

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-502642

(P2004-502642A)

(43) 公表日 平成16年1月29日(2004.1.29)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	4 C O 5 6
A 6 1 K 31/404	A 6 1 K 31/404	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/41	A 6 1 K 31/41	4 C O 6 4
A 6 1 K 31/4184	A 6 1 K 31/4184	4 C O 6 5
A 6 1 K 31/421	A 6 1 K 31/421	4 C O 6 9
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 380 頁) 最終頁に続く		

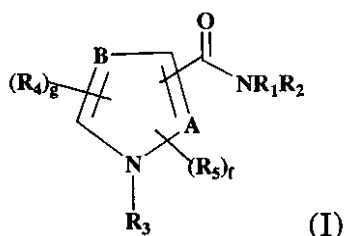
(21) 出願番号	特願2001-558420 (P2001-558420)	(71) 出願人	391015708
(86) (22) 出願日	平成13年2月8日 (2001.2.8)		ブリistol-マイヤーズ スクイブ カン
(85) 翻訳文提出日	平成14年8月12日 (2002.8.12)		パニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/004131		B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B
(87) 国際公開番号	W02001/058869		B C O M P A N Y
(87) 国際公開日	平成13年8月16日 (2001.8.16)		アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 1
(31) 優先権主張番号	60/181,818		5 4 ニューヨーク パーク アベニュー
(32) 優先日	平成12年2月11日 (2000.2.11)		3 4 5
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062144
			弁理士 青山 稔
		(74) 代理人	100086405
			弁理士 河宮 治
		(74) 代理人	100068526
			弁理士 田村 恭生
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 カンナビノイドレセプターモジュレーター、それらの製造方法、および呼吸系および非呼吸系疾患の処置のためのカンナビノイドレセプターモジュレーターの使用

(57) 【要約】

哺乳動物における呼吸系疾患を処置するための化合物としてカンナビノイドレセプターモジュレーターの使用を開示する。呼吸系および非呼吸系白血球活性化関連疾患を処置するためのカンナビノイドレセプターモジュレーターとして有用な化合物は、式 (I) :

【化 1】



[式中、A および B は窒素または炭素 (但し A および B の一方のみが窒素である) であり、 $R_1 - R_6$ は明細書中の定義に従い、 R_2 は R_5 と環を形成していてもよく、および / または 2 個の R_4 基は場合により、 R_3 といっしょになってヘテロシクロを形成する R_6 を置換基として有する 6 員アリールまたはヘテロアリールを形成してもよい。]
で示される化合物を含む。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

哺乳動物に治療的に有効な量で、カンナビノイドレセプターモジュレーターである少なくとも 1 つの化合物、またはその塩または水和物を投与することを含む、哺乳動物における呼吸系疾患を処置する方法。

【請求項 2】

該少なくとも 1 つの化合物またはその塩もしくは水和物が、呼吸系疾患を処置するために肺上皮細胞の活性化をブロックするまたは実質的にブロックするための CB2 レセプターモジュレーターである、請求項 1 に記載の方法。

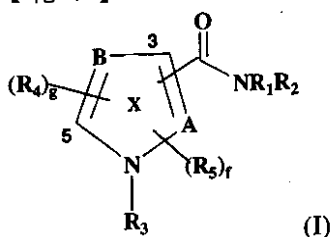
【請求項 3】

該呼吸系疾患が、慢性肺閉塞性障害、肺気腫、喘息および気管支炎から選択される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

哺乳動物における呼吸系または非呼吸系白血球活性化関連疾患を処置する方法であって、式 (I) :

【化 1】



(I)

[式中、A および B は炭素および窒素から選択され、その結果として環 X はピロール、ピラゾールまたはイミダゾール環を規定し (ここで A が窒素である場合、基 - C (= O) N R₁ R₂ は C - 3 原子に結合し、R₅ は非存在である。そして A が炭素である場合、基 - C (= O) N R₁ R₂ および R₅ のうちの一方は A に結合し、- C (= O) N R₁ R₂ および R₅ のうちの他方は C - 3 原子に結合している。そして、B が炭素である場合、2 個の R₄ 基が B および C - 5 原子のそれぞれに結合し、場合により縮合 6 員アリールもしくは窒素である 1 つのヘテロ原子を有する 6 員ヘテロアリールを形成し、このアリールもしくはヘテロアリールは 3 もしくは 4 個の基 R₆ を有する。)、

30

f は 0 または 1 であり、

g は 1 または 2 であり、

R₁ および R₂ は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロまたはアルコキシアルキルから選択されるか、または R₂ は R₁ もしくは R₅ と共に 5 または 6 員ヘテロシクロを形成し、

R₃ は水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロもしくはアルコキシであるか、または R₆ のうちの 1 つと共にヘテロシクロを形成し、

R₄ は C - 5 原子、および場合により B に結合し、各 R₄ は互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アミノアルキル、シアノ、ハロゲン、アルキルアミド、N R₈ C (= O) R₉ および S (O)_u R₁₀ から選択され、あるいは B が炭素である場合、場合により 2 個の R₄ 基がいっしょになって、3 個もしくは 4 個の R₆ を有する 6 員アリールまたはヘテロアリールを形成し、

40

R₅ は A もしくは C - 3 原子に結合し、そして R₅ は水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アリールもしくはヘテロシクロであるか、または R₅ は R₂ といっしょになってヘテロシクロを形成し、

R₆ は互いに独立して存在し、R₆ は水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアル

50

キル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、シクロアルキル、置換アリール、ヘテロシクロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アミノアルキル、シアノ、ハロゲン、アルキルアミド、ニトロ、 $\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$ 、 $\text{S}(\text{O})_u\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_8)\text{O}(\text{R}_9)$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ および $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{10}$ から選択され、

および/または R_6 基は R_3 といっしょになってヘテロシクロを形成し、
 R_8 および R_9 は、互いに独立して存在し、 R_8 および R_9 は水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクロから選択され、または R_8 および R_9 はいっしょになって 3 ~ 8 員環のヘテロシクロを形成し、または R_8 は R_{10} といっしょになって 3 ~ 8 員環のヘテロシクロを形成し、そして

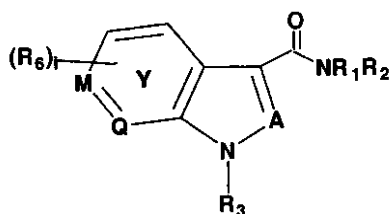
R_{10} は互いに独立して存在し、 R_{10} はアルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニルおよび置換アルキニルから選択されるか、または R_8 とともにヘテロシクロを形成し、そして
 u は 0、1、2 または 3 である。]

で表される、少なくとも 1 つのカンナビノイドレセプターモジュレーター、またはその薬学的に許容される塩または水和物を有効量で該動物に投与することを含む方法。

【請求項 5】

該カンナビノイドレセプターモジュレーターが式：

【化 2】



[式中、

A は窒素または CR_5 であり、

Q は窒素または CR_{6a} であり、M は炭素または窒素であり（ただし、M および Q のうち 1 つのみが窒素である）、

i は 2 または 3 であり、

R_1 は、(i) 水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、アリール、または硫黄ヘテロ原子もしくは酸素および窒素ヘテロ原子の少なくとも 1 つを有するヘテロシクロであるか、または (ii) R_2 といっしょになって不飽和であるか、もしくは場合により置換されている 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、トリアザスピロデカン、モルホリン、ピペリジン、ピロリジンおよびジアザピンから選択されるヘテロシクロを形成し、

R_2 は (i) 水素もしくは低級アルキルであるか、または (ii) R_1 といっしょになって不飽和であるか、もしくは 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、トリアザスピロデカン、モルホリン、ピペリジン、ピロリジンおよびジアザピンから選択されるヘテロシクロを形成し

R_3 は水素、メチルまたは $-\text{CHR}_{14}-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}$ （ここで、Z は CH_3 、 CO_2H 、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミド、アルコキシ、ヘテロシクロ、アリールまたはシクロアルキルから選択される）であり、

R_5 は水素、メチルもしくはエチルであるか、または R_2 といっしょになって 5 もしくは 6 員ヘテロシクロを形成し、

R_6 は環 Y の任意の利用可能な炭素原子に結合しており、各々、他の R_6 から独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、アミノ、アミノアルキル、シアノおよびハロゲンから選択され（ただし、 R_6 のうちのただ 1 つのみがアミノおよびアミノアルキルか

10

20

30

40

50

ら選択される)、

R_{6a} は水素、アルキル、アルコキシまたは OR_{13} であり、

R_{13} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、フェニル、ベンジルもしくは R_{14} と結合して 6 員ヘテロシクロ環を形成する基 - CH_2 - であり、

R_{14} は水素であるか、もしくは R_{13} が - CH_2 - である場合は R_{14} は結合であり、 n は 0、1、2 または 3 である、]

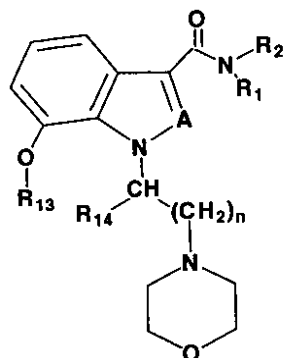
で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩または水和物である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

該カンナビノイドレセプターモジュレーターが式：

10

【化 3】



20

[式中、

A は窒素または CR_5 であり、

R_1 は、アルキル、置換アルキル、アリール、またはシクロアルキルであり、

R_2 は水素もしくは低級アルキルであり、

R_5 は水素、メチルもしくはエチルであり、

R_{13} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、フェニル、ベンジルもしくは R_{14} へと結合して 6 員ヘテロシクロ環を形成する基 - CH_2 - であり、

R_{14} は水素であるか、もしくは R_{13} が - CH_2 - である場合は R_{14} は結合であり、 n は 1 または 2 である]

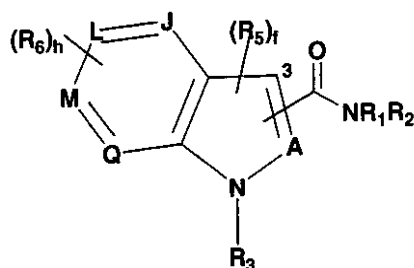
30

で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩または水和物である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

式：

【化 4】



40

[式中、

A は炭素または窒素であり、A が窒素である場合には基 - $C(=O)NR_1R_2$ は C - 3 原子に結合し、 R_5 は非存在であり、A が炭素である場合には基 - $C(=O)NR_1R_2$ および R_5 のうちの一方は A に結合し、- $C(=O)NR_1R_2$ および R_5 のうちの他方は C - 3 原子に結合しており、

Q は窒素または CR_{6a} であり、J、L および M は炭素または窒素であり (ただし J、L、M および Q のうちのただ 1 つが窒素である)、

50

R_1 および R_2 は、水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクロから独立して選択され、該ヘテロシクロがヘテロ原子として硫黄または少なくとも1つの窒素および酸素を有するか、または R_2 は R_1 といっしょになって不飽和であるヘテロシクロを形成するか、または必要に応じて置換されている1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、トリアザスピロデカン、モルホリン、ピペリジン、ピロリジンおよびジアザピンから選択されるか、または R_2 は R_5 といっしょになって5もしくは6員ヘテロシクロを形成し、

R_3 は水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロもしくはアルコキシであるか、または R_{6a} とともにヘテロシクロを形成し、

R_5 はAもしくはC-3原子に結合している、水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルコキシもしくはヘテロシクロであるか、または R_5 は R_2 とともに5~6員ヘテロシクロを形成し、

R_6 は互いに独立して存在し、 R_6 は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アミノアルキル、シアノ、ハロゲン、アルキルアミド、ニトロ、 $NR_8C(=O)R_9$ 、 $S(O)_uR_{10}$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-S(O)_2NR_8R_{10}$ 、 $-C(=O)N(R_8)O(R_9)$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ および $-OC(=O)R_{10}$ から選択され(ただし、 R_6 基のうちのただ1つのみがアミノおよびアミノアルキルから選択される)、

R_{6a} は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロ、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ハロゲン、アルキルアミド、ニトロ、 $NR_8C(=O)R_9$ 、 $S(O)_uR_{10}$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-S(O)_2NR_8R_{10}$ 、 $-C(=O)N(R_8)O(R_9)$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ および $-OC(=O)R_{10}$ から選択されるか、 R_3 といっしょに6員環ヘテロシクロを形成し、

R_8 および R_9 は、互いに独立して存在し、水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクロから選択されるか、または R_8 および R_9 はいっしょになって3~8員環のヘテロシクロを形成するか、または R_8 は R_{10} といっしょになって3~8員環のヘテロシクロを形成し、

R_{10} は互いに独立して存在し、 R_{10} はアルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニルおよび置換アルキニルから選択されるか、または R_8 とともにヘテロシクロを形成し、

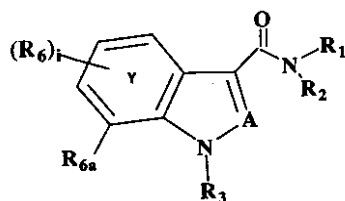
u は0、1、2または3である。]

で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項8】

式：

【化5】



[式中、

AはCR₅または窒素であり、

R_1 はアルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロ原子として硫黄または少なくとも1つの酸素または窒素を有するヘテロシクロであるか、または R_1 は R_2 といっしょになって不飽和であるヘテロシクロを形成するか、

10

20

30

40

50

または場合により置換されている 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、トリアザスピロデカン、モルホリン、ピペリジン、ピロリジンおよびジアザピンから選択され、

R_2 は水素、低級アルキル、またはフェニル、または R_1 といっしょになって不飽和であるヘテロシクロを形成するか、または場合により置換されている 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、トリアザスピロデカン、モルホリン、ピペリジン、ピロリジンおよびジアザピンから選択されるか、または R_2 は R_5 といっしょになって 5 もしくは 6 員ヘテロシクロを形成し、

R_3 は水素、 $-CH(R_1)_4-(CH_2)_n-Z$ または $-O-(CH_2)_n-Z$ であり、

R_5 は水素、メチルもしくはエチルであるか、または R_2 といっしょになって 5 もしくは 6 員ヘテロシクロを形成し、

R_6 は環 Y の任意の利用可能な炭素原子に結合し、そして各々他の R_6 から独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、ニトロおよびハロゲンから選択され

R_{6a} は水素、アルキル、ヒドロキシアルキルもしくはアルコキシ、または R_{14} といっしょに 6 員ヘテロシクロ環を形成し、

R_{14} は水素または R_{6a} といっしょに 6 員ヘテロシクロ環を形成し、

Z は水素、 CO_2H 、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミド、アルコキシ、ヘテロシクロ、アリールまたはシクロアルキルであり、

i は 3、そして

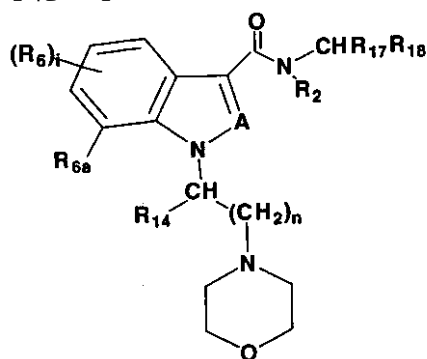
n は 0、1、2、3 または 4 である。]

で表される請求項 7 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 9】

式：

【化 6】



[式中、

R_2 は水素、メチル、エチル、プロピルまたはフェニル、または R_1 といっしょになって 6 員ヘテロシクロを形成し、

R_6 は各々他の R_6 から独立して水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、アルコキシ、ニトロおよびハロゲンから選択され、

R_{6a} は水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルもしくは $C_1 - C_6$ アルコキシ、または R_{14} といっしょに 6 員ヘテロシクロ環を形成し、

R_{17} および R_{18} は、(i) 互いに独立して $-(CR_{21}R_{22})_s-W$ か、または (ii) いっしょになって場合により $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、アリール、シクロアルキル、およびヘテロアリールから選択される 1 ~ 4 個の基で置換されているアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキルまたはピシクロアルキルを形成し、

W はそれぞれ独立して水素、アルキル、アルキルアミド、アミノアルキル、アルキルチオ、アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、 $-CO_2R_{19}$ 、 $-C(=O)R_{19}$ 、 $-C(=O)N(R_{19})O(R_{20})$ 、 $-NR_{19}(C=O)R_{20}$ 、アリール、シクロアルキル、およびヘテロ原子として硫黄または少なくとも 1 個の酸素または窒素を有するヘテロシクロから選択され、

R_{19} および R_{20} は、水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケ

ニル、置換アルケニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクロから選択され、
 R_{21} および R_{22} は独立して水素、アルキル、ヒドロキシ、またはヒドロキシアルキル
 であり、

n は 1 または 2 であり、

s は 0、1、2、3 または 4 である。]

で表される請求項 8 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 10】

R_2 が水素であり、

R_5 が水素、メチルまたはエチルであり、

R_{14} が水素であり、

R_{17} がベンジルであって R_{18} が CO_2R_{19} であるか、または R_{17} と R_{18} がい
 っしょになって場合により 1 ~ 4 個の C_{1-4} アルキルで置換されている 5 - 8 員のシク
 ロアルキルまたはビシクロアルキルを形成し、

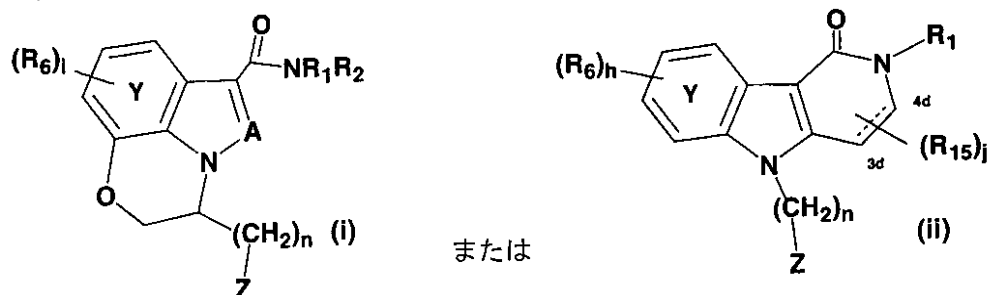
R_{19} が水素または C_{1-4} アルキルであり、そして

n が 1 である、請求項 9 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 11】

式 (i) または (ii) :

【化 7】



[式中、

A は CR_5 または窒素であり、

Z は水素、アルコキシ、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミドまたはヘテロシクロで
 あり、

R_1 はアルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルまたはアリール
 であり、

R_2 は水素、メチル、エチルまたはプロピルであり、

R_5 は水素、メチルまたはエチルであり、

R_6 は環 Y の任意の利用可能な炭素原子に結合し、そして各々他の R_6 から独立して水素
 、アルキル、アルコキシ、ニトロおよびハロゲンから選択され、

R_{15} は、各場合に、水素、ハロゲン、アルキルまたはシアノであり、

C - 3d および C - 4d を連結している結合は単結合または二重結合であり、

h は 4 であり、

i は 3 であり、

j は 2 または 4 であり、

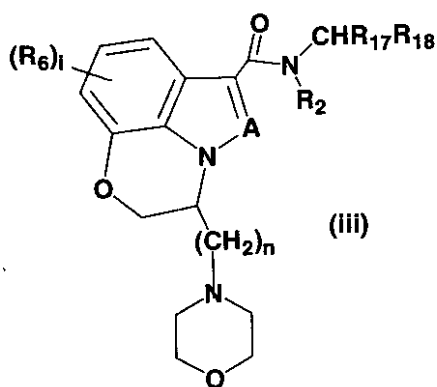
n は 1、2 または 3 である。]

で表される請求項 7 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

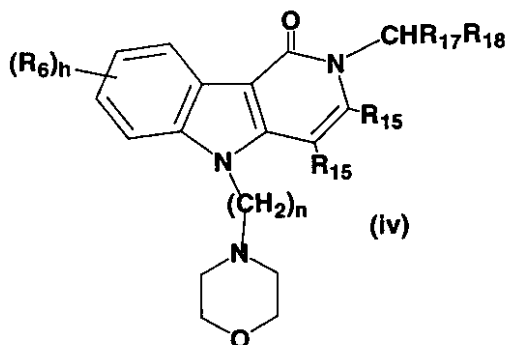
【請求項 12】

式 (iii) または (iv) :

【化 8】



または



10

[式中、

R_{17} および R_{18} は、(i) 互いに独立して $-(CR_{21}R_{22})_s-W$ か、または (ii) いっしょになって場合により C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、アリール、シクロアルキル、およびヘテロアリールから選択される 1 ~ 4 個の基で置換されているアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキルまたはピシクロアルキルを形成し、

W はそれぞれ独立して水素、アルキル、アルキルアミド、アミノアルキル、アルキルチオ、アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、 $-CO_2R_{19}$ 、 $-C(=O)R_{19}$ 、 $-C(=O)N(R_{19})O(R_{20})$ 、 $-NR_{19}(C=O)R_{20}$ 、アリール、シクロアルキル、およびヘテロ原子として硫黄または少なくとも 1 個の酸素または窒素を有するヘテロシクロから選択され、

20

R_{19} および R_{20} は、水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクロから選択され、 R_{21} および R_{22} は独立して水素、アルキル、ヒドロキシ、またはヒドロキシアルキルであり、

n は 1 または 2 であり、

s は 0、1、2、3 または 4 である。]

で表される請求項 11 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 13】

30

(i) (3 R) - 2 , 3 - ジヒドロ - 5 - メチル - 3 - (4 - モルホリニルメチル) - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルシクロヘキシル) ピロロ [1 , 2 , 3 - デ] - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - カルボキサミド、

N - [[(3 R) - 2 , 3 - ジヒドロ - 5 - メチル - 3 - (4 - モルホリニルメチル) ピロロ [1 , 2 , 3 - デ] - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル] - L - フェニルアラニンメチルエステル、

N - [[(3 R) - 2 , 3 - ジヒドロ - 5 - メチル - 3 - (4 - モルホリニルメチルピロロ [1 , 2 , 3 - デ] - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル] - L - チロシンメチルエステル、

(3 R) - 2 , 3 - ジヒドロ - 5 - メチル - 3 - (4 - モルホリニルメチル) - N - (1 , 3 , 3 - トリメチルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピロロ [1 , 2 , 3 - デ] - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - カルボキサミド、

40

N - [[(3 R) - 2 , 3 - ジヒドロ - 5 - メチル - 3 - (4 - モルホリニルメチル) ピロロ [1 , 2 , 3 - デ] - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] カルボニル] - L - フェニルアラニンメチルエステル、

(3 S) - 2 , 3 - ジヒドロ - 5 - メチル - 3 - (4 - モルホリニルメチル) - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルシクロヘキシル) ピロロ [1 , 2 , 3 - デ] - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - カルボキサミド、

(3 S) - 2 , 3 - ジヒドロ - 5 - メチル - 3 - (4 - モルホリニルメチル) - N - (1 , 3 , 3 - トリメチルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピロロ [1 , 2 , 3

50

- デ] - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 6 - カルボキサミド、
 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 6 - メトキシ - 5 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 1 - オン、
 N - [[5 - フルオロ - 7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - インドール - 3 - イル] カルボニル] - L - フェニルアラニンメチルエステル、

5 - フルオロ - 7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド、

10

5 - フルオロ - 7 - メトキシ - N - (2 - メトキシフェニル) - 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド、
 N - (2 - エチルフェニル) - 5 - フルオロ - 7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド、
 1 - [[5 - フルオロ - 7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - インドール - 3 - イル] カルボニル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン、

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド、

20

5 - フルオロ - 7 - メトキシ - 2 - メチル - N - [(1 R) - 1 - メチルプロピル] - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド、

5 - フルオロ - 7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - [3 - (4 - モルホリニル) プロピル] - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド、

6 , 7 - ジヒドロ - 7 - (4 - モルホリニルメチル) - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサゾン - 2 - カルボキサミド、

(2 S) - 1 - [[6 , 7 - ジヒドロ - 7 - (4 - モルホリニルメチル) - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - イル] カルボニル] - 2 - (メトキシメチル) ピロリジン、

30

N - [[7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - [3 - (4 - モルホリニル) プロピル] - 1 H - インドール - 3 - イル] カルボニル] - L - フェニルアラニンメチルエステル、

1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 5 - ニトロ - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、

1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 3 - ニトロ - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、

7 - メトキシ - 2 - メチル - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド、

40

7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - ベンチル - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド、

7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - ピペリジル) エチル] - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド、

7 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシエチル) - 2 - メチル - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド、

50

- 7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - (3 - ピリジニル - メチル) - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド、
- 7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - [3 - (4 - モルホリニル) プロピル] - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド、
- 1 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 7 - メトキシ - 2 - メチル - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド、
- 7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - [2 - (1 - ピロリジニル) エチル] - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド、 10
- 7 - メトキシ - 1 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 2 - メチル - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド、
- 1 - (2 - シクロヘキシルエチル) - 7 - メトキシ - 2 - メチル - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド、
- 1 - [2 - [ビス (1 - メチルエチル) アミノ] エチル] - 7 - メトキシ - 2 - メチル - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド、 20
- 1 - (2 - エトキシエチル) - 7 - メトキシ - 2 - メチル - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド、
- 7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - [2 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) エチル] - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド、
- 7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - (2 - フェノキシエチル) - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド、 30
- 7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - [3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) プロピル] - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド、
- 5 - メトキシ - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、
- 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 5 - (ペンチルオキシ) - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、
- (2 S) - 2 - (メトキシメチル) - 1 - [[1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 5 - (ペンチルオキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル] ピロリジン、 40
- 2 , 5 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - 5 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - プロピル - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 1 - オン、
- 2 - シクロペンチル - 2 , 5 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - 5 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 1 - オン、
- 2 , 5 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 1 - オン、
- 2 , 5 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - 2 - (2 - メトキシエチル) - 5 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 1 - オン、
- 2 , 5 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - 5 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - [(50

- 3 R) - テトラヒドロ - 3 - フラニル] 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 1 - オン、
- 2 , 5 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - 5 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - [(1 R) - 1 - メチル - 2 - フェニルエチル] - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 1 - オン、
- 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - 5 - [(2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 1 - オン、
- 2 - (ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - 5 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 1 - オン、 10
- 2 , 5 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - 5 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - (3 , 3 - トリメチルシクロ - ヘキサニル) - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 1 - オン、
- 2 , 5 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 5 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 1 - オン、
- 2 - [(2 - フルオロフェニル) メチル] - 2 , 5 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - 5 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 1 - オン、
- 2 - [(2 , 6 - ジメチルフェニル) - メチル] - 2 , 5 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - 5 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 1 - オン、 20
- 2 , 5 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - 5 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - [(1 R , 2 R) - 1 , 3 , 3 - トリメチルビシクロ [2 . 2 . 1] - ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 1 - オン、
- 2 , 5 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - 5 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 1 - オン、
- 1 , 5 - ジヒドロ - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 5 - [(1 R , 2 R) - 1 . 3 , 3 - トリメチルビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 4 H - ピリド [3 , 2 - c] ピリジン - 4 - オン、 30
- 1 , 5 - ジヒドロ - 5 - [(2 - メトキシフェニル) メチル] - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 4 H - ピリド [3 , 2 - c] ピリジン - 4 - オン、 2 , 5 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - 5 - (フェニルメチル) - 2 - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 1 - オン、
- 5 - ブチル - 2 , 5 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - 2 - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 1 - オン、
- 4 - メチル - 2 , 5 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - 5 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 1 - オン、 40
- 4 - フルオロ - 2 , 5 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - 5 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 1 - オン、
- 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 5 - フェニル - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド、
- 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 4 , 5 - ジフェニル - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 50

1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド、
 1, 5 - ジヒドロ - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - フェニル - 5 - [(1 S, 2 S) - 1, 3, 3 - トリメチルピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - c] ピリジン - 4 - オン、
 1, 5 - ジヒドロ - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2, 3 - ジフェニル - 5 - [(1 S, 2 S) - 1, 3, 3 - トリメチルピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - c] ピリジン - 4 - オン、
 7 - メトキシ - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - N - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルシクロヘキシル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド、
 7 - メトキシ - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - N - [(3 R) - 1 - (フェニルメチル) - 3 - ピロリジニル] - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド、
 7 - メトキシ - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - N - [(3 S) - 1 - (フェニルメチル) - 3 - ピロリジニル] - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド、
 7 - メトキシ - N - [(1 S) - 1 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルエチル] - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド、
 N - [(1 S) - 1 - (アミノカルボニル) - 2 - フェニルエチル] - 7 - メトキシ - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド、
 7 - メトキシ - N - [(2 - メトキシフェニル) メチル] - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド、
 7 - メトキシ - N - (2 - メトキシフェニル) - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド、
 7 - メトキシ - N - (2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 7 - メトキシ - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド、
 N - (4 - フルオロフェニル) - 7 - メトキシ - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド、
 7 - メトキシ - N - メチル - N - (3 - メチルフェニル) - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド、
 N - [[5 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - インドール - 3 - イル] カルボニル] - L - フェニルアラニンメチルエステル、
 N - [[6 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - インドール - 3 - イル] カルボニル] - L - フェニルアラニンメチルエステル、
 N - [[7 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - インドール - 3 - イル] カルボニル] - L - フェニルアラニンアミド、
 N - [[2, 7 - ジメチル - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - インドール - 3 - イル] カルボニル] - L - フェニルアラニンメチルエステル、 N - [[7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - インドール - 3 - イル] カルボニル] - L - チロシンメチルエステル、 N - [[7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - インドール - 3 - イル] カルボニル] - 3 - メチル - L - パリンメチルエステル、
 N² - [[7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - インドール - 3 - イル] カルボニル] - N, N - ジメチル - L - フェニルアラニンアミド、
 (1 S) - N - [1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - フェニルエチル] - 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド、 N - [[2 - メチル - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - インドール - 3 - イル] カルボニル] - L - フェニルアラニンメチルエステル、
 N - [[7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H -

インドール - 3 - イル] カルボニル] - L - フェニルアラニンメチルエステル、
 7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - N - (1 , 3 ,
 3 - トリメチルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 3 -
 カルボキサミド、
 (S) - [[7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - インドール - 3 - イル] カルボニル] アミノ] - 2 - チオフェンプロパン酸
 メチルエステル、
 N - [[7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 6 - ア
 ザ - 1 H - インドール - 3 - イル] カルボニル] - L - フェニルアラニンメチルエステル
 、
 N - [[7 - メトキシ - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - インダゾール
 - 3 - イル] カルボニル] - L - フェニルアラニンメチルエステル、
 7 - メトキシ - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - N - (1 , 3 , 3 - トリメチ
 ルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサ
 ミド、
 N - [[7 - メトキシ - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - インダゾール
 - 3 - イル] カルボニル] - R - アンフェタミド、
 (S) - (- [[7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エ
 チル] - 1 H - インドール - 3 - イル] カルボニル] アミノ] - 2 - チアゾールプロパン
 酸メチルエステル、
 7 - メトキシ - 2 - メチル - N - [(1 S) - 1 - (3 - メチル) - テトラゾリル] - 2
 - フェニルエチル] - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - インドール - 3
 - カルボキサミド、
 7 - メトキシ - 2 - メチル - N - [(1 S) - 1 - (2 - メチル) - テトラゾリル] - 2
 - フェニルエチル] - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - インドール - 3
 - カルボキサミド、
 N - [[7 - メトキシ - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - インドール -
 3 - イル] カルボニル] - L - フェニルアラニンメチルエステル、
 N - [[7 - メトキシ - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - インダゾール
 - 3 - イル] カルボニル] - 1 - ナフチルアミド、
 7 - メトキシ - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - N - (1 , 3 , 3 - トリメチ
 ルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミ
 ド、
 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - N - (1 , 3 , 3 - トリメチル
 ピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド、
 2 , 5 - ジメチル - N - [(1 R) - 1 - メチル - 2 - フェニルエチル] - 1 - [2 - (4 -
 モルホリニル) エチル] - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド、 N - [[2 , 5 -
 ジメチル - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - ピロール - 3 - イル] カル
 ボニル] - L - フェニルアラニンメチルエステル、
 N - [[2 - メチル - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - ピロール - 3 -
 イル] カルボニル] - L - フェニルアラニンメチルエステル、
 2 - メチル - N - [(1 S) - 1 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 -
 イル) - 2 - フェニルエチル] - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - ピロ
 ール - 3 - カルボキサミド、
 N - [[1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] カ
 ルボニル] - L - フェニルアラニンメチルエステル、
 N - [[1 - (2 - フェノキシエチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] カルボニル]
 - L - フェニルアラニンメチルエステル、 および
 N - [(1 - ペンチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) カルボニル] - L - フェニルア
 ラニンメチルエステル、

10

20

30

40

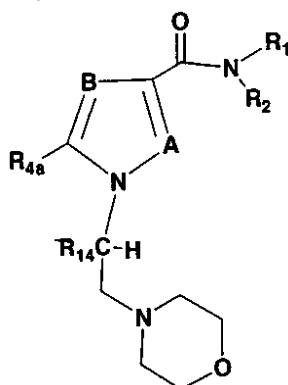
50

ならびに (i i) これらの薬学的に許容される塩または水和物から選択される、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 14】

式：

【化 9】



10

[式中、

A は窒素または C R₅ であり、

B は窒素または C R_{4b} であり (ただし、A および B の両方が窒素であることはない)、

R₁ は - C H R₁₇ R₁₈ であり、

R₂ は水素、低級アルキルまたはフェニルであるか、または R₅ といっしょになって 5 もしくは 6 員ヘテロシクロを形成し、

R_{4a} は水素、アルキル、アリール、または O R₁₃ であり、

R_{4b} は水素、アルキル、アルコキシ、アミノ、シアノまたはアリールであり、

R₅ は水素、メチルもしくはエチルであるか、または R₂ といっしょになってヘテロシクロを形成し、

R₁₃ は水素、C₁ - 6 アルキル、フェニル、ベンジルもしくは R₁₄ と結合して 6 員ヘテロシクロ環を形成する基 - C H₂ - であり、

R₁₄ は水素であるか、もしくは R₁₃ が - C H₂ - である場合、R₁₃ に連結する結合であり、

R₁₇ および R₁₈ は、(i) 独立して水素および - (C H₂)_s - (C R₂₁ R₂₂)_v - (C H₂)_t - W から選択されるか、または (i i) R₁₇ および R₁₈ はいっしょになってシクロアルキル、アリール、またはヘテロ原子として硫黄もしくは少なくとも 1 個の酸素および窒素を有するヘテロシクロを形成し、

W はそれぞれ独立して C H₃、アルキルアミド、アミノアルキル、アルキルチオ、アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、- C O₂ R₁₉、- C (= O) R₁₉、- C (= O) N (R₁₉) O (R₂₀)、- N R₁₉ (C = O) R₂₀、アリール、シクロアルキル、およびヘテロ原子として硫黄または少なくとも 1 個の酸素および窒素を有するヘテロシクロから選択され、

R₁₉ および R₂₀ は、水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクロから選択され、

R₂₁ および R₂₂ は、独立して水素、アルキル、ヒドロキシ、またはヒドロキシアルキルであり、

s および t は 0、1 または 2 であり、そして

v は 0 または 1 である。]

で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 15】

式中、R₁ が - C H R₁₇ R₁₈ であり、

R₂ が水素、メチル、エチル、プロピルまたはフェニルであり、

50

R_{17} および R_{18} が、(i) 独立して $(CH_2)_s - (CR_{21}R_{22})_v - (CH_2)_t - W$ であるか、または (ii) いっしょになって場合により C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、アリール、シクロアルキル、およびヘテロアリールから選択される 1 ~ 4 個の基で置換されている 3 - 8 員のシクロアルキルまたはピシクロアルキルを形成するか、またはいっしょになって場合により置換されているナフチル、テトラヒドロナフチル、アセナフチル、ジヒドロインデニル、ピラゾリルまたはベンゾジオキサピニルを形成し W がそれぞれ独立して CH_3 、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(=O)NH$ (シクロアルキル)、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)N(C_{1-4}$ アルキル) $O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NH(C=O)C_{1-4}$ アルキル、 $-N(C_{1-4}$ アルキル)(フェニル)、 $-NH(C=O)$ フェニル、フェニル、イミダゾール、ピフェニル、ジフェニル C_{1-4} アルキル、ピリジン、ピロリジン、チオフエン、ピラゾール、イミダゾール、テトラゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、およびナフチルであり(ここで、基 W は、場合により C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルコキシ、ケト、トリフルオロメチル、アミノ、アセチルアミノ、5 - 6 員のヘテロシクロ、3 - 8 員のシクロアルキル、ベンジル、またはアリールから選択される 1 ~ 4 個の基で置換されている)、
 R_{21} および R_{22} が低級アルキル、ヒドロキシ、またはヒドロキシアルキルである、請求項 14 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

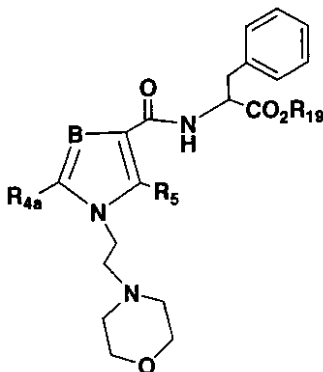
10

20

【請求項 16】

式：

【化 10】



30

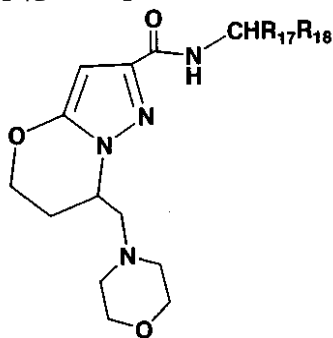
[式中、 B は N または CH であり、 R_{4a} 、 R_5 および R_{19} は独立して水素または C_{1-4} アルキルである。]

で表される請求項 14 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩または水和物。

【請求項 17】

式：

【化 11】



40

で表される請求項 14 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

50

請求項 7 に記載のカンナビノイドレセプターモジュレーターまたはその塩または水和物の少なくとも 1 つと、製薬的に許容される担体または希釈剤とを含有し、哺乳動物における呼吸系疾患または非呼吸系白血球活性化関連障害の処置用に適応された、医薬組成物。

【請求項 19】

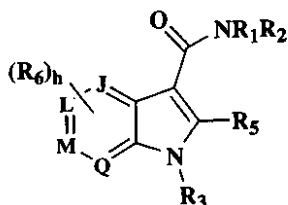
(i) 1 またはそれ以上の請求項 7 に記載の化合物、(ii) 哺乳動物における白血球活性化関連障害の処置に有効な 1 またはそれ以上の他の第 2 の化合物、および (iii) 製薬的に許容される担体または希釈剤を含有する、哺乳動物における呼吸系疾患または非呼吸系白血球活性化関連障害を処置するための医薬組成物。

【請求項 20】

請求項 7 に記載の式 (Ij) :

10

【化 12】



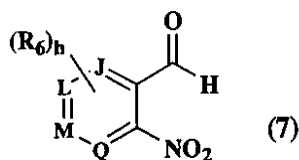
(Ij)

(式中、R₂ および R₅ は相互に独立して選択され、Q が C R_{6a} であるとき、R₃ およ 20
び R_{6a} は互いに独立して選択される)

で示される化合物を製造する方法であって、以下の工程：

a) 式：

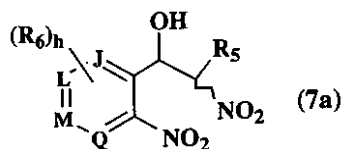
【化 13】



(7)

で示される化合物 (7) をハライド塩およびクラウンエーテルの存在下でニトロアルキル 30
と反応させて式：

【化 14】

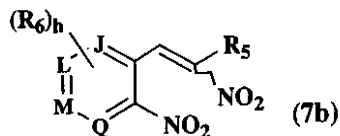


(7a)

で示される化合物 (7a) を形成する工程、

b) 化合物 (7a) を 18 - クラウン - 6 の存在下、無水酢酸およびフッ素含有化合物と 40
反応させて式：

【化 15】

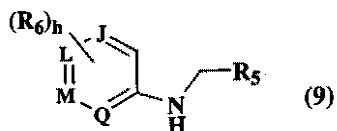


(7b)

で示される化合物 (7b) を得る工程、

c) 化合物 (7b) を、溶媒中で水素化条件で還元して式：

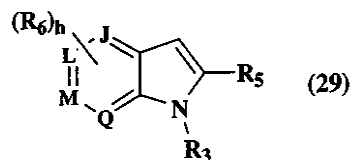
【化 1 6】



で示される化合物 (9) を得る工程、

d) 化合物 (9) を塩基および溶媒の存在下、R₃ - ハライドで処理して式：

【化 1 7】

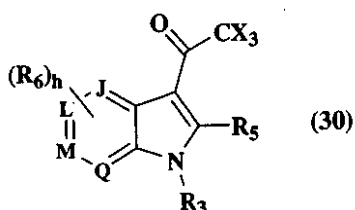


10

で示される化合物 (2 9) を得る工程、

e) 化合物 (2 9) を、場合により塩基と溶媒の存在下、トリハロアセチルハライドで処理して、式：

【化 1 8】



20

(式中、X はハライドである)

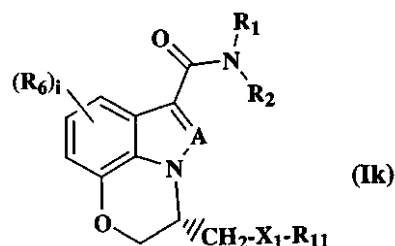
で示される化合物 (3 0) を得る工程、および

f) 化合物 (3 0) を、塩基の存在下、アミンで処理して式 (I j) の化合物を形成する工程。

【請求項 2 1】

請求項 7 に記載の式 (I k)：

【化 1 9】



30

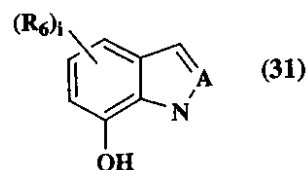
(式中、R₂ は R₅ から独立して選択され、i は 3 , X₁ - R₁₁ は Z を規定するように選択された求核分子を表す)

で示される化合物を製造する方法であって、以下の工程：

40

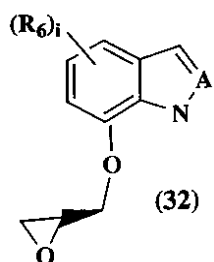
a) 式：

【化 2 0】



で示される化合物 (3 1) をミツノブ条件下で (R) - (+) - グリシドールと反応させて式：

【化 2 1】

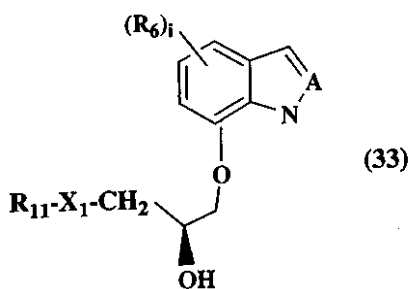


で示される化合物 (32) を得る工程、

10

b) 化合物 (32) を求核分子 $R_{11}-X_1$ (または $R_{11}-X_1-H$ (Hは水素である)) と反応させて式：

【化 2 2】

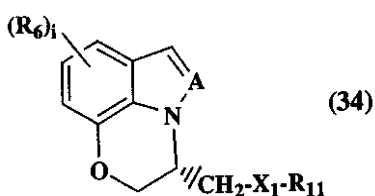


20

で示される化合物 (33) を得る工程、

c) 化合物 (33) をミツノブ条件下で反応させて式：

【化 2 3】

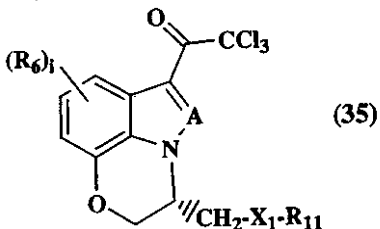


30

で示される化合物 (34) を得る工程、

d) 化合物 (34) を 40 以上の温度でトリハロアセチルハライドと反応させて式：

【化 2 4】

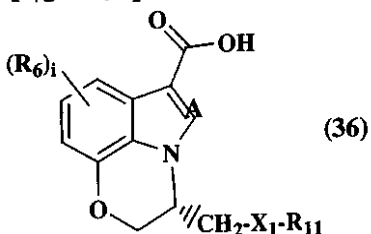


40

で示される化合物 (35) を得る工程、

e) 化合物 (35) を塩基性条件下で加水分解して式：

【化 2 5】



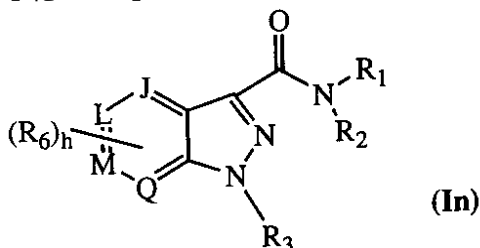
50

で示される化合物(36)を得る工程、および
f) 化合物(36)をアミド結合カップリング条件下でアミンと反応させて式(Ik)の化合物を得る工程。

【請求項22】

請求項7に記載の式(In)：

【化26】

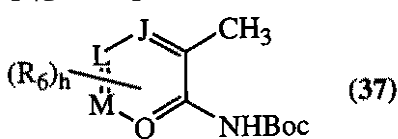


10

で示される化合物を製造する方法であって、以下の工程：

a) 式：

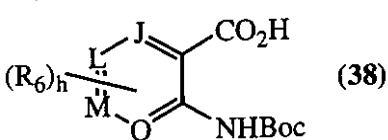
【化27】



20

で示される化合物(37)をアルキルリチウムおよび二酸化炭素と反応させて式：

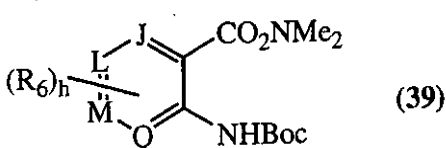
【化28】



で示される化合物(38)を形成する工程：

b) 化合物(38)をアミド結合条件下でジアルキルアミンと反応させて式：

【化29】

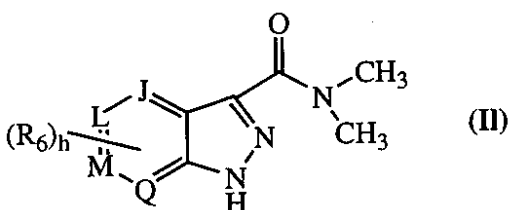


30

で示される化合物(39)を形成する工程：

c) 化合物(39)を水性酸中、亜硝酸塩で約50以上の温度で処理して式(II)：

【化30】

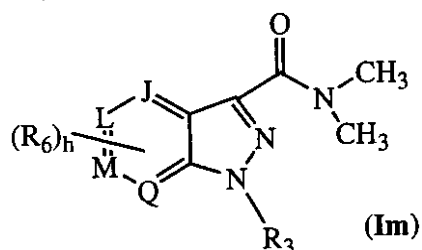


40

で示される化合物を得る工程：

d) 式(II)の化合物を塩基の存在下、R3-Xで処理して式(Im)：

【化 3 1】

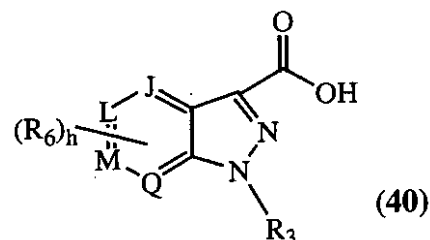


で示される化合物を得る工程：

e) 式 (Im) の化合物を水性塩基性条件下で加水分解して式：

10

【化 3 2】



で示される化合物 (40) を製造する工程：および

f) 化合物 (40) をアミド結合カップリング条件下でアミンと反応させて式 (In) の化合物を得る工程。

20

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、カンナビノイドレセプターモジュレーターを含む化合物および組成物、そのような化合物および組成物の製造方法、ならびに呼吸系および非呼吸系疾患を処置する際のカンナビノイドレセプターモジュレーターの使用に関する。

【0002】

デルタ - 9 THC (大麻の主な活性成分) は、免疫抑制、痛覚脱失、炎症、嘔吐、および眼内圧を含む生理学および抗精神性の効果を媒介する脂肪親和性化合物の大きなファミリー (すなわち、カンナビノイド) のうちの 1 メンバーである。カンナビノイドは G プロテイン結合型カンナビノイドレセプターへの選択的結合を介して作動する。CB1 (L. A. Matsuda ら、Nature, 346 巻 [1990]、561 - 564 頁) および CB2 (S. Munro ら、Nature, 365 巻 [1993]、61 - 65 頁) を含む 2 つのタイプのカンナビノイドレセプターがクローニングされている。CB1 レセプターは主に中枢神経系の細胞上で見出されており、他方 CB2 レセプターは主にリンパ球様細胞のような免疫系を包含する細胞を含む末梢神経系の細胞上で見出されている。

30

【0003】

報告されたところでは、カンナビノイド G - プロテインレセプターに結合する化合物は、欧州特許公開番号 EP 0 570 920 および EP 0 444 451、国際公開番号 WO 97 / 29079、WO 99 / 02499、WO 98 / 41519 および WO 94 12466、米国特許番号 U.S. 4,371,720、U.S. 5,081,122、U.S. 5,292,736 および U.S. 5,013,387 ならびに仏国特許番号 FR 2735774 に開示されている (これらは、各々を本明細書中に参照することにより組込む)。

40

【0004】

本出願人は、カンナビノイドレセプターアゴニストを含むカンナビノイドレセプターモジュレーターが慢性肺閉塞性障害、肺気腫、喘息および気管支炎のような呼吸系疾患の処置に有用であることを見出した。本発明の 1 つの局面において、哺乳動物における呼吸系疾患の処置におけるカンナビノイドレセプターモジュレーターの使用を提供し、これはこの哺乳動物に少なくとも 1 つのカンナビノイドレセプターモジュレーターを有効な量で投与することを含む。本発明のこの局面のためのカンナビノイドレセプターモジュレーター

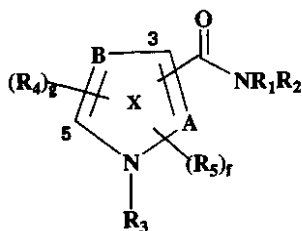
50

は、CB2レセプターモジュレーターであることが都合がよい。

【0005】

また、本発明は、少なくとも1つのカンナビノイドレセプターモジュレーターを含有する化合物および医薬組成物、ならびにそのような化合物の少なくとも1つを呼吸系および非呼吸系白血球活性化関連障害の処置に使用することに関し、ここで、化合物は式(I)：

【化33】



(I)

10

[式中、AおよびBは炭素および窒素から選択され、その結果として環Xはピロール、ピラゾールまたはイミダゾール環を定義し(ここでAが窒素である場合には基-C(=O)NR₁R₂はC-3原子に結合し、R₅は存在しない。そしてAが炭素である場合には基-C(=O)NR₁R₂およびR₅のうちの一方はAに結合し、-C(=O)NR₁R₂およびR₅のうちの他方はC-3原子に結合している。そして、Bが炭素である場合には2個のR₄基がBおよびC-5原子のそれぞれに結合し、場合により縮合6員環アリールもしくは窒素である1つのヘテロ原子を有する6員環ヘテロアリールを形成し、このアリールもしくはヘテロアリールは3もしくは4個の基R₆を有する。)、

20

fは0または1であり、gは1または2であり、

R₁およびR₂は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクロから選択されるか、またはR₂はR₁もしくはR₅と共に5または6員ヘテロシクロを形成し、

R₃は水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロもしくはアルコキシであるか、またはR₆のうちの1つと共にヘテロシクロを形成し、

R₄はC-5原子、および場合によりBに結合し、各R₄は互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アミノアルキル、シアノ、ハロゲン、アルキルアミド、NR₈C(=O)R₉およびS(O)_uR₁₀から選択され、あるいはBが炭素である場合、場合により2個のR₄基がいっしょになって、3個もしくは4個のR₆を有する6員環アリールまたはヘテロアリールを形成し、

30

R₅はAもしくはC-3原子に結合し、そしてR₅は水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、アリールもしくはヘテロシクロであるか、またはR₅はR₂といっしょになってヘテロシクロを形成し、

R₆は互いに独立して存在し、R₆は水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、シクロアルキル、置換アリール、ヘテロシクロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アミノアルキル、シアノ、ハロゲン、アルキルアミド、ニトロ、NR₈C(=O)R₉、S(O)_uR₁₀、-C(=O)R₈、-CO₂R₈、-S(O)₂NR₈R₁₀、-C(=O)N(R₈)O(R₉)、-C(=O)NR₈R₉および-OC(=O)R₁₀から選択され、および/またはR₆基はR₃といっしょになってヘテロシクロを形成し、

40

R₈およびR₉は、互いに独立して存在し、R₈およびR₉は水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクロから選択され、またはR₈およびR₉はいっしょになって3~8員環のヘテロシクロを形成し、またはR₈はR₁₀といっしょになって3~8員環のヘテロシクロを形成し、そして

50

R_{10} は互いに独立して存在し、 R_{10} はアルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニルおよび置換アルキニルから選択されるか、または R_8 とともにヘテロシクロを形成し、そして

u は 0、1、2 または 3 である。]

で表される化合物あるいはその薬学的に許容される塩または水和物である。

【0006】

本発明の別の局面に従って、式 (I) に記載の少なくとも 1 つのカンナビノイドレセプターモジュレーターを有効な量で、製薬上許容されるキャリアまたはモジュレーター中に含有する呼吸系疾患の処置に有用な医薬組成物を提供する。本発明のさらなる局面において、カンナビノイドレセプターモジュレーターのような有用な化合物およびこのようなカンナビノイドレセプターモジュレーターを含有する医薬組成物が提供され、ここでこの化合物は、以下に定義する、式 (I) に記載の選択された化合物を含む。本発明のなおさらなる局面において、1 つ以上の中間体を式 (I) の化合物へと調製するプロセス、および式 (I) の化合物を製造するプロセスが提供される。

10

【0007】

以下は、本明細書中で使用される用語の定義である。本明細書中の基または用語に関して提供される最初の定義は、特記しない限り、本明細書を通じて基または用語に、個別にまたは別の基の一部として、適用される。

【0008】

用語「アルキル」は、1 ~ 12 個の炭素原子、好ましくは 1 ~ 8 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基を意味する。表現「低級アルキル」とは、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル基を意味する。

20

【0009】

用語「置換アルキル」とは、ハロ、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシ、 OR_a 、 $-SH$ 、ケト ($=O$)、 $-C(=O)H$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)(R_a)$ 、 $-CO_2(R_a)$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(O)_0-2(R_a)$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(=O)N(R_a)O(R_b)$ 、 $-C(=O)N(R_a)_2$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、シクロアルキルまたはアリールからなる群から選択される 1、2 または 3 個の置換基を有する、上記のアルキル基を意味し、ここで各 R_a 、 R_b 基は、それぞれ独立して、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクロから選択されるか、または R_a および R_b がいっしょになって 3 ~ 8 員環のヘテロシクロを形成する。

30

【0010】

「アリールアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」または「シクロアルキルアルキル」のように用語「アルキル」が別の語の接尾辞として使用される場合、この用語は置換アルキルが含む基の内の少なくとも 1 つをより具体的に定義する。言換えると、これらの例では、具体的に命名された基は上に定義した置換または非置換アルキル鎖を介して直接結合している。例えば、アリールアルキルはベンジルを含み、ヘテロシクロアルキルはエチルモルホリノまたは置換基のうちの 1 つとして置換もしくは非置換ヘテロシクロを有する、1 ~ 12 個の炭素原子の任意の他の直鎖もしくは分枝炭化水素鎖を含む。

40

【0011】

用語「アルケニル」は、少なくとも 1 つの二重結合を有する 2 ~ 10 個、好ましくは 2 ~ 4 個の炭素原子の直鎖または分枝鎖の炭化水素基を意味する。アルケニル基が窒素原子に結合している場合、そのような基は二重結合を有する炭素を介して直接結合していないことが好ましい。置換アルケニルに言及すると、このアルケニル基はアルキル基に関して上に記載したように 1 ~ 3 個の置換基を有する。

【0012】

用語「アルキニル」は、少なくとも 1 つの三重結合を有する、2 ~ 10 個、好ましくは 2 ~ 4 個の炭素原子からなる直鎖または分枝鎖の炭化水素基を意味する。アルキニル基が窒素原子に結合している場合、このような基が三重結合を有する炭素に直接結合していない

50

ことが好ましい。「置換アルキニル」はアルキル基に関して上に記載したように 1 ~ 3 個の置換基で置換されている。

【0013】

用語「アルキレン」は、単結合で連結されている 1 ~ 5 個の炭素原子の架橋鎖 (chain bridge) を意味し { 例えば、 $-(CH_2)_x$ 、ここで x は 1 ~ 5 である - }、これは 1 ~ 3 個の低級アルキル基で分枝していてもよい。

【0014】

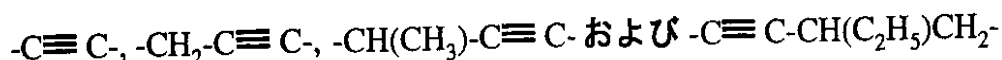
用語「アルケニレン」は、単結合で連結されている 1 または 2 個の 2 重結合を有する 2 ~ 5 個の炭素原子の架橋鎖を意味し、これは 1 ~ 3 個の低級アルキル基で分枝していてもよい。代表的なアルケニレン基としては、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2CH=CH-$ および $-CH(C_2H_5)-CH=CH-$ が挙げられる。

10

【0015】

用語「アルキニレン」は、そのなかに三重結合を有し、単結合により連結され、そして 1 ~ 3 個の低級アルキル基で分枝していてもよい 2 ~ 5 個の炭素原子の架橋鎖を意味する。例示的なアルキニレン基としては、

【化34】



が挙げられる。置換アルキレン、置換アルケニレンまたは置換アルキニレンに言及すると、これらの基は上でアルキル基について定義したように 1 ~ 3 個の置換基を有していてもよい。

20

【0016】

用語「アルコキシ」は、基 OR を意味し、ここで基 R はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロ、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、置換アルケニルまたは置換アルキニルから選択される。

【0017】

用語「アミノ」は $-NH_2$ を意味し、用語「アミノアルキル」は $-NR_cR_d$ を意味し、ここで R_c および R_d は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロおよび $-C(=O)R_e$ から選択されるか、または R_c および R_d はいっしょになって 3 ~ 8 員環の飽和または不飽和のヘテロシクロ環を形成し、これはヘテロシクロ基について以下に定義するように 1 ~ 3 個の置換基を有していてもよい。 R_e は、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクロから選択される。

30

【0018】

用語「アルキルチオ」は、 $-SH$ または $-SR_s$ (ここで、 R_s はアルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクロから選択される) の内の 1 つでさらに置換されている、上に定義したアルキルまたは置換アルキル基を意味する。

40

【0019】

用語「アルキルアミド」は基 $-C(=O)NR_fR_g$ を意味し、ここで R_f および R_g は独立して水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクロから選択されるか、または R_f および R_g はいっしょになって 3 ~ 8 員環のヘテロシクロを形成する。

【0020】

用語「ar」または「アリール」は芳香族環式基、例えば、6 員単環、10 員二環または 12 員三環式環形を意味し、これは 6 から 14 個の炭素原子を含む。代表的なアリール基

50

としては、フェニル、ナフチル、ピフェニルおよびアントラセニルが挙げられる。アリー
 ル基に言及がなされるとき（これらの定義および特許請求の範囲を含むが、これらに限定
 されない）は、特記されない限りは、アリールは R_a 、ハロ、シアノ、ニトロ、アミノ、
 アミノアルキル、ヒドロキシ、 OR_a 、 $-SH$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)(R_a)$ 、 $-CO_2(R_a)$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(O)_{0-2}(R_a)$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(=O)N(R_a)O(R_b)$ 、 $-C(=O)N(R_a)_2$ 、および
 $-OC(=O)R_a$ （ここで、基 R_a 、 R_b はそれぞれ独立してアルキル、置換アルキル
 、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、
 シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクロから選択されるか、またはいっしょになっ
 て置換もしくは非置換ヘテロシクロを形成する）からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置
 換基を有していてもよい。

10

【0021】

用語「シクロアルキル」は、完全に飽和および部分的に不飽和である、3 ~ 12 個の炭素
 原子の環式炭化水素基を意味する。シクロアルキル基は、例えば、ビシクロヘプタンおよ
 びビシクロオクタンにおけるような二環式であり得る。シクロアルキル（これらの定義お
 よび請求の範囲を通じて制限されることなく）に言及すると、特記しない限り、シクロア
 ルキルは、 R_a 、ハロ、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシ、 OR_a 、
 $-SH$ 、ケト($=O$)、 $-C(=O)H$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)(R_a)$ 、 $-CO_2(R_a)$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(O)_{0-2}(R_a)$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(=O)N(R_a)O(R_b)$ 、 $-C(=O)N(R_a)_2$ 、および $-OC(=O)R_a$ （
 ここで、基 R_a 、 R_b はそれぞれ独立してアルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキ
 ル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリ
 ールおよびヘテロシクロから選択されるか、またはいっしょになって置換もしくは非置換
 ヘテロシクロを形成する）からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基を有していてもよ
 い。

20

【0022】

用語「ハロゲン」および「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を意味する。

【0023】

用語「ヘテロサイクル」、「ヘテロ環式」または「ヘテロシクロ」は、完全に飽和または
 不飽和である（芳香族（すなわち、「ヘテロアリール」）環式基を含む）、例えば、4 ~
 7 員単環式、7 ~ 11 員二環式または 10 ~ 15 員三環式環系を意味し、これは、少なく
 とも 1 個の炭素原子含有環中に少なくとも 1 個のヘテロ原子を有し、ヘテロシクロの各環
 は場合により以下に定義するように置換されている。ヘテロ原子を含有するヘテロ環式基
 のうちの各環は、窒素原子、酸素原子および / または硫黄原子から選択される 1、2、3
 または 4 個のヘテロ原子を有し得、ここで窒素および硫黄ヘテロ原子は場合により酸化さ
 れていてもよく、そして窒素ヘテロ原子は場合により四級化されていてもよい。ヘテロ環
 式基は環または環系の任意のヘテロ原子または炭素原子で結合していてもよい。ヘテロ環
 式基の各環は 1 つまたはそれ以上（好ましくは 1 または 2）の、 R_a 、ハロ、シアノ、ニ
 トロ、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシ、 OR_a 、 $-SH$ 、ケト($=O$)、 $-C(=O)H$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)(R_a)$ 、 $-CO_2(R_a)$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(O)_{0-2}(R_a)$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(=O)N(R_a)O(R_b)$ 、 $-C(=O)N(R_a)_2$ 、 $-OC(=O)R_a$ （ここで、基 R_a 、 R_b はそれぞれ独立して
 アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、
 シクロアルキル、アリール、単環式ヘテロシクロアルキルまたは単環式ヘテロシクロから
 選択されるか、またはいっしょになってヘテロシクロを形成する）からなる群から選択さ
 れる置換基を有し得る。

30

40

【0024】

例示的な単環式ヘテロ環式基としては、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、オキセタ
 ニル、ピラゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリル
 、オキサゾリジニル、イソキサゾリニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリ

50

ル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、オキサジアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、2 - オキソピペラジニル、2 - オキソピペラリジニル、2 - オキソピロロジニル、2 - オキソアゼピニル、アゼピニル、4 - ピペリドニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1, 3 - ジオキソランおよびテトラヒドロ - 1, 1 - ジオキソチエニル、トリアゾリル、トリアジニルなどが挙げられる。用語「ジアザピン」とは、少なくとも1個の7個の原子環がその7原子環中に2個の窒素原子を有するヘテロシクロを意味する。

【0025】

例示的な二環式ヘテロ環式基としては、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾチエニル、キヌクリジニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフリル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジニル、フロピリジニル（例えば、フロ[2, 3 - c]ピリジニル、フロ[3, 2 - b]ピリジニルまたはフロ[2, 3 - b]ピリジニル）、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキナゾリニル（例えば、3, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - キナゾリニル）、テトラヒドロキノリニルなどが挙げられる。

【0026】

例示的な三環系ヘテロ環式基としては、カルバゾリル、ベンジドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニルなどが挙げられる。

【0027】

用語「ヘテロアリアル」とは、芳香族ヘテロ環式基を意味する。

【0028】

例示的なヘテロアリアル基としては、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フリル、チエニル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、トリアジニルなどが挙げられる。

【0029】

具体的に命名されているヘテロシクロ（例えば、1, 2, 3, 4, - テトラヒドロキノリン、トリアザスピロデカン、モルホリン、ピペリジン、ピロリジン、チエニル、オキサゾールおよびジアザピンなど）に言及すると、これらの環はヘテロシクロ基に関して上に定義したように1つ以上の置換基を有し得る。

【0030】

用語「不飽和環」としては、部分的または完全に不飽和な環、および芳香族環が挙げられる。不飽和ヘテロシクロに対して言及すると、これはヘテロシクロのうちの少なくとも1つの環で（部分的または完全に）不飽和であることを意味し、すなわち、本明細書中で規定される不飽和ヘテロシクロを構成するには、二環式または三環式ヘテロシクロの場合、ヘテロシクロのうちただ1つの環が少なくとも部分的に不飽和である必要がある。

【0031】

式(I)の化合物内に含まれるものとしては、AおよびBが炭素を含有してピロールベースの化合物を規定する化合物、Aが窒素およびBが炭素であってピラゾールベースの化合物を規定する化合物、ならびにAが炭素およびBが窒素でありイミダゾールベースの化合物を規定する化合物、さらに以下に規定するものが挙げられる。当業者であれば、適切な選択を行って安定な化合物を得ることができる。

【0032】

ピロールベースの化合物

式(I)の化合物としては、式(II)：

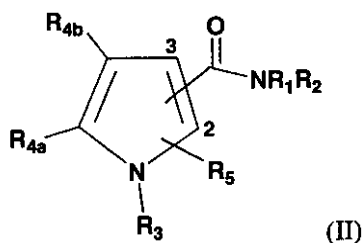
【化35】

10

20

30

40



[式中、

R_5 および基 - $C(=O)NR_1R_2$ のうちの 1 つはピロール環の C - 2 原子に結合しており、そして R_5 および基 - $C(=O)NR_1R_2$ のうちの他方はピロール環の C - 3 原子に結合しており、

R_1 および R_2 は、水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクロから独立して選択されるか、または R_2 は R_1 といっしょになってヘテロシクロを形成するか、または R_2 および R_5 がヘテロシクロを形成し、 R_1 が水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロシクロであり、

R_3 は水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、ヘテロシクロもしくはアルコキシであるか R_{4a} とともにヘテロシクロを形成し、

R_{4a} および R_{4b} は、(i) 水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、ヘテロシクロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アミノアルキル、シアノ、ハロゲン、アルキルアミド、 $NR_8C(=O)R_9$ および $S(O)_uR_{10}$ から選択されるか、または (ii) いっしょになって 3 個もしくは 4 個の R_6 を有する縮合 6 員アリールもしくはヘテロアリールを形成し、

R_5 は水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、アリールもしくはヘテロシクロであるか、または R_5 は R_2 といっしょになってヘテロシクロを形成し、

各 R_6 は互いの R_6 からそれぞれ独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、シクロアルキル、置換アリール、ヘテロシクロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アミノアルキル、シアノ、ハロゲン、アルキルアミド、ニトロ、 $NR_8C(=O)R_9$ 、 $S(O)_uR_{10}$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-S(O)_2NR_8R_{10}$ 、 $-C(=O)N(R_8)O(R_9)$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ および $-OC(=O)R_{10}$ から選択されるか、1 個の基 R_6 が R_3 とともにヘテロシクロを形成し、他の各 R_6 は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、シクロアルキル、置換アリール、ヘテロシクロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アミノアルキル、シアノ、ハロゲン、アルキルアミド、ニトロ、 $NR_8C(=O)R_9$ 、 $S(O)_uR_{10}$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-S(O)_2NR_8R_{10}$ 、 $-C(=O)N(R_8)O(R_9)$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ および $-OC(=O)R_{10}$ から選択され、

R_8 および R_9 は各々、他の R_8 および R_9 から独立して、水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクロから選択されるか、または R_8 および R_9 はいっしょになって 3 ~ 8 員ヘテロシクロを形成するか、または R_8 は R_{10} とともに 3 ~ 8 員ヘテロシクロを形成し、そして

R_{10} は、各々他の R_{10} から独立してアルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニルおよび置換アルキニルから選択されるか、または R_8 とともにヘテロシクロを形成し、 u は 0、1、2 または 3 である。]

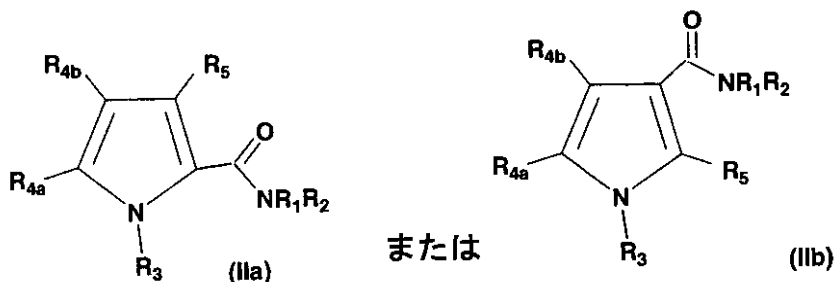
で示される、カンナビノイドレセプターモジュレーターとして有用なピロールベースの化

合物および薬学的に許容されるその塩を含有する。

【0033】

従って、式(II)の化合物には、2-カルボキサミドおよび3-カルボキサミドピロール、例えば、式(IIa)または(IIb)：

【化36】



10

[式中、

R₁ および R₂ は、(i) 水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、シクロアルキルおよびヘテロシクロから独立して選択されるか、または(ii) いっしょになって不飽和であるか、もしくは場合により置換されている1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、トリアザスピロデカン、モルホリン、ピペリジン、ピロリジンおよびジアザピンから選択されるヘテロシクロを形成し、

20

R₃ は水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリーール、またはヘテロシクロであり、

R_{4a} および R_{4b} は、独立して水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリーール、ヘテロシクロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アミノアルキル、シアノ、ハロゲン、アルキルアミド、NR₈C(=O)R₉ および S(O)_uR₁₀ から選択され

R₅ は水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、アリーールもしくはヘテロシクロであり、

R₁₀ は、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニルまたは置換アルキニルであり、u は0、1、2または3である。]

30

で表される化合物ならびにその薬学的に許容される塩を含むカンナビノイドレセプターモジュレーターが含まれる。

【0034】

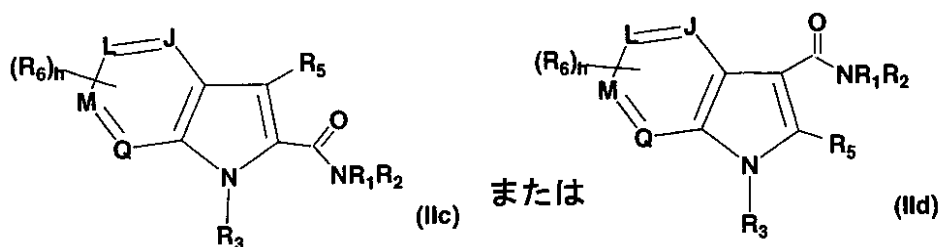
カンナビノイドレセプターモジュレーターとして有用な式(IIa)および(IIb)の化合物に関しては、3-カルボキサミドピロールが好ましい。さらに、R₁ はアルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、シクロアルキル、またはヘテロシクロであり、R₂ は水素またはC₁₋₃ アルキルであることが好都合である。好ましくは、R₃ はヘテロシクロアルキル(特にモルホリニルエチル)であり、R_{4a} および R_{4b} は、水素、ハロゲン、低級アルキル、またはアルコキシ(より好ましくはC₁₋₅ アルコキシ、OPhまたはOBn)である。R₁ が-CH(R₁₇)(R₁₈)であり、R₁₇ および R₁₈ が置換アルキル、-CO₂(アルキル)およびアルキルアミドから選択されるか、またはR₁₇ および R₁₈ がいっしょになってシクロアルキル、アリーールもしくはヘテロシクロを形成する(このヘテロシクロは硫黄もしくは少なくとも1つの窒素および酸素をヘテロ原子として有する)、カルボキサミドピロールもまた好ましい。

40

【0035】

さらに、式(IIc)もしくは(II d)：

【化37】



[式中、

J、L、MおよびQは炭素または窒素（ただしJ、L、MおよびQのうちのただ1つが窒素である）であり、

R₁、R₂、R₃、R₅およびR₆は式（II）の化合物に関して上に定義した通りであるが、ただし、R₃がR₆のうちの1つと環を形成する場合、Qは炭素であり、R₂はR₅から独立して選択され、hは3または4である。]

を有する二環式または三環式環系を有する化合物およびその薬学的に許容される塩がさらに含まれる。

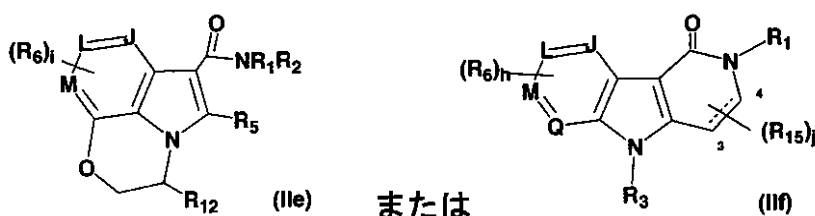
【0036】

式（II）、特に（IIC）および（IID）の化合物において、R₁およびR₂がともにヘテロシクロ環を形成する場合、この環は不飽和または必要に応じて置換された1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、トリアザスピロデカン、モルホリン、ピペリジン、ピロリジンおよびジアザピンから選択されることが有利である。R₁およびR₂が独立してヘテロシクロを含有する場合、このヘテロシクロはそのヘテロ原子として、（i）硫黄または（ii）少なくとも1つの窒素および酸素、のいずれかを有することが有利である。例えば、R₁およびR₂は独立してピリジン、ピラゾール、イミダゾール、テトラゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、チオフェン、モルホリンなどを含有し得る。R₅がC-3原子に結合している場合にR₅はフェニルではなく、少なくとも1つのR₆がアルコキシ（好ましくは、O-C₁₋₅アルキル、OPhまたはOBn）であり、2個のR₆基は同時にはアミノおよびアミノアルキルから選択されないことが有利である。

【0037】

さらに、式（IIC）および（IID）の化合物には、それぞれ、式（IIe）または（II f）：

【化38】



[式中、J、L、MおよびQは炭素または窒素であるが、ただしJ、L、MおよびQのうちのただ1つのみが窒素であり、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆、R₈、R₉およびR₁₀は式（IIa）および（IIb）の化合物に関して上に定義した通りであり、互いに独立して選択されているR₁₂およびR₁₅は水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、ヘテロシクロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アミノアルキル、シアノ、ハロゲン、アルキルアミド、ニトロ、NR₈C(=O)R₉、S(O)_uR₁₀、ケト(=O)、-C(=O)R₈、-CO₂R₈、-S(O)₂NR₈R₁₀、-C(=O)N(R₈)O(R₉)、-C(=O)NR₈R₉または-OC(=O)R₁₀から独立して選択され、iは2または3であり、jは2または4である。]

を有する三環式環系を含む化合物ならびにその薬学的に許容される塩が含まれる。（IIa）～（IIe）を含む式（II）の化合物において、基J、L、MおよびQは好ましく

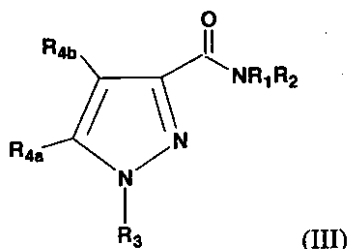
は炭素であり、 R_1 は好ましくは置換アルキルであり、 R_2 は水素または C_{1-3} アルキルであり、 R_3 および R_{12} は $-(CH_2)_n-Z$ または $-O-(CH_2)_n-Z$ (ここで Z は CH_3 、 CO_2H 、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミド、アルコキシ、ヘテロシクロ、アリール、またはシクロアルキルであり、 n は 1 または 2 である) であり、 R_5 および R_{15} は水素、ハロゲン、メトキシまたは低級アルキルであり、各 R_6 は水素、アルコキシ、低級アルキル、またはハロゲンである。より好ましくは、 R_3 および R_{12} はモルホリニル C_{1-3} アルキルである。

【0038】

ピラゾールベースの化合物

式 (III) :

【化39】



10

20

30

40

50

[式中、

R_1 および R_2 は、(i) 水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクロから独立して選択されるか、または (i i) いっしょになってヘテロシクロを形成し、

R_3 は水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロもしくはアルコキシであるか、または R_{4a} と共にヘテロシクロを形成し、

R_{4a} および R_{4b} は、(i) 水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、ヘテロシクロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アミノアルキル、シアノ、ハロゲン、アルキルアミド、 $NR_8C(=O)R_9$ および $S(O)_uR_{10}$ から選択されるか、または (i i) いっしょになって 3 個もしくは 4 個の R_6 を有する縮合 6 員アリールもしくはヘテロアリールを形成し、

R_6 は各 R_6 から互いにそれぞれ独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、シクロアルキル、置換アリール、ヘテロシクロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アミノアルキル、シアノ、ハロゲン、アルキルアミド、ニトロ、 $NR_8C(=O)R_9$ 、 $S(O)_uR_{10}$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-S(O)_2NR_8R_{10}$ 、 $-C(=O)N(R_8)O(R_9)$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ および $-OC(=O)R_{10}$ から選択されるか、1 個の基 R_6 が R_3 とともにヘテロシクロを形成し、他の各 R_6 は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、シクロアルキル、置換アリール、ヘテロシクロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アミノアルキル、シアノ、ハロゲン、アルキルアミド、ニトロ、 $NR_8C(=O)R_9$ 、 $S(O)_uR_{10}$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-S(O)_2NR_8R_{10}$ 、 $-C(=O)N(R_8)O(R_9)$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ および $-OC(=O)R_{10}$ から選択され、

R_8 および R_9 は各々、互いに独立して、水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクロから選択されるか、または R_8 および R_9 はいっしょになって 3 ~ 8 員環ヘテロシクロを形成するか、または R_8 は R_{10} とともに 3 ~ 8 員環ヘテロシクロを形成し、そして

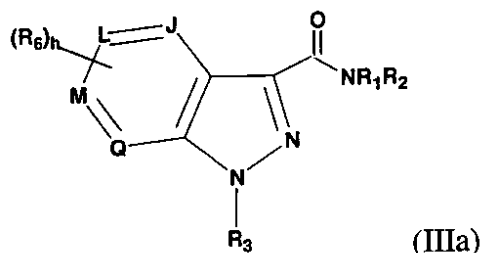
R_{10} は、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニ

ル、アルキニルおよび置換アルキニルから選択され、 u は 0、1、2 または 3 である。] で示されるカンナビノイドレセプターモジュレーターとして有用なピロールベースの化合物および薬学的に許容されるその塩は、式 (I) の化合物内に含まれる。

【0039】

式 (IIIa) :

【化40】



[式中、J、L、M および Q は炭素または窒素であるが、ただし J、L、M および Q のうちのただ 1 つのみが窒素であり、 R_1 、 R_2 、 R_8 、 R_9 および R_{10} は式 (III) の化合物に関して上に定義した通りであり、 R_3 は水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、ヘテロシクロもしくはアルコキシであり、 R_6 は互いの R_6 からそれぞれ独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、シクロアルキル、置換アリール、ヘテロシクロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アミノアルキル、シアノ、ハロゲン、アルキルアミド、ニトロ、 $NR_8C(=O)R_9$ 、 $S(O)_uR_{10}$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-S(O)_2NR_8R_{10}$ 、 $-C(=O)N(R_8)O(R_9)$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ および $-OC(=O)R_{10}$ から選択され、 h は 3 または 4 である。]

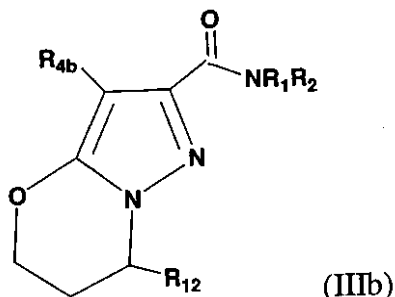
を有する二環式環系を含む化合物は式 (III) の化合物に含まれる。

式 (IIIa) の化合物において、J、L、M および Q が炭素であることが有利である。式 (III) および (IIIa) の化合物において、 R_1 および R_2 が共にヘテロシクロ環を形成する場合、この環が不飽和であるか、または場合により置換された 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、トリアザスピロデカン、モルホリン、ピペリジン、ピロリジンおよびジアザピンから選択されることが好都合であり、ここで R_1 および R_2 は独立してヘテロシクロを含有し、このヘテロシクロはヘテロ原子として (i) 硫黄または (ii) 少なくとも 1 つの窒素および酸素、のいずれかを含有し、そして 2 個の R_6 基はアミノおよびアミノアルキルから同時に選択されることはない。好ましくは、 R_1 は置換アルキルであり、 R_2 は水素または C_{1-3} アルキルであり、 R_3 はモルホリニル C_{1-3} アルキルであり、 R_5 および R_{15} は水素、ハロゲン、メトキシまたは低級アルキルであり、各 R_6 は水素、アルコキシ、低級アルキルまたはハロゲンから選択される。

【0040】

また、式 (III) の化合物には、式 (IIIb) :

【化41】



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_{4b} 、 R_8 、 R_9 および R_{10} は式 (III) の化合物に関して

上に定義した通りであり、 R_{12} は水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、シクロアルキル、置換アリール、ヘテロシクロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アミノアルキル、シアノ、ハロゲン、アルキルアミド、ニトロ、 $NR_8C(=O)R_9$ 、 $S(O)_uR_{10}$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-S(O)_2NR_8R_{10}$ 、 $-C(=O)N(R_8)O(R_9)$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ および $-OC(=O)R_{10}$ から選択される。好ましくは、 R_{12} は $(CH_2)_n-Z$ であり、ここで Z は CH_3 、 CO_2H 、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミド、アルコキシ、アリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロ（好ましくはモルホリニル）であり、 n は 1 または 2 である。]

を有する二環式環系を含有する化合物が含まれる。

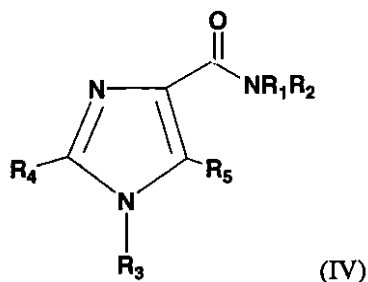
10

【0041】

イミダゾールベースの化合物

式 (IV) :

【化 4 2】



20

[式中、

R_1 および R_2 は、水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロから独立して選択されるか、またはいっしょになってヘテロシクロを形成し、

R_3 は水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクロであり、

R_4 は水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、ヘテロシクロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アミノアルキル、シアノ、ハロゲン、アルキルアミド、 $NR_8C(=O)R_9$ および $S(O)_uR_{10}$ から選択され、

30

R_5 は水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、アリールもしくはヘテロアリールであり、

R_{10} はアルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニルもしくは置換アルキニルであり、 u は 0、1、2 もしくは 3 である。]

で示されるイミダゾールベースの化合物および薬学的に許容されるその塩は、式 (I) の化合物に含まれる。

40

【0042】

式 (IV) の化合物において、 R_1 は置換アルキル（より好ましくは本明細書中に定義する $CHR_{17}R_{18}$ ）であり、 R_2 は水素または C_{1-3} アルキルであり、 R_3 は $-(CH_2)_n-Z$ （ここで、 Z は CH_3 、 CO_2H 、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミド、アルコキシ、アリール、シクロアルキルもしくはヘテロシクロ（好ましくはモルホリニル）であり、 n は 1 または 2 である）であり、 R_4 および R_5 は水素、ハロゲン、メトキシまたは低級アルキルであることが好都合である。

【0043】

本明細書中における式 (I) の化合物に言及する場合、このような言及には式 (II)、(III) および (IV) の化合物が含まれる。式 (I) の化合物には、塩、プロドラッ

50

グおよび溶媒和物が含まれる。本明細書中で用いられる用語「塩」は、無機および/または有機の酸および塩基を用いて形成された酸性および/または塩基性の塩をいう。双性イオン（内部塩または分子内塩）は、本明細書中で用いる用語「塩」に含まれる（そして、例えば、R置換基がカルボキシル基のような酸性部分を含む場合に形成され得る）。また、アルキルアンモニウム塩のような第4級アンモニウム塩も本明細書中に含まれる。薬学的に許容される（すなわち、非毒性で生理学的に許容される）塩が好ましいが、他の塩は、例えば、それらが製造の間に用いられる単離または精製工程において有用であり得る場合に本発明の範囲内と意図される。式（I）の化合物の塩は、例えば、式（I）の化合物をある量（例えば、等量）の酸または塩基と、塩が沈殿するような媒体中で反応させることにより、または水性媒体中で反応させ、続いて凍結乾燥することにより形成され得る。

10

【0044】

例示的な酸付加塩としては、酢酸塩（例えば、酢酸またはトリフルオロ酢酸のようなトリハロ酢酸を用いて形成されるもの）、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、樟脳硫酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシルスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロ

20

【0045】

例示的な塩基性塩（例えば、R置換基がカルボキシル基のような酸性部分を含む場合に形成されるもの）としては、アンモニウム塩、ナトリウム、リチウムおよびカリウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウムおよびマグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、ベンザチン（benzathine）、ジシクロヘキシルアミン、ヒドラバミン（hydrabamine）、N-メチル-D-グルカミン、N-メチル-D-グルカミド、t-ブチルアミンのような有機塩基（例えば、有機アミン）との塩、アルギニン、リジンなどのようなアミノ酸との塩が挙げられる。塩基性窒素含有基は、低級アルキルハライド（例えば、メチル、エチル、プロピルおよびブチル塩化物、臭化物およびヨウ化物）、ジアルキルスルフェート（例えば、ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミルスルフェート）、長鎖ハライド（例えば、デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル塩化物、臭化物およびヨウ化物）、アラルキルハライド（例えば、ベンジルおよびフェネチルブロミド）等のような薬剤を用いて四級化され得る。

30

【0046】

本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和物もまた、本明細書中において意図される。本明細書中で意図する用語「プロドラッグ」とは、被検体への投与の際に代謝的または化学的プロセスにより化学的変換を受けて式（I）の化合物またはその塩および/もしくは溶媒和物を生じる化合物をいう。好ましくは、式（I）の化合物の溶媒和物は水和物である。

40

【0047】

式（I）の化合物のR置換基上の不斉炭素に起因して存在し得るような本発明の化合物の全ての立体異性体（鏡像異性体およびジアステレオマー形態を含む）は、本発明の範囲内であると意図される。本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば、実質的に他の異性体を含んでいなくともよいし、あるいは、例えば、ラセミ体として混合されている、または全ての他の、もしくは他の選択された立体異性体と混合されていてもよい。本発明のキラル中心は、IUPAC 1974 Recommendationsにより定義されるSまたはR配置を有しうる。

50

【0048】

本発明に従って、式（Ⅰ）の化合物を含むカンナビノイドレセプターモジュレーターは、代表的には、呼吸系および／または非呼吸系疾患を処置するための製薬上許容されるキャリアを含有する医薬組成物の一部として利用される。呼吸系疾患を処置するための少なくとも1つのカンナビノイドレセプターモジュレーターを含有する、および／または式（Ⅰ）の化合物を含有する医薬組成物は、例えば、医薬製剤の分野において周知であるような技術に従って、所望の投与方法に適したタイプの従来的な固体または液体ビヒクル、もしくは希釈剤ならびに医薬添加物（例えば、賦形剤、結合剤、保存剤、安定化剤、矯味矯臭剤など）を利用することにより処方され得る。

