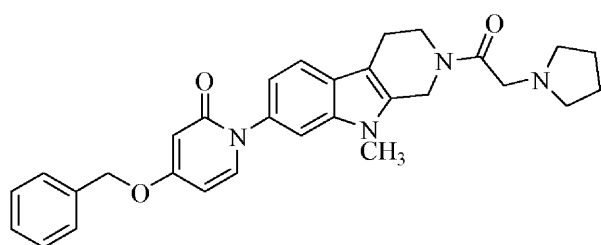
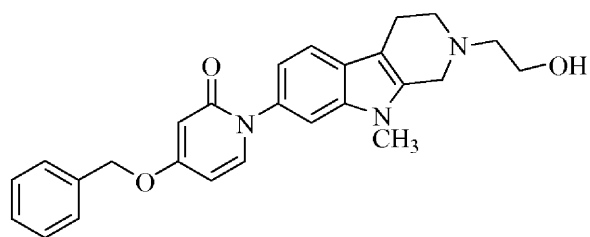
10



20



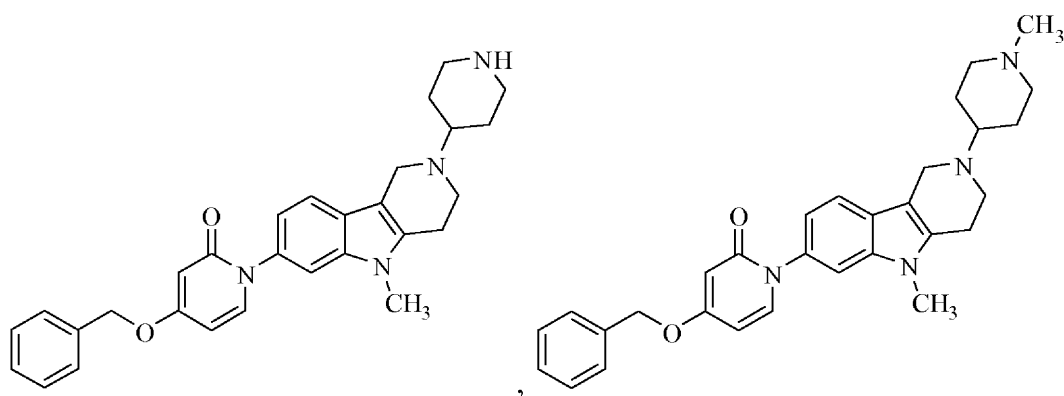
30



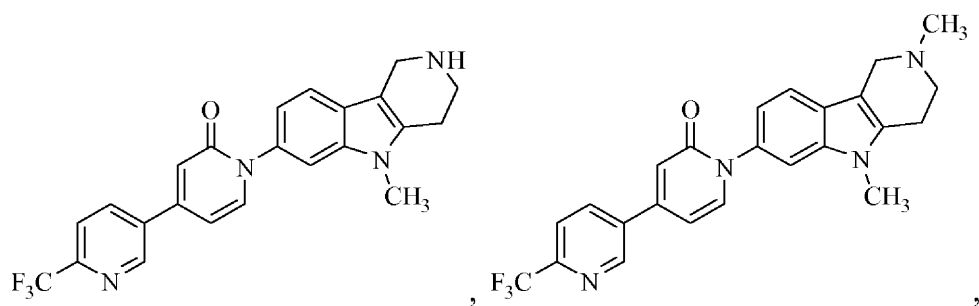
40



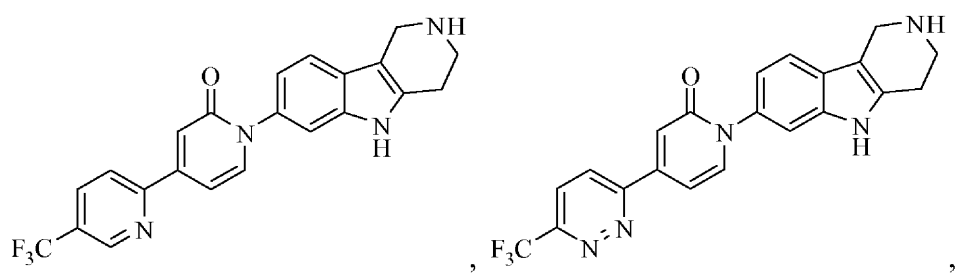




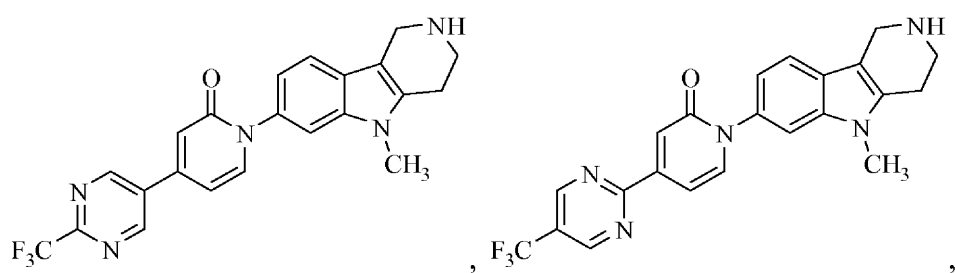
10



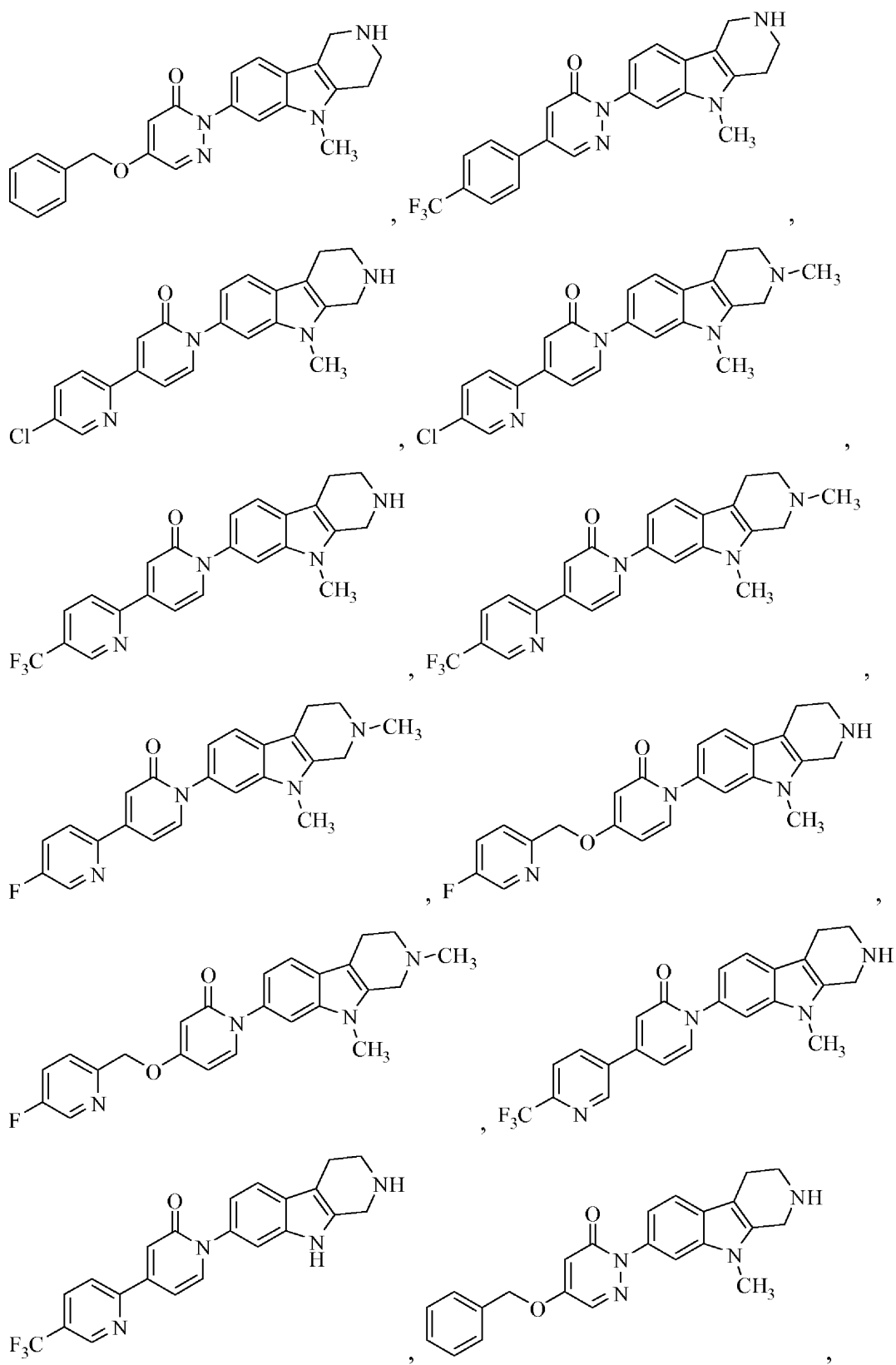
20

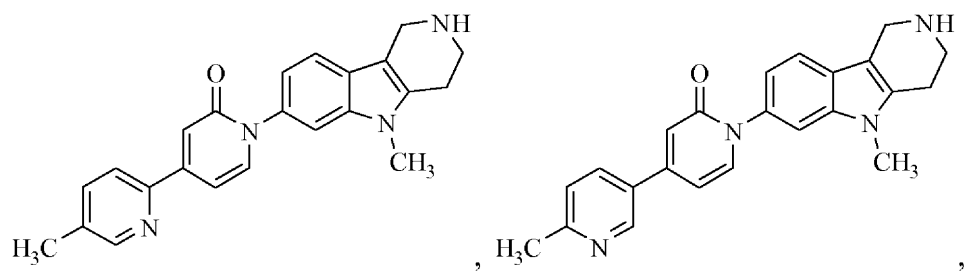
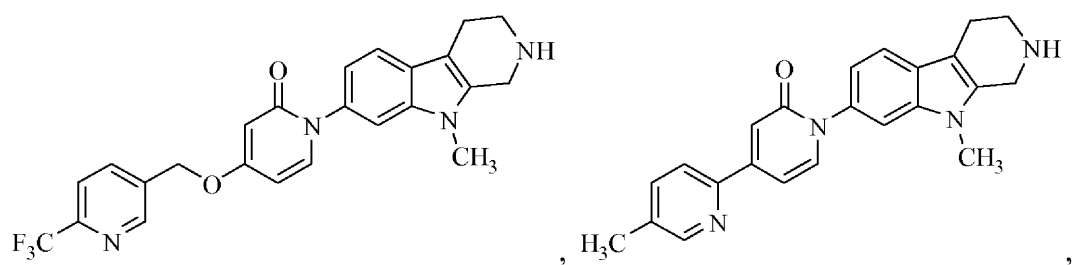


30

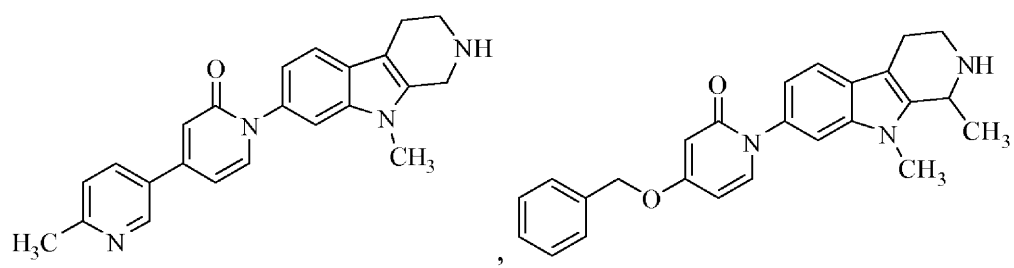


40

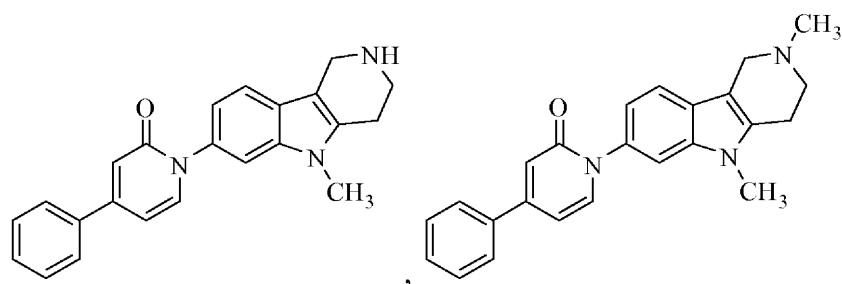
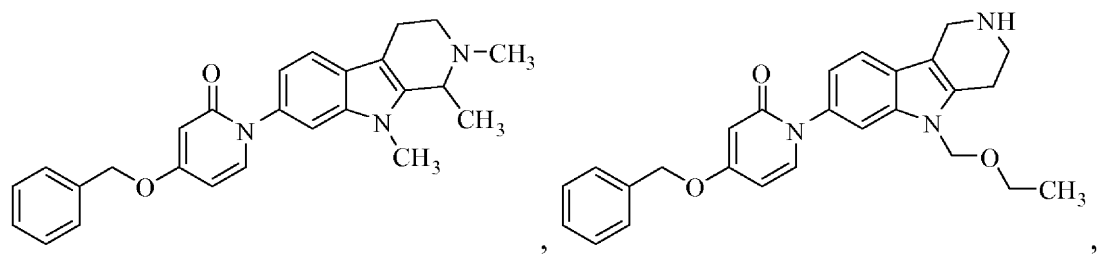




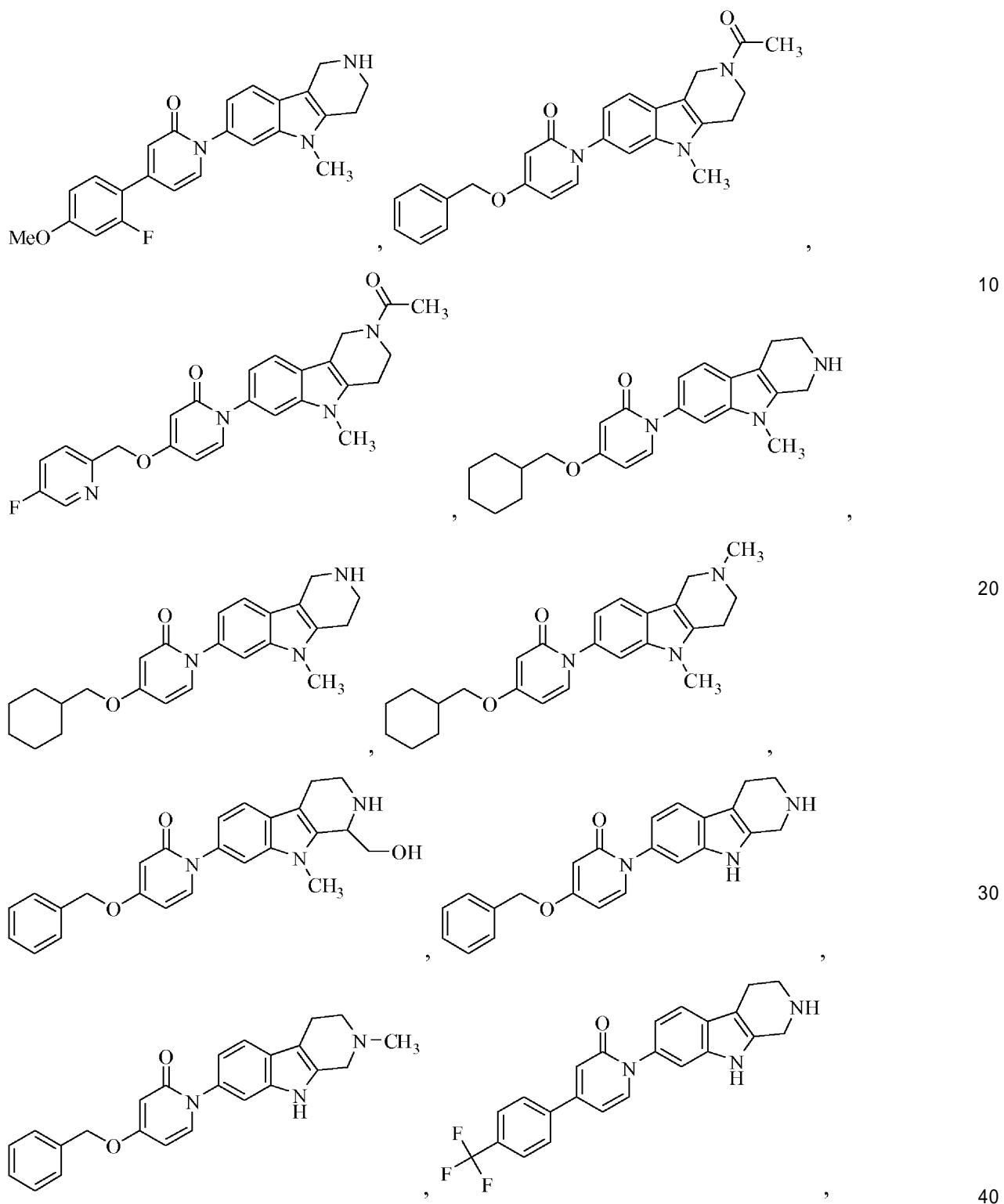
10



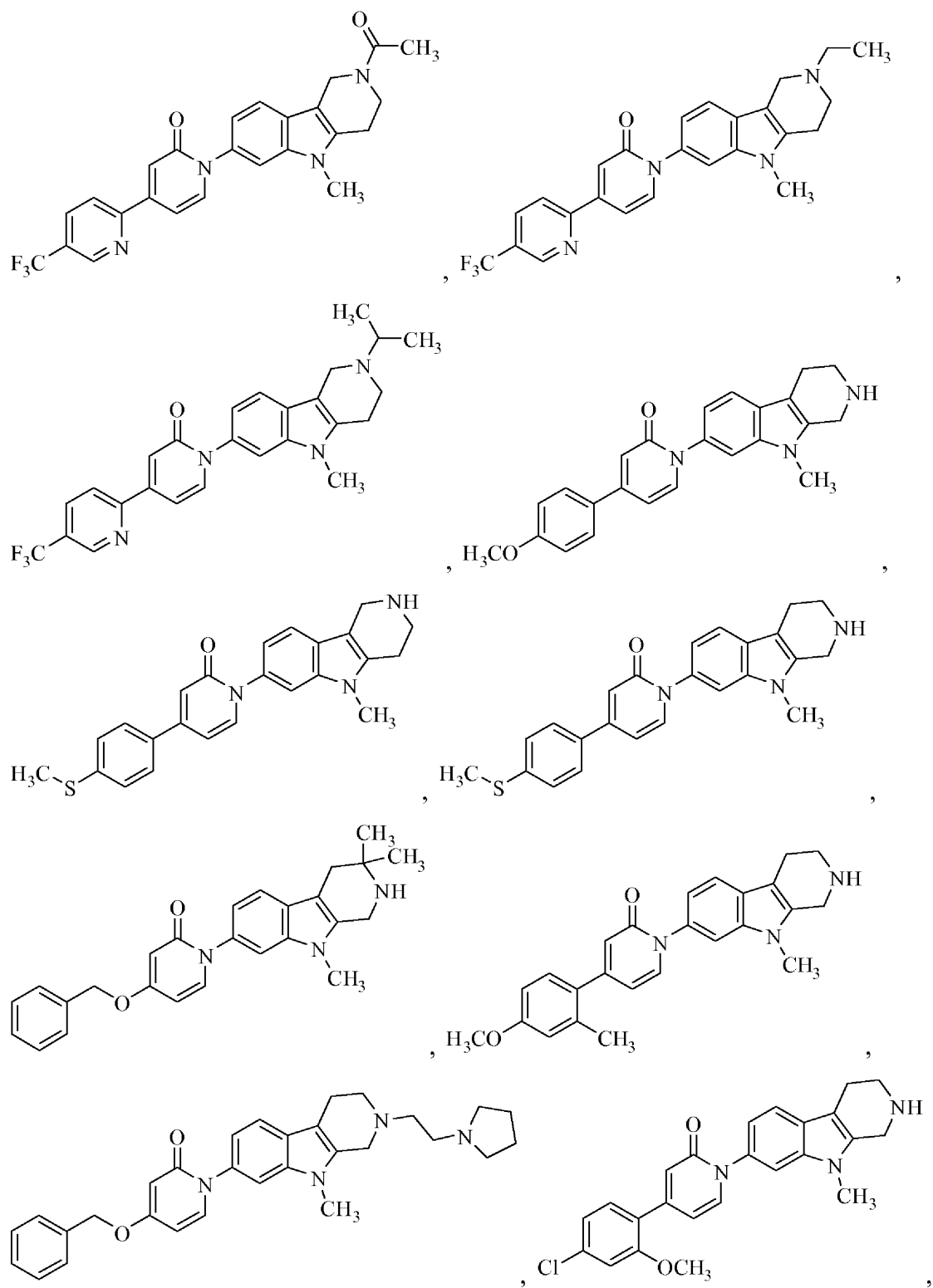
20

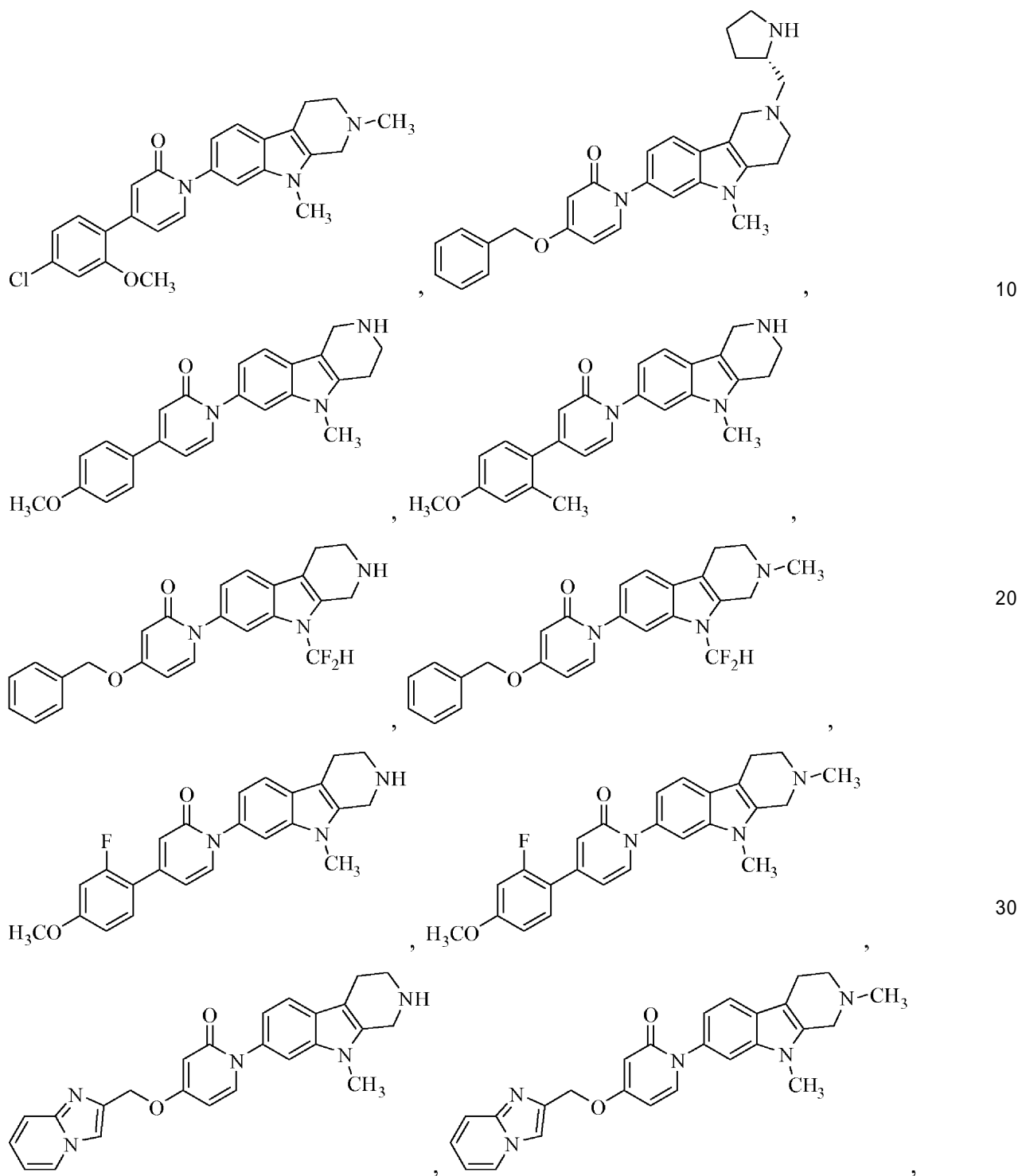


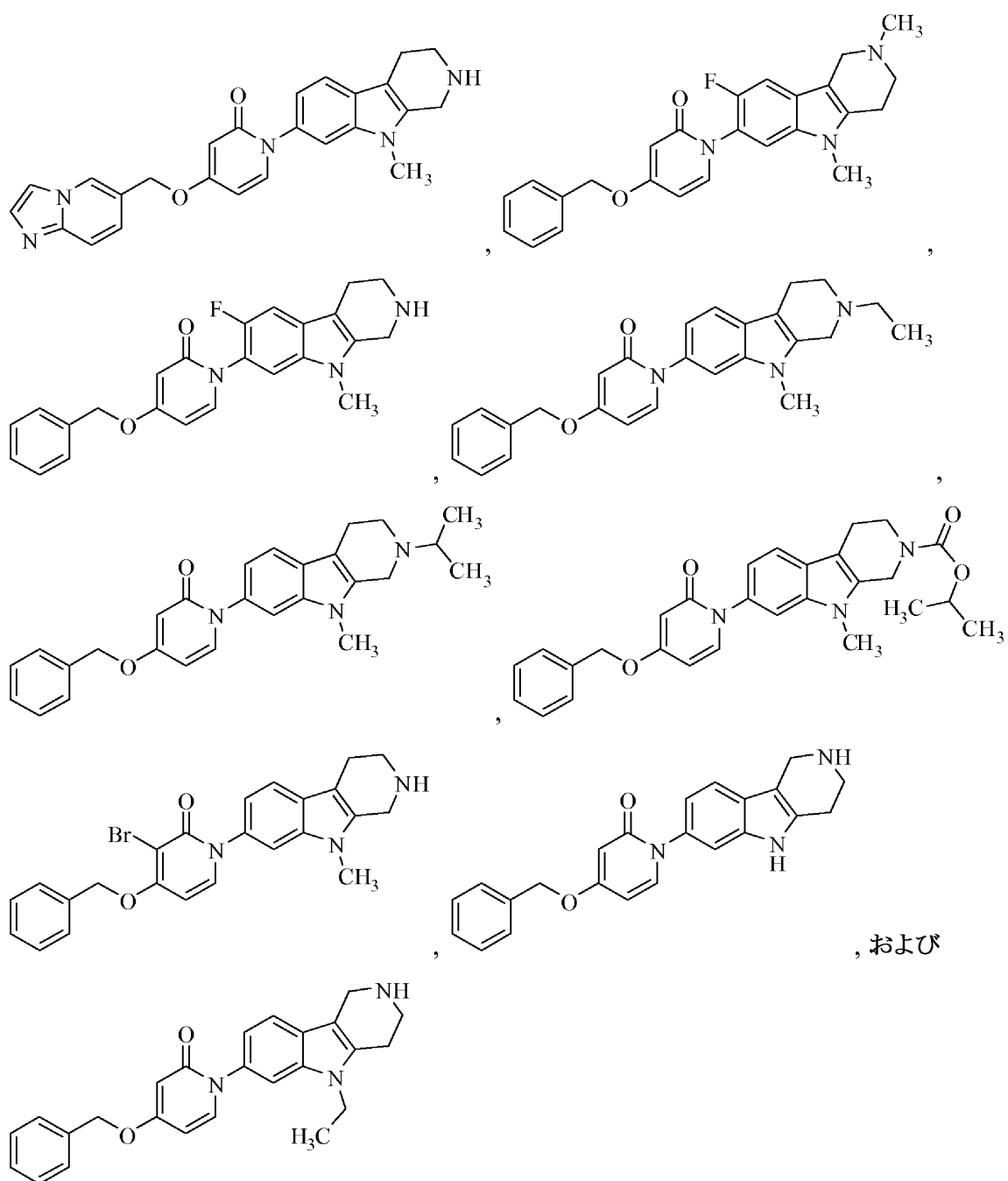
30







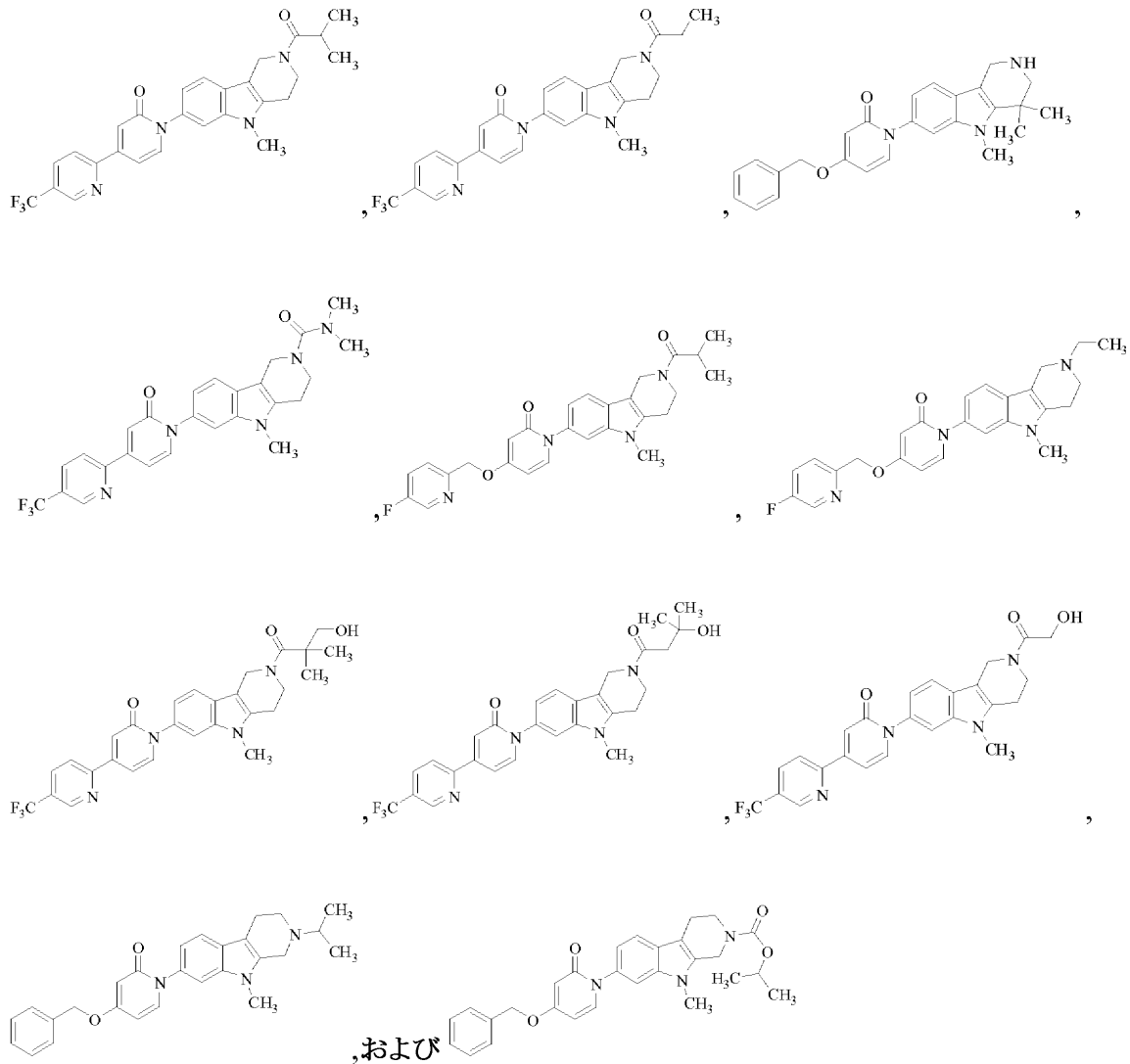




から選択される、請求項101に記載の化合物。

[請求項144]

以下：



から選択される、請求項101に記載の化合物。

30

[請求項145]

R¹が置換アルキルである、請求項101～136のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項146]

R¹がジフルオロメチルおよびエトキシメチルから選択される、請求項145に記載の化合物。

[請求項147]

R⁸およびR⁹のうちの少なくとも1つがHである、請求項101～136のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項148]

R⁸およびR⁹のうちの少なくとも1つがアルキルである、請求項101～136のいずれか一項に記載の化合物。

40

[請求項149]

R⁸およびR⁹のうちの少なくとも1つがメチルである、請求項148に記載の化合物。

[請求項150]

R¹⁰がアルキルである、請求項101～136のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項151]

R¹⁰がメチルである、請求項150に記載の化合物。

[請求項152]

R¹⁰が置換アルキルである、請求項101～136のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項153]

50

R¹⁰がヒドロキシメチルである、請求項152に記載の化合物。

[請求項154]

R¹¹がアルキルである、請求項101～136のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項155]

R¹¹がメチルである、請求項154に記載の化合物。

[請求項156]

R¹²がアルキルである、請求項101～136のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項157]

R¹²がメチルである、請求項156に記載の化合物。

[請求項158]

R¹³がアルキルである、請求項101～136のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項159]

R¹³がメチルである、請求項158に記載の化合物。

[請求項160]

R¹⁰、R¹¹、R¹²およびR¹³がそれぞれメチルである、請求項101～136のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項161]

R¹⁴がHである、請求項101～136のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項162]

R¹⁴がハロゲンである、請求項101～136のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項163]

Gが-CH₂-NR⁵-または-NR⁵-CH₂-であり、

R¹およびR⁵がそれぞれ独立してHまたはメチルであり、

R¹⁴がHであり、

R¹⁵がHまたはハロゲンであり、

Bがフェニルまたはヘテロアリールであり、かつ

(a)Lが-CH₂-O-、-CH₂CH₂-、または-CH=CH-である場合には、R²、R³、R⁴が、H、-O-アルキル、-S-アルキル、アルキル、ハロ、-CF₃および-CNからそれぞれ独立して選択されるか、あるいは

(b)Lが直接結合である場合には、R²が、-O-アルキル、-S-アルキル、アルキル、Cl、Br、-CF₃および-CNから選択され、R³およびR⁴が、H、-O-アルキル、-S-アルキル、アルキル、ハロ、-CF₃および-CNからそれぞれ独立して選択される、請求項101に記載の化合物。

[請求項164]

薬学的に許容される塩の形態である、請求項101～163のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項165]

前記塩がHCl塩である、請求項164に記載の化合物。

[請求項166]

請求項101～165のいずれか一項に記載の化合物およびその薬学的に許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む医薬組成物。

[請求項167]

肥満の軽減を必要とする患者に肥満の軽減に有効な量の請求項101～165のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、肥満の治療方法。

[請求項168]

不安症の治療を必要とする患者に治療的に有効な量の請求項101～165のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、不安症の治療方法。

[請求項169]

鬱病の治療を必要とする患者に治療的に有効な量の請求項101～165のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、鬱病の治療方法。

[請求項170]

非アルコール性脂肪肝疾患の治療を必要とする患者に治療的に有効な量の請求項101～165

10

20

30

40

50

のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、非アルコール性脂肪肝疾患の治療方法。

[請求項171]

MCH₁受容体モジュレーターを用いた治療を必要とする患者に治療的に有効な量の請求項101~165のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、MCH₁受容体モジュレーターを用いた治療に感受性のある疾患または状態の治療方法。

【発明を実施するための形態】

【0007】

発明の詳細な説明

本発明によれば、上記の式(I)で表わされる化合物は、テトラヒドロ- -カルボリン(ここで、Gは- C R^{1 2} R^{1 3} - N R⁵ -である)、またはテトラヒドロ- -カルボリン(ここで、Gは- N R⁵ - C R^{1 2} R^{1 3} -である)のうちのいずれかの置換誘導体であってもよい。本発明のいくつかの実施形態では、Gは- C H₂ - N R⁵ -であり、他の実施形態では、Gは- N R⁵ - C H₂ -である。本発明のいくつかの実施形態によれば、R¹はHである。

【0008】

本発明の他の実施形態によれば、R¹はアルキル、例えば、メチルまたはエチルである。

【0009】

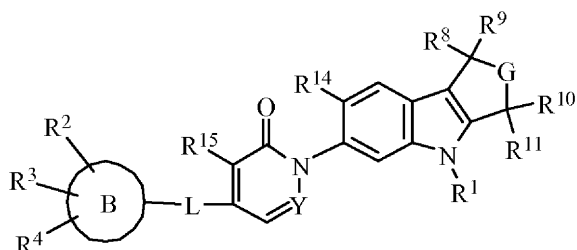
本発明のいくつかの実施形態によれば、R⁵はHである。他の実施形態では、R⁵は場合により置換されてもよいアルキルである。いくつかの実施形態では、R⁵は、メチル、エチル、2-プロピル、2-ヒドロキシエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル、2-(ピロリジン-1-イル)エチルおよび(S)-ピロリジン-2-イルメチルから選択される。他の実施形態では、R⁵は場合により置換されてもよい複素環である。いくつかの実施形態では、R⁵は、ピペリジン-4-イルおよび1-メチルピペリジン-4-イルから選択される。他の実施形態では、R⁵は- C(=O) - R⁶である。他の実施形態では、R⁵は- C(=O) - O - R⁷である。

【0010】

いくつかの実施形態では、R⁶およびR⁷はそれぞれ、場合により置換されてもよいアルキル、例えば、メチル、2-プロピル、2-(ピロリジン-1-イル)-エチル、ピロリジン-1-イルメチル、およびジメチルアミノメチルである。いくつかの実施形態では、R⁶は、場合により置換されてもよい複素環、例えば、ピロリジン-3-イル、(R)-ピロリジン-2-イル、(S)-ピロリジン-2-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、(R)-1-メチルピロリジン-2-イルおよび(S)-1-メチルピロリジン-2-イルである。

【0011】

本発明のいくつかの実施形態によれば、当該化合物は以下の構造：



を有する。

【0012】

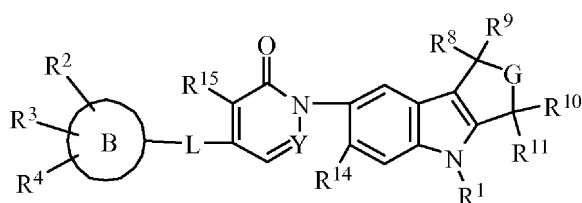
本発明の他の実施形態によれば、当該化合物は以下の構造：

10

20

30

40



を有する。

【 0 0 1 3 】

本発明のいくつかの実施形態によれば、Lは結合である。本発明の他の実施形態によれば、Lは $-CH_2-O-$ である。本発明のいくつかの実施形態によれば、Lは $-CH_2CH_2-$ である。本発明の他の実施形態によれば、Lは $-CH=CH-$ である。

10

【 0 0 1 4 】

本発明のいくつかの実施形態によれば、Bはアリール、例えばフェニルである。本発明の他の実施形態によれば、Bはヘテロアリール、例えばピリジニルである。いくつかの実施形態では、Bはピリジン-2-イルまたはピリジン-3-イルである。他の実施形態では、Bはピリダジニル、例えばピリダジン-3-イルである。いくつかの他の実施形態では、Bはピリミジニル、例えば、ピリミジン-5-イルまたはピリミジン-2-イルである。本発明の他の実施形態によれば、Bはシクロアルキル、例えばシクロヘキシルである。

【 0 0 1 5 】

本発明のいくつかの実施形態によれば、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれHである。本発明の他の実施形態によれば、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの2つはHであり、 R^2 、 R^3 および R^4 の残りは、トリフロロメチル、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシおよびメタンチオから選択される。

20

【 0 0 1 6 】

本発明の他の実施形態によれば、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの1つはHであり、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの別の1つはClであり、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの残りの1つはF、Clまたはメトキシである。本発明の他の実施形態によれば、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの1つはHであり、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの別の1つはFであり、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの残りの1つはメトキシである。本発明の他の実施形態によれば、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの1つはHであり、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの別の1つはメトキシであり、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの残りの1つはメチルである。

30

【 0 0 1 7 】

本発明のいくつかの実施形態によれば、Bは、 R^2 、 R^3 および R^4 と共に、フェニル、4-トリフロロメチルフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-メトキシフェニル、ピリジン-2-イル、5-クロロピリジン-2-イル、5-(トリフロロメチル)ピリジン-2-イル、5-フルオロピリジン-2-イル、6-(トリフロロメチル)ピリダジン-3-イル、6-メチルピリダジン-3-イル、4-フルオロ-2-メトキシフェニル、6-(トリフロロメチル)ピリジン-3-イル、2-(トリフロロメチル)ピリミジン-5-イル、5-(トリフロロメチル)ピリミジン-2-イル、5-メチルピリジン-2-イル、6-メチルピリジン-3-イル、シクロヘキシル、4-クロロ-2-メトキシフェニル、ピリミジン-2-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル、4-メトキシフェニル、4-メタンチオフェニルおよび4-メトキシ-2-メチルフェニルから選択される。

40

【 0 0 1 8 】

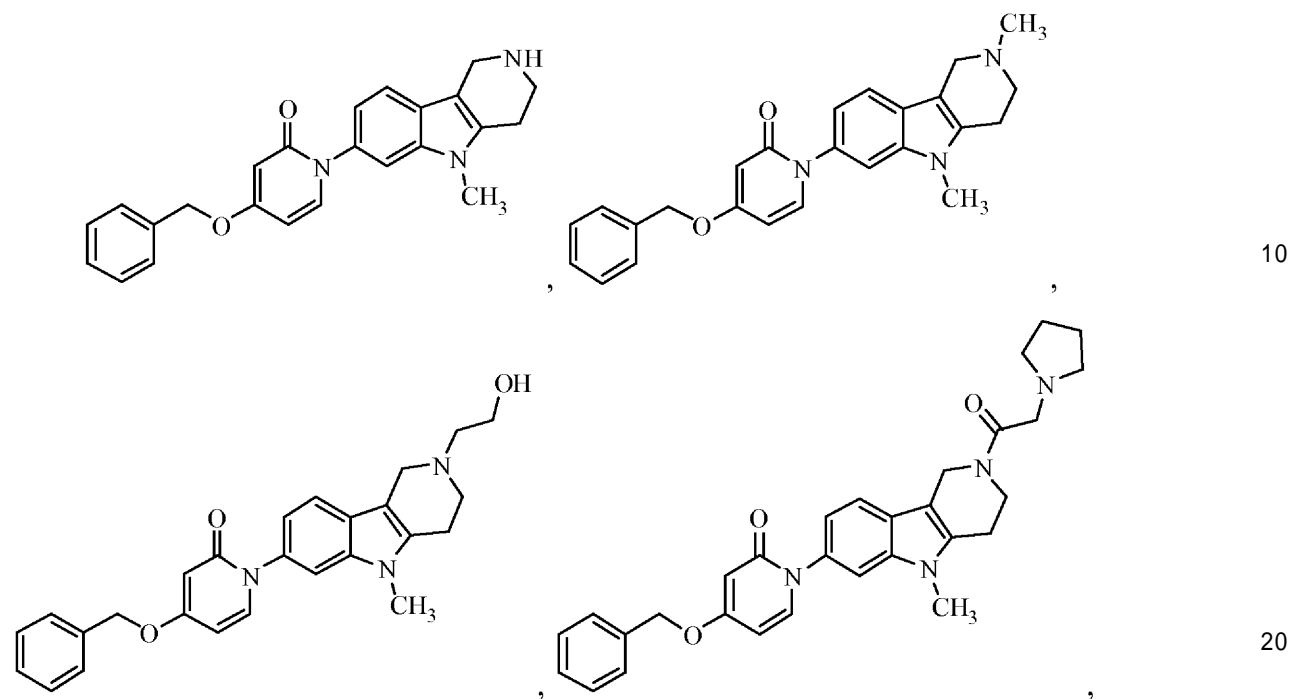
本発明のいくつかの実施形態によれば、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{19} および R^{20} のうちの少なくとも1つはHである。他の実施形態では、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{19} および R^{20} のうちの少なくとも1つは、場合により置換されてもよいアルキル、例えば、メチル、エチルまたはヒドロキシメチル

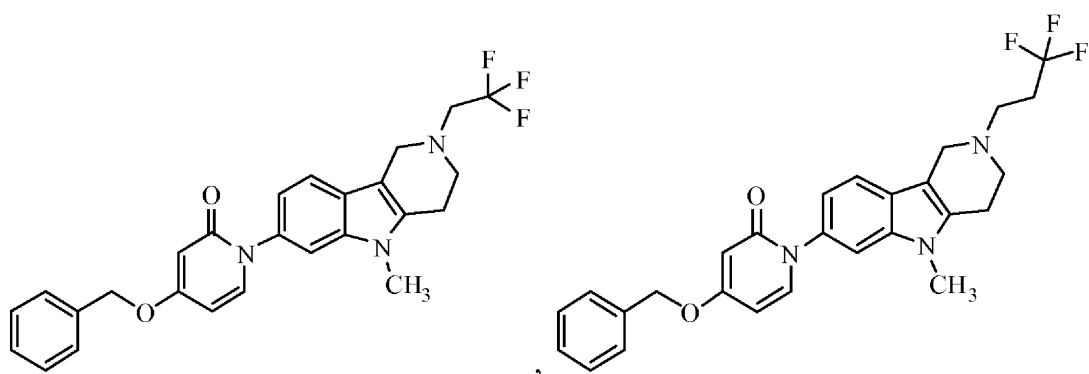
50

である。

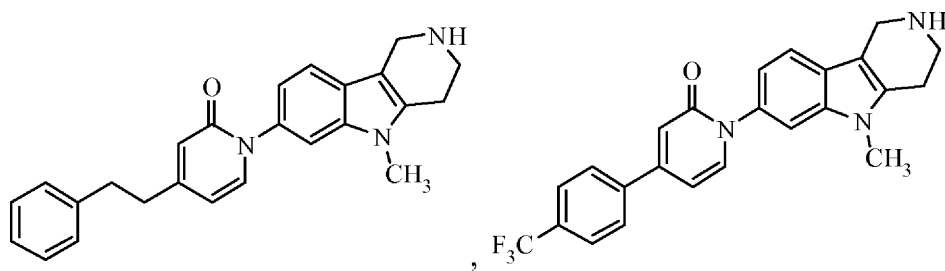
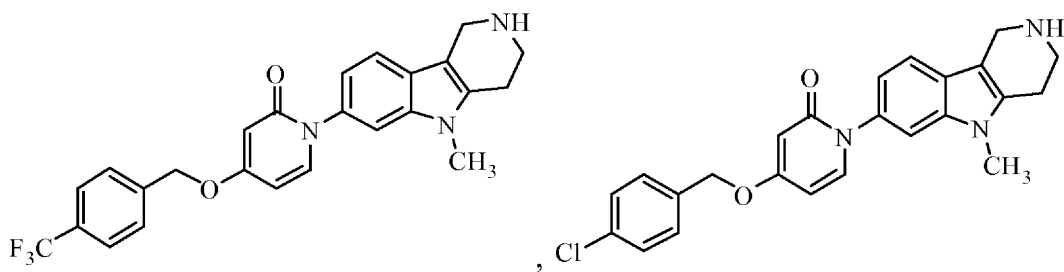
【 0 0 1 9 】

本発明のいくつかの実施形態によれば、当該化合物は以下から選択される。

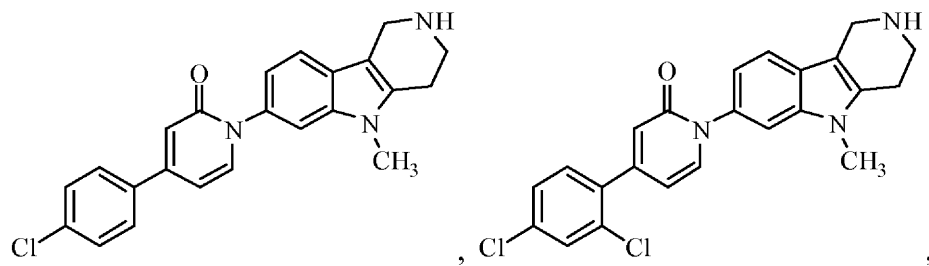




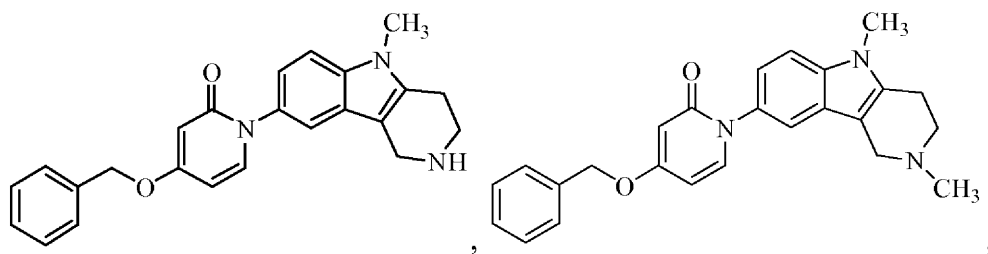
10

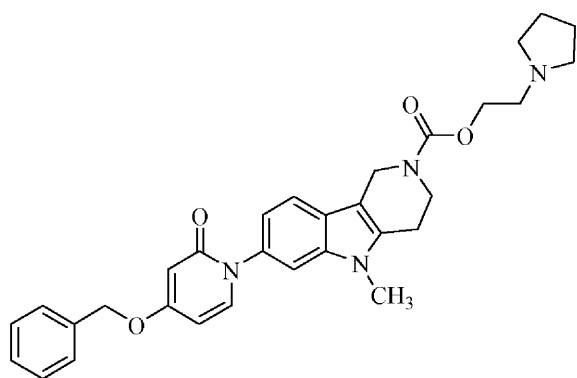


20

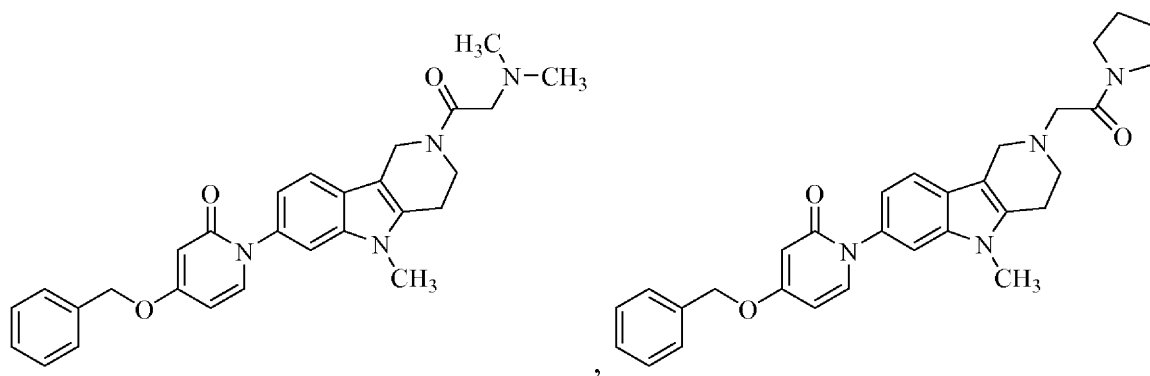


30

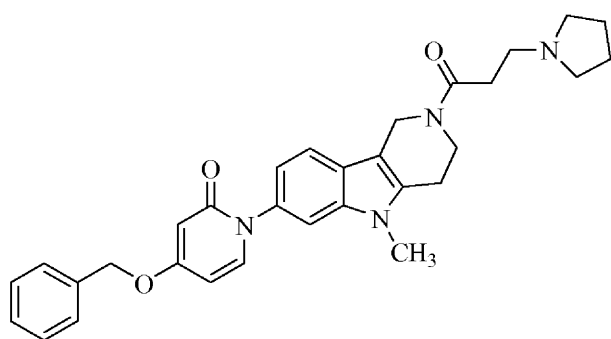




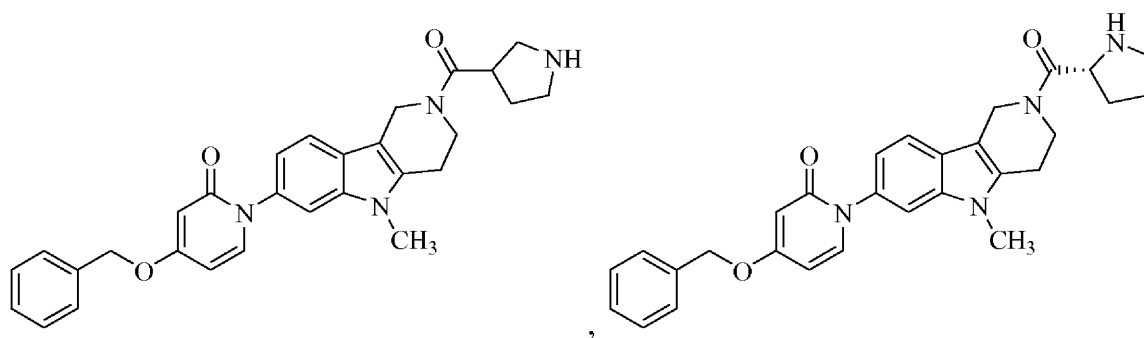
10

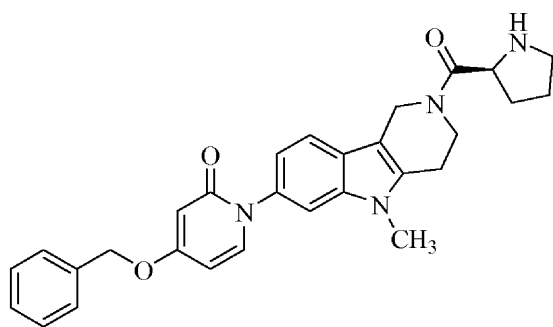


20

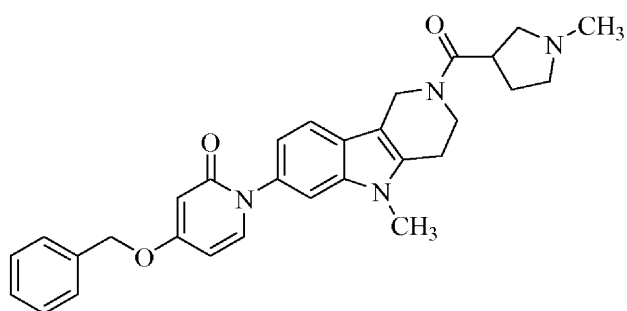


30

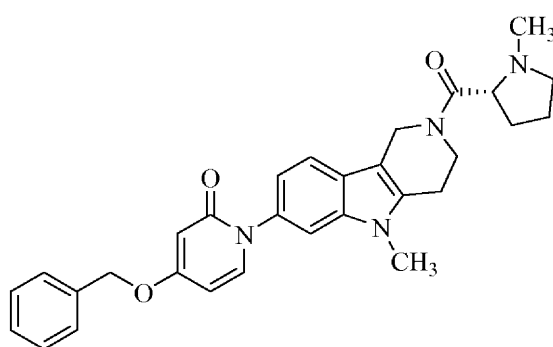




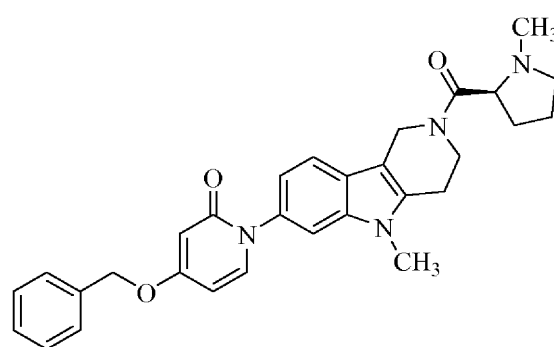
,



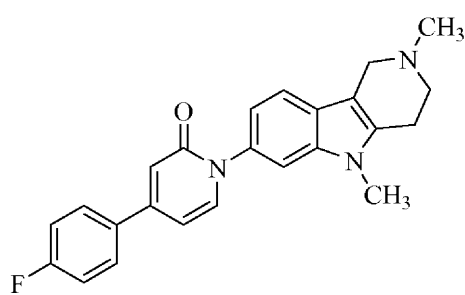
,



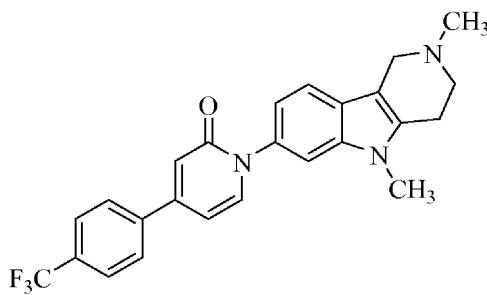
,



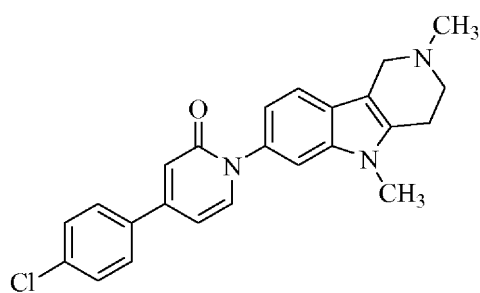
,



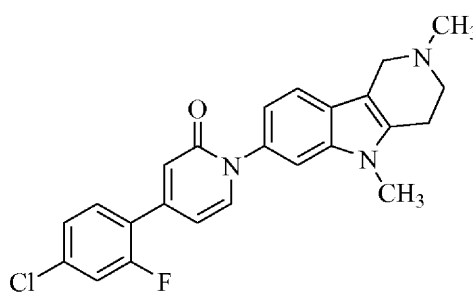
,



,



,



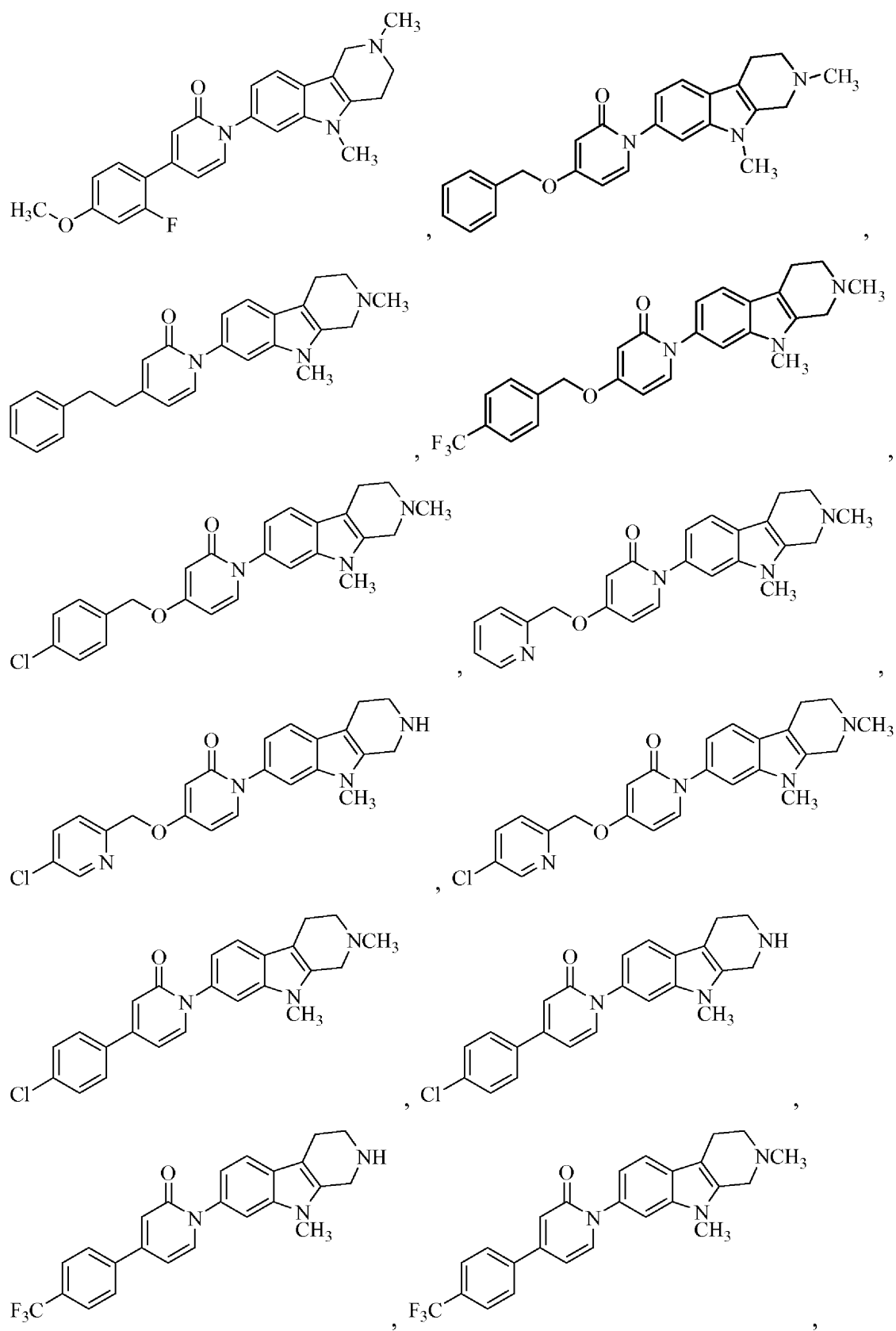
,

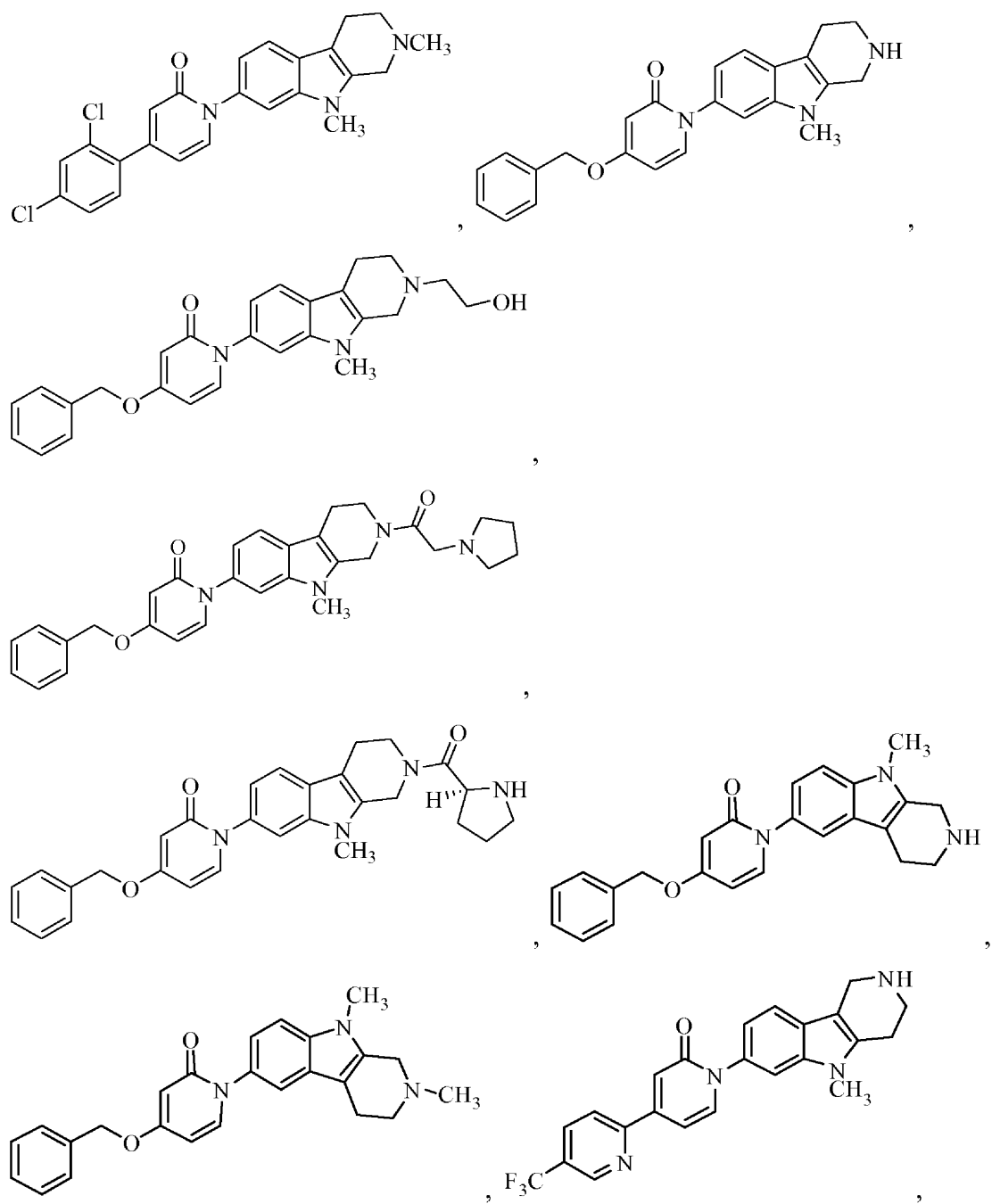
10

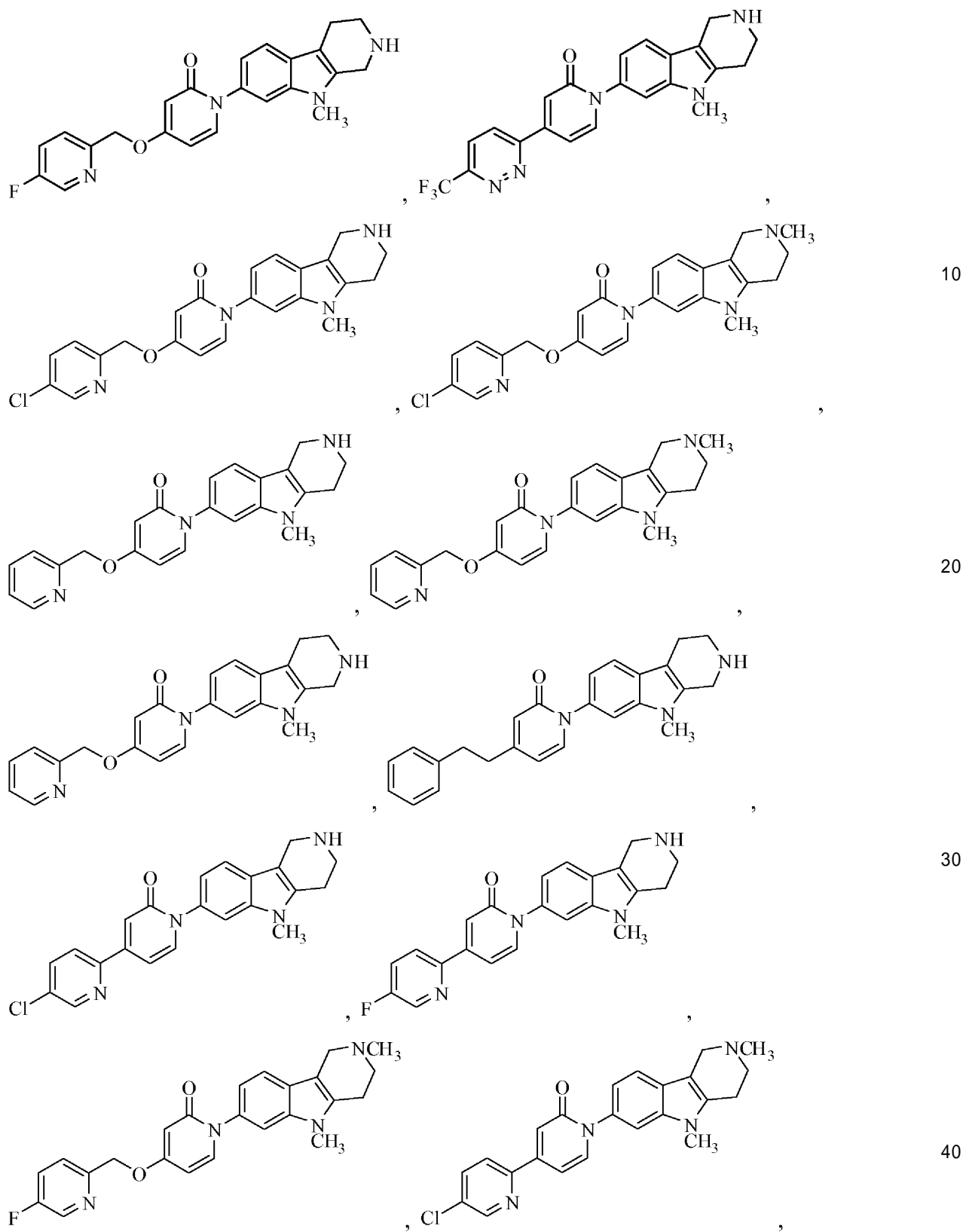
20

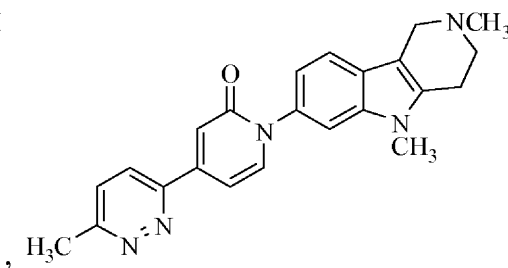
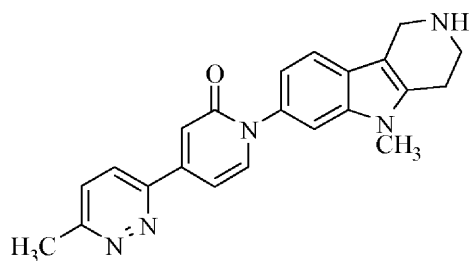
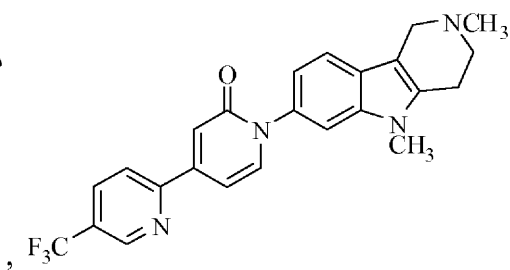
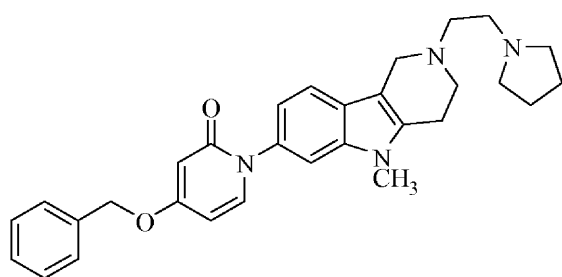
30

40

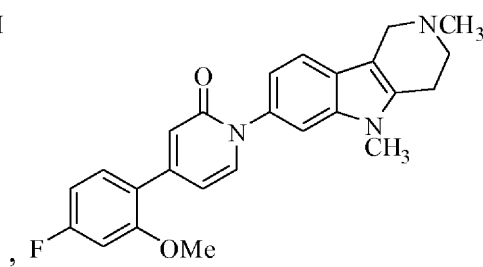
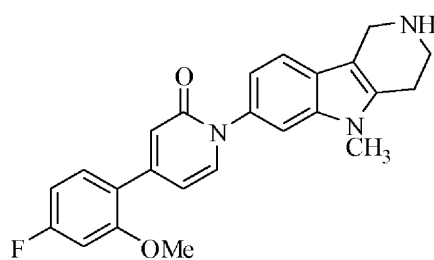




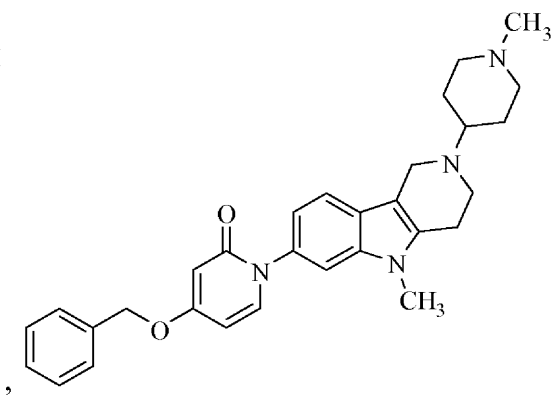
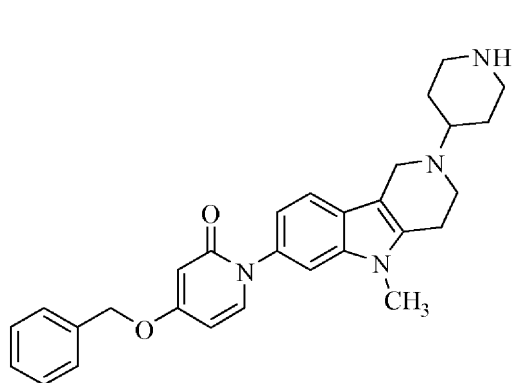




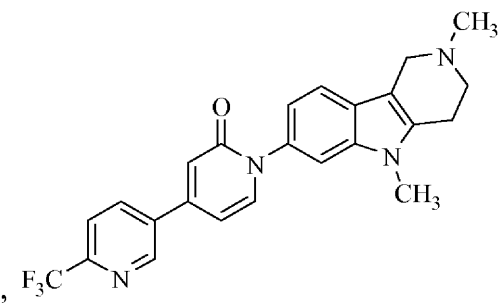
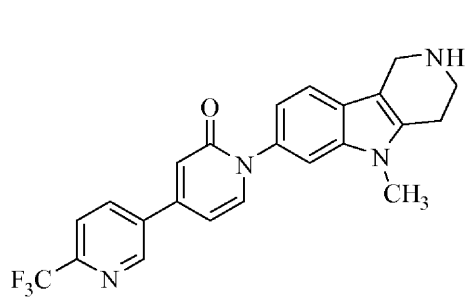
10



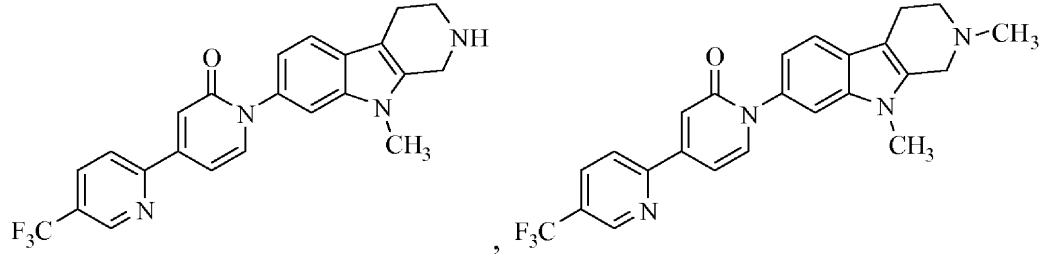
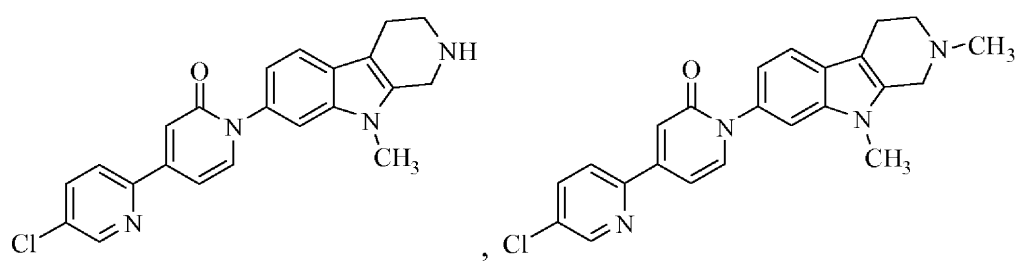
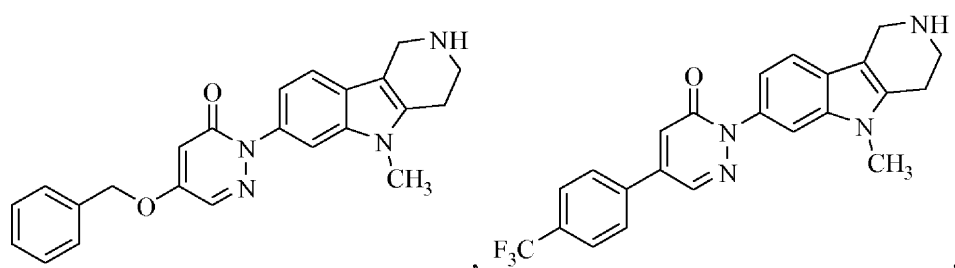
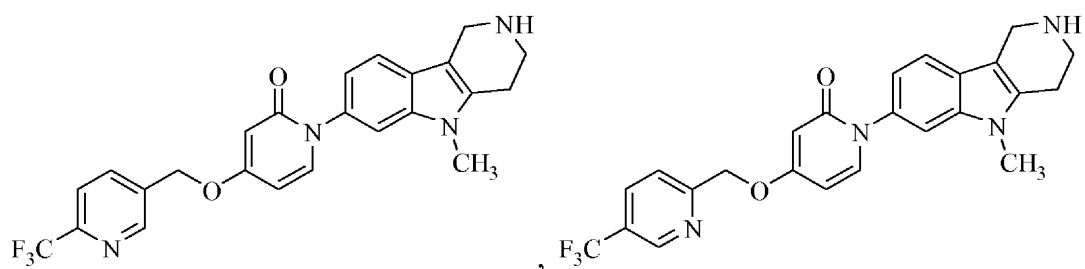
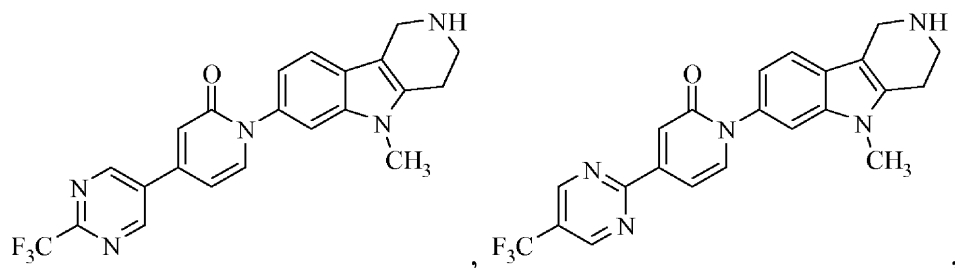
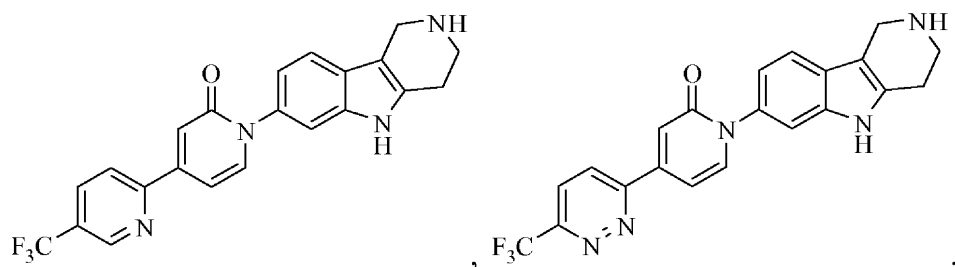
20



30



40

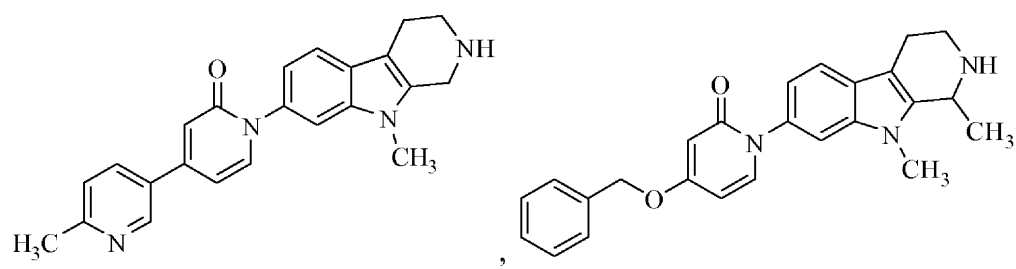
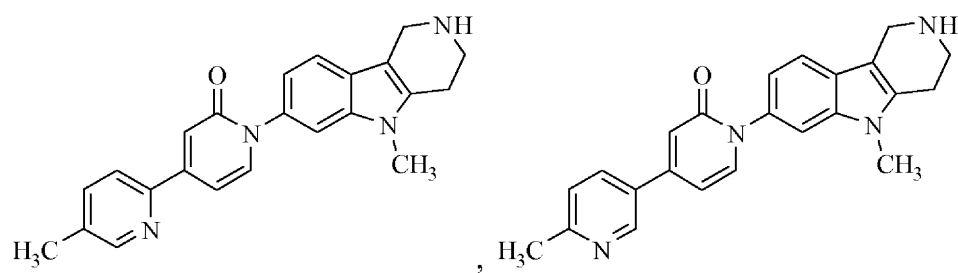
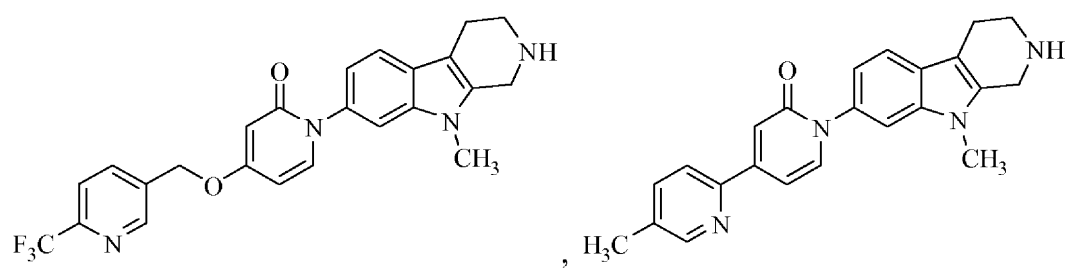
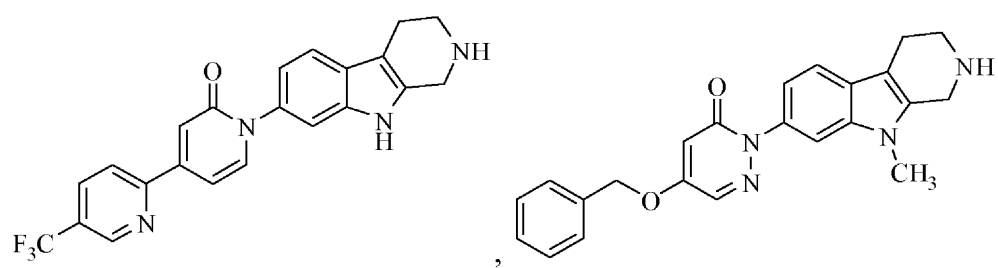
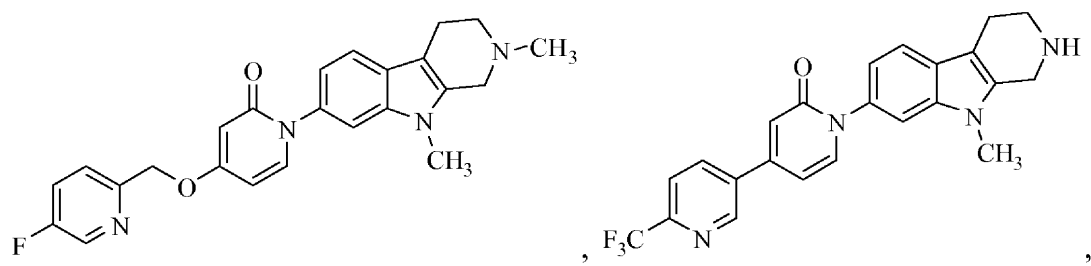
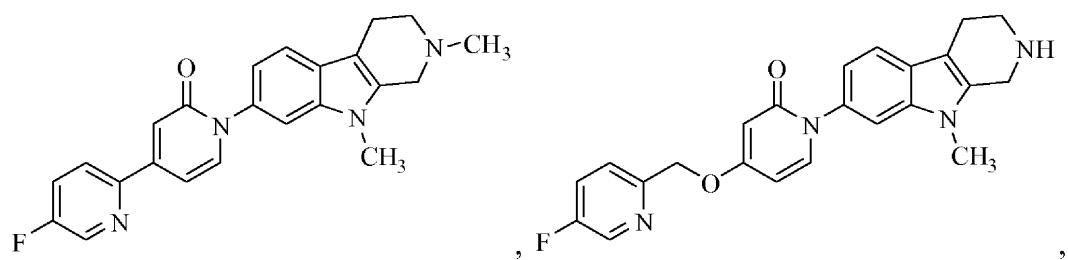


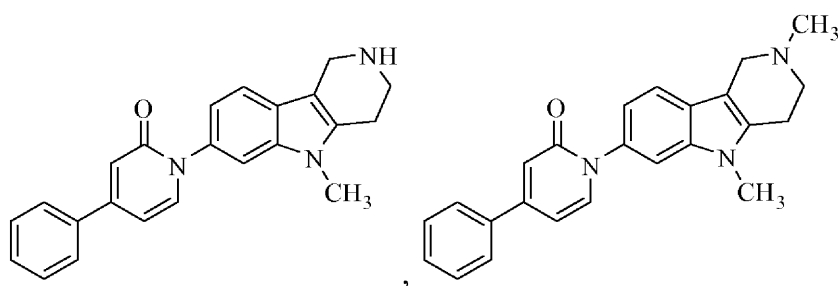
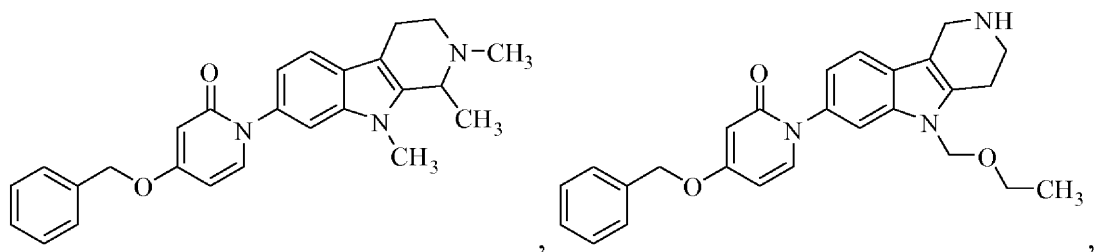
10

