

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7634083号
(P7634083)

(45)発行日 令和7年2月20日(2025.2.20)

(24)登録日 令和7年2月12日(2025.2.12)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 231/56 (2006.01)

C 0 7 D 231/56

E

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/04

C S P

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/14

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/04

1 0 8 A

C 0 7 D 495/04 (2006.01)

C 0 7 D 495/04

1 0 5 A

請求項の数 12 (全122頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2023-512372(P2023-512372)

(86)(22)出願日 令和4年2月25日(2022.2.25)

(65)公表番号 特表2023-536764(P2023-536764
A)

(43)公表日 令和5年8月29日(2023.8.29)

(86)国際出願番号 PCT/KR2022/002802

(87)国際公開番号 WO2022/182205

(87)国際公開日 令和4年9月1日(2022.9.1)

審査請求日 令和5年2月20日(2023.2.20)

(31)優先権主張番号 10-2021-0025694

(32)優先日 令和3年2月25日(2021.2.25)

(33)優先権主張国・地域又は機関
韓国(KR)

早期審査対象出願

(73)特許権者 517423811

aptaバイオ セラピューティクス イン
コーポレイテッドAPTABIO THERAPEUTI
CS INC.大韓民国 16954 キョンギード, ヨ
ンインーシ, キフンーグ, フンドク 1
ーロ 13 タワーーエー0504Tower-A0504, 13, Heu
ngdeok 1-ro, Giheun
g-gu, Yongin-si, Gye
onggi-do 16954, Rep
ublic of Korea

(74)代理人 110002572

弁理士法人平木国際特許事務所

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 新規なピラゾール誘導体

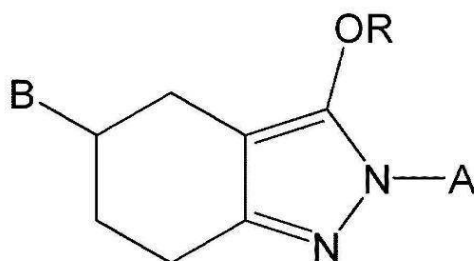
(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記化学式Ⅰの化合物、またはその立体異性体、その溶媒和物、その同位元素変形体、その互変異性体、またはこれらの薬剤学的に許容可能な塩：

【化学式Ⅰ】

【化1】



上記式中、

Aは置換または非置換の5員～20員ヘテロアリールまたは置換または非置換の炭素数5～20のアリールであり、

この時、前記5員～20員ヘテロアリールまたは炭素数5～20のアリールは非置換であるか、またはシアノ、ハロ、炭素数1～6のハロアルキル、ニトロ、 $-C(=O)R_1$ 、 $-C(=O)OR_1$ 、 $-NH-C(=O)R_1$ 、炭素数1～10のアルコキシ、置換また

は非置換の炭素数 1～10 のアルキル、置換または非置換の炭素数 3～8 のシクロアルキル、置換または非置換のアミノ、置換または非置換の炭素数 5～20 のアリール、置換または非置換の 5 員～20 員ヘテロアリールおよび置換または非置換の 5 員～20 員ヘテロシクロアルキルからなる 1、2、3 または 4 種の置換基で置換され、この時、前記 R₁ は水素、重水素、又は炭素数 1～10 のアルキルであり、

隣接する 2 種以上の基は互いに結合して非置換の芳香族炭化水素環を形成することができ、前記芳香族炭化水素環は、N、O および S から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含む 5 員～10 員ヘテロアリール環または炭素数 5～10 のアリール環を形成することができ；

R は水素、重水素、シアノ、ハロ、ニトロ、炭素数 1～6 のハロアルキル、置換または非置換の炭素数 1～10 のアルキル、置換または非置換の炭素数 3～8 のシクロアルキル、置換または非置換の炭素数 5～20 のアリール、置換または非置換の 5 員～20 員ヘテロアリール、または $-C(=O)R_2$ であり、この時、前記 R₂ は炭素数 3～8 のシクロアルキル、炭素数 1～10 のアルキル、炭素数 2～10 のアルケニル、または炭素数 6～10 のアリールであり；

B は、 $-NKM$ または置換または非置換の 5 員～20 員ヘテロアリールまたは置換または非置換の 5 員～20 員ヘテロシクロアルキルであり、

K は、水素、重水素、シアノ、ハロ、ニトロ、炭素数 1～6 のハロアルキル、置換または非置換の炭素数 1～10 のアルキル、非置換の炭素数 1～10 のアルコキシ、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-SO_2R''$ 、置換または非置換の炭素数 3～8 のシクロアルキル、置換または非置換の炭素数 5～20 のアリール、置換または非置換の炭素数 5～20 のアリール炭素数 1～10 のアルキル、置換または非置換の 5 員～20 員ヘテロアリールまたは置換または非置換の 5 員～20 員ヘテロアリール炭素数 1～10 のアルキルであり；

M は、シアノ、ハロ、ニトロ、炭素数 1～6 のハロアルキル置換または非置換の炭素数 1～10 のアルキル、非置換の炭素数 1～10 のアルコキシ、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-SO_2R''$ 、置換または非置換の炭素数 3～8 のシクロアルキル、置換または非置換の炭素数 5～20 のアリール、置換または非置換の炭素数 5～20 のアリール炭素数 1～10 のアルキル、置換または非置換の 5 員～20 員ヘテロアリールまたは置換または非置換の 5 員～20 員ヘテロアリール炭素数 1～10 のアルキルであり；

前記炭素数 1～10 のアルキルは非置換であるか、または重水素、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシル、置換または非置換のアミノ、置換または非置換の炭素数 1～10 のアルキル、置換または非置換の炭素数 1～10 のハロアルキル、置換または非置換の炭素数 1～10 のヒドロキシアルキル、置換または非置換の炭素数 3～8 のシクロアルキル、炭素数 1～10 のアルコキシ、炭素数 1～10 のアルキルスルホニル、炭素数 5～20 のアリールスルホニル、炭素数 5～20 のアリールオキシ、置換または非置換の炭素数 5～20 のアリール、置換または非置換の 5 員～20 員ヘテロアリールおよび置換または非置換の 5 員～20 員ヘテロシクロアルキルからなる群より選択される 1、2、3 または 4 種の置換基で置換され；

前記炭素数 3～8 のシクロアルキルは非置換であるか、または重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシル、置換または非置換のアミノ、置換または非置換の炭素数 5～20 のアリールまたは 5 員～20 員ヘテロアリール、炭素数 1～10 のアルコキシおよび炭素数 1～10 のハロアルキルからなる群より選択される 1、2、3 または 4 種の置換基で置換され、

前記 5 員～20 員ヘテロアリール、5 員～20 員ヘテロシクロアルキル、または炭素数 5～20 のアリールは非置換であるか、または重水素、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-NH-C(=O)R''$ 、置換または非置換のアミノ、置換または非置換の炭素数 1～10 のアルキル、非置換の炭素数 1～10 のアルコキシ、置換または非置換の炭素数 1～10 のハロアルキル、置換または非置換の炭素数 1～10 のヒドロキシアルキル、置換または非置換の炭素数 1～10 のアルキルスルホニル、置換または

10

20

30

40

50

非置換の炭素数 5 ～ 20 のアリアルスルホニル、置換または非置換の炭素数 3 ～ 8 のシクロアルキル、置換または非置換の炭素数 3 ～ 8 のシクロアルキル炭素数 1 ～ 10 のアルキル、置換または非置換の炭素数 5 ～ 20 のアリアル、置換または非置換の炭素数 5 ～ 20 のアリアル炭素数 1 ～ 10 のアルキル、置換または非置換の 5 員～12 員ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の炭素数 1 ～ 10 のアルキル炭素数 3 ～ 8 のシクロアルキルおよび置換または非置換の炭素数 1 ～ 10 のアルキル 5 員～20 員ヘテロシクロアルキルからなる群より選択される 1、2、3 または 4 種の置換基で置換され、

この時、前記 R' および R'' はそれぞれ独立して、水素、重水素、置換または非置換のアミノ、置換または非置換の炭素数 1 ～ 6 のアルキル、置換または非置換の炭素数 2 ～ 6 のアルケニル、置換または非置換の炭素数 2 ～ 6 のアルキニル、置換または非置換の炭素数 3 ～ 8 のシクロアルキル、置換または非置換の炭素数 6 ～ 10 のアリアルまたは置換または非置換の炭素数 6 ～ 10 のアリアル炭素数 1 ～ 6 のアルキルであり、この時、前記炭素数 2 ～ 6 のアルケニル、又は炭素数 2 ～ 6 のアルキニルは非置換であるか、または 1、2、3 または 4 種の炭素数 1 ～ 6 のモノアルキルアミンまたは炭素数 1 ～ 6 のジアルキルアミンで置換され；

前記置換されたアミノ基は、1 種または 2 種の炭素数 1 ～ 10 のアルキル基、炭素数 6 ～ 10 のアリアルまたは炭素数 6 ～ 10 のアリアル炭素数 1 ～ 6 のアルキルで置換され、前記ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリアル環のヘテロ原子は N、S および O から選択される 1 種以上である。

【請求項 2】

前記 A は非置換であるか、または置換された 5 員～12 員ヘテロアリアルまたは炭素数 6 ～ 10 のアリアルであり、この時、前記 5 員～12 員ヘテロアリアルまたは炭素数 6 ～ 10 のアリアルはシアノ、ハロ、炭素数 1 ～ 6 のハロアルキル、ニトロ、 $-C(=O)R_1$ 、 $-C(=O)OR_1$ 、 $-NH-C(=O)R_1$ 、炭素数 1 ～ 6 のアルキル、炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ、炭素数 3 ～ 6 のシクロアルキル、アミノ、炭素数 6 ～ 10 のアリアル、5 員～12 員ヘテロアリアル、および 5 員～12 員ヘテロシクロアルキルからなる群より選択される 1、2、3 または 4 種の置換基で置換され、この時、前記 R₁ は水素、重水素、炭素数 1 ～ 6 のアルキルであり、

隣接する 2 種以上の基は互いに結合して非置換の芳香族炭化水素環を形成することができ、前記芳香族炭化水素環は N、O および S から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含む 5 員～7 員ヘテロアリアル環または炭素数 6 ～ 9 のアリアル環を形成する、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、その溶媒和物、その同位元素変形体、その互変異性体、またはこれらの薬剤学的に許容可能な塩。

【請求項 3】

前記 R は水素、重水素、シアノ、ハロ、ニトロ、非置換であるか、または炭素数 3 ～ 6 のシクロアルキルで置換された炭素数 1 ～ 6 のアルキル、炭素数 1 ～ 6 のハロアルキル、炭素数 3 ～ 6 のシクロアルキル、炭素数 6 ～ 10 のアリアル、5 員～12 員ヘテロアリアル、 $-C(=O)R_2$ であり、この時、前記 R₂ は炭素数 3 ～ 6 のシクロアルキル、炭素数 1 ～ 6 のアルキル、炭素数 2 ～ 6 のアルケニル、または炭素数 6 ～ 10 のアリアルである、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、その溶媒和物、その同位元素変形体、その互変異性体、またはこれらの薬剤学的に許容可能な塩。

【請求項 4】

前記 B は、 $-NKM$ または 5 員～12 員ヘテロアリアルまたは 5 員～12 員ヘテロシクロアルキルであり、この時、前記 5 員～12 員ヘテロアリアルまたは 5 員～12 員ヘテロシクロアルキルは非置換であるか、または 1、2、3 または 4 種の重水素、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-NR_3R_4$ 、炭素数 1 ～ 6 のアルキル、炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ、炭素数 6 ～ 10 のアリアル、 $-C(=O)R_5$ 、 $-SO_2-R_6$ で置換され、

この時、前記炭素数 1 ～ 6 のアルキル、炭素数 1 ～ 6 のアルコキシまたは炭素数 6 ～ 10 のアリアルは非置換であるか、または 1、2、3 または 4 種のヒドロキシ、炭素数 1 ～ 6 のアルキル、炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ、炭素数 6 ～ 10 のアリアルオキシ、または非置

10

20

30

40

50

換または炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 6～10 のアリール炭素数 1～6 のアルキルまたは炭素数 1～6 のアルキルカルボニルで置換された 4 員～12 員ヘテロシクロアルキルで置換され、

前記 R₃ および R₄ はそれぞれ独立して、水素、重水素、 $-C(=O)-R_a$ 、炭素数 1～6 のアルキルまたは炭素数 6～10 のアリールであり、前記炭素数 1～6 のアルキルまたは炭素数 6～10 のアリールは非置換であるか、または 1、2、3 または 4 種のハロ、ヒドロキシ、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシまたは炭素数 6～10 のアリールオキシで置換され、この時、前記 R_a は水素、重水素、炭素数 1～6 のアルキルまたは炭素数 1～6 のハロアルキルであり；

前記 R₅ は $-OR_b$ 、 $-NR_cR_d$ 、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 2～6 のアルケニル、炭素数 2～6 のアルキニル、または炭素数 3～8 のシクロアルキルであり、この時、前記炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 2～6 のアルケニルまたは炭素数 2～6 のアルキニルは非置換であるか、または 1、2、3 または 4 種の炭素数 1～6 のモノアルキルアミンまたは炭素数 1～6 のジアルキルアミンで置換され、この時、前記 R_b、R_c および R_d はそれぞれ独立して、水素、重水素、炭素数 6～10 のアリールまたは炭素数 6～10 のアリール炭素数 1～6 のアルキルであり、

前記 R₆ は炭素数 1～6 のアルキル、非置換または 1、2、3 または 4 種の炭素数 1～6 のアルキルで置換された炭素数 6～10 のアリールであり、

K は、水素、重水素、シアノ、ハロ、ニトロ、炭素数 1～6 のハロアルキル、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシ、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-SO_2-R''$ 、炭素数 3～8 のシクロアルキル、炭素数 6～10 のアリール、炭素数 6～10 のアリール炭素数 1～6 のアルキル、5 員～12 員ヘテロアリール、または 5 員～12 員ヘテロアリール炭素数 1～6 のアルキルであり、この時、前記炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシ、炭素数 6～10 のアリール、炭素数 3～8 のシクロアルキルまたは 5 員～12 員ヘテロアリールは 1、2、3 または 4 種のシアノ、ハロ、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のハロアルキル、炭素数 1～6 のヒドロキシアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシ、炭素数 1～6 のアルキルスルホニル、炭素数 6～10 のアリールスルホニル、 $-C(=O)R_g$ 、5 員～12 員ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ニトロ、または炭素数 6～10 のアリールで置換され、この時、5 員～12 員ヘテロシクリルまたは炭素数 6～10 のアリールは非置換であるか、炭素数 1～6 のアルキルで置換され、

M は、シアノ、ハロ、ニトロ、炭素数 1～6 のハロアルキル、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシ、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-S_2O-R''$ 、炭素数 3～8 のシクロアルキル、炭素数 6～10 のアリール、炭素数 6～10 のアリール炭素数 1～6 のアルキル、5 員～12 員ヘテロアリール、または 5 員～12 員ヘテロアリール炭素数 1～6 のアルキルであり、この時、前記炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシ、炭素数 6～10 のアリール、炭素数 3～8 のシクロアルキルまたは 5 員～12 員ヘテロアリールは 1、2、3 または 4 種のシアノ、ハロ、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のハロアルキル、炭素数 1～6 のヒドロキシアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシ、炭素数 1～6 のアルキルスルホニル、炭素数 6～10 のアリールスルホニル、 $-C(=O)R_g$ 、5 員～12 員ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ニトロ、または炭素数 6～10 のアリールで置換され、この時、5 員～12 員ヘテロシクリルまたは炭素数 6～10 のアリールは非置換であるか、炭素数 1～6 のアルキルで置換され、

前記 R₉ は $-OR_e$ 、 $-NR_eR_f$ 、非置換または 1、2、3 または 4 種の $-NR_eR_f$ で置換された炭素数 2～6 のアルケニル、または炭素数 6～10 のアリールであり、この時、R_e および R_f はそれぞれ独立して、水素、重水素、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 6～10 のアリール、または炭素数 1～6 のアルキルである、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、その溶媒和物、その同位元素変形体、その互変異性体、またはこれらの薬剤学的に許容可能な塩。

【請求項 5】

前記化学式 I の化合物は、下記化学式 I-1 の化合物である、請求項 1 に記載の化合物

10

20

30

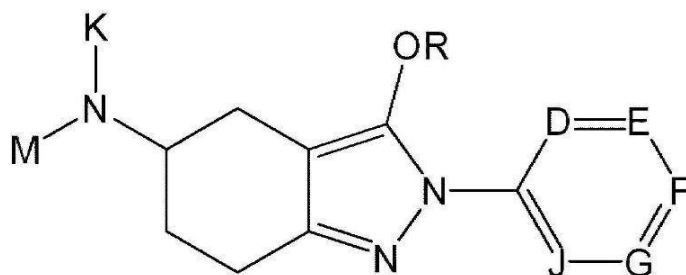
40

50

、またはその立体異性体、その溶媒和物、その同位元素変形体、その互変異性体、またはこれらの薬剤学的に許容可能な塩：

〔化学式 I-1〕

〔化 2-1〕



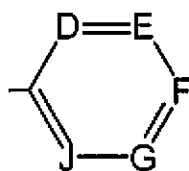
10

上記式中、

K、MおよびRは、前記化学式 I で定義した通りである。

DはCR₁₀、またはN、EはCR₁₁、またはN、FはCR₁₂、またはN、GはCR₁₃、またはN、JはCR₁₄、またはNであり、ただし、前記

〔化 2-2〕



20

中のNは1つ以上であり；

前記R₁₀～R₁₄は同一または異なり、それぞれ独立して、シアノ、ハロ、炭素数1～6のハロアルキル、ニトロ、-C(=O)R₁、-C(=O)OR₁、-NH-C(=O)R₁、炭素数1～10のアルコキシ、置換または非置換の炭素数1～10のアルキル、置換または非置換の炭素数3～8のシクロアルキル、置換または非置換のアミノ、置換または非置換の炭素数5～20のアリール、置換または非置換の5員～12員ヘテロアリールおよび置換または非置換の5員～12員ヘテロシクロアルキルからなる1、2、3または4種の置換基で置換され、この時、前記R₁は水素、重水素、炭素数1～10のアルキルであり、

30

隣接する2種以上の基は互いに結合して非置換の芳香族炭化水素環を形成することができ、前記芳香族炭化水素環はN、O、Sから選択される0、1、2または3個のヘテロ原子を含む5員～10員ヘテロアリール環または炭素数6～10のアリール環を形成することができる。

〔請求項 6〕

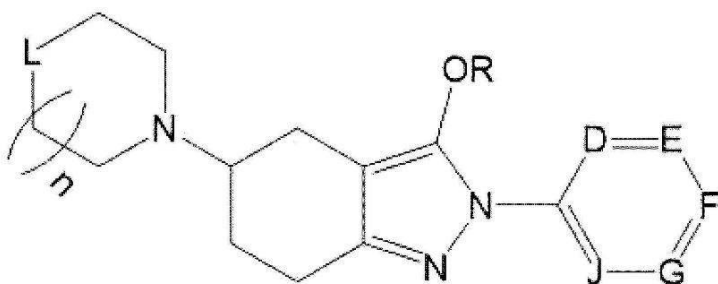
40

前記化学式 I の化合物は、下記化学式 I-2 の化合物である、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、その溶媒和物、その同位元素変形体、その互変異性体、またはこれらの薬剤学的に許容可能な塩：

〔化学式 I-2〕

50

【化 3 - 1】



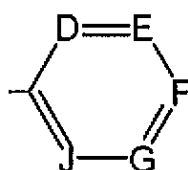
10

上記式中、

R は、前記化学式 I で定義した通りであり；

D は CR_{10} 、または N、E は CR_{11} 、または N、F は CR_{12} 、または N、G は CR_{13} 、または N、J は CR_{14} 、または N、であり、ただし、前記

【化 3 - 2】



20

中の N は 1 つ以上であり；

前記 $R_{10} \sim R_{14}$ は同一または異なり、それぞれ独立して、シアノ、ハロ、炭素数 1 ～ 6 のハロアルキル、ニトロ、 $-C(=O)R_1$ 、 $-C(=O)OR_1$ 、 $-NH-C(=O)R_1$ 、炭素数 1 ～ 10 のアルコキシ、置換または非置換の炭素数 1 ～ 10 のアルキル、置換または非置換の炭素数 3 ～ 8 のシクロアルキル、置換または非置換のアミノ、置換または非置換の炭素数 5 ～ 20 のアリール、置換または非置換の 5 員～12 員ヘテロアリールおよび置換または非置換の 5 員～12 員ヘテロシクロアルキルからなる 1、2、3 または 4 種の置換基で置換され、この時、前記 R_1 は水素、重水素、炭素数 1 ～ 10 のアルキルであり、

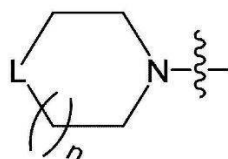
30

隣接する 2 種以上の基は互いに結合して非置換の芳香族炭化水素環を形成することができ、前記芳香族炭化水素環は N、O、S から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含む 5 員～10 員ヘテロアリール環または炭素数 6 ～ 10 のアリール環を形成することができ、

n は 0、1 または 2 の整数であり；

L は CH_2 、NH または O であり、

【化 4】

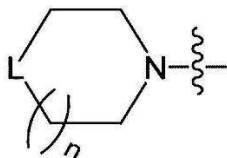


40

は非置換であるか、または 1、2、3 または 4 種の重水素、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-NR_3R_4$ 、炭素数 1 ～ 6 のアルキル、炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ、炭素数 6 ～ 10 のアリール、 $-C(=O)R_5$ 、 $-SO_2-R_6$ で置換され、この時、置換基が 2 種以上である場合、隣接する 2 種以上の基は互いに結合して

50

【化 5】



と共に置換または非置換の 5 員～20 員ヘテロアリールまたは置換または非置換の 5 員～20 員ヘテロシクロアルキルを形成することができ、

この時、前記炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシまたは炭素数 6～10 のアリールは非置換であるか、または 1、2、3 または 4 種のヒドロキシ、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシ、炭素数 6～10 のアリールオキシ、または非置換または炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 6～10 のアリール炭素数 1～6 のアルキルまたは炭素数 1～6 のアルキルカルボニルで置換された 4 員～12 員ヘテロシクロアルキルで置換され、

前記 R₃ および R₄ はそれぞれ独立して、水素、重水素、-C(=O)-R_a、炭素数 1～6 のアルキルまたは炭素数 6～10 のアリールであり、前記炭素数 1～6 のアルキルまたは炭素数 6～10 のアリールは非置換であるか、または 1、2、3 または 4 種のハロ、ヒドロキシ、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシまたは炭素数 6～10 のアリールオキシで置換され、この時、前記 R_a は水素、重水素、炭素数 1～6 のアルキルまたは炭素数 1～6 のハロアルキルであり；

前記 R₅ は -OR_b、-NR_cR_d、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 2～6 のアルケニル、炭素数 2～6 のアルキニル、または炭素数 3～8 のシクロアルキルであり、この時、前記炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 2～6 のアルケニルまたは炭素数 2～6 のアルキニルは非置換であるか、または 1、2、3 または 4 種の炭素数 1～6 のモノアルキルアミンまたは炭素数 1～6 のジアルキルアミンで置換され、この時、前記 R_b、R_c および R_d はそれぞれ独立して、水素、重水素、炭素数 6～10 のアリールまたは炭素数 6～10 のアリール炭素数 1～6 のアルキルであり、

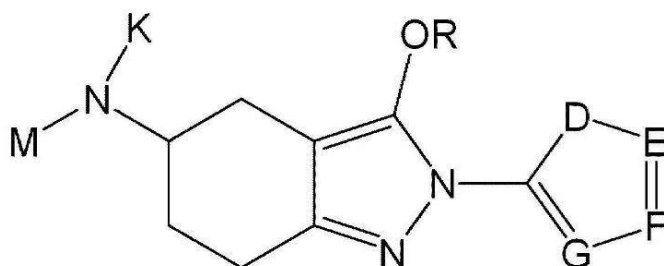
前記 R₆ は炭素数 1～6 のアルキル、非置換または 1、2、3 または 4 種の炭素数 1～6 のアルキルで置換された炭素数 6～10 のアリールである。

【請求項 7】

前記化学式 I の化合物は、下記化学式 I-3 の化合物である、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、その溶媒和物、その同位元素変形体、その互変異性体、またはこれらの薬剤学的に許容可能な塩；

【化学式 I-3】

【化 6-1】



上記式中、

K、M および R は、前記化学式 I で定義した通りであり；

D は O または S、E は C R₁₁、または N、F は C R₁₂、または N、G は C R₁₃、または N であり、ただし、前記

10

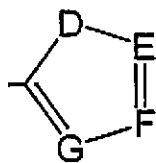
20

30

40

50

【化 6 - 2】



中の N は 1 つ以上であり；

前記 $R_{10} \sim R_{13}$ は同一または異なり、それぞれ独立して、シアノ、ハロ、炭素数 1 ～ 6 のハロアルキル、ニトロ、 $-C(=O)R_1$ 、 $-C(=O)OR_1$ 、 $-NH-C(=O)R_1$ 、炭素数 1 ～ 10 のアルコキシ、置換または非置換の炭素数 1 ～ 10 のアルキル、置換または非置換の炭素数 3 ～ 8 のシクロアルキル、置換または非置換のアミノ、置換または非置換の炭素数 5 ～ 20 のアリール、置換または非置換の 5 員～12 員ヘテロアリールおよび置換または非置換の 5 員～12 員ヘテロシクロアルキルからなる 1、2、3 または 4 種の置換基で置換され、この時、前記 R_1 は水素、重水素、炭素数 1 ～ 10 のアルキルであり、

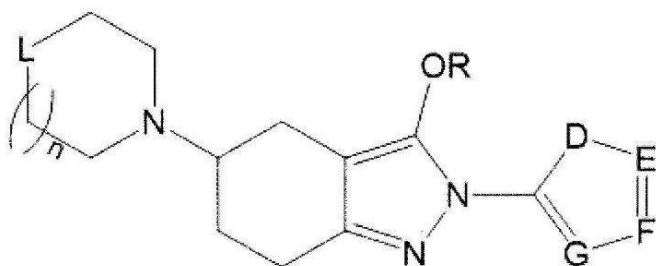
隣接する 2 種以上の基は互いに結合して非置換の芳香族炭化水素環を形成することができ、前記芳香族炭化水素環は N、O、S から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含む 5 員～10 員ヘテロアリール環または炭素数 6 ～ 10 のアリール環を形成することができる。

【請求項 8】

前記化学式 I の化合物は、下記化学式 I - 4 の化合物である、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、その溶媒和物、その同位元素変形体、その互変異性体、またはこれらの薬剤学的に許容可能な塩：

【化学式 I - 4】

【化 7 - 1】

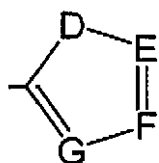


上記式中、

R は、前記化学式 I で定義した通りであり；

D は O または S、E は CR_{11} 、または N、F は CR_{12} 、または N、G は CR_{13} 、または N であり、ただし、前記

【化 7 - 2】



中の N は 1 つ以上であり；

前記 $R_{10} \sim R_{13}$ は同一または異なり、それぞれ独立して、シアノ、ハロ、炭素数 1 ～ 6

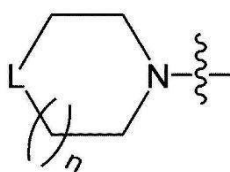
のハロアルキル、ニトロ、 $-C(=O)R_1$ 、 $-C(=O)OR_1$ 、 $-NH-C(=O)R_1$ 、炭素数1～10のアルコキシ、置換または非置換の炭素数1～10のアルキル、置換または非置換の炭素数3～8のシクロアルキル、置換または非置換のアミノ、置換または非置換の炭素数5～20のアリール、置換または非置換の5員～12員ヘテロアリールおよび置換または非置換の5員～12員ヘテロシクロアルキルからなる1、2、3または4種の置換基で置換され、この時、前記 R_1 は水素、重水素、炭素数1～10のアルキルであり、

隣接する2種以上の基は互いに結合して非置換の芳香族炭化水素環を形成することができ、前記芳香族炭化水素環はN、O、Sから選択される0、1、2または3個のヘテロ原子を含む5員～10員ヘテロアリール環または炭素数6～10のアリール環を形成することができ、

n は0、1または2の整数であり；

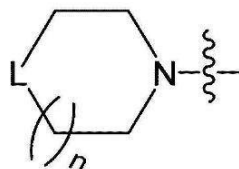
L は CH_2 、 NH または O であり、

【化8】



は非置換であるか、または1、2、3または4種の重水素、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-NR_3R_4$ 、炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルコキシ、炭素数6～10のアリール、 $-C(=O)R_5$ 、 $-SO_2-R_6$ で置換され、この時、置換基が2種以上である場合、隣接する2種以上の基は互いに結合して

【化9】



と共に置換または非置換の5員～20員ヘテロアリールまたは置換または非置換の5員～20員ヘテロシクロアルキルを形成することができ、

この時、前記炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルコキシまたは炭素数6～10のアリールは非置換であるか、または1、2、3または4種のヒドロキシ、炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルコキシ、炭素数6～10のアリールオキシ、または非置換または炭素数1～6のアルキル、炭素数6～10のアリール炭素数1～6のアルキルまたは炭素数1～6のアルキルカルボニルで置換された4員～12員ヘテロシクロアルキルで置換され、

前記 R_3 および R_4 はそれぞれ独立して、水素、重水素、 $-C(=O)-R_a$ 、炭素数1～6のアルキルまたは炭素数6～10のアリールであり、前記炭素数1～6のアルキルまたは炭素数6～10のアリールは非置換であるか、または1、2、3または4種のハロ、ヒドロキシ、炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルコキシまたは炭素数6～10のアリールオキシで置換され、この時、前記 R_a は水素、重水素、炭素数1～6のアルキルまたは炭素数1～6のハロアルキルであり；

前記 R_5 は $-OR_b$ 、 $-NR_cR_d$ 、炭素数1～6のアルキル、炭素数2～6のアルケニル、炭素数2～6のアルキニル、炭素数3～8のシクロアルキルであり、この時、前記炭素数1～6のアルキル、炭素数2～6のアルケニルまたは炭素数2～6のアルキニルは非置換であるか、または1、2、3または4種の炭素数1～6のモノアルキルアミンまたは炭素数1～6のジアルキルアミンで置換され、この時、前記 R_b 、 R_c および R_d はそれぞれ

独立して、水素、重水素、炭素数 6 ～ 10 のアリールまたは炭素数 6 ～ 10 のアリール炭素数 1 ～ 6 のアルキルであり、

前記 R₆ は炭素数 1 ～ 6 のアルキル、非置換または 1、2、3 または 4 種の炭素数 1 ～ 6 のアルキルで置換された炭素数 6 ～ 10 のアリールである。

【請求項 9】

前記化学式 I で表される化合物は、下記化合物 1) ～ 161) の中から選択されることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、その溶媒和物、その同位元素変形体、その互変異性体、またはこれらの薬剤学的に許容可能な塩：

- 1) 5- (ベンジルメチルアミノ) - 2- (ピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
- 2) 5- (ベンジルシクロプロピルアミノ) - 2- (ピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
- 3) 4- { [(3-ヒドロキシ-2- (ピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル) メチルアミノ] メチル}ベンゾニトリル；
- 4) 5- [(4-フルオロベンジル) メチルアミノ] - 2- (ピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
- 5) 5- [(2, 4-ジフルオロベンジル) メチルアミノ] - 2- (ピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
- 6) 5- [(2-クロロベンジル) メチルアミノ] - 2- (ピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
- 7) 5- [(3-クロロベンジル) メチルアミノ] - 2- (ピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
- 8) 5- [メチル- (4-トリフルオロメチルベンジル) アミノ] - 2-ピリジン-2-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
- 9) 5- [メチル- (3-メチルベンジル) アミノ] - 2- (ピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
- 10) 5- [メチル- (3-トリフルオロメチルベンジル) -アミノ] - 2-ピリジン-2-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
- 11) 5- [メチル- (2-トリフルオロメチルベンジル) -アミノ] - 2-ピリジン-2-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
- 12) 5- [(4-メタンスルホニルベンジル) メチルアミノ] - 2- (ピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
- 13) 5- [(3-メトキシベンジル) メチルアミノ] - 2- (ピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
- 14) 5-ピペリジン-1-イル-2- (ピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
- 15) 5-モルホリノ-4-イル-2- (ピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
- 16) 5- (4-メチルピペラジン-1-イル) - 2- (ピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
- 17) 5- (4- (2- (2-ヒドロキシメトキシ) エチル) ピペラジン-1-イル) - 2- (ピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
- 18) 5- (3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル) - 2- (ピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
- 19) 5- [(4-クロロベンジル) メチルアミノ] - 2- (ピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
- 20) 5- (ベンジリエチルアミノ) - 2- (ピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
- 21) 5- (ベンジルプロピルアミノ) - 2- (ピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7

10

20

30

40

50

- テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
 22) 5-(ベンジルブチルアミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-
 テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
 23) 5-[メチル(3-メチルスルホニルベンジル)アミノ]-2-(ピリジン-2-
 イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
 24) 5-[メチル(4-メチルベンジル)アミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-
 4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
 25) 3-{[(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラ
 ヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)メチルアミノ]メチル}ベンゾニトリル；
 26) 5-[(2-メトキシベンジル)-メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル) 10
 -4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
 27) 5-[(3-フルオロベンジル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-
 4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
 28) 5-[(4-メトキシベンジル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-
 4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
 29) 5-[メチル(2-メチルベンジル)アミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4
 ,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
 30) 5-[(2,4-ジクロロベンジル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル
)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
 31) 5-[(3,4-ジクロロベンジル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル) 20
)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
 32) 5-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,
 5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
 33) 5-[メチル(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ]-2
 -(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-
 オール；
 34) 5-{メチル-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-ピリミジン-4-イ
 ルメチル]-アミノ}-2-ピリジン-2-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-
 インダゾール-3-オール；
 35) 5-{[(3-(ヒドロキシメチル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)イ
 ミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]メチルアミノ}-2-(ピリジン-2
 -イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール； 30
 36) 5-{メチル[3-メチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ
 [1,2-a]ピリジン-2-イル]メチルアミノ}-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,
 6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
 37) 5-{メチル[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピ
 リジン-2-イル]メチルアミノ}-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テト
 ラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
 38) シクロプロピル[4-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,
 6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル]メタノン； 40
 39) 5-(ベンジルメチルアミノ)-2-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イ
 ル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
 40) 5-(ベンジルメチルアミノ)-2-(5-クロロピリジン-2-イル)-4,5
 ,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
 41) 5-(ベンジルメチルアミノ)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2
 -イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
 42) 5-(ベンジルメチルアミノ)-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-4,5
 ,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；
 43) 5-(ベンジルメチルアミノ)-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-4,
 5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール； 50

- 44) 6 - (5 - (ベンジルメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4, 5, 6, 7 - テトラ
ヒドロ - 2 H - インダゾール - 2 - イル) ニコチノニトリル ;
- 45) 5 - (ベンジルメチルアミノ) - 2 - (6 - メチル - 4 - トリフルオロメチルピリ
ジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール ;
- 46) 5 - (ベンジルアミノ) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラ
ヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール ;
- 47) 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 5 - [(ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ] - 4
, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール ;
- 48) 5 - [メチル (ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ] - 2 - (ピリジン - 2 - イル
) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール ;
- 49) 5 - [メチル (ピリジン - 4 - イルメチル) アミノ] - 2 - (5 - トリフルオロメ
チルピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 -
オール ;
- 50) 2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 5 - [メチル (ピリジン - 4 - イルメチ
ル) アミノ] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール ;
- 51) 5 - [メチル (ピリジン - 4 - イルメチル) アミノ] - 2 - (ピリジン - 2 - イル
) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール ;
- 52) 2 - (4 - ブロモフェニル) - 5 - [メチル (ピリジン - 4 - イルメチル) アミノ
] - 4, 5, 6, 7, - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール ;
- 53) 5 - (ベンジルメチルアミノ) - 2 - (チエノ [3, 2 - c] ピリジン - 4 - イル
) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール ;
- 54) 2 - (6 - アミノピリジン - 2 - イル) - 5 - (ベンジルメチルアミノ) - 4, 5
, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール ;
- 55) 5 - フェニルアミノ - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒド
ロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール ;
- 56) 5 - [(2, 5 - ジメチルフェニル) アミノ] - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4
, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール ;
- 57) 5 - [(4 - ニトロフェニル) アミノ] - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5,
6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール ;
- 58) 5 - [(4 - メトキシフェニル) アミノ] - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5
, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール ;
- 59) 5 - (フェニルアミノ) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラ
ヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール ;
- 60) 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 5 - (キノリン - 3 - イルアミノ) - 4, 5, 6,
7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール ;
- 61) 5 - [メチル (ナフタレン - 2 - イルメチル) アミノ] - 2 - (ピリジン - 2 - イ
ル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール ;
- 62) 5 - [(イソキノリン - 3 - イルメチル) メチルアミノ] - 2 - (ピリジン - 2 -
イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール ;
- 63) 5 - [メチル (キノリン - 6 - イルメチル) アミノ] - 2 - (ピリジン - 2 - イル
) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール ;
- 64) 5 - [(イソキノリン - 3 - イルメチル) アミノ] - 2 - (ピリジン - 2 - イル)
- 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール ;
- 65) 5 - [メチル (ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ] - 2 - フェニル - 4, 5, 6
, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール ;
- 66) 5 - [エチル (ピリジン - 4 - イルメチル) アミノ] - 2 - (ピリジン - 2 - イル
) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール ;
- 67) 5 - [(3 - ジメチルアミノベンジル) アミノ] - 2 - (ピリジン - 2 - イル) -
4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール ;
- 68) 5 - [(4 - ジメチルアミノベンジル) アミノ] - 2 - (ピリジン - 2 - イル) -

10

20

30

40

50

- 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-オール;
- 69) 5-[(3-ジメチルアミノベンジル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 70) 5-[(4-ジメチルアミノ)ベンジルメチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 71) 5-[(2-ジメチルアミノ)ベンジルメチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 72) 5-(ベンジルメチルアミノ)-2-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 73) 4-[(5-ベンジルメチルアミノ)-3-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル]安息香酸; 10
- 74) 5-(ベンジルメチルアミノ)-2-(4-ブロモフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 75) 5-(ベンジルメチルアミノ)-2-(2-クロロフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 76) 5-(ベンジルメチルアミノ)-2-(2-メトキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 77) 2-(2-クロロフェニル)-5-[(3-ジメチルアミノベンジル)メチルアミノ]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 78) 4-((3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)(メチル)アミノ)メチル安息香酸; 20
- 79) 4-((3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)(メチル)アミノ)メチルベンズアミド;
- 80) 4-((3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)(メチル)アミノ)メチル-N-メチルベンズアミド;
- 81) 4-((3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)(メチル)アミノ)メチル-N, N-ジメチルベンズアミド;
- 82) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール; 30
- 83) 2-(6-クロロピリジン-2-イル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 84) 2-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 85) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 86) 2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール; 40
- 87) 2-(ピリジン-2-イル)-5-(4-(ピリジン-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 88) 5-((4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 89) 1-(4-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-オン;
- 90) 2-(ピリジン-2-イル)-5-(4-(キノリン-6-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 91) 5-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5 50

- , 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 92) 5-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 93) 5-(フェネチルアミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 94) 2-(4-クロロフェニル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 95) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 96) 2-(ピリジン-2-イル)-5-(ピロリジン-1-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 97) 1-(4-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン;
- 98) (E)-4-(ジメチルアミノ)-1-(4-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-オン;
- 99) (E)-4-(ジメチルアミノ)-N-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)-N-メチルブタ-2-エナミド;
- 100) 5-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 101) 2-(4-ブromoフェニル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 102) 2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 103) 4-(3-ヒドロキシ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)ベンゾニトリル;
- 104) 5-(4-フェネチルピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 105) 5-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 106) 5-(4-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 107) 5-(4-(3-フェニルプロピル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 108) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピリミジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 109) 5-(ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 110) 5-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 111) 5-(4-(フェニルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 112) 2-(ピリジン-2-イル)-5-(4-トシルピペラジン-1-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 113) 4-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミド;
- 114) ベンジル4-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7