【0049】

呼吸系疾患を処置するためのカンナビノイドレセプターモジュレーターおよび／または式（Ⅰ）の化合物は、任意の適切な方法、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤または散剤のような経口的な方法、舌下、経頬粘膜、皮下、静脈内、筋肉内もしくは胸骨内注射もしくは注入技術のような非経口的な方法（例えば、滅菌注射用水溶液もしくは非水性液剤もしくは懸濁剤）、吸入スプレーによるような経鼻的方法、クリームまたは軟膏剤の形態のような局所的な方法、または坐剤の形態のような経直腸的方法、ならびに非毒性の製薬上許容されるビヒクルまたは希釈剤を含有する単位投薬製剤で、投与され得る。例えば、カンナビノイドレセプターモジュレーターは、即時放出または遅延放出に適切な形態で投与され得る。即時放出または遅延放出は、カンナビノイドレセプターモジュレーターを含有する適切な医薬組成物の使用により達成され、特に遅延放出の場合には、皮下インプラントまたは浸透ポンプのようなデバイスを使用することにより達成され得る。また、カンナビノイドレセプターモジュレーターは、リポソームの形態で投与され得る。

【0050】

経口投与のための例示的な組成物としては、例えば、嵩高さを付与するための微結晶性セルロース、懸濁剤としてのアルギン酸またはアルギン酸ナトリウム、粘度増強剤としてのメチルセルロース、および当業者に公知の甘味料または香料を含有し得る懸濁剤、ならびに、例えば、微結晶性セルロース、リン酸二カルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウムおよび／またはラクトースおよび／または他の当業者に公知の賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、希釈剤および滑沢剤を含有し得る即時放出錠剤が挙げられる。カンナビノイドレセプターモジュレーター（呼吸系疾患を処置するためのものを含む）および／または式（Ⅰ）の化合物はまた、舌下および／または経頬粘膜投与により口腔を介して送達され得る。鋳型成形された錠剤、圧縮型錠剤、または凍結乾燥錠剤は、使用され得る代表的な形態である。例示的な組成物としては、マンニトール、ラクトース、スクロースおよび／またはシクロデキストリンのような急速溶解希釈剤（fast dissolving diluent）を用いてカンナビノイドレセプターモジュレーターを処方している組成物が挙げられる。このような処方物に含まれるものは、セルロース（アビセル（avicel））またはポリエチレングリコール（PEG）のような高分子量賦形剤であり得る。また、このような処方物は、粘膜への接着を補助する賦形剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、カルボキシメチルセルロースナトリウム（SCMC）、無水マレイン酸コポリマー（例えば、Gantrez））およびポリアクリル酸コポリマー（例えば、Carbopol 934）のような放出を制御するための薬剤を含み得る。滑沢剤、流動化剤（glidant）、矯味矯臭剤、着色剤および安定化剤もまた、製造および使用を簡便にするために添加され得る。

【0051】

経鼻エアロゾルまたは吸入投与のための例示的な組成物としては、例えば、ベンジルアルコールまたは他の適切な保存剤、バイオアベイラビリティを上昇させるための吸着促進剤、および／または当該分野に公知の他の可溶化剤もしくは分散剤などを含みうる生理食塩水溶液が挙げられる。

【0052】

10

20

30

40

50

非経口投与のための例示的な組成物としては、例えば、適切な非毒性の非経口用の許容され得る希釈剤または溶媒（例えば、マンニトール、1,3-ブタンジオール、水、リンガー溶液、等張塩化ナトリウム溶液または他の適切な分散剤もしくは湿潤化剤および懸濁剤（合成性モノ-またはジグリセリドおよびオレイン酸を含む脂肪酸を含む））を含有する注射用液剤または懸濁剤が挙げられる。

【0053】

経直腸投与のための例示的な組成物としては、例えば、適切な非刺激性の賦形剤、例えば、通常温度では固体であるが、直腸内では液状化するおよび/または溶解して薬剤を放出するココア油脂、合成グリセリドエステルまたはポリエチレングリコールを含有し得る坐剤が挙げられる。

10

【0054】

局所投与のための例示的な組成物としては、Plastibase（ポリエチレンでゲル化した鉱物油）のような局所用キャリアが挙げられる。

【0055】

本発明で使用される化合物の有効量は当業者により決定され得、成人の例示的な投薬量は1日あたり活性化合物を約0.1~100mg/体重1kg含み、これは単一用量で、または個々に分割された用量の形態で、例えば、1日あたり1~4回で投与され得る。任意の特定の被検体のために、特定の用量レベルおよび投薬頻度が変更され得、そして用いる特定の化合物の活性、代謝安定性および化合物の作用の長さ、被検体の種、年齢、体重、全体的な健康状態、性別および食餌、投与方法および時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、および特定の病状の重篤度を含む種々の因子に依存して変化し得ることが理解され得る。処置に好ましい被検体としては、炎症性、免疫性または呼吸細胞関連疾患および障害にかかりやすい動物、最も好ましくは哺乳動物種（例えば、ヒト）および家畜（例えば、イヌ、ネコなど）が挙げられる。

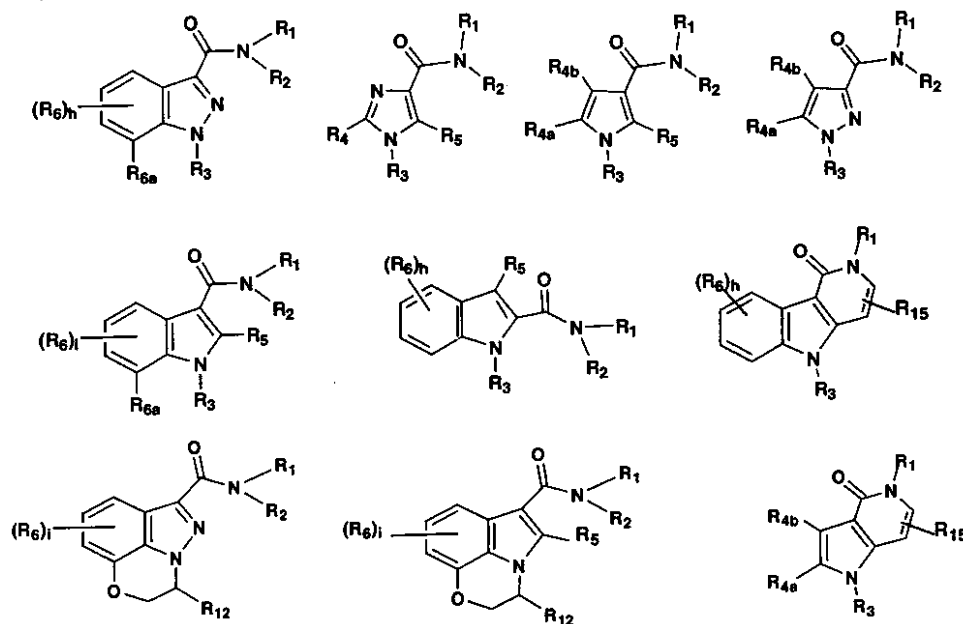
20

【0056】

好ましい化合物

本発明の特に好ましい化合物は、以下の構造式により表される式(I)の化合物である。

【化43】



30

40

[式中、

R₁ および R₂ は、水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロ原子として硫黄もしくは少なくとも1個の窒素および酸素のいずれかを有するヘテロシクロから独立して選択されるか、またはいっしょになって不飽和であるか、もしくは場合により置換された1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、ト

50

リアザスピロデカン、モルホリン、ピペリジン、ピロリジンおよびジアザピンから選択されるヘテロシクロを形成し、

R_3 および R_{12} は $-(CH_2)_n-Z$ または $-O-(CH_2)_n-Z$ であり、
 R_4 、 R_{4a} 、 R_{4b} および R_6 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルコキシおよびフェニルから選択され、

R_5 は水素、メチル、またはエチルであり、

R_{6a} は水素、または OR_8 であり、ここで R_8 は水素、 C_{1-6} アルキル、アリール、またはアリールアルキルであり、

R_{15} は水素、ハロゲン、またはアルキルであり、

Z は CH_3 、 CO_2H 、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミド、アルコキシ、ヘテロシクロ、アリール、またはシクロアルキルであり、

h は 4 であり、

i は 3 であり、

n は 1 または 2 である。]

【0057】

より好ましい化合物は、上記の構造式において、

[式中、

R_1 は置換アルキルであるか、または R_2 とともに不飽和であるか、もしくは場合により置換された 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、トリアザスピロデカン、モルホリン、ピペリジン、ピロリジンおよびジアザピンから選択されるヘテロシクロを形成し、

R_2 は水素、メチル、エチルまたはプロピルであるか、または R_1 とともに不飽和であるか、もしくは場合により置換された 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、トリアザスピロデカン、モルホリン、ピペリジン、ピロリジンおよびジアザピンから選択されるヘテロシクロを形成し、

R_3 および R_{12} は $-(CH_2)_n-Z$ であり、

R_4 、 R_{4a} 、 R_{4b} および R_6 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシおよびアルコキシから選択され、

R_5 は水素またはメチルであり、

R_{6a} は水素、または OR_8 (ここで R_8 は水素、 C_{1-6} アルキル、アリール、またはアリールアルキルである) あり、

R_{15} は水素、ハロゲン、または C_{1-2} アルキルであり、

Z はヘテロシクロであり、

n は 1 または 2 であり、

h は 4 であり、

i は 3 である。]

により表される化合物である。

【0058】

さらに好ましい化合物は、上記の好ましい構造式において、

[式中、

R_1 は $-CHR_{17}R_{18}$ であり、

R_2 は水素またはメチルであり、

R_3 および R_{12} は $-(CH_2)_n$ - モルホリニルであり、

R_4 、 R_{4a} 、 R_{4b} および R_6 は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシおよびアルコキシから選択され、

R_5 は水素またはメチルであり、

R_{6a} は水素、または OR_8 (ここで R_8 は水素、 C_{1-5} アルキル、フェニルまたはベンジルである) であり、

R_{15} は水素、ハロゲン、または C_{1-4} アルキルであり、

R_{17} および R_{18} は、(i) 独立して水素および $-(CH_2)_s-(CR_{21}R_{22})_v-(CH_2)_t-W$ から選択されるか、または (ii) R_{17} および R_{18} はいっしょ

10

20

30

40

50

になってシクロアルキル、アリール、またはヘテロ原子として硫黄もしくは少なくとも 1 個の酸素および窒素を有するヘテロシクロを形成し、

W はそれぞれ独立して CH_3 、アルキルアミド、アミノアルキル、アルキルチオ、アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、 $-\text{CO}_2\text{R}_{19}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{19}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{19})\text{O}(\text{R}_{20})$ 、 $-\text{NR}_{19}(\text{C}=\text{O})\text{R}_{20}$ 、アリール、シクロアルキル、およびヘテロ原子として硫黄または少なくとも 1 個の酸素および窒素を有するヘテロシクロから選択され、

R_{19} および R_{20} は、水素、アルキル、置換アルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクロから選択され、

R_{21} および R_{22} は、水素、アルキル、ヒドロキシ、またはヒドロキシアルキルであり、

h は 4 であり、

i は 3 であり、

n は 1 または 2 であり、

s および t は 0、1 または 2 であり、そして

v は 0 または 1 である。]

で表される化合物である。

【0059】

また、好ましい化合物は、直前に定義した化合物であって、式中、 R_{17} および R_{18} は、(i) $-(\text{CH}_2)_5-W$ であって、W が独立して $-\text{CH}_3$ 、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{シクロアルキル})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $\text{O}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)(アリール)、 $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})$ アリール、フェニル、イミダゾール、ピフェニル、ピリジン、ピロリジン、チオフエン、ピラゾール、イミダゾール、テトラゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、およびナフチル(ここで、基 W は、場合により C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アセチルアミノ、ヘテロシクロ、ベンジル、またはアリールから選択される 1 ~ 4 個の基で置換されている)であるか、あるいは(ii) いっしょになって、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、アリール、シクロアルキル およびヘテロシクロから選択される 1 ~ 4 個の基で場合により置換されている 3 ~ 8 員シクロアルキルまたはビスシクロアルキルを形成している。

【0060】

製造方法

式(I)の化合物、以下の実施例に例示するカンナビノイドレセプターモジュレーターおよび式(I)の化合物を製造するために使用する中間体は、以下の反応式 A ~ N に記載の方法を用いて製造することができる。反応式 A および B および G ~ J は、式(I)の化合物を製造するための反応式を示し、反応式 C ~ F は、カンナビノイドレセプターモジュレーターとして、および式(I)の化合物を製造する際の中間体として有用な化合物の製造方法を示し、反応式 K ~ M は、式(I)の化合物を製造するための本明細書中で特許請求する本発明のプロセスをより詳細に記載し、反応式 N は式(I)の化合物の製造に有用な Pd 触媒型インドール環化のための一般的な手順を例示する。反応式および化合物の全てについて、基 A、B、J、L、M、Q、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_6$ 、 R_{15} および R_{16} は、特記しない限り、式 I の化合物について上に定義した通りである。これらの反応式中に一般的に参照される基 X 、 R^* 、 R' 、 R'' 、 R_a 、 R_b または他の基の各々に関しては、適切な基が当業者により適切に選択される。溶媒、温度、圧力、および他の反応条件もまた、当業者により容易に選択され得る。引用した全ての文献は本明細書中に参照することによりその全体を組み込み、そして以下で見出される略語を参照を簡便にするためのこれらの反応式

10

20

30

40

50

中で使用する。開始物質は市販のものであるか、または当業者により簡単に製造することができる。

【0061】

本明細書中に記載の方法は、溶液中の開始物質および/または試薬、あるいは適切な場合には固体支持体に結合させた、1つ以上の開始物質または試薬を用いて行われ得る{(1) Thompson, L. A. および Ellman, J. A., Chemical Reviews, 96, 555 - 600 頁 (1996); (2) Terrett, N. K. ら、Tetrahedron, 51, 8135 - 8173 頁 (1995); (3) Gallop, M. A. ら、Journal of Medicinal Chemistry, 37, 1233 - 1251 頁 (1994); (4) Gordon, E. M. ら、Journal of Medicinal Chemistry, 37, 1385 - 1401 頁 (1994); (5) Balkenhohl, F. ら、Angewandte Chemie International Edition in English, 35, 2288 - 2337 頁 (1996); (6) Balkenhohl, F. ら、Angewandte Chemie, 108, 2436 - 2487 頁 (1996); および (7) Sofia, M. J., Drugs Discovery Today, 1, 27 - 34 頁 (1996) を参照のこと}。

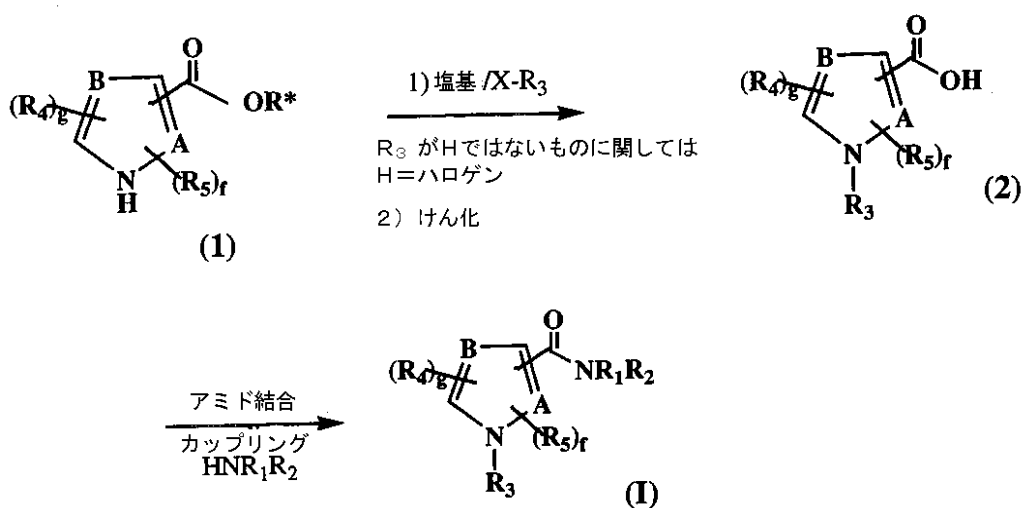
10

【0062】

【化44】

20

反応式A



30

【0063】

開始化合物 (1) (式中 A および B は窒素または炭素であり、R* はアルキルまたはアリールアルキルのようなカルボキシル保護基である) を塩基およびアルキル化剤を用いて処理し得る。例示的な塩基としては、LDA、K₂CO₃、水素化ナトリウム、およびナトリウム/カリウムヘキサメチルジシラジドが挙げられ、そして例示的なアルキル化剤としては、X がハロゲンまたはトリフレートのような脱離基であり、R₃ が好ましくは、アルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルである R₃ X が挙げられる。次いで、LiOH のような水性塩基でのけん化により化合物 (2) を得る。

40

【0064】

化合物 (2) を、ペプチド結合合成に関して当該分野において周知の反応条件を用いてアミンと反応させて{例えば、Bodanszky および Bodanszky, The Practice of Peptide Chemistry, Springer-Verlag (1984); Bodanszky, Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag (1984) を参照のこと

50

｝、式（Ⅰ）の化合物を得ることができる。化合物（２）のカルボキシル基を、アミンとの反応のために活性化するための例示的な試薬としては、ＢＯＰクロリド、ＢＯＰ試薬、ＨＡＴＵカルボジイミド、（例えば、ＤＣＣおよびＥＤＣ）単独、またはヒドロキシベンゾトリアゾールとの組みあわせのいずれかが挙げられる。

【００６５】

あるいは、化合物（１）を単離し、次いで、塩基（例えばＴＥＡ、ＤＩＰＥＡ、ＤＢＵまたはナトリウム／カリウムヘキサメチルジシラジドのような有機塩基または炭酸ナトリウム、カリウムもしくはセシウム、または水素化ナトリウムもしくはカリウムのような無機塩基）の存在下で適切なアミンを用いて非プロトン性溶媒（ＴＨＦまたはＤＭＦ）中で処理することができる。

10

【００６６】

あるいは、例えば、塩化チオニルまたは塩化オキサリルとの反応により化合物（２）を製造し、続いてのアミンとの反応により式（Ⅰ）の化合物を得ることができる。

【００６７】

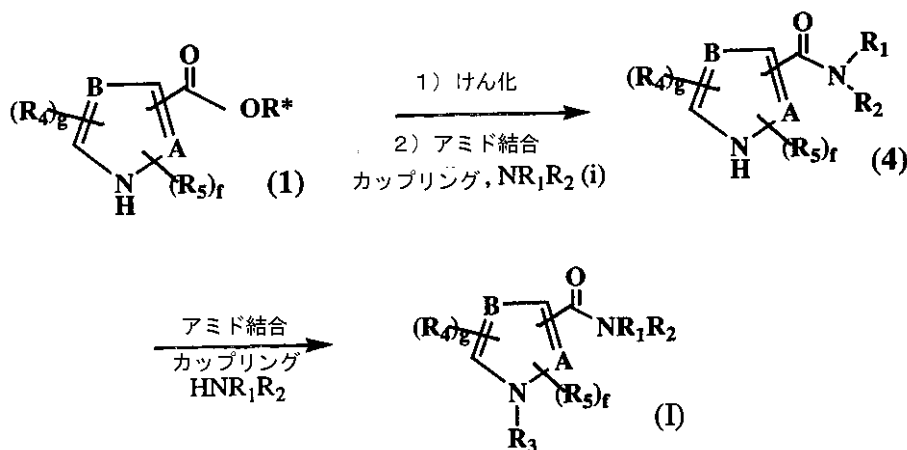
化合物（１）は市販されているか、または当業者により容易に製造することができ、ＡおよびＢが炭素である場合には以下の反応式Ｊに記載のように製造することができる。

【００６８】

【化４５】

反応式Ｂ

20



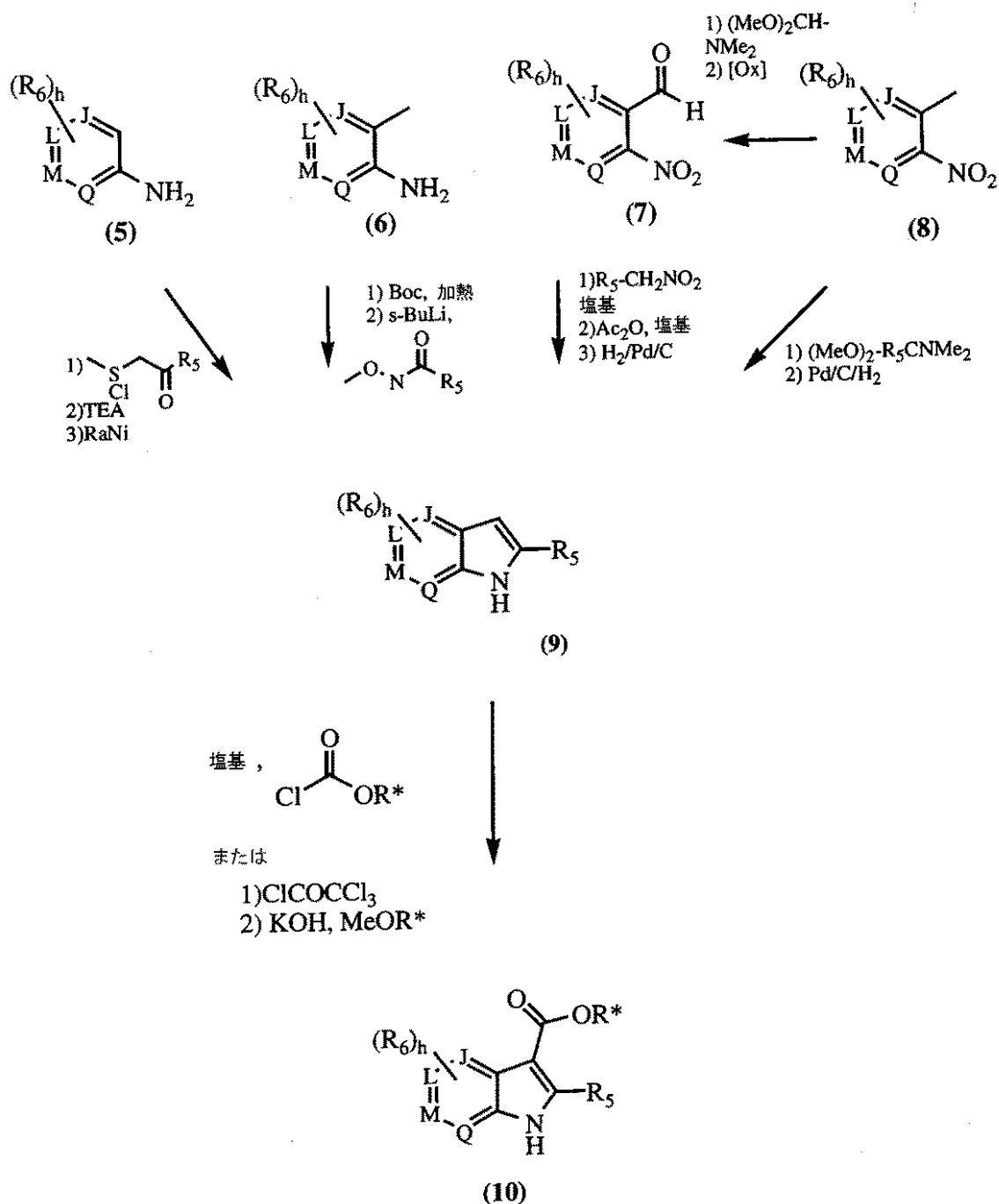
30

開始化合物（１）をけん化し、続いて標準的なアミド結合形成条件（上の反応式Ａに記載）下でアミンを用いて処理することにより化合物（４）を得る。化合物（４）を適切な塩基およびアルキル化剤Ｒ_３Ｘ（反応式Ａに関して上記）を用いて処理することにより式（Ⅰ）の化合物を得る。

【００６９】

【化４６】

反応式 C



10

20

30

反応式 C および D はピロールベースの縮合ヘテロ環式化合物 (10) の製造方法を記載し、これは反応式 A および B において開始物質 (1) (すなわち、2 個の R_4 基が縮合環を形成している) として使用され得る。これらの化合物 (10) は式 (I) の化合物を形成するために使用され得る。あるいは、式 (10) の化合物を以下の反応式 H で使用して式 (Ib) または (Ic) の化合物を形成することができる。

40

【0070】

あるいは、化合物 (9) を以下のようにして化合物 (5)、(6)、(7) または (8) から製造することができる。

(i) 化合物 (5) から、 α -ケトクロロスルフィドおよび TEA のような塩基を用いての処理、続いてラネーニッケルを用いての脱硫による (Gassman ら、Journal of the American Chemical Society, 96 巻, 5512 - 5517 頁 (1974)) ;

50

(i i) 化合物 (6) から、B o c のようなアニリン保護基を用いての処理、続いて s e c - B u L i のような有機リチウムおよび o - メチルヒドロキサメートを用いての処理による ;

(i i i) 化合物 (7) から、ニトロアルカンを用いての処理、続いてアセチル化および水素化による ; あるいは、

(i v) 化合物 (8) から、アルキルアミドジメチルアセタール (例えば、N , N - ジメチルアセトアミドジメチルアセタール) での処理、続いての水素化による。

【 0 0 7 1 】

化合物 (9) を、臭化メチルマグネシウムのような塩基およびエチルクロロホルメートのようなアルキルクロロホルメートでの処理により、化合物 (1 0) へと変換することができる。

10

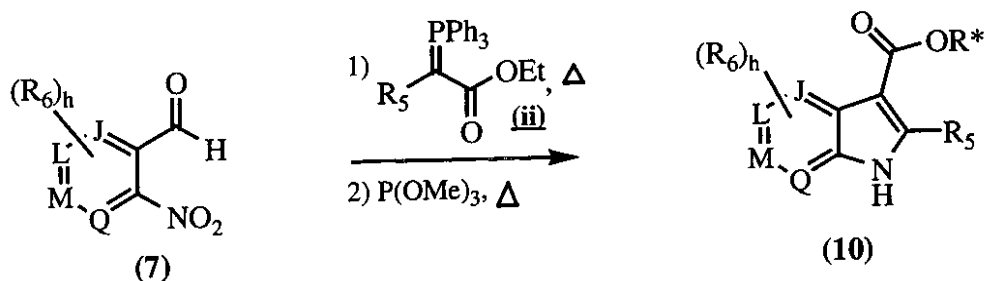
【 0 0 7 2 】

あるいは、化合物 (9) を、トリクロロメチル酸塩化物およびコリジンのような塩基を用いて処理し、続いてアルコキシド (例えば、K O H) およびアルコール (例えば、M e O H) を用いてアルキルエステルへと変換することにより、化合物 (1 0) へと変換することができる。

【 0 0 7 3 】

【 化 4 7 】

反応式 D



20

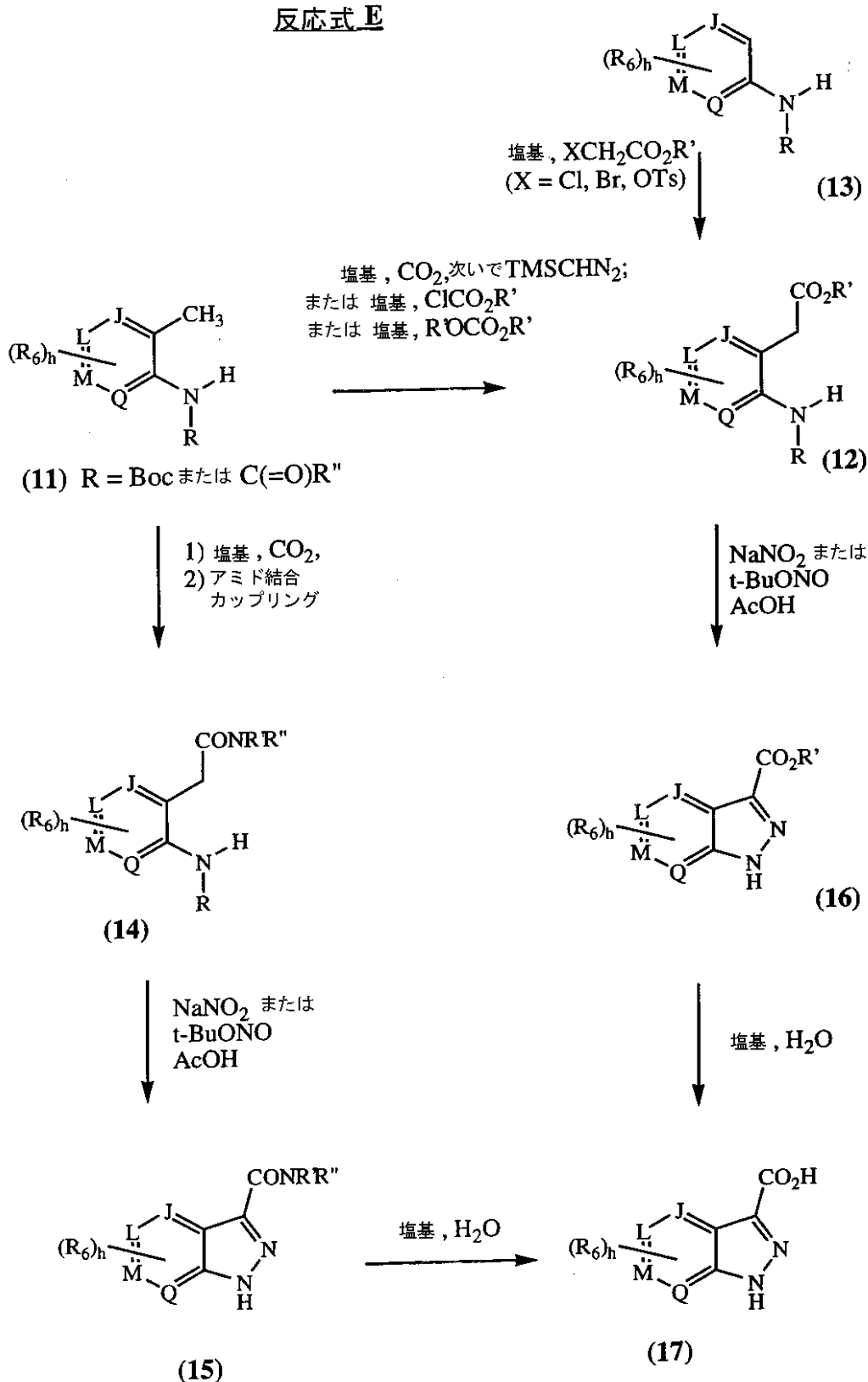
反応式 C の代わりとして、(i i) のようなヴィッティッヒ試薬を用いて処理し、続いて還元 / 環化することにより、化合物 (1 0) を化合物 (7) から直接製造することができる。

30

【 0 0 7 4 】

【 化 4 8 】

反応式 E



反応式 E および F は、ピラゾールベースの化合物 (17) を製造する方法を記載し、これは反応式 A および B の方法に従って式 (I) の化合物を作製するために使用され得る。

【0075】

化合物 (17) は、化合物 (11) または化合物 (12) から、例えば、化合物 (15) または化合物 (16) のいずれかの塩基触媒型加水分解を介して製造することができる。

【0076】

1 炭素伸長シーケンス (one-carbon extension sequence) 50

e) (例えば、塩基および適切な試薬を用いてのカルボキシル化、続いてのアミド結合カップリング)を介して化合物(11)を化合物(14)へと変換することができる。亜硝酸ナトリウムまたは亜硝酸tert-ブチルのようなニトロソ試薬を用いての処理の際に化合物(14)を化合物(15)へと変換することができる。同一の条件下で化合物12を化合物(16)へと変換することができる。

【0077】

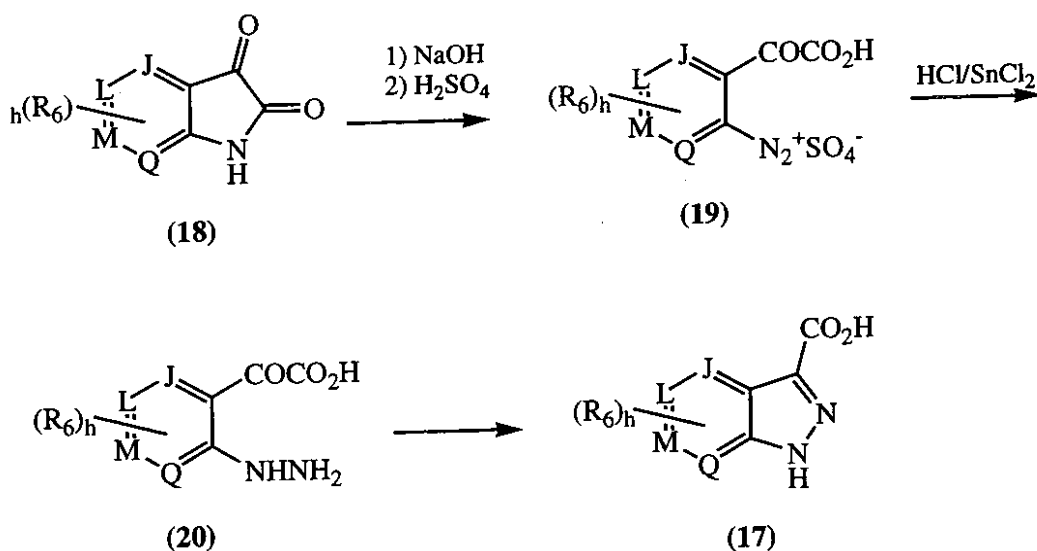
化合物(12)は、化合物(11)または化合物(13)から製造され得る、すなわち、化合物(11)から1炭素伸長シーケンスを介して(塩基および適切な試薬を用いてのカルボキシル化)、または化合物(13)から2炭素伸長シーケンス(塩基および適切な試薬を用いてのアルキル化)を介して製造することができる。

10

【0078】

【化49】

反応式 F



20

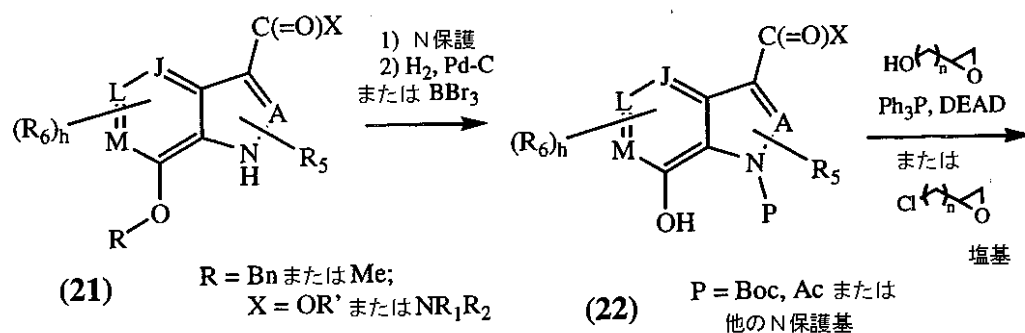
反応式 E の代わりに、化合物(17)を反応式 F に示すように化合物(18)から製造することができる、すなわち、塩基触媒型開環を介する化合物(18)の化合物(19)への変換、続いてジアゾ化、化合物(19)の化合物(20)への還元、ならびに化合物(20)の閉環により化合物(17)を得る。

30

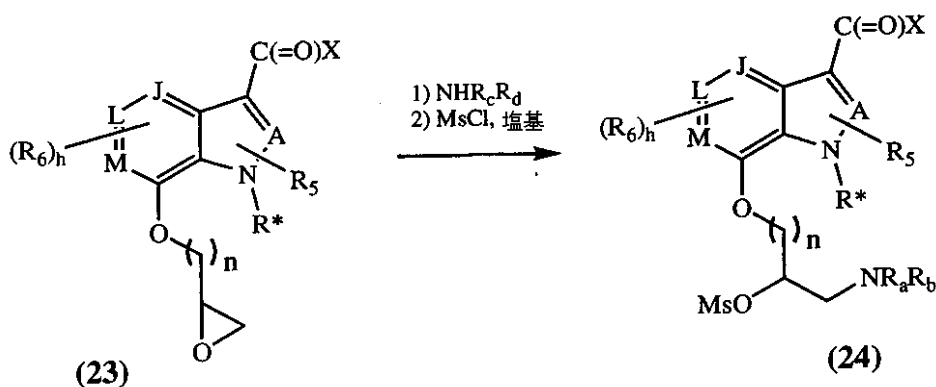
【0079】

【化50】

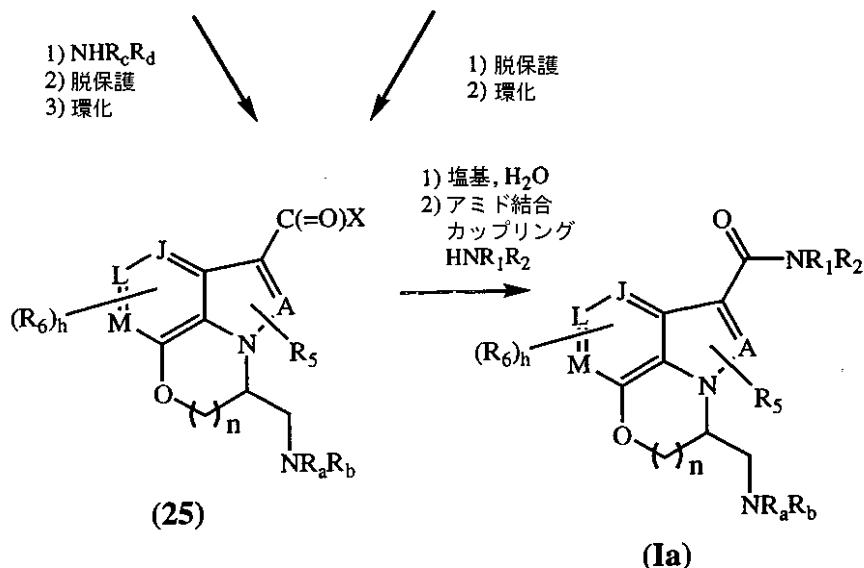
反応式 G



10



20



30

40

A が窒素または炭素である式 (Ia) の化合物を、反応式 G に示すように化合物 (21) から製造することができる。化合物 (21) を N - 保護し、脱マスク化 (unmask) (O - ベンジルまたは O - メチルの除去) して化合物 (22) を得る。化合物 (22) の O - アルキル化により化合物 (23) を得る。

【0080】

化合物 (23) を、3 工程シーケンスを介して直接化合物 (25) へと変換することができる：a) 適切なアミンとの反応、b) N - 保護基の除去、および c) ミツノブ条件下での環化。「ミツノブ条件」は当該分野において公知であり、Oyo Mitsunobu

50

u, 「The Use of Diethyl Azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural Products」 Synthesis (1981), 1-28頁(これを参照して本明細書中に組込む)に定義されている。あるいは、化合物(23)を、化合物(24)を介して化合物(25)へと変換することができる、すなわち、化合物(23)を適切なアミンを用いて処理し、続いてアルコール部分をメシル化して化合物(24)を得、そして化合物(24)のN-保護基を除去し、続いて閉環により化合物(25)を得る。

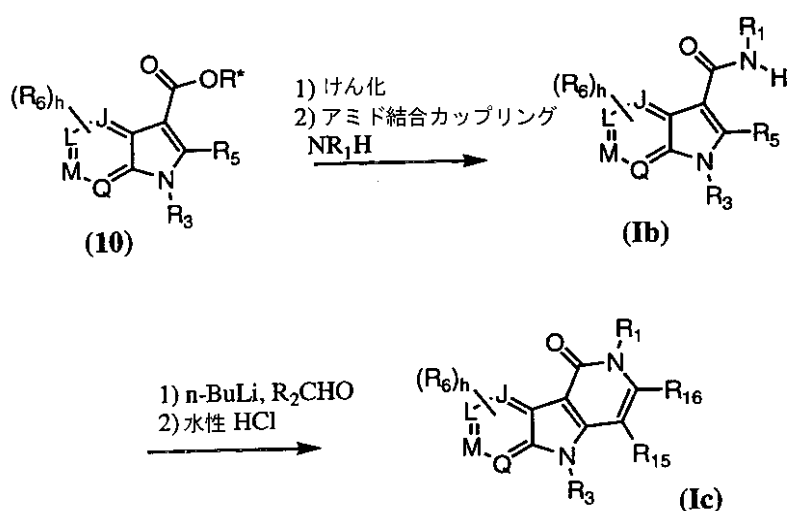
【0081】

化合物(25)の塩基触媒型加水分解、続いて適切なアミンを用いてのアミド結合カップリング反応により式(Ia)の化合物を得る。 10

【0082】

【化51】

反応式H



20

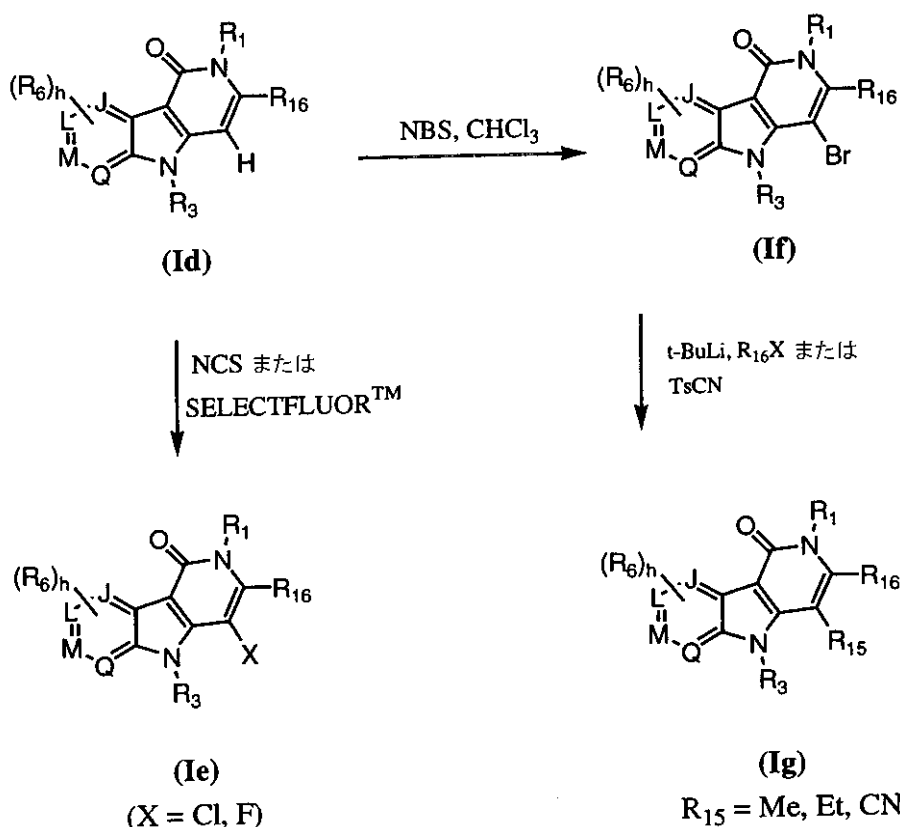
反応式Hは、式(10)の化合物から開始する式(Ic)の化合物の製造(反応式Cを参照のこと)ならびに反応式AおよびBの方法を記載する。化合物(10)をけん化し、続いて標準的なアミド結合形成条件(反応式Aに規定)下でアミンを用いて処理して化合物(Ib)、また式(I)の化合物を得ることができる。化合物(Ic)は、有機リチウム(例えば、n-BuLi)、続いてアルデヒド誘導体(R₂CHO)を用いての処理、続いてHClのような水性酸での処理により化合物(Ib)から製造することができる(例えば、Clark, R.D.ら、Journal of Medicinal Chemistry, 36巻(1993)2645-2657)頁(「Clark」)。

30

【0083】

【化52】

反応式 I



10

20

30

反応式 I は、化合物 (Id) から、式 (Ie)、(If) および (Ig) の化合物を製造する方法を例示する。化合物 (Ie) は、NCS または SELECTFLUORTM を用いての処理により化合物 (Id) から製造することができる。化合物 (If) は、NBS を用いての処理により化合物 (Id) から製造することができる。化合物 (Ig) は有機リチウム (例えば、 $t-BuLi$) を用いての処理、続いてアルキルハライド $R_{16}X$ または トシルシアニド (TsCN) を用いての処理により化合物 (If) から製造することができる。

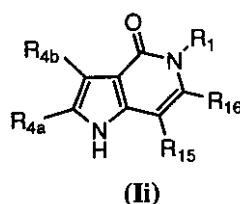
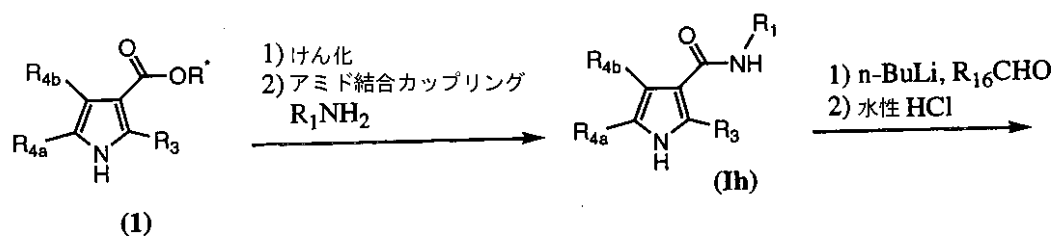
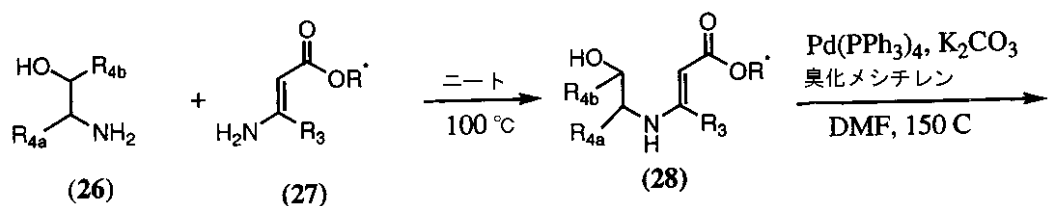
【0084】

化合物 (Id) は、 R_{15} が水素である反応式 H から製造することができる。

【0085】

【化53】

反応式 J



反応式 J は式 (Ih) および (Ii) の化合物の形成を記載する。化合物 (28) は、化合物 (26) および (27) の混合物を加熱することにより製造することができる。化合物 (1) は、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ のようなパラジウム触媒、 K_2CO_3 のような無機塩基、および臭化メシチレンのようなアリールハライドを用いて処理することにより化合物 (28) から製造することができる (例えば、Aoyagi ら、Tetrahedron Letters, 37, 9203-9206 (1996) を参照のこと)。化合物 (1) をけん化し、続いて標準的なアミド結合形成条件 (上の反応式 A に記載) 下でアミンを用いて処理して式 (Ih) の化合物を得る。反応式 (Ii) の化合物は、有機リチウム (例えば、 n -ブチルリチウム)、続いてアルデヒド誘導体 R_5CHO を用いての処理、続いて HCl のような水性酸での処理により化合物 (Ih) から製造することができる (例えば、Clark を参照のこと。上の反応式 H に記載)。

【0086】

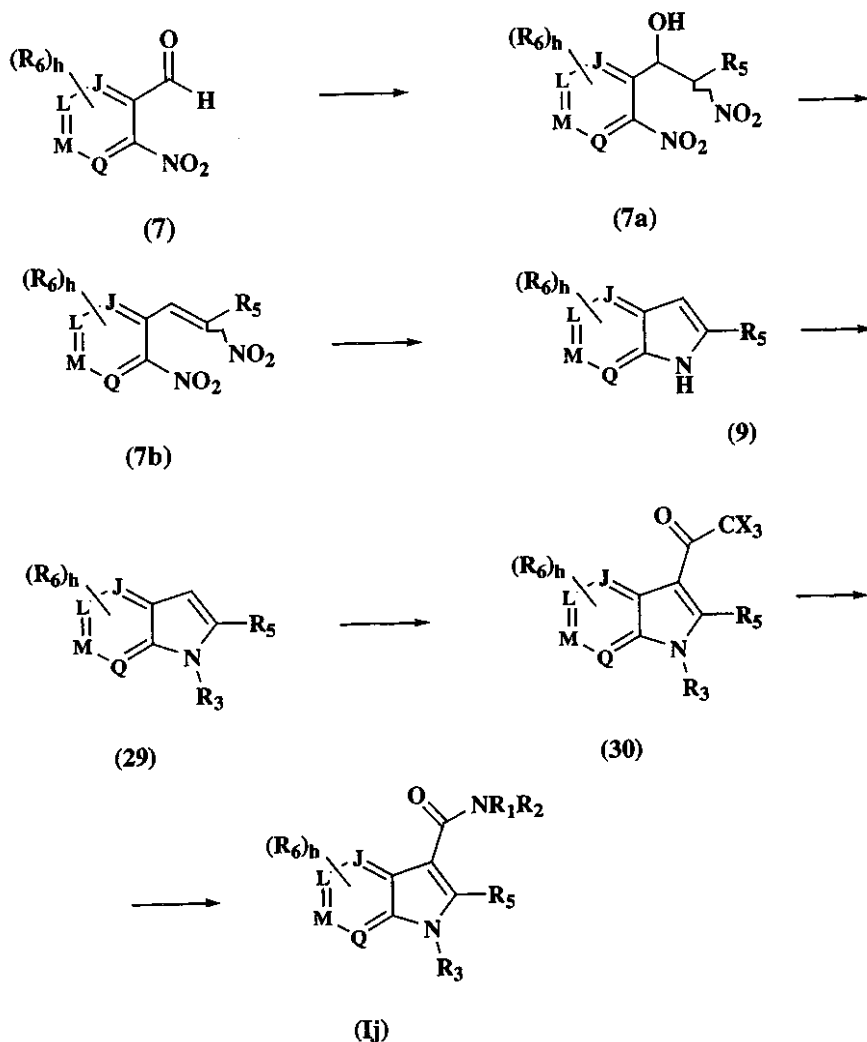
【化54】

10

20

30

反応式 K



10

20

反応式 K は式 (I j) の化合物を製造するための本発明のプロセスを記載する。化合物 (7 a) は、化合物 (7) (反応式 C を参照のこと) をニトロアルキルと適切な条件下 (例えば、ハライド塩 (例えばフッ化カリウム) およびクラウンエーテル (例えば、18 - クラウン - 6) の存在下) で反応させることにより製造することができる。

30

【0087】

化合物 (7 a) は、例えば、酢酸ナトリウム中の無水酢酸およびフッ化物含有試薬 (例えば、KF) を 18 - クラウン - 6 の存在下で脱離基へと変換され、化合物 (7 b) を得ることができる。

【0088】

化合物 (7 b) を、EtOH / AcOH / EtOAc のような適切な溶媒中で標準的な水素化条件 (例えば、H₂ / Pd / C) 下で還元して化合物 (9) を得ることができる。

40

【0089】

化合物 (9) を、NaOH のような塩基および DMSO のような適切な溶媒の存在下で R₃ - ハロゲン化物を用いて処理して式 (29) の化合物を形成することができる。

【0090】

化合物 (29) をトリハロアセチルハライド (例えば、ハライドはクロリドである場合) を用いて処理して化合物 (30) を得る。R₃ が塩基性置換基を含まない場合は、化合物 (30) を得るためにコリジンのような適切な塩基および DCE のような適切な溶媒が必要である。R₃ が塩基性置換基を含む場合は、コリジンのような外部からの塩基の添加は必要ではない。

【0091】

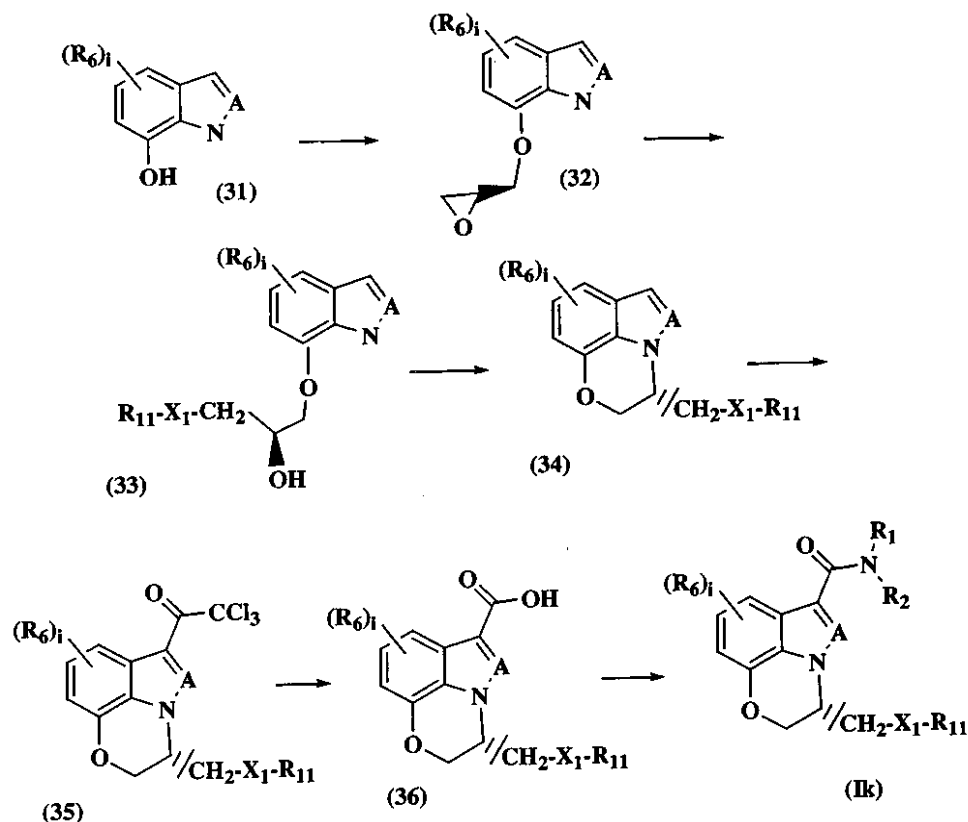
50

化合物(30)を、適切な塩基の存在下で適切なアミンを用いて処理して式(Ij)のアミドを形成する。あるいは、NaOHのような塩基を用いて化合物(30)をカルボキシレートへと加水分解し、続いて当該分野において公知の標準的なアミド結合カップリング方法により式(Ij)の化合物を形成する。

【0092】

【化55】

反応式 L



反応式 L は、A が窒素であるかまたは本明細書中に定義する C R₅ である式 (I k) の化合物を製造する本発明のプロセスを示す。

【0093】

このプロセスは、化合物(31)をアルキル化(例えば、標準的なミツノブ条件(DEAD、Ph₃P)下で(R)-(+) -グリシドールを用いる)に供して化合物(32)を得ることを含む。あるいは、化合物(31)を塩基中で(R)-(-) -エピカロヒドリン(epichlorohydrin)と反応させて化合物(32)を得る。

【0094】

化合物(32)は求核分子 R₁₁ - X₁ (または R₁₁ - X₁ - H (Hは水素である)) (ここで、R₁₁ はアルキレン、置換アルキレン、アルケニレン、置換アルケニレン、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクロから選択され、X₁ (または X₁ - H) はエポキシドを開環し得る任意の求核分子(アルコール、アミン、チオール、アジドおよび炭素求核分子を含むがこれらに限定されない)である)の存在下で開環を受けて化合物(33)を生じる。

【0095】

化合物(33)はミツノブ条件(DEAD、PPh₃)下で環化を受けて化合物(34)を形成し得る。あるいは、化合物(33)をスルホニルハライドを用いて処理して環化して化合物(34)を形成し得るスルホネートを得ることができる。

【0096】

化合物(34)を、高温(好ましくは約 40 ~ 120)でトリハロアセチルハライド

10

20

30

40

50

(例えば、トリクロロアセチルクロリド)を用いて処理して化合物(35)を得る。

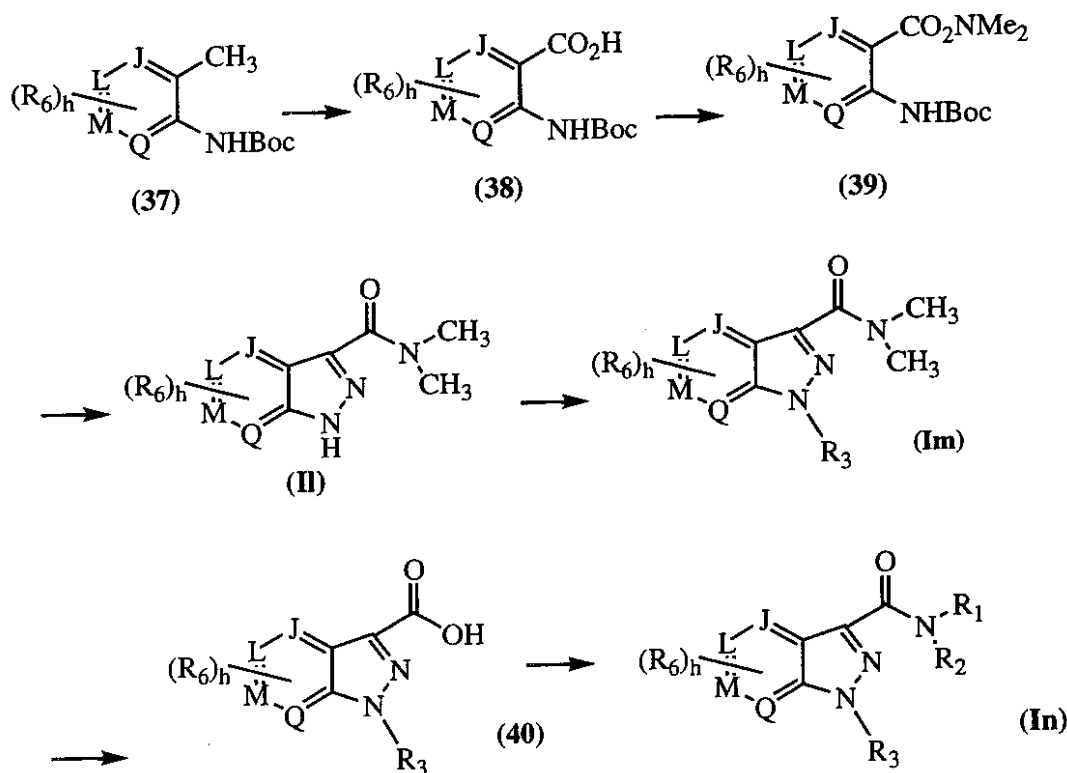
【0097】

化合物(35)を塩基性条件下で加水分解して化合物(36)を得る。化合物(36)を標準的なアミド結合カップリング技術(EDC/HOBTまたは酸塩化物)を用いてアミンへとカップリングさせて式(Ik)の化合物を得る。

【0098】

【化56】

反応式 M



反応式 M は式 (I l) および (I m) の化合物を作製するための本発明のプロセスを示す。

【0099】

このプロセスは化合物(37)をアルキルリチウムおよび二酸化炭素と反応させて化合物(38)を形成することを含む。

【0100】

化合物(38)を、標準的なアミド結合条件(例えば、EDCI、HOBT)下でジアルキルアミンと反応させて化合物(39)を形成する。

【0101】

化合物(39)をNaNO₂のような亜硝酸塩と水性酸(例えば、酢酸)中で高温(好ましくは、50~140)で処理して式(II)の化合物を得る。

【0102】

式(II)の化合物をR₃-ハロゲン化物を用いて塩基(例えば、水素化ナトリウム)の存在下で処理して式(Im)の化合物を得る(ここで、R₃は水素以外である)。

【0103】

式(Im)の化合物を水性塩基性条件下で加水分解して化合物(41)を形成する。

【0104】

化合物(41)を、標準的なアミド結合カップリング条件(例えば、EDC/HOBTまたは酸クロリド)下でアミンへとカップリングさせて式(In)の化合物を得る。

【0105】

10

20

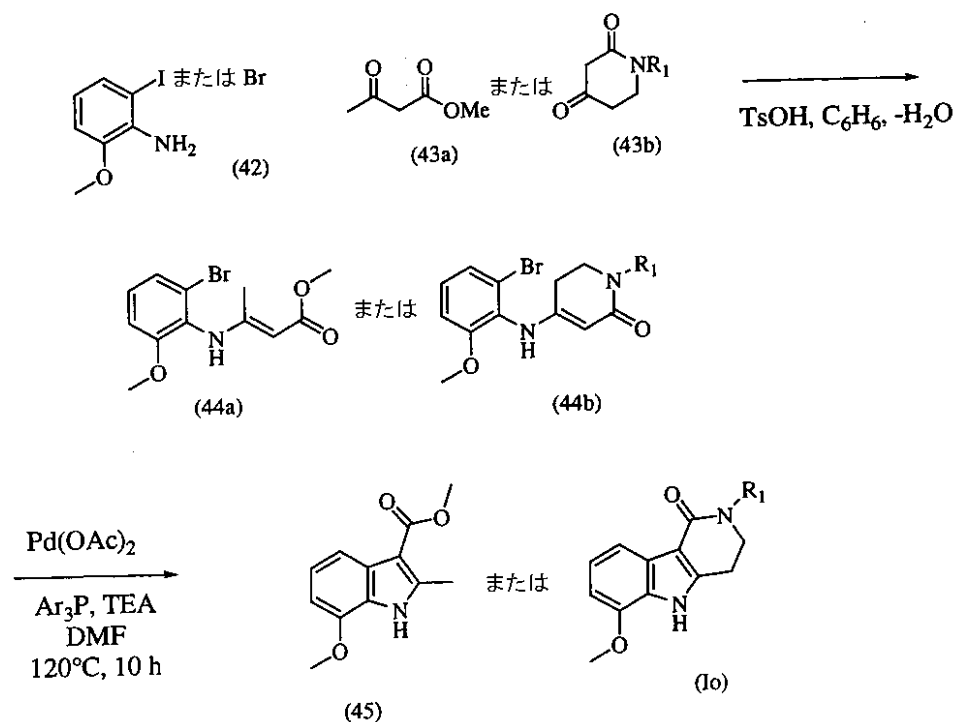
30

40

50

【化 5 7】

反応式 N



10

20

反応式 N は Pd 触媒型インドール環化のための一般的な手順を示し、これは式 (I o) の化合物、またはカンナビノイドレセプターモジュレーターまたは式 (I) の化合物を作製するための中間体 (45) を作製するために使用され得る。

【0106】

オルト - ハロアニリン (42) および - ケトエステル (43a) もしくはアミド (43b) (1.2 当量) の混合物を酸触媒の存在下で 24 時間加熱して、水とともに共沸除去してエナミド (enamides) (44a) または (44b) を得る。

【0107】

10 ~ 20 モル % Pd および 21 ~ 42 モル % ホスフィンリガンドを用いてエナミド (44a) または (44b) の Pd - 触媒型環化を行って化合物 (45) または式 (I o) の化合物を得る。トリ - オルトトルイルホスフィンが好ましいリガンドである。カラムクロマトグラフィーによりインドールの単離を行うことができる。

30

【0108】

有用性

本出願人は、カンナビノイドレセプターに対するモジュレーターが呼吸系疾患の処置に有効であることを見出した。カンナビノイドレセプターモジュレーターが有用である呼吸系疾患としては、限定するわけではないが、慢性肺閉塞性障害、肺気腫、喘息および気管支炎が挙げられる。このようなカンナビノイドレセプターモジュレーターとしては、本明細書中に記載の各化合物 (式 (I) の化合物を含む)、ならびに本明細書中実施例 1 ~ 2、14 ~ 16 および 67 ~ 71 に記載の化合物が挙げられる。カンナビノイドレセプターモジュレーターが呼吸系疾患の処置に有用であるという本出願人らの発見は、また、これまでに他の用途に有効であると同定されていたカンナビノイドレセプターモジュレーター (例えば、欧州特許公報 EP 0570920 および EP 0444451、国際公開番号 WO 97/29079、WO 99/02499、WO 98/41519 および WO 94/12466、米国特許番号 U.S. 4,371,720、U.S. 5,081,122、U.S. 5,292,736 および U.S. 5,013,387 および仏国特許番号 FR 2735774 に記載のカンナビノイドレセプターモジュレーター) にも適する。

40

【0109】

50

また、本出願人らは任意のカンナビノイドレセプター媒介性疾患（上記の呼吸系疾患および非呼吸系疾患を含む）の処置に有用な式（I）の新規なカンナビノイドレセプターモジュレーターのグループを見出した。例示的な非呼吸系カンナビノイドレセプター媒介性疾患としては、移植拒絶、リウマチ様関節炎、多発性硬化症、炎症性腸疾患、狼瘡、移植片対宿主病、T細胞媒介性過敏性疾患、乾癬、橋本甲状腺炎、ギラン・バレー症候群、癌、接触性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、および虚血性もしくは再環流傷害が挙げられる。

【0110】

呼吸系疾患および非呼吸系疾患の処置のための本発明で使用される化合物は、細胞、特に白血球、肺上皮細胞またはその両方における阻害経路を刺激し、その結果としてこのような疾患の処置に有用である。本明細書中に記載の有用性に関して使用する場合、用語「処置する」または「処置」は、疾患または障害の予防、部分的な緩解または治療を含む。「白血球活性化」は本明細書中において任意の、または全ての細胞増殖、サイトカイン産生、接着タンパク質発現および炎症性メディエーターの産生と定義される。「上皮細胞活性化」とは、ムチン、サイトカイン、ケモカイン、および接着タンパク質発現の任意または全ての産生として、本明細書中において定義される。

10

【0111】

例えば、CB2レセプターモジュレーターは、CB2レセプターモジュレーターが単球/マクロファージ活性化および炎症性サイトカインの遊離を阻害するので、上記の多数の疾患の処置（例えば、炎症性疾患の処置）に有用である。白血球媒介性疾患の処置は、式（I）の化合物の使用のなかでも、本発明の特に好ましい実施態様のうちの1つである。白血球活性化および増殖を選択的に阻害する化合物が好ましい。

20

【0112】

さらに、CBレセプターモジュレーターは呼吸系障害の処置に有用である。このような化合物は、アレルギー性因子、炎症性サイトカインまたは煙のような部分（*moieties*）による肺上皮細胞の活性化を遮断し、それによるムチン、サイトカインおよびケモカインの遊離を制限する。本発明の別の好ましい実施態様は、呼吸系疾患を処置するための新規なカンナビノイドレセプターモジュレーター化合物の使用を含み、ここでこの化合物は肺上皮細胞活性化を選択的に阻害する。

【0113】

本発明に関して、呼吸系疾患または非呼吸系疾患を処置するためのカンナビノイドレセプターモジュレーターは、例えば、以下に記載するような他の治療用薬剤と共に使用することができる。このような他の治療用薬剤は、本発明のカンナビノイドレセプターモジュレーターの投与の前、同時またはその後に投与され得る。

30

【0114】

カンナビノイドレセプターモジュレーターと組合わせて使用され得るこのような他の治療用薬剤の例としては、以下のものが挙げられる。シクロスポリン（例えば、シクロスポリンA）、CTL A4-Ig、抗ICAM-3、抗IL-2レセプター（抗Tac）、抗CD45RB、抗CD2、抗CD3（OKT-3）、抗CD4、抗CD80、抗CD86、モノクローナル抗体OKT3のような抗体、CD40およびgp39の間の相互作用をブロックする因子（例えば、CD40および/またはgp39に特異的な抗体（すなわち、CD154）、CD40およびgp39から構築した融合タンパク質（CD40IgおよびCD8gp39））、NF-カッパーB融合物のインヒビター（例えば、核移動インヒビター）（例えば、デオキシスベルグアリン（*deoxyisbergualin*）（DSG））、非ステロイド性抗炎症性薬物（NSAID）（例えば、イブプロフェン）、ステロイド（例えば、プレドニゾンまたはデキサメタゾン）、金化合物、抗増殖性薬剤（例えば、メトトレキサート、FK506（タクロリムス（*tacrolimus*））、Prog r a f）、ミコフェニル酸モフェチル（*mycophenolate mofetil*））、細胞傷害性薬剤（例えば、アザチオプリン（*azathioprine*）およびシクロホスファミド）、TNF-インヒビター（例えば、テニダップ（*tenidap*））、抗TNF抗体または可溶性TNFレセプター（例えば、エタナセプト（*etanercept*）

40

50

t) (Enbrel)、ラパマイシン(シロリムス(sirrolimus)またはRapamune)、レフルノミド(leflunomide)(Arava)およびシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)インヒビター(例えば、セレコキシブ(Celebrex)およびロフェコキシブ(Vioxx))またはそれらの誘導体、抗サイトカイン(例えば、抗IL-4またはIL-4レセプター融合タンパク質)およびPDE4インヒビター(例えばAriflo)および以下の米国特許出願(これらは参照によりその全体を本明細書中に組込む)に開示されるPTKインヒビター: 出願番号09/097,338(6/15/98出願)、出願番号09/094,797(6/15/98出願)、出願番号09/173,413(10/15/98出願); および出願番号09/262,525(3/4/99出願)。また、以下の文献およびその中の参考文献を参照のこと。これらの参考文献は参照することにより本明細書中に組込む: Hollenbaugh, D.ら、「Cleavable CD40 Ig Fusion Proteins and the Binding to Sgp39」、J. Immunol. Methods (Netherlands)、188(1)1-7頁(12月15日1995年); Hollenbaugh, D.ら、「The Human T Cell Antigen Gp39, A Member of the TNF Gene Family, Is a Ligand for the CD40 Receptor: Expression of a Soluble Form of Gp39 with B Cell Co-Stimulatory Activity」、EMBO J (England)、11(12)4313~4321頁(1992年12月)、ならびにMoreland, L.W.ら、「Treatment of Rheumatoid Arthritis with a Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (P75)-Fc Fusion Protein」、New England J. of Medicine、337(3)、141-147(1997)。

10

20

【0115】

上記の他の治療用薬剤が本発明の化合物と組合わせて使用される場合、例えば、医師用机上便覧(PDR)に記載されている量で、あるいは当業者により決定される量で使用され得る。

【0116】

白血球活性化関連障害の処置の際における式(I)に包含される本発明の化合物の使用は、以下のような一定範囲の障害の処置により例示されるが、これらに限定されるわけではない: 移植(例えば、臓器移植、急性移植(acute transplant)、異種移植(xenotransplant)または異種移植片(heterograft)または同種移植片(例えば、火傷治療の際に使用される)拒絶; 臓器移植、心筋梗塞、発作または他の原因の間にうける、虚血または再環流傷害のような虚血または再環流傷害からの保護; 移植寛容誘導; 関節炎(例えば、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎または骨関節症); 多発性硬化症; 呼吸系および肺性疾患(慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肺気腫、気管支炎および急性呼吸窮迫性症候群(ARDS)を含むが、これらに限定されるわけではない); 炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎およびクローン病を含む); 狼瘡(全身性ループスエリトマトーデス); 移植片対宿主病; T細胞媒介性過敏性疾患(接触性過敏症、遅延型過敏症およびグルテン感受性腸疾患(セリアック病)を含む); 乾癬; 接触性皮膚炎(ウルシに起因するものを含む); 橋本甲状腺炎; シェーグレン症候群; 自己免疫甲状腺亢進病(例えば、グレース病); アジソン病(副腎の自己免疫疾患); 自己免疫多腺性疾患(自己免疫多腺性症候群としても公知); 自己免疫脱毛; 悪性貧血; 白斑; 自己免疫下垂体機能低下症; ギラン・バレー症候群; 他の自己免疫疾患; 糸球体腎炎; 血清病; 蕁麻疹性膨疹(urticaria); アレルギー性疾患(例えば、呼吸器系アレルギー)(喘息、古草熱、アレルギー性鼻炎)または皮膚アレルギー; 強膜症(scleraciera); 真菌症菌状腫(mycosis fungoides); 急性炎症性および呼吸系反応(例えば、急性呼吸窮迫性症候群および虚血性/再環流性傷害); 皮膚筋炎; 円形

30

40

50

脱毛症；慢性光線皮膚炎；湿疹；ペーチェット病；掌せき膿胞症（*Pustulosis palmoplantaris*）；壊疽性膿皮症（*Pyoderma gangrenum*）；セザリー症候群；アトピー性皮膚炎；全身性硬化症；および限局性強皮症。本明細書中で使用する用語「白血球活性化（に）関連（する）」または「白血球活性化媒介（性）」疾患としては、上に参照した疾患または障害の各々が含まれる。特定の実施態様において、本発明の化合物は、それらの病因とは関わりなく上記の例示的な障害の処置に有用である。本発明の化合物の単球、マクロファージ、T細胞などに対する複合的な活性が、上記の障害の処置に有用であるかもしれない。

【0117】

カンナビノイドレセプターは単球およびマクロファージのFcレセプター反応の調節に重要である。本発明の化合物は、ヒト単球/マクロファージ中のFc依存的なTNFの産生を阻害する。Fcレセプター依存的な単球およびマクロファージの反応を阻害する能力により、本発明の化合物に関してさらなる抗炎症活性を生じる。この活性は、例えば、関節炎または炎症性腸疾患のような炎症性疾患の処置に特に有益である。特に、本発明の化合物は自己免疫性糸球体腎炎および腎臓中への免疫複合体の沈着により誘発される他の糸球体腎炎の例（これは腎損傷を導くFcレセプター反応の引きがねとなる）の処置に有用である。

【0118】

カンナビノイドレセプターは肺上皮細胞上に発現される。これらの細胞は肺の中のムチンおよび炎症性サイトカイン/ケモカインの分泌を担っており、それゆえ、呼吸性疾患の発生および進行と複雑に関連して。カンナビノイドレセプターモジュレーターは、ムチンおよびサイトカインの両方の、自発的および刺激されてからの産生の両方を調節している。それゆえ、このような化合物は、COPD、ARDSおよび気管支炎を含む呼吸系疾患および肺疾患の処置に有用である。

【0119】

カンナビノイドレセプターは消化管の上皮細胞上で発現され、それゆえサイトカインおよびムチンの産生を調節することができ、消化管に関連する炎症性疾患の処置において臨床的に使用できるものであるかもしれない。また、カンナビノイドレセプターは白血球の一部であるリンパ球上で発現される。それゆえ、カンナビノイドレセプターモジュレーターはT細胞活性化、増殖および分化を阻害する。それゆえ、このような化合物は、抗体または細胞媒介性応答のいずれかに関連する自己免疫疾患（多発性硬化症および狼瘡）の処置に有用である。

【0120】

さらに、カンナビノイドレセプターは、Fcレセプターおよびケモカイン誘発性の肥満細胞および好塩基球の脱顆粒を調節する。これらは、喘息、アレルギー性鼻炎、および他のアレルギー性疾患において重要な役割を果たす。Fcレセプターは、IgE-抗原複合体により刺激される。本発明の化合物はFc誘発性脱顆粒反応（好塩基球細胞株RBLを含む）を阻害する。Fcレセプター依存性肥満細胞および好塩基球反応を阻害する能力は、本発明の化合物に対してさらなる抗炎症性および抗アレルギー活性を生じる。特に、本発明の化合物は喘息、アレルギー性鼻炎、および他のアレルギー性疾患の例の処置に有用である。

【0121】

ヒトCB1またはCB2を用いての膜結合アッセイ

以下のアッセイは、CHO細胞中で発現されたヒトカンナビノイドレセプターを用いて行った。

【0122】

放射活性トレーサー標識（CB2に関してはWIN 55, 212-2メシレート[5, 7-³H]、CB1に関してはCP 55, 940）および試験化合物を、共に96ウェル組織培養プレート中でインキュベートする。全ての試薬を結合緩衝液（10 mM HEPES、pH 7.4、1 mM EDTA、5 mM MgCl₂、0.3% BSA）中に溶解

または再懸濁する。C B 1またはC B 2のいずれかを発現するC H O - K 1細胞由来の膜 (5 0 μ g) の添加により反応を開始させる。室温で振盪しながらプレートに2時間インキュベートし、反応物をW a l l a c F i l t e r m a t B上で、洗浄緩衝液 (1 0 m M H E P E S、p H 7 . 4、0 . 1 % B S A) を用いて7回の洗浄サイクルで回収する。過剰物を、B e t a p l a t eシンチレーションカウンター中でカウントして試験化合物のカンナビノイド阻害活性を確かめた (活性は取りこまれた標識W I N - 5 5 2 1 2 - 2の量に対して反比例する)。日常的に、放射標識を1 0 n Mの濃度で用いたが、試験薬の正確な濃度および標識の量は必要に応じて変えることができる。

【 0 1 2 3 】

有益なことに、このアッセイは、簡単に自動化することができる9 6 ウェルフォーマットで行うことができる。異なって標識したカンナビノイドリガンドを、このアッセイ中に置きかえることができる。組換えカンナビノイドレセプターは、市販の供給源から入手することができ、C H Oまたは昆虫細胞培養物 (S p o d o p t e r a f r u g i p e r d a細胞) 中で発現させることができる。

10

【 0 1 2 4 】

細胞アッセイ

(1) 単球 / マクロファージサイトカイン産生

新しく単離したヒト単球、またはヒト単球細胞株T H P - 1を、1 0 % F B Sを含むR P M I 1 6 4 0培地中に1 \times 1 0⁶細胞 / m lで、試験化合物とともに3 0分間インキュベートし、次いでリポ多糖類 (L P S) または免疫複合体 (I C) のいずれかを添加することにより刺激する。細胞を3 7[°]で6時間インキュベートし、この時点で細胞懸濁物を取り除いてサイトカイン (T N F、I L - 1、I L - 6、I L - 8) について、市販のE L I S Aキットを用いてアッセイする。カンナビノイドアゴニストは、炎症性サイトカインの産生を阻害する。

20

【 0 1 2 5 】

(2) 肺上皮細胞の活性化

カンナビノイドが、肺上皮細胞からのムチン、ケモカイン / サイトカイン産生を阻害する能力を、ヒト肺上皮細胞株H 2 9 2およびA 5 4 9を用いて評価する。上皮細胞を、一晚、4 8ウェルマイクロタイタープレート中で、完全R M P I 1 6 5 0 (2 0 0 μ l、/ ウェル) 中で、2 \times 1 0⁵細胞 / m lの密度で培養する。培地を取り除き、新しい培地とおきかえる。5 0 μ lの等張緩衝液中の試験化合物を添加し、そして3 7[°]で1時間インキュベートする。E G F、煙順化培地、T N F - α またはI L - 1 α のいずれか1つを含む刺激因子の添加により、細胞活性化の引き金を引く。このアッセイにおいては、W i n - 5 5 2 1 2 - 2に関してのI C 5 0は2 0 m c M未満である。所望の時間 (例えば、2 4時間) の後、細胞上清をとりのぞき、ムチンサイトカインおよびケモカインについてE L I S Aによりアッセイする。カンナビノイドアゴニストは、肺上皮細胞からのムチンおよびI L - 8産生を阻害する。

30

【 0 1 2 6 】

W i n - 5 5 2 1 2 - 2 (仏国特許公報F R 2 , 7 3 5 7 7 4 A 1、本明細書中に組込む) に加えて、式 (I) の化合物、特に本明細書中に記載のインドールおよびインダゾールベースのアミノ酸エステルは上記の肺上皮細胞アッセイにおいて活性を示した。

40

【 0 1 2 7 】

(3) T細胞増殖アッセイ

抗C D 3 + 抗C D 2 8抗体で増殖するように刺激されている正常ヒト末梢血T細胞の増殖をカンナビノイドが阻害する能力を評価する。9 6ウェルプレートをC D 3に対するモノクローナル抗体 (例えば、G 1 9 - 4) でコーティングし、この抗体を結合させ次いでプレートを洗浄する。プレートに結合した抗体は細胞を刺激するように働く。正常なヒト末梢血T細胞を、同時刺激を提供する試験化合物および抗C D 2 8抗体と共にウェルに添加する。所望の時間 (例えば、3日後) の後、[3 H] - チミジンを細胞に添加し、標識を新しく合成したD N A中に組込ませるようにさらにインキュベーションした後、細胞を回

50

収し、細胞増殖を測定するためにシンチレーションカウンター中でカウントする。

【0128】

(4) RBL細胞の脱顆粒

RBL 2H3細胞を、完全MEM中で 1×10^6 細胞/mlの密度で、 $100 \mu\text{l}$ の培地中で一晚、 37°C で培養する。 $50 \mu\text{l}$ の等張緩衝液中の試験化合物を添加し、 37°C で2時間インキュベートする。 $25 \mu\text{l}$ のDNP-BSA-IgE複合体(300 ng/ml DNP-BSA)を添加することにより細胞脱顆粒の引き金を引き、そしてさらに 37°C で30分インキュベートする。各ウェルから $50 \mu\text{l}$ の細胞懸濁物を取りだし、第2の96ウェルプレート(これは $50 \mu\text{l}$ の基質溶液[90 ml NAGA(hex)緩衝液(70 ml 0.2 M NaPO_4 、 20 ml 0.4 M クエン酸一水和物、 pH 4.5) + 135 ml dH_2O 、 615 mg p-ニトロフェニルN-アセチルD-グルコサミド]を含有する)中に配置する。NAGA停止溶液 $100 \mu\text{l}$ (0.2 M グリシン、 0.2 M NaCl 、 0.2 M NaOH)を添加することにより反応を停止させ、プレートを 405 nm でマイクロタイタープレートリーダーで読み取る。本明細書中に記載の実施例の化合物は、記載のアッセイにおいて所望の活性を示す。

10

【0129】

(実施例)

以下の実施例は、本発明の具体例を説明するものであり、請求の範囲を制限することを意図するものではない。

略語

20

上述および実施例において、以下の略語を用いる。

Ph = フェニル、Bn = ベンジル、t-Bu = 3級ブチル、Me = メチル、Et = エチル、MeOH = メタノール、EtOH = エタノール、Et₂O = ジエチルエーテル、EtOAc = 酢酸エチル、Pen = ペンチル、Boc = tert-ブチルオキシカルボニル、塩化BOP = 塩化ビス-(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸、Cbz = カルボベンジルオキシまたはカルボベンゾキシまたはベンジルオキシカルボニル、Cbz-Cl = クロロギ酸ベンジル、m-CPBA = メタ-クロロ過安息香酸、hex = ヘキサン、Morph = モルホリンまたはモルホリニル、BOP試薬 = ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム、EDCまたはEDC-Cl = 3-エチル-3'-(ジメチルアミノ)プロピル-カルボジイミド、EDC-HCl = EDC塩酸塩、DBU = 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン、DCC = ジシクロヘキシルカルボジイミド、DCE = 1,2ジクロロエタン、DCM = ジクロロメタン、DEAD = アゾジカルボン酸ジエチル、DIAD = アゾジカルボン酸ジイソプロピル、DIPEA = ジイソプロピルエチルアミン、DMA-HCl = ジメチルアミン塩酸塩、DMAp = 4-ジメチルアミノピリジン、DME = 1,2ジメトキシエタン、DMF = ジメチルホルムアミド、DMSO = ジメチルスルホキシド、DIBALH = 水素化ジイソブチルアルミニウム、HATU = ヘキサフルオロリン酸[O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム]、HOAcまたはAcOH = 酢酸、HOBtまたはHOBt-H₂O = 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物、HOAt = 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、LDA = リチウムジイソプロピルアミド、NBS = N-ブロモスクシンイミド、NCS = N-クロロスクシンイミド、NMM = N-メチルモルホリン、TFA = トリフルオロ酢酸、TEA = トリエチルアミン、THF = テトラヒドロフラン、Cs₂CO₃ = 炭酸セシウム、HCl = 塩酸または塩酸塩、KOH = 水酸化カリウム、K₂CO₃ = 炭酸カリウム、LiAlH₄ = 水素化リチウムアルミニウム、LiOH = 水酸化リチウム、n-BuLi = n-ブチルリチウム、t-BuLi = t-ブチルリチウム、NaCl = 塩化ナトリウム、NaOH = 水酸化ナトリウム、NaHCO₃ = 重炭酸ナトリウム、Pd/C = パラジウム/炭素、Ph₃P = トリフェニルホスフィン、Pd(OAc)₂ = 酢酸パラジウム、Pd(Ph₃P)₄ = テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、Ar = アルゴン、N₂ = 窒素、DI = 脱イオン化、min = 分、hまたはhr = 時間、L = リットル、mL = ミリリ

30

40

50

ットル、 μL = マイクロリットル、 g = グラム、 mg = ミリグラム、 mol = モル、 mmol = ミリモル、 meq = ミリ当量、 RT = 室温、 ret. t. = HPLC 保持時間 (分)、 sat または sat' d = 飽和、 aq. = 水性、 TLC = 薄層クロマトグラフィー、 HPLC = 高性能液体クロマトグラフィー、 LC/MS = 高性能液体クロマトグラフィー / 質量分析、 MS または Mass Spec = 質量分析、 NMR = 核磁気共鳴、 mp = 融点。

【0130】

HPLC 条件

HPLC 保持時間に続くカッコ内にアルファベットがある場合、これは、HPLC 条件を意味する。HPLC 保持時間は、溶媒 A および溶媒 B の混合物 (溶媒 A = 10% MeOH / 90% 水 / 0.1% TFA および溶媒 B = 90% MeOH / 10% 水 / 0.1% TFA) の直線溶離勾配 (ここで、条件として指定された全溶離時間にわたって、勾配は溶媒 A 100% から開始し、溶媒 B 100% まで直線速度で増加する) を用いて決定した。すべての生成物を 220 nm の波長において UV 検出器を用いて検出した。

条件 A: YMC S5 ODS 4.6 mm x 50 mm 弾道的クロマトグラフィーカラム、全勾配溶離時間 4 分および流速 4 mL / 分。

条件 B: YMC S5 Pro 4.6 mm x 33 mm 弾道的クロマトグラフィーカラム、全勾配溶離時間 2 分および流速 5 mL / 分。

条件 C: YMC S5 Turbopak Pro 4.6 mm x 33 mm 弾道的クロマトグラフィーカラム、全勾配溶離時間 2 分および流速 5 mL / 分。

条件 D: YMC ODS A 5u C18 4.6 mm x 50 mm 弾道的クロマトグラフィーカラム、全勾配溶離時間 4 分および流速 4 mL / 分。

条件 E: YMC S5 Turbopak Pro 4.6 mm x 33 mm 弾道的クロマトグラフィーカラム、全勾配溶離時間 2 分および流速 4 mL / 分。

【0131】

表

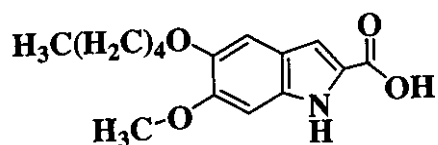
表において、実施例の化合物の構造を提供する。窒素原子が 2 つの基に結合している場合もある；窒素は 3 価なので、そのような場合には、窒素基が水素原子にも結合していると理解すべきである。化合物名に表されるように、環または鎖から伸びている結合は、メチル基を意味する。

【0132】

実施例 1

5 - ペンチルオキシ - 6 - メトキシインドール - 2 - カルボン酸塩

【化 58】



A. N - フェニルスルホニル 5 - ペンゾイルオキシ - 6 - メトキシインドール

DMF (3 mL) 中の 5 - ペンゾイルオキシ - 6 - メトキシインドール (990 mg、3.9 mmol) の溶液を DMF (1 mL) 中の NaH (234 mg、5.9 mmol、60% オイル分散液) に 0 にて加える。氷浴を取り外し、反応混合物を室温にて 30 分攪拌する。反応フラスコを 0 に冷却し、 PhSO_2Cl (0.6 mL、4.7 mmol) をシリンジにて加える。氷浴を取り外し、反応混合物を室温にて 24 時間攪拌する。水 (25 mL) を加え、水性層を Et_2O (4 x 50 mL) で抽出する。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、減圧濃縮して油状物を得る。カラムクロマトグラフィー (25%、次いで 40% EtOAc / ヘキサン) によって残渣を精製し、N - フェニルスルホニル 5 - ペンゾイルオキシ - 6 - メトキシインドール (1.38 g、収率 90%) を結晶固体で得る。

【0133】

B．N - フェニルスルホニル 5 - ベンゾイルオキシ - 6 - メトキシインドール - 2 - カルボン酸エチル

THF中の化合物A (120 mg、0.3 mmol)の溶液に、nBuLi (140 μ L、0.35 mmol、2.57 Mヘキサン溶液)を-78にて滴下し、反応混合物を0にて20分間攪拌する。反応混合物を-78に再冷却し、ClCO₂Et (37 μ L、0.38 mmol)を加え、次いで、混合物を45分間攪拌し、次いで、室温までゆっくりと温める。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、EtOAc (3 x 40 mL)で抽出する。有機抽出物を合わせ、乾燥(硫酸ナトリウム)し、濾過し、次いで、減圧濃縮して油状物を得る。カラムクロマトグラフィー(25% EtOAc / ヘキサン)によって残渣を精製し、上記化合物Bを黄色ガラス状物で得、次工程にそのまま用いる。 10

【0134】

C．N - フェニルスルホニル 5 - ヒドロキシ - 6 - メトキシインドール - 2 - カルボン酸エチル

水素バルーン中、10% Pd - Cを含む1 / 1 MeOH / EtOAc S中の化合物Bを水素化分解し、次いで、カラムクロマトグラフィー(50% EtOAc / ヘキサン)に付して、標記化合物C (77 mg、収率58%)を得る。

【0135】

D．N - フェニルスルホニル 5 - ペンチルオキシ - 6 - メトキシインドール - 2 - カルボン酸エチル 20

DMF (2 mL)中の化合物C (38 mg、0.17 mmol)、K₂CO₃ (36 mg、0.27 mmol)の溶液に、1 - プロモペンタン (27 μ L、0.21 mmol)を加え、反応物を65で18時間加熱する。さらに30 μ Lの1 - プロモペンタンを加え、反応物を85でさらに18時間加熱する。反応物を冷却し、水(10 mL)に注ぎ入れ、Et₂O (3 x 50 mL)で抽出する。有機抽出物を合わせ、乾燥(硫酸マグネシウム)し、濾過し、減圧濃縮して油状物を得る。カラムクロマトグラフィー(10% EtOAc / ヘキサン)によって残渣を精製し、標記化合物D (36 mg、収率73%)を白色結晶固体で得る。

【0136】

E．5 - ペンチルオキシ - 6 - メトキシインドール - 2 - カルボン酸塩 30

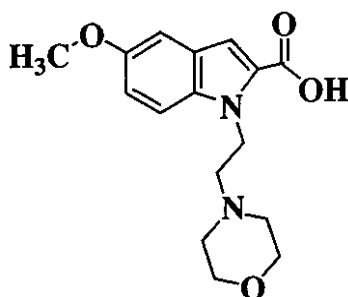
N - フェニルスルホニル 5 - ペンチルオキシ - 6 - メトキシインドール - 2 - カルボン酸エチル(化合物D)をEtOH (2 mL)中、3 NのNaOH (0.3 mL)とともに24時間還流処理し、次いで、通常のワークアップ(先に概略したように)を行い、5 - ペンチルオキシ - 6 - メトキシインドール - 2 - カルボン酸を得る。

【0137】

実施例 2

1 - [2 - (モルホリノ)エチル] - 5 - メトキシ - 2 - インドールカルボン酸塩

【化59】



A．1 - [2 - (モルホリノ)エチル] - 5 - メトキシ - 2 - インドールカルボン酸メチルエステル

DMF (2 mL)中の1 - [2 - (モルホリノ)エチル] - 5 - メトキシ - 2 - インドール 50

ルカルボン酸メチル (36 mg、0.17 mmol) および N - (2 - クロロエチル) モルホリン・塩酸塩 (39 mg、0.21 mmol) の溶液を N A H (18 mg、0.44 mmol、60% オイル分散液) に 0 にて一度に加える。氷浴を取り外し、反応混合物を室温にて 1 時間、次いで 65 にて 16 時間攪拌する。水 (2 mL) を加え、混合物を E t O A c と水に分配する。E t O A c (3 × 25 mL) で抽出し、有機抽出物を合わせ、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濾過し、減圧濃縮する。残渣をカラムクロマトグラフィー (25%、次いで 50% E t O A c / ヘキサン) によって精製し、標記化合物 A を白色固体 (32 mg、収率 58%) で得る。

【0138】

10

B. 1 - [2 - (モルホリノ) エチル] - 5 - メトキシ - 2 - カルボン酸塩

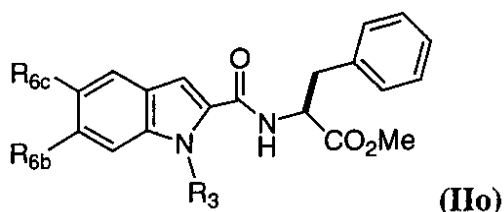
ステップ A のメチルエステル (31.2 mg、0.4 mmol) を 3 N の N a O H (0.5 mL) および E t O H (3 mL) との混合物にて 20 時間攪拌し、濃 H C l / p H 7.0 緩衝液で酸性化し、E t O A c に抽出する。抽出物を合わせ、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濾過し、次いで、減圧濃縮して実施例 2 の化合物を得る。

【0139】

実施例 3 - 12

【化 60】

20



以下の手順を用いて、式 (IIo) で示される化合物 3 - 12 を調製する [R_{6b}、R_{6c} および R₃ は下記表 1 に示すとおりである]。

一般的手順

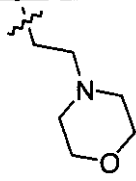
D C M (5 mL) 中のカルボン酸 (0.54 mmol)、L - フェニルアラニンメチルエステル (118 mg、0.54 mmol)、E D C (120 mg、0.6 mmol)、H O B T (82 mg、0.6 mmol) の溶液に、D I P E A (280 μL、1.6 mmol) を加え、反応混合物を室温で 7 時間攪拌する。反応混合物を D C M (50 mL) に注ぎ入れ、水 (15 mL) で洗浄する。有機層を乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濾過し、減圧濃縮する。カラムクロマトグラフィー (25%、次いで 40%、次いで 50% E t O A c / ヘキサン) によって残渣を精製し、適当なアミドを得る。

30

【0140】

【表 1】

表 1

実施例 番号	R _{6b}	R _{6c}	R ₃	化合物名	データ MS (M+H) および HPLC 保持時間 (分) および 条件
3	OMe	OPen	H	N-[[6-メトキシ-5-(ベンゾチオ)- 1H-インドール-2-イル]カルボニル] -L-フェニルアラニンメチルエステル	438.2/ 4.36 (A)
4	H	OMe	H	N-[[5-メトキシ-1H-インドール-2- イル]カルボニル]-L-フェニル アラニンメチルエステル	352.2/3.02 (A)
5	OBn	OMe	H	N-[[5-メトキシ-6-(ベンゾチオ)- (フェニルメトキシ)-1H-インドール-2- イル]カルボニル]-L-フェニルアラニン メチルエステル	459.3/3.39 (A)
6	H	OPen	H	N-[[5-(ベンゾチオ)-1H-インドール-2- イル]カルボニル]-L-フェニルアラニン メチルエステル	409.3/4.47 (A)
7	OPen	OMe	H	N-[[5-メトキシ-6-(ベンゾチオ)- 1H-インドール-2-イル]カルボニル] -L-フェニルアラニンメチルエステル	439.3/4.24 (A)
8	H	OMe		N-[[5-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インドール-2-イル] カルボニル] -L-フェニルアラニン メチルエステル	465.3/2.98 (A)
9	OMe	H	H	N-[[6-メトキシ-1H-インドール -2-イル]カルボニル]-L- フェニルアラニン メチルエステル	352.5/3.70 (A)

10

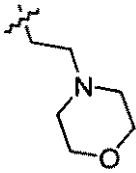
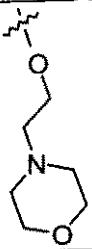
20

30

【表 2】

10	OMe	H	CH ₃	N-[(6-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル	366.2/3.87 (A)
----	-----	---	-----------------	---	-------------------

10

11	OMe	H		N-[[6-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インドール-2-イル]カルボニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル	465.2/3.06 (A)
12	H		H	N-[[5-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]-1H-インドール-2-イル]カルボニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル	451.2/2.73 (A)

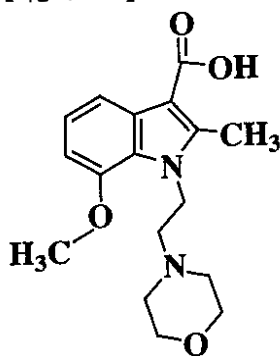
20

【0141】

実施例 13 a

1 - (4 - エチルモルホリニル) - 2 - メチル - 7 - メトキシインドール - 3 - カルボン酸

【化61】



30

A. 1 - (2 - ニトロ - 3 - メトキシフェニル) - 2 - ニトロプロパノール
マグネチックスターラーとN₂ バブラーを備えた2リットルの丸底フラスコに、2 - ニトロ - 3 - メトキシベンズアルデヒド (125.7 g、0.6939 mol)、ニトロエタン (73 g、0.97 mol)、18 - C - 6 (18 g)、イソプロパノール (420 mL) およびKF (20 g)を加える。混合物を室温で16時間攪拌する。溶媒を減圧除去して油状物を得る。イソプロパノール (100 mL) および水 (250 mL)を加える。混合物を減圧下に置き、スラリーを得る。スラリーを1時間攪拌し、濾過する。ケーキを水 (4 × 100 mL)で洗浄し、乾燥して、1 - (2 - ニトロ - 3 - メトキシフェニル) - 2 - ニトロプロパノールを、比率3 : 2のジアステレオマー混合物で得る (170.3 g、収率96%)。

40

【数1】

50

主な異性体に対する ^1H NMR

(CDCl_3) δ 1.38 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 2.94 (s,

1H), 3.92 (s, 3H), 4.90 (m, 1H), 5.08 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.05-7.52 (m, 3H) 少量の異性体

に対する ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.55 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 2.94 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 5.46 (d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.05-7.52 (m, 3H).

