

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-510515

(P2012-510515A)

(43) 公表日 平成24年5月10日(2012.5.10)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>C07D 209/42</b> (2006.01)	C 07 D 209/42	4 C 03 7
<b>A61P 43/00</b> (2006.01)	A 61 P 43/00	4 C 06 3
<b>A61P 3/04</b> (2006.01)	A 61 P 3/04	4 C 08 6
<b>A61P 3/10</b> (2006.01)	A 61 P 3/10	4 C 20 4
<b>A61P 3/06</b> (2006.01)	A 61 P 3/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 77 頁) 最終頁に続く

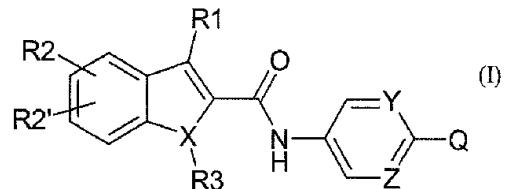
(21) 出願番号	特願2011-539569 (P2011-539569)	(71) 出願人	509037640 ブイアイエイ・ファーマシューティカルズ ・インコーポレーテッド VIA PHARMACEUTICALS , INC. アメリカ合衆国、カリフォルニア 941 11、サンフランシスコ、バッテリー・ス トリート 750、スイート 330
(86) (22) 出願日	平成21年11月18日 (2009.11.18)	(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(85) 翻訳文提出日	平成23年8月2日 (2011.8.2)	(74) 代理人	100116919 弁理士 齋藤 房幸
(86) 國際出願番号	PCT/US2009/064971		
(87) 國際公開番号	W02010/065310		
(87) 國際公開日	平成22年6月10日 (2010.6.10)		
(31) 優先権主張番号	61/119,467		
(32) 優先日	平成20年12月3日 (2008.12.3)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼの阻害剤

## (57) 【要約】

本明細書では、式(I)：[式中、置換基は本明細書に開示しているとおりである]で示される化合物並びにその薬学的に許容し得る塩が提供される。これらの化合物及びこれら化合物を含有する医薬組成物は、例えば、肥満、II型糖尿病及び代謝症候群などの疾患の処置に有用である。

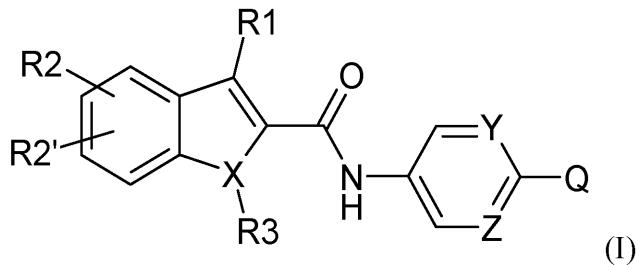


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 1 2 8】



[式中、

X は酸素、硫黄又は窒素であり、

Y は炭素又は窒素であり、

Z は炭素又は窒素であり、

R 1 は低級アルキル、ハロ低級アルキル、アルコキシ、低級アルキルアルコキシであるか又は存在せず、

R 2、R 2' は互いに独立して、ハロゲン、アルコキシ、低級アルキル、ハロ低級アルキル、ハロアルコキシ、ベンジルオキシであるか又は存在せず、

R 3 は水素又は低級アルキルであり、X が酸素又は硫黄である場合、R 3 は存在せず、そして

Q は、ピペラジン - 1 - カルボン酸低級アルキルエステル、ピペラジン - 1 - カルボン酸低級アルキルエステル、ピペラジン - 1 - イル - 2, 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 低級アルカン酸、ピペリジン - 1 - イル - 2, 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 低級アルカン酸、ピペラジン - 1 - カルボニル - 4 - シクロヘキサンカルボン酸ベンジルエステル、ピペラジン - 1 - カルボニル - 4 - シクロヘキサンカルボン酸、ピペリジン - 1 - カルボニル - 4 - シクロヘキサンカルボン酸、ピペラジン - 1 - カルボニル - 2 - シクロ pentanカルボン酸、N - 低級アルコキシ低級アルキル - N - 低級アルキル - アミノ、N - シクロ低級アルキル - N - 低級アルキル - アミノ、N - ピロリジン - 1 - カルボン酸低級アルキルエステル、O - ピロリジン - 1 - カルボン酸低級アルキルエステル、O - ピロリジン - 1 - カルボン酸低級アルキルエステル、ピロリジン - 3 - イルアミノ - 1 - カルボン酸低級アルキルエステル、ピロリジン - 3 - イルアミノ - 1 - カルボン酸低級アルキルアミド、ピペリジン - 1 - イル - 4 - オキソ - 2 - フェニル - 低級アルカン酸、ピペリジン - 1 - カルボニル - 2 - シクロ pentanカルボン酸、ピペリジン - 1 - イル - 2 - オキソ - 低級アルキル - シクロ pentanカルボン酸、ピペラジン - 1 - イル - 4 - オキソ - 低級アルキル酸、ピペリジン - 1 - イル - 4 - オキソ - 低級アルカン酸、ピペラジン - 1 - イル - 2 - オキソ - エチル - 3 - メチル - 低級アルカン酸、ピペラジン - 1 - イル - 4 - オキソ - 2 - シクロヘキシル - 酯酸、ピロリジン - 3 - オキシ - 1 - カルボン酸低級アルキルエステル、ピロリジン - 3 - オキシ - 1 - カルボン酸低級アルキルエステル、ピロリジン - 3 - オキシ - 1 - イル - 2, 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 低級アルカン酸、ピロリジン - 3 - オキシ - 1 - イル - 4 - 安息香酸、2, 4 - ジオキソ - チアゾリジン - 5 - イル - アセチル - ピペラジン - 1 - イル又はピペラジン - 1 - イル - 4 - 安息香酸である】

で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

## 【請求項 2】

X が硫黄である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

X が窒素である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

10

20

30

40

50

Yが炭素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

Zが窒素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

Zが炭素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

R1が水素又は低級アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

R2又はR2'が互いに独立して、アルコキシ、低級アルキル又は水素である、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項9】

R3が低級アルキル又は水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

Qがピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、ピペラジン-1-カルボン酸エチルエステル、ピペラジン-1-イル-2,2-ジメチル-4-オキソ-酪酸、ピペリジン-1-イル-2,2-ジメチル-4-オキソ-酪酸、ピペラジン-1-カルボニル-trans-4-シクロヘキサンカルボン酸、ピペリジン-1-カルボニル-trans-4-シクロヘキサンカルボン酸、(1R,2R)-ピペラジン-1-カルボニル-2-シクロ pentanカルボン酸、N-2-メトキシエチル-N-メチル-アミノ、N-シクロプロピル-N-メチル-アミノ又は(S)-ピロリジン-3-イルアミノ-1-カルボン酸エチルエステルである、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項11】

Qがピペリジン-1-イル-4-オキソ-2-フェニル-酪酸、ピペリジン-1-イル-2-オキソ-エチル-シクロ pentanカルボン酸、ピペラジン-1-イル-4-オキソ-酪酸、ピペラジン-1-イル-2-オキソ-エチル-3-メチル-酪酸、(S)-ピロリジン-3-イルアミノ-1-カルボン酸tert-ブチルアミド、(S)-ピロリジン-3-イルオキシ-1-イル-2,2-ジメチル-4-オキソ-酪酸、(S)-ピロリジン-3-イルオキシ-1-イル-4-安息香酸、(S)-ピロリジン-3-イルオキシ-1-カルボン酸エチルエステル、2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イル-アセチル-ピペラジンである、請求項1に記載の化合物。

30

【請求項12】

4-(4-{5-[4-クロロ-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル]-アミノ}-ピリジン-2-イル}-ピペラジン-1-イル)-2,2-ジメチル-4-オキソ-酪酸、

4-(4-{5-[5-ブロモ-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル]-アミノ}-ピリジン-2-イル}-ピペラジン-1-イル)-2,2-ジメチル-4-オキソ-酪酸、

4-(4-{5-[4,5-ジクロロ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボニル]-アミノ}-ピリジン-2-イル}-ピペラジン-1-イル)-2,2-ジメチル-4-オキソ-酪酸、

40

trans-4-(4-{5-[1-エチル-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル]-アミノ}-ピリジン-2-イル}-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキサンカルボン酸、

(1R,2R)-2-(4-{4-[4-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロ pentanカルボン酸、

(S)-3-{5-[4-クロロ-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル]-アミノ}-ピリジン-2-イルアミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル、

1-エチル-4-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸[6-((S)-1-tert-ブチルカルバモイル-ピロリジン-3-イルアミノ)-ピリジン-3-イル]-アミド

50

4 - ( 4 - { 4 - [ ( 4 , 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸、

4 - ( ( S ) - 3 - { 4 - [ ( 4 - エトキシ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェノキシ } - ピロリジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸、

4 - ( ( S ) - 3 - { 4 - [ ( 4 - エトキシ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェノキシ } - ピロリジン - 1 - イル ) - 安息香酸、

4 - エトキシ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 4 - { 4 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジオキソ - チアゾリジン - 5 - イル ) - アセチル ] - ピペラジン - 1 - イル } - フェニル ) - アミド、

3 - { 4 - [ ( 7 - メトキシ - 3 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェノキシ } - ピロリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル、

4 - ( 4 - { 4 - [ ( 7 - メトキシ - 3 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸、

trans - 4 - ( 4 - { 4 - [ ( 7 - メトキシ - 3 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - カルボニル ) - シクロヘキサンカルボン酸、

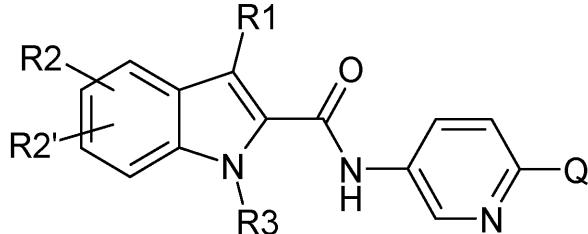
trans - 4 - ( 4 - { 4 - [ ( 7 - メトキシ - 3 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 1 - カルボニル ) - シクロヘキサンカルボン酸、

からなる群より選択される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 1 3】

前記化合物が式 :

【化 1 2 9】



[式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>2'</sub>、R<sub>3</sub> 及びQは上記のとおりである]

で示される、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 1 4】

Qがピペラジン - 1 - カルボン酸低級アルキルエステル、ピペラジン - 1 - カルボン酸低級アルキルエステル、ピペラジン - 1 - イル - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 低級アルカン酸、ピペラジン - 1 - カルボニル - 4 - シクロヘキサンカルボン酸ベンジルエステル、ピペラジン - 1 - カルボニル - 4 - シクロヘキサンカルボン酸、ピペラジン - 1 - カルボニル - 2 - シクロヘキサンカルボン酸、ピペラジン - 1 - イル - 4 - オキソ - 低級アルカン酸、ピペラジン - 1 - イル - 2 - オキソ - エチル - 3 - メチル - 低級アルカン酸、ピペラジン - 1 - イル - 4 - オキソ - 2 - シクロヘキシル - 低級アルカン酸、2 , 4 - ジオキソ - チアゾリジン - 5 - イル - アセチル - ピペラジン - 1 - イル又はピペラジン - 1 - イル - 4 - 低級アルカン酸である、請求項1 3に記載の化合物。

【請求項 1 5】

前記化合物が4 - ( 4 - { 5 - [ ( 4 - エトキシ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2

10

20

30

40

50

-カルボニル) -アミノ] -ピリジン-2-イル} -ピペラジン-1-イル) -2, 2-ジメチル-4-オキソ-酪酸又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項14に記載の化合物。

【請求項16】

前記化合物が4-[5-[ (1-エチル-4, 6-ジメトキシ-1H-インドール-2-カルボニル) -アミノ] -ピリジン-2-イル} -ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項14に記載の化合物。

【請求項17】

前記化合物が4-(4-[5-[ (4, 5-ジクロロ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボニル) -アミノ] -ピリジン-2-イル} -ピペラジン-1-イル) -2, 2-ジメチル-4-オキソ-酪酸又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項14に記載の化合物。

【請求項18】

前記化合物が4-(4-[5-[ (1-エチル-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル) -アミノ] -ピリジン-2-イル} -ピペラジン-1-カルボニル) -シクロヘキサンカルボン酸又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項14に記載の化合物。

【請求項19】

前記化合物が4-(4-[5-[ (1-エチル-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル) -アミノ] -ピリジン-2-イル} -ピペラジン-1-カルボニル) -シクロヘキサンカルボン酸ベンジルエステル又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項14に記載の化合物。

【請求項20】

前記化合物が4-[5-[ (4-クロロ-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル) -アミノ] -ピリジン-2-イル} -ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項14に記載の化合物。

【請求項21】

前記化合物が4-[5-[ (4-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボニル) -アミノ] -ピリジン-2-イル} -ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項14に記載の化合物。

【請求項22】

QがN-低級アルコキシ低級アルキル-N-低級アルキル-アミノ、N-シクロ低級アルキル-N-低級アルキル-アミノである、請求項13に記載の化合物。

【請求項23】

前記化合物が1-エチル-5-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸{6-[ (2-メトキシ-エチル) -メチル-アミノ] -ピリジン-3-イル} -アミド又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項22に記載の化合物。

【請求項24】

前記化合物が2-(4-[4-[ (4-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボニル) -アミノ] -フェニル} -ピベリジン-1-カルボニル) -シクロヘキサンカルボン酸又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項22に記載の化合物。

【請求項25】

前記化合物が1-エチル-5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸{6-[ (2-メトキシ-エチル) -メチル-アミノ] -ピリジン-3-イル} -アミド又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項22に記載の化合物。

【請求項26】

前記化合物が5-クロロ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボン酸[6-(シクロプロピル-メチル-アミノ) -ピリジン-3-イル] -アミド又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項22に記載の化合物。

【請求項27】

10

20

30

40

50

QがN-ピロリジン-1-カルボン酸低級アルキルエステル、O-ピロリジン-1-カルボン酸低級アルカン酸エステル、O-ピロリジン-1-カルボン酸低級アルキルエステル、ピロリジン-3-イルアミノ-1-カルボン酸低級アルキルエステル、ピロリジン-3-イルアミノ-1-カルボン酸tert-ブチルアミド、ピロリジン-3-オキシ-1-カルボン酸低級アルキルエステル、ピロリジン-3-オキシ-1-イル-2,2-ジメチル-4-オキソ-低級アルカン酸、ピロリジン-3-オキシ-1-イル-4-安息香酸又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項13に記載の化合物。

## 【請求項28】

前記化合物が3-[5-[5-ブロモ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-イルアミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項27に記載の化合物。 10

## 【請求項29】

前記化合物が3-[5-[1-エチル-5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-イルアミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項27に記載の化合物。

## 【請求項30】

前記化合物が1-エチル-4-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸[6-1-tert-ブチルカルバモイル-ピロリジン-3-イルアミノ)-ピリジン-3-イル]-アミド又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項27に記載の化合物。 20

## 【請求項31】

前記化合物が(3-[5-[1-エチル-4,6-ジメトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-イルアミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項27に記載の化合物。

## 【請求項32】

前記化合物が(S)-3-[5-[1-エチル-4-メチル-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-イルアミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項27に記載の化合物。

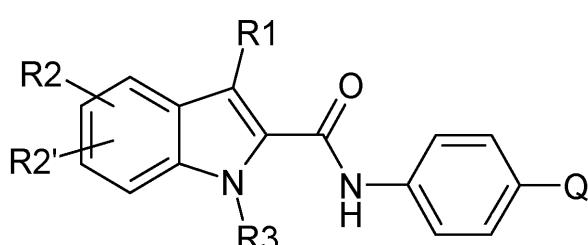
## 【請求項33】

前記化合物が3-[5-[4-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-イルアミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項23に記載の化合物。 30

## 【請求項34】

前記化合物が式:

## 【化130】



[式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>2'</sub>、R<sub>3</sub>及びQは上記のとおりである]

で示される、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

## 【請求項35】

Qがピペラジン-1-カルボン酸低級アルキルエステル、ピペラジン-1-カルボン酸低級アルキルエステル、ピペラジン-1-イル-2,2-ジメチル-4-オキソ-低級アルカン酸、ピペラジン-1-カルボニル-4-シクロヘキサンカルボン酸ベンジルエステル、ピペラジン-1-カルボニル-4-シクロヘキサンカルボン酸、ピペラジン-1-カ

10

20

30

40

50

ルボニル - 2 - シクロヘキサンカルボン酸、ピペラジン - 1 - イル - 4 - オキソ - 低級アルカン酸、ピペリジン - 1 - イル - 4 - オキソ - 低級アルカン酸、ピペラジン - 1 - イル - 2 - オキソ - エチル - 3 - メチル - 低級アルカン酸、ピペラジン - 1 - イル - 4 - オキソ - 2 - シクロヘキシル - 低級アルカン酸、2,4 - ジオキソ - チアゾリジン - 5 - イル - アセチル - ピペラジン - 1 - イル又はピペラジン - 1 - イル - 4 - 低級アルカン酸である、請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 36】

前記化合物が (2 - (4 - {4 - [(4 - エトキシ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキサンカルボン酸又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項 35 に記載の化合物。

10

【請求項 37】

前記化合物が 4 - (4 - {4 - [(4,5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - ピペラジン - 1 - イル) - 2,2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 38】

前記化合物が 4 - エトキシ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 (4 - {4 - [2 - (2,4 - ジオキソ - チアゾリジン - 5 - イル) - アセチル] - ピペラジン - 1 - イル} - フェニル) - アミド又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項 35 に記載の化合物。

20

【請求項 39】

前記化合物が 4 - (4 - {4 - [(7 - メトキシ - 3 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - ピペラジン - 1 - イル) - 2,2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 40】

前記化合物が 4 - (4 - {4 - [(7 - メトキシ - 3 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキサンカルボン酸又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 41】

前記 Q がピペリジン - 1 - イル - 2,2 - ジメチル - 4 - オキソ - 低級アルカン酸、ピペリジン - 1 - カルボニル - trans - 4 - シクロヘキサンカルボン酸、ピペリジン - 1 - イル - 4 - オキソ - 2 - フェニル - 低級アルカン酸、ピペリジン - 1 - カルボニル - 2 - シクロヘキサンカルボン酸、ピペリジン - 1 - イル - 2 - オキソ - エチル - シクロヘキサンカルボン酸、ピペリジン - 1 - イル - 4 - オキソ - 低級アルカン酸である、請求項 34 に記載の化合物。

30

【請求項 42】

前記化合物が 4 - (4 - {4 - [(7 - メトキシ - 3 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - ピペリジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキサンカルボン酸又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 43】

Q が N - ピロリジン - 1 - カルボン酸低級アルキルエステル、O - ピロリジン - 1 - カルボン酸低級アルカン酸エステル、O - ピロリジン - 1 - カルボン酸低級アルキルエステル、ピロリジン - 3 - イルアミノ - 1 - カルボン酸低級アルキルエステル、ピロリジン - 3 - イルアミノ - 1 - カルボン酸 tert - ブチルアミド、ピロリジン - 3 - オキシ - 1 - カルボン酸低級アルキルエステル、ピロリジン - 3 - オキシ - 1 - カルボン酸低級アルキルエステル、ピロリジン - 3 - オキシ - 1 - イル - 2,2 - ジメチル - 4 - オキソ - 低級アルカン酸、ピロリジン - 3 - オキシ - 1 - イル - 4 - 安息香酸である、請求項 41 に記載の化合物。

40

【請求項 44】

前記化合物が 4 - 3 - {4 - [(4 - エトキシ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 -

50

カルボニル) - アミノ] - フェノキシ} - ピロリジン - 1 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項 4 1 に記載の化合物。

【請求項 4 5】

前記化合物が 4 - ((S) - 3 - { 4 - [(4 - エトキシ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェノキシ} - ピロリジン - 1 - イル) - 安息香酸又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項 4 1 に記載の化合物。

【請求項 4 6】

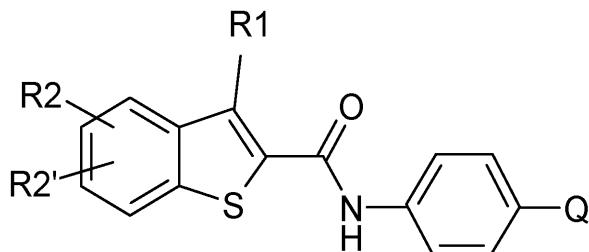
前記化合物が 3 - { 4 - [(7 - メトキシ - 3 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェノキシ} - ピロリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項 4 1 に記載の化合物。

10

【請求項 4 7】

前記化合物が式 :

【化 1 3 1】



20

[式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>2'</sub> 及びQ は上記のとおりである]

で示される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 4 8】

Q がピペラジン - 1 - カルボン酸低級アルキルエステル、ピペラジン - 1 - カルボン酸低級アルキルエステル、ピペラジン - 1 - イル - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 低級アルカン酸、ピペラジン - 1 - カルボニル - 4 - シクロヘキサンカルボン酸ベンジルエステル、ピペラジン - 1 - カルボニル - 4 - シクロヘキサンカルボン酸、ピペラジン - 1 - カルボニル - 2 - シクロヘキサンカルボン酸、ピペラジン - 1 - イル - 4 - オキソ - 低級アルカン酸、ピペラジン - 1 - イル - 4 - オキソ - 低級アルカン酸、ピペラジン - 1 - イル - 2 - オキソ - エチル - 3 - メチル - 低級アルカン酸、ピペラジン - 1 - イル - 4 - オキソ - 2 - シクロヘキシル - 低級アルカン酸、2 , 4 - ジオキソ - チアゾリジン - 5 - イル - アセチル - ピペラジン - 1 - イル又はピペラジン - 1 - イル - 4 - 低級アルカン酸である、請求項 4 7 に記載の化合物。

30

【請求項 4 9】

前記化合物が 4 - (4 - { 5 - [(4 - クロロ - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - イル} - ピペラジン - 1 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸である、請求項 4 8 に記載の化合物。

40

【請求項 5 0】

前記化合物が 4 - (4 - { 5 - [(5 - プロモ - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - イル} - ピペラジン - 1 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸である、請求項 4 8 に記載の化合物。

【請求項 5 1】

Q が N - ピロリジン - 1 - カルボン酸低級アルキルエステル、O - ピロリジン - 1 - カルボン酸低級アルカン酸エステル、O - ピロリジン - 1 - カルボン酸低級アルキルエステル、ピロリジン - 3 - イルアミノ - 1 - カルボン酸低級アルキルエステル、ピロリジン - 3 - イルアミノ - 1 - カルボン酸tert - ブチルアミド、ピロリジン - 3 - オキシ - 1 - カルボン酸低級アルキルエステル、ピロリジン - 3 - オキシ - 1 - カルボン酸低級アルキルエステル、ピロリジン - 3 - オキシ - 1 - イル - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 低級ア

50

ルカン酸、ピロリジン-3-オキシ-1-イル-4-安息香酸又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項47に記載の化合物。

【請求項52】

前記化合物が3-[4-(クロロ-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-イルアミノ]-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル塩酸塩又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項51に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼの阻害剤に関するものである。その阻害剤は、例えば、肥満、II型糖尿病、脂質異常症及び代謝症候群などの疾患の処置に有用である。

【0002】

以下に引用又は依拠される全ての文献は、明確に、参照により本明細書に組み入れられる。

【0003】

背景技術

トリグリセリド又はトリアシルグリセロールは真核生物におけるエネルギー貯蔵の主要形態である。哺乳類において、これらの化合物は、主に三つの組織、小腸、肝臓及び脂肪細胞で合成される。トリグリセリド又はトリアシルグリセロールは、食物脂肪吸収、新たに合成された脂肪酸の集積及び脂肪組織での貯蔵の主要な機能を担っている (Subauste and Burant, Current Drug Targets - Immune, Endocrine & Metabolic Disorders (2003) 3, 263-270 参照)。

【0004】

ジアシルグリセロールO-アシルトランスフェラーゼは、ジグリセリドアシルトランスフェラーゼ又はD G A Tとしても知られており、トリグリセリド合成の重要な酵素である。D G A Tは基質の1, 2-ジアシルグリセロール (D A G) 及び長鎖脂肪酸アシルC o Aからトリアシルグリセロールを合成する最終律速段階を触媒する。従って、D G A Tは細胞のジアシルグリセロール代謝に重要な役割を担っており、トリグリセリド産生及びエネルギー貯蔵ホメオスタシスにきわめて重要である (Mayorek et al, European Journal of Biochemistry (1989) 182, 395-400 参照)。

【0005】

D G A Tはsn-1, 2-ジアシルグリセロールに特異的であり、様々な鎖長の脂肪酸アシルに応答する (see Farese et al, Current Opinions in Lipidology (2000) 11, 229-234)。D G A T活性レベルは、in vitroで脂肪細胞が分化する際に脂肪細胞内で上昇し、最近の証拠から、D G A Tが転写後に脂肪組織内でレギュレーションされている可能性が示唆される (Coleman et al, Journal of Molecular Biology (1978) 253, 7256-7261 and Yu et al, Journal of Molecular Biology (2002) 277, 50876-50884 参照)。D G A T活性は主に小胞体で発現している (Colman, Methods in Enzymology (1992) 209, 98-104 参照)。肝細胞では、D G A T活性は小胞体膜の細胞質表面及び管腔表面の両方で発現していることが明らかにされた (Owen et al, Biochemical Journal (1997) 323 (pt 1), 17-21 and Waterman et al, Journal of Lipid Research (2002) 43, 1555-1566 参照)。肝臓において、トリグリセリド合成及び細胞質小滴としての保持と分泌との間の分配制御が、V L D L産生速度の決定に最も重要である (Shelness and Sellers, Current Opinions in Lipidology (2001) 12, 151-157 and Owen et al, Biochemical Journal (1997) 323 (pt 1), 17-21 参照)。