20

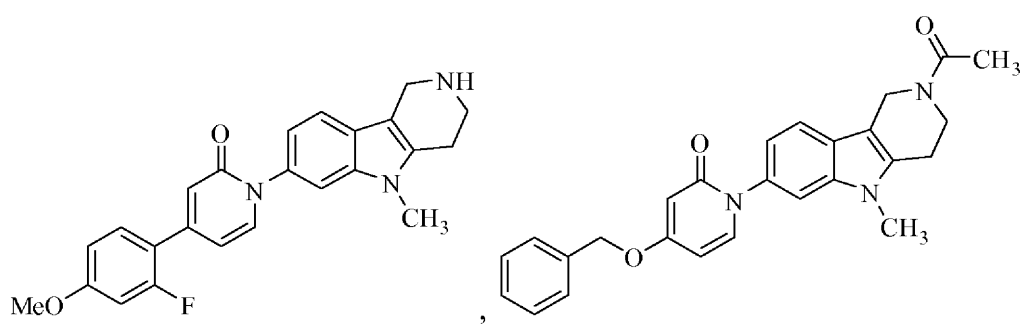
30

40

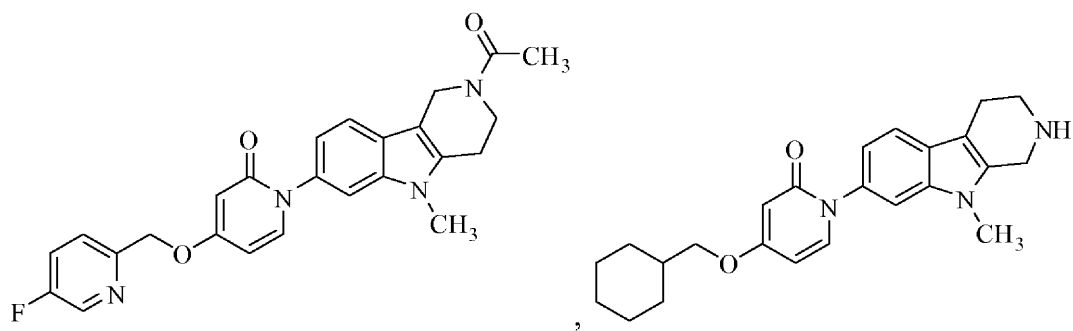




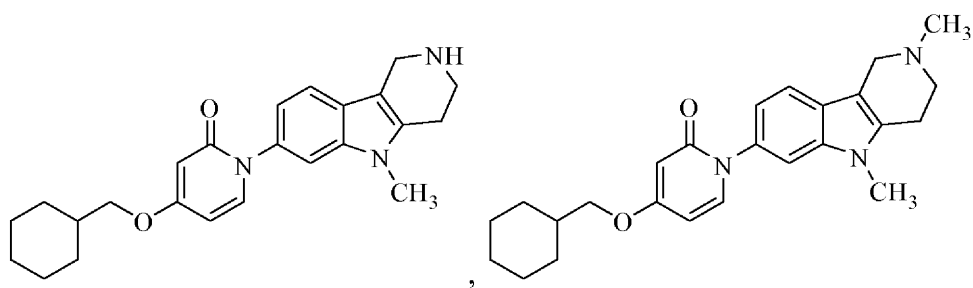
10



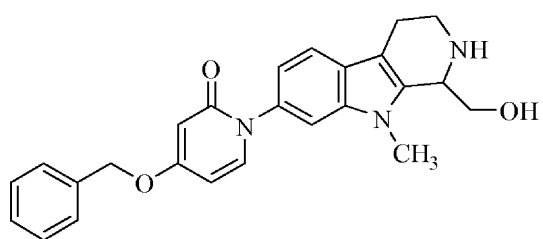
20



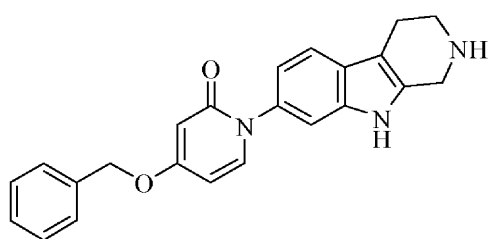
30



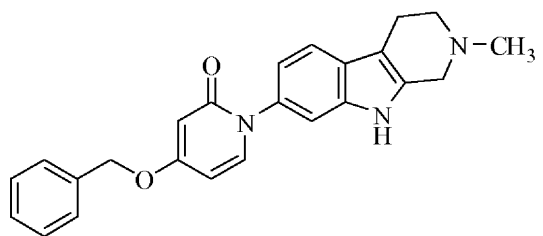
40



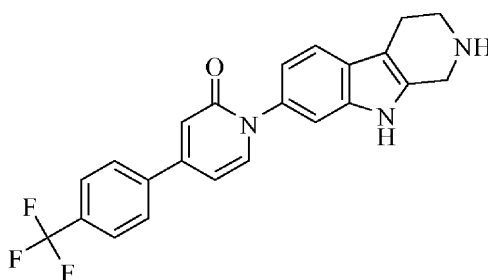
,



,

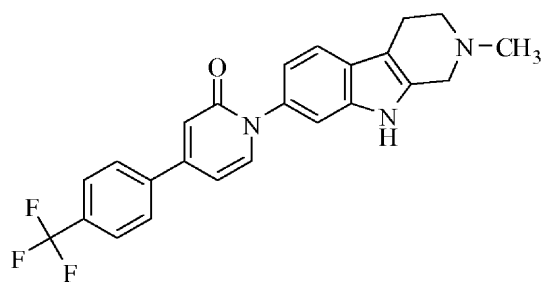


,

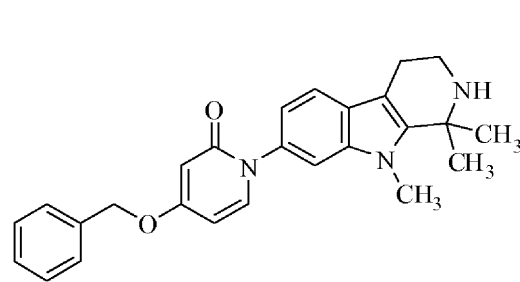


,

10

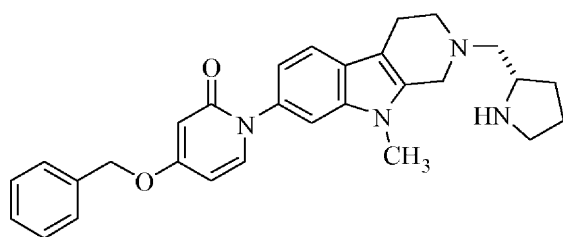


,

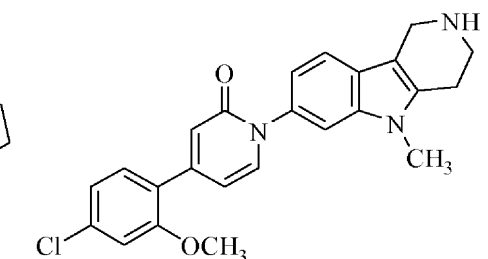


,

20

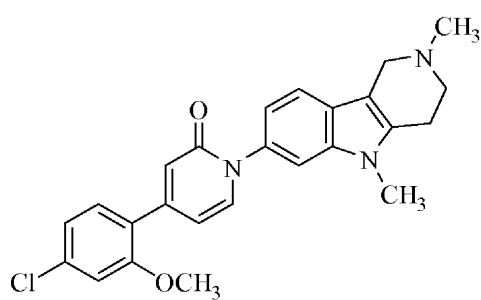


,

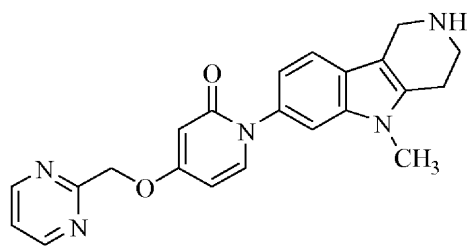


,

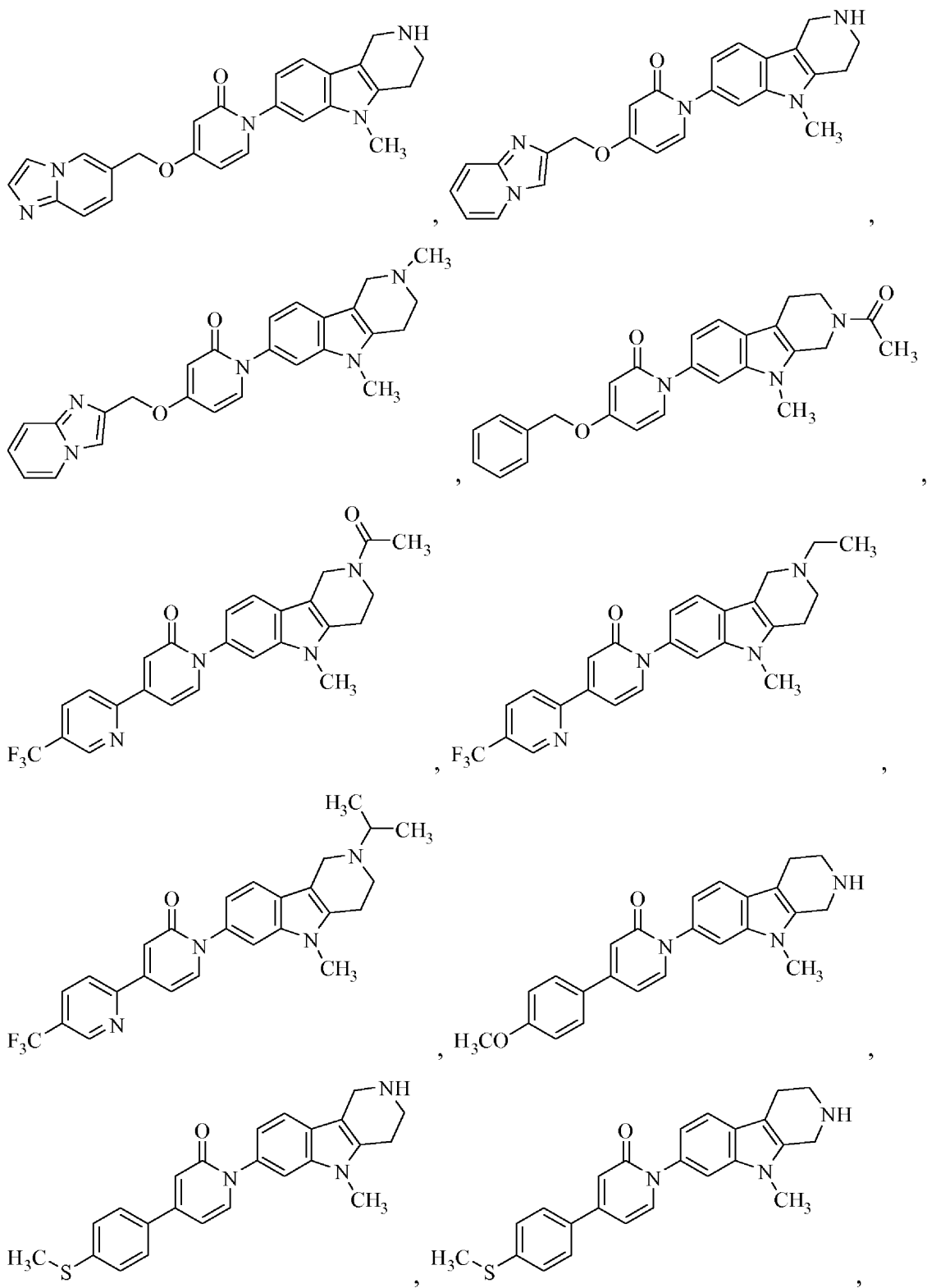
30

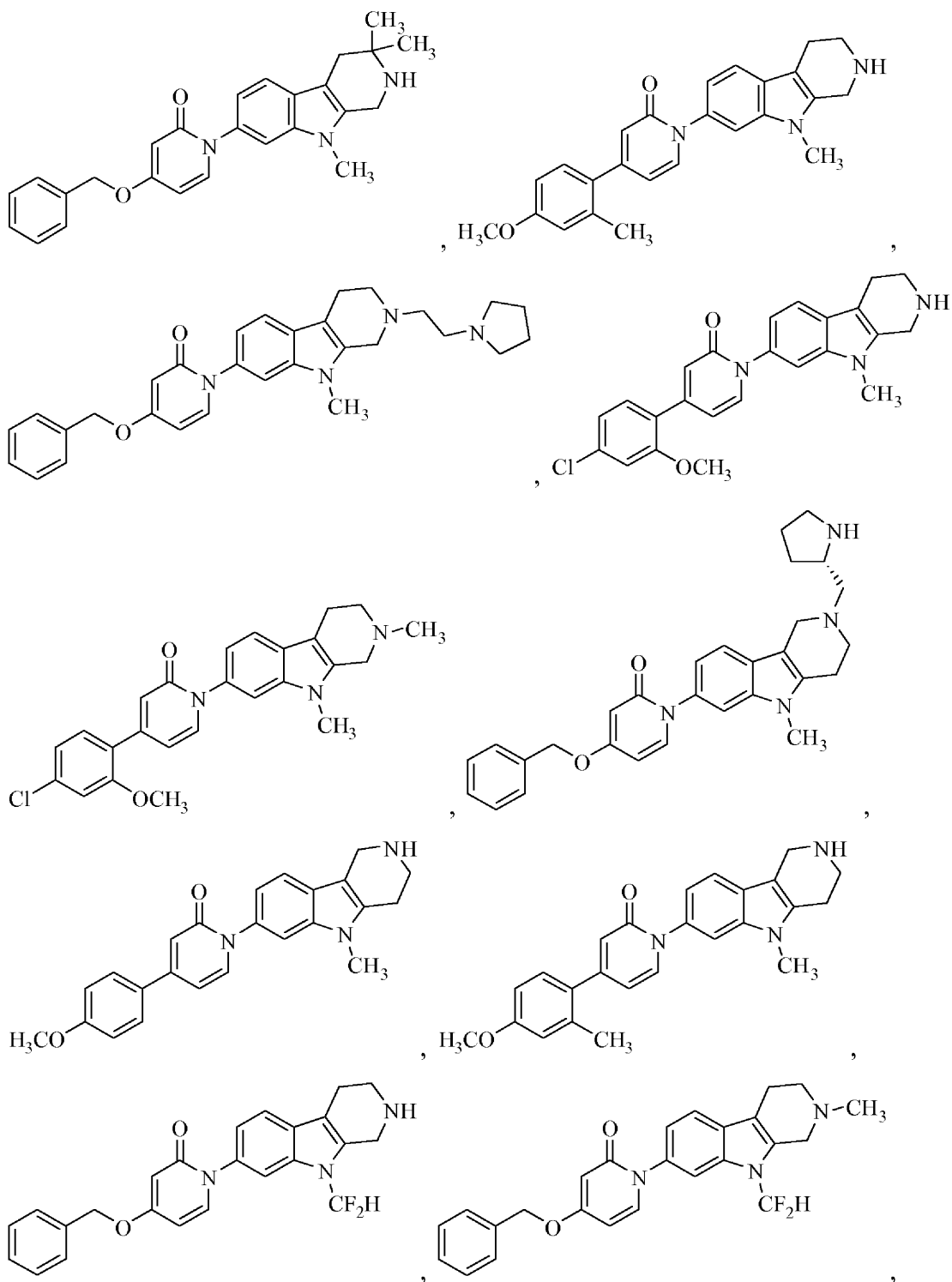


,



,





10

20

30



【 0 0 2 0 】

本発明のいくつかの実施形態によれば、当該化合物は、その薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、上記塩はHCl塩である。また、本発明の実施形態によれば、本明細書に記載の化合物およびその薬学的に許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む医薬組成物も提供される。

【 0 0 2 1 】

また、本発明の実施形態によれば、肥満の軽減を必要とする患者に肥満の軽減に有効な量の本明細書に記載の化合物を投与することを含む肥満の治療方法も提供される。

【 0 0 2 2 】

また、本発明の実施形態によれば、不安症の治療を必要とする患者に治療的に有効な量の本明細書に記載の化合物を投与することを含む不安症の治療方法も提供される。

10

【 0 0 2 3 】

また、本発明の実施形態によれば、鬱病の治療を必要とする患者に治療的に有効な量の本明細書に記載の化合物を投与することを含む鬱病の治療方法も提供される。

【 0 0 2 4 】

また、本発明の実施形態によれば、非アルコール性脂肪肝疾患の治療を必要とする患者に治療的に有効な量の本明細書に記載の化合物を投与することを含む非アルコール性脂肪肝疾患の治療方法も提供される。

【 0 0 2 5 】

また、本発明の実施形態によれば、MCH₁受容体モジュレーターを用いた治療に感受性のある疾患または状態の治療を必要とする患者に治療的に有効な量の本明細書に記載の化合物を投与することを含む、MCH₁受容体モジュレーターを用いた治療に感受性のある疾患または状態の治療方法も提供される。

20

【 0 0 2 6 】

定義

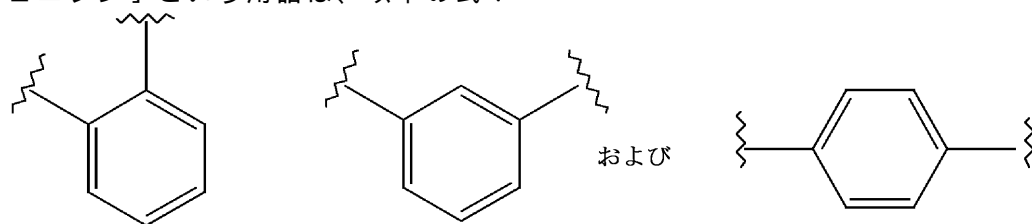
本明細書全体を通して、用語および置換基はそれらの定義を保持する。アルキルは、直鎖状、分岐鎖状または環状炭化水素構造およびそれらの組み合わせを含むことを意図している。別段の制限がない限り、アルキルという用語は20個以下の炭素からなるアルキルを指す。低級アルキルとは、1、2、3、4、5および6個の炭素原子からなるアルキル基を指す。低級アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、s-ブチルおよびt-ブチルなどが挙げられる。シクロアルキルはアルキルの一部であり、3、4、5、6、7および8個の炭素原子からなる環状炭化水素基を含む。シクロアルキル基の例としては、c-プロピル、c-ブチル、c-ペンチル、ノルボルニル、アダマンチルなどが挙げられる。

30

【 0 0 2 7 】

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

40



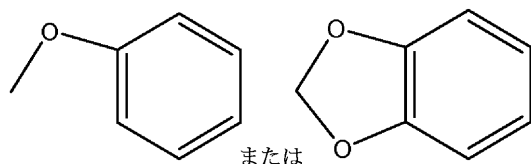
のオルト、メタまたはパラ残基を指す。

【 0 0 2 8 】

アルコキシまたはアルコキシルとは、酸素を介して親構造に結合される直鎖状、分岐鎖

50

状、環状の立体配置およびそれらの組み合わせを有する、1、2、3、4、5、6、7または8個の炭素原子からなる基を指す。その例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられる。低級アルコキシとは、1～4個の炭素を含む基を指す。本特許出願の目的では、アルコキシは、各酸素原子が原子、鎖または環に結合されているメチレンジオキシおよびエチレンジオキシも含み、メチレンジオキシ基またはエチレンジオキシ基は、環を形成するように該原子、鎖または環からペンダント状になっている。従って、例えば、アルコキシで置換されたフェニルは、例えば、



10

であってもよい。

【0029】

オキサアルキルとは、1つまたは複数の炭素（およびそれらと結合した水素）が酸素で置換されているアルキル残基を指す。その例としては、メトキシプロポキシ、3,6,9-トリオキサデシルなどが挙げられる。オキサアルキルという用語は、当技術分野で理解される通りのものが意図されており[米国化学会(the American Chemical Society)発行のNomenclature and Indexing of Chemical Substances for Chemical Abstractsの¶196(但し¶127(a)に制限されない)を参照]、すなわち、オキサアルキルという用語は、酸素が単結合を介してその隣接する原子に結合している(エーテル結合を形成している)化合物を指す。同様に、チアアルキルおよびアザアルキルとは、1つまたは複数の炭素が硫黄または窒素でそれぞれ置換されているアルキル残基を指す。その例としてはエチルアミノエチルおよびメチルチオプロピルが挙げられる。

20

【0030】

アシルとは、カルボニル官能基を介して親構造に結合し、飽和、不飽和、芳香族およびそれらの組み合わせの、直鎖状、分岐鎖状、環状の立体配置を有する、1、2、3、4、5、6、7および8個の炭素原子からなる基を指す。アシル残基中の1つまたは複数の炭素は、親構造への結合点がカルボニルに保たれる限り、窒素、酸素または硫黄によって置換されていてもよい。その例としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、イソブチリル、t-ブトキシカルボニル、ベンゾイル、ベンジルオキシカルボニルなどが挙げられる。低級アシルとは、1～4個の炭素を含む基を指す。

30

【0031】

アリールおよびヘテロアリールとはそれぞれ、置換基としての芳香族環または芳香族複素環を指す。ヘテロアリールは、O、NまたはSから選択される1つ、2つまたは3つのヘテロ原子を含む。どちらも、5員もしくは6員の単環式の芳香族環または芳香族複素環、9員もしくは10員の二環式の芳香族環または芳香族複素環、および13員もしくは14員の三環式の芳香族環または芳香族複素環を指す。6、7、8、9、10、11、12、13および14員の芳香族炭素環としては、例えば、ベンゼン、ナフタレン、インダン、テトラリンおよびフルオレンが挙げられ、5、6、7、8、9および10員の芳香族複素環としては、例えば、イミダゾール、ピリジン、インドール、チオフェン、ベンゾピラノン、チアゾール、フラン、ベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、ピリミジン、ピラジン、テトラゾールおよびピラゾールが挙げられる。

40

【0032】

アリールアルキルとは、アリール環に結合したアルキル残基を意味する。その例はベンジル、フェネチルなどである。

【0033】

置換アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルなどは、各残基中の最大3つのH原子がアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボ

50

キシ、カルボアルコキシ（アルコキシカルボニルともいう）、カルボキサミド（アルキルアミノカルボニルともいう）、シアノ、カルボニル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルチオ、スルホキシド、スルホン、アシルアミノ、アミジノ、フェニル、ベンジル、ヘテロアリアル、フェノキシ、ベンジルオキシまたはヘテロアリアルオキシで置換されている、アルキル、アリアル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルを指す。

【0034】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。

【0035】

「プロドラッグ」という用語は、生体内でより活性となる化合物を意味する。一般にプロドラッグの薬物への変換は、哺乳類の肝臓または血液中での酵素過程によって生じる。本発明の化合物の多くは、体循環に吸収されずに化学修飾され得、このような場合、体内での活性化は、（胃における酸触媒開裂におけるような）化学作用、あるいは消化管内の酵素およびマイクロフローラの仲介によって引き起こされ得る。

【0036】

いくつかの置換基の特性の説明では、特定の置換基が結合して環を形成し得ると説明されている。別段の記載がない限り、そのような環は、様々な程度の不飽和（完全な飽和から完全な不飽和まで）を示し得、ヘテロ原子を含み得、低級アルキルまたはアルコキシで置換され得ることが意図されている。

【0037】

本発明の化合物は放射標識形態で存在することができる、すなわち当該化合物は、通常自然に見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する1つまたは複数の原子を含有し得ることが分かるであろう。水素、炭素、リン、フッ素、ヨウ素および塩素の放射性同位体としてはそれぞれ、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{125}I および ^{137}Cs が挙げられる。これらの放射性同位体および/または他の原子の他の放射性同位体を含む化合物も本発明の範囲に含まれる。本明細書に記載の放射性標識化合物およびそのプロドラッグは、一般に当業者に周知の方法で調製することができる。好都合なことには、そのような放射性標識化合物は、非放射性標識試薬の代わりに容易に入手可能な放射性標識試薬を使用することによって、実施例およびスキームに開示されている手順を実行して調製することができる。

【0038】

「治療または予防方法」という用語は、脂質異常に伴う症状および/または影響からの改善、予防または軽減を意味する。本明細書で使用される「予防」という用語は、急性発症を未然に防ぐか緩和するため、あるいは、慢性状態の場合にはその状態の可能性または重症度を低下させるために事前に薬剤を投与することを指す。医療技術分野の当業者（本方法の特許請求の範囲はこれらの者を対象としている）は、「予防する」という用語は絶対語ではないことを認識している。医療技術分野では、この用語は、状態の可能性または重症度を大幅に低下させるために薬物を予防的に投与することを指し、これが出願人の特許請求の範囲において意図されている意味であることが理解されるべきである。本明細書で使用されているように、患者の「治療」という場合、予防を含むことが意図されている。本願全体を通して、様々な参考文献が参照される。特許文献、特許出願、特許公報および本明細書で言及される参考文献はそれぞれ、その開示内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0039】

「哺乳類」という用語は、その辞書の意味で使用される。「哺乳類」という用語は、例えば、マウス、ハムスター、ラット、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギおよびウマ、サル、イヌ（例えば、カニスファミリアリス(*Canis familiaris*))、ネコ、ウサギ、モルモット、およびヒトなどの霊長類を含む。

【0040】

本明細書に記載の化合物は、1つまたは複数の不斉中心を有していてもよく、従って、

エナンチオマー、ジアステレオマーおよび他の立体異性形態を生じさせ得る。各不斉中心は、絶対立体化学の観点から、(R) - または (S) - として定義され得る。本発明は、ラセミ体および光学的に純粋な形態を含むそのような可能な全ての異性体ならびにそれらの混合物を含むことが意図される。光学的に活性な (R) - および (S) - 、(-) - および (+) - 、または (D) - および (L) - 異性体は、キラルシントロンまたはキラル試薬を用いて調製してもよいし、従来の技術で分割してもよい。本明細書に記載の化合物は、オレフィン系二重結合または他の幾何学的非対称中心を有し、別段の定めがない場合には、当該化合物は、E および Z 幾何異性体の両方を含むことが意図されている。本明細書に出現するいずれの炭素 - 炭素二重結合の立体配置も便宜のためのみに選択されており、特定の立体配置を表わすことは意図されていない。従って、E として本明細書に恣意的に示される炭素 - 炭素二重結合は、Z、E または任意の割合のその 2 つの混合物であってもよい。同様に、全ての互変異性型も含まれることが意図されている。

10

【0041】

本明細書で使用され、かつ当業者によって理解されるように、「化合物」という記述は、その化合物の塩、溶媒和物および包接錯体ならびに任意の立体異性形態、または任意の割合のそのようないずれの形態のその化合物の混合物をも含むことが意図されている。従って、本発明のいくつかの実施形態によれば、医薬組成物、治療方法、および化合物自体との文脈における化合物を含む本明細書に記載の化合物は、塩の形態として提供される。本発明のいくつかの実施形態によれば、その塩は塩酸塩である。

【0042】

20

「鏡像体過剰率」という用語は当技術分野で周知であり、a b の a + b への分解に対して以下のように定義されている。

$$ee_a = \left(\frac{a \text{ の 濃 度 } - b \text{ の 濃 度 }}{a \text{ の 濃 度 } + b \text{ の 濃 度 }} \right) \times 100$$

「鏡像体過剰率」という用語は、どちらも同じ現象の測定であるという点において、「光学純度」という、より古い用語に関連している。鏡像体過剰率 (ee) の値は、0 ~ 100 の数であり、ゼロはラセミ体であり、100 は純粋な単一のエナンチオマーである。これまで 98 % 光学的に純粋であると呼ばれていた化合物は、現在ではより正確に 96 % ee と表現されている。言い換えると、90 % ee は、当該材料中に 1 つのエナンチオマーが 95 % およびその他が 5 % で存在することを示している。

30

【0043】

「保護」、「脱保護」および「保護された」官能基という用語が本願全体を通して使用されている。そのような用語は、当業者によって良く理解されており、一連の試薬による連続的処置に伴うプロセスとの関連で使用される。その関連では、保護基は、プロセス工程時に官能基を遮蔽するために使用される基を指し、そのような工程時に遮蔽されていない官能基は反応するが、そのような反応は望ましくない。保護基はそのような工程での反応を防止するが、後に保護基を除去して元の官能基を露出させ得る。保護基の除去すなわち「脱保護」は、官能基が干渉する 1 つまたは複数の反応の終了後に行なわれる。従って、本発明のプロセス内のように、一連の試薬が特定されている場合には、当業者は、「保護基」として好適である基を容易に想定できる。その目的に適した基は、化学分野における標準的な教科書、例えば、T.W.Greene 著「Protective Groups in Organic Synthesis」(John Wiley & Sons 社、ニューヨーク、1991 年) に論じられており、その内容が参照により本明細書に組み込まれる。「Protection for the Hydroxyl Group, Including 1,2- and 1,3-Diols」と題する章 (10 ~ 86 頁) が特に注目されている。

40

【0044】

以下の略語および用語は全体を通して以下に示される意味を有する：Ac = アセチル；Bu = ブチル；c - = シクロ；DIEA = N, N - ジイソプロピルエチルアミン；TEA = トリエチルアミン；HOAc = 酢酸；mesyl = メタンスルホニル；rt = 室温；sat'd = 飽和；s - = 2 級；t - = 3 級；TMS = トリメチルシリル；tosyl = p

50

- トルエンシルホニル ; T F A = トリフルオロ酢酸 ; H A T U = 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ヘキサフルオロホスファート。H P L C、T H F、D C M および D M S O という略語は、高速液体クロマトグラフィー、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンおよびジメチルスルホキシドをそれぞれ表わす。M e、E t、P h、T f、T s、B o c および M s という略語は、メチル、エチル、フェニル、トリフルオロメタンスルホニル、トルエンシルホニル、ブチルオキシカルボニルおよびメタンスルホニルをそれぞれ表わす。d p p f という用語は、1 , 1 ' - ビス - (ジホスフェニルホスフィノ) フェロセンを指す。有機化学者 (すなわち、当業者) が利用する略語の総一覧が the Journal of Organic Chemistry の各巻の創刊号に掲載されている。「Standard List of Abbreviations」と題する表の中に通常提示されている上記リストは、参照により本明細書に組み込まれる。

10

【 0 0 4 5 】

本発明の化合物は原末 (raw chemical) とて投与可能であり得るが、それらを医薬組成物として提供することが好ましい。本発明の一実施形態によれば、式 I の化合物あるいはその薬学的に許容される塩または溶媒和物を含む医薬組成物が、1 つまたは複数のその薬学的に許容される担体および場合により 1 つまたは複数の他の治療成分と共に提供される。1 つまたは複数の担体は、製剤の他の成分と適合しており、かつそのレシピエントに有害でないという意味で「許容可能」でなければならない。さらに、その塩も含む「化合物」という用語に関する上記記載にも関わらず、独立請求項で化合物またはその薬学的に許容される塩に言及する場合には、「化合物」について記載している独立請求項がその塩も指すものとして理解されるため、従属請求項においてその塩に関して明確に言及していない場合であっても、そのような化合物について言及する独立請求項に従属する請求項も当該化合物の薬学的に許容される塩も含むことが理解されるであろう。

20

【 0 0 4 6 】

当該製剤としては、経口投与、非経口投与 (皮下、皮内、筋肉内、静脈および関節内投与を含む)、直腸および局所投与 (経皮、口腔、舌下および眼球内投与を含む) に適した製剤が挙げられる。最も好適な経路は、レシピエントの状態および障害によって異なり得る。当該製剤は、都合良く、単位剤形で提供され得、薬学の技術分野で周知の任意の方法によって調製され得る。そのような方法は、式 I の化合物あるいはその薬学的に許容される塩または溶媒和物 (「活性成分」) を、1 つまたは複数の副成分を構成する担体と混合する工程を含む。一般に、当該製剤は、活性成分を液体担体または微粉化した固体担体あるいはその両方と均一かつ密接に混合した後、必要であれば、その生成物を所望の製剤に成形することによって調製される。

30

【 0 0 4 7 】

経口投与に適した製剤は、一定量の活性成分をそれぞれ含有するカプセル剤、カシェ剤または錠剤などの分離単位として、粉末剤または顆粒剤として、水性液体または非水性液体中の溶液または懸濁液として、あるいは水中油型液体乳剤または油中水型液体乳剤として提供してもよい。また、当該活性成分は、巨丸剤、舐剤またはペースト剤として提供してもよい。

【 0 0 4 8 】

錠剤は、場合により 1 つまたは複数の副成分と共に、圧縮または成形によって作製され得る。圧縮錠は、好適な機械中で、場合により結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、潤滑剤、表面活性剤または分散剤と混合した粉末または顆粒などの自由流動性形態の活性成分を圧縮して調製され得る。湿製錠剤は、好適な機械中で、不活性液体希釈剤で湿らせた粉状化合物の混合物を成形して作製され得る。錠剤は、場合により被覆したり刻み目を入れてもよく、その中の活性成分を除法放出、遅延放出または制御放出するように製剤化してもよい。

40

【 0 0 4 9 】

当該医薬組成物は、「薬学的に許容される不活性担体」を含んでいてもよく、この表現は、1 つまたは複数の不活性賦形剤を含むことが意図されており、不活性賦形剤としては

50

、澱粉、ポリオール、造粒剤、微結晶性セルロース、希釈剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などが挙げられる。所望であれば、本開示の組成物の錠剤製剤を標準的な水溶液法または非水溶液法で被覆してもよく、「薬学的に許容される担体」は、制御された放出手段も包含する。

【0050】

また、医薬組成物は、場合により、他の治療成分、凝固阻止剤、防腐剤、甘味剤、着色剤、香料、乾燥剤、可塑剤、染料なども含んでいてもよい。そのような任意成分はいずれも製剤の安定性を確実にするために式Ⅰの化合物と適合するものでなければならない。当該組成物は、必要に応じて、例えばラクトース、グルコース、フラクトース、ガラクトース、トレハロース、スクロース、マルトース、ラフィノース、マルチトール、メレジトース、スタキオース、ラクチトール、パラチニット、澱粉、キシリトール、マンニトール、ミオイノシトール、およびそれらの水和物、アミノ酸類（例えば、アラニン、グリシンおよびベタイン）、ペプチド類、ならびにタンパク質（例えば卵白）などの他の添加剤を含有していてもよい。

【0051】

薬学的に許容される担体および薬学的に許容される不活性担体および上記付加的成分として使用される賦形剤の例としては、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、抗菌剤および被覆剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0052】

成人の用量範囲は、一般に経口で0.005mg～10g/日である。分離単位で提供される錠剤または他の投与形態は、都合良く、そのような用量またはその数倍の量、例えば、5mg～500mg、通常は約10mg～200mgの単位で有効な量の式Ⅰの化合物を含有し得る。患者に投与される化合物の正確な量は、主治医の責任となる。ただし、採用される用量は、患者の年齢および性別、治療される正確な障害ならびにその重症度を含む複数の要因によって異なる。用量単位（例えば、経口用量単位）は、例えば、1～30mg、1～40mg、1～100mg、1～300mg、1～500mg、2～500mg、3～100mg、5～20mg、5～100mg（例えば、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg）の本明細書に記載の化合物を含むことができる。

【0053】

医薬組成物およびその製剤についてのさらなる情報は、例えば、Remington著「The Science and Practice of Pharmacy」第20版（2000年）を参照されたい。当該薬剤は、例えば、静脈注射、筋肉内注射、皮下注射、腹腔内注射、局所、舌下、関節内（関節中）、皮内、口腔、眼内（眼球内を含む）、鼻腔内（カニユーレを用いることを含む）、あるいは他の経路によって投与することができる。当該薬剤は、経口で、例えば、一定量の活性成分を含有する錠剤またはカシェ剤、ゲル剤、小丸薬、ペースト剤、シロップ剤、巨丸剤、舐剤、スラリー剤、カプセル剤、粉末剤、顆粒剤として、水性液体または非水性液体中の溶液または懸濁液として、水中油型液体乳剤または油中水型液体乳剤として、ミセル製剤を介して（例えば、国際公開第WO97/11682号を参照）、リボソーム製剤を介して（例えば、欧州特許第736299号、国際公開第WO99/59550号および第WO97/13500号を参照）、国際公開第WO03/094886号に記載の製剤を介して、あるいはいくつかの他の形態で投与することができる。また、当該薬剤は、経皮的に（すなわち、リザーバ型またはマトリックス型パッチ、極微針、熱穿孔（thermal poration）、皮下注射針、イオン導入、電気穿孔、超音波または他の超音波導入形態、ジェット式注射あるいは上記方法のいずれかの組み合わせ（Prausnitzら、2004年、Nature Reviews Drug Discovery 3:115）によって）投与することもでき

10

20

30

40

50

る。当該薬剤は、局所的に、例えば、損傷部位において損傷した血管に投与することができる。当該薬剤は、ステントに被覆することができる。当該薬剤は、米国特許出願公開第20020061336号に記載されているヒドロゲル粒子剤を用いる高速経皮粒子注入技術を用いて投与することができる。さらなる粒子剤が国際公開第WO00/45792号、国際公開第WO00/53160号および国際公開第WO02/19989号に記載されている。硬膏剤およびその吸収促進剤ジメチルイソソルビドを含有する経皮剤の一例が国際公開第WO89/04179号に記載されている。国際公開第WO96/11705号は、経皮投与に適した剤を示している。

【0054】

当該薬剤は、座剤の形態で、あるいは他の腔内または直腸内手段によって投与することができる。当該薬剤は、国際公開第WO90/07923号に記載されている膜貫通剤で投与することができる。当該薬剤は、米国特許第6,485,706号に記載されている脱水粒子を介して非侵襲的に投与することができる。当該薬剤は、国際公開第WO02/49621号に記載されている腸溶性薬物剤で投与することができる。当該薬剤は、米国特許第5,179,079号に記載されている剤を用いて鼻内に投与することができる。非経口注射に適した剤が国際公開第WO00/62759号に記載されている。当該薬剤は、米国特許出願公開第20030206939号および国際公開第WO00/06108号に記載されているカゼイン剤を用いて投与することができる。当該薬剤は、米国特許出願公開第20020034536号に記載されている微粒子剤を用いて投与することができる。

【0055】

当該薬剤は、単独で、あるいは他の好適な構成成分と組み合わせて、気道内注入（注射器による溶液の肺への送達）、リポソームの気管内送達、ガス注入（注射器または任意の他の同様な装置による肺への粉末剤の投与）およびエアロゾル吸入（但し、これらに限定されない）を含むいくつかの技術を利用する肺経路によって投与することができる。エアロゾル（例えば、ジェットまたは超音波ネブライザ、定量吸入器（MDI）、および乾燥粉末吸入器（DPI））も鼻腔内投与で 사용할 ことができる。エアロゾル剤は、気体媒質中の固形物および液滴の安定な分散液または懸濁液であり、ヒドロフルオロアルカン類（HFA、すなわちHFA-134aおよびHFA-227、またはそれらの混合物）、ジクロロジフルオロメタン（または、Propellant 11、12および/または114の混合物などの他のクロロフルオロカーボン噴射剤）、プロパン、窒素などの加圧された許容可能な噴射剤中に入れることができる。経肺剤は、脂肪酸類および糖類などの透過促進剤、キレート剤、酵素阻害剤（例えば、プロテアーゼ阻害剤）、アジュバント（例えば、グリココール酸、サーファクチン、スパン85およびナファモスタット）、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウムまたはクロロブタノール）およびエタノール（通常は最大5重量%だが、場合により最大20重量%）を含んでいてもよい。エタノールは、絞り弁の機能を向上させ、かつ場合によっては分散液の安定性も向上させることができるため、エアロゾル組成物に通常含まれている。

【0056】

また、経肺剤は界面活性剤を含んでいてもよく、界面活性剤としては胆汁塩および米国特許第6,524,557号および本明細書中の参考文献に記載されているものが例として挙げられるが、これらに限定されない。米国特許第6,524,557号に記載されている界面活性剤、例えば、C₈~C₁₆脂肪酸塩、胆汁塩、リン脂質またはアルキル糖は、それらのうちのいくつかは剤中の化合物の吸収を促進させることが報告されているため好都合である。

【0057】

本発明では、適当な担体と混合された治療的に有効な量の活性化合物を含み、かつ乾燥粉末吸入器と共に使用されるように構成された乾燥粉末剤も適している。本発明の乾燥粉末剤に添加できる吸収促進剤としては、米国特許第6,632,456号に記載されているものが挙げられる。国際公開第WO02/080884号は、粉末の表面改質のた

10

20

30

40

50

めの新しい方法について記載している。エアロゾル製剤としては、米国特許第5,230,884号、米国特許第5,292,499号、国際公開第WO017/8694号、国際公開第WO01/78696号、米国特許出願公開第2003019437号、米国特許出願公開第20030165436号および国際公開第WO96/40089号(植物油を含む)のエアロゾル製剤が挙げられる。吸入に適した叙放性製剤が、米国特許出願公開第20010036481A1号、第20030232019A1号および米国特許出願公開第20040018243A1号ならびに国際公開第WO01/13891号、国際公開第WO02/067902号、国際公開第WO03/072080号および国際公開第WO03/079885号に記載されている。

【0058】

10

微小粒子を含有する経肺製剤が、国際公開第WO03/015750号、米国特許出願公開第20030008013号および国際公開第WO00/00176号に記載されている。安定なガラス状粉末を含有する経肺製剤が米国特許出願公開第20020141945号および米国特許第6,309,671号に記載されている。他のエアロゾル製剤が欧州特許第1338272A1号、国際公開第WO90/09781号、米国特許第5,348,730号、米国特許第6,436,367号、国際公開第WO91/04011号および米国特許第6,294,153号に記載されており、米国特許第6,290,987号は、エアロゾルまたは他の手段を介して投与できるリポソーム系製剤について記載している。

【0059】

20

吸入用の粉末製剤が米国特許出願公開第20030053960号および国際公開第WO01/60341号に記載されている。当該薬剤は、米国特許出願公開第20010038824号に記載されているように鼻腔内に投与することができる。ネブライザでエアロゾルを生成するために緩衝食塩水溶液および類似の媒体に入れた薬剤が通常用いられる。単純なネブライザはベルヌーイの定理で動作し、空気または酸素の流れを用いて噴霧粒子を生成する。より複雑なネブライザは、超音波を用いて噴霧粒子を生成する。どちらの種類も当技術分野では周知であり、「Sprowls' American Pharmacy and Remington's The Science and Practice of Pharmacy」などの標準的な薬学の教科書に記載されている。

【0060】

30

エアロゾルを生成するための他の装置は、圧縮ガス、通常は加圧容器内で当該薬剤および任意の必要な賦形剤と混合されたヒドロフルオロカーボン類およびクロロフルオロカーボン類を用い、これらの装置も同様に「Sprowls and Remington」などの標準的な教科書に記載されている。

【0061】

当該薬剤は、半減期を向上させるためにリポソームに組み込むことができる。また、当該薬剤は、ポリエチレングリコール(PEG)鎖に結合させることもできる。ペグ化方法およびPEG複合体(すなわちPEG系ヒドロゲル、PEG修飾リポソーム)を含有するさらなる製剤については「Harris and Chess, Nature Reviews Drug Discovery 2:214-221」および本明細書中の参考文献に記載されている。当該薬剤は、ナノ渦巻形(nanocochleate)または渦巻形の送達媒体(BioDelivery Sciences International)を介して投与することができる。当該薬剤は、米国特許第5,204,108号に記載されているような製剤を用いて経粘膜的に(すなわち、膣、目または鼻などの粘膜面を介して)送達することができる。当該薬剤は、国際公開第WO88/01165号に記載されているようにマイクロカプセルに製剤化することができる。当該薬剤は、米国特許出願公開第20020055496号、国際公開第WO00/47203号および米国特許第6,495,120号に記載されている製剤を用いて口腔内に投与することができる。当該薬剤は、国際公開第WO01/91728A2号に記載されているナノエマルジョン製剤を用いて送達することができる。

40

【0062】

50

本発明の実施形態を代表する化合物を表 1 に示す。一般に、本発明の化合物は、容易に入手可能な出発物質、試薬および従来の合成手順を用いて、例えば以下に記載するような一般的な反応スキームに示されている方法またはその変形態態で調製してもよい。これらの反応では、本来知られているがここには述べられていない変形態態を使用することも可能である。

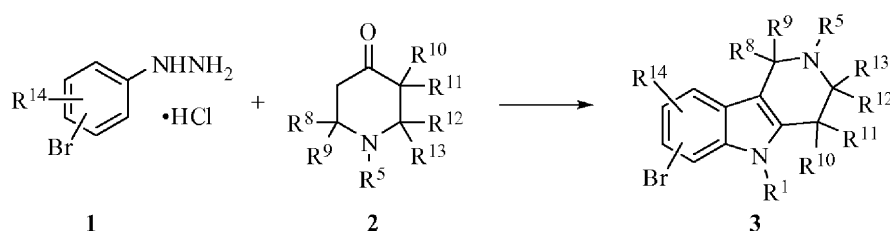
【0063】

本発明の化合物を得るプロセスを以下に示す。本発明の他の化合物は、本明細書に例示されている合成に類似した方法で調製してもよい。以下の手順はそのような方法を示す。さらに、本明細書に示す合成によって特定の立体化学構造を有するエナンチオマーを調製し得るが、任意の立体異性形態の式 I の化合物も本発明の範囲に含まれ、本明細書に示されている形態以外の立体異性形態の式 I の化合物の調製は、本明細書に示されている手順によって化学技術分野の当業者には明らかであろう。

【0064】

合成方法

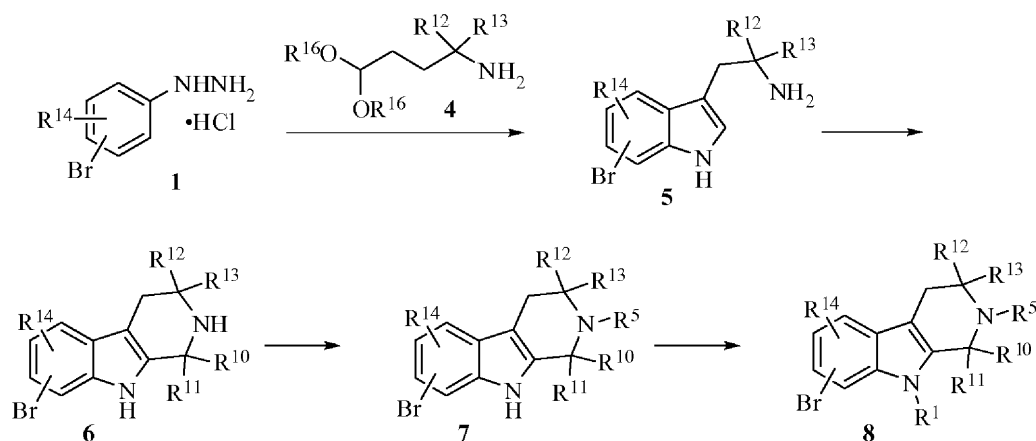
スキーム 1



式 3 (式中、R¹⁴ は H またはハロゲンであり、R¹ は H であり、R⁵ は、tert-ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルなどの保護基であり、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹² および R¹³ は、H または場合により置換されてもよいアルキルからそれぞれ独立して選択される) の化合物は、加熱 / 酸性条件下で、3 - プロモフェニルヒドラジンまたは 4 - プロモフェニルヒドラジン (式 1) (またはその塩) およびピペリジノン (式 2) から調製することができる。化合物 3 の任意の N5 - アルキル化または N5 - 保護によって、式 3 (式中、R¹ は、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルまたは p - トルエンシルホニルなどのアルキルまたは保護基である) の化合物を得ることができる。任意の N2 - 保護基 R⁵ の除去および還元的アミノ化、アルキル化またはアシル化によって、式 3 (式中、R⁵ はアルキルまたはアシルである) の化合物を得ることができる。

【0065】

スキーム 2

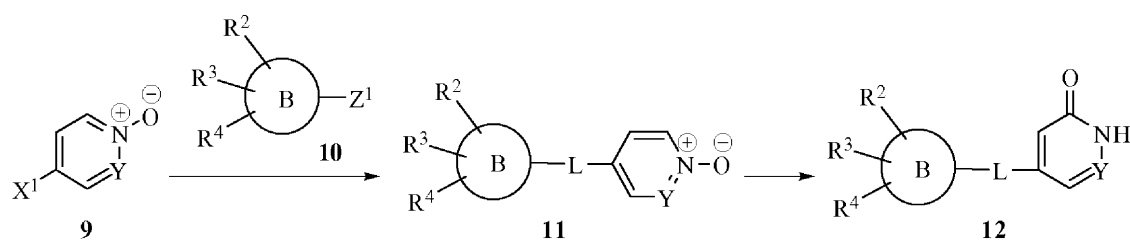


式 1 (式中、R¹⁴ は H またはハロゲンである) の化合物を、加熱条件下で式 4 (式中、R¹² および R¹³ は、H または場合により置換されてもよいアルキルからそれぞれ独立して選択され、R¹⁶ はアルキルである) の化合物および ZnCl₂ などのルイス酸で処理して、式 5 の化合物を得ることができる。式 5 の化合物を、加熱 / 酸性条件下でグリ

オキシル酸エチルで処理して、式 6 (式中、 R^{10} および R^{11} は H である) の化合物を得ることができる。あるいは、式 5 の化合物を、加熱 / 酸性条件下でケトンで処理して、式 6 (式中、 R^{10} および R^{11} は、場合により置換されてもよいアルキルである) の化合物を得ることができる。また、式 5 の化合物を、塩基性条件下で酸塩化物で処理し、次いで $POCl_3$ と共に加熱し、最後に $NaBH_4$ などの還元剤で処理して、式 6 (式中、 R^{10} は H であり、 R^{11} は場合により置換されてもよいアルキルである) の化合物を得ることもできる。テトラヒドロカルボリン環の N2 位の保護によって、式 7 (式中、 R^5 は tert - ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルなどの保護基である) の化合物を得ることができる。テトラヒドロカルボリン環の N9 位の保護によって、式 8 (式中、 R^1 は tert - ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルまたは p - トルエンシルホニルなどの保護基である) の化合物を得ることができる。あるいは、化合物 7 を水素化ナトリウムなどの塩基およびアルキル化剤で処理して、式 8 (式中、 R^1 は場合により置換されてもよいアルキルである) の化合物を得ることができる。N2 - 保護基 R^5 の任意の除去および還元的アミノ化、アルキル化またはアシル化によって式 8 (式中、 R^5 はアルキルまたはアシルである) の化合物を得ることができる。

【 0066 】

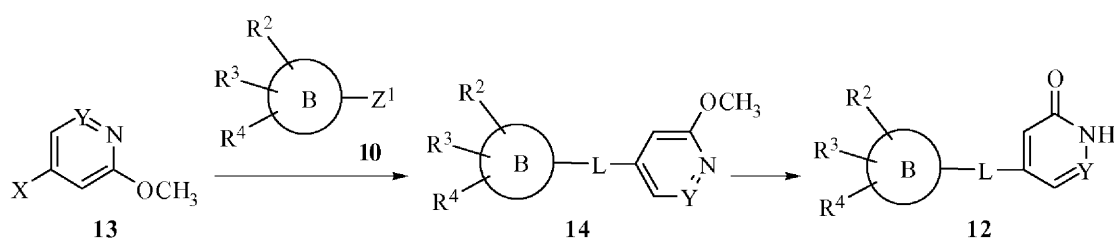
スキーム 3



式 12 (式中、B はアリールまたはヘテロアリールであり、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、H、- O - アルキル、S - アルキル、アルキル、ハロ、- CF_3 、および - CN からそれぞれ独立して選択され、Y は CH である) の化合物は、式 9 (式中、 X^1 は、塩素、臭素またはヨウ素であり、Y は CH である) の化合物を、式 10 (式中、B はアリールまたはヘテロアリールであり、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、H、- O - アルキル、アルキル、ハロ、- CF_3 および - CN からそれぞれ独立して選択され、 Z^1 は $B(OH)_2$ 、 $B(OR^{17})_2$ 、 SnR^{17}_3 などであり、 R^{17} はアルキルである) の化合物、パラジウム (0) などの触媒、および炭酸カリウムなどの塩基で処理して、式 11 (式中、L は直接結合である) の化合物を得ることによって調製することができる。あるいは、 Z^1 が - CH_2OH であり、B がアリール、ヘテロアリールまたはシクロアルキルである場合には、式 10 の化合物を加熱条件下で水素化ナトリウムなどの塩基および式 9 の化合物で処理して、式 11 (式中、L は - CH_2O - である) の化合物を得ることができる。次いで、式 11 の化合物を、加熱条件下で無水酢酸で処理し、次いで、周囲条件 ~ 加熱条件下でメタノールおよび水またはメタノールおよび水酸化ナトリウムで処理して、式 12 (式中、L は - CH_2O - または直接結合である) の化合物を得ることができる。

【 0067 】

スキーム 4

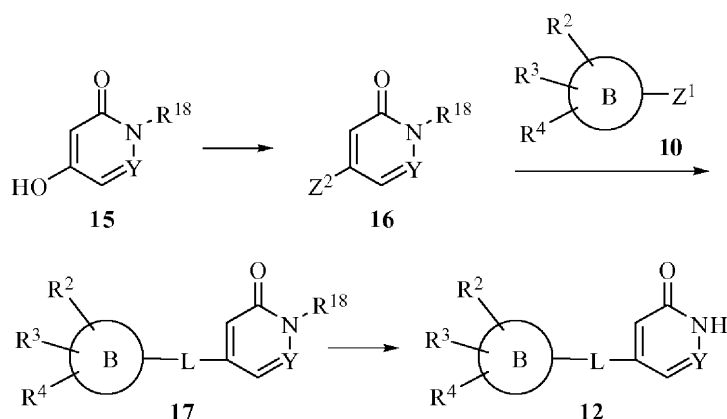


あるいは、式 12 (式中、B はアリールまたはヘテロアリールであり、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、H、- O - アルキル、S - アルキル、アルキル、ハロ、- CF_3 および - CN から

それぞれ独立して選択され、YはCHである)の化合物は、式13(式中、Xは塩素、臭素またはヨウ素であり、YはCHである)の化合物を、式10(式中、Z¹は-CH=CH-B(OR¹⁷)₂、B(OR¹⁷)₂、SnR¹⁷₃などであり、R¹⁷はHまたはアルキルである)の化合物、パラジウム(0)などの触媒、および炭酸カリウムなどの塩基で処理して、式14(式中、Lは、Z¹によって-CH=CH-または直接結合である)の化合物を得ることによって調製することもできる。Lが-CH=CH-である場合には、式14の化合物を水素雰囲気下でパラジウム炭素で処理して、式14(式中、Lは-CH₂CH₂-である)の化合物を得ることができる。あるいは、Z¹が-CH₂OHである場合には、式10の化合物を加熱条件下で式13の化合物、ヨウ化銅などの触媒、3, 4, 7, 8-テトラメチルフェナントロリンなどのリガンドおよび炭酸セシウムなどの塩基で処理して、式14(式中、Lは-CH₂O-である)の化合物を得ることができる。次いで、Lが-CH=CH-、-CH₂CH₂-、-CH₂O-または直接結合である場合には、式14の化合物を酸性条件下で加熱して式12(式中、Lはそれぞれ、-CH=CH-、-CH₂CH₂-、-CH₂O-または直接結合である)の化合物を得ることができる。

【0068】

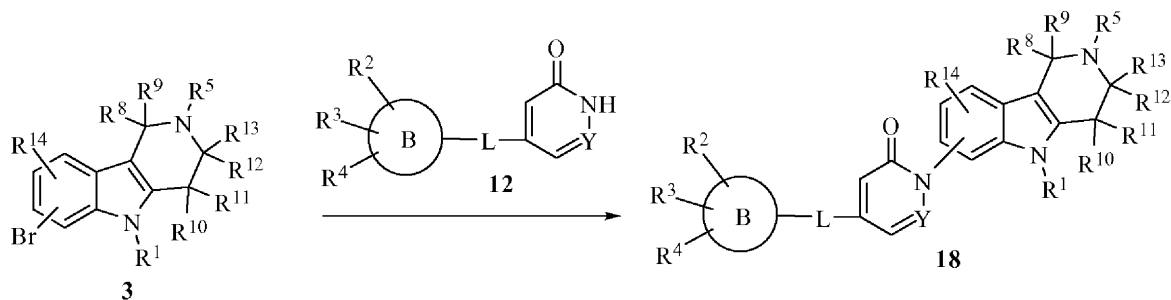
スキーム5



あるいは、式12(式中、Bはアリールまたはヘテロアリールであり、R²、R³、R⁴は、H、-O-アルキル、S-アルキル、アルキル、ハロ、-CF₃および-CNからそれぞれ独立して選択され、YはNである)の化合物は、式15(式中、YはNであり、R¹⁸はテトラヒドロピラン-2-イルなどの保護基である)の化合物から調製することができる。化合物15のヒドロキシル基を適当な活性化基に変換して式16の化合物を得ることができる。Z²がトリフラートである場合には、式15の化合物を、冷却条件下で、トリフルオロメチルスルホン酸無水物またはN-フェニルトリフルオロメタンスルホンアミド、およびトリエチルアミン、ピリジンまたはリチウムビス(トリメチルシリル)アミドなどの塩基で処理して、式16の化合物を得ることができる。式16の化合物を、加熱条件下で式10(式中、Bはアリールまたはヘテロアリールであり、R²、R³、R⁴は、H、-O-アルキル、S-アルキル、アルキル、ハロ、-CF₃および-CNからそれぞれ独立して選択され、Z¹は-CH=CH-B(OR¹⁷)₂、B(OH)₂、B(OR¹⁷)₂、SnR¹⁷₃などであり、R¹⁷はアルキルである)の化合物、パラジウム(0)などの触媒、および炭酸カリウムなどの塩基によって処理して、式17(式中、Lは、-CH=CH-または直接結合である)の化合物を得ることができる。化合物17の保護基R¹⁸の除去によって式12の化合物を得ることができる。

【0069】

スキーム6



式 18 (式中、B は、アリール、ヘテロアリールまたはシクロアルキルであり、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、H、-O-アルキル、-S-アルキル、アルキル、ハロ、-CF₃ および -CN からそれぞれ独立して選択され、L は、-CH₂-O-、-CH=CH-、-CH₂CH₂- または結合であり、Y は CH または N であり、 R^{14} は H またはハロゲンであり、 R^5 は、アルキル、アシルあるいは *tert*-ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルなどの保護基であり、 R^1 は、アルキルあるいは *tert*-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルまたは *p*-トルエンスルホニルなどの保護基であり、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は、H または場合により置換されてもよいアルキルからそれぞれ独立して選択される) の化合物は、式 3 (式中、 R^5 は、アルキル、アシルあるいは *tert*-ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルなどの保護基であり、 R^1 は、アルキルあるいは *tert*-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルまたは *p*-トルエンスルホニルなどの保護基である) の化合物を、加熱条件下でヨウ化銅などの触媒、トランス-1,2-ジアミノシクロヘキサンまたは 8-ヒドロキシキノリンなどのリガンド、炭酸カリウム、炭酸セシウムまたはリン酸カリウムなどの塩基および式 12 (式中、B は、アリール、ヘテロアリールまたはシクロアルキルであり、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、H、-O-アルキル、-S-アルキル、アルキル、ハロ、-CF₃ および -CN からそれぞれ独立して選択され、L は、-CH₂-O-、-CH=CH-、-CH₂CH₂- または結合であり、Y は CH または N である) の化合物で処理することによって調製することができる。N2-保護基 R^5 の除去およびその後の還元的アミノ化またはアルキル化によって式 18 (式中、 R^5 は、場合により置換されてもよいアルキル基である) の化合物を得ることができる。

【0070】

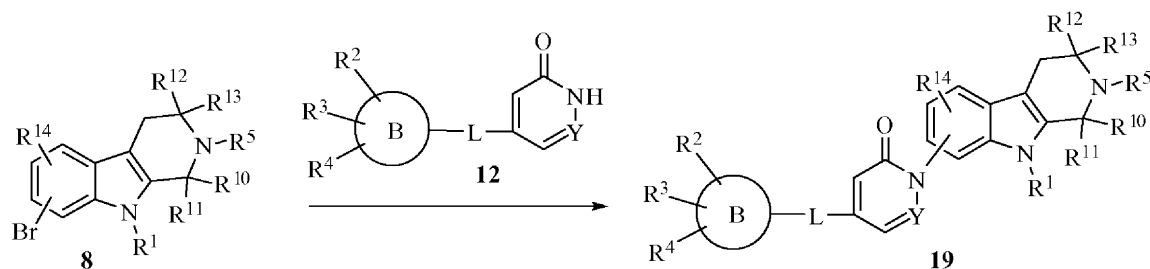
あるいは、脱保護後に、N2 をアシル化して式 18 (式中、 R^5 は、-C(=O)- R^6 または -C(=O)-O- R^7 であり、 R^6 および R^7 はそれぞれ、場合により置換されてもよいアルキルまたは場合により置換されてもよい複素環である) の化合物を得ることができる。さらに、 R^1 が保護基である場合には、その保護基を除去して式 18 (式中、 R^1 は H である) の化合物を得ることができる。

【0071】

あるいは、 R^1 保護基の除去後に、N5 をアルキル化して式 18 (式中、 R^5 は場合により置換されてもよいアルキルである) の化合物を得ることができる。

【0072】

スキーム 7



式 19 (式中、B は、アリール、ヘテロアリールまたはシクロアルキルであり、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、H、-O-アルキル、-S-アルキル、アルキル、ハロ、-CF₃ および

-CNからそれぞれ独立して選択され、Lは、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ または結合であり、YはCHまたはNであり、 R^1 はHまたはハロゲンであり、 R^5 は、アルキル、アシルあるいはtert-ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルなどの保護基であり、 R^1 は、アルキルあるいはtert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルまたはp-トルエンスルホニルなどの保護基であり、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は、Hまたは場合により置換されてもよいアルキルからそれぞれ独立して選択される)の化合物は、式3(式中、 R^5 は、アルキル、アシルあるいはtert-ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルなどの保護基であり、 R^1 は、アルキルあるいはtert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルまたはp-トルエンスルホニルなどの保護基である)の化合物を、加熱条件下で、ヨウ化銅などの触媒、トランス-1,2-ジアミノシクロヘキサンまたは8-ヒドロキシキノリンなどのリガンド、炭酸カリウム、炭酸セシウムまたはリン酸カリウムなどの塩基および式12(式中、Bは、アリール、ヘテロアリールまたはシクロアルキルであり、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、H、 $-\text{O}-$ アルキル、 $-\text{S}-$ アルキル、アルキル、ハロ、 $-\text{CF}_3$ および-CNからそれぞれ独立して選択され、Lは、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ または結合であり、YはCHまたはNである)の化合物で処理することによって調製することができる。N2-保護基 R^5 の除去およびその後の還元的アミノ化またはアルキル化によって式18(式中、 R^5 は、場合により置換されてもよいアルキル基である)の化合物を得ることができる。

【0073】

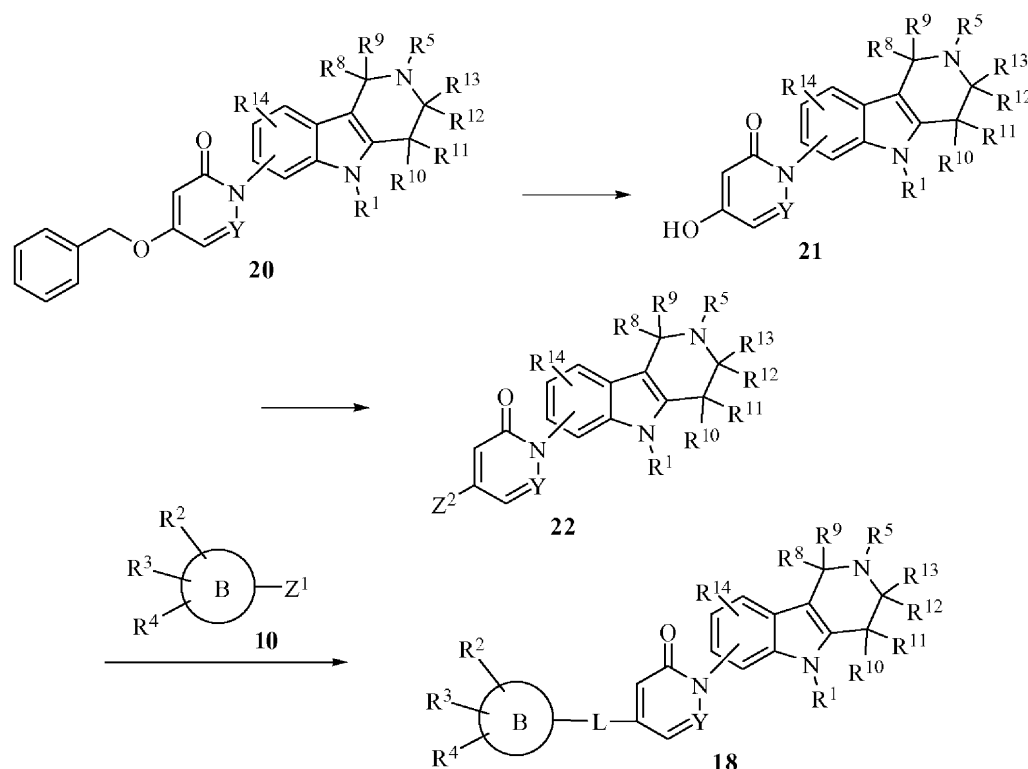
あるいは、脱保護後に、N2をアシル化して式18(式中、 R^5 は、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$ または $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^7$ であり、 R^6 および R^7 はそれぞれ、場合により置換されてもよいアルキルまたは場合により置換されてもよい複素環である)の化合物を得ることができる。さらに、 R^1 が保護基である場合には、その保護基を除去して式18(式中、 R^1 はHである)の化合物を得ることができる。

【0074】

あるいは、 R^1 保護基の除去後に、N5をアルキル化して式18(式中、 R^5 は場合により置換されてもよいアルキルである)の化合物を得ることができる。

【0075】

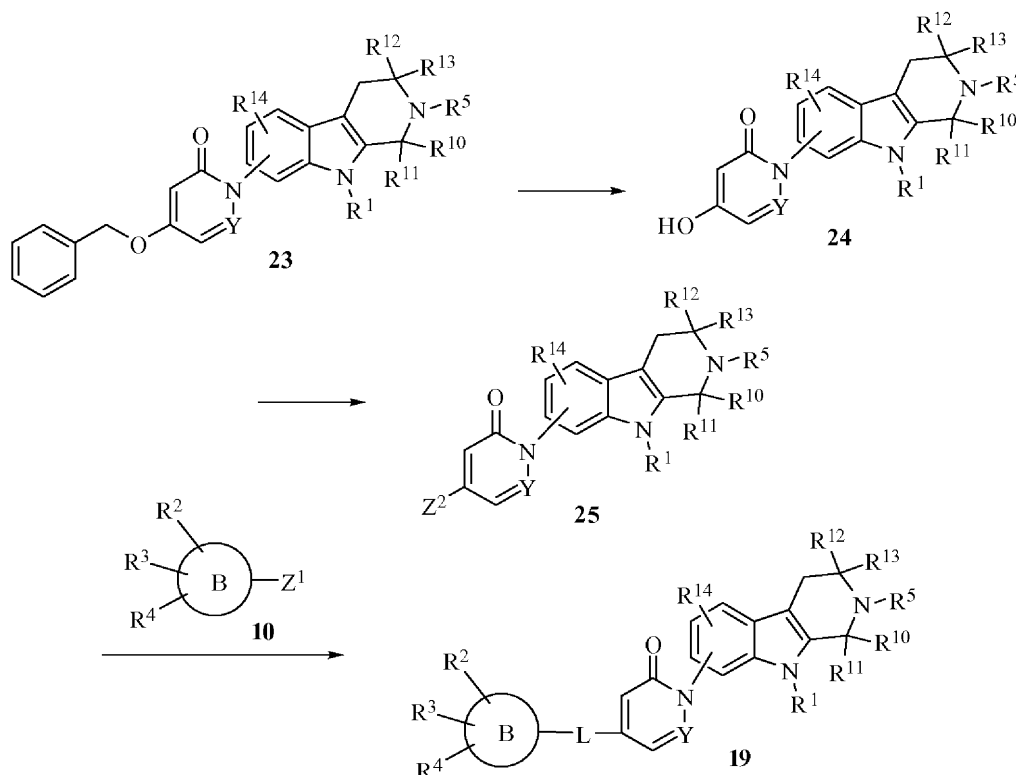
スキーム8



式 20 (式中、Y は CH または N であり、 R^{1-4} は H またはハロゲンであり、 R^5 は、アルキル、アシルあるいは *tert*-ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルなどの保護基であり、 R^1 は、アルキルあるいは *tert*-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルまたは *p*-トルエンスルホニルなどの保護基であり、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は、H または場合により置換されてもよいアルキルからそれぞれ独立して選択される) の化合物を、水素およびパラジウム炭素などの触媒で処理して、式 21 の化合物を得ることができる。式 21 の化合物のヒドロキシル基を適当な活性化基に変換して式 22 の化合物を得ることができる。 Z^2 がトリフラートである場合には、式 21 の化合物を、冷却条件下でトリフルオロメチルスルホン酸無水物または *N*-フェニルトリフルオロメタンスルホンアミド、およびピリジンまたはリチウムビス(トリメチルシリル)アミドなどの塩基で処理して、式 22 の化合物を得ることができる。式 22 の化合物を加熱条件下で式 10 (式中、B はアリールまたはヘテロアリールであり、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、H、-O-アルキル、-S-アルキル、アルキル、ハロ、-CF₃ および -CN からそれぞれ独立して選択され、 Z^1 は、-CH=CH-B(OR¹⁷)₂、B(OH)₂、B(OR¹⁷)₂、SnR¹⁷₃ などであり、 R^{17} はアルキルである) の化合物、パラジウム(0)などの触媒、および炭酸カリウムなどの塩基で処理して、式 18 (式中、L は -CH=CH- または直接結合である) の化合物を得ることができる。L が -CH=CH- である場合には、式 18 の化合物を水素雰囲気下でパラジウム炭素で処理して、式 18 (式中、L は -CH₂CH₂- である) の化合物を得ることができる。

【0076】

スキーム 9



式 23 (式中、Y は CH または N であり、 R^{1-4} は、H またはハロゲンであり、 R^5 は、アルキル、アシルあるいは *tert*-ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルなどの保護基であり、 R^1 は、アルキルあるいは *tert*-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルまたは *p*-トルエンスルホニルなどの保護基であり、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は、H または場合により置換されてもよいアルキルからそれぞれ独立して選択される) の化合物を水素およびパラジウム炭素などの触媒で処理して、式 24 の化合物を得ることができる。式 24 の化合物のヒドロキシル基を適当な活性化基に変換して式 25 の化合物を得ることができる。 Z^2 がトリフラートである場

合には、式 2 4 の化合物を、冷却条件下で、トリフルオロメチルスルホン酸無水物または N - フェニルトリフルオロメタンスルホンアミド、およびピリジンまたはリチウムビス(トリメチルシリル)アミドなどの塩基で処理して、式 2 5 の化合物を得ることができる。

【 0 0 7 7 】

式 2 5 の化合物を加熱条件下で式 1 0 (式中、B はアリールまたはヘテロアリールであり、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、H、- O - アルキル、- S - アルキル、アルキル、ハロ、- C F₃ および - C N からそれぞれ独立して選択され、 Z^1 は、- C H = C H - B (O R^{1 7})₂、B (O H)₂、B (O R^{1 7})₂、S n R^{1 7}₃ などであり、 $R^{1 7}$ はアルキルである) の化合物、パラジウム (0) などの触媒、および炭酸カリウムなどの塩基で処理して、式 1 9 (式中、L は - C H = C H - または直接結合である) の化合物を得ることができる。

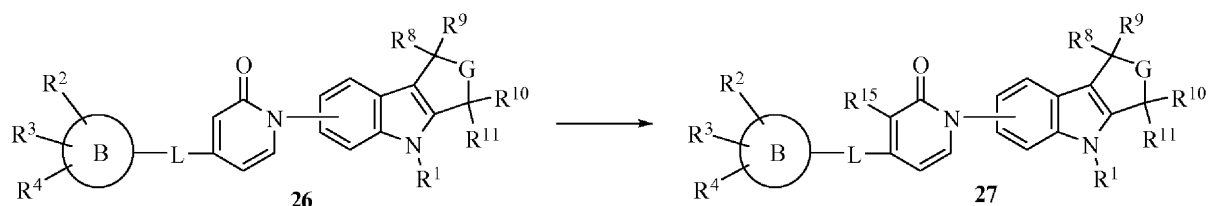
10

【 0 0 7 8 】

L が - C H = C H - である場合には、式 1 8 の化合物を水素雰囲気下でパラジウム炭素で処理して、式 1 8 (式中、L は - C H₂ C H₂ - である) の化合物を得ることができる。

【 0 0 7 9 】

スキーム 1 0



20

式 2 6 (式中、B はアリールまたはヘテロアリールであり、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、H、- O - アルキル、- S - アルキル、アルキル、ハロ、- C F₃、および - C N からそれぞれ独立して選択され、L は、- C H₂ - O -、- C H = C H -、- C H₂ C H₂ - または結合であり、G は、- C R^{1 2} R^{1 3} - N H - または - N H - C R^{1 2} R^{1 3} - であり、 R^1 はアルキルであり、 R^8 、 R^9 、 $R^{1 0}$ 、 $R^{1 1}$ 、 $R^{1 2}$ および $R^{1 3}$ は、H または場合により置換されてもよいアルキルからそれぞれ独立して選択される) の化合物を、2 - プロモプロパンなどのハロゲン化条件下および加熱条件下で処理して、式 2 7 (式中、 $R^{1 5}$ は臭素などのハロゲンである) の化合物を得ることができる。

30

【実施例】

【 0 0 8 0 】

特に断りのない限り、民間の供給業者から得られる試薬および溶媒を使用した。300、400または500 MHzにおいてBruker分光計を用いてプロトン核磁気共鳴 (N M R) スペクトルを得た。スペクトルは p p m () で示し、結合定数 J はヘルツで報告する。テトラメチルシラン (T M S) を内部標準として使用した。Finnigan LCQ Duo L C M S イオントラップエレクトロスプレーオン化 (E S I) または mass Varian 1200 L シングル四重極質量分光計 (s i n g l e q u a d r a p o l e m a s s s p e c t r o m e t e r) (E S I) のいずれか一方を用いて質量スペクトルを収集した。標準的な溶媒勾配プログラム (方法 A または方法 B) を用いて、254 nm または 223 nm での U V 検出によって Luna C18 (2) カラム (250 × 4 . 6 mm、P h e n o m e n e x 社製) または Gemini C18 カラム (250 × 4 . 6 mm、P h e n o m e n e x 社製) を用いて高速液体クロマトグラフィー (H P L C) 分析を達成した。

40

方法 A :

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

A = 0 . 0 2 5 % トリフルオロ酢酸を含む水

B = 0 . 0 2 5 % トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル

方法 B :

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

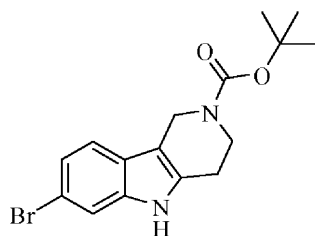
A = 0 . 0 2 5 % トリフルオロ酢酸を含む水

B = 0 . 0 2 5 % トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル

【 0 0 8 1 】

実施例 1 : 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 7 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル



化学式 : $C_{16}H_{19}BrN_2O_2$
 精密質量 : 350.06
 分子量 : 351.24

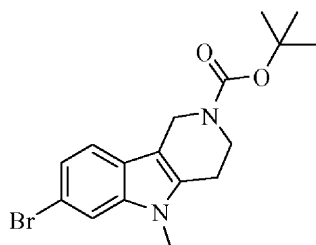
3 - ブロモフェニルヒドラジン (4 0 . 0 g 、 0 . 1 7 9 m o l) および N - B o c - 4 - オキシ - ピペリジン (3 5 . 4 g 、 0 . 1 7 9 m o l) をエタノール (3 6 8 m L) に溶解し、濃 H C l (7 2 m L) を添加した。次いで、反応混合物を 1 8 時間加熱還流し、濃縮して、1 0 % N H ₄ O H / メタノール (1 0 % 、 1 0 0 m L) で塩基性化した。溶媒を除去し、残渣を C H ₂ C l ₂ (1 . 2 L) 中に懸濁させた。次いで、B o c ₂ O (3 9 . 2 g 、 0 . 1 7 9 m o l) 、続いて D M A P (1 9 5 m g 、 1 . 6 m m o l) およびトリエチルアミン (4 6 . 4 m L 、 0 . 3 5 8 m o l) を添加し、反応は室温で 1 8 時間進行した。混合物を 0 . 5 N の H C l で洗浄し、有機相を除去し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過して、乾燥するまで濃縮した。得られた位置異性体の混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン / E t O A c 、 1 0 0 : 0 ~ 8 0 : 2 0 ~ 5 0 : 5 0 ~ 2 5 : 7 5) で精製して、黄色の固体としてより極性の表題化合物 (2 6 . 2 g 、 4 2 %) を得た。

¹H NMR (300 MHz, C D C l ₃) δ 8.16 (br s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 溶媒により部分的に遮蔽), 7.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.80 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.79 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H)

【 0 0 8 2 】

b) 7 - ブロモ - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドー

ル - 2 (5 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル



化学式: $C_{17}H_{21}BrN_2O_2$
 精密質量: 364.08
 分子量: 365.26

水素化ナトリウム（鉱油中 60 重量 % の分散液、4.19 g、0.105 mol）を、窒素下室温で、7-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-2(5H)-カルボン酸 tert-ブチル（23.6 g、0.07 mol）の DMF（300 mL）溶液に数回に分けて添加した。1 時間後、ヨウ化メチル（14.8 g、6.47 mL、0.105 mol）を添加し、さらに 2 時間反応を進行させた。混合物の反応を水で停止させると、固体が溶液から沈殿した。従って、懸濁液を H_2O で 2 L まで希釈し、濾過した。固体を水で十分に洗浄した後、 CH_2Cl_2 に溶解し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して、乾燥するまで濃縮した。これにより、表題化合物（22.4 g、91%）を黄色の固体として得た。

10

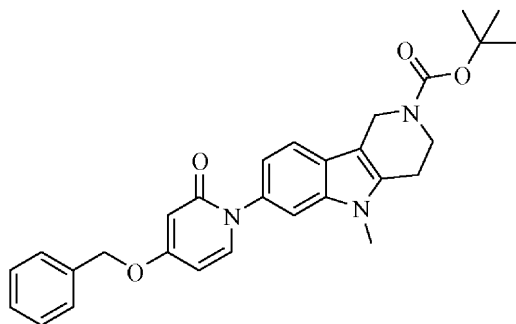
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (s, 1H),

7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.81 (br t, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.77 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 1.50 (s, 9H)

20

【 0 0 8 3 】

c) 7 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル



化学式: $C_{29}H_{31}N_3O_4$
 精密質量: 485.23
 分子量: 485.57

30

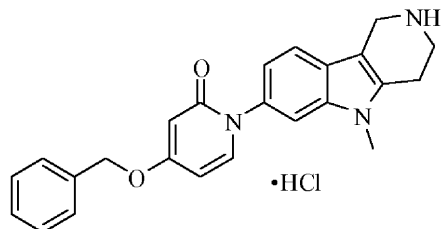
7-ブロモ-5-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-2(5H)-カルボン酸 tert-ブチル（7.0 g、19 mmol）、4-ベンジルオキシピリドン（3.85 g、19.2 mmol）、 K_2CO_3 （2.91 g、21.1 mmol）および 8-ヒドロキシキノリン（418 mg、2.88 mmol）を DMSO（50 mL）に懸濁させ、空気を真空下で 15 分間除去した。次いで、その系を窒素で置換した。このプロセスを繰り返した後、ヨウ化銅（547 mg、2.88 mmol）を添加した。真空排気 / 窒素置換プロセスをさらに 2 回繰り返し、反応混合物を 100 ~ 120 °C まで 18 時間加熱した。混合物を冷却し、EtOAc と飽和 NH_4Cl に分配し、有機相を除去し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して、乾燥するまで濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、 CH_2Cl_2 / MeOH、100 : 0 ~ 98 : 2 ~ 95 : 5 ~ 92 : 8 ~ 90 : 10）で精製して、表題化合物（4.71 g、51%）を黄色の固体として得た。

40

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.43–7.35 (m, 5H), 7.32–7.29 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.10–6.03 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.89 (br t, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.82 (br t, 2H), 1.50 (s, 9H)

【 0 0 8 4 】

d) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド[4, 3 - b]インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩



化学式: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2$

精密質量: 421.16

分子量: 421.92

10

7 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 5 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド[4, 3 - b]インドール - 2 (5H) - カルボン酸 tert - ブチル (12.0 g、24.7 mmol) を MeOH (100 mL) に溶解し、2NのHCl/Et₂O (300 mL) を添加した。反応を18時間進行させた。混合物を濃縮し、残渣をCH₂Cl₂と飽和Na₂CO₃溶液に分配した。有機相を除去し、水相をCH₂Cl₂で逆抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、乾燥するまで濃縮して、表題化合物 (8.1 g、85%) の遊離塩基を黄色の固体として得た。生物学的試験のために遊離塩基の一部をHCl塩に変換した。

20

遊離塩基: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.47–7.34 (m, 6H), 7.32–7.28 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.04 (dd, $J = 7.5, 2.6$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.34 (br s, 2H), 2.78 (br s, 2H). HCl塩: 融点

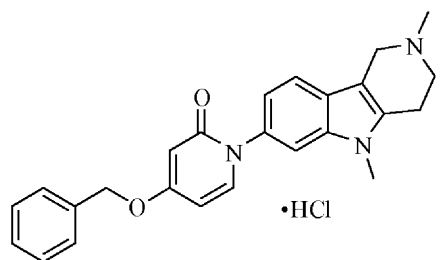
(mp) 296–302 °C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.61–7.57 (2 × d, 2H), 7.47–7.46 (m, 3H), 7.43–7.40 (m, 2H), 7.37–7.34 (m, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $J = 7.5, 2.7$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.20 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H); ESI MS m/z 386 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 A)

30

95.7% (AUC), $t_R = 13.6$ 分

【 0 0 8 5 】

実施例 2: 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド[4, 3 - b]インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩の調製



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

精密質量: 435.17

分子量: 435.95

40

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド[4, 3 - b]インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン (8.1 g、21.0 mmol) および 37%ホルムアルデヒド水溶液 (2.56 mL、31.5 mmol) を MeOH (200 mL) に溶解し、室温で2時間撹拌した。次いで、ナトリウム

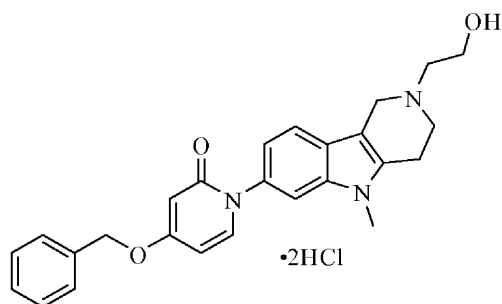
50

トリアセトキシボロヒドリド (8.9 g、42.0 mmol) を添加し、反応物を室温でさらに 1 時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 と飽和 Na_2CO_3 溶液に分配した。有機相を除去し、水相を CH_2Cl_2 で逆抽出した。合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して、乾燥するまで濃縮した。カラムクロマトグラフィー (120 g ISCO カラム、溶離液: 塩化メチレンおよびメタノール/アンモニア混合物 (10:1)、勾配: 100% 塩化メチレン ~ 85% 塩化メチレン、60 分間) で精製して、表題化合物の遊離塩基を得た。これを 2 N の HCl / Et_2O を用いて HCl 塩に変換して表題化合物 (5.57 g、61%) を黄色の固体として得た。

融点 268–274°C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.57 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 2H), 7.47–7.46 (m, 3H) 7.43–7.34 (m, 3H), 7.06 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J = 7.6, 2.7$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.75 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.64–3.58 (m, 1H), 3.29–3.26 (m, 2H, 溶媒により部分的に遮蔽), 3.13 (s, 3H); ESI MS m/z 400 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) 97.4% (AUC), $t_R = 14.7$ 分

【0086】

実施例 3: 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン二塩酸塩の調製



化学式: $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$
 精密質量: 501.16
 分子量: 502.43

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン (75 mg、0.16 mmol)、2 - ヨードエタノール (17 μL 、36 mg、0.21 mmol) およびトリエチルアミン (105 μL 、0.82 mmol) を MeCN (2 mL) に溶解し、3 時間加熱還流した。次いで、混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (4 g ISCO カラム、溶離液: 塩化メチレンおよびメタノール/アンモニア混合物 (10:1)、勾配: 100% 塩化メチレン ~ 85% 塩化メチレン、30 分間) で精製して遊離塩基を得た。これを HCl 塩 (2 N の HCl / Et_2O) に変換して表題化合物 (22 mg、27%) を黄色の固体として得た。

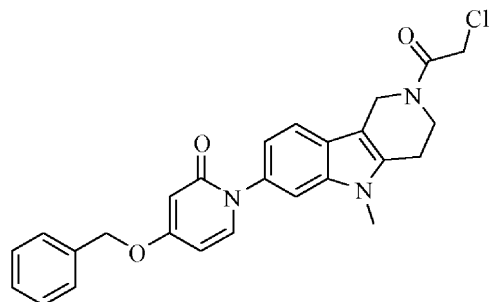
融点 162–168°C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.63 (dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 2H), 7.51–7.50 (m, 3H) 7.46–7.43 (m, 2H), 7.41–7.38 (m, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J = 7.6, 2.7$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.82 (d, 1H, 溶媒により部分的に遮蔽), 4.520 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.06–4.02 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.70–3.68 (m, 1H), 3.55–3.51 (m, 2H), 3.33–3.31 (m, 2H, 溶媒により部分的に遮蔽); ESI MS m/z 430 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) 95.1% (AUC), $t_R = 12.4$ 分

【0087】

実施例 4: 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) アセチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン二塩酸塩の調製

ール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩の調製

a) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - (2 - クロロアセチル) - 5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン



化学式: $C_{26}H_{24}ClN_3O_3$

精密質量: 461.15

分子量: 461.94

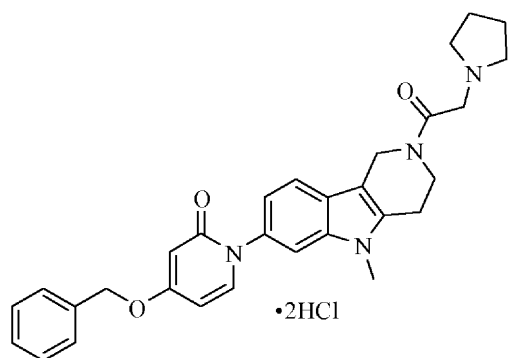
10

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (75 mg、0.16 mmol) を CH_2Cl_2 (1 mL) および飽和 $NaHCO_3$ 溶液 (1 mL) の混合物に溶解し、塩化クロロアセチル (28 mg、0.25 mmol) を添加した。反応混合物を 1 時間激しく攪拌した後、相を分離した。水相を CH_2Cl_2 で抽出し、合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、乾燥するまで濃縮して、表題化合物 (74 mg、97%) を回転異性体の混合物であるベージュ色の固体として得た。ESI MS m/z 462 $[M + H]^+$

20

【 0088 】

b) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) アセチル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩



化学式: $C_{30}H_{34}Cl_2N_4O_3$

精密質量: 568.20

分子量: 569.52

30

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - (2 - クロロアセチル) - 5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (70 mg、0.15 mmol) を $MeCN$ (0.5 mL) に溶解し、ピロリジン (54 mg、0.76 mmol) を添加した。反応混合物を 2 時間還流させ、濃縮し、残渣を分取 HPLC で精製した。その画分を濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 と飽和 Na_2CO_3 溶液に分配することによって遊離塩基に変換した。有機相を除去し、水層を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して、乾燥するまで濃縮した。HCl 塩 (2 N の HCl/Et_2O) への変換によって、表題化合物 (74 mg、97%) をベージュ色の固体として得た。

40

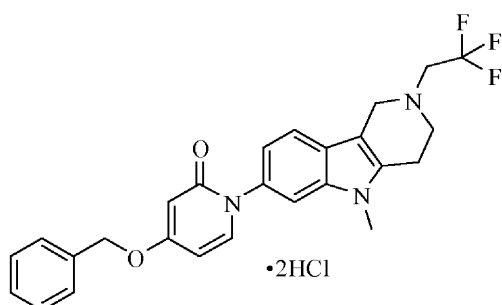
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.62

(dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46–7.44 (m, 2H), 7.41–7.35 (m, 4H), 7.06 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.90 (m, 1H, 溶媒により遮蔽), 4.82 (s, 1H), 4.53 (d, $J = 14.2$ Hz, 2H), 4.09 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.91 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.89–3.86 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.20–3.18 (m, 2H), 3.05–3.03 (m, 1H), 2.99–2.97 (m, 1H), 2.12–2.10 (m, 2H), 2.08–2.05 (m, 2H); ESI MS m/z 497 [M + H]⁺; HPLC (方法 B) 95.0% (AUC), $t_R = 13.1$ 分

10

【 0 0 8 9 】

実施例 5 : 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド[4, 3 - b]インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン二塩酸塩の調製



化学式: C₂₆H₂₆Cl₂F₃N₃O₂
 精密質量: 539.14
 分子量: 540.40

20

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド[4, 3 - b]インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン (75 mg、0.16 mmol) およびトリエチルアミン (105 μL、0.753 mmol) を MeCN (2 mL) に溶解し、1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ブロモエタン (32 mg、0.20 mmol) を添加した。反応混合物を 4 時間加熱還流したが反応は全く起こらなかった。混合物を濃縮し、DMF (2 mL) および NaI (5 mg) を添加し、反応混合物を加熱還流した。この場合も、反応は全く起こらなかった。次いで、1, 1, 1 - トリフルオロエチルトリフラート (76 mg、0.328 mmol) を添加し、混合物を加熱還流した。1.5 時間後、混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (4 g ISCO カラム、溶離液: 塩化メチレンおよびメタノール / アンモニア混合物 (10 : 1)、勾配: 100% 塩化メチレン ~ 85% 塩化メチレン、30 分間) で精製した。分取 HPLC によるさらなる精製後、HCl 塩 (2N の HCl / Et₂O) への変換によって表題化合物 (6 mg、7%) を白色の固体として得た。

30

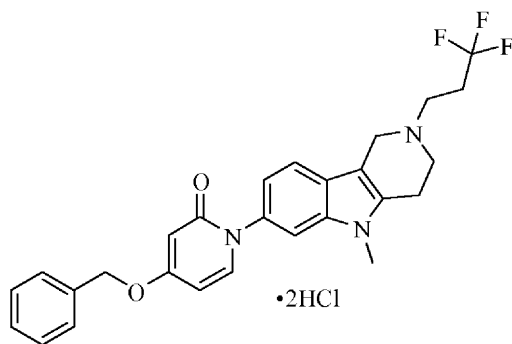
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.48 (d, $J = 7.5$

Hz, 1H), 7.40–7.24 (m, 7H), 6.87 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.19 (dd, $J = 7.6, 2.7$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.37 (q, $J = 9.7$ Hz, 2H), 3.15–3.14 (m, 2H, 溶媒により部分的に遮蔽), 2.87 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H); ESI MS m/z 468 [M + H]⁺; HPLC (方法 B) 98.9% (AUC), $t_R = 17.3$ 分

40

【 0 0 9 0 】

実施例 6 : 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド[4, 3 - b]インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン二塩酸塩の調製

化学式: $C_{27}H_{28}Cl_2F_3N_3O_2$

精密質量: 553.15

分子量: 554.43

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H -
 ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (63 mg、
 0.14 mmol) および K_2CO_3 (97 mg、0.70 mmol) を DMF (1 mL) に懸濁させ、1,1,1-トリフルオロ-3-ブromopropan (50 mg、0.28 mmol) を添加した。反応混合物を 80 °C まで 18 時間加熱し、冷却し、酢酸エチルと水に分配した。水相を除去し、有機相を 5 % LiCl で洗浄し (5 回)、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して、乾燥するまで濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (4 g ISCO カラム、溶離液: 塩化メチレンおよびメタノール / アンモニア混合物 (10 : 1)、勾配: 100 % 塩化メチレン ~ 85 % 塩化メチレン、30 分間) による精製後、HCl 塩 (2 N の HCl / Et₂O) への変換によって表題化合物 (12 mg、16 %) を黄色の固体として得た。

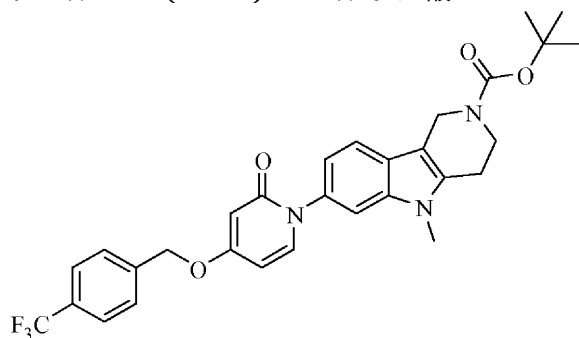
 1H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.66 (d, *J*

= 8.3 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52–7.51 (m, 3H), 7.48–7.45 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.96 (m, 6H, 溶媒により遮蔽), 3.79–3.74 (m, 5H), 3.03–3.02 (m, 2H); ESI MS *m/z* 482 [M + H]⁺; HPLC (方法 B) 95.6% (AUC), *t_R* = 14.3 分

【 0091 】

実施例 7 : 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (4 - (トリフロロメチル) ベンジルオキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩の調製

a) 5 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - (4 - (トリフロロメチル) ベンジルオキシ) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル

化学式: $C_{30}H_{30}F_3N_3O_4$

精密質量: 553.22

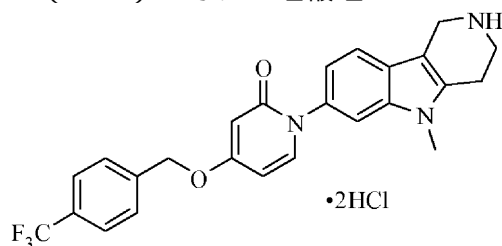
分子量: 553.57

上記化合物を、実施例 1 (工程 c) の手順に従って、7 - ブロモ - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (250 mg、0.701 mmol) および 4 - (4 - (トリフロロメチル) ベンジルオキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン (142 mg、0.526 mmol) から調製した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン / EtOAc、100 : 0 ~ 80 : 20 ~ 50 : 50 ~ 25 : 75 ~ 0 : 100) で精製して、不純物を

含有した表題化合物 (73 mg、19%) を固体として得た : ESI MS m/z 554 $[M + H]^+$ 。

【 0092 】

b) 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (4 - (トリフロロメチル) ベンジルオキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩



化学式: $C_{25}H_{24}Cl_2F_3N_3O_2$

精密質量: 525.12

分子量: 526.38

10

5 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - (4 - (トリフロロメチル) ベンジルオキシ) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (73 mg、0.13 mmol) を MeOH (0.5 mL) に溶解し、2 N の HCl / Et₂O (3 mL) に添加した。反応を 3 時間進行させた。混合物を濃縮し、分取 HPLC で精製した。HCl 塩 (2 N の HCl / Et₂O) への変換によって表題化合物 (26 mg、38%) を黄色の固体として得た。

融点 311–315 °C; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H),

7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H),

7.09 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.33

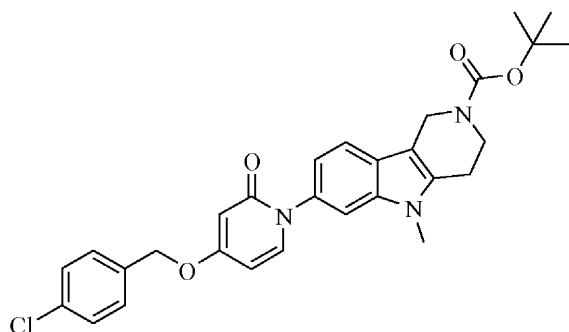
(s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 6.1 Hz, 2H); ESI

MS m/z 454 $[M + H]^+$; HPLC (方法 B) >99% (AUC), t_R = 14.2 分

【 0093 】

実施例 8 : 4 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩の調製

a) 7 - (4 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル



化学式: $C_{29}H_{30}ClN_3O_4$

精密質量: 519.19

分子量: 520.02

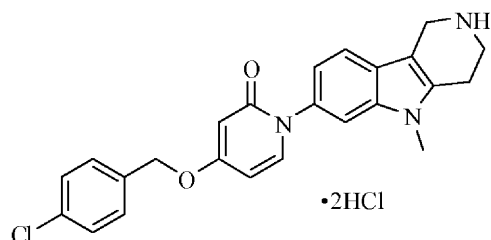
40

上記化合物を、実施例 1 (工程 c) の手順に従って、7 - ブロモ - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (200 mg、0.548 mmol) および 4 - (4 - クロロベンジルオキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン (129 mg、0.548 mmol) から調製した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン / EtOAc、100 : 0 ~ 80 : 20 ~ 50 : 50 ~ 25 : 75 ~ 0 : 100) で精製して、表題化合物 (143 mg、50%) を黄色の固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43–7.29 (m, 6H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.05–6.02 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.64 (br s, 2H), 3.84 (br s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.82 (br s, 2H), 1.50 (s, 9H)

【 0 0 9 4 】

b) 4 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩



化学式: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_2$
 精密質量: 491.09
 分子量: 492.83

10

7 - (4 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (143 mg、0.275 mmol) を MeOH (1 mL) に溶解し、2 N の HCl / Et₂O (5 mL) を添加した。反応を 3 時間進行させた。得られた沈殿物を濾過によって回収し、Et₂O で洗浄して表題化合物 (95 mg、71 %) を黄色の固体として得た。

20

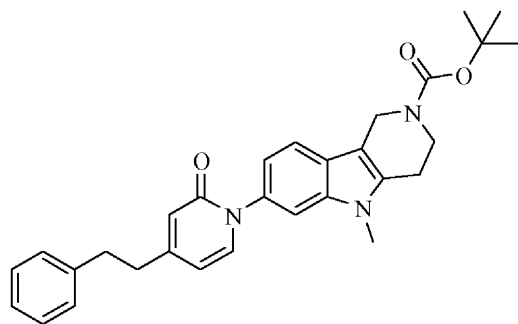
融点 305–310 °C 分解; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.54 (br s, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.51 (s, 5H), 6.99 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 7.8, 2.7$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.33 (br s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.52–3.48 (m, 2H), 3.12–3.08 (m, 2H); ESI MS m/z 420 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) 97% (AUC), $t_R = 13.99$ 分

30

【 0 0 9 5 】

実施例 9 : 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - フェネチルピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩の調製

a) 5 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - フェネチルピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル



化学式: $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$
 精密質量: 483.25
 分子量: 483.60

40

上記化合物を、実施例 1 (工程 c) の手順に従って、7 - ブロモ - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (200 mg、0.548 mmol) および 4 - フェネチルピリジン - 2 (1 H) - オン (109 mg、0.548 mmol) から調製した。フラッシュカラムクロマト

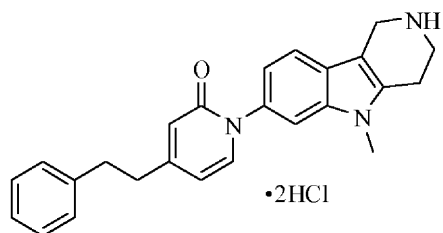
50

グラフィー（シリカゲル、ヘキサン／EtOAc、100：0～80：20～50：50～25：75～0：100）で精製して、表題化合物（126mg、48%）を黄色の固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.34–7.30 (m, 4H), 7.24–7.20 (m, 3H, 溶媒により部分的に遮蔽), 7.03 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.10 (dd, $J=7.9$, 1.7 Hz, 1H), 4.65 (br s, 2H), 3.84 (br s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.98–2.93 (m, 2H), 2.84–2.81 (m, 4H), 1.51 (s, 9H)

【0096】

b) 1-(5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-7-イル)-4-フェネチルピリジン-2(1H)-オン二塩酸塩



化学式: $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$
 精密質量: 455.15
 分子量: 456.41

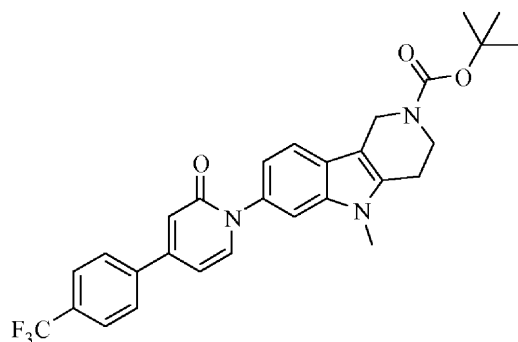
5-メチル-7-(2-オキソ-4-フェネチルピリジン-1(2H)-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-2(5H)-カルボン酸 tert-ブチル(120mg、0.248mmol)をMeOH(1.5mL)に溶解し、2NのHCl/Et₂O(5mL)を添加した。反応を3時間進行させた。得られた沈殿物を濾過によって回収し、Et₂Oで洗浄して表題化合物(90mg、80%)を黄色の固体として得た。

融点 282–286°C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.70 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33–7.26 (m, 4H), 7.22 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J=8.3$, 1.6 Hz, 1H), 6.59–6.56 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.24 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.04–3.01 (m, 2H), 2.98–2.95 (m, 2H); ESI MS m/z 384 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) >99% (AUC), $t_R = 13.3$ 分

【0097】

実施例 10: 1-(5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-7-イル)-4-(4-(トリフロロメチル)フェニル)ピリジン-2(1H)-オン二塩酸塩の調製

a) 5-メチル-7-(2-オキソ-4-(4-(トリフロロメチル)フェニル)ピリジン-1(2H)-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-2(5H)-カルボン酸 tert-ブチル



化学式: $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$
 精密質量: 523.21
 分子量: 523.55

上記化合物を、実施例 1 (工程 c) の手順に従って、7-ブromo-5-メチル-3,4

- ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (1 5 3 m g 、 0 . 4 1 8 m m o l) および 4 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (1 0 0 m g g 、 0 . 4 1 8 m m o l) から調製した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン / E t O A c 、 1 0 0 : 0 ~ 8 0 : 2 0 ~ 5 0 : 5 0 ~ 2 5 : 7 5 ~ 0 : 1 0 0) で精製して、表題化合物 (9 8 m g 、 4 5 %) を緑黄色の固体として得た。

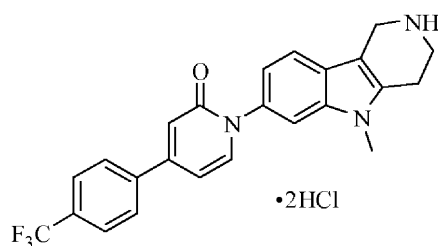
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (s, 4H), 7.57–

7.53 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.50 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.86 (br s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.84 (br s, 2H), 1.51 (s, 9H)

10

【 0 0 9 8 】

b) 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩



化学式 : $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$

精密質量 : 495.11

分子量 : 496.35

20

5 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (9 5 m g 、 0 . 1 8 m m o l) を MeOH (2 m L) に溶解し、2 N の HCl / Et_2O (1 0 m L) を添加した。反応を 3 時間進行させた。得られた沈殿物を濾過によって回収し、 Et_2O で洗浄して表題化合物 (4 5 m g 、 5 0 %) を淡黄色の固体として得た。

融点 318–323 °C; ^1H

30

NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H); ESI MS m/z 424 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) 97.6% (AUC), $t_R = 13.9$ 分

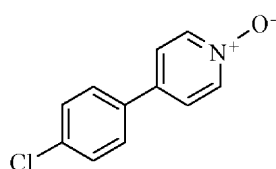
【 0 0 9 9 】

実施例 1 1 : 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩の調製

40

a) 4 - (4 - クロロフェニル) ピリジン 1 - オキシド

Beilstein 登録番号 : 5 5 1 0 9 1 4



化学式 : $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClNO}$

精密質量 : 205.03

分子量 : 205.64

4 - クロロピリジン N - オキシド (1 . 5 g 、 1 2 m m o l) 、 4 - クロロフェニルボロン酸 (2 . 7 g 、 1 7 m m o l および K_2CO_3 (4 . 7 8 g 、 3 4 . 6 m m o l) を

50

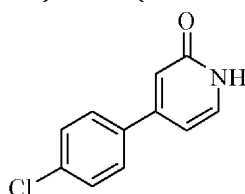
DMSO (15 mL) に懸濁させ、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$) (225 mg, 0.276 mmol) を添加した。反応混合物を真空下に20分置いた後、窒素で置換した。このプロセスを繰り返し、反応混合物を120℃まで3時間加熱し、冷却して、酢酸エチルとブラインに分配した。水相を除去し、有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して、乾燥するまで濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/EtOAc、100:0~80:20~50:50~25:75、次いで塩化メチレン/MeOH、100:0~95:5~90:10)で精製して、表題化合物(1.05 g, 44%)を灰色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.58–7.43 (m, 6H)

10

【0100】

b) 4-(4-クロロフェニル)ピリジン-2(1H)-オン



化学式: $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClNO}$

精密質量: 205.03

分子量: 205.64

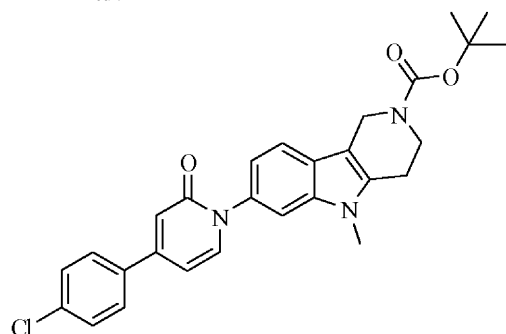
4-(4-クロロフェニル)ピリジン1-オキシド(1.04 g, 5.07 mmol) および無水酢酸(25 mL)を24時間加熱還流した。次いで、混合物を濃縮し、1NのNaOH(10 mL)/MeOH(10 mL)を添加した。反応混合物を1時間加熱還流した後、冷却および濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、塩化メチレン/MeOH、100:0~98:2~95:5~90:10)で精製して、表題化合物(500 mg, 48%)をオフホワイトの固体として得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11.64 (s, 1H), 7.73 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J=6.9, 1.8$ Hz, 1H)

【0101】

c) 7-(4-(4-クロロフェニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-5-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-2(5H)-カルボン酸tert-ブチル



化学式: $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_3$

精密質量: 489.18

分子量: 489.99

30

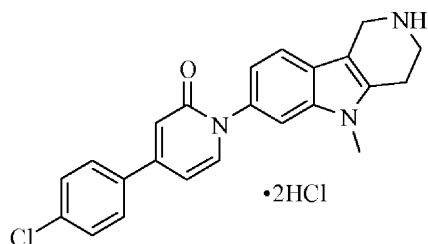
40

上記化合物を、実施例1(工程c)の手順に従って、7-ブromo-5-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-2(5H)-カルボン酸tert-ブチル(250 mg, 0.685 mmol)および4-(4-クロロフェニル)ピリジン-2(1H)-オン(100 mg, 0.418 mmol)から調製した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/EtOAc、100:0~80:20~50:50~25:75~0:100)で精製して、不純物を含んだ表題化合物(59 mg, 18%)を固体として得た: ESI MS m/z 490 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0102】

50

d) 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩



化学式: $C_{23}H_{22}Cl_3N_3O$
 精密質量: 461.08
 分子量: 462.80

10

7 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル (59 mg、0.12 mmol) を MeOH (0.5 mL) に溶解し、2 N の HCl / Et₂O (3 mL) を添加した。反応を 3 時間進行させた。混合物を濃縮し、分取 HPLC で精製した。HCl 塩 (2 N の HCl / Et₂O) への変換によって表題化合物 (22 mg、40%) を淡黄色の固体として得た。

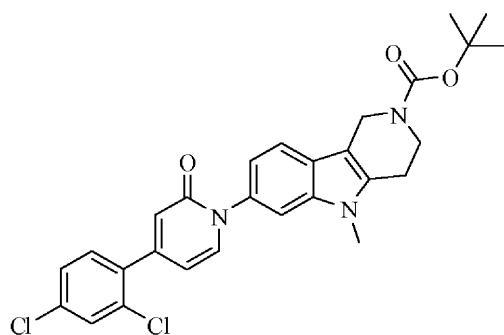
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.80–7.78 (m, 3H), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.58–7.57 (m, 3H), 7.16 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.25 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 390 [M + H]⁺; HPLC (方法 B) 98.2% (AUC), *t_R* = 16.3 分

20

【 0 1 0 3 】

実施例 12 : 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩の調製

a) 7 - (4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル



化学式: $C_{28}H_{27}Cl_2N_3O_3$
 精密質量: 523.14
 分子量: 524.44

30

上記化合物を、実施例 1 (工程 c) の手順に従って、7 - ブロモ - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル (200 mg、0.548 mmol) および 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (132 mg、0.548 mmol) から調製した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン / EtOAc、100 : 0 ~ 80 : 20 ~ 50 : 50 ~ 25 : 75) で精製して、表題化合物 (56 mg、20%) を黄色の固体として得た。

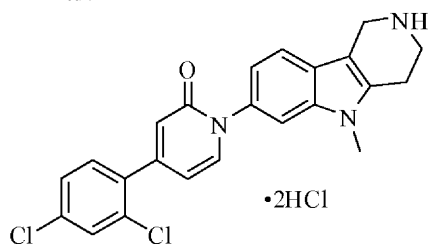
40

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.56–7.52 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.39–7.32 (m, 3H), 7.10 (br s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.35 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.85 (br s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.84 (br s, 2H), 1.51 (s, 9H)

50

【 0 1 0 4 】

b) 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩



化学式: $C_{23}H_{21}Cl_4N_3O$
 精密質量: 495.04
 分子量: 497.24

10

7 - (4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (56 mg , 0 . 11 mmol) を MeOH (1 mL) に溶解し、2 N の HCl / Et₂O (5 mL) を添加した。反応を 3 時間進行させた。混合物を濃縮し、分取 HPLC で精製した。HCl 塩 (2 N の HCl / Et₂O) への変換によって表題化合物 (22 mg , 42 %) を黄色の固体として得た。

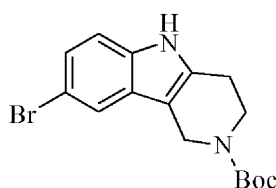
融点 321–324 °C; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.26 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 424 [M + H]⁺; HPLC (方法 B) >99% (AUC), *t_R* = 14.1 分

20

【 0 1 0 5 】

実施例 13 : 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 8 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 8 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル



化学式: $C_{16}H_{19}BrN_2O_2$
 精密質量: 350.0630
 分子量: 351.2383

30

4 - ブロモフェニルヒドラジン塩酸塩 (1 . 00 g , 4 . 47 mmol) と 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0 . 89 g , 4 . 5 mmol) の混合物に、EtOH (10 mL) および濃 HCl (3 mL) を添加した。反応混合物を 90 °C まで加熱し、反応が完了するまで 90 °C で攪拌した。次いで、混合物を濃縮し、残渣を CH₂Cl₂ (10 mL) および CH₃OH (5 mL) に溶解した。この溶液に、Boc₂O (1 . 46 g , 6 . 69 mmol)、TEA (0 . 94 mL , 6 . 7 mmol) および DMAP (55 mg , 0 . 45 mmol) を添加した。反応混合物を反応が完了するまで室温で攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を CH₂Cl₂ に溶解し、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン / EtOAc , 1 : 1) で精製して、表題化合物 (1 . 12 g , 72 %) を黄色の発泡体として得た。

40

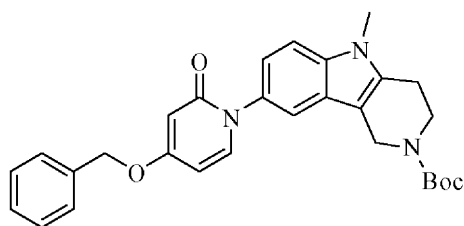
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (br s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.17–7.24 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.81 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 1.5 (s, 9H); ESI MS *m/z* 351 [M + H]⁺

【 0 1 0 6 】

b) 8 - 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチ

50

ル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 - (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル



化学式: $C_{29}H_{31}N_3O_4$

精密質量: 485.2315

分子量: 485.5741

8 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (0 . 53 g、1 . 5 mmol) の DMF (6 mL) 溶液に NaH (60 重量 % 鉱油中分散液、91 mg、2 . 3 mmol) および CH_3I (0 . 14 mL、2 . 3 mmol) を添加した。反応混合物を反応が完了するまで室温で撹拌した。次いで、反応を水で停止させ、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を H_2O および 5 % LiCl で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過および濃縮して 8 - ブロモ - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチルを得、これを精製せずに直接使用した。

【 0107 】

8 - ブロモ - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (0 . 48 g、1 . 3 mmol)、4 - (ベンジルオキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン (264 mg、1 . 31 mmol)、8 - ヒドロキシキノリン (29 mg、0 . 20 mmol)、 K_2CO_3 (217 mg、1 . 57 mmol) および CuI (38 mg、0 . 20 mmol) の混合物に DMSO (5 mL) を添加した。反応混合物を脱気し、窒素で再充填(back-fill)した。反応混合物を 130

まで加熱し、130 で一晩撹拌した。混合物を冷却した後、セライト層で濾過した。濾液を CH_2Cl_2 で希釈し、 H_2O および 5 % LiCl で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して、濾過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、5 % CH_3OH / CH_2Cl_2) で精製して、表題化合物 (0 . 28 g、44 %) を黄色の固体として得た。

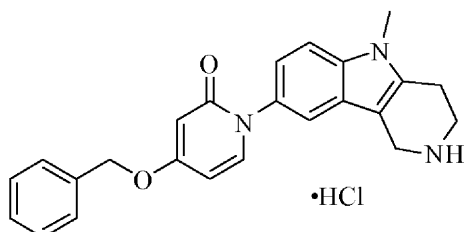
1H NMR (500 MHz,

$CDCl_3$) δ 7.36–7.29 (m, 8H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.03 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.82 (m, 2H),

1.49 (s, 9H); ESI MS m/z 486 $[M + H]^+$

【 0108 】

c) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 8 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩



化学式: $C_{24}H_{24}ClN_3O_2$

精密質量: 421.16

分子量: 421.92

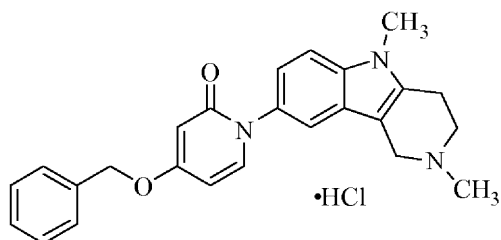
8 - 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 - (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (180 mg、0 . 37 mmol) の CH_3OH (2 mL) 溶液に 1 N の HCl / Et₂O (2 mL) を添加した。反応混合物を反応が完了するまで室温で撹拌した。得られた固体を真空下で乾燥して表題化合物 (142 mg、91 %) を黄色の固体として得た。

融点 280–285 °C (分解);

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.59 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.48–7.40 (m, 5H), 7.38–7.36 (m, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H); ESI MS m/z 386 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) 98.8% (AUC), $t_R = 12.9$ 分

【 0 1 0 9 】

実施例 14 : 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 , 5 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 8 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



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

精密質量 : 435.17

分子量 : 435.95

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 8 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (100 mg、0.26 mmol) の CH_3OH (3 mL) 溶液にホルムアルデヒド (30 μL 、0.29 mmol) および $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (110 mg、0.52 mmol) を添加した。反応混合物を反応が完了するまで室温で撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 に溶解した。有機層を H_2O および 5% LiCl で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、10% $\text{CH}_3\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$) で精製して、4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 , 5 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 8 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (102 mg、98%) を黄色の固体として得た。この遊離塩基を HCl 塩に変換して表題化合物 (100 mg、90%) を黄色の固体として得た。

融点 264–268 °C (分解); ^1H NMR (500 MHz,

$\text{DMSO}-d_6$) δ 10.26 (s, 1H), 7.56–7.36 (m, 8H), 7.10 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J = 7.5, 3.0$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.97 (s, 3H); ESI MS m/z 400 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) > 99% (AUC), $t_R = 12.9$ 分

【 0 1 1 0 】

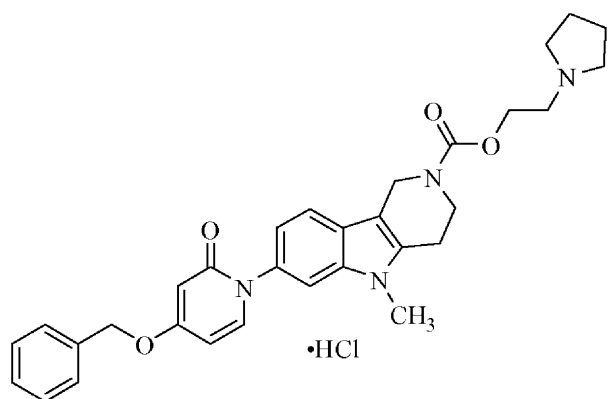
実施例 15 : 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル - 7 - 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸塩酸塩の調製

10

20

30

40



化学式: $C_{31}H_{35}ClN_4O_4$
 精密質量: 562.23
 分子量: 563.09

10

4 - ベンジルオキシ - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリ
 ド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩 (1 0 0 m
 g、0 . 2 4 m m o l) の D M S O (2 m L) 溶液に、1 - (2 - クロロエチル) ピロリ
 ジン塩酸塩 (5 3 m g、0 . 2 9 m m o l) および Cs_2CO_3 (3 1 3 m g、1 . 0 6
 m m o l) を添加した。反応混合物を反応が完了するまでアルゴン下室温で攪拌した。反
 応を水で停止させ、反応物を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を H_2O および 5 % L i C
 l で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグ
 ラフィー (シリカゲル、5 % CH_3OH / CH_2Cl_2) で精製して、2 - (ピロリジン
 - 1 - イル) エチル - 7 - 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) -
 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) -
 カルボン酸塩 (5 6 m g、4 4 %) を黄色の発泡体として得た。この遊離塩基を H C l 塩
 に変換して表題化合物 (4 4 m g、7 3 %) を黄色の固体として得た。

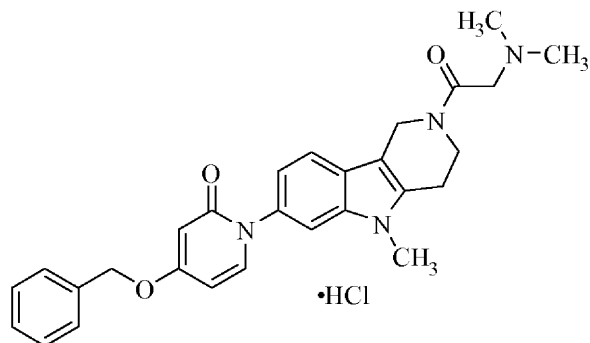
20

融点 95–97 °C; 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.78–7.75 (m, 1H), 7.57–7.54
 (m, 1H), 7.49–7.37 (m, 6H), 7.04–7.01 (m, 1H), 6.55–6.52 (m, 1H), 6.33–6.31 (m, 1H),
 5.26 (s, 2H), 4.80–4.73 (m, 2H), 4.49–4.48 (m, 2H), 3.94–3.93 (m, 2H), 3.82–3.72 (m,
 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58–3.57 (m, 2H), 3.20–3.14 (m, 2H), 2.98–2.94 (m, 2H), 2.15–1.99
 (m, 4H); ESI MS m/z 527 $[M + H]^+$; HPLC (方法 B) > 99 % (AUC), t_R = 13.8 分

30

【 0 1 1 1 】

実施例 1 6 : 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - (2 - (ジメチルアミノ) アセチル)
 - 5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール
 - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



化学式: $C_{28}H_{31}ClN_4O_3$
 精密質量: 506.21
 分子量: 507.02

40

4 - ベンジルオキシ - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリ
 ド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (1 0 0 m g、0
 . 2 6 m m o l) の CH_2Cl_2 (2 m L) 溶液に、塩化 2 - クロロアセチル (2 9 μ L
 、0 . 3 6 m m o l) および Et_3N (0 . 1 m L、0 . 7 m m o l) を添加した。反応
 混合物を反応が完了するまで室温で攪拌した。溶媒を除去した後、残渣を D M F に溶解し
 た。D M F 溶液に $(CH_3)_2NH$ (6 4 μ L、1 . 2 m m o l) および K_2CO_3 (1

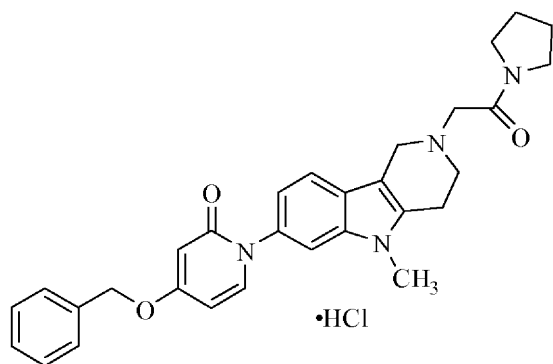
50

66 mg、1.2 mmol) を添加した。反応混合物を 70℃ まで加熱し、反応が完了するまで 70℃ で撹拌した。これを冷却した後、反応を水で停止させ、反応物を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を H_2O および 5% LiCl で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して、濾過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) で精製して、4-(ベンジルオキシ)-1-(2-(2-(ジメチルアミノ)アセチル)-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-7-イル)ピリジン-2(1H)-オン (58 mg、51%) を黄色の発泡体として得た。この遊離塩基を HCl 塩に変換して表題化合物 (31 mg、50%) を黄色の固体として、かつ回転異性体の混合物として得た。

融点 135–140℃; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 7.75–7.71 (m, 1H), 7.59–7.55 (m, 1H), 7.49–7.37 (m, 6H), 7.05–7.01 (m, 1H), 6.49–6.45 (m, 1H), 6.28–6.26 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.87 (br s, 1H), 4.69 (br s, 1H), 4.44–4.41 (m, 2H), 4.11–4.07 (m, 1H), 3.85–3.82 (m, 1H), 3.70 (2 × s, 3H), 3.06–2.92 (m, 2H), 2.97–2.94 (2 × s, 6H); ESI MS m/z 471 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) 97.0% (AUC), $t_R = 13.2$ 分

【0112】

実施例 17: 4-(ベンジルオキシ)-1-(5-メチル-2-(2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-7-イル)ピリジン-2(1H)-オン塩酸塩の調製



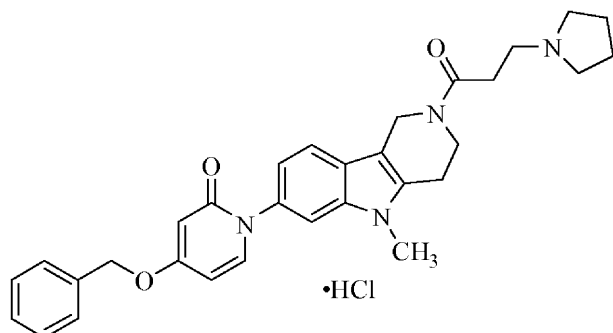
化学式: $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_3$
 精密質量: 532.22
 分子量: 533.06

4-ベンジルオキシ-1-(5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-7-イル)ピリジン-2(1H)-オン (100 mg、0.26 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、2-クロロ-1-(ピロリジン-1-イル)エタノン (77 mg、0.52 mmol) および K_2CO_3 (72 mg、0.52 mmol) を添加した。反応混合物を 70℃ まで加熱し、反応が完了するまで 70℃ で撹拌した。これを冷却した後、反応を水で停止させ、反応物を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を H_2O および 5% LiCl で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して、濾過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) で精製して、4-(ベンジルオキシ)-1-(5-メチル-2-(2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-7-イル)ピリジン-2(1H)-オン (35 mg、27%) を黄色の発泡体として得た。この遊離塩基を HCl 塩に変換して表題化合物 (30 mg、80%) を黄色の固体として得た。

融点 162–166 °C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49–7.35 (m, 6H), 7.06 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $J = 7.5, 3.0$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.80 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.00–3.98 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.68–3.65 (m, 1H), 3.54 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.49–3.45 (m, 2H), 3.35–3.33 (m, 2H), 2.05–1.92 (m, 4H); ESI MS m/z 497 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) 97.9 % (AUC), $t_R = 13.4$ 分

【 0 1 1 3 】

実施例 18 : 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパノイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



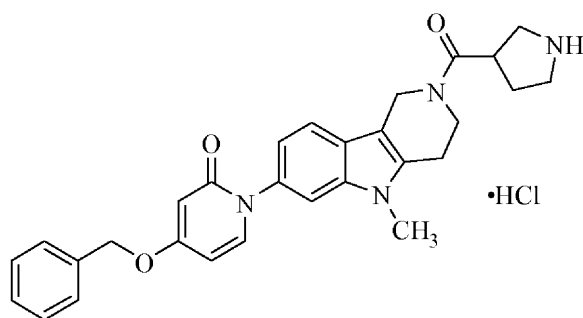
化学式: $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_3$
 精密質量: 546.24
 分子量: 547.09

4 - ベンジルオキシ - 1 - (5 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (100 mg、0.26 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、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ヘキサフルオロホスファート (HATU) (148 mg、0.389 mmol)、3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパン酸塩酸塩 (56 mg、0.31 mmol) および Et_3N (73 μL 、0.52 mmol) を添加した。反応混合物を反応が完了するまでアルゴン下室温で撹拌した。反応を水で停止させ、反応物を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を H_2O および 5 % LiCl で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して、濾過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、5 % $\text{CH}_3\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$) で精製して、4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパノイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オンを黄色の発泡体として得た。この遊離塩基を HCl 塩に変換して表題化合物 (75 mg、86 %) を黄色の固体として得た。

融点 110–115 °C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.79–7.76 (m, 1H), 7.61–7.55 (m, 1H), 7.49–7.36 (m, 6H), 7.05–7.02 (m, 1H), 6.55–6.52 (m, 1H), 6.33–6.32 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.06 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.94 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.70–3.69 (m, 5H), 3.54–3.50 (m, 2H), 3.18–2.89 (m, 8H), 2.18–2.04 (m, 4H); ESI MS m/z 511 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) 97.7 % (AUC), $t_R = 13.6$ 分

【 0 1 1 4 】

実施例 19 : 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 - (ピロリジン - 3 - カルボニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



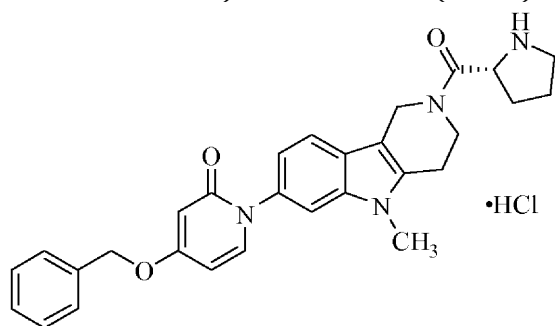
化学式: $C_{29}H_{31}ClN_4O_3$
 精密質量: 518.21
 分子量: 519.03

実施例 18 の手順に従うが、3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパン酸塩酸塩の代わりに 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 3 - カルボン酸を使用して、78 % の収率 (118 mg) で黄色の固体を得た。黄色の固体を CH_3OH (3 mL) に溶解し、1 N の HCl / Et_2O (2 mL) で処理した。得られた固体を濾過で単離し、真空下で乾燥して表題化合物 (90 mg、90 %) を緑黄色の粉末として得た。

1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.75–7.72 (m, 1H),
 7.63–7.55 (m, 1H), 7.49–7.36 (m, 6H), 7.05–7.02 (m, 1H), 6.51–6.46 (m, 1H), 6.29–6.27
 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.79–4.76 (m, 2H), 4.14–3.97 (m, 2H), 3.87–3.82 (m, 1H), 3.71–
 3.69 (m, 4H), 3.60–3.50 (m, 1H), 3.45–3.36 (m, 3H), 3.04–3.03 (m, 1H), 2.94–2.92 (m,
 1H), 2.52–2.36 (m, 1H), 2.18–2.00 (m, 1H); ESI MS m/z 483 $[M + H]^+$; HPLC (方法 B)
 98.1 % (AUC), t_R = 13.2 分

【0115】

実施例 20 : (R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 - (ピロリジン - 2 - カルボニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩の調製



化学式: $C_{29}H_{31}ClN_4O_3$
 精密質量: 518.21
 分子量: 519.03

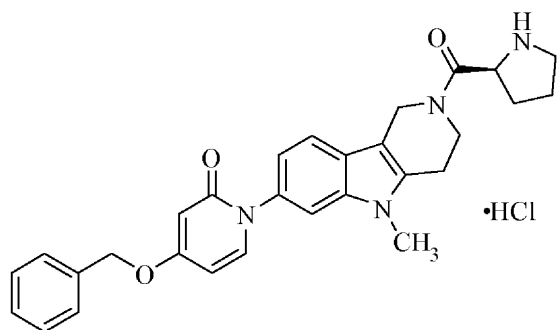
実施例 19 の手順に従うが、1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 3 - カルボン酸の代わりに (R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を使用して、表題化合物 (67 mg、50 %) を黄色の固体として、かつ回転異性体の混合物として得た。

1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.82–7.79 (m, 1H), 7.66–7.56 (m,
 1H), 7.49–7.36 (m, 6H), 7.07–7.03 (m, 1H), 6.59–6.56 (m, 1H), 6.36 (dd, J = 5.0, 2.5 Hz,
 1H), 5.28 (s, 2H), 4.82–4.81 (m, 2H), 4.14–4.05 (m, 1H), 3.97–3.95 (m, 1H), 3.71–3.69 (2
 \times s, 3H), 3.58–3.34 (m, 3H), 3.07–2.94 (m, 2H), 2.70–2.57 (m, 1H), 2.17–1.85 (m, 3H);
 ESI MS m/z 483 $[M + H]^+$; HPLC (方法 B) >99 % (AUC), t_R = 13.3 分

【0116】

実施例 21 : (S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 - (ピロリジン -

2 - カルボニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



化学式: $C_{29}H_{31}ClN_4O_3$

精密質量: 518.21

分子量: 519.03

10

実施例 20 の手順に従うが、(R) - 1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸の代わりに (S) - 1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を使用して、表題化合物 (47 mg、72%) を黄色の固体として、かつ回転異性体の混合物として得た。

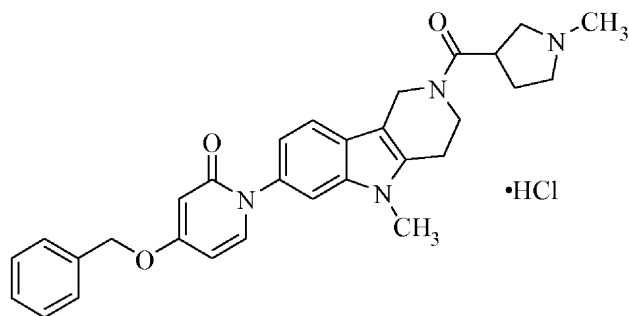
1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.82–7.79 (m, 1H), 7.66–7.56 (m, 1H), 7.49–7.36 (m, 6H), 7.07–7.03 (m, 1H), 6.59–6.56 (m, 1H), 6.36 (dd, $J = 5.0, 2.5$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.82–4.81 (m, 2H), 4.14–4.05 (m, 1H), 3.97–3.95 (m, 1H), 3.71–3.69 (2 \times s, 3H), 3.58–3.34 (m, 3H), 3.07–2.94 (m, 2H), 2.70–2.57 (m, 1H), 2.17–1.85 (m, 3H);

20

ESI MS m/z 483 $[M + H]^+$; HPLC (方法 B) >99% (AUC), $t_R = 13.3$ 分

【 0 1 1 7 】

実施例 22 : 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 - (1 - メチルピロリジン - 3 - カルボニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



化学式: $C_{30}H_{33}ClN_4O_3$

精密質量: 532.22

分子量: 533.06

30

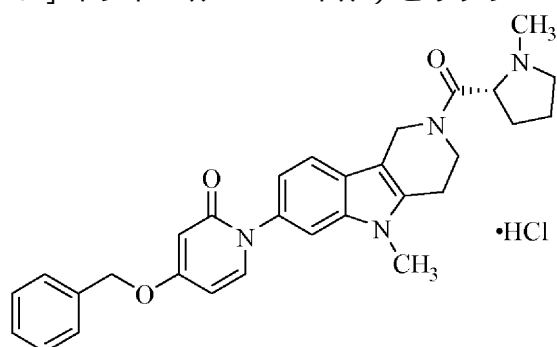
4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 - (ピロリジン - 3 - カルボニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩 (105 mg、0.197 mmol) の CH_3OH (3 mL) 溶液に、 Et_3N (40 μ L、0.29 mmol)、ホルムアルデヒド (23 μ L、0.29 mmol) および $NaBH(OAc)_3$ (86 mg、0.41 mmol) を添加した。反応混合物を反応が完了するまで室温で撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 に溶解した。有機層を H_2O および 5% $LiCl$ で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して、濾過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、10% CH_3OH / CH_2Cl_2) で精製して、4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 - (1 - メチルピロリジン - 3 - カルボニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (60 mg、60%) を黄色の固体として得た。この遊離塩基を HCl 塩に変換して表題化合物 (43 mg、80%) を黄色の固体として、かつ回転異性体の混合物として得た。

40

融点132–136 °C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.61–7.33 (m, 8H), 7.02–6.98 (m, 1H), 6.29–6.27 (m, 1H), 6.12–6.11 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.79–4.76 (m, 2H), 4.09–3.97 (m, 2H), 3.81–3.79 (m, 1H), 3.69–3.67 (m, 4H), 3.49–3.42 (m, 1H), 3.22–3.16 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.92–2.91 (m, 1H), 2.81–2.78 ($2 \times$ s, 3H), 2.52–2.36 (m, 1H), 2.18–2.00 (m, 1H); ESI MS m/z 497 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) 98.7 % (AUC), $t_R = 13.6$ 分

【 0 1 1 8 】

実施例 23 : (R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - カルボニル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



化学式 : $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_3$
 精密質量 : 532.22
 分子量 : 533.06

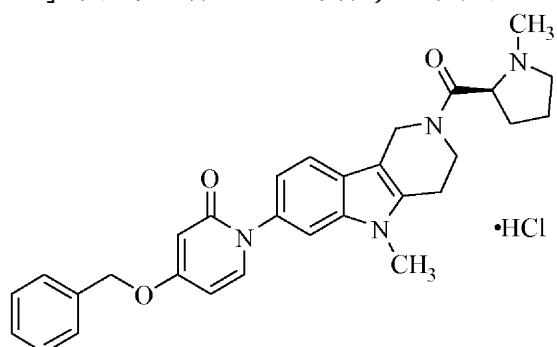
•HCl

実施例 22 の手順に従うが、4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 - (ピロリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の代わりに (R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 - (ピロリジン - 2 - カルボニル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩を使用して、表題化合物 (80 mg , 67 %) を黄色の固体として、かつ回転異性体の混合物として得た。

融点158–162 °C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.61–7.33 (m, 8H), 7.03–6.99 (m, 1H), 6.30 (dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.80–4.70 (m, 2H), 4.12–4.09 (m, 1H), 3.92–3.90 (m, 1H), 3.78–3.72 (m, 1H), 3.69–3.68 (2s, 3H), 3.49–3.42 (m, 1H), 3.28–3.20 (m, 1H), 3.07–3.00 (m, 2H), 2.96–2.94 (2s, 3H), 2.79–2.65 (m, 1H), 2.21–2.09 (m, 1H), 2.09–1.86 (m, 2H); ESI MS m/z 497 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) > 99 % (AUC), $t_R = 13.4$ 分

【 0 1 1 9 】

実施例 24 : (S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - カルボニル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



化学式 : $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_3$
 精密質量 : 532.22
 分子量 : 533.06

•HCl

10

20

30

40

50

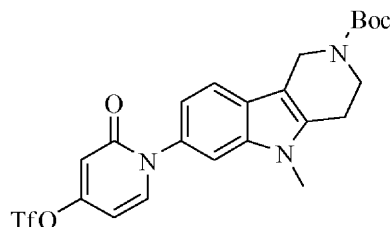
実施例 22 の手順に従うが、4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 - (ピロリジン - 3 - カルボニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の代わりに (S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 - (ピロリジン - 2 - カルボニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩を使用して、表題化合物 (40 mg、61%) を黄色の固体として、かつ回転異性体の混合物として得た。

融点 154–160 °C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.61–7.33 (m, 8H), 7.03–6.99 (m, 1H), 6.30 (dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.80–4.70 (m, 2H), 4.12–4.09 (m, 1H), 3.92–3.90 (m, 1H), 3.78–3.72 (m, 1H), 3.69–3.68 (2s, 3H), 3.49–3.42 (m, 1H), 3.28–3.20 (m, 1H), 3.07–3.00 (m, 2H), 2.96–2.94 (2 \times s, 3H), 2.79–2.65 (m, 1H), 2.21–2.09 (m, 1H), 2.09–1.86 (m, 2H); ESI MS m/z 497 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) 98.9% (AUC), $t_R = 13.3$ 分

【0120】

実施例 25 : 1 - (2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 5 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) ピリジン - 1 (2 H) - イル) 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル



化学式: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$
 精密質量: 527.13
 分子量: 527.51

7 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (0.98 g、2.0 mmol) の CH_3OH (30 mL) 溶液に、5% Pd/C (0.3 g) およびギ酸アンモニウム (0.32 g、5 mmol) をアルゴン雰囲気下で添加した。反応混合物を 90 °C まで加熱し、反応が完了するまで 90 °C で撹拌した。反応混合物を冷却後、セライト層で濾過した。溶媒を濃縮して 7 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチルを得、これを精製せずに直接使用した。

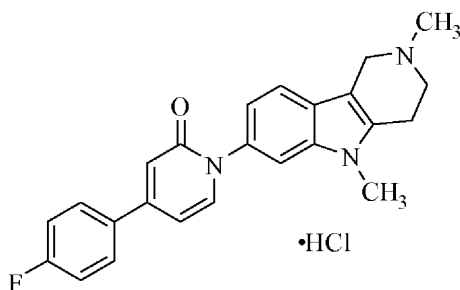
【0121】

7 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (800 mg、2.02 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、 $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ (2.6 mL、2.6 mmol)、続いて、 $\text{PhN}(\text{Tf})_2$ (0.94 g、2.6 mmol) をアルゴン雰囲気下で添加した。反応混合物を反応が完了するまで室温で撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/EtOAc、1:1) で精製して、表題化合物 (0.42 g、40%) を白色の固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.57–7.53 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.02–6.99 (m, 1H), 6.60 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 7.8, 2.7$ Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 1.51 (s, 9H); ESI MS m/z 528 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 0 1 2 2 】

b) 1 - (2 , 5 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩



化学式: $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClFN}_3\text{O}$
 精密質量: 423.15
 分子量: 423.91

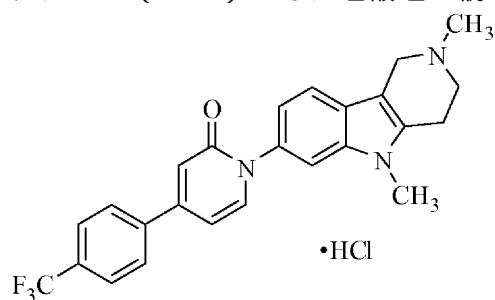
5 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) ピリジン - 1 - (2 H) - イル) 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (100 mg , 0 . 19 mmol) の DMSO (2 mL) 溶液に、4 - フルオロフェニルボロン酸 (66 mg , 0 . 48 mmol)、 K_2CO_3 (66 mg , 0 . 48 mmol) および $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (14 mg , 0 . 019 mmol) を添加した。反応混合物を脱気し、次いで窒素で再充填した。反応混合物を予熱した油浴中 80 で 2 時間撹拌した。冷却後、反応を水で停止させ、反応物を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を H_2O および 5 % LiCl で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して、濾過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、5 % $\text{CH}_3\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$) で精製して、黄色の固体 (120 mg , > 100 %) を得た。この固体を CH_3OH (2 mL) に溶解し、1 N の $\text{HCl} / \text{Et}_2\text{O}$ (1 . 9 mL) で処理した。反応混合物を反応が完了するまで室温で撹拌した。溶媒を除去した後、得られた固体を CH_3OH (3 mL) に溶解した。 Et_3N (40 μL)、ホルムアルデヒド (22 μL , 0 . 29 mmol) および $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ を順次添加した。反応混合物を反応が完了するまで室温で撹拌した。溶媒を除去し、残渣を CH_2Cl_2 に溶解した。有機層を H_2O および 5 % LiCl で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して、濾過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、5 % $\text{CH}_3\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$) で精製して、1 - (2 , 5 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (3 工程で 37 mg 50 % の収率) を黄色の固体として得た。この遊離塩基を HCl 塩に変換して表題化合物 (36 . 5 mg , 91 %) を黄色の固体として得た。

融点 276–280 °C

(分解); ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.82–7.79 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.29–7.25 (m, 2H), 7.14 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 7.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.93–3.90 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.66–3.60 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.15 (s, 3H); ESI MS m/z 388 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) 98.1 % (AUC), $t_R = 12.8$ 分

【 0 1 2 3 】

実施例 26 : 1 - (2 , 5 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (4 - (トリフルオロメチルフェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



化学式 : $C_{25}H_{23}ClF_3N_3O$

精密質量 : 473.15

分子量 : 473.92

•HCl

10

実施例 25 (工程 b) の手順に従うが、4 - フルオロフェニルボロン酸の代わりに 4 - トリフルオロメチルフェニルボロン酸を使用して、表題化合物 (47 mg、53%) を黄色の固体として得た。

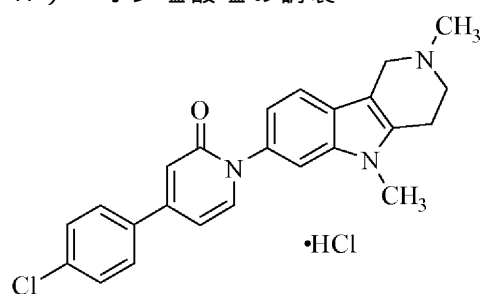
融点 270–274 °C; 1H NMR (500 MHz, CD_3OD)

δ 7.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.93–3.90 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.66–3.60 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.15 (s, 3H); ESI MS m/z 438 $[M + H]^+$; HPLC (方法 B) >99 % (AUC), $t_R = 13.8$ 分

20

【 0 1 2 4 】

実施例 27 : 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2 , 5 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



化学式 : $C_{24}H_{23}Cl_2N_3O$

精密質量 : 439.12

分子量 : 440.36

•HCl

30

実施例 25 (工程 b) の手順に従うが、4 - フルオロフェニルボロン酸の代わりに 4 - クロロフェニルボロン酸を使用して、表題化合物 (55 mg、65%) を黄色の固体として得た。

融点 276–280 °C; 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ

7.77–7.75 (m, 3H), 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.56–7.54 (m, 2H), 7.15 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 7.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.93–3.90 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.66–3.60 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.15 (s, 3H); ESI MS m/z 404 $[M + H]^+$; HPLC (方法 B) 98 % (AUC), $t_R = 13.4$ 分

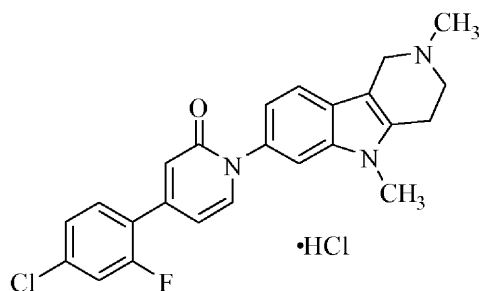
40

【 0 1 2 5 】

実施例 28 : 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 1 - (2 , 5 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - ピ

50

リジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



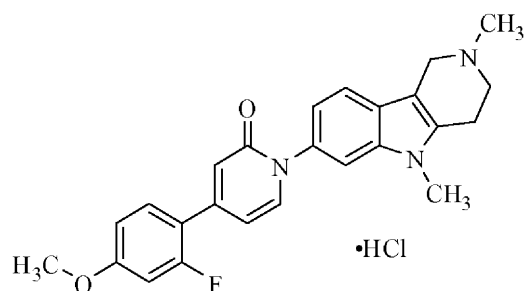
化学式: $C_{24}H_{22}Cl_2FN_3O$
 精密質量: 457.11
 分子量: 458.36

実施例 25 (工程 b) の手順に従うが、4 - フルオロフェニルボロン酸の代わりに 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニルボロン酸を使用して、表題化合物 (20 mg、32%) を黄色の固体として得た。

融点 270–274 °C; 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.76 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.66–7.57 (m, 2H), 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42–7.39 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.73–6.71 (m, 1H), 4.77 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.93–3.90 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64–3.61 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.15 (s, 3H); ESI MS m/z 422 $[M + H]^+$; HPLC (方法 B) >99% (AUC), t_R = 12.9 分

【 0 1 2 6 】

実施例 29 : 1 - (2 , 5 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



化学式: $C_{25}H_{25}ClFN_3O_2$
 精密質量: 453.16
 分子量: 453.94

実施例 25 (工程 b) の手順に従うが、4 - フルオロフェニルボロン酸の代わりに 2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニルボロン酸を使用して、表題化合物 (46 mg、53%) を黄色の固体として得た。

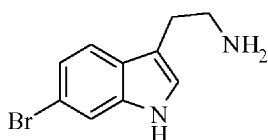
融点 280–282 °C; 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.72 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.63–7.56 (m, 3H), 7.15 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 13.0, 2.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.94–3.90 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.66–3.60 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.15 (s, 3H); ESI MS m/z 418 $[M + H]^+$; HPLC (方法 B) >99% (AUC), t_R = 12.9 分

【 0 1 2 7 】

実施例 30 : 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 , 9 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 2 - (6 - ブロモ - 1 H - インドール - 3 - イル) エタンアミン

Beilstein登録番号: 6056308

化学式: $C_{10}H_{11}BrN_2$

精密質量: 238.01

分子量: 239.11

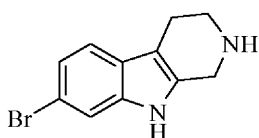
3 - ブロモフェニルヒドラジン塩酸塩 (20.0 g、85.8 mmol) を Mascall らの手順(Rinehart, Kenneth L.; Kobayashi, Jun'ichi; Harbour, Gary C.; Gilmore, Jeremy; Mascall, Markら; J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 3378-3387)に従って反応させて、表題化合物を6 - ブロモ - 位置異性体と7 - ブロモ - 位置異性体との1 : 1混合物(13.2 g、65%)として得、これを橙色の固体として得た: ESI MS m/z 239 $[M + H]^+$.

10

【0128】

b) 7 - ブロモ - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール

Beilstein登録番号: 5935540

化学式: $C_{11}H_{11}BrN_2$

精密質量: 250.01

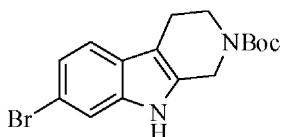
分子量: 251.12

2 - (6 - ブロモ - 1 H - インドール - 3 - イル) エタンアミン (13.2 g、55.2 mmol) を Mascall らの手順(Rinehart, Kenneth L.; Kobayashi, Jun'ichi; Harbour, Gary C.; Gilmore, Jeremy; Mascall, Markら; J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 3378-3387)に従って反応させて、表題化合物を7 - ブロモ - 位置異性体と8 - ブロモ - 位置異性体との1 : 1混合物(8.8 g、63%)として得、これを橙色の固体として得た: ESI MS m/z 251 $[M + H]^+$.

20

【0129】

c) 7 - ブロモ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル

化学式: $C_{16}H_{19}BrN_2O_2$

精密質量: 350.06

分子量: 351.24

30

7 - ブロモ - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール (8.81 g、35.1 mmol、8 - ブロモ位置異性体との混合物として存在) を CH_2Cl_2 (100 mL) および THF (10 mL) に懸濁させた。Boc無水物 (7.83 g、38.6 mmol) および触媒量の4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (DMAP) を添加した。24時間後、混合物を濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン / 酢酸エチル、97 : 3 ~ 70 : 30) で精製して7位置異性体および8位置異性体を分離し、表題化合物 (3.37 g、27%) を白色の粉末として得た。

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (br s, 1H), 7.45 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H),

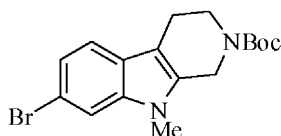
40

7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 4.61 (br s, 2H), 3.75 (br s, 2H),

2.76 (br s, 2H), 1.50 (s, 9H)

【0130】

d) 7 - ブロモ - 9 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル

化学式: $C_{17}H_{21}BrN_2O_2$

精密質量: 364.08

分子量: 365.26

50

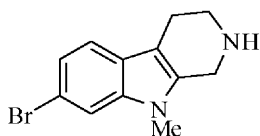
7 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル (1 . 9 6 g 、 5 . 5 8 m m o l) を D M F (2 0 m L) に溶解し、水素化ナトリウム (6 0 重量 % 鉱油中分散液、3 3 0 m g 、 8 . 3 7 m m o l) を添加した。3 0 分後、ヨウ化メチル (0 . 5 2 m L 、 8 . 4 m m o l) を添加し、反応物をさらに 2 時間撹拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、5 % 塩化リチウム溶液で洗浄し (5 回) 、乾燥および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン / 酢酸エチル、9 7 : 3 ~ 7 5 : 2 5) で精製して、表題化合物 (1 . 7 5 g 、 8 6 %) を白色の粉末として得た。

¹H NMR

(500 MHz, CD₃OD) δ 7.41 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 4.60 (br s, 2H), 3.73 (br s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.76 (br s, 2H), 1.50 (s, 9H)

【 0 1 3 1 】

e) 7 - ブロモ - 9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール

化学式: C₁₂H₁₃BrN₂

精密質量: 264.03

分子量: 265.15

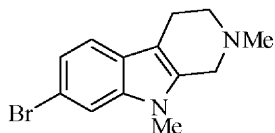
7 - ブロモ - 9 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル (1 . 7 5 g 、 4 . 7 9 m m o l) を C H ₂ C l ₂ (1 0 m L) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (T F A) (1 0 m L) を添加した。1 時間撹拌した後、混合物を塩化メチレン (5 0 m L) で希釈し、飽和 N a ₂ C O ₃ 溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、表題化合物 (1 . 2 4 g 、 9 7 %) を黄色の油として得た。

¹H NMR (300

MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.15 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.72 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H)

【 0 1 3 2 】

f) 7 - ブロモ - 2 , 9 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール

化学式: C₁₃H₁₅BrN₂

精密質量: 278.04

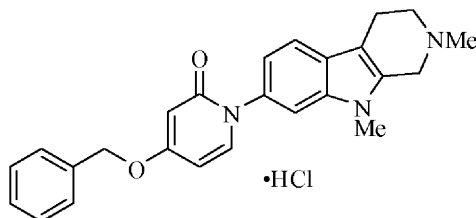
分子量: 279.18

7 - ブロモ - 9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール (1 . 2 4 g 、 4 . 6 8 m m o l) を M e O H (2 0 m L) と C H ₂ C l ₂ (5 m L) との混合物に溶解し、ホルムアルデヒド (0 . 5 6 m L 、 3 7 % 水溶液) を添加した。1 時間撹拌した後、N a B H (O A c) ₃ (1 . 9 8 g 、 9 . 3 4 m m o l) を添加し、混合物をさらに 1 0 分間撹拌した。混合物を塩化メチレン (5 0 m L) で希釈し、飽和 N a ₂ C O ₃ 溶液で洗浄し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (4 0 g I S C O カラム、溶離液: 塩化メチレンおよびメタノール / アンモニア混合物 (1 0 : 1) 、勾配: 1 0 0 % 塩化メチレン ~ 9 0 % 塩化メチレン、4 0 m L / 分で 3 0 分間) で精製して、表題化合物 (1 . 1 5 g 、 8 8 %) を白色の粉末として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.86–2.76 (m, 4H), 2.56 (s, 3H)

【 0 1 3 3 】

g) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2, 9 - ジメチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩



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

精密質量: 435.17

分子量: 435.95

7 - ブロモ - 2, 9 - ジメチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール (250 mg, 0.895 mmol) の DMSO (4 mL) 窒素下攪拌溶液を、4 - (ベンジルオキシ) ピリジン - 2 (1H) - オン (180 mg, 0.895 mmol)、8 - ヒドロキシキノリン (20 mg, 0.14 mmol)、CuI (196 mg, 1.04 mmol) および K_2CO_3 (142 mg, 1.04 mmol) で順次

20 処理した。混合物を真空下に 30 分置いた後、窒素で置換した。130 で一晩攪拌した後、混合物を室温まで冷却させ、 CH_2Cl_2 で希釈し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (12 g ISCO カラム、溶離液: 塩化メチレンおよびメタノール / アンモニア混合物 (10 : 1)、勾配: 100 % 塩化メチレン ~ 80 % 塩化メチレン、25 mL / 分で 30 分間) で精製して遊離塩基を得た。これを塩化メチレン (2 mL) に溶解し、2 N の HCl / Et₂O (1 当量) で処理し、混合物を濃縮して表題化合物 (131 mg, 33 %) を黄色の固体として得た。

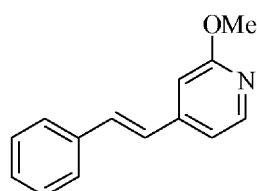
融点 270–274 °C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.67–7.63 (m, 2H), 7.50–7.40 (m, 3H), 7.43–7.35 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.81–4.80 (m, 1H), 4.58 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.88–3.84 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.55–3.49 (m, 1H), 3.21–3.16 (m, 5H); ESI MS m/z 400 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

HPLC (方法 B) >98.9% (AUC), t_R = 13.0 分

【 0 1 3 4 】

実施例 31: 1 - (2, 9 - ジメチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - フェネチルピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩の調製

a) (E) - 2 - メトキシ - 4 - スチリルピリジン



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

精密質量: 211.10

分子量: 211.26

4 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン (1.85 g, 9.84 mmol)、(E) - フェニルビニルボロン酸 (4.3 g, 30 mmol)、 K_2CO_3 (4.0 g, 30 mmol) および PdCl₂ (dppf) (400 mg, 0.5 mmol) を真空下 DMSO (15 mL) 中で 30 分間攪拌した。フラスコを窒素置換し、混合物を 90 °C まで 30 分間加熱した。冷却してすぐに混合物を塩化メチレンで希釈し、5 % 塩化リチウム溶液で洗浄し

10

20

30

40

50

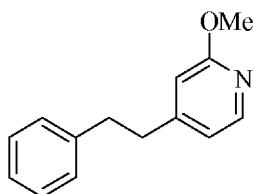
(5 回)、乾燥および濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン / 酢酸エチル、97 : 3 ~ 75 : 25) で精製して、表題化合物 (1 . 93 g、93 %) を橙色の油として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.40–

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

【 0 1 3 5 】

b) 2 - メトキシ - 4 - フェネチルピリジン



化学式: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$
精密質量: 213.12
分子量: 213.28

10

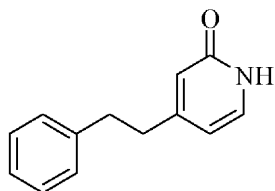
(E) - 2 - メトキシ - 4 - スチリルピリジン (22 . 15 g、104 . 8 mmol) を MeOH (400 mL) に溶解し、窒素気流で 10 分間脱気した。パラジウム炭素 (palladium on charcoal) (水分 10 %、5 g) を添加し、反応混合物を水素雰囲気下で 24 時間攪拌した。反応混合物を再び脱気し、触媒を濾過によって除去した。濾液を濃縮して表題化合物 (22 g、98 %) を緑色の油として得た。

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

20

【 0 1 3 6 】

c) 4 - フェネチルピリジン - 2 (1 H) - オン



化学式: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}$
精密質量: 199.10
分子量: 199.25

30

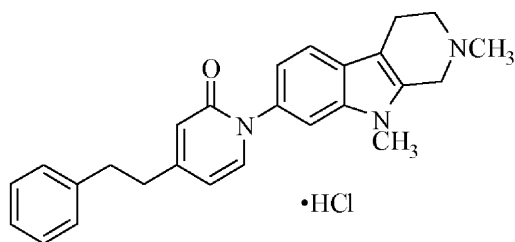
2 - メトキシ - 4 - フェネチルピリジン (22 . 0 g、102 mmol) を濃塩酸 (200 mL) 中 120 ° で 18 時間攪拌した後、濃縮した。残渣を MeOH (100 mL) に溶解し、6 N の NaOH 水溶液で塩基性にし、溶媒の大部分が除去されるまで再濃縮した。固体を濾別し、水で洗浄し、真空下で乾燥して表題化合物 (21 . 3 g、95 %) をベージュ色の固体として得た。

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

【 0 1 3 7 】

d) 1 - (2 , 9 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - フェネチルピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩

40



化学式: $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}$
精密質量: 433.19
分子量: 433.97

•HCl

実施例 30 (工程 g) の手順に従って、4 - フェネチルピリジン - 2 (1 H) - オン (82 mg、0 . 41 mmol) および 7 - ブロモ - 2 , 9 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 -

50

テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール (1 1 5 m g 、 0 . 4 1 2 m m o l) を反応させて表題化合物 (5 4 m g 、 3 0 %) を黄色の固体として得た。

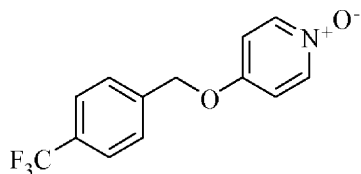
融点 299–304 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 7.67–7.64 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.30–7.24 (m, 4H), 7.20–7.17 (m, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 6.9, 1.9$ Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.49 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.89–3.84 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.55–3.50 (m, 1H), 3.21–3.19 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.02–2.99 (m, 2H), 2.96–2.93 (m, 2H); ESI MS m/z 398 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) 98.1% (AUC), $t_R = 13.5$ 分

10

【 0 1 3 8 】

実施例 3 2 : 1 - (2 , 9 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (4 - (トリフロオロメチル) ベンジルオキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 4 - (4 - (トリフロオロメチル) ベンジルオキシ) ピリジン 1 - オキシド



化学式: $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_2$
 精密質量: 269.07
 分子量: 269.22

20

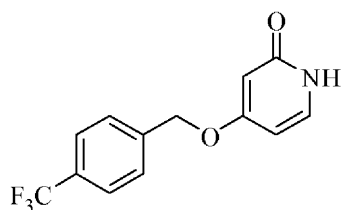
4 - トリフロオロメチルベンジルアルコール (4 . 2 g 、 2 3 m m o l) を D M F (2 0 m L) に溶解し、NaH (6 0 重量 % 鉱油中分散液、0 . 9 2 g 、 2 3 m m o l) を添加した。3 0 分間撹拌した後、4 - クロロピリジン N - オキシド (1 . 5 g 、 1 1 . 5 m m o l) を添加し、反応混合物を 1 2 0 °C で 1 時間加熱した。冷却してすぐに混合物を塩化メチレンで希釈し、5 % 塩化リチウム溶液で洗浄し (5 回) 、乾燥および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (4 0 g I S C O カラム、溶離液: 塩化メチレンおよびメタノール / アンモニア混合物 (1 0 : 1) 、勾配: 1 0 0 % 塩化メチレン ~ 9 0 % 塩化メチレン、4 0 m L / 分で 3 0 分間) で精製して、表題化合物 (0 . 6 g 、 1 9 %) を黄色の固体として得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.15 (s, 2H)

【 0 1 3 9 】

b) 4 - (4 - (トリフロオロメチル) ベンジルオキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン



化学式: $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_2$
 精密質量: 269.07
 分子量: 269.22

40

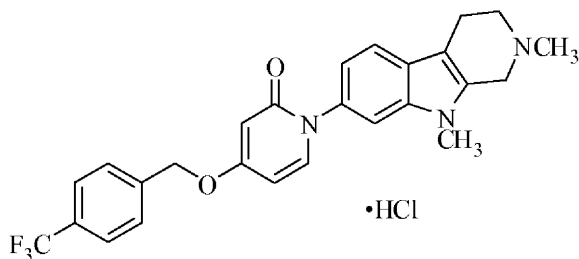
4 - (4 - (トリフロオロメチル) ベンジルオキシ) ピリジン 1 - オキシド (6 0 0 m g 、 2 . 2 2 m m o l) を無水酢酸 (2 0 m L) 中で 1 4 0 °C まで 2 時間加熱した。混合物を濃縮した後、MeOH (1 0 m L) と 1 N の NaOH (1 0 m L) 水溶液との混合物中 8 0 °C で 1 時間加熱した。得られた黒色溶液を 1 0 m L の体積まで濃縮し、 CHCl_3 / EtOH (3 : 1) で抽出した。有機層を除去し、濃縮して表題化合物 (5 5 0 m g 、 9 1 %) を黄褐色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ

7.70–7.60 (m, 4H), 7.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 7.0, 2.5 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H)

【 0 1 4 0 】

c) 1 - (2 , 9 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (4 - (トリフロオロメチル) ベンジルオキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩

化学式: C₂₆H₂₅ClF₃N₃O₂

精密質量: 503.16

分子量: 503.94

10

実施例 30 (工程 g) の手順に従って、4 - (4 - (トリフロオロメチル) ベンジルオキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン (100 mg、0.37 mmol) および 7 - プロモ - 2 , 9 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール (103 mg、0.47 mmol) を反応させて表題化合物 (67 mg、36%) を薄茶色の固体として得た。

20

融点 280–285 °C; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.78–

7.73 (m, 3H), 7.69–7.64 (m, 3H), 7.52 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.18–7.08 (m, 1H), 6.55–6.52 (m, 1H), 6.28 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.82–4.80 (m, 1H), 4.50 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 3.89–3.85 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.55–3.50 (m, 1H), 3.22–3.16 (m, 5H); ESI MS *m/z* 468 [M + H]⁺; HPLC (方法 B) >99% (AUC), *t_R* = 14.4 分

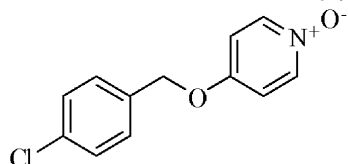
【 0 1 4 1 】

実施例 33 : 4 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 1 - (2 , 9 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

30

a) 4 - (4 - クロロベンジルオキシ) ピリジン 1 - オキシド

Beilstein登録番号: 7707045

化学式: C₁₂H₁₀ClNO₂

精密質量: 235.04

分子量: 235.67

4 - クロロベンジルアルコール (5.0 g、35 mmol) を DMF (25 mL) に溶解し、NaH (60 重量% 鉱油中分散液、0.92 g、23 mmol) を添加した。30 分間攪拌した後、4 - クロロピリジン N - オキシド (2.27 g、17.5 mmol) を添加し、反応混合物を 120 °C で 1 時間加熱した。冷却してすぐに、混合物を塩化メチレンで希釈し、5% 塩化リチウム溶液で洗浄し (5 回)、乾燥および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (12 g ISCO カラム、溶離液: 塩化メチレンおよびメタノール / アンモニア混合物 (10 : 1)、勾配: 100% 塩化メチレン ~ 90% 塩化メチレン、25 mL / 分で 30 分間) で精製して、表題化合物 (1.9 g、47%) を橙色の固体として得た。

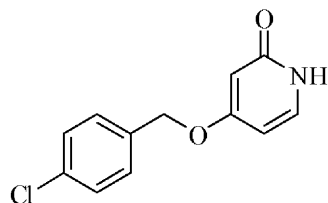
40

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H)

【 0 1 4 2 】

b) 4 - (4 - クロロベンジルオキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン

Beilstein登録番号 : 7707762



化学式: $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$

精密質量: 235.04

分子量: 235.67

10

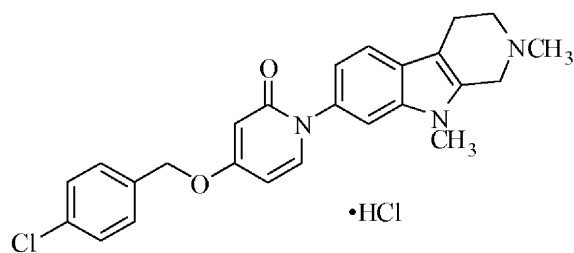
実施例 32 (工程 b) の手順に従って、4 - (4 - クロロベンジルオキシ) ピリジン 1 - オキシド (1 . 95 g、8 . 24 mmol) を反応させ、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (40 g ISCOカラム、溶離液 : 塩化メチレンおよびメタノール / アンモニア混合物 (10 : 1)、勾配 : 100 % 塩化メチレン ~ 90 % 塩化メチレン、40 mL / 分で 30 分間) で精製して、表題化合物 (1 . 0 g、51 %) を黄色の固体として得た。

20

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 12.70 (br s, 1H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 7.3, 2.5 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H)

【 0 1 4 3 】

c) 4 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 1 - (2 , 9 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩



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

精密質量: 469.13

分子量: 470.39

•HCl

30

実施例 30 (工程 g) の手順に従って、4 - (4 - クロロベンジルオキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン (82 mg、0 . 34 mmol) および 7 - ブロモ - 2 , 9 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール (97 mg、0 . 34 mmol) を反応させて、表題化合物 (28 mg、17 %) を黄色の固体として得た。

40

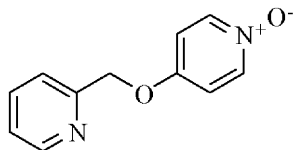
融点 290–296 °C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50–7.46 (m, 3H), 7.44–7.42 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 7.6, 2.6 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.86–4.84 (m, 1H), 4.49 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.88–3.84 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.55–3.50 (m, 1H), 3.21–3.16 (m, 5H); ESI MS m/z 434 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) 98.6% (AUC), t_R = 14.0 分

50

【 0 1 4 4 】

実施例 34 : 1 - (2 , 9 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オンニ塩酸塩の調製

a) 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン 1 - オキシド



化学式: $C_{11}H_{10}N_2O_2$

精密質量: 202.07

分子量: 202.21

2 - ピリジルベンジルアルコール (1 . 6 7 g 、 1 5 . 3 m m o l) を 1 , 4 - ジオキサン (2 5 m L) に溶解し、NaH (6 0 重量% 鉱油中分散液、0 . 9 2 g 、 2 3 m m o l) を添加した。3 0 分間攪拌した後、4 - クロロピリジン N - オキシド (2 . 2 7 g 、 1 7 . 5 m m o l) を添加し、反応混合物を 1 2 0 ° で 1 時間加熱した。冷却してすぐに、混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (4 0 g I S C O カラム、溶離液: 塩化メチレンおよびメタノール / アンモニア混合物 (1 0 : 1) 、勾配: 1 0 0 % 塩化メチレン ~ 9 0 % 塩化メチレン、4 0 m L / 分で 3 0 分間) で精製して、表題化合物 (6 0 0 m g 、 3 8 %) を茶色の固体として得た。

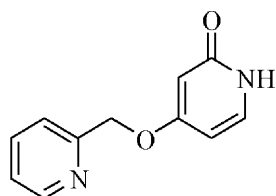
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.62–8.61 (m, 1H), 8.13–8.10 (m, 2H), 7.74

(重複 ddd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H),

6.92–6.89 (m, 2H), 5.23 (s, 2H)

【 0 1 4 5 】

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



化学式: $C_{11}H_{10}N_2O_2$

精密質量: 202.07

分子量: 202.21

4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン 1 - オキシド (9 . 0 g 、 4 5 m m o l) を無水酢酸 (1 0 0 m L) 中で 1 4 0 ° まで 2 時間加熱した。この溶液を濃縮した後、MeOH (5 0 m L) と H_2O (5 0 m L) との混合物中 8 0 ° で 1 時間加熱した。得られた黒色溶液を濃縮し、残渣を熱した i - Pr OH (4 0 m L) に溶解した。Et₂O (2 5 0 m L) を添加し、混合物を 1 6 時間フリーザー内に置いた。固体を濾別して表題化合物 (1 . 9 g 、 2 1 %) を茶色の固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

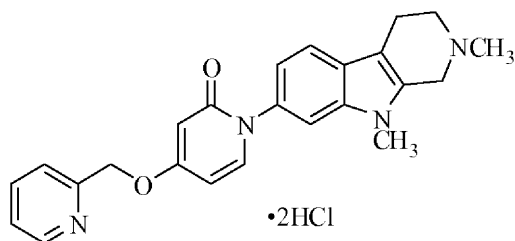
δ 11.13 (br s, 1H), 8.58 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.85 (重複 ddd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H),

7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.38–7.34 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.96 (dd, $J = 7.3, 2.5$

Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H)

【 0 1 4 6 】

c) 1 - (2 , 9 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オンニ塩酸塩



化学式 : $C_{24}H_{26}Cl_2N_4O_2$
 精密質量 : 472.14
 分子量 : 473.39

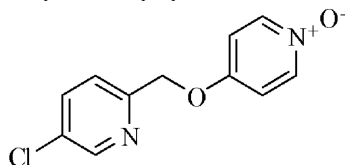
実施例 30 (工程 g) の手順に従って、4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 2 (1H) - オン (109 mg、0.539 mmol) および 7 - ブロモ - 2, 9 - ジメチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール (97 mg、0.34 mmol) を反応させて表題化合物 (28 mg、11%) を黄色の固体として得た。

融点 160–175 °C; 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.90 (dd, $J = 5.8$, 1.8 Hz, 1H), 8.65 (重複 ddd, $J = 7.9$, 1.6 Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.07 (重複 dd, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 6.8$, 1.8 Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 7.6$, 2.7 Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.50 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.88–3.85 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.55–3.50 (m, 1H), 3.21–3.16 (m, 5H); ESI MS m/z 401 $[M + H]^+$; HPLC (方法 B) >99% (AUC), $t_R = 9.3$ 分

【0147】

実施例 35 : 4 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 1 - (2, 9 - ジメチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン二塩酸塩の調製

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

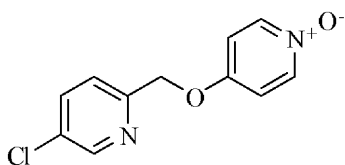


化学式 : $C_{11}H_9ClN_2O_2$
 精密質量 : 236.04
 分子量 : 236.65

実施例 34 (工程 a) に従って、5 - クロロ - 2 - ピリジルベンジルアルコール (4.9 g、34 mmol) および 4 - クロロピリジン N - オキシド (2.94 g、22.7 mmol) を反応させて表題化合物 (2.2 g、40%) を黄褐色の固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.74 (dd, $J = 8.4$, 2.5 Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 5.20 (s, 2H)

【0148】



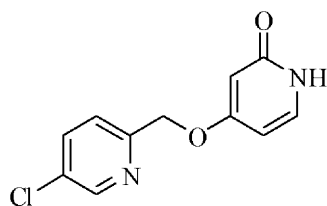
化学式 : $C_{11}H_9ClN_2O_2$
 精密質量 : 236.04
 分子量 : 236.65

実施例 34 (工程 a) に従って、5 - クロロ - 2 - ピリジルベンジルアルコール (4.9 g、34 mmol) および 4 - クロロピリジン N - オキシド (2.94 g、22.7 mmol) を反応させて表題化合物 (2.2 g、40%) を黄褐色の固体として得た。

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

【 0 1 4 9 】

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



化学式: $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2$
 精密質量: 236.04
 分子量: 236.65

10

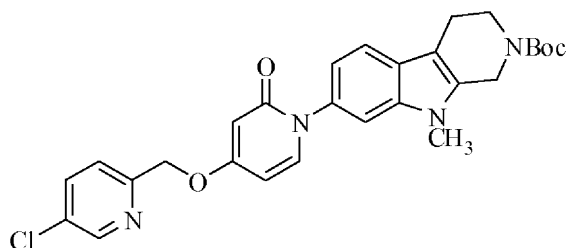
実施例 34 (工程 a) に従って、4 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリジン 1 - オキシド (2 . 2 g、9 . 2 mmol) を反応させて表題化合物 (1 . 52 g、69%) を黄褐色の固体として得た。

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

20

【 0 1 5 0 】

c) 7 - (4 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 9 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル



化学式: $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_4$
 精密質量: 520.19
 分子量: 521.01

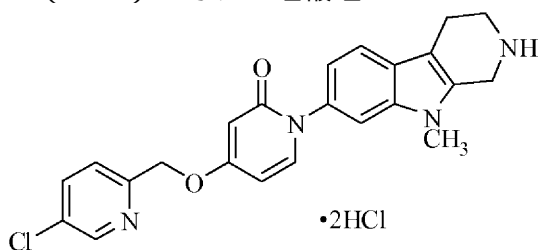
30

実施例 30 (工程 g) の手順に従って、4 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン (259 mg、1 . 09 mmol) および 7 - ブロモ - 9 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル (400 mg、1 . 1 mmol) を反応させて表題化合物 (145 mg、25%) を黄色の固体として得た: ESI MS m/z 521 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【 0 1 5 1 】

d) 4 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩

40



化学式: $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_2$
 精密質量: 492.09
 分子量: 493.81

•2HCl

実施例 30 (工程 e および g) の手順に従って、7 - (4 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 9 - メチル - 3 , 4

50

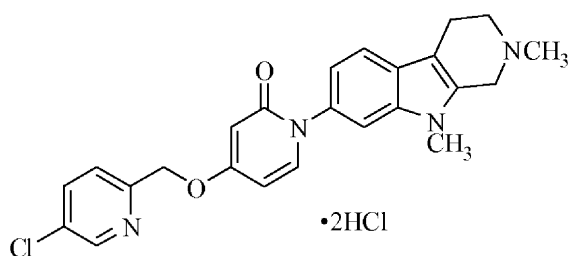
- ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (1 4 5 m g 、 0 . 2 7 8 m m o l) を脱保護し、二塩酸塩に変換して表題化合物 (1 1 4 m g 、 9 4 %) を黄色の固体として得た。

融点 275–280 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8.61 (s, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.3, 3.8$ Hz, 1H), 7.64–7.62 (m, 3H), 7.47 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.37 (dd, $J = 7.6, 3.8$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.60 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.12 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H); ESI MS m/z 421 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) 98.5% (AUC), $t_R = 12.1$ 分

10

【 0 1 5 2 】

実施例 3 6 : 4 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 1 - (2 , 9 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩の調製



化学式 : $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_2$
 精密質量 : 506.10
 分子量 : 507.84

20

4 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (8 0 m g 、 0 . 1 9 m m o l) を、 MeOH (3 m L) と CH_2Cl_2 (1 m L) との混合物に溶解し、ホルムアルデヒド (9 . 0 m g 、 0 . 2 9 m m o l 、 3 7 % 水溶液) を添加した。4 5 分間攪拌した後、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (8 0 m g 、 0 . 3 8 m m o l) を添加し、反応混合物をさらに 1 0 分間攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、飽和 Na_2CO_3 溶液で洗浄し、濃縮して遊離塩基を得た。実施例 3 0 (工程 g) の手順を用いて二塩酸塩に変換して表題化合物 (8 3 m g 、 8 6 %) を橙色の固体として得た。

30

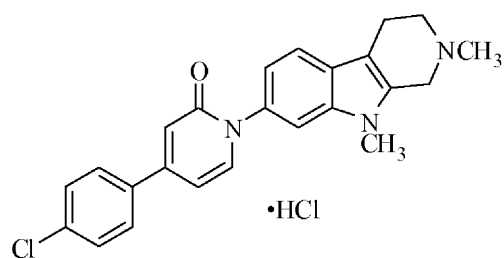
融点 202–210 °C; $^1\text{H NMR}$

(500 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (br s, 1H), 8.05 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.85–4.80 (m, 1H), 4.49 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.89–3.84 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.53–3.47 (m, 1H), 3.22–3.19 (m, 2H), 3.16 (s, 3H); ESI MS m/z 435 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) 97.8% (AUC), $t_R = 12.2$ 分

40

【 0 1 5 3 】

実施例 3 7 : 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2 , 9 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