【 0 1 4 2 】

B . 1 - (2 - ニトロ - 3 - メトキシフェニル) - 2 - ニトロプロペン

メカニカルスターラーと N_2 バブラーを備えた 5 リットルの三つ首丸底フラスコに、 1 - (2 - ニトロ - 3 - メトキシフェニル) - 2 - ニトロプロパノール (170 g、 0.66 mol)、酢酸無水物 (450 mL)、 18 - Crown - 6 (17 g) および KF (38.25 g) を加える。反応混合物を室温で 64 時間攪拌し、次いで、氷水浴で冷却する。水 (2250 mL) をゆっくりと加える。得られるスラリーを 0 で 2 時間攪拌し、次いで、濾過する。ケーキを脱イオン水で洗浄し ($3 \times 250\text{ mL}$)、 20 時間吸引乾燥して、 1 - (2 - ニトロ - 3 - メトキシフェニル) - 2 - ニトロプロペン (150.7 g、収率 96%) を得る。

【 数 2 】

^1H NMR

(CDCl_3) δ 2.30 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.94 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H),

7.53 (シュード (pseudo) $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.89 (s, 1H).

【 0 1 4 3 】

C . 2 - メチル - 7 - メトキシインドール

2 リットルの水素添加フラスコに、 1 - (2 - ニトロ - 3 - メトキシフェニル) - 2 - ニトロプロペン (44 g、 0.1850 mol)、 10% Pd / C (4.4 g、 ~ 50% 水分)、 EtOAc (600 mL)、酢酸 (90 mL) および無水 EtOH (75 mL) を加える。 < 60 psi にて 3 時間反応混合物を水素添加し、次いで、濾過する。ケーキを EtOAc ($3 \times 100\text{ mL}$) で洗浄する。濾液を濃縮して EtOAc および EtOH を除去する。次いで、脱イオン水 (200 mL) をゆっくりと加える。得られるスラリーを室温にて 0.5 時間攪拌し、濾過する。ケーキを 1 : 2 の HOAc / H_2O ($2 \times 30\text{ mL}$)、 1 : 4 の HOAc / H_2O (50 mL)、水 ($2 \times 80\text{ mL}$) で洗浄し、 18 時間吸引乾燥して、 2 - メチル - 7 - メトキシインドール (8.3 g、収率 62%) を得る。

【 数 3 】

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.42 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.18 (シュード t,

$J=1.1\text{Hz}$, 1H), 6.57 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.97 (シュード t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=7.7\text{Hz}$,

1H), 8.10 (s, 1H).

【 0 1 4 4 】

D . 1 - [2 - (4 - モルホリノ) エチル] - 2 - メチル - 3 - メトキシメチル - 7 - メトキシインドール

N - (2 - クロロエチル) モルホリン塩酸塩 (13 g、 0.07 mol) の攪拌懸濁液に、 85% 粉末 KOH の DMSO (100 mL) 中の (13.2 g、 0.2 mol) を加える。 10 分間攪拌後、反応混合物を 100 に加熱し、次いで、この温度で 3 ~ 5 時間攪拌する。反応混合物を室温まで冷却し、水 100 mL およびエーテル 200 mL で希釈する。有機層を分離し、水性層をエーテル ($2 \times 100\text{ mL}$) で抽出する。有機層を合わせ、水 ($2 \times 100\text{ mL}$) で洗浄し、乾燥 (無水硫酸ナトリウム) し、濾過する。溶媒を減圧除去し、標記化合物 D (13.59 g、収率 99%) を明黄色油状物で得る。

【数 4】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.42 (s, 3H), 2.52 (m, 4H), 2.62 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 4.42 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.55 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 6.90 (dd, $J=7.8, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H).

【0145】

E. 1 - [2 - (4 - モルホリノ) エチル] - 2 - メチル - 3 - トリクロロアセチル - 7 - メトキシインドール塩酸塩 10

DCE (400 mL) 中のステップ D のメトキシインドール (13 g、0.048 mol) の溶液に、塩化トリクロロアセチル (26 g、0.14 mol) を加える。溶液を 6 ~ 8 時間還流し、次いで、室温まで冷却する。得られるスラリーを濾過し、エーテル (2 × 100 mL) で洗浄し、乾燥して、標記メトキシインドール塩酸塩 (21 g、収率 94 %) を得る。

【数 5】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.85 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 4.05 (m, 5H), 4.32 (m, 2H), 5.15 (m, 2H), 6.75 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.15 (dd, $J=7.8, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H). 20

【0146】

F. 1 - [(4 - モルホリノ) エチル] - 2 - メチル - 7 - メトキシインドール - 3 - カルボン酸

THF (100 mL) 中のステップ E の化合物 (19 g、0.048 mol) の溶液に、NaOH 溶液 (100 mL、1 N、0.1 mol) を加える。反応混合物を約 1 ~ 2 時間攪拌する。得られるスラリーを濾過し、エーテル (2 × 50 mL) で洗浄する。濾液を分液ロートに移し、相を分離する。水性層をエーテル (2 × 100 mL) で洗浄する。ケーキと水性層を合わせ、pH を 6 N 塩酸で 4 に調節する。スラリーを濾過し、エーテル (2 × 100 mL) で洗浄し、固体を乾燥して、標記カルボン酸 (15 g、収率 95 %) を得る。 30

【数 6】

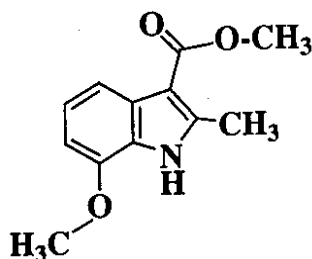
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.44 (s, 3H), 2.58 (s, 2H), 2.72 (s, 4H), 3.56 (s, 4H), 3.90 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 6.67 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.00 (dd, $J=7.8, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H).

【0147】

実施例 13b

2 - メチル - 3 - メトキシカルボニル - 7 - メトキシインドール 40

【化 62】



A. 2-メチル-3-トリクロロアセチル-7-メトキシインドール

マグネチックスターラーとN₂ バブラーを備えた2リットルの丸底フラスコに、2-メチル-7-メトキシインドール(12g、74mmol)、アセトニトリル(125mL)およびコリジン(15mL、113mmol)を加える。混合物を攪拌して溶液を得、氷水浴で冷却する。塩化トリクロロアセチル(14mL、112mmol)を加える。冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で3時間攪拌する。次いで、1Nの塩酸(500mL)を10分かけて加える。得られるスラリーを室温で30分攪拌し、濾過する。ケーキを脱イオン水(3×50mL)で洗浄し、17時間吸引乾燥して、2-メチル-3-トリクロロアセチル-7-メトキシインドール(22.8g、収率96%)を得る。

【数7】

10

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.79 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.71 (d, J=7.9Hz, 1H),

7.19 (dd, J=7.9, 8.4Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.92 (s, 1H).

【0148】

B. 2-メチル-3-メトキシカルボニル-7-メトキシインドール

マグネチックスターラーとN₂ バブラーを備えた1リットルの丸底フラスコに、2-メチル-3-トリクロロアセチル-7-メトキシインドール(22.8g、74.37mmol)およびMeOH(150mL)を加える。混合物を室温で攪拌してスラリーを得る。KOH(42.5重量%、2mL)を加え、反応物を5分間攪拌する。塩酸(0.1N、500mL)を滴下する。スラリーを室温で1時間攪拌し、濾過する。ケーキを脱イオン水(3×30mL)で洗浄し、18時間吸引乾燥して、2-メチル-3-メトキシカルボニル-7-メトキシインドール(15.57g、収率96%)を得る。

20

【数8】

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.71 (s,

3H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.63 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.12 (dd, J=7.9, 8.0Hz, 1H),

7.66 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.84 (s, 1H).

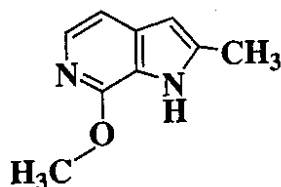
【0149】

30

実施例14

2-メチル-7-メトキシ-6-アザインドール

【化63】



2-メトキシ-3-ニトロ-4-メチルピリジン(200mg、1.2mmol)およびジメチルアセトアミドジメチルアセタール(0.5mL)を130℃で18時間加熱する。反応混合物を冷却し、減圧濃縮して深い紫赤色の油状物を得る。ベンゼン(4mL)および10%Pd/C(25mg)を加え、溶液を45psiで18時間水素添加する(Parr装置)。赤色が消滅する。シリカゲルクロマトグラフィー(20%EtOAc/ヘキサン)によって粗反応混合物を直接精製し、2-メチル-7-メトキシ-6-アザインドール(112mg、収率57%)を得る。LC-MS 163.1、M+H。

40

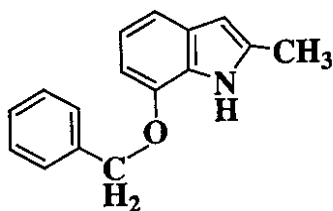
【0150】

実施例15

2-メチル-7-ベンジルオキシインドール

【化64】

50



A. 2-メチル-7-ヒドロキシインドール

塩化メチレン (20 mL) 中の 2-メチル-7-メトキシインドール (814 mg、5.0 mmol) の溶液に、 BBr_3 (15 mL、15 mmol、1 M 塩化メチレン溶液) を 0 にて加え、次いで、氷浴を取り外し、3 時間攪拌する。氷を加え、反応混合物を水 (30 mL) で希釈する。水性層を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濾過し、減圧濃縮する。ショートシリカゲルカラム (20%、次いで 50% EtOAc / ヘキサン) を通過させて残渣を精製し、2-メチル-7-ヒドロキシインドール (収率 99%) を不安定な固体で得る。

【0151】

B. 2-メチル-7-ベンジルオキシインドール

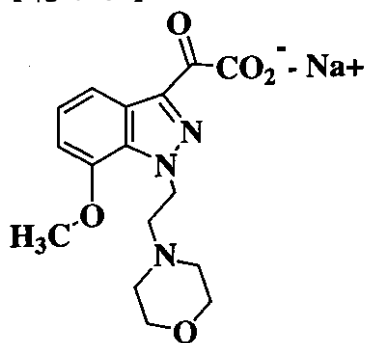
ステップ A の化合物に、アセトン (15 mL)、次いで臭化ベンジル (670 μL 、5.6 mmol) および CS_2SO_3 (1.8 g、5.6 mmol) を加え、反応混合物を室温で 18 時間攪拌する。 BnBr (140 μL) および CS_2SO_3 (380 mg) の第 2 アリコートを加え、24 時間攪拌する。反応混合物を EtOAc および水に加え、層を分離し、水性層をさらに EtOAc (3 × 50 mL) で抽出する。有機抽出物を合わせ、1 N の NaOH および水で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、減圧濃縮する。カラムクロマトグラフィー (ヘキサン、次いで 5% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、2-メチル-7-ベンジルオキシインドール (898 mg、収率 81%) を不安定な固体で得る。 $^1\text{H NMR}$ 不純; 238.17、 $\text{M} + \text{H}$ 。

【0152】

実施例 16

7-メトキシ-1-モルホリノエチルインダゾール-3-カルボン酸ナトリウム塩

【化65】



A. 3-メトキシ-2[(tert-ブチルオキシ)アミノ]フェニル酢酸ジメチルアセトアミド

3-メトキシ-2[(tert-ブチルオキシ)アミノ]フェニル酢酸 (8.3 g、30 mmol) および $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$ (8.51 g、44.4 mmol) の溶液に、DMF (90 mL) 中の 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (4.80 g、35.5 mmol) および DMA $\cdot \text{HCl}$ (9.7 g、120 mmol) を室温にて加える。DIPEA (26 mL、148 mmol) を加え、得られる溶液を 48 時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮し、得られる油状物を DCM (350 mL) に溶解し、水性 1 N NaOH (3 × 125 mL)、6% 水性クエン酸溶液 (3 × 100 mL)、水 (100 mL) および食塩水 (100 mL) で洗浄する。乾燥 (無水硫酸ナトリウム) 後、得られる溶液をデカントし、回転蒸発器にて濃縮して、赤味がかかったオレンジ色の油状物を粗生成物として得る。この物質を Et_2O (約 100 mL) に溶解し、回転蒸発器にて再濃縮して、得られる黄色固

体を次いで、35 mL 部のヘキサンで2回トリチュレートして残留DMFを除去する。得られる固体を減圧乾燥して、標記化合物A (7.1 g、収率78%)を黄色固体で得る。LC-MS (MH⁺ 309.2)。

【0153】

B. 7-メトキシ-3-ジメチルアミドインダゾール

4%水性酢酸中の化合物A (1.3 g、4.12 mmol)の攪拌溶液に、95 にて、水 (1.4 mL) 中の亜硝酸ナトリウム (0.85 g、12.4 mmol) の水性溶液を2時間かけて加える。添加完了後、HPLC分析により、基質のほとんど完全な消費が示される。反応混合物を室温まで冷却し、回転蒸発器で濃縮し、得られる固体を約30 mLの水に懸濁する。減圧濾過にて生成物を集め、水 (20 mL) で洗浄し、減圧乾燥して、10
上記表記化合物B (0.74 g、収率82%)を黄色固体で得る。

【0154】

C. 7-メトキシ-1-モルホリノエチル-3-ジメチルアミドインダゾール

無水DMF (5 mL) 中の化合物B (2.50 g、2.50 mmol) および4-(2-クロロエチル)モルホリン (0.75 g、5.0 mmol) の室温溶液に、水素化ナトリウム60%分散液 (0.2 g、5.00 mmol) を2回にわけて10分かけて加える。反応混合物を室温で14時間攪拌し、次いで、さらに0.75 g (5.00 mmol) の4-(2-クロロエチル)モルホリンを加え、混合物を40 さらに2時間加熱する。混合物をEtOAc (4×30 mL) で抽出し、抽出物を合わせ、水 (3×7 mL)、食塩水 (7 mL) で洗浄し、次いで、乾燥 (無水硫酸ナトリウム) し、デカントし、減圧濃縮して黄色液体を得、静置すると部分的に固化する。この物質を20 mL 部のヘキサンで3回トリチュレートし、残りの白色固体を減圧乾燥 (硫酸マグネシウム) して、標記化合物C (0.60 g、収率72%)を得る。LC-MS (MH⁺ 333.3)。

【0155】

D. 7-メトキシ-1-モルホリノエチルインダゾール-3-カルボン酸ナトリウム塩
化合物C (0.10 g、0.301 mmol) に、3Nの水性KOH (0.5 mL) およびEtOH (0.5 mL) を加え、得られる溶液を80 で16時間加熱し、次いで、室温まで冷却し、濃縮する。残渣を水 (5 mL) に溶解し、1N水性HClを加えてpH7にシリカゲル、次いで再濃縮する。得られる残渣を水 (5 mL) に再溶解し、数滴の1N水性NaOHを加えて塩基性 (pH < 10) にする。水性溶液を濃縮し、残留固体をトルエンで処理し、当業者類縁を蒸発させて、残渣を塩化メチレン (~10 mL) に溶解する。得られる溶液を乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濾過し、減圧濃縮して標記カルボン酸塩D (0.079 g、収率80%)を白色固体で得る。LC-MS (MH⁺ 306.2)。

【0156】

実施例 17-66

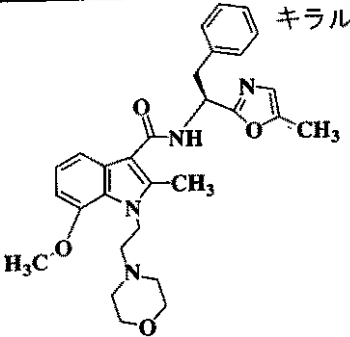
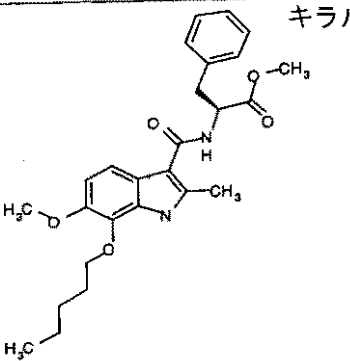
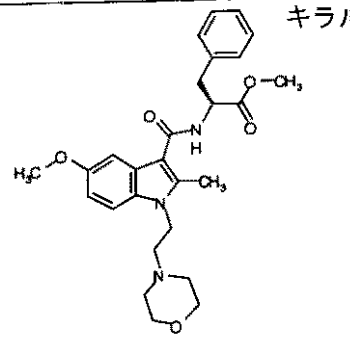
一般的手順

表2に示す実施例17-66の化合物を以下の手順で調製する。DCE (3 mL) 中のカルボン酸 (15.9 mg、0.05 mmol) の溶液に、塩化チオニル (18 mg、0.15 mmol) を加える。混合物を窒素下、室温にて3時間攪拌する。DCE (2 mL) 中のアミン (0.1 mmol) を加え、混合物を2時間攪拌し、酢酸無水物 (0.1 mmol) を加える。0.5時間後、反応物に0.5NのNaOH水溶液を加えて反応を停止する。有機層を陽イオン交換樹脂に装填し、樹脂をMeOH (20 mL)、次いで2M NH₃ / MeOHで洗浄し、次いで、塩基性溶液を蒸発させて、以下のアミドを得る。

【0157】

【表3】

表 2

実施例 番号	構造	化合物名	データ MS (M+H)/ HPLC 保持時間 (分) および 条件
17		7-メトキシ-2-メチル-N- [(1S)-1-(5-メチル-2- オキサゾリル)-2- フェニルエチル]- 1-[2-(4-モルホリニル) エチル]-1H-インドール-3- カルボキサミド	503.3/ 3.14 (A)
18		N-[[6-メトキシ-2-メチル -7-(ペンチルオキシ)- 1H-インドール -3-イル]カルボニル]-L- フェニルアラニン メチルエステル	453.29/ 4.44 (A)
19		N-[[5-メトキシ-2-メチル-1- [2-(4-モルホリニル)エチル]- 1H-インドール -3-イル]カルボニル]-L- フェニルアラニン メチルエステル	480.36/ 2.94 (A)

【 0 1 5 8 】

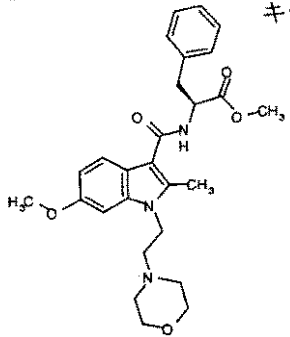
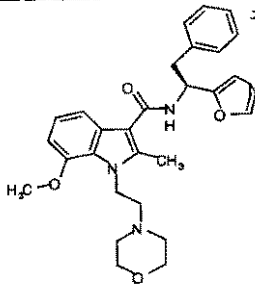
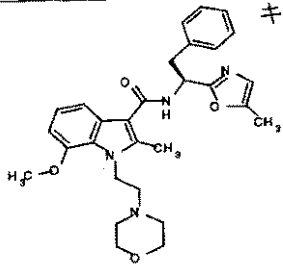
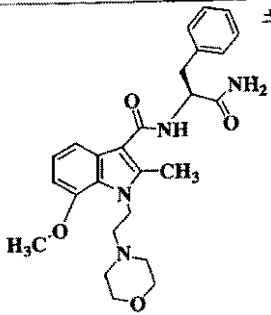
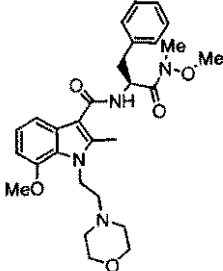
【 表 4 】

10

20

30

40

20		キラル N-[[6-メトキシ-2-メチル-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インドール-3-イル]カルボニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル	480.33/ 3.09 (A)
21		キラル 7-メトキシ-2-メチル-N-[(1S)-1-(5-オキサゾリル)-2-フェニルエチル]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インドール-3-カルボキサミド	489.2/2. 94 (A)
22		キラル 7-メトキシ-2-メチル-N-[(1S)-1-(5-メチル-2-オキサゾリル)-2-フェニルエチル]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インドール-3-カルボキサミド	503.3/ 3.19 (A)
23		キラル N-[[7-ヒドロキシ-2-メチル-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インドール-3-イル]カルボニル]-L-フェニルアラニン	465.49/ 2.73 (A)
24		N-メトキシ-N²-[[7-メトキシ-2-メチル-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インドール-3-イル]カルボニル]-N-メチル-L-フェニルアラニン	509.50/ 3.15 (A)

10

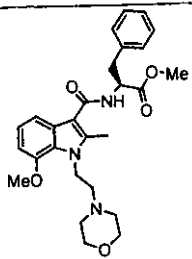
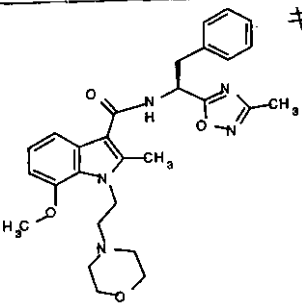
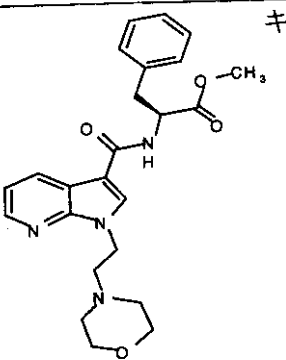
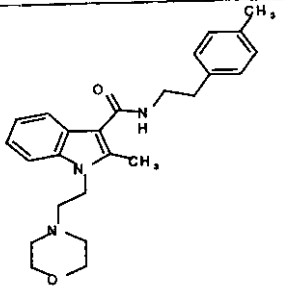
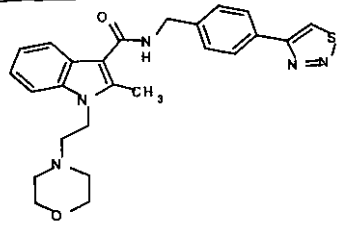
20

30

40

【 0 1 5 9 】

【 表 5 】

25		N-[[2,7-ジメチル -1-[2-(4-モルホリニル) エチル]-1H-インドール-3-イル] カルボニル]-L-フェニルアラニン メチルエステル	462.6/ 3.14 (A)
26		キラル 7-メトキシ-2-メチル-N- [(1S)-1-(3-メチル-1,2,4- オキサジアゾール-5-イル) -2-フェニルエチル]-1-[2- (4-モルホリニル)エチル] -1H-インドール-3- カルボキサミド	503.6/ 2.50 (A)
27		キラル N-[[1-メチル-5-(ペンチル オキシ)-1H-インドール -2-イル]カルボニル]-L- フェニルアラニンメチルエステル	333.2/ 2.77 (A)
28		2-メチル-N-[2-(4- メチルフェニル)エチル]-1-[2- (4-モルホリニル)エチル] -1H-インドール-3- カルボキサミド	406.24/ 3.30 (B)
29		2-メチル-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N- [[4-(1,2,3-チアジアゾール -4-イル)フェニル]メチル] -1H-インドール-3- カルボキサミド	462.24/ 2.82 (B)

10

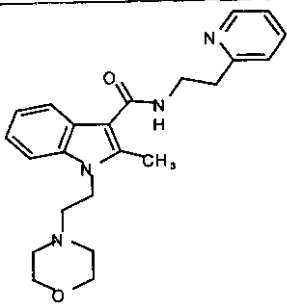
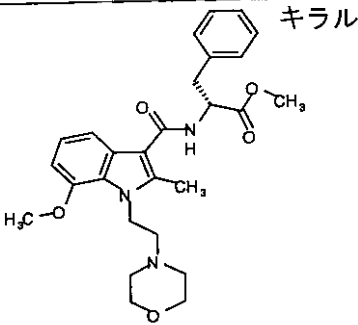
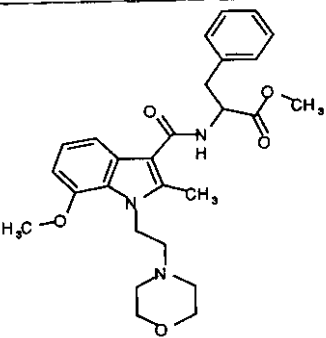
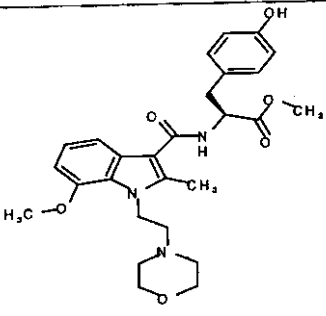
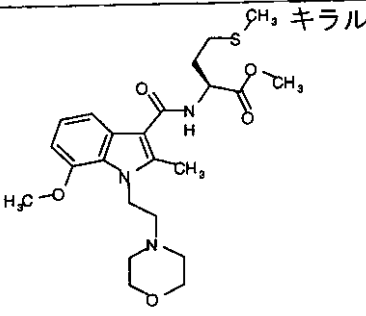
20

30

40

【 0 1 6 0 】

【 表 6 】

30		2-メチル-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N- [2-(2-ピリジニル)エチル] -1H-インドール-3- カルボキサミド	393.26 / 1.41 (B)
31		キラル N-[[7-メトキシ-2-メチル-1- [2-(4-モルホリニル)エチル] -1H-インドール-3-イル] カルボニル]-D-フェニルアラニン メチルエステル	480.5/ 3.10(A)
32		N-[[7-メトキシ-2-メチル-1- [2-(4-モルホリニル)エチル] -1H-インドール-3-イル] カルボニル]-DL-フェニル アラニン メチルエステル	480.5/ 3.10(A)
33		N-[[7-メトキシ-2-メチル -1-[2-(4-モルホリニル) エチル]-1H-インドール -3-イル]カルボニル] -L-チロシンメチルエステル	495.6/ 2.66 (A)
34		キラル N-[[7-メトキシ-2-メチル -1-[2-(4-モルホリニル) エチル]-1H-インドール -3-イル]カルボニル] -L-メチオニンメチルエステル	464.6/ 2.72 (A)

10

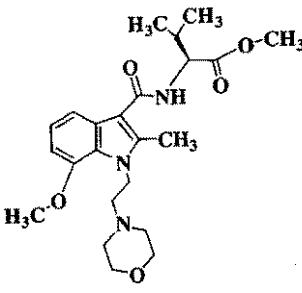
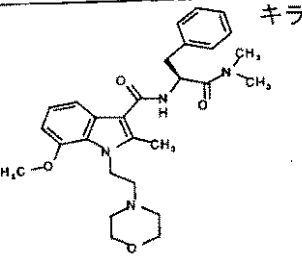
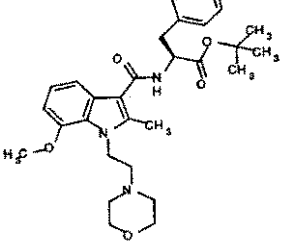
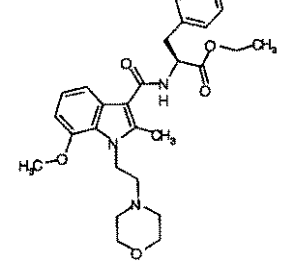
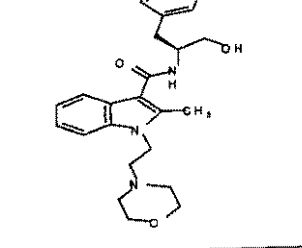
20

30

40

【 0 1 6 1 】

【 表 7 】

35		N-[[7-メトキシ-2-メチル-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インドール-3-イル]カルボニル]-L-バリンメチルエステル	446.7 3.12 (A)
36		キラル N^2-[[7-メトキシ-2-メチル-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インドール-3-イル]カルボニル]-N,N-ジメチル-L-フェニルアラニン アミド	493.4 2.97 (A)
37		キラル N-[[7-メトキシ-2-メチル-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インドール-3-イル]カルボニル]-L-フェニルアラニン 1,1-ジメチルエチルエステル	422.8 3.61 (A)
38		キラル N-[[7-メトキシ-2-メチル-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インドール-3-イル]カルボニル]-L-フェニルアラニン エチルエステル	494.4 3.28 (A)
39		キラル (1S)-N-[1-(ヒドロキシメチル)-2-フェニルエチル]-2-メチル-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インドール-3-カルボキサミド	422.31 2.60 (A)

10

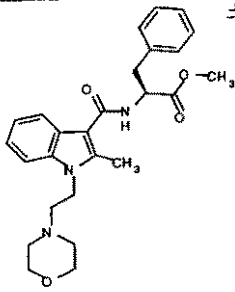
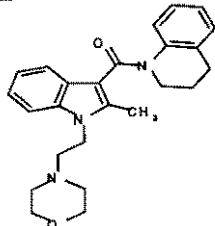
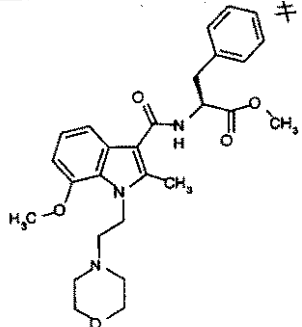
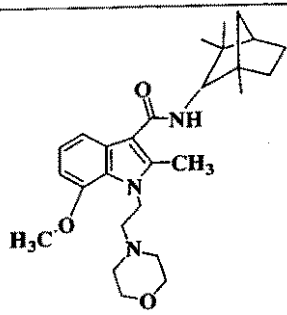
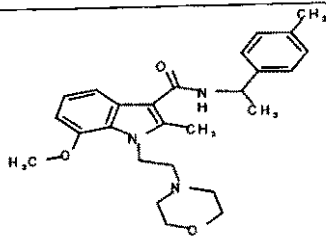
20

30

40

【 0 1 6 2 】

【 表 8 】

40		キラル N-[[2-メチル-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]- 1H-インドール-3-イル] カルボニル]-L-フェニルアラニン メチルエステル	450.38 2.97 (A)
41		1,2,3,4-テトラヒドロ-1- [[2-メチル-1-[2-(4- モルホリニル)エチル] -1H-インドール-3-イル] カルボニル]キノリン	404.40 3.07 (A)
42		キラル N-[[7-メトキシ-2-メチル -1-[2-(4-モルホリニル) エチル]-1H-インドール-3 -イル]カルボニル]-L- フェニルアラニン メチルエステル	480.39 3.05 (A)
43		7-メトキシ-2-メチル-1- [2-(4-モルホリニル) エチル]-N-(1,3,3-トリメチル -ビシクロ[2.2.1]ヘプタン -2-イル)-1H-インドール-3- カルボキサミド	455.51 3.80 (A)
44		7-メトキシ-2-メチル-3- [1-(4-メチルフェニル) エチル]-1-[2-(4-モルホリニル) エチル]-1H-インドール-3- カルボキサミド	437.4 3.26 (A)

10

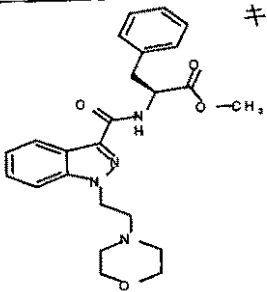
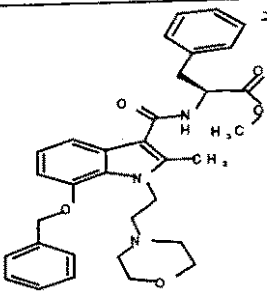
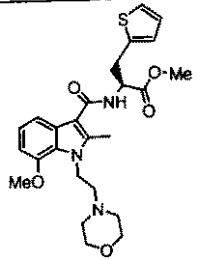
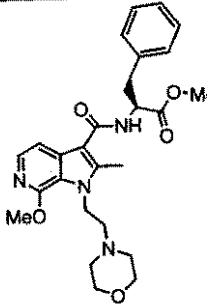
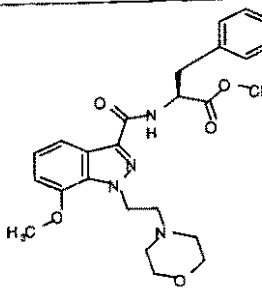
20

30

40

【 0 1 6 3 】

【 表 9 】

45	 キラル	N-[1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-イル]カルボニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル	436.5 (A)
46	 キラル	N-[[7-ベンジルオキシ-2-メチル-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インドール-3-イル]カルボニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル	555.7 3.60 (A)
47		(αS)-α-[[[7-メトキシ-2-メチル-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インドール-3-イル]カルボニル]アミノ]-2-チオフェンプロパン酸メチルエステル	486.5 3.00 (A)
48		N-[[7-メトキシ-2-メチル-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-6-アザ-1H-インドール-3-イル]カルボニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル	480.6 2.58 (A)
49	 キラル	N-[[7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-イル]カルボニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル	466.5 (A)

10

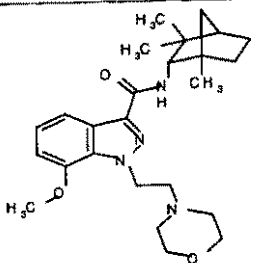
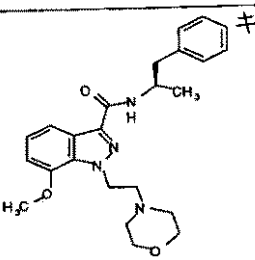
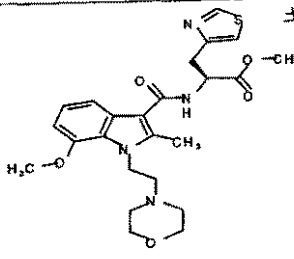
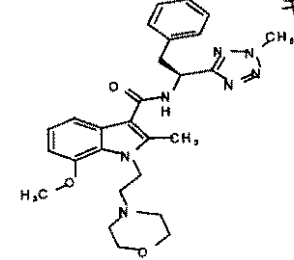
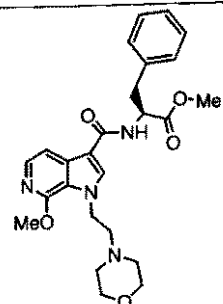
20

30

40

【 0 1 6 4 】

【 表 1 0 】

50		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]- N-(1,3,3-トリメチルビスクロ [2.2.1]ヘプタン-2-イル)-1H -インダゾール-3- カルボキサミド	440.6 (A)
51		キラル N-[[7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インダゾール-3-イル] カルボニル]-R- アンフェタミド (amphetamine)	422.5 (A)
52		キラル (αS)-α-[[[7-メトキシ-2- メチル-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インドール-3-イル] カルボニル]アミノ]-2- チアゾールプロパン酸 メチルエステル	487.2 2.44 (A)
53		キラル 7-メトキシ-2-メチル-N-[(1S) -1-(3-メチル)-テトラゾリル] -2-フェニルエチル]-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インドール-3-カルボキサミド および 7-メトキシ-2-メチル- N-[(1S)1-(2-メチル)- テトラゾリル] -2-フェニルエチル]-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インドール-3-カルボキサミド (1:1混合物)	503.6 (A)
54		N-[[7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H -インドール-3-イル] カルボニル]-L- フェニルアラニンメチル エステル	465.6 (A)

10

20

30

40

【 0 1 6 5 】

【 表 1 1 】

55		N-[[7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インダゾール-3-イル] カルボニル]-1-ナフチル アミド	430.5 (A)
----	--	--	--------------

10

56		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N- (1,3,3-トリメチルビシクロ [2.2.1]ヘプタン-2-イル)- 1H-インドール-3- カルボキサミド	439.6 (A)
57		2-メチル-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N- (1,3,3-トリメチル ビシクロ[2.2.1]ヘプタン -2-イル)-1H-ピロール- 3-カルボキサミド	374.41 3.28 (A)
58		2,5-ジメチル-N-[(1R)- 1-メチル-2-フェニルエチル] -1-[2-(4-モルホリニル) エチル]-1H-ピロール-3- カルボキサミド	370.28 2.64 (A)
59		N-[[2,5-ジメチル-1-[2- 4-モルホリニル)エチル] -1H-ピロール-3-イル] カルボニル]-L-フェニルアラニン メチルエステル	414.26 2.49 (A)

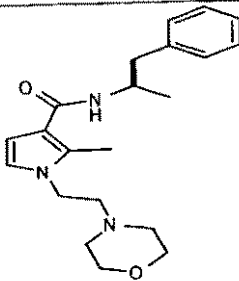
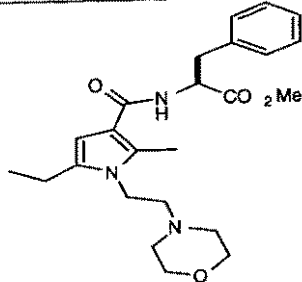
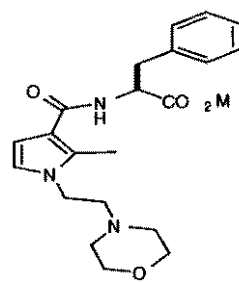
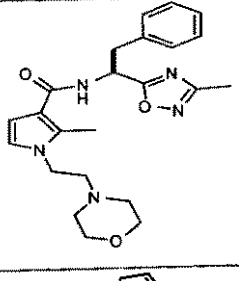
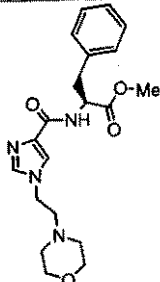
20

30

40

【 0 1 6 6 】

【 表 1 2 】

60		2-メチル-N-[(1R)-1-メチル-2-フェニルエチル]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-ピロール-3-カルボキサミド	356.31 2.46 (A)
61		N-[[5-エチル-2-メチル-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-ピロール-3-イル]カルボニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル	428.29 2.88 (A)
62		N-[[2-メチル-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-ピロール-3-イル]カルボニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル	400.28 2.48 (A)
63		2-メチル-N-[(1S)-1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-フェニルエチル]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-ピロール-3-カルボキサミド	504.35 3.10 (A)
64		N-[[1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-イミダゾール-4-イル]カルボニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル	387.30 2.33 (A)

10

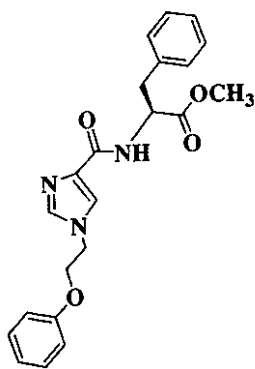
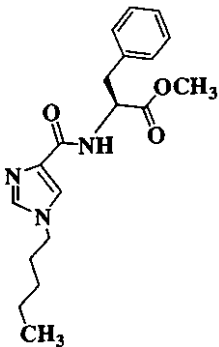
20

30

40

【 0 1 6 7 】

【 表 1 3 】

65		キラル	N-[[1-(2-フェノキシエチル)-1H-イミダゾール-4-イル]カルボニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル	394.25 2.87 (B)
66		キラル	N-[(1-ペンチル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル	344.29 3.39 (A)

10

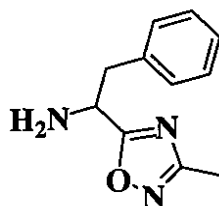
20

【0168】

実施例 67

(R)-1-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-2-フェニルエチルアミン

【化66】



30

A. (R)-[1-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-2-フェニルエチル]カルバミン酸tertブチルエステル

塩化メチレン(20 mL)中のN-Boc-L-フェニルアラニンの溶液に、塩化メチレン(20 mL)中のDCC(780 mg、3.8 mmol)を0 にてカニューレによって加える。反応混合物を1時間攪拌し、沈殿を濾去し、濾液を濃縮乾固する。アセトアミドキシム(195 mg、2.64 mmol)およびピリジン(20 mL)を加え、反応混合物を1.5時間、次いで室温で16時間加熱還流する。反応混合物をEtOAc(50 mL)に注ぎ入れ、10%クエン酸(3×25 mL)で洗浄する。有機層を乾燥(硫酸ナトリウム)し、濾過し、減圧濃縮する。カラムクロマトグラフィー(25%、EtOAc/ヘキサン)によって精製し、(R)-[1-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-2-フェニルエチル]カルバミン酸tertブチルエステル(790 mg、収率99%)を得る。304.22、M+H。

40

【0169】

B. (R)-1-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-2-フェニルエチルアミン

ステップAのカルバミン酸エステルに、無水ジオキサン(10 mL)中の4NHClを加え、混合物を4時間攪拌する。反応混合物を濃縮乾固し、10% HCl(100 mL)

50

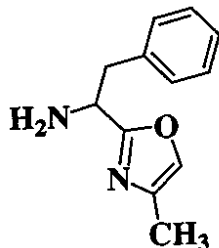
に溶解し、塩化メチレン (2 × 50 mL) で洗浄する。3 N NaOH で水性層を塩基性にし、塩化メチレン (3 × 50 mL) で抽出する。有機抽出物を合わせ、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濾過し、減圧濃縮して、標記実施例 67 の化合物 (506 mg、収率 94%) を得る。204.18、M + H。

【0170】

実施例 68

4 - メチル - 2 - [[1 - フェニル - 2 - L - アミノ] エチル] オキサゾール

【化 67】



10

A . C B Z - L - フェニルアラニル - 1 - アミノ - 2 - プロパノール

C B Z - L - フェニルアラニン (300 mg、1 mmol)、BOP 試薬 (660 mg、1.5 mmol)、NMM (570 mg、5 mmol) および 1 - アミノ - 2 - プロパノール (113 mg、1.5 mmol) を DMF (20 mL) 中で混合する。混合物を攪拌し、50 にて一夜加熱し、EtOAc (30 mL) を加えて反応を停止し、NaHCO₃ (飽和水溶液)、NaHSO₄ (飽和水溶液) および水で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、標記化合物 A (330 mg) を得る。

20

【0171】

B . C B Z - L - フェニルアラニル - 1 - アミノ - 2 - オキシ - プロパン

塩化メチレン (5 mL) に COCl₂ の 0.2 M 塩化メチレン溶液を加え、-78 に冷却し、次いで、DMSO (0.5 mL) を滴下し、混合物を -78 で 0.5 時間攪拌する。ステップ A からの粗生成物 (330 mg) を DMSO (2 mL) に溶解し、塩化メチレン (4 mL) を加え、反応混合物を -78 にて 1 時間攪拌し、次いで、室温にて 1 時間攪拌する。混合物を塩化メチレン (20 mL) に加え、NaHCO₃ および NaHSO₄ および水で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、溶媒を蒸発させて標記化合物 B (340 mg) を粗生成物として得る。

30

【0172】

C . 4 - メチル - 2 - [[1 - フェニル - 2 - (C B Z) - L - アミノ] エチル] オキサゾール

化合物 B を POCl₃ (10 mL) に溶解し、混合物を窒素下、室温にて一夜攪拌する。反応混合物を氷冷した 1 N NaOH 溶液に注意深く注ぎ入れ、EtOAc で抽出し、食塩水で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、溶媒を蒸発させて粗化合物 C (312 mg) を得る。

【0173】

D . 4 - メチル - 2 - [[1 - フェニル - 2 - L - アミノ] エチル] オキサゾール

化合物 C (312 mg) を MeOH に溶解し、次いで、10% Pd / 炭素触媒により室温にて一夜水素添加する。混合物を濾過し、蒸発させる。粗生成物を陽イオン交換樹脂にて精製し、化合物 D (実施例 68) (100 mg) を黄色油状物で得る。

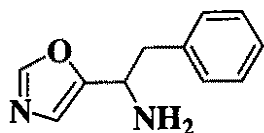
40

【0174】

実施例 69

4 - [[1 - フェニル - 2 - L - アミノ] エチル] オキサゾール

【化 68】



トリメチルシリルメチルイソシアニド (500 mg、4.4 mmol) の溶液を窒素下、
 -78 に冷却する。N-BuLi (1.6 M、2.9 mL、4.6 mmol) を10分
 にわたって加え、混合物を -78 にて15分攪拌し、THF (2 mL) 中の Boc-L
 -フェニルアラニン (490 mg、1.80 mmol) の溶液を10分にわたって加える
 。 -78 にて10分攪拌を続け、反応物を15分で0 に温める。AcOH (0.26
 mL、4.6 mmol) を加えた後、濃縮して、4-[[1-フェニル-2-L-アミノ
]エチル]オキサゾール (粗生成物、300 mg) を得る。この化合物を塩化メチレン (10
 mL) に溶解し、ジオキサン (4 mL) 中の 4N HCl を加え、次いで、混合物を室
 温にて3時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、塩化メチレンを添加し、蒸発させて、標記化
 合物 (100 mg、塩酸塩) を得る。

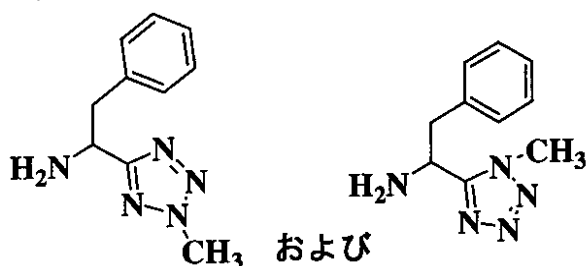
10

【0175】

実施例 70

1-[2-フェニル-L-アミノ]エチル]-2-メチルテトラゾールおよび
 1-[2-フェニル-L-アミノ]エチル]-3-メチルテトラゾール (1:1)
 【化69】

20



A. Boc-L-フェニルアラニルアミド

クロロギ酸 i-ブチル (0.66 mL、5 mmol) を塩化メチレン (25 mL) 中の B
 oc-L-フェニルアラニン (1.38 g、5 mmol) および NMM (0.55 mL、5 m
 mol) の溶液に -78 にて加える。 -20 で20分攪拌した後、2 M アンモニア/
 MeOH (25 mL) を加える。5分後、反応混合物を EtOAc (100 mL) および
 水 (100 mL) に分配する。有機層を飽和 KHSO₄ 溶液 (100 mL)、水 (100
 mL)、飽和 NaHCO₃ 溶液 (100 mL) および食塩水 (100 mL) で洗浄する。
 乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濃縮して生成物 A (1.33 g、収率 99%) を白色固体
 で得る。

30

【0176】

B. [[2-フェニル-1-L-(tert-ブチルオキシ)アミノ]エチル]ニトリル
 THF (50 mL) 中の化合物 A (1.30 g、4.9 mmol) および (メトキシカル
 ボニルスルファモイル) トリエチルアンモニウム水酸化物内部塩 (1.7 g、7.4 m
 mol) の混合物を室温で1時間攪拌する。THF を減圧除去した後、残渣を 5 × 5 cm
 のシリカゲルプラグで濾過し、EtOAc:ヘキサン (1:1) で洗浄する。濾液を濃縮
 して、化合物 B (1.19 g、収率 99%) を白色固体で得る。

40

【0177】

C. 1-[2-フェニル-1-L-(tert-ブチルオキシ)アミノ]エチル]テト
 ラゾール

トルエン (8.6 mL、15 mmol) 中の 1.8 M 塩化ジエチルアルミニウムの冷 (-
 78) 溶液に、塩化メチレン (20 mL) 中の化合物 B (1.19 g、4.8 mmol)
 およびアジドトリメチルシラン (2.4 mL、17 mmol) の溶液を15分にわた
 って滴下する。室温までゆっくりと温めた後、反応混合物を18時間攪拌する。5% AcO

50

H / MeOH (30 mL) を注意深く少しずつ加え、反応を停止する。添加完了後、得られる混合物を EtOAc (150 mL) および水 (150 mL) に分配する。有機層を水 (150 mL) および食塩水 (150 mL) で洗浄する。乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濃縮して化合物 C (884 mg、収率 64%) を白色粉末で得る。

【0178】

D . 3 および 2 - メチル - 1 - [[2 - フェニル - 1 - L - (tert - ブチルオキシ) アミノ] エチル] テトラゾール

DMF (2 mL) 中の化合物 C (400 mg、1.4 mmol)、K₂CO₃ (250 mg、1.8 mmol) およびヨードメタン (256 mg、1.8 mmol) の混合物を室温にて 3 時間攪拌する。反応混合物を EtOAc (100 mL) および水 (100 mL) に分配した後、有機層を水 (2 × 100 mL) および食塩水 (100 mL) で洗浄する。乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濃縮して化合物 D (405 mg、収率 96%) (標記化合物の 1 : 1 混合物) を明黄色固体で得る。

10

【0179】

E . 1 - [2 - フェニル - L - アミノ] エチル] - 2 および 3 - メチルテトラゾール

EtOAc (10 mL) 中の化合物 D (400 mg、1.3 mmol) および 4 N HCl / ジオキサン (3 mL、12 mmol) の混合物を室温にて 18 時間攪拌する。濃縮し、エチルエーテルでトリチュレートして実施例 70 の化合物の 1 : 1 混合物 (300 mg、収率 96%) を塩酸塩で得る。

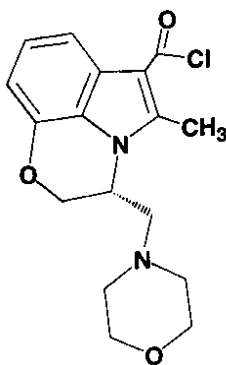
20

【0180】

実施例 71

(3S) - 2 , 3 - ジヒドロ - 5 - メチル - 3 - (4 - モルホリニルメチル) - N - ピロロ [1 , 2 , 3 - de] - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - カルボン酸塩化物

【化 70】



30

A . 2 - メチル - 7 - ヒドロキシインドール

氷浴で冷却した塩化メチレン (100 mL) 中の 2 - メチル - 7 - メトキシインドール (5 g、34 mmol) に、希釈しない BBr₃ (9.5 mL、100 mmol) をゆっくりと加える。反応混合物を室温まで温め、次いで、さらに 12 時間攪拌する。 - 10 に冷却後、MeOH (32 mL) を加えて反応を停止し、溶媒を減圧除去する。残渣を Et₂O でトリチュレートし、濾過して化合物 A (6.86 g、収率 95%) を HBr 塩として明褐色固体で得る。HPLC 保持時間 2.7 分 (A)。

40

【0181】

B . 2 - メチル - 7 - ((R) - 2 , 3 - オキシ) プロピルオキシインドール

0 に冷却した THF (40 mL) 中の化合物 A (2.8 g、20 mmol) に新たに蒸留した (R) - (+) - グリシドール (2.7 mL、41 mmol) および PPh₃ (g、mmol) を加え、次いで、DEAD (7.4 mL、47.0 mmol) をゆっくりと加える。反応物を室温まで温め、さらに 12 時間攪拌し、次いで、溶媒を減圧除去し、粗混合物をカラムクロマトグラフィーによって精製して化合物 B (1.74 g、収率 42.4%) を濃厚な油状物で得る。HPLC 保持時間 3.3 分。化合物 B は、40 にて塩基として K₂CO₃ を用いる、EtOH 中の化合物 A と (R) - (-) - エピクロロヒドリ

50

ンとの反応によっても得ることができ、精製後、73%の化合物Bを得る。

【0182】

C. 2-メチル-7-(3-モルホリノ-2-(S)-ヒドロキシ)プロピルオキシインドール

THF(5mL)中の化合物Bに、モルホリン(8mL)を加え、混合物を60℃で1.5時間加熱する。室温まで冷却した後、水を加え、EtOAcで抽出する。EtOAcを飽和NaClで洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)する。溶媒を減圧除去して体積を小さくし、Et₂Oを加えて生成物を結晶化する。濾過し、化合物C(1.65g、収率67%)を淡い色の固体で得る。HPLC保持時間2.31分(A)。

【0183】

D. 2-メチル-7-[3-モルホリノ-2(S)-(メチルスルホニル)プロピルオキシ]インドール

0℃に冷却した塩化メチレン(30mL)中の化合物C(1.6g、5.48mmol)にTEA(1.5mL、11mmol)を加え、次いで塩化メタンスルホニルをゆっくりと加える。反応物を0℃にて0.5時間攪拌し、次いで、氷冷水に加えて、塩化メチレンで抽出する。有機層を飽和NaClで洗浄し、次いで乾燥(硫酸マグネシウム)する。溶媒を減圧除去し、次いで、無水THFを加え、2回減圧除去する。粗物質をさらに精製することなく、すぐに次のステップに用いる。HPLC保持時間2.6分(A)。

【0184】

E. (3S)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-(4-モルホリニルメチル)-N-ピロロ[1,2,3-de]-1,4-ベンゾキサジン 20

氷浴で冷却した無水THF(50mL)中のNaH(400mg、17mmol)に、THF(50mL)中の粗化合物Dを加え、次いで、DMF(20mL)を加える。反応物を室温までゆっくりと温め、次いで、さらに1時間攪拌する。反応混合物を氷浴で冷却し、HOAcで反応を停止し、溶媒を減圧除去する。残渣に水を加え、NaOHで中和し、次いで濾過して化合物E(1.3g、収率86.5%、キラルHPLCにより94.96% ee)を結晶固体で得る。HPLC保持時間2.207分(A)。

【0185】

F. (3S)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-(4-モルホリニルメチル)-N-ピロロ[1,2,3-de]-1,4-ベンゾキサジン-6-トリクロロメチルケトン 30

DCE(24mL)中の化合物E(1.18g、4.33mmol)に、塩化トリクロロアセチル(1.45mL、13.0mmol)を加え、次いで、混合物を1.5時間加熱還流する。反応物を氷浴で冷却した後、Et₂Oを加え、濾過により集めた沈殿から、化合物F(1.83g、収率93%)を淡い色の固体で塩酸塩として得る。HPLC保持時間3.1分(A)。

【0186】

G. (3S)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-(4-モルホリニルメチル)-N-ピロロ[1,2,3-de]-1,4-ベンゾキサジン-6-カルボン酸

THF(40mL)中の化合物F(1.8g、4.0mmol)に、NaOH(2.77mL、50%水溶液)を加え、混合物を室温で1時間攪拌する。溶媒を減圧除去した後、水を加え、塩化メチレンで抽出する。水性層をHClでpH6にし、濾過して固体を集め、化合物G(0.97g、収率76.5%)を淡い色の固体で得る。HPLC保持時間1.96分。 40

【0187】

H. (3S)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-(4-モルホリニルメチル)-N-ピロロ[1,2,3-de]-1,4-ベンゾキサジン-6-カルボン酸塩化物

氷浴で冷却した塩化メチレン(10mL)中の化合物G(0.35g、1.1mmol)に、塩化オキサリル(0.39mL、4.42mmol)をゆっくりと加え、次いで、DMFを1滴加える。反応物を室温まで温め、さらに0.5時間攪拌する。Et₂Oを加えて生成物を塩酸塩として沈殿させ、濾過して集めて、実施例71の化合物(410mg、 50

収率 99.8%) を明褐色固体で得る。

【0188】

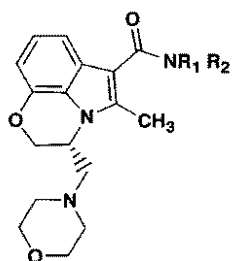
実施例 72 - 82

三環式アミド調製のための一般的スキム

- NR_1R_2 が表 3 に挙げる基である実施例 72 - 82 の化合物を以下の通り調製する。
THF (0.7 mL) 中の実施例 71 の化合物 (40 mg、0.11 mmol) に TEA (60 μL 、0.43 mmol)、次いで、適当なアミン (25.6 mg、0.118 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌する。反応物を EtOAc で希釈し、水で抽出する。EtOAc を乾燥 (硫酸ナトリウム) し、次いで溶媒を減圧除去する。残渣を塩化メチレンに溶解し、ジオキサン中の 4N HCl を加え、次いで、Et₂O を加える。生成物を濾過により塩酸塩として単離する。

10

【化 71】

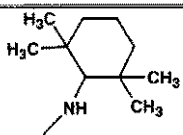
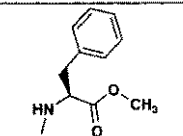
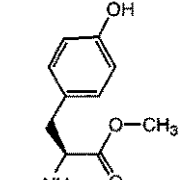
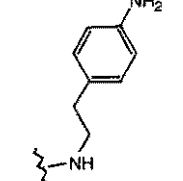
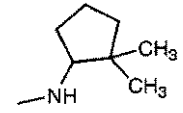
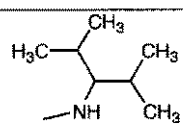
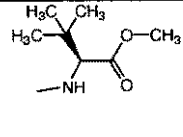
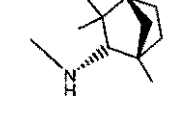


20

【0189】

【表 14】

表 3

実施例 番号	-NR ₁ R ₂	化合物名	データ MS (M+H ⁺)
72		(3R)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-(4- モルホリニルメチル)-N-(2,2,6,6- テトラメチルシクロヘキシル)ピロロ [1,2,3-デ]-1,4-ベンゾオキサジン-6- カルボキサミド	454.39
73		N-[[(3R)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3- (4-モルホリニルメチル)ピロロ [1,2, 3-デ]-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル]-L-フェニルアラニン メチルエステル	478.33
74		N-[[(3R)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3- (4-モルホリニルメチル)ピロロ [1,2,3- デ]-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル]-L-チロシンメチルエステル	494.31
75		(3R)-N-[2-(4-アミノフェニル)エチル]- 2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-(4- モルホリニルメチル)ピロロ [1,2,3-デ] -1,4-ベンゾオキサジン -6-カルボキサミド	435.29
76		(3R)-N-(2,2-ジメチルシクロペンチル)- 2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-(4- モルホリニルメチル)ピロロ [1,2,3-デ] -1,4-ベンゾオキサジン -6-カルボキサミド	412.31
77		(3R)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-N-[2- メチル-1-(1-メチルエチル)プロピル] -3-(4-モルホリニルメチル)ピロロ [1, 2,3-デ]-1,4-ベンゾオキサジン-6- カルボキサミド	414.32
78		N-[[(3R)-2,3-ジヒドロ-5-メチル -3-(4-モルホリニルメチル)ピロロ [1,2,3-デ]-1,4-ベンゾオキサジン -6-イル]カルボニル]-3-メチル- L-バリンメチルエステル	444.32
79		(3R)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-(4- モルホリニルメチル)-N-(1,3,3- トリメチルビシクロ [2.2.1]ヘプタン -2-イル)ピロロ [1,2,3-デ]-1,4- ベンゾオキサジン-6-カルボキサミド	452.37

10

20

30

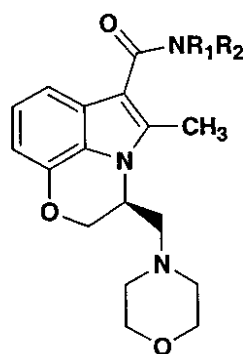
40

【0190】

実施例 80 - 82

(S)-(S)-(S)-グリシドールを用いる以外は、実施例 72 - 79 の化合物のための手順にしたがって、下記化合物を調製する。

【化 72】



10

【 0 1 9 1 】

【 表 1 5 】

実施例 番号	-NR ₁ R ₂	化合物名	データ MS (M+H ⁺)
80		N-[[(3S)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-(4-モルホリニルメチル)ピロロ [1,2,3-デ]-1,4-ベンゾキサジン-6-3-デ]-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル] カルボニル]-L-フェニルアラニン メチルエステル	478.34
81		(3S)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-(4-モルホリニルメチル)-N-(2,2,6,6-テトラメチルシクロヘキシル)ピロロ [1,2,3-デ]-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキサミド	454.39
82		(3S)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-(4-モルホリニルメチル)-N-(1,3,3-トリメチルビシクロ [2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピロロ [1,2,3-デ]-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボキサミド	452.37

20

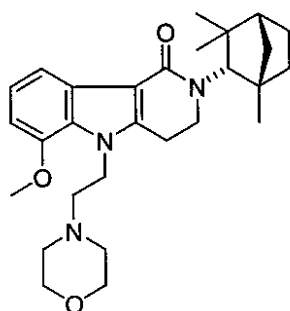
30

【 0 1 9 2 】

実施例 8 3

2,3,4,5-テトラヒドロ-6-メトキシ-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-2-[(1S,2S)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン

【 化 7 3 】

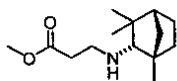


40

A. [[(1S,2S)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]アミノ]プロピオン酸メチルエステル

【 化 7 4 】

50

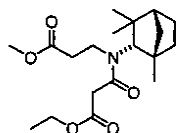


無水 MeOH 中の (S) - フェンチルアミン塩酸塩 (1.0 g、5.32 mmol) の溶液を再封可能な管内で 0 に冷却する。TEA (0.75 mL、5.32 mmol) を加え、次いで、アクリル酸メチル (0.527 mL、5.9 mmol) を加える。管を封じ、混合物を室温で 5 日間攪拌する。粗反応混合物を減圧濃縮し、さらに精製することなく次のステップに用いる。240.2 (M + H)、保持時間 1.35 分 (B)。

【0193】

B. 3 - オキソ - 3 - [(3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル) [(1S, 2S) - 1, 3, 3 - トリメチルビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル] アミノ] プロピオン酸エチルエステル

【化75】

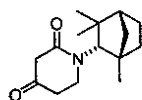


塩化メチレン (25 mL) 中のステップ A のメチルエステルの溶液に、0 にて、TEA (1.11 mL、8 mmol) を加え、次いで、2 - クロロプロピオン酸エチル (0.84 mL、5.85 mmol) をゆっくりと加える。反応容器を室温までゆっくりと温める。4 時間後、15% K₂CO₃ (6 mL) を加え、反応物を急速に 15 分攪拌する。層を分離し、有機層を 1N HCl (15 mL) で洗浄する。行きそうを乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濾過し、減圧濃縮して油状物を得る。残渣をカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン、次いで 50% EtOAc / ヘキサン) によって精製し、標記化合物 B (1.15 g、総収率 62%) を透明油状物で得る。353.2 (M + H)、保持時間 3.96 分 (A)。

【0194】

C. 1 - [(1S, 2S) - 1, 3, 3 - トリメチルビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル] - 2, 4 - ピペリジンジオン

【化76】



シクロヘキサン (7 mL) 中の NaH (130 mg、60% オイル分散液) の懸濁液を加熱還流する。トルエン (1 mL) 中のステップ B のエチルエステル (500 mg、1.41 mmol) の溶液をシリンジで 1 時間にわたって滴下する。反応混合物をさらに 5 時間加熱還流し、次いで放冷し、一夜攪拌する。固体を濾去し、ヘキサン (2 mL) で洗浄する。次いで、固体を 10% AcOH (11.3 mL) に加え、4 時間加熱還流する。反応混合物を放冷し、希 NaHCO₃ で pH 7 に中和する。水性溶液を塩化メチレン (3 x 35 mL) で抽出し、合わせ、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、減圧濃縮する。残渣をカラムクロマトグラフィー (25% EtOAc / ヘキサン、次いで 40% EtOAc / ヘキサン) によって精製し、標記化合物 C (177 mg、収率 50%) を得る。250.2 (M + H)、保持時間 3.49 分 (A)。

【0195】

D. 5, 6 - ジヒドロ - 4 - [(2 - ヨード - 6 - メトキシフェニル) アミノ] - 1 - [(1S, 2S) - 1, 3, 3 - トリメチルビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル] - 2 (1H) - ピリジノン

【化77】

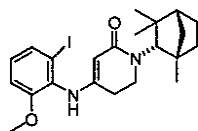
10

20

30

40

50

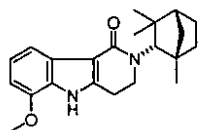


ベンゼン (3 m L) 中の 2 - ヨード - 6 - メトキシアニリンおよびステップ C のケトンの溶液に、T s O H 水和物を加え、水分を除去しながら混合物を 6 時間加熱還流する。反応混合物を冷却し、E t O A c (4 0 m L) に注ぎ入れ、水 (1 5 m L) で洗浄する。有機層を乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濾過し、減圧濃縮する。残渣をカラムクロマトグラフィー (2 5 % E t O A c / ヘキサン、次いで 5 0 % E t O A c / ヘキサン) によって精製し、標記化合物 D (1 0 4 m g 、収率 6 1 %) を得る。 10

【 0 1 9 6 】

E . 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 6 - メトキシ - 2 - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 1 - オン

【 化 7 8 】



20

再封可能な管中のステップ D のヨード置換ピリジノン (7 5 m g 、 0 . 1 5 6 m m o l) に、DMF (0 . 8 9 m L) 中の P d (O A c) ₂ (2 0 . 1 m g 、 0 . 0 8 9 m m o l) およびトリ - オルソトリルホスフィン (5 9 m g 、 0 . 1 9 m m o l) の溶液 (0 . 3 0 m L) を加える。凍結ポンプ解凍サイクルを三回行って混合物を脱ガスし、T E A (0 . 0 4 4 m L 、 0 . 3 1 2 m m o l) を加え、管を窒素下で封じる。反応管を 1 2 0 にて 6 時間加熱する。反応管を冷却し、E t O A c (2 m L) を加え、混合物を外気中で 1 時間攪拌する。反応物をカラムクロマトグラフィー (1 0 5 % E t O A c / ヘキサン、次いで 3 3 % E t O A c / ヘキサン) によって直接精製し、標記化合物 E (5 4 m g 、収率 9 9 %) を得る。3 5 3 . 3 (M + H) 、保持時間 3 . 6 5 分 (A) 。 30

【 0 1 9 7 】

F . 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 6 - メトキシ - 5 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 1 - オン

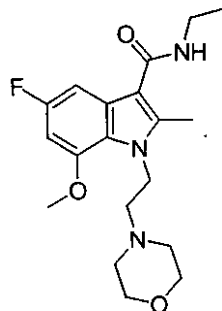
DMF (0 . 2 5 m L) 中のステップ E のインドール (1 5 m g 、 0 . 0 4 2 m m o l) の溶液に、2 - クロロエチルモルホリン塩酸塩 (9 . 5 m g 、 0 . 0 5 1 m m o l) および N a H (5 . 2 m g 、 6 0 % オイル分散液) を加え、反応物を 6 0 で一夜攪拌する。反応物を室温まで冷却し、水 (2 m L) を滴下する。固体を集めて、標記化合物 (実施例 8 3) (> 9 8 % 純度、H P L C) (1 6 . 5 m g 、収率 8 3 %) を得る。4 6 6 . 5 (M + H) 、保持時間 3 . 4 6 分 (A) 。 (実施例 2 のステップ A も参照) 。 40

【 0 1 9 8 】

実施例 8 4

N - エチル - 5 - フルオロ - 7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - I H - インドール - 3 - カルボキサミド

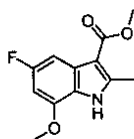
【 化 7 9 】



10

A . 5 - フルオロ - 7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸メチルエステル

【化 8 0】

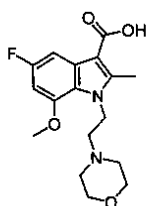


上記実施例 8 3 のステップ D および E に記載した一般的手順にしたがって、2 - ボロモ - 4 - フルオロ - 6 - メトキシアニリンから標記化合物 A を調製する。238.0 (M + H)、保持時間 3.64 分 (A)。

【0199】

B . 5 - フルオロ - 7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸

【化 8 1】



30

実施例 2 のステップ A および B に記載した手順にしたがって、標記化合物 B を調製する。337.2 (M + H)、保持時間 1.74 分 (A)。次いで、実施例 3 - 12 に記載した手順にしたがって、化合物 B から実施例 8 4 の化合物を調整する。364.3 (M + H)、保持時間 1.39 分 (A)。

【0200】

実施例 8 5 - 1 0 8

実施例 8 4 に記載した手順と同様にして、表 5 に示す実施例 8 5 - 1 0 8 の化合物を調製する。

【0201】

【表 1 6】

40

表 5

実施例 番号	構造	化合物名	データ (M+H)/ HPLC 保持時間 (分) および 条件
85		N-[[5-フルオロ-7-メトキシ-2-メチル-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インドール-3-イル]カルボニル]-L-フェニルアラニン メチルエステル	498.2/ 3.25 (A)
86		5-フルオロ-7-メトキシ-N,2-ジメチル-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インドール-3-カルボキサミド	350.3/ 0.89 (B)
87		5-フルオロ-7-メトキシ-2-メチル-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-[(1S,2S)-1,3,3-トリメチルビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-インドール-3-カルボキサミド	472.4/ 3.22 (A)
88		5-フルオロ-7-メトキシ-N-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インドール-3-カルボキサミド	442.3/ 2.63 (A)
89		5-フルオロ-7-メトキシ-2-メチル-N-(2-メチルシクロヘキサニル)-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インドール-3-カルボキサミド	432.3/ 1.63 (B)
90		N-(2-エチルフェニル)-5-フルオロ-7-メトキシ-2-メチル-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インドール-3-カルボキサミド	440.3/ 1.52 (B)

10

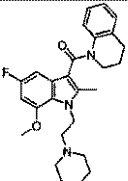
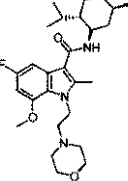
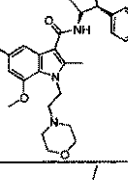
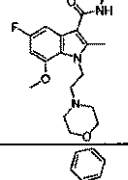
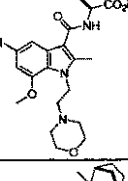
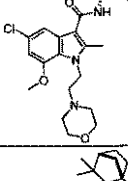
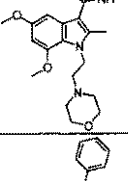
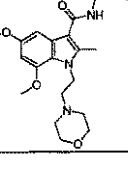
20

30

40

【 0 2 0 2 】

【 表 1 7 】

99		1-[[5-フルオロ-7-メトキシ-2-メチル-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インドール-3-イル]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン	452.5/ 2.08 (A)
100		5-フルオロ-7-メトキシ-2-メチル-N-[(1R,2S,5R)-5-メチル-2-(1-メチルエチル)シクロヘキサニル]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インドール-3-カルボキサミド	474.4/ 1.88 (B)
101		5-フルオロ-7-メトキシ-2-メチル-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-[(1S,2S)-2-フェニルシクロペンチル]-1H-インドール-3-カルボキサミド	480.3 2.28 (A)
102		5-フルオロ-7-メトキシ-2-メチル-N-[(1R)-1-メチルプロピル]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インドール-3-カルボキサミド	392.3 1.24 (B)
103		N-[[5-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インドール-3-イル]カルボニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル	514.3 3.35 (A)
104		5-クロロ-7-メトキシ-2-メチル-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-[(1S,2S)-1,3,3-トリメチルビスシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-インドール-3-カルボキサミド	488.4/ 4.00 (A)
105		5,7-ジメトキシ-2-メチル-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-[(1S,2S)-1,3,3-トリメチルビスシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-インドール-3-カルボキサミド	484.4/ 2.46 (A)
106		N-[[5,7-ジメトキシ-2-メチル-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インドール-3-イル]カルボニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル	510.3/ 3.79 (A)

10

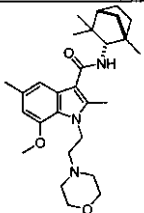
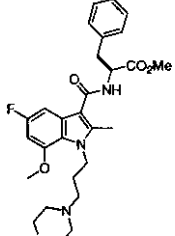
20

30

40

【 0 2 0 3 】

【 表 1 8 】

107		7-メトキシ-2,5-ジメチル-1-[2-(4- ホルホルニル)エチル]-N-[(1S,2S)-1, 3,3-トリメチルビスクロ[2.2.1] ヘプタン-2-イル]-1H-インドール -3-カルボキサミド	468.4/ 3.52 (A)
108		5-フルオロ-7-メトキシ-2-メチル -1-[3-(4-ホルホルニル)プロピル] -N-[(1S,2S)-1,3,3-トリメチルビスクロ [2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-インドール -3-カルボキサミド	486.4/ 3.34 (A)

10

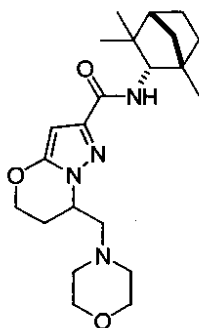
【0204】

実施例109

6,7-ジヒドロ-7-(4-ホルホルニルメチル)-N-[(1S,2S)-1,3,3-トリメチルビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミド

【化82】

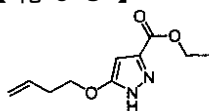
20



A. 5-(3-ブテニルオキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

30

【化83】



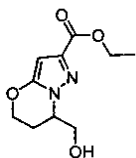
MeCN (15 mL) 中の 2-ピラゾリン-5-オン 3 カルボン酸エチル (537 mg、3.43 mmol) の溶液に、Cs₂SO₃ (1.12 g、3.44 mmol) を加え、反応混合物を 60 で一夜加熱する。反応混合物を冷却し、EtOAc (75 mL) で希釈し、水 (2 × 35 mL) および食塩水 (35 mL) で洗浄する。有機層を乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濾過し、減圧濃縮して油状物を得る。残渣をカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc / ヘキサン、次いで 25% EtOAc / ヘキサン) によって精製し、アルキル化生成物 A (345 mg、収率 48%) を得る。211.1 (M + H)、保持時間 3.49 分 (A)。

40

【0205】

B. 6,7-ジヒドロ-7-(ヒドロキシメチル)-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボン酸エチルエステル

【化84】



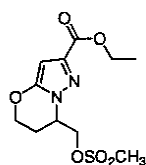
塩化メチレン（1 mL）中のステップ A の化合物（100 mg、0.479 mmol）の溶液に、m - C P B A（165 mg、0.958 mmol）を加え、反応混合物をゆっくりと室温まで温める。反応物を24時間攪拌し、塩化メチレン（50 mL）で希釈し、希 NaHCO_3 （1 × 20 mL）で洗浄する。水性層をさらに塩化メチレン（2 × 25 mL）で抽出する。有機抽出物を合わせ、乾燥（硫酸ナトリウム）し、濾過し、減圧濃縮して油状物を得る。残渣をカラムクロマトグラフィー（33% EtOAc / ヘキサン、次いで75% EtOAc / ヘキサン）によって精製し、標記化合物 B（56 mg、収率52%）を得る。227.1（M + H）、保持時間2.48分（A）。

10

【0206】

C. 6, 7 - ジヒドロ - 7 - [(メチルスルホニル) オキシ] メチル - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボン酸エチルエステル

【化85】



20

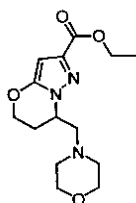
塩化メチレン（2 mL）中のステップ B の化合物（69 mg、0.31 mmol）の溶液に、塩化メタンスルホニル（0.036 mL、0.46 mmol）および TEA（0.1 mL、0.76 mmol）を加え、反応混合物を2時間攪拌する。反応混合物を塩化メチレン（25 mL）に注ぎ入れ、水（20 mL）で洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）する。有機抽出物を濾過し、減圧濃縮して標記粗エチルエステル C（92 mg、収率99%）を得る。305（M + H）、保持時間1.10分（B）。

【0207】

30

D. 6, 7 - ジヒドロ - 7 - (4 - モルホリニルメチル) - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボン酸エチルエステル

【化86】



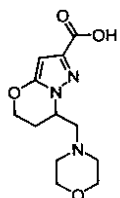
無水 THF（0.5 mL）中のステップ C の化合物に、モルホリン（0.133 mL、1.52 mmol）を加え、反応物を一夜加熱還流する。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（50% EtOAc / ヘキサン、次いで2% MeOH / 塩化メチレン）によって直接精製し、標記化合物 D（83 mg、収率93%）を得る。296.3（M + H）。

40

【0208】

E. 6, 7 - ジヒドロ - 7 - (4 - モルホリニルメチル) - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボン酸

【化87】



MeOH (0.6 mL) 中のステップ D のエステル (83 mg、0.28 mmol) の溶液に、3N NaOH (0.2 mL) を加え、反応混合物を 40 分加熱還流する。反応物を室温まで冷却し、一夜攪拌する。粗酸をカラムクロマトグラフィー (5% MeOH / 塩化メチレン、次いで 20% MeOH / CHCl₃、NH₃ で飽和) によって精製する。生成物画分を集め、水で 3 回濃縮して、標記遊離酸 E (94 mg、収率 99%) を得る。保持時間 0.93 分 (A)。

10

【0209】

F. 6, 7 - ジヒドロ - 7 - (4 - モルホリニルメチル) - N - [(1S, 2S) - 1, 3, 3 - トリメチルピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - イル] - 5H - ピラゾロ[5, 1 - b][1, 3]オキサジン - 2 - カルボキサミド

上記実施例 17 - 66 に記載の一般的手順を用いて、ステップ E の酸を標記カルボキサミドに変換する。403.3 (M + H)、保持時間 1.73 分 (B)。

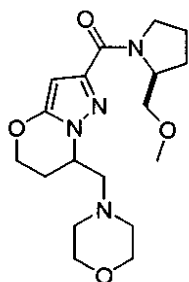
【0210】

実施例 110

(2S) - 1 - [[6, 7 - ジヒドロ - 7 - (4 - モルホリニルメチル) - 5H - ピラゾロ[5, 1 - b][1, 3]オキサジン - 2 - イル]カルボニル] - 2 - (メトキシメチル)ピロリジン

20

【化88】



30

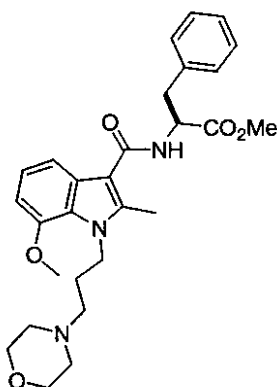
実施例 109 に記載の手順を用いて、標記化合物を調製する。365.2 (M + H)、保持時間 1.48 分 (B)。

【0211】

実施例 111

N - [[7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - [3 - (4 - モルホリニル)プロピル] - 1H - インドール - 3 - イル]カルボニル] - L - フェニルアラニンメチルエステル

【化89】



40

50

N - (3 - クロロプロピル) モルホリンを用いて実施例 1 3 (ステップ F) に記載の手順を行い、次いで、標準的加水分解 (ステップ H) およびアミドカップリング (実施例 1 7 - 6 6 に記載の手順を参照) を行って標記化合物を調製する。494.3 (M + H) 、保持時間 3.2 分 (A) 。

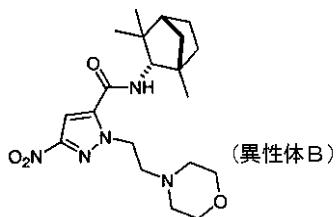
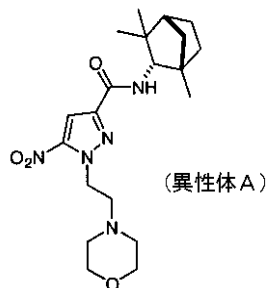
【 0 2 1 2 】

実施例 1 1 2

1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 5 - ニトロ - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (異性体 A) および

1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 3 - ニトロ - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (異性体 B)