【0006】

2種類の型のD G A Tがクローニングされており、それぞれD G A T 1及びD G A T 2として示される (Cases et al, Proceedings of the National Academy of Science, USA (1998) 95, 13018-13023、Lardizabal et al, Journal of Biological Chemistry (2001

10

20

30

40

50

) 276, 38862-38869 及び Cases et al, *Journal of Biological Chemistry* (2001) 276, 38870-38876 参照)。両方の酵素は同じ基質を使用するが、D G A T 1 及び D G A T 2 の間に相同性はない。両方の酵素は広範に発現している一方で様々な組織での相対的な発現量にはいくつかの相違が見られる。

#### 【 0 0 0 7 】

マウス D G A T 1 をコードする遺伝子が D G A T ノックアウトを作製するために用いられている。これらのマウスは機能的な D G A T 酵素を発現することができないが (Dgat-/-マウス)、生存能力があり、トリグリセリドを合成し続ける (Smith et al, *Nature Genetics* (2000) 25, 87-90 参照)。このことは、D G A T 2 など、多くの触媒メカニズムがトリグリセリド合成に関与していることを示唆している。また、ジアシルグリセロールトランスアシラーゼの作用により 2 個のジアシルグリセロールからトリグリセリドを生成する他の経路も明らかとなっている (Lehner and Kuksis, *Progress in Lipid Research* (1996) 35, 169-210 参照)。

10

#### 【 0 0 0 8 】

Dgat-/-マウスは食餌性肥満に耐性を示しており痩せたままである。高脂肪食を与えた場合、Dgat-/-マウスは、通常の脂肪含量の餌を与えたマウスと同程度に体重が維持されている。Dgat-/-マウスは組織でのトリグリセリドレベルがより低い。食物摂取量がわずかに高いノックアウトマウスの体重増加への耐性は、エネルギー消費が増大したこと及びインスリン若しくはレプチンへの感受性が増加したことが起因している (Smith et al, *Nature Genetics* (2000) 25, 87-90, Chen and Farese, *Trends in Cardiovascular Medicine* (2000) 10, 188-192, Chen and Farese, *Current Opinions in Clinical Nutrition and Metabolic Care* (2002) 5, 359-363 及び Chen et al, *Journal of Clinical Investigation* (2002) 109, 1049-1055 参照)。Dgat-/-マウスでは、野生型マウスと比較して、グルコース摂取後のグルコース及びインスリンレベルがより低く、トリグリセリド吸収の速度が低下しており、トリグリセリド代謝及びグルコース代謝が改善している (Buhman et al, *Journal of Biological Chemistry* (2002) 277, 25474-25479 及び Chen and Farese, *Trends in Cardiovascular Medicine* (2000) 10, 188-192 参照)。

20

#### 【 0 0 0 9 】

トリグリセリド代謝、吸収及びデノボ合成の両方における障害又は不均衡は様々な疾患リスクの病因に関係している。これらの疾患には肥満、インスリン耐性症候群、II型糖尿病、脂質異常症、代謝症候群 (X 症候群) 及び冠動脈性心疾患が挙げられる (Kahn, *Nature Genetics* (2000) 25, 6-7, Yanovski and Yanovski, *New England Journal of Medicine* (2002) 346, 591-602, Lewis et al, *Endocrine Reviews* (2002) 23, 201, Brazil, *Nature Reviews Drug Discovery* (2002) 1, 408, Malloy and Kane, *Advances in Internal Medicine* (2001) 47, 111, Subauste and Burant, *Current Drug Targets - Immune, Endocrine & Metabolic Disorders* (2003) 3, 263-270 及び Yu and Ginsberg, *Annals of Medicine* (2004) 36, 252-261 参照)。D G A T 酵素の活性を阻害又は低下させることにより、ジアシルグリセロールからのトリグリセリド合成を減少させることができる化合物はトリグリセリドの代謝異常に関連した疾患を処置するための治療薬として有用であろう。

30

#### 【 0 0 1 0 】

公知の D G A T 阻害剤には、ジベンゾオキサゼピノン (Ramharack, et al, EP1219716 and Burrows et al, 26<sup>th</sup> National Medicinal Chemistry Symposium (1998) poster C-2 2 参照)、置換アミノ-ピリミジノ-オキサジン (Fox et al, WO2004047755 参照)、キサントフモールなどのカルコン (Tabata et al, *Phytochemistry* (1997) 46, 683-687 and Casaschi et al, *Journal of Nutrition* (2004) 134, 1340-1346 参照)、置換ベンジル-ホスホネート (Kurogi et al, *Journal of Medicinal Chemistry* (1996) 39, 1433-1437, Goto, et al, *Chemistry and Pharmaceutical Bulletin* (1996) 44, 547-551, Ikeda, et al, *Thirteenth International Symposium on Atherosclerosis* (2003), abstract 2P-0401, 及び Miyata, et al, JP 2004067635 参照)、アリールアルキル酸誘導体 (Smi

40

50

th et al, WO2004100881 及び US20040224997 参照)、フラン及びチオフェン誘導体 (WO 2004022551 参照)、ピロロ [1, 2 b] ピリダジン誘導体 (Fox et al, WO2005103907 参照)、置換スルホンアミド (Budd Haeberlein and Buckett, WO20050442500 参照)、チオフェノキシアセトアミド (Bolin and Michoud, WO2006082010 参照)、アリールプロピオニルヒドラジド (Michoud, WO2006120125 参照) 及びオキサゾールジカルボキサミド (Bolin et al, WO2007060140 参照) が挙げられる。最近、D G A T 阻害剤が肥満動物モデルの体重増加の阻害に有効であることが示された (Journal of Medicinal Chemistry (2008), 51, 380)。

## 【0011】

さらに、D G A T 阻害剤として公知のものには、2 - プロモ - パルミチン酸 (Colman et al, Biochimica et Biophysica Acta (1992) 1125, 203-9 参照)、2 - プロモ - オクタン酸 (Mayorek and Bar-Tana, Journal of Biological Chemistry (1985) 260, 6528-6 532 参照)、ローズリピン (roselipins) (Noriko et al, (Journal of Antibiotics (1999) 52, 815-826 参照)、アミデブシン (Tomoda et al, Journal of Antibiotics (1995) 48, 942-7 参照)、イソクロモフィロン、プレニルフラボノイド類 (Chung et al, Planta Medica (2004) 70, 258-260 参照)、ポリアセチレン類 (Lee et al, Planta Medica (2004) 70, 197-200 参照)、コクリオキノン類 (Lee et al, Journal of Antibiotics (2003) 56, 967-969 参照)、タンシノン類 (Ko et al, Archives of Pharmaceutical Research (2002) 25, 446-448 参照)、ゲムフィブロジル (Zhu et al, Atherosclerosis (2002) 164, 221-228 参照) 及び置換キノロン類 (Ko, et al, Planta Medica (2002) 68, 1131-1133 参照) が挙げられる。また、D G A T 活性のモジュレータとして公知のものには、アンチセンスオリゴヌクレオチドが挙げられる (Monia and Graham, US2004018555 9 参照)。

## 【0012】

しかしながら、代謝疾患、例えば、肥満、II型糖尿病及び代謝症候群の処置に有効なさらなる D G A T 阻害剤が当該技術分野で必要とされている。

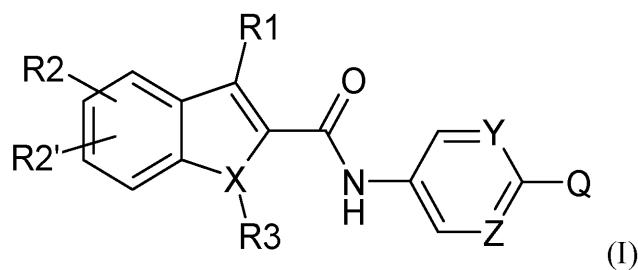
## 【0013】

## 発明の概要

本発明は D G A T 阻害剤に関するものである。好ましい実施態様においては、本発明は式 (I) :

## 【0014】

## 【化1】



で示される化合物並びにその薬学的に許容し得る塩及びその医薬組成物を提供する。

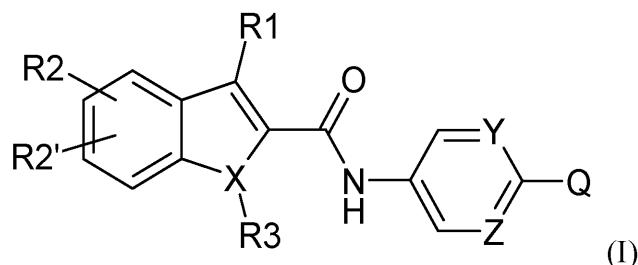
## 【0015】

## 発明の詳細な説明

本発明の好ましい実施態様においては、式 (I) :

## 【0016】

## 【化2】



10

[式中、

Xは酸素、硫黄又は窒素であり、

Yは炭素又は窒素であり、

Zは炭素又は窒素であり、

R1は低級アルキル、ハロ低級アルキル、アルコキシ、低級アルキルアルコキシ又は水素であり、

R2、R2'は互いに独立してハロゲン、アルコキシ、低級アルキル、ハロ低級アルキル、ハロアルコキシ、ベンジルオキシ又は水素であり、

R3は水素又は低級アルキルであり、Xが酸素又は硫黄である場合、R3は存在せず、

Qはピペラジン-1-カルボン酸低級アルキルエステル、ピペラジン-1-カルボン酸低級アルキルエステル、ピペラジン-1-イル-2,2-ジメチル-4-オキソ-低級アルカン酸、ピペラジン-1-カルボニル-4-シクロヘキサンカルボン酸ベンジルエステル、ピペラジン-1-カルボニル-4-シクロヘキサンカルボン酸、ピペラジン-1-カルボニル-2-シクロ pentanカルボン酸、N-低級アルコキシ低級アルキル-N-低級アルキル-アミノ、N-シクロ低級アルキル-N-低級アルキル-アミノ、N-ピロリジン-1-カルボン酸低級アルキルエステル、O-ピロリジン-1-カルボン酸低級アルキルエステル、ピロリジン-3-イルアミノ-1-カルボン酸低級アルキルエステル、ピロリジン-3-イルアミノ-1-カルボン酸低級アルキルアミド、ピペリジン-1-イル-4-オキソ-2-フェニル-低級アルカン酸、ピペリジン-1-カルボニル-2-シクロ pentanカルボン酸、ピペリジン-1-イル-2-オキソ-低級アルキル-シクロ pentanカルボン酸、ピペラジン-1-イル-4-オキソ-低級アルキル酸、ピペリジン-1-イル-4-オキソ-低級アルカン酸、ピペラジン-1-イル-2-オキソ-エチル-3-メチル-低級アルカン酸、ピペラジン-1-イル-4-オキソ-2-シクロヘキシリル-酪酸、ピロリジン-3-オキシ-1-カルボン酸低級アルキルエステル、ピロリジン-3-オキシ-1-イル-2,2-ジメチル-4-オキソ-低級アルカン酸、ピロリジン-3-オキシ-1-イル-4-安息香酸、2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イル-アセチル-ピペラジン-1-イル又はピペラジン-1-イル-4-安息香酸である]

で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩が提供される。

## 【0017】

本発明の別の好ましい実施態様においては、治療有効量の式(I)に記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩及び薬学的に許容し得る担体を含む医薬組成物が提供される。

## 【0018】

本明細書で使用する用語は特定の実施態様を記述するためのものであり、限定することを意図するものではないことを理解されたい。さらに、本明細書に記載するものと同様又は等価な全ての方法、機器及び材料を本発明の実施又は試験に使用することができるが、ここでは好ましい方法、機器及び材料を記載する。

## 【0019】

20

30

40

50

本明細書で使用される用語「アルキル」は、単独又は他の基と組み合わされて、1～20個の炭素原子、好ましくは1～16個の炭素原子、より好ましくは1～10個の炭素原子を有する一価の分岐鎖又は直鎖脂肪族飽和炭化水素基を指す。

【0020】

用語「シクロアルキル」は、3～10個、好ましくは3～6個の炭素原子を有する一価のモノ又はポリ炭素環式基を指す。この用語はさらにシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ポルニル、アダマンチル、インデニル基などにより例示される。好ましい実施態様においては、「シクロアルキル」部分は場合により1、2、3又は4個の置換基で置換されていてもよい（ここで、前記置換基は特に明記しない限りさらに置換されてはいない）。各置換基は特に明記しない限り、独立して、例えば、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル又は酸素（O=）であることができる。シクロアルキル部分の例には、場合により置換されているシクロプロピル、場合により置換されているシクロブチル、場合により置換されているシクロペンチル、場合により置換されているシクロヘキシル、場合により置換されているシクロヘキシレン、場合により置換されているシクロヘプチルなど、又は本明細書において具体的に例示するシクロアルキル部分が挙げられるがこれらに限定されない。

10

【0021】

用語「ヘテロシクロアルキル」は、1、2又は3個の炭素環原子がN、O又はSなどのヘテロ原子で置き換えられているモノ又は多環式アルキル環を意味する。ヘテロシクロアルキル基の例には、アゼチジン、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1,3-ジオキサン二、チアゾリジン-2,4-ジオンなどが挙げられるがこれらに限定されない。ヘテロシクロアルキル基は非置換又は置換されていてもよく、その結合は、必要に応じて、その炭素骨格又はそのヘテロ原子（1個又は複数）を介してされていてよい（ここで、前記置換基はさらに置換されていない）。

20

【0022】

用語「低級アルキル」は、単独又は他の基と組み合わされて、1～9個の炭素原子、好ましくは1～6個の炭素原子を有する分岐鎖又は直鎖アルキル基を指す。この用語はさらにメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、3-メチルブチル、n-ヘキシル、2-エチルブチル基などにより例示される。

30

【0023】

用語「アリール」は、少なくとも1個の芳香環を有する6～12個の炭素原子の芳香族モノ又はポリ炭素環式基を指す。そのような基の例には、フェニル、ナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、1,2-ジヒドロナフタレン、インダニル、1H-インデニルなどが挙げられるがこれらに限定されない。

【0024】

アルキル、低級アルキル及びアリール基は置換又は非置換であってもよい。置換されている場合、一般的に、例えば、1～4個の置換基が存在する（前記置換基は特に明記しない限り、さらに置換されていない）。これらの置換基は場合により、それらが結合しているアルキル、低級アルキル又はアリール基と環を形成することができる。置換基には、例えば、アルキル、アリール、アリールアルキルなどの炭素含有基（例えば、置換及び非置換フェニル、置換及び非置換ベンジル）；ハロゲン原子及びハロアルキルなどのハロゲン含有基（例えば、トリフルオロメチル）；酸素含有基、例えば、アルコール（例えば、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アリール（ヒドロキシル）アルキル）、エーテル（例えば、アルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、より好ましくは、例えば、メトキシ及びエトキシ）、アルデヒド（例えば、カルボキシアルデヒド）、ケトン（例えば、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アリールカルボニル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニルアルキル）、酸（例え

40

50

ば、カルボキシ、カルボキシアルキル)、エステルなどの酸誘導体(例えば、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルオキシアルキル)、アミド(例えば、アミノカルボニル、モノ又はジアルキルアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、モノ又はジアルキルアミノカルボニルアルキル、アリールアミノカルボニル)、カルバメート(例えば、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、モノ又はジアルキルアミノカルボニルアルキル、アリールアミノカルボニルオキシ、アリールアミノカルボニルオキシ)及び尿素(例えば、モノ又はジアルキルアミノカルボニルアミノ又はアリールアミノカルボニルアミノ)；窒素含有基、例えば、アミン(例えば、アミノ、モノ又はジアルキルアミノ、アミノアルキル、モノ又はジアルキルアミノアルキル)、アジド、ニトリル(例えば、シアノ、シアノアルキル)、ニトロ；チオール、チオエーテル、スルホキシド及びスルホンなどの硫黄含有基(例えば、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アリールチオ、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、アリールチオアルキル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニルアルキル)；及びー以上のヘテロ原子を含有する複素環基(例えば、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピラニル、ピロニル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペリジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、モルホリニル、チアナフチル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、インドリル、オキシインドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリニル、7-アザインドリル、ベンゾピラニル、クマリニル、イソクマリニル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、シンノリニル、キナゾリニル、ピリドピリジル、ベンゾオキサジニル、キノキサリニル、クロメニル、クロマニル、イソクロマニル、フタラジニル及びカルボリニル)を挙げができる。

## 【0025】

用語「ヘテロアリール」は、N、O及びSから選択される1、2又は3個の環ヘテロ原子を含有し残りの環原子がCである少なくとも1個の芳香環を有する、5~12個の原子の芳香族モノ又は多環式基を指す。ヘテロアリール基の1又は2個の環炭素原子は、カルボニル基で置き換えていてもよい。

## 【0026】

上記ヘテロアリール基は1、2又は3個の置換基で独立して置換されていてもよい(ここで、前記置換基は特に明記しない限りさらに置換されていない)。置換基には、例えば、アルキル、アリール、アリールアルキルなどの炭素含有基(例えば、置換及び非置換フェニル、置換及び非置換ベンジル)；ハロゲン原子及びハロアルキルなどのハロゲン含有基(例えば、トリフルオロメチル)；酸素含有基、例えば、アルコール(例えば、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アリール(ヒドロキシル)アルキル)、エーテル(例えば、アルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル)、アルデヒド(例えば、カルボキシアルデヒド)、ケトン(例えば、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アリールカルボニル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニルアルキル)、酸(例えば、カルボキシ、カルボキシアルキル)、エステルなどの酸誘導体(例えば、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルオキシアルキル)、アミド(例えば、アミノカルボニル、モノ又はジアルキルアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、モノ又はジアルキルアミノカルボニルアルキル、アリールアミノカルボニル)、カルバメート(例えば、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、モノ又はジアルキルアミノカルボニルオキシ、アリールアミノカルボニルオキシ)及び尿素(例えば、モノ又はジアルキルアミノカルボニルアミノ又はアリールアミノカルボニルアミノ)；窒素含有基、例えば、アミン(例えば、アミノ、モノ又はジアルキルアミノ、アミノアルキル、モノ又はジアルキルアミノアルキル)、アジド、ニトリル(例

10

20

30

40

50

えば、シアノ、シアノアルキル)、ニトロ；チオール、チオエーテル、スルホキシド及びスルホンなどの硫黄含有基(例えば、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アリールチオ、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、アリールチオアルキル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニルアルキル)；及び一以上のヘテロ原子を含有する複素環基(例えば、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピラニル、ピロニル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペリジル、ヘキサヒドロアゼビニル、ピペラジニル、モルホリニル、チアナフチル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、インドリル、オキシインドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリニル、7-アザインドリル、ベンゾピラニル、クマリニル、イソクマリニル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、シンノリニル、キナゾリニル、ピリドピリジル、ベンゾオキサジニル、キノキサリニル、クロメニル、クロマニル、イソクロマニル、フタラジニル及びカルボリニル)を挙げることができる。

10

## 【0027】

本明細書で使用される用語「低級アルキル」は、メチル、エチル、イソプロピル、第三ブチルなどの、1～6個の炭素原子を含有する一価の脂肪族飽和炭化水素を意味する。本明細書で使用される用語「アルコキシ」はアルキル-O-を意味し、「アルコイル(alkoxy)」はアルキル-CO-を意味する。アルコキシ置換基又はアルコキシ含有置換基は、例えば、一以上のアルキル基で置換されていてもよい(ここで、前記置換基は特に明記しない限りさらに置換されていない)。用語「低級アルコキシ」は、メトキシ、エトキシ、ブトキシなどの、1～6個の炭素原子を含有する一価のアルコキシ基を意味する。用語「低級アルカン酸」は、酢酸、プロピオン酸、酪酸などの、2～6個の炭素原子を含有する一価の脂肪族飽和モノカルボン酸を指す。用語「シクロ低級アルキル」は、シクロプロピル、シクロヘキシル、シクロブチルなどの、3～6個の炭素原子の環を含有する一価の飽和シクロ低級アルキル基を指す。

20

## 【0028】

本明細書で使用される用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素基を意味し、好ましくはフッ素、塩素又は臭素基、より好ましくはフッ素又は塩素基である。

30

## 【0029】

式(I)で示される化合物は一以上の不斉炭素原子をもつことができ、光学的に純粋なエナンチオマー、例えば、ラセミ体などのエナンチオマー混合物、光学的に純粋なジアステレオマー、ジアステレオマー混合物、ジアステレオマーラセミ体又はジアステレオマーラセミ体の混合物の形態で存在することができる。光学活性な形態は、例えば、ラセミ体の分割、不斉合成又は不斉クロマトグラフィー(キラル吸着剤又は溶離液を用いたクロマトグラフィー)により得ることができる。本発明はこれらの形態の全てを包含する。

## 【0030】

本明細書で使用される用語「薬学的に許容し得る塩」は、式(I)で示される化合物の任意の薬学的に許容し得る塩を意味する。塩は無機及び有機酸並びに塩基などの薬学的に許容し得る非毒性の酸及び塩基から調製することができる。そのような酸には、例えば、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、ジクロロ酢酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、シュウ酸、バモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、シュウ酸、p-トルエンスルホン酸などが挙げられる。特に好ましくは、フマル酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、コハク酸、硫酸及びメタンスルホン酸である。許容し得る塩基塩には、アルカリ金属(例えば、ナトリウム、カリウム)、アルカリ土類金属(例えば、カルシウム、マグネシウム)及びアルミニウム塩が挙げられる。

40

50

## 【0031】

本発明の方法の実施において、有効量の本発明の化合物のいずれか一種、本発明の化合物の任意の組み合わせ又はその薬学的に許容し得る塩を、単独で又は組み合わせて、当該技術分野で公知の通常かつ許容される任意の方法により投与する。従って、化合物又は組成物を、経口（例えば、口腔）、舌下、非経口（例えば、筋肉内、静脈内又は皮下）、直腸内（例えば、坐剤又は洗浄液）、経皮（例えば、皮膚電気穿孔）又は吸入（例えば、エアロゾル）により、錠剤及び懸濁液を包含する、固体、液体又は気体の投与剤の形態で投与することができる。投与は、任意に、連続治療での単一単位用量の形態又は単回投与治療で行うことができる。また、治療用組成物は、パモ酸などの脂溶性塩と併せて油乳剤又は分散剤の形態に、又は皮下又は筋肉内投与用に生分解性の徐放性組成物の形態にすることもできる。

## 【0032】

本発明の組成物の調製に有用な医薬担体は、固体、液体又は気体にすることができる。従って、組成物を錠剤、丸剤、カプセル剤、坐剤、粉剤、腸溶コーティング製剤又はその他の保護製剤（例えば、イオン交換樹脂に結合又は脂質-タンパク質小胞に封入）、徐放性製剤、液剤、懸濁液、エリキシル剤、エアロゾルなどの形態にすることができる。担体は様々な油状物、例えば、石油、動物油、植物油又は合成油、例えば、落花生油、大豆油、鉛油、ゴマ油などから選択することができる。水、生理食塩水、デキストロース水溶液及びグリコールが好ましい液体担体であり、特に注射液用が好ましい（血液と等張の場合）。例えば、静脈内投与用の製剤には、活性成分（一種又は複数）の無菌水溶液が含まれ、それは固体活性成分（一種又は複数）を水に溶解して水溶液にし、その溶液を滅菌して調製する。適切な医薬賦形剤には、デンプン、セルロース、タルク、グルコース、ラクトース、タルク、ゼラチン、麦芽、コメ、小麦、チョーク、シリカ、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、塩化ナトリウム、乾燥脱脂粉乳、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノールなどが含まれる。組成物に防腐剤、安定化剤、湿潤剤又は乳化剤、浸透圧調整用塩、緩衝液などの従来の医薬添加剤を添加してもよい。適切な医薬担体及びそれらの製剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences by E. W. Martin に記載されている。そのような組成物は、投与対象に適切に投与するための適切な剤形を調製するために、どのような場合においても、有効量の活性化合物を適切な担体と一緒に含有する。

## 【0033】

本発明の化合物の用量は、例えば、投与形態、対象の年齢及び体重並びに処置対象の状態など多くの要因に基づいており、最終的には担当医又は獣医により決定される。担当医又は獣医により決められるそのような活性化合物の量を、本明細書及び特許請求の範囲において「治療有効量」と称する。例えば、本発明の化合物の用量は一日当たり約1～約1000mgが一般的である。好ましくは、治療有効量は一日当たり約1mg～約500mgである。

## 【0034】

本発明の化合物は市販の出発物質から、当該技術分野で公知の一般的な合成技術及び手順を用いて調製することができる。以下に、そのような化合物の調製に適する反応スキームを概説する。以下に詳述する具体的な例によりさらに説明することができる。

## 【0035】

必要な置換ベンゾフラン、ベンゾチオフェン及びインドール誘導体は市販品を使用した。所望のヘテロ環化合物が市販されていない場合、6,5-縮合ヘテロ環をスキーム1に従って調製した。