10

20

30

40

50

-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート;
 115) 2-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-5-(4-メチルピペラジン
 -1-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
 116) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(チアゾール-2-イル)-4
 , 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
 117) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(オキサゾール-2-イル)-
 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
 118) 2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-(4-メチルピペラジ
 ン-1-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
 119) 2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-(4-メチルピペラ
 ジン-1-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
 120) 2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-(4-メチルピペラ
 ジン-1-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
 121) 5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(ピリミジン-2-イル)-4, 5,
 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
 122) 5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-ピロール-2-
 イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
 123) 5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5
 -イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
 124) 5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-
 5-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
 125) 5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(オキサゾール-2-イル)-4, 5
 , 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
 126) 2-(ピリジン-2-イル)-5-(4-(p-トリル)ピペラジン-1-イル
)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
 127) 5-(4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジ
 ン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
 128) 5-(4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピ
 リジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
 129) 5-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン
 -2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
 130) 1-(4-(4-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6
 , 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル
)エタン-1-オン;
 131) 5-(4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ピペラジン-1-イル)-2
 -(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-
 オール;
 132) 5-(4-(4-フェノキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジ
 ン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
 133) 5-(4-(ピペリジン-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピ
 リジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
 134) 5-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イ
 ル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾ
 ール-3-オール;
 135) 5-(4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-
 イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾ
 ール-3-オール;
 136) 1-(4-(4-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5,
 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル
)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;

10

20

30

40

50

- 137) N-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ベンズアミド;
- 138) N-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルアセトアミド;
- 139) 1-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)-3-フェニル尿素;
- 140) 1-ベンジル-3-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)尿素;
- 141) N-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;
- 142) N-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド;
- 143) ベンジル(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)カルバメート;
- 144) 2-(5-フルオロ-4-モルホリノピリミジン-2-イル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 145) N-ベンジル-3-メトキシ-N-メチル-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-アミン;
- 146) N-ベンジル-3-(シクロプロピルメトキシ)-N-メチル-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-アミン;
- 147) 5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イルシクロプロパンカルボキシレート;
- 148) 5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イルアクリレート;
- 149) 5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イルベンゾエート;
- 150) 2-(5-(ベンジル(メチル)アミノ)-3-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)ピリミジン-5-カルボン酸;
- 151) メチル2-(5-(ベンジル(メチル)アミノ)-3-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)ニコチネート;
- 152) N-(6-(5-(ベンジル(メチル)アミノ)-3-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド;
- 153) 5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 154) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピリミジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 155) 2-(5-クロロピリジジン-3-イル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 156) 2-(ピリジン-2-イル)-5-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 157) 5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(5-ニトロピリミジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 158) 5-(4-ヒドロキシベンジル(メチル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 159) 5-(メチル(4-ニトロベンジル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 160) 5-(3-(エチル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-2-(ピリジ

10

20

30

40

50

ン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール; および

161) 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(1-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド。

【請求項10】

前記塩は、塩酸、酒石酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、コハク酸、シュウ酸、安息香酸、酒石酸、フマル酸、マンデル酸、プロピオン酸、クエン酸、乳酸、グリコール酸、グルコン酸、ガラクトロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、グルクロン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、炭酸、バニリン酸、およびヨウ化水素酸からなる群より選択される1種以上の酸によって誘導された塩形態; ナトリウム塩; カリウム塩; カルシウム塩; 銀塩; 臭化水素酸塩; 硫酸水素塩; リン酸水素塩; リン酸二水素塩; コハク酸塩、クエン酸塩; メシラート塩またはトシレート塩であることを特徴とする、請求項1に記載の化合物またはその塩。

【請求項11】

有効成分として請求項1~9のいずれか一項に記載の化合物またはその薬剤学的に許容可能な塩および薬剤学的に許容可能な担体を含む酸化性ストレスに関連する疾患を予防、改善または治療するための、薬学的組成物であり、

前記酸化性ストレスに関連する疾患は、癌; 関節リウマチ、骨関節炎、肺炎、肝炎、炎症性大腸疾患、腸内腸炎、糸球体腎炎、胃炎、血管炎、脾臓炎、腹膜炎、気管支炎、心筋炎、脳炎、アレルギー性接触性皮膚炎、糖尿病性炎症、感染性炎症、および自己免疫性疾患から選択される炎症性疾患; 肝線維症、肝硬変症、小腸線維症、大腸線維症、胃線維症、肺線維症、皮膚線維症、表皮線維症、皮膚硬化症/全身硬化症、心臓線維症、および腎臓線維症から選択される線維症性疾患; パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、多発性硬化症、虚血性および外傷性脳損傷から選択される退行性神経疾患; 双極性障害、発達障害、自閉性障害、アスペルガー症候群、レット障害(Rett's disorder)、視覚障害、視神経症、注意欠如多動性障害(ADHD)、てんかん、気分障害、トゥレット障害または総合失調症から選択される神経系疾患; 肝疾患; 皮膚疾患; 原因ミトコンドリア病、アルパーズ症候群、バース症候群、慢性進行性外眼筋麻痺症候群(CPEO)、長鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症(LCAD)、MELAS症候群、レーベル遺伝性視神経症(LHON)、リー症候群(Leigh disease)、MEGDEL症候群(Leigh-like Syndrome)、ルフト病(Luft disease)、ピアソン病(Pearson syndrome)、神経性薄弱運動失調網膜色素変性症(NARP)、Co-Q10欠乏症、赤色ぼろ線維を伴うミオクロヌスてんかん(MERRF)、ミトコンドリアDNA枯渇症候群(MDS)、致死性乳児性心筋症(LIC)、ミトコンドリア神経胃腸管性脳症症候群、β酸化異常症、フリードライヒ運動失調症(Friedreich's Ataxia FA)、カーンズセイヤー症候群(Kearns-Sayre Syndrome, KSS)、および乳酸アシドーシス(lactic acidosis)から選択されるミトコンドリア病; 老化; 慢性アルコール中毒; 幹細胞機能障害; 跛行(claudication); 肥満、糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化症、末梢血管疾患(myocardial infarction)、虚血性灌流、心筋梗塞または脳卒中から選択される代謝症候群; ダウン症候群; 不妊症; ミオパチー(myopathy)、筋ジストロフィー、心筋症、脳筋症および脊髄性筋萎縮症から選択される筋関連疾患; 慢性疲労; および網膜線維化症、黄斑変性、糖尿病性網膜症、白内障および新生血管緑内障から選択される網膜疾患からなる群より選択される、薬学的組成物。

【請求項12】

前記薬剤学的に許容可能な担体は、賦形剤、希釈剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、界面活性剤、乳化剤、懸濁剤、および希釈剤からなる群より選択される1種以上であることを特

徴とする、請求項 1 1 に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、酸化性ストレス抑制活性に優れた新規なピラゾール誘導体、より詳しくは、優れた酸化性ストレス抑制活性により多様な関連疾患に対する予防、改善または治療活性を示す新規なピラゾール誘導体、その光学異性体、その立体異性体、その溶媒和物、その同位元素変形体、その互変異性体、またはその薬学的に許容可能な塩、これらの製造方法、およびこれらを含む薬学的組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

酸化性ストレス (oxidative stress) は、生体内の生体分子、細胞、組織で活性酸素種または活性窒素種の生産と抗酸化防御機序が均衡を失って活性酸素種または活性窒素種の生産が相対的に過剰になる現象を意味し、このとき、通常、細胞損傷、組織損傷がもたらされる。

【0003】

活性酸素種 (reactive oxygen species、ROS) は、酸素が有する化学的特性によって生産される酸素遊離基 (oxygen free radical) およびこれらに由来する酸素化合物で、superoxide anion (O_2^-)、過酸化水素 (Hydrogen peroxide: H_2O_2)、水酸基 ($OH\cdot$)、alkoxyl 基 ($RO\cdot$)、peroxyl 基 ($ROO\cdot$) などを総称する。

【0004】

このような活性酸素種は、化学的に非常に不安定で反応性が高いため、生体内で酵素触媒反応、ミトコンドリア内の電子伝達、細胞シグナル伝達系と遺伝子発現、転写因子の活性化および生体分子、細胞、組織などに広範囲な酸化的損傷を与えることによって、周囲に炎症を誘発し、組織線維化の主要因子として関与する。このような酸化的損傷は、人体の全組織で各種疾病を誘発する。具体的には、皮膚、腎臓、心臓、関節、肺、脳、血管、腸管、眼などの組織での癌発生および発生した癌の進行に関与することが知られているだけでなく、心血管疾患、炎症、線維化疾患、糖尿病などほぼすべての疾病で重要に作用することが知られている。

【0005】

最近、腫瘍微小環境と癌細胞との相互作用が腫瘍成長、転移、抗癌剤耐性の発現に主な役割を果たすことが知られているが、このとき、癌関連線維芽細胞 (Cancer Associated Fibroblast; CAF) が重要に作用する。癌関連線維芽細胞は ROS によって活性化されることによって腫瘍免疫回避を促進して、癌の悪性化および転移に作用すると知られている。したがって、最近、癌治療の新たなターゲットとして癌関連線維芽細胞が台頭している。

【0006】

肝線維化が進行する患者の肝組織では、TGF- β 1 刺激で肝細胞の ROS の生成増加が誘発されることによって、線維化に重要な collagen と α SMA の発現が増加することが報告された。特発性肺線維症の患者の肺組織で ROS によって肺線維化症が悪化することが報告された。

【0007】

脳は新陳代謝が非常に高い組織であるので、酸化損傷に非常に弱い。したがって、多様な神経退行性疾患 (パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、多発性硬化症、虚血性および外傷性脳損傷など) の治療のために ROS を効果的に除去するための研究が多く進められたものの、成功できなかった。最近、ROS がこのような脳疾患の重要因子として究明されたことによって、ROS 阻害による治療の可能性が報告された。

【0008】

ケロイドは、皮膚の結合組織が病的に増殖して硬い隆起を作り、表皮が薄くなって光沢を帯び、やや赤く見える良性腫瘍疾患の一種である。ケロイドの発病および悪化も TGF- β 刺激によって生成された ROS による結合組織成長因子 (connective tissue growth factor、CTGF) の過発現がその理由の一つであることが報告された。

【0009】

糖尿病の場合、長い期間高血糖状態が持続するにつれて、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症などの合併症を伴うことがあるが、ROS が合併症の発生において重要な役割を果たすことが知られている。つまり、高血糖が ROS の生成増加をもたらし、このとき発生した ROS は、腎細胞および網膜細胞の死滅を誘導する一連の過程により糖尿病性腎症 (diabetic nephropathy) および糖尿病性網膜症 (diabetic retinopathy) などを誘発することがある。

10

また、ケロイド疾患で観察されたように、眼の網膜においても CTGF 遺伝子が過発現する場合、網膜線維化症および黄斑変性などを誘発すると報告された。

【0010】

したがって、本発明者らは、酸化性ストレスの生成を抑制する分子的機序を利用して酸化性ストレスによる癌、炎症性疾患、線維症性疾患、退行性神経疾患、肝疾患、皮膚疾患または網膜疾患などに対する治療剤を開発できることに着目して研究した結果、本発明の新規なピラゾール誘導体が ROS 生成抑制活性に優れていることを見出して、酸化性ストレスに関連する多様な疾病の治療に使用できることを確認することによって、本発明を完成した。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【文献】国際公開第 2016-207785 号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明は、ピラゾール基盤の化学式 I の化合物、その光学異性体、その立体異性体、その溶媒和物、その同位元素変形体、その互変異性体、またはこれらの薬剤学的に許容可能な塩を提供することを目的とする。

30

【0013】

本発明は、化学式 I の化合物、またはその立体異性体、その溶媒和物、その同位元素変形体、その互変異性体、またはこれらの薬剤学的に許容可能な塩および薬剤学的に許容可能な担体を含む薬学的組成物を提供することを目的とする。

【0014】

本発明は、化学式 I の化合物、またはその立体異性体、その溶媒和物、その同位元素変形体、その互変異性体、またはこれらの薬剤学的に許容可能な塩を用いて ROS の生成を調節する方法を提供することを目的とする。

【0015】

40

本発明は、化学式 I の化合物、またはその立体異性体、その溶媒和物、その同位元素変形体、その互変異性体、またはこれらの薬剤学的に許容可能な塩を個体に投与して酸化性ストレスに関連する疾病を治療する方法を提供することを目的とする。

【0016】

本発明は、化学式 I の化合物、またはその立体異性体、その溶媒和物、その同位元素変形体、その互変異性体、またはこれらの薬剤学的に許容可能な塩を製造する方法を提供することを目的とする。

【0017】

本発明は、酸化性ストレスに関連する疾病の予防、改善または治療のための薬学的組成物の製造のための化学式 I の化合物、溶媒和物、立体異性体またはその薬剤学的に許容可

50

能な塩の用途を提供することを目的とする。

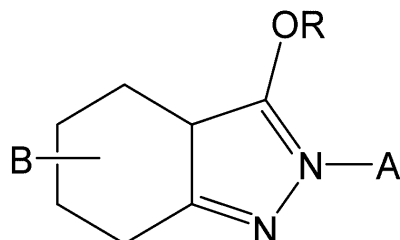
【課題を解決するための手段】

【0018】

上記目的を達成するために、本発明の一側面は、新規なピラゾール誘導体である下記化学式Ⅰで表される化合物、またはその立体異性体、その溶媒和物、その同位元素変形体、その互変異性体、またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【化学式Ⅰ】

【化1】



10

上記式中、A、BおよびRは以下で定義した通りである。

【0019】

本発明の一側面は、酸化性ストレスに関連する疾患の予防、改善または治療用に使用される前記化学式Ⅰで表される化合物、溶媒和物、立体異性体またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

20

【0020】

本発明の一側面は、有効成分として前記化学式Ⅰで表される化合物、溶媒和物、立体異性体またはその薬学的に許容可能な塩および許容可能な担体を含む酸化性ストレスに関連する疾患を治療するための薬学的組成物を提供する。

【0021】

また、本発明は、前記化学式Ⅰで表される化合物、溶媒和物、立体異性体またはその薬学的に許容可能な塩を有効量で治療が必要な対象に投与することを含む酸化性ストレスに関連する疾患を治療する方法を提供する。

【0022】

また、本発明は、酸化性ストレスに関連する疾病の予防または治療のための薬学組成物の製造のための化学式Ⅰの化合物、溶媒和物、立体異性体またはその薬学的に許容可能な塩の用途を提供する。

30

【発明の効果】

【0023】

本発明に係る新規なピラゾール誘導体およびこれを含む薬学的組成物は、酸化性ストレスに関連する疾患に優れた効果を提供する。

【0024】

また、前記新規なピラゾール誘導体は、多様な細胞において酸化性ストレスおよびαSMAの生成を効果的に抑制し、特に、酸化性ストレスによる癌、炎症性疾患、線維症性疾患、退行性神経疾患、肝疾患、皮膚疾患または網膜疾患などを効果的に改善する効果を有する。

40

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図1】合成例の化合物がLX-2およびNHLF細胞でPMAによって誘導されたROS生成を抑制する効果を示す図である。

【図2】合成例3の化合物がN27細胞でα-synuclein preformed fibril (PFF)で誘導されたROS生成を抑制する効果を示す図である。

【図3a】合成例の化合物（図3a：化合物1、23および12）がHFF細胞でTGF

50

β 1 によって誘導された α S M A の発現を抑制する効果を示す図である。

【図 3 b】合成例の化合物（図 3 b : 5、14 および 33）が H F F 細胞で T G F β 1 によって誘導された α S M A の発現を抑制する効果を示す図である。

【図 4】合成例の化合物 1 が多様な細胞で T G F β 1 によって誘導された α S M A の発現を抑制する効果を示す図である。

【図 5】合成例の化合物が P . C A F 細胞で I L 6 の発現を抑制する効果を示す図である。

【図 6】合成例の化合物が P . C A F 細胞で I L 8 の発現を抑制する効果を示す図である。

【図 7】合成例の化合物が H F F 細胞で T G F β 1 によって誘導された c o l l a g e n g e l c o n t r a c t i o n を抑制する効果を示す図である。

【図 8】合成例の化合物が L X 2、N H L F、A R P E 19 および K E L - F i b 細胞で L P S によって誘導された I L 1 β の発現を抑制する効果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0026】

以下、本発明をより詳細に説明する。

【0027】

別途定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語は、本発明が属する技術分野における当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。また、本明細書に記載された数値は、特に明記しない限り「約」の意味を含むものと見なされる。本明細書で言及されるすべての刊行物およびその他参考文献はその全体が参考としてここに組み込まれている。

以下、本明細書で使用される残基の定義を説明する。また、別途定義されない限り、残基は当業者によって一般に理解される意味で使用される。

【0028】

本明細書で使用される用語「独立して」は、1 つ以上の置換基が多数の可能な置換基から選択される場合、これらの置換基は互いに同一または異なることを意味する。

【0029】

本明細書において、用語「アルキル」は脂肪族炭化水素ラジカルであり、直鎖状または分岐状の 1 個の飽和炭化水素基を意味する。別途定義されない限り、前記アルキル基は、一般に、1 ~ 10 個、1 ~ 8 個、1 ~ 6 個、1 ~ 4 個または 1 ~ 3 個の炭素原子を含む。アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル（例えば、n - プロピルおよびイソプロピル）、ブチル（例えば、n - ブチル、イソブチル、および t - ブチル）、ペンチル（例えば、n - ペンチル、イソペンチル、およびネオペンチル）、n - ヘキシル、n - ヘプチル、n - オクチル、n - ノニルおよび n - デシルを含む。

【0030】

本明細書において、用語「アルケニル」は、1 つ以上の炭素 - 炭素二重結合を含む脂肪族炭化水素ラジカルであり、線状および分岐状炭化水素ラジカルをすべて含む。例えば、「アルケニル」はビニル、アリル、ブター 1 - エニルまたはブター 2 - エニルである。

【0031】

本明細書において、用語「アルキニル」は、1 つ以上の炭素 - 炭素三重結合を含む脂肪族炭化水素ラジカルであり、線状および分岐状炭化水素ラジカルをすべて含む。例えば、「アルキニル」はエチニル、プロピニルまたはブチニルである。

【0032】

本明細書において、用語「ハロアルキル」は、1 つ以上のハロゲン置換基を有するアルキル基を意味する。ハロアルキルは、- C F ₃、- C ₂ F ₅、- C H F ₂、- C C l ₃、- C H C l ₂、および - C ₂ C l ₅ を含む。別途定義されない限り、前記ハロアルキル基は、一般に、1 ~ 6 個、1 ~ 5 個、1 ~ 4 個または 1 ~ 3 個の炭素原子を含み、他の置換基によって追加的に置換されていてもよい。

【0033】

本明細書において、用語「アルコキシ」は、直鎖、分岐鎖もしくは環鎖であってもよい。アルコキシ基の炭素数は特に限定されないが、炭素数 1 ~ 10 個、1 ~ 8 個、1 ~ 6 個

10

20

30

40

50

、1～4個または1～3個であることが好ましい。具体的には、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、イソペンチルオキシなどであってもよいが、これらに限定されるものではない。

本明細書において、用語「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、単独でまたは他の用語と組み合わせて-OHを意味する。

本明細書において、用語「アミノ」は-NH₂を意味する。

本明細書において、用語「ハロ」、「ハロゲン」および「ハロゲン化合物」はフッ素、塩素、臭素およびヨウ素である。

【0034】

本明細書において、用語「シクロアルキル」は、環化したアルキル、アルケニルおよびアルキニル基を含む非芳香性炭素環を示す。前記シクロアルキル基は、単環もしくは多環を含むことができる。前記多環は、例えば、2個、3個または4個の縮合環を有するものである。別途定義されない限り、前記シクロアルキル基は、一般に、3～10個、または3～7個の環炭素原子を含む。シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニルなどを含み、他の置換基によって追加置換されていてもよい。

【0035】

本明細書において、用語「アリール」は、単環もしくは多環を有する芳香族炭化水素基を意味し、他の置換基によって追加的に置換されていてもよい。ここで、多環とは、アリール基が他の環基と直接連結されるか、または縮合した基を意味する。ここで、他の環基とは、アリール基であってもよいが、他の種類の環基、例えば、シクロアルキル基、ヘテロアリール基などであってもよい。前記多環は、例えば、2個、3個または4個の環を有するものであってもよい。別途定義されない限り、前記アリール基は、一般に、5～20個、6～15個、6～12個、または6～10個の炭素環原子を有する。前記アリール基は、例えば、フェニル、ナフチル（例えば、ナフチル-1-イルおよびナフチル-2-イル）、ピフェニル、アントラセニル、フェナントレニルなどを含み。

【0036】

本明細書において、用語「ヘテロ環」は、指定された数の環状原子を含有する芳香族、飽和または部分不飽和のモノ-、ビ-、ジ-またはポリ-環システムを示し、N、OおよびSから選択される1つ以上のヘテロ原子を含む。環構成員、ここでヘテロ環は、環状原子（CまたはNであってもよい）を介して基本分子に連結される。二環式システムは1, 1-縮合（スピロ）、1, 2-縮合（フューズ）または1, >2-縮合（ブリッジヘッド）に連結される。

【0037】

本明細書において、用語「ヘテロアリール」は、N、OおよびSから選択される1つ以上のヘテロ原子を環構成員として有する1価の芳香性基を意味する。ヘテロアリール基は、単環あるいは多環構造を含む。前記多環は、例えば、2個、3個または4個の縮合環を有するものであってもよい。別途定義されない限り、前記ヘテロアリール基は、一般に、3～10個、3～7個、または3～5個の環状原子を含む。前記ヘテロアリール基は、1個、2個または3個のヘテロ原子を含むものであってもよい。ヘテロアリール基は、例えば、フラニル、ピリジル、*N*-オキソピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル（*furyl*）、キノリル、イソキノリル（*isoquinolyl*）、ジヒドロイソキノリル（*dihydroisoquinolyl*）チエニル（*thienyl*）、イミダゾリル、フラニル（*furanyl*）、チアゾリル（*thiazolyl*）、インドリル、ピリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、フリニル、ベンズイミダゾリル、インドリニルなどを含み、他の置換基によって追加置換されていてもよい。

10

20

30

40

50

【0038】

本明細書において、用語「ヘテロシクロアルキル」は、N、OおよびSの中から選択される1つ以上、例えば、1～4個、1～3個、または1～2個のヘテロ原子を含有する3～10個の炭素環構成員を有する単環、二環、三環またはヘテロシクロアルキルである。また、本発明に係るヘテロシクロはまた、縮合または架橋されたヘテロシクロアルキルであってもよい。非芳香族環の例としては、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロ、テトラヒドロフラン、ピロール、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロピラゾロピリジニル、モルホリニル、インドリニル、アゼチオモルホリニルなどが挙げられる。

10

【0039】

ヘテロシクロアルキル置換基の結合は、炭素原子またはヘテロ原子を介して結合する。ヘテロシクロアルキル基は、1つ以上の上述した基を介して1つ以上の好ましい基で任意に置換される。別途定義されない限り、ヘテロシクロアルキルは4～12員ヘテロシクロアルキル、好ましくは4～10員ヘテロシクロアルキル、より好ましくは4～7員ヘテロシクロアルキルである。

【0040】

本明細書において、用語「アリールアルキル」は、アリール基によって置換されたアルキル基である。「アリール」および「アルキル」については上記で定義した通りである。

20

【0041】

本明細書において、用語「ヘテロアリールアルキル」は、ヘテロアリール基によって置換されたアルキル基である。「ヘテロアリール」および「アルキル」については上記で定義した通りである。

【0042】

本明細書において、用語「アルキルヘテロシクロアルキル」は、アルキル基によって置換されたヘテロシクロアルキル基である。「アルキル」および「ヘテロシクロアルキル」については上記で定義した通りである。

【0043】

本明細書において、前記「置換または非置換のアミン基」は、モノアルキルアミン基、 $-NH_2$ 、ジアルキルアミン基からなる群より選択され、「アルキル」については上記で定義した通りである。前記置換または非置換のアミン基の具体例としては、 NH_2 、メチルアミン基、ジメチルアミン基、エチルアミン基、ジエチルアミン基などがあるが、これらに限定されるものではない。

30

【0044】

本明細書において、前記「アルキレン基」は、アルキル基に結合位置が2つあるもの、つまり、2価の基を意味する。これらは、それぞれ2価の基であることを除けば、前述したアルキル基の説明が適用可能である。

【0045】

本明細書において、用語「置換」は、化合物の炭素原子に結合した水素原子が他の置換基で置換されることを意味し、置換される位置は水素原子の置換される位置つまり、置換基が置換可能な位置であれば限定されず、2以上置換される場合、2以上の置換基は互いに同一または異なり、同一または異なる2以上の置換基が連結されて置換されていてもよい。

40

【0046】

本明細書において、用語「置換のアルキル」は、炭素数1～10の直鎖または分岐のアルキルの炭素原子に次の置換基で置換された形態である。具体的には、重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシル、置換または非置換のアミン、置換または非置換の炭素数5～20のアリールまたは炭素数5～20のヘテロアリール、炭素数1～5のアルコキ

50

シ、炭素数 1～5 のハロアルキルから選択される 1 個以上の置換基、もしくは同一または異なる 2 以上の置換基が連結されて置換された形態である。例示的な置換基としては、トリフルオロメチル、ハロゲン、シアノ、メトキシ、カルボキシル、メチル、アミノ、ニトロ、ジメチルアミノ、シクロプロピル置換されたイミダゾール、ピリジン、置換または非置換のスルホニルなどを使用することができるが、これらに限定されない。

【0047】

本明細書の用語「置換のシクロアルキル」は、炭素数 3～8 のシクロアルキルに、重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシル、置換または非置換のアミン、置換または非置換の炭素数 5～20 のアリールまたは炭素数 5～20 のヘテロアリール、炭素数 1～5 のアルコキシ、炭素数 1～5 のハロアルキルから選択される 1 個以上の置換基、もしくは同一または異なる 2 以上の置換基が連結されて置換された形態である。例示的な置換基としては、トリフルオロメチル、ハロゲン、シアノ、メトキシ、カルボキシル、メチル、アミノ、ニトロ、ジメチルアミノ、シクロプロピル置換されたイミダゾール、置換または非置換のスルホニルなどを使用することができるが、これらに限定されない。

【0048】

本明細書の用語「置換のアリール」または「置換のヘテロアリール」は、炭素数 5～20 のアリールまたは炭素数 5～50 のヘテロアリールに、重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシル、置換または非置換のアミン、炭素数 1～5 のアルコキシ、炭素数 1～5 のハロアルキル、炭素数 1～10 のアルキル、炭素数 3～8 のシクロアルキルまたは炭素数 3～8 のヘテロシクロアルキル、炭素数 3～8 のシクロアルキル炭素数 1～10 のアルキル、炭素数 5～20 のアリール炭素数 1～10 のアルキルから選択される 1 個以上の置換基、もしくは同一または異なる 2 以上の置換基が連結されて置換された形態である。例示的な置換基としては、トリフルオロメチル、ハロゲン、シアノ、メトキシ、カルボキシル、メチル、アミノ、ニトロ、ジメチルアミノ、シクロプロピル置換されたイミダゾール、メチルピペラジン置換されたイミダゾピリミジン、置換または非置換のスルホニルなどを使用することができるが、これらに限定されない。

【0049】

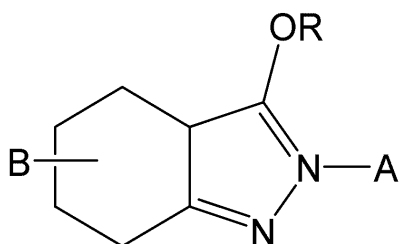
本明細書において、「隣接した」基は、当該置換基が置換された原子と直接連結された原子に置換された置換基、当該置換基と立体構造的に最も近く位置する置換基、または当該置換基が置換された原子に置換された他の置換基を意味する。例えば、ベンゼン環におけるオルト (ortho) 位に置換された 2 個の置換基、および脂肪族環における同じ炭素で置換された 2 個の置換基は、互いに「隣接した」基と解釈される。化合物に関連して使用される場合、「有効量」は、本明細書に記載された通り対象体に疾患を治療または予防することに効果的な量である。

化合物

【0050】

前記目的を達成するために、本発明においては、下記化学式 I の化合物、またはその立体異性体、その溶媒和物、その同位元素変形体、その互変異性体、またはこれらの薬剤学的に許容可能な塩を提供する：

【化 2】



上記式中、

A は置換または非置換の 5 員～20 員ヘテロアリールまたは置換または非置換の炭素数 5

～20のアリールであり、

【0051】

この時、前記5員～20員ヘテロアリールまたは炭素数5～20のアリールは非置換であるか、またはシアノ、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-C(=O)R_1$ 、 $-C(=O)OR_1$ 、 $-NH-C(=O)R_1$ 、炭素数1～10のアルコキシ、置換または非置換の炭素数1～10のアルキル、置換または非置換の炭素数3～8のシクロアルキル、置換または非置換のアミン、置換または非置換の炭素数5～20のアリール、置換または非置換の5員～20員ヘテロアリールおよび置換または非置換の5員～20員ヘテロシクロアルキルからなる1、2、3または4種の置換基で置換され、この時、前記 R_1 は水素、重水素、炭素数1～10のアルキルであり、

【0052】

隣接する2種以上の基は互いに結合して置換または非置換の芳香族炭化水素環を形成することができ、前記芳香族炭化水素環は、N、OおよびSから選択される0、1、2または3個のヘテロ原子を含む5員～10員ヘテロアリール環または炭素数5～10のアリール環を形成することができ、

【0053】

Rは水素、重水素、シアノ、ハロ、ニトロ、ハロアルキル、置換または非置換の炭素数1～10のアルキル、置換または非置換の炭素数3～8のシクロアルキル、置換または非置換の炭素数5～20のアリール、置換または非置換の5員～20員ヘテロアリール、または $-C(=O)R_2$ であり、この時、前記 R_2 は炭素数3～8のシクロアルキル、炭素数1～10のアルキル、炭素数2～10のアルケニル、または炭素数6～10のアリールであり、

Bは、 $-NKM$ または置換または非置換の5員～20員ヘテロアリールまたは置換または非置換の5員～20員ヘテロシクロアルキルであり、

【0054】

KおよびMはそれぞれ独立して、水素、重水素、シアノ、ハロ、ニトロ、ハロアルキル、置換または非置換の炭素数1～10のアルキル、置換または非置換の炭素数1～10のアルコキシ、置換または非置換の炭素数3～8のシクロアルキル、置換または非置換の炭素数5～20のアリール、置換または非置換の炭素数5～20のアリール炭素数1～10のアルキル、置換または非置換の5員～20員ヘテロアリールまたは置換または非置換の5員～20員ヘテロアリール炭素数1～10のアルキルである。

【0055】

前記炭素数1～10のアルキルは非置換であるか、または重水素、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシル、置換または非置換のアミノ、置換または非置換の炭素数1～10のアルキル、置換または非置換の炭素数1～10のハロアルキル、置換または非置換の炭素数1～10のヒドロキシアルキル、置換または非置換の炭素数3～8のシクロアルキル、炭素数1～10のアルコキシ、炭素数1～10のアルキルスルホニル、炭素数5～20のアリールスルホニル、炭素数5～20のアリールオキシ、置換または非置換の炭素数5～20のアリール、置換または非置換の5員～20員ヘテロアリールおよび置換または非置換の5員～20員ヘテロシクロアルキルからなる群より選択される1、2、3または4種の置換基で置換され得る。

【0056】

前記炭素数3～8のシクロアルキルは非置換であるか、または重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシル、置換または非置換のアミン、置換または非置換の炭素数5～20のアリールまたは5員～20員ヘテロアリール、炭素数1～10のアルコキシおよび炭素数1～10のハロアルキルからなる群より選択される1、2、3または4種の置換基で置換され、

【0057】

前記5員～20員ヘテロアリール、5員～20員ヘテロシクロアルキル、または炭素数5～20のアリールは非置換であるか、または重水素、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-C(=$

10

20

30

40

50

O) R' 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-NH-C(=O)R''$ 、置換または非置換のアミノ、置換または非置換の炭素数 1～10 のアルキル、置換または非置換の炭素数 1～10 のアルコキシ、置換または非置換の炭素数 1～10 のハロアルキル、置換または非置換の炭素数 1～10 のヒドロキシアルキル、置換または非置換の炭素数 1～10 のアルキルスルホニル、置換または非置換の炭素数 5～20 のアリールスルホニル、置換または非置換の炭素数 3～8 のシクロアルキル、置換または非置換の炭素数 3～8 のシクロアルキル炭素数 1～10 のアルキル、置換または非置換の炭素数 5～20 のアリール、置換または非置換の炭素数 5～20 のアリール炭素数 1～10 のアルキル、置換または非置換の 5 員～12 員ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の炭素数 1～10 のアルキル炭素数 3～8 のシクロアルキルおよび置換または非置換の炭素数 1～10 のアルキル 5 員～20 員ヘテロシクロアルキルからなる群より選択される 1、2、3 または 4 種の置換基で置換され、

10

【0058】

この時、前記 R' および R'' はそれぞれ独立して、水素、重水素、置換または非置換のアミン、置換または非置換の炭素数 1～6 のアルキル、置換または非置換の炭素数 2～6 のアルケニル、置換または非置換の炭素数 2～6 のアルキニル、置換または非置換の炭素数 3～8 のシクロアルキル、置換または非置換の炭素数 6～10 のアリールまたは置換または非置換の炭素数 6～10 のアリール炭素数 1～6 のアルキルであり；
 前記置換されたアミノ基は、1 種または 2 種の炭素数 1～10 のアルキル基で置換され、
 前記ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール環のヘテロ原子は N、S および O から選択される 1 種以上、または 1～4 種、1～3 種または 1～2 種であり得る。

20

具体的な一態様として、

【0059】

前記 A は非置換であるか、または置換された 5 員～12 員ヘテロアリールまたは炭素数 6～10 のアリールであり、この時、前記 5 員～12 員ヘテロアリールまたは炭素数 6～10 のアリールは、シアノ、ハロ、炭素数 1～6 のハロアルキル、ニトロ、 $-C(=O)R_1$ 、 $-C(=O)OR_1$ 、 $-NH-C(=O)R_1$ 、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシ、炭素数 3～6 のシクロアルキル、アミノ、炭素数 6～10 のアリール、5 員～12 員ヘテロアリール、および 5 員～12 員ヘテロシクロアルキルからなる群より選択される 1、2、3 または 4 種の置換基で置換され、この時、前記 R_1 は水素、重水素、炭素数 1～6 のアルキルであり、

30

【0060】

隣接する 2 種以上の置換基は互いに結合して置換または非置換の芳香族炭化水素環を形成することができ、前記芳香族炭化水素環は、N、O および S から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含む 5 員～7 員ヘテロアリール環または炭素数 6～9 のアリール環を形成することができる。

【0061】

具体的な一態様として、前記 A は N、O および S からなる群より選択される 1、2、3 または 4 のヘテロ原子を有する 5 員～10 員ヘテロアリールまたは炭素数 6～9 のアリールであり得る。

【0062】

具体的な一態様において、前記 A はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル、チアゾリル、フェニルまたはチエノ [3, 2] ピリジニルであり得る。

40

【0063】

具体的な一態様において、前記 A は 1 種、2 種、3 種または 4 種の炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシ、F、Cl、Br、I、シアノ、アミノ、ニトロ、 $-C(=O)R_1$ 、 $-C(=O)OR_1$ 、 $-NH-C(=O)R_1$ 、5 員～12 員ヘテロシクロアルキルで置換され、この時、前記 R_a は水素、重水素、炭素数 1～6 のアルキルであり得る。

【0064】

具体的な一態様において、前記 A は 1 種、2 種、3 種または 4 種のメチル、エチル、ブ

50

ロピル、ブチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、F、Cl、Br、I、シアノ、アミノ、ニトロ、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-NH-C(=O)CH_3$ 、モルホリノ、またはピペリジノで置換され得る。

【0065】

具体的な一態様において、前記Rは水素、重水素、シアノ、ハロ、ニトロ、非置換であるか、または炭素数3～6のシクロアルキルで置換された炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のハロアルキル、炭素数3～6のシクロアルキル、炭素数6～10のアリール、5員～12員ヘテロアリール、 $-C(=O)R_2$ であり、この時、前記 R_2 は炭素数3～6のシクロアルキル、炭素数1～6のアルキル、炭素数2～6のアルケニル、または炭素数6～10のアリールである。

具体的な一態様において、前記 R_2 はシクロプロピル、メチル、エチル、プロピル、エテニル、プロベニル、またはフェニルであり得る。

【0066】

具体的な一態様において、前記Rは水素、重水素、シアノ、ハロ、ニトロ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピルメチル、 CF_3 、 $-C(=O)-$ シクロプロピル、 $-C(=O)-$ エテニル、またはベンゾイルであり得る。

【0067】

具体的な一態様において、前記Bは、 $-NKM$ または5員～12員ヘテロアリールまたは5員～12員ヘテロシクロアルキルであり、この時、前記5員～12員ヘテロアリールまたは5員～12員ヘテロシクロアルキルは非置換であるか、または1、2、3または4種の重水素、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-NR_3R_4$ 、炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルコキシ、炭素数6～10のアリール、 $-C(=O)R_5$ 、 $-SO_2-R_6$ で置換され、

【0068】

この時、前記炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルコキシまたは炭素数6～10のアリールは非置換であるか、または1、2、3または4種のヒドロキシ、炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルコキシ、炭素数6～10のアリールオキシ、または非置換または炭素数1～6のアルキル、炭素数6～10のアリール炭素数1～6のアルキルまたは炭素数1～6のアルキルカルボニルで置換された4員～12員ヘテロシクロアルキルで置換され、

【0069】

前記 R_3 および R_4 はそれぞれ独立して、水素、重水素、 $-C(=O)-R_a$ 、炭素数1～6のアルキルまたは炭素数6～10のアリールであり、前記炭素数1～6のアルキルまたは炭素数6～10のアリールは非置換であるか、または1、2、3または4種のハロ、ヒドロキシ、炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルコキシまたは炭素数6～10のアリールオキシで置換され、この時、前記 R_a は水素、重水素、炭素数1～6のアルキルまたは炭素数1～6のハロアルキルであり；

【0070】

前記 R_5 は $-OR_b$ 、 $-NR_cR_d$ 、炭素数1～6のアルキル、炭素数2～6のアルケニル、炭素数2～6のアルキニル、炭素数3～8のシクロアルキルであり、この時、前記炭素数1～6のアルキル、炭素数2～6のアルケニルまたは炭素数2～6のアルキニルは非置換であるか、または1、2、3または4種の炭素数1～6のモノアルキルアミンまたは炭素数1～6のジアルキルアミンで置換され、この時、前記 R_b 、 R_c および R_d はそれぞれ独立して、水素、重水素、炭素数6～10のアリールまたは炭素数6～10のアリール炭素数1～6のアルキルであり、

前記 R_6 は炭素数1～6のアルキル、非置換または1、2、3または4種の炭素数1～6のアルキルで置換された炭素数6～10のアリールであり、

【0071】

KおよびMはそれぞれ独立して、水素、重水素、シアノ、ハロ、ニトロ、炭素数1～6のハロアルキル、炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルコキシ、炭素数3～8の

10

20

30

40

50

シクロアルキル、炭素数 6～10 のアリール、炭素数 6～10 のアリール炭素数 1～6 のアルキル、5 員～12 員ヘテロアリール、5 員～12 員ヘテロアリール炭素数 1～6 のアルキルであり、この時、前記炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシ、炭素数 6～10 のアリール、炭素数 3～8 のシクロアルキルまたは 5 員～12 員ヘテロアリールは 1、2、3 または 4 種のシアノ、ハロ、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のハロアルキル、炭素数 1～6 のヒドロキシアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシ、炭素数 1～6 のアルキルスルホニル、炭素数 6～10 のアリールスルホニル、 $-NR_7R_8$ 、 $-C(=O)R_9$ 、5 員～12 員ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数 6～10 のアリールで置換され、この時、5 員～12 員ヘテロシクリルまたは炭素数 6～10 のアリールは非置換であるか、炭素数 1～6 のアルキルで置換され、