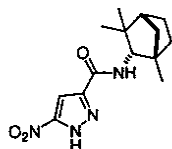
【 化 9 0 】



20

A . 5 - ニトロ - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 化 9 1 】



30

5 - ニトロピラゾール - 3 - カルボン酸 (159 mg 、 1.01 mmol) に、DMF (3 mL) ならびに塩化メチレン (3 mL) 中のフェンチルアミン塩酸塩 (226 mg 、 1.2 mmol) 、 EDC (249 mg 、 1.3 mmol) および HOBt (176 mg 、 1.3 mmol) を加え、次いで DIPEA (0.53 mL 、 3.0 mmol) を加え、反応混合物を 55 で 16 時間加熱する。次いで、反応混合物を冷却し、滴下ポートから (25 mL) を滴下し、混合物を 30 分攪拌する。固体を濾去し、カラムクロマトグラフィー (20 % EtOAc / ヘキサン) によって精製し、化合物 A (218 mg 、 収率 74 %) を得る。293.2 (M + H) 、保持時間 3.2 分 (A) 。

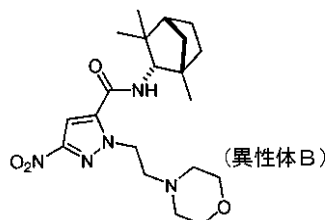
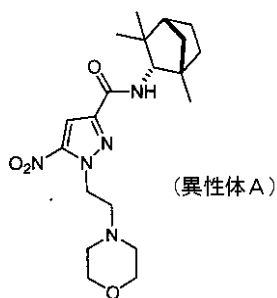
【 0 2 1 3 】

B . 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 5 - ニトロ - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (異性体 A) および

1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 3 - ニトロ - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (異性体 B)

【 化 9 2 】

40



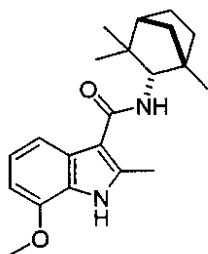
MeCN (5 mL) 中のステップ A のピラゾール - 3 - カルボキサミド (111 mg、0.38 mmol) の溶液に、N - (2 - クロロエチル) モルホリン塩酸塩 (92 mg、0.49 mmol) および K_2CO_3 (157 mg、1.13 mmol) を加え、反応混合物を 80 で 18 時間加熱する。反応混合物を冷却し、水 (10 mL) を加える。EtOAc (3 × 25 mL) 抽出後、有機抽出物を合わせ、水および食塩水で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濾過し、減圧濃縮する。ラジアルクロマトグラフィー (2% MeOH / 塩化メチレン) によって精製し、標記 2 つの異性体を得る。異性体 A: 406.3 (M + H)、保持時間 3.19 分 (A); 異性体 B: 406.3 (M + H)、保持時間 3.25 分 (A)。

【0214】

実施例 113

7 - メトキシ - 2 - メチル - N - [(1S, 2S) - 1, 3, 3 - トリメチルビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル] - 1H - インドール - 3 - カルボキサミド

【化93】



30

2 - メチル - 7 - メトキシインドール - 3 - カルボン酸メチルを THF (2 mL) および MeOH (10 mL) に溶解する。4N NaOH (10 mL) を加え、混合物を 6 時間還流する。反応混合物を冷却し、1N HCl で pH 6.5 まで酸性化する。溶媒を減圧除去して黄色固体を得る。塩化メチレン (100 mL) を加え、混合物を 1 時間攪拌し、濾過し、次いで、追加の塩化メチレンで洗浄して溶媒を除去した後、黄色の酸 (0.32 g) を得る。粗酸に EDCI (338 mg、1.77 mmol)、HOBt (239 mg、1.77 mmol)、S - フェニルアミン塩酸塩 (336 mg、1.77 mmol) および DMF (10 mL) を加える。DIPEA (675 mg、5.3 mmol) を加え、反応混合物を 60 で一夜加熱する。EtOAc (100 mL) を加え、混合物を Na_2CO_3 (50 mL、飽和)、次いで食塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) する。溶媒を除去した後、残渣をカラムクロマトグラフィー (25% EtOAc / ヘキサン) によって精製し、標記化合物 (0.54 g) を黄色固体で得る。341.3 (M + H)、保持時間 4.52 分 (A)。

40

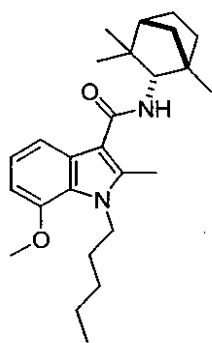
【0215】

実施例 114

7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - ベンチル - N - [(1S, 2S) - 1, 3, 3 - トリメチルビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル] - 1H - インドール - 3 - カルボキサミド

【化94】

50



10

DMF (1 mL) 中の実施例 113 の化合物 (14 mg、0.04 mmol) に、NaH (12 mg、0.3 mmol) を加え、反応混合物を 10 分攪拌する。n - ペンチルプロミド (11 mg、0.073 mmol) を加え、混合物を 60 で一夜加熱する。標記化合物をプレパラティブ HPLC で直接精製する (7.9 mg)。41.4 (M + H)、保持時間 2.32 分。

【0216】

実施例 115 - 130

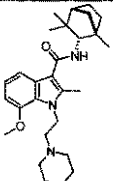
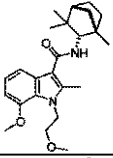
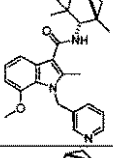
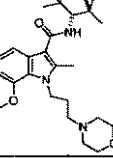
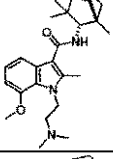
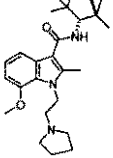
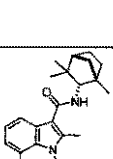
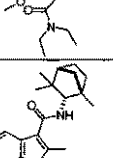
表 6 に示す実施例 115 - 130 の化合物は、実施例 113 - 114 の手順と同様にして調製する。

【0217】

20

【表 19】

表 6

実施例 番号	構造	化合物名	データ (M+H)/HPLC 保持時間(分) および条件
115		7-メトキシ-2-メチル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-N-[(1S,2S)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-インドール-3-カルボキサミド	452.5/ 3.83 (A)
116		7-メトキシ-1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-N-[(1S,2S)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-インドール-3-カルボキサミド	399.2/ 4.72 (A)
117		7-メトキシ-2-メチル-1-(3-ピリジニル-メチル)-N-[(1S,2S)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-インドール-3-カルボキサミド	432.3/ 4.08 (A)
118		7-メトキシ-2-メチル-1-[3-(4-モルホリニル)プロピル]-N-[(1S,2S)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-インドール-3-カルボキサミド	468.3/ 3.87 (A)
119		1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-7-メトキシ-2-メチル-N-[(1S,2S)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-インドール-3-カルボキサミド	412.4/ 3.79 (A)
120		7-メトキシ-2-メチル-1-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-N-[(1S,2S)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-インドール-3-カルボキサミド	438.4/ 3.82 (A)
121		N,N-ジエチル-7-メトキシ-2-メチル-3-[[[(1S,2S)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]アミノ]カルボニル]-1H-インドール-1-アセトアミド	454.4/ 4.51 (A)
122		7-メトキシ-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-2-メチル-N-[(1S,2S)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-インドール-3-カルボキサミド	461.3/ 4.35 (A)

10

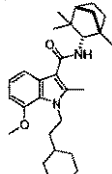
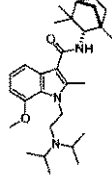
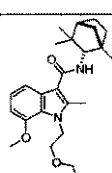
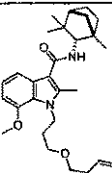
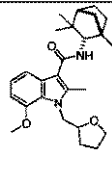
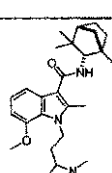
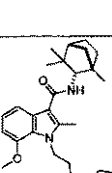
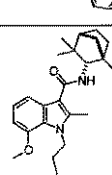
20

30

40

【 0 2 1 8 】

【 表 2 0 】

123		1-(2-シクロヘキシルエチル)-7-メトキシ-2-メチル-N-[(1S, 2S)-1, 3, 3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-インドール-3-カルボキサミド	451.4/ 2.5 (B)
124		1-[2-[ビス(1-メチルエチル)アミノ]エチル]-7-メトキシ-2-メチル-N-[(1S, 2S)-1, 3, 3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-インドール-3-カルボキサミド	468.5/ 3.86 (A)
125		1-(2-エトキシエチル)-7-メトキシ-2-メチル-N-[(1S, 2S)-1, 3, 3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-インドール-3-カルボキサミド	413.3/ 4.82 (A)
126		7-メトキシ-2-メチル-1-[3-(フェニル-メトキシ)プロピル]-N-[(1S, 2S)-1, 3, 3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-インドール-3-カルボキサミド	489.4/ 5.22 (A)
127		7-メトキシ-2-メチル-1-[(テトラヒドロ-2-フラン-2-イル)メチル]-N-[(1S, 2S)-1, 3, 3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-インドール-3-カルボキサミド	425.3/ 4.74 (A)
128		7-メトキシ-2-メチル-1-[2-(1-メチル-2-ピロリジニル)エチル]-N-[(1S, 2S)-1, 3, 3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-インドール-3-カルボキサミド	452.4/ 3.92 (A)
129		7-メトキシ-2-メチル-1-(2-フェノキシエチル)-N-[(1S, 2S)-1, 3, 3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-インドール-3-カルボキサミド	461.4/ 5.04 (A)
130		7-メトキシ-2-メチル-1-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]-N-[(1S, 2S)-1, 3, 3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-インドール-3-カルボキサミド	481.4/ 3.87 (A)

10

20

30

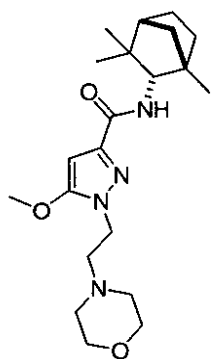
40

【0219】

実施例 131

5-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-[(1S, 2S)-1, 3, 3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

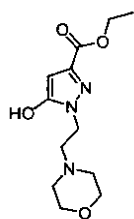
【化95】



10

A . 5 - ヒドロキシ - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル

【化 9 6】



20

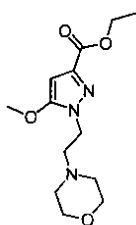
無水エチルエーテル (1 0 0 m L) 中のジエチルオキサリ酢酸ナトリウム塩 (1 0 m m o l) の懸濁液に、 H_2SO_4 (濃、0 . 9 8 g、1 0 m m o l) を滴下する。添加後、 Na_2SO_4 を濾去する。 $KHCO_3$ (飽和) (3 0 m L) を加えて過剰の酸を除去し、ジエチルオキサセテートを得る。EtOH (2 m L) 中の 2 - (N - モルホリニル) エチルヒドラジン (1 . 4 5 g、1 0 m m o l) を加え、混合物を 4 5 分還流する。溶媒を減圧除去して、粗ピラゾールベース化合物 A (2 . 1 g) を得る。

【 0 2 2 0】

B . 5 - メトキシ - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル

30

【化 9 7】



MeCN (2 0 m L) 中のステップ A の化合物 (0 . 5 g、1 . 8 5 m m o l) の溶液に、 K_2CO_3 を加える。反応物を 3 0 分攪拌し、ヨウ化メチル (2 . 2 m m o l) を加え、次いで、混合物を一夜攪拌する。溶媒を除去し、食塩水 (5 0 m L) を加え、次いで、混合物を EtOAc (2 x 5 0 m L) で抽出する。有機層を合わせ、乾燥し、濃縮して標記化合物 B を黄色油状物で得る。

40

【 0 2 2 1】

C - E . 5 - メトキシ - 1 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - N - [(1 S , 2 S) - 1 , 3 , 3 - トリメチルビスクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

実施例 7 1 G、7 1 H および実施例 7 2 - 8 2 に記載の手順を用いて、ステップ B のエチルエステルを関す分解して酸を得 (ステップ C)、酸塩化物に変換し (ステップ D)、次いで、アミンとカップリングして (ステップ E)、標記実施例 1 3 1 の化合物を得る。3

50

91.4 (M+H)、保持時間 3.19 分 (A)。

【0222】

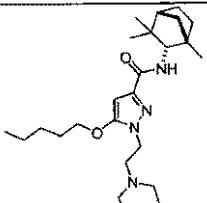
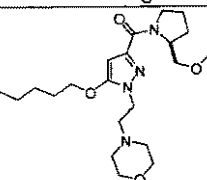
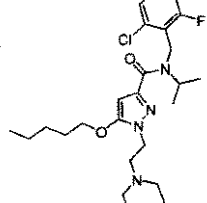
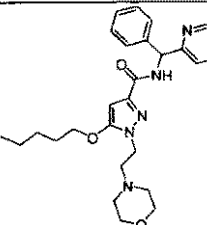
実施例 132 - 135

実施例 131 の手順と同様にして、表 7 に示す実施例 132 - 135 の化合物を調製する。

【0223】

【表 21】

表 7

実施例 番号	構造	化合物名	データ (M+H)/HPLC 保持時間 (分) および 条件
132		1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-5-(ペンチルオキシ)-N-[(1S,2S)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	447.4 / 3.76 (A)
133		(2S)-2-(メトキシメチル)-1-[[1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-5-(ペンチルオキシ)-1H-ピラゾール-3-イル]カルボニル]ピロリジン	409.4 / 2.85 (A)
134		N-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-N-(1-メチルエチル)-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-5-(ペンチルオキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	495.4 / 3.67 (A)
135		1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-5-(ペンチルオキシ)-N-[(2-ピリジニル)メチル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	478.4 / 3.67 (A)

【0224】

実施例 136 - 185

以下の手順にしたがって、表 8 に示す実施例 132 - 135 の化合物を調製する。

実施例 17 - 66 に記載の手順を用いて、インドールアミドおよびピロールアミド出発物質を調製する。無水 THF (4 mL) 中のインドールアミドまたはピロールアミド基質の -30 の溶液に n-BuLi のヘキサン溶液の 1.5 M ストック溶液を加える。得られる混合物を 45 分かけて 0 に温め、溶液を -30 に冷却し、DMF (1.8 mmol) を滴下する。混合物を -30 にて 15 分攪拌し、次いで、室温まで温める。アルゴン雰囲気下、十分攪拌し、脱ガスした 10% 水性 HCl (4 mL) に得られる溶液をカニューレによって移し、55 にて 17 時間温める。回転蒸発器にて THF を除去した後、得られる水性部分を水 (4 mL) で希釈し、3N KOH 水性溶液を加えて pH 10 にする。混合物を DCM (3 x 20 mL) で抽出し、有機層を合わせて、水 (20 mL) および食塩水 (10 mL) で洗浄し、次いで乾燥 (無水硫酸ナトリウム) し、濾過し、減圧濃縮

して、粗生成物を得る。粗生成物を、一般に、溶離液としてEtOAc/ヘキサン溶媒混合物を用いるシリカゲルにおけるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、純粋な生成物を総収率54 - 87%で得る。

【0225】

【表22】

表 8

実施例・ 番号	構造	化合物名	データ: (M+H)/ HPLC 保持 時間(分) および 条件
136		2,5-ジヒドロ-6-メトキシ -5-[2-(4-モルホリニル) エチル]-2-プロピル-1H- ピリド[4,3-b]インドール -1-オン	370.2 / 2.38 (A)
137		2-シクロペンチル-2,5- ジヒドロ-6-メトキシ -5-[2-(4-モルホリニル) エチル]-1H-ピリド[4,3-b] インドール-1-オン	396.2 / 2.69 (A)
138		2,5-ジヒドロ-6-メトキシ -2-(2-メトキシフェニル) -5-[2-(4-モルホリニル) エチル]-1H-ピリド[4,3-b] インドール-1-オン	434.1 / 2.42 (A)

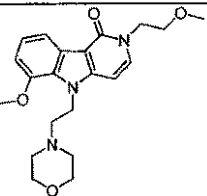
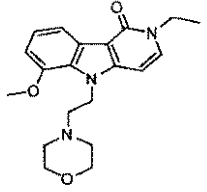
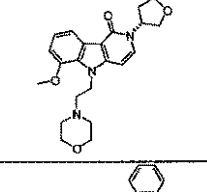
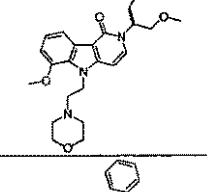
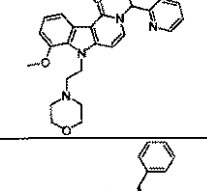
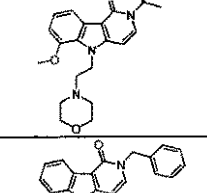
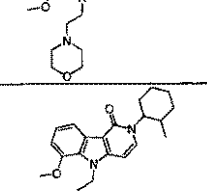
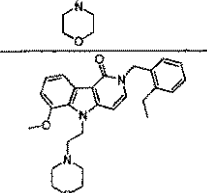

【0226】

【表23】

10

20

30

139		2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-2-((2-メトキシエチル)-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	386.2 / 2.15 (A)
140		2-エチル-2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	356.2 / 2.14 (A)
141		2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-2-[(3R)-テトラヒドロ-3-フラニル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	398.2 / 2.21 (A)
142		2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-2-[(1S)-2-メトキシ-1-(フェニルメチル)エチル]-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	476.2 / 2.10 (A)
143		2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-2-[2-(フェニル(2-ピリジニル)メチル)-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	495.1 / 2.47 (A)
144		2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-2-[(1R)-1-メチル-2-フェニルエチル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	446.3 / 2.94 (A)
145		2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-2-(2-(フェニルメチル)-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	418.3 / 2.80 (A)
146		2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-2-(2-メチルシクロヘキサニル)-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	424.2 / 2.96 (A)
147		2-[(2-エチルフェニル)メチル]-2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	432.2 / 2.78 (A)

10

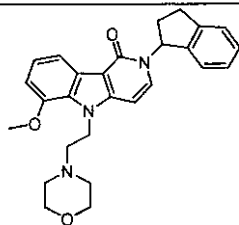
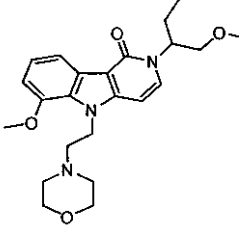
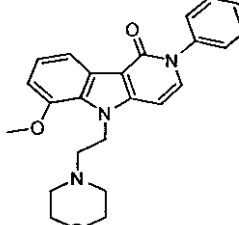
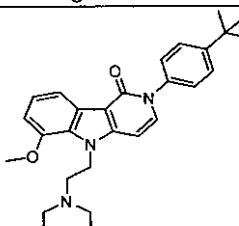
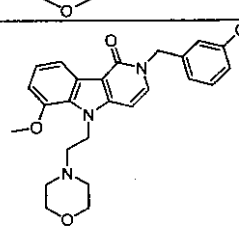
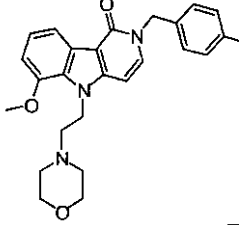
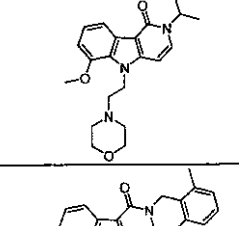
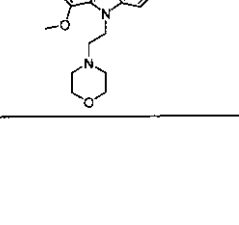
20

30

40

【 0 2 2 7 】

【 表 2 4 】

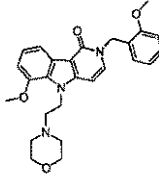
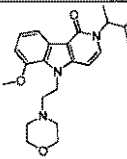
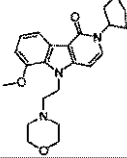
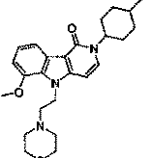
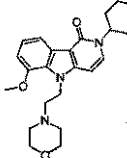
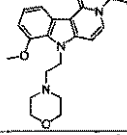
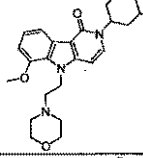
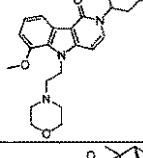
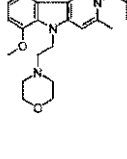
148		2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	444.2 / 1.40 (B).
149		2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-2-[1-(メトキシメチル)プロピル]-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	414.2 / 1.23 (B).
150		2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-2-フェニル-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	404.2 / 2.52 (B)
151		2-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	460.2 / 3.42 (A)
152		2-[(3-クロロフェニル)メチル]-2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	452.2 / 3.06 (A)
153		2-[(4-クロロフェニル)メチル]-2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	452.1 / 3.11 (A)
154		2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-2-(1-メチルエチル)-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	370.3 / 2.41 (A)
155		2-[(2,6-ジメチルフェニル)メチル]-2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	432.2 / 2.74 (A)

10

20

30

40

156		2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-2- [(2-メトキシフェニル)メチル] -5-[2-(4-モルホリニル) エチル]-1H-ピリド [4,3-b] インドール-1-オン	448.2 / 2.90 (A)
157		2-(1,2-ジメチルプロピル)- 2,5-ジヒドロ-6-メトキシ -5-[2-(4-モルホリニル) エチル]-1H-ピリド [4,3-b] インドール-1-オン	398.3 / 2.70 (A)
158		2-(ビスクロ [2.2.1] ヘプタン -2-イル)-2,5-ジヒドロ-6- メトキシ-5-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- ピリド [4,3-b] インドール-1- オン	422.3 / 2.93 (A)
159		2-[4-(1,1-ジメチルエチル) シクロヘキサニル]-2,5- ジヒドロ-6-メトキシ-5- [2-(4-モルホリニル) エチル]-1H-ピリド [4,3-b] インドール-1-オン	466.6 / 3.70 (A)
160		2-シクロヘキシル-2,5- ジヒドロ-6-メトキシ -5-[2-(4-モルホリニル) エチル]-1H-ピリド [4,3-b] インドール-1-オン	410.3 / 2.90 (A)
161		2,5-ジヒドロ-6-メトキシ -2-(2-メチルプロピル)-5- [2-(4-モルホリニル)エチル] -1H-ピリド [4,3-b] インドール -1-オン	384.3 / 2.71 (A)
162		2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-5- [2-(4-モルホリニル)エチル] 2-(3,3,5-トリメチルシクロ -ヘキサニル)-1H-ピリド [4,3-b] インドール-1-オン	452.4 / 3.52 (A)
163		2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-5- [2-(4-モルホリニル)エチル] 2-(3-メチルシクロヘキサニル)- 1H-ピリド [4,3-b] インドール -1-オン	424.3 / 3.14 (A)
164		2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-3- メチル-5-[2-(4- モルホリニル)エチル]-2- [(1S,2S)-1,3,3- トリメチルビスクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル]-1H- ピリド [4,3-b] インドール -1-オン	478.7 / 3.44 (A)

10

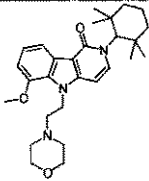
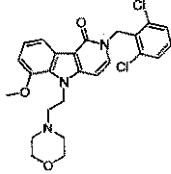
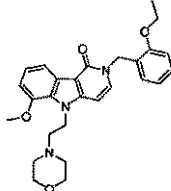
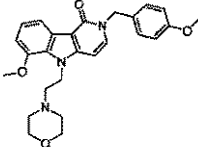
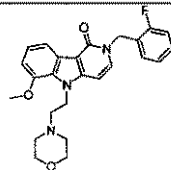
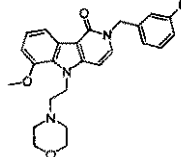
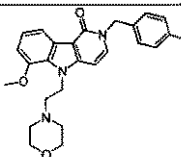
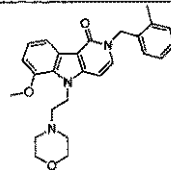
20

30

40

【 0 2 2 9 】

【 表 2 6 】

165		2,5-ジヒドロ-6-メトキシ -5-[2-(4-モルホリニル) エチル]-2-(2,2,6,6- テトラメチルシクロヘキサニル) -1H-ピリド[4,3-b]インドール -1-オン	466.6 / 1.61 (B)
166		2-[(2,6- ジクロロフェニル)メチル]- 2,5-ジヒドロ-6-メトキシ -5-[2-(4-モルホリニル) エチル]-1H-ピリド[4,3-b] インドール-1-オン	486.1 (M+)/ 3.13 (A)
167		2-[(2- エトキシフェニル)メチル]- 2,5-ジヒドロ-6-メトキシ- 5-[2-(4-モルホリニル)エチル] -1H-ピリド[4,3-b]インドール -1-オン	462.2 / 3.11 (A)
168		2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-2- [(4-メトキシフェニル)メチル] -5-[2-(4-モルホリニル) エチル]-1H-ピリド[4,3-b] インドール-1-オン	448.3 / 2.75 (A)
169		2-[(2- フルオロフェニル)メチル] -2,5-ジヒドロ-6-メトキシ -5-[2-(4-モルホリニル) エチル]-1H-ピリド[4,3-b] インドール-1-オン	436.2 / 2.80 (A)
170		2-[(3- フルオロフェニル)メチル] -2,5-ジヒドロ-6-メトキシ -5-[2-(4-モルホリニル) エチル]-1H-ピリド[4,3-b] インドール-1-オン	436.3 / 2.84 (A)
171		2-[(4- フルオロフェニル)メチル] -2,5-ジヒドロ-6-メトキシ -5-[2-(4-モルホリニル) エチル]-1H-ピリド[4,3-b] インドール-1-オン	436.3 / 2.82 (A)
172		2,5-ジヒドロ-6-メトキシ -2-[(2-メチルフェニル) メチル]-5-[2-(4- モルホリニル)エチル] -1H-ピリド[4,3-b]インドール -1-オン	432.3 / 2.92 (A)

10

20

30

40

【 0 2 3 0 】

【 表 2 7 】

173		2-[(2-クロロフェニル)メチル]-2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	452.2 / 3.00 (A)
174		2-[(2,6-ジメチルフェニル)メチル]-2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	446.3 / 3.14 (A)
175		2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-2-[(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	502.2 / 3.22 (A)
176		2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-2-[(3-メトキシフェニル)メチル]-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	448.2 / 2.83 (A)
177		2-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル]-2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	437.48 / 1.23 (A)
178		2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-2-[(1R,2R)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]-ヘプタン-2-イル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	464.28 / 3.46 (A)
179		2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-2-[(1S,2S)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]-ヘプタン-2-イル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	464.58 / 3.46 (A)

10

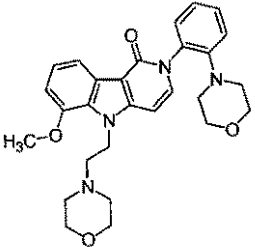
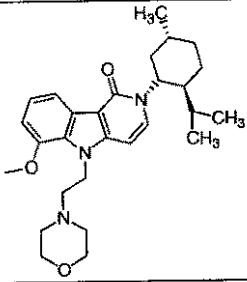
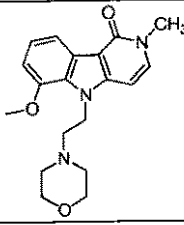
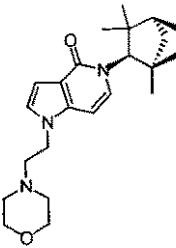
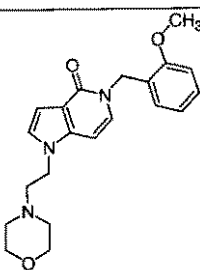
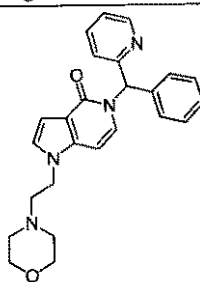
20

30

40

【 0 2 3 1 】

【 表 2 8 】

180		2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-2-[2-(4-モルホリニル)フェニル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	489.38 / 1.19 (C)
181		2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-2-[(1R,2S,5R)-5-メチル-2-(1-メチルエチル)シクロヘキシル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	466.45 / 1.68 (C)
182		2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-2-メチル-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	342.22 / 0.94 (C)
183		1,5-ジヒドロ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-5-[(1R,2R)-1,3,3-トリメチルビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-4H-ピリド[3,2-c]ピリジン-4-オン	384.31 / 2.38 (A)
184		1,5-ジヒドロ-5-[(2-メトキシフェニル)メチル]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-4H-ピリド[3,2-c]ピリジン-4-オン	368.27 / 0.94 (E)
185		1,5-ジヒドロ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-5-[2-(2-ピリジニル)フェニル]-4H-ピリド[3,2-c]ピリジン-4-オン	460.64 / 2.81 (A)

10

20

30

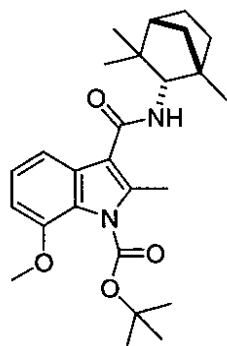
40

【 0 2 3 2 】

実施例 1 8 6

2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-2-[(1S,2S)-1,3,3-トリメチルビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン

【 化 9 8 】



10

無水THF (4 mL) 中の7-メトキシ-2-メチル-N-[(1S, 2S)-1, 3, 3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-インドール-3-カルボキサミド(実施例113)(0.72 g、2.11 mmol)に、60%水素化ナトリウムのオイル分散液(254 mg、6.34 mmol)を室温にて加える。混合物を0.5時間攪拌し、DMA P (60 mg)を加え、次いで、ジ-tert-ブチルカーボネート(2.3 mL、1.0 M THF溶液)を加える。添加完了後、反応混合物を室温にて10分攪拌し、次いで、水(20 mL)を加えて反応を停止し、EtOAc (200 mL)で抽出する。有機層を水および食塩水で洗浄し、次いで、乾燥(無水硫酸マグネシウム)し、減圧濃縮して、粗生成物を得る。シリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、粗生成物をさらに精製して、実施例186の化合物(1.02 g、収率~100%)。LC/MS MH⁺ 441.32、保持時間4.21分(A)。

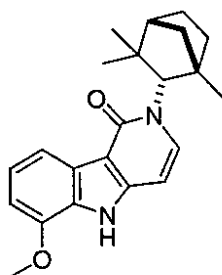
20

【0233】

実施例187

2, 5-ジヒドロ-6-メトキシ-2-[(1S, 2S)-1, 3, 3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-ピリド[4, 3-b]インドール-1-オン

【化99】



30

前記実施例136-185に記載の一般的手順にしたがって、標記化合物を調製する。LC/MS MH⁺ 351.29、保持時間3.57分(A)。

【0234】

実施例188-190

以下のように、実施例187の化合物のアルキル化によって、表9に示す実施例188-190の化合物を調製する。DMF (5 mL) 中の2, 5-ジヒドロ-6-メトキシ-2-[(1S, 2S)-1, 3, 3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-ピリド[4, 3-b]インドール-1-オン(20 mg、0.06 mmol)およびK₂CO₃ (32 mg、0.23 mmol)の懸濁液に、適当な臭化アルキル(0.11 mmol)を加え、混合物をアルゴン下、室温にて一夜攪拌する。反応混合物に水(10 mL)を加えて反応を停止し、有機層をEtOAc (100 mL)で抽出し、水および食塩水で洗浄し、次いで、乾燥(硫酸マグネシウム)し、減圧濃縮する。プレパラティブHPLCによって粗生成物をさらに精製して、純粋な生成物を総収率72-92%で得る。

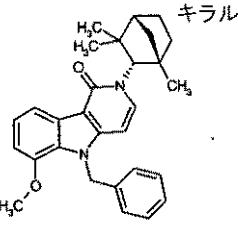
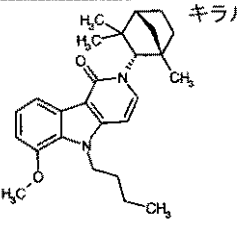
40

50

【 0 2 3 5 】

【 表 2 9 】

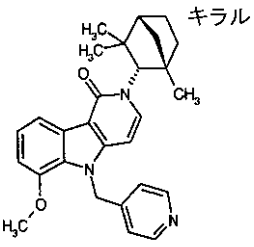
表 9

実施例 番号	構造	化合物名	データ: (M+H)/HPLC 保持時間 (分) および条件
188		2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-5-(フェニルメチル)-2-[(1S,2S)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	441.32 / 4.16 (A)
189		5-ブチル-2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-2-[(1S,2S)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	441.32 / 4.28 (A)

10

20

【 表 3 0 】

190		2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-5-(4-ピリジニルメチル)-2-[(1S,2S)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	442.31 / 3.13 (A)
-----	---	--	----------------------

30

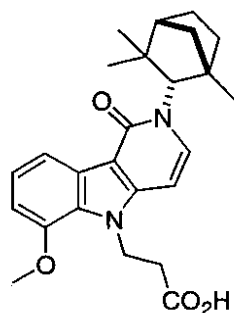
【 0 2 3 6 】

実施例 191

1,2-ジヒドロ-6-メトキシ-1-オキソ-2-[(1S,2S)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-5H-ピリド[4,3-b]インドール-5-プロピオン酸

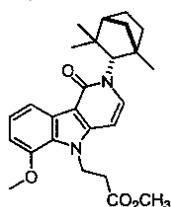
40

【 化 1 0 0 】



上記実施例 188 - 190 に記載したように、適当な臭化アルキルを用いて、実施例 187 の化合物から、

【化 101】



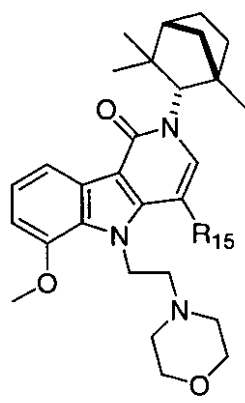
のメチルエステルを調製する。MeOH (0.5 mL) 中のメチルエステル基質 (65 mg、0.15 mmol) の溶液に 3.0 M 水性 KOH (0.25 mL、0.75 mmol) を室温にて加え、混合物を 45 で一夜温める。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、1 N 水性 HCl を用いて pH 1 に酸性化する。得られる混合物を EtOAc (4 x 25 mL) で抽出し、有機抽出物を合わせて、食塩水で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、減圧濃縮する。プレパラティブ HPLC によって粗生成物をさらに精製して、標記化合物 (40 mg) を白色固体で得る。LC/MS MH⁺ 423.31、保持時間 3.66 分。

【0237】

実施例 192 - 197

4 - 置換 - 2, 5 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - 5 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - [(1S, 2S) - 1, 3, 3 - トリメチルビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル] - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 1 - オン

【化 102】



(III)

40

R₁₅ が表 10 に挙げる基である化合物 (III) を以下の通り調製する。

実施例 192 - 194: クロロホルム (0.5 mL) 中の 2, 5 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - 5 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - [(1S, 2S) - 1, 3, 3 - トリメチルビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル] - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 1 - オン (実施例 179) (30 mg、54 mmol) の室温溶液に、実施例 192 には NBS (11 mg、64 μmol)、実施例 193 には NCS、および実施例

50

194にはSELECTFLUOR™を加える。得られる混合物を17時間攪拌し、減圧濃縮し、次いで、粗生成物をプレパラティブHPLCによって精製する。

実施例195-197：無水THF(0.9mL)中の実施例192の化合物(50mg、86μmol)の-78℃溶液に、n-BuLiの1.7Mペンタン溶液(112μL、190μmol)を加え、得られる溶液を-78℃で10分攪拌する。この混合物に、実施例195にはヨウ化エチル(8μL、95μmol)、実施例196にはp-トルエンスルホニルシアニド、および実施例197にはヨウ化メチルを加える。-78℃で10分攪拌した後、室温まで温める。反応混合物にMeOH(0.1mL)を加えて反応を停止し、混合物を回転蒸発器で濃縮して粗生成物を得、これをプレパラティブHPLCによって精製する。

10

【0238】

【表31】

表 10

実施例 番号	R ₁₅	化合物名	データ: (LC/MS MH ⁺)/ HPLC 保持時間 (分)および 条件
192	Br	4-ブromo-2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-2-[(1S,2S)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	543.28/ 1.72 (E) (淡黄色固体, 19 mg, 72% 収率).
193	Cl	4-クロロ-2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-2-[(1S,2S)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	498.22/ 3.10 (A) (淡黄色固体)
194	F	4-フルオロ-2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-2-[(1S,2S)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	482.33/ 保持時間 : 2.93 (A) (オフホワイトの固体).
195	-CH ₂ CH ₃	4-メチル-2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-2-[(1S,2S)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	492.57/ 1.71 (E) (白色固体 : 25 mg, 48% 収率)
196	-CN	4-シアノ-2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-2-[(1S,2S)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	489.43/ 1.70 (E)
197	-CH ₃	4-エチル-2,5-ジヒドロ-6-メトキシ-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-2-[(1S,2S)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オン	478.51/ 2.89 (A)

20

30

40

【0239】

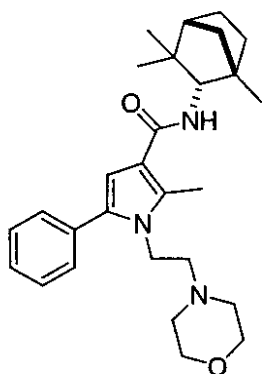
実施例198

2-メチル-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-5-フェニル-N-[(1S,2S)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-

50

ピロール - 3 - カルボキサミド

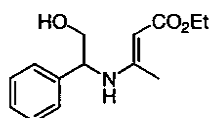
【化 1 0 3】



10

A .

【化 1 0 4】



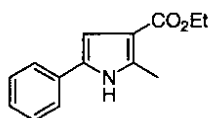
20

2 - フェニルグリシノール (5 . 0 g 、 3 6 m m o l) および 3 - アミノクロトン酸エチル (4 . 2 m L 、 3 3 m m o l) の希釈なしの混合物を 8 0 で 1 6 時間加熱し、得られる油状物を室温に冷却し、D C M (1 0 m L) に溶解し、E t O A c : ヘキサン (1 : 1) 混合物で洗浄しながらシリカゲルパッドで濾過する。得られる炉駅を減圧濃縮し、化合物 A (7 . 4 5 g 、 収率 9 0 %) を純粋な生成物で得る。L C / M S M H ⁺ 2 5 0 . 1 0 、 保持時間 2 . 5 1 分 (A) 。

【 0 2 4 0 】

B .

【化 1 0 5】



30

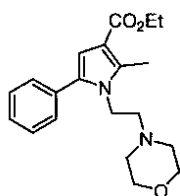
無水 D M F (1 0 m L) 中のステップ A の化合物 (0 . 5 g 、 2 . 0 m m o l) および 2 - ブロモメシチレン (0 . 3 m L 、 2 . 0 m m o l) の脱ガス溶液を、K ₂ C O ₃ (0 . 6 g 、 4 . 0 m m o l) および P d (P P h ₃) ₄ (5 8 m g 、 5 . 0 m m o l) を含む反応フラスコに、カニューレによって加え、混合物を水 (1 0 m L) で希釈し、E t O A c (3 × 4 0 m L) で抽出する。有機抽出物を合わせ、水 (3 × 2 0 m L) および食塩水 (2 0 m L) で洗浄し、次いで、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濾過し、減圧濃縮する。溶離液として 2 5 % E t O A c / ヘキサンを用いるシリカゲルにおけるフラッシュクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、減圧濃縮した後、化合物 B (0 . 4 3 g 、 収率 9 4 %) を黄褐色の固体で得る。L C / M S M H ⁺ 2 3 0 . 1 0 、 保持時間 3 . 2 3 分 (A) 。

40

【 0 2 4 1 】

C .

【化 1 0 6】



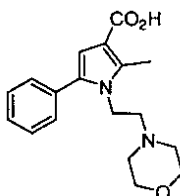
実施例 2 のステップ A の手順にしたがって、ステップ B の化合物から収率 81% にて化合物 C を得る。LC/MS MH^+ 343.40、保持時間 2.35 分 (A)。

【0242】

D.

10

【化 107】



MeOH (6.5 mL) 中のステップ C の化合物の溶液に、3N 水性 KOH (6.5 mL) を加え、得られる混合物を 90 の油浴で 20 時間加熱し、次いで、室温まで冷却する。回転蒸発器にて MeOH を除去し、残留する水性部分を水で希釈し (総体積 50 mL)、20% 水性 HCl をゆっくりと添加して pH 6 または 7 にする。得られる混合物を DCM (3 x 30 mL) で抽出し、有機抽出物を合わせ、食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濾過し、減圧濃縮して化合物 D (2.1 g、収率 92%) を白色固体で得る。LC/MS MH^+ 315.30、保持時間 1.67 分 (A)。

20

【0243】

E. 2-メチル-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-5-フェニル-N-[(1S, 2S)-1,3,3-トリメチルピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-ピロール-3-カルボキサミド (実施例 198)

DMF (2 mL) 中の化合物 D (0.25 g、0.80 mmol)、EDCI (0.20 g、1.0 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.13 g、0.95 mmol)、DIPEA (0.55 mL、3.2 mmol) および (S)-フェンチルアミン (0.20 g、0.87 mmol) の混合物を 60 で 18 時間加熱し、次いで、室温まで冷却する。混合物を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (3 x 30 mL) で抽出する。有機抽出物を飽和水性 NaHCO₃ (3 x 15 mL)、水 (3 x 15 mL) および食塩水 (30 mL) で洗浄し、次いで、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濾過し、次いで減圧濃縮して、粗生成物を得る。溶離液として 80-100% EtOAc-ヘキサン混合物を用いるシリカゲルにおけるフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、実施例 198 の化合物 (0.30 g、収率 83%) をオフホワイトの固体で得る。LC/MS MH^+ 450.74、保持時間 3.32 分 (A)。

30

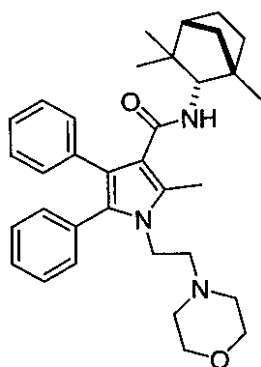
40

【0244】

実施例 199

2-メチル-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-4,5-ジフェニル-N-[(1S, 2S)-1,3,3-トリメチルピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-ピロール-3-カルボキサミド

【化 108】



10

上記実施例 198 に記載の手順にしたがって、実施例 199 の化合物を調製する。LC / MS MH^+ 526.74、保持時間 3.60 分 (A)。

【0245】

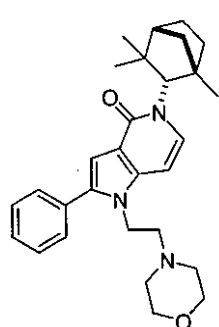
実施例 200 および 201

1,5-ジヒドロ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-2-フェニル-5-[(1S,2S)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-4H-ピリド[3,2-c]ピリジン-4-オン(実施例 200)および

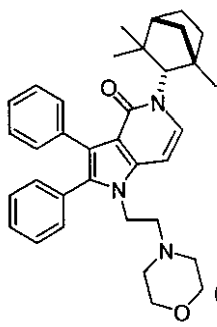
1,5-ジヒドロ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-2,3-ジフェニル-5-[(1S,2S)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-4H-ピリド[3,2-c]ピリジン-4-オン(実施例 201)

20

【化109】



(実施例 200)



(実施例 201)

30

上記実施例 83 に記載の一般的環化手順にしたがって、それぞれ実施例 198 および 199 の化合物から実施例 200 および 201 の化合物を調製する。実施例 200 の化合物：LC / MS MH^+ 415.42、保持時間 0.90 分 (E)；および実施例 201 の化合物：LC / MS MH^+ 536.60、保持時間 3.18 分 (A)。

【0246】

実施例 202 - 500

以下の一般的手順を用いて、表 11 に示す実施例 202 - 500 の化合物を調製する。

7-メトキシ-1-(モルホリニルエチル)インダゾール-3-酸塩化物・塩酸塩を以下のように調製する。無水DDM(86 mL)中の7-メトキシ-1-モルホリノエチル・インダゾール-3-カルボン酸・ナトリウム塩(3.0 g、9 mmol)にDMF(0.04 mL、0.05 mmol)および塩化オキサリル(4.3 mL、49 mmol)を室温にて加える。室温にて2時間攪拌後、溶媒を減圧除去し、得られる淡黄色固体をヘキサン75 mL 3部でトリチュレートする。得られる固体を減圧乾固し、1当量のNaClを含む粗酸塩化物・塩酸塩(3.1 g、収率91%)を得る。この粗物質をさらに精製することなく以下の手順に直接用いる。LCMS (M+H) = 324.70、保持時間2.16分 (A)。

40

【0247】

一般的手順

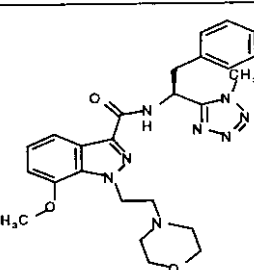
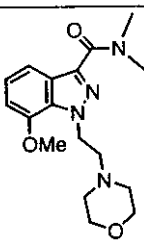
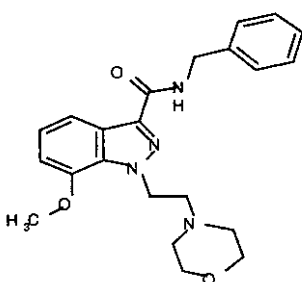
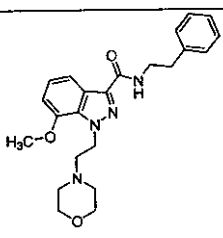
50

DCE (5 mL) 中のインダゾール酸塩化物・塩酸塩 (25 mg、0.06 mmol) のスラリーに、室温にて TEA (28 μ L、0.20 mmol) およびアミンまたはアニリン基質 (0.05 mmol) を加える。得られる混合物を、脂肪族アミンの場合室温にて 16 時間、アニリンの場合 70 $^{\circ}$ C にて 16 時間攪拌する。反応混合物をクロロホルム (1 mL) で希釈し、1 N 水性 NaOH (0.5 mL) とともに振とうする。有機層を除去し、減圧濃縮して、十分な純度をもつ所望のアミド生成物を得る。純粋な生成物を得るために、シリカゲルおよび溶離液として EtOAc / ヘキサン 溶媒混合物を用いるフラッシュクロマトグラフィーによる精製を必要とする場合もある。

【0248】

【表32】

表 11

実施例 番号	構造	化合物名	データ: MS (M+H)/ HPLC 保持 時間 (分) および 条件
202		キラル 7-メトキシ-N-[(1S)-1-((1- メチル-1H-テトラゾール-5- イル)-2- フェニルエチル]-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インダゾール-3- カルボキサミド	491.31/ 2.87 (A)
203		7-メトキシ-N,N-ジメチル-1- [2-(4-モルホリニル)エチル] -1H-インダゾール-3- カルボキサミド	333.40/ 1.98 (A)
204		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N- (フェニルメチル)-1H- インダゾール-3- カルボキサミド	394.52/ 2.80 (A)
205		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]- N-(2-フェニルエチル)-1H -インダゾール-3- カルボキサミド	409.51/ 2.98 (A)

10

20

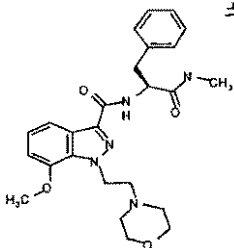
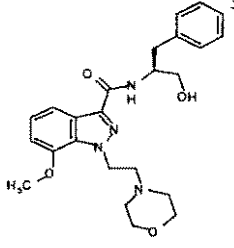
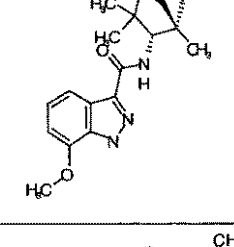
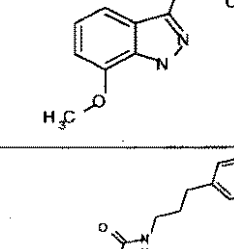
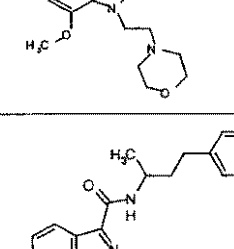
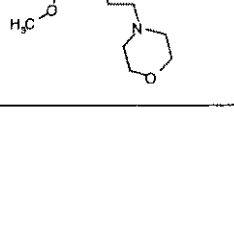
30

40

50

【 0 2 4 9 】

【 表 3 3 】

206	 キラル	7-メトキシ-N-[(1S)-2-(メチルアミノ)-2-オキソ-1-(フェニルメチル)エチル]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	466.60/ 2.81 (A)
207	 キラル	7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-[(1S)-1-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	439.53/ 2.87 (A)
208	 キラル	7-メトキシ-N-[(1S, 2S)-1,3,3-トリメチルピシクロ [2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	328.42/ 4.35 (A)
209	 H ₃ C-O	7-メトキシ-N,N-ジメチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	220.26/ 2.72 (A)
210	 H ₃ C-O	7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-(3-フェニルプロピル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	423.20/ 1.49 (B)
211	 H ₃ C-O	7-メトキシ-N-(1-メチル-3-フェニルプロピル)-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	437.39/ 1.43 (C)

10

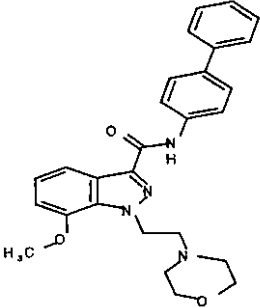
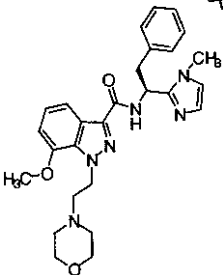
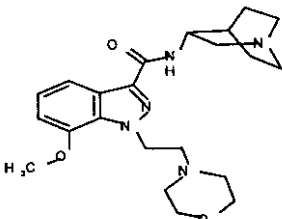
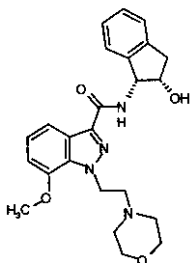
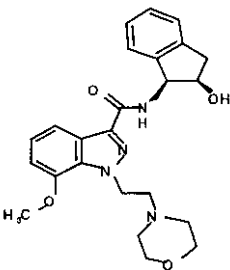
20

30

40

【 0 2 5 0 】

【 表 3 4 】

212		N-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	457.41/ 3.11 (A)
213	キラル 	7-メトキシ-N-[(1S)-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-フェニルエチル]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	603.26/ 1.17 (B)
214		N-[(3R)-1-アザビスクロ[2.2.2]オクタン-3-イル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	414.34/ 0.74 (C)
215	キラル 	N-[(1R,2S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-3-イル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	437.31/ 1.24 (C)
216	キラル 	N-[(1S,2R)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-3-イル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	437.31/ 1.22 (C)

10

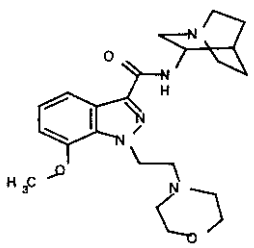
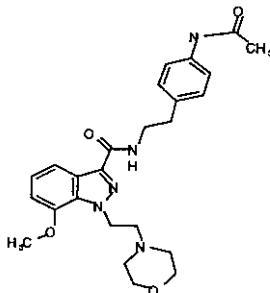
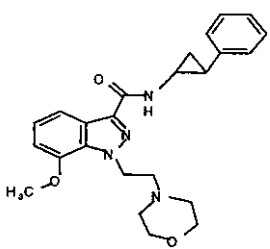
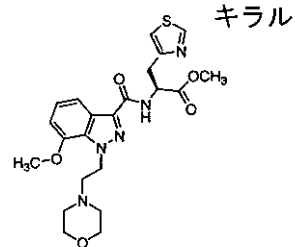
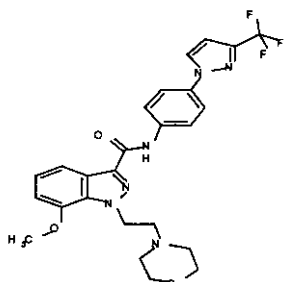
20

30

40

【 0 2 5 1 】

【 表 3 5 】

217		N-[(3S)-1-アザビシクロ [2.2.2]オクタン-3-イル] -7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル] -1H-インダゾール-3- カルボキサミド	414.42/ 1.17 (A)
218		N-[2-[4-(アセチルアミノ) フェニル] エチル]-7-メトキシ -1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インダゾール-3- カルボキサミド	466.38/ 1.11 (C)
219		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N- (2-フェニルシクロプロピル) -1H-インダゾール-3- カルボキサミド	421.29/ 1.35 (C)
220		N-[[7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H -インダゾール-3-イル] カルボニル]-3-(4-チアゾリル))-L-アラニンメチルエステル	474.55/ 2.50 (A)
221		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N- [4-[3-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル]-1H-インダゾール -3-カルボキサミド	515.50/ 3.55 (A)

10

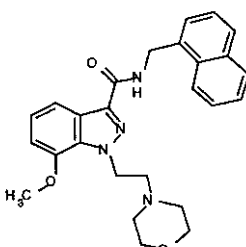
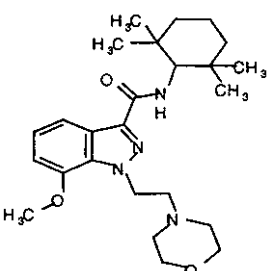
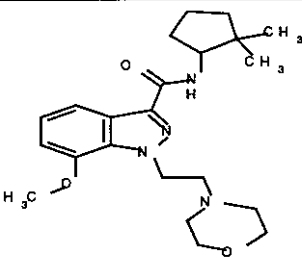
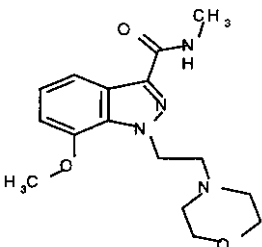
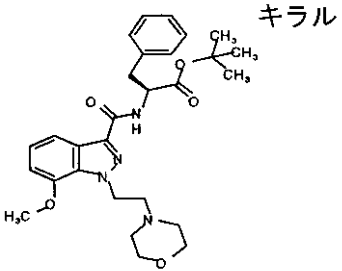
20

30

40

【 0 2 5 2 】

【 表 3 6 】

222		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N- (1-ナフタレニルメチル)- 1H-インダゾール-3- カルボキサミド	445.53/ 3.29 (A)
223		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N- (2,2,6,6- テトラメチルシクロヘキシル)- 1H-インダゾール-3- カルボキサミド	443.62/ 3.26 (A)
224		N-(2,2- ジメチルシクロペンチル)- 7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インダゾール-3- カルボキサミド	401.54/ 3.10 (A)
225		7-メトキシ-N-メチル-1- [2-(4-モルホリニル)エチル]- 1H-インダゾール-3- カルボキサミド	319.29/ 1.45 (A)
226		キラル N-[[7-メトキシ-1-[2- (4-モルホリニル)エチル]- 1H-インダゾール-3-イル] カルボニル-L- フェニルアラニン -1,1-ジメチルエチルエステル	509.62/ 3.00 (A)

10

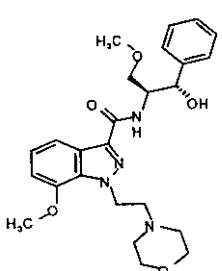
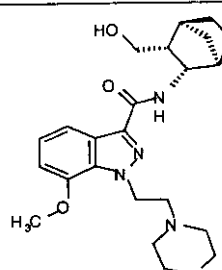
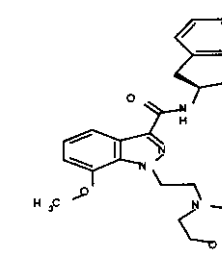
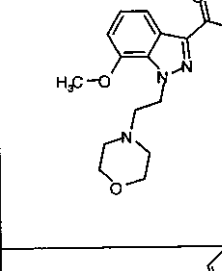
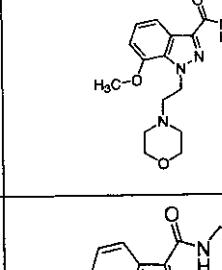
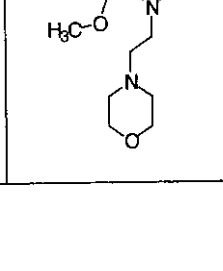
20

30

40

【 0 2 5 3 】

【 表 3 7 】

227		7-メトキシ-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシ-1-(メトキシメチル)-2-フェニルエチル]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	469.56/ 2.37 (A)
228		7-メトキシ-N-[(1R, 2S, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	429.54/ 3.24 (A)
229		N-[[7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-イル]カルボニル]-L-フェニルアラニン	453.59/ 2.15 (A)
230		7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-[2-(2-チエニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	415.16/ 2.51 (D)
231		7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	435.22/ 2.85 (D)
232		N-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	439.16/ 1.35 (D)

10

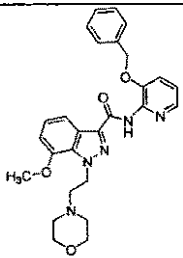
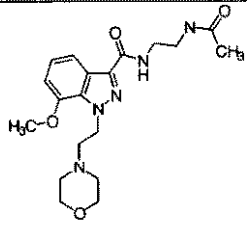
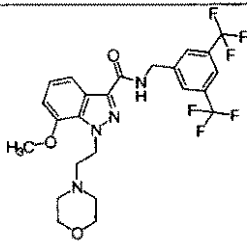
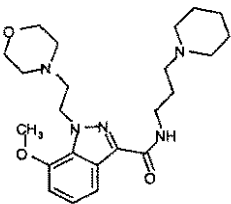
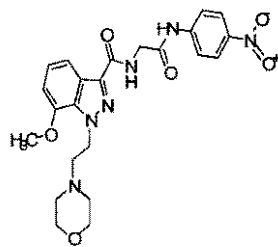
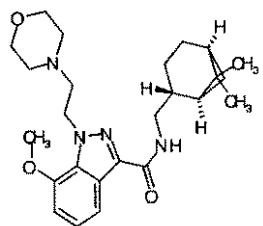
20

30

40

【 0 2 5 4 】

【 表 3 8 】

233		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N-[3- (フェニルメトキシ)-2- ピリジニル]-1H-インダゾール -3-カルボキサミド	488.26/ 1.30 (D)
234		N-[2-(アセチルアミノ) エチル]-7-メトキシ-1- [2-(4-モルホリニル) エチル]-1H- インダゾール-3- カルボキサミド	390.22/ 1.66 (D)
235		N-[[3,5- ビス(トリフルオロメチル) フェニル]メチル]-7-メトキシ -1-[2-(4-モルホリニル) エチル]-1H-インダゾール -3-カルボキサミド	531.18/ 3.24 (D)
236		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N- [3-(1-ピペリジニル) プロピル]-1H-インダゾール -3-カルボキサミド	430.26/ 1.64 (D)
237		7-メトキシ-N-[2-[(4- ニトロフェニル)アミノ] -2-オキソエチル]-1-[2- (4-モルホリニル)エチル] -1H-インダゾール-3- カルボキサミド	483.16/ 2.50 (D)
238		N-[[1R]-3,3- ジメチルシクロヘキシル] メチル]-7-メトキシ-1- [2-(4-モルホリニル) エチル]-1H- インダゾール-3- カルボキサミド	441.27/ 3.26 (D)

10

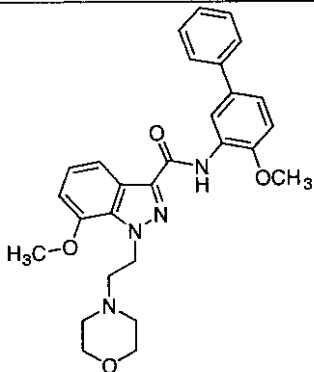
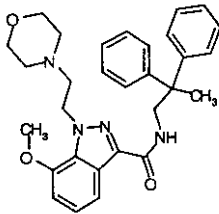
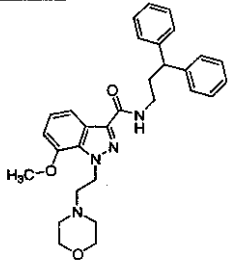
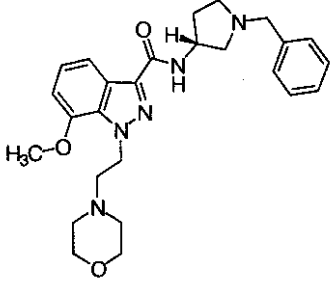
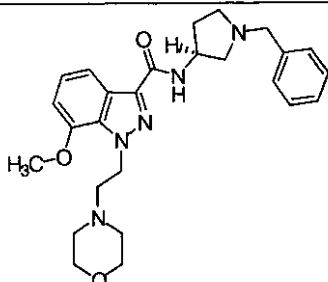
20

30

40

【 0 2 5 5 】

【 表 3 9 】

239		7-メトキシ-N-(4-メトキシ [1,1'-ビフェニル]-3-イル) -1-[2-(4-モルホリニル) エチル]-1H-インダゾール -3-カルボキサミド	487.22/ 3.29 (D)
240		N-(2,2-ジフェニルプロピル) -7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インダゾール-3- カルボキサミド	499.27/ 3.21 (D)
241		N-(3,3-ジフェニルプロピル) -7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インダゾール-3- カルボキサミド	499.27/ 3.20 (D)
242		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N- [(3R)-1-(フェニルメチル) -3-ピロリジニル]-1H- インダゾール -3-カルボキサミド	464.28/ 2.03 (D)
243		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N- [(3S)-1-((フェニルメチル)-3- ピロリジニル]-1H- インダゾール -3-カルボキサミド	464.29/ 2.01 (D)

10

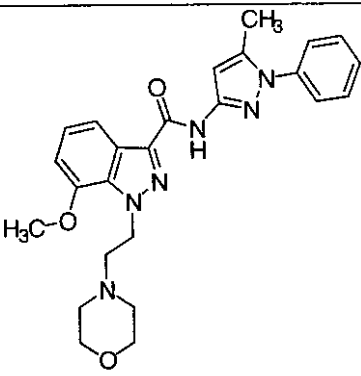
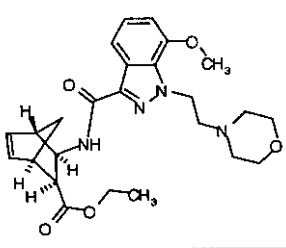
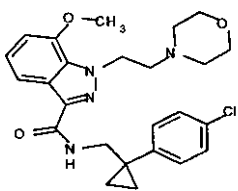
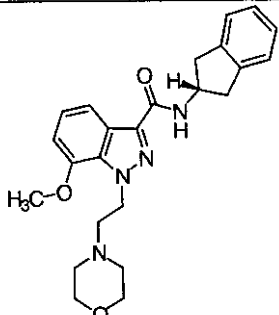
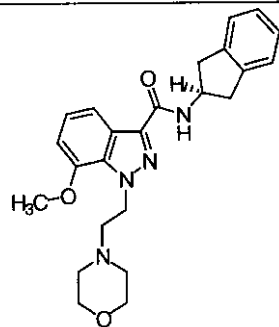
20

30

40

【 0 2 5 6 】

【 表 4 0 】

244		7-メトキシ-N-(5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	461.23/ 1.32 (D)
245		(2-エンド, 3-エンド)-3-[[[7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-イル]カルボニル]アミノ]ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボン酸エチルエーテル	469.26/ 2.66 (D)
246		N-[[1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル]メチル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	469.23/ 3.05 (D)
247		N-[(1R)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	421.22/ 2.69 (D)
248		N-[(1S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	421.19/ 2.69 (D)

10

20

30

40

【 0 2 5 7 】

【 表 4 1 】

249		N-[1-[(6-フルオロ-2-メトキシ-1H-インダゾール-3-yl)メチル]ピペリジニル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	546.29/ 1.68 (D)
250		7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	435.22/ 2.81 (D)
251		7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	423.19/ 2.47 (D)
252		N-(1,2-ジヒドロ-5-アセナフチレニル)-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	457.19/ 2.89 (D)
253		7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-[4-(1-ピペリジニル)フェニル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	464.27/ 2.06 (D)
254		N-[2-(3,5-ジメトキシフェニル)エチル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	469.26/ 2.63 (D)

10

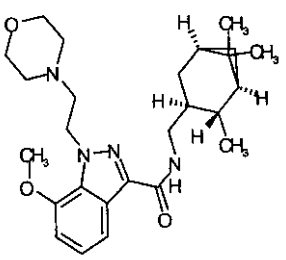
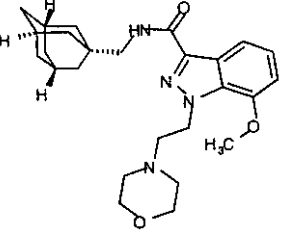
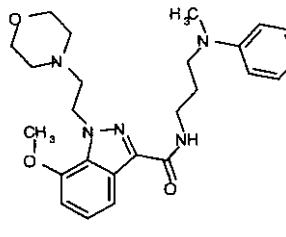
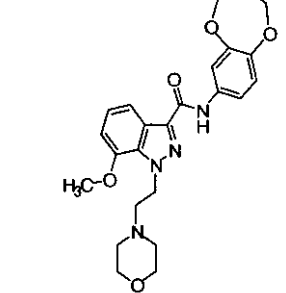
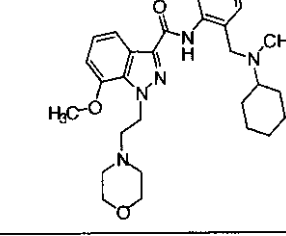
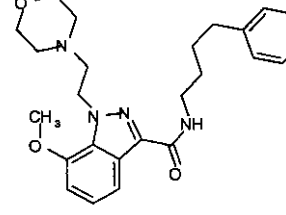
20

30

40

【 0 2 5 8 】

【 表 4 2 】

255		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N- [[1S, 2S-2, 4, 4- トリメチルシクロヘキシル] メチル]-1H-インダゾール -3-カルボキサミド	455.31/ 3.40 (D)
256		N-(1-アダマンチルメチル)- 7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インダゾール-3-カルボキサミド	453.31/ 3.25 (D)
257		7-メトキシ-N-[3-(メチル フェニルアミノ)プロピル]-1- [2-(4-モルホリニル)エチル] -1H-インダゾール-3- カルボキサミド	452.28/ 1.90 (D)
258		N-(3,4-ジヒドロ-2H- 1,5-ベンゾジオキセピン- 7-イル)-7-メトキシ- 1-[2-(4- モルホリニル)エチル]- 1H-インダゾール-3- カルボキサミド	453.23/ 2.61 (D)
259		N-[2-[(シクロヘキシルメチル アミノ)メチル]フェニル] -7-メトキシ- 1-[2-(4-モルホリニル) エチル]-1H-インダゾール- 3-カルボキサミド	506.31/ 2.32 (D)
260		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N- (4-フェニルブチル)-1H- インダゾール-3-カルボキサミド	437.24/ 2.95 (D)

10

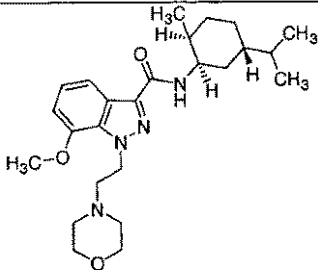
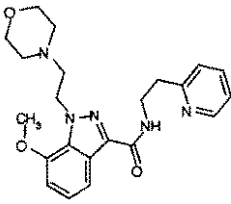
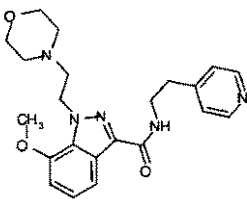
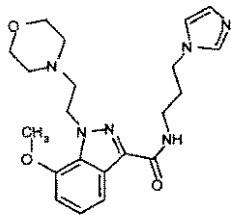
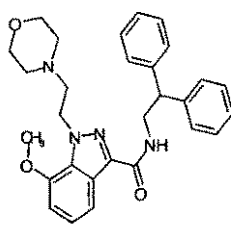
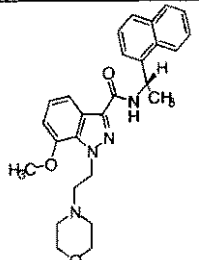
20

30

40

【 0 2 5 9 】

【 表 4 3 】

261		7-メトキシ-N-[(1R,2S,5R)-5-メチル-2-(1-メチルエチルシクロヘキシル)-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	443.30/ 3.27 (D)
262		7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-[2-(2-ピリジニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	410.21/ 1.55 (D)
263		7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-[2-(4-ピリジニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	410.19/ 1.56 (D)
264		N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	413.22/ 1.52 (D)
265		N-(2,2-ジフェニルエチル)-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	485.26/ 3.03 (D)
266		7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-[(1S)-1-(1-ナフタレニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	459.23/ 2.76 (D)

10

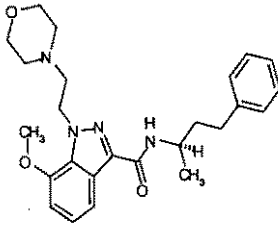
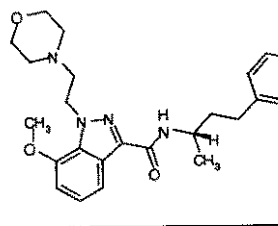
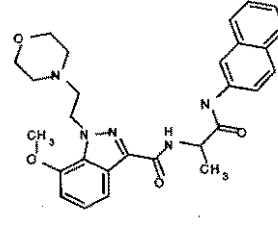
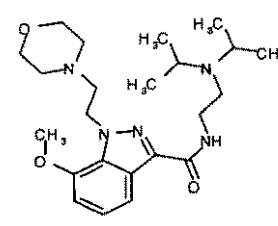
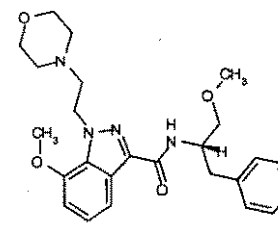
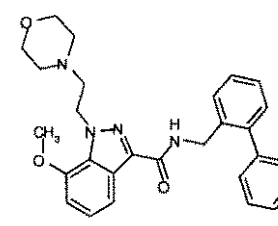
20

30

40

【 0 2 6 0 】

【 表 4 4 】

267		7-メトキシ-N-[(1R)-1-メチル-3-フェニルプロピル]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	437.24/ 2.88 (D)
268		7-メトキシ-N-[(1S)-1-メチル-3-フェニルプロピル]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	437.24/ 2.87 (D)
269		7-メトキシ-N-[1-メチル-2-(2-ナフタレニルアミノ)-2-オキソエチル]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	502.24/ 2.95 (D)
270		N-[2-[ビス(1-メチルエチル)アミノ]エチル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	432.29/ 1.32 (D)
271		7-メトキシ-N-[(1S)-2-メトキシ-1-(2-フェニルメチル)エチル]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	453.27/ 2.67 (D)
272		N-[[1,1'-ビフェニル]-2-イルメチル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	471.26/ 3.05 (D)

10

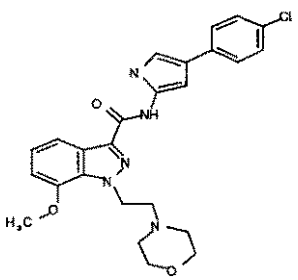
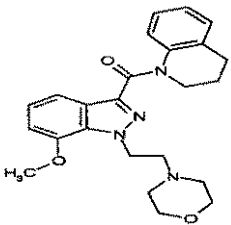
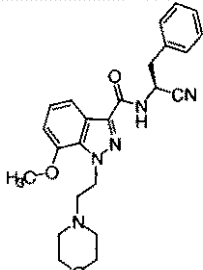
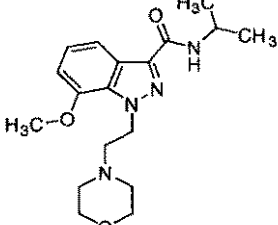
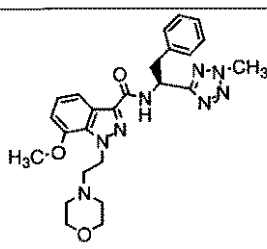
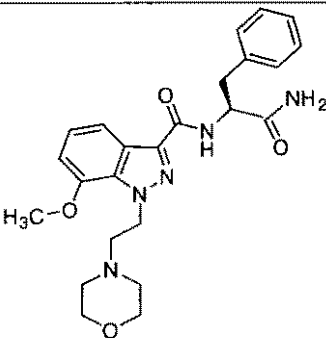
20

30

40

【 0 2 6 1 】

【 表 4 5 】

273		N-[4-(4-クロロフェニル)- 1H-ピロール-2-イル]-7- メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル) エチル]-1H-インダゾール-3- カルボキサミド	480.90/ 3.13 (A)
274		1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[[7- メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル) エチル]-1H-インダゾール-3- イル]カルボニル]キノリン	421.23/ 2.20 (A)
275		N-[(1S)-1-シアノ-2-フェニル エチル]-7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インダゾール-3-カルボキサミド	434.25/ 1.23 (C)
276		7-メトキシ-N-(1-メチルエチル)- 1-[2-(4-モルホリニル)エチル]- 1H-インダゾール-3- カルボキサミド	347.28/ 1.76 (A)
277		7-メトキシ-N-[(1S)-1-(2-メチル- 2H-テトラゾール-5-イル)-2- フェニルエチル]-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インダゾール-3-カルボキサミド	491.31/ 1.23 (B)
278		N-[(1S)-1-(アミノカルボニル)- 2-フェニルエチル]-7-メトキシ- 1-[2-(4-モルホリニル)エチル]- 1H-インダゾール-3- カルボキサミド	452.25/ 1.21 (B)

10

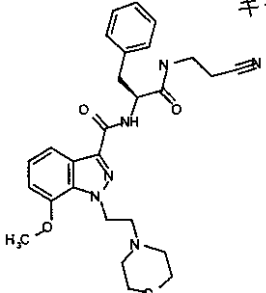
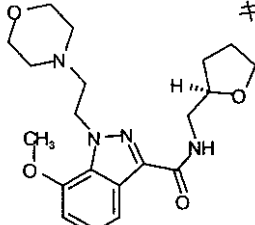
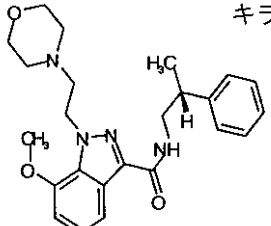
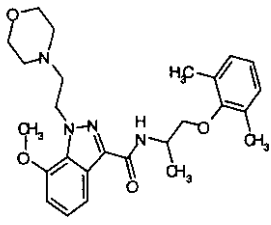
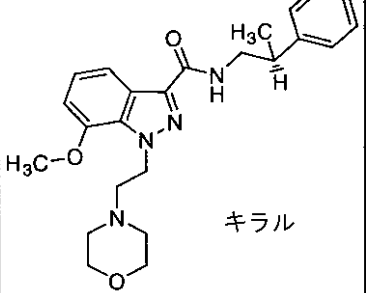
20

30

40

【 0 2 6 2 】

【 表 4 6 】

279	 <p>キラル</p>	N-[(1S)-1-[[2-(2-シアノエチル)アミノ]カルボニル]-2-フェニルエチル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	505.29/ 1.14 (C)
280	 <p>キラル</p>	7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-[[2R]-2-(2-フラニル)メチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	389.26/ 1.10 (B)
281	 <p>キラル</p>	N-[2-(2,6-ジメチルフェノキシ)-1-メチルエチル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	467.30/ 1.48 (B)
282		7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-[(2R)-2-フェニルプロピル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	423.24/ 1.33 (B)
283	 <p>キラル</p>	7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-[(2S)-2-フェニルプロピル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	423.24/ 1.32 (B)

10

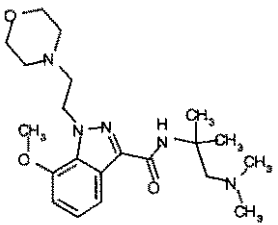
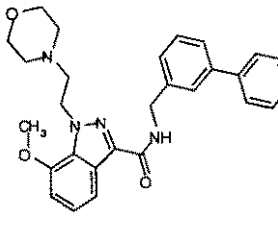
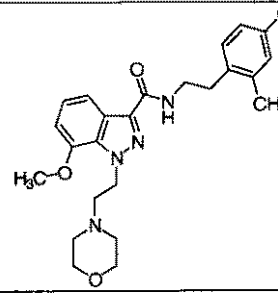
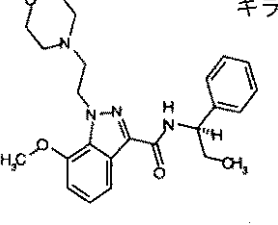
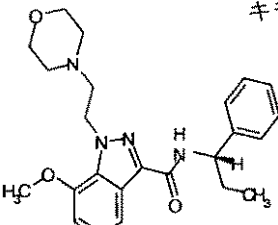
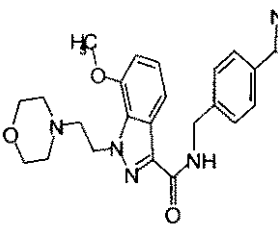
20

30

40

【 0 2 6 3 】

【 表 4 7 】

284		N-[2-(ジメチルアミノ)-1,1-ジメチルエチル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	404.30/ 0.87 (B)
285		N-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメチル)-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	471.26/ 1.58 (B)
286		N-[2-(2,4-ジメチルフェニル)エチル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	437.27/ 1.56 (B)
287	 キラル	7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-[(1S)-1-フェニルプロピル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	467.26/ 1.40 (B)
288	 キラル	7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-[(1R)-1-フェニルプロピル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	423.25/ 1.40 (B)
289		7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-[[4-(1,2,3-チアゾール-4-イル)フェニル]メチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	423.25/ 1.31 (B)

10

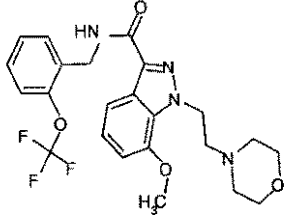
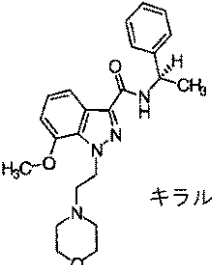
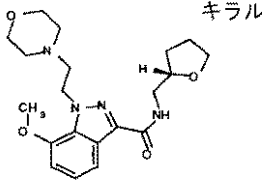
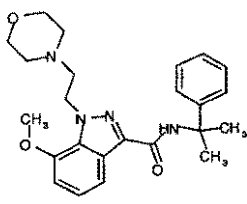
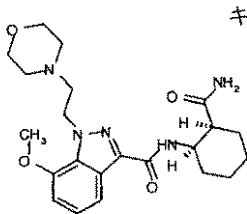
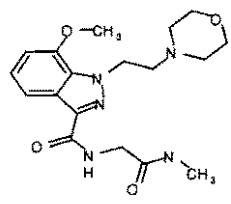
20

30

40

【 0 2 6 4 】

【 表 4 8 】

290		7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-[[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	479.2/ 1.48 (B)
291		7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-[[(2S)-テトラヒドロ-2-フランイル]メチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド キラル	479.21/ 1.10 (B)
292		7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-[(2S)-1-フェニルプロパン-2-イル]メチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド キラル	389.25/ 1.18 (B)
293		7-メトキシ-N-(1-メチル-1-フェニルエチル)-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	423.24/ 1.37 (B)
294		N-[(1R, 2S)-2-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド キラル	430.25/ 1.19 (B)
295		7-メトキシ-N-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	376.23/ 0.84 (B)

10

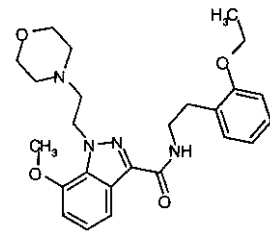
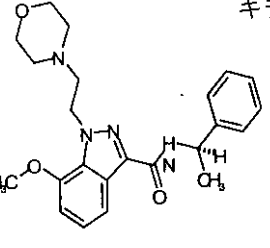
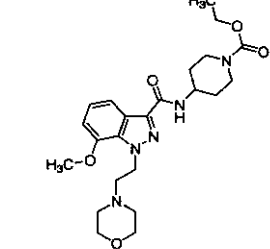
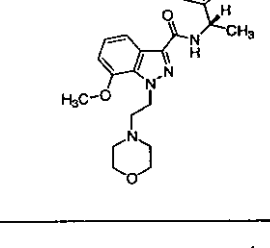
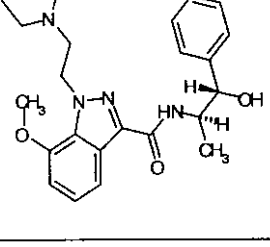
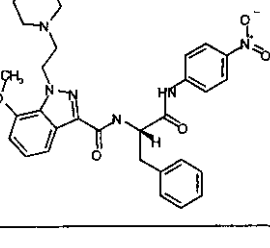
20

30

40

【 0 2 6 5 】

【 表 4 9 】

296		N-[2-(2-エトキシフェニル)エチル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	453.26/ 1.59 (B)
297	キラル 	4-[[[7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-イル]カルボニル]アミノ]-1-ピペリジンカルボン酸エチルエステル	460.27/ 1.29 (B)
298		7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-[(1R)-1-フェニルエチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	409.25/ 1.33 (B)
299		7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	409.24/ 1.32 (B)
300	キラル 	7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-[(1R,2S)-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-フェニルエチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	439.24/ 1.29 (B)
301	キラル 	N-(ヘキサヒドロ-2-オキソ-1H-アゼピン-3-イル)-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	416.23/ 1.15 (B)

10

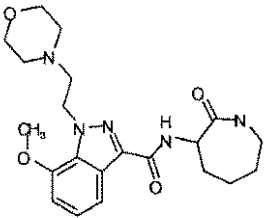
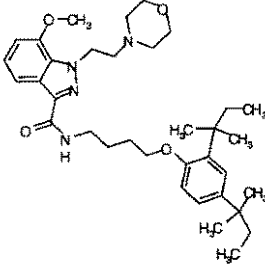
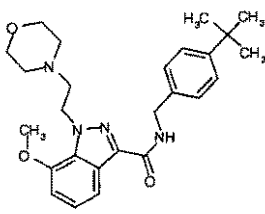
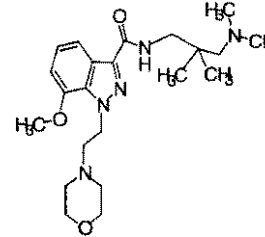
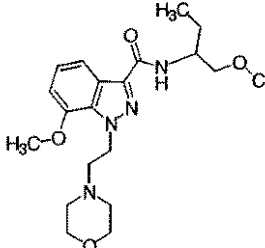
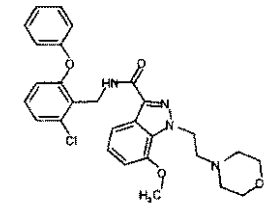
20

30

40

【 0 2 6 6 】

【 表 5 0 】

302		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N-[(1S)- 1-[[4-(4-ニトロフェニル)アミノ] カルボニル]-2-フェニルエチル] -1H-インダゾール-3- カルボキサミド	573.21/ 1.57 (B)
303		N-[4-[2,4-ビス(1,1- ジメチルプロピル)フェノキシ] ブチル]-7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インダゾール-3-カルボキサミド	593.33/ 2.12 (B)
304		N-[[4-(1,1-ジメチルエチル) フェニル]メチル]-7-メトキシ -1-[2-(4-モルホリニル)エチル] -1H-インダゾール-3- カルボキサミド	451.28/ 1.62 (B)
305		N-[3-(ジメチルアミノ)-2,2- ジメチルプロピル]-7-メトキシ -1-[2-(4-モルホリニル)エチル] -1H-インダゾール-3- カルボキサミド	418.28/ 0.83 (B)
306		7-メトキシ-N-[1-(メトキシメチル)プロピル]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H -インダゾール-3- カルボキサミド	391.25/ 1.15 (B)
307		N-[(2-クロロ-6- フェノキシフェニル)メチル]-7- メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インダゾール-3-カルボキサミド	521.17/ 1.64 (B)

10

20

30

40

【 0 2 6 7 】

【 表 5 1 】

308		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N- (2-フェノキシエチル)-1H- インダゾール-3- カルボキサミド	425.21/ 1.35 (B)
309		N-(シクロプロピルメチル)- 7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N- プロピル-1H-インダゾール- 3-カルボキサミド	401.28/ 1.38 (B)
310		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N- [(3-ニトロフェニル)メチル]- 1H-インダゾール-3- カルボキサミド	440.19/ 1.30 (B)
311		N-[[4-(ジメチルアミノ) フェニル]メチル]-7- メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インダゾール-3- カルボキサミド	438.25/ 0.91 (B)
312		N-[[4-(アミノスルフォニル)フェニル] メチル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]- 1H-インダゾール-3- カルボキサミド	474.19/ 1.25 (B)
313		N-(5-ヒドロキシ-1,5- ジメチルヘキシル)-7- メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インダゾール-3- カルボキサミド	433.28/ 1.26 (B)

10

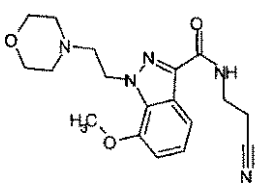
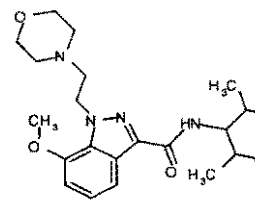
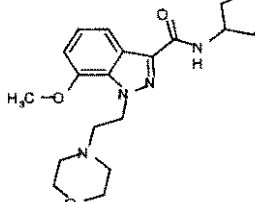
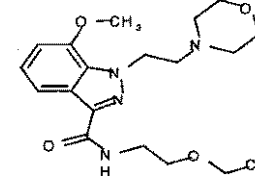
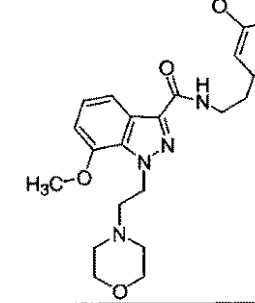
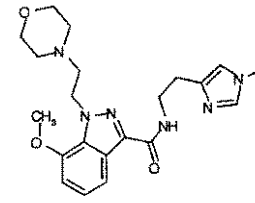
20

30

40

【 0 2 6 8 】

【 表 5 2 】

314		N-(2-シアノエチル)-7- メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インダゾール-3- カルボキサミド	358.21/ 0.92 (B)
315		7-メトキシ-N-[2-メチル -1-(1-メチルエチル) プロピル]-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インダゾール-3- カルボキサミド	403.29/ 1.43 (B)
316		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N- (テトラヒドロ-1,1- ジオキソ-3-チエニル)-1H- インダゾール-3- カルボキサミド	423.17/ 0.95 (B)
317		N-(2-エトキシエチル)-7- メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インダゾール-3- カルボキサミド	377.25/ 1.09 (B)
318		N-[2-(1,3- ベンゾジオキソール-5-イル)-エチル]-7-メトキシ-1- -[2-(4-モルホリニル) エチル]-1H-インダゾール -3-カルボキサミド	453.22/ 1.36 (B)
319		7-メトキシ-N-[2-(1- メチル-1H-イミダゾール-4- -イル)エチル]-1-[2- (4-モルホリニル)エチル]- 1H-インダゾール-3- カルボキサミド	413.24/ 0.80 (B)

10

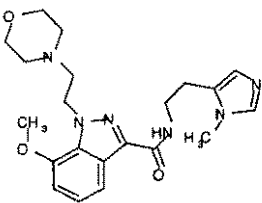
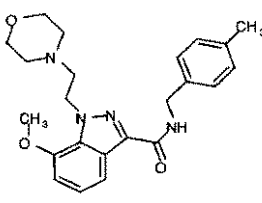
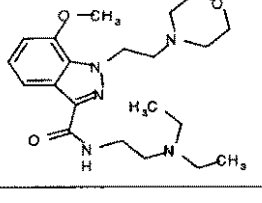
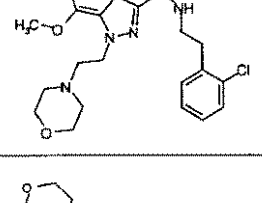
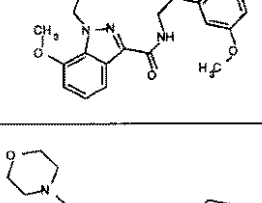
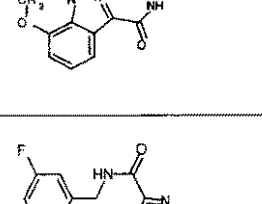
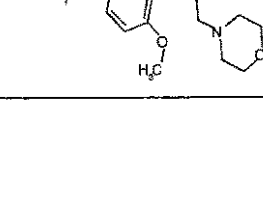
20

