

(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2005-519984

(P2005-519984A)

(43) 公表日 平成17年7月7日(2005.7.7)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 213/73	C O 7 D 213/73	4 C O 5 0
A61K 31/437	A 6 1 K 31/437	4 C O 5 5
A61K 31/4375	A 6 1 K 31/4375	4 C O 6 3
A61K 31/44	A 6 1 K 31/44	4 C O 6 5
A61K 31/443	A 6 1 K 31/443	4 C O 7 2
	審査請求 有 予備審査請求 未請求	(全 95 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-585650 (P2003-585650)	(71) 出願人	503366771
(86) (22) 出願日	平成14年4月3日(2002.4.3)		アフィニウム・ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成15年12月4日(2003.12.4)		・インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/010332		AFFINIUM PHARMACEUTICALS, INC.
(87) 国際公開番号	W02003/088897		カナダ、エム5ジェイ・1ブイ6、オンタ
(87) 国際公開日	平成15年10月30日(2003.10.30)		リオ、トロント、サウス・タワー、10フ
(31) 優先権主張番号	60/282, 225		ロアー、ユニバーシティ・アベニュー10
(32) 優先日	平成13年4月6日(2001.4.6)		0番
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100081422
			弁理士 田中 光雄
		(74) 代理人	100106518
			弁理士 松谷 道子
		(74) 代理人	100116311
			弁理士 元山 忠行
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 F a b I 阻害剤

(57) 【要約】

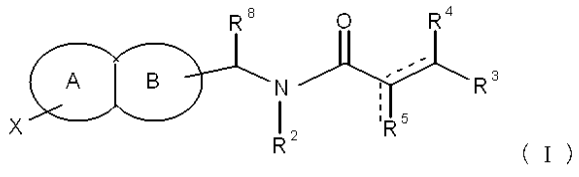
本発明は、F a b I 阻害剤であり、細菌感染症の治療において有用である化合物に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

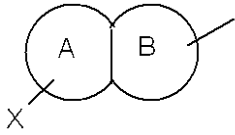
【化 1】



10

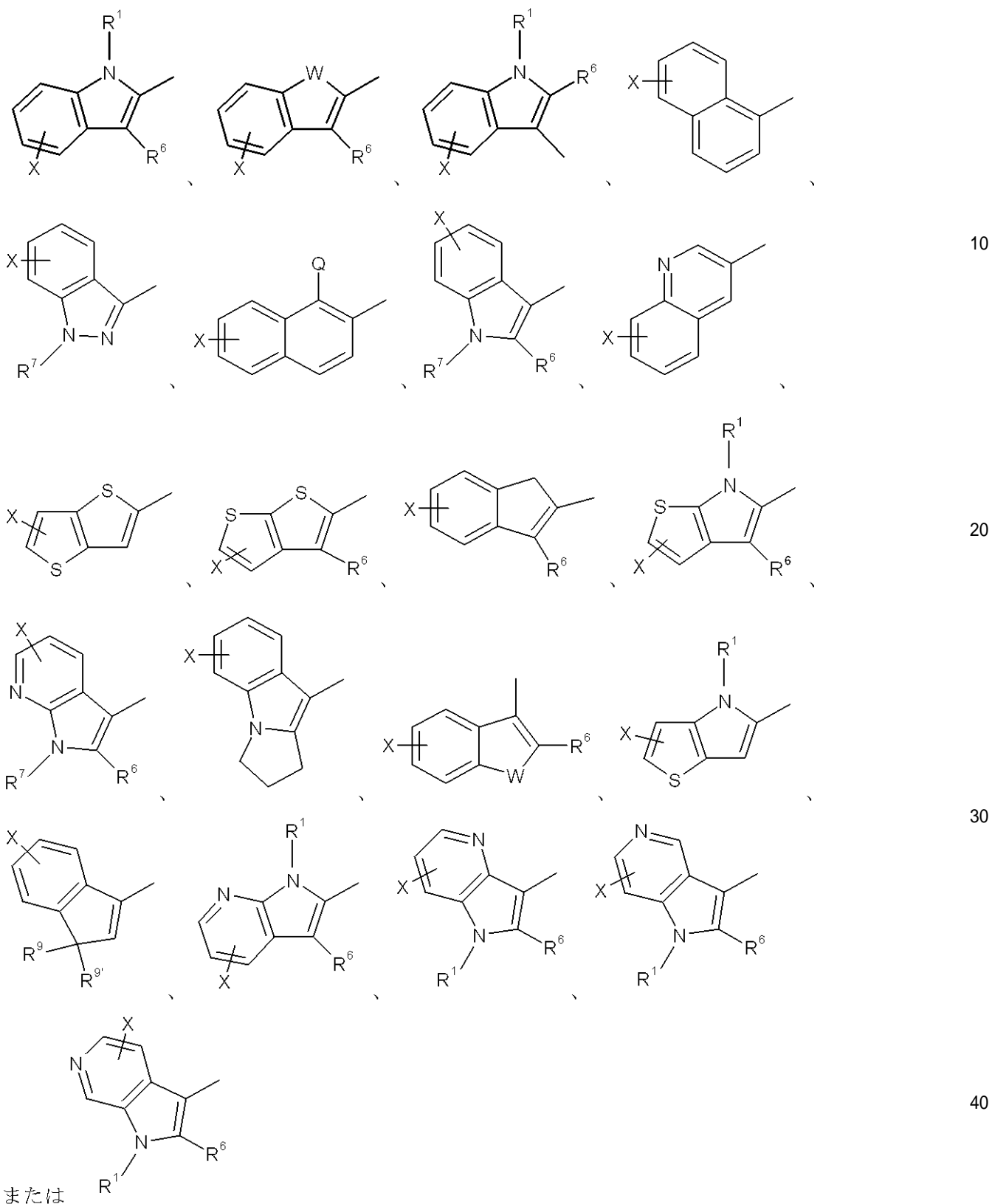
[式中 :