## 【0036】

10

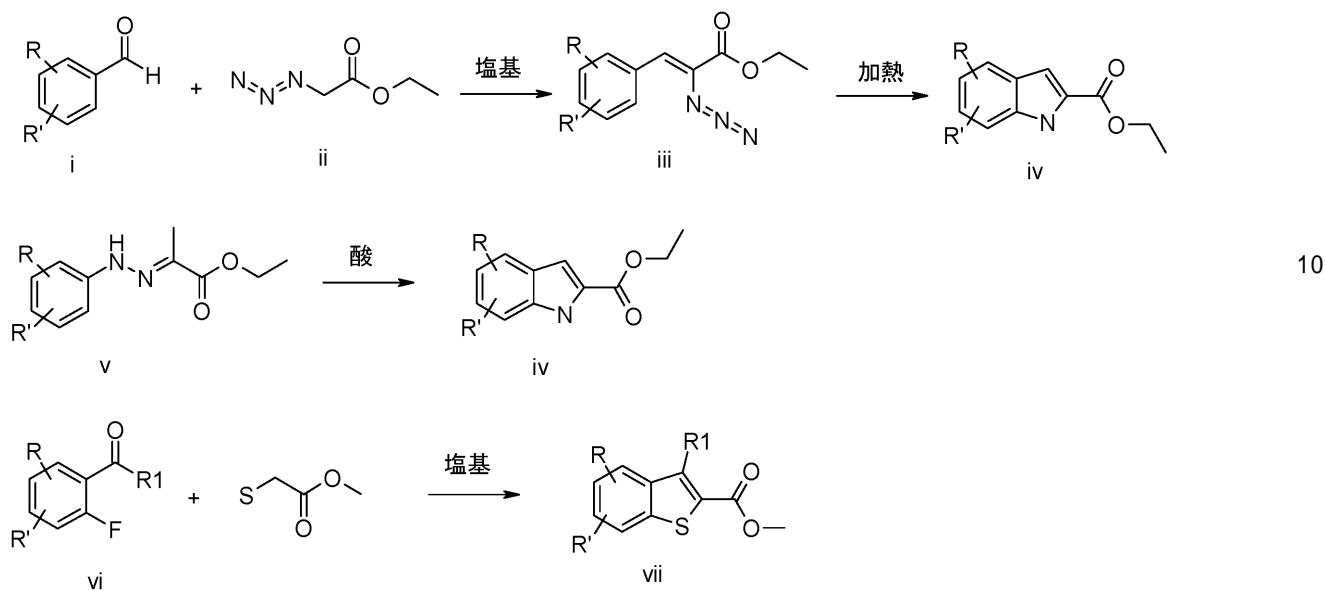
20

30

40

## 【化3】

スキーム1: インドール及びベンゾチオフェンの調製



## 【0037】

文献に記載のように (Journal of the Chemical Society, Chemical Communications 1 4, 627, 1979)、市販の置換ベンズアルデヒド (i) を、塩基性条件下でアジド酢酸エチルエステル (ii) と反応させた。縮合生成物のアクリル酸誘導体 (iii) を加熱して中間体ナイトレンを得て、環の挿入が起こり所望のインドール - 2 - カルボン酸誘導体 (iv) を得た (式中、R 及び R' はアルキル、アルコキシ及びハロゲンができる)。

## 【0038】

あるいは、インドール誘導体 (iv) を、文献に記載のフィッシャー-インドール合成により調製することもできる (Chemical and Pharmaceutical Bulletin 22, 1981, 1974)。所望のアリールヒドラゾン (v) を対応するアリールヒドラジン及び 2 - オキソ - プロピオン酸エチルエステルから調製することができる。酸性条件下、ヒドラゾン (v) の転位からインドール - 2 - カルボン酸エチルエステルを得ることができる。

## 【0039】

置換ベンゾチオフェン - 2 - カルボン酸を文献例に従って調製した (Tetrahedron Letters 44, 7147, 2003)。2 - メルカプト酢酸メチルエステルで化合物 (v) のフッ素を置換した後、塩基性条件下で分子内縮合してベンゾチオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステルを得た (式中、R 1 はアルキル及びトリフルオロメチルなどのフッ素置換アルキル基ができる)、R 及び R' はアルキル、アルコキシ及びハロゲンができる)。

## 【0040】

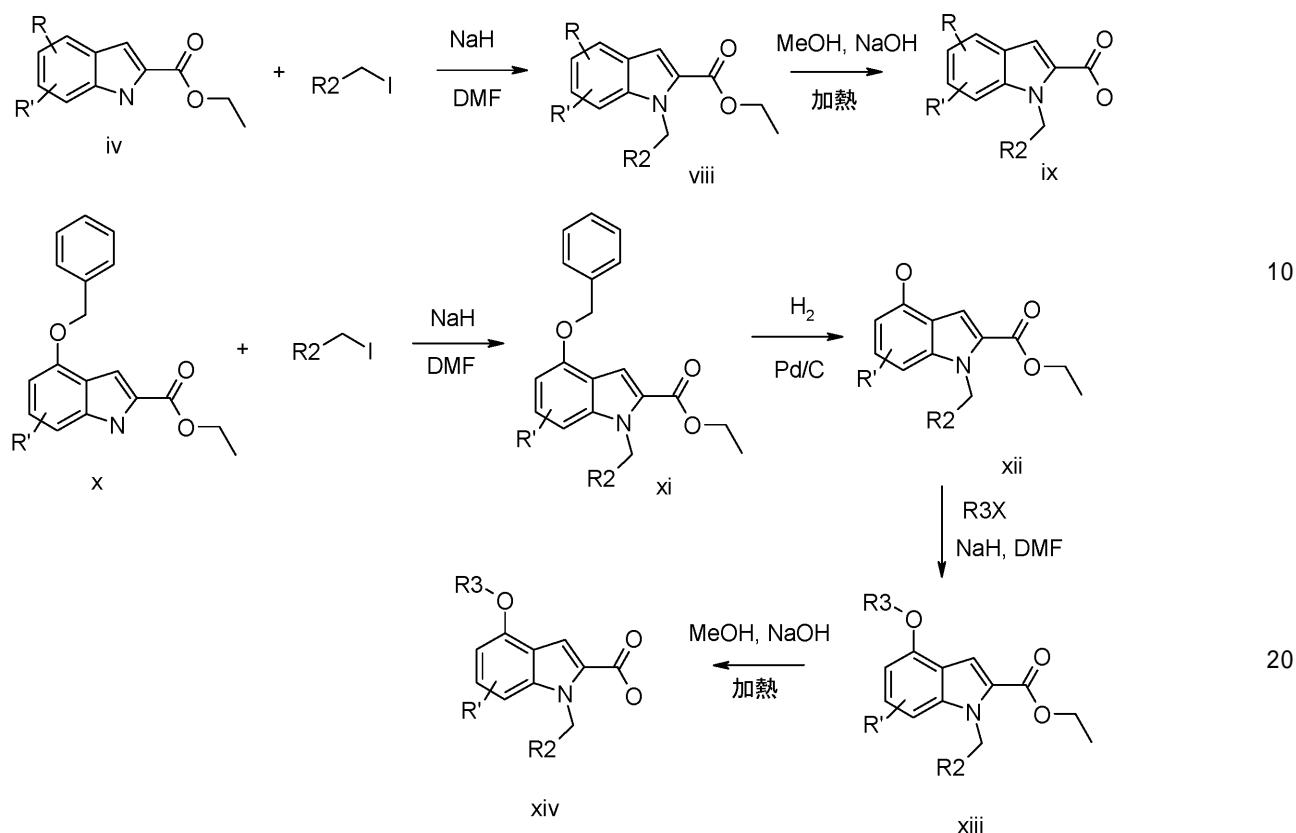
必要な N - アルキルインドール - 2 - カルボン酸をスキーム 2 に示すように、化合物 (iv) から調製することができる。

## 【0041】

40

## 【化4】

スキーム2: N-アルキルインドール-2-カルボン酸の調製



## 【0042】

スキーム2に記載するように、置換インドール-2-カルボン酸エチルエステル( iv )を水素化ナトリウムなどの塩基性条件下、N-1位でアルキル化した(式中、R2は水素、メチル、エチル及び他の小さなアルキル基であることができる)。N-アルキル化化合物( viii )をメタノール中、水酸化ナトリウムの存在下で加水分解した。反応物をマイクロ波で加熱して、その工程を促進させた。インドールの4、5又は他の位置に異なるアルコキシ基導入するために、市販のベンジルオキシ置換インドール( x )を出発物質として用いた。水素化ナトリウムの存在下で、化合物( x )をアルキル化してN-1アルキル化化合物( xi )を得た。化合物( xi )を接触水素化して化合物( xii )を得た。化合物( xii )を水素化ナトリウムの存在下、ハロゲン化アルキルでアルキル化してアルコキシ置換インドール誘導体( xiv )を得た(式中、R3はメチル、エチル、イソブチル及び他の小さなアルキル又はフッ素置換の小さなアルキル基であることができる)。化合物( xiv )をけん化して所望のアルコキシ置換N-アルキルインドール-2-カルボン酸( xv )を得た。

## 【0043】

例えば、化合物( xiv )のようなD G A T阻害剤を調製するために、スキーム3に示す反応を実施した。

## 【0044】

10

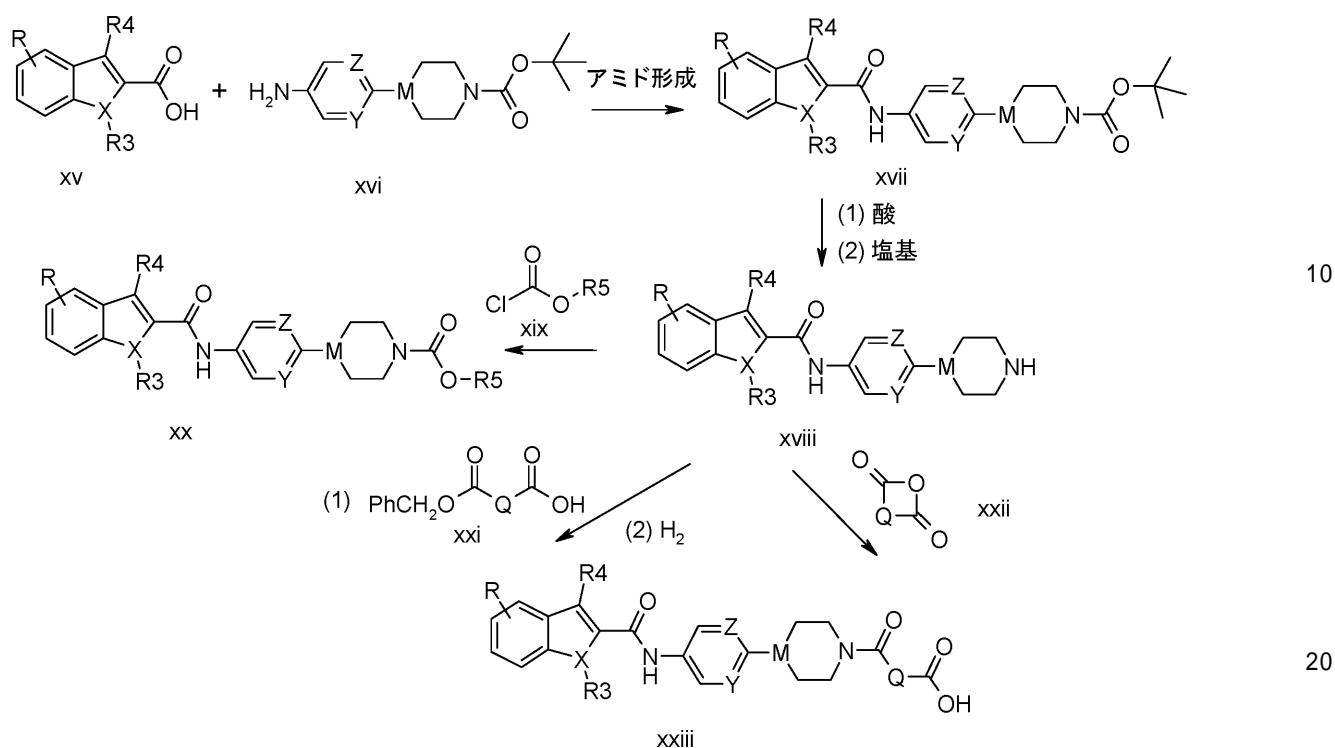
20

30

40

## 【化5】

スキーム3: 好ましいカルボン酸又はカルバメートの調製



## 【0045】

スキーム3に記載するように、ベンゾフラン-、ベンゾチオフェン-又はインドール-2-カルボン酸（化合物xv）を、酸クロリド中間体を経由する又はカップリング試薬を使用などのアミド形成条件下、アリールアミン誘導体（化合物xvi）とカップリングさせ化合物xviiを得た（式中、化合物xvのRはアルキル、アルコキシ又はハロゲンであり、アリール環のR置換基はモノ又はジ置換基であることができ、R3は水素又はアルキル基であることができ、R4は水素又はアルキル基であることができ、Xは酸素、硫黄又は窒素であることができる）。Xが酸素又は硫黄の場合、化合物xvのR3は存在しない。化合物xviについては、Y及びZは窒素又は炭素であることができ、Mは窒素又は炭素であることができる。化合物xviiのN-ブトキシカルボニル基を酸性条件下で開裂し、得られたアミン塩を中和して重要な中間体xviiを得た。中間体xviiをクロロガ酸エステルxixと反応させて所望のカルバメートxxを得た（式中、化合物xvのR5はアルキル基であることができる）。

## 【0046】

あるいは、中間体xviiを、酸クロリド中間体を経由するようなアミド形成条件下でジカルボン酸モノベンジルエステルxxiと反応させた。ベンジル基を開裂して所望のカルボン酸xxiiを得た（式中、化合物xxiのQは環式又は非環式構造であることができる）。xxiのQが環式構造である場合、シス及びトランスカルボン酸の両方が生成した。

## 【0047】

また、中間体xviiを無水物xxiで処理してカルボン酸xxiiを得た（式中、化合物xxiのQはアルキル又は置換アルキル基であることができる）。化合物xxiのQは環状アルキル基であることができる。環状無水物又はスピロ無水物は市販品を使用した。

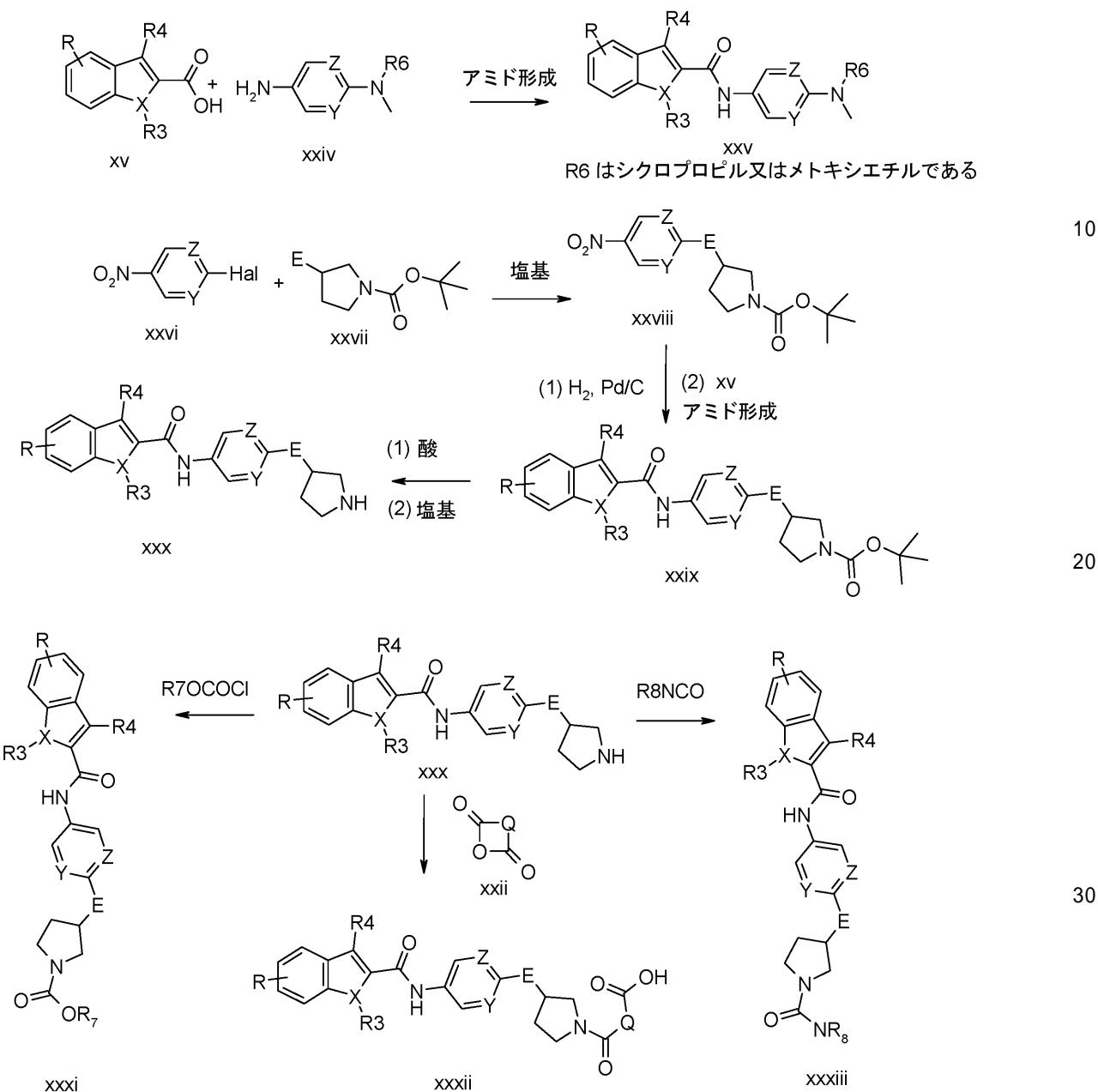
## 【0048】

アリールアミンをジアルキルアミン、ピロリジンアミン又はピロリジニルオキシ基で置換した場合、所望のDGAT阻害剤はスキーム4に従って合成された。

## 【0049】

## 【化6】

スキーム4: アリール置換基を用いた6, 5-縮合カルボキサミドの調製



## 【0050】

スキーム4に示すように、置換ベンゾフラン-、ベンゾチオフェン- 及びインドール-2-カルボン酸をジアルキル置換アリールアミン $\times \times \text{i} \text{v}$ とカップリングさせ、所望の化合物 $\times \times \text{v}$ を得た(式中、 $\times \times \text{i} \text{v}$ のR6はシクロプロピル又は2-メトキシエチル基であった。Y及びZは窒素又は炭素であることができる)。

## 【0051】

ピロリジンアミノ又はピロリジニルオキシ置換アリール誘導体について、4-フルオロニトロベンゼン( $\times \times \text{v} \text{i}$ のY及びZは炭素である)又は2-クロロ-5-ニトロピリジン( $\times \times \text{v} \text{i}$ のYは窒素であり、Zは炭素である)を、塩基性条件下で3-アミノピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル( $\times \times \text{v} \text{i} \text{i}$ のEはアミノ基である)又は3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル( $\times \times \text{v} \text{i} \text{i}$ のEはヒドロキシル基である)と反応させて化合物 $\times \times \text{v} \text{i} \text{i} \text{i}$ を得た。ニトロ基を還元し、次に化合物 $\times \text{v}$ とアミド形成することにより化合物 $\times \times \text{i} \text{x}$ を得て、さらに酸分解して重要な中間体 $\times \times \text{x}$ に変換した。

## 【0052】

中間体  $\times \times \times$  をクロロギ酸エステル又はイソシアネートと反応させて対応するカルバメート  $\times \times \times i$  又は尿素  $\times \times \times i i$ を得た(式中、R7及びR8はアルキル基であることができる)。あるいは、中間体  $\times \times \times$  は無水物  $\times \times i i$  で処理することによりカルボン酸  $\times \times \times i i$  に変換した(式中、 $\times \times i i$  のQはアルキル又は置換アルキル基であることができる)。さらに、化合物  $\times \times i i$  のQは環状アルキル基であることもできる。環状無水物又はスピロ無水物は市販品を使用した。

## 【0053】

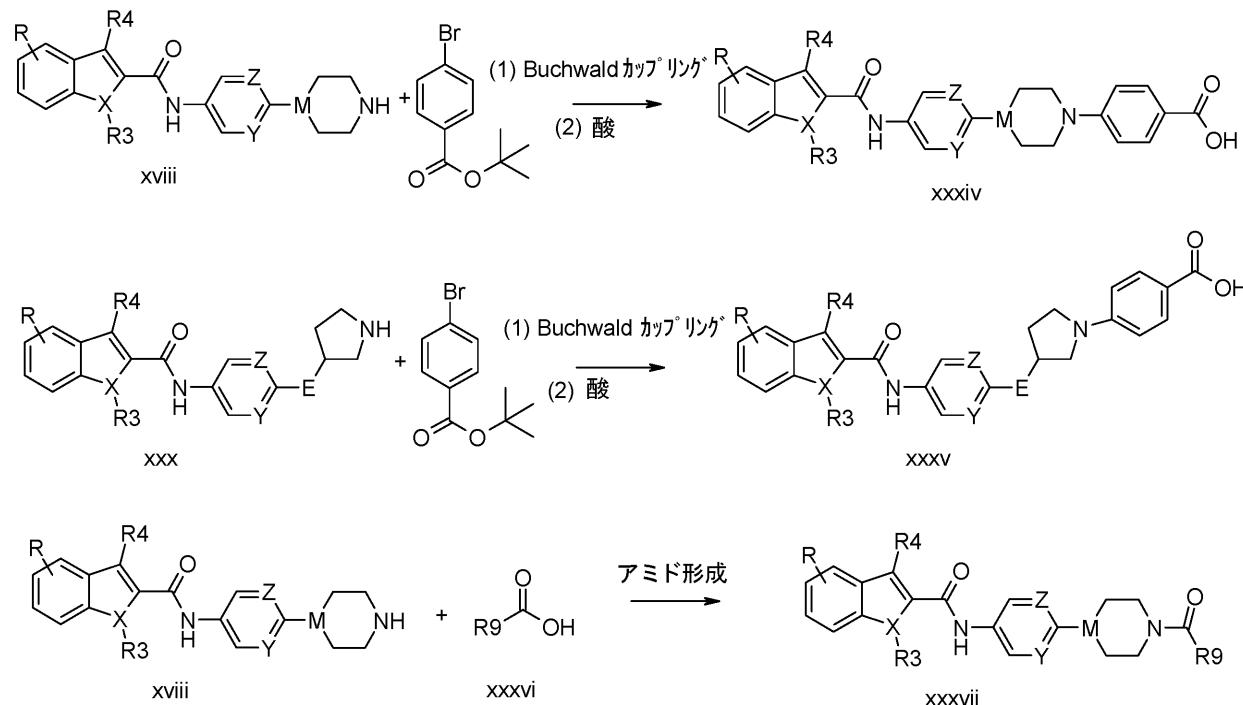
また、スキーム3の重要な中間体  $\times v i i i$  及びスキーム4の中間体  $\times \times \times$ を、スキーム5に記載するようにBuchwaldカップリング反応により対応するアリールカルボン酸に変換した。

10

## 【0054】

スキーム5:アリールカルボン酸及びヘテロ環アミドを用いた6,5-縮合カルボキサミドの調製

## 【化7】



20

30

## 【0055】

アミン中間体  $\times v i i i$  及び  $\times \times \times$  をパラジウム触媒及びホスフィン配位子の存在下、4-ブロモ安息香酸tert-ブチルエステルで処理して対応するアリールアミンを生成し、さらに酸で処理しtert-ブチルエステルを除去することにより、化合物  $\times \times \times i v$  及び  $\times \times v$  に変換した。文献に報告されている方法と同様にしてBuchwaldアミノ化反応を行った(Journal of the American Chemical Society 125, 6653, 2003)。化合物  $\times v i i i$  及び  $\times \times \times$  の構造的な定義は、スキーム3及びスキーム4に記載するとおりである。

40

## 【0056】

最後に、中間体  $\times v i i i$ をまた、アミドカップリング条件下でカルボン酸  $\times \times \times v i$  と反応させて化合物  $\times \times \times v i i$ を生成した(式中、化合物  $\times \times \times v i$  のR9はアルキル又はチアゾリジンジオンなどのヘテロ環置換アルキル基であることができる)。

50

## 【0057】

## 実施例

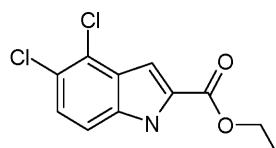
## 略語の一覧

D G A T ジアシルグリセロール: アシルC o A O - アシルトランスフェラーゼ

T H F テトラヒドロフラン

50

D M F	N , N - ジメチルホルムアミド	
D M A	N , N - ジメチルアセトアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
D C M	ジクロロメタン	
D M E	ジメトキシエタン	
M e O H	メタノール	
E t O H	エタノール	
E t O A c	酢酸エチル	
N a O H	水酸化ナトリウム	
T F A	トリフルオロ酢酸	10
H O B T	1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール	
D M A P	4 - (ジメチルアミノ) ピリジン	
P d <sub>2</sub> ( d b a ) <sub>3</sub>	トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム	
X - P H O S ( 2 ' , 4 ' , 6 ' )	- トリイソプロピル - 1 , 1 ' - ビフェニル - 2 - イル ) ジシクロヘキシルホスフィン	
P y B r o P	プロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート	
B O P ( ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ ) トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート		20
E D C I	1 - [ 3 - (ジメチルアミノ) プロピル ] - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩	
D I P E A	ジイソプロピルエチルアミン	
B O C	ブトキシカルボニル	
食塩水	飽和塩化ナトリウム水溶液	
D A G	1 , 2 - ジオレオイル - s n - グリセロール	
T L C	薄層クロマトグラフィー	
R P H P L C	逆相高速液体クロマトグラフィー	
A P C I - M S	エレクトロスプレー質量分析	
L C M S	液体クロマトグラフィー質量分析	
N M R	核磁気共鳴分光法	
H R M S	高分解能質量分析	
L R M S	低分解能質量分析	30
R T	室温又は周囲温度	
【 0 0 5 8 】		
I 部	：好ましい中間体の調製	
4 , 5 - ジクロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル		
【 0 0 5 9 】		
【 化 8 】		