30

40

【 0 2 6 9 】

【 表 5 3 】

320		7-メトキシ-N-[2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)エチル]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	413.24/ 0.81 (B)
321		7-メトキシ-N-[(4-メチルフェニル)メチル]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	409.23/ 1.38 (B)
322		N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	404.28/ 0.48 (B)
323		N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	443.18/ 1.46 (B)
324		7-メトキシ-N-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	439.23/ 1.37 (B)
325		7-メトキシ-N-[2-(4-メチルフェニル)エチル]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	423.24/ 1.47 (B)
326		N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	418.27/ 0.84 (B)

10

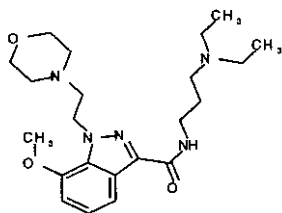
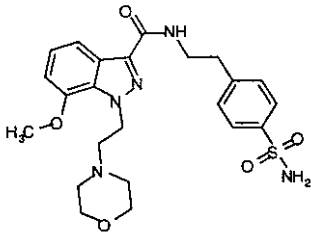
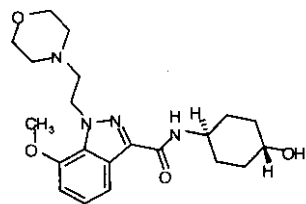
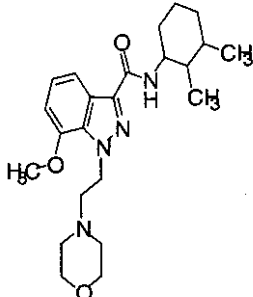
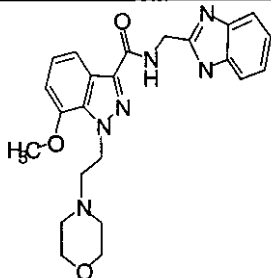
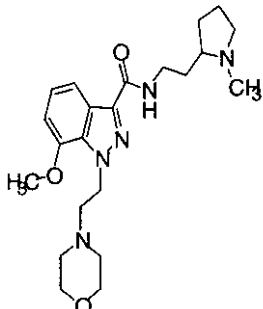
20

30

40

【 0 2 7 0 】

【 表 5 4 】

327		N-[(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	431.18/ 1.35 (B)
328		N-[2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	488.17/ 1.26 (B)
329		N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	403.24/ 1.02 (B)
330		N-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	435.21/ 1.07 (B)
331		N-(2,3-ジメチルシクロヘキシル)-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	415.27/ 1.52 (B)
332		7-メトキシ-N-[2-(1-メチル-2-ピロリジニル)エチル]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	416.26/ 0.84 (B)

10

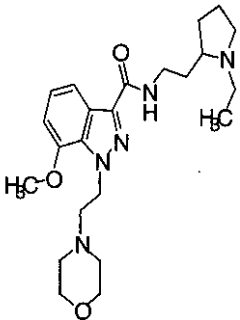
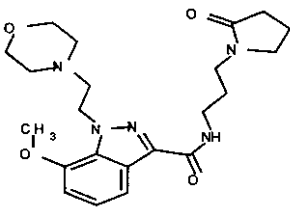
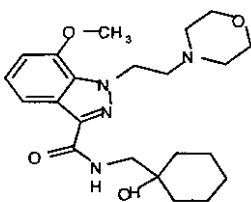
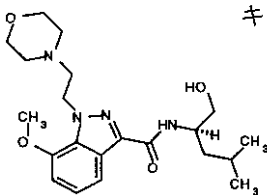
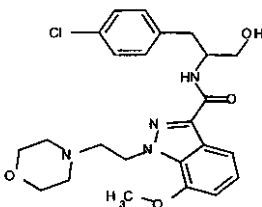
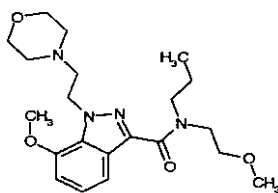
20

30

40

【 0 2 7 1 】

【 表 5 5 】

333		N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	416.26/ 0.86 (B)
334		7-メトキシ-N-[3-(2-オキソ-1-ピロリジニル)プロピル]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	430.24/ 1.06 (B)
335		N-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	417.24/ 1.29 (B)
336		キラル N-[2-(4-クロロフェニル)-1-(ヒドロキシメチル)エチル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	473.20/ 1.44 (B)
337		N-[(1R)-1-(ヒドロキシメチル)-3-メチルブチル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	405.26/ 1.28 (B)
338		7-メトキシ-N-(2-メトキシエチル)-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-プロピル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	405.26/ 1.22 (B)

10

20

30

40

【 0 2 7 2 】

【 表 5 6 】

339		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N-(2-チエニルメチル)-1H- インダゾール-3- カルボキサミド	401.18/ 1.23 (B)
340		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N-(2-ピリジニルメチル)-1H- インダゾール-3- カルボキサミド	396.22/ 0.80 (B)
341		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N-(3-ピリジニルメチル)-1H- インダゾール-3- カルボキサミド	396.23/ 0.79 (B)
342		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N-[1-(フェニルメチル)-4- ピペリジニル]-1H- インダゾール-3- カルボキサミド	478.28/ 1.05 (B)
343		N-(1,2-ジフェニルエチル)- 7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]- 1H-インダゾール-3- カルボキサミド	485.25/ 1.56 (B)
344		N-[(1S,2S)-2- ヒドロキシ-1-メチル-2- フェニルエチル]-7- メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インダゾール-3- カルボキサミド	439.22/ 1.30 (B)

10

20

30

40

【 0 2 7 3 】

【 表 5 7 】

345		N-[(2,4-ジクロロフェニル)メチル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	463.14/ 1.56 (B)
346		7-メトキシ-N-[(2-メトキシフェニル)メチル]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	425.20/ 1.33 (B)
347		7-メトキシ-N-[(2-メチルフェニル)メチル]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	409.22/ 1.35 (B)
348		N-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	455.19/ 1.21 (B)
349		7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	463.20/ 1.49 (B)
350		7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-[(1S)-1-(2-ナフタレニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	459.24/ 1.54 (B)

10

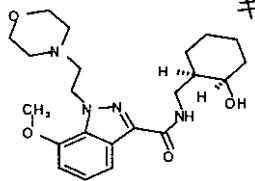
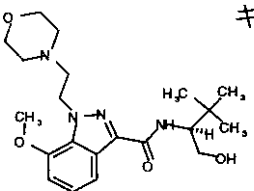
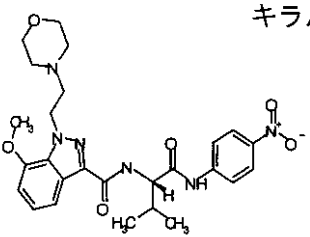
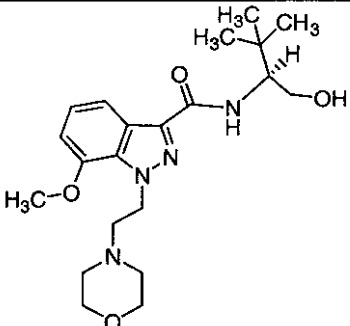
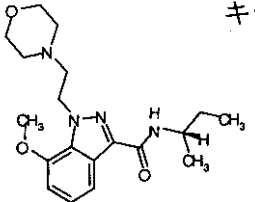
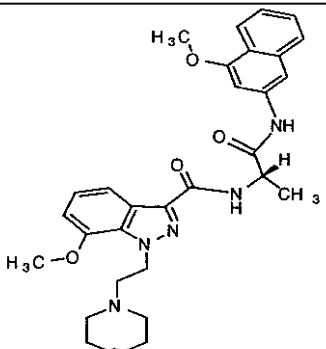
20

30

40

【 0 2 7 4 】

【 表 5 8 】

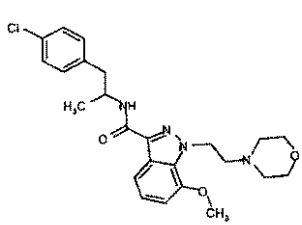
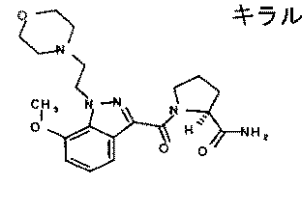
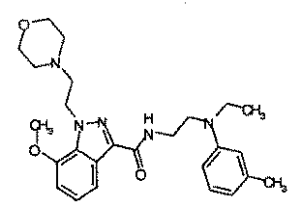
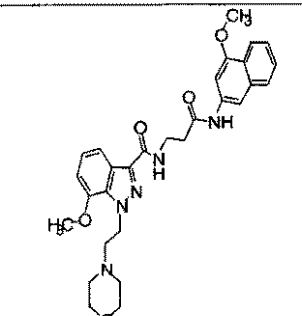
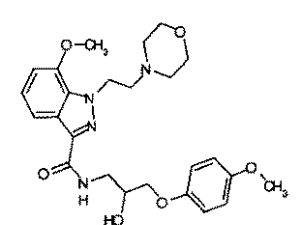
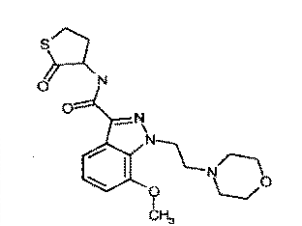
351	 <p>キラル</p>	N-[[(1R, 2R) -2-ヒドロキシシクロヘキシル]メチル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	417.24/ 1.27 (B)
352	 <p>キラル</p>	N-[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-2,2-ジメチルプロピル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	405.26/ 1.24 (B)
353	 <p>キラル</p>	7-メトキシ-N-[(1S)-2-メチル-1-[[(4-ニトロフェニル)アミノ]カルボニル]プロピル]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	525.21/ 1.48 (B)
354	 <p>キラル</p>	7-メトキシ-N-[(1S)-3-メチル-1-[[(4-ニトロフェニル)アミノ]カルボニル]ブチル]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	539.23/ 1.56 (B)
355	 <p>キラル</p>	7-メトキシ-N-[(1S)-1-メチルプロピル]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	361.24/ 1.18 (B)
356	 <p>キラル</p>	N-[2-(4-シクロフェニル)-1-メチルエチル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	457.20/ 1.55 (B)

10

20

30

40

357		7-メトキシ-N-[(1S)-2- -[(4-メトキシ-2- ナフタレニル)アミノ]-1- メチル-1-オキソエチル]-1- -[2-(4-モルホリニル) エチル]-1H-インダゾール- 3-カルボキサミド	532.21/ 1.59 (B)
358		キラル 1-[[7-メトキシ-1-[2- (4-モルホリニル)エチル]- 1H-インダゾール-3-イル] カルボニル]-L- プロリンアミド	402.23/ 0.90 (B)
359		N-[2-[エチル-(3- メチルフェニル)アミノ]エチル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]- 1H-インダゾール-3- カルボキサミド	466.30/ 1.16 (B)
360		7-メトキシ-N-[3-[(4- メトキシ-2-ナフタレニル) アミノ]-3-オキソプロピル] -1-[2-(4-モルホリニル) エチル]-1H-インダゾール -3-カルボキサミド	532.22/ 1.52 (B)
361		N-[2- ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェノキシ) プロピル]-7-メトキシ-1- [2-(4-モルホリニル) エチル]-1H-インダゾール- 3-カルボキサミド	485.24/ 1.30 (B)
362		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N-(テトラヒドロ-2-オキソ-3- チエニル)-1H-インダゾール -3-カルボキサミド	405.18/ 1.03 (B)

10

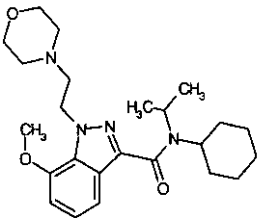
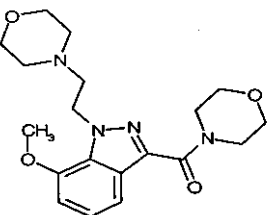
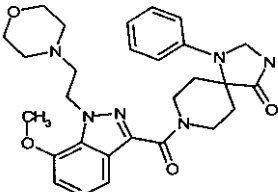
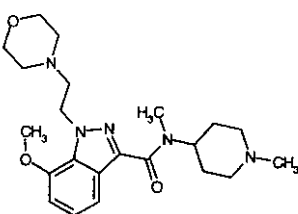
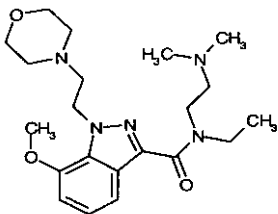
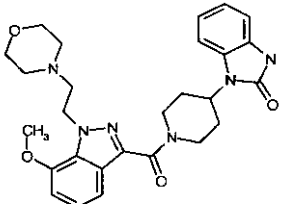
20

30

40

【 0 2 7 6 】

【 表 6 0 】

363		N-シクロヘキシル-7- メトキシ-N-(1- メチルエチル)-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インダゾール-3- カルボキサミド	429.30/ 1.57 (B)
364		4-[[7-メトキシ-1-[2- (4-モルホリニル)エチル]- 1H-インダゾール-3-イル] カルボニル]モルホリン	375.24/ 0.95 (B)
365		7-[[7-メトキシ-1-[2- (4-モルホリニル)エチル]- 1H-インダゾール-3- イル]カルボニル]-1- フェニル-1,3,8- トリアザスピロ[4.5]デカン -4-オン	519.25/ 1.30 (B)
366		7-メトキシ-N-(1-メチル- 4-ピペリジニル)-N- メチル-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インダゾール-3- カルボキサミド	416.27/ 0.72 (B)
367		N-[2-(ジメチルアミノ) エチル]-N-エチル-7- メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インダゾール-3- カルボキサミド	404.29/ 0.78 (B)
368		4-(2,3-ジヒドロ-2- オキソ-1H- ベンズイミダゾール-1-イル)- 1-[[7-メトキシ-1-[2- (4-モルホリニル)エチル]- 1H-インダゾール-3- イル]カルボニル]ピペリジン	505.24/ 1.26 (B)

10

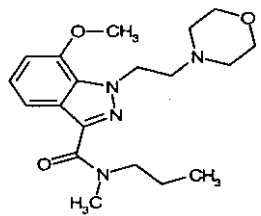
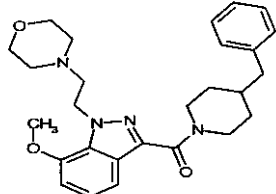
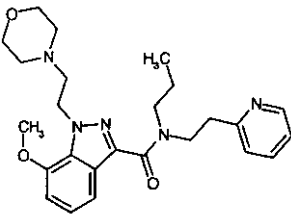
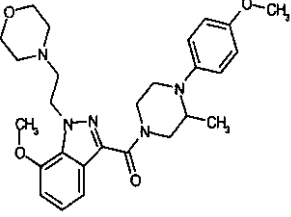
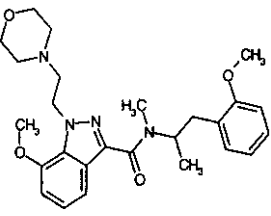
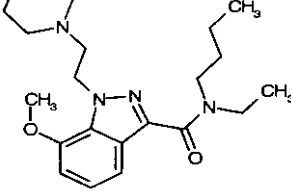
20

30

40

【 0 2 7 7 】

【 表 6 1 】

369		7-メトキシ-N-メチル-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-プロピル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	361.27/ 1.14 (B)
370		1-[[7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-イル]カルボニル]-4-(フェニルメチル)ピペリジン	463.29/ 1.57 (B)
371		7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-プロピル-N-[2-(2-ピリジニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	452.29/ 0.92 (B)
372		4-[[7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-イル]カルボニル]-1-(4-メトキシフェニル)-2-メチルピペラジン	494.28/ 1.06 (B)
373		7-メトキシ-N-[2-(1-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-N-メチル-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	467.29/ 1.42 (B)
374		N-ブチル-N-エチル-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	389.28/ 1.37 (B)

10

20

30

40

【 0 2 7 8 】

【 表 6 2 】

375		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N- (フェニルメチル)-N-(2- フェニルエチル)-1H- インダゾール-3-カルボキサミド	499.26/ 1.64 (B)
376		N-(1,3-ベンゾジオキソール -5-イル)-N-エチル-7- メトキシ-1-[2-(4-モルホリニ ル)エチル]-1H-インダゾール -3-カルボキサミド	453.23/ 1.32 (B)
377		2-エチル-1-[[7-メトキシ-1- [2-(4-モルホリニル)エチル] -1H-インダゾール-3-イル] カルボニル]ピペリジン	401.28/ 1.35 (B)
378		N-[(4-クロロフェニル)メチル] -N-エチル-7-メトキシ-1- [2-(4-モルホリニル)エチル] -1H-インダゾール -3-カルボキサミド	491.15/ 1.60 (B)
379		N-[(2-クロロ-6- フルオロフェニル)メチル] -N-メチル-N-(1- メチルエチル)-1-([2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インダゾール-3-カルボキサミド	489.20/ 1.53 (B)
380		7-メトキシ-N-メチル-1- [2-(4-モルホリニル)エチル] -N-(2-フェニルエチル)-1H- インダゾール-3-カルボキサミド	423.24/ 1.35 (B)

10

20

30

40

【 0 2 7 9 】

【 表 6 3 】

381		N-エチル-7-メトキシ -1-[[2-(4-モルホリニル) エチル]-N-(2- フェノキシエチル)-1H- インダゾール- 3-カルボキサミド	453.33/ 1.35 (B)
382		キラル (2S)-2-(メトキシメチル) -1-[[7-メトキシ-1-[[2- (4-モルホリニル)エチル] -1H-インダゾール-3-イル] カルボニル]ピロリジン	403.25/ 1.14 (B)
383		ヘキサヒドロ-1-[[7- メトキシ-1-[[2-(4- モルホリニル)エチル] -1H-インダゾール-3- イル]カルボニル]-4- メチル-1H-1,4-ジアゼピン	402.27/ 0.71 (B)
384		N-エチル-N-(1-エチル-3- ピロリジニル)-7-メトキシ -1-[[2-(4-モルホリニル) エチル]-1H-インダゾール- 3-カルボキサミド	430.32/ 0.75 (B)
385		N-エチル-7-メトキシ -N-[(2-メチルフェニル) メチル]-1-[[2-(4- モルホリニル)エチル] -1H-インダゾール- 3-カルボキサミド	437.25/ 1.47 (B)
386		1-[[7-メトキシ-1-[[2-(4- モルホリニル)エチル] -1H-インダゾール-3- イル]カルボニル]-4- (フェニルメチル) ピペラジン	464.29/ 0.92 (B)

10

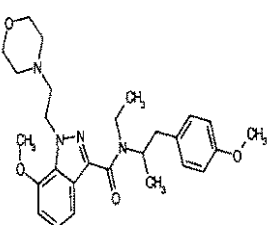
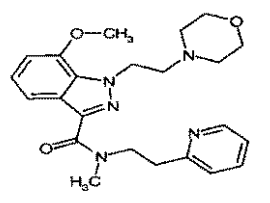
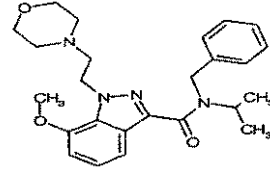
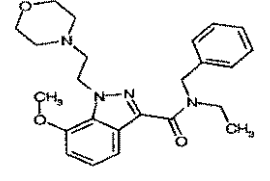
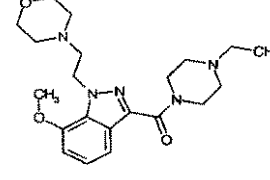
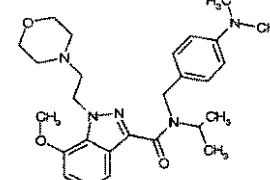
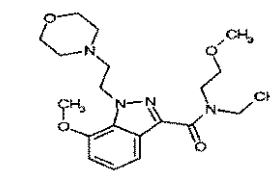
20

30

40

【 0 2 8 0 】

【 表 6 4 】

387		N-エチル-7-メトキシ-N-[2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	481.28/ 1.46 (B)
388		7-メトキシ-N-メチル-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-[2-(2-ピリジニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	424.23/ 0.72 (B)
389		7-メトキシ-N-(1-メチルエチル)-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-(フェニルメチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	437.25/ 1.44 (B)
390		N-エチル-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-(フェニルメチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	423.23/ 1.38 (B)
391		1-エチル-4-[[7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-イル]カルボニル]ピペラジン	402.27/ 0.68 (B)
392		N-[[4-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル]-7-メトキシ-N-(1-メチルエチル)-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	480.30/ 1.03 (B)
393		N-エチル-7-メトキシ-N-(2-メトキシエチル)-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	391.26/ 1.08 (B)

10

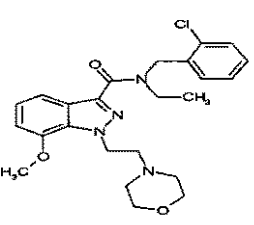
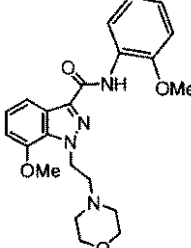
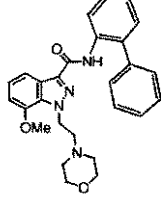
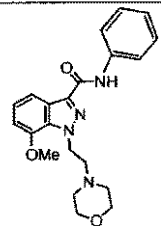
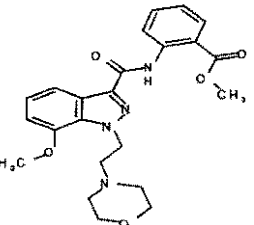
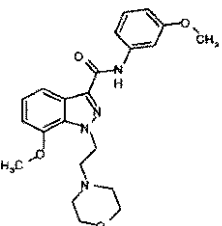
20

30

40

【 0 2 8 1 】

【 表 6 5 】

394		N-[(2-クロロフェニル)メチル]-N-エチル-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	457.49/ 1.56 (C)
395		7-メトキシ-N-(2-メトキシフェニル)-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	411.21/ 1.46 (B)
396		N-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	457.25/ 1.62 (B)
397		7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-フェニル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	381.24/ 1.36 (B)
398		2-[[7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-イル]カルボニル]アミノ]安息香酸メチルエステル	439.25/ 1.60 (B)
399		7-メトキシ-N-(3-メトキシフェニル)-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	411.20/ 1.39 (B)

10

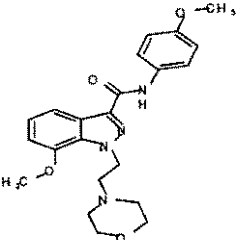
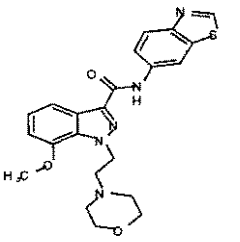
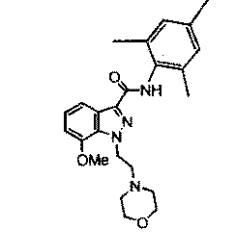
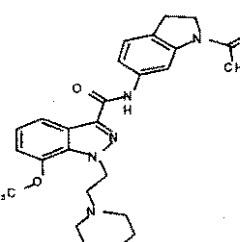
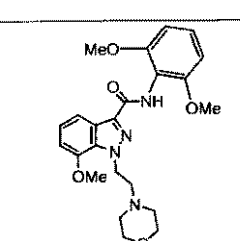
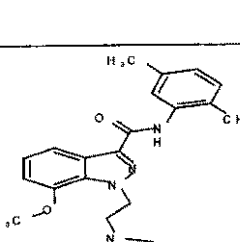
20

30

40

【 0 2 8 2 】

【 表 6 6 】

400		7-メトキシ-N-(4- メトキシフェニル)-1-[2- (4-メチルホリニル)エチル] -1H-インダゾール-3- カルボキサミド	411.21/ 1.34 (B)
401		N-(6-ベンゾチアゾリル) -7-メトキシ-1-[2-(4- メチルホリニル)エチル] -1H-インダゾール-3- カルボキサミド	438.19/ 1.37 (B)
402		7-メトキシ-1-[2-(4- メチルホリニル)エチル] -N-(2,4,6- トリメチルフェニル)-1H- インダゾール-3- カルボキサミド	423.25/ 1.41 (B)
403		N-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ -1H-インドール-6-イル)-7- メトキシ-1-[2-(4- メチルホリニル)エチル] -1H-インダゾール-3- カルボキサミド	464.27/ 1.32 (B)
404		N-(2,6-ジメトキシフェニル) -7-メトキシ-1-[2-(4- メチルホリニル)エチル] -1H-インダゾール-3- カルボキサミド	441.24/ 1.15 (B)
405		N-(2,5-ジメチルフェニル) -7-メトキシ-1-[2-(4- メチルホリニル)エチル] -1H-インダゾール-3- カルボキサミド	409.27/ 1.44 (E)

10

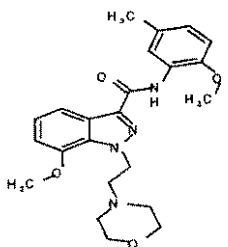
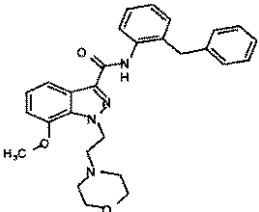
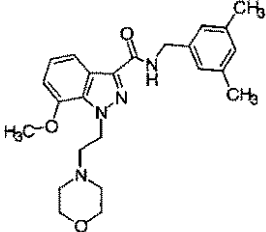
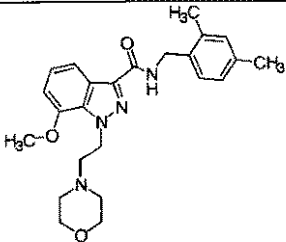
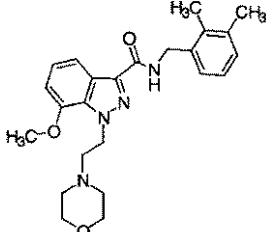
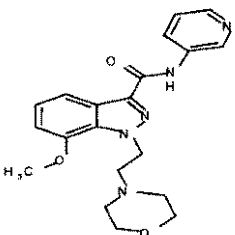
20

30

40

【 0 2 8 3 】

【 表 6 7 】

406		7-メトキシ-N-(2-メトキシ -5-メトキシフェニル)-1- [2-(4-メルホリニル) エチル]-1H-インダゾール -3-カルボキサミド	425.26/ 1.59 (E)
407		7-メトキシ-1-[2- (4-メルホリニル)エチル] -N-[2-(フェニルメチル) フェニル]-1H-インダゾール -3-カルボキサミド	471.30/ 1.60 (B)
408		N-(3,5-ジメチルフェニル) -7-メトキシ-1-[2-(4- メルホリニル)エチル] -1H-インダゾール-3- カルボキサミド	409.23/ 1.55 (B)
409		N-(2,4-ジメチルフェニル)-7- メトキシ-1-[2-(4- メルホリニル)エチル] -1H-インダゾール-3- カルボキサミド	409.27/ 1.43 (E)
410		N-(2,3-ジメチルフェニル) -7-メトキシ-1-[2-(4- メルホリニル)エチル] -1H-インダゾール-3- カルボキサミド	409.25/ 1.39 (B)
411		7-メトキシ-1-[2- (4-メルホリニル)エチル] -N-(3-ピリジニル) -1H-インダゾール-3- カルボキサミド	382.27/ 0.94 (E)

10

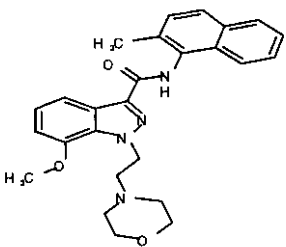
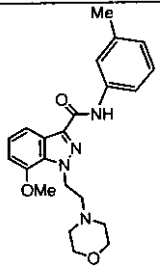
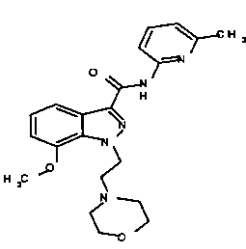
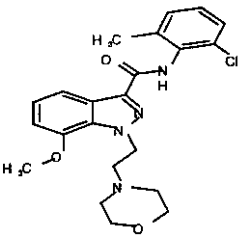
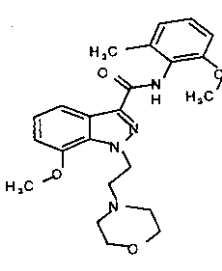
20

30

40

【 0 2 8 4 】

【 表 6 8 】

412		7-メトキシ-N-(2-メチル-1-ナフタレニル)-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	445.25/ 1.39 (B)
413		7-メトキシ-N-(4-メチル-2-ピリジニル)-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	396.26/ 0.97 (C)
414		7-メトキシ-N-(6-メチル-2-ピリジニル)-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	396.26/ 1.29 (B)
415		N-(2-クロロ-6-メトキシフェニル)-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	429.18/ 1.41 (B)
416		7-メトキシ-N-(2-メトキシ-6-メチルフェニル)-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	425.27/ 1.36 (B)

10

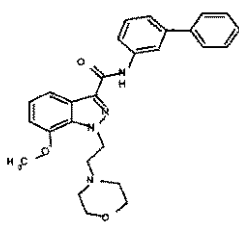
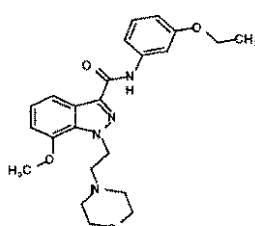
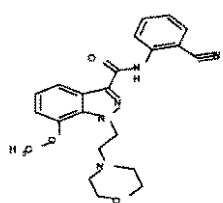
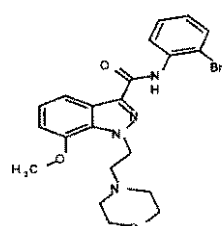
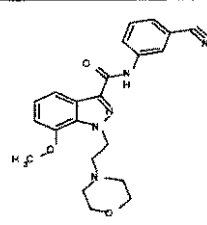
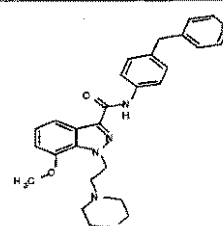
20

30

40

【 0 2 8 5 】

【 表 6 9 】

417		N-([1,1'-ビフェニル] -3-イル)-7-メトキシ -1-[2-(4-モルホリニル) エチル]-1H-インダゾール -3-カルボキサミド	457.31/ 1.70 (E)
418		N-(3-エトキシフェニル) -7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]- 1H-インダゾール-3- カルボキサミド	425.19/ 1.49 (B)
419		N-(2-シアノフェニル)-7- メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル] -1H-インダゾール-3- カルボキサミド	406.20/ 1.37 (B)
420		N-(2-ブロモフェニル) -7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル] -1H-インダゾール-3- カルボキサミド	459.10/ 1.52 (B)
421		N-(3-シアノフェニル) -7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル] -1H-インダゾール-3- カルボキサミド	406.21/ 1.40 (B)
422		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル] -N-[4-(4-ベンジニルメチル) フェニル]-1H-インダゾール -3-カルボキサミド	472.26/ 1.10 (B)

10

20

30

40

【 0 2 8 6 】

【 表 7 0 】

423		N-(2-エチルフェニル)-7- メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル) エチル]-1H-インダゾール-3- カルボキサミド	409.24/ 1.42 (B)
424		7-メトキシ-N-[3-(1- メチルエトキシ)フェニル]-1- [2-(4-モルホリニル)エチル]- 1H-インダゾール-3- カルボキサミド	439.29/ 1.56 (E)
425		N-(3-ブロモフェニル)-7- メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル) エチル]-1H-インダゾール-3- カルボキサミド	459.10/ 1.59 (B)
426		7-メトキシ-N-(2-メトキシ -4-メチル-3-ピリジニル)-1- [2-(4-モルホリニル)エチル] -1H-インダゾール-3- カルボキサミド	426.22/ 1.16 (B)
427		7-メトキシ-N-(3-メチル -2-ピリジニル)-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インダゾール-3-カルボキサミド	396.23/ 0.93 (B)
428		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N- (4-ピリジニル)-1H- インダゾール-3-カルボキサミド	382.22/ 0.97 (B)

10

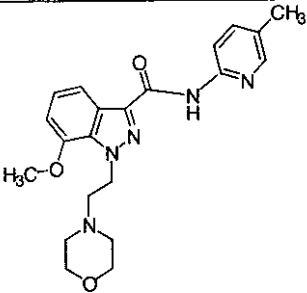
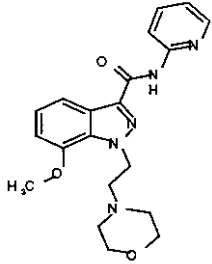
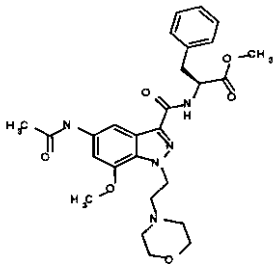
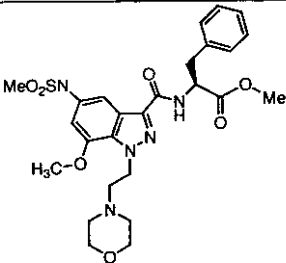
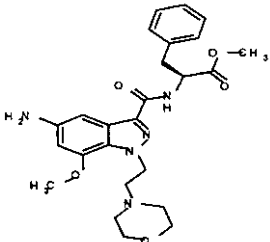
20

30

40

【 0 2 8 7 】

【 表 7 1 】

429		7-メトキシ-N-[4-(5-メチル-2-ピリジニル)-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	392.22/ 1.14 (B)
430		7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-(2-ピリジニル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	382.21/ 1.08 (B)
431		N-[5-(アセチルアミノ)-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-イル]カルボニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル	524.29/ 1.17 (C)
432		N-[7-メトキシ-5-[(メチルスルホニル)アミノ]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-イル]カルボニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル	560.31/ 1.14 (C)
433		N-[5-アミノ-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-イル]カルボニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル	482.32/ 0.93 (C)

10

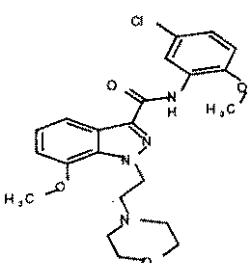
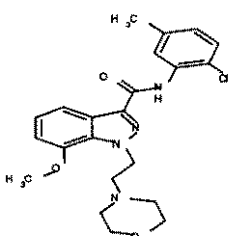
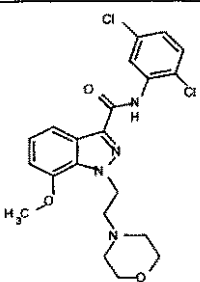
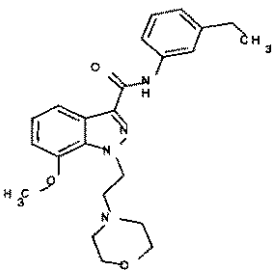
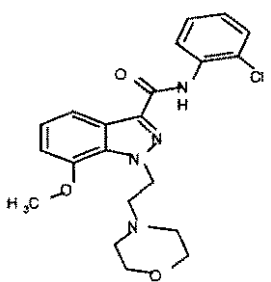
20

30

40

【 0 2 8 8 】

【 表 7 2 】

434		N-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	445.30/ 1.51 (C)
435		N-(2-クロロ-5-メチルフェニル)-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	429.26/ 1.49 (C)
436		N-(2,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	449.25/ 1.57 (C)
437		N-(3-エチルフェニル)-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	409.32/ 1.42 (C)
438		N-(2-クロロフェニル)-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	415.24/ 1.37 (C)

10

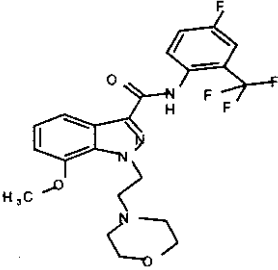
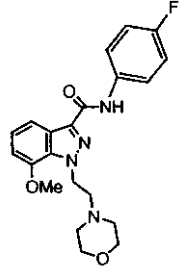
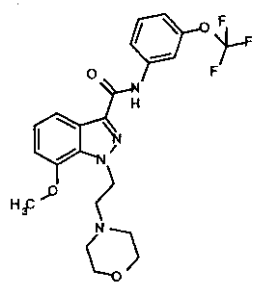
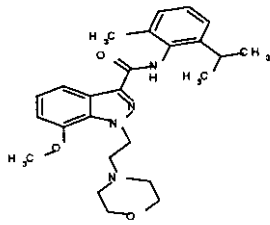
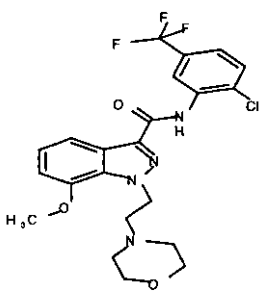
20

30

40

【 0 2 8 9 】

【 表 7 3 】

439		N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	467.35/ 1.34 (C)
440		N-(4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	399.30/ 1.27 (C)
441		7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	465.35/ 1.50 (C)
442		7-メトキシ-N-[2-メチル-6-(1-メチルエチル)フェニル]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	437.38/ 1.33 (C)
443		N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	483.31/ 1.59 (C)

10

20

30

40

【 0 2 9 0 】

【 表 7 4 】

444		7-メトキシ-N-[2-(1- メチルエチル)フェニル]-1- [2-(4-モルホリニル)エチル] -1H-インダゾール-3- カルボキサミド	423.34/ 1.34 (C)
445		N-(2-ブロモ-4-フルオロ フェニル)-7-メトキシ-1-[2- (4-モルホリニル)エチル]-1H- インダゾール-3-カルボキサミド	477.27/ 1.39 (C)
446		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N- [2-(トリフルオロメトキシ) フェニル]-1H-インダゾール -3-カルボキサミド	465.32/ 1.43 (C)
447		N-[2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル] -7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インダゾール-3-カルボキサミド	529.17/ 1.63 (C)
448		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N-[2- (トリフルオロメチル)フェニル] -1H-インダゾール-3- カルボキサミド	449.28/ 1.35 (C)

10

20

30

40

【 0 2 9 1 】

【 表 7 5 】

449		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N-(2- プロピルフェニル)-1H- インダゾール-3-カルボキサミド	423.30/ 1.39 (C)
450		N-(2,3-ジクロロフェニル) -7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インダゾール-3-カルボキサミド	449.19/ 1.53 (C)
451		N-[2-(1,1-ジメチルエチル) -6-メチルフェニル]-7-メトキシ -1-[2-(4-モルホリニル)エチル] -1H-インダゾール-3- カルボキサミド	451.36/ 1.38 min, C
452		7-メトキシ-N-[2- [(メチルチオ)メチル]-6- (トリフルオロメチル)フェニル] -1-[2-(4-モルホリニル)エチル] -1H-インダゾール-3- カルボキサミド	509.24/ 1.28 (C)
453		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N- [2-(1-ピペリジニル)フェニル] -1H-インダゾール-3- カルボキサミド	464.36/ 1.31 (C)
454		N-(4-エチル-2-ピリジニル) -7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インダゾール-3-カルボキサミド	410.26/ 1.09 (C)

10

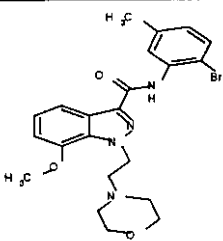
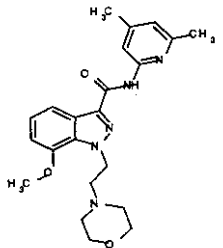
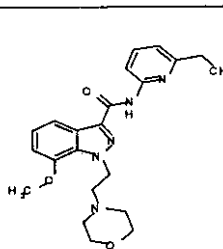
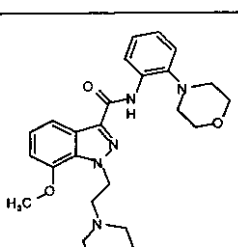
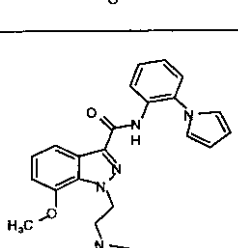
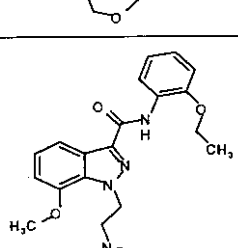
20

30

40

【 0 2 9 2 】

【 表 7 6 】

455		N-(2-ブロモ-5-メチルフェニル)-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	475.21/ 1.52 (C)
456		N-(4,6-ジメチル-2-ピリジニル)-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	410.26/ 1.07 (C)
457		N-(6-エチル-2-ピリジニル)-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	410.23/ 1.31 (B)
458		7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-[2-(4-モルホリニル)フェニル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	466.27/ 1.52 (B)
459		7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-[2-(1H-ピロール-1-イル)フェニル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	446.23/ 1.55 (B)
460		N-(2-エトキシフェニル)-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	425.23/ 1.54 (B)

10

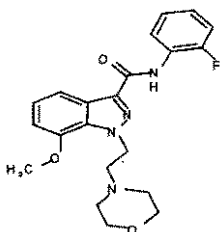
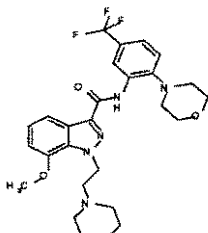
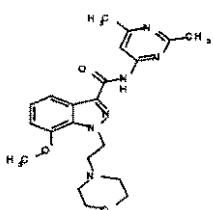
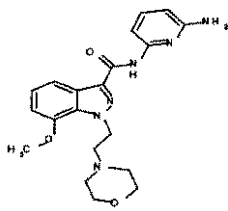
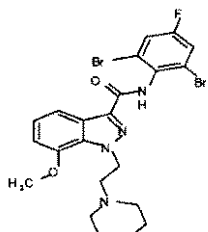
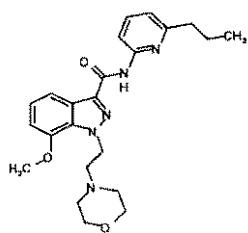
20

30

40

【 0 2 9 3 】

【 表 7 7 】

461		N-(2-フルオロフェニル)-7- メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インダゾール-3-カルボキサミド	399.21/ 1.37 (B)
462		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N- [2-(4-モルホリニル)-5- (トリフルオロメチル)フェニル] -1H-インダゾール-3- カルボキサミド	534.22/ 1.72 (B)
463		N-(2,6-ジメチル-4- ピリジニル)-7-メトキシ-1- [2-(4-モルホリニル)エチル] -1H-インダゾール-3- カルボキサミド	411.23/ 1.08 (B)
464		N-(6-アミノ-2-ピリジニル)- 7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インダゾール-3- カルボキサミド	397.28/ 1.06 (B)
465		N-(2,6-ジブロモ-4- フルオロフェニル)-7-メトキシ -1-[2-(4-モルホリニル)エチル] -1H-インダゾール-3- カルボキサミド	557.11/ 1.24 (C)
466		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N- (6-プロピル-2-ピリジニル)- -1H-インダゾール-3- カルボキサミド	424.29/ 1.30 (C)

10

20

30

40

【 0 2 9 4 】

【 表 7 8 】

467		N-[2-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	437.32/ 1.40 (C)
468		N-(2,6-ジブロモフェニル)-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	539.08/ 1.17 (C)
469		N-(2,6-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	449.18/ 1.15 (C)
470		N-(2,6-ジクロロ-3-メチルフェニル)-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	463.21/ 1.26 (C)
471		N-(2,6-ジエチルフェニル)-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	437.30/ 1.31 (C)
472		7-メトキシ-N-[2-メチル-6-(フェニルメトキシ)フェニル]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	501.30/ 1.40 (C)

10

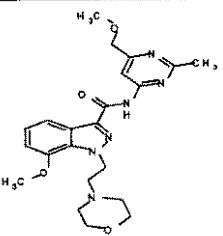
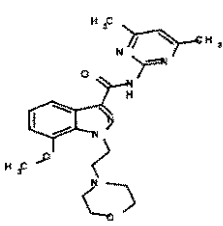
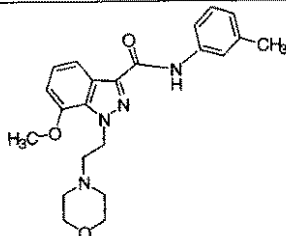
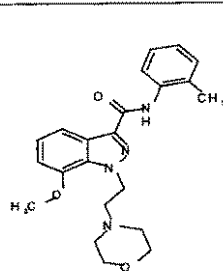
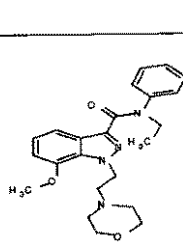
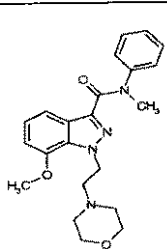
20

30

40

【 0 2 9 5 】

【 表 7 9 】

473		7-メトキシ-N-[6-(メトキシメチル)-2-メチル-4-ピリミジニル]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	441.28/ 1.16 (C)
474		N-(4,6-ジメチル-2-ピリミジニル)-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	411.26/ 1.04 (C)
475		7-メトキシ-N-(3-メチルフェニル)-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	395.28/ 1.33 (C)
476		7-メトキシ-N-(2-メチルフェニル)-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	395.27/ 1.20 (C)
477		N-エチル-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-フェニル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	409.27/ 1.20 (C)
478		7-メトキシ-N-メチル-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-フェニル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	395.33/ 1.11 (C)

10

20

30

40

【 0 2 9 6 】

【 表 8 0 】

479		7-メトキシ-N-メチル-N-(3-メチルフェニル)-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	409.33/ 1.22 (C)
480		7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-N-フェニル-N-(フェニルメチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	471.41/ 1.42 (C)
481		N-(2-クロロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	429.28/ 1.22 (C)
482		N-シクロプロピル-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	359.23/ 1.58 (A)
483		N-シクロブチル-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	361.25/ 1.89 (A)
484		7-メトキシ-N-[(1R)-1-メチルプロピル]-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	375.29/ 1.94 (A)

10

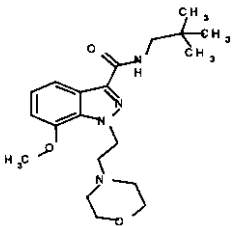
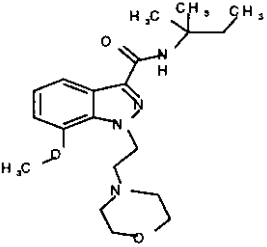
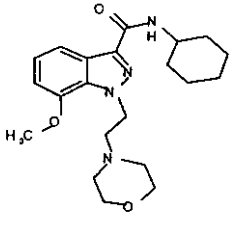
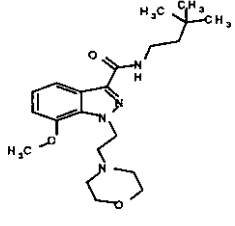
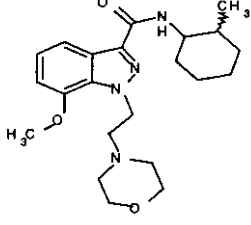
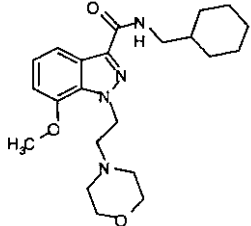
20

30

40

【 0 2 9 7 】

【 表 8 1 】

485		N-(2,2-ジメチルプロピル)-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	375.29/ 2.23 (A)
486		N-(1,1-ジメチルプロピル)-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	375.30/ 2.24 (A)
487		N-シクロヘキシル-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	389.28/ 2.33 (A)
488		N-(3,3-ジメチルブチル)-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	389.28/ 2.24 (A)
489		7-メトキシ-N-(2-メチルシクロヘキシル)-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	401.28/ 2.46 (A)
490		N-(シクロヘキシルメチル)-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	425.27/ 2.59 (A)

10

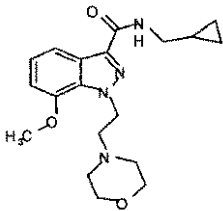
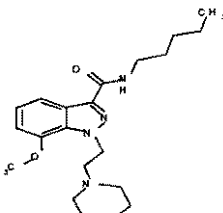
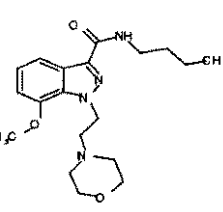
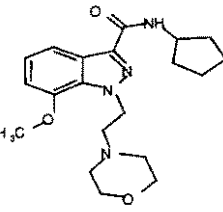
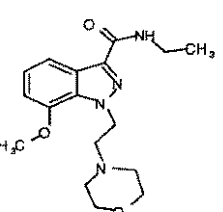
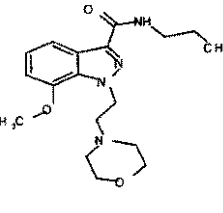
20

30

40

【 0 2 9 8 】

【 表 8 2 】

491		N-(シクロプロピルメチル) -7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インダゾール-3-カルボキサミド	375.28/ 1.87 (A)
492		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N- ペンチル-1H-インダゾール -3-カルボキサミド	361.26/ 2.38 (A)
493		N-ブチル-7-メトキシ-1- [2-(4-モルホリニル)エチル] -1H-インダゾール-3- カルボキサミド	347.23/ 2.08 (A)
494		N-(シクロペンチル)-7- メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-1H- インダゾール-3-カルボキサミド	373.00/ 2.07 (A)
495		N-エチル-7-メトキシ -1-[2-(4-モルホリニル) エチル]-1H-インダゾール -3-カルボキサミド	333.20/ 1.52 (A)
496		7-メトキシ-1-[2-(4- モルホリニル)エチル]-N- プロピル-1H- インダゾール-3-カルボキサミド	347.23/ 1.77 (A)

10

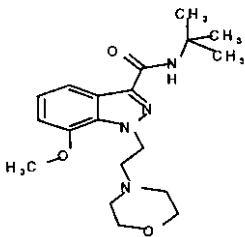
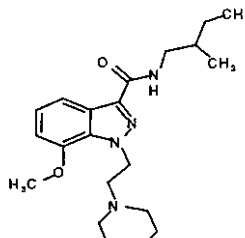
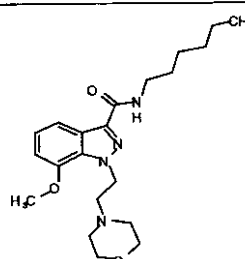
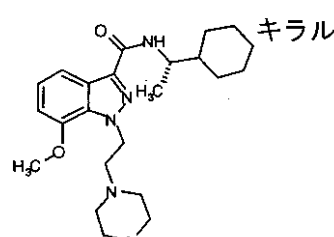
20

30

40

【 0 2 9 9 】

【 表 8 3 】

497		N-(1,1-ジメチルエチル)-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	361.27/ 2.03 (A)
498		7-メトキシ-N-(2-メチルブチル)-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	357.29/ 2.27 (A)
499		N-ヘキシル-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	389.28/ 2.66 (A)
500		N-[(1S)-1-シクロヘキシルエチル]-7-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	415.31/ 2.70 (A)

10

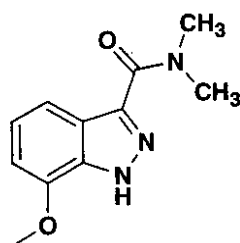
20

30

【0300】

実施例 501

【化110】



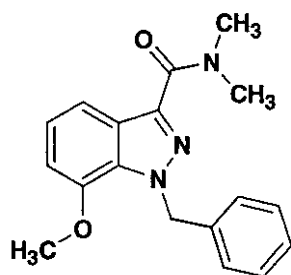
40

前述の手順にしたがって、上記化合物を調製する。

【0301】

実施例 502

【化111】



10

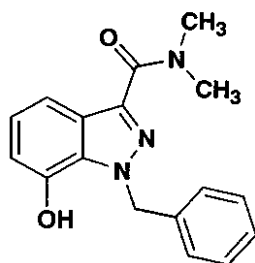
CH₃CN (5 mL) 中の実施例 501 の化合物の懸濁液に、K₂CO₃ (0.945 g、6.85 mmol) および臭化ベンジル (285 μL、2.39 mmol) を加え、混合物を 2 時間加熱還流する。室温まで冷却後、塩化メチレン (30 mL) を加え、混合物を濾過する。溶媒を減圧除去し、残渣を Et₂O / ヘキサンから結晶化して、実施例 502 の化合物 (610 mg、収率 86.6%) を純粋な生成物で得る。HPLC 保持時間 3.247 分 (A)。

【0302】

実施例 503

【化 112】

20



塩化メチレン (30 mL) に溶解した実施例 503 の化合物 (1.42 g、4.59 mmol) に、BBr₃ (20 mL、1 M 塩化メチレン溶液) を室温にて加える。反応物を 3 時間攪拌し、次いで、氷水と塩化メチレンの攪拌混合物にゆっくりと加える。1 N NaOH で混合物の pH を 3 に調節し、層を分離する。水性層を塩化メチレンで 2 回抽出し、次いで、乾燥 (硫酸マグネシウム) する。溶媒を除去した後、塩化メチレン、次いで 20% EtOAc / 塩化メチレンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製し、上記化合物 (592 mg、収率 43.7%) を得る。HPLC 保持時間 2.883 分 (A)。

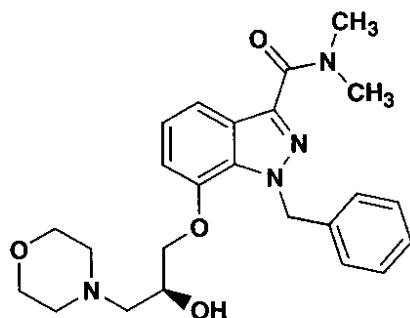
30

【0303】

実施例 504

【化 113】

40



EtOH (30 mL) に溶解した実施例 503 の化合物 (787 mg、2.67 mmol)

50

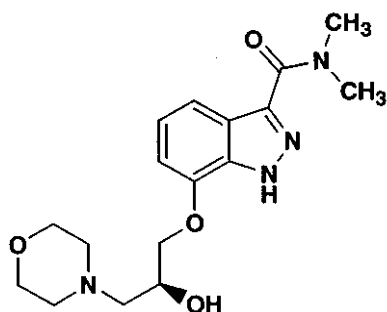
に、 K_2CO_3 (9.2 g、66.6 mmol) を加え、次いで室温にて (R) - (-) - エピクロルヒドリン (4.2 mL、53.4 mmol) を3時間にわたって少しずつ加える。反応物に塩化メチレンを加え、混合物を濾過する。溶媒を減圧除去し、残渣を THF (4 mL) に溶解し、次いで、モルホリン (4 mL) を添加する。次いで、反応混合物を 60 に加熱する。加熱後、反応物を飽和食塩水に注ぎ入れ、EtOAc で2回抽出する。EtOAc を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、次いで、溶媒を減圧除去する。EtOAc および 2% MeOH / EtOAc を用いるカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製し、上記化合物 (990 mg、収率 84.6%) を得る。HPLC 保持時間 1.9 分 (A)。

【0304】

10

実施例 505

【化 114】



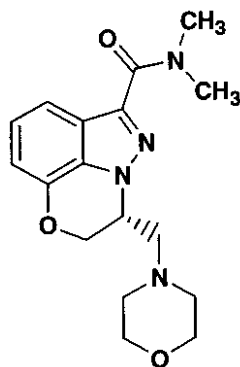
20

実施例 504 の化合物 (990 mg、2.26 mmol) を MeOH (20 mL) および濃 HCl (2 mL) 中で、50 psi の H_2 下、湿潤 Pd(OH)₂ / C を用いて2時間水素添加する。混合物を濾過し、溶媒を減圧除去する。残渣に飽和 NaHCO₃ を加え、塩化メチレンで4回抽出し、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、回転蒸発して上記化合物 (678 mg、収率 86%) を得る。HPLC 保持時間 1.37 分 (A)。

【0305】

実施例 506

【化 115】



30

氷浴で冷却した THF (15 mL) に溶解した実施例 505 の化合物 (600 mg、1.72 mmol) に、PPh₃ (994 mg、3.79 mmol)、次いで、DEAD (623 μL、3.96 mmol) を加える。氷浴を取り外し、反応物を15分攪拌する。反応物を EtOAc で希釈し、1N HCl で2回抽出する。HCl 層を EtOAc で洗浄し、次いで、1N NaOH で中和し、NaCl で飽和し、EtOAc で3回抽出する。乾燥 (硫酸マグネシウム) 後、溶媒を除去し、残渣を塩化メチレンに溶解し、次いで、4N HCl のジオキサン溶液を添加する。塩酸塩を塩化メチレンリンスで濾過して、上記化合物 (43.6 mg、塩酸塩として収率 69%) を得る。HPLC 保持時間 1.376 分 (A)。

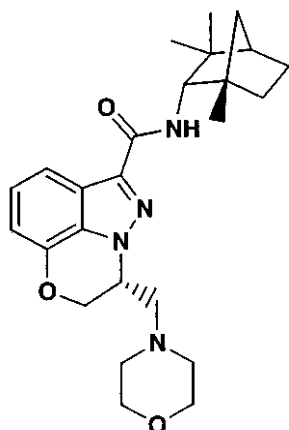
【0306】

40

50

実施例 507

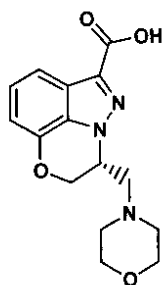
【化 116】



10

A .

【化 117】



20

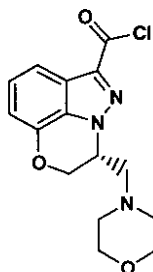
I P A (2 m L) 中の実施例 506 の化合物に、水 (130 μ L) および K O H (180 m g 、 3 . 2 m m o l) を加える。混合物を 90 で 12 時間加熱し、次いで、氷で冷却し、4 N H C l / ジオキサンで中和し、濾過する。I P A を減圧除去し、残渣を塩化メチレンに溶解し、濾過し、次いで、生成物をヘキサンで沈殿させて、上記化合物 A (227 . 5 m g 、 83 %) を得る。H P L C 保持時間 1 . 48 分 (A) 。

30

【0307】

B .

【化 118】



40

塩化メチレン (10 m L) 中のステップ A の化合物の懸濁液に、塩化オキサリル (288 μ L 、 3 . 3 m m o l) 、次いで D M F 一適を加える。反応物を 15 分攪拌し、次いで、E t ₂ O (40 m L) を加え、生成物を濾過して、上記化合物 B (276 m g 、 収率 93 . 5 %) を塩酸塩で得る。

【0308】

C . 実施例 507

T H F (1 m L) 中の化合物 B (80 m g 、 0 . 22 m m o l) に、T E A (124 μ L 、 0 . 89 m m o l) 、次いで、フェンチルアミン H C l (41 . 7 m g 、 0 . 22 m m o l) を加える。反応物を 15 分攪拌し、次いで、ヘキサンで沈殿させて、上記化合物 C (276 m g 、 収率 93 . 5 %) を得る。H P L C 保持時間 1 . 48 分 (C) 。

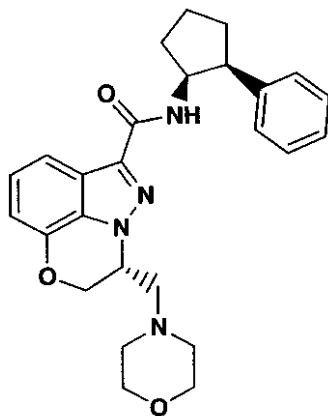
50

o 1) を加える。添加後、溶媒を減圧除去し、1 N N a O H を加え、塩化メチレンで3回抽出する。乾燥(硫酸マグネシウム)後、溶媒を除去し、25% E t O A c / ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製し、実施例507の化合物(58.2 mg、収率60%)を得る。M S (M + H ⁺) 439、保持時間3.229分(A)。

【0309】

実施例508

【化119】



10

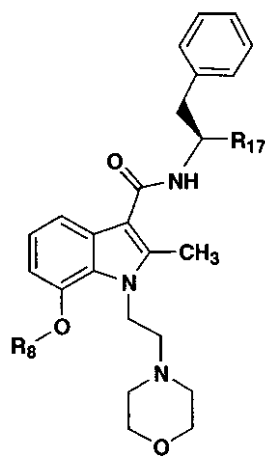
20

T H F (1 m L) 中の実施例507の化合物(50 mg、0.14 mmol)に、T E A (78 μ L、0.56 mmol)、次いで、c i s - 2 - フェニルシクロペンタールアミン(22.5 mg、0.22 mmol)を加える。添加後、溶媒を減圧除去し、1 N N a O H を加え、塩化メチレンで3回抽出する。乾燥(硫酸マグネシウム)後、溶媒を除去し、25% E t O A c / ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製し、実施例508の化合物(23 mg、収率37%)を得る。M S (M + H ⁺) 447、保持時間2.912分(A)。

【0310】

実施例509 - 513

【化120】



40

前記実施例202 - 500に記載した手順にしたがって、R₈およびR₁₇が、表12に挙げる基である式(Iq)で示される実施例509 - 503の化合物を調製する。

【表84】

表 12

実施例番号	R ₈	R ₁₇	データ MS (M+H)/ HPLC 保持時間 (分) および 条件
509	-(CH ₂) ₄ CH ₃	-CO ₂ Me	536.5/3.83 (A)
510	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CO ₂ Me	508.35/3.45 (A)
511	H	-CO ₂ Me	466.4/2.94 (A)
512	-CH ₂ CH ₃	-CO ₂ Me	494.4/3.21(A)
513	-CH ₃	-CN	447.3/2.84 (A)

10

【 0 3 1 1 】

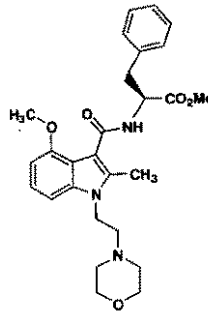
実施例 5 1 4 - 5 1 5

前記実施例 2 0 2 - 5 0 0 に記載した手順にしたがって、実施例 5 1 4 - 5 1 5 の化合物を調製する。

【 表 8 5 】

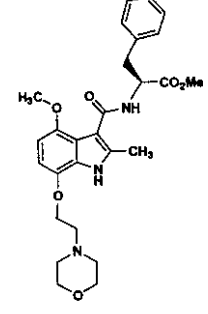
表 13

20

実施例番号	構造	データ MS (M+H)/HPLC 保持時間 (分) および 条件
514		480.2/3.20 (A)

30

【 表 8 6 】

515		466.3/2.89(A)
-----	---	---------------

40

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
16 August 2001 (16.08.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/58869 A2(51) International Patent Classification: C07D 209/42,
413/12, 417/12, 231/56, 207/34, 233/90, 403/12, 407/12,
401/12, 471/04, 498/04, 403/06, 453/02, 471/10, 401/14,
A61K 31/40, 31/415, 31/44

(21) International Application Number: PCT/US01/04131

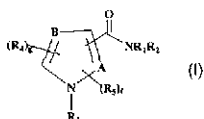
(22) International Filing Date: 8 February 2001 (08.02.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
06/181,818 11 February 2000 (11.02.2000) US(71) Applicant (for all designated States except US): BRIS-
TOL MYERS SQUIBB COMPANY [US/US], P.O. Box
4000, Lawrenceville, Princeton Road, Princeton, NJ 08543-
4000 (US).

(72) Inventors and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LEFTHERIS,
Katerina [US/US], 92 Richmond Drive, Skillman, NJ
08558 (US); ZHAO, Rulin [CA/US], 42 Manley Road,
Pennington, NJ 08534 (US); CHEN, Bang-Chi [CN/US],
28 Marton Drive, Plainboro, NJ 08536 (US); KIENER,
Peter [GB/US], 2 Sandview Lane, Doylestown, PA
18901 (US); WU, Hong [CN/US], 315 White Pine Circle,
Lawrenceville, NJ 08648 (US); PANDIT, Chennagiri, R.
[IN/US], 12041 Subro Springs Parkway #337, San Diego,
CA 92128 (US); WROBLESKI, Stephen [US/US], 1507
South Branch Drive, Whitehouse Station, NJ 08809 (US);
CHEN, Ping [US/US], 21 Derby Chase Court, BelleMead, NJ 08502 (US); HYNES, John, Jr. [US/US],
95 Dispatch Drive, Washington Crossing, PA 18977
(US); LONGPIRE, Malinda [US/US], 1153 Balboa
Avenue, Burlingame, CA 94010 (US); NORRIS, Derek,
J. [CA/US], 52 Marley Road, Pennington, NJ 08534
(US); SPERGEL, Steven [US/US], 1807 Jericho Drive,
Warrington, PA 18976 (US); TOKARSKI, John [US/US],
11 Walker Drive, Princeton, NJ 08540 (US).(74) Agents: ALGIERI, Aldo et al.; BRISTOL MYERS
SQUIBB COMPANY, P.O. Box 4000, Lawrenceville-
Princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).(81) Designated States (national): AH, AF, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GR, GT, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Designated States (regional): AR (PO) patent (EH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW); Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR); OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).Published:
— without international search report and to be republished
upon receipt of that reportFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.(54) Title: CANNABINOID RECEPTOR MODULATORS, THEIR PROCESSES OF PREPARATION, AND USE OF CANNABI-
NOID RECEPTOR MODULATORS FOR TREATING RESPIRATORY AND NON-RESPIRATORY DISEASES(57) Abstract: Use of a compound for treating a respiratory disease in
a mammal wherein the compound is a cannabinoid receptor modulator
is disclosed. Compounds useful as cannabinoid receptor modulators for
treating respiratory and non-respiratory leukocyte-activation associated
diseases comprise compounds of formula (I), in which A and B are ni-
trogen or carbon, provided only one of A and B is nitrogen; and R₁-R₆
are as defined in the specification, wherein R₁ with R₂ may form a ring,
and/or two R₄ groups may form a six-membered aryl or heteroaryl ring,
optionally having a substituent R₆ forming a ring with R₁.

WO 01/58869 A2

WO 01/58869

PCT/US01/04131

**CANNABINOID RECEPTOR MODULATORS, THEIR PROCESSES OF
PREPARATION, AND USE OF CANNABINOID RECEPTOR
MODULATORS FOR TREATING RESPIRATORY AND NON-
RESPIRATORY DISEASES**

5

The present invention relates to compounds and compositions comprising cannabinoid receptor modulators, to processes for preparing such compounds and compositions, and to the use of cannabinoid receptor modulators in treating
10 respiratory and non-respiratory diseases.

Delta-9 THC, the principle active component of marijuana, is a member of a large family of lipophilic compounds (*i.e.*, cannabinoids) that mediate physiological and psychotropic effects including immunosuppression, analgesia, inflammation, emesis, and intraocular pressure. Cannabinoids work through selective binding to G-
15 protein coupled cannabinoid receptors. Two types of cannabinoid receptors have been cloned including CB1 (L.A. Matsuda *et al.* Nature, Vol. 346 [1990], pp. 561-564), and CB2 (S. Munro *et al.* Nature, Vol. 365 [1993], pp. 61-65). The CB1 receptor is found mainly on cells of the central nervous system, while the CB2
20 receptor is found mainly on cells of the peripheral nervous system including cells comprising the immune system such as lymphoid cells.

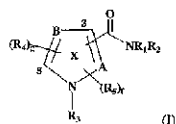
Compounds that reportedly bind to the cannabinoid G-protein receptors are disclosed in European Patent Documents Nos. EP 0570920 and EP 0444451; International Publications Nos. WO 97/29079, WO 99/02499, WO 98/41519, and WO
25 9412466; U.S. Patent Nos. 4,371,720, U.S. 5,081,122, U.S. 5,292,736, and U.S. 5,013,387; and French Patent No. FR 2735774, each of which is incorporated herein by reference.

WO 01/58869

PCT/US01/04131

Applicants have discovered that cannabinoid receptor modulators including cannabinoid receptor agonists are useful in treating respiratory disease, such as chronic pulmonary obstructive disorder, emphysema, asthma, and bronchitis. In one aspect of the invention, there is provided the use of cannabinoid receptor modulators in treating respiratory disease in a mammal comprising administering to said mammal an effective amount of at least one cannabinoid receptor modulator. Advantageously, the cannabinoid receptor modulator for this aspect of the invention is a CB2-receptor modulator.

The present invention is also directed to compounds and pharmaceutical compositions comprising at least one cannabinoid receptor modulator, and to the use of at least one such compound in treating respiratory and non-respiratory leukocyte activation-associated disorders, wherein the compound has the formula (I):



or a pharmaceutically-acceptable salt or hydrate thereof, in which:

A and B are selected from carbon and nitrogen so that ring X defines a pyrrole, pyrazole, or imidazole ring; wherein when A is nitrogen, the group -C(=O)NR₁R₂ is attached to atom C-3 and R₅ does not exist; and when A is carbon, one of the group -C(=O)NR₁R₂ and R₅ is attached to A and the other of -C(=O)NR₁R₂ and R₅ is attached to atom C-3; and when B is carbon, two R₄ groups attached to B and atom C-5, respectively, optionally form a fused 6-membered aryl or 6-membered heteroaryl having one heteroatom which is nitrogen, wherein said aryl or heteroaryl has three or four groups R₆;

f is 0 or 1;

g is 1 or 2;

R₁ and R₂ are independently selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl,

WO 01/58869

PCT/US01/04131

heterocycloalkyl, cycloalkyl, aryl, and heterocyclo; or R₂ together with R₁ or R₅ forms a five or six membered heterocyclo;

R₃ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclo, or alkoxy, or forms a heterocyclo with one of R₄;

R₄ is attached to atom C-5 and optionally B and at each occurrence independent of each other R₄ is selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclo, hydroxy, alkoxy, amino, aminoalkyl, cyano, halogen, alkylamide, NR₄C(=O)R₉, and S(O)_uR₁₀; or when B is carbon, optionally two R₄ groups taken together form a six-membered aryl or heteroaryl having three or four R₆;

R₅ is attached to A or atom C-3 and is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkoxy, aryl, or heterocyclo; or R₅ together with R₂ forms a heterocyclo;

R₆ at each occurrence independent of each other R₆ is selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, cycloalkyl, substituted aryl, heterocyclo, hydroxy, alkoxy, amino, aminoalkyl, cyano, halogen, alkylamide, nitro, NR₆C(=O)R₉, S(O)_uR₁₀, -C(=O)R₈, -CO₂R₈, -S(O)₂NR₈R₁₀, -C(=O)N(R₈)O(R₉), -C(=O)NR₈R₉, and -OC(=O)R₁₀; and/or one R₆ group together with R₃ forms a heterocyclo;

R₈ and R₉ at each occurrence independent of each other R₈ and R₉ are selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, aryl, and heterocyclo; or R₈ and R₉ together form a three-to-eight membered heterocyclo; or R₈ together with R₁₀ forms a three-to-eight membered heterocyclo; and

R₁₀ at each occurrence independent of each other R₁₀ is selected from alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, and substituted alkynyl, or forms a heterocyclo with R₆; and u is 0, 1, 2 or 3.

WO 01/58869

PCT/US01/04131

According to another aspect of the invention, there are provided pharmaceutical compositions useful for treating respiratory disease comprising an effective amount of at least one cannabinoid receptor modulator according to formula (I) in a pharmaceutically-acceptable carrier or modulator. In a further aspect of the invention, there are provided compounds useful as cannabinoid receptor modulators and pharmaceutical compositions comprising such cannabinoid receptor modulators, wherein the compounds comprise selected compounds according to formula (I), as defined hereinafter. In a still further aspect of the invention, there is provided a process of preparing one or more intermediates to compounds of formula (I), and processes for preparing compounds of formula (I).

The following are definitions of terms used in this specification. The initial definition provided for a group or term herein applies to that group or term throughout the present specification, individually or as part of another group, unless otherwise indicated.

The term "alkyl" refers to straight or branched chain hydrocarbon groups having 1 to 12 carbon atoms, preferably 1 to 8 carbon atoms. The expression "lower alkyl" refers to alkyl groups of 1 to 4 carbon atoms.

The term "substituted alkyl" refers to an alkyl group as defined above having one, two or three substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, amino, aminoalkyl, hydroxy, OR_a , $-SH$, keto ($=O$), $-C(=O)H$, $-CO_2H$, $-C(=O)(R_a)$, $-CO_2(R_a)$, $-SO_3H$, $-S(O)_{0-2}(R_a)$, $-S(O)_2NR_aR_b$, $-C(=O)N(R_a)O(R_b)$, $-C(=O)N(R_a)_2$, $-OC(=O)R_a$, cycloalkyl, or aryl, wherein at each occurrence each of the groups R_a , R_b are independently selected from alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, aryl, and heterocyclo; or R_a and R_b taken together form a three-to-eight membered heterocyclo.

When the term "alkyl" is used to suffix another group, such as in "arylalkyl", "heterocycloalkyl" or cycloalkylalkyl, the term defines with more specificity at least one of the groups that a substituted alkyl will contain. In other words, in these instances the specifically-named groups are bonded directly through a substituted or unsubstituted alkyl chain as defined above. For example, an arylalkyl includes

WO 01/58869

PCT/US01/04131

benzyl, and a heterocycloalkyl includes ethyl-morpholino or any other straight or branched hydrocarbon chain of 1 to 12 carbon atoms having a substituted or unsubstituted heterocyclo as one of its substituents.

5 The term "alkenyl" refers to straight or branched chain hydrocarbon groups of 2 to 10, preferably 2 to 4, carbon atoms having at least one double bond. Where an alkenyl group is bonded to a nitrogen atom, it is preferred that such group not be bonded directly through a carbon bearing a double bond. When reference is made to a substituted alkenyl, the alkenyl group will have one to three substituents as recited above for alkyl groups.

10 The term "alkynyl" refers to straight or branched chain hydrocarbon groups of 2 to 10, preferably 2 to 4, carbon atoms having at least one triple bond. Where an alkynyl group is bonded to a nitrogen atom, it is preferred that such group not be bonded directly through a carbon bearing a triple bond. A "substituted alkynyl" is substituted with one to three substituents as recited above for alkyl groups.

15 The term "alkylene" refers to a chain bridge of 1 to 5 carbon atoms connected by single bonds (e.g., $-(CH_2)_x-$ wherein x is 1 to 5), which may be branched with 1 to 3 lower alkyl groups.

The term "alkenylene" refers to a chain bridge of 2 to 5 carbon atoms having one or two double bonds connected by single bonds and which may be branched with 1 to 3 lower alkyl groups. Exemplary alkenylene groups include $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-C(CH_3)_2CH=CH-$ and $-CH(C_2H_5)-CH=CH-$.

20 The term "alkynylene" refers to a chain bridge of 2 to 5 carbon atoms that has a triple bond therein, is connected by single bonds, and may be branched with 1 to 3 lower alkyl groups. Exemplary alkynylene groups include $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH(CH_3)-C\equiv C-$ and $-C\equiv C-CH(C_2H_5)CH_2-$. When reference is made to a substituted alkylene, substituted alkenylene, or substituted alkynylene, these groups may have 1 to 3 substituents as defined above for alkyl groups.

25 The term "alkoxy" refers to the group OR_a , wherein the group R_a is selected from alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclo, substituted alkyl, heterocycloalkyl, substituted alkenyl, or substituted alkynyl.

WO 01/58869

PCT/US01/04131

The term "amino" refers to $-\text{NH}_2$, and the term "aminoalkyl" refers to $-\text{NR}_c\text{R}_d$, wherein R_c and R_d are independently selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclo, and $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_e$; or R_c and R_d are taken together to form a three-to-eight membered saturated or unsaturated heterocyclo ring which may have one to three substituents as defined below for heterocyclo groups. R_e is selected from alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, aryl, and heterocyclo.

The term "alkylthio" refers to an alkyl or substituted alkyl group as defined above being further substituted with one of the groups $-\text{SH}$ or $-\text{SR}_e$, wherein R_e is selected from alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, aryl, and heterocyclo.

The term "alkylamide" refers to the group $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_f\text{R}_g$, wherein R_f and R_g are independently selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, aryl, and heterocyclo; or R_f and R_g taken together form a three-to-eight membered heterocyclo.

The terms "ar" or "aryl" refer to aromatic cyclic groups, for example, 6 membered monocyclic, 10 membered bicyclic or 12 membered tricyclic ring systems, which contain 6 to 14 carbon atoms. Exemplary aryl groups include phenyl, naphthyl, biphenyl and anthracenyl. Whenever reference is made to an aryl group (including without limitation in these definitions and in the claims), unless otherwise specifically indicated the aryl may have one to three substituents selected from the group consisting of R_a , halo, cyano, nitro, amino, aminoalkyl, hydroxy, OR_a , $-\text{SH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-\text{CO}_2(\text{R}_b)$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})_{0.2}(\text{R}_b)$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_{b1}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_b)\text{O}(\text{R}_b)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_b)_2$, and $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ wherein at each occurrence each of the groups R_a , R_b are independently selected from alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, aryl, and heterocyclo, or taken together form a substituted or unsubstituted heterocyclo.

The term "cycloalkyl" refers to fully saturated and partially unsaturated cyclic hydrocarbon groups of 3 to 12 carbon atoms. Cycloalkyl groups may be bicyclic,

WO 01/58869

PCT/US01/04131

e.g., such as in bicycloheptane and bicyclooctane. Whenever reference is made to a cycloalkyl (including without limitation in these definitions and in the claims), unless otherwise specifically indicated the cycloalkyl may have one to three substituents selected from the group consisting of R_a , halo, cyano, nitro, amino, aminoalkyl, hydroxy, OR_a , -SH, keto ($=O$), $-C(=O)H$, $-CO_2H$, $-C(=O)(R_a)$, $-CO_2(R_a)$, $-SO_3H$, $-S(O)_{0.2}(R_a)$, $-S(O)_{1.2}NR_aR_b$, $-C(=O)N(R_a)O(R_b)$, $-C(=O)N(R_a)_2$, and $-OC(=O)R_a$, wherein at each occurrence each of the groups R_a , R_b are independently selected from alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, aryl, and heterocyclo, or taken together form a heterocyclo.

The terms "halogen" and "halo" refer to fluorine, chlorine, bromine and iodine.

The terms "heterocycle", "heterocyclic" or "heterocyclo" refer to fully saturated or unsaturated, including aromatic (*i.e.* "heteroaryl") cyclic groups, for example, 4 to 7 membered monocyclic, 7 to 11 membered bicyclic, or 10 to 15 membered tricyclic ring systems, which have at least one heteroatom in at least one carbon atom-containing ring, and each ring of the heterocyclo is optionally substituted as defined below. Each ring of the heterocyclic group containing a heteroatom may have 1, 2, 3 or 4 heteroatoms selected from nitrogen atoms, oxygen atoms and/or sulfur atoms, where the nitrogen and sulfur heteroatoms may optionally be oxidized and the nitrogen heteroatoms may optionally be quaternized. The heterocyclic group may be attached at any heteroatom or carbon atom of the ring or ring system. Each ring of the heterocyclic group may have one or more (preferably one or two) substituents selected from R_a , halo, cyano, nitro, amino, aminoalkyl, hydroxy, OR_a , -SH, keto ($=O$), $-C(=O)H$, $-CO_2H$, $-C(=O)(R_a)$, $-CO_2(R_a)$, $-SO_3H$, $-S(O)_{0.2}(R_a)$, $-S(O)_{1.2}NR_aR_b$, $-C(=O)N(R_a)O(R_b)$, $-C(=O)N(R_a)_2$, $-OC(=O)R_a$, wherein at each occurrence each of the groups R_a , R_b are independently selected from alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, aryl, monocyclic heterocycloalkyl or monocyclic heterocyclo, or taken together form a heterocyclo.

Exemplary monocyclic heterocyclic groups include pyrrolidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, oxetanyl, pyrazolinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, oxazolyl,

WO 01/58869

PCT/US01/04131

oxazolidinyl, isoxazolinyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thiazolidinyl, isothiazolyl, isothiazolidinyl, furyl, tetrahydrofuryl, thienyl, oxadiazolyl, piperidinyl, piperazinyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolidinyl, 2-oxoazepinyl, azepinyl, 4-piperidinyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, 5 tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiamorpholinyl, thiamorpholinyl sulfoxide, thiamorpholinyl sulfone, 1,3-dioxolane and tetrahydro-1,1-dioxothienyl, triazolyl, triazinyl, and the like. The term "diazapine" refers to a heterocycle having at least one seven atom ring with two nitrogen atoms in said seven atom ring.

Exemplary bicyclic heterocyclic groups include indolyl, benzothiazolyl, 10 benzoxazolyl, benzodioxolyl, benzothienyl, quinclidinyl, quinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, benzopyranyl, indoliziny, benzofuryl, chromonyl, coumarinyl, benzopyranyl, cinnolinyl, quinoxalinyl, indazolyl, pyrrolopyridyl, furopyridinyl (such as furo[2,3-c]pyridinyl, furo[3,2-b]pyridinyl] or furo[2,3-b]pyridinyl), dihydroisoindolyl, dihydroquinazolinyl 15 (such as 3,4-dihydro-4-oxo-quinazolinyl), tetrahydroquinolinyl and the like.

Exemplary tricyclic heterocyclic groups include carbazolyl, benzidolyl, phenanthrolinyl, acridinyl, phenanthridinyl, xanthenyl and the like.

The term "heteroaryl" refers to aromatic heterocyclic groups.

Exemplary heteroaryl groups include pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, 20 isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, furyl, thienyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazolyl, triazinyl, and the like.

When reference is made to specifically-named heterocycle, such as 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, triazaspirodecane, morpholine, piperidine, pyrrolidine, thienyl, oxazole, and diazapine, and so forth, these rings may have one or more substituents as 25 defined above for heterocycle groups.

The term "unsaturated ring" includes partially or fully unsaturated and aromatic rings. When reference is made to an unsaturated heterocycle, this means at least one ring of the heterocycle is unsaturated (partially or fully), i.e., in a bicyclic or tricyclic heterocycle, only one ring of the heterocycle need be at least partially 30 unsaturated to comprise an unsaturated heterocycle as defined herein.

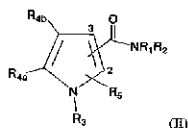
WO 01/58869

PCT/US01/04131

Included within compounds of formula (I) are those compounds where A and B comprise carbon to define pyrrole-based compounds; where A is nitrogen and B is carbon to define pyrazole-based compounds; and where A is carbon and B is nitrogen to define imidazole-based compounds, as further defined below. One skilled in the field may make appropriate selections to provide stable compounds.

Pyrrole-Based Compounds

Compounds of formula (I) include pyrrole-based compounds useful as cannabinoid receptor modulators having formula (II), and pharmaceutically-acceptable salts thereof:



in which

one of R_5 and the group $-C(=O)NR_1R_2$ is attached to atom C-2 and the other of R_5 and the group $-C(=O)NR_1R_2$ is attached to atom C-3 of the pyrrole ring;

R_1 and R_2 are independently selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, cycloalkyl, aryl, and heterocyclo; or R_2 together with R_1 forms a heterocyclo; or R_2 and R_5 form a heterocyclo and R_1 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, cycloalkyl, aryl, or heterocyclo;

R_3 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, heterocyclo, or alkoxy, or forms a heterocyclo with R_{4a} ;

R_{4a} and R_{4b} are (i) selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, heterocyclo, hydroxy, alkoxy, amino, aminoalkyl, cyano, halogen, alkylamide, $NR_9C(=O)R_9$, and $S(O)_nR_{10}$; or (ii) taken together form a fused six-membered aryl or heteroaryl having three or four R_6 ;

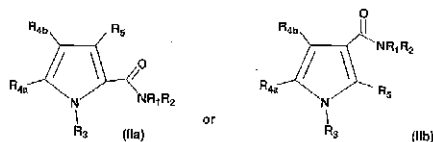
WO 01/58869

PCT/US01/04131

R_3 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, alkoxy, aryl, or heterocyclo; or R_3 is taken together with R_2 to form a heterocyclo;

- R_6 at each occurrence is selected independently of each other R_6 from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, cycloalkyl, substituted aryl, heterocyclo, hydroxy, alkoxy, amino, aminoalkyl, cyano, halogen, alkylamide, nitro, $NR_8C(=O)R_9$, $S(O)_uR_{10}$, $-C(=O)R_8$, $-CO_2R_8$, $-S(O)_2NR_8R_{10}$, $-C(=O)N(R_8)O(R_9)$, $-C(=O)NR_8R_9$, and $-OC(=O)R_{10}$; or one group R_6 forms a heterocyclo with R_3 and each other R_6 is selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, cycloalkyl, substituted aryl, heterocyclo, hydroxy, alkoxy, amino, aminoalkyl, cyano, halogen, alkylamide, nitro, $NR_8C(=O)R_9$, $S(O)_uR_{10}$, $-C(=O)R_8$, $-CO_2R_8$, $-S(O)_2NR_8R_{10}$, $-C(=O)N(R_8)O(R_9)$, $-C(=O)NR_8R_9$, and $-OC(=O)R_{10}$;
- R_8 and R_9 at each occurrence independent of each other R_8 and R_9 are selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, aryl, and heterocyclo; or R_8 and R_9 taken together form a three-to-eight membered heterocyclo; or R_8 together with R_{10} forms a three-to-eight membered heterocyclo; and
- R_{10} at each occurrence independent of each other R_{10} is selected from alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, and substituted alkynyl, or forms a heterocyclo with R_8 , and u is 0, 1, 2 or 3.

- Accordingly, included within compounds of formula (II) are cannabinoid receptor modulators comprising 2-carboxamide and 3-carboxamide pyrroles, *e.g.*, compounds having formula (IIa) or (IIb), and pharmaceutically-acceptable salts thereof:



WO 01/58869

PCT/US01/04131

wherein

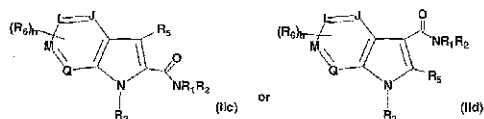
- R₁ and R₂ are (i) independently selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, aryl, cycloalkyl, and heterocyclo; or (ii) taken together form a heterocyclo that is unsaturated or selected from optionally-substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, triazaspirodecane, morpholine, piperidine, pyrrolidine, and diazapine;
- R₃ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, or heterocyclo;
- R_{4a} and R_{4b} are independently selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, heterocyclo, hydroxy, alkoxy, amino, aminoalkyl, cyano, halogen, alkylamide, NR₄C(=O)R₄, and S(O)_uR₁₀;
- R₅ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, alkoxy, aryl, or heterocyclo; and
- R₁₀ is alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, or substituted alkynyl, and *u* is 0, 1, 2 or 3.

With respect to compounds of formulae (IIa) and (IIb) useful as cannabinoid receptor modulators, 3-carboxamide pyrroles are preferred. Additionally, advantageously R₁ is alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, aryl, cycloalkyl, or heterocyclo, and R₂ is hydrogen or C₁₋₃alkyl. R₃ is preferably heterocycloalkyl (particularly morpholinylethyl), and R_{4a} and R_{4b} are hydrogen, halogen, lower alkyl, or alkoxy (more preferably C₁₋₃alkoxy, OPh, or OBn). Also preferred are those carboxamide pyrroles where R₁ is -CH(R₁₁)R₁₂, wherein R₁₁ and R₁₂ are selected from substituted alkyl, -CO₂(alkyl), and alkylamide, or where R₁₁ and R₁₂ together form a cycloalkyl, an aryl, or a heterocyclo wherein said heterocyclo has sulfur or at least one of nitrogen and oxygen as its heteroatom(s).

Further included within compounds of formula (II) are compounds comprising bicyclic or tricyclic ringed systems having formula (IIc) or (IId), and pharmaceutically-acceptable salts thereof:

WO 01/58869

PCT/US01/04131

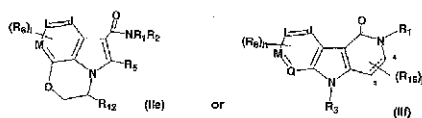


wherein J, L, M and Q are carbon or nitrogen, provided that only one of J, L, M and Q is nitrogen;

- 5 R_1 , R_2 , R_3 , R_5 and R_6 are as defined above for compounds of formula (II), provided that when R_3 forms a ring with one of R_6 , Q is carbon and R_2 is selected independently of R_5 ; and h is 3 or 4.