【0072】

前記 R_9 は $-OR_e$ 、 $-NR_eR_f$ 、非置換または 1、2、3 または 4 種の $-NR_eR_f$ で置換された炭素数 2～6 のアルケニル、または炭素数 6～10 のアリールであり、この時、 R_e および R_f はそれぞれ独立して、水素、重水素、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 6～10 のアリール、または炭素数 1～6 のアルキルである。

【0073】

具体的な一態様として、B は N、O および S からなる群より選択される 1 種～3 種のヘテロ原子を有する 5 員～10 員ヘテロアリールまたは 5 員～10 員ヘテロシクロアルキルであり、これらは前記で言及された置換基によって置換または非置換され得る。

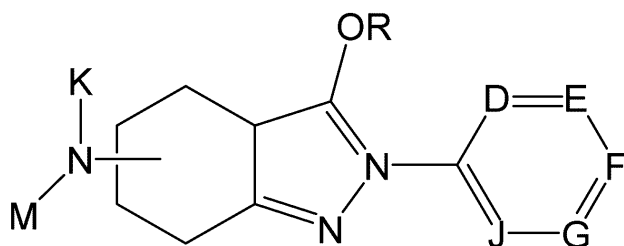
【0074】

具体的な一態様として、B はピロリジン、ピペラジン、ジヒドロイソキノリン、モルホリンまたはピペリジンであり、これらは前記で言及された置換基によって置換または非置換され得る。

具体的な一態様として、前記化学式 I の化合物は、下記化学式 I-1 の化合物であり得る：

〔化学式 I-1〕

〔化 3〕



上記式中、

K、M および R は、前記化学式 I で定義した通りである。

【0075】

D は CR_{10} 、N、O または S、E は CR_{11} 、N、O または S、F は CR_{12} 、N、O または S、G は CR_{13} 、N、O または S、J は CR_{14} 、N、O または S であり、ただし、N、O および S は 1 つ以上であり；

【0076】

前記 $R_{10} \sim R_{14}$ は同一または異なり、それぞれ独立して、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-C(=O)R_1$ 、 $-C(=O)OR_1$ 、 $-NH-C(=O)R_1$ 、炭素数 1～10 のアルコキシ、置換または非置換の炭素数 1～10 のアルキル、置換または非置換の炭素数 3～8 のシクロアルキル、置換または非置換のアミン、置換または非置換の炭素数 5～20 のアリール、置換または非置換の 5 員～12 員ヘテロアリールおよび置換または非置換の 5 員～12 員ヘテロシクロアルキルからなる 1、2、3 または 4 種の置換基で置換され、この時、前記 R_1 は水素、重水素、炭素数 1～10 のアルキルであり、

【0077】

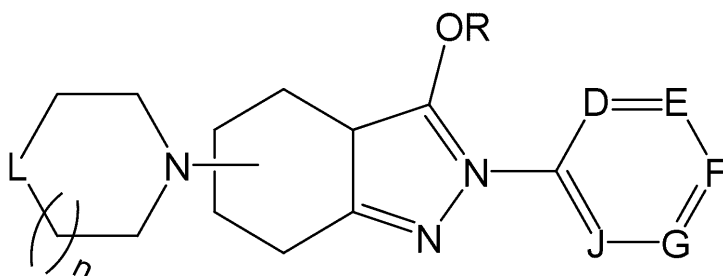
隣接する 2 種以上の基は互いに結合して置換または非置換の芳香族炭化水素環を形成す

ることができ、前記芳香族炭化水素環はN、O、Sから選択される0、1、2または3個のヘテロ原子を含む5員～10員ヘテロアリール環または炭素数6～10のアリール環を形成することができる。

具体的な一態様として、前記化学式Ⅰの化合物は、下記化学式Ⅰ-2の化合物であり得る：

【化学式Ⅰ-2】

【化4】



10

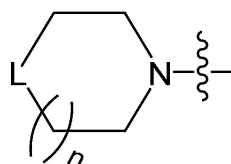
上記式中、

R、D、E、F、GおよびJは、前記化学式Ⅰ-1で定義した通りであり；

nは0、1または2の整数であり；

LはCH₂、NHまたはOであり、

【化5】

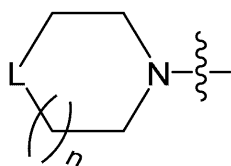


20

は非置換であるか、または1、2、3または4種の重水素、ハロ、シアノ、ニトロ、-N R₃ R₄、炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルコキシ、炭素数6～10のアリール、-C(=O) R₅、-SO₂-R₆で置換され、

この時、置換基が2種以上である場合、隣接する2種以上の置換基は互いに結合して

【化6】



30

と共に置換または非置換の5員～20員ヘテロアリールまたは置換または非置換の5員～20員ヘテロシクロアルキルを形成することができ、

【0078】

この時、前記炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルコキシまたは炭素数6～10のアリールは非置換であるか、または1、2、3または4種のヒドロキシ、炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルコキシ、炭素数6～10のアリールオキシ、または非置換または炭素数1～6のアルキル、炭素数6～10のアリール炭素数1～6のアルキルまたは炭素数1～6のアルキルカルボニルで置換された4員～12員ヘテロシクロアルキルで置換され、

【0079】

前記R₃およびR₄はそれぞれ独立して、水素、重水素、-C(=O)-R_a、炭素数1～6のアルキルまたは炭素数6～10のアリールであり、前記炭素数1～6のアルキルまたは炭素数6～10のアリールは非置換であるか、または1、2、3または4種のハロ、

40

50

ヒドロキシ、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシまたは炭素数 6～10 のアリールオキシで置換され、この時、前記 R_a は水素、重水素、炭素数 1～6 のアルキルまたは炭素数 1～6 のハロアルキルであり；

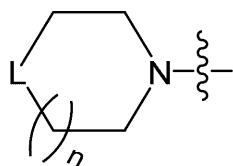
【0080】

前記 R₅ は -OR_b、-NR_cR_d、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 2～6 のアルケニル、炭素数 2～6 のアルキニル、炭素数 3～8 のシクロアルキルであり、この時、前記炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 2～6 のアルケニルまたは炭素数 2～6 のアルキニルは非置換であるか、または 1、2、3 または 4 種の炭素数 1～6 のモノアルキルアミンまたは炭素数 1～6 のジアルキルアミンで置換され、この時、前記 R_b、R_c および R_d はそれぞれ独立して、水素、重水素、炭素数 6～10 のアリールまたは炭素数 6～10 のアリール炭素数 1～6 のアルキルであり、

前記 R₆ は炭素数 1～6 のアルキル、非置換または 1、2、3 または 4 種の炭素数 1～6 のアルキルで置換された炭素数 6～10 のアリールである。

具体的な一態様において、前記

【化 7】

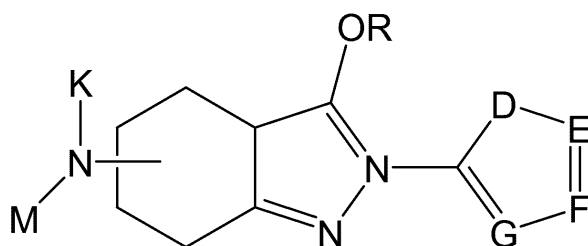


の L が置換される場合、L が CH₂ または NH であり、このうち、H の 1 種または 2 種が前記置換基によって置換され得る。

具体的な一態様として、前記化学式 I の化合物は、下記化学式 I-3 の化合物であり得る：

【化学式 I-3】

【化 8】



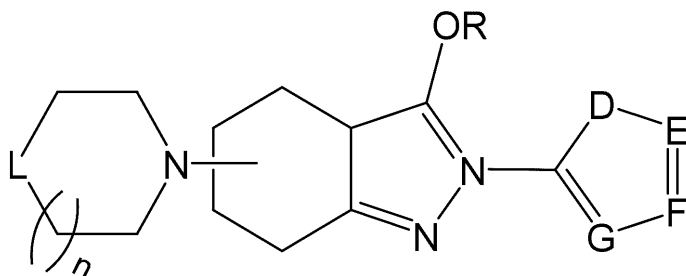
上記式中、

K、M、R、D、E、F および G は、前記化学式 I-1 で定義した通りである。

具体的な一態様として、前記化学式 I の化合物は、下記化学式 I-4 の化合物であり得る：

【化学式 I-4】

【化 9】



上記式中、

L、n、R、D、E、F および G は、前記化学式 I-2 で定義した通りである。

【0081】

具体的な一態様として、本発明に係る化学式Ⅰの化合物は、下記化合物1)～161)からなる群より選択される1つ以上であり得るが、これらに限定されるものではない。

1) 5-(ベンジルメチルアミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

2) 5-(ベンジルシクロプロピルアミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

【0082】

3) 4-{[(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)メチルアミノ]メチル}ベンゾニトリル；

4) 5-[(4-フルオロベンジル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

5) 5-[(2,4-ジフルオロベンジル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

6) 5-[(2-クロロベンジル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

7) 5-[(3-クロロベンジル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

【0083】

8) 5-[メチル-(4-トリフルオロメチルベンジル)アミノ]-2-ピリジン-2-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

9) 5-[メチル-(3-メチルベンジル)アミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

【0084】

10) 5-[メチル-(3-トリフルオロメチルベンジル)-アミノ]-2-ピリジン-2-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

【0085】

11) 5-[メチル-(2-トリフルオロメチルベンジル)-アミノ]-2-ピリジン-2-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

【0086】

12) 5-[(4-メタンスルホニルベンジル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

13) 5-[(3-メトキシベンジル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

14) 5-ピペリジン-1-イル-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

15) 5-モルホリノ-4-イル-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

16) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

【0087】

17) 5-(4-(2-(2-ヒドロキシメトキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

【0088】

18) 5-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

19) 5-[(4-クロロベンジル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

20) 5-(ベンジリエチルアミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-

10

20

30

40

50

テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

21) 5-(ベンジルプロピルアミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

22) 5-(ベンジルブチルアミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

【0089】

23) 5-[メチル(3-メチルスルホニルベンジル)アミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

24) 5-[メチル(4-メチルベンジル)アミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

【0090】

25) 3-{[(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)メチルアミノ]メチル}ベンゾニトリル；

26) 5-[(2-メトキシベンジル)-メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

27) 5-[(3-フルオロベンジル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

28) 5-[(4-メトキシベンジル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

29) 5-[メチル(2-メチルベンジル)アミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

30) 5-[(2,4-ジクロロベンジル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

31) 5-[(3,4-ジクロロベンジル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

32) 5-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

【0091】

33) 5-[メチル(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

【0092】

34) 5-((3-(ヒドロキシメチル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)(メチル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

【0093】

35) 5-{[(3-(ヒドロキシメチル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]メチルアミノ}-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

【0094】

36) 5-{メチル[3-メチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチルアミノ}-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

【0095】

37) 5-{メチル[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチルアミノ}-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

【0096】

38) シクロプロピル[4-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル]メタン

10

20

30

40

50

ン；

【0097】

39) 5- (ベンジルメチルアミノ) - 2- (5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

40) 5- (ベンジルメチルアミノ) - 2- (5-クロロピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

【0098】

41) 5- (ベンジルメチルアミノ) - 2- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

42) 5- (ベンジルメチルアミノ) - 2- (6-メチルピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

43) 5- (ベンジルメチルアミノ) - 2- (3-フルオロピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

44) 6- (5- (ベンジルメチルアミノ) - 3-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル) ニコチノニトリル；

【0099】

45) 5- (ベンジルメチルアミノ) - 2- (6-メチル-4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

46) 5- (ベンジルアミノ) - 2- (ピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

47) 2- (ピリジン-2-イル) - 5- [(ピリジン-2-イルメチル) アミノ] - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

48) 5- [メチル (ピリジン-2-イルメチル) アミノ] - 2- (ピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

【0100】

49) 5- [メチル (ピリジン-4-イルメチル) アミノ] - 2- (5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

【0101】

50) 2- (5-クロロピリジン-2-イル) - 5- [メチル (ピリジン-4-イルメチル) アミノ] - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

51) 5- [メチル (ピリジン-4-イルメチル) アミノ] - 2- (ピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

【0102】

52) 2- (4-ブロモフェニル) - 5- [メチル (ピリジン-4-イルメチル) アミノ] - 4, 5, 6, 7, -テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

53) 5- (ベンジルメチルアミノ) - 2- (チエノ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

54) 2- (6-アミノピリジン-2-イル) - 5- (ベンジルメチルアミノ) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

55) 5-フェニルアミノ-2- (ピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

56) 5- [(2, 5-ジメチルフェニル) アミノ] - 2- (ピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

57) 5- [(4-ニトロフェニル) アミノ] - 2- (ピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

58) 5- [(4-メトキシフェニル) アミノ] - 2- (ピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

59) 5- (フェニルアミノ) - 2- (ピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

10

20

30

40

50

60) 2- (ピリジン-2-イル) -5- (キノリン-3-イルアミノ) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

【0103】

61) 5- [メチル (ナフタレン-2-イルメチル) アミノ] -2- (ピリジン-2-イル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

【0104】

62) 5- [(イソキノリン-3-イルメチル) メチルアミノ] -2- (ピリジン-2-イル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

63) 5- [メチル (キノリン-6-イルメチル) アミノ] -2- (ピリジン-2-イル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

64) 5- [(イソキノリン-3-イルメチル) アミノ] -2- (ピリジン-2-イル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

65) 5- [メチル (ピリジン-2-イルメチル) アミノ] -2-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

66) 5- [エチル (ピリジン-4-イルメチル) アミノ] -2- (ピリジン-2-イル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

67) 5- [(3-ジメチルアミノベンジル) アミノ] -2- (ピリジン-2-イル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

68) 5- [(4-ジメチルアミノベンジル) アミノ] -2- (ピリジン-2-イル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-オール;

【0105】

69) 5- [(3-ジメチルアミノベンジル) メチルアミノ] -2- (ピリジン-2-イル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

【0106】

70) 5- [(4-ジメチルアミノ) ベンジルメチルアミノ] -2- (ピリジン-2-イル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

【0107】

71) 5- [(2-ジメチルアミノ) ベンジルメチルアミノ] -2- (ピリジン-2-イル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

72) 5- (ベンジルメチルアミノ) -2-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

73) 4- [(5-ベンジルメチルアミノ) -3-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル] 安息香酸;

74) 5- (ベンジルメチルアミノ) -2- (4-ブromoフェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

75) 5- (ベンジルメチルアミノ) -2- (2-クロロフェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

76) 5- (ベンジルメチルアミノ) -2- (2-メトキシフェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

【0108】

77) 2- (2-クロロフェニル) -5- [(3-ジメチルアミノベンジル) メチルアミノ] -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

【0109】

78) 4- (((3-ヒドロキシ-2- (ピリジン-2-イル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル) (メチル) アミノ) メチル) 安息香酸;

【0110】

79) 4- (((3-ヒドロキシ-2- (ピリジン-2-イル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル) (メチル) アミノ) メチル) ベンズアミド;

【0111】

80) 4- (((3-ヒドロキシ-2- (ピリジン-2-イル) -4, 5, 6, 7-テ

10

20

30

40

50

トラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル) (メチル) アミノ) メチル) -N-メチル
ベンズアミド;

【0112】

81) 4-((3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テ
トラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル) (メチル) アミノ) メチル) -N,N-ジ
メチルベンズアミド;

【0113】

82) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)
ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
10

83) 2-(6-クロロピリジン-2-イル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)
)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

【0114】

84) 2-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(
4-メチルピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾー
ル-3-オール;

【0115】

85) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(チエノ[3,2-c]ピリジ
ン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

【0116】

86) 2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-5-(4-メチルピペラジン-1-
イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

【0117】

87) 2-(ピリジン-2-イル)-5-(4-(ピリジン-2-イルメチル)ピペラ
ジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

88) 5-(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5
,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

【0118】

89) 1-(4-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-
テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル)ブタ-2-エン
-1-オン;

【0119】

90) 2-(ピリジン-2-イル)-5-(4-(キノリン-6-イルメチル)ピペラ
ジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

91) 5-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5
,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

92) 5-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラ
ヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

93) 5-(フェネチルアミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テト
ラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

94) 2-(4-クロロフェニル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4,5
,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

【0120】

95) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)
フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

96) 2-(ピリジン-2-イル)-5-(ピロリジン-1-イル)-4,5,6,7-
テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

【0121】

97) 1-(4-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-
テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エ
50

ン-1-オン；

【0122】

98) (E)-4-(ジメチルアミノ)-1-(4-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-オン；

【0123】

99) (E)-4-(ジメチルアミノ)-N-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)-N-メチルブタ-2-エナミド；

100) 5-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

10

101) 2-(4-ブromoフェニル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

102) 2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

103) 4-(3-ヒドロキシ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)ベンゾニトリル；

104) 5-(4-フェネチルピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

105) 5-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

20

【0124】

106) 5-(4-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

【0125】

107) 5-(4-(3-フェニルプロピル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

108) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピリミジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

109) 5-(ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

30

【0126】

110) 5-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

【0127】

111) 5-(4-(フェニルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

112) 2-(ピリジン-2-イル)-5-(4-トシルピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

【0128】

113) 4-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミド；

40

【0129】

114) ベンジル 4-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート；

【0130】

115) 2-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

116) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(チアゾール-2-イル)-4

50

- , 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
117) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(オキサゾール-2-イル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
【0131】
118) 2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-(4-メチルピペラ
ジン-1-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
【0132】
119) 2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-(4-メチルピペ
ラジン-1-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
【0133】
120) 2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-(4-メチルピペ
ラジン-1-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
121) 5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5,
6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
【0134】
122) 5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-ピロール-2
-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
【0135】
123) 5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-
5-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
【0136】
124) 5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール
-5-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
125) 5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(オキサゾール-2-イル)-4, 5
, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
126) 2-(ピリジン-2-イル)-5-(4-(p-トリル)ピペラジン-1-イル
) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
【0137】
127) 5-(4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリ
ジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
【0138】
128) 5-(4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-(
ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オー
ル;
【0139】
129) 5-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジ
ン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
【0140】
130) 1-(4-(4-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5,
6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル)フェニ
ル)エタン-1-オン;
【0141】
131) 5-(4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ピペラジン-1-イル)-
2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3
-オール;
【0142】
132) 5-(4-(4-フェノキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリ
ジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
【0143】
133) 5-(4-(ピペリジン-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-2-(

10

20

30

40

50

ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

【0144】

134) 5-(4-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

【0145】

135) 5-(4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

【0146】

136) 1-(4-((4-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;

137) N-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ベンズアミド;

138) N-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルアセトアミド;

139) 1-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)-3-フェニル尿素;

140) 1-ベンジル-3-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)尿素;

141) N-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

【0147】

142) N-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド;

143) ベンジル(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)カルバメート;

【0148】

144) 2-(5-フルオロ-4-モルホリノピリミジン-2-イル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

145) N-ベンジル-3-メトキシ-N-メチル-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-アミン;

【0149】

146) N-ベンジル-3-(シクロプロピルメトキシ)-N-メチル-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-アミン;

【0150】

147) 5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イルシクロプロパンカルボキシレート;

148) 5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イルアクリレート;

149) 5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イルベンゾエート;

【0151】

150) 2-(5-(ベンジル(メチル)アミノ)-3-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)ピリミジン-5-カルボン酸;

151) メチル2-(5-(ベンジル(メチル)アミノ)-3-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)ニコチネート;

10

20

30

40

50

【0152】

152) N-(6-(5-(ベンジル(メチル)アミノ)-3-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド;

【0153】

153) 5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

154) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピリミジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

10

【0154】

155) 2-(5-クロロピリジジン-3-イル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

【0155】

156) 2-(ピリジン-2-イル)-5-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

157) 5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(5-ニトロピリミジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

【0156】

158) 5-((4-ヒドロキシベンジル)(メチル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

20

159) 5-(メチル(4-ニトロベンジル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

【0157】

160) 5-(3-(エチル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
および

【0158】

161) 2,2,2-トリフルオロ-N-(1-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド。

30

【0159】

別段の指定がない限り、本明細書および特許請求の範囲に記載された化学式または名称は、互変異性体およびすべての立体、光学および幾何異性体（例えば、鏡像異性体、部分立体異性体、E/Z異性体など）およびこれらのラセミ体だけでなく、異なる比率の別の鏡像異性体の混合物、部分立体異性体の混合物、または異性体および鏡像異性体が存在する前記任意の形態の混合物、およびこれらの薬学的に許容される塩および、例えば、遊離化合物の溶媒和物および水和物または当該化合物の塩の溶媒和物および水和物を含む水和物などのこれらの溶媒和物をはじめとする塩を網羅する。

【0160】

40

一実施形態において、本発明の化合物は、薬剤学的に許容可能な塩の形態で存在することができる。前記塩としては、本発明の属する医薬業界で通常使用される塩を意味し、薬学的に許容可能な遊離酸(free acid)により形成された酸付加塩が有用である。本発明の用語「薬学的に許容可能な塩」とは、患者に比較的非毒性で無害な有効作用を示す濃度を有するものであり、該塩に起因した副作用が本発明に係る化合物の有利な効能を低下させない、前記化合物の任意のすべての有機または無機付加塩を意味する。

【0161】

酸付加塩は、通常の方法、例えば、化合物を過量の酸水溶液に溶解させ、該塩を水混和性有機溶媒、例えば、メタノール、エタノール、アセトンまたはアセトニトリルを用いて沈殿させて製造することができる。等モル量の化合物および水中の酸またはアルコール（

50

例えば、グリコールモノメチルエーテル)を加熱し、次いで、前記混合物を蒸発させて乾燥させるか、または析出した塩を吸引ろ過させることができる。

【0162】

この時、遊離酸としては有機酸と無機酸が用いられ、無機酸としては塩酸、磷酸、硫酸、硝酸、酒石酸などが用いられ、有機酸としてはメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸 (maleic acid)、コハク酸、シユウ酸、安息香酸、酒石酸、フマル酸 (fumaric acid)、マンデル酸、プロピオン酸 (propionic acid)、クエン酸 (citric acid)、乳酸 (lactic acid)、グリコール酸 (glycollic acid)、グルコン酸 (gluconic acid)、ガラクトuron酸、グルタミン酸、グルタル酸 (glutaric acid)、グルクロン酸 (glucuronic acid)、アスパラギン酸、アスコルビン酸、炭酸、バニリン酸、ヨウ化水素酸 (hydroiodic acid) などが用いられ、これらに限定されない。

10

【0163】

また、塩基を用いて薬学的に許容可能な金属塩を作ることができる。アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩は、例えば、化合物を過量のアルカリ金属水酸化物またはアルカリ土類金属水酸化物溶液中に溶解させ、非溶解化合物塩をろ過した後、濾液を蒸発、乾燥させて得られる。この時、金属塩としては、特に、ナトリウム、カリウム、またはカルシウム塩を調製することが薬学的に好適であるが、これらに限定されるものではない。また、これに対応する銀塩は、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩を適当な銀塩 (例えば、硝酸銀) と反応させて得ることができる。

20

【0164】

本発明に係る化合物の薬学的に許容可能な塩は、別段の指定がない限り、前記化学式Iで表される化合物に存在し得る酸性基または塩基性基の塩を含む。例えば、薬学的に許容可能な塩としては、ヒドロキシ基のナトリウム、カルシウムおよびカリウム塩などが含まれ、アミノ基のその他薬学的に許容可能な塩としては、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、磷酸塩、リン酸水素塩、リン酸二水素塩、酢酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩 (メチル化) およびp-トルエンスルホン酸塩 (トシレート) 塩などがあり、当該分野にて公知の塩の製造方法によって製造することができる。

30

【0165】

本発明の前記化学式Iで表される化合物の塩としては、薬学的に許容可能な塩で、表1に記載された化合物と同等な薬理活性を示す前記化学式Iで表される化合物の塩であれば制限なく全て使用可能である。

【0166】

また、本発明の化合物はまた、その立体異性体の形態であってもよい。前記立体異性体は、鏡像異性体 (enantiomer) および部分立体異性体 (diastereomer) などのすべての立体異性体を含む。前記化合物は、立体異性体の純粋形態 (stereoisomerically pure form) または1つ以上の立体異性体の混合物、例えば、ラセミ混合物であってもよい。特定の立体異性体の分離は、当該分野にて公知の通常の方法の一つによって行われる。本発明の化合物の一部の例は、該ラセミ混合物に比べて特定の立体異性体の酸化ストレス抑制効果がより大きいものであり得る。この場合、特定の立体異性体を使用することによって、投与量を減らすことができる。したがって、酸化性ストレスに対する抑制効果が大きい特定の立体異性体、例えば、鏡像異性体または部分構造異性体を分離することによって、酸化性ストレスに関連する疾病を効率的に治療することができる。

40

【0167】

本発明の化合物はさらに、その溶媒和物 (solvate) の形態であってもよい。「溶媒和物」とは、1つ以上の溶質分子、つまり、化学式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および1つ以上の溶媒分子によって形成される複合体または集合体を意味す

50

る。溶媒和物は、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノールまたは酢酸などの多様な溶媒分子と形成された複合体または集合体であってもよい。

水が溶媒分子である溶媒和物は、水和物と呼ばれる。水和物は、化学量論量の水を含む組成物だけでなく、可変量の水を含む組成物も含まれる。

本発明の化合物はまた、その互変異性体 (t a u t o m e r) の形態であってもよい。

【 0 1 6 8 】

用語「互変異性体」または「互変異性体形態」は、低エネルギー障壁を介して相互変換が可能である異なるエネルギーの構造異性体を意味する。プロトン互変異性体 (プロトトロピー互変異性体としても知られている) の一部の非限定的な例には、ケト-エノールおよびイミン-エナミン異性化のようなプロトンの移動による相互変換を含む。原子価互変異性体は、結合電子のうちの一部の再編成による相互変換が含まれる。

本発明の化合物はまた、その同位元素変形体の形態であってもよい。

【 0 1 6 9 】

用語「同位元素変形体」は、任意の化合物に対して少なくとも1つの原子が同じ原子数を有するが、自然界に通常または主に存在する原子量とは異なる原子量を有する別の原子で置換されている化合物を意味する。

前記化学式 I の化合物の溶媒和物、立体異性体、互変異性体および同位元素変形体は当該分野にて公知の方法を使用して前記化合物から製造することができる。

【 0 1 7 0 】

本発明に係る製造方法は、前記反応式に用いられる反応物として、市販の化合物を購入してそのまま使用するか、当該分野にて公知の1つ以上の反応をそのまま、または適宜変更して行うことによって合成して使用することができる。例えば、骨格構造に含まれる反応性官能基および／またはヘテロ元素の存在、種類および／または位置を考慮して1つ以上の反応を一連の順序で合成することができるが、これらに限定されない。

【 0 1 7 1 】

一実施形態において、本発明の合成例の化合物は、HL-60細胞 (h u m a n l e u k e m i a c e l l) でPMAによって生成されたROSを処理することで対照群に対して30%、50%、70%以上のROS生成の抑制効果を示すだけでなく、濃度依存的な抑制能を示すので、本発明に係る化合物は、酸化性ストレスに関連する疾患の予防または治療に使用することができる。

【 0 1 7 2 】

線維芽細胞 (f i b r o b l a s t) が筋線維芽細胞 (m y o f i b r o b l a s t) に分化することによって、癌関連線維芽細胞 (c a n c e r a s s o c i a t e d f i b r o b l a s t , C A F) を形成するか、または様々な組織の線維化が誘発されることが報告されている。TGF- β 1の処理によって線維化を誘導したHFF-1細胞 (ヒト包皮線維芽細胞) に本発明に係る化合物を処理した結果、線維化の指標である α SMAの発現が抑制される効果を示した。したがって、本発明に係る化合物は、線維化に関連する疾患の予防または治療に使用可能であり、腫瘍微小環境の相互作用に重要な指標である癌関連線維芽細胞の調節による癌の治療に使用され得る。

【 0 1 7 3 】

神経細胞におけるROSレベルが高くなる場合、脂質酸化を誘導し、これは神経細胞の死滅に重要な要素として知られている。N27細胞 (r a t d o p a m i n e r g i c n e u r a l c e l l) にROSを誘導するMPP+ (1 - m e t h y l - 4 - p h e n y l p t r i d i n i u m) および合成例の化合物を同時に処理する場合、ROSの生成が効果的に阻害される効果を示した。したがって、本発明に係る化合物は、酸化性ストレスによる神経細胞の死滅に関連する疾患の予防または治療に使用され得る。

【 0 1 7 4 】

皮膚線維性疾患の原因としてケロイド線維芽細胞からCTGFによるcollagen type Iなどの細胞外基質の生成が主因の一つである。KEL-FIB (k e l o i d f i b r o b l a s t) 細胞に合成例の化合物を処理した後、TGF- β 1を処理して線

10

20

30

40

50

維化を誘導する場合、CTGF遺伝子およびcollagen type I遺伝子の発現を効果的に阻害した。したがって、本発明の化合物は、皮膚ケロイド性疾患の予防または治療に使用され得る。

薬学的組成物および医薬用途

【0175】

本発明に係る化合物、その光学異性体、その立体異性体、その溶媒和物、その同位元素変形体、その互変異性体またはその薬学的に許容可能な塩は、これらの生物学的特性により、酸化性ストレスによって誘発される多様な疾患を予防、改善または治療することに好適である。

【0176】

本発明の薬学的組成物は、酸化性ストレスに関連づけられた疾病を治療するためのものであり得る。前記疾病は、癌、炎症性疾患、線維症性疾患、退行性神経疾患、神経疾患、肝疾患、皮膚疾患、ミトコンドリア病、老化、慢性アルコール中毒、幹細胞機能障害、跛行（claudication）、代謝症候群、ダウン症候群、不妊症、組織内の脂質過酸化物の過剰産生、筋疾患、細胞膜内の脂質過酸化物の蓄積、慢性疲労、または網膜疾患であり得る。

【0177】

前記癌は、肝癌、肝細胞癌腫、胃腸管癌、胃癌、神経線維腫症に関連づけられた脳髄膜腫、膵臓癌、白血病、骨髄増殖性／骨髄異形成疾患、皮膚線維肉腫、肺癌、甲状腺癌、大腸癌、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、脳腫瘍、頭頸部癌、膠芽腫などからなる群より選択され得る。また、癌は、前記多様な種類の癌から他の臓器に転移された二次癌であり得る。

【0178】

前記代謝症候群は、肥満、糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化症、末梢血管疾患（myocardial infarction）、虚血性灌流、心筋梗塞または脳卒中などがある。

【0179】

前記炎症性疾患は、炎症に伴う関節リウマチ、骨関節炎、肺炎、肝炎、炎症性大腸疾患、腸内腸炎、糸球体腎炎、胃炎、血管炎、膵臓炎、腹膜炎、気管支炎、心筋炎、脳炎、後虚血再灌流傷害（postischemic reperfusion injury）における炎症、組織および器官の移植後の免疫拒絶現象で起こる炎症、火傷、アレルギー性接触性皮膚炎などの皮膚に発生する多様な炎症、多数の器官障害時に発生する炎症、糖尿病性腎症を含む糖尿性炎症、ウイルスまたはバクテリア感染による感染性炎症、またはアトピー性疾患、ループス、乾癬、竹状硬化症などの自己免疫性疾患であり得る。

【0180】

前記線維症性疾患は、代謝疾患－誘導肝線維症または肝硬変症、NAFLD－誘導線維症または肝硬変症、NASH－誘導線維症または肝硬変症、アルコール－誘導肝線維症または肝硬変症、薬物－誘導肝線維症または肝硬変症、感染体－誘導肝線維症または肝硬変症、寄生虫感染－誘導肝線維症または肝硬変症、バクテリア感染－誘導肝線維症または肝硬変症、ウイルス感染－誘導線維症または肝硬変症、HBV－感染誘導肝線維症または肝硬変症、HCV－感染誘導肝線維症または肝硬変症、HIV－感染誘導肝線維症または肝硬変症、二重HCVおよびHIV－感染誘導肝線維症または肝硬変症、放射線－または化学療法－誘導線維症または肝硬変症、胆管線維症、任意の慢性胆汁うっ滞性疾患による肝線維症または肝硬変症、任意病因の消化管線維症、クローン病－誘導線維症、潰瘍性大腸炎－誘導線維症、小腸線維症、結腸線維症、胃線維症、肺（lung）線維症、皮膚線維症、表皮線維症、内皮線維症、皮膚硬化症／全身硬化症による皮膚線維症、慢性炎症性気道疾患（Chronic Obstructive Pulmonary Disease；COPD）、喘息、肺気腫、喫煙者の肺、結核、肺線維症、特発性肺線維症（IPF）に続く肺（lung）線維症、心臓線維症、腎臓線維症、腎性全身線維症、筋肉線維症、軟組織線維症、骨髄線維症、関節線維症、肝線維症、軟骨線維症、膵臓線維症、子宮線維症、神経系線維症、睾丸線維症、卵巣線維症、副腎線維症、動脈線維症、静脈線維症、眼

10

20

30

40

50

球線維症、心筋内膜線維症、縦隔洞線維症、骨髓線維症、後腹膜線維症、塵肺症の合併症である進行性巨大線維症、増殖性線維症、新生物性線維症、移植部周辺線維症、石綿症、関節線維症、または癒着性関節包炎であり得る。

【0181】

前記退行性神経疾患は、アルツハイマー病（軽度または初期アルツハイマー病、軽度ないし中等度アルツハイマー病、中等度または中期アルツハイマー病、中等度ないし重度アルツハイマー病、中等度重度（moderately severe）アルツハイマー病、重度アルツハイマー病、レビー小体のあるアルツハイマー病を含む）、パーキンソン病（殺虫剤、殺昆虫剤、または除草剤などの環境作用剤および／またはマンガン、アルミニウム、カドミウム、銅、または亜鉛などの金属への露出によって化学的に誘導されたパーキンソン病、SNCA遺伝子-関連パーキンソン病、散発性または特発性パーキンソン病、またはパーキンソン-またはLRRK2-関連パーキンソン病を含む）、常染色体優性パーキンソン病、びまん性レビー小体病（Diffuse Lewy Body Disease；DLBD）（または、レビー小体型認知症（Dementia with Lewy Bodies；DLB）とも呼ばれる）、純粋性自律神経失調症、レビー小体嚥下障害、偶然性LBD、遺伝的LBD（例えば、アルファ-シヌクレイン遺伝子、PARK3およびPARK4の突然変異）、多系統萎縮症（オリブ橋小脳萎縮症、線条体黒質変性症、シャイ・ドレーガー症候群（MSA）を含む）、複合アルツハイマーおよびパーキンソン病および／またはMSA、ハンチントン病、シヌクレイン病症、レビー小体の存在を特徴とする障害または病態、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic lateral sclerosis；ALS）、認知症（血管性認知症、レビー小体型認知症、パーキンソン認知症、前頭側頭葉認知症を含む）、精神症（神経退行性疾患によってもたらされるか、またはドーパミン療法、例えば、パーキンソン病精神症、アルツハイマー病精神症、レビー小体型認知症精神症（これらに限定されない）に関連づけられた不安を含む）、異常運動症（神経退行性疾患によってもたらされるか、またはドーパミン療法に関連づけられた不安を含む）、不安（神経退行性疾患によってもたらされるか、またはドーパミン療法に関連づけられた不安を含む）、ドーパミン療法に関連づけられた病態（筋の緊張の異常、筋肉の痙攣、またはふるえを含む）、シヌクレイン病症、αシヌクレインの異常発現に関連する疾患、虚血性脳血管障害、クロイツフェルト-ヤコブ病（Creutzfeldt-Jakob disease）、マチャドジョセフ病（Machado-Joseph disease）、または脊髄小脳失調症（Spinocerebellar ataxia）、ピック（Pick）病であり得る。

【0182】

肝疾患は、代謝性肝疾患、非-アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、非-アルコール性脂肪肝炎（NASH）、薬物誘導肝疾患、アルコール-誘導肝疾患、感染体誘導肝疾患、炎症性肝疾患、免疫系機能異常-媒介肝疾患、または異常脂質血症であり得る。

【0183】

皮膚疾患は、ケロイド疾患、乾癬または白斑症であり、網膜疾患は、網膜線維化症、黄斑変性、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑変性症、未熟児網膜症、網膜虚血再灌流障害、網膜色素変性症、白内障または新生血管緑内障であり得る。

【0184】

前記ミトコンドリア病は、原因ミトコンドリア病、アルパーズ症候群（Alpers Disease）、バース症候群（Barth syndrome）、慢性進行性外眼筋麻痺症候群（CPEO）、長鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症（LCAD）、MELAS症候群、レーベル遺伝性視神経症（LHON）、リー症候群（Leigh disease）、MEGDEL症候群（Leigh-like Syndrome）、ルフト病（Luft disease）、ピアソン病（Pearson syndrome）、神経性薄弱運動失調網膜色素変性症（NARP）、Co-Q10欠乏症、赤色ぼろ線維を伴うミオクロオヌステんかん（MERRF）、ミトコンドリアDNA枯渇症候群（MDS）、致死性乳児性心筋症（LIC）、ミトコンドリア神経胃腸管性脳症症候群、β酸化異常症、フ

リードライヒ運動失調症 (Friedreich's Ataxia FA)、カーンズセイヤー症候群 (Kearns-Sayre Syndrome、KSS)、または乳酸アシドーシス (lactic acidosis) であり得る。

【0185】

前記神経系疾患は、双極性障害、発達障害、自閉性障害、アスペルガー症候群、レット障害 (Rett's disorder)、視覚障害、視神経症、注意欠如多動性障害 (ADHD)、てんかん、気分障害、トゥレット障害または総合失調症などであり得る。前記筋関連疾患は、ミオパシー (myopathy)、筋ジストロフィー、心筋症、脳筋症、または脊髄性筋萎縮症などであり得る。

【0186】

本発明の他の態様は、治療学的有効量の、上記で定義した化学式 I の化合物、またはその薬剤学的に許容可能な塩または溶媒和物または立体異性体および薬剤学的に許容可能な担体を含む薬学的組成物を提供する。

本発明の組成物において、前記化合物、またはその薬剤学的に許容可能な塩または溶媒和物または立体異性体については上述した通りである。

【0187】

本発明の組成物において、「薬剤学的に許容可能な担体」は、活性成分の適用を助けるために活性成分と組み合わされて使用される物質、一般に、不活性物質を示す。前記担体は、通常の薬剤学的に許容可能な賦形剤、添加剤または希釈剤を含む。前記担体は、例えば、充填剤 (filler)、結合剤 (binder)、崩壊剤 (disintegrant)、バッファー、保存剤、抗酸化剤、滑沢剤、香味剤、増粘剤 (thickener)、発色剤 (coloring agent)、乳化剤、懸濁化剤、安定化剤、pH調整剤、および等張化剤から選択される1つ以上を含むものであってもよい。

【0188】

希釈剤は、シュガー、デンプン、微結晶セルロース、乳糖 (乳糖水和物)、ブドウ糖、D-マンニトール、アルギネート、アルカリ土類金属塩、クレイ、ポリエチレングリコール、無水リン酸水素カルシウム、またはこれらの混合物などを使用することができ；結合剤は、デンプン、微結晶セルロース、高分散性シリカ、マンニトール、D-マンニトール、ショ糖、乳糖水和物、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン (ポビドン)、ポリビニルピロリドン共重合体 (コポビドン)、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、天然ガム、合成ガム、ゼラチン、またはこれらの混合物などを使用することができる。

【0189】

崩壊剤は、デンプングルコン酸ナトリウム、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、アルファ化デンプンなどのデンプンまたは変性デンプン；ベントナイト、モンモリロナイトまたはビーガム (vee gum) などのクレイ；微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロースまたはカルボキシメチルセルロースなどのセルロース類；アルギン酸ナトリウムまたはアルギン酸などのアルギン類；クロスカルメロース (croscarmellose) ナトリウムなどの架橋セルロース類；グアガム、キサンタンガムなどのガム類；架橋ポリビニルピロリドン (crospovidone) などの架橋重合体；重炭酸ナトリウム、クエン酸などの沸騰性製剤またはこれらの混合物を使用することができる。