40

この化合物の調製は文献に記載の方法に従って実施した (Journal of the Chemical Society, Chemical Communications 14, 627, 1979)。簡潔に述べると、ナトリウム (2.0 g、8.7 mmol) 及びエタノール (350 mL) の混合物を溶液が均一になるまで室温で攪拌した (1.0 時間)。2,3 - ジクロロベンズアルデヒド (3.90 g、22.3 mmol) 及びアジド酢酸エチル (11.2 g、86.9 mmol) の混合物を 50 mL のエタノールで希釈し、0 でナトリウムエトキシド溶液にゆっくり添加した (30 分間)。反応物を室温に温め、さらに攪拌した (2.0 時間)。溶液を飽和塩化アンモニウム溶液 (300 mL) で急冷 (quenched) し、水溶液を E t O A c (150 mL で 2 回) で抽出した。次に、有

50

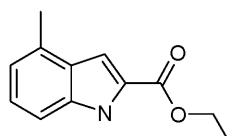
機層を食塩水(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去して、中間体2-アジド-3-(2,3-ジクロロ-フェニル)-アクリル酸エチルエステルを白色の粗固体として得た(1.55g、収率25%)。粗中間体を30mLのキシレンで希釈し、2時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、25mLのヘキサンを添加して、白色の沈殿物を得た。固体を濾過、乾燥させて、生成物4,5-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルを白色の固体として得た(0.75g、収率54%)。LRMS 計算値  $C_{11}H_9Cl_2NO_2$  (m/e) 257, 計測値 256 (M-H)

【0060】

4-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

【化9】

10



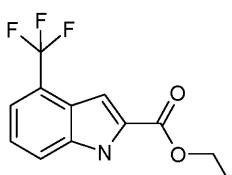
4,5-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルの調製に用いた方法と同様にして、4-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルを中間体2-アジド-3-(2-メチル-フェニル)-アクリル酸エチルエステルから調製した。LCMS  $C_{12}H_{13}NO_2$  計算値 (m/e) 203, 計測値 202 (M-H)

20

【0061】

4-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

【化10】



30

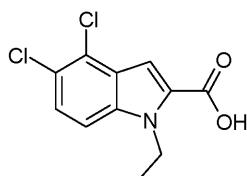
4,5-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルの調製に用いた方法と同様にして、4-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルを中間体2-アジド-3-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-アクリル酸エチルエステルから調製した。LCMS  $C_{12}H_{10}F_3NO_2$  計算値 (m/e) 257, 計測値 256 (M-H)

【0062】

4,5-ジクロロ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボン酸

【化11】

40



4,5-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(207mg、0.80mmol)のDMF(2mL)混合物に、NaH(41.2mg、60%鉱油分散物、1.03mmol)の懸濁液をDMF(5mL)に滴下した。反応混合物を30分間攪拌し、その後1mLのDMFで希釈したヨウ化エチル(156mg、1.0mmol)を室温で滴下して、混合物をさらに1時間攪拌した。反応混合物を100mLのEtOAcで希釈し、飽和塩化アンモニウム(100mL)及び食塩水(50mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで

50

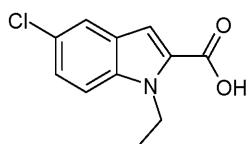
乾燥させ、溶媒を除去した。EtOAc / ヘキサンを用いて残渣をフラッシュクロマトグラフィーカラムで精製し、4,5-ジクロロ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルを得た(160mg、収率70%)。4,5-ジクロロ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(160mg、0.56mmol)を10mLのメタノール及び4mLの1N NaOHで希釈し、密封容器に入れた。反応混合物を120℃で25分間、マイクロ波で加熱した。反応混合物を150mLのEtOAcで希釈し、100mLの1N HCl、食塩水(50mL)で洗浄して、乾燥させた。溶媒を除去して、生成物4,5-ジクロロ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボン酸を白色の固体として得た(120mg、収率84%)。LCMS C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> 計算値(m/e) 257, 計測値 256 (M-H)

10

【0063】

5-クロロ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボン酸

【化12】



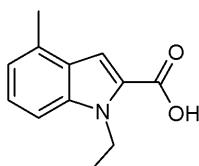
4,5-ジクロロ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボン酸の調製に用いた方法と同様にして、5-クロロ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボン酸を5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルから調製した。LRMS として C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub> 計算値(m/e) 223, 計測値 222 (M-H)

20

【0064】

1-エチル-4-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸

【化13】



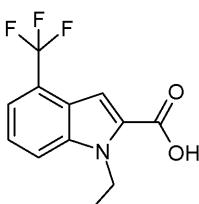
30

4,5-ジクロロ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボン酸の調製に用いた方法と同様にして、1-エチル-4-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸を4-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルから調製した。LCMS C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> 計算値(m/e) 203, 計測値 204 (M+H)

【0065】

1-エチル-4-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-カルボン酸

【化14】



40

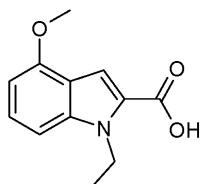
4,5-ジクロロ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボン酸の調製に用いた方法と同様にして、1-エチル-4-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-カルボン酸を4-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルから調製した。LCMS C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> 計算値(m/e) 257, 計測値 256 (M-H)

50

【0066】

1 - エチル - 4 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸

【化15】



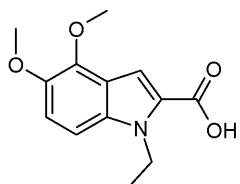
10

4, 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸の調製に用いた方法と同様にして、1 - エチル - 4 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸を4 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから調製した。LCMS C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> 計算値 (m/e) 219, 計測値 220 (M+H)

【0067】

1 - エチル - 4, 5 - ジメトキシ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸

【化16】



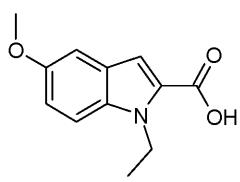
20

4, 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸の調製に用いた方法と同様にして、1 - エチル - 4, 5 - ジメトキシ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸を4, 5 - ジメトキシ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから調製した。LCMS C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> 計算値 (m/e) 249, 計測値 250 (M+H)

【0068】

1 - エチル - 5 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸

【化17】



30

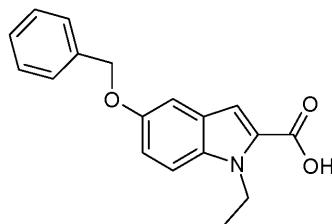
4, 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸の調製に用いた方法と同様にして、1 - エチル - 5 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸を5 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから調製した。LCMS C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> 計算値 (m/e) 219, 計測値 220 (M+H)

40

【0069】

5 - ベンジルオキシ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸

【化18】



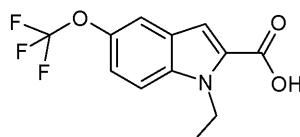
4,5-ジクロロ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボン酸の調製に用いた方法と同様にして、5-ベンジルオキシ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボン酸を5-ベンジルオキシ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルから調製した。LCMS  $C_{18}H_{17}NO_3$  計算値 (m/e) 295, 計測値 296 (M+H)

10

【0070】

1-エチル-5-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸

【化19】



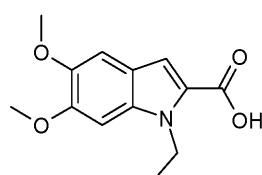
20

4,5-ジクロロ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボン酸の調製に用いた方法と同様にして、1-エチル-5-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸を5-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルから調製した。LCMS  $C_{12}H_{10}F_3NO_3$  計算値 (m/e) 273, 計測値 274 (M+H)

【0071】

1-エチル-5,6-ジメトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸

【化20】



30

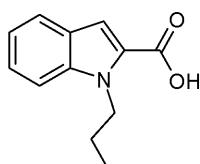
4,5-ジクロロ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボン酸の調製に用いた方法と同様にして、1-エチル-5,6-ジメトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸を5,6-ジメトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルから調製した。LCMS  $C_{13}H_{15}NO_4$  計算値 (m/e) 249, 計測値 250 (M+H)

40

【0072】

1-プロピル-1H-インドール-2-カルボン酸

【化21】



4,5-ジクロロ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボン酸の調製に用いた方

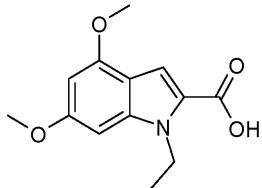
50

法と同様にして、1 - プロピル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸を 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び 1 - ヨードプロパンから調製した。LCMS C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> 計算値 (m/e) 203, 計測値 204 (M+H)

【0073】

1 - エチル - 4 , 6 - ジメトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

【化22】



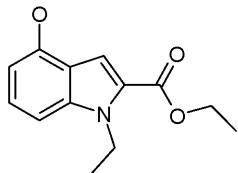
10

4 , 5 - ジクロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸の調製に用いた方法と同様にして、1 - エチル - 4 , 6 - ジメトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸を 4 , 6 - ジメトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから調製した。LCMS C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> 計算値 (m/e) 249, 計測値 250 (M+H)

【0074】

1 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

【化23】



20

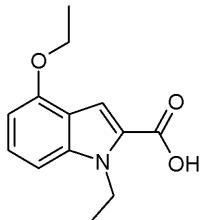
4 - ベンジルオキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル (1.0 g、3.40 mmol) の D M F (2 mL) 混合物を、NaH (100 mg、4.0 mmol) の D M F (5 mL) 懸濁液に滴下した。反応混合物を 30 分間攪拌した。1 mL の D M F で希釈したヨウ化エチル (624 mg、4.0 mmol) を室温で滴下し、混合物をさらに 1 時間攪拌した。反応混合物を 100 mL の EtOAc で希釈し、100 mL の飽和塩化アンモニウム、食塩水 (50 mL) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を除去して、粗 4 - ベンジルオキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルを得た (1.15 g)。この物質を 30 mL のエタノールで希釈し、100 mg の 10% Pd/C を添加した。混合物を Parr シェーカーに載せ、50 psi で 3 時間水素化した。混合物を濾過し、溶媒を除去して、1 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルを白色の固体として得た (0.730 g、収率 92%)。LCMS C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> 計算値 (m/e) 233, 計測値 234 (M+H)

30

【0075】

4 - エトキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

【化24】



40

1 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル (1

50

0.0 mg、0.43 mmol) 及び NaH (13 mg、0.52 mmol) の混合物を DMF (3 mL) 中、10 分間攪拌した。1 mLのDMFで希釈したヨウ化エチル (80 mg、0.52 mmol) を添加し密封容器に入れた。反応混合物を15分かけてマイクロ波で120℃に加熱した。反応混合物を100 mLのEtOAcに溶かし、100 mLの0.1 N 塩酸、食塩水 (50 mL) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去して、生成物4-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルを褐色の油状物として得た (112 mg、収率100%)。この物質を2 mLのメタノール及び2 mLの1 N NaOHで希釈し、密封容器に入れた。反応混合物を15分かけてマイクロ波で120℃に加熱した。反応混合物を100 mLのEtOAcで希釈し、50 mLの1 N HCl、50 mLの食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去して、4-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボン酸を白色の固体として得た (100 mg、収率100%)。LCMS C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> 計算値 (m/e) 233, 計測値 234 (M+H)

10

20

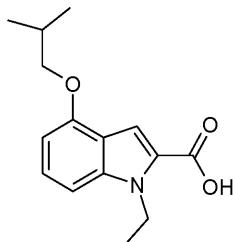
30

40

【0076】

1-エチル-4-イソブトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸

【化25】

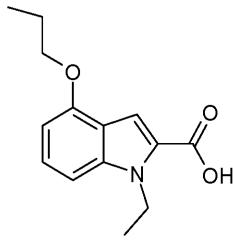


4-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボン酸の調製に用いた方法と同様にして、1-エチル-4-イソブトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸を1-エチル-4-ヒドロキシ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル及び1-ブロモ-2-メチル-プロパンから調製した。LCMS C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> 計算値 (m/e) 261, 計測値 262 (M+H)

【0077】

1-エチル-4-プロポキシ-1H-インドール-2-カルボン酸

【化26】

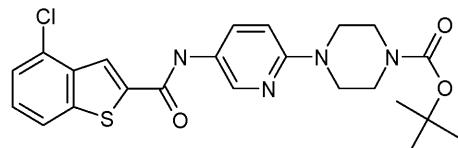


4-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボン酸の調製に用いた方法と同様にして、1-エチル-4-プロポキシ-1H-インドール-2-カルボン酸を1-エチル-4-ヒドロキシ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル及び1-ヨードプロパンから調製した。LCMS C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> 計算値 (m/e) 247, 計測値 248 (M+H)

【0078】

4-[5-[(4-クロロ-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化27】

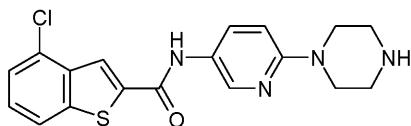


4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 9.8 mg、 0.462 mmol ) 、 C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ( 5 mL ) 及び触媒量の D M F の混合物を A r 下で攪拌し、 オキサリルクロリド ( 2 M ジクロロメタン溶液、 600 μL、 1.20 mmol ) を混合物に 5 分かけて滴下した。混合物を室温で 1.0 時間攪拌した後、 反応物を濃縮乾固した。ベンゼンを添加し、 溶液を再度濃縮乾固した。白黄色の固体を 5 mL の C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> に再溶解し、 A r 下、 4 - ( 5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 13.4 mg、 0.462 mmol ) 及びジクロロメタン ( 5 mL ) 中のトリエチルアミン ( 10 0.2 μL、 1.0 mmol ) の溶液に滴下した。反応物を室温で 0.5 時間攪拌し、 濃縮した後、 残渣を 50 mL の E t O A c に溶かし、 50 mL の飽和塩化アンモニウム、 食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。E t O A c 溶媒を除去して、 生成物をジエチルエーテル及びヘキサン ( 1 : 1 比 ) で粉状にした後、 濾過して、 生成物 4 - { 5 - [ ( 4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを淡緑色の固体として得た ( 8.0 mg 、 収率 38 % )。LCMS C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>CIN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S 計算値 (m/e) 472, 計測値 471 (M-H)

## 【0079】

4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミド

## 【化28】

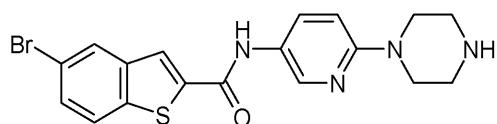


30 15 mL のジクロロメタン中の 4 - { 5 - [ ( 4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 7.5 mg、 0.16 mmol ) 及び T F A ( 5 mL ) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を 100 mL の E t O A c に溶かし、 100 mL の 1 N NaOH 、 食塩水で洗浄して、 無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去し、 残渣をジエチルエーテル及びヘキサン ( 1 : 1 比 ) で粉状にした後、 濾過して、 生成物 4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミドをオフホワイトの固体として得た ( 5.0 mg 、 収率 85 % )。LCMS C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>CIN<sub>4</sub>OS 計算値 (m/e) 372, 計測値 373 (M+H)

## 【0080】

5 - ブロモ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミド

## 【化29】



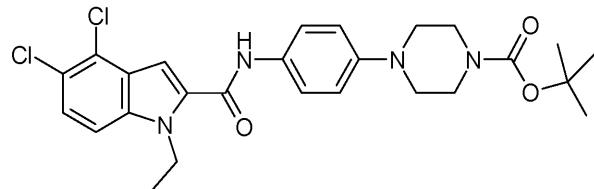
4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミドの調製に用いた方法と同様にして、 5 - ブロモ - ベンゾ [

b] チオフェン - 2 - カルボン酸 (6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アミドを、5 - ブロモ - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸及び4 - (5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルから調製した。LCMS  $C_{18}H_{17}BrN_4OS$  計算値 (m/e) 416, 計測値 417 (M+H)

【0081】

4 - {4 - [(4, 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

【化30】



10

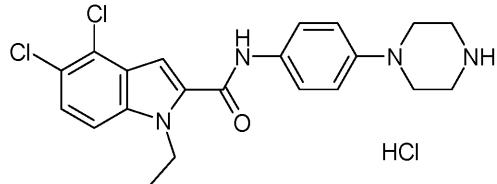
4, 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 (440 mg, 1.71 mmol)、 $CH_2Cl_2$  (10 mL) 及び触媒量の D M F の混合物を Ar 下で攪拌し、オキサリルクロリド (2.0 mL, 4.0 mmol 塩化メチレン中に 2 M) を混合物に 5 分かけて添加した。混合物を室温で 1.0 時間攪拌し、反応物を濃縮乾固した。ベンゼンを添加し、溶液を再度乾固するために蒸発させた。白黄色の固体を 5 mL の塩化メチレンに再溶解し、Ar 下、4 - (4 - アミノ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (475 mg, 1.71 mmol) 及び 5 mL の塩化メチレン中のトリエチルアミン (204 mg, 2.0 mmol) の溶液に滴下した。混合物をまず室温で 0.5 時間攪拌し、次に濃縮して、残渣を 50 mL の酢酸エチルに溶かして、50 mL の飽和塩化アンモニウム、食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去し、粗生成物をフラッショクロマトグラフィーで精製して (ヘキサン / EtOAc)、所望の 4 - {4 - [(4, 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルをオフホワイトの固体として得た (750 mg、収率 85%)。LCMS  $C_{26}H_{30}Cl_2N_4O_3$  計算値 (m/e) 516, 計測値 517 (M+H)

20

【0082】

4, 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 (4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミド塩酸塩

【化31】



30

15 mL の塩化メチレン中の 4 - {4 - [(4, 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (750 mg, 1.45 mmol) 及びジオキサン中の 4 M 塩化水素 (2 mL) の混合物を室温で 24 時間攪拌した。溶媒を除去して、4, 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 (4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミド塩酸塩をオフホワイトの固体として得た (700 mg、収率 99%)。LCMS  $C_{21}H_{22}Cl_2N_4O$  計算値 (m/e) 416, 計測値 417 (M+H)

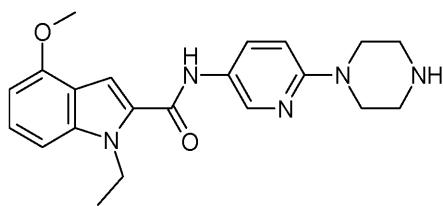
40

【0083】

1 - エチル - 4 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 (6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アミド

50

## 【化32】



4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミドの調製に用いた方法と同様にして、 1 - エチル - 4 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミドを、 1 - エチル - 4 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸及び 4 - ( 5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから調製した。 LCMS C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 計算値 (m/e) 379, 計測値 380 (M+H)

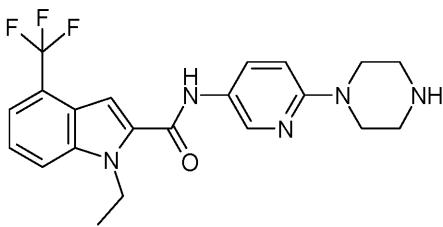
10

## 【0084】

1 - エチル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミド

20

## 【化33】



4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミドの調製に用いた方法と同様にして、 1 - エチル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミドを、 1 - エチル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸及び 4 - ( 5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから調製した。 LCMS C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O 計算値 (m/e) 417, 計測値 418 (M+H)

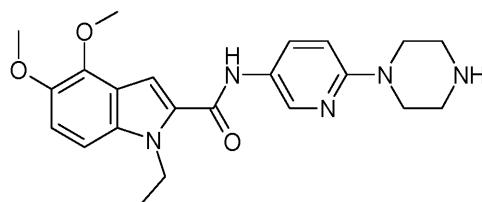
30

## 【0085】

1 - エチル - 4, 5 - ジメトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミド

40

## 【化34】



4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミドの調製に用いた方法と同様にして、 1 - エチル - 4, 5 - ジメトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミドを、 1 - エチル - 4, 5 - ジメトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸及び 4 - ( 5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから調製した。 LCMS C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 計算値 (m/e) 409, 計測値 410 (M+H)

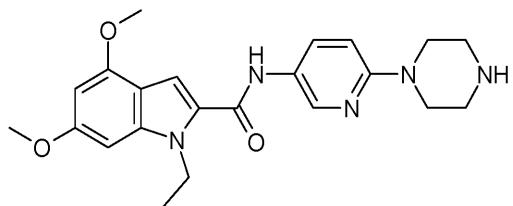
50

$M+H$ )

【0086】

1 - エチル - 4 , 6 - ジメトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミド

【化35】



10

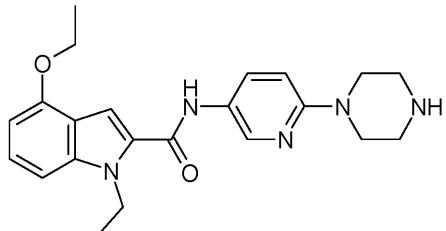
4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミドの調製に用いた方法と同様にして、1 - エチル - 4 , 6 - ジメトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミドを、1 - エチル - 4 , 6 - ジメトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸及び4 - ( 5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルから調製した。LCMS  $C_{22}H_{27}N_5O_3$  計算値 (m/e) 409, 計測値 410 ( $M+H$ )

【0087】

20

4 - エトキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミド

【化36】



30

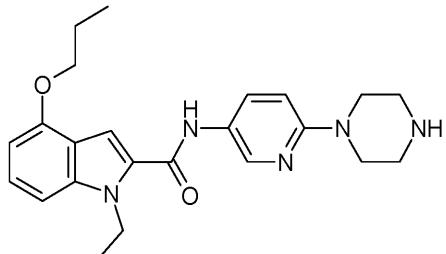
4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミドの調製に用いた方法と同様にして、4 - エトキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミドを、4 - エトキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸及び4 - ( 5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルから調製した。LCMS  $C_{22}H_{27}N_5O_2$  計算値 (m/e) 393, 計測値 394 ( $M+H$ )

【0088】

40

1 - エチル - 4 - プロポキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミド

【化37】



50

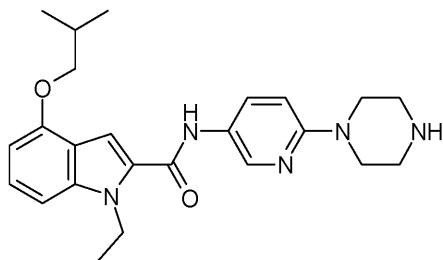
4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミドの調製に用いた方法と同様にして、1 - エチル - 4 - プロポキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミドを、1 - エチル - 4 - プロポキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸及び4 - ( 5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルから調製した。LCMS  $C_{23}H_{29}N_5O_2$  計算値 (m/e) 407, 計測値 408 (M+H)

【 0089 】

1 - エチル - 4 - イソブトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミド

【 化 38 】

10



4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミドの調製に用いた方法と同様にして、1 - エチル - 4 - イソブトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミドを、1 - エチル - 4 - イソブトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸及び4 - ( 5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルから調製した。LCMS  $C_{24}H_{31}N_5O_2$  計算値 (m/e) 421, 計測値 422 (M+H)

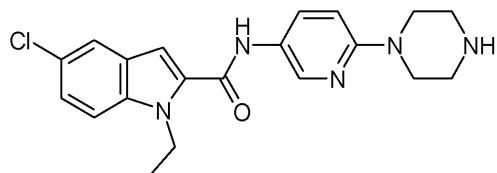
20

【 0090 】

5 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミド

【 化 39 】

30



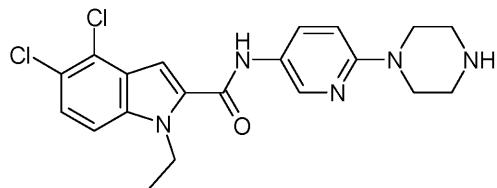
4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミドの調製に用いた方法と同様にして、5 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミドを、5 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸及び4 - ( 5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルから調製した。LCMS  $C_{20}H_{22}ClN_5O$  計算値 (m/e) 383, 計測値 384 (M+H)

40

【 0091 】

4 , 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミド

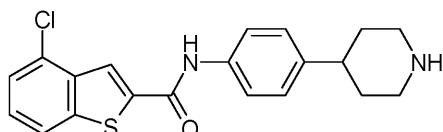
【化 4 0】



4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミドの調製に用いた方法と同様にして、4 , 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミドを、4 , 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸及び4 - ( 5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルから調製した。LCMS  $C_{20}H_{21}Cl_2N_5O$  計算値 (m/e) 417, 計測値 418 (M+H)  
【0092】

4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミド

【化 4 1】

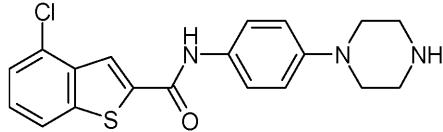


4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミドの調製に用いた方法と同様にして、4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミドを、4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸及び 4 - ( 4 - アミノ - フェニル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルから調製した。LCMS  $C_{20}H_{19}ClN_2O$  S 計算値 (m/e) 370, 計測値 371 (M+H)

【 0 0 9 3 】

4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル ) - アミド

【化 4 2】

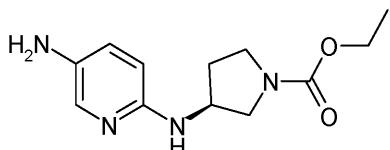


4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミドの調製に用いた方法と同様にして、4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル ) - アミドを、4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸及び 4 - ( 4 - アミノ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルから調製した。LCMS C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>CIN<sub>3</sub>O S 計算値 (m/e) 371, 計測値 372 (M+H)

【 0 0 9 4 】

(S)-3-(5-アミノ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル

## 【化43】



THF (100mL) 中の (S)-3-アミノピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (5g、26.88mmol) 及び 2-クロロ-5-ニトロピリジン (4.26g、26.88mmol) の溶液に、炭酸カリウム (7.42g、53.76mmol) を添加した。混合物を72時間還流した。混合物を濾過し濾液を濃縮した。残渣を酢酸エチル及び水で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させた。油状の残渣をエーテル (50mL) で希釈し、清澄な溶液を得てこれを室温で48時間保持した。結晶物質を濾過して、(S)-3-(5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た (6.66g、収率80.5%)。LCMS C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 計算値 (m/e) 308, 計測値 307(M-H)