- In compounds of formula (II), particularly (Iic) and (IId), when R_1 and R_2 together form a heterocycle ring, advantageously said ring is unsaturated or is selected from optionally-substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, triazaspirodecane, morpholine, piperidine, pyrrolidine, and diazapine. When R_1 and R_2 independently comprise heterocycle, advantageously said heterocycle has as its heteroatom or heteroatoms either (i) sulfur or, (ii) at least one of nitrogen and oxygen. For example, R_1 and R_2 may independently comprise pyridine, pyrazole, imidazole, tetrazole, oxazole, oxadiazole, thiophene, morpholine, and so forth. Advantageously, R_5 is not phenyl when attached to atom C-3 and at least one R_6 is alkoxy (preferably O-C₁₋₃alkyl, OPn, or OBn), and two R_6 groups are not simultaneously selected from amino and aminoalkyl.
- 10 15

- Further included within compounds of formula (Iic) and (IId) are compounds comprising tricyclic ringed systems having formula (Ile) or (IIIf), respectively, and pharmaceutically-acceptable salts thereof.
- 20



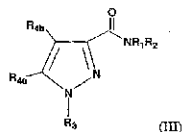
WO 01/58869

PCT/US01/04131

wherein J, L, M, and Q are carbon or nitrogen, provided that only one of J, L, M and Q is nitrogen; R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₈, R₉ and R₁₀ are as defined above for compounds of formula (IIa) and (IIb); R₁₂ and R₁₅ selected independently of each other are hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, heterocyclo, hydroxy, alkoxy, amino, aminoalkyl, cyano, halogen, alkylamide, nitro, NR₈C(=O)R₉, S(O)_nR₁₀, keto (=O), -C(=O)R₈, -CO₂R₈, -S(O)₂NR₈R₁₀, -C(=O)N(R₈)O(R₉), -C(=O)NR₈R₉, or -OC(=O)R₁₀; i is 2 or 3; and j is 2 or 4. In compounds of formula (II), including (IIa) through (IIe), as they appear the groups J, L, M, and Q are preferably carbon; preferably R₁ is substituted alkyl and R₂ is hydrogen or C₁₋₃alkyl; R₃ and R₁₂ are -(CH₂)_n-Z or -O-(CH₂)_n-Z, wherein Z is CH₃, CO₂H, amino, aminoalkyl, alkylamide, alkoxy, heterocyclo, aryl, or cycloalkyl, and n is 1 or 2; R₅ and R₁₅ are hydrogen, halogen, methoxy, or lower alkyl; and each R₆ is hydrogen, alkoxy, lower alkyl, or halogen. More preferably, R₃ and R₁₂ are morpholinylC₁₋₃alkyl.

Pyrazole-Based Compounds

Included within compounds of formula (I) are pyrazole-based compounds useful as cannabinoid receptor modulators having formula (III), and pharmaceutically-acceptable salts thereof:



in which

R₁ and R₂ are (i) independently selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, cycloalkyl, aryl, and heterocyclo; or (ii) taken together form a heterocyclo;

R₃ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclo, or alkoxy; or forms a heterocyclo with R₄;

R_{4a} and R_{4b} are (i) selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, heterocyclo,

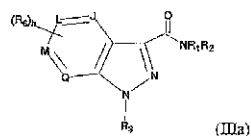
WO 01/58869

PCT/US01/04131

hydroxy, alkoxy, amino, aminoalkyl, cyano, halogen, alkylamide, $\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, and $\text{S}(\text{O})_u\text{R}_{10}$; or (ii) taken together form a fused six-membered aryl or heteroaryl having three or four R_6 ;

- R_6 at each occurrence is selected independently of each other R_6 from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, cycloalkyl, substituted aryl, heterocyclo, hydroxy, alkoxy, amino, aminoalkyl, cyano, halogen, alkylamide, nitro, $\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, $\text{S}(\text{O})_u\text{R}_{10}$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{CO}_2\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_8)\text{O}(\text{R}_9)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, and $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{10}$; or one group R_6 forms a heterocyclo with R_3 and each other R_6 is selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, cycloalkyl, substituted aryl, heterocyclo, hydroxy, alkoxy, amino, aminoalkyl, cyano, halogen, alkylamide, nitro, $\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, $\text{S}(\text{O})_u\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{CO}_2\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_8)\text{O}(\text{R}_9)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, and $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{10}$;
- R_8 and R_9 at each occurrence independent of each other are selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, aryl, and heterocyclo; or R_8 and R_9 taken together form a three-to-eight membered heterocyclo; or R_8 together with R_{10} forms a three-to-eight membered heterocyclo; and
- R_{10} is selected from alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, and substituted alkynyl, and u is 0, 1, 2 or 3.

Included within compounds of formula (III) are compounds comprising bicyclic ringed systems having formula (IIIa):



wherein J, L, M and Q are carbon or nitrogen provided that only one of J, L, M and Q is nitrogen; R_1 , R_2 , R_8 , R_9 , and R_{10} are as defined above for compounds of

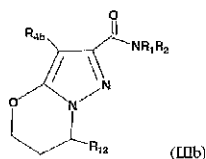
WO 01/58869

PCT/US01/04131

formula (III); R_3 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, heterocyclo, or alkoxy; R_6 at each occurrence is selected independently of each other R_6 from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, cycloalkyl, substituted aryl, heterocyclo, hydroxy, alkoxy, amino, aminoalkyl, cyano, halogen, alkylamide, nitro, $NR_3C(=O)R_9$, $S(O)_hR_{10}$, $-C(=O)R_8$, $-CO_2R_8$, $-S(O)_2NR_9R_{10}$, $-C(=O)N(R_8)O(R_9)$, $-C(=O)NR_8R_9$, and $-OC(=O)R_{10}$; and h is 3 or 4.

Advantageously, in compounds of formula (IIIa), J, L, M, and Q are carbon.
 In compounds of formula (III) and (IIIa), when R_1 and R_2 together form a heterocyclo ring, advantageously said ring is unsaturated or is selected from optionally-substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, triazaspirodecane, morpholine, piperidine, pyrrolidine, and diazaphine; when R_1 and R_2 independently comprise heterocyclo, said heterocyclo has as its heteroatom or heteroatoms either (i) sulfur or, (ii) at least one of nitrogen and oxygen; and two R_6 groups are not simultaneously selected from amino and amino alkyl. Preferably, R_1 is substituted alkyl, and R_2 is hydrogen or C_{1-3} alkyl; R_3 is morpholinyl C_{1-3} alkyl; R_5 and R_{15} are hydrogen, halogen, methoxy, or lower alkyl; and each R_6 is selected from hydrogen, alkoxy, lower alkyl, or halogen.

Also included within compounds of formula (III) are compounds comprising bicyclic ringed systems having formula (IIIb):



wherein R_1 , R_2 , R_4 , R_8 , R_9 , and R_{10} are as defined above for compounds of formula (III); and R_{12} is selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, cycloalkyl, substituted aryl, heterocyclo, hydroxy, alkoxy, amino, aminoalkyl, cyano,

WO 01/58869

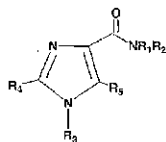
PCT/US01/04131

halogen, alkylamide, nitro, $\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, $\text{S}(\text{O})_u\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{CO}_2\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_2)\text{O}(\text{R}_9)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, and $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{10}$. Preferably, R_{12} is $(\text{CH}_2)_n\text{Z}$, wherein Z is CH_3 , CO_2H , amino, aminoalkyl, alkylamide, alkoxy, aryl, cycloalkyl, or heterocyclo (preferably morpholinyl), and n is 1 or 2.

5

Imidazole-Based Compounds

Also included within compounds of formula (I) are imidazole-based compounds having formula (IV), or pharmaceutically-acceptable salts thereof.



10

(IV)

in which

R_1 and R_2 are independently selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, aryl, cycloalkyl, and heterocyclo; or taken together form a heterocyclo;

15 R_3 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, aryl, or heterocyclo;

R_4 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, heterocyclo, hydroxy, alkoxy, amino, aminoalkyl, cyano, halogen, alkylamide, $\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, or $\text{S}(\text{O})_u\text{R}_{10}$;

20 R_5 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, alkoxy, aryl, or heteroaryl; and

R_{10} is alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, or substituted alkynyl, and u is 0, 1, 2 or 3.

25 In compounds of formula (IV), advantageously R_1 is substituted alkyl (more preferably $\text{CHR}_{17}\text{R}_{18}$, as defined herein); R_2 is hydrogen or C_{1-3} alkyl; R_3 is $-(\text{CH}_2)_n\text{Z}$, wherein Z is CH_3 , CO_2H , amino, aminoalkyl, alkylamide, alkoxy, aryl, cycloalkyl, or

WO 01/58869

PCT/US01/04131

heterocyclic (preferably morpholinyl), and n is 1 or 2; and R_4 and R_5 are hydrogen, halogen, methoxy, or lower alkyl.

When reference is made herein to compounds of formula (I), such reference includes compounds of formulae (II), (III) and (IV). Compounds of formula (I) include salts, prodrugs and solvates. The term "salt(s)" as employed herein denotes acidic and/or basic salts formed with inorganic and/or organic acids and bases. Zwitterions (internal or inner salts) are included within the term "salt(s)" as used herein (and may be formed, for example, where the R substituents comprise an acid moiety such as a carboxyl group). Also included herein are quaternary ammonium salts such as alkylammonium salts. Pharmaceutically acceptable (*i.e.*, non-toxic, physiologically acceptable) salts are preferred, although other salts are contemplated as within the scope of the invention as they may be useful, for example, in isolation or purification steps employed during preparation. Salts of the compounds of the formula (I) may be formed, for example, by reacting a compound of formula (I) with an amount of acid or base, such as an equivalent amount, in a medium such as one in which the salt precipitates or in an aqueous medium followed by lyophilization.

Exemplary acid addition salts include acetates (such as those formed with acetic acid or trihaloacetic acid, for example, trifluoroacetic acid), adipates, alginates, ascorbates, aspartates, benzoates, benzenesulfonates, bisulfates, borates, butyrates, citrates, camphorates, camphorsulfonates, cyclopentanepropionates, digluconates, dodecylsulfates, ethanesulfonates, fumarates, glucoheptanoates, glycerophosphates, hemisulfates, heptanoates, hexanoates, hydrochlorides, hydrobromides, hydroiodides, 2-hydroxyethanesulfonates, lactates, maleates, methanesulfonates, 2-naphthalenesulfonates, nicotines, nitrates, oxalates, pectinates, persulfates, 3-phenylpropionates, phosphates, picrates, pivalates, propionates, salicylates, succinates, sulfates (such as those formed with sulfuric acid), sulfonates (such as those mentioned herein), tartrates, thiocyanates, toluenesulfonates, undecanoates, and the like.

Exemplary basic salts (formed, for example, where the R substituents comprise an acidic moiety such as a carboxyl group) include ammonium salts, alkali metal salts such as sodium, lithium, and potassium salts, alkaline earth metal salts such as calcium and magnesium salts, salts with organic bases (for example, organic

WO 01/58869

PCT/US01/04131

amines) such as benzathines, dicyclohexylamines, hydrabamines, N-methyl-D-glucanines, N-methyl-D-glucamides, t-butyl amines, and salts with amino acids such as arginine, lysine and the like. The basic nitrogen-containing groups may be quaternized with agents such as lower alkyl halides (e.g. methyl, ethyl, propyl, and butyl chlorides, bromides and iodides), dialkyl sulfates (e.g. dimethyl, diethyl, dibutyl, and diamyl sulfates), long chain halides (e.g. decyl, lauryl, myristyl and stearyl chlorides, bromides and iodides), aralkyl halides (e.g. benzyl and phenethyl bromides), and others.

Prodrugs and solvates of the compounds of the invention are also contemplated herein. The term "prodrug" as employed herein denotes a compound which, upon administration to a subject, undergoes chemical conversion by metabolic or chemical processes to yield a compound of the formula (I), or a salt and/or solvate thereof. Solvates of the compounds of formula (I) are preferably hydrates.

All stereoisomers of the present compounds, such as those which may exist due to asymmetric carbons on the R substituents of the compound of formula (I), including enantiomeric and diastereomeric forms, are contemplated within the scope of this invention. Individual stereoisomers of the compounds of the invention may, for example, be substantially free of other isomers, or may be admixed, for example, as racemates or with all other, or other selected, stereoisomers. The chiral centers of the present invention can have the S or R configuration as defined by the IUPAC 1974 Recommendations.

According to the invention, cannabinoid receptor modulators, including compounds of formula (I), are typically employed as part of a pharmaceutical composition including a pharmaceutically-acceptable carrier for treating respiratory and/or non-respiratory diseases. The pharmaceutical compositions comprising at least one cannabinoid receptor modulator for treating respiratory disease and/or comprising compounds of formula (I), may be formulated, for example, by employing conventional solid or liquid vehicles or diluents, as well as pharmaceutical additives of a type appropriate to the mode of desired administration (for example, excipients, binders, preservatives, stabilizers, flavors, etc.) according to techniques such as those well known in the art of pharmaceutical formulation.

WO 01/58869

PCT/US01/04131

The cannabinoid receptor modulators for treating respiratory disease and/or compounds of formula (I) may be administered by any suitable means, for example, orally, such as in the form of tablets, capsules, granules or powders; sublingually; buccally; parenterally, such as by subcutaneous, intravenous, intramuscular, or intrasternal injection or infusion techniques (*e.g.*, as sterile injectable aqueous or non-aqueous solutions or suspensions); nasally, such as by inhalation spray; topically, such as in the form of a cream or ointment; or rectally, such as in the form of suppositories; and in dosage unit formulations containing non-toxic, pharmaceutically-acceptable vehicles or diluents. The cannabinoid receptor modulators may, for example, be administered in a form suitable for immediate release or extended release. Immediate release or extended release may be achieved by the use of suitable pharmaceutical compositions comprising the cannabinoid receptor modulators, or, particularly in the case of extended release, by the use of devices such as subcutaneous implants or osmotic pumps. The cannabinoid receptor modulators may also be administered in the form of liposomes.

Exemplary compositions for oral administration include suspensions which may contain, for example, microcrystalline cellulose for imparting bulk, alginic acid or sodium alginate as a suspending agent, methylcellulose as a viscosity enhancer, and sweeteners or flavoring agents such as those known in the art; and immediate release tablets which may contain, for example, microcrystalline cellulose, dicalcium phosphate, starch, magnesium stearate and/or lactose and/or other excipients, binders, extenders, disintegrants, diluents and lubricants such as those known in the art. The cannabinoid receptor modulators, including those for treating respiratory disease and/or compounds of formula (I), may also be delivered through the oral cavity by sublingual and/or buccal administration. Molded tablets, compressed tablets or freeze-dried tablets are exemplary forms which may be used. Exemplary compositions include those formulating the cannabinoid receptor modulators with fast dissolving diluents such as mannitol, lactose, sucrose and/or cyclodextrins. Also included in such formulations may be high molecular weight excipients such as celluloses (avicel) or polyethylene glycols (PEG). Such formulations may also include an excipient to aid mucosal adhesion such as hydroxy propyl cellulose (HPC), hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC), sodium carboxy methyl cellulose (SCMC),

WO 01/58869

PCT/US01/04131

maleic anhydride copolymer (e.g., Gantrez), and agents to control release such as polyacrylic copolymer (e.g., Carbopol 934). Lubricants, glidants, flavors, coloring agents and stabilizers may also be added for ease of fabrication and use.

Exemplary compositions for nasal aerosol or inhalation administration include solutions in saline which may contain, for example, benzyl alcohol or other suitable preservatives, absorption promoters to enhance bioavailability, and/or other solubilizing or dispersing agents such as those known in the art.

Exemplary compositions for parenteral administration include injectable solutions or suspensions which may contain, for example, suitable non-toxic, parenterally acceptable diluents or solvents, such as mannitol, 1,3-butanediol, water, Ringer's solution, an isotonic sodium chloride solution, or other suitable dispersing or wetting and suspending agents, including synthetic mono- or diglycerides, and fatty acids, including oleic acid.

Exemplary compositions for rectal administration include suppositories which may contain, for example, a suitable non-irritating excipient, such as cocoa butter, synthetic glyceride esters or polyethylene glycols, which are solid at ordinary temperatures, but liquefy and/or dissolve in the rectal cavity to release the drug.

Exemplary compositions for topical administration include a topical carrier such as Plastibase (mineral oil gelled with polyethylene).

The effective amount of a compound employed in the present invention may be determined by one of ordinary skill in the art, and includes exemplary dosage amounts for an adult human of from about 0.1 to 100 mg/kg of body weight of active compound per day, which may be administered in a single dose or in the form of individual divided doses, such as from 1 to 4 times per day. It will be understood that the specific dose level and frequency of dosage for any particular subject may be varied and will depend upon a variety of factors including the activity of the specific compound employed, the metabolic stability and length of action of that compound, the species, age, body weight, general health, sex and diet of the subject, the mode and time of administration, rate of excretion, drug combination, and severity of the particular condition. Preferred subjects for treatment include animals, most preferably mammalian species such as humans, and domestic animals such as dogs, cats and the

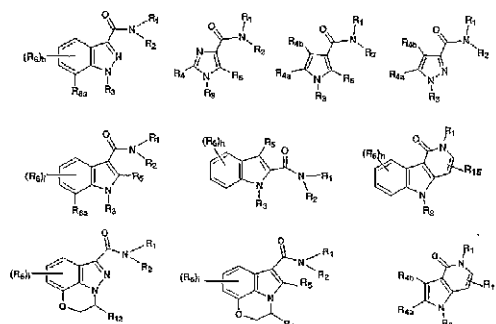
WO 01/58869

PCT/US01/04131

like, subject to inflammatory, immunological, or respiratory cell-associated diseases and disorders.

Preferred Compounds

- 5 Particularly preferred compounds of the invention are compounds of formula (I) represented by the following structures:



10

wherein:

- R₁ and R₂ are independently selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, cycloalkyl, aryl, or heterocyclo having at its heteroatom or heteratoms either sulfur or at least one of nitrogen and oxygen; or taken
15 together form a heterocyclo that is unsaturated or selected from optionally-substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, triazaspirodecane, morpholine, piperidine, pyrrolidine, and diazapine;
- R₃ and R₁₂ are -(CH₂)_n-Z or -O-(CH₂)_n-Z;
- R₄, R₁₃, R₁₆ and R₆ at each occurrence are selected from hydrogen, halogen, C₁₋₆alkyl, cyano, nitro, hydroxy, alkoxy, and phenyl;
20 R₅ is hydrogen, methyl, or ethyl;
- R_{6a} is hydrogen or OR₈, wherein R₈ is hydrogen, C₁₋₆alkyl, aryl, or arylalkyl;
- R₁₅ is hydrogen, halogen, or alkyl;

WO 01/58869

PCT/US01/04131

Z is CH₃, CO₂H, amino, aminoalkyl, alkylamide, alkoxy, heterocyclo, aryl, or cycloalkyl,

h is 4;

i is 3; and

5 n is 1 or 2.

More preferred compounds are those represented by the above-referenced structures, wherein

10 R₁ is substituted alkyl or forms a heterocyclo with R₂ that is unsaturated or selected from optionally-substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, triazaspirodecane, morpholine, piperidine, pyrrolidine, and diazapine;

R₂ is hydrogen, methyl, ethyl, or propyl, or forms a heterocyclo with R₁ that is unsaturated or selected from optionally-substituted 1,2,3,4-

15 tetrahydroquinoline, triazaspirodecane, morpholine, piperidine, pyrrolidine, and diazapine;

R₃ and R₁₂ are -(CH₂)_n-Z;

R₄, R_{4a}, R_{4b} and R₆ at each occurrence are selected from hydrogen, halogen, C₁₋₆alkyl, hydroxy, and alkoxy;

20 R₅ is hydrogen or methyl;

R_{6a} is hydrogen or OR₈, wherein R₈ is hydrogen, C₁₋₆alkyl, aryl, or arylalkyl;

R₁₅ is hydrogen, halogen, or C₁₋₂alkyl;

Z is heterocyclo;

n is 1 or 2;

25 h is 4; and

i is 3.

Further preferred compounds are those represented by the above-preferred structures, wherein

30 R₁ is -C(R₇)(R₈);

R₂ is hydrogen or methyl;

R₃ and R₁₂ are (CH₂)_n-morpholinyl;

WO 01/58869

PCT/US01/04131

- R_4 , R_{4a} , R_{4b} and R_6 at each occurrence are selected from hydrogen, C_{1-4} alkyl, hydroxy, and alkoxy;
- R_5 is hydrogen or methyl;
- R_{6a} is hydrogen or OR_8 , wherein R_8 is hydrogen, C_{1-5} alkyl, phenyl, or benzyl;
- 5 R_{15} is hydrogen, halogen, or C_{1-4} alkyl;
- R_{17} and R_{18} are (i) selected independently from hydrogen and $-(CH_2)_t-(CR_{21}R_{22})_r-(CH_2)_i-W$; or (ii) R_{17} and R_{18} together form cycloalkyl, aryl, or heterocyclo having as its heteroatom or heteroatoms sulfur or at least one of oxygen and nitrogen;
- 10 W at each occurrence is selected independently from CH_3 , alkylamide, aminoalkyl, alkylthio, alkoxy, hydroxy, cyano, $-CO_2R_{19}$, $-C(=O)R_{19}$, $-C(=O)N(R_{19})O(R_{20})$, $-NR_{19}(C=O)R_{20}$, aryl, cycloalkyl, and heterocyclo having as its heteroatom or heteroatoms sulfur or at least one of oxygen and nitrogen;
- R_{19} and R_{20} are selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl,
- 15 alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, aryl, and heterocyclo;
- R_{21} and R_{22} are hydrogen, alkyl, hydroxy, or hydroxyalkyl;
- h is 4;
- i is 3;
- 20 n is 1 or 2;
- s and t are 0, 1 or 2; and
- v is 0 or 1.

Also preferred are compounds as immediately defined above where R_{17} and

- 25 R_{18} are (i) $-(CH_2)_t-W$, wherein W at each occurrence is selected from $-CH_3$, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkoxy, hydroxy, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)N(C_{1-4}alkyl)_2$, $-C(=O)NH(C_{1-4}alkyl)$, $-C(=O)NH(cycloalkyl)$, $-C(=O)H$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)C_{1-4}alkyl$, $-C(=O)N(C_{1-4}alkyl)O(C_{1-4}alkyl)$, $-NH(C=O)C_{1-4}alkyl$, $-N(C_{1-4}alkyl)(aryl)$, $-NH(C=O)aryl$, phenyl, imidazole, biphenyl, pyridine, pyrrolidine, thiophene,
- 30 pyrazole, imidazole, tetrazole, oxazole, oxadiazole, and naphthyl, wherein said group W is optionally substituted with one to four groups selected from C_{1-4} alkyl, hydroxy, halogen, C_{1-4} alkoxy, trifluoromethyl, amino, acetylamino, heterocyclo, benzyl, or

WO 01/58869

PCT/US01/04131

aryl; or (ii) taken together form a three-to-eight membered cycloalkyl or bicycloalkyl optionally substituted with one to four groups selected from C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, aryl, cycloalkyl, and heterocyclo.

5

Methods of Preparation

Compounds of formula (I), cannabinoid receptor modulators illustrated in the Examples hereinafter, and intermediates for use in preparing the compounds of formula (I), may be prepared using the methods illustrated in the following Schemes A through N. Schemes A and B and G through J show schemes for preparing compounds of formula (I); schemes C through F show methods for preparing compounds useful as cannabinoid receptor modulators and as intermediates in preparing compounds of formula (I); schemes K through M describe in more detail inventive processes claimed herein for preparing compounds of formula (I); and scheme N illustrates a general procedure for Pd catalyzed indole cyclizations useful in preparing compounds of formula (I). For all of the schemes and compounds, the groups A, B, J, L, M, Q, R₁-R₆, R₁₅, and R₁₆, are as described above for a compound of formula I, unless otherwise indicated. Suitable selections may be made by one skilled in the field of appropriate groups for each of the groups X, R^{*}, R', R'', R_a, R_b or other groups generally referenced in these schemes. Solvents, temperatures, pressures, and other reaction conditions also may readily be selected by one of ordinary skill in the art. All documents cited are incorporated herein by reference in their entirety, and abbreviations that appear hereinafter are used in those schemes for ease of reference. Starting materials are commercially available or can be readily prepared by one of ordinary skill in the art.

25

The methods described herein may be carried out with starting materials and/or reagents in solution or alternatively, where appropriate, with one or more starting materials or reagents bound to a solid support (see (1) Thompson, L. A. and Ellman, J. A., Chemical Reviews, 96, pp. 555-600 (1996); (2) Terrett, N. K., *et al*, Tetrahedron, 51, pp. 8135-8173 (1995); (3) Gallop, M. A. *et al*, Journal of Medicinal Chemistry, 37, 1233-1251 (1994); (4) Gordon, E. M. *et al*, Journal of Medicinal Chemistry, 37, pp. 1385-1401 (1994); (5) Balkenhohl, F., *et al*, Angewandte Chemie International Edition in English, 35, pp. 2288-2337 (1996); (6) Balkenhohl, F. *et al*,

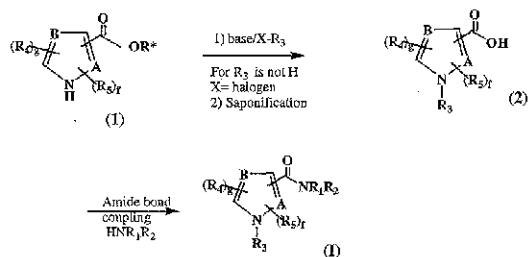
30

WO 01/58869

PCT/US01/04131

Angewandte Chemie, 108, pp. 2436-2437 (1996); and (7) Sofia, M. J., *Drugs Discovery Today*, 1, pp. 27-34 (1996)}.

Scheme A



5

Starting compound (1), wherein A and B are nitrogen or carbon and R* is a carboxyl protecting group such as alkyl or arylalkyl, can be treated with a base and an alkylating agent. Exemplary bases include LDA, K₂CO₃, sodium hydride, and sodium/potassium hexamethyldisilazide, and exemplary alkylating agents include R₃X where X is a leaving group, such as a halogen or a triflate, and R₃ is preferably alkyl, arylalkyl, cycloalkylalkyl, or heterocycloalkyl. Saponification with an aqueous base such as LiOH then gives compound (2).

Compound (2) may be reacted with an amine using reaction conditions well known in the art for peptide bond synthesis (see, for example, Bodanszky and Bodanszky, *The Practice of Peptide Chemistry*, Springer-Verlag (1984); Bodanszky, *Principles of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag (1984)) to give a compound of formula (I). Exemplary reagents for activating the carboxyl group of compound (2) for reacting with the amine include BOP chloride, BOP reagent, HATU, carbodiimides such as DCC and EDC, either alone or in combination with a hydroxybenzotriazole.

Alternatively, compound (I) can be isolated and then treated with an appropriate amine in a nonprotic solvent such as THF or DMF in the presence of base,

WO 01/58869

PCT/US01/04131

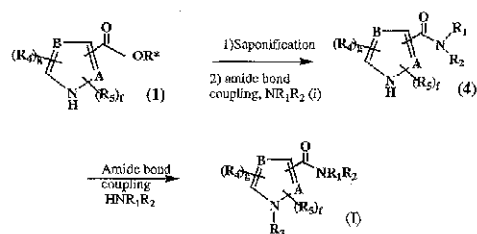
for example, an organic base such as TEA, DIPEA, DBU, or sodium/potassium hexamethyldisilazide, or an inorganic base such as sodium, potassium or cesium carbonate or sodium or potassium hydride.

Alternatively, compound (2) may be prepared, for example, by reaction with thionyl chloride or oxalyl chloride, followed by subsequent reaction with an amine to provide a compound of formula (1).

Compound (1) is commercially available or may be readily prepared by one skilled in the field, or where A and B are carbon may be prepared as described below in Scheme J.

10

Scheme B



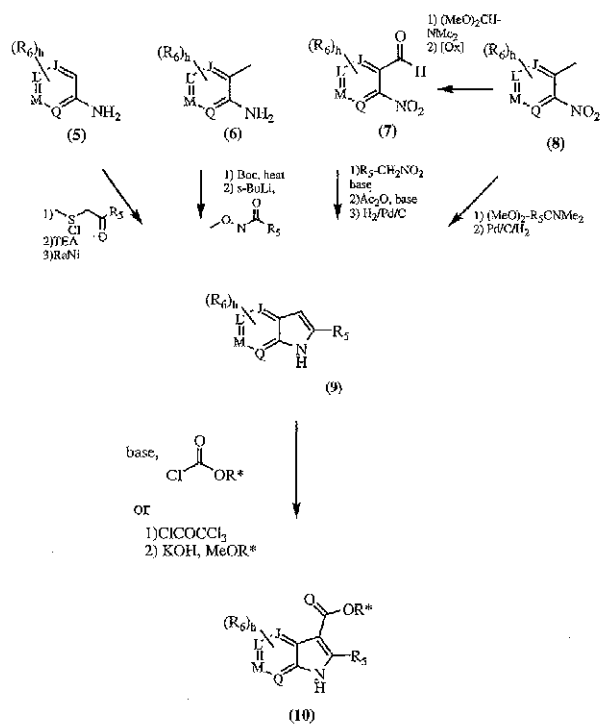
Starting compound (1) can be saponified followed by treatment with an amine under standard amide bond forming conditions (described above in Scheme A) to give compound (4). Treatment of compound (4) with a suitable base and an alkylating agent R₃X (as described above for Scheme A) gives a compound of formula (1).

20

WO 01/58869

PCT/US01/04131

Scheme C



Schemes C and D set forth methods for preparing pyrrole-based fused heterocyclic compounds (10) which may be used as starting materials (1) in Schemes A and B, *i.e.* where two R_4 groups form a fused ring. These compounds (10) may be used to form compounds of formula (1). Alternatively, compounds of formula (10) may be used in Scheme H, below, to form compounds of formula (1b) or (1c).

WO 01/58869

PCT/US01/04131

Compound (9) can be prepared alternatively from compounds (5), (6), (7) or (8) as follows:

(i) from compound (5) by treatment with beta keto chlorosulfides and a base such as TEA followed by desulfurization using raney nickel (Gassman *et al.* Journal of the American Chemical Society, Vol. 96, pp. 5512-5517 (1974);

(ii) from compound (6) by treatment with an aniline protecting group such as Boc followed by treatment with an organolithium such as *sec*-BuLi and an *o*-methyl hydroxamate;

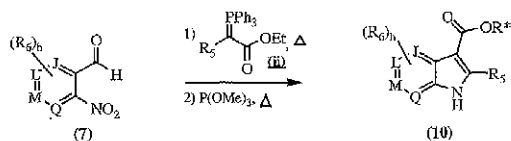
(iii) from compound (7) by treatment with a nitroalkane followed by acetylation and hydrogenation; or

(iv) from compound (8) by treatment with an alkylamide dimethyl acetal (such as *N,N*-dimethyl acetamide dimethyl acetal) followed by hydrogenation.

Compound (9) can be converted to compound (10) by treatment with a base such as methyl magnesium bromide and an alkyl chloroformate such as ethyl chloroformate.

Alternatively, compound (9) can be converted to compound (10) by treatment with trichloromethyl acid chloride and base such as collidine followed by conversion to an alkyl ester with an alkoxide (such as KOH) and an alcohol (such as MeOH).

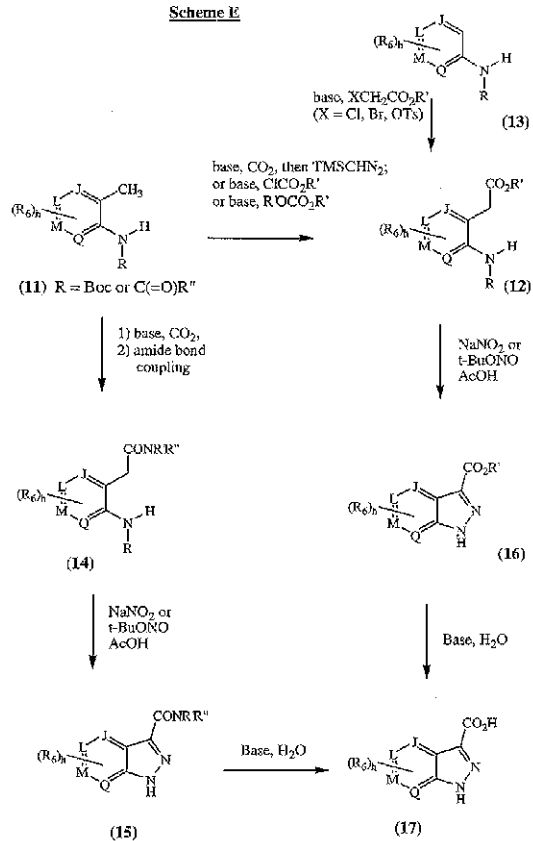
Scheme D



As an alternative to scheme C, compound (10) can be prepared directly from compound (7) by treatment with a Wittig reagent such as (ii) followed by reduction/cyclization.

WO 01/58869

PCT/US01/04131

Scheme E

Schemes E and F describe methods for preparing pyrazole-based compounds

- 5 (17), which may be used to make compounds of formula (I) in accordance with the methods of Schemes A and B.

WO 01/58869

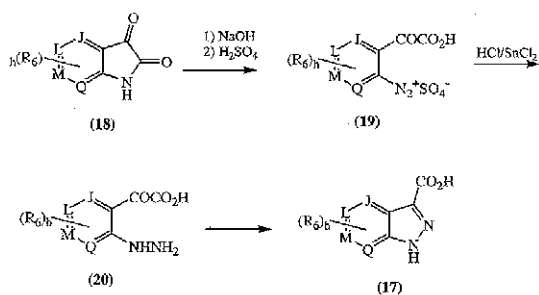
PCT/US01/04131

Compound (17) can be prepared from compound (11) or compound (12), *e.g.*, via base-catalyzed hydrolysis of either compound (15) or compound (16).

Compound (11) can be converted to compound (14) via a one-carbon extension sequence (*e.g.*, carboxylation with base and a suitable agent followed by an amide bond coupling). Compound (14) can be converted to compound (15) upon treatment with a nitroso agent, such as sodium nitrite or *tert*-butyl nitrite. Compound 12 can be converted to compound (16) under the same conditions.

Compound (12) can be prepared from compound (11) or compound (13), *i.e.*, from compound (11) via a one-carbon extension sequence (carboxylation with base and a suitable agent) or from compound (13) via a two-carbon extension sequence (alkylation with base and a suitable agent).

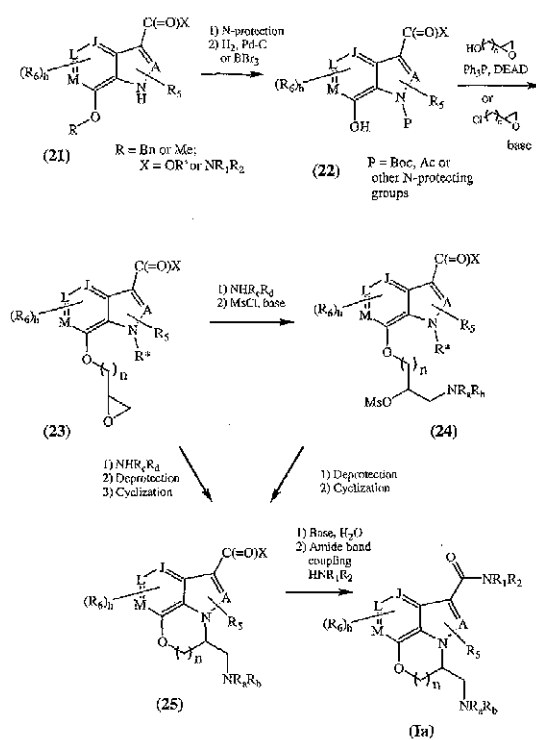
Scheme F



Alternatively to Scheme E, compound (17) can be prepared from compound (18) as shown in Scheme F, *i.e.*, by conversion of compound (18) to compound (19) via base-catalyzed ring opening followed by diazotization, reduction of compound (19) to compound (20), and ring closure of compound (20) to give compound (17).

WO 01/58869

PCT/US01/04131

Scheme G

Compounds of formula (Ia) wherein A is nitrogen or carbon can be prepared from compound (21) as shown in Scheme G. Compound (21) can be N-protected and

WO 01/58869

PCT/US01/04131

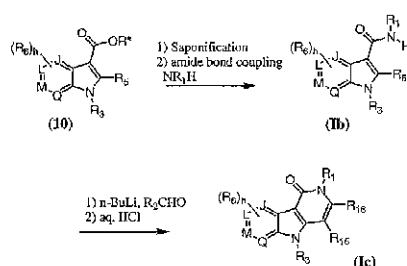
unmasked (removal of O-benzyl or O-methyl) to give compound (22). O-alkylation of compound (22) gives compound (23).

Compound (23) can be converted to compound (25) directly via a three-step sequence: a) reaction with a suitable amine; b) removal of N-protecting group; and c) cyclization under Mitsunobu conditions. "Mitsunobu conditions" are known in the field and defined in Oyo Mitsunobu, "The Use of Diethyl Azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural Products", *Synthesis* (1981), pp 1-28, which is incorporated herein by reference. Alternatively, compound (23) can be converted to compound (25) via compound (24), i.e., treatment of compound (23) with a suitable amine followed by mesylation of alcohol moiety gives compound (24), and removal of the N-protecting group of compound (24) followed by ring closure gives compound (25).

Base-catalyzed hydrolysis of compound (25) followed by an amide bond coupling reaction with a suitable amine provides compound of formula (1a).

15

Scheme H



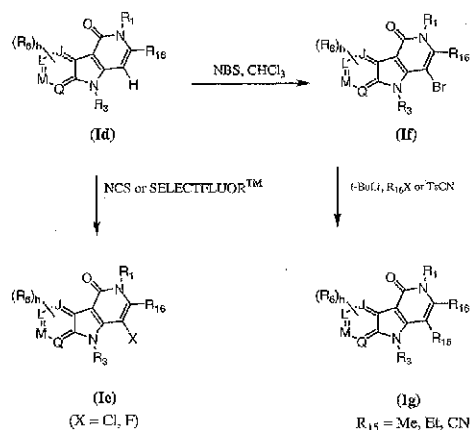
Scheme H describes the preparation of compounds of formula (1c) starting with compounds of formula (10) (see Scheme C), and the methods of Schemes A and B. Compound (10) can be saponified followed by treatment with an amine under standard amide bond forming conditions (described in Scheme A) to give a compound (1b), also a compound of formula (I). Compound (1c) can be prepared from

WO 01/58869

PCT/US01/04131

compound (Ib) by treatment with an organolithium (such as n-BuLi) followed by an aldehyde derivative R_2CHO , followed by treatment with an aqueous acid such as HCl (see, e.g., Clark, R. D. *et al*, *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 36 (1993), pp. 2645-2657) ("Clark").

5

Scheme I

Scheme I illustrates methods for preparing compounds of formulae (Ie), (If), and (Ig) from compound (Id). Compound (Ie) can be prepared from compound (Id) by treatment with NCS or SELECTFLUORTM. Compound (If) can be prepared from compound (Id) by treatment with NBS. Compound (Ig) can be prepared from compound (If) by treatment with an organolithium (such as t-BuLi) followed by treatment with an alkyl halide $R_{15}X$ or tosyl cyanide (TsCN).

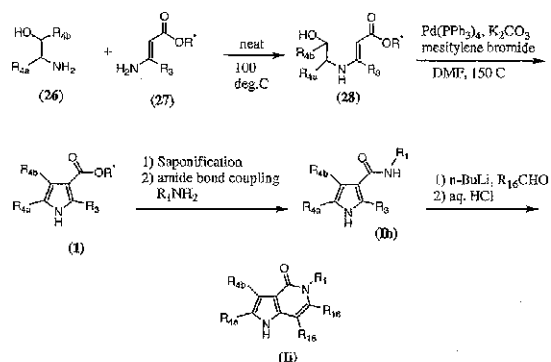
15

Compound (Id) can be prepared from Scheme H, wherein R_{15} is hydrogen.

WO 01/58869

PCT/US01/04131

Scheme I



Scheme I describes the formulation of compounds of formula (Ih) and (II).

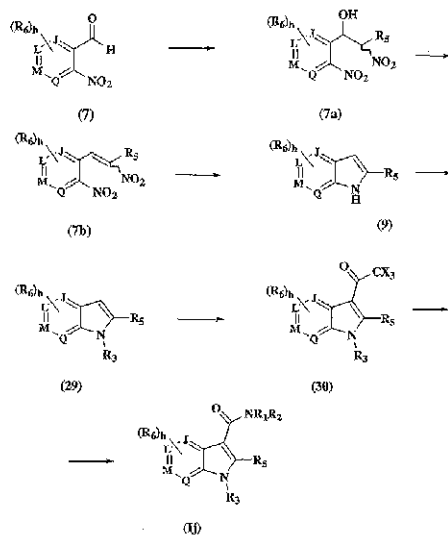
Compound (28) can be prepared by heating a mixture compound (26) and (27).

- 5 Compound (I) can be prepared from compound (28) by treatment with a palladium catalyst such as $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, an inorganic base such as K_2CO_3 , and an aryl halide such as mesitylene bromide [see, e.g., Aoyagi, *et al. Tetrahedron Letters*, 37, 9203-9206 (1996)]. Compound (I) can be saponified followed by treatment with an amine under standard amide bond forming conditions (described above in Scheme A) to give a
- 10 compound of formula (Ih). Compound of formula (II) can be prepared from compound (Ih) by treatment with an organolithium (such as $n\text{-butyllithium}$) followed by an aldehyde derivative R_3CHO followed by treatment with an aqueous acid such as HCl (see, e.g. Clark, cited above in Scheme II).

WO 01/58869

PCT/US01/04131

Scheme K



5 Scheme K describes an inventive process for making compounds of formula (If). Compound (7a) may be produced by reacting compound (7) (see Scheme C) with a nitro alkyl under appropriate conditions such as in the presence of a halide salt (e.g. potassium fluoride) and a crown ether (e.g. 18-crown-6).

10 Compound (7a) can be converted to a leaving group such as with acetic anhydride in sodium acetate and a fluoride-containing agent such as KF in the presence of 18-crown-6 to give a compound (7b).

Compound (7b) can be reduced under standard hydrogenation conditions (e.g. H₂/Pd/C) in a suitable solvent such as EtOH/AcOH/EtOAc to provide compound (9).

15 Compound (9) can be treated with R₃-halide in the presence of a base such as NaOH and a suitable solvent such as DMSO to form a compound of formula (29).

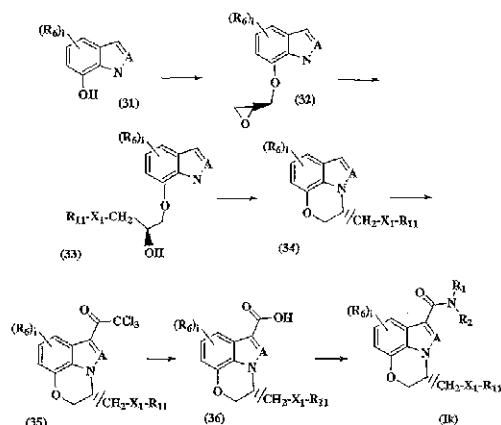
WO 01/58869

PCT/US01/04131

Compound (29) can be treated with trihaloacetyl halide (*e.g.* where the halide is chloride) to give compound (30). In the case where R_3 does not comprise a basic substituent, a suitable base such as collidine and a suitable solvent such as DCE are necessary to give compound (30). In the case where R_3 contains a basic substituent, addition of an external base such as collidine is not needed.

Compound (30) can be treated with an appropriate amine in the presence of a suitable base to form amides of formula (Ij). Alternatively, compound (30) can be hydrolyzed to the carboxylate using a base such as NaOH followed by standard amide bond coupling methods known in the art to form compounds of formula (Ij).

Scheme L



Scheme L shows an inventive process for preparing compounds of formula (Ik), wherein A is nitrogen or CR_5 as defined herein.

The process comprises subjecting a compound (31) to alkylation (*e.g.* with (R)-(+)-glycidol under standard Mitsunobu conditions (DEAD, Ph_3P) to give compound (32). Alternatively, compound (31) can be reacted with (R)-(-)-epichlorohydrin in base to give compound (32).

WO 01/58869

PCT/US01/04131

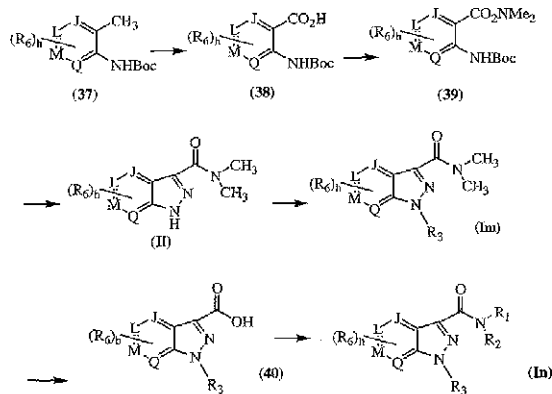
Compound (32) undergoes ring opening in the presence of a nucleophile $R_{11}-X_1$ (or $R_{11}-X_1-H$ where H is hydrogen) wherein R_{11} is selected from alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, cycloalkyl, aryl, and heterocyclo, and X_1 (or X_1-H) is any nucleophile which can ring open an epoxide including, but not limited to alcohols, amines, thiols, azides and carbon nucleophiles to give compound (33).

Compound (33) can undergo cyclization under Mitsunobu conditions (DEAD, PPH_3) to give compound (34). Alternatively, compound (33) can be treated with a sulfonyl halide to provide a sulfonate which can cyclize to form compound (34).

Compound (34) can be treated with trihaloacetyl halide (e.g. trichloroacetyl chloride) under elevated temperatures (preferably from about 40 to 120°C) to give compound (35).

Compound (35) can be hydrolyzed under basic conditions to give compound (36). Compound (36) can be coupled to an amine using standard amide bond coupling techniques (EDC/HOBT or acid chloride) to give compounds of formula (Ik).

Scheme M



WO 01/58869

PCT/US01/04131

Scheme M shows an inventive process for making compounds of formulae (II) and (Im).

The process comprises reacting compound (37) with an alkyl lithium and carbon dioxide to form compound (38).

Compound (38) is reacted with a dialkyl amine under standard amide bond conditions (such as EDCI, HOBT) to form compound (39).

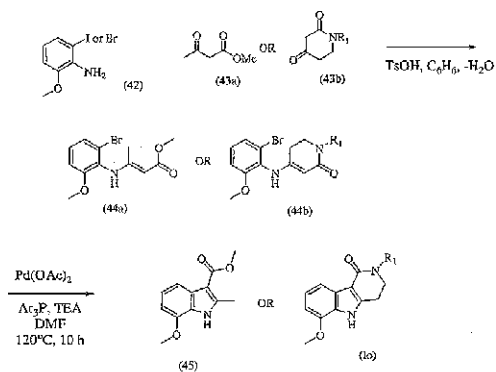
Compound (39) is treated with a nitrite such as NaNO_2 in aqueous acid (such as acetic acid) at elevated temperatures (preferably from about 50 to 140°C) to give compound of formula (II).

Compound of formula (II) is treated with R_3 -halide in the presence of a base such as sodium hydride to give a compound of formula (Im), wherein R_3 is other than hydrogen.

Compound of formula (Im) is hydrolyzed under aqueous basic conditions to form compound (41).

Compound (41) is coupled to an amine under standard amide bond coupling conditions (*e.g.* EDC/HOBT or acid chloride) to provide compounds of formula (In).

Scheme N



20

WO 01/58869

PCT/US01/04131

Scheme N shows a general procedure for Pd-catalyzed indole cyclizations that can be used to make compounds of formula (Ic) or cannabinoid receptor modulators or intermediates (45) for making compounds of formula (I).

5 A mixture of ortho-halo aniline (42) and beta-keto ester (43a) or amide (43b) (1.2 equiv) are heated with azeotropic removal of water in the presence of an acid catalyst for 24 h to give enamides (44a) or (44b).

Pd-catalyzed cyclization of enamides (44a) or (44b) is carried out using 10-20 mole % Pd and 21-42 mole % phosphine ligand to give compounds (45) or
10 compounds of formula (Ic). Tri-ortho tolyl phosphine is the preferred ligand. Isolation of the indoles can be performed by column chromatography.

Utility

Applicants have discovered that modulators to the cannabinoid receptor are effective for treating respiratory diseases. Respiratory diseases for which cannabinoid
15 receptor modulators are useful include but are not limited to chronic pulmonary obstructive disorder, emphysema, asthma, and bronchitis. Such cannabinoid receptor modulators include each of the compounds described in the examples herein, including compounds of formula (I), as well as those compounds described Examples 1-2, 14-16, and 67-71 herein. Applicants' discovery that cannabinoid receptor
20 modulators are useful for treating respiratory diseases also pertains to cannabinoid receptor modulators previously identified as effective for other uses, such as cannabinoid receptor modulators described in European Patent Documents Nos. EP 0570920 and EP 0444451; International Publications Nos. WO 97/29079, WO 99/02499, WO 98/41519, and WO 9412466; U.S. Patent Nos. 4,371,720, U.S.
25 5,081,122, U.S. 5,292,736, and U.S. 5,013,387; and French Patent No. FR 2735774.

Applicants also have discovered a group of novel cannabinoid receptor modulators of formula (I) useful for treating any cannabinoid-receptor mediated diseases, including the respiratory diseases referenced above and non-respiratory diseases. Exemplary non-respiratory cannabinoid receptor-mediated diseases include
30 transplant rejection, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, lupus, graft v. host disease, T-cell mediated hypersensitivity disease,

WO 01/58869

PCT/US01/04131

psoriasis, Hashimoto's thyroiditis, Guillain-Barre syndrome, cancer, contact dermatitis, allergic rhinitis, and ischemic or reperfusion injury.

The compounds employed in the present invention for treatment of respiratory or non-respiratory diseases stimulate inhibitory pathways in cells, particularly in leukocytes, lung epithelial cells, or both, and are thus useful in treating such diseases. As used with reference to the utilities described herein, the term "treating" or "treatment" encompasses prevention, partial alleviation, or cure of the disease or disorder. "Leukocyte activation" is defined herein as any or all of cell proliferation, cytokine production, adhesion protein expression, and production of inflammatory mediators. "Epithelial cell activation" is defined herein as the production of any or all of mucins, cytokines, chemokines, and adhesion protein expression.

For example, CB2 receptor modulators are useful in treating a number of diseases mentioned above (for example, the treatment of inflammatory diseases), since CB2 receptor modulators prevent monocyte/macrophage activation and the release of inflammatory cytokines. The treatment of leukocyte-mediated diseases is one particularly preferred embodiment of the present invention through use of the compounds of formula (I). Compounds which selectively inhibit leukocyte activation and proliferation are preferred.

In addition, CB receptor modulators are useful in treating respiratory disorders. Such compounds block the activation of lung epithelial cells by moieties such as allergic agents, inflammatory cytokines or smoke, thereby limiting release of mucin, cytokines, and chemokines. Another preferred embodiment of the present invention comprises use of novel cannabinoid receptor modulator compounds to treat respiratory disease wherein the compounds selectively inhibit lung epithelial cell activation.

The cannabinoid receptor modulators for treating respiratory disease or non-respiratory diseases in accordance with the present invention may be used with other therapeutic agents such as those described below. Such other therapeutic agent(s) may be administered prior to, simultaneously with, or following the administration of the cannabinoid receptor modulators in accordance with the invention.

WO 01/58869

PCT/US01/04131

Exemplary of such other therapeutic agents which may be used in combination with cannabinoid receptor modulators include the following: cyclosporins (*e.g.*, cyclosporin A), CTLA4-Ig, antibodies such as anti-ICAM-3, anti-IL-2 receptor (Anti-Tac), anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3 (OKT-3), anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, monoclonal antibody OKT3, agents blocking the interaction between CD40 and gp39, such as antibodies specific for CD40 and/or gp39 (*i.e.*, CD154), fusion proteins constructed from CD40 and gp39 (CD40Ig and CD8gp39), inhibitors, such as nuclear translocation inhibitors, of NF-kappa B function, such as deoxyspergualin (DSG), non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) such as ibuprofen, steroids such as prednisone or dexamethasone, gold compounds, antiproliferative agents such as methotrexate, FK506 (tacrolimus, Prograf), mycophenolate mofetil, cytotoxic drugs such as azathioprine and cyclophosphamide, TNF- α inhibitors such as teridap, anti-TNF antibodies or soluble TNF receptor such as etanercept (Enbrel), rapamycin (sirolimus or Rapamune), leflunomide (Arava), and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors such as celecoxib (Celebrex) and rofecoxib (Vioxx), or derivatives thereof, anticytokines such as antiIL-4 or IL-4 receptor fusion proteins and PDE 4 inhibitors such as Ariflo, and the PTK inhibitors disclosed in the following U.S. Patent Applications, incorporated herein by reference in their entirety: Serial No. 09/097,333, filed 6/15/98; Serial No. 09/094,797, filed 6/15/98; Serial No. 09/173,413, filed 10/15/98; and Serial No. 09/262,525, filed 3/4/99. *See also* the following documents and references cited therein and incorporated herein by reference: Hollenbaugh, D., *Et Al*, "Cleavable CD40Ig Fusion Proteins and the Binding to Sgp39", *J. Immunol. Methods* (Netherlands), 188(1), pp. 1-7 (Dec 15 1995); Hollenbaugh, D., *et al*, "The Human T Cell Antigen Gp39, A Member of the TNF Gene Family, Is a Ligand for the CD40 Receptor: Expression of a Soluble Form of Gp39 with B Cell Co-Stimulatory Activity", *EMBO J* (England), 11(12), pp. 4313-4321 (Dec 1992); and Moreland, L.W. *et al*, "Treatment of Rheumatoid Arthritis with a Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (P75)-Fc Fusion Protein," *New England J. of Medicine*, 337(3), pp. 141-147 (1997).

The above other therapeutic agents, when employed in combination with the compounds of the present invention, may be used, for example, in those amounts

WO 01/58869

PCT/US01/04131

indicated in the Physicians' Desk Reference (PDR) or as otherwise determined by one of ordinary skill in the art.

Use of the compounds of the present invention as encompassed by formula (I) in treating leukocyte activation-associated disorders is exemplified by, but is not limited to, treating a range of disorders such as: transplant (such as organ transplant, acute transplant, xenotransplant or heterograft or homograft (such as is employed in burn treatment)) rejection; protection from ischemic or reperfusion injury such as ischemic or reperfusion injury incurred during organ transplantation, myocardial infarction, stroke or other causes; transplantation tolerance induction; arthritis (such as rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or osteoarthritis); multiple sclerosis; respiratory and pulmonary diseases including but not limited to chronic obstructive pulmonary disease (COPD), emphysema, bronchitis, and acute respiratory distress syndrome (ARDS); inflammatory bowel disease, including ulcerative colitis and Crohn's disease; lupus (systemic lupus erythematosus); graft vs. host disease; T-cell mediated hypersensitivity diseases, including contact hypersensitivity, delayed-type hypersensitivity, and gluten-sensitive enteropathy (Celiac disease); psoriasis; contact dermatitis (including that due to poison ivy); Hashimoto's thyroiditis; Sjogren's syndrome; Autoimmune Hyperthyroidism, such as Graves' Disease; Addison's disease (autoimmune disease of the adrenal glands); Autoimmune polyglandular disease (also known as autoimmune polyglandular syndrome); autoimmune alopecia; pernicious anemia; vitiligo; autoimmune hypopituitarism; Guillain-Barre syndrome; other autoimmune diseases; glomerulonephritis; serum sickness; urticaria; allergic diseases such as respiratory allergies (asthma, hayfever, allergic rhinitis) or skin allergies; scleroderma; mycosis fungoides; acute inflammatory and respiratory responses (such as acute respiratory distress syndrome and ischemia/reperfusion injury); dermatomyositis; alopecia areata; chronic actinic dermatitis; eczema; Behcet's disease; Pustulosis palmoplantis; Pyoderma gangrenosum; Sezary's syndrome; atopic dermatitis; systemic sclerosis; and morphea. The term "leukocyte activation-associated" or "leukocyte-activation mediated" disease as used herein includes each of the above referenced diseases or disorders. In a particular embodiment, the compounds of the present invention are useful for treating the aforementioned exemplary disorders irrespective of their etiology. The combined

WO 01/58869

PCT/US01/04131

activity of the present compounds towards monocytes, macrophages, T-cells, etc. may be useful in treating any of the above-mentioned disorders.

Cannabinoid receptors are important in the regulation of Fc gamma receptor responses of monocytes and macrophages. Compounds of the present invention inhibit the Fc gamma dependent production of TNF alpha in human monocytes/macrophages. The ability to inhibit Fc gamma receptor dependent monocyte and macrophage responses results in additional anti-inflammatory activity for the present compounds. This activity is especially of value, for example, in treating inflammatory diseases such as arthritis or inflammatory bowel disease. In particular, the present compounds are useful for treating autoimmune glomerulonephritis and other instances of glomerulonephritis induced by deposition of immune complexes in the kidney that trigger Fc gamma receptor responses leading to kidney damage.

Cannabinoid receptors are expressed on lung epithelial cells. These cells are responsible for the secretion of mucins and inflammatory cytokines/chemokines in the lung and are thus intricately involved in the generation and progression of respiratory diseases. Cannabinoid receptor modulators regulate both the spontaneous and the stimulated production of both mucins and cytokines. Thus, such compounds are useful in treating respiratory and pulmonary diseases including, COPD, ARDS, and bronchitis.

Cannabinoid receptors may be expressed on gut epithelial cells and hence regulate cytokine and mucin production and may be of clinical use in treating inflammatory diseases related to the gut. Cannabinoid receptors are also expressed on lymphocytes, a subset of leukocytes. Thus, cannabinoid receptor modulators will inhibit B and T-cell activation, proliferation and differentiation. Thus, such compounds will be useful in treating autoimmune diseases that involve either antibody or cell mediated responses such as multiple sclerosis and lupus.

In addition, cannabinoid receptors regulate the Fc epsilon receptor and chemokine induced degranulation of mast cells and basophils. These play important roles in asthma, allergic rhinitis, and other allergic disease. Fc epsilon receptors are stimulated by IgE-antigen complexes. Compounds of the present invention inhibit the

WO 01/58869

PCT/US01/04131

Fc epsilon induced degranulation responses, including the basophil cell line, RBL. The ability to inhibit Fc epsilon receptor dependent mast cell and basophil responses results in additional anti-inflammatory and anti-allergic activity for the present compounds. In particular, the present compounds are useful for treating asthma, allergic rhinitis, and other instances of allergic disease.

Membrane Binding Assay Using Human CB1 or CB2

The following assay has been carried out using the human cannabinoid receptor expressed in CHO cells.

Radioactive tracer label (WIN 55,212-2 Mesylate [5,7-³H] for CB2, CP55,940 for CB1) and test compound are incubated together in a 96-well tissue culture plate. All reagents are dissolved or resuspended in binding buffer (10mM HEPES, pH 7.4, 1mM EDTA, 5mM MgCl₂, 0.3% BSA). The reaction is initiated by the addition of membranes (50 ug) from CHO-K1 cells expressing either CB1 or CB2). The plates are incubated 2 hours with shaking at room temperature and the reaction is harvested on a Wallac Filtermat B with 7 wash cycles using wash buffer (10mM HEPES, pH 7.4, 0.1% BSA). The filter is counted in a Betaplate scintillation counter to ascertain the cannabinoid inhibitory activity of the test compound (activity inversely proportional to the amount of labeled WIN-55212-2 incorporated). Routinely the radiolabel was used at a concentration of 10 nM but the exact concentration of reagents and the amount of label can be varied as needed.

This assay is advantageous as it can be conducted in a 96-well format that is readily automated. Different labeled cannabinoid ligands can be substituted into the assay. The recombinant cannabinoid receptors may be obtained from commercial sources and can be expressed in CHO or insect cell culture (*Spodoptera frugiperda* cells).

Cell assays

(1) Monocyte/Macrophage cytokine production

Freshly isolated human monocytes, or the human monocytic cell line THP-1, are incubated at 1×10^6 cells /ml in RPMI 1640 media containing 10%FBS with the test compound for 30 minutes and then stimulated by the addition of either

WO 01/58869

PCT/US01/04131

lipopolysaccharide (LPS) or immune complexes (IC). Cells are incubated for 6 h at 37°C at which time the cell supernatants are removed and assayed for cytokines (TNF, IL-1 β , IL-6, IL-8) using commercially available ELISA kits. The cannabinoid agonists inhibit the production of inflammatory cytokines.

5

(2) Activation of Lung Epithelial Cells

The ability of the cannabinoids to inhibit mucin, chemokine/cytokine production from lung epithelial cells is evaluated with human lung epithelial cell lines H292 and A549. Epithelial cells are cultured overnight in 48 well microtiter plates in complete RPMI 1650 (200 μ l/well) at a density of 2×10^5 cells/ml. The media is removed and replaced with fresh media. Test compounds in 50 μ l isotonic buffer are added and incubated for 1 hour at 37°C. Cell activation is triggered by the addition of a stimulatory agent comprising one of EGF, smoke conditioned media, TNF- α or IL-1 β . In this assay, the IC₅₀ for Win-55212-2 <20 mM. After a desired period of time (e.g., 24h) the cell supernatants are removed and assayed for mucin cytokine and chemokines by ELISA. The cannabinoid agonists inhibit mucin and IL-8 production from lung epithelial cells.

In addition to Win-55212-2 (described in French Patent document FR 2,735,774 A1, incorporated herein), compounds of formula (I) demonstrated activity in the above lung epithelial cell assay, particularly indole and indazole-based amino acid esters described herein.

(3) T cell Proliferation Assays

The ability of the cannabinoids to inhibit the proliferation of normal human peripheral blood T cells that have been stimulated to grow with anti-CD3 plus anti-CD28 antibodies is evaluated. A 96 well plate is coated with a monoclonal antibody to CD3 (such as G19-4), the antibody is allowed to bind, and then the plate is washed. The antibody bound to the plate serves to stimulate the cells. Normal human peripheral blood T cells are added to the wells along with test compound plus anti-CD28 antibody to provide co-stimulation. After a desired period of time (e.g., 3 days), the [3H]-thymidine is added to the cells, and after further incubation to allow

WO 01/58869

PCT/US01/04131

incorporation of the label into newly synthesized DNA, the cells are harvested and counted in a scintillation counter to measure cell proliferation.

(4) Degranulation of RBL-cells

RBL 2H3 cells are cultured overnight in complete MEM at a density of 1×10^6 cells/ml at 37°C in 100 µl medium. Test compounds in 50 µl isotonic buffer are added and incubated for 2 hours at 37°C. Cell degranulation is triggered by the addition of 25 µl DNP-BSA IgE complex (300 ng/ml DNP-BSA) and incubated an additional 30 min. at 37°C. Fifty µl of the cell supernatant from each well is removed and placed in a second 96-well plate which contains 50 µl of substrate solution [90 ml NAGA (hex) buffer (70 ml 0.2M NaPO₄, 20 ml 0.4M Citric Acid Monohydrate pH 4.5) + 135 ml dH₂O, 615 mg p-Nitrophenyl N-acetyl D-glucosaminide]. The reaction is stopped by the addition of 100 µl NAGA stop solution (0.2M Glycine, 0.2M NaCl, 0.2M NaOH) and the plate read at 405nm on a microtiter plate reader. The compounds of the Examples herein show a desired activity in the assays described.

Examples

The following Examples illustrate embodiments of the present invention and are not intended to limit the scope of the claims.

20 Abbreviations

The following abbreviations are employed hereinbefore and in the Examples:

Ph = phenyl
 Bn = benzyl
 t-Bu = tertiary butyl
 25 Me = methyl
 Et = ethyl
 MeOH = methanol
 EtOH = ethanol
 Et₂O = diethyl ether
 30 EtOAc = ethyl acetate
 Pen = pentyl
 Boc = tert-butyloxycarbonyl
 BOP chloride = bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride
 Cbz = carbobenzyloxy or carbobenzoxy or benzyloxycarbonyl
 35 Cbz-Cl = benzyl chloroformate
 m-CPBA = meta chloropercbenzoic acid

WO 01/58869

PCT/US01/04131

- hex = hexane(s)
 Morph = morpholine or morpholinyl
 BOP reagent = benzotriazol-1-yloxy-tris (dimethylamino) phosphonium
 hexafluorophosphate
 5 EDC or EDCI = 3-ethyl-3'-(dimethylamino)propyl- carbodiimide
 EDC.HCl = EDC hydrochloride
 DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
 DCC = dicyclohexylcarbodiimide
 DCE = 1,2 dichloroethane
 10 DCM = dichloromethane
 DEAD = diethyl azodicarboxylate
 DIAD = diisopropyl azodicarboxylate
 DIPEA = diisopropylethylamine
 DMA.HCl = dimethylamine hydrochloride
 15 DMAP = 4-dimethylaminopyridine
 DME = 1,2 dimethoxyethane
 DMF = dimethyl formamide
 DMSO = dimethyl sulfoxide
 DIBAL.H = diisobutyl aluminum hydride
 20 HATU = [O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,3,3-tetramethyluronium]
 hexafluorophosphate
 HOAc or AcOH = acetic acid
 HOBT or HOBT.H₂O = 1-hydroxybenzotriazole hydrate
 HOAT = 1-Hydroxy-7-azabenzotriazole
 25 LDA = lithium diisopropylamide
 NBS = N-bromosuccinimide
 NCS = N-chlorosuccinimide
 NMM = N-methyl morpholine
 TFA = trifluoroacetic acid
 30 TEA = triethylamine
 THF = tetrahydrofuran
 Cs₂CO₃ = cesium carbonate
 HCl = hydrochloric acid or hydrochloride
 KOH = potassium hydroxide
 35 K₂CO₃ = potassium carbonate
 LiAlH₄ = lithium aluminum hydride
 LiOH = lithium hydroxide
 n-BuLi = n-butyllithium
 t-BuLi = t-butyllithium
 40 NaCl = sodium chloride
 NaOH = sodium hydroxide
 NaHCO₃ = sodium bicarbonate
 Pd/C = palladium on carbon
 Ph₃P = triphenylphosphine
 45 Pd(OAc)₂ = Palladium acetate
 Pd(Ph₃P)₄ = tetrakis triphenylphosphine palladium
 Ar = argon
 N₂ = nitrogen

WO 01/58869

PCT/US01/04131

- DI = deionized
 min = minute(s)
 h or hr = hour(s)
 L = liter
 5 mL = milliliter
 µL = microliter
 g = gram(s)
 mg = milligram(s)
 mol = moles
 10 mmol = millimole(s)
 meq = millicivalent
 RT = room temperature
 ret. t. = HPLC retention time (minutes)
 sat or sat'd = saturated
 15 aq. = aqueous
 TLC = thin layer chromatography
 HPLC = high performance liquid chromatography
 LC/MS = high performance liquid chromatography/mass spectrometry
 MS or Mass Spec = mass spectrometry
 20 NMR = nuclear magnetic resonance
 mp = melting point

HPLC Conditions

- When a letter is given in a parenthetical following the HPLC retention times,
 25 this reference denotes the HPLC conditions. HPLC retention times were determined
 using a linear elution gradient of mixtures of solvent A and solvent B (solvent A =
 10% MeOH/90% water/0.1% TFA and solvent B = 90% MeOH/10% water/0.1%
 TFA) where the gradient begins with 100% solvent A and increases in a linear rate to
 100% solvent B over the specified total elution time. All products were detected
 30 using a UV detector at a wavelength of 220 nm.

Condition A: YMC S5 ODS 4.6 mm x 50 mm Ballistic chromatography
 column with a 4 minute total gradient elution time and a flow rate of 4 mL/minute.

Condition B: YMC S5 Pro 4.6 mm x 33 mm Ballistic chromatography
 column with a 2 minute total gradient elution time and a flow rate of 5 mL/minute.

- 35 Condition C: YMC S5 Turbopak Pro 4.6 mm x 33 mm Ballistic
 chromatography column with a 2 minute total gradient elution time and a flow rate of
 5 mL/minute.

WO 01/58869

PCT/US01/04131

Condition D: YMC ODSA 5u C18 4.6 mm x 50 mm Ballistic chromatography column with a 4 minute total gradient elution time and a flow rate of 4 mL/minute.

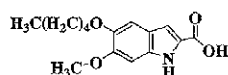
Condition E: YMC S5 Turbopak Pro 4.6 mm x 33 mm Ballistic chromatography column with a 2 minute total gradient elution time and a flow rate of 4 mL/minute.

Tables

In the tables, structures are provided for the compounds of the examples. In some instances a nitrogen atom may be shown bonded to two groups; since nitrogen has a valency of three, it should be understood in those instances that the nitrogen group is also bonded to a hydrogen atom. A bond extending from a ring or chain may denote a methyl group, as reflected by the compound names.

Example 1

5-pentyloxy-6-methoxyindole-2-carboxylic acid



A. *N*-phenylsulfonyl 5-benzyloxy-6-methoxyindole

A solution of 5-benzyloxy-6-methoxyindole (990 mg, 3.9 mmol) in DMF (3 mL) was added to a solution of NaH (234 mg, 5.9 mmol, 60% in oil) in DMF (1 mL) at 0°C. The ice bath was removed, and the reaction mixture allowed to stir at RT for 30 min. The reaction flask was cooled to 0°C and PhSO₂Cl (0.6 mL, 4.7 mmol) was added via syringe. The ice bath was removed and the reaction mixture stirred at RT for 24 h. Water (25 mL) was added and the aqueous layer extracted with Et₂O (4x50 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to give an oil. The residue was purified by column chromatography (25% then 40% EtOAc/hex) to furnish *N*-phenylsulfonyl 5-benzyloxy-6-methoxyindole as a crystalline solid (1.38 g, 90% yield).

B. Ethyl *N*-phenylsulfonyl 5-benzyloxy-6-methoxyindole-2-carboxylate

WO 01/58869

PCT/US01/04131

To a solution of compound A (120 mg, 0.3 mmol) in THF at -78°C was added $n\text{BuLi}$ dropwise (140 μL , 0.35 mmol, 2.57M in hex), and the reaction mixture was stirred at 0°C for 20 min. The reaction mixture was recooled to -78°C , ClCO_2Et (37 μL , 0.38 mmol) was added, and the mixture was stirred for 45 min and then allowed to warm to RT slowly. The reaction mixture was quenched with sat aq. NH_4Cl , diluted with water, and extracted into EtOAc (3x40 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo* to give an oil. The residue was purified by column chromatography (25% EtOAc/hex) to furnish the above-titled compound B as a yellow glass which was used directly in the next step.

C. Ethyl *N*-phenylsulfonyl 5-hydroxy-6-methoxyindole-2-carboxylate
Hydrogenolysis of Compound B in 1/1 MeOH/EtOAc with 10% Pd/C/ H_2 balloon followed by column chromatography (50% EtOAc/hex) furnished the above-titled compound C (77 mg, 58% yield).

D. Ethyl *N*-phenylsulfonyl 5-pentyloxy-6-methoxyindole-2-carboxylate
To a solution of compound C (38 mg, 0.17 mmol), K_2CO_3 (36 mg, 0.27 mmol) in DMF (2 mL) was added 1-bromopentane (27 μL , 0.21 mmol), and the reaction was heated at 65°C for 18h. Another 30 μL of 1-bromopentane was added, and the reaction was heated to 85°C for another 18h. The reaction was cooled, poured into water (10 mL) and extracted with Et₂O (3x50 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo* to give an oil. The residue was purified by column chromatography (10% EtOAc/hex) to furnish the above-titled compound D as a white crystalline solid (36 mg, 73% yield).

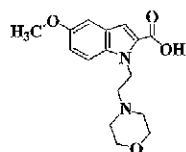
E. 5-Pentyloxy-6-methoxyindole-2-carboxylate
Treatment of ethyl *N*-phenylsulfonyl 5-pentyloxy-6-methoxyindole-2-carboxylate (Compound D) with 3 N NaOH (0.3 mL) in EtOH (2 mL) at reflux for 24 h followed by the usual workup (as outlined above) afforded 5-pentyloxy-6-methoxyindole-2-carboxylic acid.

WO 01/58869

PCT/US01/04131

Example 2

1-[2-(Morpholino)ethyl]-5-methoxy-2-indolecarboxylate

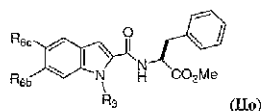


- 5 A. 1-[2-(Morpholino)ethyl]-5-methoxy-2-indolecarboxylate methyl ester
 A solution of methyl 5-methoxy-2-indolecarboxylate (36 mg, 0.17 mmol) and N-(2-chloroethyl)morpholine.HCl (39 mg, 0.21 mmol) in DMF (2 mL) at 0°C was added to NaH (18 mg, 0.44 mmol, 60% in oil) in one portion. The ice bath was removed and the reaction mixture allowed to stir for 1 h at RT and then at 65°C for 16
 10 h. Water (2 mL) was added and the mixture was partitioned between EtOAc and water. Upon extraction with EtOAc (3x25 mL), the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (25% then 50% EtOAc/hex) to furnish the above-titled compound A as a white solid (32 mg, 58% yield).

15

B. 1-[2-(Morpholino)ethyl]-5-methoxy-2-indolecarboxylate

- The methyl ester from step A (31.2 mg, 0.4 mmol) was stirred in a mixture of 3N NaOH (0.5 mL) and EtOH (3 mL) for 20 h, acidified with conc. HCl/ pH 7.0 buffer, and extracted into EtOAc. The combined extracts were dried over Na₂SO₄,
 20 filtered, and concentrated *in vacuo* to yield the compound of Example 2.

Examples 3-12

WO 01/58869


PCT/US01/04131

The following procedure was used to prepare the compounds of Examples 3-12 having formula (IIo), wherein the values for R_{ob} , R_{ec} and R_3 are as shown in Table 1 below.

General Procedure

To a solution of carboxylic acid (0.54 mmol), L-phenylalanine methyl ester (118 mg, 0.54 mmol), EDC (120 mg, 0.6 mmol), HOBT (82 mg, 0.6 mmol) in DCM (5 mL) was added DIPEA (280 μ L, 1.6 mmol), and the reaction mixture was stirred at RT for 7h. The reaction mixture was poured into DCM (50 mL) and washed with water (15mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (25% then 40% then 50% EtOAc/hex) to furnish the appropriate amide.


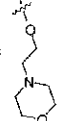
TABLE 1

EX. NO	R_{ob}	R_{ec}	R_3	COMPOUND NAME	DATA MS (M+H) and HPLC ret. t (min) and conditions
3	OMe	OPen	H	N-[6-Methoxy-5-(pentyloxy)-1H-indol-2-yl]carbonyl-L-phenylalanine methyl ester	438.2/4.36 (A)
4	H	OMe	H	N-[5-Methoxy-1H-indol-2-yl]carbonyl-L-phenylalanine methyl ester	352.2/3.02 (A)
5	OBn	OMe	H	N-[5-Methoxy-6-(phenylmethoxy)-1H-indol-2-yl]carbonyl-L-phenylalanine methyl ester	459.3/3.39 (A)
6	H	OPen	H	N-[5-Pentyloxy-1H-indol-2-yl]carbonyl-L-phenylalanine methyl ester	409.3/4.47 (A)
7	OPen	OMe	H	N-[5-Methoxy-6-(pentyloxy)-1H-indol-2-yl]carbonyl-L-phenylalanine methyl ester	439.3/4.24 (A)
8	H	OMe		N-[5-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-2-yl]carbonyl-L-phenylalanine methyl ester	465.3/2.98 (A)
9	OMe	H	H	N-[(6-Methoxy-1H-indol-2-yl]carbonyl-L-phenylalanine methyl ester	352.5/3.70 (A)

WO 01/58869

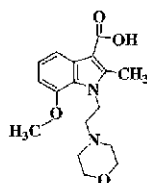
PCT/US01/04131

10	OMe	H	CH ₃	N-[(6-Methoxy-1-methyl-1H-indol-2-yl)carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	366.2/3.87 (A)
----	-----	---	-----------------	---	-------------------

11	OMe	H		N-[(6-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-2-yl)carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	465.2/3.06 (A)
12	H		H	N-[(5-[2-(4-Morpholinyl)ethoxy]-1H-indol-2-yl)carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	451.2/2.73 (A)

Example 13a

1-(4-Ethylmorpholinyl)-2-methyl-7-methoxyindole-3-carboxylic acid



5

A. 1-(2-Nitro-3-methoxyphenyl)-2-nitropropanol

To a 2L round-bottomed flask equipped with a magnetic stirrer and a N₂ bubbler were added 2-nitro-3-methoxybenzaldehyde (125.7 g, 0.6939 mol), nitroethane (73 g, 0.97 mol), 18-C-6 (18 g), isopropanol (420 mL) and KF (20 g).

10 The mixture was stirred at RT for 16h. The solvent was removed under vacuum to give an oil. Isopropanol (100 mL) and water (250 mL) were added. The mixture was placed under vacuum to give a slurry. The slurry was stirred for 1h and filtered. The

WO 01/58869

PCT/US01/04131

cake was washed with water (4x100 mL) and dried to give 1-(2-nitro-3-methoxyphenyl)-2-nitropropanol as a diastereomeric mixture in a ratio of 3:2 (170.3 g, 96% yield). ¹H NMR for major isomer (CDCl₃) δ 1.38 (d, J=6.9Hz, 3H), 2.94 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.90 (m, 1H), 5.08 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.05-7.52 (m, 3H). ¹H NMR for minor isomer (CDCl₃) δ 1.55 (d, J=6.9Hz, 3H), 2.94 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 5.46 (d, J=3.0Hz), 7.05-7.52 (m, 3H).

B. 1-(2-Nitro-3-methoxyphenyl)-2-nitropropene

To a 5L three-necked round-bottomed flask equipped with a mechanical stirrer and a N₂ bubbler were added 1-(2-nitro-3-methoxyphenyl)-2-nitropropanol (170 g, 0.66 mol), acetic anhydride (450 mL), 18-Crown-6 (17 g) and KF (38.25 g). The reaction mixture was stirred at RT for 64h, then cooled in an ice-water bath. Water (2250 mL) was added slowly. The resulting slurry was stirred at 0°C for 2h and then filtered. The cake was washed with DI water (3x250 mL) and suction dried for 20h to give 1-(2-nitro-3-methoxyphenyl)-2-nitropropene (150.7 g, 96% yield). ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.30 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.94 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.53 (pseudo t, J=8.1Hz, 1H), 7.89 (s, 1H).

C. 2-Methyl-7-methoxyindole

To a 2L hydrogenation flask were added 1-(2-Nitro-3-methoxyphenyl)-2-nitropropene (44 g, 0.1850 mol), 10% Pd/C (4.4g, ~50% water wet), EtOAc (600 mL), acetic acid (90 mL) and absolute EtOH (75 mL). The reaction mixture was hydrogenated at <60 psi for 3h and then filtered. The cake was washed with EtOAc (3x100 mL). The filtrate was concentrated to remove EtOAc and EtOH. DI water (200 mL) was then added slowly. The resulting slurry was stirred for 0.5h at RT and filtered. The cake was washed with 1:2 HOAc/H₂O (2x30 mL) 1:4 HOAc/H₂O (50 mL), water (2x80 mL) and suction dried for 18h to give 2-methyl-7-methoxyindole (8.3 g, 62% yield). ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.42 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.18 (pseudo t, J=1.1Hz, 1H), 6.57 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.97 (pseudo t, J=7.7Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.7Hz, 1H), 8.10 (s, 1H).

D. 1-[2-(4-Morpholino)ethyl]-2-methyl-3-methoxymethyl-7-methoxyindole

WO 01/58869

PCT/US01/04131

To a stirred suspension of N-(2-chloroethyl)morpholine hydrochloride (13 g, 0.07 mol) was added (13.2 g, 0.2 mol) in 100 mL of DMSO of 85% powdered KOH. After stirring for 10 minutes, the reaction mixture was heated to 100°C and then stirred at this temperature for 3-5 h. The reaction mixture was cooled to RT and diluted with 100 mL of water and 200 mL of ether. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with ether (2x100 mL). The organic layers were combined, washed with water (2x100 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄ and filtered. The solvent was removed under reduced pressure to give the above compound D as a light yellow oil (13.59 g, 99% yield). ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.42 (s, 3H), 2.52 (m, 4H), 2.62 (t, J=7.1 Hz, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 4.42 (t, J=7.1 Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.55 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=7.8, 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.0 Hz, 1H).

15 E. 1-[2-(4-Morpholino)ethyl]-2-methyl-3-trichloroacetyl-7-methoxyindole hydrochloride

To a solution of the methoxyindole from step D (13 g, 0.048 mol) in DCE (400 mL) was added trichloroacetyl chloride (26 g, 0.14 mol). The solution was refluxed for 6-8 h and then cooled to RT. The resulting slurry was filtered, washed with ether (2x100 mL) and dried to give the above-titled methoxyindole hydrochloride (21 g, 94% yield). ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.85 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 4.05 (m, 5H), 4.32 (m, 2H), 5.15 (m, 2H), 6.75 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=7.8, 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.0 Hz, 1H).

25 F. 1-[2-(4-Morpholino)ethyl]-2-methyl-7-methoxyindole-3-carboxylic acid

To a solution of the compound from step E (19 g, 0.048 mol) in THF (100 mL) was added NaOH solution (100 mL, 1N, 0.1 mol). The reaction mixture was stirred about 1-2 h. The resulting slurry was filtered and washed with ether (2x50 mL). The filtrate was transferred into a separation funnel and the phases were separated. The aqueous layer was washed with ether (2x100 mL). The cake and aqueous layer were combined and the pH adjusted to 4 with HCl (6N). The slurry was filtered, washed with ether (2x100 mL), and the solid was dried to give the above-titled carboxylic acid (15 g, 95% yield). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.44 (s, 3H),

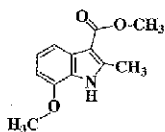
WO 01/58869

PCT/US01/04131

2.58 (s, 2H), 2.72 (s, 4H), 3.56 (s, 4H), 3.90 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 6.67 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J=7.8, 8.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=8.0$ Hz, 1H).

Example 13b

2-Methyl-3-methoxycarbonyl-7-methoxyindole



5

A. 2-Methyl-3-trichloroacetyl-7-methoxyindole

To a 2L round-bottomed flask equipped with a magnetic stirrer and a N₂ bubbler were added 2-methyl-7-methoxyindole (12 g, 74 mmol), acetonitrile (125 mL) and collidine (15 mL, 113 mmol). The mixture was stirred to give a solution and was cooled with an ice water bath. Trichloroacetyl chloride (14 mL, 112 mmol) was added. The cooling bath was removed and the reaction mixture stirred at RT for 3h. 1N HCl (500 mL) was then added over 10 minutes. The resulting slurry was stirred at RT for 30 minutes and filtered. The cake was washed with DI water (3x50 mL) and suction dried for 17h to give 2-methyl-3-trichloroacetyl-7-methoxyindole (22.8 g, 96% yield). ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.79 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.71 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J=7.9, 8.4$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.92 (s, 1H).

B. 2-Methyl-3-methoxycarbonyl-7-methoxyindole

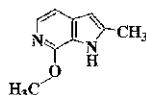
To a 1L round-bottomed flask equipped with a magnetic stirrer and a N₂ bubbler were added 2-methyl-3-trichloroacetyl-7-methoxyindole (22.8 g, 74.37 mmol) and MeOH (150 mL). The mixture was stirred at RT to give a slurry. KOH (42.5 wt%, 2 mL) was added and the reaction stirred for 5 min. HCl (0.1N, 500 mL) was added dropwise. The slurry was stirred at RT for 1h and filtered. The cake was washed with DI water (3x30 mL) and suction dried for 18h to give 2-methyl-3-methoxycarbonyl-7-methoxyindole (15.57 g, 96% yield). ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.71 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.63 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=7.9, 8.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.84 (s, 1H).

WO 01/58869

PCT/US01/04131

Example 14

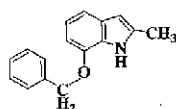
2-Methyl-7-methoxy-6-azaindole



5 2-Methoxy-3-nitro-4-methyl pyridine (200 mg, 1.2 mmol) and dimethylacetamide dimethylacetal (0.5 mL) were heated at 130°C for 18 h. The reaction mixture was cooled and concentrated *in vacuo* to a deep purple-red oil. Benzene (4 mL) and 10% Pd/C (25 mg) were added and the solution hydrogenated at 45 psi for 18h (Parr apparatus). The red coloration disappeared. The crude reaction
 10 mixture was purified directly by silica gel chromatography (20% EtOAc/hex) to furnish 2-methyl-7-methoxy-6-azaindole (112 mg, 57 % yield). LC-MS 163.1, M+H.

Example 15

2-Methyl-7-benzyloxy indole



15

A. 2-Methyl-7-hydroxy indole

To a solution of 2-methyl-7-methoxy indole (814 mg, 5.0 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) at 0°C was added BBr₃ (15 mL, 15 mmol, 1M in CH₂Cl₂), and then the ice
 20 bath was removed and stirring was continued for 3 h. Ice was added and the reaction mixture diluted with water (30 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via passage through a short silica gel column (20% then 50% EtOAc/hex) to afford 2-methyl-7-hydroxy indole as an unstable solid (99% yield).

25

WO 01/58869

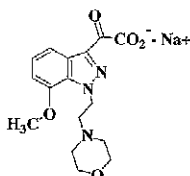
PCT/US01/04131

B. 2-Methyl-7-benzyloxy indole

To the compound from step A, acetone (15 mL) was added followed by benzyl bromide (670 μ L, 5.6 mmol) and Cs_2CO_3 (1.8 g, 5.6 mmol) and the reaction mixture stirred at RT for 18 h. A second aliquot of BnBr (140 μ L) and Cs_2CO_3 (380 mg) was added and stirring continued for 24 h. The reaction mixture was poured into EtOAc and water, the layers were separated, and the aqueous layer was further extracted with EtOAc (3x50 mL). The combined organic extracts were washed with 1N NaOH and water and dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (hexanes then 5% EtOAc/hex) afforded 2-methyl-7-benzyloxy indole as an unstable solid (898 mg, 31% yield). ^1H NMR impure; 238.17, M+H.

Example 16

7-Methoxy-1-morpholinoethyl indazole-3-carboxylic acid, sodium salt



A. 3-Methoxy-2-(tert-butyloxy)amino]phenylacetic acid dimethyl acetamide

To a solution of 3-methoxy-2[(tert-butyloxy)amino]-phenylacetic acid (8.3 g, 30 mmol) and EDC.HCl (8.51 g, 44.4 mmol) were added 1-hydroxybenzotriazole (4.80 g, 35.5 mmol) and DMA.HCl (9.7 g, 120 mmol) in 90 mL of DMF at RT. DIPEA (26 mL, 148 mmol) was added, and the resulting solution was stirred for 48 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the resulting oil was dissolved in 350 mL of DCM and washed with aqueous 1 N NaOH (3 x 125 mL), 6 % aqueous citric acid solution (3 x 100 mL), water (100 mL), and brine (100 mL). After drying over anhydrous sodium sulfate, the resulting solution was decanted and concentrated on a rotary evaporator to afford a reddish-orange oil as the crude product. This material was dissolved in Et₂O (ca 100 mL) and reconcentrated on the rotary

WO 01/58869

PCT/US01/04131

evaporator yielding a yellow solid that was subsequently triturated with two 35-mL portions of hexanes to remove any residual DMF. The resulting solid was dried *in vacuo* to give the above-titled compound A (7.1 g, 78% yield) as a yellow solid. LC-MS (MH^+ 309.2).

5

B. 7-Methoxy-3-dimethylamido indazole

To a stirring solution of 1.3 g (4.12 mmol) of compound A in 4% aqueous acetic acid at 95°C was slowly added an aqueous solution of 0.85 g (12.4 mmol) of sodium nitrite in 1.4 mL of water over 2 h. After the addition was complete, HPLC analysis showed nearly complete consumption of the substrate. The reaction mixture was cooled to RT and concentrated on a rotary evaporator, and the resulting solid was suspended in approximately 30 mL of water. The product was collected by vacuum filtration and washed with water (20 mL), then dried *in vacuo* to afford the above-titled compound B (0.74 g, 82%) as a yellow solid.