【0190】

潤滑剤は、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、水素化植物性オイル、安息香酸ナトリウム、ステアリルフマル酸ナトリウム、グリセリルモノレート、グリセリルモノステアレート、グリセリルパルミトステアレート、コロイド性二酸化ケイ素またはこれらの混合物などを使用することができる。

【0191】

pH調整剤は、酢酸、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、エーテル酸ナトリウム、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、クエン酸 (シトリック酸) などの酸性化

10

20

30

40

50

剤と沈降炭酸カルシウム、アンモニア水、メグルミン、炭酸ナトリウム、酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、クエン酸ナトリウム、三塩基カルシウムリン酸塩などの塩基性化剤などを使用することができる。

【0192】

酸化防止剤は、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチル化ヒドロキシアニソール、酢酸トコフェロール、トコフェロール、プロピルガレート、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウムなどを使用することができる。本発明の先放出性区画において、溶解補助剤は、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベートなどのポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ドキュセートナトリウム、ポロキサマー（poloxamer）などを使用することができる。

10

また、遅延放出性製剤を作るために、腸溶性高分子、水不溶性重合体、疎水性化合物、および親水性高分子を含むことができる。

【0193】

前記腸溶性高分子は、pH 5未満の酸性条件下で不溶性であるかまたは安定したもので、pH 5以上の特定のpH条件下で溶解または分解される高分子をいい、例えば、ヒプロメロースアセテートスクシネート、ヒプロメロースフタレート（ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート）、ヒドロキシメチルエチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートスクシネート、セルロースアセテートマレエート、セルロースベンゾエートフタレート、セルロースプロピオネートフタレート、メチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロースおよびエチルヒドロキシエチルセルロースフタレート、メチルヒドロキシエチルセルロースなどの腸溶性セルロース誘導体；スチレン-アクリル酸共重合体、アクリル酸メチル-アクリル酸共重合体、アクリル酸メチルメタクリル酸共重合体（例えば、アクリル-イーズ）、アクリル酸ブチル-スチレン-アクリル酸共重合体、およびアクリル酸メチル-メタクリル酸-アクリル酸オクチル共重合体などの前記腸溶性アクリル酸系共重合体；ポリ（メタクリル酸メチルメタクリレート）共重合体（例えば、オイドラギットL、オイドラギットS、エボニック、ドイツ）、ポリ（メタクリル酸エチルアクリレート）共重合体（例えば、オイドラギットL100-55）などの腸溶性ポリメタクリレート共重合体；酢酸ビニル-マレイン酸無水物共重合体、スチレン-マレイン酸無水物共重合体、スチレン-マレイン酸モノエステル共重合体、ビニルメチルエーテル-マレイン酸無水物共重合体、エチレン-マレイン酸無水物共重合体、ビニルブチルエーテル-マレイン酸無水物共重合体、アクリロニトリル-アクリル酸メチル-マレイン酸無水物共重合体、およびアクリル酸ブチル-スチレン-マレイン酸無水物共重合体などの腸溶性マレイン酸系共重合体；およびポリビニルアルコールフタレート、ポリビニルアセタールフタレート、ポリビニルブチレートフタレートおよびポリビニルアセトアセタールフタレートなどの腸溶性ポリビニル誘導体がある。

20

30

【0194】

前記水不溶性重合体は、薬物の放出を制御する薬剤学的に許容可能な水に溶解しない高分子をいう。例えば、水不溶性重合体は、ポリビニルアセテート（例えば、コリコートSR30D）、水不溶性ポリメタクリレート共重合体（例えば、ポリ（エチルアクリレート-メチルメタクリレート）共重合体（例えば、オイドラギットNE30D、ポリ（エチルアクリレート-メチルメタクリレート-トリメチルアミノエチルメタクリレート）共重合体（例えば、オイドラギットRSP0）など）、エチルセルロース、セルロースエステル、セルロースエーテル、セルロースアシレート、セルロースジアシレート、セルローストリアシレート、セルロースアセテート、セルロースジアセテートおよびセルローストリアセテートなどがある。

40

【0195】

前記疎水性化合物は、薬物の放出を制御する薬剤学的に許容可能な水に溶解しない物質をいう。例えば、グリセリルパルミトステアレート、グリセリルステアレート、グリセリルベヘネート、セチルパルミテート、グリセリルモノオレエートおよびスレアリン酸などの脂肪酸および脂肪酸エステル類；セトステアリルアルコール、セチルアルコールおよび

50

ステアリルアルコールなどの脂肪酸アルコール類；カルナウバワックス、蜜蝋、および微結晶ワックスなどのワックス類；タルク、沈降炭酸カルシウム、リン酸一水素カルシウム、酸化亜鉛、酸化チタン、カオリン、ベントナイト、モンモリロナイトおよびビーガムなどの無機質物質などがある。

【0196】

前記親水性高分子は、薬物の放出を制御する薬剤学的に許容可能な水に溶解する高分子物質をいう。例えば、デキストリン、ポリデキストリン、デキストラン、ペクチンおよびペクチン誘導体、アルギン酸塩、ポリガラクトロン酸、キシラン、アラビノキシラン、アラビノガラクトン、デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、アミロース、およびアミロペクチンなどの糖類；ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース誘導体；グアガム、ローカストビーンガム、トラガカンタ、カラギーナン、アカシアガム、アラビアガム、ゲランガム、およびキサンタンガムなどのガム類；ゼラチン、カゼイン、およびゼインなどのタンパク質；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、およびポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートなどのポリビニル誘導体；ポリ（ブチルメタクリレートー（2-ジメチルアミノエチル）メタクリレートーメチルメタクリレート）共重合体（例えば、オイドラギットE100、エボニック、ドイツ）、ポリ（エチルアクリレートーメチルメタクリレートートリエチルアミノエチルメタクリレートクロライド）共重合体（例えば、オイドラギットRL、RS、エボニック、ドイツ）などの親水性ポリメタクリレート共重合体；ポリエチレングリコール、およびポリエチレンオキシドなどのポリエチレン誘導体；カルボマーなどがある。

その他にも、着色剤、香料の中から選択される多様な添加剤として薬学的に許容可能な添加剤を選択使用して本発明の製剤を製剤化することができる。

【0197】

本発明において、添加剤の範囲が前記添加剤を使用すること限定されるものではなく、前記添加剤を選択によって通常範囲の用量を含有して製剤化することができる。

【0198】

本発明に係る薬剤学的組成物は、通常の方法により、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、懸濁液、エマルジョン、シロップおよびエアロゾルなどの経口型剤形、外用剤、坐剤または滅菌注射溶液の形態で剤形化して使用することができる。

本発明の組成物は、経口投与するか、静脈内、腹腔内、皮下、直腸および局所投与を含む非経口で投与してもよい。

【0199】

本発明の他の態様は、治療学的で有効量の化学式Iの化合物、またはその薬剤学的に許容可能な塩または溶媒和物または立体異性体を個体に投与する段階を含む、個体で疾病を治療する方法を提供する。

【0200】

前記方法において、当業者は、投与時の投与経路を患者の状態に応じて適切に選択可能である。前記投与は、経口、非経口であってもよい。非経口投与としては、静脈内、腹腔内、皮下、直腸および局所投与を含む。

【0201】

前記方法において、投与量は、前述のように、患者の状態、投与経路、主治医の判断などの多様な因子によって多様に変更可能である。効果的な投与量は、体外実験または動物モデル試験から得られた用量－反応曲線から推定することができる。投与される組成物に存在する本発明の化合物の比率および濃度は、化学的特性、投与経路、治療的投与量などに応じて決定可能である。前記投与量は、個体に約 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $1\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、または約 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $500\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ の有効量で投与してもよい。前記用量は、個体の年齢、体重、感受性、または症状に応じて変更可能である。

【0202】

さらに、本発明の化合物またはその立体異性体、その溶媒和物、その同位元素変形体、その互変異性体、またはこれらの薬剤学的に許容可能な塩を有効性分として含む薬学的組成物は、これを必要とする個体に投与する段階を含む、

【0203】

癌；関節リウマチ、骨関節炎、肺炎、肝炎、炎症性大腸疾患、腸内腸炎、糸球体腎炎、胃炎、血管炎、膵臓炎、腹膜炎、気管支炎、心筋炎、脳炎、アレルギー性接触性皮膚炎、糖尿性炎症、感染性炎症、および自己免疫性疾患から選択される炎症性疾患；肝線維症、肝硬変症、小腸線維症、大腸線維症、胃線維症、肺線維症、皮膚線維症、表皮線維症、皮膚硬化症／全身硬化症、心臓線維症、および腎臓線維症から選択される線維症性疾患；パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、多発性硬化症、虚血性および外傷性脳損傷から選択される退行性神経疾患；双極性障害、発達障害、自閉性障害、アスペルガー症候群、レット障害（*Rett's disorder*）、視覚障害、視神経症、注意欠如多動性障害（*ADHD*）、てんかん、気分障害、トゥレット障害または総合失調症から選択される神経系疾患；肝疾患；皮膚疾患；原因ミトコンドリア病、アルパーズ症候群、バース症候群、慢性進行性外眼筋麻痺症候群（*CPEO*）、長鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症（*LCAD*）、*MELAS*症候群、レーベル遺伝性視神経症（*LHON*）、リー症候群（*Leigh disease*）、*MEGDEL*症候群（*Leigh-like Syndrome*）、ルフト病（*Luft disease*）、ピアソン病（*Pearson syndrome*）、神経性薄弱運動失調網膜色素変性症（*NARP*）、*Co-Q10*欠乏症、赤色ぼろ線維を伴うミオクロノステんかん（*MERRF*）、ミトコンドリアDNA枯渇症候群（*MDS*）、致死性乳児性心筋症（*LIC*）、ミトコンドリア神経胃腸管性脳症症候群、 β 酸化異常症、フリードライヒ運動失調症（*Friedreich's Ataxia FA*）、カーンズセイヤー症候群（*Kearns-Sayre Syndrome*、*KSS*）、および乳酸アシドーシス（*lactic acidosis*）から選択されるミトコンドリア病；老化；慢性アルコール中毒；幹細胞機能障害；跛行（*claudication*）；肥満、糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化症、末梢血管疾患（*myocardial infarction*）、虚血性灌流、心筋梗塞または脳卒中から選択される代謝症候群；ダウン症候群；不妊症、組織内の脂質過酸化物の過剰産生；ミオパチー（*myopathy*）、筋ジストロフィー、心筋症、脳筋症および脊髄性筋萎縮症から選択される筋関連疾患；細胞膜内の脂質過酸化物の蓄積；慢性疲労；および網膜線維化症、黄斑変性、糖尿病性網膜症、白内障および新生血管緑内障から選択される網膜疾患からなる群より選択される疾患の予防または治療方法に使用され得る。

【実施例】

【0204】

以下、実施例により本発明をさらに詳しく説明する。これらの実施例は本発明をより具体的に説明するためであり、本発明の要旨により本発明の範囲がこれらの実施例によって限定されないことは当分野において通常の知識を有する者にとって自明である。

<参考例－中間体1～3の製造>

中間体1：メチル8-オキソー1，4-ジオキサスピロ〔4，5〕デカン-7-カルボキシレートの製造

【0205】

4-ジオキサスピロ〔4.5〕デカン-8-オン（10.0 g、64 mmol）を250 mLのテトラヒドロフランに溶解した後、水素化ナトリウム（1.84 g、77 mmol、1.2 eq）を室温で添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した後、ジメチルカーボネート（11.5 g、128 mmol、2 eq）を添加した。室温で12時間攪拌した後、200 mLの飽和塩化アンモニウム水溶液を添加して反応を終了させた。反応混合物を酢酸エチル（100 mL×3）と塩水で抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝18／1）により精製して、無色オイル状の表題化合物（6.94 g、56％）を得た。

【0206】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 12.19 (s, 1H)、4.04 (s, 4H)、3.79 (s, 3H)、2.60–2.50 (m, 4H)、2.30–2.05 (m, 1H)、1.88 (t, $J=4.8$ Hz, 2H)。

【0207】

4-ジオキサスピロ [4.5] デカン-8-オン (15.0 g、96.04 mmol) を250 mLの無水テトラヒドロフランに溶解した後、水素化ナトリウム (9.22 g、192.08 mmol、2 eq) を室温で添加した。反応混合物を50℃で30分間還流させた後、ジメチルカーボネート (17.3 g、192.08 mmol、2 eq) を添加した。反応混合物を4時間還流させた後、室温に冷却した後、0℃で2 M塩酸水溶液を用いて中和させた。反応混合物を酢酸エチル (100 mL $\times$ 3) と塩水で抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) により精製して、白色固体の表題化合物 (18.10 g、88%) を得た。

10

【0208】

中間体2 : 2'-(ピリジン-2-イル)-2', 4', 6', 7'-テトラヒドロスピロ [1, 3] ジオキソラン-2, 5'-インダゾール]-3'-オール

【0209】

メチル8-オキソ-1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-7-カルボキシレート (2.0 g、10.3 mmol) を20 mLのエタノールに溶解した後、2-ヒドラジニルピリジン (1.1 g、10.3 mmol、1.0 eq) を添加した。反応混合物を12時間還流させた後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルで再結晶して、黄色固体の表題化合物 (1.5 g、54%) を得た。

20

【0210】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 11.56 (s, 1H)、8.41 (t, $J=4.8$ Hz, 2H)、7.88 (t, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.19 (t, $J=6.0$ Hz, 1H)、3.95–3.90 (m, 4H)、2.60–2.52 (m, 2H)、2.38–2.33 (m, 2H)、1.89–1.84 (m, 2H)。

【0211】

メチル8-オキソ-1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカン-7-カルボキシレート (18.1 g、84.53 mmol) を120 mLのエタノールに溶解した後、2-ヒドラジニルピリジン (9.22 g、84.53 mmol、1.0 eq) を添加した。反応混合物を100℃で4時間還流させた後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルで再結晶して、黄色固体の表題化合物 (16.39 g、71%) を得た。

30

中間体3 : 3-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-2, 4, 6, 7-テトラヒドロインダゾール-5-オンの製造

【0212】

2'-(ピリジン-2-イル)-2', 4', 6', 7'-テトラヒドロスピロ [[1, 3] ジオキソラン-2, 5'-インダゾール]-3'-オール (5.0 g、18.3 mmol、1.0 eq) を40 mLのジクロロメタンに溶解した後、トリフルオロ酢酸 (80 mL) を添加した。反応混合物を50℃で12時間還流させた後、減圧濃縮した。前記反応混合物をジクロロメタンで希釈した後、炭酸水素ナトリウムを用いてpH 6に合わせた。反応混合物をジクロロメタンと水を用いて抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒：ジクロロメタン/メタノール=20/1) により精製して、茶色固体の表題化合物 (2.3 g、54.9%) を得た。

40

【0213】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.48–8.40 (m, 1H)、8.31 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、8.00–7.90 (m, 1H)、7.25–7.22 (m, 1H)、3.09 (s, 2H)、2.93 (t, $J=6.8$ Hz, 2H)、

50

2.62 (t, $J=6.8$ Hz, 2H)。MS Calcd.: 229.2; MS Found: 230.2 ($[M+H]^+$)。

【0214】

2'-(ピリジン-2-イル)-2', 4', 6', 7'-テトラヒドロスピロ[[1, 3]ジオキサラン-2, 5'-インダゾール]-3'-オール(12.99 g、47.56 mmol)を120 mLのジクロロメタンに溶解した後、トリフルオロ酢酸(240 mL)を添加した。反応混合物を60℃で12時間還流させた後、減圧濃縮した。前記反応混合物をジエチルエーテルで再結晶して、浅い茶色固体の表題化合物(10.88 g、99%)を得た。

<合成例>

合成例1. メチル8-オキソ-1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-7-カルボキシレートの製造

【0215】

4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オン(10.0 g、64 mmol)を250 mLのテトラヒドロフランに溶解した後、水素化ナトリウム(1.84 g、77 mmol、1.2 eq)を室温で添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した後、ジメチルカーボネート(11.5 g、128 mmol、2 eq)を添加した。室温で12時間攪拌した後、200 mLの飽和塩化アンモニウム水溶液を添加して反応を終了させた。反応混合物を酢酸エチル(100 mL×3)と塩水で抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=18/1)により精製して、無色オイル状の表題化合物(6.94 g、56%)を得た。

【0216】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 12.19 (s, 1H)、4.04 (s, 4H)、3.79 (s, 3H)、2.60–2.50 (m, 4H)、2.30–2.05 (m, 1H)、1.88 (t, $J=4.8$ Hz, 2H)。

【0217】

4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オン(15.0 g、96.04 mmol)を250 mLの無水テトラヒドロフランに溶解した後、水素化ナトリウム(9.22 g、192.08 mmol、2 eq)を室温で添加した。反応混合物を50℃で30分間還流させた後、ジメチルカーボネート(17.3 g、192.08 mmol、2 eq)を添加した。反応混合物を4時間還流させた後、室温に冷却した後、0℃で2 M塩酸水溶液を用いて中和させた。反応混合物を酢酸エチル(100 mL×3)と塩水で抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)により精製して、白色固体の表題化合物(18.10 g、88%)を得た。

【0218】

合成例2. 2'-(ピリジン-2-イル)-2', 4', 6', 7'-テトラヒドロスピロ[[1, 3]ジオキサラン-2, 5'-インダゾール]-3'-オールの製造

【0219】

メチル8-オキソ-1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-7-カルボキシレート(2.0 g、10.3 mmol)を20 mLのエタノールに溶解した後、2-ヒドラジニルピリジン(1.1 g、10.3 mmol、1.0 eq)を添加した。反応混合物を12時間還流させた後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルで再結晶して、黄色固体の表題化合物(1.5 g、54%)を得た。

【0220】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.56 (s, 1H)、8.41 (t, $J=4.8$ Hz, 2H)、7.88 (t, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.19 (t, $J=6.0$ Hz, 1H)、3.95–3.90 (m, 4H)、2.60–2.52 (m, 2H)、2.38–2.33 (m, 2H)、1.89–1.84 (m, 2H)。

10

20

30

40

50

【0221】

メチル 8-オキソ-1, 4-ジオキサスピロ[4, 5]デカン-7-カルボキシレート (18.1 g、84.53 mmol) を 120 mL のエタノールに溶解した後、2-ヒドラジニルピリジン (9.22 g、84.53 mmol、1.0 eq) を添加した。反応混合物を 100℃ で 4 時間還流させた後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルで再結晶して、黄色固体の表題化合物 (16.39 g、71%) を得た。

合成例 3. 3-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-2, 4, 6, 7-テトラヒドロインダゾール-5-オンの製造

【0222】

2'-(ピリジン-2-イル)-2', 4', 6', 7'-テトラヒドロスピロ[[1, 3] ジオキソラン-2, 5'-インダゾール]-3'-オール (5.0 g、18.3 mmol、1.0 eq) を 40 mL のジクロロメタンに溶解した後、トリフルオロ酢酸 (80 mL) を添加した。反応混合物を 50℃ で 12 時間還流させた後、減圧濃縮した。前記反応混合物をジクロロメタンで希釈した後、炭酸水素ナトリウムを用いて pH 6 に合わせた。反応混合物をジクロロメタンと水を用いて抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 20/1) により精製して、茶色固体の表題化合物 (2.3 g、54.9%) を得た。

【0223】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.48–8.40 (m、1H)、8.31 (d、J = 8.4 Hz、1H)、8.00–7.90 (m、1H)、7.25–7.22 (m、1H)、3.09 (s、2H)、2.93 (t、J = 6.8 Hz、2H)、2.62 (t、J = 6.8 Hz、2H)。MS Calcd.: 229.2; MS Found: 230.2 ([M+H]⁺)。 20

【0224】

2'-(ピリジン-2-イル)-2', 4', 6', 7'-テトラヒドロスピロ[[1, 3] ジオキソラン-2, 5'-インダゾール]-3'-オール (12.99 g、47.56 mmol) を 120 mL のジクロロメタンに溶解した後、トリフルオロ酢酸 (240 mL) を添加した。反応混合物を 60℃ で 12 時間還流させた後、減圧濃縮した。前記反応混合物をジエチルエーテルで再結晶して、浅い茶色固体の表題化合物 (10.88 g、99%) を得た。 30

【0225】

合成例 4. 5-(ベンジルプロピルアミノ)-2-ピリジン-2-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール塩酸塩の製造 (化合物 21)

【0226】

3-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-2, 4, 6, 7-テトラヒドロインダゾール-5-オン (500 mg、2.18 mmol、1.0 eq) を 30 mL のジクロロメタンに溶解した後、窒素気流下で tert-ブチルジメチルシリルクロリド (494 mg、3.27 mmol、1.5 eq) とトリエチルアミン (0.6 mL、4.36 mmol、2.0 eq) をゆっくり添加した。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した後、水と塩水を用いて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、混合物を追加精製なしに次の段階に使用した。 40

【0227】

上記の反応から得られた化合物に N-ベンジルプロパン-1-アミン (649 mg、4.36 mmol、2.0 eq)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1.39 g、6.54 mmol、3.0 eq) および酢酸 (4 滴) を添加した後、12 時間室温で攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を添加して pH を約 8 に調整した後、ジクロロメタン (30 mL × 3) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 20/1) により 1 次精製して混合物 6 (400 mg) を得た。1 次精製され 50

た混合物を分取高速液体クロマトグラフィーにより2次精製して、黄色固体の表題化合物 (104mg、13.1%)を得た。

【0228】

^1H NMR (400MHz、 CD_3OD) : δ 8.40 (s、1H)、8.15–8.11 (m、1H)、8.08–8.01 (m、1H)、7.56–7.53 (m、2H)、7.41 (s、3H)、7.34 (t、 $J=6.4\text{ Hz}$ 、1H)、4.58–4.51 (m、1H)、4.38–4.31 (m、1H)、3.72–3.68 (m、1H)、3.25–3.18 (m、1H)、3.15–2.83 (m、3H)、2.80–2.70 (m、2H)、2.50–2.42 (m、1H)、2.20–2.08 (m、1H)、1.75–1.60 (m、1H)、1.–1.57 (m、1H)、0.90–0.81 (m、3H)。MS Calcd. : 362.2 ; MS Found : 363.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

10

【0229】

合成例5. 5-(ベンジルエチルアミノ)-2-ピリジン-2-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール塩酸塩の製造 (化合物20)

前記化合物21の製造方法により黄色固体の表題化合物 (120mg、15.8%)を得た。

【0230】

^1H NMR (400MHz、 CD_3OD) : δ 9.55–9.40 (m、1H)、8.42 (d、 $J=4.0\text{ Hz}$ 、1H)、8.40–8.30 (br、1H)、7.92 (t、 $J=8.0\text{ Hz}$ 、1H)、7.60–7.45 (m、4H)、7.23 (t、 $J=6.8\text{ Hz}$ 、1H)、4.68 (t、 $J=13.6\text{ Hz}$ 、1H)、4.50–4.44 (m、1H)、3.90–3.86 (m、1H)、3.47–3.37 (m、2H)、3.20–3.02 (m、2H)、2.95–2.90 (m、2H)、2.60–2.50 (m、1H)、2.35–2.25 (m、1H)、1.47–1.37 (m、3H)。MS Calcd. : 347.5 ; MS Found : 349.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

20

【0231】

合成例6. 5-(ベンジルブチルアミノ)-2-ピリジン-2-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール塩酸塩の製造 (化合物22)

前記化合物21の製造方法により黄色固体の表題化合物 (100mg、12.1%)を得た。

30

【0232】

^1H NMR (400MHz、 CD_3OD) : δ 9.55–9.40 (m、1H)、8.42 (d、 $J=4.0\text{ Hz}$ 、1H)、8.40–8.30 (br、1H)、7.92 (t、 $J=8.0\text{ Hz}$ 、1H)、7.60–7.45 (m、5H)、7.23 (t、 $J=6.8\text{ Hz}$ 、1H)、4.61–4.50 (m、1H)、4.40–4.35 (m、1H)、3.66–3.50 (m、2H)、3.30–3.15 (m、2H)、3.10–2.90 (m、1H)、2.80–2.55 (m、4H)、2.45–2.30 (m、1H)、2.15–1.80 (m、1H)、1.75–1.60 (m、1H)、1.60–1.40 (m、1H)、1.35–1.22 (m、3H)。MS Calcd. : 376.2 ; MS Found : 377.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

40

【0233】

合成例7. 5-[(2-メトキシベンジル)-メチルアミノ]-2-ピリジン-2-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール塩酸塩の製造 (化合物26)

【0234】

3-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-2,4,6,7-テトラヒドロインダゾール-5-オン (500mg、2.18mmol、1.0eq)を30mLのジクロロメタンに溶解した後、1-(2-メトキシフェニル)-N-メチルメタンアミン (658mg、4.36mmol、2.0eq)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1.

50

39 g、6.54 mmol、3.0 eq)、酢酸4滴を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 mL)を添加した後、ジクロロメタン(50 mL×2)で抽出した。有機層を塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧濃縮した。残留物を分取高速液体クロマトグラフィーで精製して、黄色固体の表題化合物(200 mg、34.0%)を得た。このような方法で化合物39~60、64~68、72~76、78~81、121~125、146~153、および157~159を製造した。

【0235】

¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : δ 8.56 (d、J=5.2 Hz、1H)、8.30–8.22 (m、2H)、7.59–7.52 (m、3H)、7.19 (d、J=8.4 Hz、1H)、7.10 (t、J=7.6 Hz、1H)、4.78 (dd、J₁=12.8 Hz、J₂=19.2 Hz、1H)、4.20 (dd、J₁=12.8 Hz、J₂=27.6 Hz、1H)、4.00 (s、3H)、3.90–3.85 (m、1H)、3.15–3.08 (m、2H)、3.00–2.85 (m、5H)、2.60–2.50 (m、1H)、2.40–2.10 (m、1H)。MS Calcd.: 364.2; MS Found: 365.3 ([M+H]⁺)。

合成例8.5 – (ベンジルメチルアミノ) – 2 – ピリジン – 2 – イル – 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロ – 2 H – インダゾール – 3 – オールの製造 (化合物1)

前記化合物26の製造方法により白色固体の表題化合物(200 mg、27.4%)を得た。

【0236】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 10.8–10.50 (br、1H)、8.45–8.38 (m、2H)、7.88 (t、J=11.2 Hz、1H)、7.40–7.15 (m、6H)、3.63 (q、J₁=18.4 Hz、J₂=34.4 Hz、2H)、2.80–2.70 (m、1H)、2.65–2.55 (m、1H)、2.52–2.50 (m、1H)、2.48–2.30 (m、1H)、2.31–2.25 (m、1H)、2.16 (s、3H)、2.05–1.85 (m、1H)、1.71–1.65 (m、1H)。MS Calcd.: 334.2; MS Found: 335.2 ([M+H]⁺)。

【0237】

合成例9.5 – (ベンジルシクロプロピルアミノ) – 2 – ピリジン – 2 – イル – 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロ – 2 H – インダゾール – 3 – オールの製造 (化合物2)

前記化合物26の製造方法により黄色固体の表題化合物(94 mg、11.9%)を得た。

【0238】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 11.39 (s、1H)、8.42–8.37 (m、2H)、7.92–7.85 (m、1H)、7.31–7.15 (m、6H)、3.82 (s、2H)、2.80–2.70 (m、1H)、2.60–2.52 (m、1H)、2.50–2.35 (m、2H)、2.13–2.00 (m、2H)、1.77–1.72 (m、1H)、0.48–0.43 (m、2H)、0.30–0.26 (m、2H)。MS Calcd.: 360.2; MS Found: 361.0 ([M+H]⁺)。

【0239】

合成例10.4 – { [(3 – ヒドロキシ – 2 – ピリジン – 2 – イル – 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロ – 2 H – インダゾール – 5 – イル) メチルアミノ] メチル } ベンゾニトリルの製造 (化合物3)

前記化合物26の製造方法により黄色固体の表題化合物(103 mg、16.4%)を得た。

【0240】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.40 (s、1H)、7.96–7.60 (m、4H)、7.60–7.55 (m、2H)、7.22–7.18 (m、0.

10

20

30

40

50

5 H)、6.95–6.90 (m、0.5 H)、3.80–3.62 (m、2 H)、2.90–2.75 (m、1 H)、2.75–2.60 (m、2 H)、2.50–2.22 (m、2 H)、2.21–2.04 (m、3 H)、2.05–1.92 (m、1 H)、1.75–1.62 (m、1 H)。MS Calcd.: 359.4; MS Found: 360.2 ([M+H]⁺)。

【0241】

合成例 11.5 – [(4-フルオロベンジル)メチルアミノ]–2-ピリジン–2-イル–4,5,6,7-テトラヒドロ–2H-インダゾール–3-オール⁽⁴⁾の製造 (化合物 4)
前記化合物 26 の製造方法により白色固体の表題化合物 (189 mg、30.8%) を得た。

【0242】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.40–8.33 (m、2 H)、7.90–7.83 (m、1 H)、7.40–7.30 (m、2 H)、7.22–7.10 (m、3 H)、3.58 (q、J₁=13.6 Hz、J₂=30.0 Hz、2 H)、2.75–2.60 (m、2 H)、2.50–2.22 (m、1 H)、2.21–2.04 (m、1 H)、2.15 (s、3 H)、2.03–1.96 (m、1 H)、1.68–1.52 (m、1 H)。MS Calcd.: 352.2; MS Found: 353.1 ([M+H]⁺)。

【0243】

合成例 12.5 – [(2,4-ジフルオロベンジル)メチルアミノ]–2-ピリジン–2-イル–4,5,6,7-テトラヒドロ–2H-インダゾール–3-オール⁽⁵⁾の製造 (化合物 5)

前記化合物 26 の製造方法により茶色固体の表題化合物 (150 mg、23.3%) を得た。

【0244】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 11.60–11.45 (br、1 H)、8.50–8.36 (m、2 H)、7.96–7.92 (m、1 H)、7.46 (q、J₁=11.2 Hz、J₂=20.4 Hz、2 H)、7.22–7.16 (m、2 H)、7.10–7.05 (m、1 H)、3.63 (q、J₁=9.6 Hz、J₂=28.0 Hz、2 H)、2.75–2.60 (m、2 H)、2.60–2.50 (m、1 H)、2.50–2.42 (m、1 H)、2.42–2.20 (m、1 H)、2.20 (s、3 H)、2.03–1.96 (m、1 H)、1.–1.68 (m、1 H)。MS Calcd.: 370.2; MS Found: 371.1 ([M+H]⁺)。

【0245】

合成例 13.5 – [(2-クロロベンジル)メチルアミノ]–2-ピリジン–2-イル–4,5,6,7-テトラヒドロ–2H-インダゾール–3-オール⁽⁶⁾の製造 (化合物 6)

前記化合物 26 の製造方法により茶色固体の表題化合物 (270 mg、42.0%) を得た。

【0246】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 11.60–11.45 (br、1 H)、8.50–8.38 (m、2 H)、7.92–7.90 (m、1 H)、7.53 (d、J=7.2 Hz、1 H)、7.42 (d、J=7.6 Hz、1 H)、7.40–7.35 (m、1 H)、7.35–7.30 (m、1 H)、7.20–7.17 (m、1 H)、3.76–3.68 (m、2 H)、2.85–2.70 (m、2 H)、2.65–2.55 (m、1 H)、2.55–2.50 (m、1 H)、2.42–2.20 (m、2 H)、2.20 (s、3 H)、2.03–1.96 (m、1 H)、1.72–1.68 (m、1 H)。MS Calcd.: 368.9; MS Found: 369.1 ([M+H]⁺)。

【0247】

合成例 14.5 – [(3-クロロベンジル)メチルアミノ]–2-ピリジン–2-イル–4,5,6,7-テトラヒドロ–2H-インダゾール–3-オール⁽⁷⁾の製造 (化合物 7)

10

20

30

40

50

前記化合物 26 の製造方法により白色固体の表題化合物 (150 mg、23.4%) を得た。

【0248】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 11.50–11.42 (br、1H)、8.50–8.38 (m、2H)、7.90–7.80 (m、1H)、7.40–7.23 (m、4H)、7.30–7.23 (m、1H)、3.65 (q、 $J_1=14.0$ Hz、 $J_2=32.0$ Hz、2H)、2.85–2.70 (m、1H)、2.65–2.55 (m、1H)、2.55–2.50 (m、1H)、2.42–2.20 (m、1H)、2.20 (s、3H)、2.03–1.96 (m、1H)、1.68–1.60 (m、1H)。MS Calcd.: 368.1; MS Found: 369.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

10

【0249】

合成例 15. 5 – [メチル–(4–トリフルオロメチルベンジル) アミノ] – 2 – ピリジン – 2 – イル – 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロ – 2 H – インダゾール – 3 – オールの製造 (化合物 8)

前記化合物 26 の製造方法により白色固体の表題化合物 (304 mg、43.5%) を得た。

【0250】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 11.43 (s、1H)、8.44–8.38 (m、2H)、7.92–7.90 (m、1H)、7.67 (d、 $J=8.0$ Hz、2H)、7.58 (d、 $J=8.0$ Hz、2H)、7.17 (t、 $J=5.6$ Hz、1H)、3.70 (q、 $J_1=14.4$ Hz、 $J_2=31.2$ Hz、2H)、2.85–2.70 (m、1H)、2.65–2.55 (m、1H)、2.55–2.50 (m、1H)、2.42–2.30 (m、1H)、2.30–2.20 (m、1H)、2.20 (s、3H)、2.03–1.96 (m、1H)、1.72–1.68 (m、1H)。MS Calcd.: 402.4; MS Found: 403.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

20

【0251】

合成例 16. 5 – [メチル–(3–メチルベンジル) アミノ] – 2 – ピリジン – 2 – イル – 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロ – 2 H – インダゾール – 3 – オールの製造 (化合物 9)

前記化合物 26 の製造方法により茶色固体の表題化合物 (103 mg、17.0%) を得た。

30

【0252】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 11.43 (s、1H)、8.44–8.38 (m、2H)、7.92–7.90 (m、1H)、7.21–7.04 (m、4H)、7.04–7.02 (m、1H)、3.60–3.48 (m、2H)、2.80–2.72 (m、1H)、2.70–2.66 (m、1H)、2.48–2.40 (m、1H)、2.29 (s、3H)、2.20–2.16 (m、1H)、2.19 (s、3H)、2.03–1.96 (m、2H)、1.70–1.62 (m、1H)。MS Calcd.: 348.4; MS Found: 349.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

【0253】

合成例 17. 5 – [メチル–(3–トリフルオロメチルベンジル) – アミノ] – 2 – ピリジン – 2 – イル – 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロ – 2 H – インダゾール – 3 – オールの製造 (化合物 10)

前記化合物 26 の製造方法により白色固体の表題化合物 (292 mg、57.5%) を得た。

【0254】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 11.43 (s、1H)、8.44–8.38 (m、2H)、7.92–7.90 (m、1H)、7.71–7.52 (m、4H)、7.19–7.16 (m、1H)、3.70 (q、 $J_1=12.0$ Hz、 $J_2=30.4$ Hz、2H)、2.85–2.70 (m、1H)、2.65–2.55 (m、1H)

50

)、2.55-2.50 (m、1H)、2.45-2.20 (m、2H)、2.20 (s、3H)、2.03-1.96 (m、1H)、1.73-1.68 (m、1H)。MS Calcd.: 402.4; MS Found: 403.2 ([M+H]⁺)。

【0255】

合成例18.5-[メチル-(2-トリフルオロメチルベンジル)-アミノ]-2-ピリジン-2-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール¹の製造(化合物11)

前記化合物26の製造方法により茶色固体の表題化合物(117mg、16.7%)を得た。

【0256】

¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆): δ 11.52-11.47 (br、1H)、8.50-8.38 (m、2H)、7.89-7.83 (m、2H)、7.70-7.65 (m、2H)、7.45 (t、J=7.6Hz、1H)、7.18 (br、1H)、3.80 (q、J₁=10.0Hz、J₂=25.0Hz、2H)、2.86-2.70 (m、1H)、2.65-2.55 (m、1H)、2.53-2.50 (m、1H)、2.42-2.31 (m、1H)、2.29-2.20 (m、1H)、2.20 (s、3H)、2.05-1.96 (m、1H)、1.-1.68 (m、1H)。MS Calcd.: 402.4; MS Found: 403.1 ([M+H]⁺)。

【0257】

合成例19.5-[(4-メタンスルホニルベンジル)メチルアミノ]-2-ピリジン-2-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール¹の製造(化合物12)

前記化合物26の製造方法により白色固体の表題化合物(100mg、11.1%)を得た。

【0258】

¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆): δ 11.45 (s、1H)、8.44-8.38 (m、2H)、7.89 (d、J=8.0Hz、3H)、7.60 (d、J=8.0Hz、2H)、7.19-7.16 (m、1H)、3.72 (q、J₁=14.8Hz、J₂=31.2Hz、2H)、3.19 (s、3H)、2.84-2.80 (m、1H)、2.65-2.55 (m、1H)、2.55-2.50 (m、1H)、2.42-2.32 (m、1H)、2.28-2.20 (m、1H)、2.20 (s、3H)、2.05-1.98 (m、1H)、1.72-1.68 (m、1H)。MS Calcd.: 412.1; MS Found: 413.1 ([M+H]⁺)。

【0259】

合成例20.5-[(3-メタンスルホニルベンジル)メチルアミノ]-2-ピリジン-2-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール¹の製造(化合物23)

前記化合物26の製造方法により白色固体の表題化合物(50mg、5.5%)を得た。

【0260】

¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆): δ 8.51-8.30 (m、2H)、7.95-7.85 (m、2H)、7.81 (d、J=8.0Hz、1H)、7.70 (d、J=8.0Hz、1H)、7.60 (t、J=8.0Hz、1H)、7.25-7.15 (m、1H)、3.76 (dd、J₁=14.0Hz、J₂=31.6Hz、2H)、3.21 (s、3H)、2.90-2.80 (m、1H)、2.70-2.60 (m、1H)、2.60-2.50 (m、1H)、2.50-2.40 (m、1H)、2.30-2.15 (m、4H)、2.10-2.00 (m、1H)、1.70-1.60 (m、1H)。MS Calcd.: 412.5; MS Found: 413.1 ([M+H]⁺)。

【0261】

合成例21.5-[メチル-(4-メチルベンジル)アミノ]-2-ピリジン-2-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール塩酸塩¹の製造(化

10

20

30

40

50

合物 24)

前記化合物 26 の製造方法により明るい黄色固体の表題化合物 (50 mg、5.5%) を得た。

【0262】

^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) : δ 8.51–8.50 (m、1H)、8.35–8.20 (m、2H)、7.65–7.47 (m、3H)、7.34 (d、 $J=8.0$ Hz、2H)、4.63 (t、 $J=13.2$ Hz、1H)、4.34 (t、 $J=13.6$ Hz、1H)、3.90–3.70 (m、1H)、3.20–3.00 (m、2H)、3.00–2.75 (m、5H)、2.65–2.52 (m、1H)、2.41 (s、3H)、2.25–2.10 (m、1H)。MS Calcd. : 348.2 ; MS Found : 349.2 ([M+H]⁺)。 10

【0263】

合成例 22. 5 – [(3-メトキシベンジル)メチルアミノ] – 2-ピリジン – 2-イル – 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ – 2H-インダゾール – 3-オール の製造 (化合物 13)

前記化合物 26 の製造方法により茶色固体の表題化合物 (105 mg、13.2%) を得た。

【0264】

^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 8.24 (br、1H)、7.82 (m、2H)、7.26–7.22 (m、1H)、7.14–7.02 (m、1H)、7.00–6.90 (m、2H)、6.80–6.75 (m、1H)、3.85–3.80 (m、3H)、3.65 (s、2H)、2.95–2.78 (m、2H)、2.65–2.52 (m、2H)、2.50–2.40 (m、1H)、2.32–2.28 (m、3H)、2.27–2.16 (m、1H)、1.72–1.58 (m、1H)。MS Calcd. : 364.2 ; MS Found : 365.1 ([M+H]⁺)。 20