化学式: $C_{24}H_{23}Cl_2N_3O$
 精密質量: 439.12
 分子量: 440.36

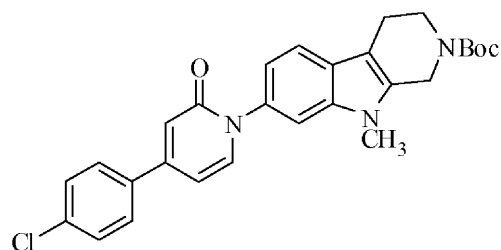
実施例 30 (工程 g) の手順に従って、4 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (80 mg、0.33 mmol) および 7 - プロモ - 2, 9 - ジメチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール (49 mg、0.33 mmol) を反応させて表題化合物 (28 mg、19%) を緑黄色の固体として得た。

融点 316–323 °C; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.0 (br s, 1H), 7.83 (dd, J = 6.8, 1.9 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.62–7.57 (m, 4H), 7.07 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 15.2, 6.0 Hz, 1H), 3.74–3.68 (m, 4H), 3.48–3.38 (m, 1H), 3.10–2.99 (m, 5H); ESI MS m/z 404 $[M + H]^+$; HPLC (方法 B) >99% (AUC), t_R = 13.5 分

【0154】

実施例 38 : 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (9 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 7 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 9 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル



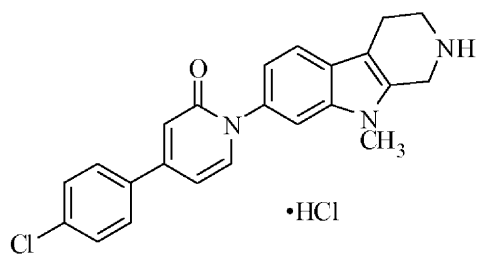
化学式: $C_{28}H_{28}ClN_3O_3$
 精密質量: 489.18
 分子量: 489.99

実施例 30 (工程 g) の手順に従って、4 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (74 mg、0.32 mmol) と 7 - プロモ - 9 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル (74 mg、0.36 mmol) を結合させて表題化合物 (85 mg、54%) を黄色の固体として得た。

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.58–7.55 (m, 3H), 7.51–7.44 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 4.65 (br m, 2H), 3.75 (br m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.81 (br m, 2H), 1.52 (s, 9H)

【0155】

b) 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (9 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩

化学式: $C_{23}H_{21}Cl_2N_3O$

精密質量: 425.11

分子量: 426.34

実施例 30 (工程 e および g) の手順に従って、7 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 9 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル (85 mg、0 . 17 mmol) を脱保護し、塩酸塩に変換して表題化合物 (38 mg、52 %) を黄色の固体として得た。

融点 310–315 °C; 1H

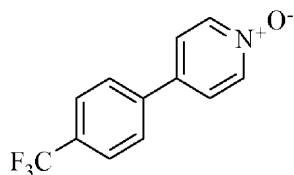
NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.78–7.75 (m, 3H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55–7.53 (m, 3H), 7.13 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 6.0 Hz, 2H); ESI MS m/z

390 $[M + H]^+$; HPLC (方法 B) >99% (AUC), t_R = 13.6 分

【 0 1 5 6 】

実施例 39 : 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (4 - (トリフロロメチル) フェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 4 - (4 - (トリフロロメチル) フェニル) ピリジン 1 - オキシド

化学式: $C_{12}H_8F_3NO$

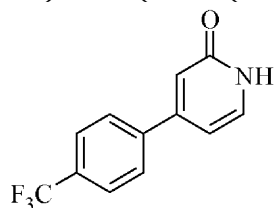
精密質量: 239.06

分子量: 239.19

4 - クロロピリジン N - オキシド (3 . 0 g、23 mmol)、4 - トリフロロメチルフェニルボロン酸 (6 . 57 g、34 . 6 mmol)、 K_2CO_3 (4 . 8 g、35 mmol) および $PdCl_2$ (dppf) (470 mg、0 . 57 mmol) を真空下 DMSO (40 mL) 中で 30 分撹拌した。フラスコを窒素置換し、混合物を 80 °C まで 10 分間加熱した。冷却してすぐに、混合物を塩化メチレンで希釈し、5 % 塩化リチウム溶液で洗浄し (5 回)、乾燥および濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (40 g ISCO カラム、溶離液: 塩化メチレンおよびメタノール / アンモニア混合物 (10 : 1)、勾配: 100 % 塩化メチレン ~ 80 % 塩化メチレン、40 mL / 分で 30 分間) で精製して、表題化合物 (1 . 90 g、34 %) を黄褐色の固体として得た: ESI MS m/z 240 $[M + H]^+$ 。

【 0 1 5 7 】

b) 4 - (4 - (トリフロロメチル) フェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン

化学式: $C_{12}H_8F_3NO$

精密質量: 239.06

分子量: 239.19

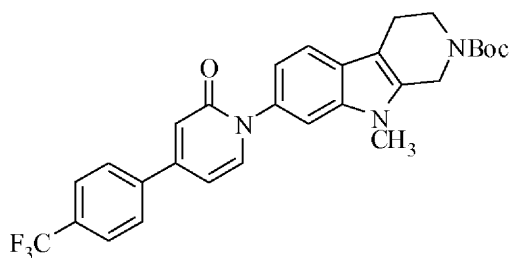
実施例 32 (工程 b) の手順に従って、4 - (4 - (トリフロロメチル) フェニル) ピリジン 1 - オキシド (1 . 9 g、7 . 9 mmol) を反応させて、表題化合物 (1 . 26 g、66 %) を茶色の固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.80–7.74 (br m, 5H), 6.85–6.66

(br m, 2H)

【 0 1 5 8 】

c) 9 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - (4 - (トリフロオロメチル) フェニル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル



化学式: $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$
 精密質量: 523.21
 分子量: 523.55

10

実施例 30 (工程 g) の手順に従って、4 - (4 - (トリフロオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (86 mg、0.36 mmol) および 7 - ブロモ - 9 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル (120 mg、0.32 mmol) を反応させて表題化合物 (97 mg、58%) を黄色の固体として得た。

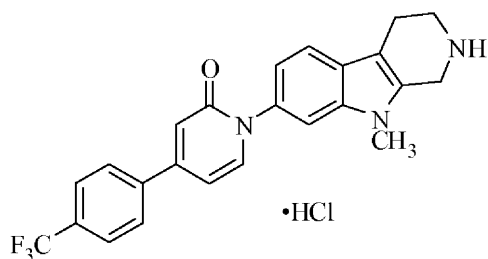
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (s, 4H),

20

7.58–7.52 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 4.65 (br m, 2H), 3.76 (br m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.81 (br m, 2H), 1.52 (s, 9H)

【 0 1 5 9 】

d) 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (4 - (トリフロオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩



化学式: $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}$
 精密質量: 459.13
 分子量: 459.89

30

実施例 30 (工程 e および g) の手順に従って、9 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - (4 - (トリフロオロメチル) フェニル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル (97 mg、0.19 mmol) を脱保護し、塩酸塩に変換して表題化合物 (53 mg、62%) を黄色の固体として得た。

40

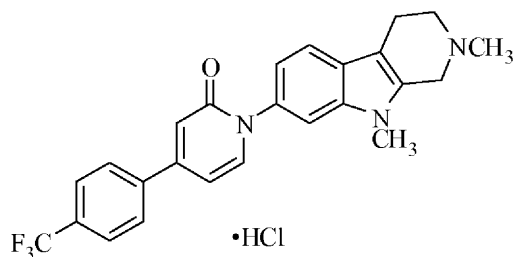
融点 316–321 °C; ^1H

NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.87–7.80 (m, 3H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 6.0 Hz, 2H); ESI MS m/z 424 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) 96.3% (AUC), t_R = 14.0 分

【 0 1 6 0 】

50

実施例 40 : 1 - (2 , 9 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (4 - (トリフロロメチル) フェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



化学式: $C_{25}H_{23}ClF_3N_3O$

精密質量: 473.15

分子量: 473.92

10

実施例 30 (工程 g) の手順に従って、4 - (4 - (トリフロロメチル) フェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (100 mg、0.42 mmol) および 7 - ブロモ - 2 , 9 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール (117 mg、0.419 mmol) を反応させて表題化合物 (70 mg、35%) を黄褐色の固体として得た。

融点 294–299 °C; 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ

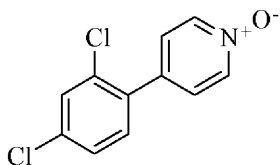
7.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.85–7.83 (m, 3H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 4.87–4.86 (m, 1H), 4.51 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.90–3.86 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.57–3.51 (m, 1H), 3.23–3.20 (m, 2H), 3.17 (s, 3H); ESI MS m/z 438 $[M + H]^+$; HPLC (方法 B) 95.6% (AUC), t_R = 14.1 分

20

【 0 1 6 1 】

実施例 41 : 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - (2 , 9 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) ピリジン 1 - オキシド



化学式: $C_{11}H_7Cl_2NO$

精密質量: 238.99

分子量: 240.09

30

実施例 39 (工程 a) の手順に従って、4 - クロロピリジン N - オキシド (1.5 g、12 mmol)、2,4 - ジクロロフェニルボロン酸 (5.4 g、29 mmol) を反応させて表題化合物 (1.40 g、50%) を灰色の固体として得た。

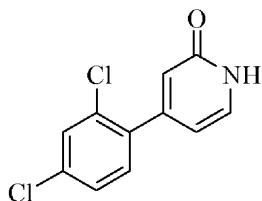
1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (d, J =

6.9 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37–7.35 (m, 3H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H)

40

【 0 1 6 2 】

b) 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン



化学式: $C_{11}H_7Cl_2NO$

精密質量: 238.99

分子量: 240.09

実施例 32 (工程 b) の手順に従って、4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) ピリジン 1 - オキシド (1.4 g、5.8 mmol) を反応させた表題化合物 (0.95 g、67%

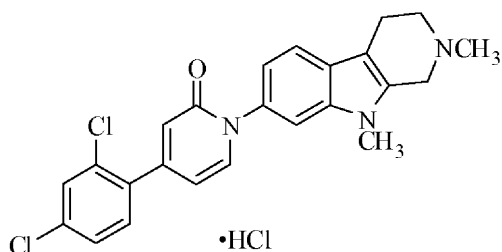
50

）を茶色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.75 (br m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.51–7.46 (m, 3H), 6.31–6.22 (m, 2H)

【 0 1 6 3 】

c) 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - (2 , 9 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H)
- オン塩酸塩



化学式： $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}$

精密質量: 473.08

分子量: 474.81

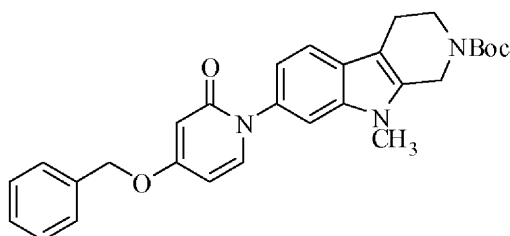
実施例 30 (工程 g) の手順に従って、4 - (2, 4 - ジクロロフェニル) ピリジン - 2 (1H) - オン (103 mg、0.429 mmol) および 7 - ブロモ - 2, 9 - ジメチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール (120 mg、0.43 mmol) を反応させて、表題化合物 (44 mg、21%) を黄色の固体として得た。

融点 308–313 °C; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.77 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (重複 dd, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.16 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 7.0, 1.9 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.50 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.89–3.85 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.56–3.55 (m, 1H), 3.23–3.20 (m, 2H), 3.16 (s, 3H); ESI MS *m/z* 438 [M + H]⁺; HPLC (方法 B) 98.5% (AUC), *t_R* = 14.3 分

【 0 1 6 4 】

実施例 42 : 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (9 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド[3, 4 - b]インドール - 7 - イル)ピリジン - 2 (1H) - オン塩
酸塩の調製

a) 7 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 9 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル



化学式： $C_{29}H_{31}N_3O_4$

精密質量：485.23

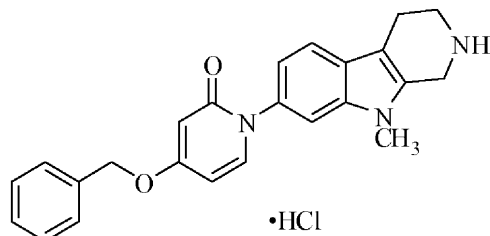
分子量: 485.57

実施例 30 (工程 g) の手順に従って、4 - (ベンジルオキシ)ピリジン - 2 (1H) - オン (580 mg、0.28 mmol) および 7 - プロモ - 9 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (9H) - カルボン酸 tert - ブチル (850 mg、0.23 mmol) を反応させて表題化合物 (700 mg、62%) を緑色の固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.44–7.39 (m, 4H), 7.38–7.35 (m, 1H), 7.31–7.28 (m, 2H), 7.01 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.04 (dd, $J = 7.6, 2.6$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.64 (br m, 2H), 3.74 (br m, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.79 (br m, 2H), 1.47 (s, 9H)

【 0 1 6 5 】

b) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (9 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩



化学式: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2$
 精密質量: 421.16
 分子量: 421.92

10

実施例 30 (工程 e および g) の手順に従って、7 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 9 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル (700 mg、1.44 mmol) を脱保護し、塩酸塩に変換して表題化合物 (530 mg、83%) を黄色の固体として得た。

20

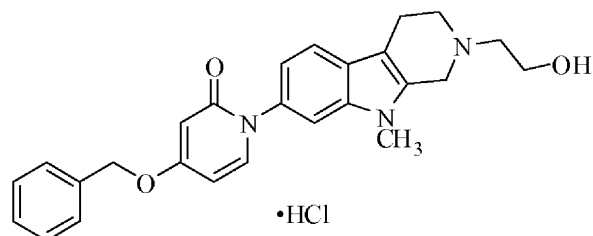
融点 251–257 °C; ^1H

NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.71 (br s, 2H), 7.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.50–7.47 (m, 3H), 7.44–7.41 (m, 2H), 7.38–7.37 (m, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.11 (dd, $J = 7.6, 2.8$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.42–3.41 (m, 2H), 2.98–2.97 (m, 2H); ESI MS m/z 386 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) >99% (AUC), $t_R = 12.9$ 分

30

【 0 1 6 6 】

実施例 43: 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 9 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



化学式: $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_3$
 精密質量: 465.18
 分子量: 465.97

40

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (9 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (70 mg、0.18 mmol)、2 - ヨードエタノール (156 mg、0.907 mmol) および K_2CO_3 (250 mg、1.8 mmol) を DMF (3 mL) 中で合わせ、80 °C まで 1 時間加熱した。冷却してすぐに、生成物を分取 HPLC、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィー (12 g ISCO カラム、溶離液: 塩化メチレンおよびメタノール / アンモニア混合物 (10 : 1)、勾配: 100% 塩化メチレン ~ 90% 塩化メチレン、25 mL / 分で 30 分間) で精製して遊離塩基を得た。これを実施例 30 (工程 g) と同様に塩酸塩に変換して表題化合物 (14.8 mg、18%) を黄色の固体として得た。

50

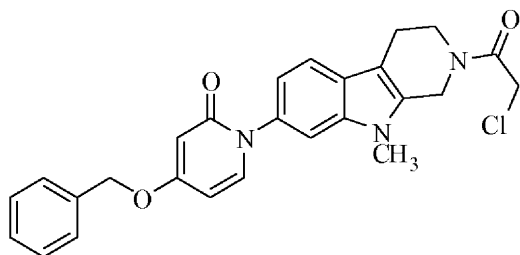
¹H NMR (500

MHz, CD₃OD) δ 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.47–7.46 (m, 3H), 7.42–7.39 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 7.6, 2.6 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.81–4.79 (m, 1H), 4.59 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.01 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.97–3.94 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.58–3.50 (m, 3H), 3.21–3.16 (m, 2H); ESI MS *m/z* 430 [M + H]⁺; HPLC (方法 B) 97.2% (AUC), *t_R* = 12.8 分

【 0 1 6 7 】

実施例 44 : 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (9 - メチル - 2 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) アセチル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - (2 - クロロアセチル) - 9 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン

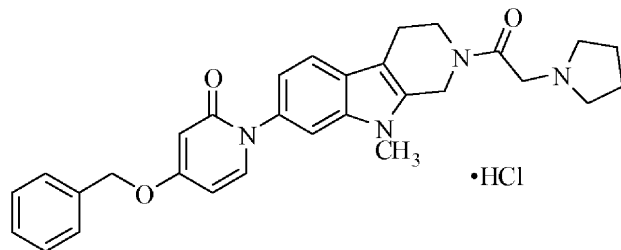


化学式: C₂₆H₂₄ClN₃O₃
精密質量: 461.15
分子量: 461.94

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 9 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩 (100 mg、0.23 mmol) を CH₂Cl₂ (2 mL) と飽和 NaHCO₃ 溶液 (2 mL) の混合物中で撹拌し、塩化クロロアセチル (32 mg、0.28 mmol) を添加した。1.5 時間後、有機層を除去し、濃縮して表題化合物 (120 mg、100%) を黄色の油として得た: ESI MS *m/z* 462 [M + H]⁺。

【 0 1 6 8 】

b) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (9 - メチル - 2 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) アセチル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩



化学式: C₃₀H₃₃ClN₄O₃
精密質量: 532.22
分子量: 533.06

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - (2 - クロロアセチル) - 9 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (120 mg、0.23 mmol)、ピロリジン (85 mg、1.2 mmol) および K₂CO₃ (331 mg、2.39 mmol) を DMF (3 mL) 中で合わせ、80 °C まで 1 時間加熱した。冷却してすぐに、混合物を塩化メチレンで希釈し、5% 塩化リチウム溶液で洗浄し (5 回)、Na₂SO₄ で乾燥して濃縮した。残渣を実施例 30 (工程 g) と同様に塩酸塩に変換して表題化合物 (110 mg、60%) を黄色の固体として得た。

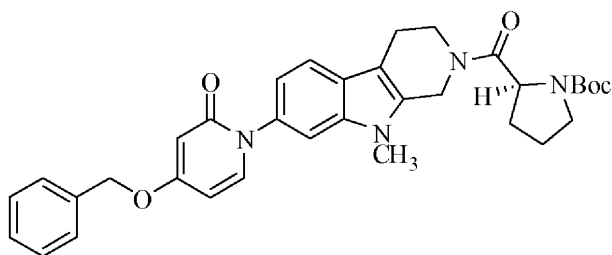
融点 190–200 °C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.2, 2.7$ Hz, 1H), 7.51–7.50 (m, 3H), 7.46–7.43 (m, 2H), 7.41–7.40 (m, 1H), 7.08–7.06 (m, 1H), 6.63 (dd, $J = 7.8, 2.6$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.93 (s, 1.3H), 4.77 (s, 0.7H), 4.56–4.55 (m, 2H), 4.04–4.02 (m, 0.6H), 3.81–3.78 (m, 3.4H), 3.76 (s, 3H), 3.24–3.19 (m, 2H), 2.79–2.97 (m, 1.3H), 2.92–2.85 (m, 0.7H), 2.22–2.19 (m, 2H), 2.11–2.19 (m, 2H); ESI MS m/z 497 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) >99% (AUC), $t_R = 13.7$ 分

10

【0169】

実施例 45 : (S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (9 - メチル - 2 - (ピロリジン - 2 - カルボニル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド[3, 4 - b]インドール - 7 - イル)ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩の調製

a) 2 - (7 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 9 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド[3, 4 - b]インドール - 2 - カルボニル)ピロリジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル



化学式: $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5$
 精密質量: 582.28
 分子量: 582.69

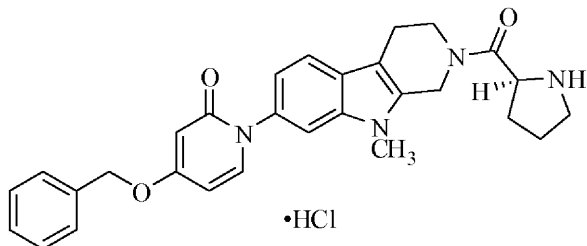
20

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (9 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド[3, 4 - b]インドール - 7 - イル)ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩 (50 mg、0.12 mmol) を DMF (1 mL) 中で攪拌し、飽和 Boc - L - プロリン (30 mg、0.14 mmol)、HATU (68 mg、0.18 mmol) および Et_3N (36 mg、0.36 mmol) を添加した。16 時間後、混合物を塩化メチレンで希釈し、5% 塩化リチウム溶液で洗浄し (5 回)、 Na_2SO_4 で乾燥して濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (12 g ISCO カラム、溶離液: 塩化メチレンおよびメタノール/アンモニア混合物 (10:1)、勾配: 100% 塩化メチレン ~ 90% 塩化メチレン、25 mL / 分で 30 分間) で精製して、表題化合物 (55 mg、78%) を無色の油として得た: ESI MS m/z 583 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

30

【0170】

b) (S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (9 - メチル - 2 - (ピロリジン - 2 - カルボニル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド[3, 4 - b]インドール - 7 - イル)ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩



化学式: $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_3$
 精密質量: 518.21
 分子量: 519.03

40

2 - (7 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 9 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド[3, 4 - b]インドール - 2 - カルボニル)ピロリジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル (55 mg、0.094 mmol) を MeOH (2 mL) と 2N の HCl / Et_2O (8 mL) との混合物中で 5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して表題化合物 (42 mg、85%) を緑黄色の

50

固体として得た。

融点 220–226 °C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.79 (dd, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.49–7.46 (m, 3H), 7.44–7.46 (m, 2H), 7.39–7.36 (m, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.57–6.55 (m, 1H), 6.34 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.96–4.87 (m, 2H), 3.90–8.86 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.48–3.34 (m, 3H), 3.00–2.86 (m, 2H), 2.67–2.61 (m, 1H), 2.17–2.02 (m, 3H); ESI MS m/z 483 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) 95.5% (AUC), $t_R = 13.5$ 分

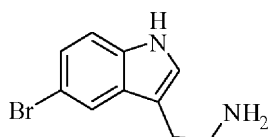
10

【 0 1 7 1 】

実施例 46 : 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 6 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 2 - (5 - ブロモ - 1 H - インドール - 3 - イル) エタンアミン

Beilstein登録番号 : 143491



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

精密質量: 238.01

分子量: 239.11

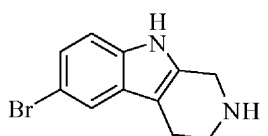
20

Mascalらの手順(Rinehart, Kenneth L.; Kobayashi, Jun'ichi; Harbour, Gary C.; Gilmore, Jeremy; Mascal, Markら; J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 3378-3387)に従って、4 - ブロモフェニルヒドラジン塩酸塩 (20 . 0 g、85 . 8 mmol) を反応させて、表題化合物 (5 . 2 g、25 %) を橙色の固体として得た: ESI MS m/z 239 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【 0 1 7 2 】

b) 6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール

Beilstein登録番号 : 911238



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

精密質量: 250.01

分子量: 251.12

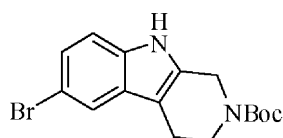
30

Mascalらの手順(Rinehart, Kenneth L.; Kobayashi, Jun'ichi; Harbour, Gary C.; Gilmore, Jeremy; Mascal, Markら; J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 3378-3387)に従って、2 - (5 - ブロモ - 1 H - インドール - 3 - イル) エタンアミン (5 . 2 g、22 mmol) を反応させて表題化合物 (2 . 6 g、48 %) を橙色の固体として得た: ESI MS m/z 251 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【 0 1 7 3 】

c) 6 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸tert - ブチル

40



化学式: $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2$

精密質量: 350.06

分子量: 351.24

6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール (2 . 6 g、10 mmol) を CH_2Cl_2 (50 mL) および THF (7 . 5 mL) に懸濁させ、 Boc_2O (2 . 3 g、11 mmol) を添加した。2 . 5 時間後、混合物を濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン / 酢酸エチル、97 : 3 ~ 70 : 30) で精製して、表題化合物 (1 . 15 g、30 %) を橙色の粉末と

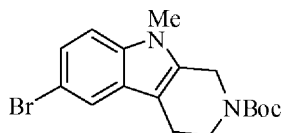
50

して得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.68–4.59 (br m, 2H), 3.80–3.70 (br m, 2H), 2.78–2.71 (br m, 2H), 1.50 (s, 9H)

【 0 1 7 4 】

d) 6 - ブロモ - 9 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル



化学式: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2$
 精密質量: 364.08
 分子量: 365.26

10

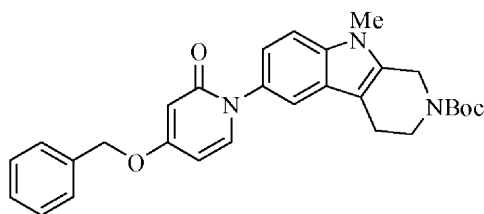
6 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル (1 . 1 5 g 、 3 . 2 6 m m o l) を D M F (2 0 m L) に溶解し、水素化ナトリウム (6 0 重量 % 鉱油中分散液、196 mg、4 . 8 9 m m o l) を添加した。1 時間後、ヨウ化メチル (0 . 3 0 m L 、 4 . 9 m m o l) を添加し、反応混合物をさらに 3 0 分間撹拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、5 % 塩化リチウム溶液で洗浄し (5 回) 、 Na_2SO_4 で乾燥して濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン / 酢酸エチル、9 7 : 3 ~ 7 5 : 2 5) で精製して、表題化合物 (7 4 0 m g 、 3 6 %) を黄色の固体として得た。

20

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (s, 1H), 7.24 (溶媒により重複された d, $J = 8.5$, 1H), 7.14 (d, $J = 8.5$, 1H), 4.67–4.53 (br m, 2H), 3.79–3.67 (br m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.78–2.66 (br m, 2H), 1.51 (s, 9H)

【 0 1 7 5 】

e) 6 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 9 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル



化学式: $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$
 精密質量: 485.23
 分子量: 485.57

30

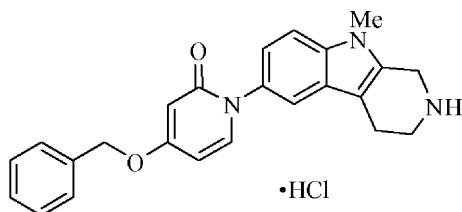
6 - ブロモ - 9 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル (7 5 0 m g 、 2 . 0 3 m m o l) の D M S O (1 0 m L) 溶液を窒素下で撹拌し、4 - (ベンジルオキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン (4 4 8 m g 、 2 . 2 3 m m o l) 、 8 - ヒドロキシキノリン (4 4 m g 、 0 . 3 0 5 m m o l) 、 CuI (5 8 m g 、 0 . 3 0 5 m m o l) および K_2CO_3 (3 0 8 m g 、 2 . 2 3 m m o l) で順次処理した。1 3 0 で一晩撹拌した後、混合物を室温まで冷却させ、 MeOH と NH_4OH との混合物 (1 0 : 1 、 1 0 m L) を添加した。1 5 分間撹拌した後、混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して、乾燥するまで濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (4 0 g I S C O カラム、溶離液: 1 : 1 酢酸エチル / ヘキサンおよびメタノール / アンモニア混合物 (1 0 : 1) 、勾配: 1 0 0 % 1 : 1 酢酸エチル / ヘキサン ~ 9 0 % 1 : 1 酢酸エチル / ヘキサン / 1 0 % メタノール / アンモニア混合物 (1 0 : 1) 、 2 5 m L / 分で 3 0 分間) で精製して、表題化合物 (3 4 0 m g 、 3 3 %) を黄色の固体として得た。

40

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.50–7.36 (m, 8H), 7.13 (d, $J = 7.8$, Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.03 (dd, $J = 7.5, 2.7$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.65 (br s, 2H), 3.73 (br s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.77 (br s, 2H), 1.51 (s, 9H)

【 0 1 7 6 】

f) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (9 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 6 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩



化学式: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2$

精密質量: 421.16

分子量: 421.92

10

6 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 9 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル (0.340 g, 0.70 mmol) を MeOH (5 mL) に溶解し、2 N の HCl / エーテル (15 mL) を添加した。1 時間攪拌した後、液体をデカントして除去し、得られた固体を濾過し、エーテルで洗浄した (3 回)。これにより表題化合物 (267 mg, 98%) を淡黄色の固体として得た。

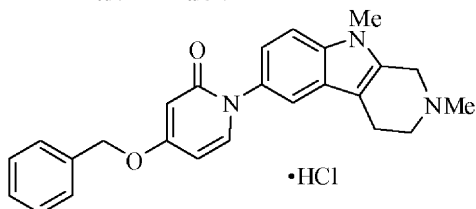
20

融点 290–300 °C; ^1H NMR (500

MHz, CD_3OD) δ 7.66 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.57–7.52 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.41 (重複 dd, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 7.5, 2.7$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.10 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H); ESI MS m/z 386 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) 98.8% (AUC), $t_R = 12.8$ 分

【 0 1 7 7 】

実施例 47: 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2, 9 - ジメチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



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

精密質量: 435.17

分子量: 435.95

30

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (9 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 6 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩 (126 mg, 0.325 mmol) を MeOH (2 mL) および CH_2Cl_2 (0.5 mL) に溶解し、ホルムアルデヒド (0.036 mL, 37% 水溶液) を添加した。1 時間攪拌した後、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (138 mg, 0.651 mmol) を添加し、混合物をさらに 40 分間攪拌した。混合物を塩化メチレン (50 mL) で希釈し、飽和 Na_2CO_3 溶液で洗浄し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (12 g ISCO カラム、溶離液: 塩化メチレンおよびメタノール / アンモニア混合物 (10:1)、勾配: 100% 塩化メチレン ~ 85% 塩化メチレン、40 mL / 分で 30 分間) で精製し、さらに分取 HPLC で精製して、表題化合物 (55.5 mg, 43%) を白色の粉末として得た。

40

融点 260–270 °C; ^1H NMR (500

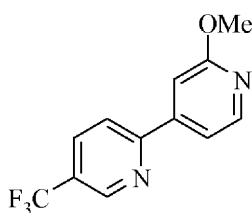
MHz, CD_3OD) δ 7.56–7.53 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 1.8$, 1H), 7.46 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.41 (重複 dd, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.6$, 2.0 Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 7.6$, 2.7 Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.64 (br s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (br s, 2H), 3.18–3.13 (m, 5H); ESI MS m/z 400 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) >99 % (AUC), $t_R = 12.9$ 分

【 0 1 7 8 】

10

実施例 48 : 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (5 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩の調製

a) 2' - メトキシ - 5 - (トリフロオロメチル) - 2 , 4' - ビピリジン

化学式 : $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$

精密質量 : 254.07

分子量 : 254.21

20

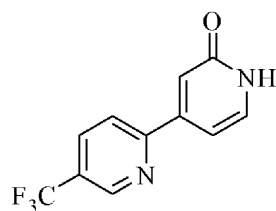
実施例 31 (工程 a) に従って、2 - ブロモ - 5 - トリフロオロメチルピリジン (410 mg、2.13 mmol) および 2 - メトキシ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン (500 mg、1.81 mmol) を反応させて表題化合物 (337 mg、62 %) を白色の固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 8.3$, 2.1 Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 5.4$, 1.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.52 (s, 3H)

【 0 1 7 9 】

30

b) 4 - (5 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン

化学式 : $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$

精密質量 : 240.05

分子量 : 240.18

実施例 31 (工程 c) に従って、2' - メトキシ - 5 - (トリフロオロメチル) - 2 , 4' - ビピリジン (337 mg、1.32 mmol) を反応させて表題化合物 (289 mg、89 %) を白色の固体として得た。

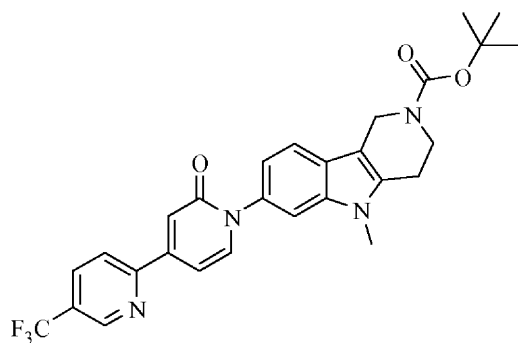
40

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.08 (s, 1H) 9.10 (s, 1H), 8.35 (dd, $J = 8.4$, 2.1 Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 6.8$, 1H), 7.09 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 6.8$, 1.6 Hz, 1H)

【 0 1 8 0 】

c) 5 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - (5 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル

50

化学式: $C_{28}H_{27}F_3N_4O_3$

精密質量: 524.20

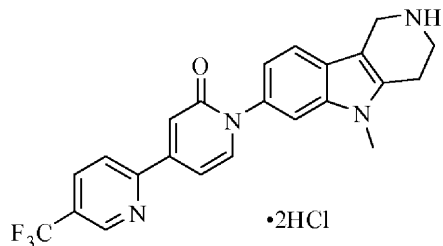
分子量: 524.53

実施例 30 (工程 g) の手順に従って、4 - (5 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (100 mg、0.41 mmol) および 7 - ブロモ - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (152 mg、0.416 mmol) を反応させて表題化合物 (83 mg、38%) を緑色の固体として得た。

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.85 (br m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.84 (br m, 2H), 1.51 (s, 9H)

【 0 1 8 1 】

d) 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (5 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩

化学式: $C_{23}H_{21}Cl_2F_3N_4O$

精密質量: 496.10

分子量: 497.34

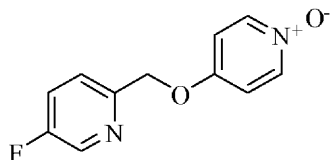
実施例 30 (工程 e および g) の手順に従って、5 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - (5 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (83 mg、0.16 mmol) を脱保護し、二塩酸塩に変換して表題化合物 (51 mg、78%) を黄色の固体として得た。

融点 320-330 °C; 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.06 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.22 (t, J = Hz, 2H); ESI MS m/z 425 $[M + H]^+$; HPLC (方法 B) >99% (AUC), t_R = 12.5 分

【 0 1 8 2 】

実施例 49: 4 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩の調製

a) 4 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリジン 1 - オキシド

化学式: $C_{11}H_9FN_2O_2$

精密質量: 220.06

分子量: 220.20

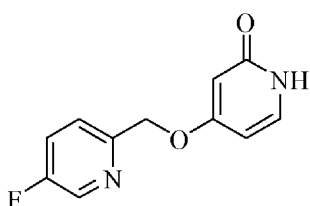
実施例 3 4 (工程 a) に従って、5 - フルオロ - 2 - ピリジルベンジルアルコール (3 . 0 0 g 、 2 3 . 6 m m o l) および 4 - クロロピリジン N - オキシド (2 . 0 3 g 、 1 5 . 7 m m o l) を反応させて表題化合物 (1 . 7 6 g 、 5 0 %) を黄褐色の固体として得た。

10

 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (s, 1H),8.12 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48–7.46 (m, 2H), 6.90 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H)

【 0 1 8 3 】

b) 4 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン

化学式: $C_{11}H_9FN_2O_2$

精密質量: 220.06

分子量: 220.20

20

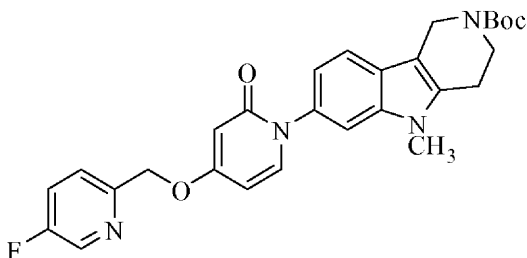
実施例 3 4 (工程 b) に従って、4 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリジン 1 - オキシド (1 . 7 6 g 、 7 . 9 9 m m o l) を反応させて表題化合物 (1 . 2 9 g 、 7 3 %) を黄色の固体として得た。

 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.12 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.9 Hz, 1H),7.79 (dt, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.95 (dd, J = 7.4, 2.6 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H)

【 0 1 8 4 】

30

c) 7 - (4 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル

化学式: $C_{28}H_{29}FN_4O_4$

精密質量: 504.22

分子量: 504.55

40

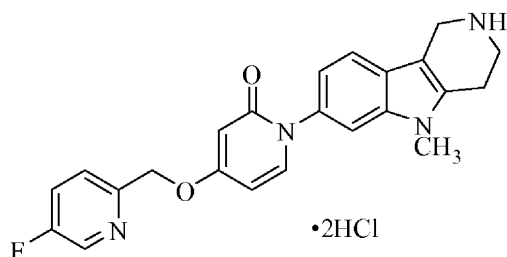
実施例 3 0 (工程 g) の手順に従って、4 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン (2 7 5 m g 、 1 . 2 5 m m o l) および 7 - プロモ - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (4 5 6 m g 、 1 . 2 5 m m o l) を反応させて表題化合物 (4 2 0 m g 、 6 6 %) を黄色の固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.15

(d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.11–6.08 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.87 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.84 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H), 1.60 (s, 9H)

【 0 1 8 5 】

d) 4 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩



化学式 : C₂₃H₂₃Cl₂FN₄O₂
 精密質量 : 476.12
 分子量 : 477.36

10

実施例 30 (工程 e および g) の手順に従って、7 - (4 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (415 mg、0.823 mmol) を脱保護し、二塩酸塩に変換して表題化合物 (328 mg、84%) を白色の固体として得た。

融点 174–180

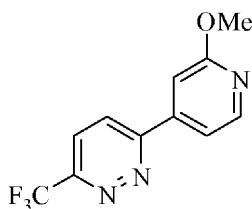
°C; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.70 (s, 1H), 8.00 (dt, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.91–7.88 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.22 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 405 [M + H]⁺; HPLC (方法 B) 95.5% (AUC), *t_R* = 10.9 分

30

【 0 1 8 6 】

実施例 50 : 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (6 - (トリフロロオロメチル) ピリダジン - 3 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 3 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 6 - (トリフロロオロメチル) ピリダジン



化学式 : C₁₁H₈F₃N₃O
 精密質量 : 255.06
 分子量 : 255.20

40

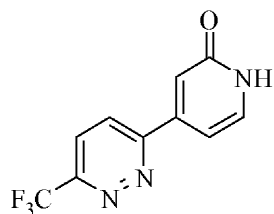
実施例 31 (工程 a) に従って、3 - クロロ - 6 - (トリフロロオロメチル) ピリダジン (137 mg、0.751 mmol) および 2 - メトキシ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン (176 mg、0.749 mmol) を反応させて表題化合物 (115 mg、60%) を白色の固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.03 (s, 3H)

【 0 1 8 7 】

50

b) 4 - (6 - (トリフロオロメチル) ピリダジン - 3 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン



化学式: $C_{10}H_6F_3N_3O$
 精密質量: 241.05
 分子量: 241.17

実施例 31 (工程 c) に従って、3 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 6 - (トリフロオロメチル) ピリダジン (115 mg、0.451 mmol) を反応させて表題化合物 (120 mg、定量的) を白色の固体として得た。

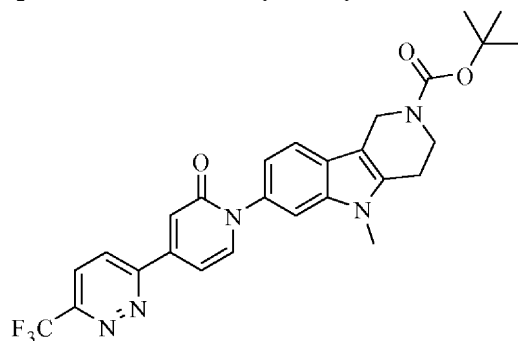
10

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.87 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H)

【 0 1 8 8 】

c) 5 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - (6 - (トリフロオロメチル) ピリダジン - 3 - イル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル

20



化学式: $C_{27}H_{26}F_3N_5O_3$
 精密質量: 525.20
 分子量: 525.52

実施例 30 (工程 g) の手順に従って、4 - (6 - (トリフロオロメチル) ピリダジン - 3 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (60 mg、0.25 mmol) および 7 - ブロモ - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (90 mg、0.25 mmol) を反応させて表題化合物 (60 mg、46%) を黄色の固体として得た。

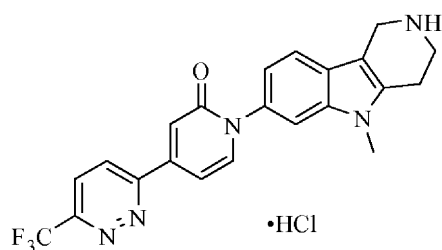
30

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.26–7.24 (m, 2H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.66 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.84 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H)

40

【 0 1 8 9 】

d) 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (6 - (トリフロオロメチル) ピリダジン - 3 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩

化学式: $C_{22}H_{19}ClF_3N_5O$

精密質量: 461.12

分子量: 461.87

実施例 30 (工程 e および g) の手順に従って、5 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (60 mg、0.11 mmol) を脱保護し、塩酸塩に変換して表題化合物 (44 mg、88%) を黄色の固体として得た。

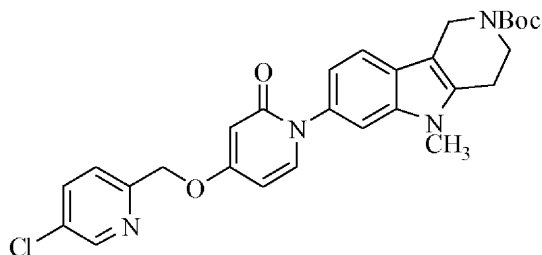
融点 315–

320 °C; 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.0 Hz, 2H); ESI MS m/z 426 $[M + H]^+$; HPLC (方法 B) 95.9% (AUC), t_R = 11.7 分

【 0 1 9 0 】

実施例 51 : 4 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オンニ塩酸塩の調製

a) 7 - (4 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル

化学式: $C_{28}H_{29}ClN_4O_4$

精密質量: 520.19

分子量: 521.01

実施例 30 (工程 g) の手順に従って、4 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン (127 mg、0.537 mmol) および 7 - ブロモ - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (200 mg、1.1 mmol) を反応させて表題化合物 (113 mg、40%) を白色の固体として得た。

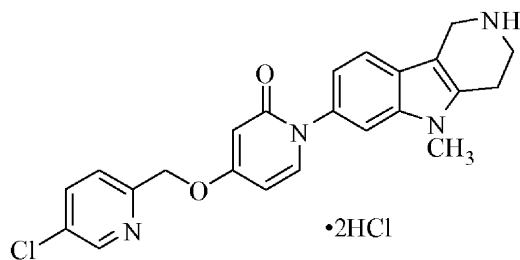
 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (d, J =

2.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.84 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.82 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H)

【 0 1 9 1 】

b) 4 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン -

2 (1 H) - オン二塩酸塩



化学式: $C_{23}H_{23}Cl_3N_4O_2$
 精密質量: 492.09
 分子量: 493.81

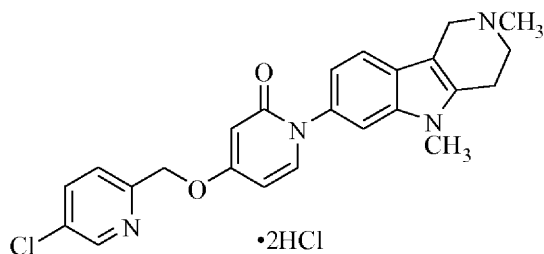
実施例 30 (工程 e および g) の手順に従って、7 - (4 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (108 mg、0.207 mmol) を脱保護し、二塩酸塩に変換して表題化合物 (99 mg、97%) を白色の固体として得た。

融点 290–320 °C 分解; 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 6.2 Hz, 2H);

ESI MS m/z 421 $[M + H]^+$; HPLC (方法 B) 98.2% (AUC), t_R = 12.0 分

【 0 1 9 2 】

実施例 52 : 4 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 1 - (2 , 5 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩の調製



化学式: $C_{24}H_{25}Cl_3N_4O_2$
 精密質量: 506.10
 分子量: 507.84

実施例 47 の手順に従って、4 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (50 mg、0.12 mmol) を反応させて遊離塩基を得た。実施例 30 (工程 g) の手順を用いて二塩酸塩に変換して表題化合物 (39 mg、64%) を白色の固体として得た。

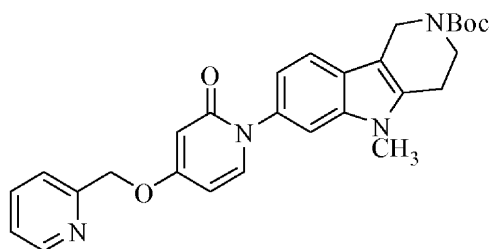
融点 278–282 °C; 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96–7.92 (m, 1H), 7.61 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 7.6, 2.6 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.75 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.95–3.85 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 3.31 (m 溶媒と重複, 2H), 3.13 (s, 3H); ESI MS m/z 435 $[M + H]^+$; HPLC (方法 B) 98.9% (AUC), t_R = 12.1 分

【 0 1 9 3 】

実施例 53 : 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩の調製

a) 5 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 1

(2H) - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 (5H) - カルボン酸 tert - ブチル



化学式： $C_{28}H_{30}N_4O_4$
精密質量：486.23
分子量：486.56

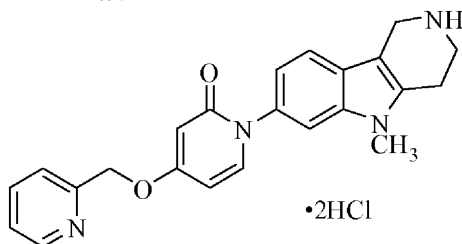
実施例 30 (工程 g) の手順に従って、4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)ピリジン - 2 (1H) - オン (110 mg、0.54 mmol) および 7 - ブロモ - 5 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 (5H) - カルボン酸 tert - ブチル (200 mg、0.54 mmol) を反応させて表題化合物 (113 mg、43%) を黄色の油として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (ddd, *J* =

4.9, 1.6, 0.9 Hz, 1H), 7.75 (重複 ddd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.26 (m 溶媒と重複, 1H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.12–6.07 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.84 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.82 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 1.52 (s, 9H)

【 0 1 9 4 】

b) 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩



化学式： $C_{23}H_{24}Cl_2N_4O_2$
精密質量：458.13
分子量：459.37

30

実施例 30 (工程 e および g) の手順に従って、5 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)ピリジン - 1 (2H) - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 (5H) - カルボン酸 tert - ブチル (113 mg、0.23 mmol) を脱保護し、二塩酸塩に変換して表題化合物 (81 mg、77%) を白色の固体として得た。

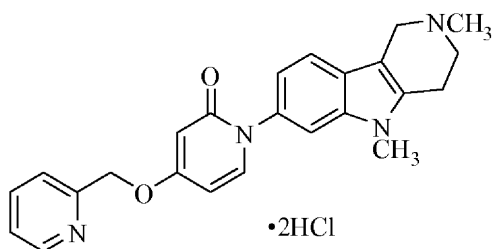
融点 206–211 °C; ¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (重複 dd, J = 6.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.68 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H); ESI MS m/z 387 [M + H]⁺; HPLC (方法 B) 98% (AUC), t_R = 9.3 分

【 0 1 9 5 】

実施例 54 : 1 - (2 , 5 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [

4, 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩の調製



化学式: $C_{24}H_{26}Cl_2N_4O_2$
 精密質量: 472.14
 分子量: 473.39

実施例 47 の手順に従って、1 - (5 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン (45 mg、0.116 mmol) を反応させて遊離塩基を得た。実施例 30 (工程 g) の手順を用いて二塩酸塩に変換して表題化合物 (54 mg、98%) を白色の固体として得た。

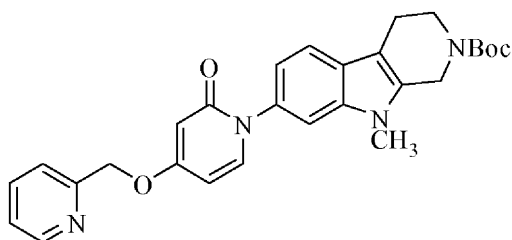
融点 260–265 °C; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.87 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.58 (重複 dd, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.00 (重複 dd, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.76 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.29–3.17 (m 溶媒と重複, 2H), 3.13 (s, 3H); ESI MS *m/z* 401 [M + H]⁺;

HPLC (方法 B) >99% (AUC), $t_R = 9.2$ 分

【 0 1 9 6 】

実施例 55 : 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩の調製

a) 9 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル



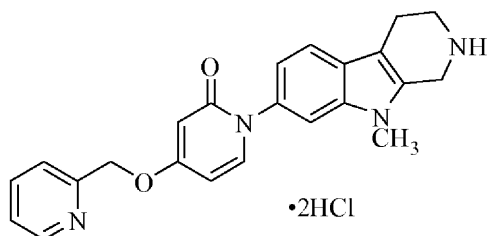
化学式: $C_{28}H_{30}N_4O_4$
 精密質量: 486.23
 分子量: 486.56

実施例 30 (工程 g) の手順に従って、4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)ピリジン - 2 (1H) - オン (138 mg、0.682 mmol) および 7 - ブロモ - 9 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (9H) - カルボン酸 tert - ブチル (250 mg、0.68 mmol) を反応させて表題化合物 (170 mg、51%) を白色の発泡体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.76 (重複 ddd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.29–7.26 (m 溶媒と重複, 2H), 7.01 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 6.12–6.07 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.74 (br s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.79 (s, 2H), 1.51 (s, 9H)

【 0 1 9 7 】

b) 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩 10



化学式: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$
 精密質量: 458.13
 分子量: 459.37

実施例 30 (工程 e および g) の手順に従って、9 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル (167 mg、0.34 mmol) を脱保護し、二塩酸塩に変換して表題化合物 (124 mg、79%) を黄色の固体として得た。 20

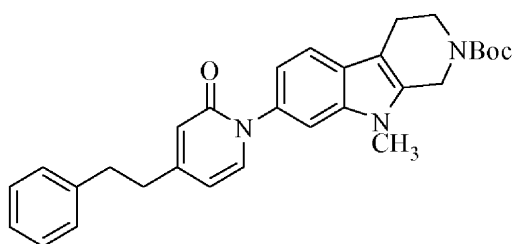
融点 226–231 °C;

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.61 (重複 ddd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.02 (重複 dd, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.44 (dd, $J = 7.6, 2.7$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.60 (t, $J = 6.0$, 2H), 3.13 (t, $J = 6.0$, 2H); ESI MS m/z 387 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) 98.6% (AUC), $t_R = 9.2$ 分 30

【 0 1 9 8 】

実施例 56 : 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - フェネチルピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩の調製

a) 9 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - フェネチルピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル 40



化学式: $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$
 精密質量: 483.25
 分子量: 483.60

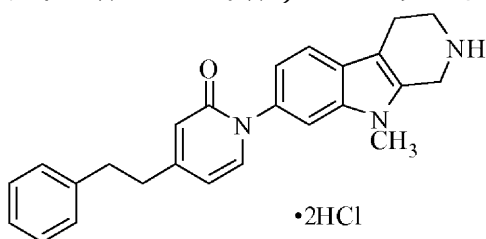
実施例 30 (工程 g) の手順に従って、4 - フェネチルピリジン - 2 (1 H) - オン (817 mg、4.10 mmol) および 7 - プロモ - 9 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 50

H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル (1 . 5 g 、 4 . 1 m m o l) を反応させて表題化合物 (1 . 2 g 、 6 0 %) を黄色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.34–7.29 (m, 4H), 7.26–7.20 (m, 3H), 7.03 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.09 (dd, $J = 6.9, 1.6$ Hz, 1H), 4.63 (br s, 2H), 3.74 (br s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.98–2.91 (m, 2H), 2.84–2.79 (m, 4H), 1.51 (s, 9H)

【 0 1 9 9 】

b) 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - フェネチルピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩



化学式: $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$
 精密質量: 455.15
 分子量: 456.41

実施例 30 (工程 e および g) の手順に従って、9 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - フェネチルピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル (1 . 2 g 、 2 . 4 m m o l) を脱保護し、二塩酸塩に変換して表題化合物 (5 5 0 m g 、 5 1 %) を黄色の固体として得た。

融点 280–295 °C; $^1\text{H NMR}$

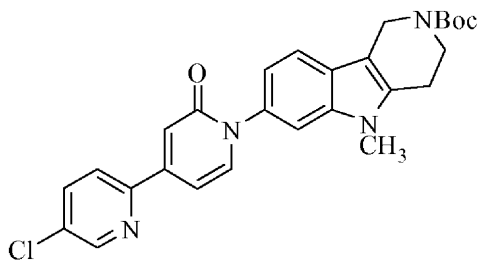
(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.67 (s, 2H), 7.59–7.52 (m, 3H), 7.35–7.27 (m, 4H), 7.24–7.17 (m, 1H), 7.01 (dd, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.38–6.27 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.42 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.97–2.89 (m, 4H), 2.81–2.76 (m, 2H); ESI MS m/z 384 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

HPLC (方法 B) >99% (AUC), $t_R = 13.3$ 分

【 0 2 0 0 】

実施例 57 : 4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩の調製

a) 7 - (4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル



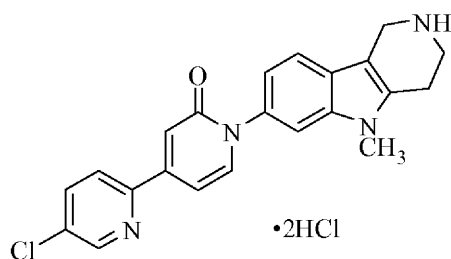
化学式: $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_3$
 精密質量: 490.18
 分子量: 490.98

実施例 30 (工程 g) の手順に従って、4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (1 1 1 m g 、 0 . 5 3 7 m m o l) および 7 - プロモ - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (2 0 0 m g 、 0 . 5 4 m m o l) を反応させて表題化合物 (8 0 m g 、 3 0 %) を緑色の固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 7.1, 1.8$ Hz, 1H), 4.65 (br s, 2H), 3.85 (br s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.83 (br s, 2H), 1.50 (s, 9H)

【 0 2 0 1 】

b) 4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩



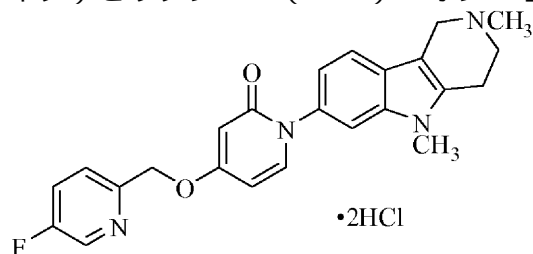
化学式: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}$
 精密質量: 462.08
 分子量: 463.79

実施例 30 (工程 e および g) の手順に従って、7 - (4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (80 mg、0 . 16 mmol) を脱保護し、二塩酸塩に変換して表題化合物 (40 mg、54 %) を白色の固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.74 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H); ESI MS m/z 391 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) >99% (AUC), $t_R = 12.2$ 分

【 0 2 0 2 】

実施例 59 : 1 - (2 , 5 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩の調製



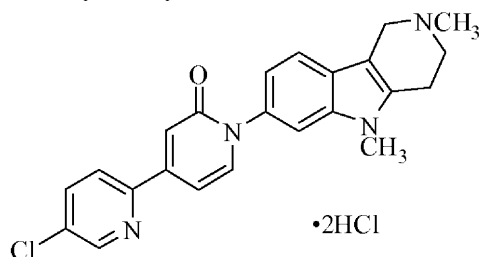
化学式: $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_2$
 精密質量: 490.13
 分子量: 491.39

実施例 47 の手順に従って、4 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (75 mg、0 . 19 mmol) を反応させて遊離塩基を得た。実施例 30 (工程 g) の手順を用いて二塩酸塩に変換して表題化合物 (71 mg、78 %) を白色の固体として得た。

融点 215–230 °C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.91 (重複 ddd, $J = 9.6, 2.1$ Hz, 1H), 7.83–7.20 (m, 2H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 7.5, 2.6$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.76 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.94–3.82 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.65–3.58 (m, 2H), 3.13 (s, 3H); ESI MS m/z 419 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) 95.8% (AUC), $t_R = 11.0$ 分

【 0 2 0 3 】

実施例 60 : 4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 1 - (2 , 5 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩の調製



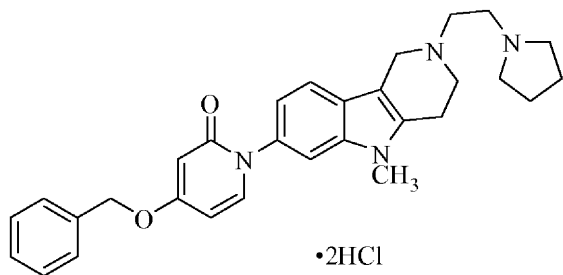
化学式: $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}$
 精密質量: 476.09
 分子量: 477.81

実施例 47 の手順に従って、4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (57 mg、0.14 mmol) を反応させて遊離塩基を得た。実施例 30 (工程 g) の手順を用いて二塩酸塩に変換して表題化合物 (54.5 mg、81%) を黄色の固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.72 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.80–4.72 (br m, 1H), 4.46–4.34 (m, 1H), 3.96–3.86 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65–3.55 (br m, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.14 (s, 3H); ESI MS m/z 405 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) >99% (AUC), $t_R = 12.0$ 分

【 0 2 0 4 】

実施例 61 : 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩の調製



化学式: $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$
 精密質量: 554.22
 分子量: 555.54

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (180 mg、0.46 mmol)、1 - (2 - クロロエチル) ピロリジン塩酸塩 (95 mg、0.56 mmol)、(i - Pr)₂ Et N (0.25 mL、1.4 mmol) をエタノール (

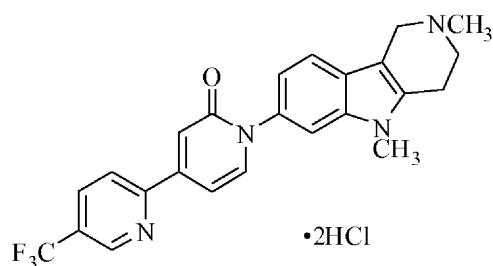
2 mL) 中で合わせ、60 で2時間加熱した。分取HPLCで精製し、実施例30(工程g)の手順を用いて二塩酸塩に変換して表題化合物を白色の固体として得た。

融点285–289 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O) δ 7.50 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.42–7.31 (m, 6H), 6.96 (dd, $J=8.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J=7.7, 2.6$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.59 (br s, 2H), 3.81–3.59 (m, 8H), 3.55 (s, 3H), 3.20 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.18–3.05 (br m, 2H), 2.15–1.90 (m, 4H); ESI MS m/z 483 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法B) 98.8% (AUC), $t_R = 11.3$ 分

10

【0205】

実施例62: 1-(2,5-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-7-イル)-4-(5-(トリフロロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン二塩酸塩の調製



化学式: $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$
 精密質量: 510.12
 分子量: 511.37

20

実施例47の手順に従って、1-(5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-7-イル)-4-(5-(トリフロロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン(68 mg、0.16 mmol)を反応させて遊離塩基を得た。実施例30(工程g)の手順を用いて二塩酸塩に変換して表題化合物(39.6 mg、48%)を茶色の固体として得た。

融点274–280 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz,

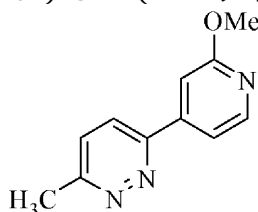
CD_3OD) δ 9.04 (s, 1H), 8.28 (dd, $J=8.7, 1.9$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J=7.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=8.3, 1.7$ Hz, 1H), 4.80–4.71 (br m, 1H), 4.44–4.35 (br m, 1H), 3.96–3.86 (br m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67–3.57 (br m, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.14 (s, 3H); ESI MS m/z 439 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法B) 96.4% (AUC), $t_R = 12.6$ 分

30

【0206】

実施例63: 1-(5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-7-イル)-4-(6-メチルピリダジン-3-イル)ピリジン-2(1H)-オン二塩酸塩の調製

a) 3-(2-メトキシピリジン-4-イル)-6-メチルピリダジン



化学式: $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$
 精密質量: 201.09
 分子量: 201.22

40

実施例31(工程a)に従って、3-クロロ-6-メチルピリダジン(343 mg、2.67 mmol)および2-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(470 mg、2.0 mmol)を反応させ

50

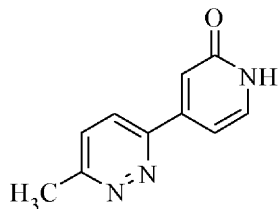
て表題化合物 (1 8 3 m g 、 4 5 %) をクリーム状の固体として得た。

¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.79 (s, 3H)

【 0 2 0 7 】

b) 4 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン



化学式: C₁₀H₉N₃O

精密質量: 187.07

分子量: 187.20

10

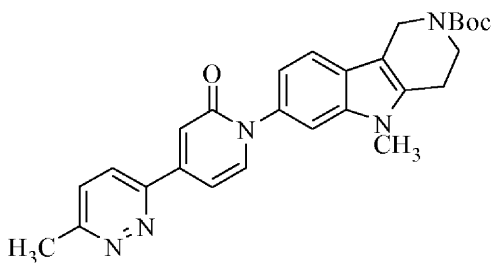
実施例 3 1 (工程 c) に従って、3 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 6 - メチルピリダジン (1 8 3 m g 、 0 . 9 0 9 m m o l) を反応させて表題化合物 (1 3 3 m g 、 7 5 %) を白色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.17–7.14 (m, 2H), 2.75 (s, 3H)

20

【 0 2 0 8 】

c) 5 - メチル - 7 - (4 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル



化学式: C₂₇H₂₉N₅O₃

精密質量: 471.23

分子量: 471.55

30

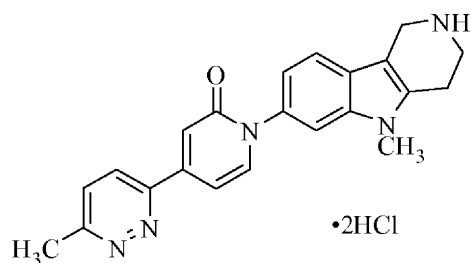
実施例 3 0 (工程 g) の手順に従って、3 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 6 - メチルピリダジン (1 3 3 m g 、 0 . 7 1 0 m m o l) および 7 - プロモ - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (2 5 9 m g 、 0 . 7 1 m m o l) を反応させて表題化合物 (2 0 0 m g 、 5 9 %) を黄色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (重複 ddd, *J* = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.67 (br s, 2H), 3.91–3.83 (br m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.89–2.83 (br m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)

40

【 0 2 0 9 】

d) 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩



化学式: $C_{22}H_{23}Cl_2N_5O$
 精密質量: 443.13
 分子量: 444.36

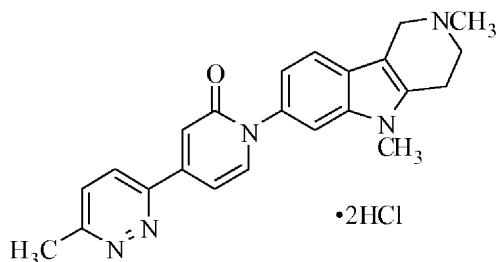
実施例 30 (工程 e および g) の手順に従って、5 - メチル - 7 - (4 - (6 - メチル
 ピリダジン - 3 - イル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ
 - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (200 mg 、 0 . 42 mmol) を脱保護し、二塩酸塩に変換して表題化合物 (57 mg
 、 33 %) を橙色の固体として得た。

融点 310–315 °C;

1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d,
 J = 7.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.6 Hz,
 1H), 7.25 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.75 (s,
 3H), 3.68 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H); ESI MS m/z 372 [M +
 H] $^+$; HPLC (方法 B) 98% (AUC), t_R = 9.3 分

【 0 2 1 0 】

実施例 64 : 1 - (2 , 5 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b]
 インドール - 7 - イル) - 4 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル) ピリジン
 - 2 (1 H) - オン二塩酸塩の調製



化学式: $C_{23}H_{25}Cl_2N_5O$
 精密質量: 457.14
 分子量: 458.38

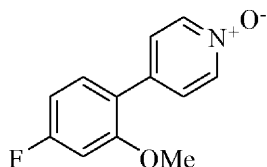
実施例 47 の手順に従って、1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H
 - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イ
 ル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (77 mg 、 0 . 21 mmol) を反応させて遊離塩基
 を得た。実施例 30 (工程 g) の手順を用いて二塩酸塩に変換して表題化合物 (60 mg
 、 74 %) を黄色の固体として得た。

融点 285–288 °C; 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.9 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.8 Hz,
 1H), 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J
 = 8.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.14–7.11 (m, 2H), 4.65 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.31
 (dd, J = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 3.81–3.74 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.55–3.45 (m, 1H), 3.26–3.15
 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.72 (s, 3H); ESI MS m/z 386 [M + H] $^+$; HPLC (方法 B) >99%
 (AUC), t_R = 9.4 分

【 0 2 1 1 】

実施例 65 : 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3
 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン
 - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) ピリジン 1 - オキシド



化学式: $C_{12}H_{10}FNO_2$
 精密質量: 219.07
 分子量: 219.21

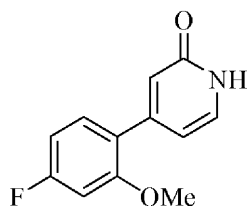
実施例 39 (工程 a) の手順に従って、4 - クロロピリジン N - オキシド (305 mg、2.35 mmol)、4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニルボロン酸 (1.0 g、8.8 mmol) を反応させて表題化合物 (450 mg、87%) を紫色の固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

δ 8.21 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 6.80–6.71 (m, 2H), 3.85 (s, 3H)

【 0 2 1 2 】

b) 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン



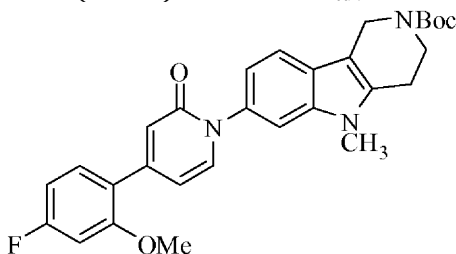
化学式: $C_{12}H_{10}FNO_2$
 精密質量: 219.07
 分子量: 219.21

実施例 32 (工程 b) の手順に従って、4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) ピリジン 1 - オキシド (450 mg、2.05 mmol) を反応させて表題化合物 (291 mg、66%) を茶色の固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.4 (br s, 1H), 7.39–7.31 (m, 2H), 7.03 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 6.85 (重複 dd, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.27 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H)

【 0 2 1 3 】

c) 7 - (4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル



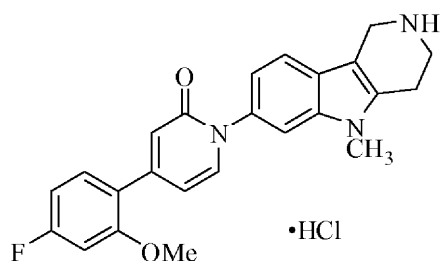
化学式: $C_{29}H_{30}FN_3O_4$
 精密質量: 503.22
 分子量: 503.56

実施例 30 (工程 g) の手順に従って、4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (100 mg、0.45 mmol) および 7 - プロモ - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (166 mg、0.454 mmol) を反応させて表題化合物 (106 mg、46%) を黄色の油として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.39–7.32 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80–6.70 (m, 3H), 6.46 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 4.66 (br s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.86–3.78 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.83 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H)

【 0 2 1 4 】

d) 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩



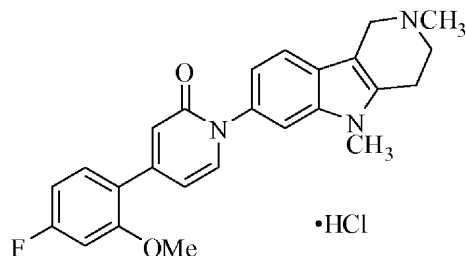
化学式: $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClFN}_3\text{O}_2$
 精密質量: 439.15
 分子量: 439.91

実施例 30 (工程 e) の手順に従って、7 - (4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 2 - オキサピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (106 mg、0.211 mmol) を脱保護して遊離塩基 (74 mg、88 %) を得た。実施例 30 (工程 g) の手順に従って、遊離塩基 (37 mg、0.092 mmol) を塩酸塩に変換して表題化合物 (35 mg、89 %) を黄色の固体として得た。

融点 296–300 °C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.56 (br s, 2H), 7.64 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.62–7.55 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 7.12–7.06 (m, 2H), 6.90 (重複 ddd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 4.37–4.30 (br m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.56–3.45 (br m, 2H), 3.10 (t, J = 5.5 Hz, 2H); ESI MS m/z 404 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) >99% (AUC), t_R = 12.5 分

【 0 2 1 5 】

実施例 66 : 1 - (2 , 5 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



化学式: $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClFN}_3\text{O}_2$
 精密質量: 453.16
 分子量: 453.94

実施例 47 の手順に従って、4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (37 mg、0.092 mmol) を反応させて遊離塩基を得た。実施例 30 (工程 g) の手順を用いて二塩酸塩に変換して表題化合物 (21 mg、52 %) を黄色の固体として得た。

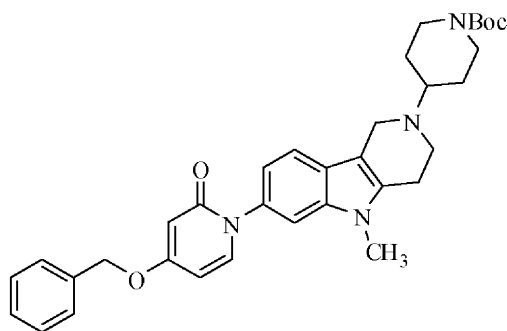
融点 294–298°C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.83 (br s, 1H), 7.65 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.4, 6.9$ Hz, 1H), 7.12–7.10 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.91 (重複 ddd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 7.1, 1.6$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 14.2, 7.5$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80–3.76 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.52–3.42 (m, 1H), 3.24–3.15 (m, 2H), 2.79 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H); ESI MS m/z 418 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) >99% (AUC), $t_R = 12.6$ 分

10

【 0 2 1 6 】

実施例 67 : 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン二塩酸塩の調製

a) 4 - (7 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピペリジン - 1 (2H) - イル) - 5 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 (5H) - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル



化学式: $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4$
 精密質量: 568.30
 分子量: 568.71

20

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン (100 mg、0.26 mmol) および 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (27 mg、0.26 mmol) を塩化メチレン (1 mL) および AcOH (0.1 mL) 中で攪拌し、ピコリンボラン錯体 (27 mg、0.26 mmol) を添加した。16 時間攪拌した後、混合物を塩化メチレンで希釈し、炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、(1 : 1 EtOAc / ヘキサン) / (10 : 1 メタノール / アンモニア)、10 : 0 ~ 9 : 1) で精製して、表題化合物 (90 mg、61%) を白色の固体として得た。

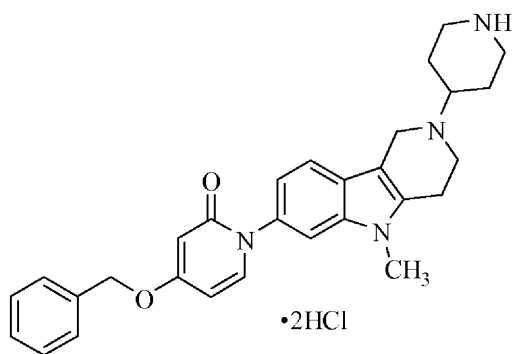
30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45–7.36 (m, 5H), 7.32–7.30 (m, 1H), 7.32–7.27 (m, 2H), 6.99 (dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1H), 6.05–6.01 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.04–2.93 (m, 2H), 2.88–2.66 (m, 5H), 1.98–1.87 (m, 2H), 1.60–1.54 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)

40

【 0 2 1 7 】

b) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン二塩酸塩



化学式: $C_{29}H_{34}Cl_2N_4O_2$
 精密質量: 540.21
 分子量: 541.51

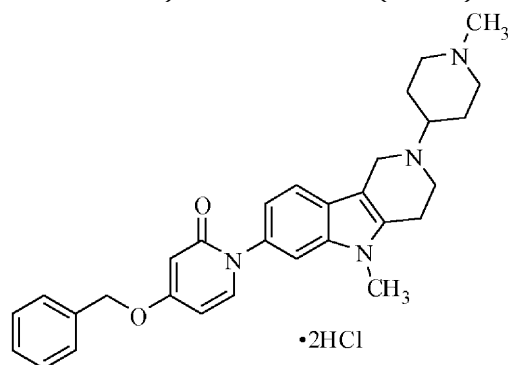
実施例 30 (工程 e および g) の手順に従って、4 - (7 - (4 - (ベンジルオキシ)
 - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピ
 リド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r
 t - ブチル (9 0 m g 、 0 . 1 6 m m o l) を脱保護し、二塩酸塩に変換して表題化合物
 (8 5 m g 、 1 0 0 %) を橙色の固体として得た。

1H NMR (500

MHz, D_2O) δ 7.56–7.53 (m, 2H), 7.48–7.40 (m, 6H), 7.02 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 6.33
 (dd, J = 7.5, 2.4 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.63 (br s, 2H), 4.09–3.79
 (br m, 2H), 3.69–3.53 (m, 6H), 3.26–3.23 (m, 2H), 3.14 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.49 (d, J =
 1.3 Hz, 2H), 2.16–2.04 (m, 2H); ESI MS m/z 469 $[M + H]^+$; HPLC (方法 B) 98.1%
 (AUC), t_R = 11.4 分

【 0 2 1 8 】

実施例 68 : 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 - (1 - メチルピペリジン
 - 4 - イル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール
 - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩の調製



化学式: $C_{30}H_{36}Cl_2N_4O_2$
 精密質量: 554.22
 分子量: 555.54

実施例 47 の手順に従って、4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 - (ピペ
 リジン - 4 - イル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] イン
 ドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (5 0 m g 、 0 . 1 1 m m o l) をメチ
 ル化して表題化合物 (3 0 m g 、 5 1 %) を白色の固体として得た。

1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 7.56–7.52 (m, 2H), 7.48–7.38 (m, 6H), 7.02 (dd, J = 8.3, 1.6
 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.63 (s, 2H),
 3.85–3.83 (m, 2H), 3.74–3.71 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.26–3.14 (m, 5H), 2.89 (s, 3H), 2.55–
 2.50 (m, 2H), 2.19–2.12 (m, 2H); ESI MS m/z 483 $[M + H]^+$; HPLC (方法 B) >99%
 (AUC), t_R = 11.4 分

【 0 2 1 9 】

10

20

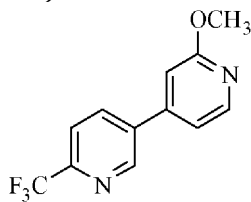
30

40

50

実施例 69 : 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (6 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オンニ塩酸塩の調製

a) 2' - メトキシ - 6 - (トリフロオロメチル) - 3 , 4' - ビピリジン



化学式 : $C_{12}H_9F_3N_2O$

精密質量 : 254.07

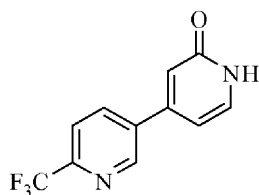
分子量 : 254.21

10

実施例 31 (工程 a) の手順に従って、2 - メトキシ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン (1 . 24 g、0 . 53 mmol) および 5 - ブロモ - 2 - (トリフロオロメチル) ピリジン (2 . 4 g、11 mmol) を反応させて表題化合物 (1 . 1 g、81 %) を白色の固体として得た : ESI MS m/z 255 [M + H]。

【 0 2 2 0 】

b) 4 - (6 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン



化学式 : $C_{11}H_7F_3N_2O$

精密質量 : 240.05

分子量 : 240.18

20

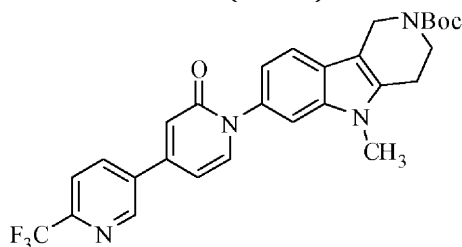
実施例 31 (工程 c) の手順に従って、2' - メトキシ - 6 - (トリフロオロメチル) - 3 , 4' - ビピリジン (1 . 1 g、4 . 3 mmol) を反応させて表題化合物 (522 mg、50 %) を白色の固体として得た。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.8 (br s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.63 (dd, J = 6.7, 1.3 Hz, 1H)

30

【 0 2 2 1 】

c) 5 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - (6 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル



化学式 : $C_{28}H_{27}F_3N_4O_3$

精密質量 : 524.20

分子量 : 524.53

40

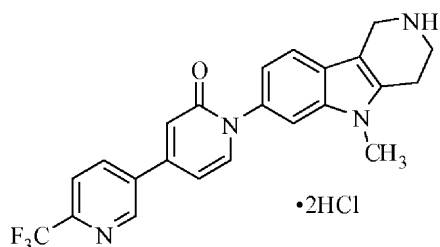
実施例 30 (工程 g) の手順に従って、4 - (6 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (131 mg、0 . 54 mmol) および 7 - ブロモ - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (200 mg、0 . 54 mmol) を反応させて表題化合物 (167 mg、59 %) を緑色の固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.99 (d,

$J = 2.0$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.60–7.54 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.85 (br m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.84 (s, 2H), 1.50 (s, 9H)

【 0 2 2 2 】

d) 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (6 - (トリフオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩



化学式: $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$

精密質量: 496.10

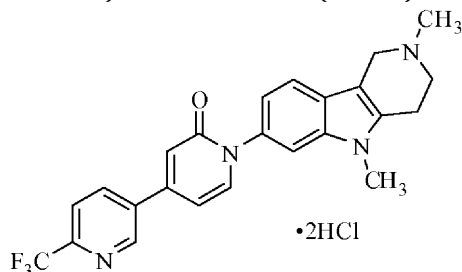
分子量: 497.34

実施例 30 (工程 e および g) の手順に従って、5 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - (6 - (トリフオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (165 mg、0.315 mmol) を脱保護し、二塩酸塩に変換して表題化合物 (40 mg、26%) を黄色の固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9.10 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.41 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H); ESI MS m/z 425 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) >99% (AUC), $t_R = 12.3$ 分

【 0 2 2 3 】

実施例 70 : 1 - (2 , 5 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (6 - (トリフオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オンの調製



化学式: $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$

精密質量: 510.12

分子量: 511.37

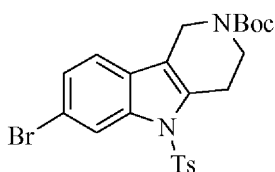
実施例 47 の手順に従って、1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (6 - (トリフオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (77 mg、0.18 mmol) を反応させ、二塩酸塩に変換して表題化合物 (27 mg、29%) を黄色の固体として得た。

融点 295–300 °C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.09 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.42 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 1H), 4.79–4.37 (br m, 2H), 3.90–3.60 (br m, 5H), 3.30 (br m, 2H), 3.14 (s, 3H); ESI MS m/z 439 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) >99% (AUC), $t_R = 12.4$ 分

【 0 2 2 4 】

実施例 71 : 1 - (2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (5 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オンニ塩酸塩の調製

a) 7 - プロモ - 5 - トシル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル



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

精密質量 : 504.07

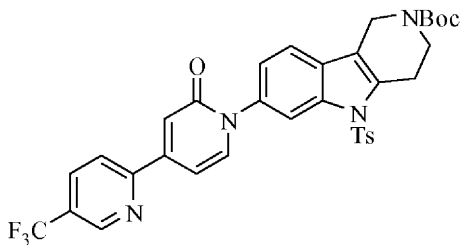
分子量 : 505.42

実施例 87 (工程 a) の手順に従って、7 - プロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (1 . 0 7 g 、 3 . 0 4 m m o l) を反応させて表題化合物 (1 . 3 9 g 、 9 1 %) を白色の固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.28–7.21 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.77–3.65 (br m, 2H), 3.11–3.03 (br m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)

【 0 2 2 5 】

b) 7 - (2 - オキシ - 4 - (5 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - トシル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル



化学式 : $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$

精密質量 : 664.20

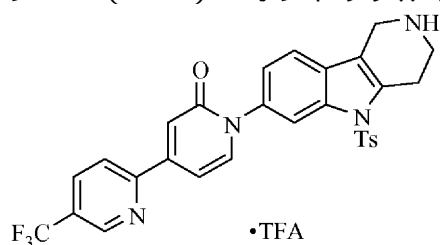
分子量 : 664.69

実施例 30 (工程 g) の手順に従って、4 - (5 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (1 3 1 m g 、 0 . 5 4 5 m m o l) および 7 - プロモ - 5 - トシル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (2 5 5 m g 、 0 . 5 0 5 m m o l) を反応させて表題化合物 (1 2 5 m g 、 3 4 %) を黄色の油として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.29–7.23 (m, 4H), 7.09 (dd, *J* = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.80–3.73 (br m, 2H), 3.18–3.09 (br m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)

【 0 2 2 6 】

b) 1 - (5 - トシル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (5 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オントリフルオロ酢酸塩



化学式： $C_{31}H_{23}F_6N_4O_4S$

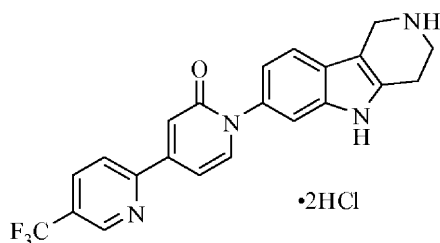
精密質量: 661.13

分子量: 661.59

7 - (2 - オキソ - 4 - (5 - (トリフロオロメチル)ピリジン - 2 - イル)ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - トシル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル (1 6 5 m g 、 0 . 2 4 8 m m o l) を T F A (3 m L) および塩化メチレン (1 m L) 中で 3 時間攪拌した。この溶液を減圧下で濃縮して表題化合物 (1 6 4 m g 、 1 0 0 %) を黄色の油として得た ; ESI MS m/z 565 $[M + H]^+$ 。

【 0 2 2 7 】

c) 1 - (2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (5 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩



化学式： $C_{22}H_{19}Cl_2F_3N_4O$

精密質量: 482.09

分子量: 483.31

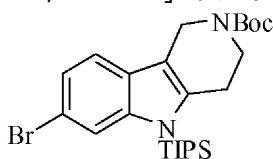
実施例 106 (工程 b) の手順に従って、1 - (5 - トシル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (5 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オントリフルオロ酢酸塩 (163 mg、0.248 mmol) を脱保護し、二塩酸塩に変換して表題化合物 (30 mg、25%) を橙色の固体として得た。

融点 308–313 °C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.04 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.65 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H); ESI MS m/z 411 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) 97.6% (AUC), t_R = 12.4 分

【 0 2 2 8 】

実施例 72 : 1 - (2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (6 - (トリフロオロメチル) ピリダジン - 3 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 7 - ブロモ - 5 - (トリイソプロピルシリル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル



化学式 : $C_{25}H_{39}BrN_2O_2Si$

精密質量 : 506.20

分子量 : 507.58

10

7 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル (300 mg、0.85 mmol) を DMF (3 mL) に溶解し、NaH (60 重量 % 鉱油中分散液、40 mg、1.02 mmol) および TIPSCl (164 mg、1.02 mmol) を添加した。1 時間攪拌した後、混合物を水に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機抽出物を濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc / ヘキサン) で精製して、表題化合物 (262 mg、61 %) を透明な油として得た。

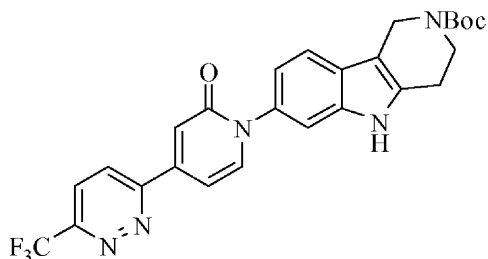
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19

(dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.76–3.71 (br m, 2H), 2.96–2.90 (br m, 2H), 1.81–1.71 (m, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.15 (d, J = 7.5 Hz, 18H)

20

【 0229 】

b) 7 - (2 - オキソ - 4 - (6 - (トリフロオロメチル) ピリダジン - 3 - イル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル



化学式 : $C_{26}H_{24}F_3N_5O_3$

精密質量 : 511.18

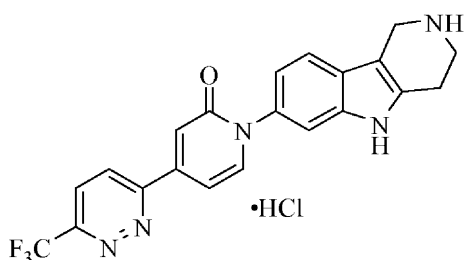
分子量 : 511.50

30

実施例 30 (工程 g) の手順に従って、7 - ブロモ - 5 - (トリイソプロピルシリル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル (260 mg、0.51 mmol) および 4 - (6 - (トリフロオロメチル) ピリダジン - 3 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (123 mg、0.510 mmol) を反応させて表題化合物 (80 mg、30 %) を黄色の固体として得た : ESI MS m/z 512 $[M + H]^+$ 。

【 0230 】

c) 1 - (2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (6 - (トリフロオロメチル) ピリダジン - 3 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩



化学式 : $C_{21}H_{17}ClF_3N_5O$

精密質量 : 447.11

分子量 : 447.84

40

50

実施例 30 (工程 e および g) の手順に従って、7 - (2 - オキソ - 4 - (6 - (トリ
フロオロメチル)ピリダジン - 3 - イル)ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3, 4 - ジヒ
ドロ - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチ
ル (80 mg、0.15 mmol) を脱保護し、塩酸塩に変換して表題化合物 (30 mg
、44%) を橙色の固体として得た。

融点 314–318 °C; ^1H

NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J =$
7.2 Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H),
7.33 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.65 (t, $J = 6.2$
Hz, 2H), 3.21 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H); ESI MS m/z 412 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) 96.0%
(AUC), $t_R = 11.6$ 分

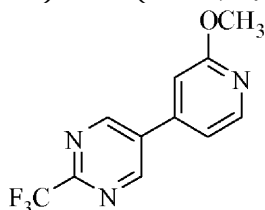
10

【0231】

実施例 73: 1 - (5 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4, 3
- b] インドール - 7 - イル) - 4 - (2 - (トリフロオロメチル)ピリミジン - 5 - イ
ル)ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 5 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 2 - (トリフロオロメチル)ピリミジン

20



化学式: $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$
精密質量: 255.06
分子量: 255.20

実施例 31 (工程 a) の手順に従って、2 - メトキシ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラ
メチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリジン (2.0 g、8.5 mmol)
および 5 - クロロ - 2 - (トリフロオロメチル)ピリミジン (2.3 g、13 mmol)
を反応させて表題化合物 (1.0 g、46%) を白色の固体として得た。

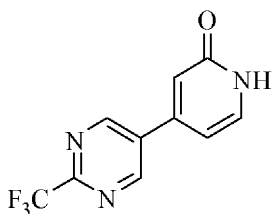
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.10 (s, 2H), 8.35 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H),

30

7.11 (dd, $J = 5.5, 1.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H)

【0232】

b) 4 - (2 - (トリフロオロメチル)ピリミジン - 5 - イル)ピリジン - 2 (1 H) -
オン



化学式: $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$
精密質量: 241.05
分子量: 241.17

40

実施例 31 (工程 c) の手順に従って、5 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 2
- (トリフロオロメチル)ピリミジン (900 mg、3.5 mmol) を反応させて表題
化合物 (470 mg、56%) を橙色の固体として得た。

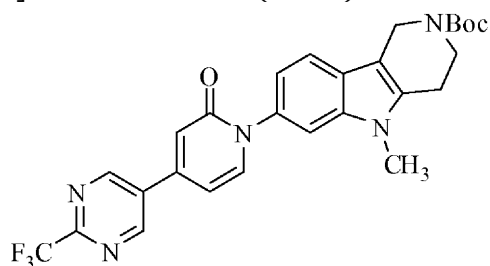
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.6 (br s, 1H), 9.41
(s, 2H), 7.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 6.8, 1.6$ Hz, 1H)

【0233】

c) 5 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - (2 - (トリフロオロメチル)ピリミジン - 5
- イル)ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4, 3 - b

50

] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル

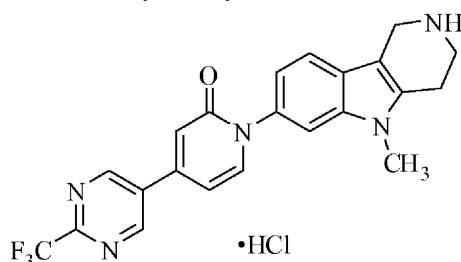


化学式: $C_{27}H_{26}F_3N_5O_3$
 精密質量: 525.20
 分子量: 525.52

実施例 30 (工程 g) の手順に従って、4 - (2 - (トリフロオロメチル) ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (100 mg、0.42 mmol) および 7 -
 ブロモ - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (116 mg、0.32 mmol) を反応させて表
 題化合物 (41 mg、24%) を黄色の油として得た: ESI MS m/z 526 $[M + H]^+$.