10

## 【0095】

上記ニトロ化合物 (6.16g、20.0mmol) をジクロロメタン (200mL) に懸濁し、ジオキサン中の塩化水素 (4M、25mL) を添加した。混合物を一晩攪拌し、溶媒を蒸発して、(S)-5-ニトロピリジン-2-イル-ピロリジン-3-イル-アミン塩酸塩をオフホワイトの固体として得た (5.92g)。

20

## 【0096】

上記塩酸塩 (2.81g、10mmol) をジクロロメタン (100mL) に懸濁し、トリエチルアミン (4.04g、40mmol) を添加した。混合物を攪拌し、ジクロロメタン (20mL) 中のクロロギ酸エチル (1.12g、10.3mmol) の溶液を10分かけて添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、溶媒を蒸発した。混合物を酢酸エチル及び飽和塩化アンモニウム溶液で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を蒸発して、(S)-3-(5-ニトロピリジン-2-イルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステルを淡黄色の固体として得た (2.59g、収率92%)。LCMS C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 計算値 (m/e) 280, 計測値 279 (M-H)

30

## 【0097】

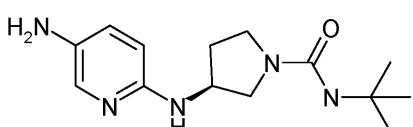
上記 (S)-3-(5-ニトロピリジン-2-イルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル (2.59g、9.25mmol) をエタノール (50mL) に懸濁し、THF (10mL) を添加した。混合物を穏やかに加熱して清澄な溶液を得て、10%パラジウム炭素 (250mg) を添加した。混合物を45psiで4時間水素化して濾過した。濾液を濃縮して、(S)-3-(5-アミノ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステルを紫色の固体として得た (2.3g、収率100%)。LCMS C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 計算値 (m/e) 250, 計測値 251(M+H)

## 【0098】

(S)-3-(5-アミノ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルアミド

40

## 【化44】



ジクロロメタン 100mL 中の (S)-5-ニトロピリジン-2-イル-ピロリジン-3-イル-アミン塩酸塩 (870mg、3.09mmol) の懸濁液に、トリエチルアミン (1.07g、10.59mmol) 及び N-tert-ブチルイソシアネート (315mg、3.09mm

50

ol) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、そして溶媒を蒸発させた。残渣を酢酸エチル及び濃塩化アンモニウム溶液で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残渣をエーテル及び石油エーテルで粉状にして、(S)-3-(5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルアミドを黄色の固体として得た(0.75 g, 79%)。LCMS C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 計算値(m/e) 307, 計測値 306 (M-H)

## 【0099】

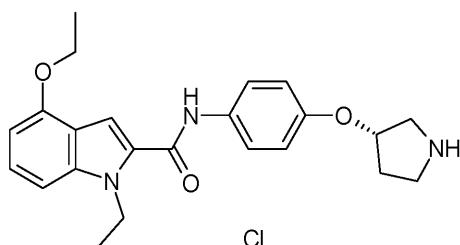
上記ニトロ化合物(0.73 g)をメタノール(100 mL)中に懸濁し、10%パラジウム炭素を添加した。混合物を45 psiで4時間水素化した。混合物を濾過し濾液を濃縮して、(S)-3-(5-アミノ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルアミドを紫色の固体として得た(0.63 g)。LCMS C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O 計算値(m/e) 277, 計測値 278 (M+H)

10

## 【0100】

4-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボン酸[4-((S)-ピロリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-アミド塩酸塩

## 【化45】



20

脱水THF(100 mL)中、4-フルオロニトロベンゼン(2.82 g, 20 mmol)を(S)-3-ヒドロキシ-N-Boc-ピロリジン(3.74 g, 20 mmol)と混合した。0で、水素化ナトリウム(1.69 g, 60%鉱油分散物、2.20当量)を添加した。混合物を0で60分間攪拌し、その後、室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させて、残渣を酢酸エチル及び0.2 N塩酸で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、酢酸エチル及びヘキサン(5%~60%酢酸エチル)を用いて、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、(S)-3-(4-ニトロ-フェニルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(4.33 g、収率70.3%)を結晶物質として得た。

30

## 【0101】

上記ニトロ化合物を、前の中間体で記載した条件下で水素化して、(S)-3-(4-アミノ-フェニルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た。N-エチル-4-エトキシ-インドール-2-カルボン酸及び(S)-3-(4-アミノ-フェノキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから、前の中間体の調製で記載した同条件下でアミドを形成し、(S)-3-{4-[(4-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-フェノキシ}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た。LCMS C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 計算値(m/e) 493, 計測値 494 (M+H)

40

## 【0102】

上記N-Boc化合物(300 mg)を100 mLのメタノールに懸濁して、濃塩酸(2 mL)で処理した。混合物を一晩攪拌し、濃縮した。残渣を真空中で乾燥させ、得られた物質を酢酸エチル及びエーテルで粉状にした。白色の固体を濾過して、4-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボン酸[4-((S)-ピロリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-アミド塩酸塩を得た。LCMS C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 計算値(m/e) 393, 計測値 394 (M+H)

50

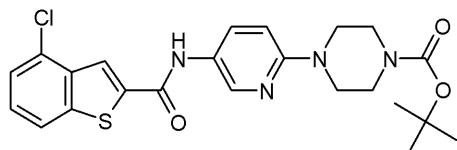
## 【0103】

I I 部：本発明の好ましい化合物の調製

## 実施例1

4 - { 5 - [ ( 4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル

## 【化46】



10

この化合物を中間体の調製の部で記載したように、4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸及び4 - ( 5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステルから調製した。LCMS  $C_{23}H_{25}ClN_4O_3S$  計算値 (m/e) 472, 計測値 471 (M-H)

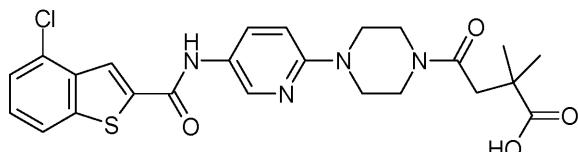
## 【0104】

## 実施例2

4 - ( 4 - { 5 - [ ( 4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸

20

## 【化47】



4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミド ( 50 mg, 0.13 mmol )、 $CH_2Cl_2$  ( 5 mL ) 及び T E A ( 40 mg, 0.39 mmol ) の混合物を室温で攪拌した。2 , 2 - ジメチルコハク酸無水物 ( 36 mg, 0.28 mmol ) をゆっくり添加した。反応物を室温で 0.5 時間攪拌し濃縮して、残渣を 50 mL の EtOAc に溶かした後、50 mL の飽和塩化アンモニウム、食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去して、生成物をジエチルエーテル及びヘキサンで粉状にした後、濾過して、生成物 4 - ( 4 - { 5 - [ ( 4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸を得た ( 58 mg, 収率 89 % )。LCMS  $C_{24}H_{25}ClN_4O_4S$  計算値 (m/e) 500, 計測値 499 (M-H)

30

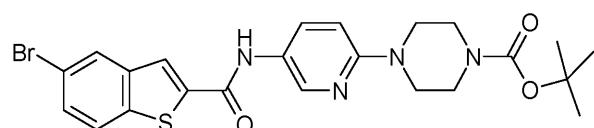
## 【0105】

## 実施例3

4 - { 5 - [ ( 5 - ブロモ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル

40

## 【化48】



4 - { 5 - [ ( 4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステルの調製に用い

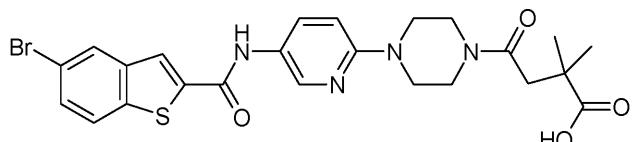
50

た方法と同様にして、4 - { 5 - [ ( 5 - プロモ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルエステルを、5 - プロモ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸及び4 - ( 5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルエステルから調製した。LCMS  $C_{23}H_{25}BrN_4O_3S$  計算値 (m/e) 516, 計測値 517 (M+H)

【 0 1 0 6 】

実施例 4  
4 - ( 4 - { 5 - [ ( 5 - ブロモ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酚酸

【化 4 9】



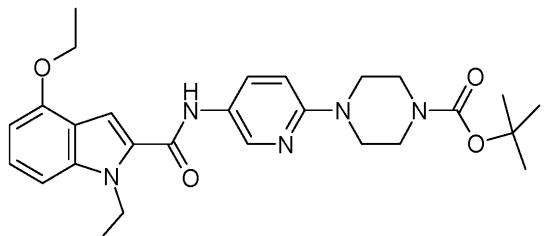
4 - ( 4 - { 5 - [ ( 4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸の調製に用いた方法と同様にして、4 - ( 4 - { 5 - [ ( 5 - プロモ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸を 5 - プロモ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミド及び 2 , 2 - ジメチルコハク酸無水物から調製した。LCMS  $C_{24}H_{25}BrN_4O_4S$  計算値 (m/e) 544, 計測値 543 (M-H)

[ 0 1 0 7 ]

## 実施例 5

4 - { 5 - [ ( 4 - エトキシ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル

【化 5 0 】



4 - { 5 - [ ( 4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステルの調製に用いた方法と同様にして、4 - { 5 - [ ( 4 - エトキシ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステルを、N - エチル - 4 - エトキシ - インドール - 2 - カルボン酸及び4 - ( 5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステルから調製した。LCMS  $C_{27}H_{35}N_5O_4$  計算値 (m/e) 493, 計測値 494 (M+H)

[ 0 1 0 8 ]

### 实施例 6

4 - ( 4 - { 5 - [ ( 4 - エトキシ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸

10

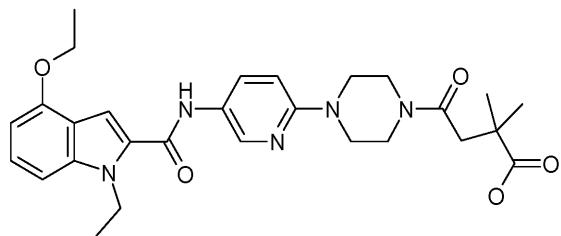
20

30

40

50

【化 5 1】



4 - ( 4 - { 5 - [ ( 4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸の調製に用いた方法と同様にして、4 - ( 4 - { 5 - [ ( 4 - エトキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸を、4 - エトキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミド及び 2 , 2 - ジメチルコハク酸無水物から調製した。LCMS  $C_{28}H_{35}N_5O_5$  計算値 (m/e) 521, 計測値 522 (M+H)

10

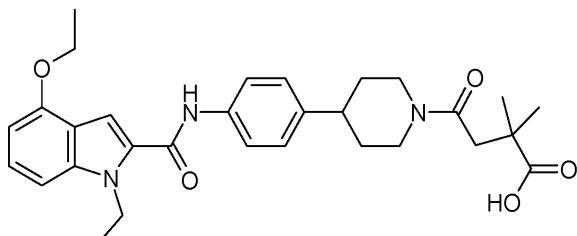
【 0 1 0 9 】

## 実施例 7

4 - ( 4 - { 4 - [ ( 4 - エトキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酯酸

20

### 【化 5 2】



30

4 - ( 4 - { 5 - [ ( 4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸の調製に用いた方法と同様にして、4 - ( 4 - { 4 - [ ( 4 - エトキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸を、4 - エトキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミド及び 2 , 2 - ジメチルコハク酸無水物から調製した。LCMS  $C_{30}H_{37}N_3O_5$  計算値 (m/e) 519, 計測値 520 ( $M+H$ )

40

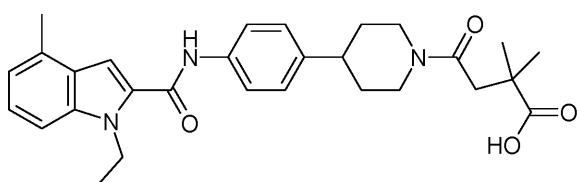
卷之二

### 実施例。

4 - ( 4 - { 4 - [ ( 1 - エテル - 4 - ステル - 1 H - イントール - 2 - フルホニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸

40

【化 5 3】



50

4 - ( 4 - { 5 - [ ( 4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸の調製に用いた方法と同様にして、4 - ( 4 - { 4 - [ ( 1 - エチル - 4 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸を、1 - エチル - 4 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミド及び 2 , 2 - ジメチルコハク酸無水物から調製した。LCMS C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 計算値 (m/e) 489, 計測値 490 (M+H)

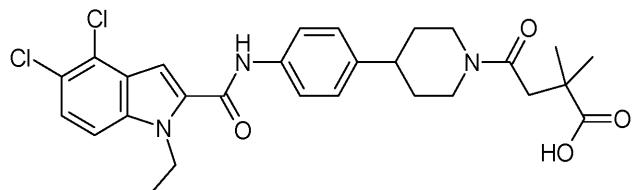
【0111】

10

実施例 9

4 - ( 4 - { 4 - [ ( 4 , 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸

【化 54】



20

4 - ( 4 - { 5 - [ ( 4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸の調製に用いた方法と同様にして、4 - ( 4 - { 4 - [ ( 4 , 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸を、4 , 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミド及び 2 , 2 - ジメチルコハク酸無水物から調製した。LCMS C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 計算値 (m/e) 543, 計測値 544 (M+H)

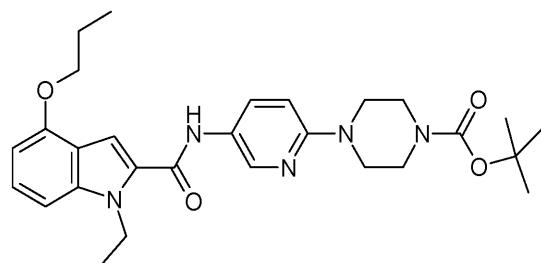
30

【0112】

実施例 10

4 - { 5 - [ ( 1 - エチル - 4 - プロポキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

【化 55】



40

4 - { 5 - [ ( 4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルの調製に用いた方法と同様にして、4 - { 5 - [ ( 1 - エチル - 4 - プロポキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルを、N - エチル - 4 - プロポキシ - インドール - 2 - カルボン酸及び 4 - ( 5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエス

50

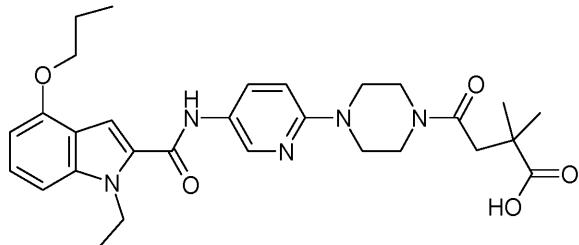
テルから調製した。LCMS  $C_{28}H_{37}N_5O_4$  計算値 (m/e) 507, 計測値 508 (M+H)

【0113】

実施例 1 1

4 - (4 - {5 - [(1 - エチル - 4 - プロポキシ - 1H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - イル} - ピペラジン - 1 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸

【化56】



10

4 - (4 - {5 - [(4 - クロロ - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - イル} - ピペラジン - 1 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸の調製に用いた方法と同様にして、4 - (4 - {5 - [(1 - エチル - 4 - プロポキシ - 1H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - イル} - ピペラジン - 1 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸を、1 - エチル - 4 - プロポキシ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 (6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アミド及び2 , 2 - ジメチルコハク酸無水物から調製した。LCMS  $C_{29}H_{37}N_5O_5$  計算値 (m/e) 535, 計測値 536 (M+H)

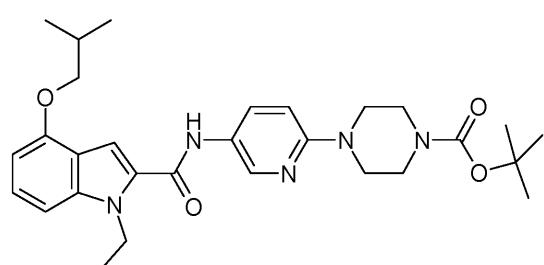
20

【0114】

実施例 1 2

4 - {5 - [(1 - エチル - 4 - イソブトキシ - 1H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - イル} - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

【化57】



30

4 - {5 - [(4 - クロロ - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - イル} - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルの調製に用いた方法と同様にして、4 - {5 - [(1 - エチル - 4 - イソブトキシ - 1H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - イル} - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルを、N - エチル - 4 - イソブトキシ - インドール - 2 - カルボン酸及び4 - (5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルから調製した。LCMS  $C_{29}H_{39}N_5O_4$  計算値 (m/e) 521, 計測値 522 (M+H)

40

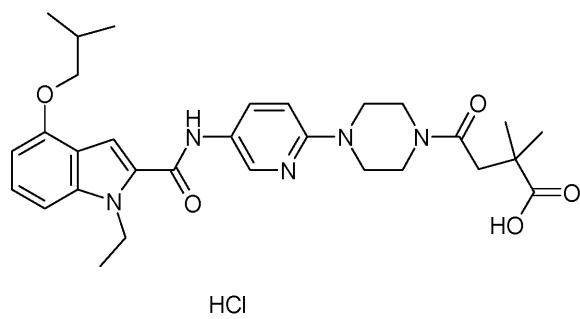
【0115】

実施例 1 3

4 - (4 - {5 - [(1 - エチル - 4 - イソブトキシ - 1H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - イル} - ピペラジン - 1 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸塩酸

50

## 【化58】



10

4 - (4 - {5 - [(4 - クロロ - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - イル} - ピペラジン - 1 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酯酸の調製に用いた方法と同様にして、4 - (4 - {5 - [(1 - エチル - 4 - イソブトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - イル} - ピペラジン - 1 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酯酸を、1 - エチル - 4 - イソブトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アミド及び2 , 2 - ジメチルコハク酸無水物から調製した。所望の生成物を塩化メチレンに溶解させ、エーテル中、気体の塩化水素で処理した。溶媒を蒸発させた後、塩酸塩を得た。LCMS C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> 計算値 (m/e) 549, 計測値 550 (M+H)

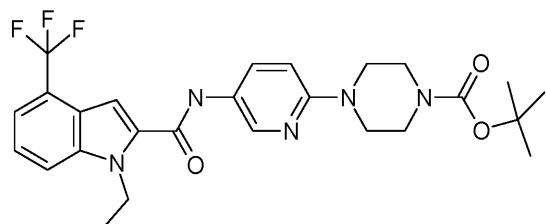
20

## 【0116】

## 実施例 14

4 - {5 - [(1 - エチル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - イル} - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

## 【化59】



30

4 - {5 - [(4 - クロロ - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - イル} - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルの調製に用いた方法と同様にして、4 - {5 - [(1 - エチル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - イル} - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルを、N - エチル - 4 - トリフルオロメチル - インドール - 2 - カルボン酸及び4 - (5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルから調製した。LCMS C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 計算値 (m/e) 517, 計測値 518 (M+H)

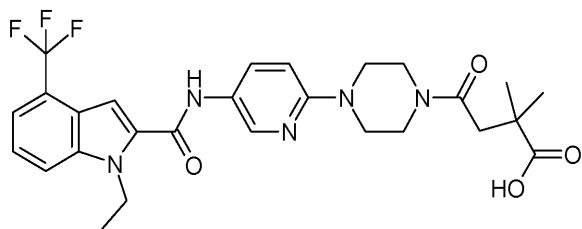
40

## 【0117】

## 実施例 15

4 - (4 - {5 - [(1 - エチル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - イル} - ピペラジン - 1 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酯酸

【化 6 0】



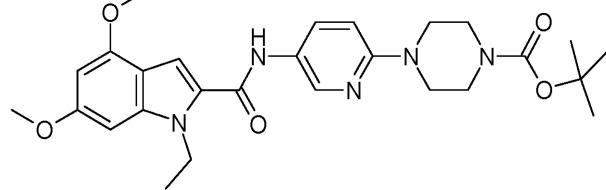
4 - ( 4 - { 5 - [ ( 4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸の調製に用いた方法と同様にして、4 - ( 4 - { 5 - [ ( 1 - エチル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸を、1 - エチル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミド及び 2 , 2 - ジメチルコハク酸無水物から調製した。LCMS  
 $C_{27}H_{30}F_3N_5O_4$  計算値 (m/e) 545, 計測値 546 (M+H)

【 0 1 1 8 】

### 実施例 1 6

4 - { 5 - [ ( 1 - エチル - 4 , 6 - ジメトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル )  
- アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルエステル  
【化 6.1】

100



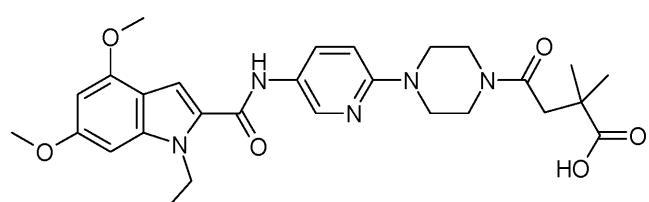
4 - { 5 - [ ( 4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸<sup>tert</sup> - ブチルエステルの調製に用いた方法と同様にして、4 - { 5 - [ ( 1 - エチル - 4 , 6 - ジメトキシ - 1H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸<sup>tert</sup> - ブチルエステルを、N - エチル - 4 , 6 - ジメトキシ - インドール - 2 - カルボン酸及び4 - ( 5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸<sup>tert</sup> - ブチルエステルから調製した。LCMS C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> 計算値 (m/e) 509, 計測値 510 (M+H)

【 0 1 1 9 】

## 実施例 1 7

4 - ( 4 - { 5 - [ ( 1 - エチル - 4 , 6 - ジメトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸

【化 6 2】

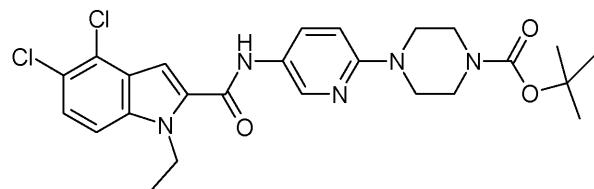


4 - (4 - {5 - [(4 - クロロ - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - イル} - ピペラジン - 1 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酯酸の調製に用いた方法と同様にして、4 - (4 - {5 - [(1 - エチル - 4 , 6 - ジメトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - イル} - ピペラジン - 1 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酯酸を、1 - エチル - 4 , 6 - ジメトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アミド及び2 , 2 - ジメチルコハク酸無水物から調製した。LCMS  $C_{28}H_{35}N_5O_6$  計算値 (m/e) 537, 計測値 538 (M+H)

## 【0120】

実施例 18

4 - {5 - [(4 , 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - イル} - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル  
【化63】



10

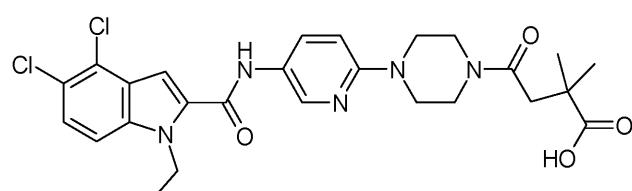
20

4 - {5 - [(4 - クロロ - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - イル} - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルの調製に用いた方法と同様にして、4 - {5 - [(4 , 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - イル} - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルを、N - エチル - 4 , 5 - ジクロロ - インドール - 2 - カルボン酸及び4 - (5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルから調製した。LCMS  $C_{25}H_{29}Cl_2N_5O_3$  計算値 (m/e) 517, 計測値 518 (M+H)

## 【0121】

実施例 19

4 - (4 - {5 - [(4 , 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - イル} - ピペラジン - 1 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酯酸  
【化64】



30

40

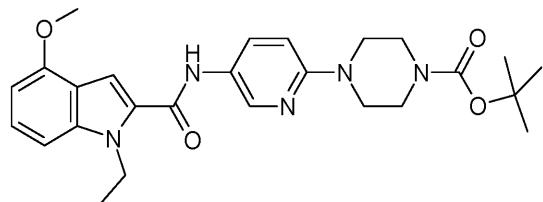
4 - (4 - {5 - [(4 - クロロ - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - イル} - ピペラジン - 1 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酯酸の調製に用いた方法と同様にして、4 - (4 - {5 - [(4 , 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - イル} - ピペラジン - 1 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酯酸を、4 , 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アミド及び2 , 2 - ジメチルコハク酸無水物から調製した。LCMS  $C_{26}H_{29}Cl_2N_5O_4$  計算値 (m/e) 545, 計測値 546 (M+H)

## 【0122】

実施例 20

50

4 - { 5 - [ ( 1 - エチル - 4 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル  
【化65】



10

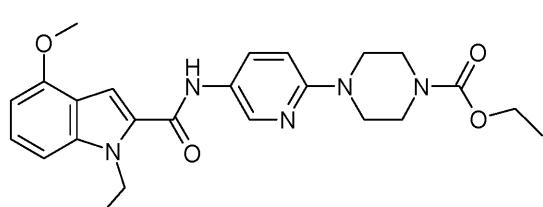
4 - { 5 - [ ( 4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステルの調製に用いた方法と同様にして、4 - { 5 - [ ( 1 - エチル - 4 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステルを、N - エチル - 4 - メトキシ - インドール - 2 - カルボン酸及び4 - ( 5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステルから調製した。LCMS C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> 計算値 (m/e) 479, 計測値 480 (M+H)

【0123】

実施例21

4 - { 5 - [ ( 1 - エチル - 4 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸エチルエステル  
【化66】

20



4 - { 5 - [ ( 4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステルの調製に用いた方法と同様にして、4 - { 5 - [ ( 1 - エチル - 4 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸エチルエステルを、1 - エチル - 4 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸及び4 - ( 5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステルから、B O C 基を脱保護し、次いでクロロギ酸エチルを用いてカルバメートを形成することで調製した。LCMS C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> 計算値 (m/e) 451, 計測値 452 (M+H)