合成例 23. 5 – ピペリジン – 1-イル – 2-ピリジン – 2-イル – 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ – 2H-インダゾール – 3-オール の製造 (化合物 14)

前記化合物 26 の製造方法により茶色固体の表題化合物 (70 mg、10.7%) を得た。

【0265】

^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 9.74 (br、1H)、8.42 (d、 $J=4.4$ Hz、1H)、8.35 (d、 $J=8.0$ Hz、1H)、7.92 (t、 $J=8.4$ Hz、1H)、7.23 (t、 $J=6.8$ Hz、1H)、3.60–3.40 (m、3H)、3.12–3.02 (m、2H)、2.75–2.60 (m、3H)、2.55–2.48 (m、1H)、2.30–2.27 (m、1H)、1.90–1.70 (m、6H)、1.50–1.42 (m、1H)。MS Calcd. : 298.2 ; MS Found : 299.2 ([M+H]⁺)。 30

合成例 24. 5 – モルホリン – 4-イル – 2-ピリジン – 2-イル – 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ – 2H-インダゾール – 3-オール の製造 (化合物 15)

前記化合物 26 の製造方法により茶色固体の表題化合物 (80 mg、11.3%) を得た。

【0266】

^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 11.65–11.47 (br、1H)、8.39–8.33 (m、2H)、7.89 (t、 $J=7.2$ Hz、1H)、7.18 (t、 $J=5.6$ Hz、1H)、3.59–3.53 (m、4H)、2.60–2.55 (m、2H)、2.55–2.45 (m、4H)、2.45–2.40 (m、1H)、2.20–2.05 (m、1H)、2.01–1.98 (m、1H)、1.62–1.50 (m、1H)。MS Calcd. : 300.4 ; MS Found : 301.2 ([M+H]⁺)。 40

【0267】

合成例 25. 5 – (4-メチルピペラジン – 1-イル) – 2-ピリジン – 2-イル – 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ – 2H-インダゾール – 3-オール の製造 (化合物 16)

前記化合物 26 の製造方法により灰色固体の表題化合物 (195 mg、28.5%) を得た。

【0268】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 8.42 (d、 $J=4.4$ Hz、1H)、8.35 (d、 $J=8.4$ Hz、1H)、7.91 (t、 $J=7.6$ Hz、1H)、7.22 (t、 $J=5.6$ Hz、1H)、3.70–3.20 (br、9H)、2.88 (s、3H)、2.74–2.51 (m、3H)、2.42–2.37 (m、1H)、2.26–2.23 (m、1H)、1.82–1.72 (m、1H)。MS Calcd. : 313.4; MS Found : 314.2 ([M+H]⁺)。 10

【0269】

合成例 26.5 – (3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル) – 2-ピリジン-2-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オールの製造 (化合物 18)

前記化合物 26 の製造方法により白色固体の表題化合物 (120 mg、16.0%) を得た。

【0270】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 11.47 (s、1H)、8.44–8.38 (m、2H)、7.91–7.88 (m、1H)、7.19–7.16 (m、1H)、7.10–7.04 (m、4H)、3.76 (s、2H)、2.91–2.50 (m、7H)、2.50–2.40 (m、1H)、2.40–2.25 (m、1H)、2.20–2.02 (m、1H)、1.78–1.70 (m、1H)。MS Calcd. : 346.2; MS Found : 347.2 ([M+H]⁺)。 20

【0271】

合成例 27.3 – { [(3-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル) メチルアミノ] メチル } ベンゾニトリル塩酸塩の製造 (化合物 25)

前記化合物 26 の製造方法により黄色固体の表題化合物 (104 mg、13.3%) を得た。

【0272】

^1H NMR (400 MHz、CD₃OD) : δ 8.5 (d、 $J=6.0$ Hz、1H)、8.40–8.32 (m、1H)、8.21 (d、 $J=8.4$ Hz、1H)、8.16–8.10 (m、1H)、8.08–8.00 (m、1H)、7.90 (d、 $J=8.0$ Hz、1H)、7.72 (t、 $J=8.0$ Hz、1H)、7.66–7.56 (m、1H)、4.80–4.75 (m、1H)、4.62–4.45 (m、1H)、4.00–3.80 (m、1H)、3.25–3.00 (m、2H)、3.00–2.80 (m、5H)、2.70–2.60 (m、1H)、2.30–2.15 (m、1H)。MS Calcd. : 359.1; MS Found : 360.1 ([M+H]⁺)。 30

【0273】

合成例 28.5 – [(4-クロロベンジル) メチルアミノ] – 2-ピリジン-2-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オールの製造 (化合物 19)

前記化合物 26 の製造方法により茶色固体の表題化合物 (144 mg、22.5%) を得た。

【0274】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 11.42 (s、1H)、8.44–8.38 (m、2H)、7.87 (m、1H)、7.39–7.33 (m、4H)、7.19–7.16 (m、1H)、3.72 (q、 $J_1=13.6$ Hz、 $J_2=30.4$ Hz、2H)、2.83–2.80 (m、1H)、2.65–2.55 (m、1H)、2.55–2.50 (m、1H)、2.42–2.32 (m、1H)、2.28–2.20 (m、1H)、2.16 (s、3H)、2.05–1.98 (m、1H)、1.72–1.68 (m、1H)。MS Calcd. : 368.1; MS Found : 369.1 ([M+H]⁺)。 40 50

+H]⁺)。

【0275】

合成例29.5-[(3-フルオロベンジル) メチルアミノ] -2-ピリジン-2-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール塩酸塩の製造 (化合物27)

前記化合物26の製造方法により黄色固体の表題化合物 (95mg、12.3%) を得た。

【0276】

¹H NMR (400MHz、CD₃OD) : δ 8.44 (d、J=5.6Hz、1H)、8.25-8.15 (m、1H)、8.15-8.10 (m、1H)、7.50-7.45 (m、2H)、7.39 (d、J=8.4Hz、2H)、7.25-7.10 (m、1H)、4.65-4.55 (m、1H)、4.40-4.28 (m、1H)、3.80-3.65 (m、1H)、3.10-2.90 (m、2H)、2.85-2.65 (m、5H)、2.50-2.40 (m、1H)、2.15-2.00 (m、1H)。MS Calcd.: 352.2; MS Found: 353.1 ([M+H]⁺)。

10

【0277】

合成例30.5-[(4-メトキシベンジル) メチルアミノ] -2-ピリジン-2-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール塩酸塩の製造 (化合物28)

前記化合物26の製造方法により黄色オイルの表題化合物 (80mg、10.7%) を得た。

20

【0278】

¹H NMR (400MHz、CD₃OD) : δ 8.44 (d、J=5.2Hz、1H)、8.30-8.20 (m、1H)、8.15-8.05 (m、1H)、7.55-7.40 (m、3H)、6.94 (d、J=8.4Hz、2H)、4.50 (t、J=12.8Hz、1H)、4.22 (t、J=14.0Hz、1H)、3.76-3.64 (m、4H)、3.10-2.93 (m、2H)、2.92-2.70 (m、5H)、2.50-2.42 (m、1H)、2.10-2.00 (m、1H)。MS Calcd.: 364.2; MS Found: 365.2 ([M+H]⁺)。

【0279】

合成例31.5-[メチル-(2-メチルベンジル) アミノ] -2-ピリジン-2-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール塩酸塩の製造 (化合物29)

30

前記化合物26の製造方法により白色固体の表題化合物 (300mg、39.5%) を得た。

【0280】

¹H NMR (400MHz、CD₃OD) : δ 8.43 (d、J=5.2Hz、1H)、8.20-8.10 (m、2H)、7.50-7.37 (m、2H)、7.35-7.20 (m、3H)、4.68 (dd、J₁=13.6Hz、J₂=23.6Hz、1H)、4.21 (dd、J₁=13.2Hz、J₂=32.8Hz、1H)、3.90-3.73 (m、1H)、3.10-2.85 (m、2H)、2.84-2.65 (m、5H)、2.51-2.45 (m、1H)、2.43 (s、3H)、2.30-2.00 (m、1H)。MS Calcd.: 348.2; MS Found: 349.2 ([M+H]⁺)。

40

【0281】

合成例32.5-[(2,4-ジクロロベンジル) メチルアミノ] -2-ピリジン-2-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール塩酸塩の製造 (化合物30)

前記化合物26の製造方法により白色固体の表題化合物 (127mg、13.3%) を得た。

【0282】

¹H NMR (400MHz、CD₃OD) : δ 8.42 (d、J=5.2Hz、1H)、

50

8.20–8.07 (m, 2H)、7.71 (d, $J=8.0$ Hz、1H)、7.61 (d, $J=2.0$ Hz、1H)、7.49–7.35 (m, 2H)、4.78–4.68 (m, 1H)、4.50–4.30 (m, 1H)、3.90–3.70 (m, 1H)、3.10–2.90 (m, 2H)、2.90–2.65 (m, 5H)、2.55–2.45 (m, 1H)、2.30–2.05 (m, 1H)。MS Calcd.: 402.1; MS Found: 403.1 ($[M+H]^+$)。

【0283】

合成例 33.5 – [(3,4-ジクロロベンジル)メチルアミノ]–2-ピリジン–2-イル–4,5,6,7-テトラヒドロ–2H-インダゾール–3-オール塩酸塩の製造 (化合物 31)

前記化合物 26 の製造方法により黄色固体の表題化合物 (144 mg、16.4%) を得た。

【0284】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.54 (d, $J=5.2$ Hz、1H)、8.30–8.20 (m, 2H)、7.93 (d, $J=1.6$ Hz、1H)、7.75–7.60 (m, 2H)、7.58–7.50 (m, 1H)、4.75–4.60 (m, 1H)、4.50–4.35 (m, 1H)、3.95–3.76 (m, 1H)、3.20–3.00 (m, 2H)、3.00–2.77 (m, 5H)、2.62–2.55 (m, 1H)、2.23–2.15 (m, 1H)。MS Calcd.: 402.1; MS Found: 403.1 ($[M+H]^+$)。

【0285】

合成例 34.5 – (メチル(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン–8-イル)アミノ)–2–(ピリジン–2-イル)–4,5,6,7-テトラヒドロ–2H-インダゾール–3-オールの製造 (化合物 33)

1) N-メチル–5,6,7,8-テトラヒドロキノリン–8-アミンの製造

【0286】

6,7-ジヒドロキノリン–8(5H)–オン (2.0 g、13.59 mmol) を 40 mL のジクロロエタンに溶かした後、メチルアミン (3.39 mL、27.18 mmol、2.0 eq)、酢酸 7 滴を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (5.7 g、27.18 mmol、2.0 eq) を添加した。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した後、10% 塩化アンモニウム水溶液を添加して pH ~ 8.0 程度に合わせた。反応混合物をジクロロメタン (60 mL $\times$ 2) で抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧濃縮して、表題化合物 (1.98 g、90.0%) を得た。

【0287】

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 8.33 (d, $J=4.1$ Hz、1H)、7.25–7.32 (m, 1H)、7.01 (q, $J=4.1$ Hz、1H)、3.66 (m, 1H)、2.73–2.78 (m, 1H)、2.66–2.70 (m, 1H)、2.49 (s, 3H)、2.07–2.11 (m, 1H)、1.91–1.96 (m, 1H)、1.66–1.76 (m, 2H)。

【0288】

2) 5–(メチル(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン–8-イル)アミノ)–2–(ピリジン–2-イル)–4,5,6,7-テトラヒドロ–2H-インダゾール–3-オールの製造

【0289】

3-ヒドロキシ–2–(ピリジン–2-イル)–2,4,6,7-テトラヒドロ–5H-インダゾール–5-オン (0.03 g、0.13 mmol) を 8 mL のジクロロエタンに溶解した後、N-メチル–5,6,7,8-テトラヒドロキノリン–8-アミン (0.02 g、0.13 mmol、1.0 eq)、酢酸 2 滴を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.01 g、0.16 mmol、1.

10

20

30

40

50

2 eq) を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した後、10%塩化アンモニウム水溶液を添加してpH~8.0程度に合わせた。反応混合物をジクロロメタン(20mL×2)で抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=5/1+0.1%トリエチルアミン)により精製して、茶色固体の表題化合物(0.05g、11.0%)を得た。

【0290】

¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ 8.50–8.44 (m, 1H)、8.23–8.17 (m, 1H)、7.90–7.70 (m, 2H)、7.33 (d, J=7.4Hz, 1H)、7.10–6.97 (m, 2H)、4.20–4.12 (m, 1H)、3.15–2.95 (m, 1H)、2.85–2.77 (m, 3H)、2.71–2.65 (m, 1H)、2.60–2.42 (m, 2H)、2.29 (s, 3H)、2.27–2.20 (m, 1H)、2.05–1.95 (m, 2H)、1.83–1.67 (m, 3H)。MS Calcd.: 375.2; MS Found: 376.1 ([M+H]⁺)。

【0291】

合成例35. シクロプロピル(4-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル)メタノンの製造(化合物38)

【0292】

3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-2,4,6,7-テトラヒドロ-5H-インダゾール-5-オン(2.5g、10.9mmol)を100mLのジクロロメタン/ジクロロエタン(1/1)に溶解した後、シクロプロピル(ピペラジン-1-イル)メタノン塩酸塩(3.1g、16.4mmol、1.5eq)、ジイソプロピルエチルアミン(2.8mL、16.4mmol、1.5eq)、酢酸(1.0mL、16.4mmol、1.5eq)を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(4.6g、21.8mmol、2.0eq)を添加した。反応混合物を室温で48時間攪拌した後、2M水酸化ナトリウム水溶液を添加してpH~8.0程度に合わせた。反応混合物をジクロロメタン(20mL×2)で抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=5/1)により1次精製した後、ジエチルエーテルで再結晶して、浅い茶色固体の表題化合物(2.8g、70.0%)を得た。

【0293】

¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ 8.23 (d, J=5.5Hz, 1H)、7.82 (t, J=3.4Hz, 2H)、7.10 (q, J=4.1Hz, 1H)、3.74–3.61 (m, 4H)、2.91–2.81 (m, 1H)、2.81–2.52 (m, 8H)、2.44–2.35 (m, 1H)、2.15–2.07 (m, 1H)、1.76–1.70 (m, 1H)、1.04–0.95 (m, 2H)、0.79–0.70 (m, 2H)。MS Calcd.: 367.2; MS Found: 368.1 ([M+H]⁺)。

【0294】

合成例36. 5-((4-(ジメチルアミノ)ベンジル)(メチル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オールの製造(化合物70)

【0295】

3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-2,4,6,7-テトラヒドロ-5H-インダゾール-5-オン(0.70g、3.04mmol)を40mLのジクロロメタン/ジクロロエタン(1/1)に溶解した後、N,N-ジメチル-4-((メチルアミノ)メチル)アニリン(0.50g、3.04mmol、1.0eq)、酢酸(0.19mL、3.04mmol、1.0eq)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.64g、3.04mmol、1.0eq

）を添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、2M水酸化ナトリウム水溶液を添加してpH～8.0程度に合わせた。反応混合物をジクロロメタン（20mL×2）で抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝5／1）により精製して、黑色固体の表題化合物（0.094g、8.0%）を得た。

【0296】

^1H NMR（600MHz、 CD_3OD ）： δ 8.42–8.34（m、1H）、8.25（d、 $J=8.8\text{Hz}$ 、1H）、7.90–7.79（m、1H）、7.27（d、 $J=9.0\text{Hz}$ 、2H）、7.18（dd、 $J=8.0$ 、5.4Hz、1H）、6.77（d、 $J=9.1\text{Hz}$ 、2H）、4.11（dd、 $J=23.9$ 、13.5Hz、2H）、3.55–3.37（m、1H）、2.93（s、6H）、2.87–2.72（m、2H）、2.63（s、3H）、2.58–2.47（m、2H）、2.34–2.25（m、1H）、2.02–1.92（m、1H）。MS Calcd.：377.2；MS Found：378.3（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。

合成例37. 2-ピリジン-2-イル-5-ピロリジン-1-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール（化合物96）

【0297】

3-ヒドロキシ-2-（ピリジン-2-イル）-2, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-インダゾール-5-オン（0.30g、1.30mmol）を10mLのジクロロメタンに溶解した後、ピロリジン（0.32mL、3.91mmol、3.0eq）、酢酸（0.16mL、2.61mmol、2.0eq）を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（0.35g、1.65mmol、1.3eq）を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した後、10%炭酸水素ナトリウム水溶液を添加してpH～8.0程度に合わせた。反応混合物をジクロロメタン（20mL×2）で抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝5／1）により精製して、茶色ゼリー状の表題化合物（0.085g、23.0%）を得た。このような方法で化合物17、160および161を製造した。

【0298】

^1H NMR（600MHz、 CDCl_3 ）： δ 10.45（brs、1H）、8.23（s、1H）、7.98–7.75（m、2H）、7.21–7.05（m、1H）、3.51–3.20（m、5H）、3.00–2.80（m、2H）、2.77–2.59（m、2H）、2.45–2.30（m、1H）、2.15–2.00（m、5H）。MS Calcd.：284.2；MS Found：285.4（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。

【0299】

合成例38. 5-（4-メトキシベンジルアミノ）-2-ピリジン-2-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール（化合物88）

前記化合物96の製造方法により濃い灰色固体の表題化合物（0.30g、39.3%）を得た。

【0300】

^1H NMR（600MHz、 CDCl_3 ）： δ 8.23（d、 $J=4.8\text{Hz}$ 、1H）、7.93–7.85（m、1H）、7.83–7.77（m、1H）、7.36（d、 $J=8.6\text{Hz}$ 、2H）、7.09（dd、 $J=7.5$ 、5.3Hz、1H）、6.86（d、 $J=8.7\text{Hz}$ 、2H）、3.93（dd、 $J=50.4$ 、13.1Hz、2H）、3.06（ddd、 $J=12.3$ 、5.1、2.6Hz、1H）、2.90（dd、 $J=14.7$ 、5.0Hz、1H）、2.78（ddd、 $J=16.7$ 、4.9、3.9Hz、1H）、2.58（ddd、 $J=16.8$ 、11.1、5.7Hz、1H）、2.50（dd、 $J=14.6$ 、9.6Hz、1H）、2.26–2.14（m、1H）、1.91–1.81（m、1H）。MS Calcd.：350.2；MS Found：351.3（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。

合成例 39. 5-フェネチルアミノ-2-ピリジン-2-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オールの製造 (化合物 93)

前記化合物 96 の製造方法により濃い灰色固体の表題化合物 (0.30 g、39.3%) を得た。

【0301】

^1H NMR (600 MHz、DMSO- d_6) : δ 8.44–8.23 (m、2H)、7.85 (t、 $J=7.1$ Hz、1H)、7.27–7.23 (m、2H)、7.21–7.18 (m、2H)、7.15–7.12 (m、2H)、2.90–2.75 (m、3H)、2.72–2.65 (m、2H)、2.60–2.50 (m、1H)、2.48–2.35 (m、2H)、1.95–1.89 (m、2H)、1.56–1.44 (m、1H)。MS Calcd.: 334.2; MS Found: 335.3 ([M+H]⁺)。

10

合成例 40. 5-フェニルアミノ-2-ピリジン-2-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オールの製造 (化合物 92)

前記化合物 96 の製造方法により茶色固体の表題化合物 (0.21 g、53.2%) を得た。

【0302】

^1H NMR (600 MHz、CDCl₃OD) : δ 8.27–8.21 (m、1H)、7.87–7.79 (m、2H)、7.20–7.13 (m、2H)、7.13–7.03 (m、1H)、6.74–6.66 (m、1H)、6.66–6.58 (m、2H)、3.90–3.73 (m、1H)、2.95 (ddd、 $J=16.0$ 、9.0、4.5 Hz、1H)、2.85–2.69 (m、2H)、2.45–2.33 (m、1H)、2.23–2.07 (m、1H)、1.95–1.79 (m、1H)。MS Calcd.: 306.2; MS Found: 307.3 ([M+H]⁺)。

20

【0303】

合成例 41. 5-(3, 4-ジフルオロフェニルアミノ)-2-ピリジン-2-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オールの製造 (化合物 32)

前記化合物 96 の製造方法により濃い灰色固体の表題化合物 (0.22 g、74.2%) を得た。

【0304】

^1H NMR (600 MHz、DMSO- d_6) : δ 11.50 (s、1H)、8.39 (d、 $J=8.4$ Hz、1H)、8.36 (d、 $J=4.0$ Hz、1H)、7.84 (t、 $J=7.2$ Hz、1H)、7.14 (dd、 $J=6.9$ 、5.2 Hz、1H)、7.06 (q、 $J=9.7$ Hz、1H)、6.58 (ddd、 $J=13.7$ 、6.8、2.4 Hz、1H)、6.37 (d、 $J=9.1$ Hz、1H)、5.80 (d、 $J=8.1$ Hz、1H)、3.62–3.50 (m、1H)、2.64–2.55 (m、2H)、2.51 (dd、 $J=15.1$ 、5.1、1H)、2.06–2.00 (m、1H)、2.00–1.93 (m、1H)、1.64–1.53 (m、1H)。MS Calcd.: 342.1; MS Found: 343.2 ([M+H]⁺)。

30

【0305】

合成例 42. 5-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-ピリジン-2-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オールの製造 (化合物 91)

前記化合物 96 の製造方法により茶色ゼリー状の表題化合物 (0.20 g、47.0%) を得た。

40

【0306】

^1H NMR (600 MHz、CDCl₃) : δ 8.28–8.00 (m、1H)、7.95–7.80 (m、1H)、7.80–7.65 (m、1H)、7.10–6.95 (m、1H)、2.85–2.50 (m、12H)、2.35–2.25 (m、1H)、2.15–2.05 (m、1H)、2.05–1.95 (m、2H)、1.70–1.55 (m、1H)、1.50–1.15 (m、3H)。MS Calcd.: 327.2; MS Found: 328.4 ([M+H]⁺)。

50

【0307】

合成例43. 5-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-2-ピリジン-2-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール₁₀₀の製造(化合物100)

【0308】

3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-2,4,6,7-テトラヒドロ-5H-インダゾール-5-オン(0.25g、1.09mmol)を14mLのジクロロメタン/ジクロロエタン(1/1)に溶解した後、1-プロピルピペラジンジヒドロブロマイド(0.41g、1.42mmol、1.3eq)、ジイソプロピルエチルアミン(0.50mL、2.84mmol、2.6eq)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.30g、1.42mmol、1.3eq)を添加した。反応混合物をジクロロメタン(20mL×2)で抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=5/1)により精製して、茶色固体の表題化合物(0.11g、29.0%)を得た。このような方法で化合物127および128を製造した。

【0309】

¹H NMR (600MHz、CDCl₃OD) : δ 8.28-8.16 (m、1H)、8.00-7.58 (m、2H)、7.17-6.97 (m、1H)、3.05-2.87 (m、8H)、2.85-2.75 (m、2H)、2.71 (dd、J=14.5、4.7Hz、1H)、2.68-2.57 (m、3H)、2.39 (dd、J=14.3、10.8Hz、1H)、2.21-2.12 (m、1H)、1.75-1.65 (m、3H)、0.93 (t、J=7.4Hz、3H)。MS Calcd. : 341.2 ; MS Found : 342.4 ([M+H]⁺)。

【0310】

合成例44. 5-(4-シクロヘキシルメチルピペラジン-1-イル)-2-ピリジン-2-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール₁₀₆の製造(化合物106)

前記化合物100の製造方法により茶色固体の表題化合物(0.14g、33.1%)を得た。

【0311】

¹H NMR (600MHz、CD₃OD) : δ 8.45-8.20 (m、2H)、7.87 (dd、J=12.7、5.3Hz、1H)、7.19 (dd、J=7.1、5.3Hz、1H)、3.55-3.35 (m、1H)、3.09-2.53 (m、10H)、2.40-2.25 (m、1H)、2.25-2.07 (m、1H)、1.92-1.61 (m、8H)、1.37-1.28 (m、4H)、1.26-1.19 (m、1H)、1.10-0.90 (m、2H)。MS Calcd. : 395.3 ; MS Found : 396.3 ([M+H]⁺)。

【0312】

合成例45. 5-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-2-ピリジン-2-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール₁₀₅の製造(化合物105)

前記化合物100の製造方法により茶色固体の表題化合物(0.20g、47.1%)を得た。

【0313】

¹H NMR (600MHz、CDCl₃) : δ 8.22 (d、J=5.1Hz、1H)、7.90-7.70 (m、2H)、7.39-7.27 (m、5H)、7.11 (dd、J=7.5、5.4Hz、1H)、3.75 (brs、2H)、3.31-2.75 (m、10H)、2.74-2.61 (m、2H)、2.60-2.42 (m、1H)、2.41-2.24 (m、1H)、1.89-1.67 (m、1H)。MS Calcd. : 389.2 ; MS Found : 390.3 ([M+H]⁺)。

【0314】

合成例 46. 5-(4-フェネチルピペラジン-1-イル)-2-ピリジン-2-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール¹⁰の製造 (化合物 104)

前記化合物 100 の製造方法により茶色固体の表題化合物 (0.18 g、40.9%) を得た。

【0315】

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 10.24 (br s, 1H)、8.24-8.11 (m, 1H)、8.04-7.81 (m, 1H)、7.81-7.69 (m, 1H)、7.27-7.22 (m, 2H)、7.18-7.14 (m, 3H)、7.07-7.02 (m, 1H)、3.70 (ddd, J=6.6, 4.2, 2.5 Hz, 1H)、2.88-2.64 (m, 12H)、2.63-2.52 (m, 2H)、2.36 (dd, J=14.3, 10.7 Hz, 1H)、2.19-2.10 (m, 1H)、1.84-1.76 (m, 1H)、1.68 (ddd, J=23.9, 12.2, 5.2 Hz, 1H)。MS Calcd.: 403.2; MS Found: 404.3 ([M+H]⁺)。10

【0316】

合成例 47. 5-[4-(3-フェニルプロピル)-ピペラジン-1-イル]-2-ピリジン-2-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール²⁰の製造 (化合物 107)

前記化合物 100 の製造方法により茶色固体の表題化合物 (0.11 g、24.2%) を得た。

【0317】

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD): δ 8.36 (ddd, J=5.0, 1.9, 0.9 Hz, 1H)、8.27 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.83 (ddd, J=8.4, 7.4, 1.9 Hz, 1H)、7.28-7.22 (m, 2H)、7.21-7.12 (m, 4H)、3.05-2.78 (m, 8H)、2.75 (ddd, J=16.1, 5.3, 3.2 Hz, 3H)、2.67-2.55 (m, 4H)、2.31-2.23 (m, 1H)、2.13 (ddtdd, J=8.1, 5.4, 2.7, 1.3, 0.6 Hz, 1H)、1.96-1.88 (m, 3H)、1.76-1.66 (m, 1H)。MS Calcd.: 417.3; MS Found: 418.3 ([M+H]⁺)。30

【0318】

合成例 48. 5-((2-(ジメチルアミノ)ベンジル)(メチル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール³⁰の製造 (化合物 71)

【0319】

5-(メチルアミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール (0.20 g、0.82 mmol) を 15 mL のジクロロエタンに溶解した後、2-(ジメチルアミノ)ベンズアルデヒド (0.18 g、1.23 mmol、1.5 eq)、酢酸 2 滴を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.35 g、1.63 mmol、2.0 eq) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した後、2 M 水酸化ナトリウム水溶液を添加した。反応混合物をジクロロメタン (20 mL × 2) で抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=5/1) により精製して、浅い茶色固体の表題化合物 (0.09 g、29%) を得た。このような方法で化合物 69 および 77 を製造した。40

【0320】

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD): δ 8.38-8.35 (m, 1H)、8.23 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.86-7.81 (m, 1H)、7.44-7.37 (m, 2H)、7.34 (d, J=7.4 Hz, 1H)、7.20-7.14 (m, 2H)、4.31 (s, 2H)、3.38 (td, J=5.2, 4.5, 2.7 Hz, 1H)、2.83 (ddd, J=16.8, 5.3, 2.5 Hz, 1H)、2.80-2.50 (m, 12H)。50

7.4 (m, 1H)、2.71 (s, 6H)、2.69–2.64 (m, 1H)、2.65 (s, 3H)、2.61 (dd, J=13.8, 11.1 Hz, 1H)、2.29 (dd, J=7.0, 5.2, 2.7 Hz, 1H)、2.02 (qd, J=11.9, 5.5 Hz, 1H)。MS Calcd.: 377.2; MS Found: 378.3 ([M+H]⁺)。

【0321】

合成例49. 5-(メチルキノリン-6-イルメチルアミノ)-2-ピリジン-2-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール¹の製造(化合物63)

【0322】

5-メチルアミノ-2-ピリジン-2-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール(0.25 g, 1.02 mmol)を20 mLのジクロロメタン/ジクロロエタン(1/1)に溶解した後、キノリン-6-カルボキシアルデヒド(0.24 g, 1.5 mmol, 1.5 eq)、酢酸(0.06 mL, 1.0 mmol, 1 eq)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.09 g, 1.5 mmol, 1.5 eq)を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した後、10%水酸化ナトリウム水溶液を添加してpH~8.0程度に合わせた。反応混合物をジクロロメタン(20 mL×2)で抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=5/1+0.1%トリエチルアミン)により精製して、茶色固体の表題化合物(0.058 g, 14.7%)を得た。このような方法で化合物61を製造した。

【0323】

¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆): δ 11.42 (br s, 1H)、8.81 (dd, J=4.2, 1.8 Hz, 1H)、8.42–8.33 (m, 2H)、8.30 (d, J=7.7 Hz, 1H)、7.94 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.84 (s, 2H)、7.72 (dd, J=8.6, 1.7 Hz, 1H)、7.46 (dt, J=4.1, 3.0 Hz, 1H)、7.10–7.20 (m, 1H)、3.78 (dd, J=43.2, 13.9 Hz, 2H)、2.84 (ddd, J=10.8, 5.0, 2.7 Hz, 1H)、2.72–2.61 (m, 1H) 2.57–2.47 (m, 1H)、2.40 (td, J=7.9, 6.7, 3.5, 2.1 Hz, 1H)、2.30–2.14 (m, 1H)、2.19 (s, 3H)、2.09–1.99 (m, 1H)、1.70 (qd, J=12.0, 5.4 Hz, 1H)。MS Calcd.: 385.2; MS Found: 386.2 ([M+H]⁺)。

【0324】

合成例50. 5-(イソキノリン-3-イルメチル-メチルアミノ)-2-ピリジン-2-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール¹の製造(化合物62)

前記化合物63の製造方法により茶色固体の表題化合物(0.02 g, 6.1%)を得た。

【0325】

¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆): δ 11.45 (br s, 1H)、9.21 (s, 1H)、8.47–8.31 (m, 2H)、8.05 (d, J=8.2 Hz, 1H)、7.92 (d, J=8.2 Hz, 1H)、7.89–7.79 (m, 2H)、7.70 (t, J=7.5 Hz, 1H)、7.58 (t, J=7.4 Hz, 1H)、7.10–7.20 (m, 1H)、3.88 (dd, J=41.3, 14.7 Hz, 2H)、2.93–2.81 (m, 1H)、2.71–2.59 (m, 1H)、2.56–2.36 (m, 2H)、2.27 (s, 3H)、2.25–2.14 (m, 1H)、2.09–1.99 (m, 1H)、1.75–1.64 (m, 1H)。MS Calcd.: 385.2; MS Found: 386.2 ([M+H]⁺)。

【0326】

合成例51. 5-(メチル((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1

， 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) アミノ) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オールの製造 (化合物 3 7)

【0327】

5 - (メチルアミノ) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール (0.13 g, 0.55 mmol) を 6 mL のジクロロメタン / ジクロロエタン (1 / 1) に溶解した後、5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - カルバルデヒド (0.20 g, 0.82 mmol, 1.5 eq)、酢酸 3 滴を添加した。反応混合物を 45 °C で 16 時間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.07 g, 1.09 mmol, 2.0 eq) を添加した。反応混合物を 45 °C で 24 時間攪拌した後、2 M 水酸化ナトリウム水溶液を添加した。反応混合物をジクロロメタン (20 mL × 2) で抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: ジクロロメタン / メタノール = 5 / 1) により精製して、浅い茶色固体の表題化合物 (0.059 g, 15%) を得た。このような方法で化合物 35 および 36 を製造した。

【0328】

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) : δ 8.39 - 8.33 (m, 1H)、8.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.88 - 7.78 (m, 1H)、7.67 (s, 1H)、7.28 (ddd, J = 31.9, 16.9, 6.7 Hz, 2H)、7.15 (dd, J = 8.1, 5.3 Hz, 1H)、6.52 - 6.40 (m, 1H)、3.94 (dd, J = 26.0, 14.0 Hz, 2H)、3.24 - 3.01 (m, 4H)、3.02 - 2.93 (m, 1H)、2.82 - 2.56 (m, 7H)、2.43 (s, 3H)、2.37 (s, 3H)、2.41 - 2.35 (m, 1H)、2.26 - 2.19 (m, 1H)、1.80 (qd, J = 11.9, 5.4 Hz, 1H)。MS Calcd.: 472.2; MS Found: 473.4 ([M+H]⁺)。

【0329】

合成例 52. 5 - {メチル - [6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - イルメチル] - アミノ} - 2 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オールの製造 (化合物 34)

前記化合物 37 の製造方法により茶色固体の表題化合物 (0.03 g, 12.7%) を得た。

【0330】

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) : δ 8.40 - 8.32 (m, 2H)、8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.87 - 7.79 (m, 1H)、7.16 (dd, J = 7.2, 5.0 Hz, 1H)、6.87 (s, 1H)、3.76 - 3.54 (m, 6H)、2.94 - 2.87 (m, 1H)、2.80 - 2.70 (m, 1H)、2.65 - 2.53 (m, 2H)、2.53 - 2.42 (m, 5H)、2.35 (s, 3H)、2.29 (s, 3H)、2.15 - 2.08 (m, 1H)、1.81 (ddd, J = 22.2, 11.0, 5.4 Hz, 1H)。MS Calcd.: 434.3; MS Found: 435.5 ([M+H]⁺)。

【0331】

合成例 53. 1 - [4 - (3 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 5 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - ブチン - 1 - オンの製造 (化合物 89)

【0332】

1) tert - ブチル 4 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの製造

【0333】

3 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 2 - イル - 2, 4, 6, 7 - テトラヒドロインダゾール - 5 - オン (1.55 g, 6.78 mmol, 1.0 eq) を 80 mL のジクロロメタ

10

20

30

40

50

ン／ジクロロエタン（１／１）に溶解した後、窒素気流下でtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート（３．６５g、１６．９７mmol、２．５eq）と酢酸（０．４mL、６．７７mmol、１．０eq）を添加した。反応混合物を室温で２時間攪拌した後、０℃でナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（４．３１g、２０．３mmol、３．０eq）を添加した後、３日間室温で攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）を添加してpHを約７に調整した後、ジクロロメタン（３０mL×３）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１０／１）により精製して、黄色固体の表題化合物（１．５９g、５８．８％）を得た。このような方法で化合物１０９を製造した。

10

【０３３４】

¹H NMR（６００MHz、CDCl₃）δ ８．２３（dt、J＝５．０、１．２Hz、１H）、７．８１（dd、J＝１１．０、４．４Hz、２H）、７．０９（dd、J＝８．３、５．１Hz、１H）、３．４９（brt、４H）、２．８８－２．７８（m、２H）、２．７３－２．６１（m、６H）、２．４２－２．３１（m、１H）、２．１５（dd、J＝８．４、５．１Hz、１H）、１．７７－１．６４（m、１H）、１．４６（s、９H）。

２）５－（ピペラジン-1-イル）-2-（ピリジン-2-イル）-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール二塩酸塩の製造

【０３３５】

20

tert-ブチル4-（3-ヒドロキシ-2-（ピリジン-2-イル）-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（１．５９g、３．９８mmol、１．０eq）を３０mLのメタノールに溶解した後、窒素気流下で１０mLの４．６N塩酸イソプロパノール溶液を添加した。反応混合物を室温で１日間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物をエチルアルコールとエチルエーテルで再結晶して、黄色固体の表題化合物（１．３１g、８７．８％）を得た。

【０３３６】

¹H NMR（６００MHz、CD₃OD）δ ８．５１－８．４４（m、１H）、８．２６（dd、J＝８．５、０．８Hz、１H）、８．１７－８．１１（m、１H）、７．４７－７．３５（m、１H）、４．０１－３．６１（m、９H）、３．０８（dd、J＝１４．２、５．１Hz、１H）、３．０１（ddd、J＝１７．４、５．４、２．３Hz、１H）、２．８９（ddd、J＝１７．４、１１．６、５．７Hz、１H）、２．７８－２．７０（m、１H）、２．６１－２．５３（m、１H）、２．１３（qd、J＝１２．１、５．５Hz、１H）。

30

【０３３７】

３）１－[4-（3-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル）-ピペラジン-1-イル]-2-ブチン-1-オンの製造

【０３３８】

40

2-ブチン酸2,5-ジオキソピロリジン-1-イルエステル（０．１２g、０．６５mmol）に５－（ピペラジン-1-イル）-2-（ピリジン-2-イル）-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール二塩酸塩（０．２４g、０．６５mmol、１．０eq）を５mLのアセトニトリルに溶解した後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（０．６mL、３．２５mmol、５．０eq）を添加した。反応混合物を室温で１日間攪拌した後、水と塩水を用いて抽出した。反応混合物をジクロロメタン（２０mL×２）で抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝５／１）により精製して、緑色固体の表題化合物（０．２５g、９２．６％）を得た。

【０３３９】

¹H NMR（６００MHz、CDCl₃）：δ ８．２２（d、J＝３．３Hz、１H）、

50

7.80 (s, 2H)、7.08 (s, 1H)、3.74 (dd, J=10.3、5.8 Hz, 2H)、3.70–3.58 (m, 2H)、2.89–2.69 (m, 2H)、2.69–2.51 (m, 6H)、2.40–2.27 (m, 1H)、2.07 (d, J=10.4 Hz, 1H)、2.01–1.92 (m, 3H)、1.69 (dt, J=11.4、7.0 Hz, 1H)。MS Calcd.: 365.2; MS Found: 367.2 ([M+H]⁺)。

【0340】

合成例57a. 1-[4-(3-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)-ピペラジン-1-イル]-プロフェノンの製造 (化合物97)

【0341】

5-(ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール二塩酸塩 (0.038 g, 0.10 mmol) を3 mLのジクロロメタンに溶かした後、トリエチルアミン (0.04 mL, 0.30 mmol, 3.0 eq) を添加した。反応混合物を0℃で10分間攪拌した。塩化アクリロイル (0.01 mL, 0.10 mmol, 1.0 eq) を添加し、0℃で30分間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて中性を合わせた。反応混合物をジクロロメタン (10 mL×2) で抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=5/1+1%アンモニア水) により精製して、茶色固体の表題化合物 (19 mg, 53.7%) を得た。

【0342】

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 8.23 (s, 1H)、7.82 (s, 2H)、7.10 (s, 1H)、6.64–6.48 (m, 1H)、6.28 (dd, J=16.8、1.6 Hz, 1H)、5.76–5.59 (m, 1H)、3.85–3.40 (m, 4H)、2.95–2.50 (m, 7H)、2.44–2.28 (m, 1H)、2.09 (s, 1H)、1.84–1.61 (m, 1H)、0.86 (dd, J=17.6、10.5 Hz, 1H)。MS Calcd.: 353.2; MS Found: 354.3 ([M+H]⁺)。

合成例57b. 反応アミド、カーボネート、尿素、スルホンアミド誘導体の合成反応

【0343】

5-(ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール二塩酸塩 (0.038 g, 0.10 mmol) を5 mLのアセトニトリル、水1 mLの混合溶液に溶解し、NaHCO₃飽和溶液 (200 μL) を添加した。各誘導体の合成のために、カルボン酸塩化物、クロロギ酸、イソシアネート、スルホニルクロリドの中から選択して室温で添加した。反応混合物溶液を室温で1時間攪拌し、LC-MSで反応完結を確認した後、酢酸エチル50 mLを加えて希釈し、塩水とNaHCO₃混合飽和溶液で洗浄した。生成物を精製用TLCによって分離精製し、収率は10～70%の範囲であった。さらに、前記一般の合成方法および具体的な物質を用いた合成方法によって製造された合成例のデータを記載した。このような方法で化合物110～114を製造した。