【 0 2 3 4 】

d) 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] イ
 ンドール - 7 - イル) - 4 - (2 - (トリフロオロメチル) ピリミジン - 5 - イル) ピ
 リジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩



化学式: $C_{22}H_{19}ClF_3N_5O$
 精密質量: 461.12
 分子量: 461.87

実施例 30 (工程 e および g) の手順に従って、5 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 -
 (2 - (トリフロオロメチル) ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) -
 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 t
 e r t - ブチル (41 mg、0.078 mmol) を脱保護し、塩酸塩に変換して表題化
 合物 (29 mg、80%) を黄色の固体として得た。

 1H NMR

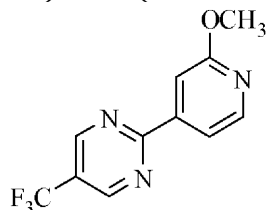
(500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.51 (s, 2H), 9.37 (br s, 2H), 7.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.62–7.60
 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 7.1, 2.0$ Hz,
 1H), 4.38–4.34 (br m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.56–3.50 (br m, 2H), 3.11 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H);

ESI MS m/z 426 $[M + H]^+$; HPLC (方法 B) >100% (AUC), $t_R = 12.2$ 分

【 0 2 3 5 】

実施例 74 : 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3
 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (5 - (トリフロオロメチル) ピリミジン - 2 - イ
 ル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 2 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフロオロメチル) ピリミジン



化学式: $C_{11}H_8F_3N_3O$
 精密質量: 255.06
 分子量: 255.20

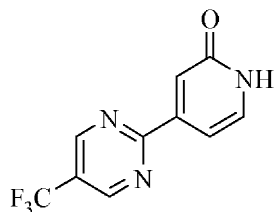
実施例 31 (工程 a) の手順に従って、2 - メトキシ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラ
 メチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン (1.66 g、7.06 m

mmol) および 2 - クロロ - 5 - (トリフロロメチル) ピリミジン (1.3 g、7.1 mmol) を反応させて表題化合物 (307 mg、16%) を白色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.08 (s, 2H), 8.34 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 5.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.01 (s, 3H)

【0236】

b) 4 - (5 - (トリフロロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン



化学式: $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$
 精密質量: 241.05
 分子量: 241.17

10

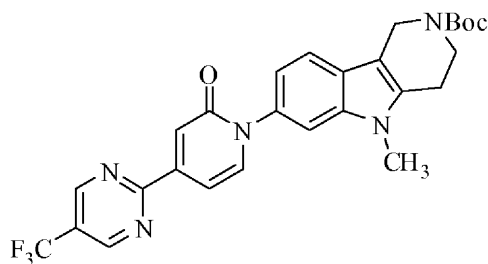
実施例 31 (工程 c) の手順に従って、2 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフロロメチル) ピリミジン (400 mg、1.56 mmol) を反応させて表題化合物 (200 mg、63%) を白色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.9 (br s, 1H), 9.43 (s, 2H), 7.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.06 (dd, $J = 6.8, 1.7$ Hz, 1H)

20

【0237】

c) 5 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - (5 - (トリフロロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 (5H) - カルボン酸 tert - ブチル



化学式: $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$
 精密質量: 525.20
 分子量: 525.52

30

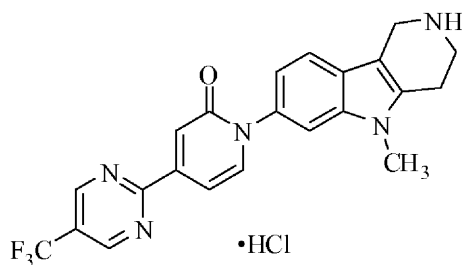
実施例 30 (工程 g) の手順に従って、4 - (5 - (トリフロロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン (100 mg、0.34 mmol) および 7 - ブロモ - 5 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 (5H) - カルボン酸 tert - ブチル (124 mg、0.339 mmol) を反応させて表題化合物 (70 mg、39%) を黄色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.11 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.59–7.53 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.28–7.26 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.89–4.63 (br m, 2H), 3.90–3.80 (br m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.88–2.79 (br m, 2H), 1.50 (s, 9H)

40

【0238】

d) 1 - (5 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (5 - (トリフロロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩



化学式: $C_{22}H_{19}ClF_3N_5O$
 精密質量: 461.12
 分子量: 461.87

実施例 30 (工程 e および g) の手順に従って、5 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - (5 - (トリフロオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (70 mg、0.13 mmol) を脱保護し、塩酸塩に変換して表題化合物 (51 mg、87%) を黄色の固体として得た。

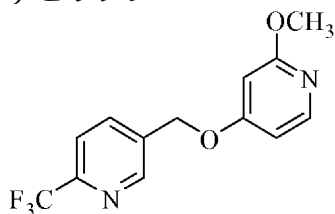
融点 301–

309 °C; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (s, 2H), 9.37 (br s, 2H), 7.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.41–4.31 (br m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.51–3.48 (br m, 2H), 3.10 (t, J = 5.6 Hz, 2H); ESI MS m/z 426 $[M + H]^+$; HPLC (方法 B) 97.9% (AUC), t_R = 12.6 分

【 0 2 3 9 】

実施例 75 : 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - ((6 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 2 - メトキシ - 4 - ((6 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン



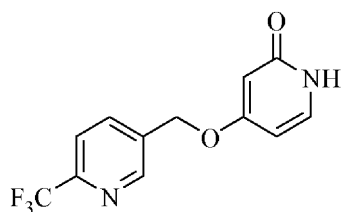
化学式: $C_{13}H_{11}F_3N_2O_2$
 精密質量: 284.08
 分子量: 284.23

4 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン (3.06 g、16.2 mmol)、(6 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メタノール (2.74 g、15.5 mmol)、3 , 4 , 7 , 8 - テトラメチルフェナントロリン (0.36 g、0.15 mmol)、CuI (0.14 g、0.74 mmol) および Cs_2CO_3 (7.57 g、23.2 mmol) をトルエン (15 mL) 中で合わせ、窒素雰囲気下で 16 時間加熱還流した。冷却してすぐに混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン / EtOAc、1 : 0 ~ 1 : 1) で精製して、表題化合物 (3.19 g、72%) を赤色の油として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 5.9, 2.2 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.93 (s, 3H)

【 0 2 4 0 】

b) 4 - ((6 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン



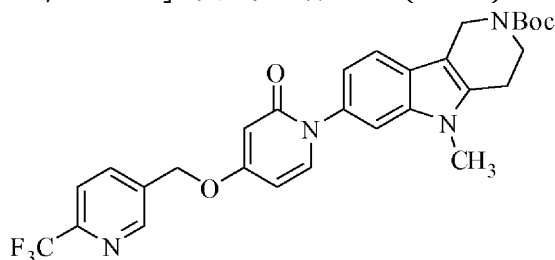
化学式: $C_{12}H_9F_3N_2O_2$
 精密質量: 270.06
 分子量: 270.21

実施例 3 1 (工程 c) の手順に従って、2 - メトキシ - 4 - ((6 - (トリフロロメチル) ピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン (3 . 1 9 g 、 1 1 . 2 m m o l) を反応させて表題化合物 (2 . 0 4 g 、 6 7 %) を白色の固体として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.2 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.95 (dd, J = 7.3, 2.5 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H)

【 0 2 4 1 】

c) 5 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - ((6 - (トリフロロメチル) ピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル



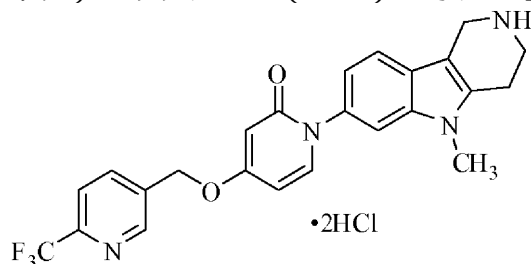
化学式: $C_{29}H_{29}F_3N_4O_4$
 精密質量: 554.21
 分子量: 554.56

実施例 3 0 (工程 g) の手順に従って、4 - ((6 - (トリフロロメチル) ピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン (1 7 7 m g 、 0 . 6 5 5 m m o l) および 7 - プロモ - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (2 0 0 m g 、 0 . 5 4 m m o l) を反応させて表題化合物 (1 2 0 m g 、 4 0 %) を黄色の油として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.06–6.04 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.65–4.60 (br m, 2H), 3.89–3.79 (br m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.87–2.78 (br m, 2H), 1.50 (s, 9H)

【 0 2 4 2 】

d) 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - ((6 - (トリフロロメチル) ピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩



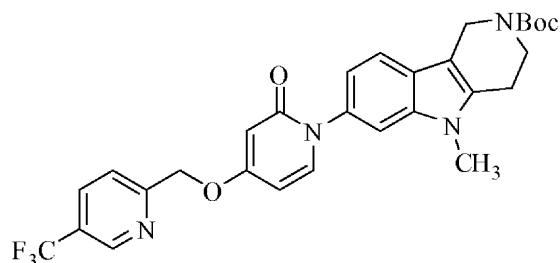
化学式: $C_{24}H_{23}Cl_2F_3N_4O_2$
 精密質量: 526.12
 分子量: 527.37

実施例 3 0 (工程 e および g) の手順に従って、5 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 -

融点 286–291 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.54 (br s, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.19 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.15 (dd, *J* = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.35–4.30 (br m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.53–3.47 (br m, 2H), 3.09 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 455 [M + H]⁺; HPLC (方法 B) >99% (AUC), *t*_R = 12.7 分

実施例 76：1-(5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-7-イル)-4-((5-(トリフロロオロメチル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2(1H)-オンの調製

a) 5 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - ((5 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル

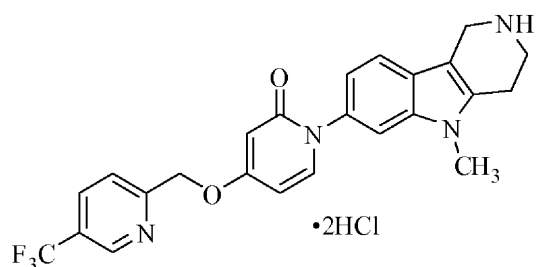


化学式： $C_{29}H_{29}F_3N_4O_4$
精密質量：554.21
分子量：554.56

2 - (プロモメチル) - 5 - (トリフロオロメチル)ピリジン (140 mg、0.58 mmol)、7 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 5 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 (5H) - カルボン酸 tert - ブチル (230 mg、0.58 mmol) および K_2CO_3 (160 mg、1.16 mmol) をアセトニトリル / DMF (3 mL / 0.5 mL) 中で72時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水で洗浄し、濃縮して、表題化合物 (96 mg、29%) を黄色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (s, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28–7.26 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.63–4.58 (br m, 2H), 3.87–3.76 (br m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.86–2.76 (br m, 2H), 1.50 (s, 9H)

b) 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - ((5 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩

化学式: $C_{24}H_{23}Cl_2F_3N_4O_2$

精密質量: 526.12

分子量: 527.37

実施例 30 (工程 e および g) の手順に従って、5 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - ((5 - (トリフルオロオロメチル) ピリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カ

10

ルボン酸 tert - ブチル (90 mg、0.16 mmol) を脱保護し、二塩酸塩に変換して表題化合物 (76 mg、90%) を白色の固体として得た。
融点 296–300 °C; 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 6.1 Hz, 2H); ESI MS m/z 455 $[M + H]^+$; HPLC (方法 B) 97.6% (AUC), t_R = 12.6 分

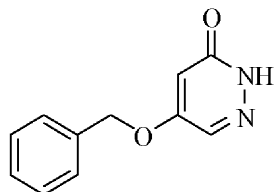
20

【0245】

実施例 77 : 5 - (ベンジルオキシ) - 2 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリダジン - 3 (2 H) - オン塩酸塩の調製

a) 5 - (ベンジルオキシ) ピリダジン - 3 (2 H) - オン

CAS 登録番号 : 1008517-73-4

化学式: $C_{11}H_{10}N_2O_2$

精密質量: 202.07

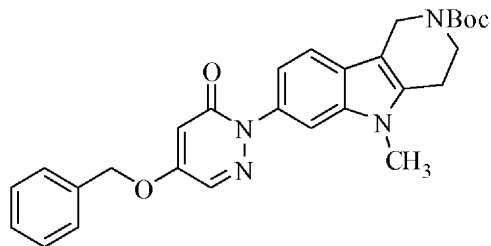
分子量: 202.21

30

この化合物を Stenkamp らの国際公開第 WO 2008 / 022979 号の手順に従って調製した。

【0246】

b) 7 - (4 - (ベンジルオキシ) - 6 - オキソピリダジン - 1 (6 H) - イル) - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル

化学式: $C_{28}H_{30}N_4O_4$

精密質量: 486.23

分子量: 486.56

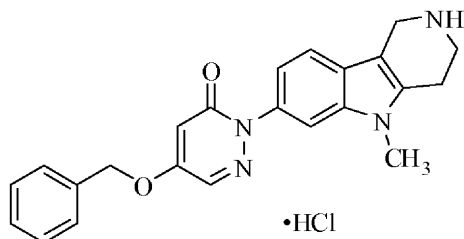
40

実施例 30 (工程 g) の手順に従って、5 - (ベンジルオキシ) ピリダジン - 3 (2 H) - オン (100 mg、0.5 mmol) および 7 - プロモ - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (180 mg、0.5 mmol) を反応させて表題化合物 (106 mg、43%) を固体として得た: ESI MS m/z 487 $[M + H]^+$ 。

50

【 0 2 4 7 】

c) 5 - (ベンジルオキシ) - 2 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリダジン - 3 (2 H) - オン塩酸塩



化学式: $C_{23}H_{23}ClN_4O_2$

精密質量: 422.15

分子量: 422.91

•HCl

10

実施例 30 (工程 e および g) の手順に従って、7 - (4 - (ベンジルオキシ) - 6 - オキソピリダジン - 1 (6 H) - イル) - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (100 mg、0.2 mmol) を脱保護し、塩酸塩に変換して表題化合物 (30 mg、35%) を白色の固体として得た。

融点 261–265 °C; 1H NMR (500

MHz, DMSO- d_6) δ 9.23 (s, 2H), 7.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51–7.48 (m, 2H), 7.46–7.42 (m, 2H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.52 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 5.8 Hz, 2H); ESI MS m/z 387 $[M + H]^+$; HPLC (方法 B) 97.7% (AUC), t_R = 12.8 分

20

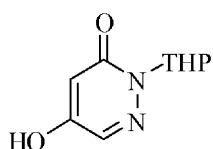
【 0 2 4 8 】

実施例 78 : 2 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 5 - (4 - (トリフロロメチル)フェニル)ピリダジン - 3 (2 H) - オン塩酸塩の調製

a) 5 - ヒドロキシ - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル)ピリダジン - 3 (2 H) - オン

30

CAS 登録番号 : 1008517-74-5



化学式: $C_9H_{12}N_2O_3$

精密質量: 196.08

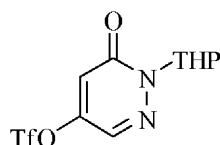
分子量: 196.20

この化合物を Stenkamp らの国際公開第 WO 2008 / 022979 号の手順に従って調製した。

【 0 2 4 9 】

b) 6 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホン酸塩

40



化学式: $C_{10}H_{11}F_3N_2O_5S$

精密質量: 328.03

分子量: 328.26

5 - ヒドロキシ - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル)ピリダジン - 3 (2 H) - オン (2.4 g、13 mmol) を塩化メチレン (75 mL) に溶解し、0 °C まで冷却した。トリエチルアミン (3.5 mL、25 mmol) および Tf_2O (2.3 mL、14 mmol) を添加し、混合物をさらに 2.5 時間攪拌した。飽和 $NaHCO_3$ 溶液を添加し、有機相を除去し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc / ヘキサン) で精製して、表題化合物 (2.47

50

g、60%)を黄色の油として得た。

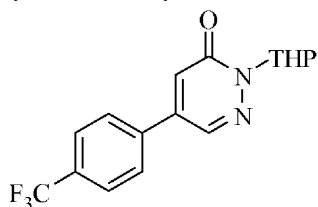
¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J* = 10.2, 2.2 Hz, 1H), 4.15–4.12 (m, 1H), 3.75 (dt, *J* = 11.6, 2.5 Hz, 1H), 2.18–2.02 (m, 2H), 1.78–1.66 (m, 3H), 1.62–1.55 (m, 1H)

【0250】

c) 2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(4-(トリフロロメチル)フェニル)ピリダジン-3(2H)-オン

10



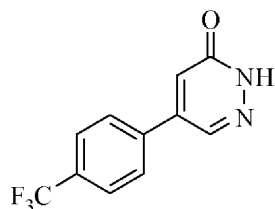
化学式: C₁₆H₁₅F₃N₂O₂
 精密質量: 324.11
 分子量: 324.30

実施例31(工程a)の手順に従って、6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イルトリフルオロメタンスルホン酸塩(2.47g、7.5mmol)および4-トリフロロメチルフェニルボロン酸(2.56g、15mmol)を反応させて表題化合物(500mg、20%)を白色の固体として得た: ESI MS *m/z* 325 [M + H]⁺。

20

【0251】

d) 5-(4-(トリフロロメチル)フェニル)ピリダジン-3(2H)-オン



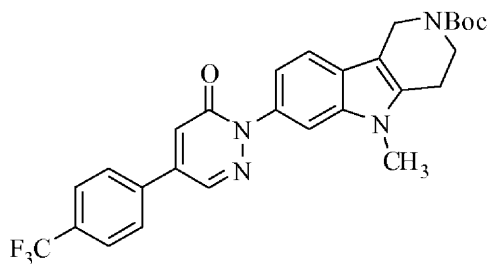
化学式: C₁₁H₇F₃N₂O
 精密質量: 240.05
 分子量: 240.18

実施例31(工程c)の手順に従って、2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(4-(トリフロロメチル)フェニル)ピリダジン-3(2H)-オン(500mg、1.54mmol)を反応させて表題化合物(100mg、27%)を固体として得た: ESI MS *m/z* 241 [M + H]⁺。

30

【0252】

e) 5-メチル-7-(6-オキソ-4-(4-(トリフロロメチル)フェニル)ピリダジン-1(6H)-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-2(5H)-カルボン酸tert-ブチル



化学式: C₂₈H₂₇F₃N₄O₃
 精密質量: 524.20
 分子量: 524.53

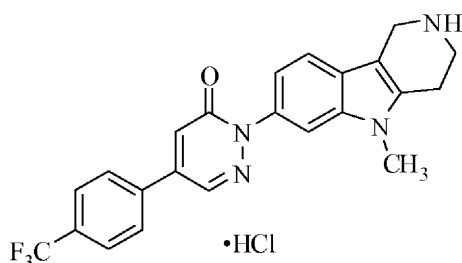
40

実施例30(工程g)の手順に従って、5-(4-(トリフロロメチル)フェニル)ピリダジン-3(2H)-オン(100mg、0.41mmol)および7-プロモ-5-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-2(5H)-カルボン酸tert-ブチル(151mg、0.41mmol)を反応させて表題化合物(65mg、30%)を黄色の固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.26–7.24 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.89–3.80 (br m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.84 (br m, 2H), 1.51 (s, 9H)

【 0 2 5 3 】

f) 2 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 5 - (4 - (トリフオロメチル) フェニル) ピリダジン - 3 (2 H) - オン塩酸塩



化学式: $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}$
 精密質量: 460.13
 分子量: 460.88

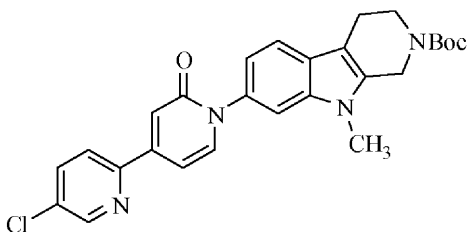
実施例 30 (工程 e および g) の手順に従って、5 - メチル - 7 - (6 - オキソ - 4 - (4 - (トリフオロメチル) フェニル) ピリダジン - 1 (6 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (65 mg、0.12 mmol) を脱保護し、塩酸塩に変換して表題化合物 (47 mg、80%) を橙色の固体として得た。

融点 315–320 °C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.37 (s, 2H), 8.56 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = \text{Hz}$, 2H), 7.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.58–3.48 (br m, 2H), 3.11 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H); ESI MS m/z 425 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 A) 96.6% (AUC), $t_R = 15.7$ 分

【 0 2 5 4 】

実施例 79 : 4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 7 - (4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 9 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル



化学式: $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_3$
 精密質量: 490.18
 分子量: 490.98

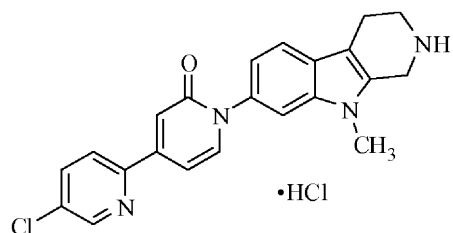
実施例 30 (工程 g) の手順に従って、7 - ブロモ - 9 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル (200 mg、0.549 mmol) および 4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (87 mg、0.42 mmol) を反応させて表題化合物 (97 mg、47%) を黄色の固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (重複 dd, J = 7.4 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.76 (br m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.82 (br m, 2H), 1.52 (s, 9H)

【 0 2 5 5 】

b) 4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩

10



化学式: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$
 精密質量: 426.10
 分子量: 427.33

実施例 30 (工程 e および g) の手順に従って、7 - (4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (97 mg、0.20 mmol) を脱保護し、塩酸塩に変換して表題化合物を橙色の固体 (68 mg、88%) として得た。

20

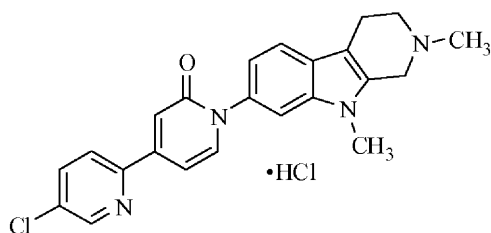
融点 310–320 °C; ^1H

NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.73 (dd, J = 2.4, 0.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.5, 0.5 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 6.1 Hz, 2H); ESI MS m/z 391 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 A) >99% (AUC), t_R = 11.9 分

30

【 0 2 5 6 】

実施例 80 : 1 - (2 , 9 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



化学式: $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$
 精密質量: 440.12
 分子量: 441.35

40

実施例 47 の手順に従って、4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (104 mg、0.266 mmol) を反応させて表題化合物 (75 mg、70%) を黄色の固体として得た。

融点 283–

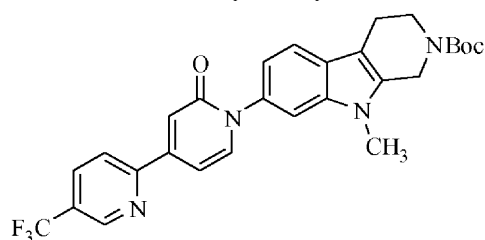
295°C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.73 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 7.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 4.65 (br s, 2H), 3.74 (m, 5H), 3.21 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.17 (s, 3H); ESI MS m/z 405 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; HPLC (方法 B) 98.7% (AUC), $t_R = 12.1$ 分

【 0 2 5 7 】

10

実施例 8 1 : 4 - (5 - (トリフオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 9 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - (5 - (トリフオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル



化学式 : $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$
 精密質量 : 524.20
 分子量 : 524.53

20

実施例 3 0 (工程 g) の手順に従って、7 - ブロモ - 9 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル (1 0 0 m g 、 0 . 4 1 7 m m o l) および 4 - (5 - (トリフオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (1 9 7 m g 、 0 . 5 4 2 m m o l) を反応させて表題化合物 (1 6 8 m g 、 6 6 %) を黄色の固体として得た。

 ^1H NMR (300 MHz,

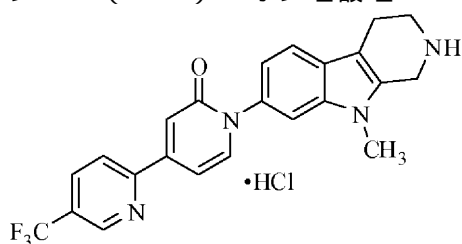
30

CDCl_3) δ 9.00 (s, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.58 (重複 dd, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (d, 1H 溶媒下), 7.08 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 7.1, 1.9$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.76 (br m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.82 (br m, 2H), 1.52 (s, 9H)

【 0 2 5 8 】

40

b) 4 - (5 - (トリフオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩



化学式 : $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}$
 精密質量 : 460.13
 分子量 : 460.88

実施例 3 0 (工程 e および g) の手順に従って、9 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - (5 - (トリフオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 *tert*

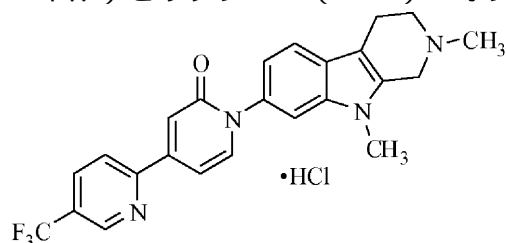
50

tert - ブチル (168 mg、0.321 mmol) を脱保護し、塩酸塩に変換して表題化合物を橙色の固体 (73 mg、54%) として得た。

融点 305–315 °C; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.3, Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.15 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 425 [M + H]⁺; HPLC (方法 A) 96.4% (AUC), *t_R* = 12.6 分

【 0 2 5 9 】

実施例 82 : 1 - (2 , 9 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (5 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



化学式: C₂₄H₂₂ClF₃N₄O
精密質量: 474.14
分子量: 474.91

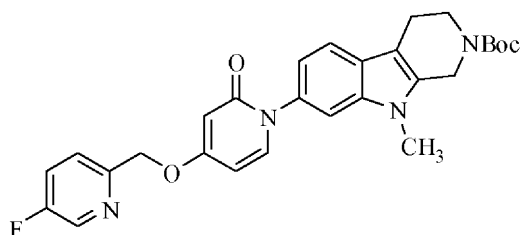
実施例 47 の手順に従って、4 - (5 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (125 mg、0.294 mmol) を反応させて表題化合物 (97.9 g、78%) を黄色の固体として得た。

融点 280–290°C; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.4, Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.6, 1H), 7.40 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.75 (br s, 3H), 3.55 (br s, 1H), 3.21–3.17 (m, 5H); ESI MS *m/z* 439 [M + H]⁺; HPLC (方法 B) 98.3% (AUC), *t_R* = 12.8 分

【 0 2 6 0 】

実施例 84 : 4 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 7 - (4 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 9 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル



化学式: C₂₈H₂₉FN₄O₄
精密質量: 504.22
分子量: 504.55

実施例 30 (工程 g) の手順に従って、7 - プロモ - 9 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル (306 mg、0.840 mmol) および 4 - (4 - フルオロベンジルオキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン (142 mg、0.640 mmol) を反応させて表題化合物 (157

mg、49%)を緑黄色の固体として得た。

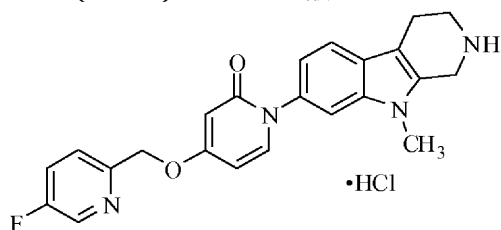
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ

8.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.54–7.46 (m, 3H), 7.34–7.28 (m, 2H), 7.01 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.63 (br m, 2H), 3.74 (br m, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.80 (br m, 2H), 1.51 (s, 9H)

【0261】

b) 4 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩

10



化学式 : $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClFN}_4\text{O}_2$
 精密質量 : 440.14
 分子量 : 440.90

実施例 30 (工程 e および g) の手順に従って、7 - (4 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 9 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル (157 mg、0.312 mmol) を脱保護し、塩酸塩に変換して表題化合物 (72.7 mg、54%) を黄色の固体として得た。

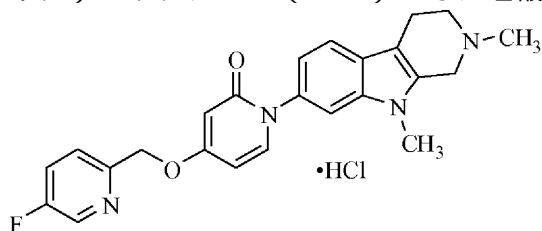
20

融点 285–295 °C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (s, 1H), 7.72–7.59 (m, 4H), 7.46 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.32 (dd, $J = 7.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.60 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.12 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H); ESI MS m/z 405 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) 98.3% (AUC), $t_R = 12.0$ 分

【0262】

実施例 85 : 1 - (2 , 9 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

30



化学式 : $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClFN}_4\text{O}_2$
 精密質量 : 454.16
 分子量 : 454.92

実施例 47 の手順に従って、4 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (76 mg、0.19 mmol) を反応させて表題化合物 (61 mg、79%) を黄色の固体として得た。

40

融点 287–300

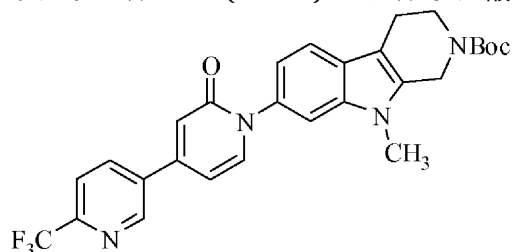
°C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.72–7.59 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.32 (dd, $J = 7.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.68 (m, 2H), 3.71 (m, 5H), 3.18 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.15 (s, 3H); ESI MS m/z 419 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) 98.4% (AUC), $t_R = 11.1$ 分

【0263】

50

実施例 86 : 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (6 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 9 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - (6 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル



化学式: $C_{28}H_{27}F_3N_4O_3$
 精密質量: 524.20
 分子量: 524.53

10

実施例 30 (工程 g) の手順に従って、4 - (6 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (145 mg、0.604 mmol) と 7 - ブロモ - 9 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル (200 mg、0.549 mmol) を結合させて表題化合物 (129 mg、45%) を緑黄色の固体として得た。

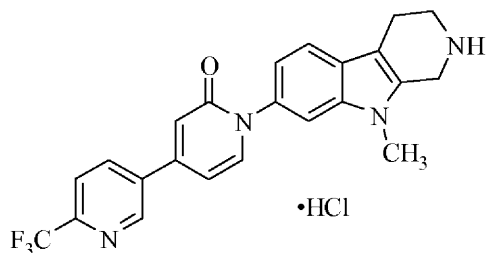
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ

9.00 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60–7.57 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.66 (br m, 2H), 3.76 (br m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.82 (br m, 2H), 1.52 (s, 9H)

20

【 0 2 6 4 】

b) 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (6 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩



化学式: $C_{23}H_{20}ClF_3N_4O$
 精密質量: 460.13
 分子量: 460.88

30

実施例 30 (工程 e および g) の手順に従って、9 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - (6 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル (129 mg、0.25 mmol) を脱保護し、塩酸塩に変換して表題化合物 (67 mg、58%) を黄褐色の固体として得た。

40

融点 315–320 °C; 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.10 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.57 (br m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.62 (br m, 2H), 3.15 (br m, 2H); ESI MS m/z 425 $[M + H]^+$; HPLC (方法 B) 97.4% (AUC), t_R = 12.3 分

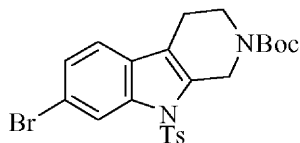
【 0 2 6 5 】

実施例 87 : 1 - (2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (6 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 3 - イル)

50

ール - 7 - イル) - 4 - (5 - (トリフロロメチル)ピリジン - 2 - イル)ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩の調製

a) 7 - ブロモ - 9 - トシル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル



化学式 : $C_{23}H_{25}BrN_2O_4S$

精密質量 : 504.07

分子量 : 505.42

6 N の $NaOH$ 溶液 (6 mL)、 $(Bu_4N)_2SO_4$ (50 重量 % 水溶液、0.20 mL) および $TsCl$ (646 mg、3.39 mmol) を、7 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (991 mg、2.82 mmol) のトルエン (20 mL) 懸濁液に添加し、得られた懸濁液を 25 で 1.5 時間撹拌した。 H_2O および $EtOAc$ をこの懸濁液に添加し、相を分離した。有機相を H_2O で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して表題化合物 (1.285 g、90 %) を白色の発泡体として得た。

10

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.78–

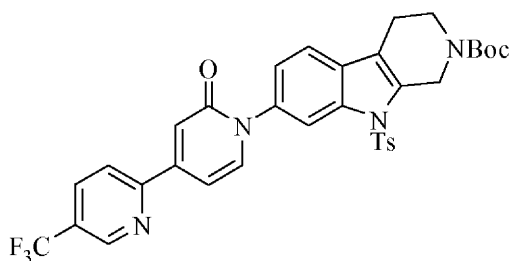
7.66 (m, 2H), 7.36 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.25–7.21 (m, 2H), 7.21–7.13 (m, 1H), 4.92–

4.81 (m, 2H), 3.74–3.63 (m, 2H), 2.70–2.61 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)

20

【 0 2 6 6 】

b) 7 - (2 - オキソ - 4 - (5 - (トリフロロメチル)ピリジン - 2 - イル)ピリジン - 1 (2H) - イル) - 9 - トシル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル



化学式 : $C_{34}H_{31}F_3N_4O_5S$

精密質量 : 664.20

分子量 : 664.69

30

実施例 30 (工程 g) の手順に従って、4 - (5 - (トリフロロメチル)ピリジン - 2 - イル)ピリジン - 2 (1H) - オン (200 mg、0.830 mmol) と 7 - ブロモ - 9 - トシル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (419 mg、0.830 mmol) を結合させて表題化合物 (222 mg、40 %) を黄色の固体として得た。

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02

(s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.80 (br s, 2H), 7.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H),

7.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.27 (3H,

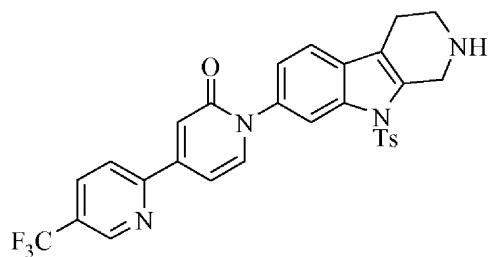
40

溶媒ピーク下), 7.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.91 (br m, 2H), 3.71 (br m, 2H), 2.71 (br

m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)

【 0 2 6 7 】

c) 1 - (9 - トシル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (5 - (トリフロロメチル)ピリジン - 2 - イル)ピリジン - 2 (1H) - オン

化学式 : $C_{29}H_{23}F_3N_4O_3S$

精密質量 : 564.14

分子量 : 564.58

実施例 30 (工程 e) の手順に従って、7 - (2 - オキソ - 4 - (5 - (トリフロロオロメチル)ピリジン - 2 - イル)ピリジン - 1 (2H) - イル) - 9 - トシル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (9H) - カルボン酸 tert - ブチル (222 mg, 0.334 mmol) を脱保護して表題化合物 (131 mg, 58%) を黄色の固体として得た。

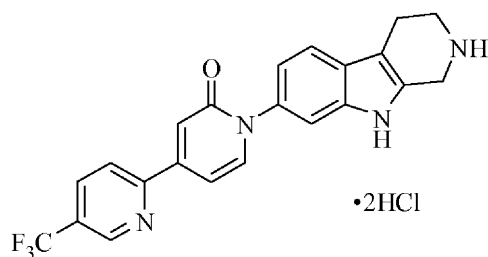
10

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.28–7.24 (3H, 溶媒ピーク下), 7.08 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 4.30 (br s, 2H), 3.13 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.61 (br m, 2H), 2.36 (s, 3H)

20

【0268】

d) 1 - (2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (5 - (トリフロロオロメチル)ピリジン - 2 - イル)ピリジン - 2 (1H) - オンニ塩酸塩

化学式 : $C_{22}H_{19}Cl_2F_3N_4O$

精密質量 : 482.09

分子量 : 483.31

•2HCl

30

実施例 106 (工程 b) の手順に従って、1 - (9 - トシル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (5 - (トリフロロオロメチル)ピリジン - 2 - イル)ピリジン - 2 (1H) - オン (130 mg, 0.23 mmol) を脱保護して表題化合物 (39.5 mg, 36%) を黄色の固体として得た。

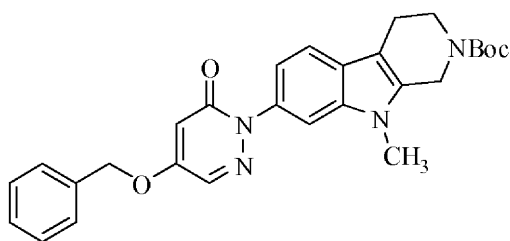
融点 320–330 °C; 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.28 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 7.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.63 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.14 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H); ESI MS m/z 411 $[M + H]^+$; HPLC (方法 B) 98.4% (AUC), $t_R = 12.6$ 分

40

【0269】

実施例 88 : 5 - (ベンジルオキシ) - 2 - (9 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル)ピリダジン - 3 (2H) - オン塩酸塩の調製

a) 7 - (4 - (ベンジルオキシ) - 6 - オキソピリダジン - 1 (6H) - イル) - 9 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (9H) - カルボン酸 tert - ブチル

化学式: $C_{28}H_{30}N_4O_4$

精密質量: 486.23

分子量: 486.56

実施例 30 (工程 g) の手順に従って、5 - (ベンジルオキシ) ピリダジン - 3 (2 H) - オン (197 mg、0.974 mmol) と 7 - ブロモ - 9 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル (353 mg、0.966 mmol) を結合させて表題化合物 (130 mg、28%) を緑黄色の固体として得た。

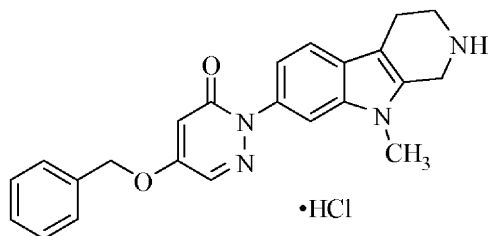
10

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.45–7.40 (m, 7H), 7.21 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.64 (br m, 2H), 3.75 (br m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.80 (br m, 2H), 1.52 (s, 9H)

【0270】

b) 5 - (ベンジルオキシ) - 2 - (9 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリダジン - 3 (2 H) - オン塩酸塩

20

化学式: $C_{23}H_{23}ClN_4O_2$

精密質量: 422.15

分子量: 422.91

実施例 30 (工程 e および g) の手順に従って、7 - (4 - (ベンジルオキシ) - 6 - オキソピリダジン - 1 (6 H) - イル) - 9 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル (130 mg、0.27 mmol) を脱保護し、塩酸塩に変換して表題化合物 (55.7、48%) を黄色の固体として得た。

30

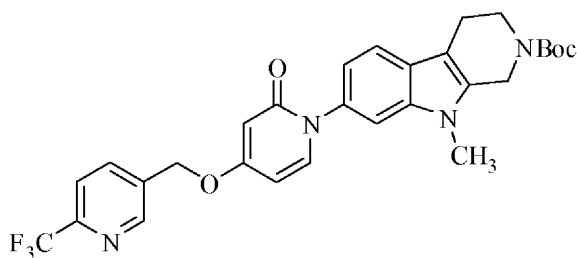
融点 235–245 °C; 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.93 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.50–7.48 (m, 2H), 7.43 (重複 dd, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.59 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.12 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H); ESI MS m/z 387 $[M + H]^+$; HPLC (方法 B) >99% (AUC), $t_R = 11.7$ 分

40

【0271】

実施例 89: 1 - (9 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - ((6 - (トリフロロメチル) ピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 9 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - ((6 - (トリフロロメチル) ピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル



化学式: $C_{29}H_{29}F_3N_4O_4$
 精密質量: 554.21
 分子量: 554.56

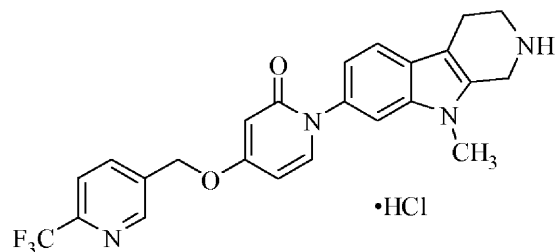
実施例 30 (工程 g) の手順に従って、4 - ((6 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン (100 mg、0.37 mmol) と 7 - ブロモ - 9 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル (135 mg、0.370 mmol) を結合させて表題化合物 (44 mg、21%) を黄褐色の固体として得た。

1H NMR

(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.37–7.34 (m, 1H), 7.27 (1H, 溶媒ピーク下), 7.02 (dd, $J = 8.3$, 1.7 Hz, 1H), 6.07–6.04 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.64 (br m, 2H), 3.75 (br m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.80 (br m, 2H), 1.52 (s, 9H)

【 0 2 7 2 】

b) 1 - (9 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - ((6 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩



化学式: $C_{24}H_{22}ClF_3N_4O_2$
 精密質量: 490.14
 分子量: 490.91

•HCl

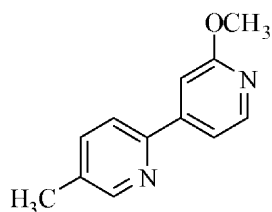
実施例 30 (工程 e および g) の手順に従って、9 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - ((6 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル (44 mg、0.079 mmol) を脱保護し、塩酸塩に変換して表題化合物 (28 mg、65%) を黄色の固体として得た。

融点 285–295 °C; 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.9$, 2.0 Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.4$, 1.8 Hz, 1H), 6.25 (dd, $J = 7.6$, 2.7 Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.51 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H); ESI MS m/z 455 $[M + H]^+$; HPLC (方法 B) >99% (AUC), $t_R = 12.8$ 分

【 0 2 7 3 】

実施例 90 : 1 - (9 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩の調製

a) 2' - メトキシ - 5 - メチル - 2, 4' - ビピリジン

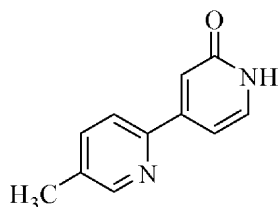


化学式: $C_{12}H_{12}N_2O$
 精密質量: 200.09
 分子量: 200.24

実施例 31 (工程 a) に従って、2 - ブロモ - 5 - メチルピリジン (2.93 g、17.0 mmol) および 2 - メトキシ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン (3.34 g、14.2 mmol) を反応させて表題化合物 (1.2 g、42%) を茶色の固体として得た: ESI MS m/z 201 $[M + H]^+$ 10

【0274】

b) 4 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン



化学式: $C_{11}H_{10}N_2O$
 精密質量: 186.08
 分子量: 186.21

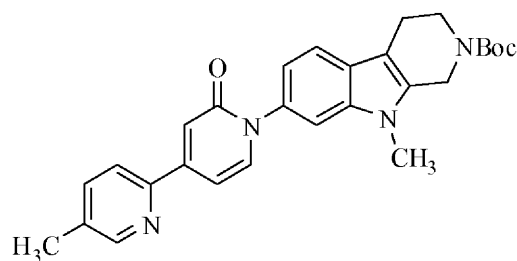
実施例 31 (工程 c) に従って、2' - メトキシ - 5 - メチル - 2, 4' - ビピリジン (1.2 g、6.0 mmol) を反応させて表題化合物 (301 mg、27%) を白色の固体として得た。 20

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.58 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.88 (重複 dd, $J=8.2$

Hz, 1H), 7.71 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=7.7$, 1H), 6.95 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J=6.9, 1.7$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H)

【0275】

c) 9 - メチル - 7 - (4 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (9H) - カルボン酸 tert - ブチル 30



化学式: $C_{28}H_{30}N_4O_3$
 精密質量: 470.23
 分子量: 470.56

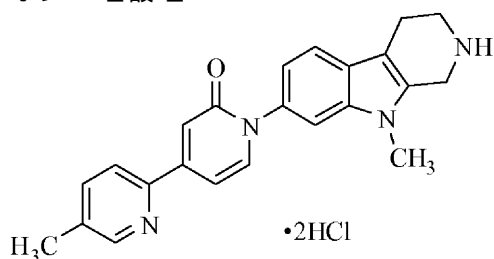
実施例 30 (工程 g) の手順に従って、4 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン (150 mg、0.81 mmol) および 7 - ブロモ - 9 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (9H) - カルボン酸 tert - ブチル (294 mg、0.805 mmol) を反応させて表題化合物 (138 mg、36%) を緑黄色の固体として得た。 40

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.63–7.61 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 7.2, 1.9$ Hz, 1H), 4.65 (br m, 2H), 3.76 (br m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.82 (br m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)

【 0 2 7 6 】

d) 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩

10



化学式: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$
 精密質量: 442.13
 分子量: 443.37

実施例 30 (工程 e および g) の手順に従って、9 - メチル - 7 - (4 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル (138 mg、0.27 mmol) を脱保護し、二塩酸塩に変換して表題化合物 (18 mg、15%) を黄色の固体として得た。

20

融点 303–310 °C;

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.59 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.15–7.12 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.14 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H); ESI MS m/z 371 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) >99% (AUC), $t_R = 11.0$ 分

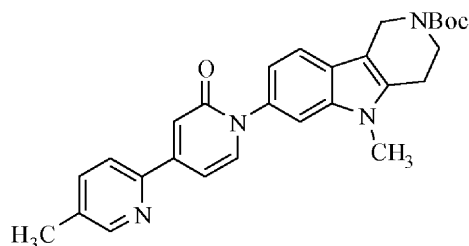
30

【 0 2 7 7 】

実施例 91: 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩の調製

a) 5 - メチル - 7 - (4 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル

40



化学式: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$
 精密質量: 470.23
 分子量: 470.56

実施例 30 (工程 g) の手順に従って、4 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (150 mg、0.81 mmol) および 7 - ブロモ - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸

50

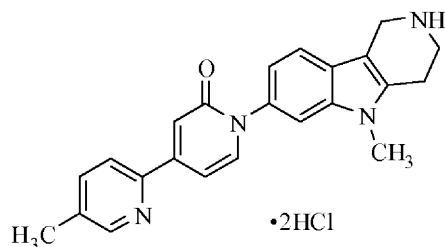
tert - ブチル (294 mg、0.805 mmol) を反応させて表題化合物 (245 mg、64%) を緑黄色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.64–7.60 (m, 1H), 7.55–7.51 (m, 2H), 7.37 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.10–7.03 (m, 2H), 4.66 (br m, 2H), 3.85 (br m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.84 (br m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)

【 0 2 7 8 】

b) 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩

10



化学式: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$
 精密質量: 442.13
 分子量: 443.37

実施例 30 (工程 e および g) の手順に従って、5 - メチル - 7 - (4 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (245 mg、0.520 mmol) を脱保護し、二塩酸塩に変換して表題化合物 (57 mg、30%) を黄色の固体として得た。

20

融点 295–305 °C;

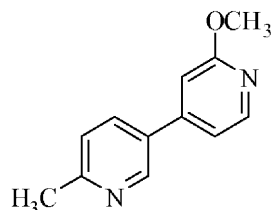
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J=7.1, 2.1$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.61 (s, 3H); ESI MS m/z 371 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) 97.3% (AUC), $t_R = 10.9$ 分

30

【 0 2 7 9 】

実施例 92 : 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩の調製

a) 2' - メトキシ - 6 - メチル - 3 , 4' - ビピリジン



化学式: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$
 精密質量: 200.09
 分子量: 200.24

40

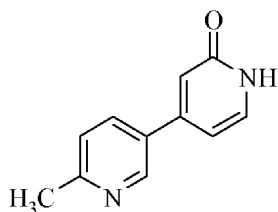
実施例 31 (工程 a) に従って、2 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン (3.5 g、16 mmol) および 4 - プロモ - 2 - メトキシピリジン (2.0 g、11 mmol) を反応させて表題化合物 (2.1 g、98%) を茶色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz,

CDCl₃) δ 8.75 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H),
7.24 (d, *J* = 8.1, 1H), 7.08 (dd, *J* = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 1.0, 1H), 3.98 (s, 3H),
2.61 (s, 3H)

【 0 2 8 0 】

b) 4 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン

化学式: C₁₁H₁₀N₂O

精密質量: 186.08

分子量: 186.21

10

実施例 3 1 (工程 c) に従って、2' - メトキシ - 6 - メチル - 3 , 4' - ビピリジン
(2 . 1 g、1 0 . 4 m m o l) を反応させて表題化合物 (1 . 3 6 m g、6 8 %) を白
色の固体として得た。

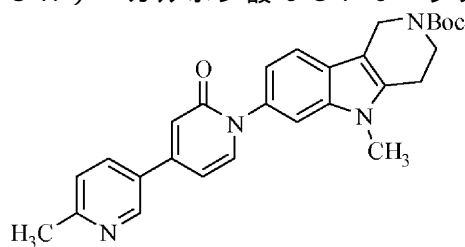
¹H

NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.65 (s, 1H) 8.78 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.1, 2.5
Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.1, 1H), 6.66 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.55 (dd,
J = 6.9, 1.8 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H)

20

【 0 2 8 1 】

c) 5 - メチル - 7 - (4 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソピリジン -
1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5
H) - カルボン酸 tert - ブチル

化学式: C₂₈H₃₀N₄O₃

精密質量: 470.23

分子量: 470.56

30

実施例 3 0 (工程 g) の手順に従って、4 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ピリジ
ン - 2 (1 H) - オン (1 5 0 m g、0 . 8 1 m m o l) および 7 - ブロモ - 5 - メチル
- 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸
tert - ブチル (2 9 4 m g、0 . 8 0 5 m m o l) を反応させて表題化合物 (2 2 0
m g、5 8 %) を緑黄色の固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (d,

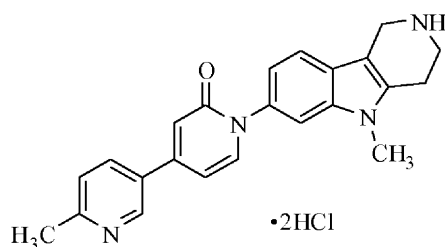
40

J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.56–7.51 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 1.4 Hz,
1H), 7.30 (1H, 部分的に溶媒下), 7.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H),
6.50 (dd, *J* = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 4.66 (br s, 2H), 3.85 (br m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.84 (br m,
2H), 2.64 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)

【 0 2 8 2 】

d) 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] イ
ンドール - 7 - イル) - 4 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 (1 H) -
オン二塩酸塩

50



化学式: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$
 精密質量: 442.13
 分子量: 443.37

実施例 30 (工程 e および g) の手順に従って、5 - メチル - 7 - (4 - (6 - メチル
 ピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ -
 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 t e r t - プチル (2
 2 0 m g 、 0 . 4 7 m m o l) を脱保護し、二塩酸塩に変換して表題化合物 (5 0 . 2 m
 g 、 2 9 %) を黄色の固体として得た。

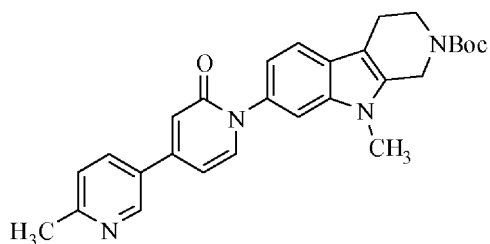
融点 295–305 °C;

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 8.1, 2.5$ Hz, 1H),
 7.79 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.2$
 Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 7.1, 2.0$ Hz,
 1H), 4.34 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.52 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.10 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.62 (s,
 3H); ESI MS m/z 371 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 B) >99% (AUC), $t_R = 8.7$ 分

【 0 2 8 3 】

実施例 93 : 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4
 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 (1
 H) - オン二塩酸塩の調製

a) 9 - メチル - 7 - (4 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソピリジン -
 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9
 H) - カルボン酸 t e r t - プチル



化学式: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$
 精密質量: 470.23
 分子量: 470.56

実施例 30 (工程 g) の手順に従って、4 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ピリジ
 ン - 2 (1 H) - オン (1 5 0 m g 、 0 . 8 1 m m o l) および 7 - ブロモ - 9 - メチル
 - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸
 t e r t - プチル (2 9 4 m g 、 0 . 8 0 5 m m o l) を反応させて表題化合物 (2 0 8
 m g 、 5 5 %) を緑黄色の固体として得た。

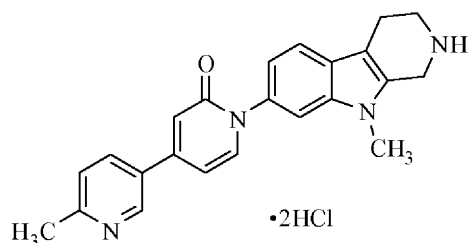
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d,

$J = 8.2$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.58–7.51 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (1H,
 部分的に溶媒下), 7.08 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.50 (dd, J
 = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.65 (br s, 2H), 3.76 (br m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.82 (br m, 2H), 2.64 (s,
 3H), 1.52 (s, 9H)

【 0 2 8 4 】

b) 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] イ
 ンドール - 7 - イル) - 4 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 (1 H) -

オン二塩酸塩



化学式: $C_{23}H_{24}Cl_2N_4O$
精密質量: 442.13
分子量: 443.37

実施例 30 (工程 e および g) の手順に従って、9 - メチル - 7 - (4 - (6 - メチル
ピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ -
1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (2
0 8 m g 、 0 . 4 4 2 m m o l) を脱保護し、二塩酸塩に変換して表題化合物 (4 0 . 6
m g 、 2 3 %) を黄色の固体として得た。

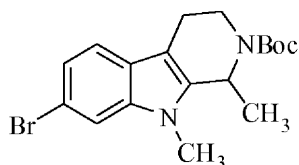
融点 305–313 °C;

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.46 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.04 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H); ESI MS *m/z* 371 [M + H]⁺; HPLC (方法 B) >99% (AUC), *t_R* = 8.9 分

【 0 2 8 5 】

実施例 94 : 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1, 9 - ジメチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩の調製

a) 7 - ブロモ - 1 , 9 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] イ
ンドール - 2 (9 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル



化学式: $C_{18}H_{23}BrN_2O_2$
 精密質量: 378.0943
 分子量: 379.2914

0 の 2 - (6 - プロモ - 1 H - インドール - 3 - イル) エタンアミン (1 . 9 g 、 8 . 0 mmol) の THF (30 mL) 溶液に、飽和 NaHCO₃ (30 mL) 水溶液および塩化アセチル (0 . 56 mL 、 7 . 95 mmol) を添加した。反応物を室温に温め、反応が完了するまで室温で撹拌した。この溶液を濃縮し、残渣を CH₂Cl₂ に溶解して水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。有機溶液を濾過および濃縮して淡黄色の発泡体を得た。発泡体をベンゼン (70 mL) に懸濁させ、POCl₃ (3 . 52 mL 、 38 . 4 mmol) で処理した。反応物を加熱し、85 で 1 時間撹拌した。この溶液を濃縮させた後、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、10 % CH₃OH / CH₂Cl₂) で精製して、茶色の固体 (1 . 83 g 、 91 %) を得た。固体を EtOH (20 mL) および CHCl₃ (20 mL) に懸濁させ、0 まで冷却した。NaBH₄ (0 . 26 g 、 6 . 95 mmol) を添加し、反応物を 0 ~ 室温で 1 時間撹拌した。反応を水で停止させ、反応物を CH₂Cl₂ で抽出し、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。有機溶液を濾過および濃縮して黄色の発泡体 (1 . 44 g 、 78 %) を得た。この発泡体を i - PrOH (15 mL) および H₂O (10 mL) に溶解し、Boc₂O (1 . 36 g 、 6 . 24 mmol) および K₂CO₃ (0 . 86 g 、 6 . 2 mmol) で処理した。反応物を室温で 1 時間撹拌した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を CH₂Cl₂ に溶解し、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥

した。濾過および濃縮後、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン/EtOAc、4:1）で精製して、黄色の発泡体（0.92 g、46%）を得た。発泡体をDMF（6 mL）に溶解し、0℃まで冷却した。この溶液をNaH（60重量%鉱油中分散液、108 mg、2.68 mmol）で、続いてCH₃I（0.17 mL、0.69 mmol）で処理した。反応物を反応が完了するまで0℃で撹拌した。反応を水で停止させ、反応物をCH₂Cl₂で抽出し、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。有機溶液を濾過および濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン/EtOAc、4:1）で精製して、表題化合物を白色の発泡体（0.82 g、89%）として得た。

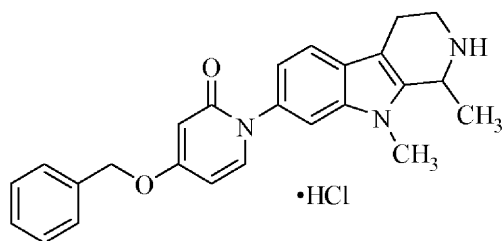
¹H NMR (300 MHz,

10

CDCl₃) δ 7.42 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.43–5.20 (m, 1H), 4.48–4.26 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.24–3.13 (m, 1H), 2.78–2.66 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.47 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 380 [M + H]⁺

【0286】

b) 4-(ベンジルオキシ)-1-(1,9-ジメチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-7-イル)ピリジン-2(1H)-オン塩酸塩



化学式: C₂₅H₂₆ClN₃O₂
 精密質量: 435.17
 分子量: 435.95

20

7-ブロモ-1,9-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-2(9H)-カルボン酸tert-ブチル(0.57 g、1.6 mmol)、4-(ベンジルオキシ)ピリジン-2(1H)-オン(0.32 g、1.6 mmol)、8-ヒドロキシキノリン(46 mg、0.32 mmol)、K₂CO₃(0.26 g、1.9 mmol)およびCuI(0.15 g、0.79 mmol)の混合物に、DMSO(4 mL)を添加した。反応混合物を脱気し、窒素で再充填した。反応物を130℃で一晩撹拌した。混合物を冷却し、セライト層で濾過した。濾液をCH₂Cl₂で希釈し、H₂Oおよび5%LiCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。有機溶液を濾過および濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、5%CH₃OH/CH₂Cl₂）で精製して、黄色の固体(0.5 g、64%)を得た。固体をCH₃OH(8 mL)に溶解し、1NのHCl/Et₂O(5 mL)で処理した。反応物を反応が完了するまで室温で撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた固体を真空下で乾燥して表題化合物(0.44 g、100%)を黄色の粉末として得た。

30

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.79 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0

40

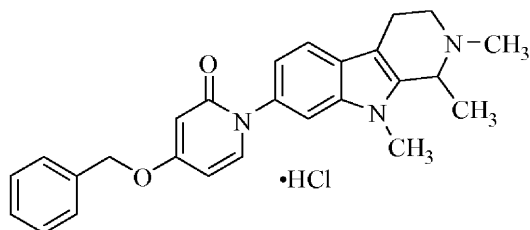
Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48–7.36 (m, 5H), 7.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.98 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.67–3.59 (m, 2H), 3.13–3.08 (m, 2H), 1.76 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ESI MS *m/z* 400 [M + H]⁺; HPLC (方法A) >99% (AUC), *t_R* = 12.9 分

【0287】

実施例95: 4-(ベンジルオキシ)-1-(1,2,9-トリメチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-7-イル)ピリジン-2(1

50

H) - オン塩酸塩の調製



化学式: $C_{26}H_{28}ClN_3O_2$
 精密質量: 449.19
 分子量: 449.97

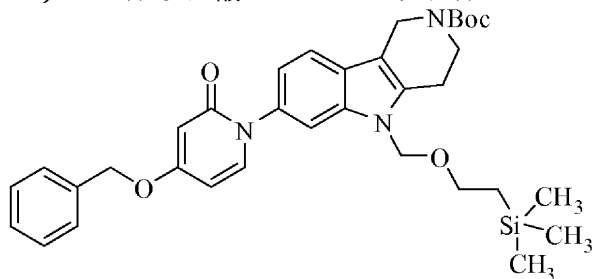
4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1, 9 - ジメチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩 (205 mg, 0.470 mmol) の CH_3OH (8 mL) 溶液に、ホルムアルデヒド (53 μ L, 0.71 mmol) および $NaBH(OAc)_3$ (200 mg, 0.94 mmol) を添加した。反応物を反応が完了するまで室温で撹拌した後、減圧下で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 に溶解し、 H_2O および 5% $LiCl$ 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。有機溶液を濾過および濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、10% CH_3OH / CH_2Cl_2) で精製して、4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1, 2, 9 - トリメチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オンを白色の固体 (0.15 g, 77%) として得た。遊離塩基を HCl 塩に変換して表題化合物 (147 mg, 90%) をオフホワイトの粉末として得た。

1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.58–7.55 (m, 2H), 7.47–7.34 (m, 6H), 6.99 (d, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.27 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.36–3.33 (m, 1H), 3.10–2.96 (m, 2H), 2.84–2.80 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.51 (d, J = 6.5 Hz, 3H); ESI MS m/z 414 $[M + H]^+$; HPLC (方法 A) >99% (AUC), t_R = 13.0 分

【0288】

実施例 96: 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - (エトキシメチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 7 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - (エトキシメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル



化学式: $C_{34}H_{43}N_3O_5Si$
 精密質量: 601.30
 分子量: 601.81

7 - プロモ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (0.66 g, 1.9 mmol) の DMF (8 mL) 溶液に、 NaH (60 重量% 鉱油中分散液、113 mg, 2.82 mmol)、続いて SEMCl (0.50 mL, 2.8 mmol) を添加した。反応物を反応が完了するまで室温で撹拌した。反応を水で停止させ、水性混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。有機相を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。濾過および濃縮後、残渣を真空下で乾燥して 7 - プロモ - 5 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3, 4 - ジヒ

ドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 *tert* - ブチルを得、これを次の工程で直接使用した。7 - ブロモ - 5 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル (0 . 7 5 g 、 1 . 6 m m o l) 、 4 - ベンジルオキシピリドン (0 . 3 1 g 、 1 . 6 m m o l) 、 8 - ヒドロキシキノリン (3 4 m g 、 0 . 2 3 m m o l) 、 K_2CO_3 (0 . 2 6 g 、 1 . 9 m m o l) および CuI (4 5 m g 、 0 . 2 3 m m o l) の混合物に、 $DMSO$ (6 m L) を添加した。反応混合物を脱気し、窒素で再充填した。反応物を 1 3 0 で一晩撹拌した。混合物を冷却し、セライト層で濾過した。濾液を CH_2Cl_2 で希釈し、 H_2O および 5 % $LiCl$ 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。有機溶液を濾過および濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、5 % CH_3OH / CH_2Cl_2) で精製して、表題化合物を黄色の油 (0 . 1 2 g 、 1 3 %) として得た。

10

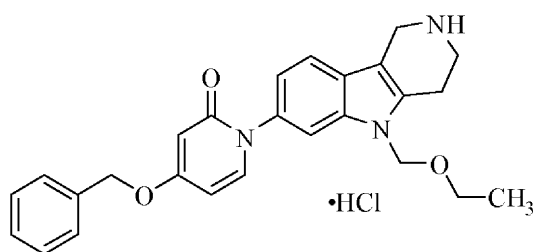
¹H NMR

(500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.44–7.37 (m, 6H), 7.31 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.07 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.65 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.51 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 0.89 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), -0.04 (s, 9H); ESI MS m/z 602 [$M + H$]⁺

20

【 0 2 8 9 】

b) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - (エトキシメチル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩



化学式 : $C_{26}H_{28}ClN_3O_3$
 精密質量 : 465.18
 分子量 : 465.97

30

7 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - (エトキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル (1 2 0 m g 、 0 . 2 0 m m o l) の $EtOH$ (2 m L) 溶液に、1 N の HCl / Et_2O (1 m L) を添加した。反応物を反応が完了するまで 6 0 で撹拌した。溶媒を濃縮し、残渣を分取 HPLC (Phenomenex Luna C18 (2) 、 2 5 0 × 5 0 m m 、 1 5 ミクロン、0 . 0 5 % TFA を含む H_2O および 0 . 0 5 % TFA を含む CH_3CN) で精製して、4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - (エトキシメチル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オンを白色の固体 (5 4 m g 、 7 3 %) を得た。遊離塩基を HCl 塩に変換して表題化合物 (3 5 m g 、 6 5 %) を白色の粉末として得た。

40

融点 148–149 °C; ¹H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.12 (s, 2H), 7.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.59–7.56 (m, 2H), 7.49–7.37 (m, 5H), 7.08–7.05 (m, 1H), 6.14–6.12 (m, 1H), 5.99 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.38 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.45–3.40 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 1.08–1.05 (m, 3H); ESI MS m/z 430 [$M + H$]⁺; HPLC

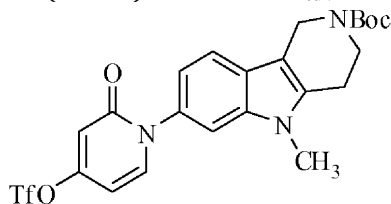
(方法 A) >99 % (AUC), $t_R = 12.8$ 分

【 0 2 9 0 】

実施例 9 7 : 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3

50

- b] インドール - 7 - イル) - 4 - フェニルピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製
 a) 5 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) ピリジン - 1 (2 H) - イル) 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル



化学式: $C_{23}H_{24}F_3N_3O_6S$

精密質量: 527.13

分子量: 527.51

10

7 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (0 . 9 8 g 、 2 . 0 m m o l) の CH_3OH (3 0 m L) 溶液に、アルゴン雰囲気下で 5 % Pd / C (0 . 3 g) およびギ酸アンモニウム (0 . 3 2 g 、 5 . 1 m m o l) を添加した。反応物を反応が完了するまで 9 0 で攪拌した。反応混合物を冷却し、セライト層で濾過した。溶媒を減圧下で除去して 7 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチルを得、これを次の工程で直接使用した。7 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (8 0 0 m g 、 2 . 0 2 m m o l) の THF (1 0 m L) 溶液に、アルゴン雰囲気下で、 $LiN(SiMe_3)_2$ (1 . 0 M の THF 溶液、2 . 6 m L 、 2 . 6 m m o l) 、続いて、 $PhN(Tf)_2$ (0 . 9 4 g 、 2 . 6 m m o l) を添加した。反応物を反応が完了するまで室温で攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン / EtOAc 、 1 : 1) で精製して、表題化合物 (0 . 4 2 g 、 4 0 % 収率) を白色の固体として得た。

20

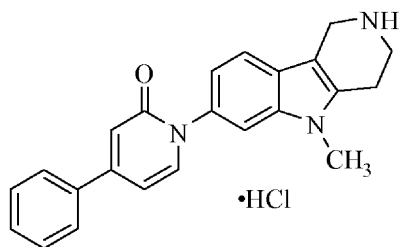
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57–7.53

(m , 2 H) , 7.30 (d , J = 1.5 Hz, 1 H) , 7.02–6.99 (m , 1 H) , 6.60 (d , J = 2.7 Hz, 1 H) , 6.27 (dd , J = 7.8, 2.7 Hz, 1 H) , 4.65 (s , 2 H) , 3.85 (m , 2 H) , 3.65 (s , 3 H) , 2.84 (m , 2 H) , 1.51 (s , 9 H) ; ESI MS m/z 528 $[M + H]^+$

30

【 0 2 9 1 】

b) 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - フェニルピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩



化学式: $C_{23}H_{22}ClN_3O$

精密質量: 391.15

分子量: 391.89

40

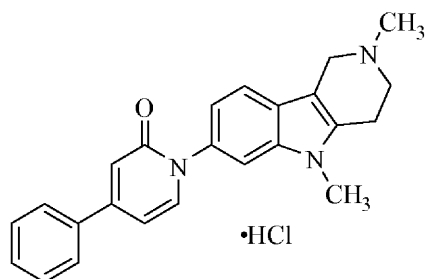
実施例 2 5 (工程 b) の手順に従うが、4 - フルオロフェニルボロン酸の代わりにフェニルボロン酸を使用し、メチル化工程を排除して、表題化合物 (3 7 m g 、 4 6 %) を黄色の固体として得た。

融点 275–280 °C (分解); ^1H

NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.26 (s, 2H), 7.79 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55–7.50 (m, 3H), 7.10 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.54–3.53 (m, 2H), 3.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H); ESI MS m/z 356 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; HPLC (方法 A) >99 % (AUC), t_R = 12.3 分

【 0 2 9 2 】

実施例 98 : 1 - (2 , 5 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - フェニルピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



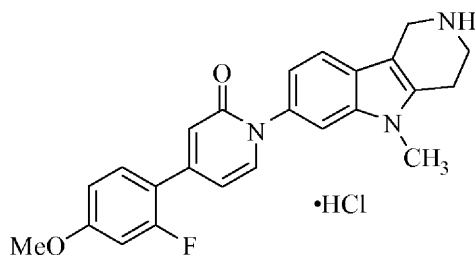
化学式: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}$
 精密質量: 405.16
 分子量: 405.92

実施例 25 (工程 b) の手順に従うが、4 - フルオロフェニルボロン酸の代わりにフェニルボロン酸を使用して、表題化合物 (56 mg、83 %) をオフホワイトの固体として得た。

融点 290–295 °C (分解); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.46 (s, 1H), 7.80–7.74 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.56–7.52 (m, 4H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.68–4.65 (m, 1H), 4.34–4.30 (m, 1H), 3.82–3.79 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.53–3.51 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.00 (d, J = 4.0 Hz, 3H); ESI MS m/z 370 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; HPLC (方法 A) 98% (AUC), t_R = 12.5 分

【 0 2 9 3 】

実施例 99 : 4 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



化学式: $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClFN}_3\text{O}_2$
 精密質量: 439.15
 分子量: 439.91

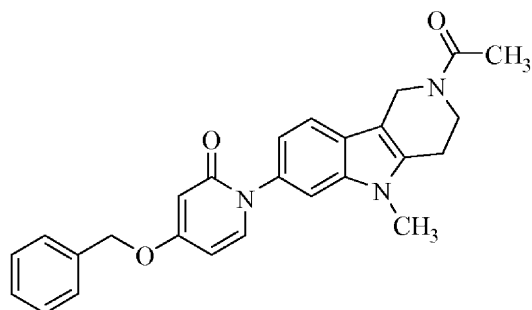
実施例 25 (工程 b) の手順に従うが、4 - フルオロフェニルボロン酸の代わりに 2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニルボロン酸を使用し、メチル化工程を排除して、表題化合物 (34 mg、19 %) を緑色の粉末として得た。

融点 270–274 °C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.72 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.63–7.56 (m, 3H), 7.14 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 13.0, 2.5$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.77–6.75 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H); ESI MS m/z 404 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 A) >99 % (AUC), $t_R = 12.3$ 分

【 0 2 9 4 】

実施例 100 : 1 - (2 - アセチル - 5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (ベンジルオキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オンの調製

10



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

精密質量: 427.19

分子量: 427.50

20

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 2 g 、 0 . 5 mmol) の CH_2Cl_2 (6 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0 . 20 mL 、 1 . 4 mmol) 、続いて、塩化アセチル (50 μL 、 0 . 71 mmol) を添加した。反応物を反応が完了するまで室温で撹拌した。溶媒を減圧下で除去した後、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、5 % $\text{CH}_3\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$) で精製して、表題化合物 (72 . 2 mg 、 36 %) を黄色の固体として、かつ回転異性体の混合物として得た。

融点 225–230 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.53–7.36

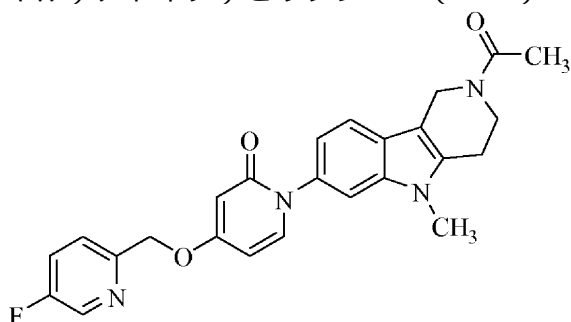
30

(m, 6H), 7.32–7.30 (m, 2H), 7.06–7.00 (m, 1H), 6.09 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.07–6.04 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.03 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.84 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.90 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.84 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.24, 2.22 (2 \times s, 3H); ESI MS m/z 428 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 A) 95.7 % (AUC), $t_R = 16.8$ 分

【 0 2 9 5 】

実施例 101 : 1 - (2 - アセチル - 5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オンの調製

40



化学式: $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_3$

精密質量: 446.18

分子量: 446.47

実施例 100 の手順に従うが、4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 ,

50

4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン の 代 わ り に 、 4 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - ピリジン - 2 (1 H) - オン を 使 用 し て 、 表 題 化 合 物 (71 mg、61 %) を 黄 色 の 固 体 と し て 、 か つ 回 転 異 性 体 の 混 合 物 と し て 得 た。

融点 220–224 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.54–7.46 (m, 3H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 20, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.15–6.08 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.83, 4.70 (2 \times s, 2H), 4.04 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.85 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.65, 3.64 (2 \times s, 3H), 2.91 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 2.85 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 2.23, 2.25 (2 \times s, 3H); ESI MS m/z 447 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 A) 96.4 % (AUC), t_R = 14.5 分

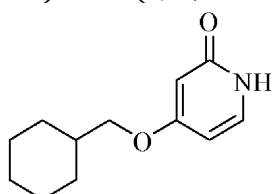
10

【 0 2 9 6 】

実施例 102 : 4 - (シクロヘキシルメトキシ) - 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン 塩酸塩 の 調 製

a) 4 - (シクロヘキシルメトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン

20



化学式: $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$
 精密質量: 207.1259
 分子量: 207.2689

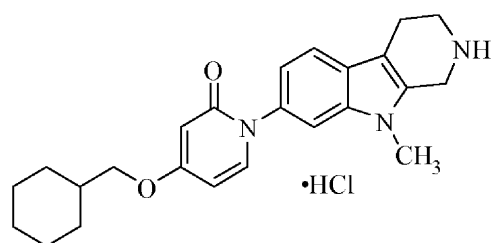
シクロヘキシルメタノール (1 . 1 mL、9 . 3 mmol) の DMF (8 mL) 溶液に、NaH (60 重量 % 鉱油中分散液、0 . 37 g、9 . 3 mmol) を一度に添加した。気泡が消えた後、4 - クロロピリジン N - オキシド (1 . 0 g、7 . 7 mmol) を添加した。反応物を反応が完了するまでアルゴン下室温で撹拌した。反応を水で停止させ、水性混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機抽出物を H_2O および 5 % LiCl 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。濾過および濃縮後、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、10 % $\text{CH}_3\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$) で精製して黄色の固体を得た。黄色の固体を Ac_2O (5 mL) に懸濁させ、140 °C で4時間加熱した。反応混合物を冷却し、 $\text{CH}_3\text{OH} / \text{H}_2\text{O}$ (10 mL、1 : 1) で希釈し、室温で1時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、10 % $\text{CH}_3\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$) で精製して、表題化合物 (0 . 92 g、58 %) を茶色の固体として得た。

30

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.84–1.68 (m, 6H), 1.30–1.01 (m, 5H)

40

【 0 2 9 7 】



化学式: $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_2$
 精密質量: 427.20
 分子量: 427.97

50

実施例 1 (工程 c および d) の手順に従うが、4 - ベンジルオキシピリドン¹の代わりに 4 - (シクロヘキシルメトキシ)ピリジン - 2 (1 H) - オンを使用して、表題化合物 (56 mg、81%) を黄色の固体として得た。

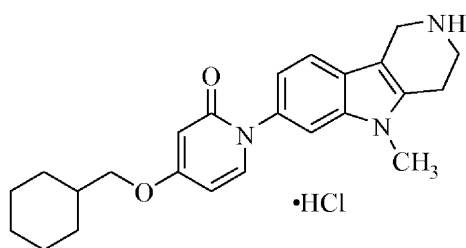
融点 256–260 °C; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD)

δ 7.67–7.65 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.92 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.63 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.92–1.74 (m, 6H), 1.39–1.19 (m, 5H); ESI MS *m/z* 392 [M + H]⁺; HPLC (方法 A) 97.8 % (AUC), *t_R* = 14.4 分

10

【0298】

実施例 103 : 4 - (シクロヘキシルメトキシ) - 1 - (5 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



化学式 : C₂₄H₃₀ClN₃O₂
 精密質量 : 427.20
 分子量 : 427.97

20

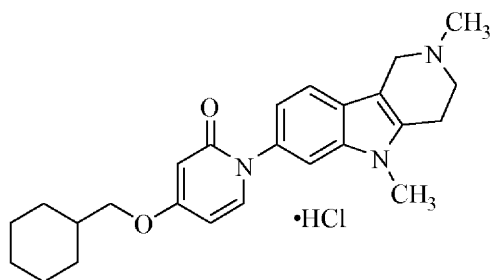
実施例 102 の手順に従うが、7 - ブロモ - 9 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチルの代わりに、7 - ブロモ - 5 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチルを使用して、表題化合物 (197 mg、100%) を淡緑色の固体として得た。

融点 245–250 °C (分解); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.21 (s, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.04 (dd, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.54–3.53 (m, 2H), 3.09 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 1.80–1.65 (m, 6H), 1.30–1.01 (m, 5H); ESI MS *m/z* 392 [M + H]⁺; HPLC (方法 A) >99 % (AUC), *t_R* = 14.3 分

30

【0299】

実施例 104 : 4 - (シクロヘキシルメトキシ) - 1 - (2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



化学式 : C₂₅H₃₂ClN₃O₂
 精密質量 : 441.22
 分子量 : 441.99

40

4 - (シクロヘキシルメトキシ) - 1 - (5 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩 (110 mg、0.26 mmol) の CH₃OH (5 mL) 溶液に、トリエチルアミン (90 μL、0.5 mmol)、ホルムアルデヒド (30 μL、0.39 mmol) およ

50

び $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (110 mg、0.52 mmol) を添加した。反応物を反応が完了するまで室温で撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を CH_2Cl_2 に溶解した。有機溶液を H_2O および 5% LiCl 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。濾過および濃縮後、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) で精製して、4 - (シクロヘキシルメトキシ) - 1 - (2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オンを白色の固体 (73 mg、69%) として得た。遊離塩基を HCl 塩に変換して表題化合物 (84 mg、100%) を白色の粉末として得た。

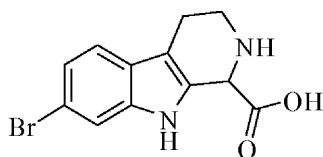
融点 270–272 °C;

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.53 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 6.04 (dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 14, 7.5$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.80–3.78 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.51–3.47 (m, 1H), 3.18 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.98 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 1.80–1.65 (m, 6H), 1.30–1.01 (m, 5H); ESI MS m/z 406 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 A) >99% (AUC), $t_R = 14.4$ 分

【0300】

実施例 105: 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (ヒドロキシメチル) - 9 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩の調製

a) 7 - プロモ - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 1 - カルボン酸



化学式: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2$
精密質量: 294.00
分子量: 295.13

グリオキシル酸一水和物 (3.69 g、40.1 mmol) を、2 - (6 - プロモ - 1H - インドール - 3 - イル) エタンアミンと 2 - (4 - プロモ - 1H - インドール - 3 - イル) エタンアミン (7.38 g、30.9 mmol) の 2 : 1 混合物の 0.4 N の HCl 溶液 (50 mL) に添加し、得られた溶液を 25 °C で 30 分間撹拌した。この溶液を 6 N の NaOH 溶液で pH 3.5 に調整し、得られた褐色の懸濁液を 25 °C で 22 時間撹拌した。この懸濁液を 6 N の NaOH 溶液で pH 5 に調整し、得られた懸濁液を濾過した。濾過した固体を減圧下で乾燥して 3.85 g (42%) の表題化合物と所望でない位置異性体との 2 : 1 混合物を褐色の固体として得た。

^1H NMR (300 MHz,

$\text{DMSO}-d_6$) δ 10.90 (s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.12–7.04 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.50–2.70 (m, 4H).