15

C. 7-Methoxy-1-morpholinoethyl-3-dimethylamido indazole

To a RT solution of 0.55 g (2.50 mmol) of compound B and 0.75 g (5.00 mmol) of 4-(2-chloroethyl)morpholine in 5 mL of anhydrous DMF was added 0.2 g (5.00 mmol) of 60% sodium hydride dispersion in two portions over 10 minutes. The reaction mixture was allowed to stir at RT for 14 h, then an additional 0.75 g (5.00 mmol) of 4-(2-chloroethyl)morpholine was added, and the mixture was heated to 40°C for an additional 2 h. The mixture was allowed to cool to RT and slowly 10 mL of water was added. The mixture was extracted with EtOAc (4 x 30 mL), and the combined extracts were washed with water (3 x 7 mL), brine (7 mL), then dried over anhydrous sodium sulfate, decanted, and concentrated *in vacuo* to afford a yellow liquid which partially solidified upon standing. This material was triturated with three 20-mL portions of hexanes and the remaining white solid was dried *in vacuo* to afford 0.60 g (72%) of the above-titled compound C. LC-MS (MH^+ 333.3).

25

D. 7-Methoxy-1-morpholinoethyl indazole-3-carboxylic acid, sodium salt

To 0.10 g (0.301 mmol) of compound C was added 0.5 mL of 3 N aqueous KOH and 0.5 mL of EtOH, and the resulting solution was heated at 80°C for 16 h

WO 01/58869

PCT/US01/04131

then cooled to RT and concentrated. The residue was dissolved in water (5 mL) and brought to a pH of 7 by addition of 1 N aqueous HCl then reconcentrated. The resulting residue was redissolved in water (5 mL) and made basic (pH > 10) by adding a few drops of 1 N aqueous NaOH. The aqueous solution was concentrated and the remaining solid treated with toluene, the toluene was evaporated and the residue dissolved in methylene chloride (~10 mL). The resulting solution was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford 0.079 g (80% yield) of the above-titled carboxylate salt D as a white solid. LC-MS (MH^+ 306.2).

10

Examples 17-66General Procedure

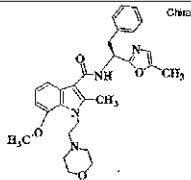
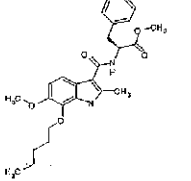
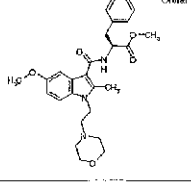
The compounds of Examples 17-66 as shown in Table 2 were prepared with the following procedure. To a solution of carboxylic acid (0.05 mmol, 15.9 mg) in 3 ml DCE was added thionyl chloride (0.15 mmol, 18 mg). The mixture was stirred at RT under N_2 for 3 h. An amine (0.11 mmol) in 2 ml DCE was added, the mixture was stirred for 2 h, and acetic anhydride (0.1 mmol) was added. After 0.5 h, the reaction was quenched with 0.5 N NaOH aqueous solution. The organic layer was subjected to cation exchange resin, the resin was washed with 20 ml MeOH, then 8 ml 2 M NH_3 in MeOH, and the basic solution was evaporated to give the following amides:

15

WO 01/58869

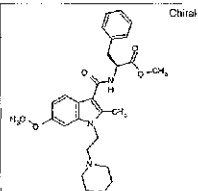
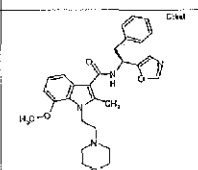
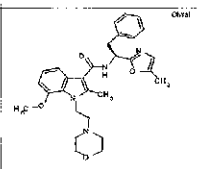
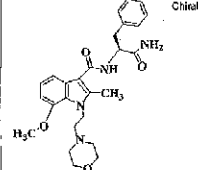
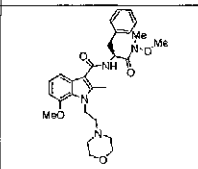
PCT/US01/04131

TABLE 2

EX. NO.	STRUCTURE	COMPOUND NAME	DATA MS (M+H)/ HPLC ret. t (min) and conditions
17		7-Methoxy-2-methyl-N-[(1S)-1-(5-methyl-2-oxazolyl)-2-phenylethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indole-3-carboxamide	503.3/ 3.14 (A)
18		N-[[6-Methoxy-2-methyl-7-(pentyloxy)-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	453.29/ 4.44 (A)
19		N-[[5-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	480.36/ 2.94 (A)

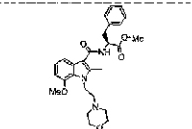
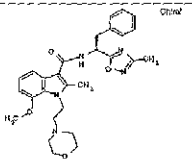
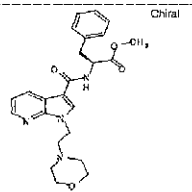
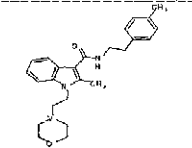
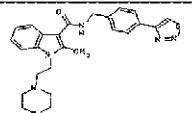
WO 01/58869

PCT/US01/04131

20		N-[[6-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	480.33/ 3.09 (A)
21		7-Methoxy-2-methyl-N-[(1S)-1-(5-oxazolyl)-2-phenylethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indole-3-carboxamide	489.2/2. 94 (A)
22		7-Methoxy-2-methyl-N-[(1S)-1-(5-methyl-2-oxazolyl)-2-phenylethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indole-3-carboxamide	503.3/ 3.19 (A)
23		N-[[7-Hydroxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalaninamide	465.49/ 2.73 (A)
24		N-Methoxy-N'-[[7-methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-N-methyl-L-phenylalaninamide	509.50/ 3.15 (A)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

25		N-[[2,7-Dimethyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	462.6/ 3.14 (A)
26		7-Methoxy-2-methyl-N-[(1S)-1-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-phenylethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indole-3-carboxamide	503.6/ 2.50 (A)
27		N-[(1-Methyl-5-(pentyloxy)-1H-indol-2-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	333.2/ 2.77 (A)
28		2-Methyl-N-[2-(4-methylphenyl)ethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indole-3-carboxamide	406.24/ 3.30 (B)
29		2-Methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[[4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)phenyl]methyl]-1H-indole-3-carboxamide	462.24/ 2.82 (B)

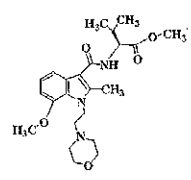
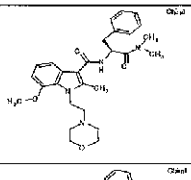
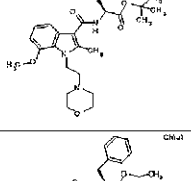
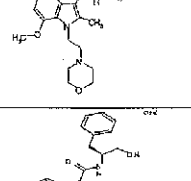
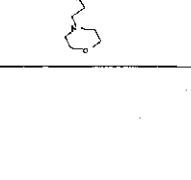
WO 01/58869

PCT/US01/04131

30		2-Methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[2-(2-pyridinyl)ethyl]-1H-indole-3-carboxamide	393.26 / 1.41 (B)
31		N-[[7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-D-phenylalanine methyl ester	480.5 / 3.10(A)
32		N-[[7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-DL-phenylalanine methyl ester	480.5 / 3.10(A)
33		N-[[7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-tyrosine methyl ester	495.6 / 2.66 (A)
34		N-[[7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-methionine methyl ester	464.6 / 2.72 (A)

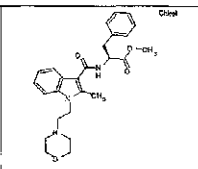
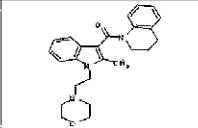
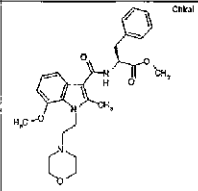
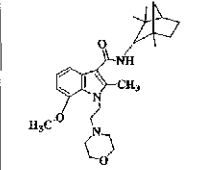
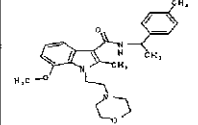
WO 01/58869

PCT/US01/04131

35		N-[[7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-3-methyl-L-valine methyl ester	446.7 3.12 (A)
36		N²-[[7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-N,N-dimethyl-L-phenylalaninamide	493.4 2.97 (A)
37		N-[[7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine 1,1-dimethylethyl ester	422.8 3.61 (A)
38		N-[[7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine ethyl ester	494.4 3.28 (A)
39		(1S)-N-[1-(Hydroxymethyl)-2-phenylethyl]-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indole-3-carboxamide	422.31 2.60 (A)

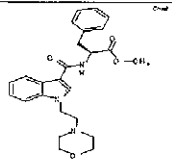
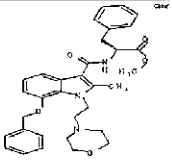
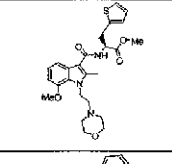
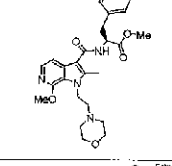
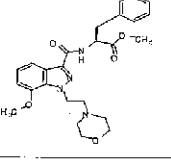
WO 01/58869

PCT/US01/04131

40		N-[[2-Methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	450.38 2.97 (A)
41		1,2,3,4-Tetrahydro-1-[[[2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]quinoline	404.40 3.07 (A)
42		N-[[7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	480.39 3.05 (A)
43		7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-(1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1H-indole-3-carboxamide	455.51 3.80 (A)
44		7-Methoxy-2-methyl-3-[1-(4-methylphenyl)ethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indole-3-carboxamide	437.4 3.26 (A)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

45		N-[1-(2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazol-3-yl]carbonyl-L-phenylalanine methyl ester	436.5 (A)
46		N-[[7-benzyloxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	555.7 3.60 (A)
47		(αS)-α-[[[7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]amino]-2-thiophenepropanoic acid methyl ester	486.5 3.00 (A)
48		N-[[7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-6-aza-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	480.6 2.58 (A)
49		N-[[7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	466.5 (A)

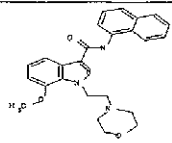
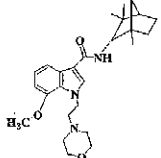
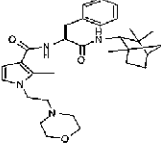
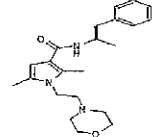
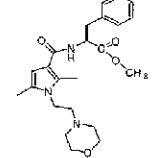
WO 01/58869

PCT/US01/04131

50		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-(1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1H-indazol-3-carboxamide	440.6 (A)
51		N-[[7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazol-3-yl]carbonyl]-R-amphetamine	422.5 (A)
52		(αS)-α-[[[7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]amino]-2-thiazolepropanoic acid methyl ester	487.2 2.44 (A)
53		7-Methoxy-2-methyl-N-[(1S)-1-(3-methyl-tetrazolyl)-2-phenylethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indole-3-carboxamide and 7-Methoxy-2-methyl-N-[(1S)-1-(2-methyl-tetrazolyl)-2-phenylethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indole-3-carboxamide (1:1 mixture)	503.6 (A)
54		N-[[7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	465.6 (A)

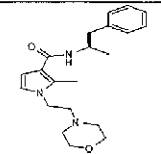
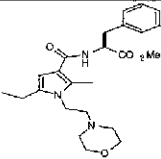
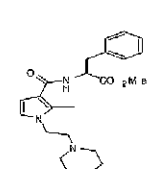
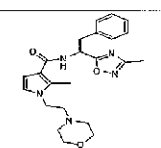
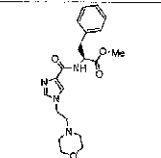
WO 01/58869

PCT/US01/04131

55		N-[[7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazol-3-yl]carbonyl]-1-naphthyl amide	430.5 (A)
56		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-(1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1H-indole-3-carboxamide	439.6 (A)
57		2-Methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-(1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1H-pyrrole-3-carboxamide	374.41 3.28 (A)
58		2,5-Dimethyl-N-[(1R)-1-methyl-2-phenylethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide	370.28 2.64 (A)
59		N-[[2,5-Dimethyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	414.26 2.49 (A)

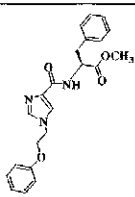
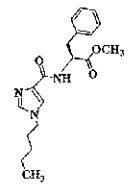
WO 01/58869

PCT/US01/04131

60		2-Methyl-N-[(1R)-1-methyl-2-phenylethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide	356.31 2.46 (A)
61		N-[[5-Ethyl-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	428.29 2.88 (A)
62		N-[[2-Methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	400.28 2.48 (A)
63		2-Methyl-N-[(1S)-1-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-phenylethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide	504.35 3.10 (A)
64		N-[[1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-imidazol-4-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	387.30 2.33 (A)

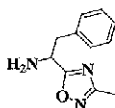
WO 01/58869

PCT/US01/04131

65		Chiral	N-[(1-(2-Phenoxyethyl)-1H-imidazol-4-yl)carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	394.25 2.87 (B)
66		Chiral	N-[(1-Pentyl-1H-imidazol-4-yl)carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	344.29 3.39 (A)

Example 67

(R)-1-(3-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-2-phenylethylamine



A. (R)-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-2-phenylethyl] carbamic acid tertbutyl ester

To a solution of *N*-Boc-L-phenylalanine (2.0 g, 7.5 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) at 0°C was added DCC (780 mg, 3.8 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) via cannula. The reaction mixture was stirred for 1h, the precipitate filtered off, and the filtrate concentrated to dryness. Acetamidoxime (195 mg, 2.64 mmol) and pyridine (20 mL) were added and the reaction mixture heated at reflux for 1.5 h and then at RT for 16 h. The reaction mixture was poured into EtOAc (50 mL) and washed with 10% citric

WO 01/58869

PCT/US01/04131

acid (3 x 25 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (25% EtOAc/hex) furnished (R)-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-2-phenylethyl] carbamic acid *tert*-butyl ester (790 mg, 99% yield). 304.22, M+H.

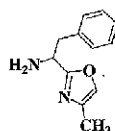
5

B. (R)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-2-phenylethylamine

To the carbamate from step A was added 4 N HCl in dry dioxane (10 mL) and the mixture was stirred for 4 h. The reaction mixture was concentrated to dryness, dissolved in 10% HCl (100 mL) and washed with CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). The aqueous
10 layer was made basic with 3N NaOH and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo* to give the above-titled Example 67 (506 mg, 94% yield). 204.18, M+H.

Example 68

15 4-Methyl-2-[[1-phenyl-2-L-amino]ethyl]oxazole



A. CBZ-L-Phenyl alanyl-1-amino-2-propanol

CBZ-L-Phenyl alanine (1 mmol, 300 mg), BOP reagent (1.5 mmol, 660 mg),
NMM (5 mmol, 570 mg) and 1-amino-2-propanol (1.5 mmol, 113 mg) were mixed in
20 20 mL DMF. The mixture was stirred and heated to 50°C overnight, quenched with
EtOAc (30 mL), washed with NaHCO_3 (aq. Sat.), NaHSO_4 (aq. Sat.) and water, and
dried over MgSO_4 to give 330 mg of the above-titled compound A.

B. CBZ-L-Phenyl alanyl-1-amino-2-oxo-propane

25 0.2 M COCl_2 in CH_2Cl_2 was added into 5 mL methylene chloride and cooled to
-78°C, then 0.5 mL DMSO was added dropwise and the mixture was stirred for 0.5 h
at -78°C. 330 mg crude product from step A dissolved in 2 mL DMSO and 4 mL
methylene chloride were added, and the reaction mixture was stirred for one hour at

WO 01/58869

PCT/US01/04131

–78°C, then stirred at RT for one hour. The mixture was added into 20 ml methylene chloride, washed with NaHCO₃ and NaHSO₄ and water, dried over MgSO₄, and the solvent was evaporated to give 340 mg of the above-titled compound B as a crude product.

5

C. 4-Methyl-2-[[1-phenyl-2-(CBZ)-L-amino]ethyl]oxazole

Compound B was dissolved in POCl₃ (10ml), and the mixture was stirred at RT under N₂ overnight. The reaction mixture was carefully poured into iced 1N NaOH solution, extracted with EtOAc, washed with brine, dried over MgSO₄, and the solvent evaporated to give 312 mg of crude compound C.

10

D. 4-Methyl-2-[[1-phenyl-2-L-amino]ethyl]oxazole

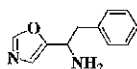
312 mg of compound C was dissolved in MeOH followed by hydrogenation by 10% Pd/C as a catalyst at RT overnight. The mixture was filtered and evaporated. The crude product was purified by cation exchange resin to give 100 mg of compound D (Example 68) as a yellow oil.

15

Example 69

4-[[1-Phenyl-2-L-amino]ethyl]oxazole

20



A solution of trimethylsilylmethyl isocyanide (500 mg, 4.4 mmol) was cooled to –78°C in N₂. N-BuLi (1.6 M, 2.9 ml, 4.6 mmol) was added over 10 min, the mixture was stirred for 15 min at –78°C, and a solution of Boc-L-phenylalanine (490 mg, 1.80 mmol) in THF (2 mL) was introduced over 10 min. Stirring was continued at –78°C for 10 min and the reaction was warmed to 0°C for 15 min. After AcOH (0.26 ml, 4.6 mmol) was added, it was concentrated to give 4-[[1-Phenyl-2-L-amino]ethyl]oxazole (crude, 300 mg). This compound was dissolved in methylene chloride (5 ml), 4N HCl in 4ml dioxane was added, and the mixture was stirred at RT

25

30

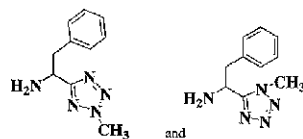
WO 01/58869

PCT/US01/04131

for 3 h. Evaporation of the solvent, methylene chloride addition, and evaporation gave the above-titled compound (100 mg, HCl form).

Example 70

5 1-[2-Phenyl-1-L-amino]ethyl-2-methyl tetrazole and
1-[2-Phenyl-1-L-amino]ethyl-3-methyl tetrazole (1:1)

**A. Boc-L-Phenylalanyl amide**

10 *t*-Butylchloroformate (0.66 ml, 5 mmol) was added to a solution of Boc-phenylalanine (1.38 g, 5 mmol) and NMM (0.55 ml, 5 mmol) in 25 ml of methylene chloride at -20°C . After stirring for 20 min. at -20°C , 25 ml of 2M ammonia/MeOH was added. After 5 min., the reaction mixture was partitioned between EtOAc (100 ml) and water (100 ml). The organic layer was washed with saturated KHSO_4
15 solution (100 ml), water (100 ml), saturated NaHCO_3 solution (100 ml) and brine (100 ml). Drying (over MgSO_4) and concentration afforded 1.33 g (99%) of product A as a white solid.

B. [[2-Phenyl-1-L-(tert-butyloxy)amino]ethyl]nitrile

20 A mixture of compound A (1.30 g, 4.9 mmol) and (methoxycarbonylsulfonyl)-triethylammonium hydroxide, inner salt (1.7 g, 7.4 mmol) in 50 ml of THF was stirred 1 hr at RT. After removing the THF *in vacuo*, the residue was filtered through a 5 x 5 cm plug of silica gel and washed with EtOAc:Hex (1:1). The filtrate was concentrated to afford 1.19 g (99%) of compound B as a white
25 solid.

C. 1-[[2-Phenyl-1-L-(tert-butyloxy)amino]ethyl]-tetrazole

To a cooled (-78°C) solution of 1.8M diethylaluminum chloride in toluene (8.6 ml, 15 mmol) was added dropwise over 15 min. a solution of compound B (1.19

WO 01/58869

PCT/US01/04131

g, 4.8 mmol) and azidotrimethylsilane (2.4 ml, 17 mmol) in 20 ml of methylene chloride. After slowly warming to RT, the reaction mixture was stirred for 18 hr. 5% AcOH/MeOH (30 ml) was added in small portions with caution to quench the reaction mixture. After addition was complete, the resulting mixture was partitioned between EtOAc (150 ml) and water (150 ml). The organic layer was washed with water (150 ml) and brine (150 ml). Drying (over $MgSO_4$) and concentration afforded 884 mg (64%) of compound C as a white powder.

D. 3 and 2-Methyl-1-[[2-phenyl-1-L-(tert-butyloxy)amino]ethyl]-tetrazole

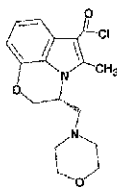
A mixture of compound C (400 mg, 1.4 mmol), K_2CO_3 (250 mg, 1.8 mmol) and iodomethane (256 mg, 1.8 mmol) in 2 ml of DMF was stirred for 3 h at RT. After partitioning the reaction mixture between EtOAc (100 ml) and water (100 ml), the organic layer was washed with water (2 x 100 ml) and brine (100 ml). Drying ($MgSO_4$) and concentration afforded 405 mg (96%) of D, a 1:1 mixture of the above-titled compounds as a light yellow solid.

E. 1-[2-phenyl-1-L-amino]ethyl-2 and 3-methyl tetrazole

A mixture of D (400 mg, 1.3 mmol) and 4N HCl/dioxane (3 ml; 12 mmol) in 10 ml of EtOAc was stirred for 18 hr at RT. Concentration and trituration with ethyl ether afforded 300 mg (96%) of a 1:1 mixture of the compounds of Example 70 as the hydrochloride salt.

Example 71

(3S)-2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)-N-pyrrolo [1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid chloride



WO 01/58869

PCT/US01/04131

A. 2-Methyl-7-hydroxyindole

To 2-methyl-7-methoxyindole (5 g, 34 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL) cooled in an ice bath was slowly added neat BBr_3 (9.5 mL, 100 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to RT and then stirred for an additional 12h. After cooling to -10°C , the reaction was quenched by the addition of MeOH (32 mL) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was triturated with Et_2O and filtered to give 6.86 g (95%) of compound A as light brown solid as the HBr salt. HPLC ret. t: 2.7 min (A).

B. 2-Methyl-7-((R)-2,3-oxo)propyloxy indole

To compound A (2.8 g, 20 mmol) in THF (40 mL) cooled to 0°C was added freshly distilled (R)-(+)-glycidol (2.7 mL, 41 mmol) and PPh_3 (12 g, 45 mmol) followed by slow addition of DEAD (7.4 mL, 47.0 mmol). The reaction was allowed to warm to RT and stirred for an additional 12h, then the solvent was removed *in vacuo* and the crude mixture purified by column chromatography to give 1.74 g (42.4%) of compound B as a thick oil. HPLC ret. t: 3.3 min. Compound B also was obtained by reaction of compound A in EtOH with (R)-(-)-epichlorohydrin using K_2CO_3 as base at 40°C to give 73% of product B after purification.

C. 2-Methyl-7-(3-morpholino-2-(S)-hydroxy)propyloxyindole

To compound B (1.7 g, 8.6 mmol) in THF (5 mL) was added morpholine (8 mL) and the mixture heated to 60°C for 1.5h. After cooling to RT, water was added and extracted with EtOAc. The EtOAc was washed with saturated NaCl and dried over MgSO_4 . The solvent was removed *in vacuo* to a small volume and the product was crystallized with addition of Et_2O . Filtration gave 1.65 g (67%) of compound C as a pale solid. HPLC ret. t: 2.31 min (A).

D. 2-Methyl-7-[3-morpholino-2-(S)-(methylsulfonyl)propyloxy]indole

To compound C (1.6 g, 5.48 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) cooled to 0°C was added TEA (1.5 mL, 11 mmol) followed by slow addition of methanesulfonyl chloride (0.6 mL, 6.0 mmol). The reaction was stirred at 0°C for 0.5 h, then added to ice cold water and extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with

WO 01/58869

PCT/US01/04131

saturated NaCl then dried over MgSO_4 . The solvent was removed *in vacuo*, then anhydrous THF was added and removed *in vacuo* 2 times. The crude material was used immediately in the next step with no further purification. HPLC ret. t: 2.6 min (A).

5

E. (3S)-2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)-N-pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine

To NaH (400 mg, 17 mmol) in anhydrous THF (50 mL) cooled in an ice bath was added crude compound D in THF (50 mL) followed by the addition of DMF (20 mL). The reaction was allowed to slowly warm to RT then stirred for an additional 1h. The reaction mixture was cooled in an ice bath, then quenched with HOAc and the solvent removed *in vacuo*. Water was added to the residue which was neutralized with NaOH then filtered to give 1.3 g (86.5%, 94.96% ee by chiral HPLC) of compound E as a crystalline solid. HPLC ret. t: 2.207 min (A).

15

F. (3S)-2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)-N-pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-trichloromethyl ketone

To compound E (1.18 g, 4.33 mmol) in DCE (24 mL) was added trichloroacetyl chloride (1.45 mL, 13.0 mmol), and then the mixture was heated to reflux for 1.5h. After the reaction was cooled in an ice bath, Et_2O was added and the precipitate collected by filtration to give 1.83 g (93%) of compound F as pale solid as the HCl salt. HPLC ret. t: 3.1 min (A).

20

G. (3S)-2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)-N-pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid

To compound F (1.8 g, 4.0 mmol) in THF (40 mL) was added NaOH (2.77 mL, 50% aq), and the mixture stirred at RT for 1h. After the solvent was removed *in vacuo*, water was added and extracted with CH_2Cl_2 . The aqueous layer was brought to pH 6 with HCl and the solid collected by filtration to give 0.97 g (76.5%) of compound G as a pale solid. HPLC ret. t: 1.96 min.

25

30

WO 01/58869

PCT/US01/04131

- H. (3S)-2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)-N-pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid chloride

To compound G (0.35 g, 1.1 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL cooled in an ice bath) was slowly added oxalyl chloride (0.39 mL, 4.42 mmol) followed by 1 drop DMF. The reaction was allowed to warm to RT then stirred for an additional 0.5h. Et_2O was added to precipitate the product as the HCl salt which was collected by filtration to give 410 mg (99.8%) of Example 71 as a light brown solid.

10

Examples 72-82**General Scheme for the preparation of tricyclic amides**

The compounds of Examples 72-82, wherein $-\text{NR}_1\text{R}_2$ have the values listed in Table 3, were prepared as follows. To Example 71 (40 mg, 0.11 mmol) in THF (0.7 mL) was added TEA (60 μL , 0.43 mmol) followed by the appropriate amine (25.6 mg, 0.118 mmol), and the mixture was stirred at RT for 1h. The reaction was diluted with EtOAc and extracted with water. The EtOAc was dried over Na_2SO_4 and then the solvent removed *in vacuo*. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 and 4N HCl in dioxane was added followed by Et_2O . The product was isolated by filtration as the HCl salt.

20

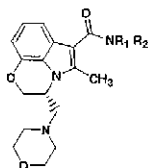
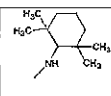
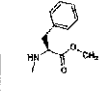
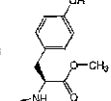
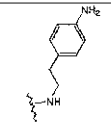
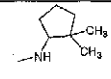
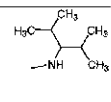
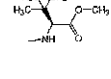
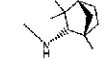


TABLE 3

EXAMPLE NO.	$-\text{NR}_1\text{R}_2$	COMPOUND NAME	DATA MS ($\text{M}+\text{H}^+$)
-------------	--------------------------	---------------	-----------------------------------

WO 01/58869

PCT/US01/04131

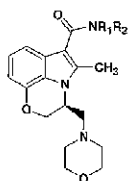
72		(3R)-2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)-N-(2,2,6,6-tetramethylcyclohexyl)pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxamide	454.39
73		N-([(3R)-2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-yl]carbonyl)-L-phenylalanine methyl ester	478.33
74		N-([(3R)-2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-yl]carbonyl)-L-tyrosine methyl ester	494.31
75		(3R)-N-[2-(4-Aminophenyl)ethyl]-2,3-dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxamide	435.29
76		(3R)-N-(2,2-Dimethylcyclopentyl)-2,3-dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxamide	412.31
77		(3R)-2,3-Dihydro-5-methyl-N-[2-methyl-1-(1-methylethyl)propyl]-3-(4-morpholinylmethyl)pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxamide	414.32
78		N-([(3R)-2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-yl]carbonyl)-3-methyl-L-valine methyl ester	444.32
79		(3R)-2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)-N-(1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxamide	452.37

Examples 80-82

WO 01/58869

PCT/US01/04131

The following compounds were prepared following the procedure for Examples 72-79 except the (S)-(-)-glycidol was utilized.



EX. NO.	-NR ₁ R ₂	COMPOUND NAME	DATA MS (M+H ⁺)
80		N-[(3S)-2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-yl]carbonyl-L-phenylalanine methyl ester	478.34
81		(3S)-2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)-N-(2,2,6,6-tetramethylcyclohexyl)pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxamide	454.39
82		(3S)-2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)-N-(1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxamide	452.37

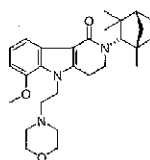
5

Example 83

2,3,4,5-Tetrahydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one

WO 01/58869

PCT/US01/04131



A. 3-[[[(1S,2S)-1,3,3-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]amino]propanoic acid methyl ester

5



A solution of (S)-fenchylamine.HCl (1.0 g, 5.32 mmol) in dry MeOH was cooled to 0°C in a resealable tube. TFA (0.75 mL, 5.32 mmol) was added followed by methyl acrylate (0.527 mL, 5.9 mmol). The tube was sealed and the mixture stirred at RT for 5 days. The crude reaction mixture was concentrated *in vacuo* and used without further purification in the next step. 240.2 (M+H), ret. t: 1.35 min (B).

B. 3-Oxo-3-[(3-methoxy-3-oxopropyl)][(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]amino]propanoic acid ethyl ester

15



To a solution of the methyl ester from step A in CH₂Cl₂ (25 mL) at 0°C was added TEA (1.11 mL, 8 mmol), followed slowly by ethyl 2-chloropropionate (0.84 mL, 5.85 mmol). The reaction vessel was allowed to warm to RT slowly. After 4h, 15% K₂CO₃ (6 mL) was added and the reaction stirred rapidly for 15 min. The layers were separated and the organic layer washed with 1N HCl (15 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo* to an oil. The residue was purified by column chromatography (20% EtOAc/hex then 50% EtOAc/hex) to furnish the above compound B as a clear oil (1.15 g, 62% yield overall). 353.2 (M+H), ret. t: 3.96 min (A).

WO 01/58869

PCT/US01/04131

- C. 1-[(1S,2S)-1,3,3-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-2,4-piperidinedione

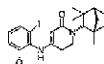


5

A suspension of NaH (130 mg, 60% in oil) in cyclohexane (7 mL) was heated at reflux. A solution of the ethyl ester from step B (500 mg, 1.41 mmol) in toluene (1 mL) was added dropwise via syringe over 1 h. The reaction mixture was heated at reflux an additional 5h, and then allowed to cool and stir overnight. The solid was filtered off and washed with hex (2 mL). The solid was then added to 10% AcOH (11.3 mL) and heated at reflux for 4 h. The reaction mixture was allowed to cool and neutralized to pH 7 with dilute NaHCO₃. The aqueous solution was extracted with CH₂Cl₂ (5x35 mL), combined, dried (Na₂SO₄), and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (25% EtOAc/hex then 40% EtOAc/hex) to furnish the above compound C (177 mg, 50% yield). 250.2 (M+H), ret. t: 3.49 min (A).

- D. 5,6-Dihydro-4-[(2-iodo-6-methoxyphenyl)amino]-1-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-2(1H)-pyridinone

20



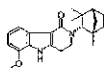
To a solution of 2-iodo-6-methoxy aniline and the ketone from step C in benzene (3 mL) was added TsOH.H₂O, and the mixture was heated at reflux with removal of water for 6h. The reaction mixture was cooled, poured into EtOAc (40 mL), and washed with water (15 mL). The organic layer was dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (25% EtOAc/hex then 50% EtOAc/hex) to furnish the above compound D (104 mg, 61% yield).

30

WO 01/58869

PCT/US01/04131

- E. 2,3,4,5-Tetrahydro-6-methoxy-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one



5

To the iodo-substituted pyridinone from step D (75 mg, 0.156 mmol) in a rescalable tube was added 0.30 mL of a solution of Pd(OAc)₂ (20.1 mg, 0.089 mmol) and tri-ortho tolylphosphine (59 mg, 0.19 mmol) in DMF (0.89 mL). The mixture was degassed via three freeze pump thaw cycles, TEA was added (0.044 mL, 0.312 mmol), and the tube was sealed under N₂. The reaction tube was heated to 120°C for 6h. The reaction tube was cooled, EtOAc was added (2 mL), and the mixture was stirred in open air for 1 h. The reaction was directly purified by column chromatography (105% EtOAc/hex then 33% EtOAc/hex) to furnish the above compound E (54 mg, 99% yield). 353.3 (M+H), ret. t: 3.65 min (A).

15

- F. 2,3,4,5-Tetrahydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one

To a solution of the indole from step E (15 mg, 0.042 mmol) in DMF (0.25 mL) was added 2-chloroethyl morpholine.HCl (9.5 mg, 0.051 mmol) and NaH (5.2 mg, 60% in oil), and the reaction was heated to 60°C overnight. The reaction was cooled to RT, and water (2 mL) was added dropwise. The solids were collected to yield the above-titled compound (Example 83) (>98% purity, HPLC) (16.5 mg, 83% yield). 466.5 (M+H), ret. t: 3.46 min (A). (See also Example 2, step A).

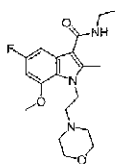
25

Example 84

N-Ethyl-5-fluoro-7-methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indole-3-carboxamide

WO 01/58869

PCT/US01/04131



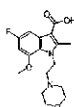
- A. 5-Fluoro-7-methoxy-2-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid methyl ester



5

The above compound A was prepared from 2-bromo-4-fluoro-6-methoxy aniline and methyl acetoacetate according to the general procedure described above for Example 83, steps D and E. 238.0 (M+H), ret. t: 3.64 min (A).

- 10 B. 5-Fluoro-7-methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indole-3-carboxylic acid



15 The above compound B was prepared according to the procedure in Example 2, steps A and B. 337.2 (M+H), rt 1.74 (A). The compound of Example 84 was then prepared from compound B according to the procedure described above for Examples 3-12. 364.3 (M+H), ret. t: 1.39 min (A).

20

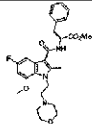
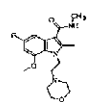
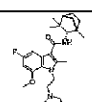
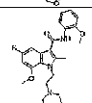
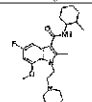
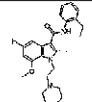
Examples 85-108

Compounds of Examples 85-108 as shown in Table 5 were prepared following the same or similar procedure as described for Example 84.

WO 01/58869

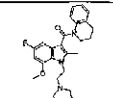
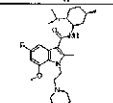
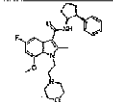
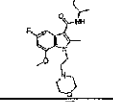
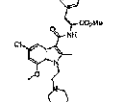
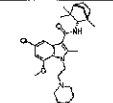
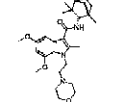
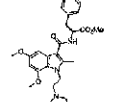
PCT/US01/04131

TABLE 5

EX. NO.	STRUCTURE	COMPOUND NAME	DATA (M+H)/ HPLC ret. t. (min.) and conditions
85		N-[[5-fluoro-7-methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	498.2/ 3.25 (A)
86		5-fluoro-7-methoxy-N,2-dimethyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indole-3-carboxamide	350.3/ 0.89 (B)
87		5-fluoro-7-methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide	472.4/ 3.22 (A)
88		5-fluoro-7-methoxy-N-(2-methoxyphenyl)-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indole-3-carboxamide	442.3/ 2.63 (A)
89		5-fluoro-7-methoxy-2-methyl-N-(2-methylcyclohexanyl)-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indole-3-carboxamide	432.3/ 1.63 (B)
90		N-(2-ethylphenyl)-5-fluoro-7-methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indole-3-carboxamide	440.3/ 1.52 (B)

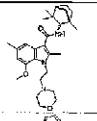
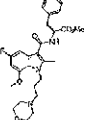
WO 01/58869

PCT/US01/04131

99		1-[(5-Fluoro-7-methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline	452.5/ 2.08 (A)
100		5-Fluoro-7-methoxy-2-methyl-N-[(1R,2S,5R)-5-methyl-2-(1-methylethyl)cyclohexanyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indole-3-carboxamide	474.4/ 1.88 (B)
101		5-Fluoro-7-methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[(1S,2S)-2-phenylcyclopentyl]-1H-indole-3-carboxamide	480.3/ 2.28 (A)
102		5-Fluoro-7-methoxy-2-methyl-N-[(1R)-1-methylpropyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indole-3-carboxamide	392.3/ 1.24 (B)
103		N-[(5-Chloro-7-methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	514.3/ 3.35 (A)
104		5-Chloro-7-methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide	488.4/ 4.00 (A)
105		5,7-Dimethoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide	484.4/ 2.46 (A)
106		N-[(5,7-Dimethoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	510.3/ 3.79 (A)

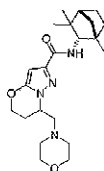
WO 01/58869

PCT/US01/04131

107		7-Methoxy-2,5-dimethyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide	468.4/ 3.52 (A)
108		5-Fluoro-7-methoxy-2-methyl-1-[3-(4-morpholinyl)propyl]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide	486.4/ 3.34 (A)

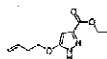
Example 109

5 6,7-Dihydro-7-(4-morpholinylmethyl)-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine-2-carboxamide



A. 5-(3-Butoxyloxy)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester

10



To a solution of ethyl 2-pyrazolin-5-one 3 carboxylate (537 mg, 3.43 mmol) and 4-bromo-1-butene (0.35 mL, 3.44 mmol) in MeCN (15 mL) was added Cs₂CO₃ (1.12 g, 3.44 mmol), and the reaction mixture was heated to 60°C overnight. The reaction mixture was cooled and diluted with EtOAc (75 mL), and washed with water (2x35 mL) and brine (35 mL). The organic layer was dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated *in vacuo* to an oil. The residue was purified via column chromatography

WO 01/58869

PCT/US01/04131

(10% EtOAc/hex then 25% EtOAc/hex) to furnish the alkylated product A (345 mg, 48% yield). 211.1 (M+H), ret. t: 3.49 min (A).

- 5 B. 6,7-Dihydro-7-(hydroxymethyl)-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine-2-carboxylic acid ethyl ester



To a solution of the compound from step A (100 mg, 0.479 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) at 0°C was added m-CPBA (165 mg, 0.958 mmol), and the reaction mixture was allowed to warm to RT slowly. The reaction was stirred for 24h and the diluted with CH_2Cl_2 (50 mL) and washed with dilute NaHCO_3 (1x20 mL). The aqueous layer was further extracted with CH_2Cl_2 (2x25 mL). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo* to an oil. The residue was purified via column chromatography (33% EtOAc/hex then 75% EtOAc/hex) to furnish the above compound B (56 mg, 52% yield). 227.1 (M+H), ret. t: 2.48 min (A).

- 20 C. 6,7-Dihydro-7-[(methylsulfonyl)oxy]methyl]-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine-2-carboxylic acid ethyl ester



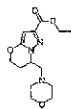
To a solution of the compound from step B (69 mg, 0.31 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added methanesulfonyl chloride (0.036 mL, 0.46 mmol) and TEA (0.11 mL, 0.76 mmol), and the reaction mixture was stirred for 2h. The reaction mixture was poured into CH_2Cl_2 (25 mL), washed with water (20 mL) and dried (Na_2SO_4). The organic extract was filtered and concentrated *in vacuo* to furnish the above crude ethyl ester C (92 mg, 99% yield). 305 (M+H), ret. t: 1.10 min (B).

30

WO 01/58869

PCT/US01/04131

- D. 6,7-Dihydro-7-(4-morpholinylmethyl)-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine-2-carboxylic acid ethyl ester

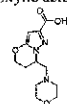


5

To the compound from step C (95 mg, 0.31 mmol) in dry THF (0.5 mL) was added morpholine (0.133 mL, 1.52 mmol) and the reaction was heated at reflux overnight. The reaction mixture was concentrated and purified directly by column chromatography (50% EtOAc/hex then 2% MeOH/CH₂Cl₂) to afford the above compound D (83 mg, 93% yield), 296.3 (M+H).

10

- E. 6,7-Dihydro-7-(4-morpholinylmethyl)-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine-2-carboxylic acid



15

To a solution of the ester from step D (83 mg, 0.28 mmol) in MeOH (0.6 mL) was added 3N NaOH (0.2 mL), and the reaction mixture was heated at reflux for 40 min. The reaction was cooled to RT and stirred overnight. The crude acid was purified via column chromatography (5% MeOH/CH₂Cl₂ then 20% MeOH/CHCl₃ saturated with NH₃). The product fractions were collected and concentrated with water three times to give the above-titled free acid E (94 mg, 99% yield), ret. t: 0.93 min (A).

20

- F. 6,7-Dihydro-7-(4-morpholinylmethyl)-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine-2-carboxamide

25

The acid of step E was converted to the above-titled carboxamide using the general procedure described above for Examples 17-66. 403.3 (M+H), ret. t: 1.73 min (B).

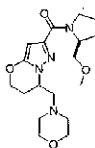
WO 01/58869

PCT/US01/04131

Example 110

(2S)-1-[[[6,7-Dihydro-7-(4-morpholinylmethyl)-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-yl]carbonyl]-2-(methoxymethyl)pyrrolidine

5



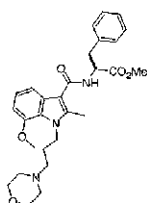
The above-titled compound was prepared using the procedure described for Example 109. 365.2 (M+H), ret. t: 1.48 min (B).

10

Example 111

N-[[[7-Methoxy-2-methyl-1-[3-(4-morpholinyl)propyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester

15



The above-titled compound was prepared following the procedure described for Example 13 using N-(3-chloropropyl)morpholine (Step F) followed by standard hydrolysis (Step H) and amide coupling (see procedure described for Examples 17-66). 494.3 (M+H), ret. t: 3.2 min (A).

20

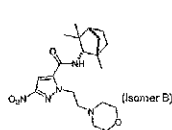
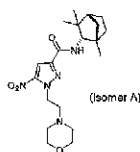
WO 01/58869

PCT/US01/04131

Example 112

1-[2-(4-Morpholinylethyl)-5-nitro-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrazole-3-carboxamide (Isomer A), and

5 1-[2-(4-Morpholinylethyl)-3-nitro-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrazole-5-carboxamide (Isomer B)



A. 5-Nitro-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrazole-3-carboxamide

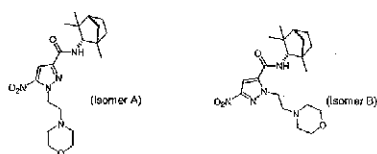


To 5-nitropyrrole-3-carboxylic acid (159 mg, 1.01 mmol) was added fenchylamine.HCl (226 mg, 1.2 mmol), EDC (249 mg, 1.3 mmol) and HOBT (176 mg, 1.3 mmol), in DMF (3 mL) and CH₂Cl₂ (3 mL) followed by DIPEA (0.53 mL, 3.0 mmol), and the reaction mixture was heated to 55 °C for 16h. The reaction mixture was then cooled and water (25 mL) was added dropwise via addition funnel, and the mixture was stirred for 30 min. The solids were filtered off and purified by column chromatography (20% EtOAc/hex) to furnish compound A as a white solid (218 mg, 74% yield). 293.2 (M+H), ret. t: 3.2 min (A).

B. 1-[2-(4-Morpholinylethyl)-5-nitro-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrazole-3-carboxamide (Isomer A), and 1-[2-(4-Morpholinylethyl)-3-nitro-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrazole-5-carboxamide (Isomer B)

WO 01/58869

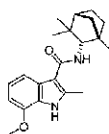
PCT/US01/04131



To a solution of the pyrazole-3-carboxamide from step A (111 mg, 0.38 mmol) in MeCN (5 mL) was added N-(2-chloroethyl)morpholine.HCl (92 mg, 0.49 mmol) and K_2CO_3 (157 mg, 1.13 mmol), and the reaction mixture was heated to 80°C for 18 h. The reaction mixture was cooled and water was added (10 mL). After EtOAc (3x25 mL) extraction, the combined organic extracts were washed with water and brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated in *vacuo*. Purification by radial chromatography (2% MeOH/ CH_2Cl_2) afforded the above two titled isomers. Isomer A, 406.3 (M+H), ret. t: 3.19 min (A); Isomer B, 406.3 (M+H), ret. t: 3.25 min (A).

Example 113

7-Methoxy-2-methyl-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide



Methyl 2-methyl-7-methoxy indole-3-carboxylate (0.5 g) was dissolved in THF (2ml) and MeOH (10 ml). 4N NaOH (10 ml) was added, and the mixture was refluxed for 6h. The reaction mixture was cooled and acidified with 1N HCl to pH 6.5. The solvent was removed under vacuum to give a yellow solid. CH_2Cl_2 (100mL) was added and the mixture was stirred for 1h, filtered, and washed with additional CH_2Cl_2 to give 0.32 g yellow acid after the solvent was removed. To the crude acid were added EDCI (338 mg, 1.77 mmol), HOBT (239 mg, 1.77 mmol), S-fenchylamine hydrochloride (336 mg, 1.77 mmol) and DMF (10 mL). DIPEA (675 mg, 5.3 mmol) was added, and the reaction mixture was heated to 60°C overnight.

WO 01/58869

PCT/US01/04131

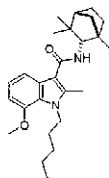
EtOAc (100 mL) was added, and the mixture was washed with Na₂CO₃ (50mL, sat) then brine (50 mL), and dried over Na₂SO₄. After removing the solvent, the residue was purified by column chromatography (25% EtOAc/hex) to give the above-titled compound as a yellow solid (0.54 g). 341.3 (M+H), ret. t: 4.52 min (A).

5

Example 114

7-Methoxy-2-methyl-1-pentyl-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide

10



To the compound of Example 113 (14 mg, 0.04 mmol) in DMF (1mL) was added NaH (12 mg, 0.3 mmol), and the reaction mixture was stirred for 10 min. n-Pentyl bromide (11mg, 0.073 mmol) was added, and the mixture was heated at 60°C overnight. The above-titled compound was purified directly by preparative HPLC (7.9 mg). 411.4 (M+H), ret. t: 2.32 min).

15

Examples 115-130

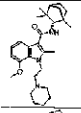
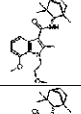
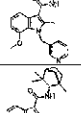
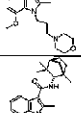
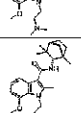
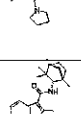
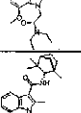
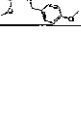
20

The compounds of Examples 115-130 as shown in Table 6 were prepared following the same or similar procedure as for Examples 113-114.

TABLE 6

WO 01/58869

PCT/US01/04131

EX. NO.	STRUCTURE	COMPOUND NAME	DATA (M+H)/HPLC ret. t (min.) and con- ditions
115		7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-piperidinylethyl)-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide	452.5/ 3.83 (A)
116		7-Methoxy-1-(2-methoxyethyl)-2-methyl-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide	399.2/ 4.72 (A)
117		7-Methoxy-2-methyl-1-[3-pyridinyl-methyl]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide	432.3/ 4.08 (A)
118		7-Methoxy-2-methyl-1-[3-(4-morpholinyl)propyl]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide	468.3/ 3.87 (A)
119		1-[2-(Dimethylamino)ethyl]-7-methoxy-2-methyl-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide	412.4/ 3.79 (A)
120		7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(1-pyrazolyl)ethyl]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide	438.4/ 3.82 (A)
121		N,N-Diethyl-7-methoxy-2-methyl-3-[[[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]amino]carbonyl]-1H-indole-1-acetamide	454.4/ 4.51 (A)
122		7-Methoxy-1-[(4-methoxyphenyl)methyl]-2-methyl-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide	461.3/ 4.35 (A)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

123		1-(2-Cyclohexylethyl)-7-methoxy-2-methyl-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide	451.4/ 2.5 (B)
124		1-[2-[Bis(1-methylethyl)amino]ethyl]-7-methoxy-2-methyl-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide	468.5/ 3.86 (A)
125		1-(2-Ethoxyethyl)-7-methoxy-2-methyl-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide	413.3/ 4.82 (A)
126		7-Methoxy-2-methyl-1-[3-(phenyl-methoxy)propyl]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide	489.4/ 5.22 (A)
127		7-Methoxy-2-methyl-1-[(tetrahydro-2-furanyl)methyl]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide	425.3/ 4.74 (A)
128		7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)ethyl]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide	452.4/ 3.92 (A)
129		7-Methoxy-2-methyl-1-(2-phenoxyethyl)-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide	461.4/ 5.04 (A)
130		7-Methoxy-2-methyl-1-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propyl]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide	481.4/ 3.87 (A)

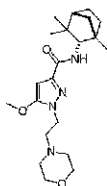
WO 01/58869

PCT/US01/04131

Example 131

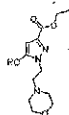
5-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrazole-3-carboxamide

5



A. 5-Hydroxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester

10

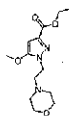


H_2SO_4 (conc., 0.98 g, 10 mmol) was added dropwise into a suspension of diethyl oxalacetate sodium salt (10 mmol) in 100 mL anhydrous ethyl ether. Na_2SO_4 was filtered off after the addition. Excess acid was removed by 30 mL KHCO_3 (sat.) to give diethyl oxalacetate. 2-(N-morpholinyl)ethylhydrazine (1.45 g, 10 mmol) in 2 mL EtOH was added, and the mixture was refluxed for 45 min. The solvent was removed under vacuum to yield 2.1 g of the crude pyrazole-based compound A.

15

B. 5-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester

20



WO 01/58869

PCT/US01/04131

To a solution of the compound from step A (0.5 g, 1.85 mmol) in MeCN (20 ml.) was added K_2CO_3 . The reaction was stirred for 30 min and methyl iodide (2.2 mmol) was added, and then the mixture was stirred overnight. The solvent was removed, 50 ml brine was added, and the mixture was extracted with EtOAc (2X50ml). The organic layers were combined, dried, and concentrated to give the above compound B as a yellow oil.

C-E. 5-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrazole-3-carboxamide

The ethyl ester of step B was hydrolyzed to the acid (step C), converted to the acid chloride (step D), and then coupled with amine (step E), using the procedures as described for example 71G, 71H, and examples 72-82, to yield the above-titled compound of Example 131. 391.4 (M+H), ret. t: 3.19 min (A)

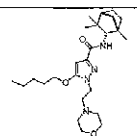
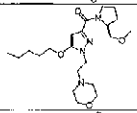
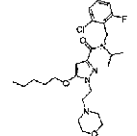
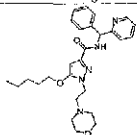
Examples 132-135

The compounds of Examples 132-135 as shown in Table 7 were prepared following the same or similar procedure as for Example 131.

WO 01/58869

PCT/US01/04131

TABLE 7

EX. NO.	STRUCTURE	COMPOUND NAME	DATA (M+H)/HPLC ret. t (min.) and conditions
132		1-[2-(4-Morpholinyl)ethyl]-5-(pentyloxy)-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrazole-3-carboxamide	447.4 / 3.76 (A)
133		(2S)-2-(Methoxymethyl)-1-[[1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-5-(pentyloxy)-1H-pyrazol-3-yl]carbonyl]pyrrolidine	409.4 / 2.85 (A)
134		N-[(2-Chloro-6-fluorophenyl)methyl]-N-(1-methylethyl)-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-5-(pentyloxy)-1H-pyrazole-3-carboxamide	495.4 / 3.67 (A)
135		1-[2-(4-Morpholinyl)ethyl]-5-(pentyloxy)-N-[phenyl(2-pyridinyl)methyl]-1H-pyrazole-3-carboxamide	478.4 / 3.67 (A)

5

Examples 136-185

The compounds of Examples 136-185 as shown in Table 8 were prepared using the following procedure:

Indole amide and pyrrole amide starting materials were prepared using the procedure as described for Examples 17-66. To a -30°C solution of the indole amide

10 or pyrrole amide substrate (0.44 mmol) in 4 mL of anhydrous THF was added a 1.5 M

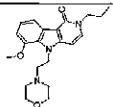
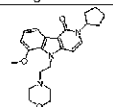
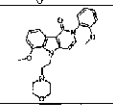
WO 01/58869

PCT/US01/04131

stock solution of *n*-BuLi in hexanes. After allowing the resulting mixture to warm to 0°C over 45 min, the solution was cooled to -30°C, and DMF (1.8 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at -30°C for 15 min and then allowed to warm to RT. The resulting solution was transferred *via* cannula under an Ar atmosphere into well-stirred, degassed 10% aqueous HCl (4 mL) at RT and warmed to 55°C for 17 h. After removing the THF on a rotary evaporator, the resulting aqueous portion was diluted with water (4 mL), and brought to pH of 10 by adding a 3 N aqueous solution of KOH. The mixture was extracted with DCM (3 x 20 mL), and the combined organic extracts were washed with water (20 mL) and brine (10 mL), then dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford the crude products. The crude products were generally purified by flash chromatography on silica gel using EtOAc/hex solvent mixtures as the eluant to provide the pure products in 54-87% overall yield.

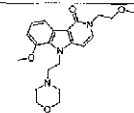
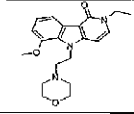
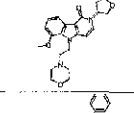
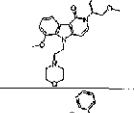
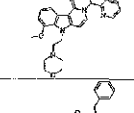
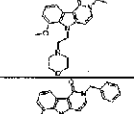
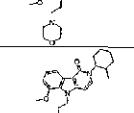
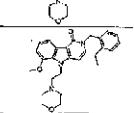

15

TABLE 8

EX. NO.	STRUCTURE	COMPOUND NAME	DATA: (M+H)/ HPLC ret. time (min.) and conditions
136		2,5-Dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinylethyl)-2-propyl-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	370.2 / 2.38 (A)
137		2-Cyclopentyl-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	396.2 / 2.69 (A)
138		2,5-Dihydro-6-methoxy-2-(2-methoxyphenyl)-5-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	434.1 / 2.42 (A)

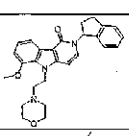
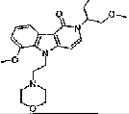
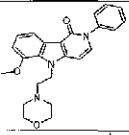
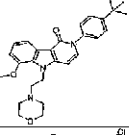
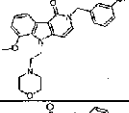
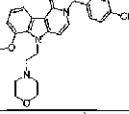
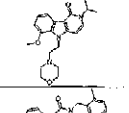
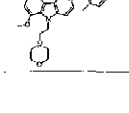
WO 01/58869

PCT/US01/04131

139		2,5-Dihydro-6-methoxy-2-(2-methoxyethyl)-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	386.2 / 2.15 (A)
140		2-Ethyl-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	356.2 / 2.14 (A)
141		2,5-Dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-[(3R)-tetrahydro-3-furanyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	398.2 / 2.21 (A)
142		2,5-Dihydro-6-methoxy-2-[(1S)-2-methoxy-1-(phenylmethyl)ethyl]-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	476.2 / 2.10 (A)
143		2,5-Dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-[phenyl(2-pyridinyl)methyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	495.1 / 2.47 (A)
144		2,5-Dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-[(1R)-1-methyl-2-phenylethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	446.3 / 2.94 (A)
145		2,5-Dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-(phenylmethyl)-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	418.3 / 2.80 (A)
146		2,5-Dihydro-6-methoxy-2-(2-methylcyclohexanyl)-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	424.2 / 2.96 (A)
147		2-[(2-Ethylphenyl)methyl]-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	432.2 / 2.78 (A)

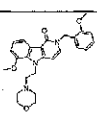
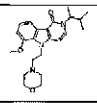







WO 01/58869

PCT/US01/04131

148		one 2-(2,3-Dihydro-1H-inden-1-yl)-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	444.2 / 1.40 (B).
149		2,5-Dihydro-6-methoxy-2-[1-(methoxymethyl)propyl]-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	414.2 / 1.23 (B).
150		2,5-Dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-phenyl-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	404.2 / 2.52 (B)
151		2-[4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl]-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	460.2 / 3.42 (A)
152		2-[(3-Chlorophenyl)methyl]-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	452.2 / 3.06 (A)
153		2-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	452.1 / 3.11 (A)
154		2,5-Dihydro-6-methoxy-2-(1-methylethyl)-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	370.3 / 2.41 (A)
155		2-[(2,6-Dimethylphenyl)methyl]-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	432.2 / 2.74 (A)

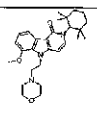
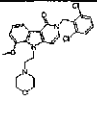
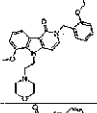
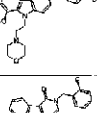
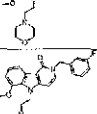
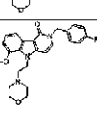
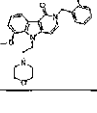

WO 01/58869

PCT/US01/04131

156		one 2,5-Dihydro-6-methoxy-2-[(2-methoxyphenyl)methyl]-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	448.2 / 2.90 (A)
157		2-(1,2-Dimethylpropyl)-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	398.3 / 2.70 (A)
158		2-(Bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	422.3 / 2.93 (A)
159		2-[4-(1,1-Dimethylethyl)cyclohexanyl]-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	466.6 / 3.70 (A)
160		2-Cyclohexyl-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	410.3 / 2.90 (A)
161		2,5-Dihydro-6-methoxy-2-(2-methylpropyl)-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	384.3 / 2.71 (A)
162		2,5-Dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-(3,3,5-trimethylcyclohexanyl)-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	452.4 / 3.52 (A)
163		2,5-Dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-(3-methylcyclohexanyl)-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	424.3 / 3.14 (A)
164		2,5-Dihydro-6-methoxy-3-methyl-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]hept	478.7 / 3.44 (A)








WO 01/58869

PCT/US01/04131

		an-2-yl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	
165		2,5-Dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-(2,2,6,6-tetramethylcyclo-hexanyl)-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	466.6 / 1.61 (B)
166		2-[(2,6-Dichlorophenyl)methyl]-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	486.1 (M+)/ 3.13 (A)
167		2-[(2-Ethoxyphenyl)methyl]-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	462.2 / 3.11 (A)
168		2,5-Dihydro-6-methoxy-2-[(4-methoxyphenyl)methyl]-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	448.3 / 2.75 (A)
169		2-[(2-Fluorophenyl)methyl]-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	436.2 / 2.80 (A)
170		2-[(3-Fluorophenyl)methyl]-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	436.3 / 2.84 (A)
171		2-[(4-Fluorophenyl)methyl]-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	436.3 / 2.82 (A)
172		2,5-Dihydro-6-methoxy-2-[(2-methylphenyl)methyl]-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	432.3 / 2.92 (A)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

173		2-[(2-Chlorophenyl)methyl]-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	452.2 / 3.00 (A)
174		2-[(2,6-Dimethylphenyl)methyl]-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	446.3 / 3.14 (A)
175		2,5-Dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-[[2-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	502.2 / 3.22 (A)
176		2,5-Dihydro-6-methoxy-2-[[3-methoxyphenyl]methyl]-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	448.2 / 2.83 (A)
177		2-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl]-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	437.48 / 1.23 (A)
178		2,5-Dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-[(1R,2R)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	464.28 / 3.46 (A)
179		2,5-Dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	464.58 / 3.46 (A)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

180		2,5-Dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-[2-(4-morpholinyl)phenyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	489.38 / 1.19 (C)
181		2,5-Dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-[(1R,2S,3R)-5-methyl-2-(1-methylethyl)cyclohexyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	466.45 / 1.68 (C)
182		2,5-Dihydro-6-methoxy-2-methyl-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	342.22 / 0.94 (C)
183		1,5-Dihydro-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-5-[(1R,2R)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-4H-pyrido[3,2-c]pyridin-4-one	384.31 / 2.38 (A)
184		1,5-Dihydro-5-[(2-methoxyphenyl)methyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-4H-pyrido[3,2-c]pyridin-4-one	368.27 / 0.94 (E)
185		1,5-Dihydro-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-5-[phenyl(2-pyridinyl)methyl]-4H-pyrido[3,2-c]pyridin-4-one	460.64 / 2.81 (A)

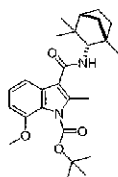
WO 01/58869

PCT/US01/04131

Example 186

2,5-Dihydro-6-methoxy-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one

5



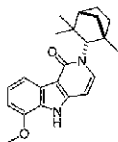
To 7-Methoxy-2-methyl-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-H-indole-3-carboxamide (Example 113) (0.72 g, 2.11 mmol) in anhydrous THF (4 mL) at RT was added 60% sodium hydride dispersion in oil (254 mg, 6.34 mmol). The mixture was stirred for 0.5 h and DMAP (60 mg) was added followed by di-tert-butylcarbonate (2.3 mL, 1.0 M THF solution). After the addition was complete, the reaction mixture was stirred at RT for 10 min then quenched with water (20 mL) and extracted with EtOAc (200 mL). The organic layer was washed with water and brine and then dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to afford the crude product. The crude product was further purified by flash column chromatography on silica gel to give Example 186 as a light yellow foam (1.02 g, ~100%). LC/MS MH^+ 441.32, ret. t: 4.21min (A).

20

Example 187

2,5-Dihydro-6-methoxy-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one

25



WO 01/58869

PCT/US01/04131

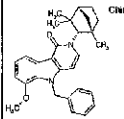
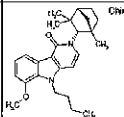
The above titled compound was prepared according to the general procedure described above for Examples 136-185. LC/MS MH⁺ 351.29, ret. t: 3.57 min (A).

Examples 188 to 190

5 The compounds of Examples 188 to 190, as shown in Table 9, were prepared via alkylation of Example 187, as follows. To a suspension of 2,5-Dihydro-6-methoxy-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one (20 mg, 0.06 mmol) and K₂CO₃ (32 mg, 0.23 mmol) in 0.5 mL of DMF was added the appropriate alkyl bromide (0.11 mmol), and the mixture was stirred at
 10 RT under Ar overnight. The reaction mixture was quenched with water (10 mL), and the organic layer extracted with EtOAc (100 mL), washed with water and brine, then dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was further purified by preparative HPLC to give the pure products in 72-92% overall yield.

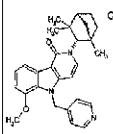
15

TABLE 9

EX. NO.	STRUCTURE	COMPOUND NAME	DATA: (M+H) ⁺ / HPLC ret. t (min.) and conditions
188		2,5-Dihydro-6-methoxy-5-(phenylmethyl)-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	441.32 / 4.16 (A)
189		5-Butyl-2,5-dihydro-6-methoxy-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	441.32 / 4.28 (A)

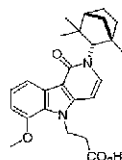
WO 01/58869

PCT/US01/04131

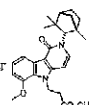
190		2,5-Dihydro-6-methoxy-5-(4-pyridinylmethyl)-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	442.31/ 3.13 (A)
-----	---	--	---------------------

Example 191

1,2-Dihydro-6-methoxy-1-oxo-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-5H-pyrido[4,3-b]indole-5-propanoic acid



10

The methyl ester  was prepared from the compound of Example

187 using the appropriate alkyl bromide as described above for Examples 188-190. To a solution of the methyl ester substrate (65 mg, 0.15 mmol) in MeOH (0.5 mL) at RT was added 3.0 M aqueous KOH (0.25 mL, 0.75 mmol), and the mixture was warmed to 45°C overnight. The reaction mixture was diluted with water (10 mL) and acidified to pH of 1 using 1 N aqueous HCl. The resulting mixture was extracted with EtOAc (25 mL x 4), and the combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The crude product was further purified by preparative HPLC to give the above compound as a white solid (40 mg). LC/MS

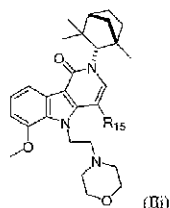
MH⁺ 423.31, ret. t: 3.66 min.

WO 01/58869

PCT/US01/04131

Examples 192-197

4-Substituted-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-ones



5

Compounds of formula (II), wherein R_{15} has the values listed in Table 10, were prepared as follows:

Examples 192-194: To a RT solution of 2,5-Dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one (Example 179) (30 mg, 54 μ mol) in chloroform (0.5 mL) was added NBS (11 mg, 64 μ mol) for Example 192, NCS for Example 193, and SELECTFLUOR™ for Example 194. The resulting mixture was stirred for 17 h, concentrated *in vacuo*, and the crude product purified by preparative HPLC.

Examples 195-197: To a -78°C solution of Example 192 (50 mg, 86 μ mol) in anhydrous THF (0.9 mL) was added a 1.7 M solution of *t*-BuLi in pentane (112 μ L, 190 μ mol), and the resulting solution was stirred at -78°C for 10 min. To this mixture was added ethyl iodide (8 μ L, 95 μ mol) for Example 195, *p*-toluenesulfonyl cyanide for Example 196, and methyl iodide for Example 197. The mixture was allowed to warm to RT after stirring at -78°C for 10 min. The reaction mixture was quenched by adding 0.1 mL of MeOH, and the mixture was concentrated on a rotary evaporator to afford the crude product which was purified by preparative HPLC.

15

20

WO 01/58869

PCT/US01/04131

TABLE 10

EX. NO.	R ₁₅	COMPOUND NAME	DATA: (LC/MS MH ⁺)/ HPLC ret. t (min.) and Conditions
192	Br	4-Bromo-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	543.28/ 1.72 (E) (pale yellow solid, 19 mg, 72% yield).
193	Cl	4-Chloro-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	498.22/ 3.10 (A) (pale yellow solid).
194	F	4-Fluoro-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	482.33/ ret. t. 2.93 (A) (off white solid).
195	-CH ₂ CH ₃	4-Ethyl-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	492.57/ 1.71 (E) (white solid; 25 mg, 48% yield)
196	-CN	4-Cyano-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	489.43/ 1.70 (E)
197	-CH ₃	4-Methyl-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one	478.51/ 2.89 (A)

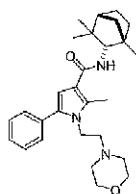
WO 01/58869

PCT/US01/04131

Example 198

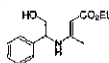
2-Methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-5-phenyl-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrrole-3-carboxamide

5



A.

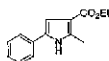
10



A neat mixture of 2-phenylglycinol (5.0 g, 36 mmol) and ethyl-3-aminocrotonate (4.2 mL, 33 mmol) was heated at 80°C for 16 h, and the resulting oil was cooled to RT, dissolved into DCM (10 mL), and filtered through a pad of silica gel washing with a 1:1 mixture of EtOAc and hexanes. The resulting filtrate was concentrated *in vacuo* to afford compound A as a pure product (7.45 g, 90%). LC/MS MH⁺ 250.10, ret. t: 2.51 min (A).

B.

20



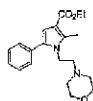
A degassed solution of the compound from step A (0.5 g, 2.0 mmol) and 2-bromomesitylene (0.3 mL, 2.0 mmol) in 10 mL of anhydrous DMF was added *via* cannula to a reaction flask containing K₂CO₃ (0.6 g, 4.0 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 5.0 μmol), and the resulting mixture was heated to 150°C for 5 h. After cooling to RT, the mixture was diluted with water (50 mL) and extracted with EtOAc (3 x 40

WO 01/58869

PCT/US01/04131

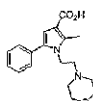
mL). The combined organic extracts were washed with water (3 x 20 mL) and brine (20 mL), then dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using 25% EtOAc in hexanes as the eluant to afford after concentration *in vacuo* compound B as a tan solid (0.43 g, 94% yield). LC/MS MH⁺ 230.10, ret. t: 3.23 min (A).

C.



Compound C was prepared from the compound of step B in 81% yield following the procedure for Example 2, step A. LC/MS MH⁺ 343.40, ret. t: 2.35 min (A).

D.



To a solution of the compound from step C (2.5 g, 7.3 mmol) in MeOH (6.5 mL) was added 3N aqueous KOH (6.5 mL), and the resulting mixture was heated in a 90°C oil bath for 20 h then cooled to RT. The MeOH was removed on a rotary evaporator and the remaining aqueous portion was diluted with water (total volume ~50 mL) and brought to a pH = 6 or 7 by slow addition of 20% aqueous HCl. The resulting mixture was extracted with DCM (3 x 30 mL), and the combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford 2.1 g (92%) of compound D as a white solid. LC/MS MH⁺ 315.30, ret. t: 1.67 min. (A).

E. 2-Methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-5-phenyl-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrrole-3-carboxamide (Example 198)

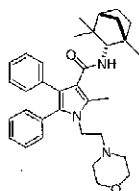
WO 01/58869

PCT/US01/04131

A mixture of compound D (0.25 g, 0.80 mmol), EDCI (0.20 g, 1.0 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (0.13 g, 0.95 mmol), DIPEA (0.55 mL, 3.2 mmol), and (S)-fenchylamine (0.20 g, 0.87 mmol) in 2 mL of DMF was heated to 60°C for 18 h then cooled to RT. The mixture was diluted with water (30 mL) and extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic extracts were washed with saturated aqueous NaHCO₃ (3 x 15 mL), water (3 x 15 mL), and brine (30 mL), then dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford the crude product. Purification by flash chromatography on silica gel using 80-100% EtOAc-hexanes mixture as the eluant afforded Example 198 as an off-white solid (0.30 g, 83% yield). LC/MS MH⁺ 450.74, ret. t: 3.32 min. (A).

Example 199

2-Methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-4,5-diphenyl-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrrole-3-carboxamide



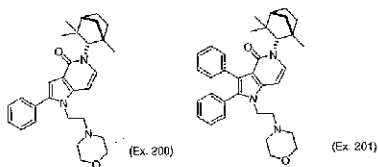
The compound of Example 199 was prepared following the procedure described above for Example 198. LC/MS MH⁺ 526.74, ret. t: 3.60 min (A).

Examples 200 and 201

1,5-Dihydro-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-phenyl-5-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-4H-pyrido[3,2-c]pyridin-4-one (Ex. 200), and 1,5-Dihydro-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2,3-diphenyl-5-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-4H-pyrido[3,2-c]pyridin-4-one (Ex. 201)

WO 01/58869

PCT/US01/04131



- The compounds of Examples 200 and 201 were prepared from Examples 198 and 199, respectively, following the general cyclization procedure described above for Example 83. For Example 200, LC/MS MH^+ 415.42, ret. t: 0.90 min (B), and for Example 201, LC/MS MH^+ 536.60, ret. t: 3.18 min (A).

Examples 202-500

The compounds of Examples 202-500, as shown in Table 11, were prepared using the general procedure below.

- 7-methoxy-1-(morpholinylethyl)indazole-3-acid chloride hydrochloride salt was prepared as follows. To 7-methoxy-1-morpholinoethyl indazole-3-carboxylic acid sodium salt (3.0 g, 9 mmol) in anhydrous DCM (86 mL) at RT were added DMF (0.04 mL, 0.05 mmol) and oxalyl chloride (4.3 mL, 49 mmol). After stirring at RT for 2 h, the solvent was removed *in vacuo* and the resulting pale yellow solid was triturated with three 75 mL portions of hexanes. The resulting solid was dried *in vacuo* to afford 3.1 g (91%) of the crude acid chloride hydrochloride salt containing 1 eq. NaCl. This crude material was used directly in the procedure below without any further purification. LCMS ($M+H$) = 324.70, ret. t: 2.16 min (A).

General Procedure

- To a slurry of an indazole acid chloride HCl salt (25 mg, 0.06 mmol) in 0.5 mL of DCE at RT were added TEA (28 μ L, 0.20 mmol) and the amine or aniline substrate (0.05 mmol). The resulting mixture was stirred at RT for 16 h for the aliphatic amine cases or 70°C for 16 h for the aniline cases. The reaction mixture was diluted with chloroform (1 mL) and shaken with 1 N aqueous NaOH (0.5 mL). The organic layer was removed and concentrated *in vacuo* to afford the desired amide.

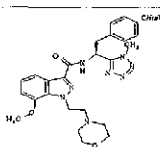
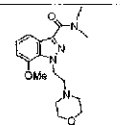
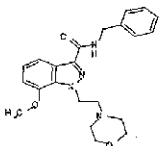
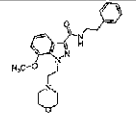
WO 01/58869

PCT/US01/04131

products having sufficient purity. In some cases, purification by flash chromatography using silica gel and EtOAc/hex solvent mixtures as the eluant was necessary to obtain the pure products.

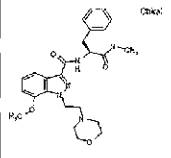
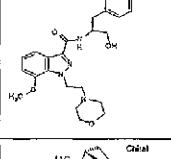
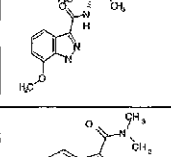
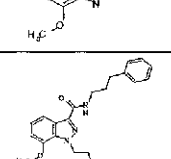
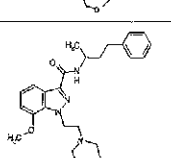

5

TABLE II

EX. NO.	STRUCTURE	COMPOUND NAME	DATA: MS (M+H) HPLC ret. time (min.) and conditions
202		7-Methoxy-N-[(1S)-1-[(1-methyl-[1H-tetrazol-5-yl]-2-phenylethyl)-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	491.31/ 2.87 (A)
203		7-Methoxy-N,N-dimethyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	333.40/ 1.98 (A)
204		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-(phenylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	394.52/ 2.80 (A)
205		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-(2-phenylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	409.51/ 2.98 (A)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

206		7-Methoxy-N-((1S)-2-((methylamino)-2-oxo-1-(phenylmethyl)ethyl)-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	466.60/ 2.81 (A)
207		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-((1S)-1-hydroxy-2-(phenylmethyl)ethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	439.53/ 2.87 (A)
208		7-Methoxy-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indazole-3-carboxamide	328.42/ 4.35 (A)
209		7-Methoxy-N,N-dimethyl-1H-indazole-3-carboxamide	220.26/ 2.72 (A)
210		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-(3-phenylpropyl)-1H-indazole-3-carboxamide	423.20/ 1.49 (B)
211		7-Methoxy-N-(1-methyl-3-phenylpropyl)-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	437.39/ 1.43 (C)

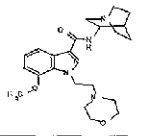
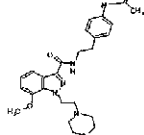
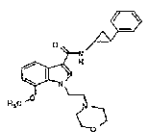
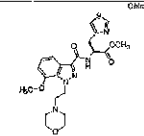
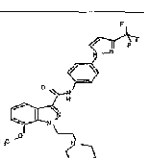
WO 01/58869

PCT/US01/04131

212		N-((1,1'-Biphenyl)-4-yl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide]	457.41/ 3.11 (A)
213		7-Methoxy-N-[(1S)-1-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-2-phenylethyl]-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide]	603.26/ 1.17 (B)
214		N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide]	414.34/ 0.74 (C)
215		N-[(1R,2S)-2,3-Dihydro-1H-inden-3-yl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide]	437.31/ 1.24 (C)
216		N-[(1S,2R)-2,3-Dihydro-1H-inden-3-yl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide]	437.31/ 1.22 (C)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

217		N-((3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	414.42/ 1.17 (A)
218		N-[2-[4-(Acetylamino)phenyl]ethyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	466.58/ 1.11 (C)
219		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-(2-phenylcyclopropyl)-1H-indazole-3-carboxamide	421.29/ 1.35 (C)
220		N-[(7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-yl)carbonyl]-3-(4-thiazolyl)-L-alanine methyl ester	474.55/ 2.50 (A)
221		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[4-(3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-1H-indazole-3-carboxamide	513.50/ 3.55 (A)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

222		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-N-(1-naphthalenylmethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	445.53/ 3.29 (A)
223		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-N-(2,2,6,6-tetraethylcyclohexyl)-1H-indazole-3-carboxamide	443.62/ 3.26 (A)
224		N-(2,2-Dimethylcyclopentyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	401.54/ 3.10 (A)
225		7-Methoxy-N-methyl-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	319.29/ 1.45 (A)
226		N-[(7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-yl]carbonyl)-L-phenylalanine 1,1-dimethylethyl ester	509.62/ 3.00 (A)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

227		7-Methoxy-N-((1S,2S)-2-hydroxy-1-(methoxymethyl)-2-phenylethyl)-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	469.56/ 2.37 (A)
228		7-Methoxy-N-((1R,2S,3R,4S)-3-(hydroxymethyl)bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	429.54/ 3.24 (A)
229		N-([7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-yl]carbonyl)-L-phenylalanine	453.59/ 2.15 (A)
230		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[2-(2-thienyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	415.16/ 2.31 (D)
231		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenyl)-1H-indazole-3-carboxamide	435.22/ 2.85 (D)
232		N-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	439.16/ 1.35 (D)

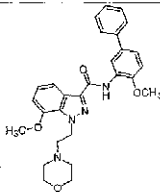
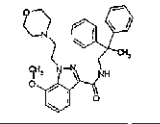
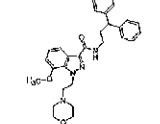
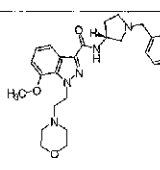
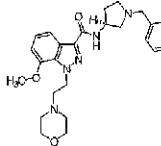
WO 01/58869

PCT/US01/04131

233		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[3-(phenylmethoxy)-2-pyridinyl]-1H-indazole-3-carboxamide	488.26/ 1.30 (D)
234		N-[2-(Acetylamino)ethyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	390.22/ 1.66 (D)
235		N-[[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	531.18/ 3.24 (D)
236		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[3-(1-piperidinyl)propyl]-1H-indazole-3-carboxamide	480.26/ 1.64 (D)
237		7-Methoxy-N-[2-[(4-nitrophenyl)amino]-2-oxoethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	483.16/ 2.50 (D)
238		N-[(1R)-3,3-Dimethylcyclohexyl]methyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	441.27/ 3.26 (D)

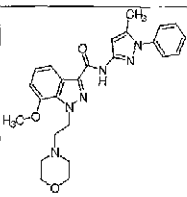
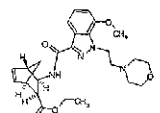
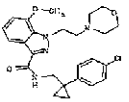
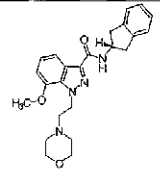
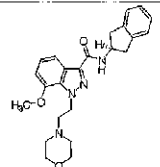
WO 01/58869

PCT/US01/04131

239		7-Methoxy-N-(4-methoxy[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	487.22/ 3.29 (D)
240		N-(2,2-Diphenylpropyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	499.27/ 3.21 (D)
241		N-(3,3-Diphenylpropyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	499.27/ 3.20 (D)
242		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[(3R)-1-(phenylmethyl)-3-pyrrolidinyl]-1H-indazole-3-carboxamide	464.28/ 2.03 (D)
243		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[(3S)-1-(phenylmethyl)-3-pyrrolidinyl]-1H-indazole-3-carboxamide	464.29/ 2.01 (D)

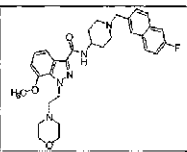
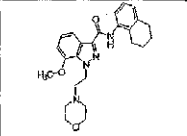
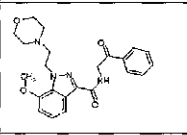
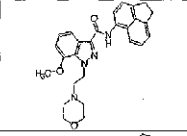
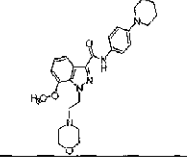
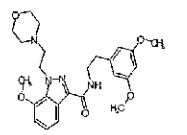
WO 01/58869

PCT/US01/04131

244		7-Methoxy-N-(5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	461.23/ 1.32 (D)
245		(2-endo,3-endo)-3-[[[7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazol-3-yl]carbonyl]amino]bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxylic acid ethyl ester	469.26/ 2.66 (D)
246		N-[1-(4-chlorophenyl)cyclopropyl]methyl-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	469.23/ 3.05 (D)
247		N-[(1R)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	421.22/ 2.69 (D)
248		N-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	421.19/ 2.69 (D)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

249		N-[1-[(6-fluoro-2-naphthalenyl)methyl]-4-piperidinyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	546.29/ 1.68 (D)
250		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)-1H-indazole-3-carboxamide	435.22/ 2.81 (D)
251		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-(2-oxo-2-phenylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	423.19/ 2.47 (D)
252		N-(1,2-Dihydro-5-acenaphthyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	457.19/ 2.89 (D)
253		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[4-(1-piperidinyl)phenyl]-1H-indazole-3-carboxamide	464.27/ 2.06 (D)
254		N-[2-(3,5-dimethoxyphenyl)ethyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	469.26/ 2.63 (D)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

255		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[[[1S,2S)-2,4,4-trimethylcyclohexyl]methyl]-1H-indazole-3-carboxamide	455.31/ 3.40 (D)
256		N-(1-Adamantylmethyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	453.31/ 3.25 (D)
257		7-Methoxy-N-[3-(methylphenylamino)propyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	452.28/ 1.90 (D)
258		N-(3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	453.23/ 2.61 (D)
259		N-[2-[(Cyclohexylmethylamino)methyl]phenyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	506.31/ 2.32 (D)
260		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-(4-phenylbutyl)-1H-indazole-3-carboxamide	437.24/ 2.95 (D)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

261		7-Methoxy-N-[(1R,2S,5R)-5-methyl-2-(1-methylethyl)cyclohexyl]-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	443.30/ 3.27 (D)
262		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)]-N-[2-(2-pyridinylethyl)]-1H-indazole-3-carboxamide	410.21/ 1.55 (D)
263		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)]-N-[2-(4-pyridinylethyl)]-1H-indazole-3-carboxamide	410.19/ 1.56 (D)
264		N-[3-(1H-indazol-5-yl)propyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)]-1H-indazole-3-carboxamide	413.22/ 1.52 (D)
265		N-(2,2-Diphenylethyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)]-1H-indazole-3-carboxamide	485.26/ 3.03 (D)
266		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)]-N-[(1S)-1-(1-naphthalenylethyl)]-1H-indazole-3-carboxamide	459.23/ 2.76 (D)

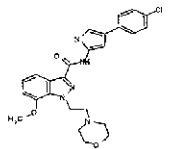
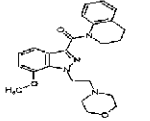
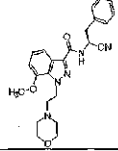
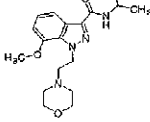
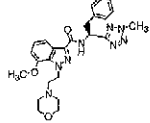
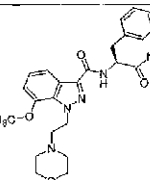
WO 01/58869

PCT/US01/04131

267		7-Methoxy-N-[(1R)-1-methyl-3-phenylpropyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	437.24/ 2.88 (D)
268		7-Methoxy-N-[(1S)-1-methyl-3-phenylpropyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	437.24/ 2.87 (D)
269		7-Methoxy-N-[1-methyl-2-(2-naphthalenylamino)-2-oxoethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	502.24/ 2.95 (D)
270		N-[2-[Bis(1-methylethyl)amino]ethyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	432.29/ 1.32 (D)
271		7-Methoxy-N-[(1S)-2-methoxy-1-(2-phenylmethyl)ethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	453.27/ 2.67 (D)
272		N-[(1,1'-Biphenyl)-2-ylmethyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	471.26/ 3.05 (D)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

273		N-(4-(4-Chlorophenyl)-1H-pyrrol-2-yl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	480.90/ 5.13 (A)
274		1,2,3,4-Tetrahydro-1-[(7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazol-3-yl]carbonyl]quinoline	421.23/ 2.20 (A)
275		N-[(1S)-1-Cyano-2-phenylethyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	434.25/ 1.23 (C)
276		7-Methoxy-N-(1-methylethyl)-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	347.28/ 1.76 (A)
277		7-Methoxy-N-[(1S)-1-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-phenylethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	491.31/ 1.23 (B)
278		N-[(1S)-1-(Aminocarbonyl)-2-phenylethyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	452.25/ 1.21 (B)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

279		N-[(1S)-1-[(2-cyanoethyl)amino]carbonyl]-2-phenylethyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	505.29/ 1.14 (C)
280		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[(2R)-tetrahydro-2-furanyl]methyl]-1H-indazole-3-carboxamide	389.26/ 1.10 (B)
281		N-[2-(2,6-Dimethylphenoxy)-1-methylethyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	467.50/ 1.48 (B)
282		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[(2R)-2-phenylpropyl]-1H-indazole-3-carboxamide	423.24/ 1.33 (B)
283		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[(2S)-2-phenylpropyl]-1H-indazole-3-carboxamide	423.24/ 1.32 (B)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

284		N-[2-(Dimethylamino)-1,1-dimethylethyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide]	404.30/ 0.87 (B)
285		N-[(1,1'-Biphenyl)-3-ylmethyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide]	471.26/ 1.58 (B)
286		N-[2-(2,4-Dimethylphenylethyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide]	437.27/ 1.56 (B)
287		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-N-[(1S)-1-phenylpropyl]-1H-indazole-3-carboxamide	467.26/ 1.40 (B)
288		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-N-[(1R)-1-phenylpropyl]-1H-indazole-3-carboxamide	423.25/ 1.40 (B)
289		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-N-[4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)phenyl]methyl]-1H-indazole-3-carboxamide	423.25/ 1.31 (B)

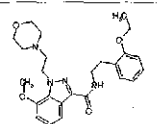
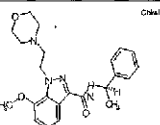
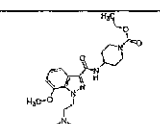
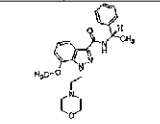
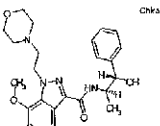
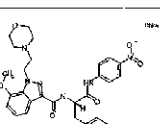
WO 01/58869

PCT/US01/04131

290		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-N-[(2-(trifluoromethoxy)phenyl)methyl]-1H-indazole-3-carboxamide	479.21/ 1.48 (B)
291		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-N-[(2S)-tetrahydro-2-furanyl)methyl]-1H-indazole-3-carboxamide	479.21/ 1.10 (B)
292		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-N-phenyl(2-pyridinyl)methyl]-1H-indazole-3-carboxamide	389.25/ 1.18 (B)
293		7-Methoxy-N-(1-methyl-1-phenylethyl)-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	423.24/ 1.37 (B)
294		N-[(1R,2S)-2-(Aminocarbonyl)cyclohexyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	430.25/ 1.19 (B)
295		7-Methoxy-N-[2-(methylamino)-2-oxoethyl]-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	376.23/ 0.84 (B)

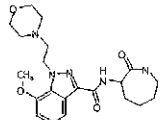
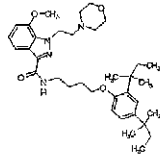
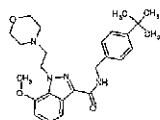
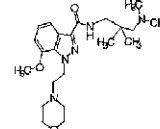
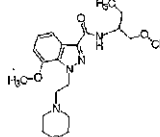
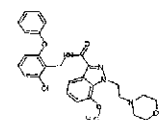
WO 01/58869

PCT/US01/04131

296		N-[2-(2-Ethoxyphenyl)ethyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	453.26/ 1.39 (S)
297		4-[[[7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-yl]carbonyl]amino]-1-piperidinecarboxylic acid ethyl ester	460.27/ 1.29 (B)
298		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[(1R)-1-phenylethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	409.25/ 1.33 (B)
299		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[(1S)-1-phenylethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	409.24/ 1.32 (B)
300		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[(1R,2S)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	439.24/ 1.29 (B)
301		N-(Hexahydro-2-oxo-1H-azepia-3-yl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	416.23/ 1.15 (R)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