【0344】

合成例54. 4-ジメチルアミノ-1-[4-(3-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-ブテン-1-オンの製造 (化合物98)

【0345】

5-(ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール二塩酸塩 (0.37 g, 1.00 mmol) を15 mLのジクロロメタンに溶かした後、(E)-4-(ジメチルアミノ)-2-ブテン酸塩酸塩 (0.20 g, 1.20 mmol, 1.2 eq)、ヒドロキシベンゾトリアゾ

10

20

30

40

50

ール (0.18 g、1.30 mmol、1.3 eq)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.74 mL、10.0 mmol、10.0 eq) を添加した。反応混合物を 0℃ で 10 分間攪拌した後、1, 3-ジイソプロピルカルボジイミド (0.19 mL、1.20 mmol、1.2 eq) を添加して室温で 8 時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて中性を合わせた後、ジクロロメタン (10 mL × 2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 5/1 + 0.1% アンモニア水) により精製して、茶色固体の表題化合物 (0.27 g、65.8%) を得た。このような方法で化合物 99 を製造した。

【0346】

^1H NMR (600 MHz、 CDCl_3) : δ 8.25 (d、 $J=5.0$ Hz、1H)、7.83 (dt、 $J=14.3$ 、7.8 Hz、2H)、7.13–7.07 (m、1H)、6.84 (dt、 $J=15.2$ 、6.3 Hz、1H)、6.50–6.43 (m、1H)、3.70 (d、 $J=0.9$ Hz、2H)、3.52 (s、2H)、3.30–3.22 (m、2H)、2.84 (d、 $J=16.5$ Hz、1H)、2.77–2.69 (m、1H)、2.69–2.60 (m、4H)、2.57 (s、2H)、2.41–2.33 (m、7H)、2.11–2.04 (m、1H)、1.70 (qd、 $J=12.1$ 、5.3 Hz、1H)。MS Calcd. : 410.2 ; MS Found : 411.3 ([M+H]⁺)。

【0347】

合成例 55. 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール の製造 (化合物 82)

【0348】

メチル 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキシシクロヘキサン-1-カルボキシレート (0.19 g、0.75 mmol) を 15 mL のエタノールに溶解した後、5 滴の酢酸と 2-ヒドラジニル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (0.13 g、0.75 mmol、1.0 eq) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間、100℃ で 4 時間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル/ジエチルエーテルで再結晶して、浅い茶色固体の表題化合物 (0.092 g、32%) を得た。このような方法で化合物 115~120、132、137~145、および 154~156 を製造した。

【0349】

^1H NMR (600 MHz、 CD_3OD) : δ 8.69 (s、1H)、8.57 (d、 $J=8.5$ Hz、1H)、8.15 (dd、 $J=8.9$ 、2.4 Hz、1H)、3.55–2.86 (m、8H)、2.84 (s、3H)、2.76 (dd、 $J=5.1$ 、3.3 Hz、1H)、2.70–2.61 (m、2H)、2.59–2.51 (m、1H)、2.31 (dd、 $J=14.5$ 、10.1 Hz、1H)、2.16–2.09 (m、1H)、1.80 (qd、 $J=11.2$ 、5.5 Hz、1H)。MS Calcd. : 381.2 ; MS Found : 382.3 ([M+H]⁺)。

【0350】

合成例 56. 2-(6-クロロピリジン-2-イル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール の製造 (化合物 83)

前記化合物 82 の製造方法により明るい灰色固体の表題化合物 (0.11 g、59.8%) を得た。

【0351】

^1H NMR (600 MHz、 D_2O) : δ 7.91 (d、 $J=8.2$ Hz、1H)、7.80 (t、 $J=7.9$ Hz、1H)、7.23 (d、 $J=7.9$ Hz、1H)、3.82–3.30 (m、8H)、2.97–2.87 (m、1H)、2.93 (s、3H)、2.84–2.75 (m、2H)、2.74–2.65 (m、1H)、2.48–2.40

10

20

30

40

50

(m、1H)、2.33 (dd、J=8.4、3.3 Hz、1H)、1.93 (qd、J=11.9、5.6 Hz、1H)。MS Calcd.: 347.1; MS Found: 348.2 ([M+H]⁺)。

【0352】

合成例57. 5-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(6-メチル-4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール¹の製造(化合物84)

前記化合物82の製造方法により灰色固体の表題化合物(0.12 g、73.8%)を得た。

【0353】

¹H NMR (600 MHz、CD₃OD): δ 8.41 (s、1H)、7.73 (s、1H)、4.16-3.59 (m、9H)、3.30 (s、3H)、3.33-3.24 (m、2H)、3.19 (ddd、J=18.6、10.1、3.7 Hz、1H)、2.84 (s、3H)、2.91-2.77 (m、1H)、2.74-2.67 (m、1H)、2.30 (qd、J=12.0、5.6 Hz、1H)。MS Calcd.: 395.2; MS Found: 396.3 ([M+H]⁺)。

【0354】

合成例58. 5-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール¹の製造(化合物85)

前記化合物82の製造方法により灰色固体の表題化合物(0.11 g、43.0%)を得た。

【0355】

¹H NMR (600 MHz、CD₃OD): δ 8.22 (d、J=5.6 Hz、1H)、8.03 (d、J=5.3 Hz、1H)、7.90 (d、J=5.6 Hz、1H)、7.74 (d、J=5.7 Hz、1H)、3.22-2.86 (m、9H)、2.81 (ddd、J=16.9、5.0、3.2 Hz、1H)、2.76 (s、3H)、2.73-2.62 (m、2H)、2.42-2.34 (m、1H)、2.19-2.12 (m、1H)、1.79 (qd、J=11.6、5.4 Hz、1H)。MS Calcd.: 369.1; MS Found: 370.2 ([M+H]⁺)。

【0356】

合成例59. 2-(3-フルオロ-ピリジン-2-イル)-5-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール¹の製造(化合物86)

前記化合物82の製造方法により茶色固体の表題化合物(0.41 g、86.3%)を得た。

【0357】

¹H NMR (600 MHz、CD₃OD): δ 8.34 (d、J=4.6 Hz、1H)、7.81-7.76 (m、1H)、7.51-7.43 (m、1H)、3.00-2.69 (m、9H)、2.68-2.59 (m、2H)、2.52 (s、3H)、2.32 (dd、J=14.8、10.7 Hz、1H)、2.20-2.13 (m、1H)、1.83-1.70 (m、1H)、0.92-0.79 (m、1H)。MS Calcd.: 331.2; MS Found: 332.3 ([M+H]⁺)。

【0358】

合成例60. 2-ピリジン-2-イル-5-(4-ピリジン-2-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール¹の製造(化合物87)

前記化合物82の製造方法により茶色固体の表題化合物(0.064 g、23.6%)を得た。

【0359】

10

20

30

40

50

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) : δ 8.47 (d, $J=4.4$ Hz, 1H)、8.36 (d, $J=4.6$ Hz, 1H)、8.26 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、7.87–7.77 (m, 2H)、7.52 (d, $J=7.8$ Hz, 1H)、7.31 (dd, $J=7.3, 5.2$ Hz, 1H)、7.16 (dd, $J=7.1, 5.1$ Hz, 1H)、3.69 (s, 2H)、2.90–2.69 (m, 6H)、2.69–2.50 (m, 6H)、2.34–2.23 (m, 1H)、2.22–2.14 (m, 1H)、1.76–1.64 (m, 1H)。MS Calcd. : 390.2; MS Found : 391.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

【0360】

合成例 61. 2-ピリジン-2-イル-5-(4-キノリン-6-イルメチルピペラジン-1-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール₁₀の製造 (化合物 90)

前記化合物 82 の製造方法により茶色固体の表題化合物 (0.064 g, 23.6%) を得た。

【0361】

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 11.40 (s, 1H)、8.83 (dd, $J=4.2, 1.8$ Hz, 1H)、8.38 (d, $J=8.5$ Hz, 1H)、8.36–8.34 (m, 1H)、8.31 (d, $J=8.2$ Hz, 1H)、7.94 (d, $J=8.6$ Hz, 1H)、7.83 (d, $J=10.9$ Hz, 2H)、7.69 (dd, $J=8.6, 1.6$ Hz, 1H)、7.47 (dd, $J=8.3, 4.1$ Hz, 1H)、7.17–7.11 (m, 1H)、3.62 (s, 2H)、2.67–2.23 (m, 12H)、2.14–2.01 (m, 1H)、2.00–1.90 (m, 1H)、1.60–1.45 (m, 1H)。MS Calcd. : 440.2; MS Found : 441.4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

【0362】

合成例 62. 2-(4-クロロフェニル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール塩酸塩₂₀の製造 (化合物 94)

前記化合物 82 の製造方法によりベージュ色固体の表題化合物 (0.048 g, 39.8%) を得た。

【0363】

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 12.47–11.52 (brd, 1H)、7.72 (d, $J=9.0$ Hz, 2H)、7.45 (d, $J=8.9$ Hz, 2H)、3.79–3.24 (m, 10H)、2.80 (s, 3H)、2.75–2.65 (m, 1H)、2.60–2.55 (m, 1H)、2.47–2.40 (m, 1H)、2.38–2.21 (m, 1H)、1.90–1.75 (m, 1H)。MS Calcd. : 382.1 (Free Base : 346.2; MS Found : 347.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$))。

【0364】

合成例 63. 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール₄₀の製造 (化合物 95)

前記化合物 82 の製造方法により茶色固体の表題化合物 (0.072 g, 68.8%) を得た。

【0365】

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) : δ 7.97 (d, $J=8.3$ Hz, 2H)、7.70 (d, $J=7.8$ Hz, 2H)、3.00–2.61 (m, 8H)、2.77–2.66 (m, 4H)、2.55 (s, 3H)、2.41–2.11 (m, 2H)、1.75–1.65 (m, 1H)。MS Calcd. : 380.2; MS Found : 381.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

【0366】

合成例64. 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール¹⁰の製造(化合物101)

前記化合物82の製造方法により茶色固体の表題化合物(0.005g、6%)を得た。

【0367】

¹H NMR (600MHz, CD₃OD) : δ 7.65 (d, J=8.9Hz, 2H)、7.50 (d, J=8.9Hz, 2H)、2.89-2.46 (m, 11H)、2.34 (s, 3H)、2.2-2.30 (m, 1H)、2.19-2.11 (m, 1H)、2.05-1.95 (m, 1H)、1.67 (qd, J=11.8, 5.4Hz, 1H)。MS Calcd.: 390.1; MS Found: 391.2 ([M+H]⁺)。

【0368】

合成例65. 2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール¹⁰の製造(化合物102)

前記化合物82の製造方法により茶色固体の表題化合物(0.10g、55.8%)を得た。

【0369】

¹H NMR (600MHz, CD₃OD) : δ 8.53 (dd, J=9.1, 4.8Hz, 2H)、8.06-8.00 (m, 2H)、3.76-3.61 (m, 4H)、3.61-3.42 (m, 8H)、3.26 (s, 3H)、3.19-3.13 (m, 1H)、3.08-3.02 (m, 1H)、2.59 (ddd, J=24.0, 11.5, 5.4Hz, 1H)。MS Calcd.: 330.2; MS Found: 331.4 ([M+H]⁺)。²⁰

【0370】

合成例66. 4-[3-ヒドロキシ-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール-2-イル]-ベンズニトリルの製造(化合物103)

前記化合物82の製造方法により茶色固体の表題化合物(0.035g、17.6%)を得た。³⁰

【0371】

¹H NMR (600MHz, CD₃OD) : δ 8.04 (d, J=8.9Hz, 2H)、7.68 (d, J=8.9Hz, 2H)、2.78-3.00 (m, 5H)、2.77-2.66 (m, 4H)、2.66-2.52 (m, 3H)、2.44 (s, 3H)、2.34-2.22 (m, 1H)、2.11-2.17 (m, 1H)、1.69 (ddd, J=24.0, 11.8, 5.3Hz, 1H)。MS Calcd.: 337.2; MS Found: 338.2 ([M+H]⁺)。

【0372】

合成例67. 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-ピリミジン-2-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール⁴⁰の製造(化合物108)

前記化合物82の製造方法により茶色固体の表題化合物(0.10g、40.5%)を得た。

【0373】

¹H NMR (600MHz, CD₃OD) : δ 8.71 (d, J=4.9Hz, 2H)、7.23 (t, J=4.9Hz, 1H)、2.79-2.68 (m, 6H)、2.67-2.52 (m, 5H)、2.36 (s, 3H)、2.34-2.23 (m, 2H)、2.18-2.11 (m, 1H)、1.68 (ddd, J=23.9, 11.8, 5.3Hz, 1H)。MS Calcd.: 314.2; MS Found: 315.3 ([M+H]⁺)。

【0374】

合成例 68. 2-ピリジン-2-イル-5-(4-p-トリルピペラジン-1-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール¹の製造 (化合物 126)

前記化合物 96 の製造方法によりベージュ色固体の表題化合物 (0.14 g、32.9%) を得た。

【0375】

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 8.40–8.34 (m, 1H)、8.32–8.26 (m, 1H)、7.85 (ddd, J=8.6, 7.4, 1.9 Hz, 1H)、7.17 (ddd, J=7.3, 5.0, 0.8 Hz, 1H)、7.04 (d, J=8.3 Hz, 2H)、6.87 (d, J=8.6 Hz, 2H)、3.16 (t, J=5.0 Hz, 4H)、2.94–2.73 (m, 6H)、2.70–2.59 (m, 2H)、2.32 (dd, J=13.9, 10.9 Hz, 1H)、2.27–2.22 (m, 1H)、2.22 (s, 3H)、1.75 (qd, J=11.8, 5.4 Hz, 1H)。MS Calcd.: 389.2; MS Found: 390.3 ([M+H]⁺)。 10

【0376】

合成例 69. 5-[4-(4-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-ピリジン-2-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール¹の製造 (化合物 129)

前記化合物 96 の製造方法により茶色固体の表題化合物 (0.10 g、23.7%) を得た。 20

【0377】

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 8.28–8.19 (m, 1H)、7.90–7.70 (m, 2H)、7.10 (ddd, J=8.4, 4.3, 3.2 Hz, 1H)、6.91 (d, J=9.1 Hz, 2H)、6.83 (d, J=9.1 Hz, 2H)、3.76 (s, 3H)、3.20–3.10 (m, 4H)、3.01–2.72 (m, 7H)、2.73–2.60 (m, 1H)、2.52–2.36 (m, 1H)、2.32–2.19 (m, 1H)、1.76 (qd, J=12.2, 5.1 Hz, 1H)。MS Calcd.: 405.2; MS Found: 406.3 ([M+H]⁺)。

【0378】

合成例 70. 1-{4-[4-(3-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)-ピペラジン-1-イル]-フェニル}-エタノールの製造 (化合物 130) 30

前記化合物 96 の製造方法により灰色固体の表題化合物 (0.14 g、30.1%) を得た。

【0379】

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 8.30–8.22 (m, 1H)、7.89–7.75 (m, 4H)、7.12–7.05 (m, 1H)、6.91–6.80 (m, 2H)、3.40–3.30 (m, 4H)、2.92–2.59 (m, 8H)、2.50 (s, 3H)、2.45–2.33 (m, 1H)、2.19–2.07 (m, 1H)、1.80–1.65 (m, 1H)。MS Calcd.: 417.2; MS Found: 418.3 ([M+H]⁺)。 40

【0380】

合成例 71. 5-[4-(4-メタンスルホニルフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-ピリジン-2-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール¹の製造 (化合物 131)

前記化合物 96 の製造方法により薄灰色固体の表題化合物 (0.09 g、18.1%) を得た。

【0381】

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 8.25–8.20 (m, 1H)、7.86–7.79 (m, 2H)、7.76 (d, J=9.0 Hz, 2H)、7.11 (ddd 50

、 $J=6.8, 5.2, 2.0\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 $6.93\text{ (d, } J=9.0\text{ Hz, } 2\text{ H)}$ 、 $3.43-3.27\text{ (m, } 4\text{ H)}$ 、 $3.00\text{ (s, } 3\text{ H)}$ 、 $2.91-2.83\text{ (m, } 1\text{ H)}$ 、 $2.82-2.75\text{ (m, } 6\text{ H)}$ 、 $2.70-2.59\text{ (m, } 1\text{ H)}$ 、 $2.47-2.37\text{ (m, } 1\text{ H)}$ 、 $2.19-2.10\text{ (m, } 1\text{ H)}$ 、 $1.74\text{ (dddd, } J=12.6, 7.1, 3.3, 0.7\text{ Hz, H)}$ 。MS Calcd.: 453.2; MS Found: 454.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

【0382】

合成例 72.5 – [4 – (1 – ベンジルピペリジン – 4 – イルメチル) – ピペラジン – 1 – イル] – 2 – ピリジン – 2 – イル – 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロ – 2 H – インダゾール – 3 – オールの製造 (化合物 135)

【0383】

5 – (ピペラジン – 1 – イル) – 2 – (ピリジン – 2 – イル) – 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロ – 2 H – インダゾール – 3 – オール二塩酸塩 (0.70 g 、 1.88 mmol) を 30 mL のジクロロメタン/ジクロロエタン ($1/1$) に溶解した後、窒素気流下で 1 – ベンジルピペリジン – 4 – カルブアルデヒド (0.35 mL 、 1.88 mmol 、 1.0 eq) とトリエチルアミン (0.77 mL 、 5.64 mmol 、 3.0 eq) を添加した。反応混合物を 0°C でナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.79 g 、 3.76 mmol 、 2.0 eq) を添加した後、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) を添加して pH を約 7 に調整した後、ジクロロメタン ($30\text{ mL} \times 3$) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (溶媒: クロロホルム/メタノール = $5/1 + 1\%$ アンモニア水) により精製して、茶色固体の表題化合物 (0.65 g 、 70.3%) を得た。このような方法で化合物 133、134 および 136 を製造した。

【0384】

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz 、 CDCl_3): $\delta 8.26-8.19\text{ (m, } 1\text{ H)}$ 、 $7.90-7.80\text{ (m, } 2\text{ H)}$ 、 $7.27-7.17\text{ (m, } 5\text{ H)}$ 、 $7.10-7.00\text{ (m, } 1\text{ H)}$ 、 $3.51\text{ (s, } 2\text{ H)}$ 、 $2.96-2.80\text{ (m, } 2\text{ H)}$ 、 $2.80-2.27\text{ (m, } 11\text{ H)}$ 、 $2.17\text{ (d, } J=7.1\text{ Hz, } 2\text{ H)}$ 、 $2.00-1.90\text{ (m, } 3\text{ H)}$ 、 $1.75-1.64\text{ (m, } 2\text{ H)}$ 、 $1.55-1.40\text{ (m, } 1\text{ H)}$ 、 $1.34-1.16\text{ (m, } 5\text{ H)}$ 。MS Calcd.: 486.3; MS Found: 487.4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

【0385】

合成例 73.5 – {4 – [2 – (2 – ヒドロキシエトキシ) – エチル] – ピペラジン – 1 – イル} – 2 – ピリジン – 2 – イル – 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロ – 2 H – インダゾール – 3 – オールの製造 (化合物 17)

前記化合物 96 の製造方法により黄色固体の表題化合物 (0.15 g 、 29.5%) を得た。

【0386】

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz 、 CDCl_3): $\delta 8.25-8.19\text{ (m, } 1\text{ H)}$ 、 $7.99-7.73\text{ (m, } 2\text{ H)}$ 、 $7.11-7.02\text{ (m, } 1\text{ H)}$ 、 $3.76-3.50\text{ (m, } 6\text{ H)}$ 、 $2.89-2.55\text{ (m, } 14\text{ H)}$ 、 $2.39-2.30\text{ (m, } 1\text{ H)}$ 、 $2.16-2.09\text{ (m, } 1\text{ H)}$ 、 $1.72-1.60\text{ (m, } 1\text{ H)}$ 。MS Calcd.: 387.2; MS Found: 388.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

上記で製造された合成例の化合物 1 ~ 161 の構造、MS 結果および IUPAC 名称を下表 1 に示す。

【0387】

10

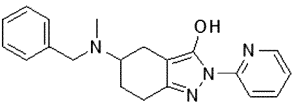
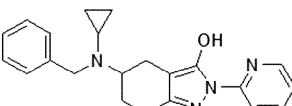
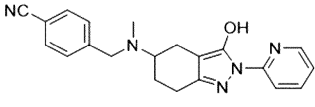
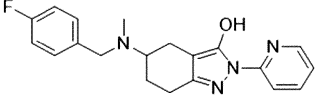
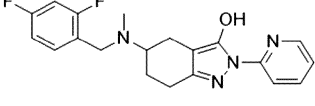
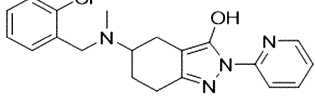
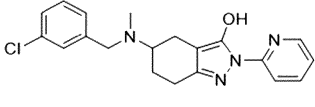
20

30

40

50

【表 1】

番号	構造	MS (ESI+)	IUPAC 名称
1		335.2	5-(ベンジルメチルアミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
2		361.2	5-(ベンジルシクロプロピルアミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
3		360.2	4-{[(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)メチルアミノ]メチル}ベンゾニトリル
4		353.1	5-[(4-フルオロベンジル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
5		371.1	5-[(2,4-ジフルオロベンジル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
6		369.1	5-[(2-クロロベンジル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
7		369.1	5-[(3-クロロベンジル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール

10

20

30

40

50

8		403.1	5-〔メチル-(4-トリフルオロメチルベンジル)アミノ〕-2-ピリジン-2-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
9		349.2	5-〔メチル-(3-メチルベンジル)アミノ〕-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
10		403.2	5-〔メチル-(3-トリフルオロメチルベンジル)-アミノ〕-2-ピリジン-2-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
11		403.1	5-〔メチル-(2-トリフルオロメチルベンジル)-アミノ〕-2-ピリジン-2-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
12		413.1	5-〔(4-メタンスルホニルベンジル)メチルアミノ〕-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
13		365.1	5-〔(3-メトキシベンジル)メチルアミノ〕-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
14		299.2	5-ピペリジン-1-イル-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
15		301.2	5-モルホリノ-4-イル-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
16		314.2	5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール

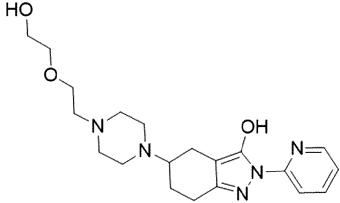
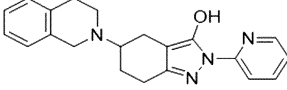
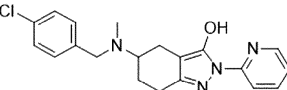
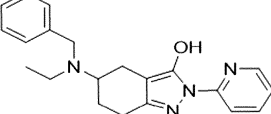
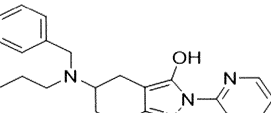
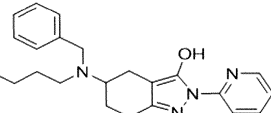
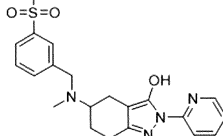
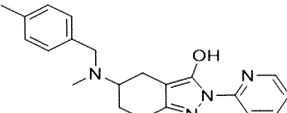
10

20

30

40

50

17		388.3	5 - (4 - (2 - (2 - ヒドロキシメトキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール
18		347.2	5 - (3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール
19		369.1	5 - [(4 - クロロベンジル) メチルアミノ] - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール
20		349.2	5 - (ベンジルエチルアミノ) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール
21		363.3	5 - (ベンジルプロピルアミノ) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール
22		377.2	5 - (ベンジルブチルアミノ) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール
23		413.1	5 - [メチル (3 - メチルスルホニルベンジル) アミノ] - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール
24		349.2	5 - [メチル - (4 - メチルベンジル) アミノ] - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール

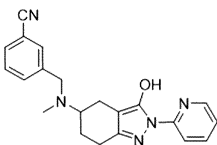
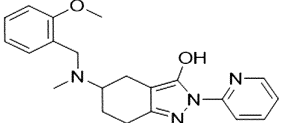
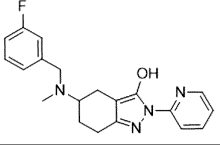
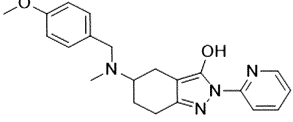
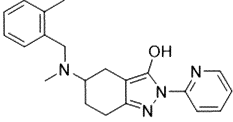
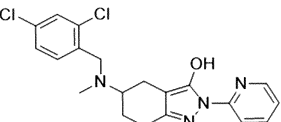
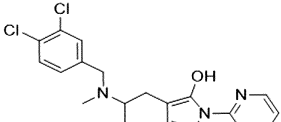
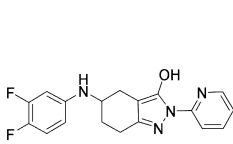
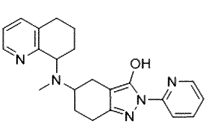
10

20

30

40

50

25		360.1	3- { [(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル) メチルアミノ] メチル} ベンゾニトリル
26		365.3	5- [(2-メトキシベンジル)-メチルアミノ] -2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
27		353.1	5- [(3-フルオロベンジル)メチルアミノ] -2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
28		365.2	5- [(4-メトキシベンジル)メチルアミノ] -2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
29		349.2	5- [メチル-(2-メチルベンジル)アミノ] -2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
30		403.1	5- [(2,4-ジクロロベンジル)メチルアミノ] -2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
31		403.1	5- [(3,4-ジクロロベンジル)メチルアミノ] -2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
32		343.2	5- (3,4-ジフルオロフェニルアミノ) -2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
33		376.1	5- [メチル(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ] -2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テ

10

20

30

40

50

			トラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
34		435.5	5-((3-(ヒドロキシメチル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)(メチル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
35		503.3	5-{[(3-(ヒドロキシメチル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]メチルアミノ}-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
36		487.3	5-{メチル[3-メチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチルアミノ}-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
37		473.4	5-{メチル[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチルアミノ}-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
38		368.1	シクロプロピル[4-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2-インダゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル]メタノン

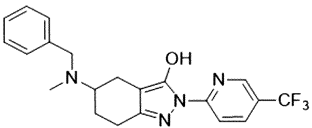
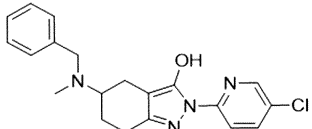
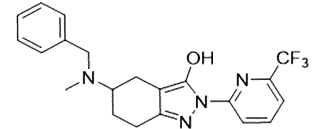
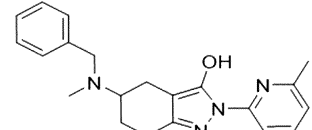
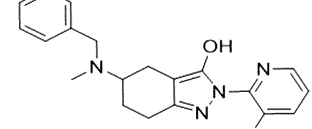
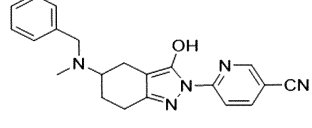
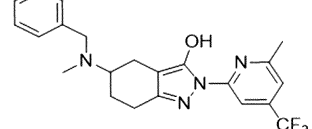
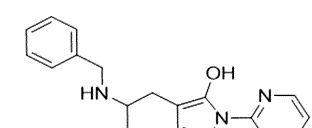
10

20

30

40

50

39		403.2	5 - (ベンジルメチルアミノ) - 2 - (5 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール
40		369.1	5 - (ベンジルメチルアミノ) - 2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール
41		403.2	5 - (ベンジルメチルアミノ) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール
42		349.2	5 - (ベンジルメチルアミノ) - 2 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール
43		353.2	5 - (ベンジルメチルアミノ) - 2 - (3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール
44		360.2	6 - (5 - (ベンジルメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 2 - イル) ニコチンニトリル
45		417.2	5 - (ベンジルメチルアミノ) - 2 - (6 - メチル - 4 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール
46		321.2	5 - (ベンジルアミノ) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール

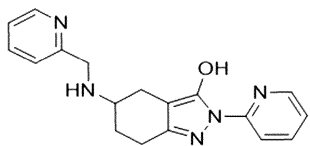
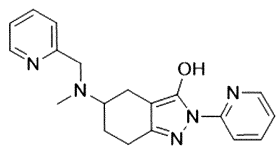
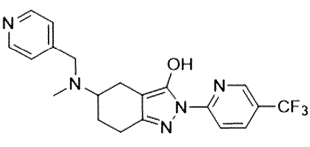
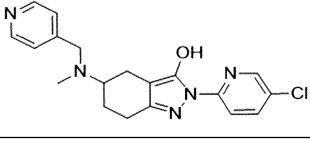
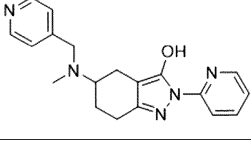
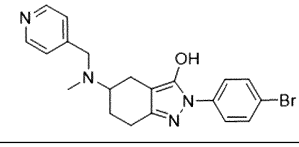
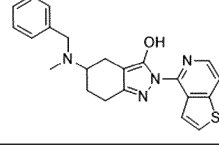
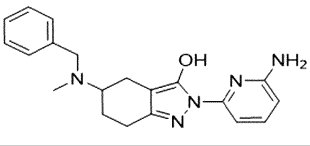
10

20

30

40

50

47		322.2	2 - (ピリジン-2-イル) - 5 - [(ピリジン-2-イルメチル) アミノ] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ-2 H-インダゾール-3-オール
48		336.2	5 - [メチル (ピリジン-2-イルメチル) アミノ] - 2 - (ピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ-2 H-インダゾール-3-オール
49		404.2	5 - [メチル (ピリジン-4-イルメチル) アミノ] - 2 - (5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ-2 H-インダゾール-3-オール
50		370.1	2 - (5-クロロピリジン-2-イル) - 5 - [メチル (ピリジン-4-イルメチル) アミノ] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ-2 H-インダゾール-3-オール
51		336.2	5 - [メチル (ピリジン-4-イルメチル) アミノ] - 2 - (ピリジン-2-イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ-2 H-インダゾール-3-オール
52		413.1	2 - (4-ブロモフェニル) - 5 - [メチル (ピリジン-4-イルメチル) アミノ] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ-2 H-インダゾール-3-オール
53		391.2	5 - (ベンジルメチルアミノ) - 2 - (チエノ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ-2 H-インダゾール-3-オール
54		350.2	2 - (6-アミノピリジン-2-イル) - 5 - (ベンジルメチルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ-2 H-インダゾール-3-オール

10

20

30

40

50

55		307.2	5-フェニルアミノ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
56		335.2	5-[(2,5-ジメチルフェニル)アミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
57		352.1	5-[(4-ニトロフェニル)アミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
58		337.2	5-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
59		307.2	5-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
60		358.2	2-(ピリジン-2-イル)-5-(キノリン-3-イルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
61		385.2	5-[メチル(ナフタレン-2-イルメチル)アミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
62		386.2	5-[(イソキノリン-3-イルメチル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
63		386.2	5-[メチル(キノリン-6-イルメチル)アミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール

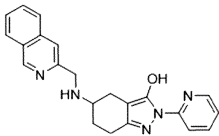
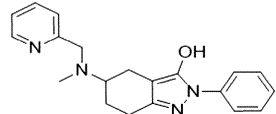
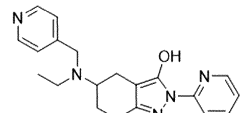
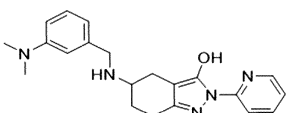
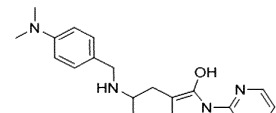
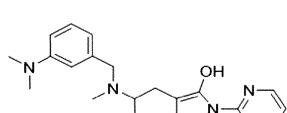
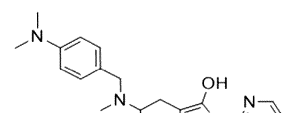
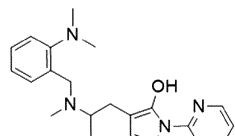
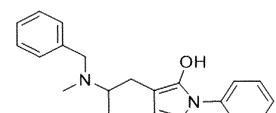
10

20

30

40

50

64		372.2	5-[(1-quinolin-3-ylmethyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole-3-ol
65		335.2	5-[1-(2-phenylpyridin-2-yl)ethylamino]-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole-3-ol
66		350.2	5-[1-(4-pyridin-4-yl)ethylamino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole-3-ol
67		364.2	5-[(3-(dimethylamino)benzyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole-3-ol
68		364.2	5-[(4-(dimethylamino)benzyl)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole-3-ol
69		378.2	5-[(3-(dimethylamino)benzyl)(dimethylamino)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole-3-ol
70		378.3	5-[(4-(dimethylamino)benzyl)(dimethylamino)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole-3-ol
71		378.3	5-[(2-(dimethylamino)benzyl)(dimethylamino)amino]-2-(pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole-3-ol
72		334.2	5-(benzyl(methylamino))-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole-3-ol

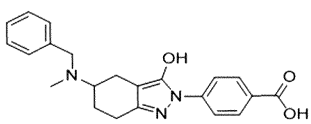
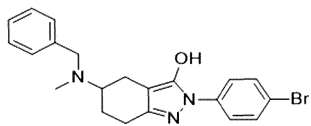
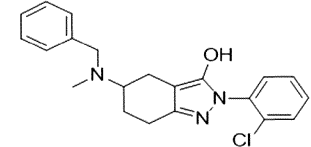
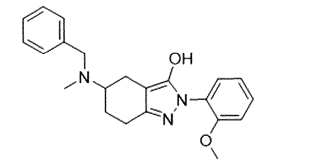
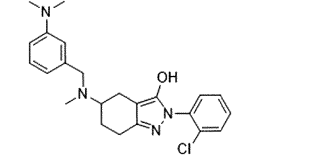
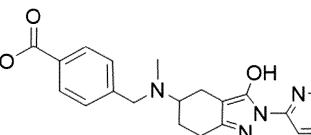
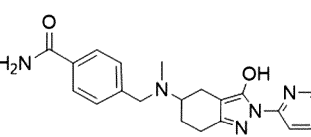
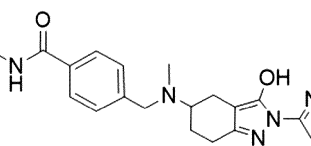
10

20

30

40

50

73		378.2	4-[(5-ベンジルメチルアミノ)-3-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル]安息香酸
74		412.1	5-(ベンジルメチルアミノ)-2-(4-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
75		368.2	5-(ベンジルメチルアミノ)-2-(2-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
76		364.2	5-(ベンジルメチルアミノ)-2-(2-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
77		411.2	2-(2-クロロフェニル)-5-[(3-ジメチルアミノベンジル)メチルアミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
78		379.2	4-((3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)(メチル)アミノ)メチル安息香酸
79		378.2	4-((3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)(メチル)アミノ)メチルベンズアミド
80		392.2	4-((3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)(メチル)アミノ)メチル-N-メチルベンズアミド

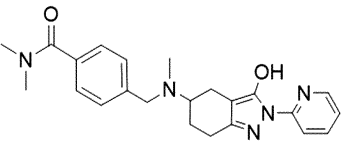
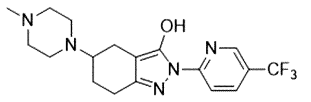
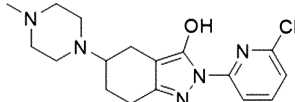
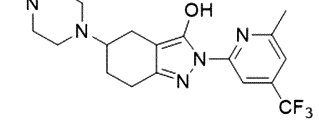
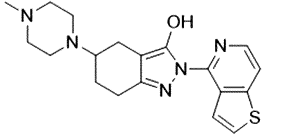
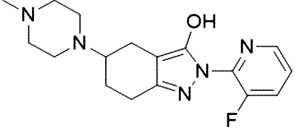
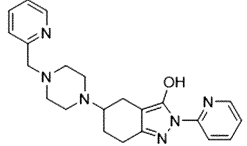
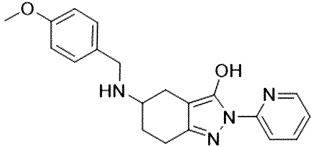
10

20

30

40

50

81		406.2	4-((3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル) (メチル) アミノ) メチル) -N, N-ジメチルベンズアミド
82		382.3	5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
83		348.2	2-(6-クロロピリジン-2-イル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
84		396.3	2-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
85		370.2	5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
86		332.3	2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
87		391.3	2-(ピリジン-2-イル)-5-(4-(ピリジン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
88		351.3	5-((4-メトキシベンジル) アミノ) -2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール

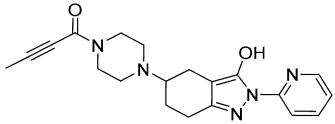
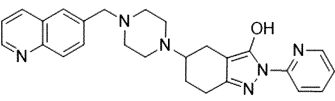
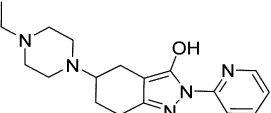
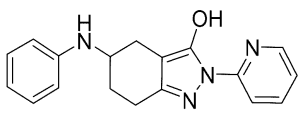
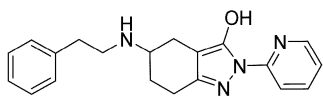
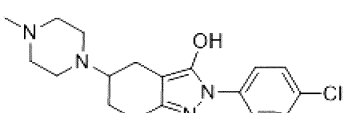
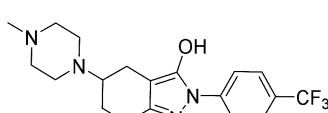
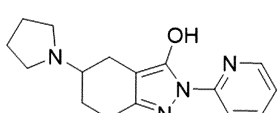
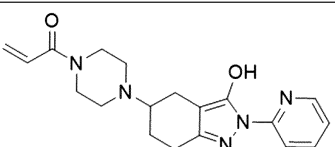
10

20

30

40

50

89		366.2	1-(4-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル)ブター-2-エン-1-オン
90		441.4	2-(ピリジン-2-イル)-5-(4-(キノリン-6-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
91		328.4	5-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
92		307.3	5-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
93		335.3	5-(フェネチルアミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
94		347.3	2-(4-クロロフェニル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
95		381.2	5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
96		285.4	2-(ピリジン-2-イル)-5-(ピロリジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
97		354.3	1-(4-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン

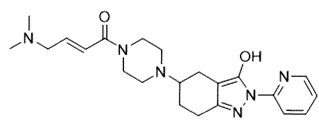
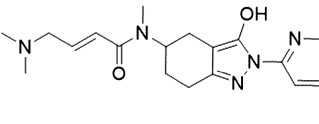
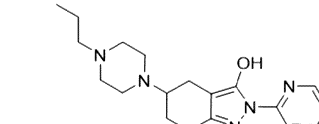
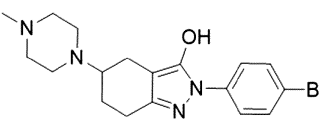
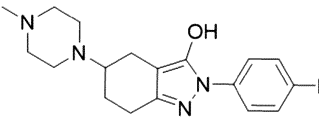
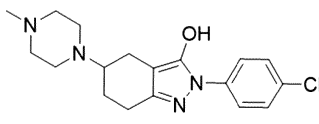
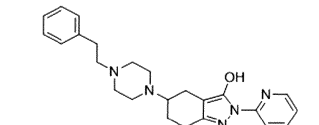
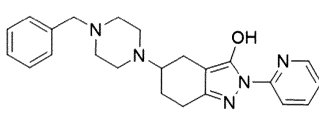
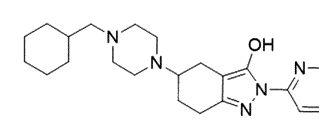
10

20

30

40

50

98		411.3	(E)-4-(ジメチルアミノ)-1-(4-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-オン
99		356.2	(E)-4-(ジメチルアミノ)-N-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)-N-メチルブタ-2-エナミド
100		342.4	5-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
101		391.2	2-(4-プロモフェニル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
102		331.4	2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
103		338.2	4-(3-ヒドロキシ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)ベンズニトリル
104		404.3	5-(4-フェネチルピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
105		390.3	5-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
106		396.3	5-(4-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール

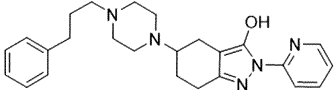
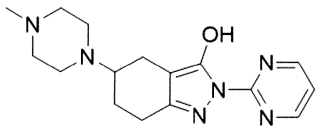
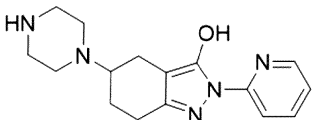
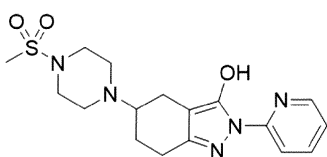
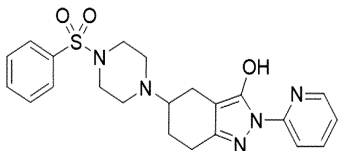
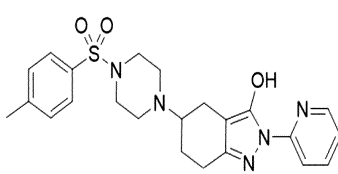
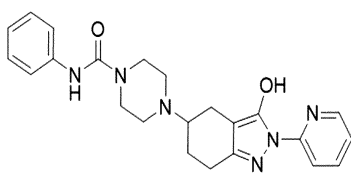
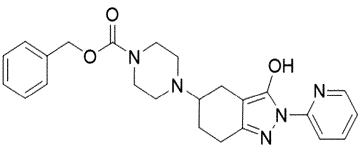
10

20

30

40

50

107		418.3	5-(4-(3-フェニルプロピル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
108		315.3	5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
109		300.2	5-(ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
110		378.2	5-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
111		440.2	5-(4-(フェニルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
112		454.2	2-(ピリジン-2-イル)-5-(4-トシルピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
113		419.2	4-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミド
114		434.2	ベンジル4-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

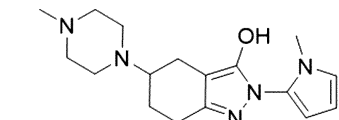
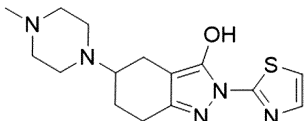
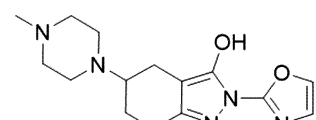
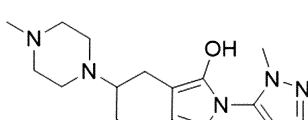
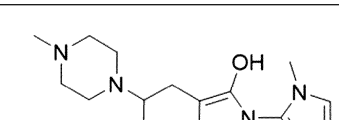
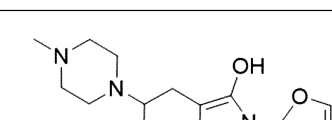
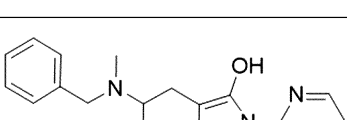
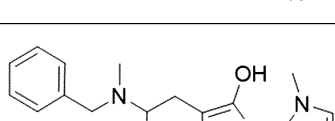
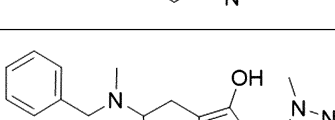
10

20

30

40

50

115		316.2	2-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
116		320.2	5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(チアゾール-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
117		304.2	5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(オキサゾール-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
118		317.2	2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
119		317.2	2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
120		303.2	2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
121		336.2	5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(ピリミジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
122		337.2	5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
123		338.2	5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール

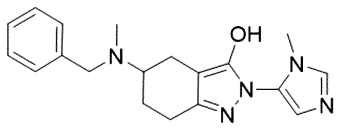
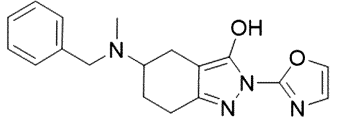
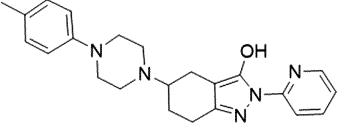
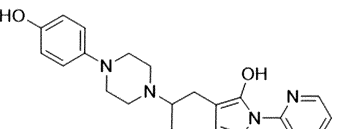
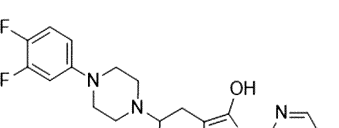
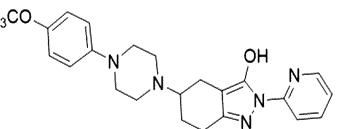
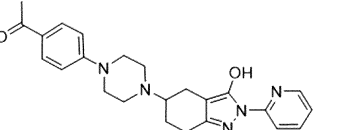
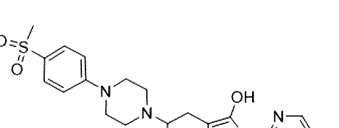
10

20

30

40

50

124		338.2	5 - (ベンジル (メチル) アミノ) - 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール
125		325.2	5 - (ベンジル (メチル) アミノ) - 2 - (オキサゾール - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール
126		390.3	2 - (ピリジン - 2 - イル) - 5 - (4 - (p - トリル) ピペラジン - 1 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール
127		392.2	5 - (4 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール
128		412.2	5 - (4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール
129		406.3	5 - (4 - (4 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール
130		418.3	1 - (4 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 5 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) エタン - 1 - オン
131		454.2	5 - (4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール

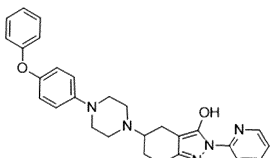
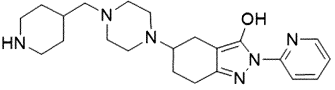
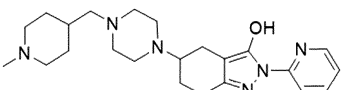
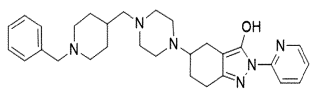
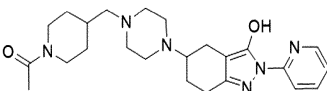
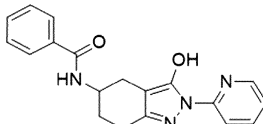
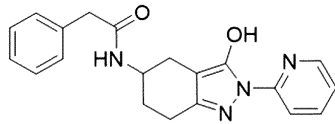
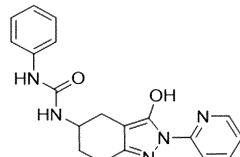
10

20

30

40

50

132		468.2	5 - (4 - (4 - フェノキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール
133		397.3	5 - (4 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール
134		411.3	5 - (4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール
135		487.4	5 - (4 - ((1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール
136		439.3	1 - (4 - ((4 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 5 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン
137		335.1	N - (3 - ヒドロキシ - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 5 - イル) ベンズアミド
138		349.2	N - (3 - ヒドロキシ - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルアセトアミド
139		350.2	1 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - フェニル尿素

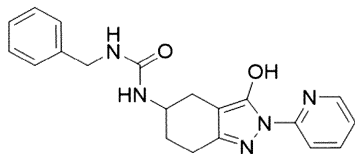
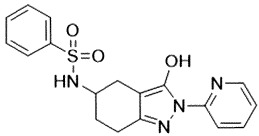
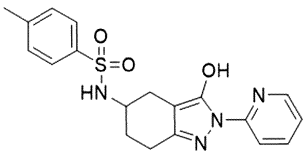
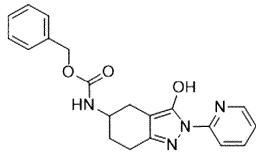
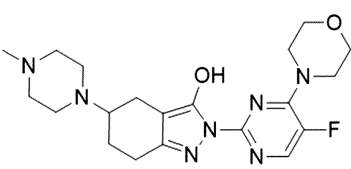
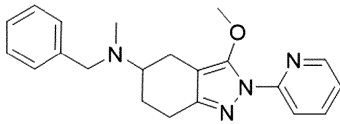
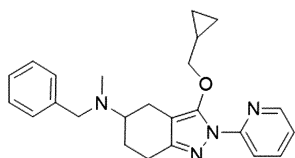
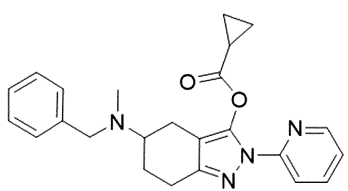
10

20

30

40

50

140		364.2	1-ベンジル-3-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)尿素
141		371.1	N-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド
142		385.1	N-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド
143		365.2	ベンジル(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)カルバメート
144		418.2	2-(5-フルオロ-4-モルホリノピリジン-2-イル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
145		349.2	N-ベンジル-3-メトキシ-N-メチル-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-アミン
146		389.2	N-ベンジル-3-(シクロプロピルメトキシ)-N-メチル-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-アミン
147		403.2	5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イルシクロプロパンカルボキシレート

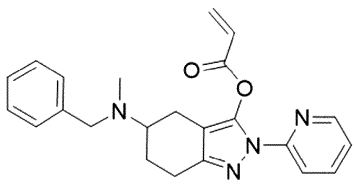
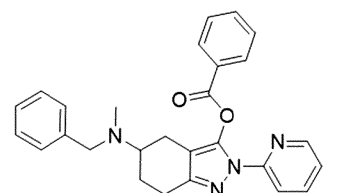
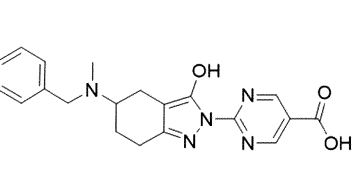
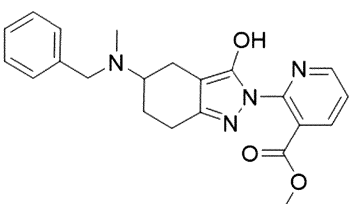
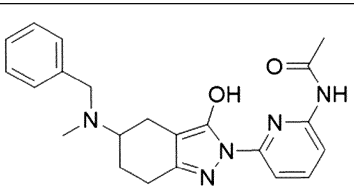
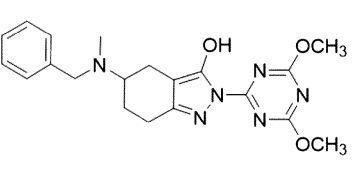
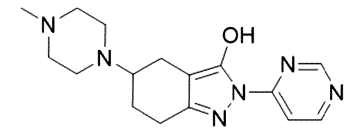
10

20

30

40

50

148		389.2	5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イルアクリレート
149		439.2	5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イルベンゾエート
150		380.2	2-(5-(ベンジル(メチル)アミノ)-3-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)ピリミジン-5-カルボン酸
151		393.2	メチル 2-(5-(ベンジル(メチル)アミノ)-3-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)ニコチネート
152		392.2	N-(6-(5-(ベンジル(メチル)アミノ)-3-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド
153		397.2	5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール
154		315.2	5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピリミジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール

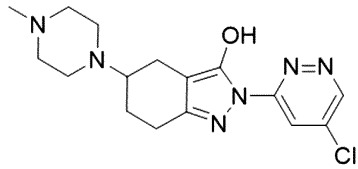
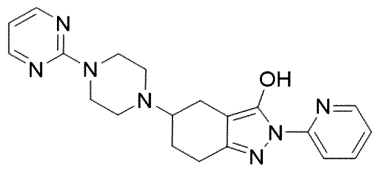
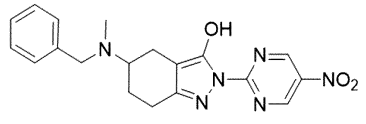
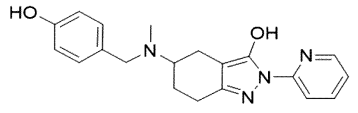
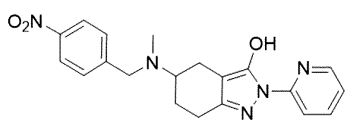
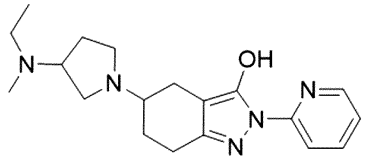
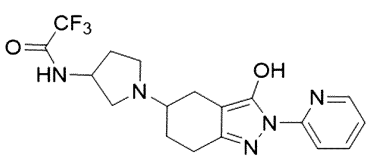
10

20

30

40

50

155		349.2	2 - (5 - クロロピリジジン - 3 - イル) - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール
156		378.2	2 - (ピリジン - 2 - イル) - 5 - (4 - (ピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール
157		381.2	5 - (ベンジル (メチル) アミノ) - 2 - (5 - ニトロピリミジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール
158		351.2	5 - ((4 - ヒドロキシベンジル) (メチル) アミノ) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール
159		380.2	5 - (メチル (4 - ニトロベンジル) アミノ) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール
160		342.2	5 - (3 - (エチル (メチル) アミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - オール
161		396.2	2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (1 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 5 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド

<実施例 1> DMSO 処理によって好中球細胞に分化した HL-60 細胞を対象として、PMA 処理によって誘導された ROS 生成変化の分析【0388】

合成例の化合物が線維芽細胞および特定基質細胞からの ROS 生成に及ぼす影響を確認するために、DMSO の処理によって好中球細胞に分化した HL-60 細胞（韓国細胞株銀行）、NHLF（normal human lung fibroblast、Lonza）、LX-2（human hepatic stellate cells、Sigma）、ARPE19（human retinal pigment epithelial cell、ATCC）、KEL-FIB（Keloid fibroblast、A

10

20

30

40

50

TCC)の細胞を対象としてPMA (phorbol 12-myristate 13-acetate)、TGF- β 1、palmitateまたは高濃度-グルコースなどの刺激によってROS生成を誘導し、この条件下で合成例の化合物のROS生成抑制効能を観察した。

【0389】

HL-60細胞 (human leukemia cells、ATCC) は、1.25% DMSOが含まれている培地 (RPMI+10% FBS) に懸濁して5% CO₂、37℃の条件で6日間培養することによって好中球細胞への分化を誘導した。好中球細胞に分化したHL-60細胞は、96well plateに 2×10^4 cells/wellの濃度で分注し、合成例の化合物を0.5mMの濃度で細胞に30分間処理した。その後、細胞と薬物が含まれている各wellに200nMのPMAを処理することによってROSの生成を誘導し、このようなROSの生成は、100 μ M L-012を用いて各wellの発光 (luminescence) 程度を観察することによって測定された。

【0390】

NHLF (normal human lung fibroblast、Lonza)、LX-2 (human hepatic stellate cells、Sigma)、ARPE19 (human retinal pigment epithelial cell、ATCC)、KEL-FIB (keloid fibroblast、ATCC)の細胞は、10% FBSが含まれている培養培地に懸濁して96well plateに分注した後、5% CO₂、37℃の条件で24時間培養した。合成例の化合物を10、20、30、40、60および80 μ Mの濃度に30分から1時間前処理した後、ROS刺激源を細胞と薬物を含む各wellに処理した。48時間追加培養後、ROSの生成程度をL-012またはDCF-DAを用いて確認した。

【0391】

実験の結果、合成例の化合物は、NHLF、LX-2、ARPE19、KEL-FIBの細胞全てにおいてROS刺激源によるROS生成を抑制した。具体的には、表2の結果は、好中球で誘導されたHL-60細胞に合成例の化合物を0.5 μ Mで処理した時、PMAによって誘導されたROS生成が抑制される結果を示した図である。図1は、LX-2およびNHLF細胞に合成例の化合物1および化合物17で処理した時、PMAによって誘導されたROSの生成が全て抑制される結果を示す図である。

【0392】

したがって、ROS生成が誘導された分化したHL-60細胞または多様な線維芽細胞または特定基質細胞に合成例の化合物を処理した場合、ROSの生成を効果的に阻害することを確認した。

【0393】

10

20

30

40

50

【表 2】

分化したHL-60細胞でのROS生成抑制効果

合成例の化合物の番号	ROS抑制
1	****
2	****
3	****
4	****
5	****
6	****
7	****
8	*
9	***
10	**
11	*
12	****
13	****
14	***
15	****
16	****
17	****
18	****
19	****

10

20

30

40

50

20	**
21	**
22	*
23	***
24	**
25	**
26	*
27	**
28	***
29	**
32	***
33	***
34	**
37	**
38	****
62	****
63	****
70	**
71	***
82	***
83	****
84	***

10

20

30

40

50

85	***
86	**
87	***
88	***
89	****
90	****
91	***
92	**
93	**
94	****
95	***
96	***
97	***
98	***
99	***
100	***
102	****
103	****
104	***
105	****
106	****
107	****

10

20

30

40

50

108	****
126	****
129	****
130	****
131	****

10

<* : <30%、** : 30< <50%、*** : 50< <70%、**** : >70%>

<実施例2> TGF- β 1によって誘導された α SMAの発現変化分析

【0394】

線維芽細胞 (fibroblast) が筋線維芽細胞 (myofibroblast) に分化することによって癌関連線維芽細胞 (cancer associated fibroblast、CAF) を形成するか、または様々な組織の線維化が誘発されることが報告されている。

20

【0395】

本発明の合成例の化合物が線維芽細胞 (fibroblast) の筋線維芽細胞への分化に影響を及ぼすかどうかを確認するために、HFF-1 (human foreskin fibroblast、ATCC)、NHLF (normal human lung fibroblast、Lonza)、LX-2 (human hepatic stellate cells、Sigma)、ARPE19 (human retinal pigment epithelial cell、ATCC)、KEL-FIB (Keloid fibroblast、ATCC) の細胞を対象としてTGF- β 1で誘導された α SMA (筋線維芽細胞への分化の確認のためのバイオマーカー) の発現増加に対する合成例の化合物の抑制効能を観察した。

30

【0396】

各細胞は10% FBSが含まれているDMEM培地に懸濁して、4-well chamber slide (Nunc) に $1 \times 10^4 \sim 1.5 \times 10^5$ 細胞/wellの濃度で分注し、合成例の化合物およびTGF- β 1 (TGF β 1、TGF- β はすべて同じ意味である) を処理して、 α SMAの発現の確認に使用する細胞を用意した。用意された細胞での α SMAの発現の確認は次のように免疫細胞染色 (immunocytochemistry) により行った。細胞を4% paraformaldehydeで10分間固定 (fixation)、0.1% Triton x-100を用いて透過 (permeabilization) を行った後、 α SMAに対する一次抗体 (anti- α SMA Ab、1:200、4℃で16時間) および二次抗体 (Alexa-594 conjugated Ab、1:800、常温で1時間) 処理過程を順次進行した後、 α SMAの発現程度を蛍光顕微鏡を用いて観察した。

40

【0397】

図3は、HFF細胞にTGF- β 1 (10 ng/ml) 処理で α SMAの発現を誘導した後、多様な合成例の化合物を10、20および40 μ Mで処理した時の効果を観察した図である。合成例の化合物1、化合物23、化合物12、化合物5、化合物14、および化合物33は程度の差はあるものの、すべて35%~70%以上の α SMAの発現を抑制する効果を示した。

50

【0398】

また、LX-2、NHLF、ARPE19、KEL-FIBの細胞においても、図4から確認できるように、TGF- β 1 (10 ng/ml) で誘導された α SMAの発現増加は10 μ Mの合成例の化合物1の処理によって顕著に抑制されることが観察された。

<実施例3> TGF- β 1によって誘導されたゲル (gel) の収縮変化分析

【0399】

合成例の化合物が線維芽細胞 (fibroblast) の筋線維芽細胞への分化に影響を及ぼすかどうかを確認するために、ヒト包皮線維芽細胞 (HFF-1、ATCC) とコラーゲンとの相互作用で誘導されるゲルの収縮現象に対する合成例の化合物の抑制効能を観察した。

【0400】

3 $\times$ 10⁶ cells/mlの濃度に用意されたHFF-1細胞とコラーゲン (bovine type I collagen) との混合液を24 well plateにそれぞれ分注した後、5% CO₂、37°Cの条件で1時間培養してゲル重合 (gel polymerization) を誘導した。その後、plateに付着したゲルをスプーンでplateから浮遊させた後、各wellにTGF- β 1および合成例の化合物が含まれている培地を添加した。72時間培養した後、合成例の化合物を10、20、30、40、60および80 μ Mで処理してゲルサイズを測定することによって薬物処理によるゲルの収縮程度を確認した。

【0401】

実験の結果、図7から確認できるように、TGF- β 1 (10 ng/ml) で誘導されたゲルの収縮が合成例の化合物1、化合物5、化合物12、化合物13、化合物14、化合物16、化合物23、化合物33、化合物38、化合物63および化合物62の処理によって効果的に抑制されることが観察された。

<実施例4> ドーパミン性神経細胞を対象としたROS生成変化分析

【0402】

合成例の化合物がドーパミン性神経細胞からのROS生成に及ぼす影響を確認するために、N27 (rat dopaminergic neural cell, Sigma) 細胞を対象としたalpha-synuclein preformed fibril (PFF) 刺激によってROS生成を誘導し、この条件下で合成例の化合物のROS生成抑制効能を観察した。

【0403】

N27細胞は、10% FBS、1 μ M angiotensin IIが含まれているRPMI培地で培養し、用意された細胞は6-well plateに4 $\times$ 10³ 細胞/wellの濃度に分注した。ROS生成刺激源であるPFF (preformed fibril) および合成例の化合物を細胞に処理した。合成例の化合物を処理24時間後に、CellROX-Deep Red reagentを用いて各wellの蛍光 (fluorescence) を測定することによってROS生成程度を確認した。

【0404】

実験の結果、図2から確認できるように、PFFで誘導されたROSの生成は、0.001 μ Mの合成例の化合物12、化合物16、化合物32および化合物82の処理によって効果的に抑制されることを確認した。

<実施例5> LPSによって誘導されたIL-1 β の発現変化分析

【0405】

ヒト由来線維芽細胞において本発明の合成例の化合物の炎症反応に対する影響を確認するために、様々な組織に由来する線維芽細胞においてLPS処理で増加させたIL-1 β が合成例の化合物によって発現が抑制されるかどうかを観察した。

【0406】

6 well plateに2 $\times$ 10⁵ 個の細胞を接種後、24時間培養した後、serumのない培養液で16時間さらに培養した後、各条件に合わせて合成例1の化合物を3

10

20

30

40

50

0分間前処理し、LPS (1 μ g/ml) で6時間炎症反応を誘導させた。IL-1 β の発現はRT-PCRを用いて確認した。細胞からRNeasy mini kit (Qiagen) を用いてtotal RNAを分離し、分離したRNA 2 μ gをPrimeScript™ II 1st strand cDNA synthesis kit (Takara) を用いてcDNAを合成した後、AccuPower (登録商標) PCR PreMix (Bioneer) でPCRを行って遺伝子を増幅させた。Target primerに対する塩基配列は次の通りである。IL-1 β (forward: 5' - CCACAGACCTTCCAGGAGAATG-3' (配列番号1)、reverse: 5' - GTGCAGTTTCAGTGATCGTACAGG-3' (配列番号2)) ; GAPDH (forward: 5' - GTGGCTGGCTCAGAAAAAGG-3' (配列番号3)、reverse: 5' - GGTGGTCCAGGGGTCTTACT-3' (配列番号4)) ; β -actin (forward: 5' - CACCATTTGGCAATGAGCGTTTC-3' (配列番号5)、reverse: 5' - AGGTCTTTGCGGATGTCCACGT-3' (配列番号6))。PCR産物は1.5% agarose gel で電気泳動して確認した。

【0407】

実験の結果、図8から確認できるように、LPSで誘導されたIL-1 β は、10 μ Mの合成例の化合物1の処理によって濃度依存的に効果的に抑制されることが観察された。

<実施例6> 癌関連線維芽細胞においてIL-6およびIL8の発現変化分析

【0408】

癌関連線維芽細胞において本発明の合成例の化合物の炎症反応に対する影響を確認するために、膵臓癌関連線維芽細胞 (P. CAF; Pancreatic cancer associated fibroblast) においてIL6およびIL8が合成例の化合物によって発現が抑制されるかどうかを観察した。

【0409】

6well plateに1.5 $\times$ 10⁵個の細胞を接種後、P. CAF complete mediaで48時間培養した後、各条件に合わせて合成例の化合物を10、20、30、40、60および80 μ Mで48時間処理した後、IL-6およびIL-8の発現はQuantkine ELISA kit (R&D systems) でELISAを次の通り行って確認した。

【0410】

100 μ lのassay diluentが入っている分析用microplate stripに合成例の化合物を48時間処理した100 μ lの培養液を添加して2時間常温で放置した後、内容物を除去した後、400 μ lのwash bufferで4回洗浄した。200 μ lのhuman IL-6あるいはIL-8 conjugateを添加して2時間常温で放置した後、内容物を除去した後、400 μ lのwash bufferで4回洗浄した。200 μ lのsubstrate solutionを添加して20分間常温で放置した後、50 μ lのstop solutionを添加し、30分以内に450 nmの波長で吸光度を測定してIL-6およびIL-8の発現量を確認した。

【0411】

実験の結果、図5および図6から確認できるように、P. CAFに発現されているIL-6およびIL-8は合成例の化合物1、化合物5、化合物12～化合物16、化合物23、化合物33、化合物38、化合物63および化合物62の処理によって効果的に抑制されることが観察された。

<実施例7> 脳損傷の治療効果の確認

【0412】

合成例の化合物の脳疾患または疾病を予防または治療する効果を試験するために、alpha-synuclein preformed fibril (PFF) 注入のパーキンソン病モデルマウスを用いて評価した。

【0413】

10

20

30

40

50

C57BL/6マウスを用い、マウスはすべて標準条件で維持した。実験動物は各群あたり8匹ずつで、蒸留水を経口投与した正常対照群(negative control)、 α -synuclein preformed fibril (PFF) 注入のパーキンソン病患者群(vehicle control)、 α -synuclein preformed fibril (PFF) 注入のパーキンソン病患者群に25mg/kgの合成例16の化合物を毎日経口投与した実験群(合成例)に分けて実験を行った。正常対照群は生理食塩水を投与し、合成例の化合物は7週間1日1回経口投与した後、行動変化実験および組織病理学的実験を行った。

【0414】

行動変化はロタロッド(Rota rod)、極(pole)テストおよび後肢抱擁(hindlimb clasping)で分析し、各動物あたり3回の実験の平均値を測定した。

【0415】

試験終了後、動物を麻酔して個体別に脳組織を摘出し、組織を4%中性緩衝ホルマリン溶液(10% buffered neutral formalin)に固定した。固定された組織を一定の厚さに削った後、一般的な組織処理過程を経てパラフィン包埋して、4~5 μ mの組織切片を作製した。その後、線条体(striatum)でのタンパク質凝集レベルに応じたパーキンソン病の病理指標の改善の有無を確認するために、まず、リン酸化された-Serin-129 α -synucleinで標識した後、Thioflavin-T染色を実施して組織病理学的所見を観察した。

【0416】

実験の結果、合成例16の化合物の投与群においてクライミングダウンタイム(climedown time)、ロタロッド(Rota rod)、極(pole)テストおよび後肢抱擁(hindlimb clasping)などの行動変化分析の結果、パーキンソン類似行動症状が50%以上改善され、パーキンソン病症の重要病理学的指標である α -synucleinの凝集(aggregation)および蓄積が50%以上改善されることを観察した。

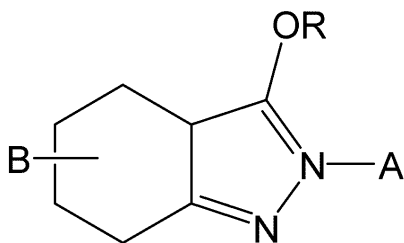
結論的に、本発明の合成例の化合物がパーキンソン病の症状を効果的に改善することが確認された。

(付記)

(付記1)

下記化学式Iの化合物、またはその立体異性体、その溶媒和物、その同位元素変形体、その互変異性体、またはこれらの薬剤学的に許容可能な塩：

【化10】



上記式中、

Aは置換または非置換の5員~20員ヘテロアリールまたは置換または非置換の炭素数5~20のアリールであり、

この時、前記5員~20員ヘテロアリールまたは炭素数5~20のアリールは非置換であるか、またはシアノ、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、-C(=O)R₁、-C(=O)OR₁、-NH-C(=O)R₁、炭素数1~10のアルコキシ、置換または非置換の炭素数1~10のアルキル、置換または非置換の炭素数3~8のシクロアルキル、置換または非置換のアミン、置換または非置換の炭素数5~20のアリール、置換または非置換の5

員～20員ヘテロアリールおよび置換または非置換の5員～20員ヘテロシクロアルキルからなる1、2、3または4種の置換基で置換され、この時、前記R₁は水素、重水素、炭素数1～10のアルキルであり、

隣接する2種以上の基は互いに結合して置換または非置換の芳香族炭化水素環を形成することができ、前記芳香族炭化水素環は、N、OおよびSから選択される0、1、2または3個のヘテロ原子を含む5員～10員ヘテロアリール環または炭素数5～10のアリール環を形成することができ；

Rは水素、重水素、シアノ、ハロ、ニトロ、ハロアルキル、置換または非置換の炭素数1～10のアルキル、置換または非置換の炭素数3～8のシクロアルキル、置換または非置換の炭素数5～20のアリール、置換または非置換の5員～20員ヘテロアリール、または-C(=O)R₂であり、この時、前記R₂は炭素数3～8のシクロアルキル、炭素数1～10のアルキル、炭素数2～10のアルケニル、または炭素数6～10のアリールであり；

Bは、-NKMまたは置換または非置換の5員～20員ヘテロアリールまたは置換または非置換の5員～20員ヘテロシクロアルキルであり、

KおよびMはそれぞれ独立して、水素、重水素、シアノ、ハロ、ニトロ、ハロアルキル、置換または非置換の炭素数1～10のアルキル、置換または非置換の炭素数1～10のアルコキシ、置換または非置換の炭素数3～8のシクロアルキル、置換または非置換の炭素数5～20のアリール、置換または非置換の炭素数5～20のアリール炭素数1～10のアルキル、置換または非置換の5員～20員ヘテロアリールまたは置換または非置換の5員～20員ヘテロアリール炭素数1～10のアルキルであり；

前記炭素数1～10のアルキルは非置換であるか、または重水素、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシル、置換または非置換のアミノ、置換または非置換の炭素数1～10のアルキル、置換または非置換の炭素数1～10のハロアルキル、置換または非置換の炭素数1～10のヒドロキシアルキル、置換または非置換の炭素数3～8のシクロアルキル、炭素数1～10のアルコキシ、炭素数1～10のアルキルスルホニル、炭素数5～20のアリールスルホニル、炭素数5～20のアリールオキシ、置換または非置換の炭素数5～20のアリール、置換または非置換の5員～20員ヘテロアリールおよび置換または非置換の5員～20員ヘテロシクロアルキルからなる群より選択される1、2、3または4種の置換基で置換され；

前記炭素数3～8のシクロアルキルは非置換であるか、または重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシル、置換または非置換のアミン、置換または非置換の炭素数5～20のアリールまたは5員～20員ヘテロアリール、炭素数1～10のアルコキシおよび炭素数1～10のハロアルキルからなる群より選択される1、2、3または4種の置換基で置換され、

前記5員～20員ヘテロアリール、5員～20員ヘテロシクロアルキル、または炭素数5～20のアリールは非置換であるか、または重水素、ハロ、シアノ、ニトロ、-C(=O)R'、-C(=O)OR'、-NH-C(=O)R''、置換または非置換のアミノ、置換または非置換の炭素数1～10のアルキル、置換または非置換の炭素数1～10のアルコキシ、置換または非置換の炭素数1～10のハロアルキル、置換または非置換の炭素数1～10のヒドロキシアルキル、置換または非置換の炭素数1～10のアルキルスルホニル、置換または非置換の炭素数5～20のアリールスルホニル、置換または非置換の炭素数3～8のシクロアルキル、置換または非置換の炭素数3～8のシクロアルキル炭素数1～10のアルキル、置換または非置換の炭素数5～20のアリール、置換または非置換の炭素数5～20のアリール炭素数1～10のアルキル、置換または非置換の5員～12員ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の炭素数1～10のアルキル炭素数3～8のシクロアルキルおよび置換または非置換の炭素数1～10のアルキル5員～20員ヘテロシクロアルキルからなる群より選択される1、2、3または4種の置換基で置換され、

この時、前記R'およびR''はそれぞれ独立して、水素、重水素、置換または非置換のアミン、置換または非置換の炭素数1～6のアルキル、置換または非置換の炭素数2～6のア

10

20

30

40

50

ルケニル、置換または非置換の炭素数 2～6 のアルキニル、置換または非置換の炭素数 3～8 のシクロアルキル、置換または非置換の炭素数 6～10 のアリールまたは置換または非置換の炭素数 6～10 のアリール炭素数 1～6 のアルキルであり；

前記置換されたアミノ基は、1 種または 2 種の炭素数 1～10 のアルキル基で置換され、前記ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール環のヘテロ原子は N、S および O から選択される 1 種以上である。

(付記 2)

前記 A は非置換であるか、または置換された 5 員～12 員ヘテロアリールまたは炭素数 6～10 のアリールであり、この時、前記 5 員～12 員ヘテロアリールまたは炭素数 6～10 のアリールはシアノ、ハロ、炭素数 1～6 のハロアルキル、ニトロ、 $-C(=O)R_1$ 、 $-C(=O)OR_1$ 、 $-NH-C(=O)R_1$ 、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシ、炭素数 3～6 のシクロアルキル、アミノ、炭素数 6～10 のアリール、5 員～12 員ヘテロアリール、および 5 員～12 員ヘテロシクロアルキルからなる群より選択される 1、2、3 または 4 種の置換基で置換され、この時、前記 R_1 は水素、重水素、炭素数 1～6 のアルキルであり、

隣接する 2 種以上の基は互いに結合して置換または非置換の芳香族炭化水素環を形成することができ、前記芳香族炭化水素環は N、O および S から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含む 5 員～7 員ヘテロアリール環または炭素数 6～9 のアリール環を形成する、付記 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、その溶媒和物、その同位元素変形体、その互変異性体、またはこれらの薬剤学的に許容可能な塩。

(付記 3)

前記 R は水素、重水素、シアノ、ハロ、ニトロ、非置換であるか、または炭素数 3～6 のシクロアルキルで置換された炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のハロアルキル、炭素数 3～6 のシクロアルキル、炭素数 6～10 のアリール、5 員～12 員ヘテロアリール、 $-C(=O)R_2$ であり、この時、前記 R_2 は炭素数 3～6 のシクロアルキル、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 2～6 のアルケニル、または炭素数 6～10 のアリールである、付記 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、その溶媒和物、その同位元素変形体、その互変異性体、またはこれらの薬剤学的に許容可能な塩。

(付記 4)

前記 B は、 $-NKM$ または 5 員～12 員ヘテロアリールまたは 5 員～12 員ヘテロシクロアルキルであり、この時、前記 5 員～12 員ヘテロアリールまたは 5 員～12 員ヘテロシクロアルキルは非置換であるか、または 1、2、3 または 4 種の重水素、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-NR_3R_4$ 、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシ、炭素数 6～10 のアリール、 $-C(=O)R_5$ 、 $-SO_2-R_6$ で置換され、

この時、前記炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシまたは炭素数 6～10 のアリールは非置換であるか、または 1、2、3 または 4 種のヒドロキシ、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシ、炭素数 6～10 のアリールオキシ、または非置換または炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 6～10 のアリール炭素数 1～6 のアルキルまたは炭素数 1～6 のアルキルカルボニルで置換された 4 員～12 員ヘテロシクロアルキルで置換され、

前記 R_3 および R_4 はそれぞれ独立して、水素、重水素、 $-C(=O)-Ra$ 、炭素数 1～6 のアルキルまたは炭素数 6～10 のアリールであり、前記炭素数 1～6 のアルキルまたは炭素数 6～10 のアリールは非置換であるか、または 1、2、3 または 4 種のハロ、ヒドロキシ、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシまたは炭素数 6～10 のアリールオキシで置換され、この時、前記 Ra は水素、重水素、炭素数 1～6 のアルキルまたは炭素数 1～6 のハロアルキルであり；

前記 R_5 は $-OR_b$ 、 $-NR_cR_d$ 、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 2～6 のアルケニル、炭素数 2～6 のアルキニル、炭素数 3～8 のシクロアルキルであり、この時、前記炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 2～6 のアルケニルまたは炭素数 2～6 のアルキニルは非置換であるか、または 1、2、3 または 4 種の炭素数 1～6 のモノアルキルアミンまたは炭

素数 1～6 のジアルキルアミンで置換され、この時、前記 R_b 、 R_c および R_d はそれぞれ独立して、水素、重水素、炭素数 6～10 のアリールまたは炭素数 6～10 のアリール炭素数 1～6 のアルキルであり、

前記 R_6 は炭素数 1～6 のアルキル、非置換または 1、2、3 または 4 種の炭素数 1～6 のアルキルで置換された炭素数 6～10 のアリールであり、

K および M はそれぞれ独立して、水素、重水素、シアノ、ハロ、ニトロ、炭素数 1～6 のハロアルキル、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシ、炭素数 3～8 のシクロアルキル、炭素数 6～10 のアリール、炭素数 6～10 のアリール炭素数 1～6 のアルキル、5 員～12 員ヘテロアリール、5 員～12 員ヘテロアリール炭素数 1～6 のアルキルであり、この時、前記炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシ、炭素数 6～10 のアリール、炭素数 3～8 のシクロアルキルまたは 5 員～12 員ヘテロアリールは 1、2、3 または 4 種のシアノ、ハロ、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のハロアルキル、炭素数 1～6 のヒドロキシアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシ、炭素数 1～6 のアルキルスルホニル、炭素数 6～10 のアリールスルホニル、 $-NR_7R_8$ 、 $-C(=O)R_9$ 、5 員～12 員ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数 6～10 のアリールで置換され、この時、5 員～12 員ヘテロシクリルまたは炭素数 6～10 のアリールは非置換であるか、炭素数 1～6 のアルキルで置換され、

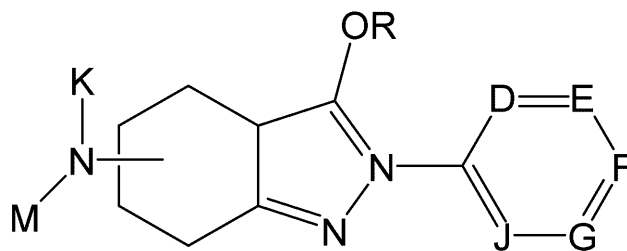
前記 R_9 は $-OR_e$ 、 $-NR_eR_f$ 、非置換または 1、2、3 または 4 種の $-NR_eR_f$ で置換された炭素数 2～6 のアルケニル、または炭素数 6～10 のアリールであり、この時、 R_e および R_f はそれぞれ独立して、水素、重水素、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 6～10 のアリール、または炭素数 1～6 のアルキルである、付記 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、その溶媒和物、その同位元素変形体、その互変異性体、またはこれらの薬剤学的に許容可能な塩。

(付記 5)

前記化学式 I の化合物は、下記化学式 I-1 の化合物である、付記 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、その溶媒和物、その同位元素変形体、その互変異性体、またはこれらの薬剤学的に許容可能な塩：

[化学式 I-1]

【化 11】



上記式中、

K、M および R は、前記化学式 I で定義した通りである。

D は CR_{10} 、N、O または S、E は CR_{11} 、N、O または S、F は CR_{12} 、N、O または S、G は CR_{13} 、N、O または S、J は CR_{14} 、N、O または S であり、ただし、N、O および S は 1 つ以上であり；

前記 $R_{10} \sim R_{14}$ は同一または異なり、それぞれ独立して、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-C(=O)R_1$ 、 $-C(=O)OR_1$ 、 $-NH-C(=O)R_1$ 、炭素数 1～10 のアルコキシ、置換または非置換の炭素数 1～10 のアルキル、置換または非置換の炭素数 3～8 のシクロアルキル、置換または非置換のアミン、置換または非置換の炭素数 5～20 のアリール、置換または非置換の 5 員～12 員ヘテロアリールおよび置換または非置換の 5 員～12 員ヘテロシクロアルキルからなる 1、2、3 または 4 種の置換基で置換され、この時、前記 R_1 は水素、重水素、炭素数 1～10 のアルキルであり、