所望でない位置異性体: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.09 (s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.12–7.04 (m, 1H), 6.91 (重複 dd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.50–2.70 (m, 4H)

【0301】

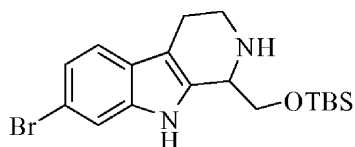
b) 7 - プロモ - 1 - ((tert - ブチルジメチルシリルオキシ)メチル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール

10

20

30

40

化学式: $C_{18}H_{27}BrN_2OSi$

精密質量: 394.11

分子量: 395.41

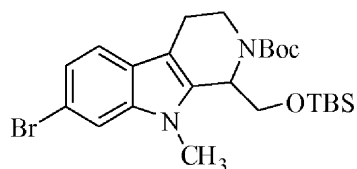
1.0 M の $LiAlH_4$ の THF 溶液 (26 mL、26.1 mmol) を、7 - ブロモ - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 1 - カルボン酸と所望でない位置異性体 (3.85 g、13.1 mmol) との 2 : 1 混合物の THF (50 mL) 溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を 1 時間加熱還流した。この溶液を 0 まで冷却し、 H_2O 、6 N の $NaOH$ 水溶液および H_2O を慎重に連続添加した。得られた懸濁液をセライトで濾過した。濾液を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、(1 : 1 EtOAc / ヘキサン) / (9 : 0.9 : 0.1 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH)、100 : 0 ~ 0 : 100) によって 2.48 g の褐色の発泡体を得た。Et₃N (6.2 mL、44.3 mmol) を、TBS-Cl (6.68 g、44.3 mmol) および上記褐色の発泡体の CH_2Cl_2 (50 mL) 懸濁液に窒素下で添加し、得られた懸濁液を 25 で一晩攪拌した。 H_2O をこの懸濁液に添加し、相を分離した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、(1 : 1 EtOAc / ヘキサン) / (9 : 0.9 : 0.1 Et₂O / MeOH / NH_4OH)、100 : 0 ~ 75 : 25) によって表題化合物 (1.186 g、32%) を透明な油として得た。

 1H NMR (300 MHz,

$CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 4.19–4.10 (m, 1H), 3.92 (dd, J = 9.2, 5.0 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 9.2, 9.2 Hz, 1H), 3.32 (ddd, J = 12.6, 4.2, 4.2 Hz, 1H), 3.11–3.01 (m, 1H), 2.75–2.62 (m, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.13 (s, 6H)

【0302】

c) 7 - ブロモ - 1 - ((tert - ブチルジメチルシリルオキシ)メチル) - 9 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (9H) - カルボン酸 tert - ブチル

化学式: $C_{24}H_{37}BrN_2O_3Si$

精密質量: 508.18

分子量: 509.55

Boc₂O (752 mg、3.45 mmol) を、7 - ブロモ - 1 - ((tert - ブチルジメチル - シリルオキシ)メチル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール (1.239 g、3.14 mmol) および K_2CO_3 (476 mg、3.45 mmol) の 1 : 1 H_2O / i - PrOH 混合物 (80 mL) 懸濁液に添加し、得られた懸濁液を 25 で 2 時間攪拌した。この懸濁液を濾過し、固体を減圧下で濃縮した。MeI (0.19 mL、3.1 mmol) を、上記固体および Cs_2CO_3 (1.34 g、4.12 mmol) の DMSO (20 mL) 懸濁液に窒素下で添加し、得られた懸濁液を 25 で 4 時間攪拌した。 H_2O をこの懸濁液に添加し、得られた懸濁液を濾過した。固体を減圧下で乾燥して表題化合物 (728 mg、46%) を白色の固体として得た。

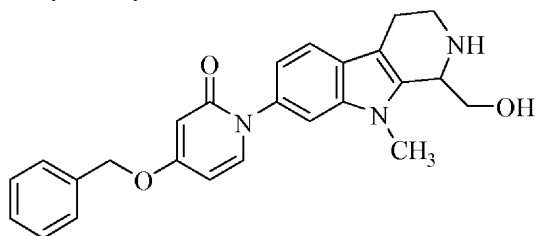
¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ 7.44 (br s, 1H), 7.37–7.28 (m, 1H), 7.23–7.15 (m, 1H), 5.49–5.43 (m, 0.6H),
5.37–5.32 (m, 0.4H), 4.56–4.48 (m, 0.4H), 4.35–4.24 (m, 0.6H), 3.98–3.84 (m, 2H), 3.68
(s, 3H), 3.43–3.35 (m, 0.6H), 3.30–3.21 (m, 0.4H), 2.90–2.75 (m, 1H), 2.72–2.63 (m, 1H),
1.50 (s, 9H), 0.90–0.82 (m, 9H), 0.14–0.02 (m, 6H)

【 0 3 0 3 】

d) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (ヒドロキシメチル) - 9 - メチル - 2 , 3 ,
4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン -
2 (1 H) - オン

10



化学式: C₂₅H₂₅N₃O₃
精密質量: 415.19
分子量: 415.48

7 - ブロモ - 1 - ((tert - ブチルジメチルシリルオキシ) メチル) - 9 - メチル
- 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸
tert - ブチル (7 2 7 m g 、 1 . 4 7 m m o l) 、 4 - (ベンジル - オキシ) ピリジ
ン - 2 (1 H) - オン (5 9 1 m g 、 2 . 9 4 m m o l) 、 Cu I (1 1 0 m g 、 0 . 5
7 6 m m o l) 、 8 - ヒドロキシキノリン (8 4 m g 、 0 . 5 8 m m o l) および Cs₂
CO₃ (7 2 0 m g 、 2 . 2 1 m m o l) の DMSO (1 0 m L) 懸濁液を減圧下で 4 5
分間脱気した。この懸濁液をアルゴン下に置き、攪拌しながら 1 3 5 で 1 4 時間加熱し
た。この懸濁液を冷却し、1 : 1 MeOH / NH₄OH (4 0 m L) を添加し、得られた
懸濁液を 3 0 分間攪拌した。CH₂Cl₂ を添加し、相を分離した。水相を CH₂Cl₂
で抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃
縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、(1 : 1 EtOAc / ヘキサン)
/ (9 : 0 . 9 : 0 . 1 Et₂O / MeOH / NH₄OH) 、 1 0 0 : 0 ~ 0 : 1 0 0)
によってアミンを黄色の非晶質固体として得た。1 . 0 M の TBAF の THF 溶液 (0 .
5 7 m L 、 0 . 5 7 m m o l) を、上記黄色の半固体の THF (1 0 m L) 溶液に窒素下
で添加し、得られた溶液を 2 5 で 1 . 5 時間攪拌した。H₂O および CH₂Cl₂ をこ
の溶液に添加し、相を分離した。水相を CH₂Cl₂ で抽出し、合わせた有機相を Na₂
SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、(1
: 1 EtOAc / ヘキサン) / (9 : 0 . 9 : 0 . 1 Et₂O / MeOH / NH₄OH)
、 1 0 0 : 0 ~ 0 : 1 0 0) によって黄色の非晶質固体を得た。TFA (2 m L) を上記
非晶質固体の CH₂Cl₂ 溶液 (1 0 m L) に窒素下で添加し、得られた溶液を 2 5 で
1 時間攪拌した。この溶液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を CH₂Cl₂ で希釈し、
飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和した。相を分離した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、減
圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、(1 : 1 EtOAc / ヘ
キサン) / (9 : 0 . 9 : 0 . 1 CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH) 、 1 0 0 : 0 ~
0 : 1 0 0) によって表題化合物 (5 6 m g 、 9 %) を粘性の油として得た。

20

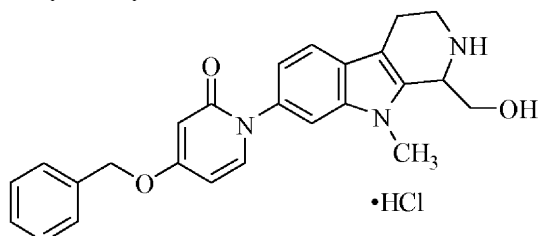
30

40

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46–7.37 (m, 5H), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.06 (dd, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.14 (dd, J = 10.0, 4.5 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 10.0, 4.5 Hz, 1H), 3.69–3.62 (m, 4H), 3.23 (ddd, J = 14.0, 4.5, 4.5 Hz, 1H), 3.12–3.05 (m, 1H), 2.78–2.73 (m, 2H); ESI MS m/z 416 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 0 3 0 4 】

e) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (ヒドロキシメチル) - 9 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド[3, 4 - b]インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩



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

精密質量: 451.17

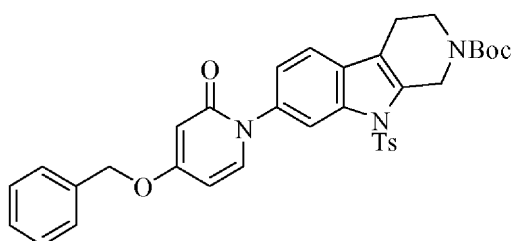
分子量: 451.95

1.0 M の HCl の Et_2O 溶液 (0.13 mL、0.13 mmol) を、4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (ヒドロキシメチル) - 9 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド[3, 4 - b]インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン (55 mg、0.13 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に窒素下で添加し、25 で 1 時間撹拌した。この溶液を濃縮して表題化合物 (32 mg、54%) をオフホワイトの粉末として得た。

融点 168–170 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.48 (br s, 1H), 9.10 (br s, 1H), 7.56 (重複 dd, J = 8.5 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.49–7.41 (m, 4H), 7.40–7.36 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.72 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.89–4.82 (m, 1H), 4.07–4.01 (m, 1H), 3.80–3.71 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.61–3.50 (m, 1H), 3.49–3.43 (m, 1H), 3.02–2.94 (m, 2H); ESI MS m/z 416 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 0 3 0 5 】

実施例 106: 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド[3, 4 - b]インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩の調製
a) 7 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 9 - トシル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド[3, 4 - b]インドール - 2 (9H) - カルボン酸 tert - ブチル



化学式: $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$

精密質量: 625.22

分子量: 625.73

4 - (ベンジルオキシ) ピリジン - 2 (1H) - オン (426 mg、2.12 mmol)、7 - プロモ - 9 - トシル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド[3, 4 - b]インドール - 2 (9H) - カルボン酸 tert - ブチル

ル - 2 (9 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル (1 . 2 8 g 、 2 . 5 4 m m o l) 、 C u I (4 8 4 m g 、 2 . 5 4 m m o l) 、 8 - ヒドロキシキノリン (3 6 9 m g 、 2 . 5 4 m m o l) および Cs_2CO_3 (7 6 0 m g 、 2 . 3 3 m m o l) の DMSO (1 0 m L) 懸濁液を減圧下で 4 5 分間脱気した。この懸濁液をアルゴン下に置き、攪拌しながら 1 3 5 で 1 . 5 時間加熱した。この懸濁液を冷却し、4 : 1 CH_2Cl_2 / (9 : 1 MeOH / NH_4OH) (5 0 m L) を添加し、得られた懸濁液を 2 5 で 1 0 分間攪拌した。この懸濁液をシリカゲルプラグに通し、濾液をブラインで洗浄した。この溶液を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して非晶質固体を得た。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、(1 : 1 EtOAc / ヘキサン) / (9 : 0 . 9 : 0 . 1 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH) 、 1 0 0 : 0 ~ 0 : 1 0 0) によって表題化合物 (7 1 5 m g 、 5 4 %) をオフホワイトの固体として得た。

10

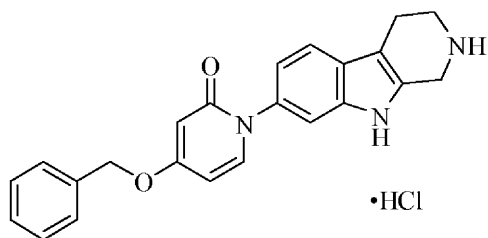
 1H NMR (300

MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (br s, 1H), 7.82–7.73 (m, 2H), 7.48–7.35 (m, 6H), 7.33–7.23 (m, 4H), 6.12–5.97 (m, 2H) 5.07 (s, 2H), 4.90 (br s, 2H), 3.72–3.64 (m, 2H), 2.73–2.63 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)

【 0 3 0 6 】

b) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩

20



化学式: $C_{23}H_{22}ClN_3O_2$
 精密質量: 407.14
 分子量: 407.89

TFA (2 m L) を、7 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 9 - トシル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル (6 7 8 m g 、 1 . 0 9 m m o l) の CH_2Cl_2 (1 0 m L) 溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を 2 5 で 1 時間攪拌した。飽和 $NaHCO_3$ 溶液および EtOAc を添加し、相を分離した。水相を CH_2Cl_2 で抽出し、合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥した。有機溶液を減圧下で濃縮して 5 1 0 m g のオフホワイトの固体を得た。NaOH (4 6 9 m g 、 1 1 . 7 m m o l) を窒素で脱気したオフホワイトの固体 (1 2 3 m g) の CH_2Cl_2 / MeOH (1 0 m L) 溶液に添加した。得られた溶液を攪拌しながら窒素下 4 0 で 5 時間加熱した。この溶液を冷却させ、飽和 NH_4Cl 溶液および CH_2Cl_2 を添加し、相を分離した。有機相を飽和 $NaHCO_3$ 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮してオフホワイトの固体を得た。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、(1 : 1 EtOAc / ヘキサン) / (9 : 0 . 9 : 0 . 1 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH) 、 1 0 0 : 0 ~ 0 : 1 0 0) によって白色の固体を得た。1 M の HCl / Et₂O (0 . 2 8 m l 、 0 . 2 8 m m o l) を白色の固体の CH_2Cl_2 (1 0 m L) 溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を 2 5 で 3 0 分間攪拌した。得られた懸濁液を濾過した。固体を CH_2Cl_2 で洗浄し、減圧下で乾燥して表題化合物 (2 6 m g 、 2 4 %) を白色の固体として得た。

30

40

融点 246–248 °C; 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.22 (s, 1H), 9.29

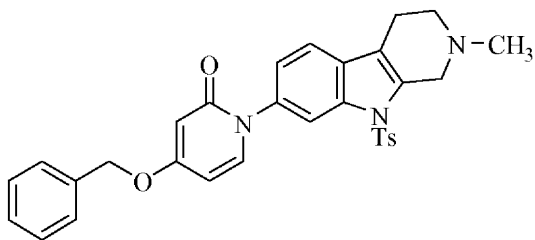
(br s, 2H), 7.54 (dd, J = 12.0, 8.0 Hz, 2H), 7.50–7.41 (m, 4H), 7.40–7.33 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.50–3.42 (m, 2H) 3.00–2.92 (m, 2H); ESI MS m/z 372 $[M + H]^+$

50

【 0 3 0 7 】

実施例 107: 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩の調製

a) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - メチル - 9 - トシル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン



化学式: $C_{31}H_{29}N_3O_4S$

精密質量: 539.19

分子量: 539.64

10

TFA (2 mL) を、7 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 9 - トシル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (9H) - カルボン酸 tert - ブチル (678 mg、1.09 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を 25 で 1 時間撹拌した。飽和 $NaHCO_3$ 溶液および EtOAc をこの溶液に添加し、相を分離した。水相を CH_2Cl_2 で抽出し、合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥した。有機溶液を減圧下で濃縮し、510 mg のオフホワイトの固体を得た。ホルムアルデヒド (37% 水溶液、0.04 mL、0.49 mmol) をオフホワイトの固体 (170 mg) の 1:1 MeOH / CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に添加し、得られた溶液を 25 で 45 分時間撹拌した。NaBH(OAc)₃ (137 mg、0.648 mmol) をこの溶液に添加し、得られた懸濁液を 25 で 30 分間撹拌した。この懸濁液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を CH_2Cl_2 および飽和 $NaHCO_3$ 溶液で希釈した。相を分離した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して表題化合物 (174 mg、89%) を粘性の油として得た。

20

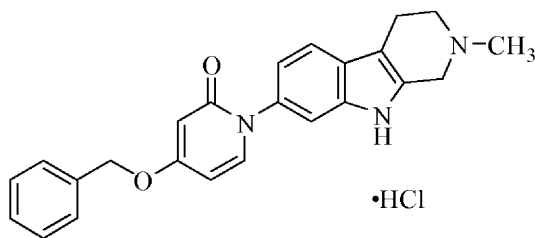
1H NMR (300 MHz,

$CDCl_3$) δ 8.14 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.47–7.35 (m, 6H), 7.33–7.28 (m, 1H), 7.26–7.21 (m, 3H), 6.12–6.05 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.92 (br s, 2H), 2.79–2.70 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)

30

【 0 3 0 8 】

b) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩



化学式: $C_{24}H_{24}ClN_3O_2$

精密質量: 421.16

分子量: 421.92

40

NaOH (644 mg、16.1 mmol) を、窒素で脱気した 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - メチル - 9 - トシル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン (174 mg、0.322 mmol) の CH_2Cl_2 / MeOH (10 mL) 溶液に添加した。得られた溶液を撹拌しながら窒素下で 2 時間加熱還流した。この溶液を冷却させ、飽和 NH_4Cl 溶液および CH_2Cl_2 を添加し、相を分離した。有機相を飽和 $NaHCO_3$ 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して白色の固体を得た。1 M の HCl / Et₂O (0.

50

3.8 mL、0.38 mmol)を白色の固体の9:1 CH₂Cl₂/MeOH (10 mL)溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を25℃で30分間撹拌した。この溶液を濃縮し、残渣を少量のCH₂Cl₂/CH₃CNで希釈した。得られた懸濁液を濾過し、固体を減圧下で乾燥して表題化合物 (46 mg、34%)を白色の固体として得た。

融点 168–170 °C; ¹H NMR (500 MHz,

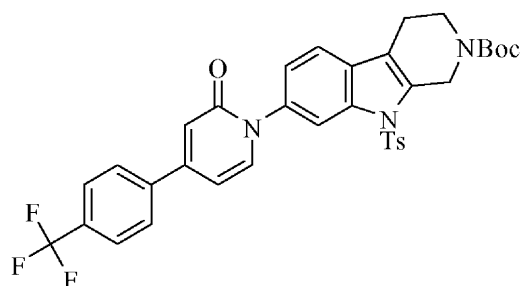
DMSO-*d*₆) δ 11.30 (s, 1H), 10.50–10.41 (m, 1H), 7.58–7.52 (m, 2H), 7.49–7.40 (m, 4H), 7.39–7.35 (m, 2H), 6.96 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.09 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.97 (br s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.60 (br d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 15.0, 7.5 Hz, 1H), 3.78–3.71 (m, 1H), 3.45–3.38 (m, 1H), 3.09–2.98 (m, 5H); ESI MS *m/z* 386 [M + H]⁺

10

【0309】

実施例108: 1-(2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-7-イル)-4-(4-(トリフルオロ-メチル)フェニル)ピリジン-2(1H)-オン塩酸塩の調製

a) 7-(2-オキソ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-1(2H)-イル)-9-トシル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-2(9H)-カルボン酸 tert-ブチル



化学式: C₃₅H₃₂F₃N₃O₅S
精密質量: 663.20
分子量: 663.71

20

4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2(1H)-オン (121 mg、0.504 mmol)、7-プロモ-9-トシル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-2(9H)-カルボン酸 tert-ブチル (305 mg、0.605 mmol)、CuI (115 mg、0.605 mmol)、8-ヒドロキシキノリン (88 mg、0.605 mmol) および Cs₂CO₃ (181 mg、0.605 mmol) の DMSO (5 mL) 懸濁液を減圧下で45分間脱気した。この懸濁液をアルゴン下に置き、撹拌しながら135℃で2.5時間加熱した。この懸濁液を冷却し、4:1 CH₂Cl₂/(9:1 MeOH/NH₄OH) (25 mL) を添加し、得られた懸濁液を25℃で10分間撹拌した。この懸濁液をシリカゲルプラグに通し、濾液をブラインで洗浄した。この溶液をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して非晶質固体を得た。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、(1:1 EtOAc/ヘキサン)/(9:0.9:0.1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)、100:0~0:100) によって表題化合物 (170 mg、51%) をピンク色の発泡体として得た。

30

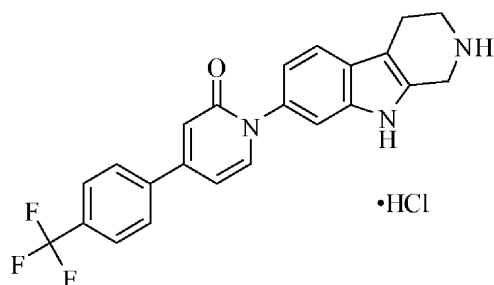
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (br s, 1H), 7.83–7.74 (m, 6H), 7.53 (d, *J* = 7.2

Hz, 1H), 7.51–7.45 (m, 1H), 7.35–7.23 (m, 3H), 6.93 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 4.91 (br s, 2H), 3.75–3.65 (m, 2H), 2.73–2.68 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)

【0310】

b) 1-(2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-7-イル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2(1H)-オン塩酸塩

50



化学式： $C_{23}H_{19}ClF_3N_3O$

精密質量: 445.12

分子量: 445.86

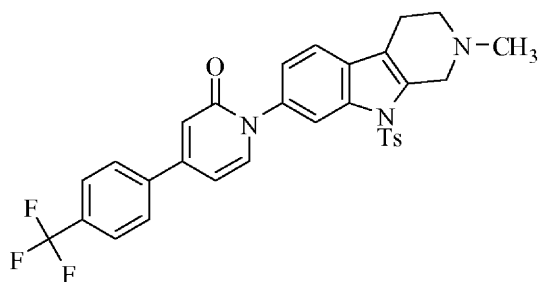
TF A (1 m L) を、 7 - (2 - オキソ - 4 - (4 - (トリフルオロ - メチル) フェニル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 9 - トシル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (1 7 0 m g 、 0 . 2 5 6 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (5 m L) 溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を 2 5 で 3 0 分間攪拌した。飽和 N a H C O ₃ 溶液および C H ₂ C l ₂ をこの溶液に添加し、相を分離した。有機相を N a ₂ S O ₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して 1 4 5 m g のピンク色の固体を得た。N a O H (2 2 7 m g 、 5 . 6 7 m m o l) を、窒素で脱気したピンク色の固体 (6 4 m g) の C H ₂ C l ₂ / M e O H (1 0 m L) 溶液に添加した。得られた溶液を攪拌しながら窒素下で 7 時間加熱還流した。この溶液を冷却させ、飽和 N H ₄ C l 溶液および C H ₂ C l ₂ を添加し、相を分離した。有機相を飽和 N a H C O ₃ 溶液で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して黄色の粉末を得た。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、(1 : 1 E t O A c / ヘキサン) / (9 : 0 . 9 : 0 . 1 C H ₂ C l ₂ / M e O H / N H ₄ O H) 、 1 0 0 : 0 ~ 0 : 1 0 0) によって黄色の固体を得た。1 M の H C l / E t ₂ O (0 . 0 7 m l 、 0 . 0 6 m m o l) を黄色の固体の 9 : 1 C H ₂ C l ₂ / M e O H (1 0 m L) 溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を 2 5 で 3 0 分間攪拌した。この溶液を減圧下で濃縮して表題化合物 (2 7 m g 、 5 4 %) を黄色の固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.28 (s, 1H), 9.21 (br s, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.52–3.48 (m, 2H), 2.99 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 410 [M + H]⁺

【 0 3 1 1 】

実施例 109：1-(2-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-7-イル)-4-(4-(トリフルオロ-メチル)フェニル)ピリジン-2(1H)-オン塩酸塩の調製

a) 1 - (2 - メチル - 9 - トシル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (4 - (トリフロオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン



化学式： $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$

精密質量: 577.16

分子量: 577.62

TFA (1 mL) を、7 - (2 - オキソ - 4 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン - 1 (2H) - イル) - 9 - トシル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド「3 ,

4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (1 7 0 m g 、 0 . 2 5 6 m m o l) の CH_2Cl_2 (5 m L) 溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を 2 5 で 3 0 分間撹拌した。飽和 NaHCO_3 溶液および CH_2Cl_2 をこの溶液に添加し、相を分離した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して 1 4 5 m g のピンク色の固体を得た。ホルムアルデヒド (3 7 % 水溶液、 0 . 0 2 m L 、 0 . 2 m m o l) をピンク色の固体 (8 0 m g) の 1 : 1 $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4 m L) 溶液に添加し、得られた溶液を 2 5 で 4 5 分間撹拌した。 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6 0 m g 、 0 . 2 8 m m o l) をこの溶液に添加し、得られた懸濁液を 2 5 で 3 0 分間撹拌した。この懸濁液を減圧下で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 および飽和 NaHCO_3 溶液で希釈した。相を分離した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して表題化合物 (6 1 m g 、 7 4 %) をピンク色の発泡体として得た。

10

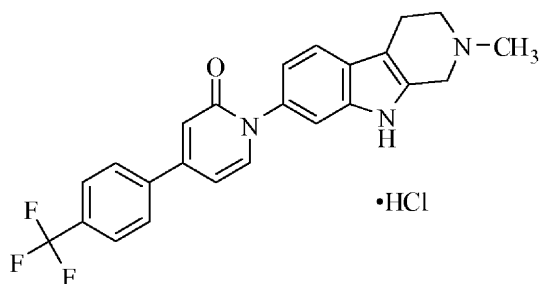
^1H NMR (300 MHz,

CDCl_3) δ 8.23 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.79–7.71 (m, 6H), 7.53 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.27–7.22 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 1H), 3.93 (br s, 2H), 2.80–2.60 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)

【 0 3 1 2 】

20

b) 1 - (2 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩



化学式 : $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}$
 精密質量 : 459.13
 分子量 : 459.89

•HCl

30

NaOH (2 1 1 m g 、 5 . 2 8 m m o l) を、窒素で脱気した 1 - (2 - メチル - 9 - トシル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (6 1 m g 、 0 . 1 1 m m o l) の $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$ (1 0 m L) 溶液に添加した。得られた溶液を撹拌しながら窒素下で 7 時間加熱還流した。この溶液を冷却させ、飽和 NH_4Cl 溶液および CH_2Cl_2 を添加し、相を分離した。有機相を飽和 NaHCO_3 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して黄色の固体を得た。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、 (1 : 1 $\text{EtOAc} / \text{ヘキサン}$) / (9 : 0 . 9 : 0 . 1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} / \text{NH}_4\text{OH}$) 、 1 0 0 : 0 ~ 0 : 1 0 0) によって黄色の固体を得た。 1 M の $\text{HCl} / \text{Et}_2\text{O}$ (0 . 0 6 m l 、 0 . 0 6 m m o l) を黄色の固体の 9 : 1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$ (1 0 m L) 溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を 2 5 で 3 0 分間撹拌した。この溶液を減圧下で濃縮して表題化合物 (2 8 m g 、 5 8 %) を黄色の固体として得た。

40

融点 200–204 °C;

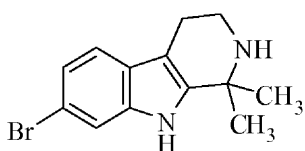
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.36 (s, 1H), 10.35 (br s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.07 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.62 (br d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.49–4.40 (m, 1H), 3.81–3.73 (m, 1H), 3.49–3.39 (m, 1H), 3.12–3.00 (m, 5H); ESI MS m/z 424 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 0 3 1 3 】

10

実施例 110: 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1, 1, 9 - トリメチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド[3, 4 - b]インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩の調製

a) 7 - ブロモ - 1, 1 - ジメチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド[3, 4 - b]インドール



化学式: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_2$
 精密質量: 278.04
 分子量: 279.18

濃 HCl (10 mL) を、2 - (6 - ブロモ - 1H - インドール - 3 - イル) エタンアミンと 2 - (4 - ブロモ - 1H - インドール - 3 - イル) エタンアミン (9.90 g、41.4 mmol) の 2 : 1 混合物および Na_2SO_4 (30 g) の 1 : 1 アセトン / n - ブタノール (100 mL) 懸濁液に添加した。得られた懸濁液を攪拌しながら 60 で 4 時間加熱した。この懸濁液を冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc で希釈し、懸濁液を濾過した。濾液を飽和 NaHCO_3 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、(1 : 1 EtOAc / ヘキサン) / (9 : 0.9 : 0.1 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH)、100 : 0 ~ 0 : 100) によって表題化合物 (1.68 g、15%) を赤色の発泡体として得た。

20

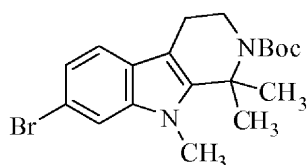
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (br s, 1H),

30

7.45 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 3.20 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 1.47 (s, 6H)

【 0 3 1 4 】

b) 7 - ブロモ - 1, 1, 9 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド[3, 4 - b]インドール - 2 (9H) - カルボン酸 tert - ブチル



化学式: $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_2$
 精密質量: 392.11
 分子量: 393.32

40

Boc_2O (7.88 g、36.1 mmol) を、7 - ブロモ - 1, 1 - ジメチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド[3, 4 - b]インドール (1.68 g、6.02 mmol) および K_2CO_3 (1.66 g、12.0 mmol) の 1 : 1 H_2O / i - PrOH (80 mL) 懸濁液に添加し、得られた懸濁液を 25 で 2 時間攪拌した。この懸濁液を濾過した。固体を H_2O で洗浄し、減圧下で乾燥して 1.285 g の白色の固体を得た。 NaH (60% 油中分散液、152 mg、3.80 mmol) を、白色の固体 (720 mg) の DMF (10 mL) 溶液に窒素下で添加し、得られた懸濁液を 25 で 30 分間攪拌した。 MeI (0.18 mL、2.9 mmol) を懸濁液に添加し、得られた懸濁液を 25 で 30 分間攪拌した。この懸濁液を 0 まで冷却し、 H_2O をゆっく

50

りと添加した。ヘキサンを添加し、相を分離した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン / (1 : 1 EtOAc / ヘキサン)、100 : 0 ~ 60 : 40) によって表題化合物 (471 mg、36%) を白色の固体として得た。

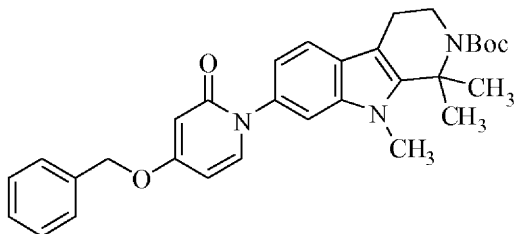
^1H NMR (300 MHz,

CDCl_3) δ 7.43 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 3.79–3.72 (m, 5H), 2.73 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 1.88 (s, 6H), 1.53 (s, 9H)

【0315】

10

c) 7 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 1, 1, 9 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (9H) - カルボン酸 tert - ブチル



化学式: $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$
精密質量: 513.26
分子量: 513.63

20

4 - (ベンジルオキシ)ピリジン - 2 (1H) - オン (107 mg、0.532 mmol)、7 - ブロモ - 1, 1, 9 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (9H) - カルボン酸 tert - ブチル (251 mg、0.639 mmol)、 CuI (122 mg、0.639 mmol)、8 - ヒドロキシキノリン (93 mg、0.639 mmol) および Cs_2CO_3 (190 mg、0.585 mmol) の DMSO (10 mL) 懸濁液を減圧下で45分間脱気した。この懸濁液をアルゴン下に置き、攪拌しながら135 で一晩加熱した。この懸濁液を冷却し、40 : 9 : 1 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH を添加し、得られた懸濁液を25 で30分間攪拌した。この懸濁液をシリカゲルプラグに通し、濾液をブラインで洗浄した。この溶液を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して非晶質固体を得た。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、(1 : 1 EtOAc / ヘキサン) / (9 : 0.9 : 0.1 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH)、100 : 0 ~ 1 : 1) によって表題化合物 (74 mg、27%) を白色の粉末として得た。

30

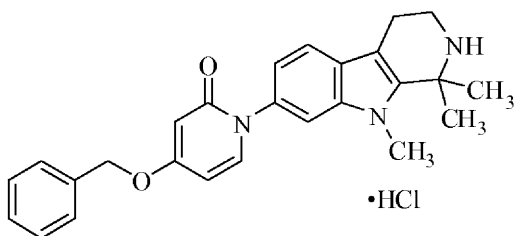
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.54

(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.46–7.35 (m, 4H), 7.33–7.25 (m, 3H), 7.12 (dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.04 (dd, $J = 7.5, 2.6$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 1.89 (s, 6H), 1.54 (s, 9H)

【0316】

40

d) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1, 1, 9 - トリメチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル)ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩



化学式: $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_2$
精密質量: 449.19
分子量: 449.97

•HCl

50

TFA (1 mL) を、7 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 1, 1, 9 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル (72 mg, 0.14 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を 25 で 30 分間攪拌した。飽和 NaHCO_3 溶液および CH_2Cl_2 をこの溶液に添加し、相を分離した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。半分取 HPLC (Phenomenex Luna C18 (2), 250.0 × 21.20 mm, 10 ミクロン, 0.05 % TFA を含む H_2O および 0.05 % TFA を含む CH_3CN) で精製して、14 mg の透明な結晶を得た。1 M の $\text{HCl} / \text{Et}_2\text{O}$ (0.04 mL, 0.04 mmol) を透明な結晶の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を 25 で 30 分間攪拌した。この溶液を減圧下で濃縮して表題化合物 (15 mg, 24 %) をオフホワイトの粉末として得た。

融点 296–298; ^1H NMR (500 MHz,

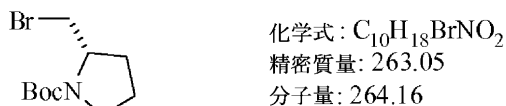
DMSO-*d*₆) δ 9.59 (s, 2H), 7.58–7.51 (m, 3H), 7.49–7.41 (m, 4H), 7.40–7.35 (m, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J* = 7.5, 2.8 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.52–3.48 (m, 2H), 2.99 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.81 (s, 6H); ESI MS *m/z* 414 [M + H]⁺

【 0 3 1 7 】

実施例 111 : (S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (9 - メチル - 2 - (ピロリジン - 2 - イルメチル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン二塩酸塩の調製

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

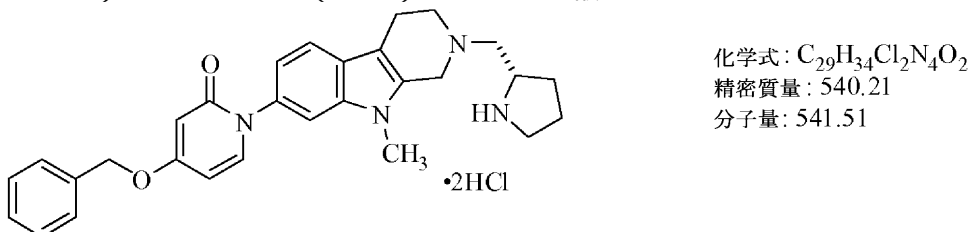
Beilstein登録番号：6325435



この化合物を K a w a r a らの Tetrahedron Lett., 1994, 35, 8805-8808 の手順に従って調製した。

【 0 3 1 8 】

b) (S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (9 - メチル - 2 - (ピロリジン - 2 - イルメチル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド[3, 4 - b]インドール - 7 - イル)ピリジン - 2 (1H) - オン二塩酸塩



4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (250 mg、0 . 646 mmol)、2 - (プロモメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 (S) - t e r t - ブチル (342 mg、1 . 29 mmol) および Cs_2CO_3 (841 mg、2 . 58 mmol) の DMSO (10 mL) 懸濁液を窒素下 25 で 16 時間攪拌した。この懸濁液を 60 で 1 日加熱した。この懸濁液を冷却し、 H_2O を添加した。この懸濁液を濾過した。固体を H_2O で洗浄し、減圧下で乾燥した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン / (9 : 0 . 9 : 0 . 1 Et₂O / MeOH / NH₄OH)、1

00 : 0 ~ 0 : 100) によって18mgの黄色の固体を得た。TFA (1mL)を黄色の固体のCH₂Cl₂ (5mL)溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を25℃で3.5時間撹拌した。飽和NaHCO₃溶液およびCH₂Cl₂を添加し、相を分離した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、(1:1EtOAc/ヘキサン)/ (9:0.9:0.1Et₂O/MeOH/NH₄OH)、100:0~0:100)によって10mgの黄色の固体を得た。1MのHCl/Et₂O (0.04mL、0.04mmol)を黄色の固体のCH₂Cl₂ (10mL)溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を25℃で30分間撹拌した。この溶液を減圧下で濃縮して表題化合物 (10mg、3%)をオフホワイトの粉末として得た。

融点 160–162 °C; ¹H NMR

10

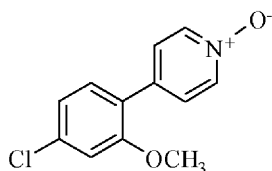
(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.25 (br s, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.54–7.40 (m, 6H), 7.39–7.34 (m, 1H), 7.04–6.93 (m, 1H), 6.11 (dd, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.98–3.45 (m, 11H), 3.39 (s, 1H), 3.30–3.21 (m, 2H), 2.25–2.10 (m, 1H), 2.05–1.74 (m, 2H), 1.73–1.60 (m, 1H); ESI MS *m/z* 469 [M + H]⁺

【0319】

実施例 112 : 4 - (4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 - (5 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド[4, 3 - b]インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩の調製

20

a) 4 - (4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) ピリジン 1 - オキシド



化学式: C₁₂H₁₀ClNO₂
精密質量: 235.04
分子量: 235.67

4 - クロロピリジン N - オキシド (500mg、3.85mmol)、2 - メトキシ - 4 - クロロフェニルボロン酸 (862mg、4.63mmol) および K₂CO₃ (1.59g、11.55mmol) を DMSO (5mL) に懸濁させ、PdCl₂(dppf) (314mg、0.385mmol) を添加した。反応混合物を真空下に20分間置き、窒素で置換した。このプロセスを繰り返し、反応混合物を120℃で3時間加熱した。反応混合物を25℃まで冷却し、塩化メチレンと5%塩化リチウムに分配した。水相を除去し、有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して、減圧下で乾燥するまで濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ISCO 40g カラム、塩化メチレン/MeOH、100:0~90:10) によって表題化合物 (673mg、74%) を褐色の固体として得た。

30

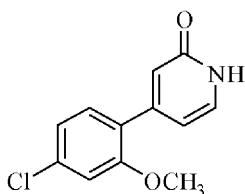
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.21 (dd,

J = 5.4, 1.8 Hz, 2H), 7.47 (dd, *J* = 5.6, 1.6 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H); ESI MS *m/z* 235 [M + H]⁺

40

【0320】

b) 4 - (4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 (1H) - オン



化学式: C₁₂H₁₀ClNO₂
精密質量: 235.04
分子量: 235.67

50

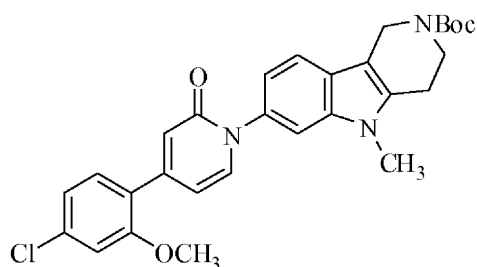
4 - (4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) ピリジン 1 - オキシド (6 7 3 m g 、 2 . 8 6 m m o l) および無水酢酸 (1 0 m L) を 3 時間加熱還流した。この混合物を減圧下で濃縮し、 $H_2O/MeOH$ (2 0 m L) の 1 : 1 溶液を添加した。反応混合物を 1 時間加熱還流し、25℃まで冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を熱した 2 - プロパノール (3 m L) に溶解し、 Et_2O で粉砕し、30 分間超音波処理した後、フリーザーに入れた。固体を濾別して表題化合物 (5 5 0 m g 、 9 1 %) を褐色の固体として得た。

1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.54 (s, 1H), 7.35–7.33 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.82 (s, 3H); ESI MS m/z 235 $[M + H]^+$

10

【 0 3 2 1 】

c) 7 - (4 - (4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル



化学式: $C_{29}H_{30}ClN_3O_4$
 精密質量: 519.19
 分子量: 520.02

20

4 - (4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (1 2 6 m g 、 0 . 5 3 4 m m o l) 、 7 - ブロモ - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (2 3 4 m g 、 0 . 6 4 1 m m o l) 、 CuI (1 2 2 m g 、 0 . 6 4 1 m m o l) 、 8 - ヒドロキシキノリン (9 3 m g 、 0 . 6 4 m m o l) および Cs_2CO_3 (1 9 1 m g 、 0 . 5 8 7 m m o l) の $DMSO$ (5 m L) 懸濁液を減圧下で 4 5 分間脱気した。この懸濁液をアルゴン下に置き、撹拌しながら 135℃で一晩加熱した。この懸濁液を冷却し、40 : 9 : 1 $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ を添加し、得られた懸濁液を 25℃で 10 分間撹拌した。この懸濁液をシリカゲルプラグに通し、濾液をブラインで洗浄した。この溶液を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、 (1 : 1 $EtOAc$ / ヘキサン) / (9 : 0 . 9 : 0 . 1 $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$) 、 100 : 0 ~ 0 : 100) によって表題化合物 (1 2 3 m g 、 4 4 %) を黄色の固体として得た。

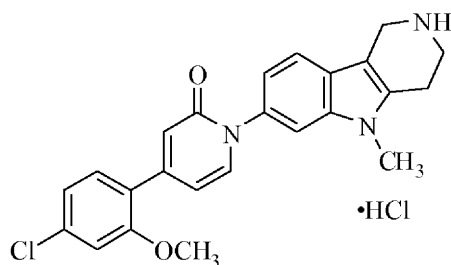
30

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42–7.35 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12–7.02 (m, 2H), 6.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 4.65 (br s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.90–3.81 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.87–2.79 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)

40

【 0 3 2 2 】

d) 4 - (4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩

化学式： $C_{24}H_{23}Cl_2N_3O_2$

精密質量：455.12

分子量：456.36

TFA (2 mL) を、7 - (4 - (4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 2 - オキソ
 ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3
 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (124 mg、0.238
 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を 25 で
 1 時間撹拌した。飽和 $NaHCO_3$ 溶液および CH_2Cl_2 をこの溶液に添加し、相を分
 離した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフ
 ィー (シリカゲル、(1 : 1 EtOAc / ヘキサン) / (9 : 0.9 : 0.1 CH_2Cl_2
 $/ MeOH / NH_4OH$)、100 : 0 ~ 0 : 100) によって 70 mg のオフホワイト
 の固体を得た。1 M の HCl / Et_2O (0.03 mL、0.03 mmol) をオフホ
 ワイトの固体 (10 mg) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に窒素下で添加し、得られた
 溶液を 25 で 30 分間撹拌した。この溶液を減圧下で濃縮して表題化合物 (9 mg、2
 6 %) をオフホワイトの粉末として得た。

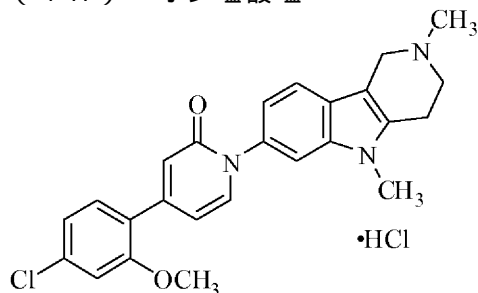
融点 290–292 °C; 1H NMR (500 MHz,

DMSO- d_6) δ 9.17 (br s, 2H), 7.65 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J =
 8.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz,
 1H), 7.09 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H),
 4.37 (br s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.57–3.52 (m, 2H), 3.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H); ESI
 MS m/z 420 $[M + H]^+$

【 0 3 2 3 】

実施例 113 : 4 - (4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 - (2 , 5 - ジメチル -
 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピ
 リジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 4 - (4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 - (2 , 5 - ジメチル - 2 , 3 , 4
 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2
 (1 H) - オン塩酸塩

化学式： $C_{25}H_{25}Cl_2N_3O_2$

精密質量：469.13

分子量：470.39

TFA (2 mL) を、7 - (4 - (4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 2 - オキソ
 ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3
 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (124 mg、0.238
 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を 25 で
 1 時間撹拌した。飽和 $NaHCO_3$ 溶液および CH_2Cl_2 をこの溶液に添加し、相を分
 離した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフ
 ィー (シリカゲル、(1 : 1 EtOAc / ヘキサン) / (9 : 0.9 : 0.1 CH_2Cl_2
 $/ MeOH / NH_4OH$)、100 : 0 ~ 0 : 100) によって 70 mg のオフホワイト
 の固体を得た。1 M の HCl / Et_2O (0.03 mL、0.03 mmol) をオフホ
 ワイトの固体 (10 mg) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に窒素下で添加し、得られた
 溶液を 25 で 30 分間撹拌した。この溶液を減圧下で濃縮して表題化合物 (9 mg、2
 6 %) をオフホワイトの粉末として得た。

$_2 / \text{MeOH} / \text{NH}_4\text{OH}$)、100 : 0 ~ 0 : 100) によって70 mg のオフホワイトの固体を得た。ホルムアルデヒド (37 % 水溶液、0.02 mL、0.2 mmol) をオフホワイトの固体 (43 mg) の1 : 1 MeOH / CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液に添加し、得られた溶液を25 で45 分間攪拌した。 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (43 mg、0.20 mmol) をこの溶液に添加し、得られた懸濁液を25 で30 分間攪拌した。この懸濁液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を CH_2Cl_2 および飽和 NaHCO_3 溶液で希釈した。相を分離した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。半分取HPLC (Phenomenex Luna C18 (2)、250 . 0 × 21 . 20 mm、10 ミクロン、0.05 % TFA を含む H_2O および0.05 % TFA を含む CH_3CN) で精製して、13 mg のオフホワイトの固体を得た。1 M の $\text{HCl} / \text{Et}_2\text{O}$ (0.03 mL、0.03 mmol) を、オフホワイトの固体の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を25 で30 分間攪拌した。この溶液を減圧下で濃縮して表題化合物 (14 mg、17 %) をオフホワイトの粉末として得た。

10

融点 270–272 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.15 (br s, 1H), 7.66

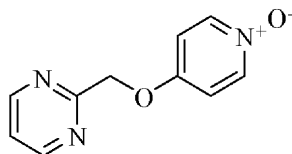
(d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 14.3, 6.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86–3.79 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.55–3.47 (m, 1H), 3.24–3.15 (m, 2H), 3.01 (s, 3H); ESI MS m/z 434 $[\text{M} + \text{H}]^+$

20

【 0 3 2 4 】

実施例 114 : 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (ピリミジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オンニ塩酸塩の調製

a) 4 - (ピリミジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン 1 - オキシド



化学式: $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$

精密質量: 203.07

分子量: 203.20

30

実施例 137 (工程 a) の手順に従うが、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルメタノールの代わりにピリミジン - 2 - イルメタノール (3.0 g、27 mmol) を使用して、表題化合物 (0.95 g、17 %) を橙色の固体として調製した。

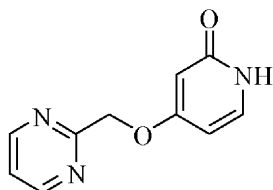
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ

8.81 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 8.23–8.21 (m, 2H), 7.45 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.24–7.21 (m, 2H), 5.46 (s, 2H)

40

【 0 3 2 5 】

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



化学式: $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$

精密質量: 203.07

分子量: 203.20

実施例 137 (工程 b) の手順に従うが、4 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン 1 - オキシドの代わりに4 - (ピリミジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン 1 - オキシド (0.95 g、4.6 mmol) を使用して、表題化合物 (0.95 g、17 %) を調製した。

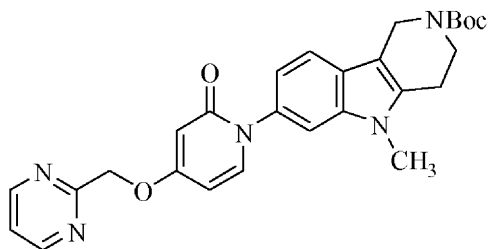
50

5.5 g、5.8%)を暗褐色の固体として調製した。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (br s, 1H), 8.84 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.25–7.23 (m, 1H), 5.92 (dd, J = 7.0, 2.5 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H)

【0326】

c) 5 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - (ピリミジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル



化学式: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4$

精密質量: 487.22

分子量: 487.55

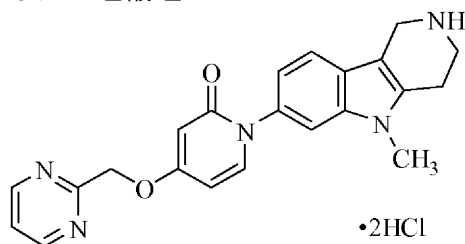
4 - (ピリミジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン (242 mg、1.19 mmol)、7 - ブロモ - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (522 mg、1.43 mmol)、CuI (272 mg、1.43 mmol)、8 - ヒドロキシキノリン (35 mg、0.24 mmol) および Cs_2CO_3 (426 mg、1.31 mmol) の DMSO (10 mL) 懸濁液を減圧下で 45 分間脱気した。この懸濁液をアルゴン下に置き、撹拌しながら 135 ° で一晩加熱した。この懸濁液を冷却し、40 : 9 : 1 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH (50 mL) を添加し、得られた懸濁液を 25 ° で 1 時間撹拌した。この懸濁液をシリカゲルプラグに通し、濾液をブラインで洗浄した。この溶液を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、(1 : 1 EtOAc / ヘキサン) / (4 : 0.9 : 0.1 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH)、100 : 0 ~ 0 : 100) によって表題化合物 (256 mg、44%) を黄色の固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)

δ 8.81 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31–7.27 (m, 3H), 7.01 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 7.5, 2.8 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.64 (br s, 2H), 3.88–3.79 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.84–2.78 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)

【0327】

d) 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (ピリミジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩



化学式: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$

精密質量: 459.12

分子量: 460.36

•2HCl

TFA (2 mL) を、5 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 4 - (ピリミジン - 2 - イルメ

トキシ)ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル (256 mg、0.525 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を 25 で 1 時間撹拌した。飽和 NaHCO_3 溶液および CH_2Cl_2 をこの溶液に添加し、相を分離した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、(1 : 1 EtOAc / ヘキサン) / (4 : 0.9 : 0.1 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH)、100 : 0 ~ 0 : 100) によって 35 mg の黄色の発泡体を得た。1 M の $\text{HCl} / \text{Et}_2\text{O}$ (0.08 mL、0.08 mmol) を黄色の発泡体 (16 mg) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を 25 で 30 分間撹拌した。この溶液を減圧下で濃縮して表題化合物 (16 mg、14%) をオフホワイトの粉末として得た。

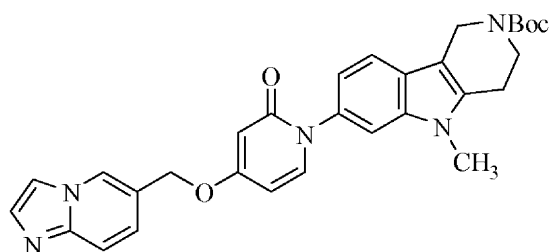
10

融点 234–236 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.10 (br s, 2H), 8.88 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 7.58–7.52 (m, 4H), 6.99 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H), 6.14 (dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.36 (br s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.57–3.52 (m, 2H), 3.11–3.05 (m, 2H); ESI MS m/z 388 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 0 3 2 8 】

実施例 115 : 4 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルメトキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩の調製
a) 7 - (4 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルメトキシ) - 2 - オキシピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル

20



化学式: $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4$
精密質量: 525.24
分子量: 525.60

30

4 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルメトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン (270 mg、1.12 mmol)、7 - プロモ - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル (493 mg、1.35 mmol)、 CuI (257 mg、1.35 mmol)、8 - ヒドロキシキノリン (98 mg、0.67 mmol) および Cs_2CO_3 (401 mg、1.23 mmol) の DMSO (10 mL) 懸濁液を減圧下で 45 分間脱気した。この懸濁液をアルゴン下に置き、撹拌しながら 135 で 4.5 時間加熱した。この懸濁液を冷却し、40 : 9 : 1 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH (50 mL) を添加し、得られた懸濁液を 25 で 30 分間撹拌した。この懸濁液をシリカゲルプラグに通し、濾液をブラインで洗浄した。この溶液を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、(1 : 1 EtOAc / ヘキサン) / (4 : 0.9 : 0.1 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH)、100 : 0 ~ 0 : 100) によって表題化合物 (167 mg、28%) を黄色の固体として得た。

40

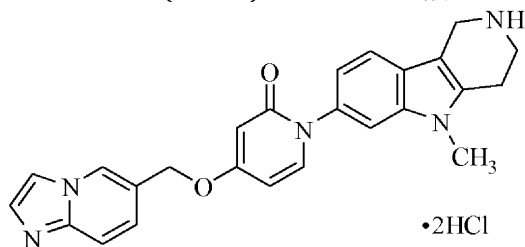
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ 8.34–8.25 (m, 1H), 7.79–7.61 (m, 3H), 7.58–7.50 (m, 1H), 7.40–7.25 (m, 3H), 7.07–6.69 (m, 1H), 6.17–6.10 (m, 1H), 6.09–6.02 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.65 (br s, 2H), 3.92–3.80 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.89–2.80 (m, 2H), 1.52 (s, 9H); ESI MS m/z 526 $[\text{M} + \text{H}]^+$

50

【 0 3 2 9 】

b) 4 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルメトキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩



化学式: $C_{25}H_{25}Cl_2N_5O_2$

精密質量: 497.14

分子量: 498.40

10

TFA (2 mL) を、7 - (4 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルメトキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (167 mg、0.317 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を 25 で 1 時間撹拌した。飽和 $NaHCO_3$ 溶液および CH_2Cl_2 をこの溶液に添加し、相を分離した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、(1 : 1 EtOAc / ヘキサン) / (4 : 0.9 : 0.1 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH)、100 : 0 ~ 0 : 100) によって 51 mg の黄色の固体を得た。半分取 HPLC (Phenomenex Luna C18 (2)、250.0 × 21.20 mm、10 ミクロン、0.05 % TFA 含む H_2O および 0.05 % TFA を含む CH_3CN) で精製して、7 mg の白色の固体を得た。1 M の HCl / Et_2O (0.03 mL、0.03 mmol) を白色の固体 (7 mg) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を 25 で 30 分間撹拌した。この溶液を減圧下で濃縮して表題化合物 (8 mg、5 %) を白色の粉末として得た。

20

1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.28 (br s,

2H), 9.06 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05–7.94 (m, 2H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H),

7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.13 (dd,

J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.35 (br s, 2H), 3.69 (s, 3H),

30

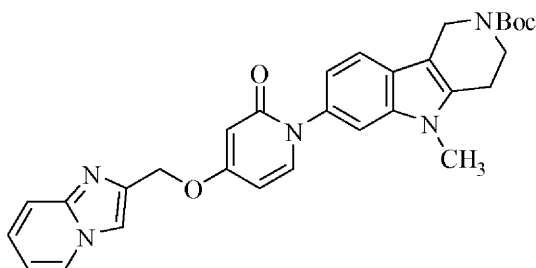
3.56–3.50 (m, 2H), 3.12–3.05 (m, 2H); ESI MS m/z 426 $[M + H]^+$

【 0 3 3 0 】

実施例 116 : 4 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルメトキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩の調製

a) 7 - (4 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルメトキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル

40



化学式: $C_{30}H_{31}N_5O_4$

精密質量: 525.24

分子量: 525.60

4 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン (231 mg、0.960 mmol)、7 - プロモ - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (

50

421 mg、1.15 mmol)、CuI (219 mg、1.15 mmol)、8-ヒドロキシキノリン (84 mg、0.576 mmol) および Cs_2CO_3 (345 mg、1.06 mmol) の DMSO (10 mL) 懸濁液を減圧下で45分脱気した。この懸濁液をアルゴン下に置き、攪拌しながら135℃で一晩加熱した。この懸濁液を冷却し、40:9:1 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH (50 mL) を添加し、得られた懸濁液を25℃で30分間攪拌した。この懸濁液をシリカゲルプラグに通し、濾液をブラインおよび10% CuSO_4 溶液で洗浄した。この溶液を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、(1:1 EtOAc / ヘキサン) / (4:0.9:0.1 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH)、100:0~0:100) によって表題化合物 (132 mg、26%) を黄色の固体として得た。

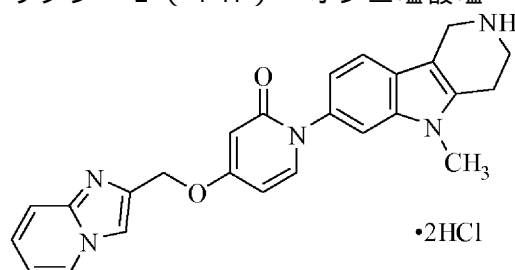
10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33–7.18 (m, 3H), 7.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 6.9, 6.9 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.84 (br s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.84–2.79 (m, 2H), 1.72–1.60 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)

【0331】

b) 4 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イルメトキシ) - 1 - (5 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン二塩酸塩

20



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

精密質量: 497.14

分子量: 498.40

•2HCl

TFA (1 mL) を、7 - (4 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イルメトキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 5 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 (5H) - カルボン酸 tert - ブチル (132 mg、0.251 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を25℃で1時間攪拌した。飽和 NaHCO_3 溶液および CH_2Cl_2 をこの溶液に添加し、相を分離した。水相を EtOAc で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、(1:1 EtOAc / ヘキサン) / (4:0.9:0.1 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH)、100:0~0:100) によって42 mg のオフホワイトの固体を得た。1 M の HCl / Et₂O (0.07 mL、0.07 mmol) をオフホワイトの固体 (15 mg) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を25℃で30分間攪拌した。この溶液を減圧下で濃縮して表題化合物 (15 mg、34%) を白色の粉末として得た。

30

40

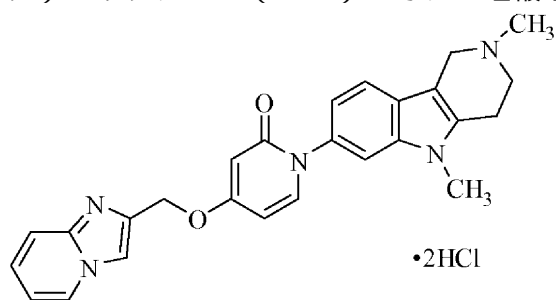
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.30 (br s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.89–7.70 (m, 2H), 7.64–7.53 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.37–7.29 (m, 1H), 7.03–6.97 (m, 1H), 6.20–6.09 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.35 (br s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58–3.50 (m, 2H), 3.13–3.07 (m, 2H); ESI MS m/z 426 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【0332】

実施例 117: 1 - (2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 2 (1H) - オン二塩酸塩の調製

50

a) 1 - (2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 2 (1H) - オンニ塩酸塩



化学式: $C_{26}H_{27}Cl_2N_5O_2$

精密質量: 511.15

分子量: 512.43

10

TFA (1 mL) を、7 - (4 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イルメトキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 5 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 (5H) - カルボン酸 tert - ブチル (132 mg、0.251 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を 25 で 1 時間撹拌した。飽和 $NaHCO_3$ 溶液および CH_2Cl_2 をこの溶液に添加し、相を分離した。水相を EtOAc で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、(1:1 EtOAc / ヘキサン) / (4:0.9:0.1 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH)、100:0~0:100) によって 42 mg のオフホワイトの固体を得た。ホルムアルデヒド (37% 水溶液、0.01 mL、0.12 mmol) をオフホワイトの固体 (27 mg) の 1:1 MeOH / CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液に添加し、得られた溶液を 25 で 45 分間撹拌した。 $NaBH(OAc)_3$ (27 mg、0.13 mmol) をこの溶液に添加し、得られた懸濁液を 25 で 30 分間撹拌した。この懸濁液を減圧下で濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 および飽和 $NaHCO_3$ 溶液で希釈した。相を分離した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して 25 mg の粘性の油を得た。1 M の HCl / Et₂O (0.11 mL、0.11 mmol) をオフホワイトの固体の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を 25 で 30 分間撹拌した。この溶液を減圧下で濃縮して表題化合物 (25 mg、30%) をオフホワイトの粉末として得た。

20

1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 10.79 (br s, 1H), 8.87 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H),

7.90–7.78 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.53–7.49 (m, 2H), 7.42–7.35 (m, 1H), 7.00

(dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.43 (s,

2H), 4.62 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 14.0, 7.5 Hz, 1H), 3.80–3.75 (m, 1H), 3.69 (s,

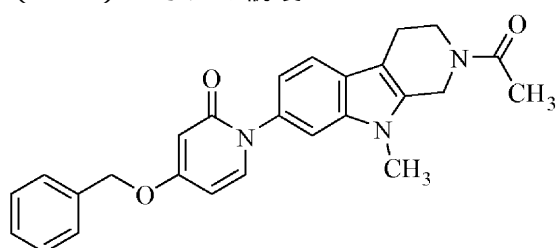
3H), 3.55–3.46 (m, 1H), 3.23–3.16 (m, 2H), 2.97 (s, 3H); ESI MS *m/z* 440 [*M* + *H*]⁺

30

【0333】

実施例 118: 1 - (2 - アセチル - 9 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (ベンジルオキシ) ピリジン - 2 (1H) - オンの調製

40



化学式: $C_{26}H_{25}N_3O_3$

精密質量: 427.19

分子量: 427.50

AcCl (0.023 mL、0.32 mmol) を、4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (9 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール -

50

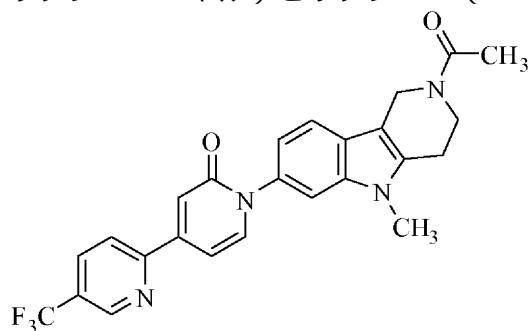
7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩 (1 0 0 m g 、 0 . 2 1 6 m m o l) 、 D M A P (5 m g 、 0 . 0 4 m m o l) および E t ₃ N (0 . 0 9 m L 、 0 . 6 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (2 0 m L) 溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を 2 5 °C で 4 時間撹拌した。H₂O をこの溶液に添加し、相を分離した。有機相を飽和 N H ₄ C l 溶液で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、 (1 : 1 E t O A c / ヘキサン) / (9 : 0 . 9 : 0 . 1 C H ₂ C l ₂ / M e O H / N H ₄ O H) 、 1 0 0 : 0 ~ 0 : 1 0 0) によって表題化合物 (6 1 m g 、 6 6 %) を回転異性体の混合物として、かつ白色の粉末として得た。

融点 80–82 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ

7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.52–7.35 (m, 7H), 6.94 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.12–6.08 (m, 1H), 5.97 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.77–4.72 (m, 2H), 3.82–3.72 (m, 2H), 3.69–3.65 (m, 3H), 3.82–2.78 (m, 1.3H), 2.71–2.68 (m, 0.7H), 2.16 (s, 3H); ESI MS *m/z* 428 [M + H]⁺

【 0 3 3 4 】

実施例 1 1 9 : 1 - (2 - アセチル - 5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (5 - (トリフロロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オンの調製



化学式: C₂₅H₂₁F₃N₄O₂
 精密質量: 466.16
 分子量: 466.46

A c C l (0 . 0 3 m L 、 0 . 4 m m o l) を、 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (5 - (トリフロロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (1 2 5 m g 、 0 . 2 9 4 m m o l) 、 D M A P (7 m g 、 0 . 0 6 m m o l) および E t ₃ N (0 . 0 8 m L 、 0 . 6 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (1 0 m L) 溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を 2 5 °C で 1 7 時間撹拌した。H₂O をこの溶液に添加し、相を分離した。有機相を飽和 N H ₄ C l 溶液で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、 (1 : 1 E t O A c / ヘキサン) / (9 : 0 . 9 : 0 . 1 C H ₂ C l ₂ / M e O H / N H ₄ O H) 、 1 0 0 : 0 ~ 0 : 1 0 0) によって表題化合物 (1 1 6 m g 、 8 4 %) を回転異性体の混合物として、かつ白色の粉末として得た。

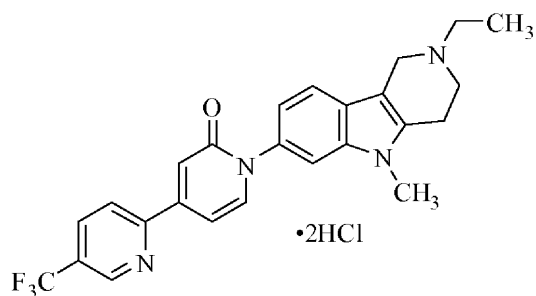
融点 232–236 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆)

δ 9.15 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.59–7.54 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.08–7.03 (m, 2H), 4.70 (s, 0.8H), 4.68 (s, 1.2H), 3.88 (t, *J* = 5.5 Hz, 0.8H), 3.83 (t, *J* = 5.5 Hz, 1.2 H), 3.67 (s, 3H), 2.97–2.91 (m, 1.2H), 2.86–2.81 (m, 0.8H), 2.15 (s, 1.8H), 2.13 (s, 1.2H); ESI MS *m/z* 467 [M + H]⁺

【 0 3 3 5 】

実施例 1 2 0 : 1 - (2 - エチル - 5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (5 - (トリフロロメチル) ピリ

ジン - 2 - イル)ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩の調製



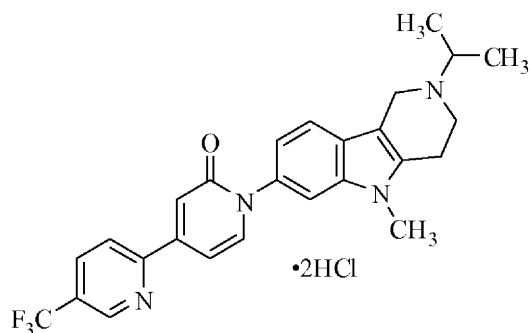
化学式： $C_{25}H_{25}Cl_2F_3N_4O$
精密質量：524.14
分子量：525.39

2 - ピコリンボラン (6 3 m g 、 0 . 5 9 m m o l) を、 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (5 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩 (9 8 m g 、 0 . 2 0 m m o l) およびアセチルアルデヒド (0 . 0 3 m L 、 1 m m o l) の 9 : 1 C H ₂ C l ₂ / A c O H (1 0 m L) 懸濁液に窒素下で添加し、得られた溶液を窒素下で 4 時間攪拌した。アセチルアルデヒド (0 . 0 3 m L 、 1 m m o l) をこの溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を 2 5 ° C で 1 5 分間攪拌した。この溶液を飽和 N a H C O ₃ 溶液で中和し、相を分離した。有機相を N a ₂ S O ₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、 (1 : 1 E t O A c / ヘキサン) / (9 : 0 . 9 : 0 . 1 C H ₂ C l ₂ / M e O H / N H ₄ O H) 、 1 0 0 : 0 ~ 0 : 1 0 0) によって 6 7 m g の黄色の粉末を得た。2 N の H C l / E t ₂ O (0 . 1 5 m L 、 0 . 3 3 0 m m o l) を黄色の粉末の 1 : 1 M e O H / C H ₂ C l ₂ (1 0 m L) 溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を 2 5 ° C で 1 5 分間攪拌した。E t ₂ O をこの溶液に添加し、得られた懸濁液を窒素下で濾過して表題化合物 (7 8 m g 、 7 5 %) を黄色の粉末として得た。

融点 300–302 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.16 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.42–8.35 (m, 2H), 7.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 14.5, 8.0$ Hz, 1H), 3.91–3.83 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.52–3.43 (m, 1H), 3.41–3.30 (m, 2H), 3.24–3.16 (m, 2H), 1.38 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ESI MS m/z 453 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 0 3 3 6 】

実施例 121: 1 - (2 - イソプロピル - 5 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド[4, 3 - b]インドール - 7 - イル) - 4 - (5 - (トリフロオロメチル)ピリジン - 2 - イル)ピリジン - 2 (1H) - オン二塩酸塩の調製



化学式: $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$
 精密質量: 538.15
 分子量: 539.42

2 - ピコリンボラン (87 mg、0.81 mmol) を、1 - (5 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (5 - (トリフロオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩 (134 mg、0.27 mmol) およびアセトン (0.10 mL、1.4 mmol) の 9 : 1 CH₂Cl₂ / AcOH (10 mL) 懸濁液に窒素下で添加し、得られた溶液を 24

10

20

30

40

50

時間撹拌した。アセトン (1 mL) をこの溶液に添加し、得られた溶液を 25 で 24 時間撹拌した。アセトン (1 mL) および 2 - ピコリンボラン (87 mg、0.81 mmol) をこの溶液に添加し、得られた溶液を還流下で 24 時間撹拌した。この溶液を冷却し、H₂O を添加し、反応混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液で中和した。相を分離させ、有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、(1:1 EtOAc/ヘキサン) / (9:0.9:0.1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)、100:0~0:100) によって 88 mg の黄色の粉末を得た。2 N の HCl/Et₂O (0.15 mL、0.330 mmol) を黄色の粉末の 1:1 MeOH/CH₂Cl₂ (10 mL) 溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を 25 で 30 分間撹拌した。Et₂O をこの溶液に添加し、得られた固体を窒素下で濾過によって回収した。固体を Et₂O で洗浄して表題化合物 (25 mg、17%) を黄色の粉末として得た。

10

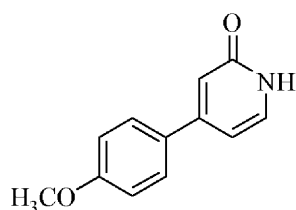
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.80 (br s, 1H), 9.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.42–8.35 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.48–4.40 (m, 1H), 3.90–3.82 (m, 1H), 3.78–3.70 (m, 4H), 3.51–3.42 (m, 1H), 3.38–3.15 (m, 2H), 1.45–1.36 (m, 6H); ESI MS *m/z* 467 [M + H]⁺

【0337】

20

実施例 122: 4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (9 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩の調製

a) 4 - (4 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 (1H) - オン



化学式: C₁₂H₁₁NO₂
 精密質量: 201.08
 分子量: 201.22

30

4 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン (1.22 g、6.49 mmol)、4 - メトキシフェニルボロン酸 (1.97 g、13.0 mmol)、PdCl₂(dppf) (530 mg、0.649 mmol) および K₂CO₃ (1.79 g、13.0 mmol) の DMSO (10 mL) 懸濁液を減圧下で 45 分間脱気した。この懸濁液をアルゴン下に置き、95 で 2 時間撹拌した。この懸濁液を冷却し、H₂O を添加し、この懸濁液を濾過して淡色の固体を得た。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン / (1:1 EtOAc/ヘキサン)、100:0~0:100) によって 1.10 g の白色の粉末を得た。この白色の粉末を濃 HCl 溶液 (50 mL) で希釈し、還流下で 12 時間撹拌した。反応物を冷却し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、(1:1 EtOAc/ヘキサン) / (9:0.9:0.1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)、100:0~0:100) によって表題化合物 (313 mg、24%) を白色の粉末として得た。

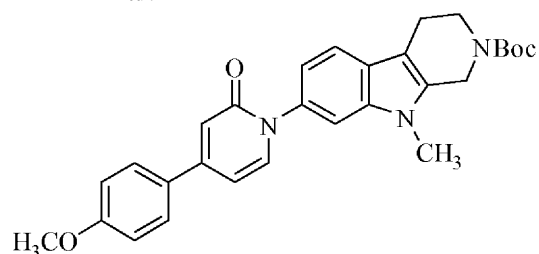
40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.47 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.51 (br s, 1H), 6.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H)

【0338】

b) 7 - (4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 9 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (9H) -

50

カルボン酸 *tert*-ブチル

化学式: $C_{29}H_{31}N_3O_4$
 精密質量: 485.23
 分子量: 485.57

4 - (4 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (103 mg、0.510 mmol)、7 - ブロモ - 9 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 *tert*-ブチル (223 mg、0.612 mmol)、CuI (116 mg、0.612 mmol)、8 - ヒドロキシキノリン (15 mg、0.10 mmol) および Cs_2CO_3 (183 mg、0.561 mmol) の DMSO (10 mL) 懸濁液を減圧下で 45 分間脱気した。この懸濁液をアルゴン下に置き、135 で一晩撹拌した。この懸濁液を冷却し、9 : 0.9 : 0.1 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH を添加し、得られた懸濁液を 25 で 30 分間撹拌した。この懸濁液をシリカゲルプラグに通し、濾液をブラインで洗浄した。得られた溶液を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、(1 : 1 EtOAc / ヘキサン) / (9 : 0.9 : 0.1 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH)、100 : 0 ~ 0 : 100) によって表題化合物 (98 mg、40%) を黄色の粉末として得た。

10

20

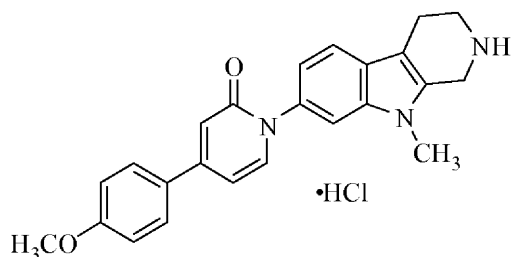
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64–7.53

(m, 3H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (br s, 1H), 7.08 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 4.68–4.60 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.82–3.73 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.85–2.78 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)

【 0 3 3 9 】

c) 4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩

30



化学式: $C_{24}H_{24}ClN_3O_2$
 精密質量: 421.16
 分子量: 421.92

TFA (1 mL) を、7 - (4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 9 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 *tert*-ブチル (98 mg、0.20 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を 25 で 2.5 時間撹拌した。飽和 $NaHCO_3$ 溶液を添加し、相を分離した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、(1 : 1 EtOAc / ヘキサン) / (9 : 0.9 : 0.1 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH)、100 : 0 ~ 0 : 100) によって 49 mg の白色の粉末を得た。1 N の HCl / Et_2O (0.07 mL、0.07 mmol) を白色の粉末の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を 25 で 1 時間撹拌した。この溶液を減圧下で濃縮して表題化合物 (47 mg、55%) を黄色の粉末として得た。

40

融点 306–308 °C;

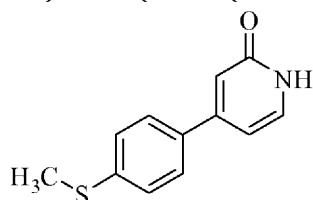
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.43 (br s, 2H), 7.76 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.61–7.58 (m, 2H), 7.11–7.05 (m, 3H), 6.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 7.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.51–4.45 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.48–3.42 (m, 2H), 2.99 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H); ESI MS m/z 386 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 0 3 4 0 】

実施例 1 2 3 : 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (4 - (メチルチオ) フェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

10

a) 4 - (4 - (メチルチオ) フェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン

化学式: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NOS}$

精密質量: 217.06

分子量: 217.29

4 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン (1 . 2 2 5 g 、 6 . 5 1 1 m m o l) 、 4 - メチルチオフェニルボロン酸 (2 . 1 8 8 g 、 1 3 . 0 2 m m o l) 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (5 3 1 m g 、 0 . 6 5 1 m m o l) および K_2CO_3 (1 . 7 9 7 g 、 1 3 . 0 2 m m o l) の DMSO (1 0 m L) 懸濁液を減圧下で 2 5 分間脱気した。この懸濁液を窒素下に置き、95 で 1 6 時間撹拌した。この懸濁液を冷却し、 H_2O を添加し、懸濁液を濾過して淡色の固体を得た。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン / (1 : 1 EtOAc / ヘキサン) 、 1 0 0 : 0 ~ 0 : 1 0 0) によって 1 . 1 0 g の白色の粉末を得た。白色の粉末を濃 HCl 溶液 (5 0 m L) で希釈し、還流下で 2 4 時間撹拌した。この反応物を冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を飽和 NaHCO_3 溶液で中和し、固体を濾過によって回収した。固体を H_2O で洗浄して表題化合物 (1 . 1 0 3 g 、 7 1 %) を褐色の固体として得た。

20

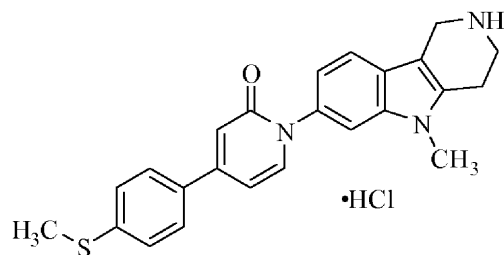
 ^1H NMR (300 MHz,

30

$\text{DMSO}-d_6$) δ 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 6.9, 1.7$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H)

【 0 3 4 1 】

b) 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (4 - (メチルチオ) フェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩

化学式: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{OS}$

精密質量: 437.13

分子量: 437.98

40

4 - (4 - (メチルチオ) フェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (1 3 4 m g 、 0 . 6 1 5 m m o l) 、 7 - ブロモ - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert - ブチル (2 4 7 m g 、 0 . 6 7 6 m m o l) 、 CuI (1 4 0 m g 、 0 . 7 3 8 m m o l) 、 8 - ヒドロキシキノリン (1 8 m g 、 0 . 1 2 m m o l) および Cs_2CO_3 (2 2 0 m g 、 0 . 6 7 6 m m o l) の

50

DMSO (10 mL) 懸濁液を減圧下で45分間脱気した。この懸濁液を窒素下に置き、135 で一晩撹拌した。この懸濁液を冷却し、9:0.9:0.1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OHを添加し、得られた懸濁液を25 で30分間撹拌した。この懸濁液をシリカゲルプラグに通し、濾液をブラインで洗浄した。得られた溶液をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、(1:1 EtOAc/ヘキサン)/(9:0.9:0.1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)、100:0~0:100)によって179 mgの黄色の粉末を得た。2 NのHCl/Et₂O (300 mL)を黄色の粉末の1:1 CH₂Cl₂/MeOH (8 mL)溶液に窒素下で添加し、得られた懸濁液を25 で17時間撹拌した。この懸濁液を濾過し、固体をCH₂Cl₂および99:1 CH₂Cl₂/MeOHで洗浄して表題化合物(41 mg、15 %)をオフホワイトの固体として得た。

10

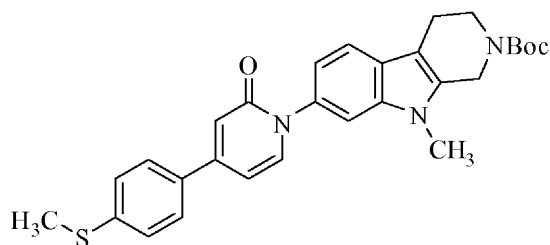
融点 306–310 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.27 (br s, 2H), 7.77–7.71 (m, 3H), 7.61–7.58 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.09 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 4.36 (br s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.56–3.51 (m, 2H), 3.10 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H); ESI MS *m/z* 402 [M + H]⁺

【0342】

実施例 124: 1-(9-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-7-イル)-4-(4-(メチルチオ)フェニル)ピリジン-2(1H)-オン塩酸塩の調製

20

a) 9-メチル-7-(4-(4-(メチルチオ)フェニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-2(9H)-カルボン酸 *tert*-ブチル



化学式: C₂₉H₃₁N₃O₃S
精密質量: 501.21
分子量: 501.64

30

4-(4-(4-(メチルチオ)フェニル)ピリジン-2(1H)-オン(110 mg、0.505 mmol)、7-ブromo-9-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-2(9H)-カルボン酸 *tert*-ブチル(203 mg、0.555 mmol)、CuI(115 mg、0.606 mmol)、8-ヒドロキシキノリン(15 mg、0.10 mmol)およびCs₂CO₃(181 mg、0.555 mmol)のDMSO(10 mL)懸濁液を減圧下で45分間脱気した。この懸濁液を窒素下に置き、135 で一晩撹拌した。懸濁液を冷却し、9:0.9:0.1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OHを添加し、得られた懸濁液を25 で30分間撹拌した。この懸濁液をシリカゲルプラグに通し、濾液をブラインで洗浄した。得られた溶液をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、(1:1 EtOAc/ヘキサン)/(9:0.9:0.1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)、100:0~0:100)によって表題化合物(97 mg、38 %)をオフホワイトの粉末として得た。

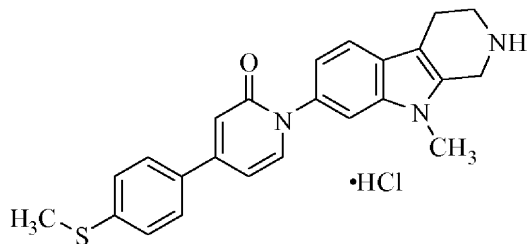
40

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.61–7.54 (m, 3H), 7.48 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.38–7.32 (m, 3H), 7.08 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 4.70–4.61 (m, 2H), 3.81–3.73 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.84–2.78 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)

50

【 0 3 4 3 】

b) 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (4 - (メチルチオ) フェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩



化学式: $C_{24}H_{24}ClN_3OS$
 精密質量: 437.13
 分子量: 437.98

10

TFA (1 mL) を、9 - メチル - 7 - (4 - (4 - (メチルチオ) フェニル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル (97 mg、0.19 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を 25 で 1.5 時間撹拌した。飽和 $NaHCO_3$ 溶液を反応混合物に添加し、得られた懸濁液を濾過した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、(1 : 1 EtOAc / ヘキサン) / (9 : 0 . 9 : 0 . 1 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH)、100 : 0 ~ 0 : 100) によって 35 mg の黄色の粉末を得た。2 N の HCl / Et₂O (0.09 mL、0.09 mmol) を黄色の固体の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を 25 で 15 分間撹拌した。Et₂O をこの溶液に添加し、得られた懸濁液を窒素下で濾過した。固体を Et₂O で洗浄して表題化合物 (37 mg、17%) を黄色の粉末として得た。

20

融点 300–304 °C; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.32 (br s, 2H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.62–7.58 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 4.49 (br s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.60–3.32 (m, 2H), 2.99 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H); ESI MS m/z 402 $[M + H]^+$

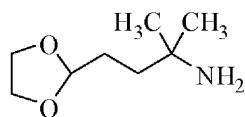
30

【 0 3 4 4 】

実施例 125 : 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (3 , 3 , 9 - トリメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 4 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 2 - メチルブタン - 2 - アミン

Beilstein 登録番号 : 9387059



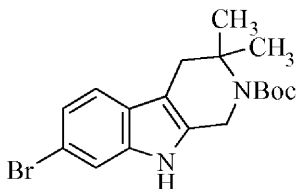
化学式: $C_8H_{17}NO_2$
 精密質量: 159.13
 分子量: 159.23

40

この化合物を Hinderaker らの *Protien Sci.* 2003, 12, 1188-1194 の手順に従って調製した。

【 0 3 4 5 】

b) 7 - ブロモ - 3 , 3 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル



化学式: $C_{18}H_{23}BrN_2O_2$
 精密質量: 378.09
 分子量: 379.29

50

4 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 2 - メチルブタン - 2 - アミン (3 . 2 8 g、20 . 4 m m o l)、3 - ブロモフェニルヒドラジン塩酸塩 (4 . 3 4 g、19 . 4 m m o l) および $ZnCl_2$ (2 . 9 0 g、21 . 3 m m o l) の混合物を 180 で 2 . 5 時間撹拌した。この混合物を 120 まで冷却し、MeOHを添加し、得られた懸濁液をシリカゲルで濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、(1 : 1 EtOAc / ヘキサン) / (9 : 0 . 9 : 0 . 1 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH)、100 : 0 ~ 0 : 100) によって 4 . 20 g の赤色の非晶質固体を得た。グリオキシル酸 (1 . 87 g、20 . 4 m m o l) を赤色の非晶質固体の 4 : 2 : 1 H_2O / MeOH / (濃 HCl 溶液) (70 mL) 懸濁液に添加し、得られた溶液を 25 で 30 分間撹拌した。この溶液を 6 N の NaOH / H_2O で pH 3 . 5 に調整し、得られた溶液を 25 で一晩撹拌した。この溶液を飽和 NaHCO₃ 溶液で pH 5 に調整し、この懸濁液を濾過した。固体を 2 N の HCl / H_2O で希釈し、得られた懸濁液を還流下で 2 . 5 時間撹拌した。この溶液を減圧下で濃縮し、飽和 NaHCO₃ 溶液で中和した。得られた懸濁液を濾過し、固体を CH_2Cl_2 に溶解した。得られた溶液を Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、(1 : 1 EtOAc / ヘキサン) / (9 : 0 . 9 : 0 . 1 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH)、100 : 0 ~ 0 : 100) によって 577 mg の白色の固体を得た。Boc₂O (2 . 71 g、12 . 4 m m o l) を白色の固体および K₂CO₃ (571 mg、4 . 14 m m o l) の 1 : 1 H_2O / i - PrOH (40 mL) 懸濁液に添加し、得られた懸濁液を 25 で 5 . 5 時間撹拌した。この懸濁液を減圧下で濃縮し、残渣を水で希釈した。固体を濾過によって回収し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン / (1 : 1 EtOAc / ヘキサン)、100 : 0 ~ 0 : 100) によって表題化合物 (200 mg、3 %) を白色の固体として得た。

10

20

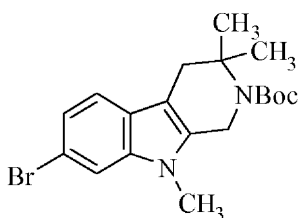
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (br s,

1H), 7.47 (br s, 1H), 7.31 (br d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.20 (br d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.62 (br s, 2H), 2.77 (br s, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.48 (s, 9H)

【 0 3 4 6 】

c) 7 - ブロモ - 3 , 3 , 9 - トリメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル

30



化学式: $C_{19}H_{25}BrN_2O_2$
 精密質量: 392.11
 分子量: 393.32

NaH (60 % 油中分散液、42 mg、1 . 1 m m o l) を、7 - ブロモ - 3 , 3 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (200 mg、0 . 528 m m o l) の DMF (10 mL) 溶液に窒素下で添加し、得られた懸濁液を 25 で 30 分間撹拌した。MeI (0 . 05 mL、0 . 8 m m o l) をこの懸濁液に添加し、得られた懸濁液を 25 で 1 時間撹拌した。 H_2O を添加し、得られた固体を濾過によって回収した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン / (1 : 1 EtOAc / ヘキサン)、100 : 0 ~ 0 : 100) によって表題化合物 (145 mg、70 %) を白色の固体として得た。

40

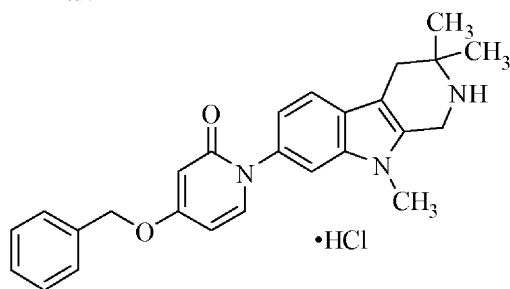
¹H NMR

(300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.77 (s, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.49 (s, 9H)

50

【 0 3 4 7 】

d) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (3, 3, 9 - トリメチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド[3, 4 - b]インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩



化学式: $C_{26}H_{28}ClN_3O_2$

精密質量: 449.19

分子量: 449.97

10

4 - (ベンジルオキシ) ピリジン - 2 (1H) - オン (67 mg、0.34 mmol)、7 - プロモ - 3, 3, 9 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド[3, 4 - b]インドール - 2 (9H) - カルボン酸 tert - ブチル (145 mg、0.369 mmol)、CuI (76 mg、0.40 mmol)、8 - ヒドロキシキノリン (10 mg、0.07 mmol) および Cs_2CO_3 (120 mg、0.369 mmol) の DMSO (10 mL) 懸濁液を減圧下で45分間脱気した。この懸濁液をアルゴン下に置き、135 で一晚撹拌した。この懸濁液を冷却し、9:0.9:0.1 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH (10 mL) を添加し、得られた懸濁液を25 で30分間撹拌した。この懸濁液をシリカゲルプラグに通し、濾液をブラインで洗浄した。得られた溶液を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、(1:1 EtOAc / ヘキサン) / (9:0.9:0.1 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH)、100:0~0:100) によって28 mgの白色の固体を得た。TFA (1 mL) を白色の固体の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を25 で1時間撹拌した。飽和 $NaHCO_3$ 溶液をこの溶液に添加し、相を分離した。水相を CH_2Cl_2 で抽出し、合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥した。得られた溶液を減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、(1:1 EtOAc / ヘキサン) / (9:0.9:0.1 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH)、100:0~0:100) によって14 mgの白色の粉末を得た。2NのHCl / Et₂O (0.01 mL、0.02 mmol) を白色の固体の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を25 で30分間撹拌した。この溶液を減圧下で濃縮して表題化合物 (5.2 mg、3%) を白色の粉末として得た。

20

30

融点 184–186 °C; 1H NMR (500 MHz, DMSO-

d_6) δ 9.34 (br s, 2H), 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53–7.50 (m, 2H), 7.49–7.41 (m, 4H),

7.40–7.35 (m, 1H), 6.99 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.50 (br s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.89 (s, 2H), 1.42 (s, 6H); ESI

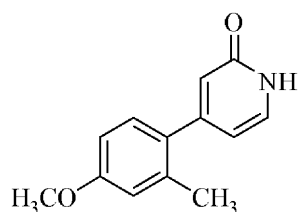
MS m/z 414 $[M + H]^+$

40

【 0 3 4 8 】

実施例 126: 4 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) - 1 - (9 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド[3, 4 - b]インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩の調製

a) 4 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) ピリジン - 2 (1H) - オン



化学式: $C_{13}H_{13}NO_2$
 精密質量: 215.09
 分子量: 215.25

4 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン (3 4 1 m g 、 1 . 8 2 m m o l) 、 4 - メチルオキシ - 2 - メチルフェニルボロン酸 (4 5 2 m g 、 2 . 7 2 m m o l) 、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1 3 3 m g 、 0 . 1 8 2 m m o l) および K_2CO_3 (5 0 3 m g 、 3 . 6 4 m m o l) の $DMSO$ (1 0 m L) 懸濁液を減圧下で 1 時間脱気した。この懸濁液をアルゴン下に置き、90 で 2 時間撹拌した。この懸濁液を冷却し、 H_2O を添加し、濾過して淡色の固体を得た。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン / (1 : 1 EtOAc / ヘキサン) 、 1 0 0 : 0 ~ 0 : 1 0 0) によって 2 3 5 m g の白色の粉末を得た。白色の粉末を濃 HCl 溶液 (2 0 m L) で希釈し、還流下で 2 4 時間撹拌した。反応物を冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を飽和 $NaHCO_3$ 溶液で中和し、固体を濾過によって回収した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、(1 : 1 EtOAc / ヘキサン) / (9 : 0 . 9 : 0 . 1 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH) 、 1 0 0 : 0 ~ 0 : 1 0 0) によって表題化合物 (6 2 m g 、 1 6 %) を白色の粉末として得た。

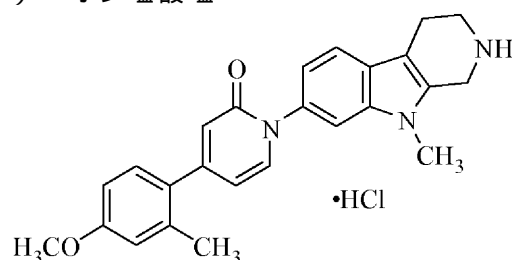
10

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.54 (br s, 1H), 7.35 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.87–6.76 (m, 2H), 6.15–6.09 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)

20

【 0 3 4 9 】

b) 4 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) - 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩



化学式: $C_{25}H_{26}ClN_3O_2$
 精密質量: 435.17
 分子量: 435.95

30

4 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (6 2 m g 、 0 . 2 9 m m o l) 、 7 - ブロモ - 3 , 3 , 9 - トリメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル (1 2 6 m g 、 0 . 3 4 4 m m o l) 、 CuI (6 6 m g 、 0 . 3 4 m m o l) 、 8 - ヒドロキシキノリン (8 m g 、 0 . 0 6 m m o l) および Cs_2CO_3 (1 0 3 m g 、 0 . 3 1 6 m m o l) の $DMSO$ (1 0 m L) 懸濁液を減圧下で 4 5 分間脱気した。この懸濁液をアルゴン下に置き、135 で一晩撹拌した。この懸濁液を冷却し、9 : 0 . 9 : 0 . 1 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH (1 0 m L) を添加し、得られた懸濁液を 2 5 で 1 時間撹拌した。この懸濁液をシリカゲルプラグに通し、濾液をブラインで洗浄した。得られた溶液を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、(1 : 1 EtOAc / ヘキサン) / (9 : 0 . 9 : 0 . 1 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH) 、 1 0 0 : 0 ~ 0 : 1 0 0) によって 5 2 m g の黄色の非晶質固体を得た。TFA (1 m l) を黄色の非晶質固体の CH_2Cl_2 (1 0 m L) 溶液に室温下で添加し、得られた溶液を 2 5 で 1 時間撹拌した。飽和 $NaHCO_3$ 溶液をこの溶液に添加し、相を分離した。水相を CH_2Cl_2 で抽出し、合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥した。得られた溶液を減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲ

40

50

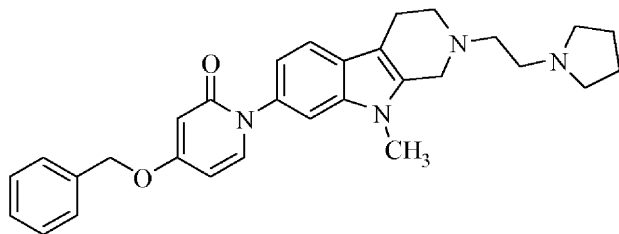
ル、(1:1 EtOAc/ヘキサン)/(9:0.9:0.1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)、100:0~0:100)によって19mgの粘性の油を得た。1NのHCl/Et₂O(0.05mL、0.05mmol)を粘性の油のCH₂Cl₂(10mL)溶液に窒素下で添加し、得られた溶液を25で30分間攪拌した。この溶液を減圧下で濃縮して表題化合物(16mg、13%)を白色の粉末として得た。