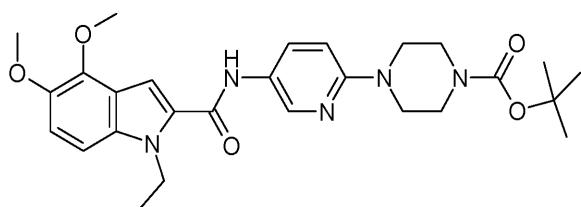
30

【0124】

実施例22

4 - { 5 - [ ( 1 - エチル - 4 , 5 - デジメトキシ - 1H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル  
【化67】

40



4 - { 5 - [ ( 4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] -

50

ピリジン - 2 - イル} - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステルの調製に用いた方法と同様にして、4 - { 5 - [ ( 1 - エチル - 4 , 5 - ジメトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル} - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステルを、N - エチル - 4 , 5 - メトキシ - インドール - 2 - カルボン酸及び4 - ( 5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステルから調製した。LCMS C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> 計算値 (m/e) 509, 計測値 510 (M+H)

【0125】

実施例 2 3

4 - { 5 - [ ( 5 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル} - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル

10

【化68】



4 - { 5 - [ ( 4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル} - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステルの調製に用いた方法と同様にして、4 - { 5 - [ ( 5 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル} - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステルを、N - エチル - 5 - クロロ - インドール - 2 - カルボン酸及び4 - ( 5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステルから調製した。LCMS C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>Cl N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 計算値 (m/e) 483, 計測値 484 (M+H)

20

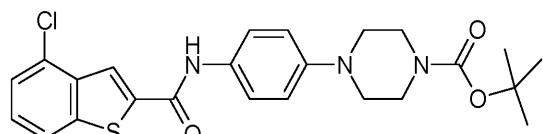
【0126】

実施例 2 4

4 - { 4 - [ ( 4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル

30

【化69】



4 - { 5 - [ ( 4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル} - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステルの調製に用いた方法と同様にして、4 - { 4 - [ ( 4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステルを、4 - クロロ - ベンゾチオフェン - 2 - カルボン酸及び4 - ( 4 - アミノ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステルから調製した。LCMS C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>CIN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S 計算値 (m/e) 471, 計測値 472 (M+H)

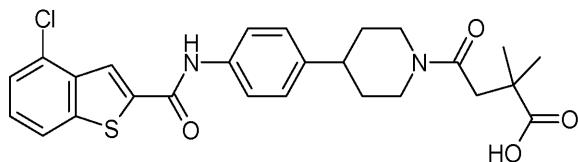
40

【0127】

実施例 2 5

4 - ( 4 - { 4 - [ ( 4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酯酸

## 【化70】



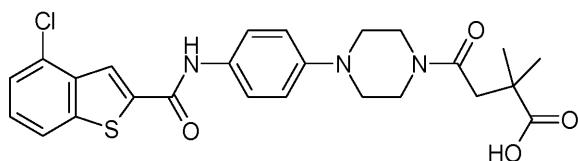
4-(4-(4-(4-(4-chlorophenyl)-2-methyl-4-oxo-4-phenylbutyl)amino)-2-methyl-4-oxo-4-phenylbutanoic acidの調製に用いた方法と同様にして、4-(4-(4-(4-chlorophenyl)-2-methyl-4-oxo-4-phenylbutyl)amino)-2-methyl-4-oxo-4-phenylbutanoic acidを4-(4-(4-chlorophenyl)-2-methyl-4-oxo-4-phenylbutyl)amino-2-methyl-4-oxo-4-phenylbutanoic acid (4-ビペラジン-4-イル-フェニル)-アミドから調製した。LCMS C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>CIN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S 計算値 (m/e) 498, 計測値 497 (M-H) 10

## 【0128】

## 実施例26

4-(4-(4-(4-(4-chlorophenyl)-2-methyl-4-oxo-4-phenylbutyl)amino)-2-methyl-4-oxo-4-phenylbutanoic acid) - 2,2-ジメチル-4-オキソ-酪酸

## 【化71】



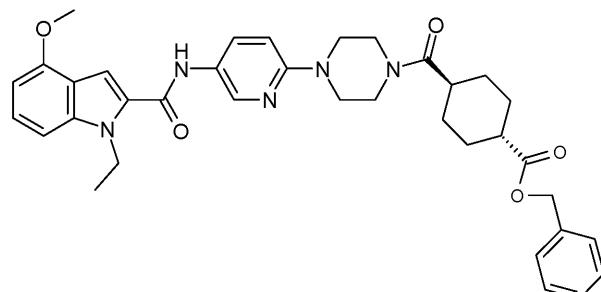
4-(4-(4-(4-(4-chlorophenyl)-2-methyl-4-oxo-4-phenylbutyl)amino)-2-methyl-4-oxo-4-phenylbutanoic acid) - 2,2-ジメチル-4-オキソ-酪酸の調製に用いた方法と同様にして、4-(4-(4-(4-chlorophenyl)-2-methyl-4-oxo-4-phenylbutyl)amino)-2-methyl-4-oxo-4-phenylbutanoic acidを4-(4-(4-chlorophenyl)-2-methyl-4-oxo-4-phenylbutyl)amino-2-methyl-4-oxo-4-phenylbutanoic acid (4-ビペラジン-4-イル-フェニル)-アミドから調製した。LCMS C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>CIN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S 計算値 (m/e) 499, 計測値 498 (M-H) 30

## 【0129】

## 実施例27

trans-4-(4-(5-[(1-エチル-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-2-イソブチル)-ビペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキサンカルボン酸ベンジルエステル

## 【化72】



trans-シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸モノベンジルエステル (50mg, 0.16mmol)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5mL) 及び触媒量のDMFの混合物をAr下で攪拌し、オキ

10

20

30

40

50

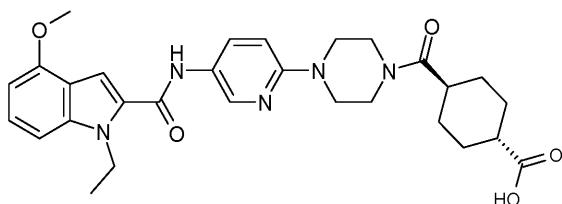
サリルクロリド (200  $\mu$ L、0.4 mmol) ジクロロメタン中、2M) を混合物に5分かけ滴下した。混合物を室温で1.0時間攪拌した後、反応物を濃縮乾固した。ベンゼンを添加し、溶液を再度乾固するため蒸発させた。白黄色の固体を5mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に再溶解し、Ar下、1-エチル-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸(6-ピペラジン-1-イル-ピリジン-3-イル)-アミド(60.0mg、0.16mmol)、5mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のトリエチルアミン(0.41mg、0.2mmol)の溶液に滴下した。反応物を室温で0.5時間攪拌し、濃縮した後、残渣を50mLのEtOAcに溶かし、50mLの飽和塩化アンモニウム、食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して(ヘキサン:EtOAc)、生成物trans-4-(4-{5-[(1-エチル-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-イル}-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキサンカルボン酸ベンジルエステルを白色の固体として得た(35mg、收率37%)。LCMS C<sub>36</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> 計算値(m/e) 623, 計測値 624 (M+H)

【0130】

実施例28

trans-4-(4-{5-[(1-エチル-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-イル}-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキサンカルボン酸

【化73】



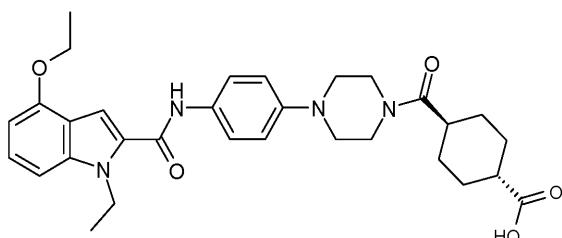
trans-4-(4-{5-[(1-エチル-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-イル}-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキサンカルボン酸ベンジルエステル(30mg、0.05mmol)、メタノール(20mL)中の10%Pd/C(50mg)の混合物を50psiで2時間水素化した。溶液を濾過し、溶媒を除去して、生成物trans-4-(4-{5-[(1-エチル-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-イル}-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキサンカルボン酸を緑色の固体としてを得た(10mg、收率40%)。LCMS C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> 計算値(m/e) 533, 計測値 534 (M+H)

【0131】

実施例29

trans-4-(4-{4-[(4-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキサンカルボン酸

【化74】



trans-4-(4-{5-[(1-エチル-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-イル}-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロ

10

20

30

40

50

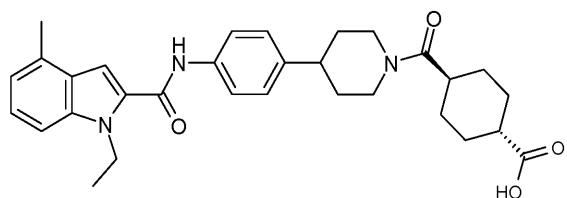
ヘキサンカルボン酸の調製に用いた方法と同様にして、*trans* - 4 - ( 4 - { 4 - [ ( 4 - エトキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - カルボニル ) - シクロヘキサンカルボン酸を、*trans* - 4 - { 4 - [ ( 4 - エトキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - カルボニル ) - シクロヘキサンカルボン酸ベンジルエステルから調製した。LCMS C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 計算値 (m/e) 546, 計測値 547 (M+H)

【0132】

実施例 3 0

*trans* - 4 - ( 4 - { 4 - [ ( 1 - エチル - 4 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 1 - カルボニル ) - *trans* - 1 , 4 - シクロヘキサンカルボン酸

【化75】



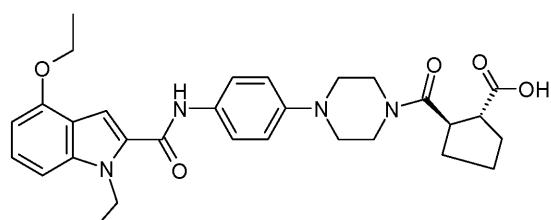
*trans* - 4 - ( 4 - { 5 - [ ( 1 - エチル - 4 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - カルボニル ) - シクロヘキサンカルボン酸の調製に用いた方法と同様にして、*trans* - 4 - ( 4 - { 4 - [ ( 1 - エチル - 4 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 1 - カルボニル ) - シクロヘキサンカルボン酸を、*trans* - 4 - ( 4 - { 4 - [ 1 - エチル - 4 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 1 - カルボニル ) - シクロヘキサンカルボン酸ベンジルエステルから調製した。LCMS C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 計算値 (m/e) 515, 計測値 516 (M+H)

【0133】

実施例 3 1

( 1 R , 2 R ) - 2 - ( 4 - { 4 - [ ( 4 - エトキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - カルボニル ) - シクロペンタンカルボン酸

【化76】



*trans* - 4 - ( 4 - { 5 - [ ( 1 - エチル - 4 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - カルボニル ) - シクロヘキサンカルボン酸の調製に用いた方法と同様にして、( 1 R , 2 R ) - 2 - ( 4 - { 4 - [ ( 4 - エトキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - カルボニル ) - シクロペンタンカルボン酸を、( 1 R , 2 R ) - 2 - ( 4 - { 4 - [ ( 4 - エトキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - カルボニル ) - シクロペンタンカルボン酸ベンジルエステルから調製した。LCMS C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 計算値 (m/e) 532, 計測値 533 (M+H)

10

20

30

40

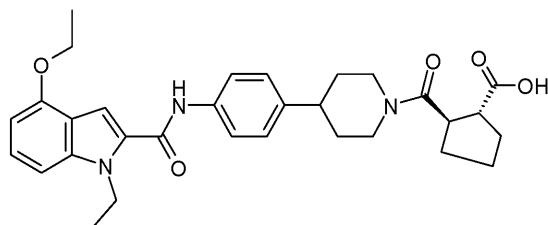
50

## 【0134】

## 実施例32

(1R,2R)-2-(4-[(4-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

## 【化77】



10

trans-4-(4-[(1-エチル-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキサンカルボン酸の調製に用いた方法と同様にして、(1R,2R)-2-(4-[(4-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸を、(1R,2R)-2-(4-[(4-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸ベンジルエステルから調製した。LCMS  $C_{31}H_{37}N_3O_5$  計算値 (m/e) 531, 計測値 532 (M+H)

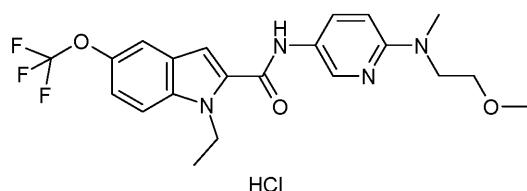
20

## 【0135】

## 実施例33

1-エチル-5-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸{6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-ピリジン-3-イル}-アミド塩酸塩

## 【化78】



30

1-エチル-5-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (6.5 mg、0.24 mmol)、 $CH_2Cl_2$  (5 mL) 及び触媒量の DMF の混合物を Ar 下で攪拌して、オキサリルクロリド (250  $\mu$ L、0.5 mmol) ジクロロメタン中、2 M) を混合物に 5 分かけて滴下した。混合物を室温で 1.0 時間攪拌し、濃縮乾固した。ベンゼンを添加し、溶液を再度乾固するために蒸発させた。残渣を 5 mL の  $CH_2Cl_2$  に再溶解させて、Ar 下、N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-ピリジン-2,5-ジアミン (43.0 mg、0.24 mmol) 及び 5 mL の  $CH_2Cl_2$  中のトリエチルアミン (0.52 mg、0.5 mmol) の溶液に滴下した。反応物を室温で 0.5 時間攪拌し、濃縮して、残渣を 50 mL の EtOAc に溶かした後、50 mL の飽和塩化アンモニウム、食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去し、粗生成物をフラッショナルグラフィーで精製して (ヘキサン:EtOAc)、エーテル中、1 N HCl で HCl 塩に変換して、生成物 1-エチル-5-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 {6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-ピリジン-3-イル}-アミド塩酸塩を桃色の固体として得た (4.4 mg、収率 4.2 %)。LCMS  $C_{21}H_{23}F_3N_4O_3$  計算値 (m/e) 436, 計測値 437 (M+H)

40

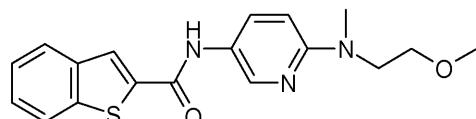
50

## 【0136】

## 実施例34

ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸{6-[[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-ピリジン-3-イル]-アミド}

## 【化79】



10

1-エチル-5-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸{6-[[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-ピリジン-3-イル]-アミド}の調製に用いた方法と同様にして、ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸{6-[[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-ピリジン-3-イル]-アミド}をベンゾチオフェン-2-カルボン酸から調製した。LCMS C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S 計算値 (m/e) 341, 計測値 342 (M+H)

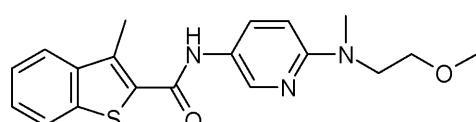
## 【0137】

## 実施例35

3-メチル-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸{6-[[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-ピリジン-3-イル]-アミド}塩酸塩

20

## 【化80】



HCl

1-エチル-5-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸{6-[[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-ピリジン-3-イル]-アミド}塩酸塩の調製に用いた方法と同様にして、3-メチル-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸{6-[[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-ピリジン-3-イル]-アミド}塩酸塩を3-メチル-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸から調製した。LCMS C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S 計算値 (m/e) 355, 計測値 356 (M+H)

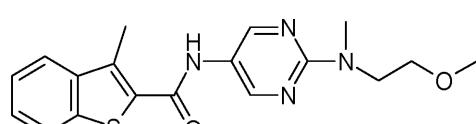
30

## 【0138】

## 実施例36

3-メチル-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸{2-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-ピリミジン-5-イル}-アミド塩酸塩

## 【化81】



40

HCl

1-エチル-5-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸{6-[[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-ピリジン-3-イル]-アミド}塩酸塩の調製に用いた方法と同様にして、3-メチル-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸{2-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-ピリミジン-5-イル}-アミド

50

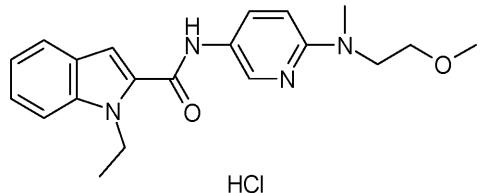
ド塩酸塩を 3 - メチル - ベンゾチオフェン - 2 - カルボン酸から調製した。LCMS  $C_{18}H_{20}N_4O_2S$  計算値 (m/e) 356, 計測値 357 (M+H)

【0139】

実施例 37

1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 { 6 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミノ ] - ピリジン - 3 - イル } - アミド塩酸塩

【化82】



10

1 - エチル - 5 - トリフルオロメトキシ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 { 6 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミノ ] - ピリジン - 3 - イル } - アミド塩酸塩の調製に用いた方法と同様にして、1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 { 6 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミノ ] - ピリジン - 3 - イル } - アミド塩酸塩を 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸から調製した。LCMS  $C_{20}H_{24}N_4O_2$  計算値 (m/e) 352, 計測値 353 (M+H)

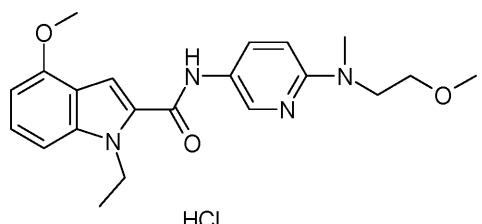
20

【0140】

実施例 38

1 - エチル - 4 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 { 6 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミノ ] - ピリジン - 3 - イル } - アミド塩酸塩

【化83】



30

1 - エチル - 5 - トリフルオロメトキシ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 { 6 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミノ ] - ピリジン - 3 - イル } - アミド塩酸塩の調製に用いた方法と同様にして、1 - エチル - 4 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 { 6 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミノ ] - ピリジン - 3 - イル } - アミド塩酸塩を 1 - エチル - 4 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸から調製した。LCMS  $C_{21}H_{26}N_4O_3$  計算値 (m/e) 382, 計測値 383 (M+H)

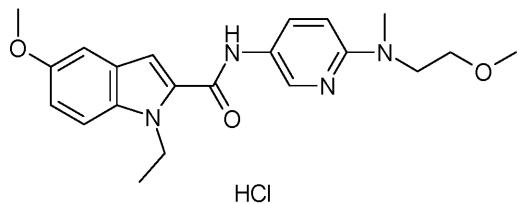
40

【0141】

実施例 39

1 - エチル - 5 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 { 6 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミノ ] - ピリジン - 3 - イル } - アミド塩酸塩

## 【化 8 4】



1 - エチル - 5 - トリフルオロメトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 { 6 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミノ ] - ピリジン - 3 - イル } - アミド塩酸塩の調製に用いた方法と同様にして、1 - エチル - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 { 6 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミノ ] - ピリジン - 3 - イル } - アミド塩酸塩を1 - エチル - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸から調製した。LCMS C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 計算値 (m/e) 382, 計測値 383 (M+H)

10

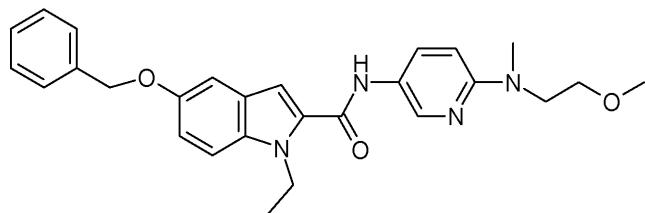
## 【0 1 4 2】

## 実施例 4 0

5 - ベンジルオキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 { 6 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミノ ] - ピリジン - 3 - イル } - アミド

20

## 【化 8 5】



1 - エチル - 5 - トリフルオロメトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 { 6 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミノ ] - ピリジン - 3 - イル } - アミドの調製に用いた方法と同様にして、5 - ベンジルオキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 { 6 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミノ ] - ピリジン - 3 - イル } - アミドを5 - ベンジルオキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸から調製した。LCMS C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 計算値 (m/e) 458, 計測値 459 (M+H)

30

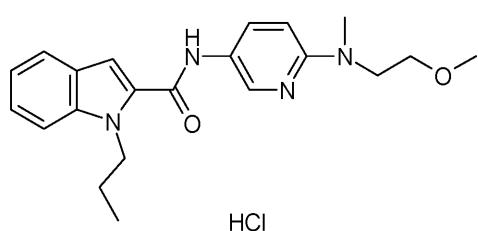
## 【0 1 4 3】

## 実施例 4 1

1 - プロピル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 { 6 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミノ ] - ピリジン - 3 - イル } - アミド塩酸塩

40

## 【化 8 6】



1 - エチル - 5 - トリフルオロメトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 { 6 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミノ ] - ピリジン - 3 - イル } - アミド塩酸塩の調製に用いた方法と同様にして、1 - プロピル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 { 6

50

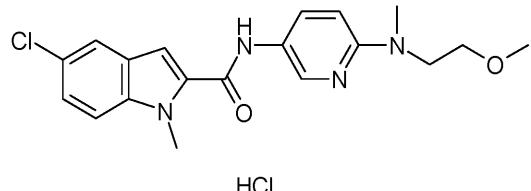
- [(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-ピリジン-3-イル} - アミド塩酸塩を1-プロピル-1H-インドール-2-カルボン酸から調製した。LCMS C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 計算値 (m/e) 366, 計測値 367 (M+H)

【0144】

実施例42

5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 {6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-ピリジン-3-イル} - アミド塩酸塩

【化87】



1-エチル-5-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 {6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-ピリジン-3-イル} - アミド塩酸塩の調製に用いた方法と同様にして、5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 {6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-ピリジン-3-イル} - アミド塩酸塩を5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸から調製した。LCMS C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>CIN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 計算値 (m/e) 372, 計測値 373 (M+H)

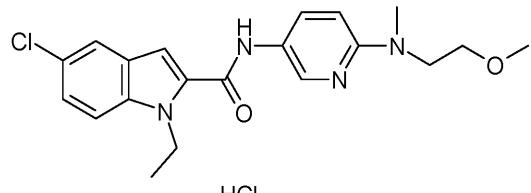
20

【0145】

実施例43

5-クロロ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボン酸 {6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-ピリジン-3-イル} - アミド塩酸塩

【化88】



1-エチル-5-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 {6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-ピリジン-3-イル} - アミド塩酸塩の調製に用いた方法と同様にして、5-クロロ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボン酸 {6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-ピリジン-3-イル} - アミド塩酸塩を5-クロロ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボン酸から調製した。LCMS C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>CIN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 計算値 (m/e) 386, 計測値 387 (M+H)

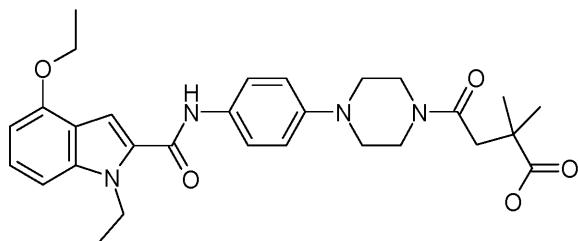
40

【0146】

実施例44

4-(4-[(4-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル)-ビペラジン-1-イル)-2,2-ジメチル-4-オキソ-酪酸

## 【化89】



4 - ( 4 - { 5 - [ ( 4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸の調製に用いた方法と同様にして、4 - ( 4 - { 4 - [ ( 4 - エトキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸を4 - エトキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 4 - ピペラジン - 4 - イル - フェニル ) - アミドから調製した。

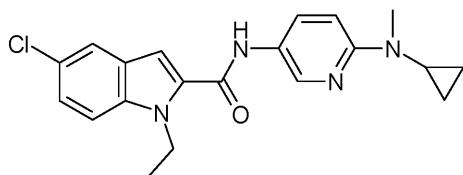
LCMS C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 計算値 (m/e) 520, 計測値 521 (M+H)

## 【0147】

## 実施例45

5 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 [ 6 - ( シクロプロピル - メチル - アミノ ) - ピリジン - 3 - イル ] - アミド

## 【化90】



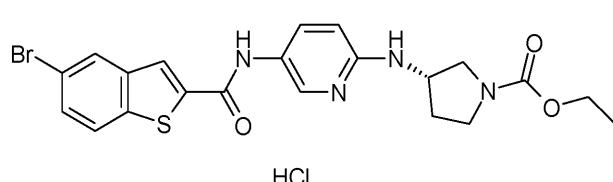
1 - エチル - 5 - トリフルオロメトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 { 6 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミノ ] - ピリジン - 3 - イル } - アミドの調製に用いた方法と同様にして、5 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 [ 6 - ( シクロプロピル - メチル - アミノ ) - ピリジン - 3 - イル ] - アミドを5 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸及びN - 2 - シクロプロピル - N - 2 - メチル - ピリジン - 2 , 5 - ジアミンから調製した。LCMS C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>CIN<sub>4</sub>O 計算値 (m/e) 368, 計測値 369 (M+H)

## 【0148】

## 実施例46

( S ) - 3 - { 5 - [ ( 5 - プロモ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - ピロリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル塩酸塩

## 【化91】



ジクロロメタン ( 5 mL ) 中の5 - プロモベンゾチオフェン - 2 - カルボン酸 ( 109 mg, 0.42 mmol ) 懸濁液に、オキサリルクロリド ( 0.5 mL ) ジクロロメタン中、2 M ) 及びDMF 1滴を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し溶媒を蒸発させた。残渣をベンゼン ( 10 mL ) で希釈して濃縮乾固した。残渣をジクロロメタン ( 5 mL ) に溶解させて、ト