302		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[(1S)-1-[[[4-nitrophenyl]amino]carbonyl]-2-phenylethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	573.24/ 1.57 (B)
303		N-[4-[2,4-Bis(1,1-dimethylethyl)phenoxy]butyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	593.33/ 2.12 (B)
304		N-[[4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl]methyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	451.28/ 1.62 (B)
305		N-[3-(Dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	418.28/ 0.83 (B)
306		7-Methoxy-N-[1-(methoxymethyl)propyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	391.25/ 1.15 (B)
307		N-[[2-Chloro-6-phenoxyphenyl]methyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	521.17/ 1.64 (B)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

308		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-N-(2-phenoxyethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	425.21/ 1.35 (B)
309		N-(Cyclopropylmethyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-N-propyl-1H-indazole-3-carboxamide	401.28/ 1.38 (B)
310		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-N-((3-nitrophenyl)methyl)-1H-indazole-3-carboxamide	440.19/ 1.30 (B)
311		N-([4-(Dimethylamino)phenyl]methyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	438.25/ 0.91 (B)
312		N-([4-(Aminosulfonyl)phenyl]methyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	474.19/ 1.25 (B)
313		N-(5-Hydroxy-1,5-dimethylhexyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	433.28/ 1.26 (B)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

314		N-(2-Cyanoethyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	358.21/ 0.92 (B)
315		7-Methoxy-N-[2-methyl-1-(1-methylethyl)propyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	403.29/ 1.43 (B)
316		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-(tetrahydro-1,1-dioxo-3-thienyl)-1H-indazole-3-carboxamide	423.17/ 0.95 (B)
317		N-(2-Ethoxyethyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	377.25/ 1.09 (B)
318		N-[2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)ethyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	453.32/ 1.36 (B)
319		7-Methoxy-N-[2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)ethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	413.24/ 0.80 (B)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

320		7-Methoxy-N-[2-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)ethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	413.24/ 0.81 (B)
321		7-Methoxy-N-[4-methylphenyl]ethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	409.23/ 1.38 (B)
322		N-[2-(Diethylamino)ethyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	404.28/ 0.48 (B)
323		N-[2-(2-Chlorophenyl)ethyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	443.18/ 1.46 (B)
324		7-Methoxy-N-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	439.23/ 1.37 (B)
325		7-Methoxy-N-[2-(4-methylphenyl)ethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	423.24/ 1.47 (B)
326		N-[3-(Diethylamino)propyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	418.27/ 0.84 (B)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

327		N-[(2,5-Difluorophenyl)methyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	431.18/ 1.35 (B)
328		N-[2-[4-(Aminosulfonyl)phenyl]ethyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	488.17/ 1.26 (B)
329		N-(trans-4-Hydroxycyclohexyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	403.24/ 1.02 (B)
330		N-(1H-Benzimidazol-2-ylbutyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	435.21/ 1.07 (B)
331		N-(2,3-Dimethylcyclohexyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	415.27/ 1.52 (B)
332		7-Methoxy-N-[2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)ethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	416.26/ 0.84 (B)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

333		N-[(1-Ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	416.26/ 0.86 (B)
334		7-Methoxy-N-[3-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)propyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	430.24/ 1.06 (B)
335		N-[1-(Hydroxycyclohexyl)methyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	417.24/ 1.29 (B)
336		N-[2-(4-Chlorophenyl)-1-(hydroxymethyl)ethyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	473.20/ 1.44 (B)
337		N-[(1R)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	405.26/ 1.28 (B)
338		7-Methoxy-N-(2-methoxyethyl)-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-propyl-1H-indazole-3-carboxamide	405.26/ 1.22 (B)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

339		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-(2-thienylmethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	401.18/ 1.23 (B)
340		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-(2-pyridinylmethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	396.22/ 0.80 (B)
341		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-(3-pyridinylmethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	396.23/ 0.79 (B)
342		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-1H-indazole-3-carboxamide	478.28/ 1.05 (B)
343		N-(1,2-Diphenylethyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	485.25/ 1.56 (B)
344		N-[(1S,2S)-2-Hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	439.22/ 1.30 (B)

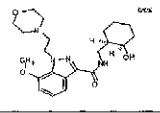
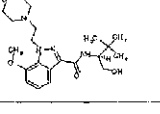
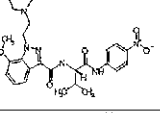
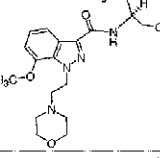
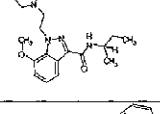
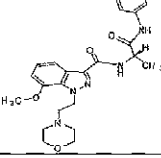
WO 01/58869

PCT/US01/04131

345		N-[(2,4-Dichlorophenyl)methyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	463.14/ 1.56 (B)
346		7-Methoxy-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	425.20/ 1.33 (B)
347		7-Methoxy-N-[(2-methylphenyl)methyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	409.22/ 1.35 (B)
348		N-[(3,4-Dimethoxyphenyl)methyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	455.19/ 1.21 (B)
349		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[(3-(trifluoromethyl)phenyl)methyl]-1H-indazole-3-carboxamide	463.20/ 1.49 (B)
350		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[(1S)-1-(2-naphthalenyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	459.24/ 1.34 (B)

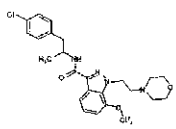
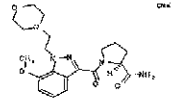
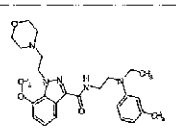
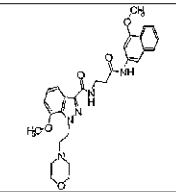
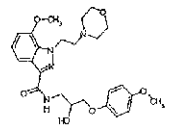
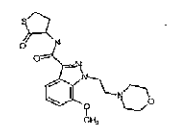
WO 01/58869

PCT/US01/04131

351		N-[(1R,2R)-2-(Hydroxycyclohexyl)methyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	417.24/ 1.27 (B)
352		N-[(1S)-1-(Hydroxymethyl)-2,2-dimethylpropyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	405.26/ 1.24 (B)
353		7-Methoxy-N-[(1S)-2-methyl-1-[[4-(nitrophenyl)amino]carbonyl]propyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	525.21/ 1.48 (B)
354		7-Methoxy-N-[(1S)-3-methyl-1-[[4-(nitrophenyl)amino]carbonyl]butyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	539.23/ 1.56 (B)
355		7-Methoxy-N-[(1S)-1-methylpropyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	361.24/ 1.18 (B)
356		N-[2-(4-Chlorophenyl)-1-methylethyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	457.20/ 1.55 (B)

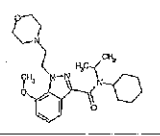
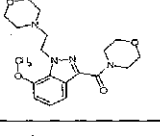
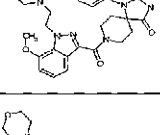
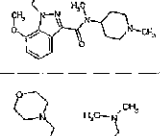
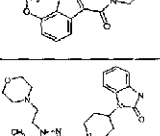
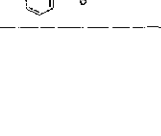
WO 01/58869

PCT/US01/04131

357		7-Methoxy-N-[(1S)-2-[(4-methoxy-2-naphthyl)amino]-1-methyl-2-oxoethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	532.21/ 1.59 (B)
358		1-[[7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-yl]carbonyl]-L-prolinamide	402.23/ 0.90 (B)
359		N-[2-[Ethyl(3-methylphenyl)amino]ethyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	466.30/ 1.16 (B)
360		7-Methoxy-N-[3-[(4-methoxy-2-naphthyl)amino]-3-oxopropyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	532.22/ 1.52 (B)
361		N-[2-Hydroxy-3-(4-methoxyphenoxy)propyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	485.24/ 1.30 (B)
362		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-(tetrahydro-2-oxo-3-thienyl)-1H-indazole-3-carboxamide	405.18/ 1.03 (B)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

363		N-Cyclohexyl-7-methoxy-N-(1-methyl-4-morpholinyl)ethyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	429.30/ 1.57 (B)
364		4-[[7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazol-3-yl]carbonyl]morpholine	375.24/ 0.95 (B)
365		7-[[7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazol-3-yl]carbonyl]-1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-one	519.25/ 1.30 (B)
366		7-Methoxy-N-(1-methyl-4-piperidinyl)-N-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	416.27/ 0.72 (B)
367		N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-ethyl-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	404.29/ 0.78 (B)
368		4-(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzotriazol-1-yl)-1-[[7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazol-3-yl]carbonyl]piperidine	505.24/ 1.26 (B)

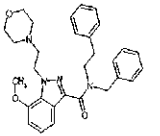
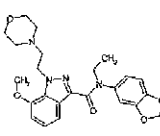
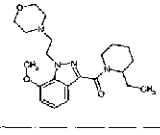
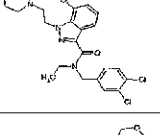
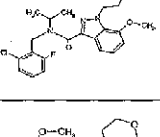
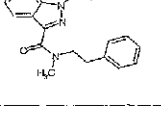
WO 01/58869

PCT/US01/04131

369		7-Methoxy-N-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-propyl-1H-indazole-3-carboxamide	361.27/ 1.14 (B)
370		1-[[7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazol-3-yl]carbonyl]-4-(phenylmethyl)piperidine	463.29/ 1.37 (B)
371		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-propyl-N-[2-(2-pyridinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	452.29/ 0.92 (B)
372		4-[[7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazol-3-yl]carbonyl]-1-(4-methoxyphenyl)-2-methylpiperazine	494.28/ 1.06 (B)
373		7-Methoxy-N-[2-(1-methoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	467.29/ 1.42 (B)
374		N-Butyl-N-ethyl-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	389.28/ 1.37 (B)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

375		7-Methoxy-1-[(2-(4-morpholinyl)ethyl)]-N-(phenylmethyl)-N-(2-phenylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	499.26/ 1.64 (B)
376		N-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-N-ethyl-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	453.23/ 1.32 (B)
377		2-Ethyl-1-[[7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-yl]carbonyl]piperidine	401.28/ 1.35 (B)
378		N-[(4-Chlorophenyl)methyl]-N-ethyl-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	491.15/ 1.60 (B)
379		N-[(2-Chloro-6-fluorophenyl)methyl]-7-methoxy-N-(1-methylethyl)-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	489.20/ 1.53 (B)
380		7-Methoxy-N-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-(2-phenylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	423.24/ 1.35 (B)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

381		N-Ethyl-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-(2-phenoxyethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	453.33/ 1.35 (B)
382		(2S)-2-(Methoxymethyl)-1-[(7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazol-3-yl)carbonyl]pyrrolidine	403.25/ 1.14 (B)
383		Hexahydro-1-[(7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazol-3-yl)carbonyl]-4-methyl-1H-1,4-diazepine	402.27/ 0.71 (B)
384		N-Ethyl-N-(1-ethyl-3-pyrrolidinyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	430.32/ 0.75 (B)
385		N-Ethyl-7-methoxy-N-[(2-methylphenyl)methyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	437.25/ 1.47 (B)
386		1-[(7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazol-3-yl)carbonyl]-4-(phenylmethyl)piperazine	464.29/ 0.92 (B)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

387		N-Ethyl-7-methoxy-N-[2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	481.28/ 1.46 (B)
388		7-Methoxy-N-methyl-1-[2-(4-morpholinylethyl)-N-[2-(2-pyridinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	424.23/ 0.72 (B)
389		7-Methoxy-N-(1-methylethyl)-1-[2-(4-morpholinylethyl)-N-(phenylmethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	437.25/ 1.44 (B)
390		N-Ethyl-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-N-(phenylmethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	423.23/ 1.38 (B)
391		1-Ethyl-4-[[7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazol-3-yl]carbonyl]piperazine	402.27/ 0.68 (B)
392		N-[[4-(Dimethylamino)phenyl]methyl]-7-methoxy-N-(1-methylethyl)-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	480.30/ 1.03 (B)
393		N-Ethyl-7-methoxy-N-(2-methoxyethyl)-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	394.26/ 1.08 (B)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

394		N-[(2-Chlorophenyl)methyl]-N-ethyl-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	457.49/ 1.56 (C)
395		7-Methoxy-N-(2-methoxyphenyl)-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	411.21/ 1.46 (B)
396		N-[(1,1'-Biphenyl)-2-yl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	457.25/ 1.62 (B)
397		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-phenyl-1H-indazole-3-carboxamide	381.24/ 1.36 (B)
398		2-[[7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-yl]carbonylamino]benzoic acid methyl ester	439.25/ 1.60 (B)
399		7-Methoxy-N-(3-methoxyphenyl)-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	411.20/ 1.39 (B)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

400		7-Methoxy-N-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	411.21/ 1.34 (B)
401		N-(6-Benzothiazolyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	436.19/ 1.37 (B)
402		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-N-(2,4,6-trimethylphenyl)-1H-indazole-3-carboxamide	423.25/ 1.41 (B)
403		N-(1-Acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	464.27/ 1.32 (B)
404		N-(2,6-Dimethoxyphenyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	441.24/ 1.15 (B)
405		N-(2,5-Dimethylphenyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	409.27/ 1.44 (B)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

406		7-Methoxy-N-(2-methoxy-5-methylphenyl)-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	425.26/ 1.59 (E)
407		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-N-(2-(p-tolylmethyl)phenyl)-1H-indazole-3-carboxamide	471.30/ 1.60 (B)
408		N-(3,5-Dimethylphenyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	409.23/ 1.55 (B)
409		N-(2,4-Dimethylphenyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	409.27/ 1.43 (E)
410		N-(2,3-Dimethylphenyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	409.25/ 1.39 (B)
411		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-N-(3-pyridinyl)-1H-indazole-3-carboxamide	382.27/ 0.94 (E)

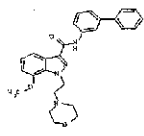
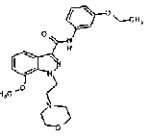
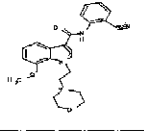
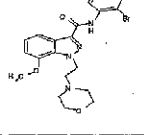
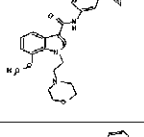
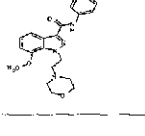
WO 01/58869

PCT/US01/04131

412		7-Methoxy-N-(2-methyl-1-naphthalenyl)-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	445.25/ 1.29 (B)
413		7-Methoxy-N-(4-methyl-2-pyridinyl)-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	396.26/ 0.97 (C)
414		7-Methoxy-N-(6-methyl-2-pyridinyl)-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	396.26/ 1.29 (B)
415		N-(2-Chloro-6-methylphenyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	429.18/ 1.41 (B)
416		7-Methoxy-N-(2-methoxy-6-methylphenyl)-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	425.27/ 1.36 (B)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

417		N-([1,1'-Biphenyl]-3-yl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	457.31/ 1.70 (E)
418		N-(3-Ethoxyphenyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	425.19/ 1.49 (B)
419		N-(2-Cyanophenyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	406.20/ 1.37 (B)
420		N-(2-Bromophenyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	439.10/ 1.52 (B)
421		N-(3-Cyanophenyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	406.21/ 1.40 (B)
422		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[4-(4-pyridinylmethyl)phenyl]-1H-indazole-3-carboxamide	472.26/ 1.10 (B)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

423		N-(2-Ethylphenyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	409.24/ 1.42 (D)
424		7-Methoxy-N-[3-(1-methylethoxy)phenyl]-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	439.29/ 1.56 (E)
425		N-(3-Bromophenyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	459.10/ 1.59 (B)
426		7-Methoxy-N-(2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl)-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	426.22/ 1.16 (B)
427		7-Methoxy-N-(3-methyl-2-pyridinyl)-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	396.23/ 0.93 (B)
428		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-N-(4-pyridinyl)-1H-indazole-3-carboxamide	382.22/ 0.97 (B)

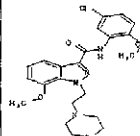
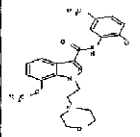
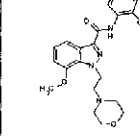
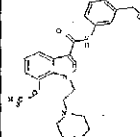
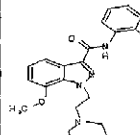
WO 01/58869

PCT/US01/04131

429		7-Methoxy-N-[4-(5-methyl-2-pyridinyl)-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazol-3-carboxamide	392.22/ 1.14 (B)
430		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-(2-pyridinyl)-1H-indazole-3-carboxamide	382.21/ 1.08 (B)
431		N-[5-(Acetylamino)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazol-3-yl]carbonyl-L-phenylalanine methyl ester	524.29/ 1.17 (C)
432		N-[7-Methoxy-5-[(methylsulfonyl)amino]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazol-3-yl]carbonyl-L-phenylalanine methyl ester	560.31/ 1.14 (C)
433		N-[5-Amino-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazol-3-yl]carbonyl-L-phenylalanine methyl ester	482.32/ 0.93 (C)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

434		N-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	445.30/ 1.51 (C)
435		N-(2-Chloro-5-methylphenyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	429.26/ 1.49 (C)
436		N-(2,5-Dichlorophenyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	449.25/ 1.57 (C)
437		N-(3-Ethylphenyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	409.32/ 1.42 (C)
438		N-(2-Chlorophenyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	415.24/ 1.37 (C)

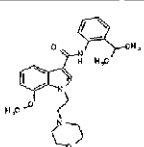
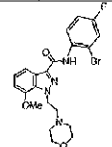
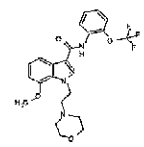
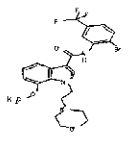
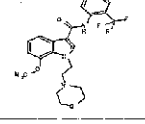
WO 01/58869

PCT/US01/04131

439		N-(4-Fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	467.35/ 1.34 (C)
440		N-(4-Fluorophenyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	399.30/ 1.27 (C)
441		7-Methoxy-1-[2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-N-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	465.35/ 1.50 (C)
442		7-Methoxy-N-[2-methyl-6-(1-methylethyl)phenyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	437.38/ 1.33 (C)
443		N-[2-Chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	483.31/ 1.59 (C)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

444		7-Methoxy-N-[2-(1-methyl-1H-indazol-3-yl)phenyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	423.34/ 1.34 (C)
445		N-[2-Bromo-4-fluorophenyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	477.27/ 1.39 (C)
446		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indazole-3-carboxamide	465.32/ 1.43 (C)
447		N-[2-Bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	529.17/ 1.63 (C)
448		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-indazole-3-carboxamide	449.28/ 1.35 (C)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

449		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-N-(2-propylphenyl)-1H-indazole-3-carboxamide	423.30/ 1.39 (C)
450		N-(2,3-Dichlorophenyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	449.19/ 1.53 (C)
451		N-[2-(1,1-Dimethylethyl)-6-methylphenyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	451.36/ 1.38 min, C
452		7-Methoxy-N-[2-[(methylthio)methyl]-6-(trifluoromethyl)phenyl]-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	509.24/ 1.28 (C)
453		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-N-(2-(1-piperidinyl)phenyl)-1H-indazole-3-carboxamide	464.36/ 1.31 (C)
454		N-(4-Ethyl-2-pyridinyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	410.26/ 1.09 (C)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

455		N-(2-Bromo-5-methylphenyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	475.21/ 1.52 (C)
456		N-(4,6-Dimethyl-2-pyridinyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	410.26/ 1.07 (C)
457		N-(6-Ethyl-2-pyridinyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	410.23/ 1.31 (B)
458		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[2-(4-morpholinyl)phenyl]-1H-indazole-3-carboxamide	466.27/ 1.52 (B)
459		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[2-(1H-pyrrol-1-yl)phenyl]-1H-indazole-3-carboxamide	446.23/ 1.35 (B)
460		N-(2-Ethoxyphenyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	425.23/ 1.34 (B)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

461		N-(2-Fluorophenyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	399.21/ 1.37 (B)
462		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[2-(4-morpholinyl)-5-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-indazole-3-carboxamide	534.22/ 1.72 (B)
463		N-(2,6-Dimethyl-4-pyridinyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	411.23/ 1.08 (B)
464		N-(6-Amino-2-pyridinyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	397.28/ 1.06 (B)
465		N-(2,6-Dibromo-4-fluorophenyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	557.11/ 1.24 (C)
466		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-(6-propyl-2-pyridinyl)-1H-indazole-3-carboxamide	424.29/ 1.30 (C)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

467		N-(2-(1,1-Dimethylethyl)phenyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	437.32/ 1.40 (C)
468		N-(2,6-Dibromophenyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	539.08/ 1.17 (C)
469		N-(2,6-Dichlorophenyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	449.18/ 1.15 (C)
470		N-(2,6-Dichloro-3-methylphenyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	463.21/ 1.26 (C)
471		N-(2,6-Diethylphenyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	437.30/ 1.31 (C)
472		7-Methoxy-N-[2-methyl-6-(phenylmethoxy)phenyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	501.30/ 1.40 (C)

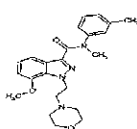
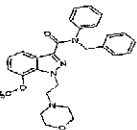
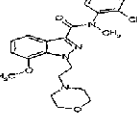
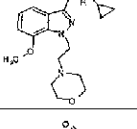
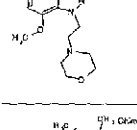
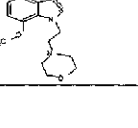
WO 01/58869

PCT/US01/04131

473		7-Methoxy-N-[6-(methoxymethyl)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	441.28/ 1.16 (C)
474		N-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	411.26/ 1.04 (C)
475		7-Methoxy-N-(3-methylphenyl)-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	395.28/ 1.33 (C)
476		7-Methoxy-N-(2-methylphenyl)-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	395.27/ 1.20 (C)
477		N-Ethyl-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-phenyl-1H-indazole-3-carboxamide	409.27/ 1.20 (C)
478		7-Methoxy-N-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-phenyl-1H-indazole-3-carboxamide	395.33/ 1.11 (C)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

479		7-Methoxy-N-methyl-N-(3-methylphenyl)-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	409.33/ 1.22 (C)
480		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-phenyl-N-(phenylmethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	471.41/ 1.42 (C)
481		N-(2-Chlorophenyl)-7-methoxy-N-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	429.28/ 1.22 (C)
482		N-Cyclopropyl-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	359.23/ 1.58 (A)
483		N-Cyclobutyl-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	361.25/ 1.89 (A)
484		7-Methoxy-N-[(1R)-1-methylpropyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	375.29/ 1.94 (A)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

485		N-(2,2-Dimethylpropyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	375.29/ 2.23 (A)
486		N-(1,1-Dimethylpropyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	375.30/ 2.24 (A)
487		N-Cyclohexyl-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	389.28/ 2.33 (A)
488		N-(3,3-Dimethylbutyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	389.28/ 2.24 (A)
489		7-Methoxy-N-(2-methylcyclohexyl)-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	401.28/ 2.46 (A)
490		N-(Cyclohexylmethyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	425.27/ 2.59 (A)

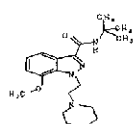
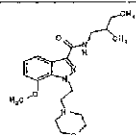
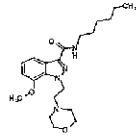
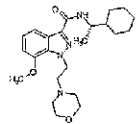
WO 01/58869

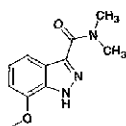
PCT/US01/04131

491		N-(Cyclopropylmethyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	375.28/ 1.87 (A)
492		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-N-pentyl-1H-indazole-3-carboxamide	361.26/ 2.38 (A)
493		N-Butyl-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	347.23/ 2.08 (A)
494		N-(Cyclopentyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	373.60/ 2.07 (A)
495		N-Ethyl-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	339.26/ 1.52 (A)
496		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-N-propyl-1H-indazole-3-carboxamide	347.23/ 1.77 (A)

WO 01/58869

PCT/US01/04131

497		N-(1-(2-dimethylethyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	361.27/ 2.03 (A)
498		7-Methoxy-N-(2-methylbutyl)-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	357.29/ 2.27 (A)
499		N-Hexyl-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	389.28/ 2.66 (A)
500		N-[(1S)-1-Cyclohexylethyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	415.31/ 2.70 (A)

Example 501

5

The above compound was prepared following the procedures previously described.

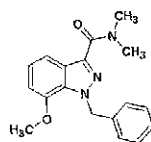
10

Example 502

-166-

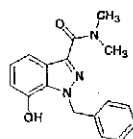
WO 01/58869

PCT/US01/04131



To a suspension of Example 501 (0.5 g, 2.28 mmol) in CH₃CN (5mL) was
 5 added K₂CO₃ (0.945 g, 6.85 mmol) and benzyl bromide (285 μ L, 2.39 mmol) and the
 mixture was heated to reflux for 2h. After cooling to RT, CH₂Cl₂ (30mL) was added
 and the mixture filtered. The solvent was removed in *vacuo* and the residue
 crystallized from Et₂O/Hexane to give the compound of Example 502 as a pure
 product (610 mg, 86.6%). HPLC ret. t: 3.247min (A).

10

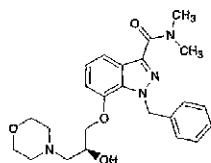
Example 503

15

To the compound of Example 502 (1.42 g, 4.59 mmol) dissolved in CH₂Cl₂
 (30mL) was added slowly BBr₃ (20 mL, 1M solution in CH₂Cl₂) at RT. The reaction
 was stirred for 3h then slowly added to a stirred mixture of ice water and CH₂Cl₂.
 The pH of the mixture was adjusted to 3 with 1N NaOH, and the layers were
 20 separated. The aqueous layer was extracted twice more with CH₂Cl₂ and then dried
 over MgSO₄. After removal of the solvent, the residue was purified by column
 chromatography on silica gel with CH₂Cl₂ followed by 20%EtOAc/CH₂Cl₂ to give
 592 mg (43.7%) of the above compound. HPLC ret. t: 2.883 min (A).

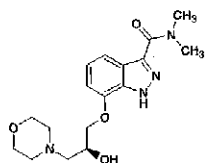
WO 01/58869

PCT/US01/04131

Example 504

- 5 To the compound of Example 503 (787 mg, 2.67 mmol) dissolved in EtOH (30mL) was added K_2CO_3 (9.2 g, 66.6 mmol) followed by a portion wise addition of (R)-(-)-epichlorohydrin (4.2 mL, 53.4 mmol) at RT over a 3h period. To the reaction was added CH_2Cl_2 and the mixture filtered. The solvent was removed *in vacuo* and the residue dissolved in THF (4mL) followed by the addition of morpholine (4mL).
- 10 The reaction mixture was then heated to 60°C. When done, the reaction was poured into saturated brine and extracted twice with EtOAc. The EtOAc was dried over $MgSO_4$ and then the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography with EtOAc and 2%MeOH/EtOAc to give the above compound (990 mg, 84.6%) as a thick oil. HPLC ret t: 1.9 min (A).

15

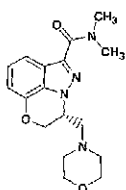
Example 505

- 20 The compound of Example 504 (990 mg, 2.26 mmol) was hydrogenated in MeOH (20mL) and concentrated HCl (2mL) with moist $Pd(OH)_2/C$ under 50psi H_2 for 12h. The mixture was filtered and the solvent removed *in vacuo*. To the residue

WO 01/58869

PCT/US01/04131

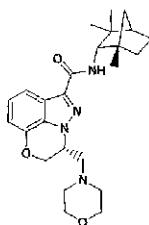
was added saturated NaHCO_3 and extracted 4 times with CH_2Cl_2 , dried over MgSO_4 and rotavaped to give the above compound (678 mg, 86%). HPLC ret. t: 1.37 min (A).

Example 506

5

To Example 505 (600 mg, 1.72 mmol) dissolved in THF (15mL) cooled in an ice bath was added PPh_3 (994 mg, 3.79 mmol) followed by DEAD (623 μL , 3.96 mmol). The ice bath was removed and the reaction stirred for 15 min. The reaction was diluted with EtOAc and extracted twice with 1N HCl. The HCl layer was washed with EtOAc then neutralized with 1N NaOH, saturated with NaCl and extracted 3 times with EtOAc. After drying with MgSO_4 , the solvent was removed and the residue dissolved in CH_2Cl_2 followed by the addition of 4N HCl in dioxane. The HCl salt was filtered with CH_2Cl_2 rinse to give the above compound (436 mg, 69% as HCl salt). HPLC ret. t: 1.376 min (A).

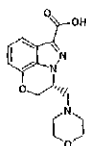
15

Example 507

WO 01/58869

PCT/US01/04131

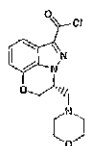
A.



5

To Example 506 (405 mg, 1.1 mmol) in IPA (2 mL) was added water (130 μ L) and KOH (180 mg, 3.2 mmol). The mixture was heated to 90°C for 12h then cooled in ice neutralized with 4N HCl/dioxane and filtered. The IPA was removed in vacuo and the residue dissolved in CH_2Cl_2 , filtered, and the product precipitated with
 10 hexane to give 277.5 mg (83%) of compound A, above. HPLC ret. t: 1.48 min (A).

15 B.



To a suspension of compound from step A (250 mg, 0.825 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) was added oxalyl chloride (288 μ L, 3.3 mmol) followed by 1 drop of DMF. The reaction was stirred for 15 min then Et_2O (40mL) was added and the product
 20 filtered to give 276 mg (93.5%) of the above compound B as the HCl salt.

C. Example 507

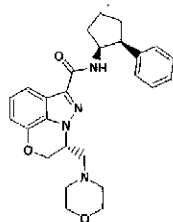
To compound B (80 mg, 0.22 mmol) in THF (1 mL) was added TEA (124 μ L, 0.89 mmol) followed by fenchel amine HCl (41.7 mg, 0.22 mmol). When done the

WO 01/58869

PCT/US01/04131

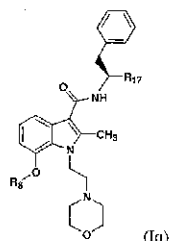
solvent was removed *in vacuo*, 1N NaOH was added and extracted three times with CH_2Cl_2 . After drying over MgSO_4 , the solvent was removed and the residue purified by column chromatography on silica gel with 25%EtOAc/Hexane to give Example 507 (58.2 mg, 60%). MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 439, ret. t: 3.229 min (A).

5

Example 508

To Example 507 (50 mg, 0.14 mmol) in THF (1mL) was added TEA (78 μL , 0.56 mmol) followed by *cis*-2-phenylcyclopentylamine (22.5 mg, 0.22 mmol). When done, the solvent was removed in *vacuo*, and 1N NaOH was added and extracted 3 times with CH_2Cl_2 . After drying over MgSO_4 , the solvent was removed and the residue purified by column chromatography on silica gel with 25%EtOAc/Hexane to give Example 508 (23 mg, 37%). MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 447, ret. t: 2.912min (A).

15

Examples 509-513

-171-

WO 01/58869

PCT/US01/04131

Compounds of Examples 509-513 having the formula (Iq) wherein R_8 and R_{17} have the values listed in Table 12, were prepared following the procedures previously described above for Examples 202-500.

TABLE 12

EXAMPLE NO.	R_8	R_{17}	DATA MS (M+H)/ HPLC ret. t. (min) and conditions
509	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CO_2Me$	536.5/3.83 (A)
510	$-(CH_2)_2CH_3$	$-CO_2Me$	508.35/3.45 (A)
511	H	$-CO_2Me$	466.4/2.94 (A)
512	$-CH_2CH_3$	$-CO_2Me$	494.4/3.21 (A)
513	$-CH_3$	$-CN$	447.3/2.84 (A)

Examples 514-515

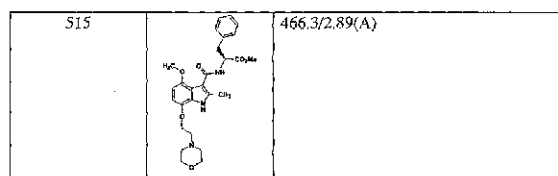
Compounds of Examples 514-515 were prepared following the procedures previously described above for Examples 202-500.

TABLE 13

EXAMPLE NO.	STRUCTURE	DATA MS (M+H)/HPLC ret. t. (min) and conditions
514		480.2/3.20 (A)

WO 01/58869

PCT/US01/04131



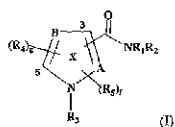
WO 01/58869

PCT/US01/04131

CLAIMS

We claim:

1. A method for treating a respiratory disease in a mammal comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of at least one compound, or salt or hydrate thereof, in which the at least one compound is a cannabinoid receptor modulator.
2. The method of claim 1 in which the at least one compound, or salt or hydrate thereof, is a CB2 receptor modulator for blocking or substantially blocking the activation of lung epithelial cells to treat the respiratory disease.
3. The method of claim 2, in which the respiratory disease is selected from chronic pulmonary obstructive disorder, emphysema, asthma, and bronchitis.
4. A method of treating a respiratory or non-respiratory leukocyte-activation associated disease in a mammal comprising administering to said mammal an effective amount of at least one cannabinoid receptor modulator having the formula (I):



or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof, in which:

A and B are selected from carbon and nitrogen so that ring X defines a pyrrole, pyrazole, or imidazole ring; wherein when A is nitrogen, the group -C(=O)NR₁R₂ is attached to atom C-3 and R₅ does not exist; and when A is carbon, one of the group -C(=O)NR₁R₂ and R₅ is attached to A and the other of -C(=O)NR₁R₂ and R₅ is attached to atom C-3; and when B is carbon, two R₄ groups attached to B and atom C-5, respectively, optionally form a fused 6-

WO 01/58869

PCT/US01/04131

- membered aryl or 6-membered heteroaryl having one heteroatom which is nitrogen, wherein said aryl or heteroaryl has three or four substituents R_6 ;
- f is 0 or 1;
- g is 1 or 2;
- 5 R_1 and R_2 are independently selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclo, or alkoxyalkyl; or R_2 together with R_1 or R_5 forms a five or six membered heterocyclo;
- R_7 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclo, or alkoxy; or forms
- 10 a heterocyclo with one of R_6 ;
- R_4 is attached to atom C-5 and optionally B and at each occurrence independent of each other R_4 is selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclo, hydroxy, alkoxy, amino, aminoalkyl, cyano,
- 15 halogen, alkylamide, $NR_9C(=O)R_9$, and $S(O)_6R_{10}$; or when B is carbon, optionally two R_4 groups taken together form a six-membered aryl or heteroaryl having three or four R_6 ;
- R_5 is attached to A or atom C-3 and is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkoxy, aryl, or heterocyclo; or
- 20 R_5 together with R_2 forms a heterocyclo;
- R_6 at each occurrence independent of each other R_6 is selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, cycloalkyl, substituted aryl, heterocyclo, hydroxy, alkoxy, amino, aminoalkyl, cyano, halogen, alkylamide, nitro, $NR_9C(=O)R_9$,
- 25 $S(O)_6R_{10}$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_9$, $-S(O)_2NR_9R_{10}$, $-C(=O)N(R_9)O(R_9)$, $-C(=O)NR_9R_9$, and $-OC(=O)R_{10}$; and/or one R_6 group together with R_3 forms a heterocyclo;
- R_8 and R_9 at each occurrence independent of each other R_8 and R_9 are selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted
- 30 alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, aryl, and heterocyclo; or R_8 and R_9 together form a three-to-eight membered heterocyclo; or R_8 together with R_{10} forms a three-to-eight membered heterocyclo; and

PCY/US01/04131

μ is 0, 1, 2 or 3.

5

10

A is nitrogen or CR_5 :

15 i is 2 or 3;

20 tetrahydroquinoline, triazaspirodecane, morpholine, piperidine, pyrrolidine,
and diazaphine;

25

R₅ is hydrogen, methyl, or ethyl; or R₅ together with R₂ forms a five or six membered heterocycle;

WO 01/58869

PCT/US01/04131

R₆ is attached to any available carbon atom of ring Y and at each occurrence independent of each other R₆ is selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkoxy, amino, aminoalkyl, cyano, and halogen, provided that only one R₆ is selected from amino and aminoalkyl;

5 R_{6a} is hydrogen, alkyl, alkoxy, or OR₁₃;

R₁₃ is hydrogen, C₁₋₆ alkyl, phenyl, benzyl, or the group -CH₂- which bonds to R₁₄ to form a six membered heterocyclo ring;

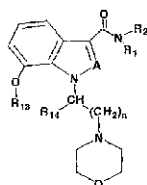
R₁₄ is hydrogen or when R₁₃ is -CH₂-, R₁₄ is a bond; and

n is 0, 1, 2 or 3.

10

6. The method of claim 4, in which the cannabinoid receptor modulator

has the formula:



or is a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof, in which:

15 A is nitrogen or CR₅;

R₁ is alkyl, substituted alkyl, aryl, or cycloalkyl;

R₂ is hydrogen or lower alkyl;

R₅ is hydrogen, methyl, or ethyl;

R₁₃ is hydrogen, C₁₋₆ alkyl, phenyl, benzyl, or the group -CH₂- which bonds to R₁₄ to

20

form a six membered heterocyclo ring;

R₁₄ is hydrogen or when R₁₃ is -CH₂-, R₁₄ is a bond; and

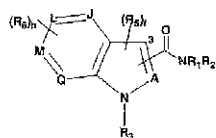
n is 1 or 2.

7. A compound having the formula:

25

WO 01/58869

PCT/US01/04131



or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof, in which:

- 5 A is carbon or nitrogen; wherein when A is nitrogen, the group $-C(=O)NR_1R_2$ is attached to atom C-3 and R_5 does not exist; and when A is carbon, one of the group $-C(=O)NR_1R_2$ and R_5 is attached to A and the other of $-C(=O)NR_1R_2$ and R_5 is attached to atom C-3;
- 10 Q is nitrogen or CR_{6a} and J, L, and M are carbon or nitrogen, provided that only one of J, L, M and Q is nitrogen;
- R_1 and R_2 are independently selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, cycloalkyl, aryl, and heterocyclo, wherein said heterocyclo has for its heteroatom or heteroatoms sulfur or at least one of nitrogen and oxygen; or R_2 together with R_1 forms a heterocycle that is unsaturated or
- 15 selected from optionally-substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, triazaspirodecane, morpholine, piperidine, pyrrolidine, and diazapine; or R_2 together with R_5 forms a five or six-membered heterocycle;
- R_3 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, aryl, heterocycle, or alkoxy; or forms a heterocycle with R_{6a} ;
- 20 R_5 is attached to A or atom C-3 and is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkoxy, or heterocycle; or R_5 together with R_2 forms a five to six membered heterocycle;
- 25 R_6 at each occurrence independent of each other R_6 is selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, cycloalkyl, heterocycle, hydroxy, alkoxy, amino, aminoalkyl, cyano, halogen, alkylamide, nitro, $NR_9C(=O)R_9$, $S(O)_{10}R_{10}$, $-C(=O)R_6$, $-CO_2R_6$, $-S(O)_2NR_9R_{10}$, $-C(=O)N(R_9)O(R_9)$, $-C(=O)NR_9R_9$, and $-OC(=O)R_{10}$, provided only one of said R_9 groups is selected from amino and aminoalkyl;

WO 01/58869

PCT/US01/04131

R_{6a} is selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkynyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, cycloalkyl, heterocyclo, hydroxy, alkoxy, cyano, halogen, alkylamide, nitro, $NR_8C(=O)R_9$, $S(O)_nR_{10}$, $-C(=O)R_8$, $-CO_2R_8$, $-S(O)_2NR_8R_{10}$, $-C(=O)N(R_8)O(R_9)$, $-C(=O)NR_8R_9$, and $-OC(=O)R_{10}$; or forms a six-membered heterocyclo with R_3 ;

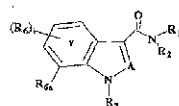
R_8 and R_9 at each occurrence selected independently are selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, aryl, or heterocyclo; or R_8 and R_9 together form a three-to-eight membered heterocyclo; or R_8 with R_{10} forms a three-to-eight membered heterocyclo; and

R_{10} at each occurrence independent of each other R_{10} is selected from alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, and substituted alkynyl, or forms a heterocyclo with R_8 ; and

n is 0, 1, 2 or 3.

15

8. The compound of claim 7 having the formula:



20 or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof, in which:

A is CR_5 or nitrogen;

R_1 is alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, cycloalkyl, aryl, or a heterocyclo having as its heteroatom or heteroatoms sulfur or at least one of oxygen and nitrogen; or R_1 together with R_2 forms a heterocyclo that is unsaturated or selected from optionally-substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, triazaspirodecane, morpholine, piperidine, pyrrolidine, and diazapine;

R_2 is hydrogen, lower alkyl, or phenyl, or forms a heterocyclo with R_1 that is unsaturated or selected from optionally-substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, triazaspirodecane, morpholine, piperidine, pyrrolidine,

30

WO 01/58869

PCT/US01/04131

and diazapine; or R_2 together with R_5 forms a five or six-membered heterocycle;

R_4 is hydrogen, $-(CHR_{14})_n-(CH_2)_n-Z$, or $-O-(CH_2)_n-Z$;

R_5 is hydrogen, methyl, or ethyl; or R_5 together with R_2 forms five or six membered heterocycle;

R_6 is attached to any available carbon atom of ring Y and at each occurrence independent of each other R_6 is selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkoxy, nitro, and halogen;

R_{6a} is hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, or alkoxy, or forms a six-membered heterocycle with R_{14} ;

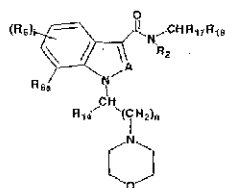
R_{14} is hydrogen or forms a six-membered heterocycle with R_{6a} ;

Z is hydrogen, CO_2H , amino, aminoalkyl, alkylamide, alkoxy, heterocycle, aryl, or cycloalkyl;

i is 3; and

n is 0, 1, 2, 3, or 4.

9. The compound according to claim 8, having the formula:



or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, in which

R_2 is hydrogen, methyl, ethyl, propyl, or phenyl, or forms a six-membered heterocycle with R_5 ;

R_6 at each occurrence independent of each other R_6 is selected from hydrogen, C_{1-4} alkyl, alkoxy, nitro, and halogen;

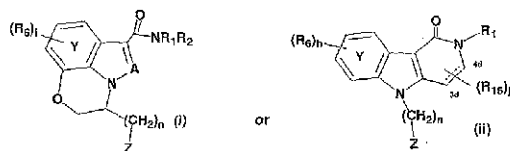
R_{6a} is hydrogen, C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, or C_{1-6} alkoxy, or forms a six-membered heterocycle with R_{14} ;

WO 01/58869

PCT/US01/04131

- R₁₇ and R₁₈ (i) independently of each other are (CR₂₁R₂₂)_s-W, or (ii) together form aryl, heterocyclo, cycloalkyl or bicycloalkyl optionally substituted with one to four groups selected from C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, aryl, cycloalkyl, and heteroaryl;
- 5 W at each occurrence is selected from hydrogen, alkyl, alkylamide, aminoalkyl, alkylthio, alkoxy, hydroxy, cyano, -CO₂R₁₉, -C(=O)R₁₉, -C(=O)N(R₁₉)O(R₂₀), -NR₁₉(C=O)R₂₀, aryl, cycloalkyl, and heterocyclo having as its heteroatom or heteroatoms sulfur or at least one of oxygen and nitrogen;
- R₁₉ and R₂₀ are selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl,
- 10 alkenyl, substituted alkenyl, cycloalkyl, aryl, and heterocyclo;
- R₂₁ and R₂₂ are independently hydrogen, alkyl, hydroxy, or hydroxyalkyl;
- n is 1 or 2; and
- s is 0, 1, 2, 3 or 4.
- 15 10. The compound according to claim 9, or a pharmaceutically-acceptable salt or hydrate thereof, in which:
- R₂ is hydrogen;
- R₃ is hydrogen, methyl, or ethyl;
- R₁₄ is hydrogen;
- 20 R₁₇ is benzyl and R₁₈ is CO₂R₁₉; or R₁₇ and R₁₈ together form a five-to-eight membered cycloalkyl or bicycloalkyl optionally substituted with one to four C₁₋₄alkyl;
- R₁₉ is hydrogen or C₁₋₄alkyl; and
- n is 1.

- 25 11. The compound of claim 7 having the formula (i) or (ii):



or a pharmaceutically-acceptable salt or hydrate thereof, in which

WO 01/58869

PCT/US01/04131

A is CR₅ or nitrogen;

Z is hydrogen, alkoxy, amino, aminoalkyl, alkylamide, or heterocyclo;

R₁ is alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, cycloalkyl, or aryl;R₂ is hydrogen, methyl, ethyl, or propyl;5 R₃ is hydrogen, methyl, or ethyl;R₆ is attached to any available carbon atom of ring Y and at each occurrence independent of each other R₆ is selected from hydrogen, alkyl, alkoxy, nitro, and halogen;R₁₅ at each occurrence is hydrogen, halogen, alkyl, or cyano;

10 the bond linking atom C-3d and C-4d is a single or double bond;

h is 4;

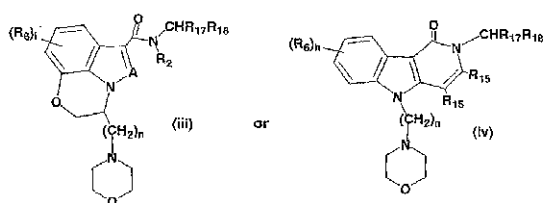
i is 3;

j is 2 or 4; and

n is 1, 2, or 3.

15

12. The compound of claim 11 having the formula (iii) or (iv):



20

or a pharmaceutically-acceptable salt or hydrate thereof, in which

R₁₇ and R₁₈ (i) independently of each other are (CR₂₁R₂₂)_k-W, or (ii) together form aryl, heterocyclo, cycloalkyl or bicycloalkyl optionally substituted with one to four groups selected from C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, aryl, cycloalkyl, and heteroaryl;

25

W at each occurrence is selected from hydrogen, alkyl, alkylamide, aminoalkyl, alkylthio, alkoxy, hydroxy, cyano, -CO₂R₁₉, -C(=O)R₁₉, -C(=O)N(R₁₉)O(R₂₀),

WO 01/58869

PCT/US01/04131

-NR₁₉(C=O)R₂₀, aryl, cycloalkyl, and heterocyclo having as its heteroatom or heteroatoms sulfur or at least one of oxygen and nitrogen; and

R₁₉ and R₂₀ are selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, cycloalkyl, aryl, and heterocyclo;

5 R₂₁ and R₂₂ are independently hydrogen, alkyl, hydroxy, or hydroxyalkyl;

n is 1 or 2; and

x is 0, 1, 2, 3 or 4.

13. The compound according to claim 7, selected from (i)

- 10 (3R)-2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)-N-(2,2,6,6-tetramethylcyclohexyl)pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxamide;
N-[(3R)-2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl) pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester;
N-[(3R)-2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl) pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-yl]carbonyl]-L-tyrosine methyl ester;
- 15 (3R)-2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)-N-(1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxamide;
N-[(3S)-2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester;
- 20 (3S)-2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)-N-(2,2,6,6-tetramethylcyclohexyl)pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxamide;
(3S)-2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)-N-(1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxamide;
- 25 2,3,4,5-Tetrahydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one;
N-[(5-Fluoro-7-methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester;

WO 01/58869

PCT/US01/04131

- 5-Fluoro-7-methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide;
- 5-Fluoro-7-methoxy-N-(2-methoxyphenyl)-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indole-3-carboxamide;
- 5 N-(2-Ethylphenyl)-5-fluoro-7-methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indole-3-carboxamide;
- 1-[[5-Fluoro-7-methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline;
- 5,7-Dimethoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide;
- 10 5-Fluoro-7-methoxy-2-methyl-N-[(1R)-1-methylpropyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indole-3-carboxamide;
- 5-Fluoro-7-methoxy-2-methyl-1-[3-(4-morpholinyl)propyl]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide;
- 15 6,7-Dihydro-7-(4-morpholinylmethyl)-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine-2-carboxamide;
- (2S)-1-[[[6,7-Dihydro-7-(4-morpholinylmethyl)-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-yl]carbonyl]-2-(methoxymethyl)pyrrolidine;
- N-[[7-Methoxy-2-methyl-1-[3-(4-morpholinyl)propyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester;
- 20 1-[2-(4-Morpholinyl)ethyl]-5-nitro-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrazole-3-carboxamide;
- 1-[2-(4-Morpholinyl)ethyl]-3-nitro-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrazole-5-carboxamide;
- 25 7-Methoxy-2-methyl-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide;
- 7-Methoxy-2-methyl-1-pentyl-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide;

WO 01/58869

PCT/US01/04131

- 7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-piperidyl)ethyl]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide;
- 7-Methoxy-1-(2-methoxyethyl)-2-methyl-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide;
- 5 7-Methoxy-2-methyl-1-(3-pyridinylmethyl)-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide;
- 7-Methoxy-2-methyl-1-[3-(4-morpholinyl)propyl]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide;
- 1-[2-(Dimethylamino)ethyl]-7-methoxy-2-methyl-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide;
- 10 7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide;
- 7-Methoxy-1-[(4-methoxyphenyl)methyl]-2-methyl-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide;
- 15 1-(2-Cyclohexylethyl)-7-methoxy-2-methyl-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide;
- 1-[2-[Bis(1-methylethyl)amino]ethyl]-7-methoxy-2-methyl-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide;
- 1-(2-Ethoxyethyl)-7-methoxy-2-methyl-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide;
- 20 7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)ethyl]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide;
- 7-Methoxy-2-methyl-1-(2-phenoxyethyl)-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide;
- 25 7-Methoxy-2-methyl-1-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propyl]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide;
- 5-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrazole-3-carboxamide;

WO 01/58869

PCT/US01/04131

- 1-[2-(4-Morpholinyl)ethyl]-5-(pentyloxy)-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrazole-3-carboxamide;
(2S)-2-(Methoxymethyl)-1-[[1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-5-(pentyloxy)-1H-pyrazol-3-yl]carbonyl]pyrrolidine;
- 5 2,5-Dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-propyl-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one;
2-Cyclopentyl-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one;
2,5-Dihydro-6-methoxy-2-(2-methoxyphenyl)-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one;
- 10 2,5-Dihydro-6-methoxy-2-(2-methoxyethyl)-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one;
2,5-Dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-[(3R)-tetrahydro-3-furanyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one;
- 15 2,5-Dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-[(1R)-1-methyl-2-phenylethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one;
2-(2,3-Dihydro-1H-inden-1-yl)-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one;
2-(Bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one;
- 20 2,5-Dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-(3,3,5-trimethylcyclohexanyl)-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one;
2,5-Dihydro-6-methoxy-3-methyl-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one;
- 25 2-[(2-Fluorophenyl)methyl]-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one;
2-[(2,6-Dimethylphenyl)methyl]-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one;

WO 01/58869

PCT/US01/04131

- 2,5-Dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-[(1R,2R)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one;
- 2,5-Dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one;
- 5 1,5-Dihydro-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-5-[(1R,2R)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-4H-pyrido[3,2-c]pyridin-4-one;
- 1,5-Dihydro-5-[(2-methoxyphenyl)methyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-4H-pyrido[3,2-c]pyridin-4-one;
- 2,5-Dihydro-6-methoxy-5-(phenylmethyl)-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one;
- 10 5-Butyl-2,5-dihydro-6-methoxy-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one;
- 4-Methyl-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one;
- 15 4-Fluoro-2,5-dihydro-6-methoxy-5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one;
- 2-Methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-5-phenyl-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrrole-3-carboxamide;
- 2-Methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-4,5-diphenyl-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1H-pyrrole-3-carboxamide;
- 20 1,5-Dihydro-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-phenyl-5-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-4H-pyrido[3,2-c]pyridin-4-one;
- 1,5-Dihydro-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2,3-diphenyl-5-[(1S,2S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-4H-pyrido[3,2-c]pyridin-4-one;
- 25 7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-(2,2,6,6-tetramethylcyclohexyl)-1H-indazole-3-carboxamide;
- 7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[(3R)-1-(phenylmethyl)-3-pyrrolidinyl]-1H-indazole-3-carboxamide;

WO 01/58869

PCT/US01/04131

- 7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[(3S)-1-(phenylmethyl)-3-pyrrolidinyl]-1H-indazole-3-carboxamide;
- 7-Methoxy-N-[(1S)-1-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-phenylethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide;
- 5 N-[(1S)-1-(Aminocarbonyl)-2-phenylethyl]-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide;
- 7-Methoxy-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide;
- 7-Methoxy-N-(2-methoxyphenyl)-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-
- 10 carboxamide;
- 7-Methoxy-N-(2-methoxy-5-methylphenyl)-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide;
- N-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide;
- 15 N-(4-Fluorophenyl)-7-methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide;
- 7-Methoxy-N-methyl-N-(3-methylphenyl)-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide;
- N-[[5-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-
- 20 phenylalanine methyl ester;
- N-[[6-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester;
- N-[[7-Hydroxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalaninamide;
- 25 N-[[2,7-Dimethyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester;
- N-[[7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-tyrosine methyl ester;

WO 01/58869

PCT/US01/04131

N-[[7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-3-methyl-L-valine methyl ester;

N²-[[7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-N,N-dimethyl-L-phenylalaninamide;

5 (1S)-N-[1-(Hydroxymethyl)-2-phenylethyl]-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indole-3-carboxamide;

N-[[2-Methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester;

10 N-[[7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester;

7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-(1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1H-indole-3-carboxamide;

(αS)-α-[[[7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]amino]-2-thiophenepropanoic acid methyl ester;

15 N-[[7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-6-aza-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester;

N-[[7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester;

20 7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-(1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1H-indazol-3-carboxamide;

N-[[7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazol-3-yl]carbonyl]-R-amphtaroid;

(αS)-α-[[[7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]amino]-2-thiazolepropanoic acid methyl ester;

25 7-Methoxy-2-methyl-N-[(1S)-1-(3-methyl-tetrazolyl)-2-phenylethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indole-3-carboxamide;

7-Methoxy-2-methyl-N-[(1S)-1-(2-methyl-tetrazolyl)-2-phenylethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indole-3-carboxamide;

WO 01/58869

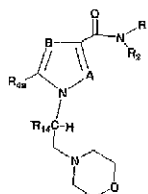
PCT/US01/04131

- N-[[7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester;
- N-[[7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazol-3-yl]carbonyl]-1-naphthyl amide;
- 7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-(1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1H-indole-3-carboxamide;
- 2-Methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-(1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1H-pyrrole-3-carboxamide;
- 2,5-Dimethyl-N-[(1R)-1-methyl-2-phenylethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide;
- N-[[2,5-Dimethyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester;
- N-[[2-Methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester;
- 2-Methyl-N-[(1S)-1-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-phenylethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide;
- N-[[1-[2-(4-Morpholinyl)ethyl]-1H-imidazol-4-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester;
- N-[[1-(2-Phenoxyethyl)-1H-imidazol-4-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester; and
- N-[(1-Pentyl-1H-imidazol-4-yl)carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester; and
- (ii) a pharmaceutically-acceptable salt or hydrate thereof.

14. A compound having the formula:

WO 01/58869

PCT/US01/04131



or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof, in which:

- 5 A is nitrogen or CR₅;
B is nitrogen or CR_{4b}, provided that A and B are not both nitrogen;
R₁ is -CHR₁₇R₁₈;
R₂ is hydrogen, lower alkyl, phenyl, or forms a five or six membered heterocycle with R₁;
- 10 R_{4a} is hydrogen, alkyl, aryl, or OR₁₃;
R_{4b} is hydrogen, alkyl, alkoxy, amino, cyano, halogen, or aryl;
R₅ is hydrogen, methyl or ethyl, or forms a heterocycle with R₂;
R₁₃ is hydrogen, C₁₋₆alkyl, phenyl, benzyl, or -CHL₂- which together with R₁₄ forms a six membered heterocycle ring;
- 15 R₁₄ is hydrogen or when R₁₃ is -CHL₂-, a bond linked to R₁₃;
R₁₇ and R₁₈ are (i) selected independently from hydrogen and -(CH₂)₃-(CR₂₁R₂₂)_n-(CH₂)₁-W; or (ii) R₁₇ and R₁₈ together form cycloalkyl, aryl, or heterocycle having as its heteroatom or heteroatoms sulfur or at least one of oxygen and nitrogen;
- 20 W at each occurrence is selected from CH₃, alkylamide, aminoalkyl, alkylthio, alkoxy, hydroxy, cyano, -CO₂R₁₉, -C(=O)R₁₉, -C(=O)N(R₁₉)O(R₂₀), -NR₁₉(C=O)R₂₀, aryl, cycloalkyl, and heterocycle having as its heteroatom or heteroatoms sulfur or at least one of oxygen and nitrogen;
R₁₉ and R₂₀ are selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, heterocycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, aryl, and heterocycle;
- 25 R₂₁ and R₂₂ are independently hydrogen, alkyl, hydroxy, or hydroxyalkyl;

WO 01/58869

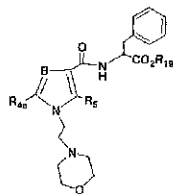
PCT/US01/04131

s and t are 0, 1 or 2; and

v is 0 or 1.

15. The compound according to claim 14, or a pharmaceutically-
 5 acceptable salt thereof, in which
 R_1 is $-\text{CHR}_{17}\text{R}_{18}$;
 R_2 is hydrogen, methyl, ethyl, propyl, or phenyl;
 R_{17} and R_{18} (i) independently of each other are $(\text{CH}_2)_x(\text{CR}_{21}\text{R}_{22})_y(\text{CH}_2)_z\text{W}$, or (ii)
 together form a three-to-eight membered cycloalkyl or bicycloalkyl optionally
 10 substituted with one to four groups selected from C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, aryl,
 cycloalkyl, and heteroaryl, or together form optionally substituted naphthyl,
 tetrahydronaphthyl, acenaphthyl, dihydroindenyl, pyrazolyl, or benzodioxapinyl;
 W at each occurrence is selected from $-\text{CH}_3$, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkoxy, hydroxy,
 cyano, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ alkyl, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alkyl})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{alkyl})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{cycloalkyl})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alkyl})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{alkyl})$, $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alkyl})(\text{phenyl})$, $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{phenyl}$, phenyl, imidazole, biphenyl, diphenyl, C_{1-4} alkyl, pyridine,
 15 pyrrolidine, thiophene, pyrazole, imidazole, tetrazole, oxazole, oxadiazole, and
 naphthyl, wherein said group W is optionally substituted with one to four C_{1-4}
 20 alkyl, hydroxy, halogen, cyano, C_{1-4} alkoxy, keto, trifluoromethyl, amino,
 acetylamino, five-or-six membered heterocyclo, three-to-eight membered
 cycloalkyl, benzyl, or aryl; and
 R_{21} and R_{22} are lower alkyl, hydroxy, or hydroxyalkyl.

- 25 16. The compound according to claim 14, or a pharmaceutically-
 acceptable salt thereof, having the formula:

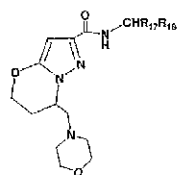


WO 01/58869

PCT/US01/04131

in which B is N or CH; and R₁₄, R₅, and R₁₉ are independently hydrogen or C₁-alkyl.

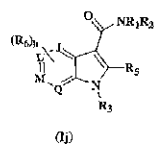
17. The compound according to claim 14, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, having the formula:



18. A pharmaceutical composition adapted for treating a respiratory disease or non-respiratory leukocyte-activation associated disease in a mammal comprising a therapeutically-effective amount of at least one cannabinoid receptor modulator according to claim 7 and a pharmaceutically-acceptable carrier or diluent.

19. A pharmaceutical composition for treating a respiratory disease or non-respiratory leukocyte-activation associated disease in a mammal comprising (i) one or more compounds according to claim 7; (ii) one or more second compounds effective for treating a leukocyte-activation associated disease in a mammal; and (iii) a pharmaceutically-acceptable carrier or diluent.

20. A process of preparing a compound according to claim 7 having the formula (Ij):

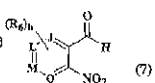


WO 01/58869

PCT/US01/04131

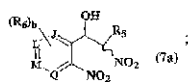
in which R_2 and R_3 are selected independently of each other, and when Q is CR_{6a} , R_3 and R_{6a} are selected independently of each other;

said process comprising:

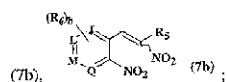
a) reacting compound (7)  (7) with a nitroalkyl in the

presence of a halide salt and a crown ether to form a compound (7a),

5

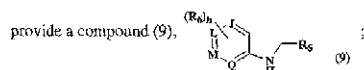


b) reacting the compound (7a) with acetic anhydride and a fluorine-containing agent in the presence of 18-crown-6 to give a compound

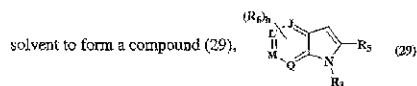


10

c) reducing the compound (7b) under hydrogenation conditions in a solvent to



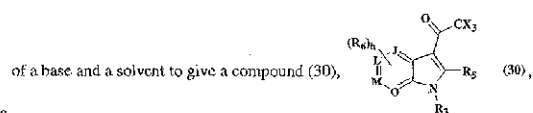
d) treating the compound (9) with an R_3 -halide in the presence of a base and a



WO 01/58869

PCT/US01/04131

e) treating the compound (29) with trihaloacetyl halide optionally in the



presence

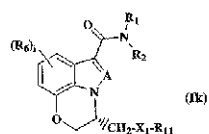
wherein X

is halide; and

f) treating the compound (30) with an amine in the presence of a base to form

the compound of formula (1j).

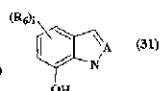
21. A process of producing a compound according to claim 7 having the



formula (1k):

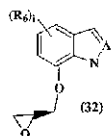
, wherein R2 is selected independently of R5, i is 3, and X1-R11 is a nucleophile selected to define Z, said

process comprising:



a) reacting a compound of formula (31)

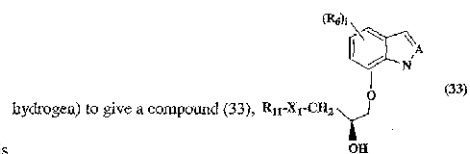
with (R)-(+)-glycidol under Mitsunobu conditions to give a compound (32),



WO 01/58869

PCT/US01/04131

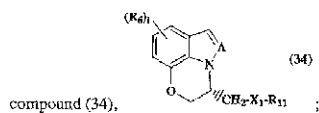
b) reacting the compound (32) with a nucleophile $R_{11}-X_1$ (or $R_{11}-X_1-H$ where



H is

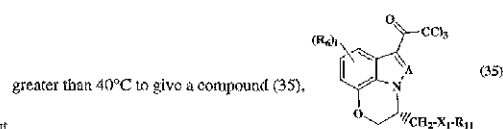
5

c) reacting the compound (33) under Mitsunobu conditions to give a



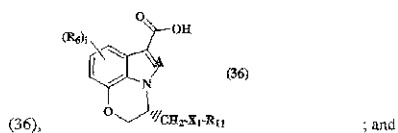
compound (34),

d) reacting the compound (34) with trihaloacetyl halide at a temperature of



10 about

e) hydrolyzing the compound (35) under basic conditions to give a compound



(36),

; and

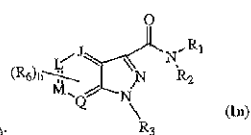
f) reacting the compound (36) with an amine under amide bond coupling

15 conditions to give the compound of formula (Ik).

WO 01/58869

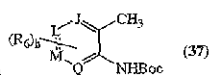
PCT/US01/04131

22. A process of producing a compound according to claim 7 having the



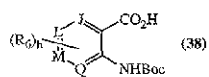
formula (In):

5 comprising:

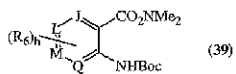


a) reacting a compound of formula (37),

an alkyl lithium and carbon dioxide to form a compound (38),



b) reacting the compound (38) with a dialkyl amine under amide bond

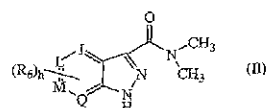


10 conditions to form a compound (39),

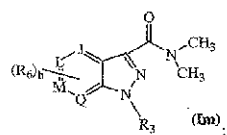
c) treating the compound (39) with a nitrite in aqueous acid at a temperature of about greater than 50°C to give a compound of formula (II),

WO 01/58869

PCT/US01/04131

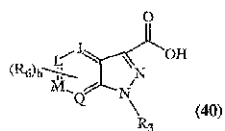


d) treating the compound of formula (II) with R_3-X in the presence of a base to give a compound of formula (Im),



5

e) hydrolyzing the compound of formula (Im) under aqueous basic conditions



to produce a compound (40), and

f) reacting the compound (40) with an amine under amide bond coupling conditions to provide the compound of formula (In).

10

15

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
16 August 2001 (16.08.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/58869 A3(51) International Patent Classification: C07D 209/42,
413/12, 417/12, 231/56, 207/34, 233/90, 403/12, 407/12,
401/12, 471/04, 498/04, 405/06, 455/02, 471/10, 401/14,
A61K 31/70, 31/415, 31/44 / (A37D 41/512, 236/00,
209/00) (C07D 41/512, 285/00, 206/00)95 Dispatch Drive, Washington Crossing, PA 18977
(US); LONGPIRE, Malinda (US/US); 1133 Balboa
Avenue, Burlingame, CA 94010 (US); MORRIS, Derek,
J. (CA/US); 52 Manley Road, Pennington, NJ 08534
(US); SPERGEL, Steven (US/US); 1807 Jericho Drive,
Warrington, PA 18976 (US); FOKARSKI, John (US/US);
11 Walker Drive, Princeton, NJ 08540 (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/04131

(22) International Filing Date: 8 February 2001 (08.02.2001)

(25) Filing Language: English

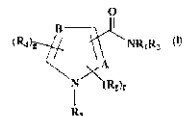
(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60181318 11 February 2000 (11.02.2000) US(71) Applicant (for all designated States except US): BRIS-
TOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US/US); P.O. Box
4000, Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543-
4000 (US)

(72) Inventors and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LEATHERIS,
Katerina (US/US); 92 Richmond Drive, Skillman, NJ
08558 (US); ZHAO, Rulin (CA/US); 42 Manley Road,
Pennington, NJ 08534 (US); CHEN, Bang-Chi (CN/US);
28 Marion Drive, Plainboro, NJ 08536 (US); KIENER,
Peter (GB/US); 2 Saddlevale Lane, Doylestown, PA
18001 (US); WU, Hung (CN/US); 315 White Pine Circle,
Lawrenceville, NJ 08648 (US); PANDIT, Chennagiri, R.
(IN/US); 12041 Sabre Springs Parkway #337, San Diego,
CA 92128 (US); WRÓBLEWSKI, Stephen (US/US); 1807
South Branch Drive, Whitehouse Station, NJ 08809 (US);
CHEN, Peng (US/US); 21 Quady Chase Court, Belle
Mead, NJ 08502 (US); HYNES, John, Jr. (US/US);(74) Agents: ALGIERI, Aldo et al.; BRISTOL-MYERS
SQUIBB COMPANY, P.O. Box 4000, Lawrenceville-
Princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR,
HU, ID, IL, IN, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW); European
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR); OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, NG, TD, TG).Published:
with international search report(86) Date of publication of the international search report:
24 January 2002For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guide-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 01/58869 A3

(54) Title: CANNABINOID RECEPTOR MODULATORS, THEIR PROCESSES OF PREPARATION, AND USE OF CANNABI-
NOID RECEPTOR MODULATORS IN TREATING RESPIRATORY AND NON-RESPIRATORY DISEASES(57) Abstract: Use of a compound for treating a respiratory disease in a mammal wherein the compound is a cannabinoid receptor modulator is disclosed. Compounds useful as cannabinoid receptor modulators for treating respiratory and non-respiratory leukocyte-activation associated diseases comprise compounds of formula (I), in which A and B are nitrogen or carbon, provided only one of A and B is nitrogen; and R₁, R₂, R₃ and R₄ are as defined in the specification, wherein R₁ with R₂ may form a ring, and/or two R₃ groups may form a six-membered aryl or heteroaryl ring, optionally having a substituent R₅, forming a ring with R₄.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
16 August 2001 (16.08.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/58869 A3(51) International Patent Classification: C07D 209/42;
A1/02, A1/71, 2, 231/56, 209/34, 233/90, 403/12, 407/12,
491/12, 471/04, 466/04, 465/06, 433/02, 471/10, 401/14,
A61K 31/00, 31/415, 31/414, 2 (C07D 413/12, 736/00,
209/01, C07D 417/12, 285/01, 209/00)Avenue, Burlingame, CA 94010 (US); NORRIS, Derek,
J. [CA/US]; 52 Manley Road, Pennington, NJ 08534
(US); SPERGEL, Steven [USA/SE]; 1805 Jericho Drive,
Warrington, PA 18970 (US); TOKARSKI, John [US/US];
11 Walker Drive, Princeton, NJ 08540 (US)

(21) International Application Number: PCT/US00/04131

(74) Agents: ALGIERI, Aldo et al.; BRISTOL-MYERS
SQUIBB COMPANY, P.O. Box 4000, Lawrenceville,
Princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US)

(22) International Filing Date: 8 February 2001 (08.02.2001)

(25) Filing Language: English

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,

(26) Publication Language: English

AZ, BA, BB, BG, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MG, MK, MN, MP, MX, MZ,
NQ, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TD, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(30) Priority Date: 11 February 2000 (11.02.2000) US

(71) Applicant (for all designated States except US): BRIS-
TOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; P.O. Box
4000, Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543-
4000 (US)(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TD, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

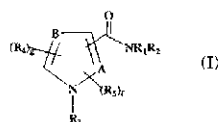
(72) Inventors: and

Published:
with international search report
with amended claims(75) Inventor Applicants (for US only): LEFTHERIS,
Katerina [US/US]; 92 Richmond Drive, Skillman, NJ
08558 (US); ZHANG, Rulin [CA/US]; 42 Manley Road,
Pennington, NJ 08534 (US); CHEN, Bang-Chi [CN/US];
28 Marion Drive, Plainsboro, NJ 08536 (US); KIENER,
Peter [GB/US]; 2 Saddleview Lane, Doylestown, PA
18901 (US); WU, Hong [CN/US]; 315 White Pine Circle,
Lawrenceville, NJ 08648 (US); PANDIT, Chennagiri, R.
[IN/US]; 12041 Sabre Springs Parkway #332, San Diego,
CA 92128 (US); WROBLESKI, Stephen [USA/SE]; 1507
South Branch Drive, Whitehouse Station, NJ 08809 (US);
CHEN, Ping [US/US]; 21 Derby Chase Court, Belle
Mead, NJ 08502 (US); HYNES, John, Jr. [US/US];
95 Dispatch Drive, Washington Crossing, PA 18977
(US); LONGPIRE, Malinda [US/US]; 1133 Balboa(88) Date of publication of the international search report:
24 January 2002

Date of publication of the amended claims: 21 February 2002

For letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 01/58869 A3

(54) Title: CANNABINOID RECEPTOR MODULATORS, THEIR PROCESSES OF PREPARATION, AND USE OF CANNABI-
NOID RECEPTOR MODULATORS IN TREATING RESPIRATORY AND NON-RESPIRATORY DISEASES(57) Abstract: Use of a compound for treating a respiratory disease in a
mammal wherein the compound is a cannabinoid receptor modulator is disclosed.
Compounds useful as cannabinoid receptor modulators for treating respiratory and
non-respiratory leukocyte-activation associated diseases comprise compounds of
formula (I), in which A and B are nitrogen or carbon, provided only one of A and B
is nitrogen; and R1-R5 are as defined in the specification, wherein R1 with R2 may
form a ring, and/or two R2 groups may form a six-membered aryl or heteroaryl
ring, optionally having a substituent R3, forming a ring with R3.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 01/04131												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D209/42 C07D413/12 C07D417/12 C07D231/56 C07D207/34 C07D233/90 C07D403/12 C07D407/12 C07D401/12 C07D471/04 C07D498/04 C07D403/06 C07D453/02 C07D471/10 C07D401/14 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched to determine classification (classification symbols): IPC 7 C07D A61K A61N A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Character of document, in brief, citation, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 96 11929 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC; CASSIDY FREDERICK (GB); HUGHES IAN (GB); R) 25 April 1996 (1996-04-25) examples 1,2,6,20</td> <td>7,19</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>V. LEVACHER ET AL.: TETRAHEDRON, vol. 47, no. 3, 1991, pages 429-440, XP002169194 OXFORD GB examples 5B,5C</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>X,P</td> <td>WO 00 12074 A (LUEDTKE GREGORY R; DUGAR SUNDEEP (US); LIU DAVID Y (US); SCIOS INC) 9 March 2000 (2000-03-09) example 71</td> <td>7,19</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Character of document, in brief, citation, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 96 11929 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC; CASSIDY FREDERICK (GB); HUGHES IAN (GB); R) 25 April 1996 (1996-04-25) examples 1,2,6,20	7,19	X	V. LEVACHER ET AL.: TETRAHEDRON, vol. 47, no. 3, 1991, pages 429-440, XP002169194 OXFORD GB examples 5B,5C	7	X,P	WO 00 12074 A (LUEDTKE GREGORY R; DUGAR SUNDEEP (US); LIU DAVID Y (US); SCIOS INC) 9 March 2000 (2000-03-09) example 71	7,19
Category *	Character of document, in brief, citation, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	WO 96 11929 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC; CASSIDY FREDERICK (GB); HUGHES IAN (GB); R) 25 April 1996 (1996-04-25) examples 1,2,6,20	7,19												
X	V. LEVACHER ET AL.: TETRAHEDRON, vol. 47, no. 3, 1991, pages 429-440, XP002169194 OXFORD GB examples 5B,5C	7												
X,P	WO 00 12074 A (LUEDTKE GREGORY R; DUGAR SUNDEEP (US); LIU DAVID Y (US); SCIOS INC) 9 March 2000 (2000-03-09) example 71	7,19												
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are cited in the continuation of part C <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex														
Special indications of cited documents: <table border="0"> <tr> <td> A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance B* earlier documents not published on or after the international filing date C* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of a new claim or other specific feature (as specified) D* document referred to in oral disclosure, use, exhibition or other means E* document published prior to the international filing date but after the priority date claimed </td> <td> F* document published after the international filing date on priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention G* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or obvious in the prior art, so involve an inventive step when the document is taken alone H* document of particular relevance and a cited invention without the conditions to achieve an inventive step when the document is combined with one or more other such prior art documents, such combination being obvious in light of the cited art I* document mentioned in the same patent family </td> </tr> </table>			A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance B* earlier documents not published on or after the international filing date C* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of a new claim or other specific feature (as specified) D* document referred to in oral disclosure, use, exhibition or other means E* document published prior to the international filing date but after the priority date claimed	F* document published after the international filing date on priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention G* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or obvious in the prior art, so involve an inventive step when the document is taken alone H* document of particular relevance and a cited invention without the conditions to achieve an inventive step when the document is combined with one or more other such prior art documents, such combination being obvious in light of the cited art I* document mentioned in the same patent family										
A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance B* earlier documents not published on or after the international filing date C* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of a new claim or other specific feature (as specified) D* document referred to in oral disclosure, use, exhibition or other means E* document published prior to the international filing date but after the priority date claimed	F* document published after the international filing date on priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention G* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or obvious in the prior art, so involve an inventive step when the document is taken alone H* document of particular relevance and a cited invention without the conditions to achieve an inventive step when the document is combined with one or more other such prior art documents, such combination being obvious in light of the cited art I* document mentioned in the same patent family													
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report												
11 June 2001		20 9. 01												
Forward mailing address of the ISA: European Patent Office, P.O. 5812, P.O. Box 2 NL-2200 LA Haye, The Netherlands Tel. (+31) 70 544 0940, fax (+31) 70 544 0941 Fax (+31) 70 544 0941		Authorized officer: Freire, D												

Form PCT/ISA/210 (second edition) July 1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 01/04131
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/40 A61K31/415 A61K31/44 //(007D413/12,236:00,209:00),(007D417/12,285:00,209:00)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched: index feature on up to 200 followed by classification symbols		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Relevant data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Indication of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 25397 A (MERCK FROSST CANADA INC.; GALLANT MICHEL (CA); GAREAU YVES (CA); GU) 22 August 1996 (1996-08-22) examples 28-54,242-261	7-22
A	EP 0 445 781 A (STERLING DRUG INC) 11 September 1991 (1991-09-11) the whole document	7-22
A	EP 0 656 354 A (SANOFI SA) 7 June 1995 (1995-06-07) the whole document	7-22
- / -		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document(s) published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) as it is cited as evidence in the same claim(s) of another claim(s) or other national number (as indicated) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or publication "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date(s)		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the claimed invention "X" document of particular relevance the claimed invention cannot be considered novel or obvious by considering it in view of an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the document in question cannot be considered to be prior art since it is not taken into account when the document is combined with one or more other cited documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document: member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
11 June 2001		20. 9. 01
Name and address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 6518 Patentamt 2 NL-2280 HH Rijswijk Tel. (+31-70) 3447047, Ex. 30 601 ext. 90 Fax (+31-70) 3447050		Authorized Officer Frelon, D

Form PCT/ISA/210, November 1999, July 2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 01/04131

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WD 97 00260 A (SANOFI SA ; RINALDI MURIELLE (FR); BARTH FRANCIS (FR); CASELLAS PIE) 9 January 1997 (1997-01-09) the whole document & FR 2 735 774 A 27 December 1996 (1996-12-27) cited in the application</p>	7-22
A	<p>WO 98 41519 A (CHRISTENSEN SIEGFRIED B ; SMITHKLINE BEECHAM CORP (US); BENDER PAUL) 24 September 1998 (1998-09-24) claims</p>	7-22
A, P	<p>US 6 100 259 A (ELLIOTT JOHN DUNCAN ET AL) 8 August 2000 (2000-08-08) the whole document</p>	7-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 01/04131
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)		
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1. <input checked="" type="checkbox"/>	<p>Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:</p> <p>Although claims 1-6 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds (under the reservations made in connection with the non unity objection).</p>	
2. <input checked="" type="checkbox"/>	<p>Claims Nos.: 1-3,7 (in part) because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescriber requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210</p>	
3. <input type="checkbox"/>	<p>Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
1. <input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. <input checked="" type="checkbox"/>	<p>No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:</p> <p>4 (in part), 5, 7 (in part), 18-22 (in part)</p>	
Remark on Protest	<p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>	

International Application No. PCT/US 01/04131

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

1. Claims: 4(in part),5,7(in part),18-22(in part)
compounds of formula figured in claim 5
2. Claims: 4(in part),6,7(in part),8-12,13(in part),
18-22(in part)
compounds of formula figured in claim 8
3. Claims: 13(in part),14-17,18-22(in part)
compounds of formula figured in claim 14

International Application No. PCT/US 01/04131

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box 1.2

Claims Nos.: 1-3,7(in part)

1 - Claims 1 to 3 relate to a method of treatment of a mammal body defined by reference to a desirable characteristic or property, namely an effective amount of a cannabinoid receptor modulator or a CB2 receptor modulator

These claims cover all products having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a limited number of such products. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the scope claimed in claims 1-3 is impossible. Independent of the above reasoning, these claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the product by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the scope claimed in claims 1-3 impossible.

2 - Claim 7 relates to an extremely large number of possible compounds. Due to many options, variables, possible permutations, unlimited group definitions and the two undefined factors f (for R5) and h (for R6) in connection with the proviso in the definition of R6 which is not readily comprehensible, claim 7 lacks clarity and conciseness within the meaning of Article 6 PCT to such an extent as to render a meaningful search of claim 7 impossible.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCr/US 01/04131

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9611929 A	25-04-1996	NONE	
WO 0012074 A	09-03-2000	AU 5793699 A EP 1107758 A	21-03-2000 20-06-2001
WO 9625397 A	22-08-1996	US 5532237 A AU 703913 B AU 4616696 A CA 2211836 A EP 0809630 A JP 3033076 B JP 10508870 T	02-07-1996 01-04-1999 04-09-1996 22-08-1996 03-12-1997 17-04-2000 02-09-1998
EP 0445781 A	11-09-1991	AT 133663 T AU 643757 B AU 7266991 A CA 2036307 A DE 69116705 D DE 69116705 T DK 445781 T ES 2082872 T FI 911131 A, B GR 3019058 T HU 56492 A, B IE 910700 A IL 97426 A JP 3157179 B JP 4235164 A KR 183396 B MX 24839 A, B NO 179612 B NZ 237389 A PH 27022 A PT 96938 A, B RU 2073670 C US 5013837 A	15-02-1996 25-11-1993 12-09-1991 09-09-1991 14-03-1996 26-09-1996 19-02-1996 01-04-1996 09-09-1991 31-05-1996 30-09-1991 11-09-1991 31-03-1996 16-04-2001 24-08-1992 01-05-1999 01-10-1993 05-08-1996 25-02-1993 01-02-1993 31-10-1991 20-02-1997 07-05-1991
EP 0656354 A	07-06-1995	FR 2713224 A FR 2713225 A AT 154012 T AU 685518 B AU 7899994 A BR 1109984 A CA 2136893 A CN 1110968 A, B CZ 9403016 A DE 69403614 D DE 69403614 T DK 666354 T ES 2105575 T FI 945690 A GR 3024470 T HK 1000599 A HU 71498 A, B IL 111719 A JP 3137222 B JP 7309841 A JP 2001026541 A	09-06-1995 09-06-1995 15-06-1997 22-01-1998 15-06-1995 14-03-2000 21-06-1995 01-11-1995 14-06-1995 10-07-1997 22-01-1998 29-12-1997 16-10-1997 03-06-1995 28-11-1997 09-04-1998 28-11-1995 28-10-1999 19-02-2001 28-11-1995 30-01-2001

Form PCT/ISRP/1 (2003/04) (Rev. 01/2003)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 01/04131

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0656354	A	NO 944625 A	06-06-1995
		NZ 270825 A	26-09-1995
		PL 306067 A	12-06-1995
		RU 2141479 C	20-11-1999
		SG 68570 A	20-06-2000
		SI 656354 T	31-10-1997
		US 5624941 A	29-04-1997
		ZA 9409342 A	09-10-1995
WO 9709860	A 09-01-1997	FR 2735774 A	27-12-1996
		AU 717858 B	06-04-2000
		AU 6363296 A	22-01-1997
		BR 9608640 A	18-05-1999
		CA 2225379 A	09-01-1997
		CN 1192732 A	09-09-1998
		CZ 9704143 A	15-07-1998
		EE 9700345 A	15-06-1998
		EP 0833818 A	08-04-1998
		HU 9900019 A	28-10-1999
		JP 11507937 T	13-07-1999
		NO 975989 A	19-02-1998
		PL 324185 A	11-05-1998
		SK 173597 A	04-11-1998
		TR 9701660 T	21-04-1998
		US 6013648 A	11-01-2000
WO 9841519	A 24-09-1998	EP 0979228 A	16-02-2000
		US 5948777 A	07-09-1999
US 6100259	A 08-08-2000	EP 0971588 A	19-01-2000
		JP 2001508799 T	03-07-2001
		WO 9831227 A	23-07-1998

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/422	A 6 1 K 31/422	4 C 0 7 2
A 6 1 K 31/4245	A 6 1 K 31/4245	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/427	A 6 1 K 31/427	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/428	A 6 1 K 31/428	4 C 2 0 4
A 6 1 K 31/433	A 6 1 K 31/433	
A 6 1 K 31/4353	A 6 1 K 31/4353	
A 6 1 K 31/438	A 6 1 K 31/438	
A 6 1 K 31/4439	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/454	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/496	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/506	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/5377	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/5383	A 6 1 K 31/5383	
A 6 1 K 31/551	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
C 0 7 D 207/337	C 0 7 D 207/337	
C 0 7 D 209/08	C 0 7 D 209/08	
C 0 7 D 209/42	C 0 7 D 209/42	
C 0 7 D 231/56	C 0 7 D 231/56	C
C 0 7 D 233/90	C 0 7 D 233/90	
C 0 7 D 257/04	C 0 7 D 257/04	C
C 0 7 D 263/32	C 0 7 D 263/32	
C 0 7 D 271/06	C 0 7 D 271/06	
C 0 7 D 401/06	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 403/06	C 0 7 D 403/06	
C 0 7 D 403/12	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 405/12	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 409/12	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 413/12	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 417/12	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 453/02	C 0 7 D 453/02	
C 0 7 D 471/04	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
C 0 7 D 471/10	C 0 7 D 471/10	1 0 3
C 0 7 D 498/04	C 0 7 D 498/06	
C 0 7 D 498/06	C 0 7 D 498/04	1 1 2 Q

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,S G,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(74)代理人 100087114

弁理士 齋藤 みの里

(72)発明者 カテリナ・レフセリス

- アメリカ合衆国 0 8 5 5 8 ニュージャージー州スキルマン、リッチモンド・ドライブ 9 2 番
(72)発明者 ルーリン・ジャオ
- アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、マンリー・ロード 4 2 番
(72)発明者 チェン・バン・チ
- アメリカ合衆国 0 8 5 3 6 ニュージャージー州ブレインズボロ、マリオン・ドライブ 2 8 番
(72)発明者 ピーター・キーナー
- アメリカ合衆国 1 8 9 0 1 ペンシルベニア州ドイルズタウン、サドルビュー・レイン 2 番
(72)発明者 ウ・ホン
- アメリカ合衆国 0 8 6 4 8 ニュージャージー州ローレンスビル、ホワイト・パイン・サークル 3 1 5 番
(72)発明者 チェンナギリ・アール・パンディット
- アメリカ合衆国 9 2 1 2 8 カリフォルニア州サンディエゴ、セイバー・スプリングズ・パークウェイ・ナンバー 3 3 7、1 2 0 4 1 番
(72)発明者 スティーブン・ローブルスキー
- アメリカ合衆国 0 8 8 0 9 ニュージャージー州ホワイトハウス・ステーション、サウス・ブランチ・ドライブ 1 5 0 7 番
(72)発明者 ビン・チェン
- アメリカ合衆国 0 8 5 0 2 ニュージャージー州ベル・ミード、ダービー・チェイス・コート 2 1 番
(72)発明者 ジョン・ハインズ・ジュニア
- アメリカ合衆国 1 8 9 7 7 ペンシルベニア州ワシントン・クロッシング、ディスパッチ・ドライブ 9 5 番
(72)発明者 マリンダ・ロングファー
- アメリカ合衆国 9 4 0 1 0 カリフォルニア州バーリングゲイム、バルボア・アベニュー 1 1 3 3 番
(72)発明者 デレク・ジェイ・ノリス
- アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、マンリー・ロード 5 2 番
(72)発明者 スティーブン・スパーゲル
- アメリカ合衆国 1 8 9 7 6 ペンシルベニア州ウォリントン、ジェリコ・ドライブ 1 8 0 7 番
(72)発明者 ジョン・トカースキー
- アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州プリンスストン、ウォーカー・ドライブ 1 1 番

F ターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AB02 AC02 AC05 AD01 AE03 BA02 BA03 BA11
BB01 BC01 FA14 FB01 FC01

4C063 AA01 BB02 BB04 BB09 CC12 CC14 CC22 CC26 CC34 CC36
CC47 CC52 CC58 CC62 CC67 CC73 CC81 CC85 CC92 DD03
DD04 DD06 DD22 EE01

4C064 AA06 CC01 DD08 EE01 FF01 GG09

4C065 AA05 AA11 BB04 BB05 CC01 DD02 DD03 EE02 HH01 HH04
HH05 JJ01 JJ03 KK02 LL01 LL04 PP01 PP09 QQ02

4C069 AC05 AC06 BA01 BB02 BB34 BD06

4C072 AA01 AA02 AA06 BB02 BB06 CC01 CC02 CC11 EE07 FF03
FF04 GG09 JJ02 UU01

4C084 AA17 NA14 ZA592 ZC612

4C086 AA02 AA03 BC13 BC17 BC21 BC37 BC38 BC50 BC62 BC69
BC71 BC73 CB05 CB31 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10
GA12 MA01 MA02 MA04 MA05 NA14 ZA59 ZC61

4C204 BB01 CB03 DB03 DB25 DB26 EB02 EB03 FB01 FB03 FB16
FB17 GB01 GB25