融点 308–310 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.44 (br s, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.34 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 4.89 (br s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.49–3.43 (m, 2H), 2.99 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H); ESI MS *m/z* 400 [M + H]⁺

【0350】

実施例 127: 4-(ベンジルオキシ)-1-(9-メチル-2-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-2,3,4,9,-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-7-イル)ピリジン-2(1H)-オン塩酸塩の調製

a) 4-(ベンジルオキシ)-1-(9-メチル-2-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-2,3,4,9,-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-7-イル)ピリジン-2(1H)-オン



化学式: C₃₀H₃₄N₄O₂
 精密質量: 482.27
 分子量: 482.62

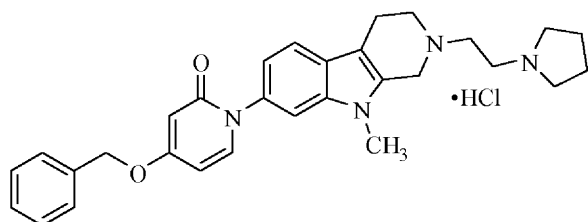
1-(2-クロロエチル)ピロリジン塩酸塩(50mg、0.29mmol)を、4-(ベンジルオキシ)-1-(9-メチル-2,3,4,9,-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-7-イル)ピリジン-2(1H)-オン(0.10g、0.27mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.14mL)のEtOH(4mL)溶液に添加し、得られた溶液を65で2時間加熱した。反応混合物を減圧下で乾燥するまで濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(40g ISCOカラム、CH₂Cl₂/(80:18:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)、勾配: 100:0(5カラム体積)~0:100(20カラム体積))、続いて、分取TLC(Analtech、20×20cm、1000ミクロン、uV254、80:18:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)、続いて、分取HPLC(Phenomenex Luna C18(2)、250.0×21.2mm、10ミクロン、0.05% TFAを含むH₂Oおよび0.05% TFAを含むCH₃CN)による精製およびSCX-2カラムによる濾過によって表題化合物(10mg、7%)を黄色の固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.46–7.33 (m, 6H), 6.96 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.01–2.99 (m, 2H), 2.94–2.85 (m, 10H), 1.91–1.90 (m, 4H); HPLC (方法 A) 95.1% (AUC), *t*_R = 13.8 分

【0351】

b) 4-(ベンジルオキシ)-1-(9-メチル-2-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-2,3,4,9,-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-

7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩

化学式: $C_{30}H_{35}ClN_4O_2$

精密質量: 518.24

分子量: 519.08

2 N の HCl / Et₂O (20 μ L、 0 . 04 mmol) を 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (9 - メチル - 2 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 2 , 3 , 4 , 9 , - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (10 mg、 0 . 020 mmol) の CH₂Cl₂ (3 mL) 溶液に添加し、反応物を窒素下周囲温度で 1 時間撹拌した。反応物を減圧下で乾燥するまで濃縮して表題化合物 (10 mg、定量的) を黄色の固体として得た。

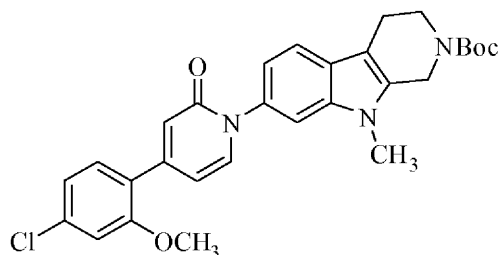
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.62–7.57 (m, 2H), 7.47–7.34 (m, 6H), 7.03 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.55–4.43 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.38–3.14 (m, 12H), 2.14 (m, 4H); ESI MS m/z 483 [M + H]⁺;

HPLC (方法 A) 92.8% (AUC), t_R = 13.6 分

【 0 3 5 2 】

実施例 128 : 4 - (4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 7 - (4 - (4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 9 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル

化学式: $C_{29}H_{30}ClN_3O_4$

精密質量: 519.19

分子量: 520.02

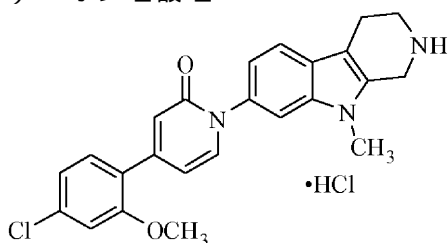
7 - プロモ - 9 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル (0 . 19 g、 0 . 81 mmol)、 4 - (4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 30 g、 0 . 81 mmol)、 Cs₂CO₃ (0 . 29 g、 0 . 89 mmol) を DMSO (3 . 3 mL) で希釈し、アルゴンをおこの懸濁液に 10 分間通気した。 8 - ヒドロキシキノリン (59 mg、 0 . 41 mmol) およびヨウ化銅 (0 . 18 g、 0 . 97 mmol) を添加し、得られた懸濁液を真空下に 15 分間置いた。この系をアルゴンで置換し、この脱気 / アルゴン置換プロセスを計 3 回繰り返した。反応混合物を 130 °C で 18 時間加熱し、アルゴン下で撹拌した。この懸濁液を冷却した。 20 % NH₄OH の MeOH (40 mL) 溶液を添加し、得られた混合物を 1 時間撹拌した。この混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、セライトで濾過した。濾液をブラインで洗浄し (50 mL で 2 回)、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (40 g ISCO、 (1 : 1 ヘキサン / EtOAc) / (80 : 18 : 2 CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH)、勾配: 100 : 0 (3 カラム体積) ~ 50 : 50 (10 カラム体積) + 保持 (10 カラム体積)) によって表題化合物 (0 . 23 g、 54 %) を海松色の膜として得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.68–3.66 (m, 5H), 2.74–2.72 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)

【 0 3 5 3 】

b) 4 - (4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩

10



化学式: $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$
 精密質量: 455.12
 分子量: 456.36

トリフルオロ酢酸 (1 . 0 m L) を、 7 - (4 - (4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 9 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル (0 . 2 3 g 、 0 . 4 4 m m o l) の CH_2Cl_2 (2 m L) 溶液にアルゴン下で添加し、 1 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 と飽和 NaHCO_3 溶液に分配した。有機相を除去し、水相を CH_2Cl_2 で抽出した (2 5 m L で 1 0 回) 。合わせた有機抽出物をブライン (2 5 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (1 2 g ISCO 、 CH_2Cl_2 / (8 0 : 1 8 : 2 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH) 、勾配 : 1 0 0 : 0 (2 カラム体積) ~ 0 : 1 0 0 (2 0 カラム体積) + 保持 (1 0 カラム体積)) によって表題化合物の遊離塩基を得た。遊離塩基を実施例 1 2 9 (工程 b) と同様に 2 N の HCl / Et_2O を用いて HCl 塩に変換し、表題化合物 (0 . 1 3 g 、 3 3 %) を黄色の固体として得た。

20

30

融点 294–300 °C; ^1H NMR

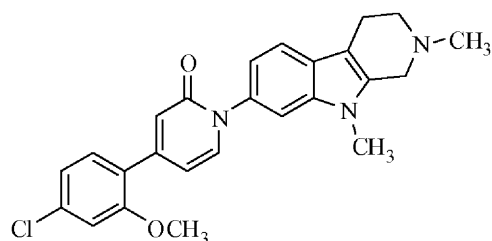
(500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.43 (br s, 2H), 7.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.49–4.47 (m, 2H), 3.87 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.47–3.43 (m, 2H), 3.00–2.97 (m, 2H); ESI MS m/z 420 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 A) 96.7% (AUC), $t_R = 15.5$ 分

40

【 0 3 5 4 】

実施例 1 2 9 : 4 - (4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 - (2 , 9 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 4 - (4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 - (2 , 9 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン

化学式: $C_{25}H_{24}ClN_3O_2$

精密質量: 433.16

分子量: 433.93

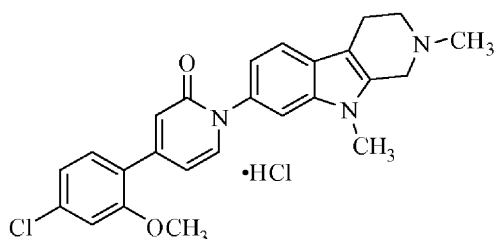
4 - (4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (83 mg、0.20 mmol) および 37 % ホルムアルデヒド水溶液 (24 μ L、0.30 mmol) を 1 : 1 MeOH / CH₂Cl₂ (1.4 mL) に溶解し、室温で 45 分間撹拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (84 mg、0.40 mmol) を添加し、反応物を周囲温度で 30 分間撹拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液で中和し、CH₂Cl₂ で抽出した (25 mL で 3 回)。合わせた有機物をブライン (25 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して、減圧下で乾燥するまで濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (12 g ISCO、(1 : 1 ヘキサン / EtOAc) / (80 : 18 : 2 CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH)、勾配 : 95 : 5 ~ 10 : 90 (20 カラム体積) + 保持 (10 カラム体積)) で精製して、表題化合物 (77 mg、89 %) を黄色の膜として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, J = 8.0

Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.35–7.34 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07–7.03 (m, 2H), 7.00–6.99 (m, 1H), 6.81–6.80 (m, 1H), 6.43–6.42 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.66–3.65 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.87–2.86 (m, 2H), 2.81–2.80 (m, 2H), 2.58 (s, 3H)

【 0 3 5 5 】

b) 4 - (4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 - (2 , 9 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩

化学式: $C_{25}H_{25}Cl_2N_3O_2$

精密質量: 469.13

分子量: 470.39

2 N の HCl / Et₂O (0.17 mL、0.34 mmol) を、4 - (4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 - (2 , 9 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (74 mg、0.17 mmol) の CH₂Cl₂ (2 mL) 溶液に添加し、反応物を窒素下周囲温度で 1.5 時間撹拌した。固体を濾過によって回収し、Et₂O で洗浄し、減圧下で乾燥して表題化合物 (54 mg、68 %) を黄色の粉末として得た。

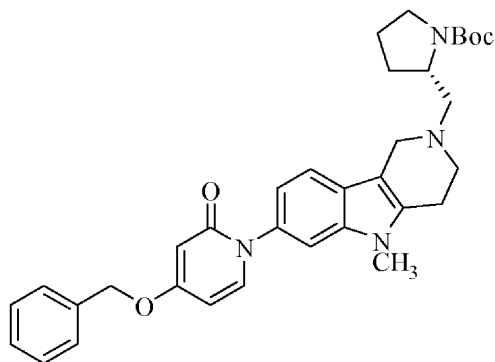
融点 272–280 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.82 (br s, 1H), 7.65 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.14–7.09 (m, 2H), 6.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 4.79–4.76 (m, 1H), 4.53–4.42 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72–3.68 (m, 4H), 3.42–3.40 (m, 1H), 3.08–3.06 (m, 2H), 3.00 (s, 3H); ESI MS m/z 434 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 A) 96.5% (AUC), t_R = 15.3 分

【 0 3 5 6 】

10

実施例 130 : (S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 - ピロリジン - 2 - イルメチル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 2 - ((7 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - イル) メチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 (S) - t e r t - ブチル



化学式: $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4$
 精密質量: 568.30
 分子量: 568.71

20

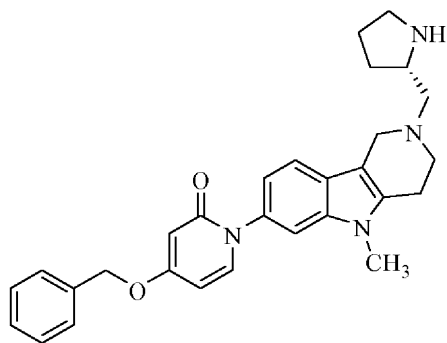
2 - (ブロモメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 (S) - t e r t - ブチル (0 . 4 5 g 、 1 . 7 m m o l) の DMSO (1 . 5 m L) 溶液を、4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 , - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 3 3 g 、 0 . 8 5 m m o l) および Cs_2CO_3 (1 . 1 0 g 、 3 . 4 m m o l) の DMSO (2 . 8 m L) 溶液に添加し、得られた溶液を 60 °C で 18 時間加熱した。反応混合物を H_2O で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した (25 mL で 3 回) 。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し (25 mL で 2 回) 、 Na_2SO_4 で乾燥して、減圧下で乾燥するまで濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (40 g ISCO カラム、 CH_2Cl_2 / (80 : 18 : 2 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH) 、勾配 : 100 : 0 (5 カラム体積) ~ 0 : 100 : 0 (20 カラム体積)) で精製して透明の膜を得た。この膜を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し (10 mL で 4 回) 、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して表題化合物 (19 mg 、 3 %) を透明の膜として得た : ESI MS m/z 569 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

30

【 0 3 5 7 】

40

b) (S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 - ピロリジン - 2 - イルメチル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン

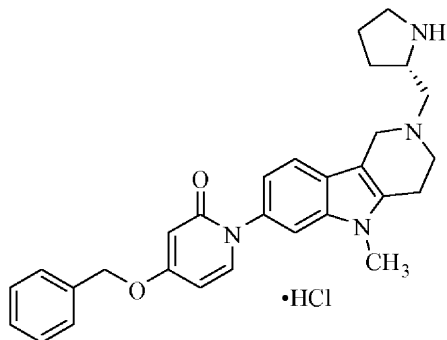


化学式: $C_{29}H_{32}N_4O_2$
 精密質量: 468.25
 分子量: 468.59

トリフルオロ酢酸 (1.0 mL) を、2 - ((7 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 5 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 (5H) - イル) メチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル (19 mg, 0.033 mmol) の 2 : 1 $CDCl_3$ / MeOH (1.5 mL) 溶液にアルゴン下で添加し、30 分間撹拌した。混合物を減圧下で乾燥するまで濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (4 g ISCO、 CH_2Cl_2 / (80 : 18 : 2 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH)、勾配: 95 : 5 (20 カラム体積) ~ 0 : 100 (40 カラム体積) + 保持 (100 カラム体積)) によって表題化合物 (10 mg, 65%) を透明の膜として得た: ESI MS m/z 469 $[M + H]^+$ 。

【0358】

c) (S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 - ピロリジン - 2 - イルメチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩



化学式: $C_{29}H_{33}ClN_4O_2$
 精密質量: 504.23
 分子量: 505.05

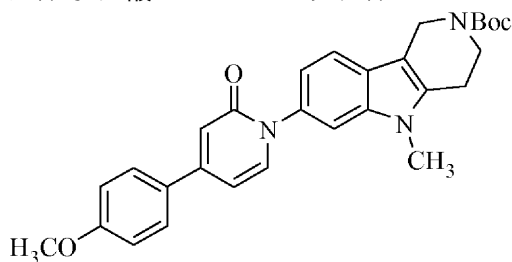
2NのHCl / Et₂O (0.12 μ L, 0.024 mmol) を、(S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - メチル - 2 - ピロリジン - 2 - イルメチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン (10 mg, 0.021 mmol) の CH_2Cl_2 (0.6 mL) 溶液に添加し、この溶液を窒素下周囲温度で1.5 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して表題化合物 (6.0 mg, 56%) を白色の固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.59–7.56 (m, 2H), 7.47–7.45 (m, 3H), 7.42–7.39 (m, 2H), 7.37–7.34 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.70–4.49 (br m, 2H), 4.28–4.26 (m, 1H), 3.75–3.73 (m, 7H), 3.46–3.43 (m, 2H), 3.34–3.33 (m, 2H), 2.46–2.43 (m, 1H), 2.21–2.08 (m, 2H), 1.91–1.86 (m, 1H); ESI MS m/z 469 $[M + H]^+$; HPLC (方法 A) 93.8% (AUC), t_R = 13.5 分

【0359】

実施例 131: 4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (5 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩の調製

c) 7 - (4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル



化学式: $C_{29}H_{31}N_3O_4$

精密質量: 485.23

分子量: 485.57

10

7 - プロモ - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (0 . 1 9 g , 0 . 5 4 m m o l) 、 4 - (4 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (9 0 m g , 0 . 4 5 m m o l) および Cs_2CO_3 (0 . 1 6 g , 0 . 4 9 m m o l) を DMSO (2 . 0 m L) に懸濁させ、真空下で 1 5 分間脱気した。次いで、この系をアルゴンで置換し、8 - ヒドロキシキノリン (1 9 m g , 0 . 1 3 m m o l) およびヨウ化銅 (0 . 1 0 g , 0 . 5 4 m m o l) を添加した。この脱気 / アルゴン置換プロセスをさらに 2 回繰り返し、反応混合物を窒素下 1 3 3 °C で 1 8 時間加熱した。この懸濁液を冷却し、20 % NH_4OH / MeOH (2 5 m L) で希釈し、周囲温度で 3 0 分間撹拌した。この懸濁液を CH_2Cl_2 (1 0 0 m L) でさらに希釈した。この溶液をシリカゲルで濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物を CH_2Cl_2 で希釈し、ブラインで洗浄した (2 5 m L で 3 回) 。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して、乾燥するまで濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (1 2 g ISCO カラム、(1 : 1 ヘキサン / EtOAc) / (8 0 : 1 8 : 2 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH) 、勾配 : 1 0 0 : 0 (1 0 カラム体積) ~ 5 0 : 5 0 (2 0 カラム体積) + 保持 (5 カラム体積)) によって表題化合物 (7 5 m g , 3 4 %) を黄色の固体として得た。

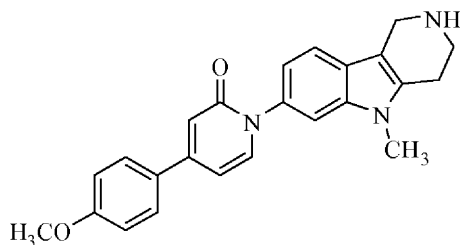
20

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.66–4.64 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85–3.84 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.84–2.83 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)

30

【 0 3 6 0 】

b) 4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン



化学式: $C_{24}H_{23}N_3O_2$

精密質量: 385.18

分子量: 385.46

40

トリフルオロ酢酸 (1 . 0 m L) を、7 - (4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (7 4 m g , 0 . 1 5 m m o l) の CH_2Cl_2 (1 m L) 溶液に窒素下で添加し、周囲温度で 2 時間撹拌した。この混合物を濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 と飽和 $NaHCO_3$ 溶液に分配した。有機相を除去し、水相を CH_2Cl_2 で抽出した (2 5 m L で 4 回) 。合わせた有機抽出物をブライン (2 5 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (1 2 g ISCO、 CH_2Cl_2 / (8 0 : 1 8 : 2 CH_2Cl_2)

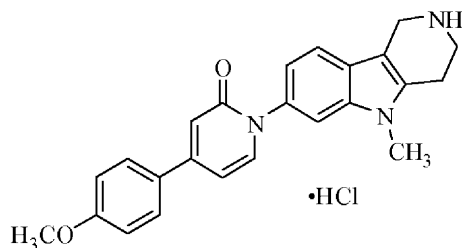
50

/ MeOH / NH₄OH)、勾配：100：0（5カラム体積）～0：100（20カラム体積）+保持（5カラム体積）によって表題化合物（46mg、78%）を黄色の固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.50–7.46 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.27 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H)

【0361】

c) 4-(4-メトキシフェニル)-1-(5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-7-イル)ピリジン-2(1H)-オン塩酸塩



化学式：C₂₄H₂₄ClN₃O₂
 精密質量：421.16
 分子量：421.92

•HCl

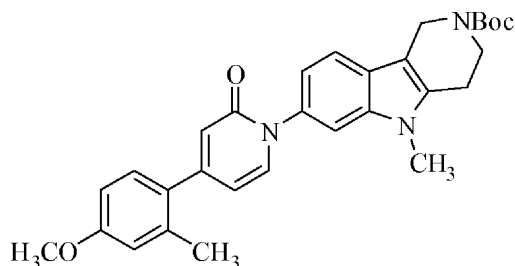
2NのHCl/Et₂O（0.12mL、0.24mmol）を、4-(4-メトキシフェニル)-1-(5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-7-イル)ピリジン-2(1H)-オン（45mg、0.12mmol）のCH₂Cl₂（2.0mL）溶液に添加し、この溶液を窒素下周囲温度で2.5時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、部分的にH₂Oで希釈し、凍結乾燥して表題化合物（46mg、95%）を黄色の粉末として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.26 (br s, 2H), 7.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.60–7.57 (m, 2H), 7.09–7.06 (m, 3H), 6.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 4.37–4.35 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.54–3.53 (m, 2H), 3.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 386 [M + H]⁺

【0362】

実施例132：4-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-1-(5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-7-イル)ピリジン-2(1H)-オン塩酸塩の調製

a) 7-(4-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-5-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-2(5H)-カルボン酸tert-ブチル



化学式：C₃₀H₃₃N₃O₄
 精密質量：499.25
 分子量：499.60

7-プロモ-5-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-2(5H)-カルボン酸tert-ブチル（0.35g、0.96mmol）、4-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)ピリジン-2(1H)-オン（0.21g、0.96mmol）およびCs₂CO₃（0.35g、1.1mmol）をDMSO（5.6m

L)に懸濁させ、得られた懸濁液を真空下で15分間脱気した。次いで、この系をアルゴンで置換し、8-ヒドロキシキノリン(42mg、0.29mmol)およびヨウ化銅(0.22g、1.2mmol)を添加した。この真空排気/アルゴン置換プロセスをさらに2回繰り返し、反応混合物を窒素下130℃で18時間加熱した。この懸濁液を冷却し、20%NH₄OH/MeOH(10mL)で希釈し、周囲温度で30分間撹拌した。この反応物をCH₂Cl₂(100mL)でさらに希釈した。この溶液をシリカゲルで濾過し、濃縮した。濃縮物をCH₂Cl₂で希釈し、ブラインで洗浄した(20mLで4回)。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で乾燥するまで濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(12gISCOカラム、(1:1ヘキサン/EtOAc)/(80:18:2CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)、勾配:100:0(5カラム体積)~50:50(20カラム体積)+保持(5カラム体積)~0:100(10カラム体積)+保持(5カラム体積))によって表題化合物(0.25g、52%)を黄色の膜として得た。

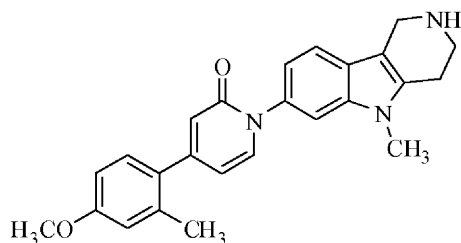
10

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.82–6.80 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 6.5, 1.5 Hz, 1H), 4.67–4.65 (m, 2H), 3.86–3.83 (m, 5H), 3.65 (s, 3H), 2.93 (m, 3H), 2.82–2.84 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)

【0363】

20

b) 4-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-1-(5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-7-イル)ピリジン-2(1H)-オン



化学式: C₂₅H₂₅N₃O₂
 精密質量: 399.19
 分子量: 399.48

30

トリフルオロ酢酸(1.0mL)を、7-(4-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-5-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-2(5H)-カルボン酸tert-ブチル(0.25g、0.50mmol)のCH₂Cl₂(2.0mL)溶液に窒素下で添加し、1時間撹拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃溶液で塩基性にし、得られた溶液をCH₂Cl₂で抽出した(25mLで3回)。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(12gISCO、CH₂Cl₂/(80:18:2CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)、100:0(5カラム体積)~0:100(20カラム体積)+保持(40カラム体積))によって表題化合物(0.16g、80%)をオフホワイトの膜として得た。

40

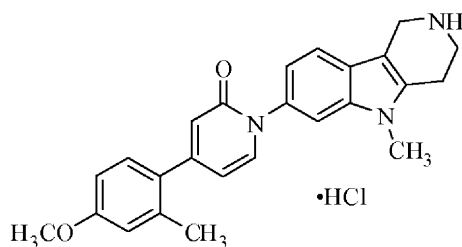
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.82–6.80 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.23 (dd, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.77 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.27 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H)

【0364】

c) 4-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-1-(5-メチル-2,3,4,5-

50

テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H)
) - オン塩酸塩



化学式: $C_{25}H_{26}ClN_3O_2$
 精密質量: 435.17
 分子量: 435.95

2 N の HCl / Et₂O (0 . 4 0 m L 、 0 . 8 0 m m o l) を、 4 - (4 - メトキシ
 - 2 - メチルフェニル) - 1 - (5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピ
 リド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 1 6 g 、
 0 . 4 0 m m o l) の C H₂ C l₂ (1 . 5 m L) 溶液に添加し、この溶液を窒素下周囲
 温度で 1 時間撹拌した。固体を濾過によって回収し、Et₂O で洗浄し、乾燥して表題化
 合物 (0 . 1 5 g 、 8 5 %) をオフホワイトの粉末として得た。

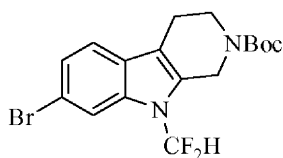
¹H NMR

(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.39 (br s, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H),
 7.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*
 = 2.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 7.0,
 2.0 Hz, 1H), 4.36–4.34 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.53–3.52 (m, 2H), 3.10 (t, *J* =
 6.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H); ESI MS *m/z* 400 [M + H]⁺; HPLC (方法 A) 95.8 % (AUC), *t*_R
 = 14.5 分

【 0 3 6 5 】

実施例 1 3 3 : (4 - ベンジルオキシ) - 1 - (9 - (ジフルオロメチル) - 2 , 3 , 4
 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2
 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 7 - プロモ - 9 - (ジフルオロメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3
 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル



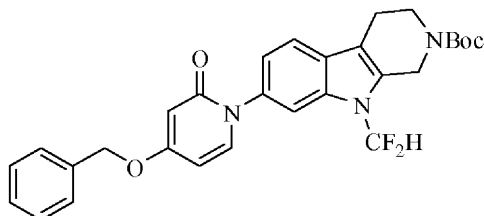
化学式: $C_{17}H_{19}BrF_2N_2O_2$
 精密質量: 400.06
 分子量: 401.25

水素化ナトリウム (6 0 % 鉱油溶液、 0 . 3 4 7 g 、 8 . 7 1 m m o l) を、 7 - プロ
 モ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン
 酸 *tert* - ブチル (2 . 0 4 g 、 5 . 8 1 m m o l) の DMF (2 0 m L) 溶液に窒素
 下室温で添加し、 3 0 分間撹拌した。コールドフィンガーによって別のフラスコに凝縮さ
 れたジフルオロヨードメタン (約 1 . 5 m L) を注射器で添加した。反応物をゴム隔壁で
 密閉し、周囲温度で一晩撹拌した。混合物の反応を水で停止させた。EtOAc を添加し
 、混合物を 4 0 分間撹拌した。混合物を EtOAc で抽出し (4 0 m L で 3 回) 、合わせ
 た有機抽出物をブラインで洗浄し (2 0 m L で 2 回) 、Na₂SO₄ で乾燥して、減圧下
 で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (40+M Biotage カラム、ヘキサン / (4 : 1
 ヘキサン / EtOAc) 、 1 0 0 : 0 ~ 0 : 1 0 0) によって表題化合物 (0 . 9 3 g 、
 4 0 %) を白色の固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (s, 1H),
7.17 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.75 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 1.50 (s, 9H)

【0366】

b) 7 - (4 - ベンジルオキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 9 - (ジフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 (9H) - カルボン酸 tert - ブチル



化学式: $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$
精密質量: 521.21
分子量: 521.56

10

7 - プロモ - 9 - (ジフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 (9H) - カルボン酸 tert - ブチル (0.936 g, 2.33 mmol)、4 - ベンジルオキシピリドン (0.469 g, 2.33 mmol)、 Cs_2CO_3 (0.834 g, 2.57 mmol) および H_2O (1滴) を DMSO (10.4 mL) で希釈し、アルゴンに懸濁液に 10 分間通気した。8 - ヒドロキシキノリン (0.101 g, 0.699 mmol) およびヨウ化銅 (133 mg, 0.699 mmol) を添加し、得られた懸濁液を真空下に 15 分間置いた。この系をアルゴンで置換した。この脱気 / アルゴン置換プロセスを計 3 回繰り返した。反応混合物を 130 °C まで 18 時間加熱し、アルゴン下で撹拌した。この懸濁液を冷却した。20% NH_4OH の MeOH (40 mL) 溶液を添加し、得られた混合物を 1 時間撹拌した。混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、セライトで濾過した。濾液をブラインで洗浄し (25 mL で 3 回)、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (40+M Biotage カラム、(20% EtOAc / ヘキサン) / (50% EtOAc / ヘキサン) / (80:18:2 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH)、勾配: 100:0:0 ~ 0:100:0 (1.2 L)、次いで 0:100:0 ~ 0:0:100 (1.2 L)) によって表題化合物 (0.41 g, 33%) を黄色の発泡体として得た。

20

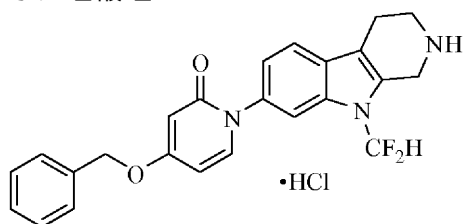
30

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.10 (t, $J = 58.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.47–7.35 (m, 5H), 7.16 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 7.6, 2.6$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.72 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)

【0367】

c) (4 - ベンジルオキシ) - 1 - (9 - (ジフルオロメチル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩

40



化学式: $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2$
精密質量: 457.14
分子量: 457.90

2N の HCl / Et_2O (15.0 mL) を、7 - (4 - ベンジルオキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 9 - (ジフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 (9H) - カルボン酸 tert - ブチル (0.3

50

9 g、0.75 mmol) の 1 : 1 MeOH / CH₂Cl₂ (5 mL) 溶液に添加した。この反応物を窒素下周囲温度で 2 時間撹拌した。反応物を Et₂O で希釈し、得られた固体を濾過によって回収して表題化合物 (0.31 g、92%) を黄色の固体として得た。

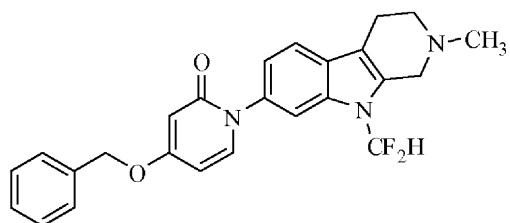
融点 220–230 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.60 (br s, 2H), 8.11 (t, *J* = 58.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.48–7.36 (m, 5H), 7.22 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.52 (m, 2H), 3.49–3.48 (m, 2H), 2.99 (m, 2H); ESI MS *m/z* 422 [M + H]⁺; HPLC (方法 A) 96.5% (AUC), *t*_R = 14.4 分

10

【0368】

実施例 134 : (4 - ベンジルオキシ) - 1 - (9 - (ジフルオロメチル) - 2 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) (4 - ベンジルオキシ) - 1 - (9 - (ジフルオロメチル) - 2 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン



化学式: C₂₅H₂₃F₂N₃O₂

精密質量: 435.18

分子量: 435.47

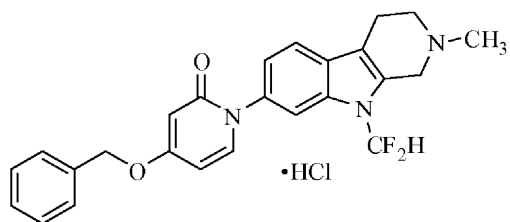
20

(4 - ベンジルオキシ) - 1 - (9 - (ジフルオロメチル) - 2 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (83 mg、20 mmol) および 37% ホルムアルデヒド水溶液 (22 μL、0.30 mmol) を 1 : 1 CH₂Cl₂ / MeOH (1.0 mL) に溶解し、周囲温度で 45 分間撹拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (83 mg、0.39 mmol) を添加し、得られた懸濁液を周囲温度で 15 分間撹拌した。この懸濁液を濃縮し、残渣を飽和 NaHCO₃ 溶液で希釈した。この水溶液を CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (10 g Biotage SNAP カラム、CH₂Cl₂ / (80 : 18 : 2 CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH)、100 : 0 ~ 0 : 100) によって表題化合物 (57 mg、67%) を透明な油として得た。ESI MS *m/z* 436 [M + H]⁺; HPLC (方法 A) 98.9% (AUC)、*t*_R = 14.3 分。

30

【0369】

b) (4 - ベンジルオキシ) - 1 - (9 - (ジフルオロメチル) - 2 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩



化学式: C₂₅H₂₄ClF₂N₃O₂

精密質量: 471.15

分子量: 471.93

40

(4 - ベンジルオキシ) - 1 - (9 - (ジフルオロメチル) - 2 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (58 mg、0.13 mmol) の CH₂Cl₂ (1.0 mL) 溶液を、1.0 M の無水 HCl / ジエチルエーテル (0.13 mL、0.13 mmol) で処理した。反応物を周囲温度で 1 時間撹拌し、固体を回収し、乾燥して表題化合物 (53 mg、

50

86%)を黄色の固体として得た。

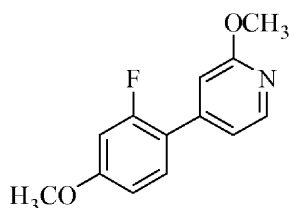
融点 250–256°C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.89 (br s, 1H), 8.15 (t, $J = 58.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.47–7.36 (m, 5H), 7.23 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 6.14 (dd, $J = 7.6, 2.7$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.77 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.76–3.75 (m, 1H), 3.45–3.40 (m, 1H), 3.07–3.02 (m, 5H); ESI MS m/z 436 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 A) 98.9% (AUC), $t_R = 14.4$ 分

10

【0370】

実施例 135: 4-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-(9-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-7-イル)ピリジン-2(1H)-オン塩酸塩の調製

a) 4-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-メトキシピリジン



化学式: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FNO}_2$
精密質量: 233.09
分子量: 233.24

20

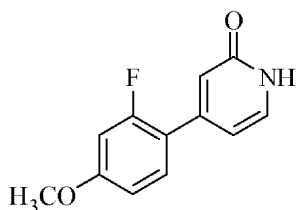
4-ブロモ-2-メトキシピリジン(1.39 g、7.42 mmol)、2-フルオロ-4-メトキシフェニルボロン酸(2.40 g、14.1 mmol)、 K_2CO_3 (2.05 g、14.8 mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)塩化物($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$)(52 mg、0.74 mmol)を、真空下DMSO(8.5 mL)中で20分間撹拌した。フラスコをアルゴンで置換し、混合物を90まで3時間加熱した。冷却してすぐに、混合物をブラインで希釈し、この水溶液を CH_2Cl_2 で抽出した(50 mLで3回)。合わせた有機抽出物を水で洗浄し(20 mLで3回)、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(40+M Biotageカラム、 CH_2Cl_2 /(80:18:2 CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH 、100:0~80:20)によって表題化合物(0.98 g、57%)を黄色の油として得た。

30

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.42–7.38 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 12.6, 2.5$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)

【0371】

b) 4-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-2(1H)-オン



化学式: $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FNO}_2$
精密質量: 219.07
分子量: 219.21

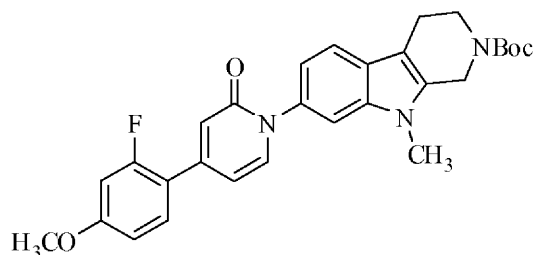
40

4-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-メトキシピリジン(1.34 g、5.72 mmol)を、還流下、濃塩酸(25.5 mL)中で18時間撹拌した。反応物を0まで冷却し、固体NaOHで中和した。得られた固体を濾過によって回収し、真空下で乾燥して表題化合物(1.09 g、87%)を薄茶色の固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.52–7.38 (m, 2H), 6.97–6.85 (m, 2H), 6.42–6.33 (m, 2H), 3.80 (s, 3H); ESI MS m/z 220 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 0 3 7 2 】

c) 7 - (4 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピリジン - 2 (1 H) - イル) - 9 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル



化学式: $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_4$
 精密質量: 503.22
 分子量: 503.56

10

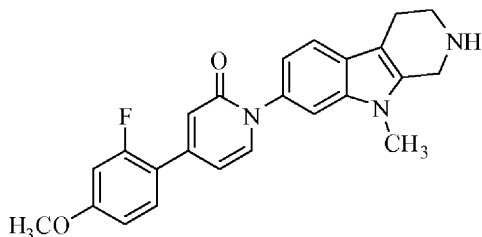
実施例 133 (工程 b) の手順に従うが、4 - ベンジルオキシピリドン の代わりに 4 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (359 mg、1.64 mmol) を使用して、表題化合物 (288 mg、41%) を黄色の発泡体として調製した。

^1H NMR (500 MHz, DMSO-

d_6) δ 7.71 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.04–6.99 (m, 2H), 6.94 (dd, $J = 6.9, 2.5$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.51–6.50 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.69–3.67 (m, 5H), 2.74–2.72 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)

【 0 3 7 3 】

d) 4 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン



化学式: $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_2$
 精密質量: 403.17
 分子量: 403.45

30

トリフルオロ酢酸 (1.0 mL) を、7 - (4 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピリジン - 2 (1 H) - イル) - 9 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル (0.28 g、0.56 mmol) の CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液にアルゴン下で添加し、1時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 と飽和 NaHCO_3 溶液に分配した。有機相を除去し、水相を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。分取 HPLC (Phenomenex Luna C18 (2)、250.0 × 50.0 mm、10 ミクロン、0.05% TFA を含む H_2O および 0.05% TFA を含む CH_3CN) によって表題化合物 (87 mg、39%) を黄色の固体として得た。

40

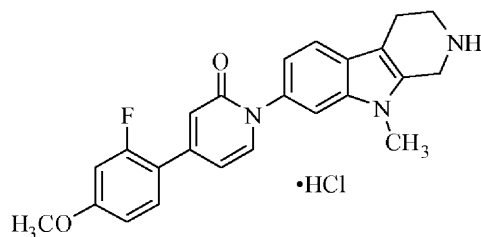
^1H NMR (500 MHz, DMSO-

d_6) δ 7.71 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.49–7.46 (m, 2H), 7.02–6.99 (m, 2H), 6.93 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.01–2.99 (m, 2H), 2.66 (m, 2H); ESI MS m/z 404 $[\text{M} + \text{H}]^+$

50

【 0 3 7 4 】

e) 4 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩



化学式: $C_{24}H_{23}ClFN_3O_2$

精密質量: 439.15

分子量: 439.91

10

4 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (80 mg、0.20 mmol) の CH_2Cl_2 (2.6 mL) 溶液を、1.0 M の無水 HCl / ジエチルエーテル (0.22 mL、0.22 mmol) で処理した。反応物を周囲温度で 1 時間撹拌した後、固体を濾過によって回収し、乾燥して表題化合物 (68 mg、77%) を黄色の固体として得た。

融点 290–292 °C; 1H

NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.54 (s, 2H), 7.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.62–7.58 (m, 3H), 7.10 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 13.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.53–6.52 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.45–3.44 (m, 2H), 3.00–2.97 (m, 2H); ESI MS m/z 404 $[M + H]^+$; HPLC (方法 A) >99% (AUC), $t_R = 14.6$ 分

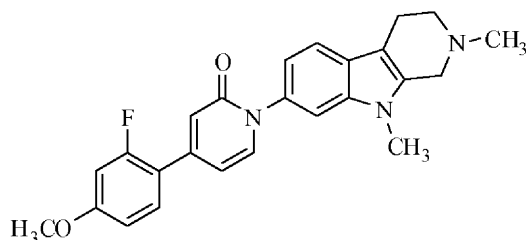
20

【 0 3 7 5 】

実施例 136: 1 - (2 , 9 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

30

a) 1 - (2 , 9 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン



化学式: $C_{25}H_{24}FN_3O_2$

精密質量: 417.19

分子量: 417.48

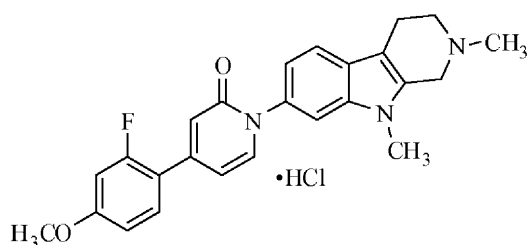
40

実施例 134 (工程 a) の手順に従うが、(4 - ベンジルオキシ) - 1 - (9 - (ジフルオロメチル) - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オンの代わりに、4 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (57 mg、0.14 mmol) を使用して、表題化合物 (35 mg、59%) をオフホワイトの固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.71 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.02–6.99 (m, 2H), 6.94 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.53–6.52 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.62 (m, 5H), 2.74–2.70 (m, 4H), 2.46 (s, 3H)

【 0 3 7 6 】

b) 1 - (2 , 9 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (2 - フルオロ - 4 - エトキシフェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩



化学式: $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClFN}_3\text{O}_2$

精密質量: 453.16

分子量: 453.94

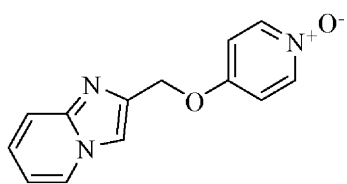
実施例 1 3 4 (工程 b) の手順に従うが、(4 - ベンジルオキシ) - 1 - (9 - (ジフルオロメチル) - 2 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オンの代わりに、1 - (2 , 9 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (3 5 m g 、 0 . 8 4 m m o l) を使用して、表題化合物 (3 3 m g 、 8 7 %) を黄色の固体として得た。

融点 290–294 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.71 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.63–7.59 (m, 3H), 7.11 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 13.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.53–6.52 (m, 1H), 4.80–4.77 (m, 1H), 4.45–4.43 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (br s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.42–3.34 (m, 1H), 3.07–3.06 (m, 2H), 3.00 (s, 3H); ESI MS m/z 418 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 A) 97.0% (AUC), $t_R = 14.0$ 分

【 0 3 7 7 】

実施例 1 3 7 : 4 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルメトキシ) - 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 4 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン 1 - オキシド



化学式: $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$

精密質量: 241.09

分子量: 241.25

イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルメタノール (3 . 0 1 g 、 2 0 . 3 m m o l) を部分的に 5 : 1 ジオキサン / D M F (3 0 m L) に溶解し、得られたスラリーを、NaH (6 0 % 鉱油溶液、0 . 8 1 2 g 、 1 6 . 9 m m o l) のジオキサン (2 9 m L) 攪拌懸濁液にゆっくりと添加した。得られた混合物を 6 0 まで 1 5 分加熱した。4 - クロロピリジン N - オキシド (1 . 5 g 、 1 1 . 5 m m o l) を添加し、反応混合物を 1 1 0 で 1 時間加熱した。冷却してすぐに、混合物を塩化メチレンおよび 2 0 % NH_4OH の MeOH 溶液で希釈した。得られた懸濁液を、 CH_2Cl_2 (2 0 0 m L) および 2 0

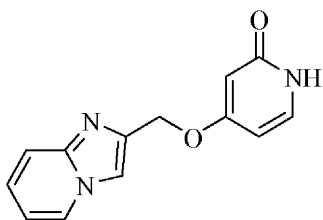
%の4:1 MeOH / NH₄OHを含むCH₂Cl₂ (500 mL) を用いてシリカゲルプラグで濾過した。濾液を回収し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (120 g ISCOカラム、CH₂Cl₂ / (80:18:2 CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH)、100:0~0:100、60分間) によって、表題化合物 (1.5 g、30%) を橙褐色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.42 (m, 1H), 8.24–8.22 (m, 2H), 7.97 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 9.1, 0.7 Hz, 1H) 7.37–7.32 (m, 1H), 7.27–7.25 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 5.37 (s, 2H)

10

【0378】

b) 4 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 2 (1H) - オン



化学式: C₁₃H₁₁N₃O₂
精密質量: 241.09
分子量: 241.25

4 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン 1 - オキシド (1.50 g、6.25 mmol) を、無水酢酸 (18 mL) 中 140 °C で 2 時間加熱した。混合物を濃縮し、1:1 MeOH / H₂O (50 mL) 中 80 °C で 2 時間加熱した。得られた黒色の溶液を濃縮した。次いで、この物質を部分的に iPrOH (20 mL) に溶解した。Et₂O (70 mL) を添加し、混合物を周囲温度で 1 時間放置した。得られた固体を濾過によって回収し、Et₂O で洗浄して表題化合物 (951 mg、63%) を暗褐色の固体として得た。

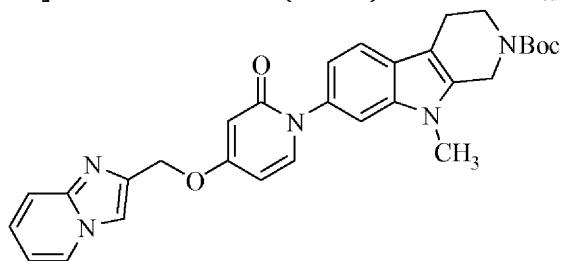
20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (br s, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.26–7.23 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 5.89–5.87 (m, 2H), 5.14 (s, 2H)

30

【0379】

c) 7 - (4 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イルメトキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 9 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (9H) - カルボン酸 tert - ブチル



化学式: C₃₀H₃₁N₅O₄
精密質量: 525.24
分子量: 525.60

40

7 - ブロモ - 9 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (9H) - カルボン酸 tert - ブチル (0.328 g、0.898 mmol)、4 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 2 (1H) - オン (0.240 g、0.998 mmol) および Cs₂CO₃ (0.358 g、1.09 mmol) を DMSO (4.0 mL) に懸濁させ、この系にアルゴンを 10 分間通気した。8 - ヒドロキシキノリン (43.4 mg、0.299 mmol) およびヨウ化銅 (228 mg、1.20 mmol) を添加し、得られた懸濁液を真空下に 15 分間置いた。この系をアルゴンで置換した。この真空排気 / アルゴン置換プロセスを計 3 回繰り返した。反応

50

混合物をアルゴン下 130 で 18 時間加熱した。混合物を冷却し、20%のNH₄OHのMeOH溶液(40 mL)を添加した。得られた混合物を 1 時間攪拌した。混合物をCH₂Cl₂で希釈し、シリカゲルプラグで濾過した。濾液を回収し、濃縮した。残渣をCH₂Cl₂で希釈し、ブラインで洗浄し(25 mLで3回)、Na₂SO₄で乾燥して、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(80 g ISCOカラム、(1:1ヘキサン/EtOAc)/(80:18:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)、勾配:80:20~0:100:0(10カラム体積)+保持(8カラム体積))で精製して、表題化合物(0.190 g、40%)を黄色の発泡体として得た。

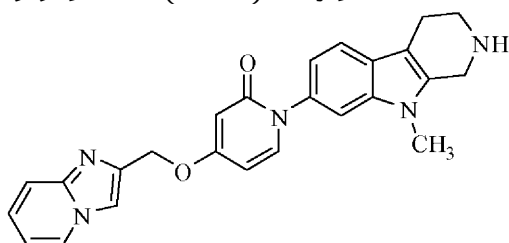
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.31–7.29 (m, 2H), 7.22–7.19 (m, 1H), 7.02 (dd, *J*=8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.83–6.80 (m, 1H), 6.17 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 6.07 (dd, *J*=7.6, 2.7 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.64 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 1.52 (s, 9H); ESI MS *m/z* 526 [M + H]⁺

10

【0380】

d) 4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルメトキシ)-1-(9-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-7-イル)ピリジン-2(1H)-オン

20



化学式: C₂₅H₂₃N₅O₂

精密質量: 425.19

分子量: 425.48

実施例 135 (工程 d) の手順に従うが、7-(4-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピリジン-2(1H)-イル)-9-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-2(9H)-カルボン酸 tert-ブチルの代わりに、7-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルメトキシ)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-9-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-2(9H)-カルボン酸 tert-ブチル(190 mg、362 mmol)を使用して、表題化合物(0.105 g、68%)を黄色の膜として調製した。

30

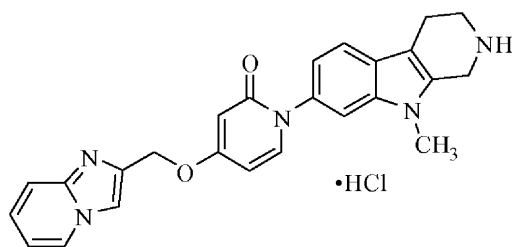
¹H

NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.45–8.43 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.59–7.54 (m, 3H), 7.41 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.37–7.33 (m, 1H), 7.02 (dd, *J*=8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.96–6.94 (m, 1H), 6.29 (dd, *J*=7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.21 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.42 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.00 (t, *J*=6.0 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 426 [M + H]⁺

40

【0381】

e) 4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルメトキシ)-1-(9-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-7-イル)ピリジン-2(1H)-オン塩酸塩

化学式: $C_{25}H_{24}ClN_5O_2$

精密質量: 461.16

分子量: 461.94

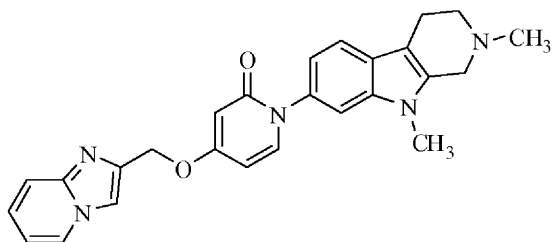
実施例 134 (工程 b) の手順に従うが、(4 - ベンジルオキシ) - 1 - (9 - (ジフルオロメチル) - 2 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン の代わりに、4 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イルメトキシ) - 1 - (9 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (102 mg、0.240 mmol) を使用して、表題化合物 (95 mg、86%) を黄色の固体として調製した。

 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.81 (d, $J = 7.0$, 1.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02–7.99 (m, 1H), 7.92 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H),7.66–7.62 (m, 2H), 7.52–7.49 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $J =$ 7.5, 3.0 Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.60 (t, $J =$ 6.0 Hz, 2H), 3.14–3.12 (m, 2H); ESI MS m/z 426 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 A) 98.5%(AUC), $t_R = 9.2$ 分

【0382】

実施例 138: 1 - (2, 9 - ジメチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 1 - (2, 9 - ジメチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン

化学式: $C_{26}H_{25}N_5O_2$

精密質量: 439.20

分子量: 439.51

実施例 134 (工程 a) の手順に従うが、(4 - ベンジルオキシ) - 1 - (9 - (ジフルオロメチル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン の代わりに、4 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イルメトキシ) - 1 - (9 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (57 mg、0.14 mmol) を使用して、表題化合物 (25 mg、62%) を黄色の固体として得た。

 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.54 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.47–7.36 (m, 7H), 6.95 (dd, $J = 8.5$, 1.5 Hz, 1H), 6.10 (dd, $J = 7.5$, 2.5 Hz, 1H),5.96 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.18–3.16 (m, 1H), 3.05–3.02 (m, 1H),

2.90–2.84 (m, 4H), 2.42–2.39 (m, 1H), 2.00–1.92 (m, 1H)

10

20

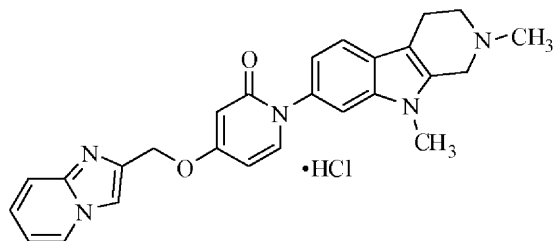
30

40

50

【 0 3 8 3 】

b) 1 - (2 , 9 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩



化学式: $C_{26}H_{26}ClN_5O_2$
 精密質量: 475.18
 分子量: 475.97

10

実施例 1 3 4 (工程 b) の手順に従うが、(4 - ベンジルオキシ) - 1 - (9 - (ジフルオロメチル) - 2 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オンの代わりに、1 - (2 , 9 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン (2 5 m g 、 0 . 0 5 6 m m o l) を使用して、表題化合物 (2 7 m g 、 9 8 %) を黄色の固体として調製した。

 ^1H NMR (500

20

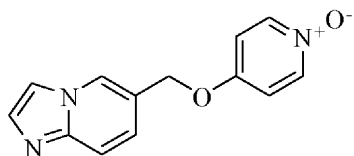
MHz, DMSO- d_6) δ 10.91 (br s, 1H), 8.86 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.87–7.79 (m, 2H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37–7.35 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 6.15–6.11 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.77 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 14.0, 6.0 Hz, 1H), 3.80–3.77 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.41–3.39 (m, 1H), 3.08–3.04 (m, 2H), 2.99 (s, 3H); ESI MS m/z 440 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 A) 97.1% (AUC), t_R = 9.8 分

【 0 3 8 4 】

実施例 1 3 9 : 1 - (2 , 9 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) - 4 - (4 - (トリフロロメチル) ベンジルオキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

30

a) 4 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルメトキシ) ピリジン 1 - オキシド



化学式: $C_{13}H_{11}N_3O_2$
 精密質量: 241.09
 分子量: 241.25

実施例 1 3 7 (工程 a) の手順に従うが、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルメタノールの代わりに、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルメタノール (2 . 9 1 g 、 1 9 . 6 m m o l) を使用して、表題化合物 (1 . 6 9 g 、 4 2 %) を橙色の固体として調製した。

40

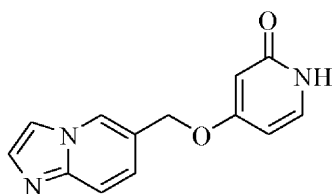
 ^1H NMR (300 MHz,

DMSO- d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.13–8.10 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.60–7.59 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 1H), 7.14–7.11 (m, 2H), 5.18 (s, 2H)

【 0 3 8 5 】

b) 4 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルメトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン

50

化学式: $C_{13}H_{11}N_3O_2$

精密質量: 241.09

分子量: 241.25

4 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルメトキシ) ピリジン 1 - オキシド (1 . 6 9 g 、 7 . 0 4 m m o l) を、無水酢酸 (2 0 m L) 中 1 4 0 で 4 時間加熱した。混合物を濃縮し、1 : 1 M e O H / H ₂ O (5 0 m L) の混合物中 8 0 で 3 時間加熱した。得られた溶液を濃縮した。残渣を部分的に i P r O H (7 5 m L) に溶解した。E t ₂ O (2 0 0 m L) を添加し、混合物を周囲温度で 1 時間放置した。得られた固体を濾過によって回収し、E t ₂ O で洗浄して、減圧下で乾燥した。固体を再び i P r O H および E t ₂ O に曝露し、固体を濾過によって除去した。濾液を濃縮して表題化合物 (0 . 4 7 g 、 2 8 %) を暗褐色の固体として得た。

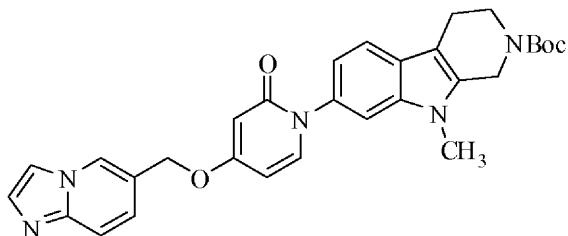
10

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.60 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.40–7.27 (m, 2H), 6.18 (dd, *J* = 7.3, 2.5 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H)

【 0 3 8 6 】

c) 7 - (4 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルメトキシ) - 2 - オキシピリジン - 1 (2 H) - イル) - 9 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル

20

化学式: $C_{30}H_{31}N_5O_4$

精密質量: 525.24

分子量: 525.60

実施例 1 3 3 (工程 b) の手順に従うが、4 - ベンジルオキシピリドンの代わりに、4 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルメトキシ) ピリジン - 2 (1 H) - オン (2 1 8 m g 、 0 . 9 0 1 m m o l) を使用して、表題化合物 (1 1 2 m g 、 2 6 %) を黄色の固体として調製した。

30

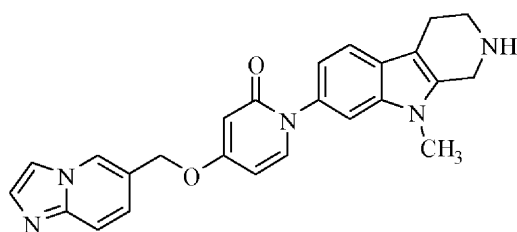
¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (s, 1H), 7.68–7.65 (m, 2H), 7.64–7.61 (m, 1H), 7.53–7.52 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28–7.26 (m, 1H), 7.22 (dd, *J* = 9.3, 1.5 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.03 (dd, *J* = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 5.06–5.04 (m, 2H), 4.70–4.57 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.79 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)

40

【 0 3 8 7 】

d) 4 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルメトキシ) - 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩

化学式: $C_{25}H_{23}N_5O_2$

精密質量: 425.19

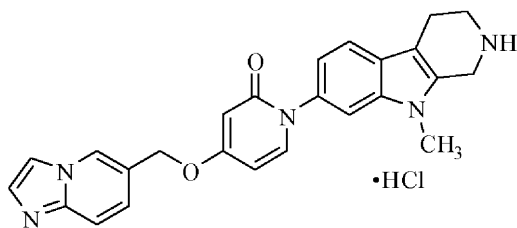
分子量: 425.48

実施例 135 (工程 d) の手順に従うが、7 - (4 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピリジン - 2 (1H) - イル) - 9 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (9H) - カルボン酸 tert - ブチルの代わりに、7 - (4 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イルメトキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 9 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (9H) - カルボン酸 tert - ブチル (112 mg、0.213 mmol) を使用して、粗製表題化合物を調製した。分取 HPLC (Phenomenex Luna C 18 (2)、250.0 × 21.2 mm、10 ミクロン、0.05 % TFA を含む H_2O および 0.05 % TFA を含む CH_3CN) によって表題化合物 (12 mg、13 %) をオフホワイトの膜として得た。

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (s, 1H), 7.67–7.65 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H 溶媒と重複), 7.22 (dd, J = 9.3, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.03 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 5.6 Hz, 2H)

【0388】

e) 4 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イルメトキシ) - 1 - (9 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩

化学式: $C_{25}H_{24}ClN_5O_2$

精密質量: 461.16

分子量: 461.94

実施例 134 (工程 b) の手順に従うが、(4 - ベンジルオキシ) - 1 - (9 - (ジフルオロメチル) - 2 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オンの代わりに、4 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イルメトキシ) - 1 - (9 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン (12 mg、0.028 mmol) を使用して、表題化合物 (14 mg、100 %) を淡黄色の固体として調製した。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.55 (br s, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.46 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 2.97 (t, J = 5.7 Hz, 2H); ESI MS m/z 426 $[M + H]^+$; HPLC (方法 A) >99% (AUC), t_R = 9.7 分

10

20

30

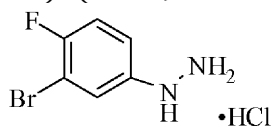
40

50

【 0 3 8 9 】

実施例 1 4 0 : 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (8 - フルオロ - 2 , 5 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) ヒドラジン塩酸塩



化学式: $C_6H_7BrClFN_2$

精密質量: 239.95

分子量: 241.49

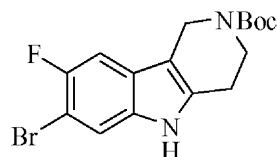
亜硝酸ナトリウム (4 . 2 g 、 6 0 m m o l) 溶液を、 3 - ブロモ - 4 - フルオロアニリン (1 1 . 2 g 、 5 8 . 9 m m o l) および濃 H C l (3 0 m L 、 0 . 3 6 M) の混合物に 0 で 3 0 分間滴下した。得られた透明な溶液を 4 5 分間攪拌し、 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (2 7 g 、 1 2 0 m m o l) の濃 H C l (3 0 m L) 溶液を 0 で 1 . 5 時間にわたって滴下した。混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。得られた沈殿物を濾過によって回収し、エタノールから結晶化して表題化合物 (6 . 2 g 、 4 2 %) を黄色の粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.24 (s, 3H), 8.42 (s,

1H), 7.36–7.30 (m, 2H), 7.03–6.98 (m, 1H)

【 0 3 9 0 】

b) 7 - ブロモ - 8 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸



化学式: $C_{16}H_{18}BrFN_2O_2$

精密質量: 368.05

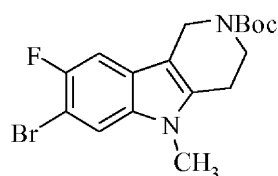
分子量: 369.23

(3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) ヒドラジン塩酸塩 (3 . 0 g 、 1 2 m m o l) 、 4 - オキシピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (2 . 4 8 g 、 1 2 . 5 m m o l) および濃 H C l (6 . 0 m L 、 7 2 m m o l) の混合物のエタノール (4 0 m L) 溶液を還流下で 1 8 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン (5 0 m L) に懸濁させ、二炭酸ジ - *tert* - ブチル (3 . 3 g 、 1 5 m m o l) およびトリエチルアミン (2 . 1 m L 、 3 0 m m o l) を添加した。混合物を周囲温度で 1 8 時間攪拌した。得られた透明な溶液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン / 酢酸エチル、1 : 0 ~ 1 : 1) で精製して、表題化合物 (0 . 9 g 、 2 0 %) を黄色の固体として得た。

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (br s, 1H), 7.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.14 (br s, 1H), 4.56 (br s 2H), 3.81 (br m 2H), 2.81 (br m 2H), 1.57 (s, 9H); ESI MS m/z 369 [$M + H$] $^+$

【 0 3 9 1 】

c) 7 - ブロモ - 8 - フルオロ - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル



化学式: $C_{17}H_{20}BrFN_2O_2$

精密質量: 382.07

分子量: 383.26

水素化ナトリウム (6 0 重量 % 鉱油中分散液、1 5 0 m g 、 3 . 6 6 m m o l) を、 7 - ブロモ - 8 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール -

2 (5 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (0 . 9 g 、 2 . 4 4 m m o l) の D M F (2 0 m l) 溶液に添加し、混合物を周囲温度で 4 0 分間攪拌した。ヨードメタン (0 . 2 5 m l 、 3 . 6 6 m m o l) を添加し、得られた懸濁液を 2 時間攪拌した。得られた混合物を初期体積の約 1 / 3 になるまで減圧下で濃縮し、水 (2 0 m l) で処理した。得られた沈殿物を濾過によって回収し、水およびジエチルエーテルで連続的に洗浄し、真空下で乾燥して表題化合物 (0 . 7 5 g 、 8 3 %) を黄色の固体として得た。

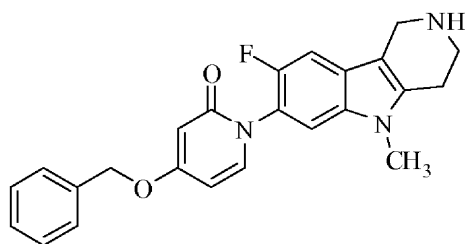
¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.45 (br s, 2H), 3.81 (br m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.78 (br m, 2H), 1.52 (s, 9H); ESI MS *m/z* 383 [M + H]⁺

10

【 0 3 9 2 】

d) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (8 - フルオロ - 5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン



化学式: C₂₄H₂₂FN₃O₂
 精密質量: 403.17
 分子量: 403.45

20

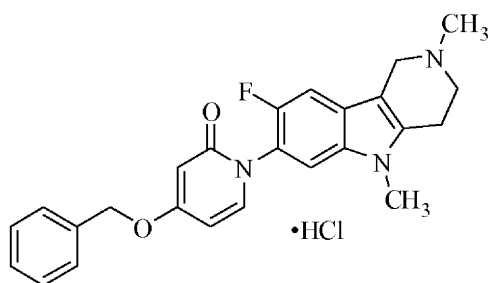
7 - ブロモ - 8 - フルオロ - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (7 2 0 m g 、 1 . 8 8 m m o l) 、 4 - ベンジルオキシピリドン (3 8 0 m g 、 1 . 9 m m o l) および C s ₂ C O ₃ (6 8 0 m g 、 2 . 1 m m o l) を D M S O (8 . 0 m l) に懸濁させ、得られた懸濁液を 1 5 分間脱気した。この系をアルゴンで置換した。次いで、8 - ヒドロキシキノリン (8 7 m g 、 0 . 6 0 m m o l) およびヨウ化銅 (1 1 4 m g 、 0 . 5 9 9 m m o l) を添加した。この脱気 / アルゴン置換プロセスをさらに 2 回繰り返し、反応混合物をアルゴン下 1 3 3 ° で 1 8 時間加熱した。反応混合物を冷却し、15 % 濃水酸化アンモニウムのメタノール溶液 (2 5 m l) で希釈し、周囲温度で 3 0 分間攪拌した。反応物をジクロロメタン (7 5 m l) でさらに希釈した。この溶液をシリカゲルで濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を C H ₂ C l ₂ で希釈し、H₂O (2 5 m l) およびブラインで洗浄した (5 0 m l で 3 回) 。合わせた有機物を N a ₂ S O ₄ で乾燥し、乾燥するまで濃縮した。粗製材料をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、 (1 : 1 ヘキサン / E t O A c) / (1 0 : 1 : 0 . 1 ジクロロメタン / メタノール / 濃水酸化アンモニウム) 、 1 : 0 ~ 0 : 1) で精製して、粗製 7 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 8 - フルオロ - 5 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (2 8 0 m g) を黄色の油として得た。この油をジクロロメタン (3 m l) に溶解し、T F A (1 m l) を添加した。反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、濃縮し、真空下で一晩乾燥して表題化合物 (2 0 0 m g) を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した: ESI MS *m/z* 404 [M + H]⁺。

30

40

【 0 3 9 3 】

e) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (8 - フルオロ - 2 , 5 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩



化学式: $C_{25}H_{25}ClFN_3O_2$
 精密質量: 453.16
 分子量: 453.94

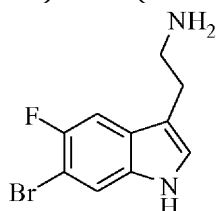
4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (8 - フルオロ - 5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラ
 ヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (100 mg , 0 . 26 mmol) のジクロロメタン / 酢酸 (1 % 酢酸、10 mL) 溶
 液に、ホルムアルデヒド (37 % 水溶液、22 μ L、0 . 74 mmol) および $NaBH$
 (OAc) $_3$ (316 mg、1 . 49 mmol) を順次添加した。反応混合物を室温で2
 . 5 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 に溶解した。有機層を
 H_2O および 5 % $LiCl$ 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過および濃縮した
 。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、 CH_2Cl_2 / (10 : 1 : 0 . 1 CH
 $_2Cl_2$ / $MeOH$ / NH_4OH)、0 : 1 ~ 1 : 1) で精製して、4 - (ベンジルオキシ)
 - 1 - (8 - フルオロ - 2 , 5 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H -
 ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (78 mg、
 38 %) を黄色の固体として得た。この遊離塩基を 1 . 25 M の HCl / メタノールを用
 いて HCl 塩に変換して表題化合物 (75 mg、95 %) をオフホワイトの固体として得
 た。

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.53–7.33 (m, 7H), 7.27 (d, J = 10.5 Hz,
 1H), 7.28 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.79 (br s, 2H),
 3.67 (s, 3H), 3.03–3.00 (m, 4H), 2.64 (s, 3H); ESI MS m/z 418 $[M + H]^+$; HPLC (方法
 A) 95.7% (AUC), t_R = 14.5 分

【 0394 】

実施例 141 : 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (6 - フルオロ - 9 - メチル - 2 , 3 , 4
 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2
 (1 H) - オン塩酸塩の調製

a) 2 - (6 - ブロモ - 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) エタンアミン

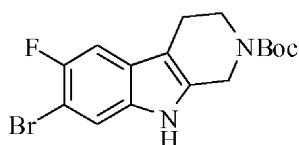


化学式: $C_{10}H_{10}BrFN_2$
 精密質量: 256.00
 分子量: 257.10

4 , 4 - ジエトキシブタン - 1 - アミン (4 . 72 g、29 . 3 mmol) を、(3 -
 ブロモ - 4 - フルオロフェニル) ヒドラジン塩酸塩 (6 . 4 g、27 mmol) に添加し
 た。開放した丸底フラスコ中の得られた混合物を 180 に予熱した油浴に入れた。混合
 物を 180 で 2 . 5 時間撹拌した後、120 まで冷却した。メタノール (300 mL)
 を添加し、混合物を周囲温度で 18 時間撹拌した。得られた懸濁液をシリカゲルプラグ
 で濾過した後、シリカゲルをメタノールで洗浄した (300 mL で 5 回) 。合わせたメタ
 ノール画分を真空下で濃縮して粗製表題化合物 (8 . 1 g) を黄色の固体として得、これ
 をさらに精製せずに次の工程で使用した: ESI MS m/z 257 $[M + H]^+$ 。

【 0395 】

b) 7 - ブロモ - 6 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インド
 ール - 2 (9 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル



化学式: $C_{16}H_{18}BrFN_2O_2$
 精密質量: 368.05
 分子量: 369.23

グリオキシル酸 (8.6 g、95 mmol) を、2-(6-ブロモ-5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エタンアミン (8.1 g、31 mmol) の 2 N の HCl 溶液 (150 mL) に添加し、得られた溶液の pH を 6 N の NaOH 溶液で pH 3.5 に調整した。反応混合物を周囲温度で 18 時間撹拌した。この溶液を 6 N の NaOH 溶液で pH 5.5 に調整した。得られた沈殿物を濾過によって回収し、真空下で乾燥して黄色の固体を得た。黄色の固体を 2 N の HCl (100 mL) に懸濁させ、得られた混合物を還流下で 4.5 時間撹拌した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、2 N の水酸化ナトリウム溶液を添加して pH 10 に調整した。得られた沈殿物を濾過によって回収し、真空下で乾燥して 7-ブロモ-6-フルオロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3, 4-b]インドールおよび 6-ブロモ-7-フルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール (2.0 g、23%) の粗製混合物を黄色の固体として得た。混合物 (1.9 g、7.1 mmol) をジクロロメタン (100 mL) に懸濁させ、炭酸ジ-tert-ブチル (1.85 g、8.7 mmol) を添加し、続いて DMAP (100 mg、0.82 mmol) を添加した。反応混合物を周囲温度で 18 時間撹拌し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル、0:1~1:1) によって 2 回精製して、表題化合物 (300 mg、12%) を淡黄色の固体として得た。

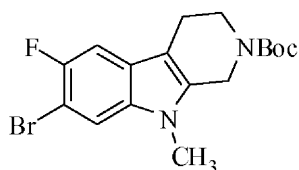
10

20

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.75 (br m, 2H), 2.73 (br m, 2H), 1.56 (s, 9H); ESI MS m/z 369 [M + H] $^+$

【0396】

c) 7-ブロモ-6-フルオロ-9-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[3, 4-b]インドール-2(9H)-カルボン酸 tert-ブチル



化学式: $C_{17}H_{20}BrFN_2O_2$
 精密質量: 382.07
 分子量: 383.26

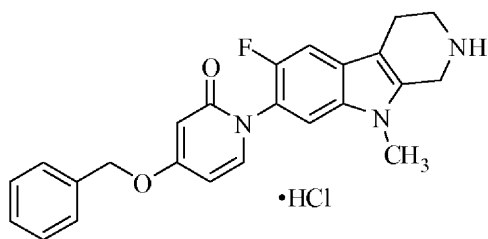
30

水素化ナトリウム (60 重量% 鉱油中分散液、25 mg、0.60 mmol) を、7-ブロモ-6-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[3, 4-b]インドール-2(9H)-カルボン酸 tert-ブチル (150 mg、0.40 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に窒素下室温で添加し、周囲温度で 1 時間撹拌した。ヨウ化メチル (230 mg、0.16 mL、0.60 mmol) を添加し、反応混合物を 1 時間撹拌した。得られた混合物を初期体積のおよそ 1/3 になるまで減圧下で濃縮し、水 (20 mL) で処理した。得られた沈殿物を濾過によって回収し、水およびジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥して表題化合物 (140 mg、91%) を黄色の粉末として得た: ESI MS m/z 383 [M + H] $^+$ 。

40

【0397】

d) 4-(ベンジルオキシ)-1-(6-フルオロ-9-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3, 4-b]インドール-7-イル)ピリジン-2(1H)-オン塩酸塩



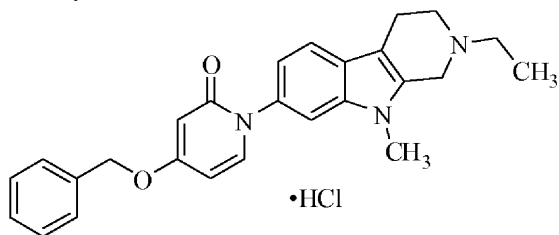
化学式: $C_{24}H_{23}ClFN_3O_2$
 精密質量: 439.15
 分子量: 439.91

7 - ブロモ - 6 - フルオロ - 9 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カルボン酸 tert - ブチル (1 6 0 m g 、 0 . 4 0 m m o l) 、 4 - ベンジルオキシピリドン (8 0 m g 、 0 . 3 3 m m o l) および Cs_2CO_3 (3 9 0 m g 、 0 . 3 8 m m o l) を DMSO (8 . 0 m L) に懸濁させ、真空下で 1 5 分間脱気した。次いで、この系をアルゴンで置換し、8 - ヒドロキシキノリン (3 0 m g 、 0 . 1 8 m m o l) およびヨウ化銅 (8 0 m g 、 0 . 4 0 m m o l) を添加した。この脱気 / アルゴン置換プロセスを 2 回繰り返し、反応混合物をアルゴン下 1 3 3 °C で 1 8 時間加熱した。混合物を冷却し、15 % 濃水酸化アンモニウム / メタノール (2 5 m L) で希釈し、周囲温度で 3 0 分間撹拌した。反応物を CH_2Cl_2 (7 5 m L) でさらに希釈し、シリカゲルで濾過し、濃縮した。濃縮物を CH_2Cl_2 で希釈し、 H_2O (2 5 m L) およびブラインで洗浄した (5 0 m L で 3 回) 。合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、乾燥するまで減圧下で濃縮した。粗製材料をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、(1 : 1 ヘキサン / EtOAc) / (1 0 : 1 : 0 . 1 ジクロロメタン / メタノール / 濃水酸化アンモニウム) 、 1 : 0 ~ 0 : 1) で精製して、所望の生成物を含有する 7 5 m g の粗製材料を得た。粗製混合物を、ジクロロメタンおよびメタノールの混合物 (1 : 1 、 5 m L) に溶解し、TFA (2 m L) で処理し、周囲温度で 3 0 分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をイオン交換クロマトグラフィー (SCX - 2 カラム、5 g) によって中和した。予備の TLC (シリカゲル、1 0 : 1 : 0 . 1 ジクロロメタン / メタノール / 濃水酸化アンモニウム) で精製して、表題化合物 (1 2 m g 、 1 0 %) の遊離塩基を白色の発泡体として得た : ESI MS m/z 404 $[M + H]^+$ 。この遊離塩基をメタノール (2 5 m L) に溶解し、HCl 溶液 (1 . 2 5 M のメタノール溶液、0 . 1 m L 、 0 . 1 3 m m o l) で処理した。反応混合物を周囲温度で 5 分間超音波処理した。この混合物を濃縮し、得られた残渣を水 (5 m L) から凍結乾燥して表題化合物 (1 4 m g 、 8 %) を白色の粉末として得た。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.56 (br s, 2H), 7.61 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50–7.37 (m, 6H), 6.14–6.12 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.46 (br s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.43 (br m, 2H), 2.94 (m, 2H); ESI MS m/z 404 $[M + H]^+$; HPLC (方法 A) 95.7% (AUC), t_R = 14.8 分

【 0 3 9 8 】

実施例 1 4 2 : 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - エチル - 9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩の調製



化学式: $C_{26}H_{28}ClN_3O_2$
 精密質量: 449.19
 分子量: 449.97

4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン塩酸塩 (1 2

0 mg、0.28 mmol) のジクロロメタン/酢酸 (1% 酢酸、10 mL) 溶液に、アセトアルデヒド (0.50 mL、13 mmol) および $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.0 g、4.7 mmol) を順次添加した。反応混合物を周囲温度で1時間撹拌した。この混合物を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、(1:1ヘキサン/EtOAc) / (10:1:0.1ジクロロメタン/メタノール/濃水酸化アンモニウム)、1:0~0:1) で精製して、4-(ベンジルオキシ)-1-(2-エチル-9-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-7-イル)ピリジン-2(1H)-オン (120 mg、72%) を白色の固体として得た。この遊離塩基を1.25 MのHCl/メタノールを用いてHCl塩に変換して表題化合物 (120 mg、95%) をオフホワイトの固体として得た。

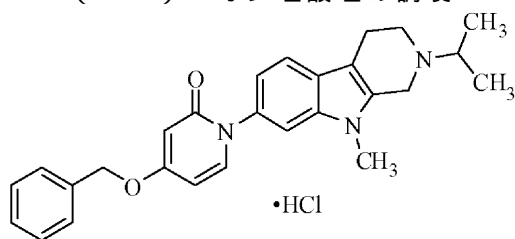
10

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.57 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.54–7.34 (m, 7H), 6.97 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J=7.5, 2.0$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.45–3.18 (4H, 溶媒ピークと重複), 3.26 (br m, 2H), 2.96 (m, 2H), 1.33 (br m, 3H); ESI MS m/z 414 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 A) 95.7% (AUC), $t_R=14.6$ 分

【0399】

実施例 143: 4-(ベンジルオキシ)-1-(2-イソプロピル-9-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-7-イル)ピリジン-2(1H)-オン塩酸塩の調製

20



化学式: $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_2$

精密質量: 463.20

分子量: 464.00

2-ブロモプロパン (1.5 mL、16 mmol) を、4-(ベンジルオキシ)-1-(9-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-7-イル)ピリジン-2(1H)-オン塩酸塩 (138 mg、0.327 mmol) および Cs_2CO_3 (1.2 g、3.7 mmol) の混合物のアセトニトリル (25 mL) 溶液に添加した。この混合物を55℃で72時間撹拌した。得られた混合物を冷却し、沈殿物を濾別した。母液を真空下で濃縮した。残渣を予備 TLC (シリカゲル、10:1:0.1ジクロロメタン/メタノール/濃水酸化アンモニウム) で精製して、4-(ベンジルオキシ)-1-(2-イソプロピル-9-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-7-イル)ピリジン-2(1H)-オンを得た。この遊離塩基を1.25 MのHCl/メタノールを用いてHCl塩に変換して表題化合物 (26 mg、19%) をオフホワイトの固体として得た。

30

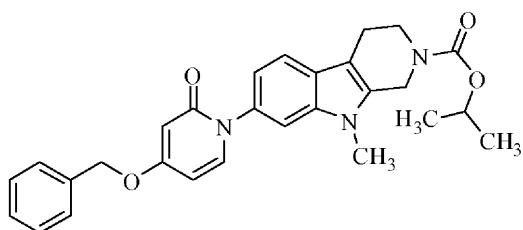
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (s, 1H), 7.56 (d, $J=4.5$ Hz, 2H), 7.52–7.38 (m, 6H), 7.01 (dd, $J=4.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.11 (dd, $J=4.5, 1.0$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.60–4.53 (m, 2H), 3.78–3.70 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.40–3.28 (m, 1H), 3.18–2.98 (m, 2H), 1.44–1.39 (m, 6H); ESI MS m/z 428 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (方法 A) 95.7% (AUC), $t_R=15.1$ 分

40

【0400】

実施例 144: 7-(4-(ベンジルオキシ)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-9-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-2(9H)-カルボン酸イソプロピルの調製

50



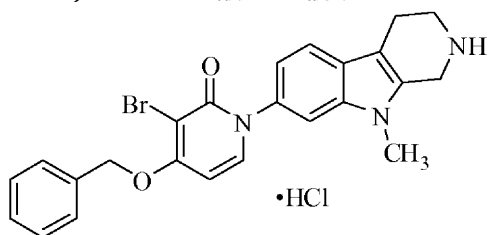
化学式: $C_{28}H_{29}N_3O_4$
 精密質量: 471.22
 分子量: 471.55

実施例 143 の手順に従って、アセトニトリル / 水からの凍結乾燥後に、表題化合物 (12 mg、8%) を第 2 の生成物として、かつオフホワイトの粉末として得た。

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.50–7.32 (m, 7H), 6.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.34 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.05–5.00 (m, 1H), 4.72–4.58 (m, 2H), 3.79 (br m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 1.42–1.32 (m, 6H); ESI MS m/z 472 $[M + H]^+$; HPLC (方法 A) 95.7% (AUC), $t_R = 19.9$ 分

【0401】

実施例 145: 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - ブロモ - 1 - (9 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン塩酸塩の調製



化学式: $C_{24}H_{23}BrClN_3O_2$
 精密質量: 499.07
 分子量: 500.82

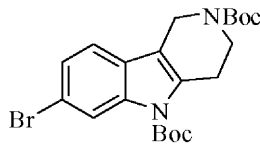
2 - ブロモプロパン (0.25 mL、2.7 mmol) を、4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (9 - メチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オンの DMSO (5 mL) 溶液に添加した。反応混合物を 55 で 3 日間攪拌した。混合物を、重炭酸ナトリウムの飽和溶液で希釈し、ジクロロメタンで抽出した (50 mL で 3 回)。合わせた有機物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。予備 TLC (シリカゲル、10 : 1 : 0.1 ジクロロメタン / メタノール / 濃水酸化アンモニウム) で精製して表題化合物の遊離塩基を得た。この遊離塩基を 2.5 M の HCl / メタノールを用いて HCl 塩に変換して、アセトニトリル / 水からの凍結乾燥後に、表題化合物 (15 mg、14%) を黄色の固体として得た。

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.53–7.30 (m, 6H), 7.05 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.62–3.55 (m, 2H), 3.22–3.02 (m, 2H); ESI MS m/z 465 $[M + H]^+$; HPLC (方法 A) 95.7% (AUC), $t_R = 15.3$ 分

【0402】

実施例 146: 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン二塩酸塩の調製

a) 7 - ブロモ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2, 5 - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル



化学式: $C_{21}H_{27}BrN_2O_4$
 精密質量: 450.12
 分子量: 451.35

7 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H)
 - カルボン酸 tert - ブチル (1 . 0 0 g 、 2 . 8 5 m m o l) 、 B o c ₂ O (6 8 3
 m g 、 3 . 1 3 m o l) およびトリエチルアミン (0 . 7 3 m L 、 5 . 7 m m o l) の塩
 化メチレン (3 0 m L) 溶液に、D M A P (5 0 m g 、 0 . 4 1 m m o l) を室温で添加
 し、反応が 1 8 時間進行した。混合物を 0 . 5 N の H C l で洗浄し、有機相を除去し、N
 a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過して、乾燥するまで濃縮した。粗製標記生成物 (1 . 2 5 g 、
 9 8 %) を橙色の固体として回収した。

10

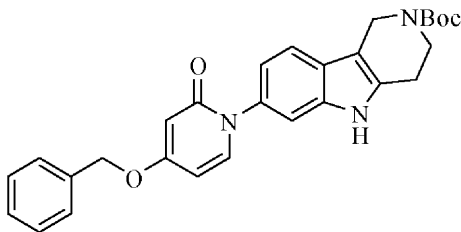
¹H NMR

(500 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (br s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.25 Hz,
 1H), 4.54 (br s, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.07 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.66 (s, 9H), 1.50 (s, 9H)

【 0 4 0 3 】

b) 7 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4
 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 tert
 - ブチル

20



化学式: $C_{28}H_{29}N_3O_4$
 精密質量: 471.22
 分子量: 471.55

上記化合物を、実施例 1 (工程 c) の手順に従って、7 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ -
 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 , 5 - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル (1 . 2 4 g 、 2 . 7 2 m m o l) および 4 - ベンジルオキシピリドン (5 4 7 m g 、 2 .
 7 2 m m o l) から調製した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキ
 サン / 酢酸エチル、1 0 0 : 0 ~ 8 0 : 2 0 ~ 5 0 : 5 0 ~ 2 5 : 7 5 ~ 0 : 1 0 0) で
 精製して、表題化合物 (1 5 5 m g 、 1 0 %) を黄色の固体として得た。

30

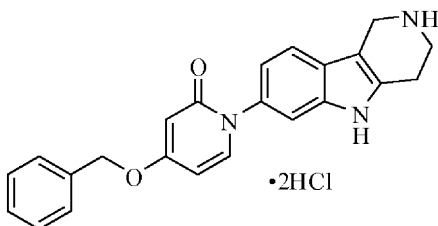
¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ 9.40 (br s, 1H), 7.44–7.38 (m, 5H), 7.30 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.2 Hz,
 1H), 7.16 (s, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.12–6.09 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.46 (br
 s, 2H), 3.70 (br m, 2H), 2.54 (br m, 2H), 1.50 (s, 9H)

【 0 4 0 4 】

40

c) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4
 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン二塩酸塩



化学式: $C_{23}H_{23}Cl_2N_3O_2$
 精密質量: 443.12
 分子量: 444.35

上記化合物を、実施例 1 (工程 d) の手順に従って、7 - (4 - (ベンジルオキシ) -
 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 -

50

b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル (1 5 0 m g 、 0 . 3 2 m m o l) から調製した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (4 g I S C O カラム、溶離液 : 塩化メチレンおよびメタノール / アンモニア混合物 (1 0 : 1) 、勾配 : 1 0 0 % 塩化メチレン ~ 8 5 % 塩化メチレン、3 0 分間) で精製して、遊離塩基を黄色の固体として得た。これをピス - H C l 塩 (2 N の H C l / E t ₂ O の C H ₂ C l ₂) に変換して表題化合物 (3 6 m g 、 2 6 %) を黄色の固体として得た。

融点 240 °C 分解; ¹H NMR (500 MHz,

CD₃OD) δ 7.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H),

7.42–7.36 (m, 4H), 7.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 7.6, 2.5 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 2.5

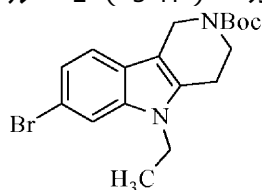
Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.64 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H); ESI

MS *m/z* 372 [M + H]⁺; HPLC (方法 A) 95.0% (AUC), *t_R* = 12.2 分

【 0 4 0 5 】

実施例 1 4 7 : 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - エチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オンニ塩酸塩の調製

a) 7 - ブロモ - 5 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル



化学式: C₁₈H₂₃BrN₂O₂
 精密質量: 378.09
 分子量: 379.29

上記化合物を、実施例 1 (工程 b) の手順に従って、7 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル (5 0 0 m g 、 1 . 4 3 m m o l) から調製した。これにより、表題化合物 (5 2 0 m g 、 9 6 %) を黄橙色の固体として得た。

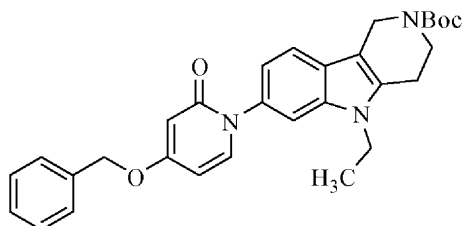
¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ 7.36 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.96

(q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.76 (br m, 2H), 2.71 (br m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

【 0 4 0 6 】

b) 7 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル



化学式: C₃₀H₃₃N₃O₄
 精密質量: 499.25
 分子量: 499.60

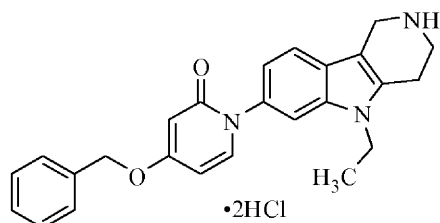
上記化合物を、実施例 1 (工程 c) の手順に従って、7 - ブロモ - 5 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 (5 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル (5 0 0 m g 、 1 . 3 2 m m o l) および 4 - ベンジルオキシピリドン (2 6 5 m g 、 1 . 3 2 m m o l) から調製した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン / E t O A c 、 1 0 0 : 0 ~ 8 0 : 2 0 ~ 5 0 : 5 0 ~ 2 5 : 7 5 ~ 0 : 1 0 0) で精製して、表題化合物 (3 1 7 m g 、 4 8 %) を黄色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ

7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.44–7.37 (m, 5H), 7.32–7.29 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H),
 6.10–6.03 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.66 (br s, 2H), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.86 (br m, 2H),
 2.84 (br m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

【 0 4 0 7 】

c) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (5 - エチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H -
 - ピリド [4, 3 - b] インドール - 7 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン二塩酸塩



化学式: C₂₅H₂₇Cl₂N₃O₂
 精密質量: 471.15
 分子量: 472.41

10

上記化合物を、実施例 1 (工程 d) の手順に従って、7 - (4 - (ベンジルオキシ) -
 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 5 - エチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリ
 ド [4, 3 - b] インドール - 2 (5H) - カルボン酸 tert - ブチル (315 mg、
 0.631 mmol) から調製して表題化合物 (207 mg、74%) を黄色の固体とし
 て得た。

20

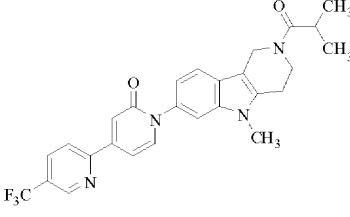
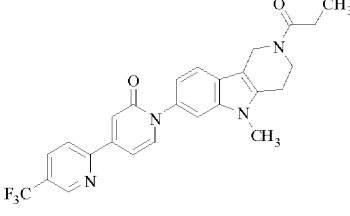
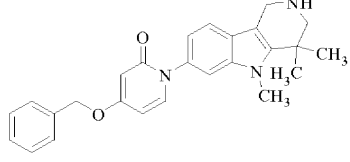
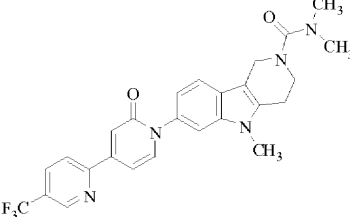
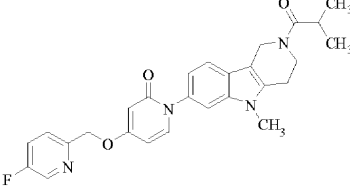
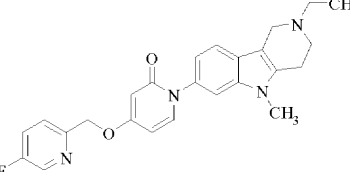
融点 176–181 °C; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.83 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.62–
 7.57 (m, 2H), 7.45–7.40 (m, 5H), 7.09 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 7.5, 2.3$ Hz,
 1H), 6.36 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.23 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.68 (t, J
 = 6.1 Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ESI MS m/z 400 [M + H]⁺;
 HPLC (方法 A) >99% (AUC), $t_R = 13.2$ 分

【 0 4 0 8 】

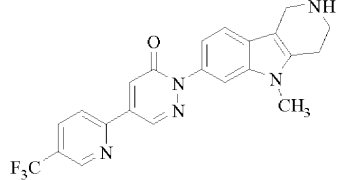
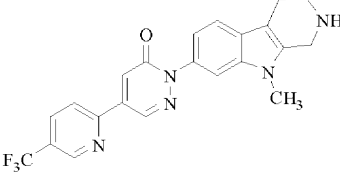
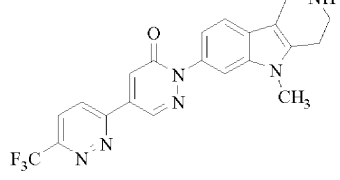
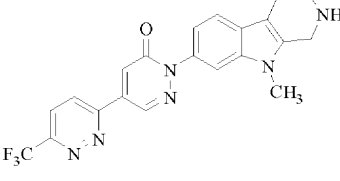
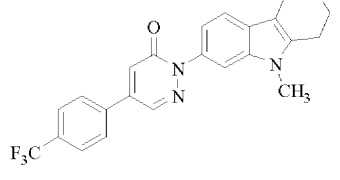
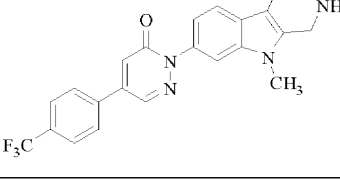
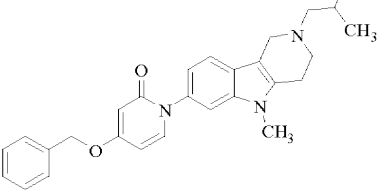
本発明のさらなる実施形態に従って、以下の化合物が提供され、それらは、上に示しか
 つ記載した方法と同様に合成し得る。

30

【 0 4 0 9 】

化合物名	構造	
1- (2-イソブチル-5-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-7-イル) -4- (5- (トリフロロメチル) ピリジン-2-イル) ピリジン-2 (1H) -オン		
1- (5-メチル-2-プロピオニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-7-イル) -4- (5- (トリフロロメチル) ピリジン-2-イル) ピリジン-2 (1H) -オン		10
4- (ベンジルオキシ) -1- (4, 4, 5-トリメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-7-イル) ピリジン-2 (1H) -オン		20
N, N, 5-トリメチル-7- (2-オキソ-4- (5- (トリフロロメチル) ピリジン-2-イル) ピリジン-1 (2H) -イル) -3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-2 (5H) -カルボキサミド		
4- ((5-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ) -1- (2-イソブチル-5-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-7-イル) ピリジン-2 (1H) -オン		30
1- (2-エチル-5-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-7-イル) -4- ((5-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ) ピリジン-2 (1H) -オン		

化合物名	構造	
1- (2- (3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) -5-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-7-イル) -4- (5- (トリフロオロメチル) ピリジン-2-イル) ピリジン-2 (1H) -オン		
1- (2- (3-ヒドロキシ-3-メチルブタノイル) -5-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-7-イル) -4- (5- (トリフロオロメチル) ピリジン-2-イル) ピリジン-2 (1H) -オン		10
1- (2- (2-ヒドロキシアセチル) -5-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-7-イル) -4- (5- (トリフロオロメチル) ピリジン-2-イル) ピリジン-2 (1H) -オン		20
4- (ベンジルオキシ) -1- (2-イソプロピル-9-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-ピリド [3, 4-b] インドール-7-イル) ピリジン-2 (1H) -オン		
7- (4- (ベンジルオキシ) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -9-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [3, 4-b] インドール-2 (9H) -カルボン酸イソプロピル		30
1- (5-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-7-イル) -4- (5- (トリフロオロメチル) ピラジン-2-イル) ピリジン-2 (1H) -オン		
1- (9-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-ピリド [3, 4-b] インドール-7-イル) -4- (5- (トリフロオロメチル) ピラジン-2-イル) ピリジン-2 (1H) -オン		40

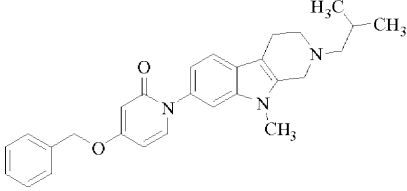
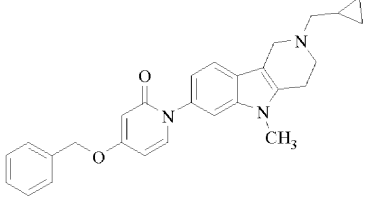
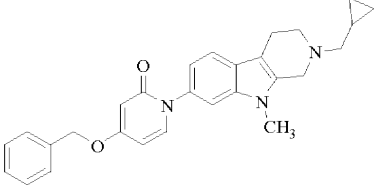
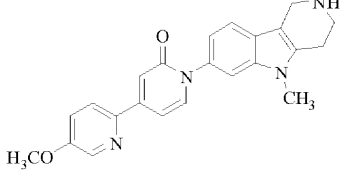
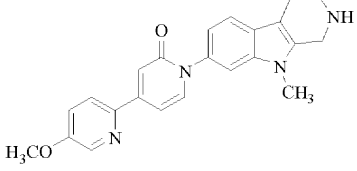
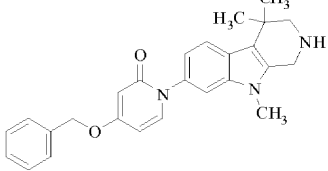
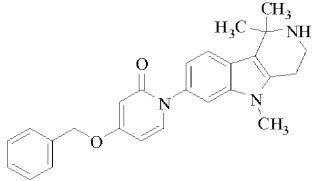
化合物名	構造
2- (5-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-7-イル) -5- (5- (トリフロオロメチル) ピリジン-2-イル) ピリダジン-3 (2H) -オン	
2- (9-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-ピリド [3, 4-b] インドール-7-イル) -5- (5- (トリフロオロメチル) ピリジン-2-イル) ピリダジン-3 (2H) -オン	
2- (5-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-7-イル) -5- (6- (トリフロオロメチル) ピリダジン-3-イル) ピリダジン-3 (2H) -オン	
2- (9-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-ピリド [3, 4-b] インドール-7-イル) -5- (6- (トリフロオロメチル) ピリダジン-3-イル) ピリダジン-3 (2H) -オン	
2- (5-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-7-イル) -5- (4- (トリフロオロメチル) フェニル) ピリダジン-3 (2H) -オン	
2- (9-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-ピリド [3, 4-b] インドール-7-イル) -5- (4- (トリフロオロメチル) フェニル) ピリダジン-3 (2H) -オン	
4- (ベンジルオキシ) -1- (2-イソブチル-5-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-7-イル) ピリジン-2 (1H) -オン	

10

20

30

40

化合物名	構造	
4- (ベンジルオキシ) -1- (2-イソブチル-9-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-ピリド [3, 4-b] インドール-7-イル) ピリジン-2 (1H) -オン		
4- (ベンジルオキシ) -1- (2- (シクロプロピルメチル) -5-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-7-イル) ピリジン-2 (1H) -オン		10
4- (ベンジルオキシ) -1- (2- (シクロプロピルメチル) -9-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-ピリド [3, 4-b] インドール-7-イル) ピリジン-2 (1H) -オン		20
4- (5-メトキシピリジン-2-イル) -1- (5-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-7-イル) ピリジン-2 (1H) -オン		30
4- (5-メトキシピリジン-2-イル) -1- (9-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-ピリド [3, 4-b] インドール-7-イル) ピリジン-2 (1H) -オン		40
4- (ベンジルオキシ) -1- (4, 4, 9-トリメチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-ピリド [3, 4-b] インドール-7-イル) ピリジン-2 (1H) -オン		
4- (ベンジルオキシ) -1- (1, 1, 5-トリメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-7-イル) ピリジン-2 (1H) -オン		

化合物名	構造	
4-(ベンジルオキシ)-1-(1,1,3,3,5-ペンタメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-7-イル)ピリジン-2(1H)-オン		
4-(ベンジルオキシ)-1-(3,3,5-トリメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-7-イル)ピリジン-2(1H)-オン		10
1-(5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-7-イル)-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ピリジン-2(1H)-オン		
1-(9-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-7-イル)-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ピリジン-2(1H)-オン		20
1-(5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-7-イル)-4-(4-(メチルスルフィニル)フェニル)ピリジン-2(1H)-オン		
1-(9-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-7-イル)-4-(4-(メチルスルフィニル)フェニル)ピリジン-2(1H)-オン		30
1-(5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-7-イル)-4-(5-(メチルチオ)ピリジン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン		
1-(9-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-7-イル)-4-(5-(メチルチオ)ピリジン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン		40

【 0 4 1 0 】

ヒトのメラニン凝集ホルモン (MCH₁) 受容体についての結合アッセイ I化合物のヒトのMCH₁受容体との親和性の評価を、MacDonaldらの「Molecu

lar characterization of the melanin-concentrating hormone/receptor complex: identification of critical residues involved in binding and activation”, Mol Pharmacol., 58:217 (2000)」に記載されているように、トランスフェクトされたチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞で達成し、放射性リガンド結合アッセイで決定した。細胞膜ホモジネート (5 µg タンパク質) を 25 mM の HEPES / TRIS (pH 7.4)、5 mM の MgCl₂、1 mM の CaCl₂ および 0.5 % ウシ血清アルブミン (BSA) を含有する緩衝剤中、試験化合物の非存在下または存在下で、0.1 nM [¹²⁵I] [Phe¹³, Tyr¹⁹] - MCH と共に 22 °C で 60 分間インキュベートした。0.1 µM の MCH の存在下で、非特異的結合を決定した。インキュベーション後、試料をガラス繊維フィルター (GF/B、Packard 社製) を通して真空下で急速濾過し、96 - 試料細胞ハーベスター (Unifilter、Packard 社製) を用いて、25 mM の HEPES / TRIS (pH 7.4)、500 mM の NaCl、5 mM の MgCl₂、1 mM の CaCl₂ および 0.1 % BSA を含有する氷冷した緩衝剤で数回洗い流した。フィルターを乾燥した後、シンチレーションカクテル (Microscint 0、Packard 社製) を用いて、シンチレーションカウンター (Topcount、Packard 社製) で放射能を計算した。

【0411】

その結果を対照放射性リガンド特異結合の阻害率として表わす。IC₅₀ 値 (対照特異結合の半数阻害を引き起こす濃度) およびヒル係数 (n_H) を、ヒルの式の曲線当てはめを用いて競合曲線の非線形回帰分析によって決定した。阻害定数 (K_i) は、チェン - プルソフ式: (K_i = IC₅₀ / (1 + (L / K_D))) (式中、L = アッセイにおける放射性リガンドの濃度であり、K_D = 放射性リガンドの受容体との親和性である) から計算した。

【0412】

ヒトのメラニン凝集ホルモン (MCH₁) 受容体についての結合アッセイ II

化合物のヒトの MCH₁ 受容体との親和性の評価は、4 - (3, 4, 5 - トリトリウムベンジルオキシ) - 1 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オンおよび Euroscreen から入手したヒトの MCH₁ 受容体を発現している安定な CHO - K1 細胞 (バッチ No. 1138) から調製した膜を用いて達成した。細胞膜ホモジネート (8.92 µg タンパク質) を、50 mM の TRIS - HCl 緩衝剤 (pH 7.4) 中、試験化合物の非存在下または存在下で、1.4 nM の [³H] - 標識化合物と共に 25 °C で 60 分間インキュベートした。非特異的結合を 50 µM の 1 - (5 - (4 - シアノフェニル) ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - イル) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフロロメチル) フェニル) - 1 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロピル) 尿素の存在下で決定した。インキュベーション後、試料を Skatron 11731 フィルターを通して真空下で急速濾過し、0.5 % ポリエチレンイミンに予浸し、Skatron 細胞ハーベスターを用いて、氷冷した 50 mM の TRIS - HCl 緩衝剤 (pH 7.4) で洗浄した (洗浄設定 9, 9, 0)。フィルターは、シンチレーションカクテル (Ultima Gold MV、Perkin Elmer 社製) を用いて、液体シンチレーションカウンター (Tri-Carb 2100TR、Packard 社製) で放射能を計算した。

【0413】

その結果を対照放射性リガンド特異結合の阻害率として表わす。IC₅₀ 値 (対照特異結合の半数阻害を引き起こす濃度) およびヒル係数 (n_H) を、ヒルの式の曲線当てはめを用いて競合曲線の非線形回帰分析によって決定した。阻害定数 (K_i) は、チェン - プルソフ式: (K_i = IC₅₀ / (1 + (L / K_D))) (式中、L = アッセイにおける放射性リガンドの濃度であり、K_D = 放射性リガンドの受容体との親和性である) から計算した。

【0414】

上記方法によって、表 1 に記載の化合物を合成し、生物学的活性について試験した。表

10

20

30

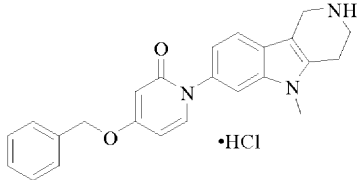
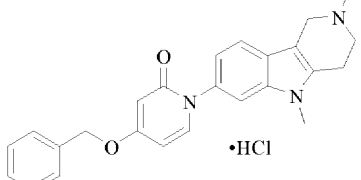
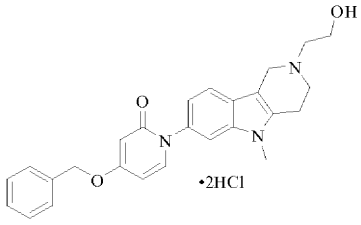
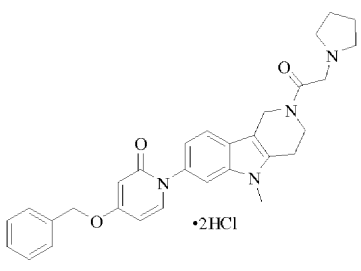
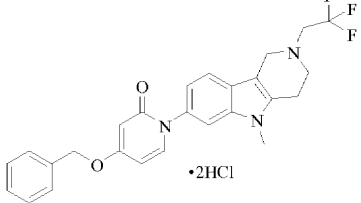
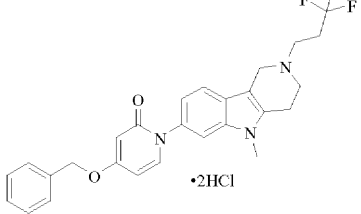
40

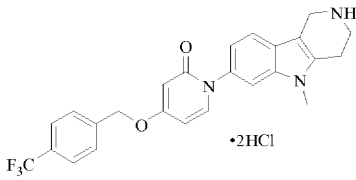
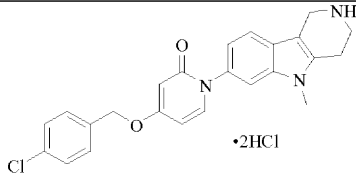
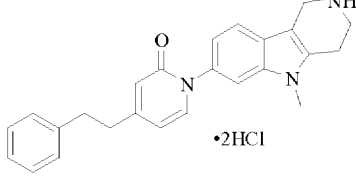
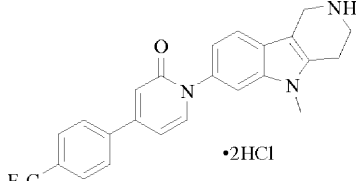
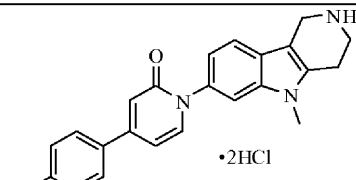
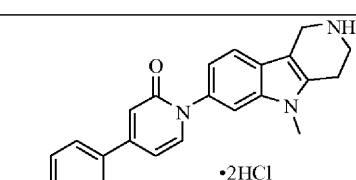
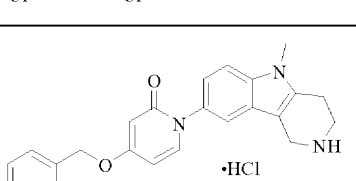
50

1の全ての化合物はMCH₁結合アッセイIまたはIIにおいて3.5 μM以下のK_iを示した。

【0415】

【表1】

実施例 番号	構造	質量 スペクトル	¹ H NMRデータ	
1		386	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.61–7.57 (2 × d, 2H), 7.47–7.46 (m, 3H), 7.43–7.40 (m, 2H), 7.37–7.34 (m, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.33 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 6.16 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.20 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H)	10
2		400	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.57 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.47–7.46 (m, 3H), 7.43–7.34 (m, 3H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.29 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.13 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.75 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 1H), 4.38 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.64–3.58 (m, 1H), 3.29–3.26 (m, 2H, 溶媒により一部が不明瞭), 3.13 (s, 3H)	
3		430	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.63 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.0 Hz, 2H), 7.51–7.50 (m, 3H), 7.46–7.43 (m, 2H), 7.41–7.38 (m, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.36 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.18 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.82 (d, 1H, 溶媒により一部が不明瞭), 4.520 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 1H), 4.06–4.02 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.70–3.68 (m, 1H), 3.55–3.51 (m, 2H), 3.33–3.31 (m, 2H, 溶媒により一部が不明瞭)	20
4		497	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.62 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.46–7.44 (m, 2H), 7.41–7.35 (m, 4H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.36 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.90 (m, 1H, 溶媒により不明瞭), 4.82 (s, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 2H), 4.09 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 3.91 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.89–3.86 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.20–3.18 (m, 2H), 3.05–3.03 (m, 1H), 2.99–2.97 (m, 1H), 2.12–2.10 (m, 2H), 2.08–2.05 (m, 2H)	30
5		468	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.48 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.40–7.24 (m, 7H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.19 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.03 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.37 (q, <i>J</i> = 9.7 Hz, 2H), 3.15–3.14 (m, 2H, 溶媒により一部が不明瞭), 2.87 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H)	
6		482	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.66 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.52–7.51 (m, 3H), 7.48–7.45 (m, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.36 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.19 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.96 (m, 6H, 溶媒により不明瞭), 3.79–3.74 (m, 5H), 3.03–3.02 (m, 2H)	40

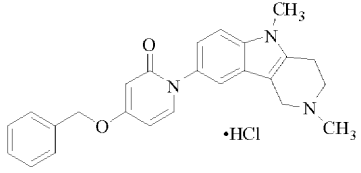
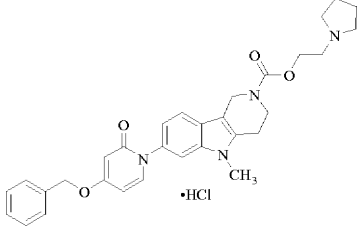
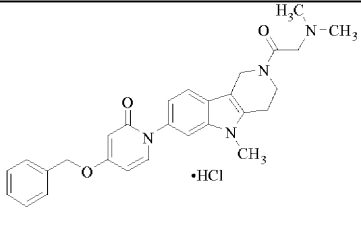
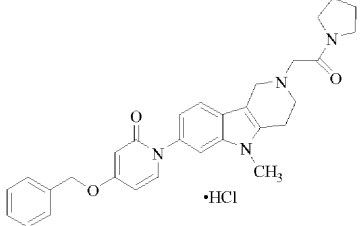
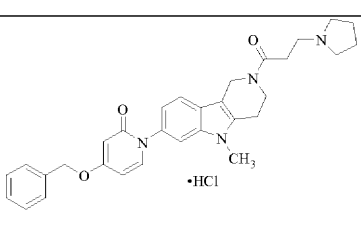
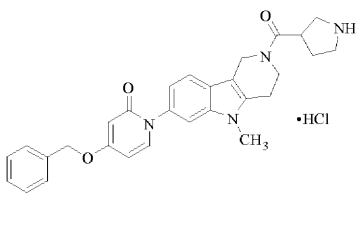
実施例 番号	構造	質量 スペクトル	^1H NMR データ
7		454	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 6.1 Hz, 2H)
8		420	^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.54 (br s, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.51 (s, 5H), 6.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 7.8, 2.7 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.33 (br s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.52–3.48 (m, 2H), 3.12–3.08 (m, 2H)
9		384	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.70 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33–7.26 (m, 4H), 7.22 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.59–6.56 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.04–3.01 (m, 2H), 2.98–2.95 (m, 2H)
10		424	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.1 Hz, 2H)
11		390	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.80–7.78 (m, 3H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58–7.57 (m, 3H), 7.16 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 5.9 Hz, 2H)
12		424	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.80 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.13 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 5.9 Hz, 2H)
13		386	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.48–7.40 (m, 5H), 7.38–7.36 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.0 Hz, 2H)

10

20

30

40

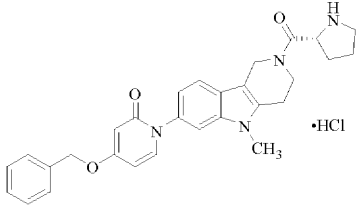
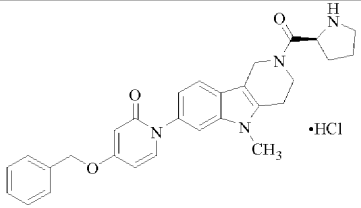
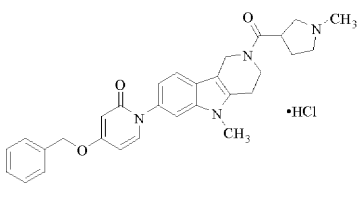
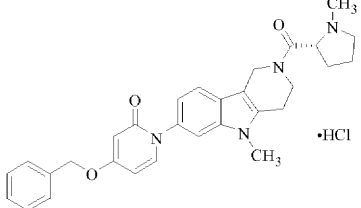
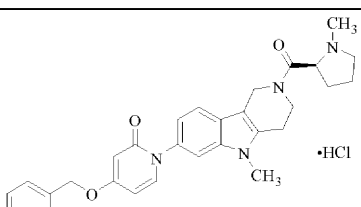
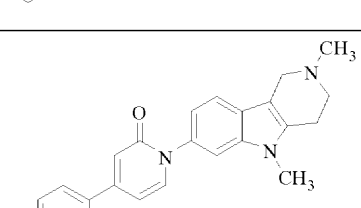
実施例 番号	構造	質量 スペクトル	^1H NMR データ
14		400	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (s, 1H), 7.56–7.36 (m, 8H), 7.10 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 7.5, 3.0 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.97 (s, 3H)
15		527	^1H NMR (500 MHz, CD $_3$ OD) δ 7.78–7.75 (m, 1H), 7.57–7.54 (m, 1H), 7.49–7.37 (m, 6H), 7.04–7.01 (m, 1H), 6.55–6.52 (m, 1H), 6.33–6.31 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.80–4.73 (m, 2H), 4.49–4.48 (m, 2H), 3.94–3.93 (m, 2H), 3.82–3.72 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58–3.57 (m, 2H), 3.20–3.14 (m, 2H), 2.98–2.94 (m, 2H), 2.15–1.99 (m, 4H)
16		471	^1H NMR (500 MHz, CD $_3$ OD) δ 7.75–7.71 (m, 1H), 7.59–7.55 (m, 1H), 7.49–7.37 (m, 6H), 7.05–7.01 (m, 1H), 6.49–6.45 (m, 1H), 6.28–6.26 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.87 (br s, 1H), 4.69 (br s, 1H), 4.44–4.41 (m, 2H), 4.11–4.07 (m, 1H), 3.85–3.82 (m, 1H), 3.70 (2 \times s, 3H), 3.06–2.92 (m, 2H), 2.97–2.94 (2 \times s, 6H)
17		497	^1H NMR (500 MHz, CD $_3$ OD) δ 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49–7.35 (m, 6H), 7.06 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 7.5, 3.0 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.80 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.00–3.98 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.68–3.65 (m, 1H), 3.54 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.49–3.45 (m, 2H), 3.35–3.33 (m, 2H), 2.05–1.92 (m, 4H)
18		511	^1H NMR (500 MHz, CD $_3$ OD) δ 7.79–7.76 (m, 1H), 7.61–7.55 (m, 1H), 7.49–7.36 (m, 6H), 7.05–7.02 (m, 1H), 6.55–6.52 (m, 1H), 6.33–6.32 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.06 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.70–3.69 (m, 5H), 3.54–3.50 (m, 2H), 3.18–2.89 (m, 8H), 2.18–2.04 (m, 4H)
19		483	^1H NMR (500 MHz, CD $_3$ OD) δ 7.75–7.72 (m, 1H), 7.63–7.55 (m, 1H), 7.49–7.36 (m, 6H), 7.05–7.02 (m, 1H), 6.51–6.46 (m, 1H), 6.29–6.27 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.79–4.76 (m, 2H), 4.14–3.97 (m, 2H), 3.87–3.82 (m, 1H), 3.71–3.69 (m, 4H), 3.60–3.50 (m, 1H), 3.45–3.36 (m, 3H), 3.04–3.03 (m, 1H), 2.94–2.92 (m, 1H), 2.52–2.36 (m, 1H), 2.18–2.00 (m, 1H)

10

20

30

40

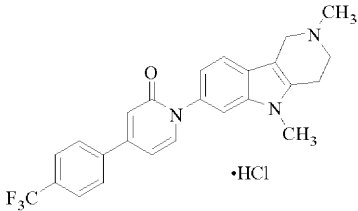
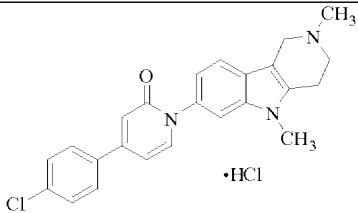
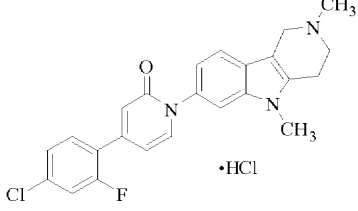
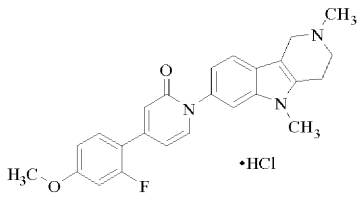
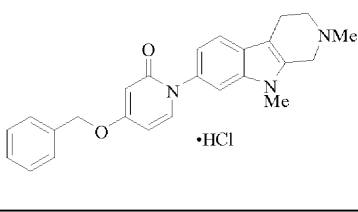
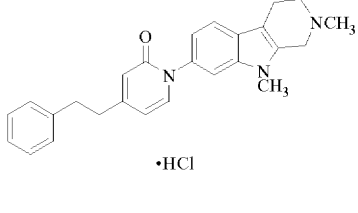
実施例 番号	構造	質量 スペクトル	¹ H NMR データ
20		483	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.82–7.79 (m, 1H), 7.66–7.56 (m, 1H), 7.49–7.36 (m, 6H), 7.07–7.03 (m, 1H), 6.59–6.56 (m, 1H), 6.36 (dd, <i>J</i> = 5.0, 2.5 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.82–4.81 (m, 2H), 4.14–4.05 (m, 1H), 3.97–3.95 (m, 1H), 3.71–3.69 (2 × s, 3H), 3.58–3.34 (m, 3H), 3.07–2.94 (m, 2H), 2.70–2.57 (m, 1H), 2.17–1.85 (m, 3H)
21		483	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.82–7.79 (m, 1H), 7.66–7.56 (m, 1H), 7.49–7.36 (m, 6H), 7.07–7.03 (m, 1H), 6.59–6.56 (m, 1H), 6.36 (dd, <i>J</i> = 5.0, 2.5 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.82–4.81 (m, 2H), 4.14–4.05 (m, 1H), 3.97–3.95 (m, 1H), 3.71–3.69 (2 × s, 3H), 3.58–3.34 (m, 3H), 3.07–2.94 (m, 2H), 2.70–2.57 (m, 1H), 2.17–1.85 (m, 3H)
22		497	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.61–7.33 (m, 8H), 7.02–6.98 (m, 1H), 6.29–6.27 (m, 1H), 6.12–6.11 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.79–4.76 (m, 2H), 4.09–3.97 (m, 2H), 3.81–3.79 (m, 1H), 3.69–3.67 (m, 4H), 3.49–3.42 (m, 1H), 3.22–3.16 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.92–2.91 (m, 1H), 2.81–2.78 (2 × s, 3H), 2.52–2.36 (m, 1H), 2.18–2.00 (m, 1H)
23		497	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.61–7.33 (m, 8H), 7.03–6.99 (m, 1H), 6.30 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.13 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.80–4.70 (m, 2H), 4.12–4.09 (m, 1H), 3.92–3.90 (m, 1H), 3.78–3.72 (m, 1H), 3.69–3.68 (2s, 3H), 3.49–3.42 (m, 1H), 3.28–3.20 (m, 1H), 3.07–3.00 (m, 2H), 2.96–2.94 (2s, 3H), 2.79–2.65 (m, 1H), 2.21–2.09 (m, 1H), 2.09–1.86 (m, 2H)
24		497	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.61–7.33 (m, 8H), 7.03–6.99 (m, 1H), 6.30 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.13 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.80–4.70 (m, 2H), 4.12–4.09 (m, 1H), 3.92–3.90 (m, 1H), 3.78–3.72 (m, 1H), 3.69–3.68 (2s, 3H), 3.49–3.42 (m, 1H), 3.28–3.20 (m, 1H), 3.07–3.00 (m, 2H), 2.96–2.94 (2 × s, 3H), 2.79–2.65 (m, 1H), 2.21–2.09 (m, 1H), 2.09–1.86 (m, 2H)
25		388	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.82–7.79 (m, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.29–7.25 (m, 2H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.82 (dd, <i>J</i> = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.77 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1H), 4.41 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1H), 3.93–3.90 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.66–3.60 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.15 (s, 3H)

10

20

30

40

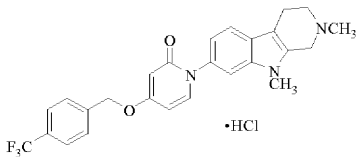
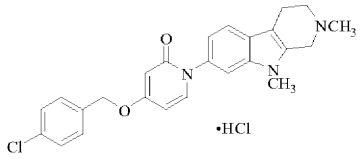
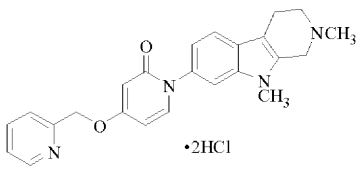
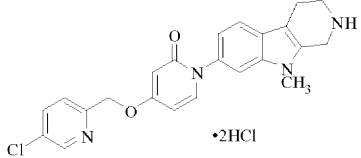
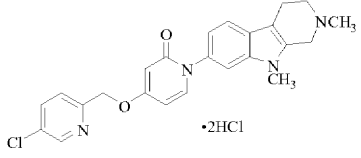
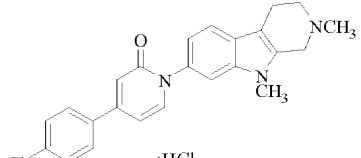
実施例 番号	構造	質量 スペクトル	^1H NMR データ
26		438	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.93–3.90 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.66–3.60 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.15 (s, 3H)
27		404	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.77–7.75 (m, 3H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56–7.54 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.93–3.90 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.66–3.60 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.15 (s, 3H)
28		422	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.76 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.66–7.57 (m, 2H), 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42–7.39 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.73–6.71 (m, 1H), 4.77 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.93–3.90 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64–3.61 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.15 (s, 3H)
29		418	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.72 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.63–7.56 (m, 3H), 7.15 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 13.0, 2.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.94–3.90 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.66–3.60 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.15 (s, 3H)
30		400	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.67–7.63 (m, 2H), 7.50–7.40 (m, 3H), 7.43–7.35 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.81–4.80 (m, 1H), 4.58 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.88–3.84 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.55–3.49 (m, 1H), 3.21–3.16 (m, 5H)
31		398	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.67–7.64 (m, 2H), 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.30–7.24 (m, 4H), 7.20–7.17 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 6.9, 1.9 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.49 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.89–3.84 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.55–3.50 (m, 1H), 3.21–3.19 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.02–2.99 (m, 2H), 2.96–2.93 (m, 2H)

10

20

30

40

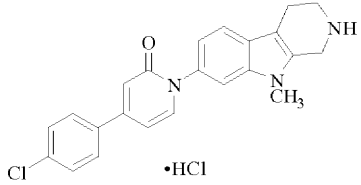
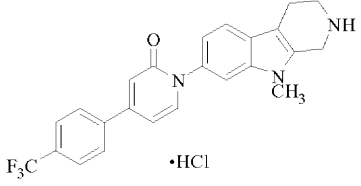
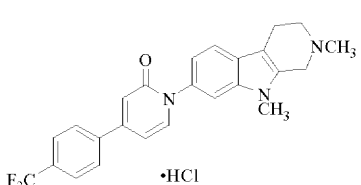
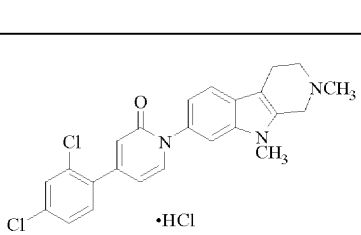
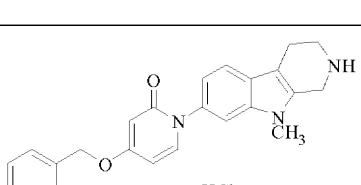
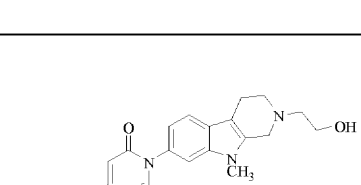
実施例 番号	構造	質量 スペクトル	¹ H NMR データ
32		468	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.78–7.73 (m, 3H), 7.69–7.64 (m, 3H), 7.52 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.18–7.08 (m, 1H), 6.55–6.52 (m, 1H), 6.28 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.82–4.80 (m, 1H), 4.50 (d, <i>J</i> = 15.4 Hz, 1H), 3.89–3.85 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.55–3.50 (m, 1H), 3.22–3.16 (m, 5H)
33		434	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.83 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.50–7.46 (m, 3H), 7.44–7.42 (m, 2H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.41 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.6 Hz, 1H), 6.21 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.86–4.84 (m, 1H), 4.49 (d, <i>J</i> = 15.4 Hz, 1H), 3.88–3.84 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.55–3.50 (m, 1H), 3.21–3.16 (m, 5H)
34		401	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.90 (dd, <i>J</i> = 5.8, 1.8 Hz, 1H), 8.65 (重複 ddd, <i>J</i> = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (重複 dd, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 6.8, 1.8 Hz, 1H), 6.63 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.21 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.50 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H), 3.88–3.85 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.55–3.50 (m, 1H), 3.21–3.16 (m, 5H)
35		421	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.61 (s, 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 8.3, 3.8 Hz, 1H), 7.64–7.62 (m, 3H), 7.47 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.37 (dd, <i>J</i> = 7.6, 3.8 Hz, 1H), 6.15 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.60 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.12 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H)
36		435	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.68 (br s, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.53 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 6.28 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.85–4.80 (m, 1H), 4.49 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H), 3.89–3.84 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.53–3.47 (m, 1H), 3.22–3.19 (m, 2H), 3.16 (s, 3H)
37		404	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.0 (br s, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 6.8, 1.9 Hz, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.62–7.57 (m, 4H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, <i>J</i> = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 4.44 (dd, <i>J</i> = 15.2, 6.0 Hz, 1H), 3.74–3.68 (m, 4H), 3.48–3.38 (m, 1H), 3.10–2.99 (m, 5H)

10

20

30

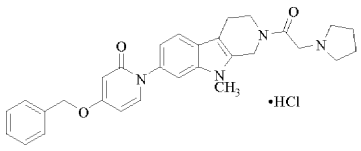
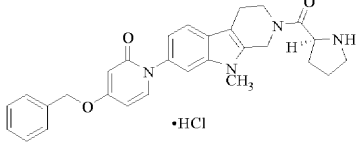
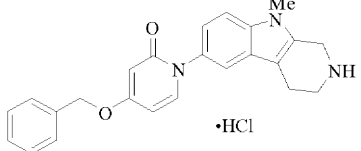
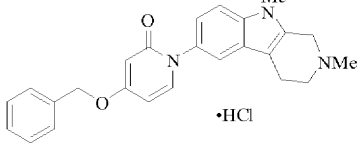
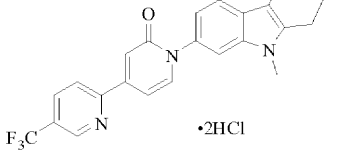
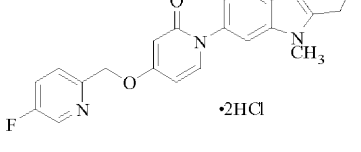
40

実施例 番号	構造	質量 スペクトル	^1H NMR データ
38		390	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.78–7.75 (m, 3H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55–7.53 (m, 3H), 7.13 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 6.0 Hz, 2H)
39		424	^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.87–7.80 (m, 3H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 6.0 Hz, 2H)
40		438	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.85–7.83 (m, 3H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 4.87–4.86 (m, 1H), 4.51 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.90–3.86 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.57–3.51 (m, 1H), 3.23–3.20 (m, 2H), 3.17 (s, 3H)
41		438	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (重複 dd, J = 1.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.16 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 7.0, 1.9 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.50 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.89–3.85 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.56–3.55 (m, 1H), 3.23–3.20 (m, 2H), 3.16 (s, 3H)
42		386	^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.71 (br s, 2H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50–7.47 (m, 3H), 7.44–7.41 (m, 2H), 7.38–7.37 (m, 1H), 6.99 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.42–3.41 (m, 2H), 2.98–2.97 (m, 2H)
43		430	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.47–7.46 (m, 3H), 7.42–7.39 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 7.6, 2.6 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.81–4.79 (m, 1H), 4.59 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.97–3.94 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.58–3.50 (m, 3H), 3.21–3.16 (m, 2H)

10

20

30

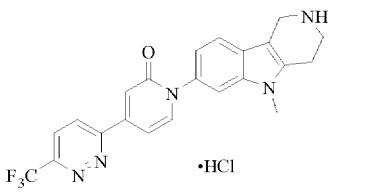
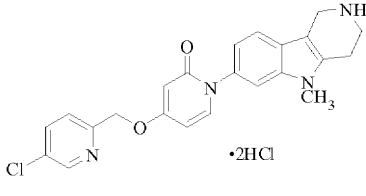
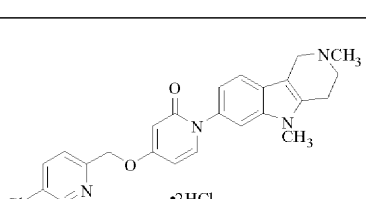
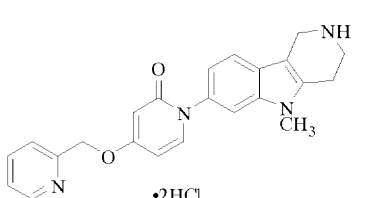
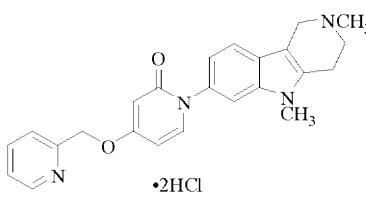
実施例 番号	構造	質量 スペクトル	¹ H NMR データ
44		497	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.86 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 7.51–7.50 (m, 3H), 7.46–7.43 (m, 2H), 7.41–7.40 (m, 1H), 7.08–7.06 (m, 1H), 6.63 (dd, <i>J</i> = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 6.40 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.93 (s, 1.3H), 4.77 (s, 0.7H), 4.56–4.55 (m, 2H), 4.04–4.02 (m, 0.6H), 3.81–3.78 (m, 3.4H), 3.76 (s, 3H), 3.24–3.19 (m, 2H), 2.79–2.97 (m, 1.3H), 2.92–2.85 (m, 0.7H), 2.22–2.19 (m, 2H), 2.11–2.19 (m, 2H)
45		483	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.79 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.49–7.46 (m, 3H), 7.44–7.46 (m, 2H), 7.39–7.36 (m, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.57–6.55 (m, 1H), 6.34 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.96–4.87 (m, 2H), 3.90–8.86 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.48–3.34 (m, 3H), 3.00–2.86 (m, 2H), 2.67–2.61 (m, 1H), 2.17–2.02 (m, 3H)
46		386	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.66 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.57–7.52 (m, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.41 (重複 dd, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 6.42 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 6.22 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.10 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H)
47		400	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.56–7.53 (m, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 1.8, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 7.41 (重複 dd, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 6.27 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.11 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.64 (br s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (br s, 2H), 3.18–3.13 (m, 5H)
48		425	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 9.06 (s, 1H), 8.28 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> = Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.22 (t, <i>J</i> = Hz, 2H)
49		405	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.70 (s, 1H), 8.00 (dt, <i>J</i> = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.91–7.88 (m, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 6.45 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.22 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H)

10

20

30

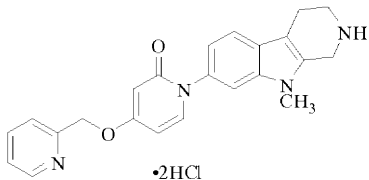
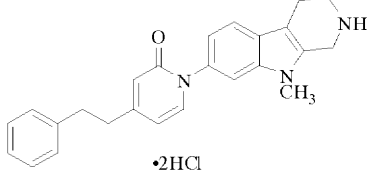
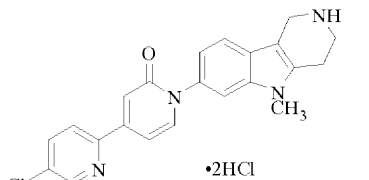
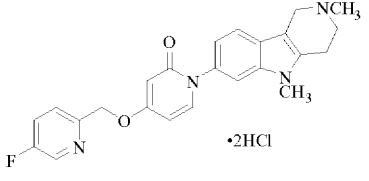
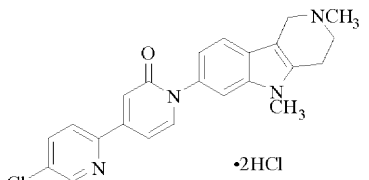
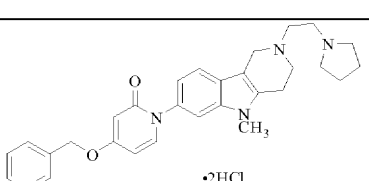
40

実施例 番号	構造	質量 スペクトル	¹ H NMR データ
50	 •HCl	426	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.54 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.22 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H)
51	 •2HCl	421	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.61 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.95 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.36 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 6.13 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.02 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H)
52	 •2HCl	435	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.96–7.92 (m, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.34 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.6 Hz, 1H), 6.12 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.75 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H), 4.38 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H), 3.95–3.85 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 3.31 (m 溶媒と重複, 2H), 3.13 (s, 3H)
53	 •2HCl	387	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.88 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.59 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (重複 dd, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.44 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.21 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.68 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.21 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H)
54	 •2HCl	401	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.87 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.58 (重複 dd, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.00 (重複 dd, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.44 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.20 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.76 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H), 4.40 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.29–3.17 (m 溶媒と重複, 2H), 3.13 (s, 3H)

10

20

30

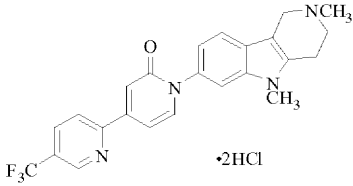
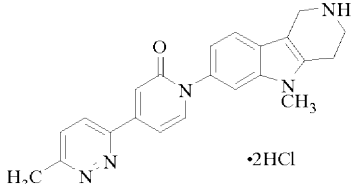
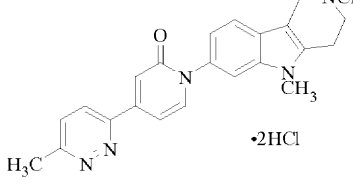
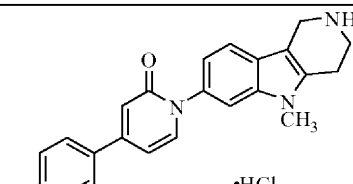
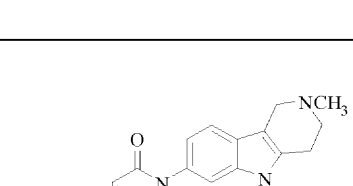
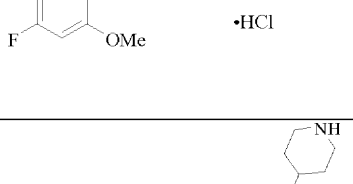
実施例 番号	構造	質量 スペクトル	¹ H NMR データ
55		387	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.89 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.61 (重複 ddd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (重複 dd, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.44 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.21 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.60 (t, <i>J</i> = 6.0, 2H), 3.13 (t, <i>J</i> = 6.0, 2H)
56		384	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.67 (s, 2H), 7.59–7.52 (m, 3H), 7.35–7.27 (m, 4H), 7.24–7.17 (m, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 6.38–6.27 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.42 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.97–2.89 (m, 4H), 2.81–2.76 (m, 2H)
57		391	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.74 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.22 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H)
59		419	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.65 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.91 (重複 ddd, <i>J</i> = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 7.83–7.20 (m, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.59 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.36 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.76 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H), 4.39 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H), 3.94–3.82 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.65–3.58 (m, 2H), 3.13 (s, 3H)
60		405	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.72 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.80–4.72 (br m, 1H), 4.46–4.34 (m, 1H), 3.96–3.86 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65–3.55 (br m, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.14 (s, 3H)
61		483	¹ H NMR (300 MHz, D ₂ O) δ 7.50 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.42–7.31 (m, 6H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.27 (dd, <i>J</i> = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 6.10 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.59 (br s, 2H), 3.81–3.59 (m, 8H), 3.55 (s, 3H), 3.20 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.18–3.05 (br m, 2H), 2.15–1.90 (m, 4H)

10

20

30

40

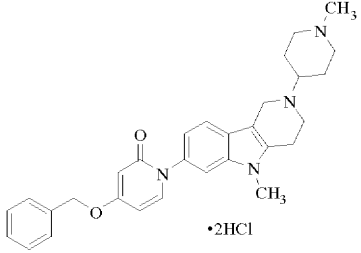
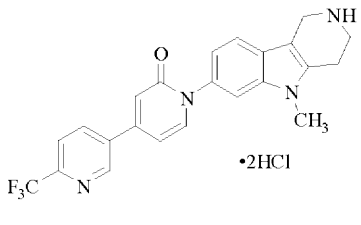
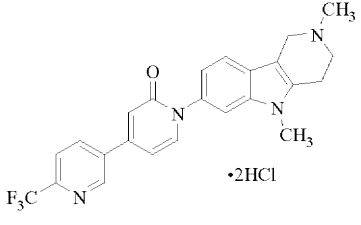
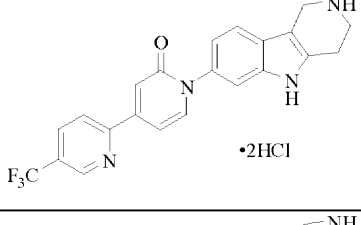
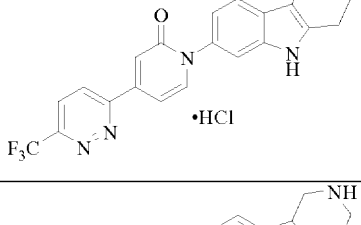
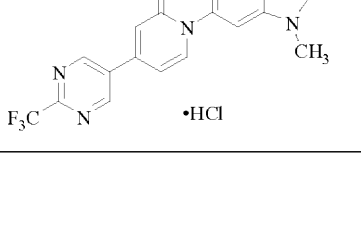
実施例 番号	構造	質量 スペクトル	¹ H NMR データ
62		439	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 9.04 (s, 1H), 8.28 (dd, <i>J</i> = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 4.80–4.71 (br m, 1H), 4.44–4.35 (br m, 1H), 3.96–3.86 (br m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67–3.57 (br m, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.14 (s, 3H)
63		372	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.47 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.24 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H)
64		386	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.9 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.14–7.11 (m, 2H), 4.65 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 4.31 (dd, <i>J</i> = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 3.81–3.74 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.55–3.45 (m, 1H), 3.26–3.15 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.72 (s, 3H)
65		404	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.56 (br s, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.62–7.55 (m, 2H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 7.12–7.06 (m, 2H), 6.90 (重複 ddd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 6.47 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 4.37–4.30 (br m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.56–3.45 (br m, 2H), 3.10 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H)
66		418	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.83 (br s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 7.12–7.10 (m, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 6.91 (重複 ddd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 6.48 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 4.62 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 4.30 (dd, <i>J</i> = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80–3.76 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.52–3.42 (m, 1H), 3.24–3.15 (m, 2H), 2.79 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 3H)
67		469	¹ H NMR (500 MHz, D ₂ O) δ 7.56–7.53 (m, 2H), 7.48–7.40 (m, 6H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 6.33 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.4 Hz, 1H), 6.17 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.63 (br s, 2H), 4.09–3.79 (br m, 2H), 3.69–3.53 (m, 6H), 3.26–3.23 (m, 2H), 3.14 (t, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 2.49 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 2H), 2.16–2.04 (m, 2H)

10

20

30

40

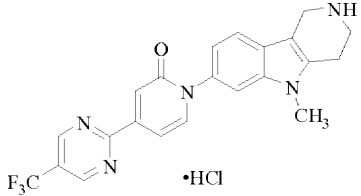
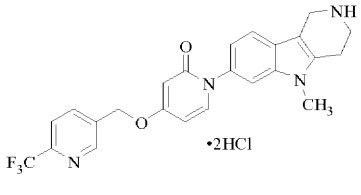
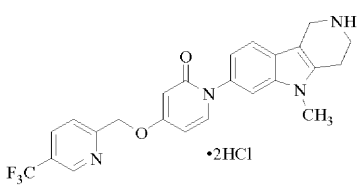
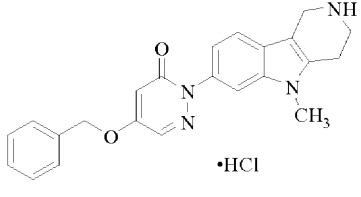
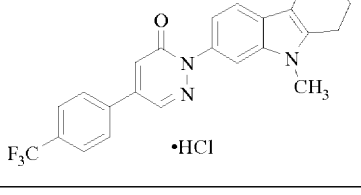
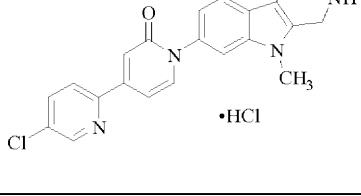
実施例 番号	構造	質量 スペクトル	^1H NMR データ
68		483	^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 7.56–7.52 (m, 2H), 7.48–7.38 (m, 6H), 7.02 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.85–3.83 (m, 2H), 3.74–3.71 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.26–3.14 (m, 5H), 2.89 (s, 3H), 2.55–2.50 (m, 2H), 2.19–2.12 (m, 2H)
69		425	^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.2 Hz, 2H)
70		439	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.09 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.79–4.37 (br m, 2H), 3.90–3.60 (br m, 5H), 3.30 (br m, 2H), 3.14 (s, 3H)
71		411	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.04 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.65 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H)
72		412	^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.65 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H)
73		426	^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.51 (s, 2H), 9.37 (br s, 2H), 7.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.62–7.60 (m, 2H), 7.13 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.38–4.34 (br m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.56–3.50 (br m, 2H), 3.11 (t, J = 5.8 Hz, 2H)

10

20

30

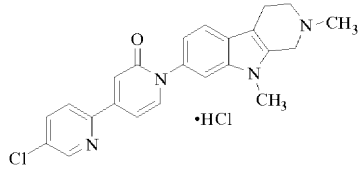
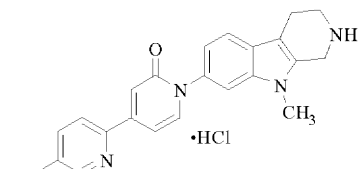
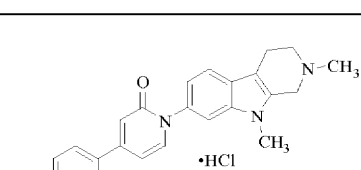
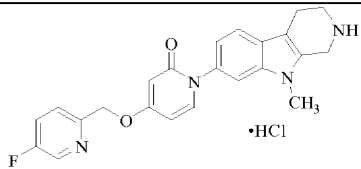
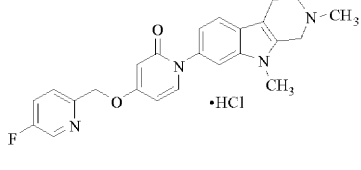
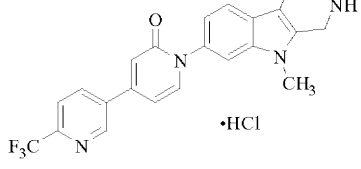
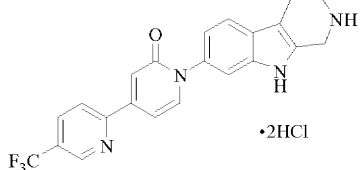
40

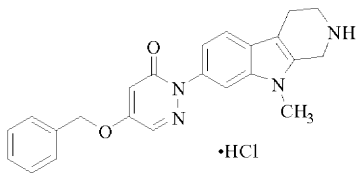
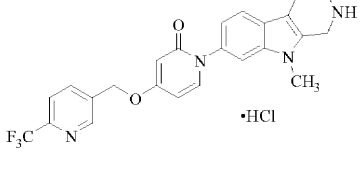
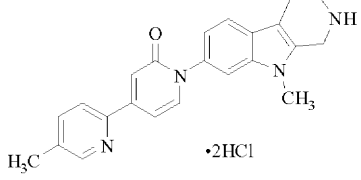
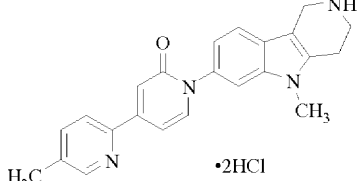
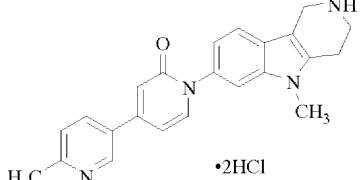
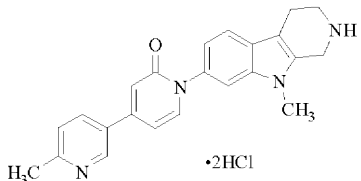
実施例 番号	構造	質量 スペクトル	¹ H NMR データ
74		426	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.48 (s, 2H), 9.37 (br s, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.41–4.31 (br m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.51–3.48 (br m, 2H), 3.10 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H)
75		455	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.54 (br s, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.19 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.15 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 6.02 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.35–4.30 (br m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.53–3.47 (br m, 2H), 3.09 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H)
76		455	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.23 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.47 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 6.20 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.20 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H)
77		387	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.23 (s, 2H), 7.96 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.51–7.48 (m, 2H), 7.46–7.42 (m, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.52 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.09 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H)
78		425	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.37 (s, 2H), 8.56 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = Hz, 2H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.58–3.48 (br m, 2H), 3.11 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H)
79		391	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.73 (dd, <i>J</i> = 2.4, 0.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 8.5, 0.5 Hz, 1H), 8.00 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.14 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H)

10

20

30

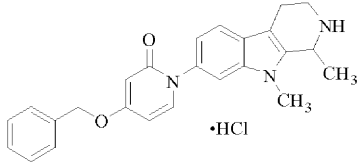
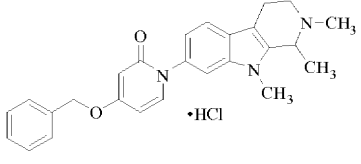
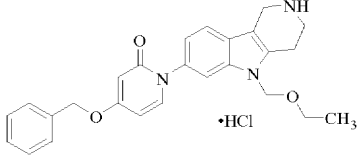
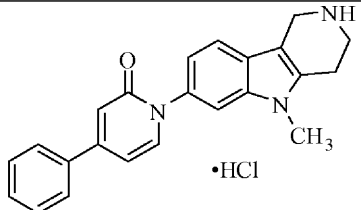
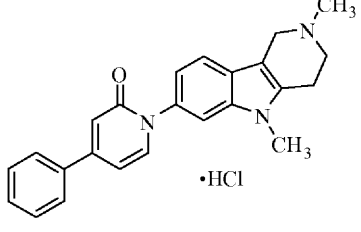
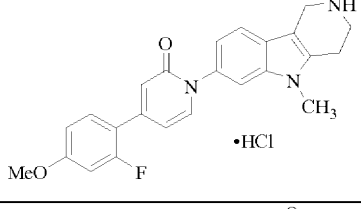
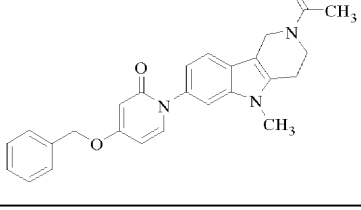
実施例 番号	構造	質量 スペクトル	¹ H NMR データ
80		405	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.73 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H) 7.99 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 4.65 (br s, 2H), 3.74 (m, 5H), 3.21 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H)
81		425	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.28 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.3, Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.15 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H)
82		439	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.28 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.1 Hz, 1H) 8.22 (d, <i>J</i> = 8.4, Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 1.6, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.75 (br s, 3H), 3.55 (br s, 1H), 3.21–3.17 (m, 5H)
84		405	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.51 (s, 1H), 7.72–7.59 (m, 4H), 7.46 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 6.32 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.6 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.60 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.12 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H)
85		419	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.51 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.72–7.59 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.32 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.6 Hz, 1H), 6.13 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.68 (m, 2H), 3.71 (m, 5H), 3.18 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H)
86		425	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 9.10 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.41 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, <i>J</i> = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.57 (br m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.62 (br m, 2H), 3.15 (br m, 2H)
87		411	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.28 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.63 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.14 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H)

実施例 番号	構造	質量 スペクトル	¹ H NMR データ
88		387	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.93 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.50–7.48 (m, 2H), 7.43 (重複 dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.48 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.59 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.12 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H)
89		455	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 7.9, 2.0 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.25 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.08 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.51 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.03 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H)
90		371	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.59 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.15–7.12 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.14 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H)
91		371	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.76 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 7.1, 2.1 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.25 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H)
92		371	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.80 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.12 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.52 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.10 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H)
93		371	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.80 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.46 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.04 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H)

10

20

30

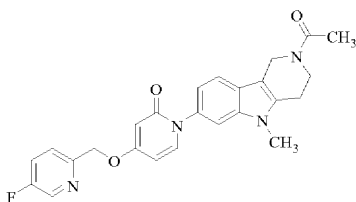
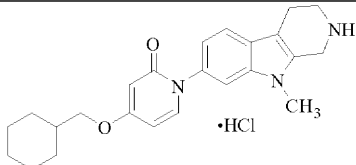
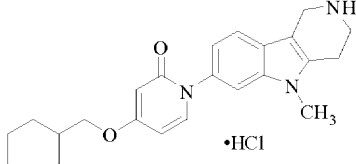
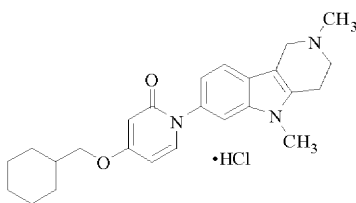
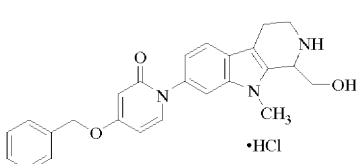
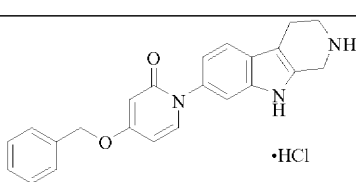
実施例 番号	構造	質量 スペクトル	¹ H NMR データ
94		400	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.79 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48–7.36 (m, 5H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.98 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.67–3.59 (m, 2H), 3.13–3.08 (m, 2H), 1.76 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)
95		414	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.58–7.55 (m, 2H), 7.47–7.34 (m, 6H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 6.28 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.11 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.27 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.36–3.33 (m, 1H), 3.10–2.96 (m, 2H), 2.84–2.80 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.51 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H)
96		430	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.12 (s, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.59–7.56 (m, 2H), 7.49–7.37 (m, 5H), 7.08–7.05 (m, 1H), 6.14–6.12 (m, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.38 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.45–3.40 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 1.08–1.05 (m, 3H)
97		356	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.26 (s, 2H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.55–7.50 (m, 3H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 6.70 (dd, <i>J</i> = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.54–3.53 (m, 2H), 3.10 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H)
98		370	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.46 (s, 1H), 7.80–7.74 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.56–7.52 (m, 4H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.68–4.65 (m, 1H), 4.34–4.30 (m, 1H), 3.82–3.79 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.53–3.51 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.00 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3H)
99		404	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.72 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.63–7.56 (m, 3H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 13.0, 2.5 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.77–6.75 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.22 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H)
100		428	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7.53–7.36 (m, 6H), 7.32–7.30 (m, 2H), 7.06–7.00 (m, 1H), 6.09 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 6.07–6.04 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.03 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 3.84 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.90 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 2.84 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 2.24, 2.22 (2 × s, 3H)

10

20

30

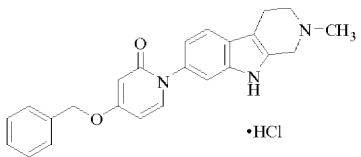
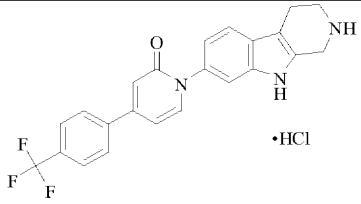
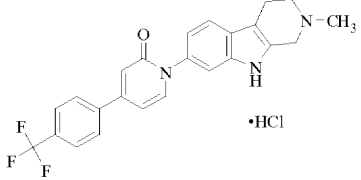
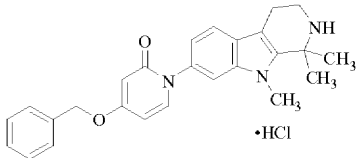
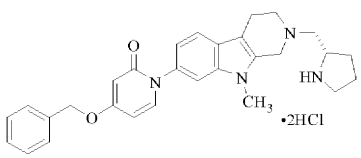
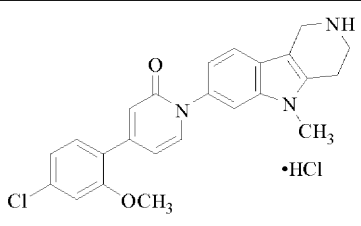
40

実施例 番号	構造	質量 スペクトル	¹ H NMR データ
101		447	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.50 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.54–7.46 (m, 3H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (ddd, <i>J</i> = 20, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.15–6.08 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.83, 4.70 (2 × s, 2H), 4.04 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 3.85 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 3.65, 3.64 (2 × s, 3H), 2.91 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 2.85 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 2.23, 2.25 (2 × s, 3H)
102		392	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.67–7.65 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.35 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.92 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.63 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.15 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 1.92–1.74 (m, 6H), 1.39–1.19 (m, 5H)
103		392	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.21 (s, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.04 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.85 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.82 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.54–3.53 (m, 2H), 3.09 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 1.80–1.65 (m, 6H), 1.30–1.01 (m, 5H)
104		406	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.53 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.04 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.85 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 4.64 (d, <i>J</i> = 13 Hz, 1H), 4.30 (dd, <i>J</i> = 14, 7.5 Hz, 1H), 3.82 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.80–3.78 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.51–3.47 (m, 1H), 3.18 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 2.98 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H), 1.80–1.65 (m, 6H), 1.30–1.01 (m, 5H)
105		416	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.48 (br s, 1H), 9.10 (br s, 1H), 7.56 (重複 dd, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.49–7.41 (m, 4H), 7.40–7.36 (m, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 5.98 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 5.72 (t, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.89–4.82 (m, 1H), 4.07–4.01 (m, 1H), 3.80–3.71 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.61–3.50 (m, 1H), 3.49–3.43 (m, 1H), 3.02–2.94 (m, 2H)
106		372	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.22 (s, 1H), 9.29 (br s, 2H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 12.0, 8.0 Hz, 2H), 7.50–7.41 (m, 4H), 7.40–7.33 (m, 2H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.09 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.97 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.50–3.42 (m, 2H), 3.00–2.92 (m, 2H)

10

20

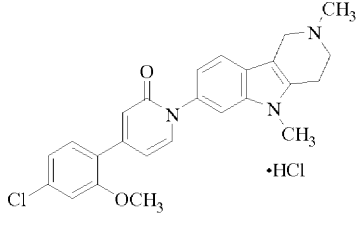
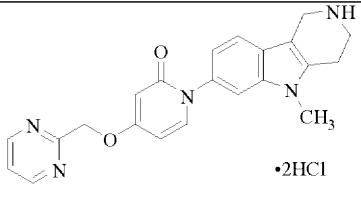
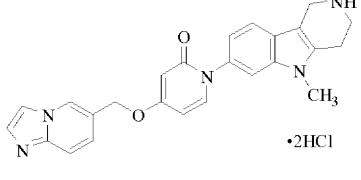
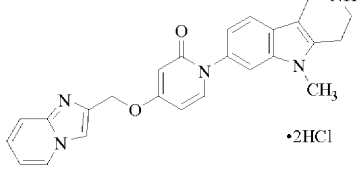
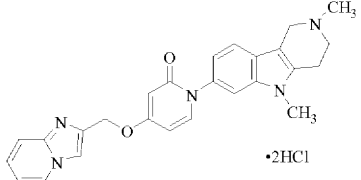
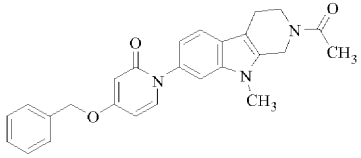
30

実施例 番号	構造	質量 スペクトル	^1H NMRデータ
107		386	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.30 (s, 1H), 10.50–10.41 (m, 1H), 7.58–7.52 (m, 2H), 7.49–7.40 (m, 4H), 7.39–7.35 (m, 2H), 6.96 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.09 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.97 (br s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.60 (br d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 15.0, 7.5 Hz, 1H), 3.78–3.71 (m, 1H), 3.45–3.38 (m, 1H), 3.09–2.98 (m, 5H)
108		410	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.28 (s, 1H), 9.21 (br s, 2H), 8.01 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.52–3.48 (m, 2H), 2.99 (t, J = 6.0 Hz, 2H)
109		424	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.36 (s, 1H), 10.35 (br s, 1H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.07 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 4.62 (br d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.49–4.40 (m, 1H), 3.81–3.73 (m, 1H), 3.49–3.39 (m, 1H), 3.12–3.00 (m, 5H)
110		414	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.59 (s, 2H), 7.58–7.51 (m, 3H), 7.49–7.41 (m, 4H), 7.40–7.35 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 7.5, 2.8 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.52–3.48 (m, 2H), 2.99 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.81 (s, 6H)
111		469	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.25 (br s, 1H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.54–7.40 (m, 6H), 7.39–7.34 (m, 1H), 7.04–6.93 (m, 1H), 6.11 (dd, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.98–3.45 (m, 11H), 3.39 (s, 1H), 3.30–3.21 (m, 2H), 2.25–2.10 (m, 1H), 2.05–1.74 (m, 2H), 1.73–1.60 (m, 1H)
112		420	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 (br s, 2H), 7.65 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.37 (br s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.57–3.52 (m, 2H), 3.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H)

10

20

30

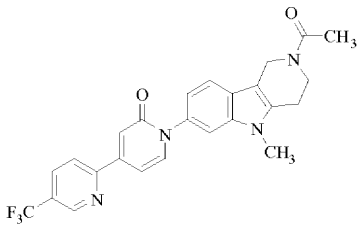
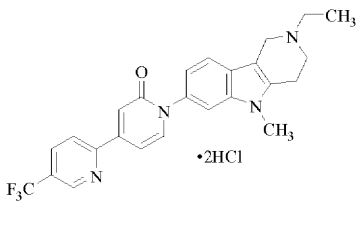
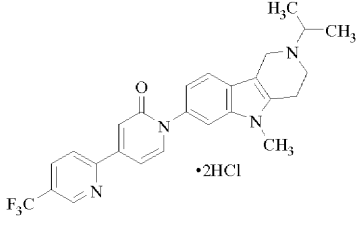
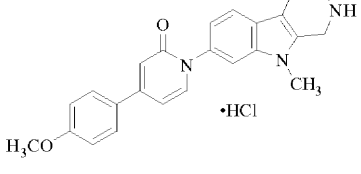
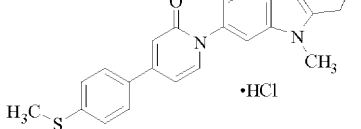
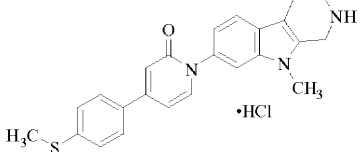
実施例 番号	構造	質量 スペクトル	¹ H NMR データ
113		434	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.15 (br s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.47 (dd, <i>J</i> = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.67 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 4.33 (dd, <i>J</i> = 14.3, 6.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86–3.79 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.55–3.47 (m, 1H), 3.24–3.15 (m, 2H), 3.01 (s, 3H)
114		388	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.10 (br s, 2H), 8.88 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 7.58–7.52 (m, 4H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 6.14 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.86 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.36 (br s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.57–3.52 (m, 2H), 3.11–3.05 (m, 2H)
115		426	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.28 (br s, 2H), 9.06 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05–7.94 (m, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.13 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.09 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.35 (br s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.56–3.50 (m, 2H), 3.12–3.05 (m, 2H)
116		426	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.30 (br s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.89–7.70 (m, 2H), 7.64–7.53 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.37–7.29 (m, 1H), 7.03–6.97 (m, 1H), 6.20–6.09 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.35 (br s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58–3.50 (m, 2H), 3.13–3.07 (m, 2H)
117		440	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.79 (br s, 1H), 8.87 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.90–7.78 (m, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.53–7.49 (m, 2H), 7.42–7.35 (m, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.15 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.62 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1H), 4.29 (dd, <i>J</i> = 14.0, 7.5 Hz, 1H), 3.80–3.75 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.55–3.46 (m, 1H), 3.23–3.16 (m, 2H), 2.97 (s, 3H)
118		428	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.56 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.52–7.35 (m, 7H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.12–6.08 (m, 1H), 5.97 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.77–4.72 (m, 2H), 3.82–3.72 (m, 2H), 3.69–3.65 (m, 3H), 3.82–2.78 (m, 1.3H), 2.71–2.68 (m, 0.7H), 2.16 (s, 3H)

10

20

30

40

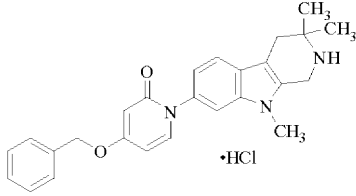
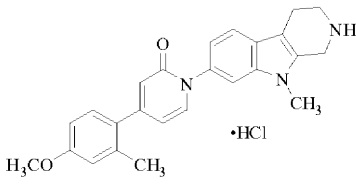
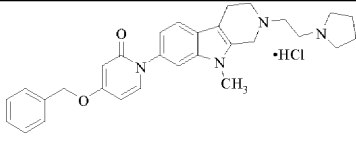
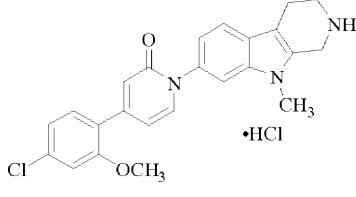
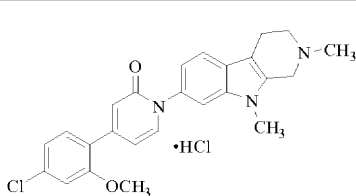
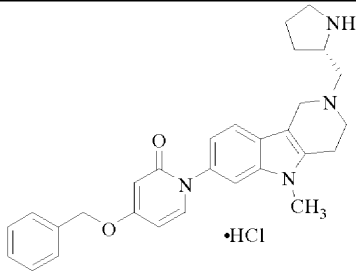
実施例 番号	構造	質量 スペクトル	^1H NMR データ
119		467	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59–7.54 (m, 2H), 7.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.08–7.03 (m, 2H), 4.70 (s, 0.8H), 4.68 (s, 1.2H), 3.88 (t, J = 5.5 Hz, 0.8H), 3.83 (t, J = 5.5 Hz, 1.2 H), 3.67 (s, 3H), 2.97–2.91 (m, 1.2H), 2.86–2.81 (m, 0.8H), 2.15 (s, 1.8H), 2.13 (s, 1.2H)
120		453	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.16 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.42–8.35 (m, 2H), 7.85 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 14.5, 8.0 Hz, 1H), 3.91–3.83 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.52–3.43 (m, 1H), 3.41–3.30 (m, 2H), 3.24–3.16 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.3 Hz, 3H)
121		467	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.80 (br s, 1H), 9.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42–8.35 (m, 2H), 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.48–4.40 (m, 1H), 3.90–3.82 (m, 1H), 3.78–3.70 (m, 4H), 3.51–3.42 (m, 1H), 3.38–3.15 (m, 2H), 1.45–1.36 (m, 6H)
122		386	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.43 (br s, 2H), 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.61–7.58 (m, 2H), 7.11–7.05 (m, 3H), 6.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.51–4.45 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.48–3.42 (m, 2H), 2.99 (t, J = 6.0 Hz, 2H)
123		402	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.27 (br s, 2H), 7.77–7.71 (m, 3H), 7.61–7.58 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 4.36 (br s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.56–3.51 (m, 2H), 3.10 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H)
124		402	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.32 (br s, 2H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.62–7.58 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 4.49 (br s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.60–3.32 (m, 2H), 2.99 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H)

10

20

30

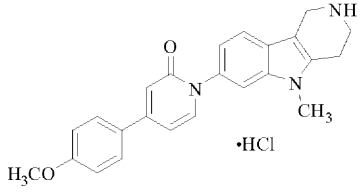
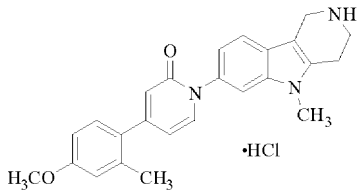
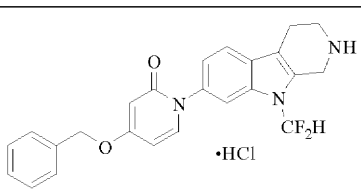
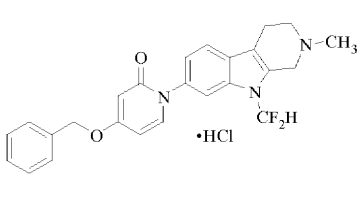
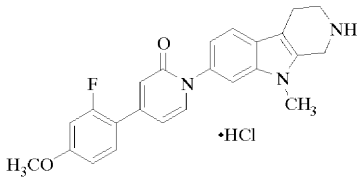
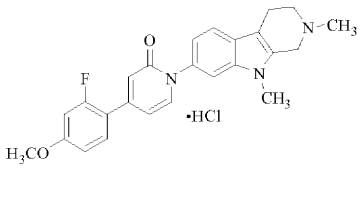
40

実施例 番号	構造	質量 スペクトル	¹ H NMR データ
125		414	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.34 (br s, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.53–7.50 (m, 2H), 7.49–7.41 (m, 4H), 7.40–7.35 (m, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.11 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 5.98 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.50 (br s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.89 (s, 2H), 1.42 (s, 6H)
126		400	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.44 (br s, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.34 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 4.89 (br s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.49–3.43 (m, 2H), 2.99 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H)
127		483	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.62–7.57 (m, 2H), 7.47–7.34 (m, 6H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.29 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.12 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.55–4.43 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.38–3.14 (m, 12H), 2.14 (m, 4H)
128		420	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.43 (br s, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.47 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 4.49–4.47 (m, 2H), 3.87 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.47–3.43 (m, 2H), 3.00–2.97 (m, 2H)
129		434	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.82 (br s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.14–7.09 (m, 2H), 6.56 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 6.47 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 4.79–4.76 (m, 1H), 4.53–4.42 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72–3.68 (m, 4H), 3.42–3.40 (m, 1H), 3.08–3.06 (m, 2H), 3.00 (s, 3H)
130		469	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.59–7.56 (m, 2H), 7.47–7.45 (m, 3H), 7.42–7.39 (m, 2H), 7.37–7.34 (m, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.29 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.12 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.70–4.49 (br m, 2H), 4.28–4.26 (m, 1H), 3.75–3.73 (m, 7H), 3.46–3.43 (m, 2H), 3.34–3.33 (m, 2H), 2.46–2.43 (m, 1H), 2.21–2.08 (m, 2H), 1.91–1.86 (m, 1H)

10

20

30

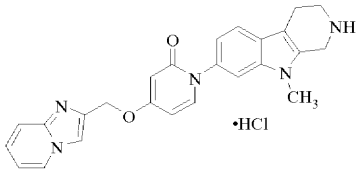
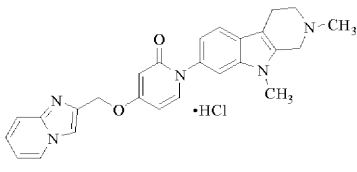
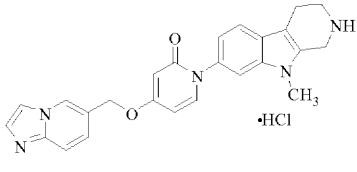
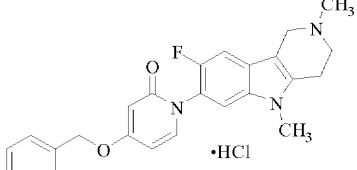
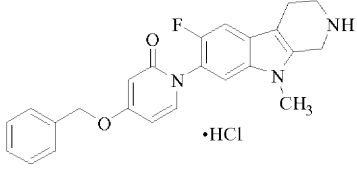
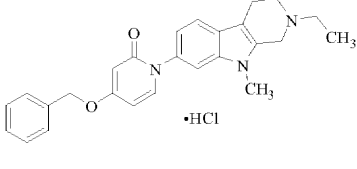
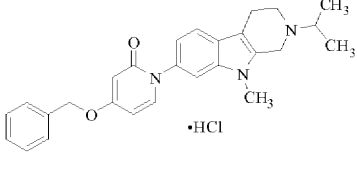
実施例 番号	構造	質量 スペクトル	¹ H NMR データ
131		386	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.26 (br s, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.60–7.57 (m, 2H), 7.09–7.06 (m, 3H), 6.73 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.68 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 4.37–4.35 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.54–3.53 (m, 2H), 3.10 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H)
132		400	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.39 (br s, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 6.37 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.34 (dd, <i>J</i> = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.36–4.34 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.53–3.52 (m, 2H), 3.10 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H)
133		422	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.60 (br s, 2H), 8.11 (t, <i>J</i> = 58.0 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.48–7.36 (m, 5H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.14 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.52 (m, 2H), 3.49–3.48 (m, 2H), 2.99 (m, 2H)
134		436	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.89 (br s, 1H), 8.15 (t, <i>J</i> = 58.0 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.47–7.36 (m, 5H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 6.14 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.00 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.77 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.76–3.75 (m, 1H), 3.45–3.40 (m, 1H), 3.07–3.02 (m, 5H)
135		404	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.54 (s, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.62–7.58 (m, 3H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.53–6.52 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.45–3.44 (m, 2H), 3.00–2.97 (m, 2H)
136		418	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.71 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.63–7.59 (m, 3H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.53–6.52 (m, 1H), 4.80–4.77 (m, 1H), 4.45–4.43 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (br s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.42–3.34 (m, 1H), 3.07–3.06 (m, 2H), 3.00 (s, 3H)

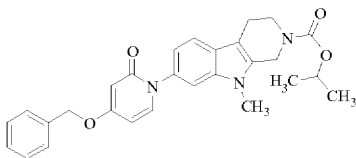
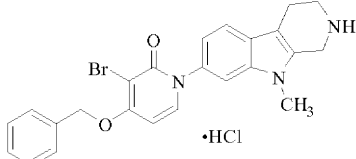
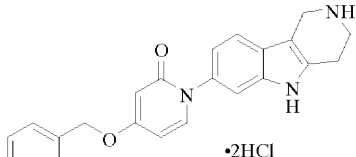
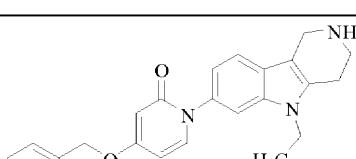
10

20

30

40

実施例 番号	構造	質量 スペクトル	¹ H NMR データ
137		426	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.81 (d, <i>J</i> = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02–7.99 (m, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.66–7.62 (m, 2H), 7.52–7.49 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.33 (dd, <i>J</i> = 7.5, 3.0 Hz, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.60 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.14–3.12 (m, 2H)
138		440	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.91 (br s, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.87–7.79 (m, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37–7.35 (m, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 6.15–6.11 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.77 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 1H), 4.43 (dd, <i>J</i> = 14.0, 6.0 Hz, 1H), 3.80–3.77 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.41–3.39 (m, 1H), 3.08–3.04 (m, 2H), 2.99 (s, 3H)
139		426	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.55 (br s, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.13 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.08 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.46 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 2.97 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H)
140		418	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.53–7.33 (m, 7H), 7.27 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 6.10 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.79 (br s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.03–3.00 (m, 4H), 2.64 (s, 3H)
141		404	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.56 (br s, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.50–7.37 (m, 6H), 6.14–6.12 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.46 (br s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.43 (br m, 2H), 2.94 (m, 2H)
142		414	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.57 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.54–7.34 (m, 7H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.10 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.45–3.18 (4H, 溶媒ピークと重複), 3.26 (br m, 2H), 2.96 (m, 2H), 1.33 (br m, 3H)
143		428	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.50 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 7.52–7.38 (m, 6H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 4.5, 1.0 Hz, 1H), 6.11 (dd, <i>J</i> = 4.5, 1.0 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.60–4.53 (m, 2H), 3.78–3.70 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.40–3.28 (m, 1H), 3.18–2.98 (m, 2H), 1.44–1.39 (m, 6H)

実施例 番号	構造	質量 スペクトル	¹ H NMR データ
144		472	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7.48 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.50–7.32 (m, 7H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.34 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.05–5.00 (m, 1H), 4.72–4.58 (m, 2H), 3.79 (br m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 1.42–1.32 (m, 6H)
145		465	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.71 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.53–7.30 (m, 6H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.62–3.55 (m, 2H), 3.22–3.02 (m, 2H)
146		372	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.65 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.42–7.36 (m, 4H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.39 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.5 Hz, 1H), 6.21 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.64 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.20 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H)
147		400	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.83 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.62–7.57 (m, 2H), 7.45–7.40 (m, 5H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.59 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.3 Hz, 1H), 6.36 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.23 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.68 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.22 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 1.35 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)

10

20

【 0 4 1 6 】

MCH₁に強く結合する化合物として、式Iの化合物は、肥満の軽減に有効であることが期待される。

【 0 4 1 7 】

本発明は、上記実施例に列挙された化合物に限定されず、本発明の範囲に含まれる多くの他の化合物も上記合成スキームに示した手順を用いて調製され得る。これらの方法を用いる式(I)のさらなる化合物の調製は、化学技術分野の当業者には明らかであろう。

30

【 0 4 1 8 】

本発明を特にそのいくつかの実施形態を参照しながら説明してきたが、本発明の精神および範囲内で変形および修正がなされ得ることが当業者によって理解されるであろう。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	C 0 7 D 519/00 3 1 1
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 3/06
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/24
	A 6 1 P 1/16
	A 6 1 P 35/00

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100130845

弁理士 渡邊 伸一

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889

弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ゲッツォ ピーター

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 ニスカユナ ミリングトン アベニュー 1 1 4 6

(72)発明者 サーマン マシュー デイビッド

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 アルバニー スプリング ホロウ コート 4 8 8

(72)発明者 ヘンダーソン アラン ジョン

アメリカ合衆国 インディアナ州 フィッシャーズ ハースストーン ドライブ 1 1 2 2 1

(72)発明者 ジャン メイ シャオウ

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 ギルダーランド ビバーウィック ドライブ 1 0 7 アパートメント 7

(72)発明者 ハデン マーク

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 アルバニー ハイアリア ドライブ 7

(72)発明者 グラボウスキー ジェームス

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 キャッスルトン オン ハドソン ハバー ウェイ 1 4 アパートメント 2

(72)発明者 ウスヤティンスキー アレクサンダー

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 トロイ アーヴロード ブールバード 6

審査官 小出 直也

(56)参考文献 特開 2 0 1 0 - 5 1 5 7 4 4 (J P , A)

特開 2 0 1 0 - 5 1 1 6 6 6 (J P , A)

特開 2010-501518 (JP, A)
国際公開第 2007/029847 (WO, A1)
国際公開第 2007/141200 (WO, A1)
国際公開第 2007/142217 (WO, A1)
国際公開第 2007/024004 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 201/00 - 521/00

CAplus/REGISTRY (STN)