【化 2】



は、

【化 3】



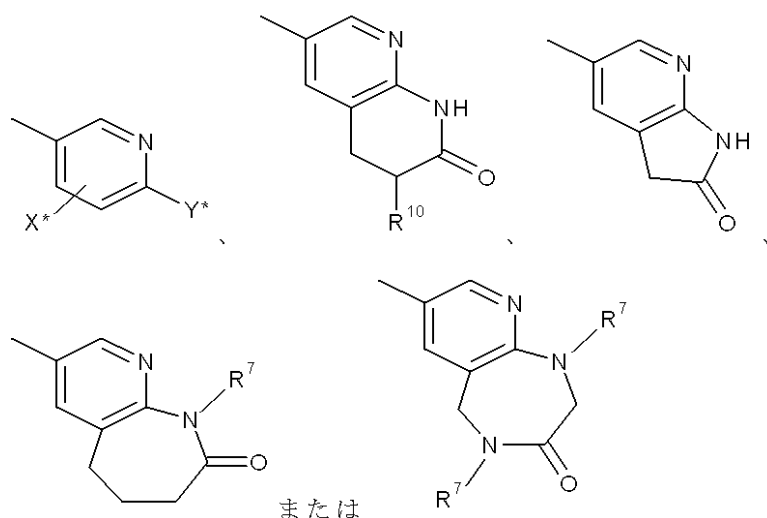
であり；

R^1 は H、 C_{1-4} アルキル、 $-C_{0-6}$ アルキル - Ar、 $-(CH_2)_{1-3} N(R')$ または $-(CH_2)_{1-3} OR'$ であり；

R^2 は H、 C_{1-4} アルキル または C_{3-6} シクロアルキル であり；

R^3 は、

【化4】



10

であり；

R⁴ は H または C₁₋₄ アルキルであり；

【化5】



20

は、示される2つの結合の一方が二重結合であり、他方が単結合であることを示し；

R⁵ は、それが結合している結合が二重結合である場合、CH₂ であり；または、R⁵は、それが結合している結合が単結合である場合、H または C₁₋₄ アルキルであり；R⁶ は、H または C₁₋₄ アルキルであり；R⁷ は、各々独立して、H、C₁₋₆ アルキル、-C₀₋₆ アルキル-Ar、-(CH₂)₁₋₃ N(R')₂ または -(CH₂)₁₋₃ OR' であり；R⁸ は、H または C₁₋₄ アルキルであり；

30

R⁹ および R^{9'} は、独立して、H または C₁₋₄ アルキルであり；R¹⁰ は、C₁₋₄ アルキル、N(R')₂、NHC(O)R'、NHCH₂C(O)R' または NHC(O)CH=CHR' であり；Y* は、N(R')₂、NHC(O)R'、NHCH₂C(O)R' または NHC(O)CH=CHR' であり；X は、各々独立して、H、C₁₋₄ アルキル、CH₂OH、OR'、SR'、CN、N(R')₂、CH₂N(R')₂、NO₂、CF₃、CO₂R'、CON(R')₂、COR'、NR'C(O)R'、F、Cl、Br、I または -S(O)_rCF₃ であり；X* は、(CH₂)₁₋₃C(O)N(R')-(CH₂)₁₋₃-Ar または (CH₂)₁₋₃C(O)N(R')-(CH₂)₁₋₃-Het であり；