隣接する 2 種以上の基は互いに結合して置換または非置換の芳香族炭化水素環を形成する

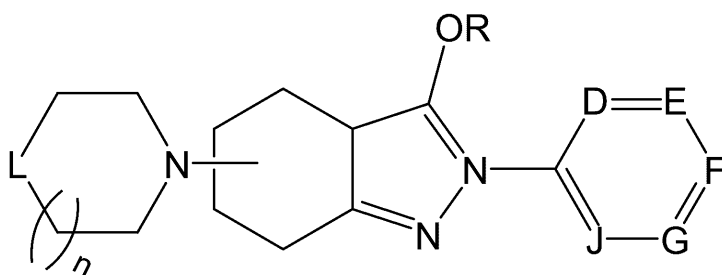
ことができ、前記芳香族炭化水素環はN、O、Sから選択される0、1、2または3個のヘテロ原子を含む5員～10員ヘテロアリール環または炭素数6～10のアリール環を形成することができる。

(付記6)

前記化学式Iの化合物は、下記化学式I-2の化合物である、付記1に記載の化合物、またはその立体異性体、その溶媒和物、その同位元素変形体、その互変異性体、またはこれらの薬剤学的に許容可能な塩：

[化学式I-2]

【化12】



10

上記式中、

Rは、前記化学式Iで定義した通りであり；

DはCR₁₀、N、OまたはS、EはCR₁₁、N、OまたはS、FはCR₁₂、N、OまたはS、GはCR₁₃、N、OまたはS、JはCR₁₄、N、OまたはSであり、ただし、N、OおよびSは1つ以上であり；

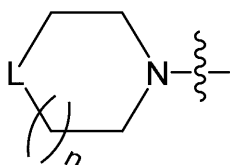
前記R₁₀～R₁₄は同一または異なり、それぞれ独立して、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、-C(=O)R₁、-C(=O)OR₁、-NH-C(=O)R₁、炭素数1～10のアルコキシ、置換または非置換の炭素数1～10のアルキル、置換または非置換の炭素数3～8のシクロアルキル、置換または非置換のアミン、置換または非置換の炭素数5～20のアリール、置換または非置換の5員～12員ヘテロアリールおよび置換または非置換の5員～12員ヘテロシクロアルキルからなる1、2、3または4種の置換基で置換され、この時、前記R₁は水素、重水素、炭素数1～10のアルキルであり、

隣接する2種以上の基は互いに結合して置換または非置換の芳香族炭化水素環を形成ことができ、前記芳香族炭化水素環はN、O、Sから選択される0、1、2または3個のヘテロ原子を含む5員～10員ヘテロアリール環または炭素数6～10のアリール環を形成することができる；

nは0、1または2の整数であり；

LはCH₂、NHまたはOであり、

【化13】

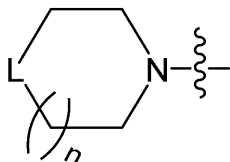


40

は非置換であるか、または1、2、3または4種の重水素、ハロ、シアノ、ニトロ、-NR₃R₄、炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルコキシ、炭素数6～10のアリール、-C(=O)R₅、-SO₂-R₆で置換され、この時、置換基が2種以上である場合、隣接する2種以上の基は互いに結合して

50

【化 1 4】



と共に置換または非置換の 5 員～20 員ヘテロアリールまたは置換または非置換の 5 員～20 員ヘテロシクロアルキルを形成することができ、

この時、前記炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシまたは炭素数 6～10 のアリールは非置換であるか、または 1、2、3 または 4 種のヒドロキシ、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシ、炭素数 6～10 のアリールオキシ、または非置換または炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 6～10 のアリール炭素数 1～6 のアルキルまたは炭素数 1～6 のアルキルカルボニルで置換された 4 員～12 員ヘテロシクロアルキルで置換され、

前記 R_3 および R_4 はそれぞれ独立して、水素、重水素、 $-C(=O)-R_a$ 、炭素数 1～6 のアルキルまたは炭素数 6～10 のアリールであり、前記炭素数 1～6 のアルキルまたは炭素数 6～10 のアリールは非置換であるか、または 1、2、3 または 4 種のハロ、ヒドロキシ、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシまたは炭素数 6～10 のアリールオキシで置換され、この時、前記 R_a は水素、重水素、炭素数 1～6 のアルキルまたは炭素数 1～6 のハロアルキルであり；

前記 R_5 は $-OR_b$ 、 $-NR_cR_d$ 、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 2～6 のアルケニル、炭素数 2～6 のアルキニル、炭素数 3～8 のシクロアルキルであり、この時、前記炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 2～6 のアルケニルまたは炭素数 2～6 のアルキニルは非置換であるか、または 1、2、3 または 4 種の炭素数 1～6 のモノアルキルアミンまたは炭素数 1～6 のジアルキルアミンで置換され、この時、前記 R_b 、 R_c および R_d はそれぞれ独立して、水素、重水素、炭素数 6～10 のアリールまたは炭素数 6～10 のアリール炭素数 1～6 のアルキルであり、

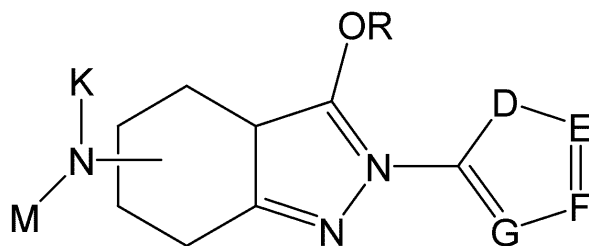
前記 R_6 は炭素数 1～6 のアルキル、非置換または 1、2、3 または 4 種の炭素数 1～6 のアルキルで置換された炭素数 6～10 のアリールである。

(付記 7)

前記化学式 I の化合物は、下記化学式 I-3 の化合物である、付記 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、その溶媒和物、その同位元素変形体、その互変異性体、またはこれらの薬剤学的に許容可能な塩；

〔化学式 I-3〕

【化 1 5】



上記式中、

K 、 M および R は、前記化学式 I で定義した通りであり；

D は CR_{10} 、 N 、 O または S 、 E は CR_{11} 、 N 、 O または S 、 F は CR_{12} 、 N 、 O または S 、 G は CR_{13} 、 N 、 O または S であり、ただし、 N 、 O および S は 1 つ以上であり；

前記 $R_{10} \sim R_{13}$ は同一または異なり、それぞれ独立して、シアノ、ハロ、ハロアルキル

、ニトロ、 $-C(=O)R_1$ 、 $-C(=O)OR_1$ 、 $-NH-C(=O)R_1$ 、炭素数1～10のアルコキシ、置換または非置換の炭素数1～10のアルキル、置換または非置換の炭素数3～8のシクロアルキル、置換または非置換のアミン、置換または非置換の炭素数5～20のアリール、置換または非置換の5員～12員ヘテロアリールおよび置換または非置換の5員～12員ヘテロシクロアルキルからなる1、2、3または4種の置換基で置換され、この時、前記 R_1 は水素、重水素、炭素数1～10のアルキルであり、隣接する2種以上の基は互いに結合して置換または非置換の芳香族炭化水素環を形成することができ、前記芳香族炭化水素環はN、O、Sから選択される0、1、2または3個のヘテロ原子を含む5員～10員ヘテロアリール環または炭素数6～10のアリール環を形成することができる。

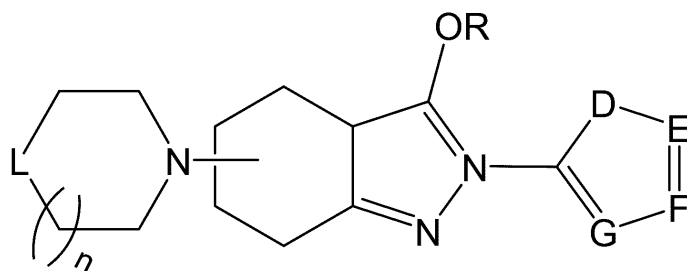
10

(付記8)

前記化学式Iの化合物は、下記化学式I-4の化合物である、付記1に記載の化合物、またはその立体異性体、その溶媒和物、その同位元素変形体、その互変異性体、またはこれらの薬剤学的に許容可能な塩：

〔化学式I-4〕

〔化16〕



20

上記式中、

Rは、前記化学式Iで定義した通りであり；

Dは CR_{10} 、N、OまたはS、Eは CR_{11} 、N、OまたはS、Fは CR_{12} 、N、OまたはS、Gは CR_{13} 、N、OまたはSであり、ただし、N、OおよびSは1つ以上であり；

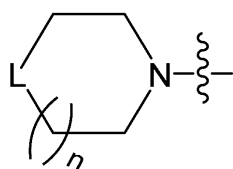
前記 $R_{10} \sim R_{13}$ は同一または異なり、それぞれ独立して、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-C(=O)R_1$ 、 $-C(=O)OR_1$ 、 $-NH-C(=O)R_1$ 、炭素数1～10のアルコキシ、置換または非置換の炭素数1～10のアルキル、置換または非置換の炭素数3～8のシクロアルキル、置換または非置換のアミン、置換または非置換の炭素数5～20のアリール、置換または非置換の5員～12員ヘテロアリールおよび置換または非置換の5員～12員ヘテロシクロアルキルからなる1、2、3または4種の置換基で置換され、この時、前記 R_1 は水素、重水素、炭素数1～10のアルキルであり、隣接する2種以上の基は互いに結合して置換または非置換の芳香族炭化水素環を形成することができ、前記芳香族炭化水素環はN、O、Sから選択される0、1、2または3個のヘテロ原子を含む5員～10員ヘテロアリール環または炭素数6～10のアリール環を形成することができ、

30

nは0、1または2の整数であり；

Lは CH_2 、NHまたはOであり、

〔化17〕



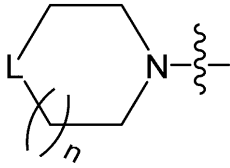
40

は非置換であるか、または1、2、3または4種の重水素、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-N$

50

R_3 、 R_4 、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシ、炭素数 6～10 のアリール、 $-C(=O)R_5$ 、 $-SO_2-R_6$ で置換され、この時、置換基が 2 種以上である場合、隣接する 2 種以上の基は互いに結合して

【化 18】



と共に置換または非置換の 5 員～20 員ヘテロアリーールまたは置換または非置換の 5 員～20 員ヘテロシクロアルキルを形成することができ、

この時、前記炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシまたは炭素数 6～10 のアリーールは非置換であるか、または 1、2、3 または 4 種のヒドロキシ、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシ、炭素数 6～10 のアリーールオキシ、または非置換または炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 6～10 のアリーール炭素数 1～6 のアルキルまたは炭素数 1～6 のアルキルカルボニルで置換された 4 員～12 員ヘテロシクロアルキルで置換され、

前記 R_3 および R_4 はそれぞれ独立して、水素、重水素、 $-C(=O)-R_a$ 、炭素数 1～6 のアルキルまたは炭素数 6～10 のアリーールであり、前記炭素数 1～6 のアルキルまたは炭素数 6～10 のアリーールは非置換であるか、または 1、2、3 または 4 種のハロ、ヒドロキシ、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 1～6 のアルコキシまたは炭素数 6～10 のアリーールオキシで置換され、この時、前記 R_a は水素、重水素、炭素数 1～6 のアルキルまたは炭素数 1～6 のハロアルキルであり、

前記 R_5 は $-OR_b$ 、 $-NR_cR_d$ 、炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 2～6 のアルケニル、炭素数 2～6 のアルキニル、炭素数 3～8 のシクロアルキルであり、この時、前記炭素数 1～6 のアルキル、炭素数 2～6 のアルケニルまたは炭素数 2～6 のアルキニルは非置換であるか、または 1、2、3 または 4 種の炭素数 1～6 のモノアルキルアミンまたは炭素数 1～6 のジアルキルアミンで置換され、この時、前記 R_b 、 R_c および R_d はそれぞれ独立して、水素、重水素、炭素数 6～10 のアリーールまたは炭素数 6～10 のアリーール炭素数 1～6 のアルキルであり、

前記 R_6 は炭素数 1～6 のアルキル、非置換または 1、2、3 または 4 種の炭素数 1～6 のアルキルで置換された炭素数 6～10 のアリーールである。

(付記 9)

前記化学式 I で表される化合物は、下記化合物 1)～161)の中から選択されることを特徴とする、付記 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、その溶媒和物、その同位元素変形体、その互変異性体、またはこれらの薬剤学的に許容可能な塩：

1) 5-(ベンジルメチルアミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

2) 5-(ベンジルシクロプロピルアミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

3) 4-[[(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)メチルアミノ]メチル]ベンゾニトリル；

4) 5-[(4-フルオロベンジル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

5) 5-[(2,4-ジフルオロベンジル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

6) 5-[(2-クロロベンジル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール；

7) 5-[(3-クロロベンジル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,

- 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 8) 5-[メチル-(4-トリフルオロメチルベンジル)アミノ]-2-ピリジン-2-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 9) 5-[メチル-(3-メチルベンジル)アミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 10) 5-[メチル-(3-トリフルオロメチルベンジル)-アミノ]-2-ピリジン-2-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 11) 5-[メチル-(2-トリフルオロメチルベンジル)-アミノ]-2-ピリジン-2-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 12) 5-[(4-メタンスルホニルベンジル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 13) 5-[(3-メトキシベンジル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 14) 5-ピペリジン-1-イル-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 15) 5-モルホリノ-4-イル-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 16) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 17) 5-(4-(2-(2-ヒドロキシメトキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 18) 5-(3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 19) 5-[(4-クロロベンジル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 20) 5-(ベンジルエチルアミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 21) 5-(ベンジルプロピルアミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 22) 5-(ベンジルブチルアミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 23) 5-[メチル(3-メチルスルホニルベンジル)アミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 24) 5-[メチル-(4-メチルベンジル)アミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 25) 3-{[(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)メチルアミノ]メチル}ベンゾニトリル;
- 26) 5-[(2-メトキシベンジル)-メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 27) 5-[(3-フルオロベンジル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 28) 5-[(4-メトキシベンジル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 29) 5-[メチル-(2-メチルベンジル)アミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 30) 5-[(2, 4-ジクロロベンジル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 31) 5-[(3, 4-ジクロロベンジル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

10

20

30

40

50

32) 5-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

33) 5-[メチル(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

34) 5-((3-(ヒドロキシメチル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)(メチル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

35) 5-{[(3-(ヒドロキシメチル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]メチルアミノ}-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

36) 5-{メチル[3-メチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチルアミノ}-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

37) 5-{メチル[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メチルアミノ}-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

38) シクロプロピル[4-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル]メタノン;

39) 5-(ベンジルメチルアミノ)-2-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

40) 5-(ベンジルメチルアミノ)-2-(5-クロロピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

41) 5-(ベンジルメチルアミノ)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

42) 5-(ベンジルメチルアミノ)-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

43) 5-(ベンジルメチルアミノ)-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

44) 6-(5-(ベンジルメチルアミノ)-3-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)ニコチノニトリル;

45) 5-(ベンジルメチルアミノ)-2-(6-メチル-4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

46) 5-(ベンジルアミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

47) 2-(ピリジン-2-イル)-5-[(ピリジン-2-イルメチル)アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

48) 5-[メチル(ピリジン-2-イルメチル)アミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

49) 5-[メチル(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]-2-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

50) 2-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-[メチル(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

51) 5-[メチル(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

52) 2-(4-ブromoフェニル)-5-[メチル(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

53) 5-(ベンジルメチルアミノ)-2-(チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

10

20

30

40

50

- 54) 2-(6-アミノピリジン-2-イル)-5-(ベンジルメチルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 55) 5-フェニルアミノ-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 56) 5-[(2, 5-ジメチルフェニル)アミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 57) 5-[(4-ニトロフェニル)アミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 58) 5-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 59) 5-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 60) 2-(ピリジン-2-イル)-5-(キノリン-3-イルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 61) 5-[メチル(ナフタレン-2-イルメチル)アミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 62) 5-[(イソキノリン-3-イルメチル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 63) 5-[メチル(キノリン-6-イルメチル)アミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 64) 5-[(イソキノリン-3-イルメチル)アミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 65) 5-[メチル(ピリジン-2-イルメチル)アミノ]-2-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 66) 5-[エチル(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 67) 5-[(3-ジメチルアミノベンジル)アミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 68) 5-[(4-ジメチルアミノベンジル)アミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-オール;
- 69) 5-[(3-ジメチルアミノベンジル)メチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 70) 5-[(4-ジメチルアミノ)ベンジルメチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 71) 5-[(2-ジメチルアミノ)ベンジルメチルアミノ]-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 72) 5-(ベンジルメチルアミノ)-2-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 73) 4-[(5-ベンジルメチルアミノ)-3-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル]安息香酸;
- 74) 5-(ベンジルメチルアミノ)-2-(4-ブロモフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 75) 5-(ベンジルメチルアミノ)-2-(2-クロロフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 76) 5-(ベンジルメチルアミノ)-2-(2-メトキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 77) 2-(2-クロロフェニル)-5-[(3-ジメチルアミノベンジル)メチルアミノ]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 78) 4-((3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)(メチル)アミノ)メチル安息香酸;

10

20

30

40

50

79) 4-((3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)(メチル)アミノ)メチル)ベンズアミド;
 80) 4-((3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)(メチル)アミノ)メチル)-N-メチルベンズアミド;

81) 4-((3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)(メチル)アミノ)メチル)-N,N-ジメチルベンズアミド;

82) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

83) 2-(6-クロロピリジン-2-イル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

84) 2-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

85) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

86) 2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

87) 2-(ピリジン-2-イル)-5-(4-(ピリジン-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

88) 5-((4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

89) 1-(4-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-オン;

90) 2-(ピリジン-2-イル)-5-(4-(キノリン-6-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

91) 5-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

92) 5-(フェニルアミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

93) 5-(フェネチルアミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

94) 2-(4-クロロフェニル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

95) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

96) 2-(ピリジン-2-イル)-5-(ピロリジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

97) 1-(4-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン;

98) (E)-4-(ジメチルアミノ)-1-(4-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-オン;

99) (E)-4-(ジメチルアミノ)-N-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)-N-メチルブタ-2-エナミド;

100) 5-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4

10

20

30

40

50

- , 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 101) 2-(4-ブロモフェニル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 102) 2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 103) 4-(3-ヒドロキシ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)ベンゾニトリル;
- 104) 5-(4-フェネチルピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 105) 5-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 106) 5-(4-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 107) 5-(4-(3-フェニルプロピル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 108) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピリミジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 109) 5-(ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 110) 5-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 111) 5-(4-(フェニルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 112) 2-(ピリジン-2-イル)-5-(4-トシルピペラジン-1-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 113) 4-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミド;
- 114) ベンジル4-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート;
- 115) 2-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 116) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(チアゾール-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 117) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(オキサゾール-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 118) 2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 119) 2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 120) 2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 121) 5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(ピリミジン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 122) 5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 123) 5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
- 124) 5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

10

20

30

40

50

125) 5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(オキサゾール-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

126) 2-(ピリジン-2-イル)-5-(4-(p-トリル)ピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

127) 5-(4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

128) 5-(4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

129) 5-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

130) 1-(4-(4-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)エタン-1-オン;

131) 5-(4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

132) 5-(4-(4-フェノキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

133) 5-(4-(ピペリジン-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

134) 5-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

135) 5-(4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

136) 1-(4-(4-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;

137) N-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ベンズアミド;

138) N-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルアセトアミド;

139) 1-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)-3-フェニル尿素;

140) 1-ベンジル-3-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)尿素;

141) N-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

142) N-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド;

143) ベンジル(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)カルバメート;

144) 2-(5-フルオロ-4-モルホリノピリミジン-2-イル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;

145) N-ベンジル-3-メトキシ-N-メチル-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-アミン;

146) N-ベンジル-3-(シクロプロピルメトキシ)-N-メチル-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-アミン;

10

20

30

40

50

147) 5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イルシクロプロパンカルボキシレート;
148) 5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イルアクリレート;
149) 5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イルベンゾエート;
150) 2-(5-(ベンジル(メチル)アミノ)-3-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)ピリミジン-5-カルボン酸;
151) メチル2-(5-(ベンジル(メチル)アミノ)-3-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)ニコチネート;
152) N-(6-(5-(ベンジル(メチル)アミノ)-3-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド;
153) 5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
154) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピリミジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
155) 2-(5-クロロピリジジン-3-イル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
156) 2-(ピリジン-2-イル)-5-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
157) 5-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-(5-ニトロピリミジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
158) 5-(4-ヒドロキシベンジル(メチル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
159) 5-(メチル(4-ニトロベンジル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;
160) 5-(3-(エチル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-オール;および
161) 2,2,2-トリフルオロ-N-(1-(3-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-5-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド。

(付記10)

前記塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、酢酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、リンゴ酸、マンデル酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、マレイン酸、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、ケイ皮酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸およびトルエンスルホン酸などからなる群より選択される1種以上の酸によって誘導された塩形態であることを特徴とする、付記1に記載の化合物またはその塩。

(付記11)

有効成分として付記1~9のいずれか一項に記載の化合物またはその薬剤学的に許容可能な塩および薬剤学的に許容可能な担体を含む酸化性ストレスに関連する疾患を予防、改善または治療するための、薬学的組成物。

(付記12)

前記薬剤学的に許容可能な担体は、賦形剤、希釈剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、界面活性剤、乳化剤、懸濁剤、および希釈剤からなる群より選択される1種以上であることを特徴とする、付記11に記載の薬剤学的組成物。

(付記13)

10

20

30

40

50

前記酸化性ストレスに関連する疾患は、癌；関節リウマチ、骨関節炎、肺炎、肝炎、炎症性大腸疾患、腸内腸炎、糸球体腎炎、胃炎、血管炎、膵臓炎、腹膜炎、気管支炎、心筋炎、脳炎、アレルギー性接触性皮膚炎、糖尿病性炎症、感染性炎症、および自己免疫性疾患から選択される炎症性疾患；肝線維症、肝硬変症、小腸線維症、大腸線維症、胃線維症、肺線維症、皮膚線維症、表皮線維症、皮膚硬化症／全身硬化症、心臓線維症、および腎臓線維症から選択される線維症性疾患；パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、多発性硬化症、虚血性および外傷性脳損傷から選択される退行性神経疾患；双極性障害、発達障害、自閉性障害、アスペルガー症候群、レット障害（Rett's disorder）、視覚障害、視神経症、注意欠如多動性障害（ADHD）、てんかん、気分障害、トゥレット障害または総合失調症から選択される神経系疾患；肝疾患；皮膚疾患；原因ミトコンドリア病、アルパーズ症候群、バース症候群、慢性進行性外眼筋麻痺症候群（CPEO）、長鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症（LCAD）、MELAS症候群、レーベル遺伝性視神経症（LHON）、リー症候群（Leigh disease）、MEGDEL症候群（Leigh-like Syndrome）、ルフト病（Luft disease）、ピアソン病（Pearson syndrome）、神経性薄弱運動失調網膜色素変性症（NARP）、Co-Q10欠乏症、赤色ぼろ線維を伴うミオクロノスてんかん（MERRF）、ミトコンドリアDNA枯渇症候群（MDS）、致死性乳児性心筋症（LIC）、ミトコンドリア神経胃腸管性脳症症候群、β酸化異常症、フリードライヒ運動失調症（Friedreich's Ataxia FA）、カーンズセイヤー症候群（Kearns-Sayre Syndrome、KSS）、および乳酸アシドーシス（lactic acidosis）から選択されるミトコンドリア病；老化；慢性アルコール中毒；幹細胞機能障害；跛行（claudication）；肥満、糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化症、末梢血管疾患（myocardial infarction）、虚血性灌流、心筋梗塞または脳卒中から選択される代謝症候群；ダウン症候群；不妊症；組織内の脂質過酸化物の過剰産生；ミオパチー（myopathy）、筋ジストロフィー、心筋症、脳筋症および脊髄性筋萎縮症から選択される筋関連疾患；細胞膜内の脂質過酸化物の蓄積；慢性疲労；および網膜線維化症、黄斑変性、糖尿病性網膜症、白内障および新生血管緑内障から選択される網膜疾患からなる群より選択されることを特徴とする、付記11に記載の薬学的組成物。

（付記14）

付記1～9のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、その溶媒和物、その同位元素変形体、その互変異性体、またはこれらの薬剤学的に許容可能な塩を個体に投与する段階を含む、酸化性ストレスに関連する疾患を予防、改善または治療する方法。

（付記15）

酸化性ストレスに関連する疾病の予防、改善または治療のための薬学的組成物の製造のための、付記1～9のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、その溶媒和物、その同位元素変形体、その互変異性体、またはこれらの薬剤学的に許容可能な塩の用途。

10

20

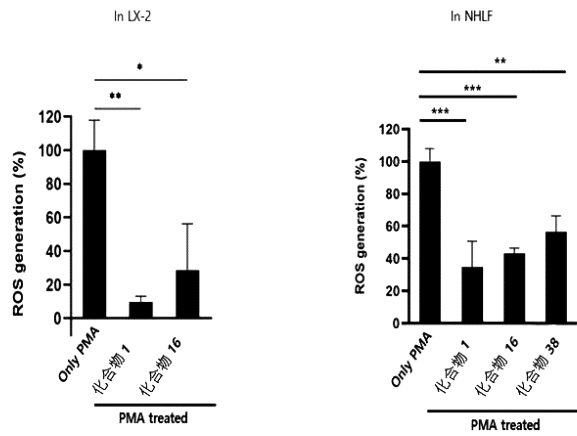
30

40

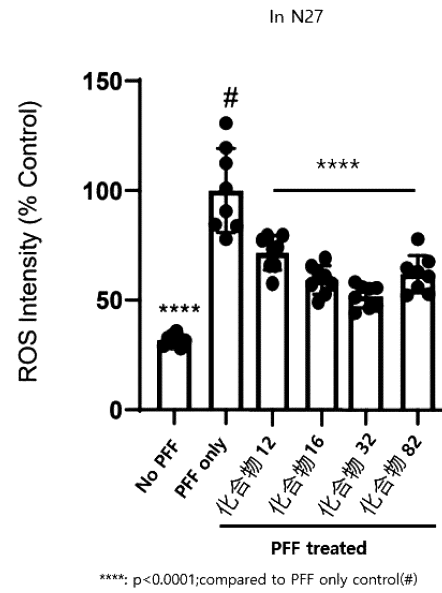
50

【図面】

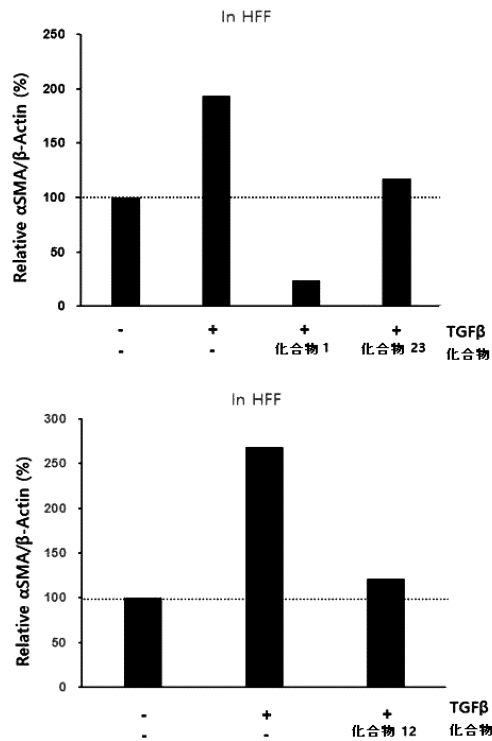
【図 1】



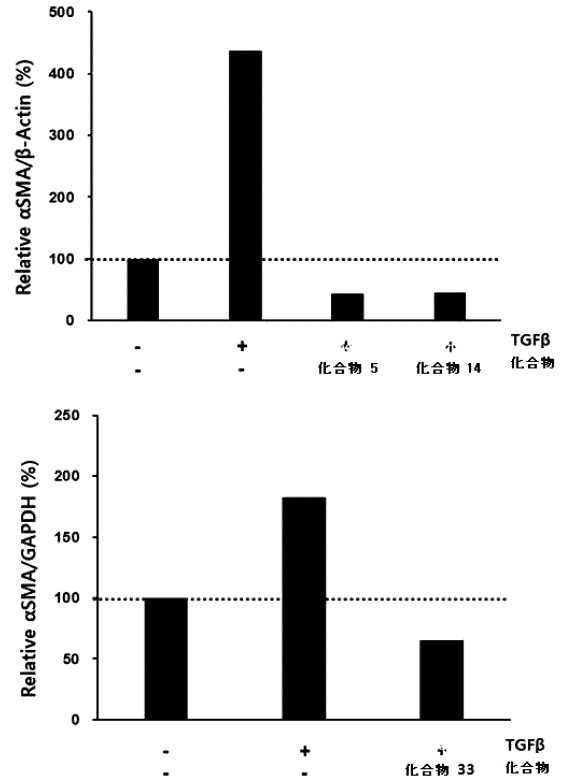
【図 2】



【図 3 a】



【図 3 b】



10

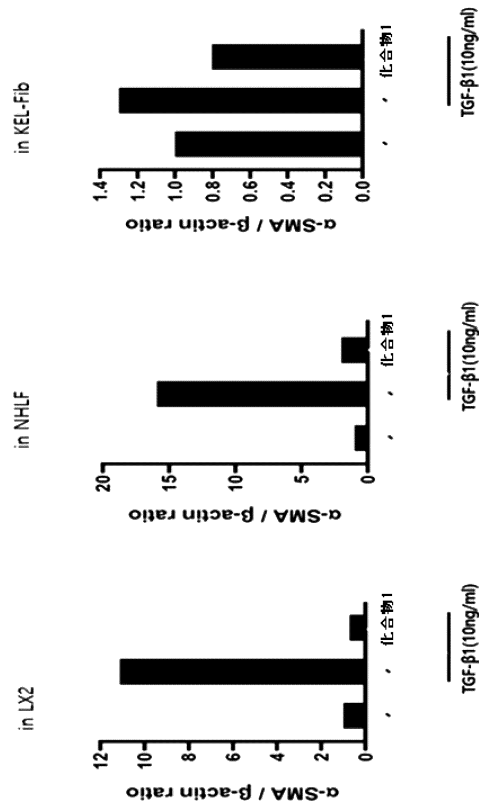
20

30

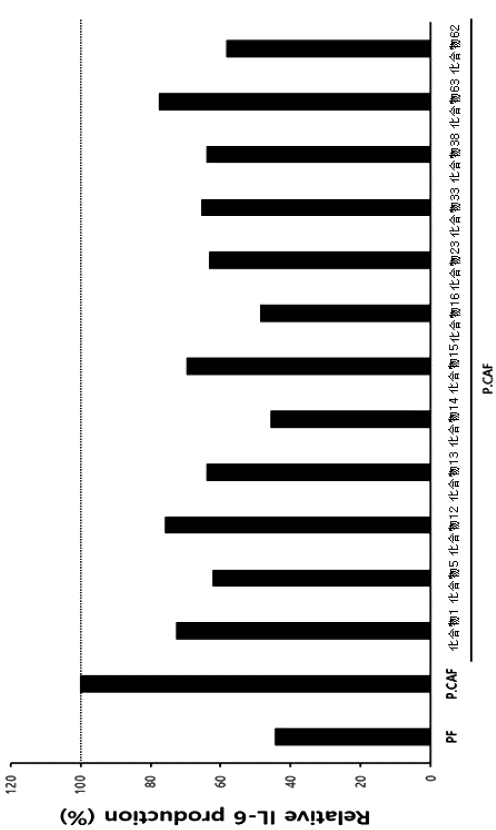
40

50

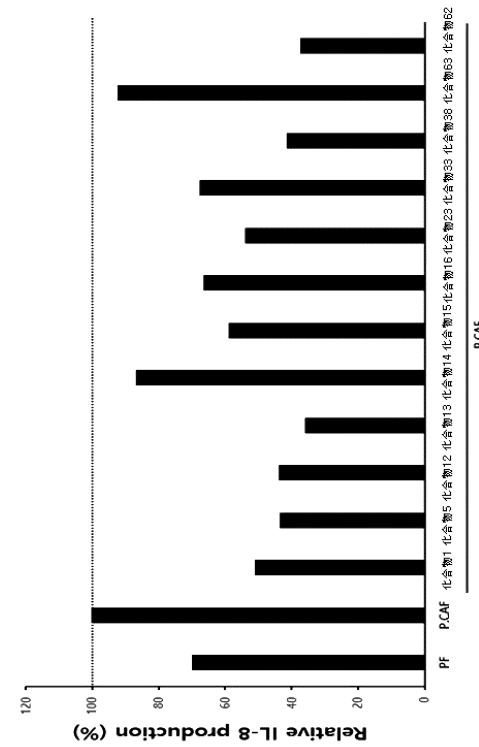
【図 4】



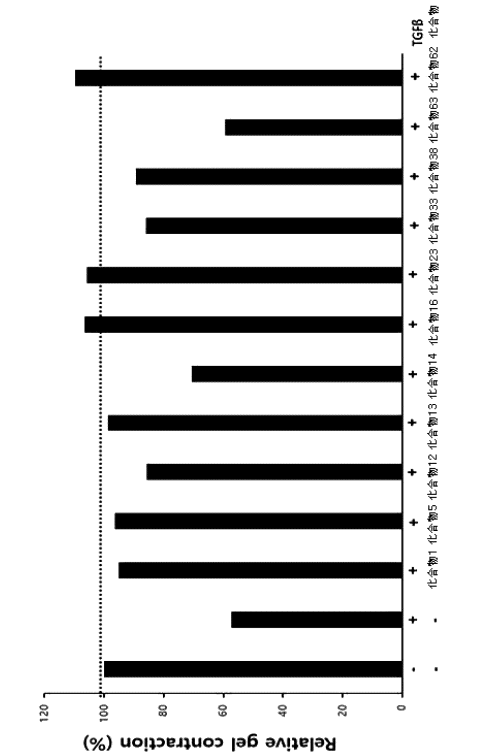
【図 5】



【図 6】



【図 7】



10

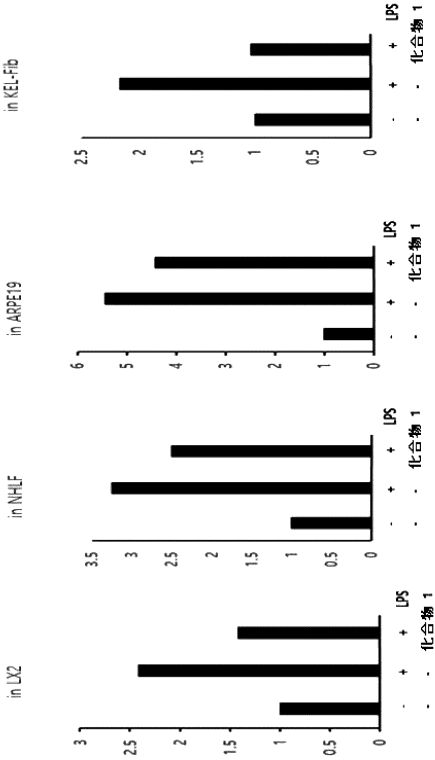
20

30

40

50

【図 8】



【配列表】

0007634083000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 D 401/12 (2006.01)
C 0 7 D 403/04 (2006.01)
C 0 7 D 417/04 (2006.01)
C 0 7 D 413/04 (2006.01)
C 0 7 D 405/04 (2006.01)
A 6 1 K 31/4439(2006.01)
A 6 1 K 31/5377(2006.01)
A 6 1 K 31/496(2006.01)
A 6 1 K 31/4725(2006.01)
A 6 1 K 31/4709(2006.01)
A 6 1 K 31/506(2006.01)
A 6 1 K 31/4365(2006.01)
A 6 1 K 31/416(2006.01)
A 6 1 K 31/4178(2006.01)
A 6 1 K 31/422(2006.01)
A 6 1 K 31/53 (2006.01)
A 6 1 K 31/501(2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)
A 6 1 P 1/16 (2006.01)
A 6 1 P 1/04 (2006.01)
A 6 1 P 1/00 (2006.01)
A 6 1 P 13/12 (2006.01)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)
A 6 1 P 1/18 (2006.01)
A 6 1 P 37/08 (2006.01)
A 6 1 P 17/00 (2006.01)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)
A 6 1 P 31/00 (2006.01)
A 6 1 P 37/06 (2006.01)
A 6 1 P 25/16 (2006.01)
A 6 1 P 25/14 (2006.01)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/24 (2006.01)
A 6 1 P 27/02 (2006.01)
A 6 1 P 25/08 (2006.01)
A 6 1 P 25/18 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
A 6 1 P 3/08 (2006.01)
A 6 1 P 25/32 (2006.01)
A 6 1 P 27/06 (2006.01)
A 6 1 P 9/14 (2006.01)
A 6 1 P 3/04 (2006.01)
A 6 1 P 9/12 (2006.01)
A 6 1 P 3/06 (2006.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)

F I

C 0 7 D 401/12
C 0 7 D 403/04
C 0 7 D 417/04
C 0 7 D 413/04
C 0 7 D 405/04
A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/4725
A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/4365
A 6 1 K 31/416
A 6 1 K 31/4178
A 6 1 K 31/422
A 6 1 K 31/53
A 6 1 K 31/501
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 1/18
A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 31/00
A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 43/00
A 6 1 P 3/08
A 6 1 P 25/32
A 6 1 P 27/06
A 6 1 P 9/14
A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 3/06

Z N A

1 0 1

1 0 5

(51)国際特許分類

A 6 1 P 15/08 (2006.01)
A 6 1 P 21/00 (2006.01)
A 6 1 P 17/18 (2006.01)
A 6 1 P 3/02 (2006.01)
A 6 1 P 27/12 (2006.01)

F I

A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 15/08
A 6 1 P 43/00
A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 17/18
A 6 1 P 3/02
A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 27/12

(72)発明者 リ, ソ ジン

大韓民国 1 6 7 0 9 キョンギード, スウォンーシ, ヨントンーク, チョンミョンー口, 1 0 0 ,
4 2 4 - 1 7 0 2

(72)発明者 ムン, スン ファン

大韓民国 1 6 2 2 2 キョンギード, スウォンーシ, ヨントンーク, ウェルビーイング タウンー
口, 7 0 , 8 7 0 6 - 6 0 3

(72)発明者 バン, ソホ

大韓民国 1 6 7 0 6 キョンギード, スウォンーシ, ヨントンーク, サムスンー口 3 2 0 ボン
ギル, 6 2 , ナンバー 2 1 0 1

(72)発明者 リ, ウンシル

大韓民国 1 6 4 5 6 キョンギード, スウォンーシ, パルダルク, ヒャンギョー口, 5 2 , ナン
バー 2 0 6

(72)発明者 シン, ウン ジュン

大韓民国 1 6 5 1 9 キョンギード, スウォンーシ, ヨントンーク, ジュンブーデロ 4 4 8 ボン
ーギル, 2 8 , 2 1 0 - 7 0 6

(72)発明者 ゴ, ユーキュン

大韓民国 1 6 5 1 8 キョンギード, スウォンーシ, ヨントンーク, ジュンブーデロ, 3 3 5 , ナ
ンバー 6 0 6

審査官 宮田 透

(56)参考文献

特表 2 0 2 3 - 5 1 1 3 0 2 (J P , A)
特開 2 0 0 4 - 1 2 3 7 0 0 (J P , A)
国際公開第 2 0 0 4 / 0 6 3 1 6 7 (W O , A 1)
特開 2 0 0 5 - 0 2 9 5 7 3 (J P , A)
特表 2 0 1 5 - 5 1 2 9 5 3 (J P , A)
POPOVA, G. et al., J. Med. Chem., 2020年03月26日, 63, pp. 3915-3934, doi: 10.1021
/acs.jmedchem.9b01658

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D、A 6 1 K、A 6 1 P
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)