10

20

30

40

50

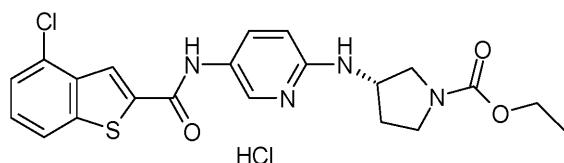
リエチルアミン (0.1mL) を含有するジクロロメタン (5mL) 中の (S)-3-(5-アミノ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル (106mg、0.42mmol) 溶液で処理した。混合物を室温で1時間攪拌し溶媒を蒸発させた。残渣を酢酸エチル及び飽和塩化アンモニウム溶液で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を蒸発させて、残渣をメタノール (1mL) 及びエーテル中、塩化水素で処理した。溶媒を蒸発させて、残渣をエーテルで処理した。沈殿物を濾過し、エーテルで洗浄して、(S)-3-{5-[5-ブロモ-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル]-アミノ}-ピリジン-2-イルアミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル塩酸塩を明るい桃色の固体として得た (100mg、収率48.3%)。LCMS C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S 計算値 (m/e) 488, 計測値 489 (M+H)

10

## 【0149】

## 実施例47

(S)-3-{5-[4-クロロ-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル]-アミノ}-ピリジン-2-イルアミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル塩酸塩  
【化92】



20

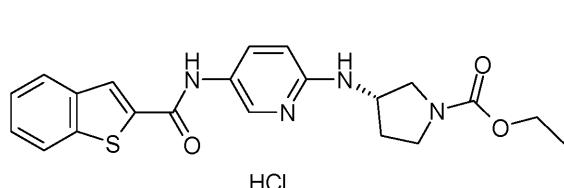
(S)-3-{5-[5-ブロモ-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル]-アミノ}-ピリジン-2-イルアミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル塩酸塩の調製に用いた方法と同様にして、(S)-3-{5-[4-クロロ-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル]-アミノ}-ピリジン-2-イルアミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル塩酸塩を (S)-3-(5-アミノ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル及び4-クロロ-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸から調製した。LCMS C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>CIN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S 計算値 (m/e) 444, 計測値 445 (M+H)

30

## 【0150】

## 実施例48

(S)-3-{5-[ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル]-アミノ}-ピリジン-2-イルアミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル塩酸塩  
【化93】



40

(S)-3-{5-[5-ブロモ-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル]-アミノ}-ピリジン-2-イルアミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル塩酸塩の調製に用いた方法と同様にして、(S)-3-{5-[ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル]-アミノ}-ピリジン-2-イルアミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル塩酸塩を、(S)-3-(5-アミノ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル及びベンゾチオフェン-2-カルボン酸から調製した。LCMS C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S 計算値 (m/e) 410, 計測値 411 (M+H)

40

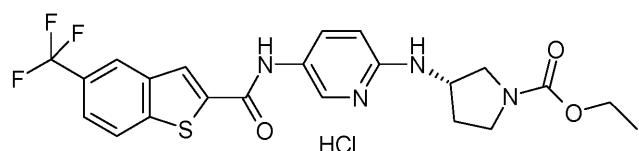
## 【0151】

実施例49 (S)-3-{5-[5-トリフルオロメチル-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル]-アミノ}-ピリジン-2-イルアミノ}-ピロリジン-1-カルボン

50

## 酸エチルエステル塩酸塩

【化94】



(S)-3-[{5-[5-ブロモ-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル]-アミノ]-ピリジン-2-イルアミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル塩酸塩の調製に用いた方法と同様にして、(S)-3-[{5-[5-トリフルオロメチル-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル]-アミノ]-ピリジン-2-イルアミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル塩酸塩を、(S)-3-(5-アミノ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル及び5-トリフルオロメチル-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸から調製した。LCMS  $C_{22}H_{21}F_3N_4O_3S$  計算値 (m/e) 478, 計測値 479 ( $M+H$ )

10

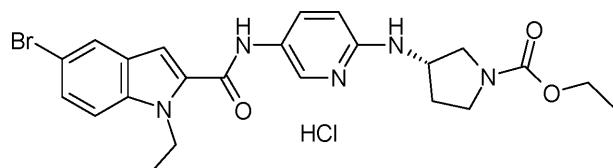
【0152】

## 実施例50

(S)-3-[{5-[5-ブロモ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボニル]-アミノ]-ピリジン-2-イルアミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル塩酸塩

20

【化95】



(S)-3-[{5-[5-ブロモ-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル]-アミノ]-ピリジン-2-イルアミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル塩酸塩の調製に用いた方法と同様にして、(S)-3-[{5-[5-ブロモ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボニル]-アミノ]-ピリジン-2-イルアミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル塩酸塩を、(S)-3-(5-アミノ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル及び5-ブロモ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボン酸から調製した。LCMS  $C_{23}H_{26}BrN_5O_3$  計算値 (m/e) 499, 計測値 500 ( $M+H$ )

30

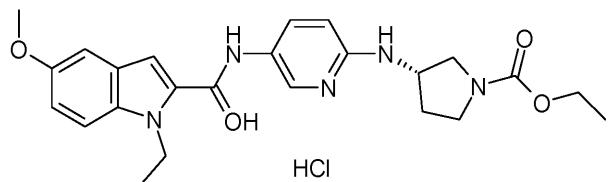
【0153】

## 実施例51

(S)-3-[{5-[{(1-エチル-5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-イルアミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル塩酸塩

40

【化96】



(S)-3-[{5-[5-ブロモ-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル]-アミノ]

50

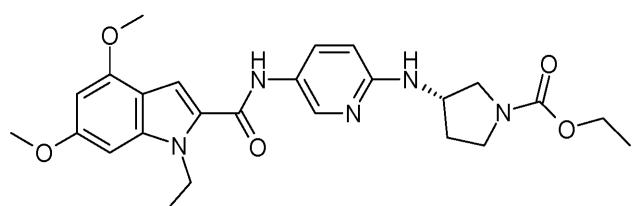
ミノ] - ピリジン - 2 - イルアミノ} - ピロリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル塩酸塩の調製に用いた方法と同様にして、(S) - 3 - {5 - [(1 - エチル - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - イルアミノ} - ピロリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル塩酸塩を、(S) - 3 - (5 - アミノ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル及びN - エチル - 5 - メトキシ - インドール - 2 - カルボン酸から調製した。LCMS  $C_{24}H_{29}N_5O_4$  計算値 (m/e) 451, 計測値 452 (M+H)

〔 2 1 5 4 〕

实施例 5.2

(S)-3-[{5-[((1-Ethyl-4,6-dimethyl-1H-indole-2-carbonyl)amino)pyridin-2-yl]amino}methyl]propanoic acid

八十九



10

20

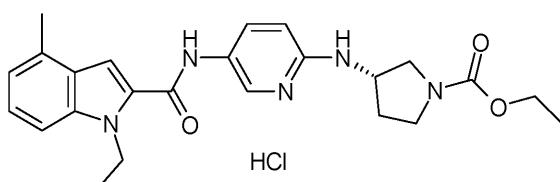
(S)-3-[5-[5-ブロモ-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-イルアミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル塩酸塩の調製に用いた方法と同様にして、(S)-3-[5-[1-エチル-4,6-ジメトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-イルアミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステルを、(S)-3-(5-アミノ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル及びN-エチル-4,6-ジメトキシ-インドール-2-カルボン酸から調製した。LCMS  $C_{25}H_{31}N_5O_5$  計算値 (m/e) 481, 計測値 482 (M+H)

【 0 1 5 5 】

### 案 例 5 3

(S)-3-[[(1-Ethyl-4-methyl-1H-indole-2-carbonyl)amino]-2-yl]pyridine-1-carboxyethyl ester  
塩酸塩

【化 9 8】



30

40

(S)-3-{5-[5-ブロモ-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-イルアミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル塩酸塩の調製に用いた方法と同様にして、(S)-3-{5-[1-エチル-4-メチル-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-イルアミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル塩酸塩を、(S)-3-(5-アミノ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル及びN-エチル-4-メチル-インドール-2-カルボン酸から調製した。LCMS  $C_{24}H_{29}N_5O_3$  計算値 (m/e) 435, 計測値 436 (M+H)

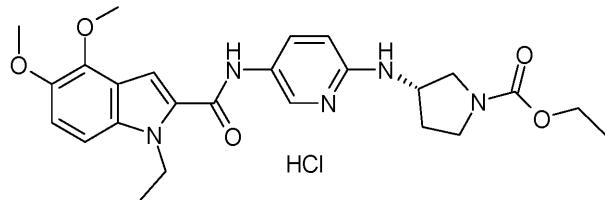
[ 0 1 5 6 ]

50

## 実施例 5 4

(S)-3-[{(1-エチル-4,5-ジメトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-イルアミノ}ピロリジン-1-カルボン酸エチルエスティル塩酸塩

【化 9 9】



10

(S)-3-[{(5-ブロモ-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-イルアミノ}ピロリジン-1-カルボン酸エチルエスティル塩酸塩の調製に用いた方法と同様にして、(S)-3-[{(1-エチル-4,5-ジメトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-イルアミノ}ピロリジン-1-カルボン酸エチルエスティル塩酸塩を、(S)-3-(5-アミノ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエスティル及びN-エチル-4,5-ジメトキシ-インドール-2-カルボン酸から調製した。LCMS C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> 計算値 (m/e) 481, 計測値 482 (M+H)

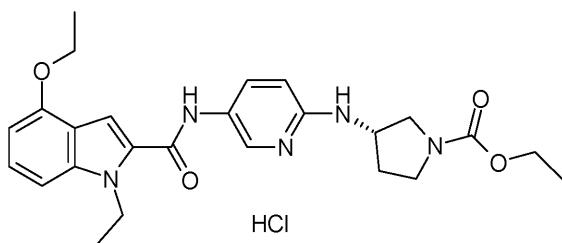
20

【0 1 5 7】

## 実施例 5 5

(S)-3-[{(4-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-イルアミノ}ピロリジン-1-カルボン酸エチルエスティル塩酸塩

【化 1 0 0】



30

(S)-3-[{(5-ブロモ-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-イルアミノ}ピロリジン-1-カルボン酸エチルエスティル塩酸塩の調製に用いた方法と同様にして、(S)-3-[{(4-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-イルアミノ}ピロリジン-1-カルボン酸エチルエスティル塩酸塩を、(S)-3-(5-アミノ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエスティル及びN-エチル-4-エトキシ-インドール-2-カルボン酸から調製した。LCMS C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> 計算値 (m/e) 465, 計測値 466 (M+H)

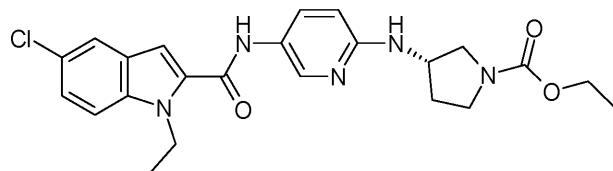
40

【0 1 5 8】

## 実施例 5 6

(S)-3-[{(5-クロロ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-イルアミノ}ピロリジン-1-カルボン酸エチルエスティル

## 【化101】



(S)-3-{5-[(5-ブロモ-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-イルアミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル塩酸塩の調製に用いた方法と同様にして、(S)-3-{5-[(5-クロロ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-イルアミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステルを、(S)-3-(5-アミノ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル及びN-エチル-5-クロロ-インドール-2-カルボン酸から調製した。LCMS  $C_{23}H_{26}ClN_5O_3$  計算値 (m/e) 455, 計測値 456 (M+H)

10

20

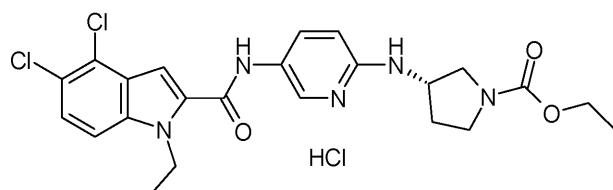
## 【0159】

## 実施例57

(S)-3-{5-[(4,5-ジクロロ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-イルアミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル塩酸塩

20

## 【化102】



(S)-3-{5-[(5-ブロモ-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-イルアミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル塩酸塩の調製に用いた方法と同様にして、(S)-3-{5-[(4,5-ジクロロ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-イルアミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル塩酸塩を、(S)-3-(5-アミノ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル及びN-エチル-4,5-ジクロロ-インドール-2-カルボン酸から調製した。LCMS  $C_{23}H_{25}Cl_2N_5O_3$  計算値 (m/e) 489, 計測値 490 (M+H)

30

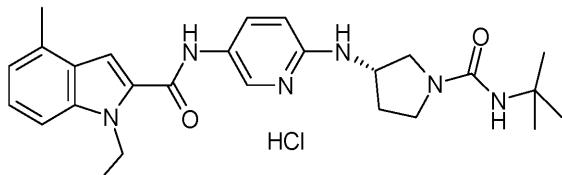
## 【0160】

## 実施例58

1-エチル-4-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 [6-((S)-1-tert-ブチルカルバモイル-ピロリジン-3-イルアミノ)-ピリジン-3-イル]-アミド塩酸塩

40

## 【化103】



(S)-3-{5-[(5-ブロモ-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-ピリジン-2-イルアミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル塩酸塩

50

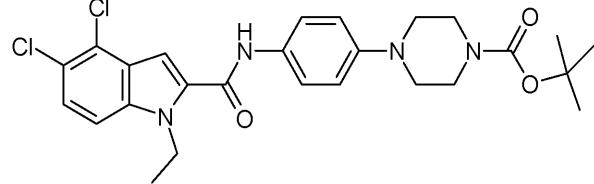
ミノ] - ピリジン - 2 - イルアミノ} - ピロリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル塩酸塩の調製に用いた方法と同様にして、1 - エチル - 4 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 [6 - ((S) - 1 - tert - プチルカルバモイル - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリジン - 3 - イル] - アミドを、(S) - 3 - (5 - アミノ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - プチルアミド及びN - エチル - 4 - メチル - インドール - 2 - カルボン酸から調製した。LCMS  $C_{26}H_{34}N_6O_2$  計算値 (m/e) 462, 計測値 463 (M+H)

【 0 1 6 1 】

### 実施例 5 9

4 - { 4 - [ ( 4 , 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル ) - 10  
アミノ ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル  
【化124】

【化 1 0 4 】



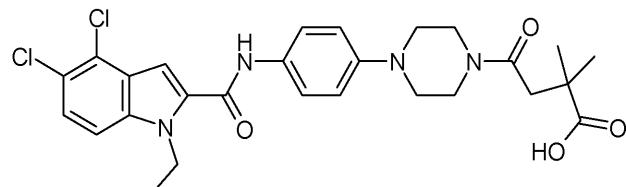
4 - { 5 - [ ( 4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステルの調製に用いた方法と同様にして、4 - { 4 - [ ( 4 , 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステルを、N - エチル - 4 , 5 - ジクロロ - インドール - 2 - カルボン酸及び4 - ( 4 - アミノ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステルから調製した。LCMS  $C_{26}H_{30}Cl_2N_4O_3$  計算値 (m/e) 516, 計測値 517 (M+H)

【 0 1 6 2 】

## 実施例 6 0

4 - ( 4 - { 4 - [ ( 4 , 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸 30

【化 1 0 5 】



4 - ( 4 - { 5 - [ ( 4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸の調製に用いた方法と同様にして、4 - ( 4 - { 4 - [ ( 4 , 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸を、4 , 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル ) - アミド及び 3 , 3 - ジメチル - ジヒドロ - フラン - 2 , 5 - ジオンから調製した。LCMS  $C_{27}H_{30}Cl_2N_4O_4$  計算値 (m/e) 544, 計測値 545 (M+H)

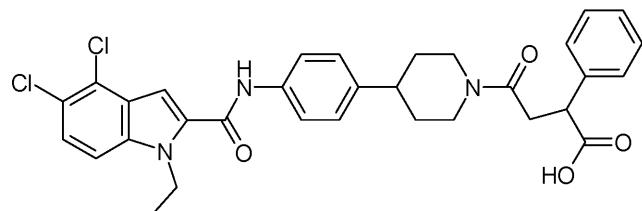
[ 0 1 6 3 ]

### 寒施例 6.1

4 - (4 - 5 4 - 「 (4 - 5 - ジクロロ日 - 1 - エチル - 1 H - インドニル - 2 - カルボニル - 50

ル) - アミノ] - フェニル} - ピペリジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 2 - フェニル - 酪酸

【化 1 0 6 】



10

4 - ( 4 - { 4 - [ ( 4 - エトキシ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸の調製に用いた方法と同様にして、4 - ( 4 - { 4 - [ ( 4 , 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 1 - イル ) - 4 - オキソ - 2 - フェニル - 酪酸を、4 , 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル酸 ( 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミド及び3 - フェニル - ジヒドロ - フラン - 2 , 5 - ジオンから調製した。LCMS  $C_{32}H_{31}Cl_2N_3O_4$  計算値 (m/e) 591, 計測値 592 (M+H)

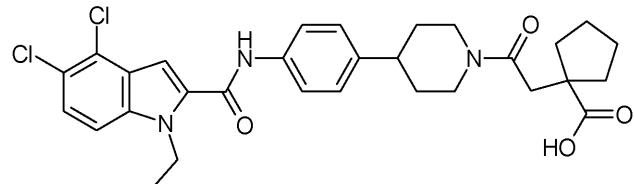
【 0 1 6 4 】

20

## 実施例 6 2

1 - [ 2 - ( 4 - { 4 - [ ( 4 , 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 1 - イル ) - 2 - オキソ - エチル ] - シクロペンタノカルボン酸

【化 1 0 7 】



30

4 - ( 4 - { 4 - [ ( 4 - エトキシ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸の調製に用いた方法と同様にして、1 - [ 2 - ( 4 - { 4 - [ ( 4 , 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 1 - イル ) - 2 - オキソ - エチル ] シクロペンタンカルボン酸を、4 , 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミド及び2 - オキサ - スピロ [ 4 , 4 ] ノナン - 1 , 3 - ジオンから調製した。LC  
MS C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 計算値 (m/e) 569, 計測値 570 (M+H)

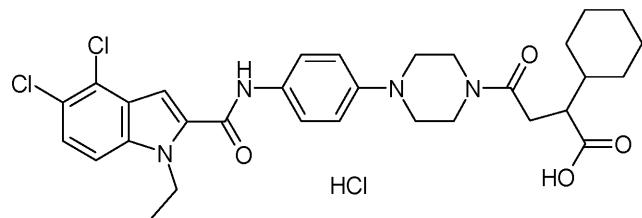
40

【 0 1 6 5 】

### 実施例 6 3

2 - シクロヘキシル - 4 - ( 4 - { 4 - [ ( 4 , 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 4 - オキソ - 酪酸塩酸塩

【化 1 0 8 】



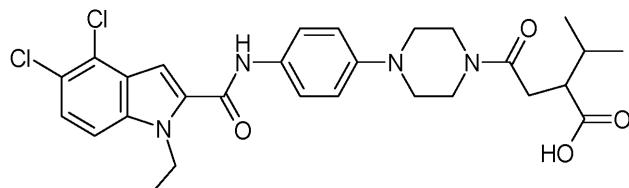
4 - ( 4 - { 5 - [ ( 4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸の調製に用いた方法と同様にして、2 - シクロヘキシル - 4 - ( 4 - { 4 - [ ( 4 , 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 4 - オキソ - 酪酸を、4 , 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル ) - アミド及び3 - シクロヘキシル - ジヒドロ - フラン - 2 , 5 - ジオンから調製した。ロウ状のカルボン酸を塩化メチレンに溶解させ、エーテル中、塩化水素で処理した。溶媒を蒸発させて、所望の塩酸塩を得た。LCMS  $C_{31}H_{36}Cl_2N_4O_4$  計算値 (m/e) 598, 計測値 599 (M+H)

【 0 1 6 6 】

### 实施例 6 4

2 - [ 2 - ( 4 - { 4 - [ ( 4 , 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - オキソ - エチル ] - 3 - メチル - 酪酸

【化 1 0 9 】



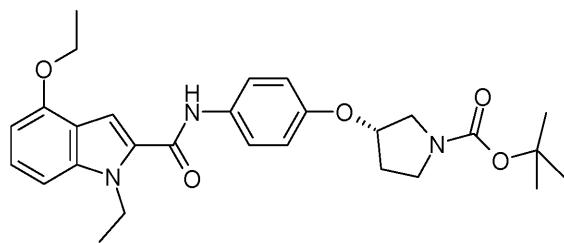
4 - ( 4 - { 5 - [ ( 4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酯酸の調製に用いた方法と同様にして、2 - [ 2 - ( 4 - { 4 - [ ( 4 , 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - オキソ - エチル ] - 3 - メチル - 酯酸を、4 , 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル ) - アミド及び3 - イソプロピル - ジヒドロ - フラン - 2 , 5 - ジオンから調製した。LCMS C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 計算値 (m/e) 558, 計測値 559 (M+H)

[ 0 1 6 7 ]

### 実施例 6 5

(S)-3-[4-[4-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボニル]-アミノ]-フェノキシ]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化110】



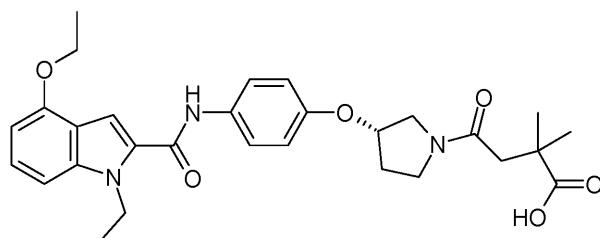
この化合物を中間体の調製の部で記載したように、N - エチル - 4 - エトキシ - インドール - 2 - カルボン酸及び (S) - 3 - (4 - アミノ - フェノキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルから調製した。LCMS C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 計算値 (m/e) 493, 計測値 494 (M+H) 10

## 【0168】

## 実施例 6 6

4 - ( (S) - 3 - { 4 - [ ( 4 - エトキシ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェノキシ } - ピロリジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸

## 【化111】



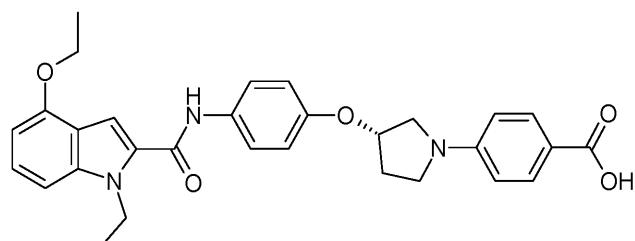
4 - { 5 - [ ( 4 - クロロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルの調製に用いた方法と同様にして、4 - ( (S) - 3 - { 4 - [ ( 4 - エトキシ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェノキシ } - ピロリジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ酪酸を、4 - エトキシ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( (S) - ピロリジン - 3 - イルオキシ ) - フェニル ] - アミド及び 3 , 3 - ジメチル - ジヒドロ - フラン - 2 , 5 - ジオンから調製した。LCMS C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> 計算値 (m/e) 521, 計測値 522 (M+H) 30

## 【0169】

## 実施例 6 7

4 - ( (S) - 3 - { 4 - [ ( 4 - エトキシ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェノキシ } - ピロリジン - 1 - イル ) - 安息香酸

## 【化112】



ジオキサン (4 mL) 中、4 - エトキシ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボン

50

酸 [ 4 - ( ( S ) - ピロリジン - 3 - イルオキシ ) - フェニル ] - アミド塩酸塩 ( 103 mg、 0.24 mmol ) を、 4 - ブロモ - 安息香酸 *tert* - ブチルエステル ( 74 mg、 0.29 mmol ) と混合した。この溶液に、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( Pd<sub>2</sub> ( d b a )<sub>3</sub>、 20 mg ) 、 ( 2' , 4' , 6' - トリイソプロピル - 1 , 1' - ピフェニル - 2 - イル ) ジシクロヘキシルホスフィン ( X - PHOS、 35 mg ) 及びナトリウム *tert* - ブトキシド ( 70 mg、 0.72 mmol ) を添加した。混合物をアルゴンで脱気して、密封した。溶液を攪拌し、 105 °C で 2 時間加熱して溶媒を蒸発させた。残渣を酢酸エチル及び塩化アンモニウム溶液で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。ヘキサン類中の酢酸エチル ( 5 % ~ 60 % ) を用いて、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、 4 - ( ( S ) - 3 - { 4 - [ ( 4 - エトキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェノキシ } - ピロリジン - 1 - イル ) - 安息香酸 *tert* - ブチルエステルを白色の固体として得た ( 100 mg ) 。

## 【 0170 】

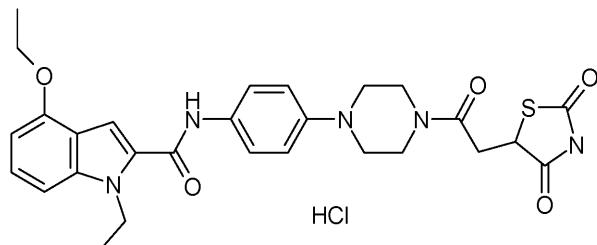
上記 *tert* - ブチルエステル ( 90 mg ) をジクロロメタン ( 2 mL ) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 ( 2 mL ) で処理した。溶液を 1 時間攪拌して溶媒を蒸発させた。残渣を酢酸エチル及び食塩水で抽出した。有機層を乾燥し濃縮した。残渣をエーテルで粉状にして、 4 - ( ( S ) - 3 - { 4 - [ ( 4 - エトキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェノキシ } - ピロリジン - 1 - イル ) - 安息香酸を黄褐色の固体として得た ( 50 mg ) 。LCMS C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 計算値 (m/e) 513, 計測値 512 (M-H)

## 【 0171 】

## 実施例 6 8

4 - エトキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 4 - { 4 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジオキソ - チアゾリジン - 5 - イル ) - アセチル ] - ピペラジン - 1 - イル } - フェニル ) - アミド塩酸塩

## 【 化 113 】



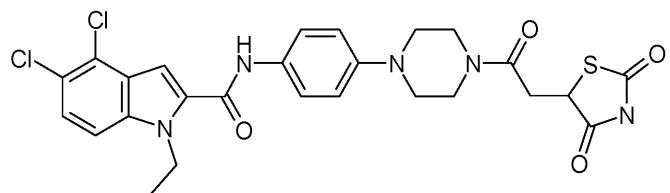
( 2 , 4 - ジオキソ - チアゾリジン - 5 - イル ) - 酢酸 ( 24 mg、 0.13 mmol ) 、 D M F ( 5 mL ) 、 E D C I ( 27 mg、 0.14 mmol ) 及び D M A P ( 触媒量 ) の混合物を室温で攪拌した。N - エチル - 4 - エトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル ) - アミド ( 36 mg、 0.091 mmol ) をゆっくり添加した。反応物を室温で 1.5 時間攪拌し濃縮した後、残渣を 50 mL の E t O A c に溶かし、50 mL の飽和塩化アンモニウム、食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去し、生成物を酢酸エチルに溶解させ、1 N H C l / ジエチルエーテルで H C l 塩に変換した後、濾過して、 4 - エトキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 4 - { 4 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジオキソ - チアゾリジン - 5 - イル ) - アセチル ] - ピペラジン - 1 - イル } - フェニル ) - アミド塩酸塩を得た ( 24 mg、 収率 45 % ) 。LCMS C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 計算値 (m/e) 549, 計測値 550 (M+H)

## 【 0172 】

## 実施例 6 9

4 , 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 4 - { 4 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジオキソ - チアゾリジン - 5 - イル ) - アセチル ] - ピペラジン - 1 - イル } - フェニル ) - アミド

## 【化114】



4 - エトキシ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 (4 - { 4 - [ 2 - (2, 4 - ジオキソ - チアゾリジン - 5 - イル) - アセチル ] - ピペラジン - 1 - イル } - フェニル) - アミド塩酸塩の調製に用いた方法と同様にして、4, 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 (4 - { 4 - [ 2 - (2, 4 - ジオキソ - チアゾリジン - 5 - イル) - アセチル ] - ピペラジン - 1 - イル } - フェニル) - アミドを、4, 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 (4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミド及び(2, 4 - ジオキソ - チアゾリジン - 5 - イル) - 酢酸から調製した。LCMS C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S 計算値 (m/e) 573, 計測値 574 (M+H)

10

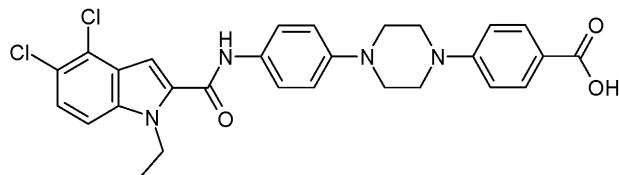
## 【0173】

## 実施例70

4 - (4 - { 4 - [ (4, 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - イル) - 安息香酸

20

## 【化115】



4, 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 (4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミド塩酸塩 (110 mg, 0.24 mmol)、ジオキサン (6 mL)、4 - ブロモ - 安息香酸tert - ブチルエステル (160 mg, 0.62 mmol)、ナトリウムtert - ブトキシド (128 mg, 1.33 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (20 mg, 5%mol) 及びX - PHOS配位子 (35 mg) を含有する混合物をAr下で攪拌し、100℃で2時間加熱した。混合物を濃縮乾固した。残渣を50mLのEtOAcに溶かし、50mLの水、食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去し、残渣をメタノール、ヘキサンの順で粉状にした。固体を濾過して、4 - (4 - { 4 - [ (4, 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - イル) - 安息香酸tert - ブチルエステルを得た (70 mg)。

30

## 【0174】

上記tert - ブチルエステルを2mLの塩化メチレン及び1mLのトリフルオロ酢酸に溶かし、2時間攪拌した。溶媒を除去し、粗生成物を酢酸エチル (50mL) に溶かし、食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。酢酸エチル溶媒を除去し、粗生成物をエーテルで粉状にして、4 - (4 - { 4 - [ (4, 5 - ジクロロ - 1 - エチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - イル) - 安息香酸を黄褐色の固体として得た (30 mg、収率25%)。LCMS C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 計算値 (m/e) 536, 計測値 535 (M-H)

40

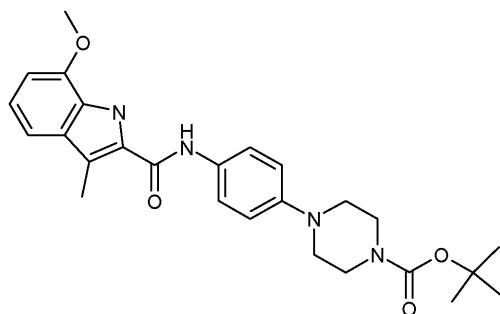
## 【0175】

## 実施例71

4 - { 4 - [ (7 - メトキシ - 3 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

50

## 【化116】



10

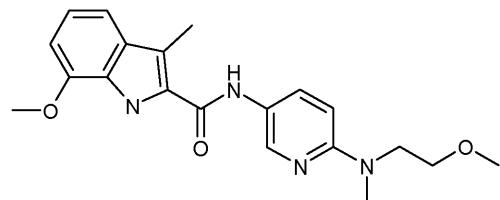
7 - メトキシ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 6.1 mg、0.3 mmol ) 、4 - ( 4 - アミノ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 8.3 mg、0.3 mmol ) 、N - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 6.1 mg、0.45 mmol ) 及び 1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド塩酸塩 ( 8.6 mg、0.45 mmol ) のジクロロメタン / ジメチルホルムアミド ( 1 : 1 ) 混合物を室温で一晩攪拌した。反応後、溶媒を濃縮した。得られた混合物を水と混合し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を回収し、合わせて、食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮して固体を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して ( Merc k シリカゲル 60、230 ~ 400 mesh、ヘキサン類中の 0 % ~ 100 % 酢酸エチル ) 、4 - { 4 - [ ( 7 - メトキシ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルをオフホワイトの固体として得た ( 4.0 mg ) 。LCMS 計算値 for  $C_{26}H_{32}N_4O_4$  (m/e) 464、計測値 465 (M+H)

## 【0176】

## 実施例72

7 - メトキシ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 { 6 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミノ ] - ピリジン - 3 - イル } - アミド

## 【化117】



30

上記実施例と同様にして、7 - メトキシ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 { 6 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミノ ] - ピリジン - 3 - イル } - アミドを、7 - メトキシ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸及び  $N^2$  - ( 2 - メトキシ - エチル ) -  $N^2$  - メチル - ピリジン - 2,5 - ジアミンから調製した。LCMS 計算値 for  $C_{20}H_{24}N_4O_3$  (m/e) 368、計測値 369 (M+H)

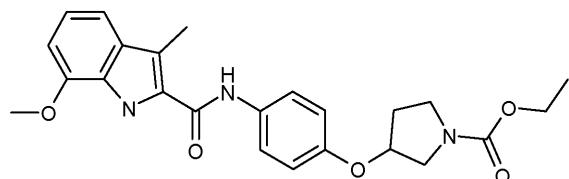
40

## 【0177】

## 実施例73

3 - { 4 - [ ( 7 - メトキシ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェノキシ } - ピロリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル

## 【化118】



上記実施例と同様にして、3 - {4 - [(7 - メトキシ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェノキシ} - ピロリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルを、7 - メトキシ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸及び3 - (4 - アミノ - フェノキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルから調製した。LC  
MS 計算値 for  $C_{24}H_{27}N_3O_5$  (m/e) 437, 計測値 438 (M+H)

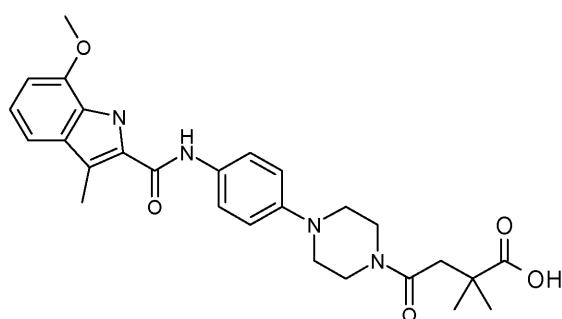
10

## 【0178】

## 実施例 7 4

4 - (4 - {4 - [(7 - メトキシ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - ピペラジン - 1 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸

## 【化119】



20

4 - {4 - [(7 - メトキシ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (139 mg、0 . 3 mmol) (実施例1参照)を、5mLのTFA / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 : 3) 中、室温で一晩攪拌し、その後濃縮した。残渣を5mLのジイソプロピルエチルアミン / 無水ジクロロメタン (30 : 70) に溶解させて、2 , 2 - ジメチル - コハク酸 (72 mg、0 . 49 mmol)、N - ヒドロキシベンゾトリアゾール (61 mg、0 . 45 mmol) 及び1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (86 mg、0 . 45 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応後、溶媒を蒸発させた。得られた混合物を水と混合し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を回収し、合わせて、食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して固体を得た。粗生成物を逆相HPLCで精製して (10% ~ 80% アセトニトリル - 水)、4 - (4 - {4 - [(7 - メトキシ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - ピペラジン - 1 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 酪酸を得た (7 mg)。LCMS 計算値 for  $C_{27}H_{32}N_4O_5$  (m/e) 492, 計測値 493 (M+H)

30

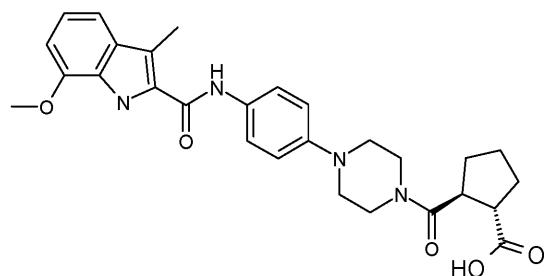
40

## 【0179】

## 実施例 7 5

(1S, 2S) - 2 - (4 - {4 - [(7 - メトキシ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - ピペラジン - 1 - カルボニル) - シクロペンタンカルボン酸

## 【化120】



10

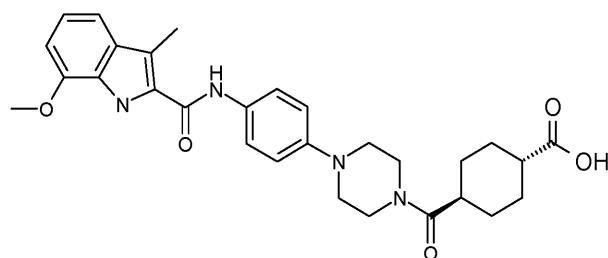
上記実施例と同様にして、(1S,2S)-2-(4-[4-[(7-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキサンカルボン酸を、4-[4-[(7-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル及び(1S,2S)-シクロヘキサン-1,2-ジカルボン酸から調製した。LCMS 計算値 for  $C_{28}H_{32}N_4O_5$  (m/e) 504, 計測値 505 (M+H)

## 【0180】

## 実施例76

trans-4-(4-[4-[(7-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキサンカルボン酸

## 【化121】



20

上記実施例と同様にして、trans-4-(4-[4-[(7-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロヘキサンカルボン酸を、4-[4-[(7-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル及びtrans-シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸モノメチルエステルから標準的なLiOH-H2Oのけん化法により、メチルエステルを除去して調製した。LCMS 計算値  $C_{29}H_{34}N_4O_5$  (m/e) 518, 計測値 519 (M+H)

## 【0181】

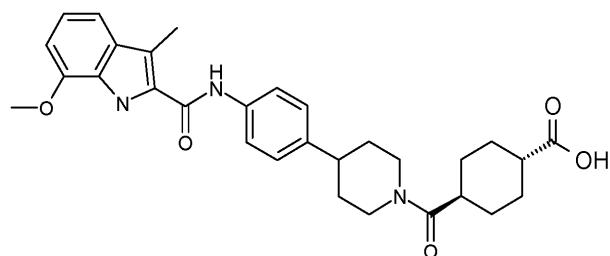
## 実施例77

trans-4-(4-[4-[(7-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサンカルボン酸

30

40

## 【化122】



10

上記実施例と同様にして、trans-4-(4-[4-[(7-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサンカルボン酸を、4-[4-[(7-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル及びtrans-シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸モノメチルエステルから、標準的なLiOH-H<sub>2</sub>Oのけん化法によりメチルエステルを除去して調製した。LCMS 計算値 C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (m/e) 517, 計測値 518 (M+H)

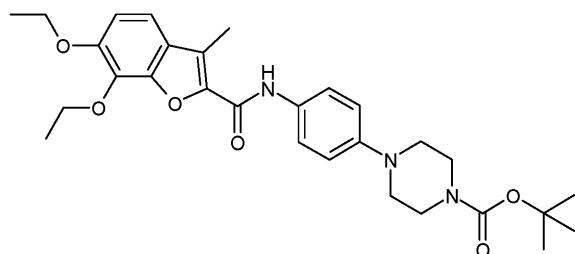
## 【0182】

## 実施例78

4-[4-[(6,7-ジエトキシ-3-メチル-ベンゾフラン-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

20

## 【化123】



30

上記実施例と同様にして、4-[4-[(6,7-ジエトキシ-3-メチル-ベンゾフラン-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、6,7-ジエトキシ-3-メチル-ベンゾフラン-2-カルボン酸及び4-(4-アミノ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから調製した。LCMS 計算値 C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (m/e) 523, 計測値 524 (M+H)

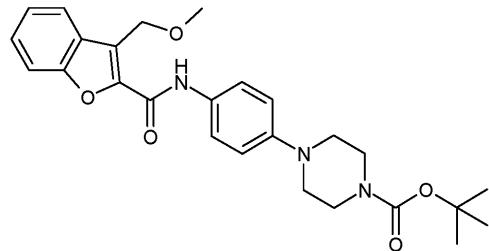
## 【0183】

## 実施例79

4-[4-[(3-メトキシメチル-ベンゾフラン-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

40

## 【化124】



50

上記実施例と同様にして、4-[4-[3-メトキシメチル-ベンゾフラン-2-カルボニル]-アミノ]-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、3-メトキシメチル-ベンゾフラン-2-カルボン酸及び4-(4-アミノ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから調製した。LCMS 計算値  $C_{26}H_{31}N_3O_5$  (m/e) 465, 計測値 466 (M+H)

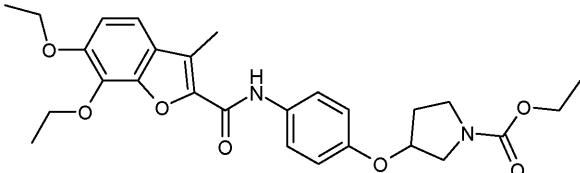
【0184】

実施例 80

3-[4-[6,7-ジエトキシ-3-メチル-ベンゾフラン-2-カルボニル]-アミノ]-フェノキシ]-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル

【化125】

10



上記実施例と同様にして、3-[4-[6,7-ジエトキシ-3-メチル-ベンゾフラン-2-カルボニル]-アミノ]-フェノキシ]-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステルを、6,7-ジエトキシ-3-メチル-ベンゾフラン-2-カルボン酸及び3-(4-アミノ-フェノキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステルから調製した。LCMS 計算値  $C_{27}H_{32}N_2O_7$  (m/e) 496, 計測値 497 (M+H)

20

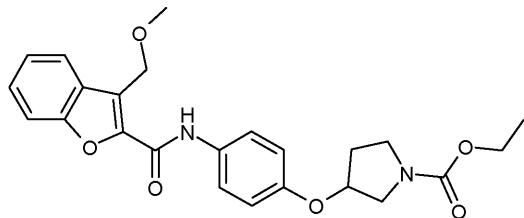
【0185】

実施例 81

3-[4-[3-メトキシメチル-ベンゾフラン-2-カルボニル]-アミノ]-フェノキシ]-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル

【化126】

30



上記実施例と同様にして、3-[4-[3-メトキシメチル-ベンゾフラン-2-カルボニル]-アミノ]-フェノキシ]-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステルを、3-メトキシメチル-ベンゾフラン-2-カルボン酸及び3-(4-アミノ-フェノキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステルから調製した。LCMS 計算値  $C_{24}H_{26}N_2O_6$  (m/e) 438, 計測値 439 (M+H)

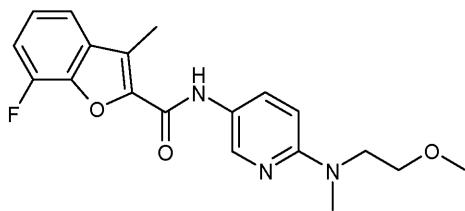
40

【0186】

実施例 82

7-フルオロ-3-メチル-ベンゾフラン-2-カルボン酸{6-[2-(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-ピリジン-3-イル}-アミド

## 【化127】



上記実施例と同様にして、7 - フルオロ - 3 - メチル - ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 { 6 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミノ ] - ピリジン - 3 - イル } - アミドを、7 - フルオロ - 3 - メチル - ベンゾフラン - 2 - カルボン酸及びN<sup>2</sup> - ( 2 - メトキシ - エチル ) - N<sup>2</sup> - メチル - ピリジン - 2 , 5 - ジアミンから調製した。LCMS 計算値 C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (m/e) 357, 計測値 358 (M+H)

10

## 【0187】

## 実施例83

## D G A T リン脂質フラッシュプレートアッセイ

アッセイに以下の材料を使用した：P L フラッシュプレート、リン脂質フラッシュプレート (PerkinElmer、カタログ番号SMP108) ; D A G ( 1 , 2 - ジオレオイル - s n - グリセロール)、0 . 1 % トリトン (Triton) X - 1 0 0 を含有する 1 0 mM懸濁水；<sup>14</sup>C - P a l - C o A (パルミトイール補酵素A、[パルミトイール - 1 - <sup>14</sup>C] )、比活性 5 5 mCi / mmol (PerkinElmer、カタログ番号NEC-555) ; D G A T ペレット (タンパク質濃度 9 . 8 5 mg/ml)。

20

## 【0188】

バッファー水溶液を以下に示すように調製又は購入した：コーティングバッファー (C B) はPerkinElmer (カタログ番号SMP900A) から購入した；反応バッファー (R B) は、5 0 mMトリス - H C l (p H 7 . 5)、1 0 0 mM N a C l、0 . 0 1 % B S A の水溶液を使用した；洗浄バッファー (W B) は 5 0 mMトリス - H C l (p H 7 . 5)、1 0 0 mM N a C l、0 . 0 5 % デオキシコール酸ナトリウム塩の水溶液である；希釈バッファー (D B) は 5 0 mMトリス - H C l (p H 7 . 5)、1 0 0 mM N a C l、1 mM E D T A、0 . 2 % トリトン (Triton) X - 1 0 0 の水溶液を使用した。

30

## 【0189】

1 , 2 - ジオレオイル - s n - グリセロール (D A G、1 0 mmol) をコーティングバッファー (C B) で 5 0 0 μM に希釈した。次に、希釈 D A G 溶液を 3 8 4 - ウエル P L フラッシュプレートに各ウェル 6 0 μl で添加し、室温で 2 日間インキュベートした。その後、コートプレートを使用前に洗浄バッファー (W B) で 2 回洗浄した。1 0 0 % D M S O で、試験化合物を 2 0 0 0 、 6 6 6 . 7 、 2 2 2 . 2 、 7 4 . 1 、 2 4 . 7 、 8 . 2 、 2 . 7 及び 0 . 9 μM に連続希釈した。希釈化合物をさらに反応バッファー (R B) で 1 0 倍希釈した。<sup>14</sup>C - P a l - C o A を R B で 8 . 3 μM に希釈した。D G A T ペレットを希釈バッファー (D B) で 0 . 1 3 mg蛋白 / ml に希釈し、その後直ちに P L フラッシュプレートに添加して、反応を開始した。2 0 μl の R B で希釈した化合物 (又はトータル及びブランクについては R B 中 1 0 % D M S O )、1 5 μl の R B で希釈した<sup>14</sup>C - P a l - C o A 及び 1 5 μl の D B で希釈した D G A T ペレット (ブランクについては D G A T 無しの D B ) を P L フラッシュプレートの各ウェルに移した。反応混合物を 3 7 で 1 時間インキュベーションした。W B で 3 回洗浄して反応を止めた。プレートをTop-sealでシールし、Topcount装置で読み取った。

40

## 【0190】

I C<sub>50</sub> の算出：

各化合物の I C<sub>50</sub> 値を、エクセルテンプレートを使用して求めた。トータル及びブランクのTopcount rpm 読み取り値を 0 % 及び 1 0 0 % 阻害として用いた。化合物存在下での反応のパーセント阻害値を算出し、化合物濃度に対してプロットした。全データを以下

50

に示すように用量反応一部位モデル (Dose Response One Site model (4 パラメーター口ジスティックモデル)) に当てはめた：

【数1】

$(A + ((B-A)/(1+((x/C)^D))))$

【式中、A及びBはそれぞれ曲線の底部及び最上部（最大及び最小阻害）であり、Cはその化合物のIC<sub>50</sub>であり、Dはヒル係数（Hill Coefficient）である】。結果を以下の表1にまとめる：

【0191】

【表1】

表1

10

実施例番号の化合物	DGAT 阻害活性 IC <sub>50</sub> (μM)
1	0.292
2	0.032
3	0.479
4	0.085
5	0.18
6	0.189
7	0.316
8	0.528
9	0.333
10	0.328
11	0.105
12	0.273
13	0.283
14	0.433
15	0.183
16	0.248
17	0.27
18	0.255
19	0.08
20	0.084
21	0.282
22	0.086
23	0.571
24	0.512
25	0.127
26	0.145
27	0.826
28	0.385
29	0.98
30	0.824
31	0.38

20

30

40

32	0.495
33	0.662
34	0.683
35	0.351
36	0.856
37	0.425
38	0.102
39	0.312
40	0.797
41	0.937
42	0.75
43	0.161
44	0.489
45	0.668
46	0.303
47	0.28
48	0.396
49	0.594
50	0.929
51	0.343
52	0.229
53	0.209
54	0.309
55	0.414
56	0.671
57	0.548
58	0.247
59	0.821
60	0.21
61	0.79
62	0.24
63	0.351
64	0.164
65	0.701
66	0.208
67	0.296
68	0.289
69	0.236
70	0.319
71	0.188

10

20

30

40

72	<b>0.117</b>
73	<b>0.09</b>
74	<b>0.064</b>
75	<b>0.372</b>
76	<b>0.058</b>
77	<b>0.057</b>
78	<b>0.848</b>
79	<b>0.94</b>
80	<b>0.583</b>
81	<b>0.72</b>
82	<b>0.43</b>

## 【 0 1 9 2 】

本発明は、上述の本発明の特定の実施態様に限定されるものではなく、特定の実施態様を改変することが可能であり、これについても添付の特許請求の範囲内とすることができるることを理解されたい。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 09/64971
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - C07D 405/00; C07D 409/00 (2010.01) USPC - 546/202; 514/906; 544/376 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 546/202; 514/906; 544/376		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 546/202; 514/906; 544/376 (text search)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Electronic Databases Searched: USPTO WEST (PGPUB, EPAB, JPAB, USPT), Google Search Terms Used: piperazinyl carboximide, diacylglycerol, butyric acid, piperazine derivatives, piperazinyl carboximide, butyric acid, carboxylic, ester		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2004/0019067 A1 (Armistead et al.) 29 January 2004 (29.01.2004), entire document especially page 53, compound # 186; page 27, compound 69	1-52
Y	US 7,094,896 B2 (Ding et al.) 22 August 2006 (22.08.2006), especially col 58, example 23A	1-52
Y	US 3,929,793 A (Popelak et al.) 30 December 1975 (30.12.1975), especially abstract	1-52
Y	US 3,250,771 A (Leonard et al.) 10 May 1966 (10.05.1966), especially col 2, in 50-55	27-33, 51, 52
Y	US 4,066,654 A (Adelstein et al.) 03 January 1978 (03.01.1978), especially col 1, in 9-10	41-46
A	WO 2008/141976 A1 (Böhn et al.) 27 November 2008 (27.11.2008), entire document	1-52
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 06 January 2010 (06.01.2010)	Date of mailing of the international search report 02 APR 2010	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774	

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 333/70 (2006.01)	C 0 7 D 333/70	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 307/86 (2006.01)	C 0 7 D 307/86	
C 0 7 D 307/85 (2006.01)	C 0 7 D 307/85	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/4025 (2006.01)	A 6 1 K 31/4025	

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

(72)発明者 ボーリン, デイビッド・ロバート

アメリカ合衆国、ニュージャージー 07042、モントクレア、ハーバード・ストリート 6

(72)発明者 ヘイデン, スチュアート

アメリカ合衆国、ニュージャージー 07726、マナラパン、セント・アンドリュース・プレイス 380

(72)発明者 チャン, イミン

アメリカ合衆国、ニュージャージー 07470、ウェイン、アガワン・ドライブ 81

(72)発明者 ユン, ウェイヤ

アメリカ合衆国、ニュージャージー 07059、ウォーレン、シューマン・テラス 31

F ターム(参考) 4C037 QA13 QA16

4C063	AA01	BB09	CC06	CC10	CC12	CC62	CC76	CC94	DD03	DD06
DD12	DD29	EE01								
4C086	AA02	AA03	BC13	BC17	BC42	BC50	GA02	GA04	GA07	GA08
GA12	MA01	MA04	NA14	ZA70	ZC20	ZC33	ZC35			
4C204	BB01	CB03	DB26	EB02	FB03	GB24	GB25			