40

W は、S または O であり；

Q は、H または C₁₋₄ アルキルであり；R' は、各々独立して、H、C₁₋₆ アルキル、-C₀₋₆ アルキル-Ar または -C₀₋₆ アルキル-Het であり；

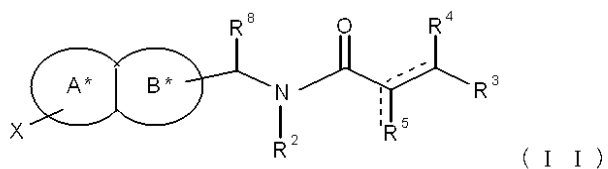
r は、0、1 または 2 である]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項2】

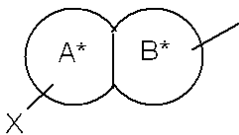
式(II)：

【化6】



[式中 :

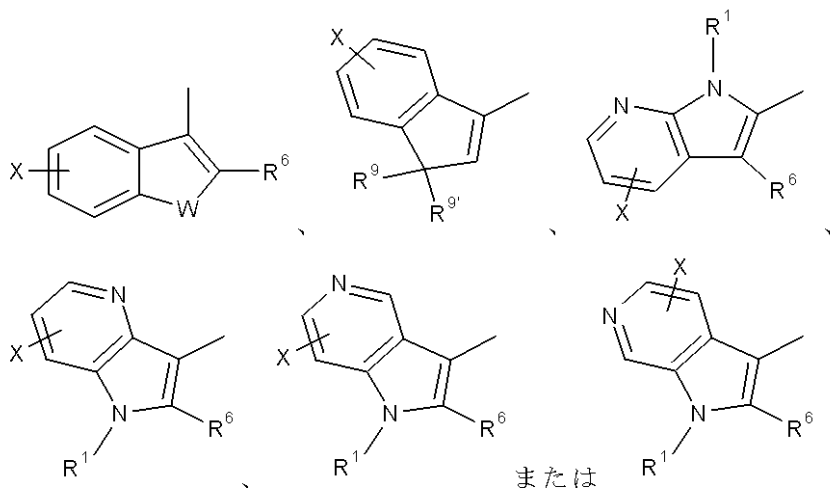
【化7】



10

は、

【化8】



20

30

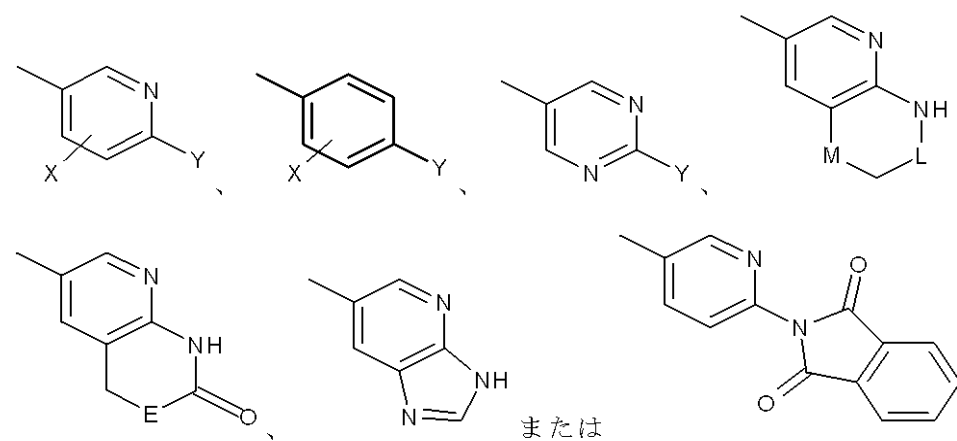
であり ;

R¹ は、H または C₁ - 4 アルキル であり ;

R² は、H、C₁ - 4 アルキル または C₃ - 6 シクロアルキル であり ;

R³ は、

【化9】



40

50

であり；

R^4 は、Hまたは C_{1-4} アルキルであり；

【化10】



は、示される2つの結合の一方が二重結合であり、他方が単結合であることを示し；

R^5 は、それが結合している結合が二重結合である場合、 CH_2 であり；または R^5 は、それが結合している結合が単結合である場合、Hまたは C_{1-4} アルキルであり；

10

R^6 は、Hまたは C_{1-4} アルキルであり；

R^7 は、H、 C_{1-6} アルキルまたは $-C_{0-6}$ アルキル-Arであり；

Yは、H、 C_{1-4} アルキル、 $N(R')$ ₂、 $NHC(O)R'$ 、 $NHCH_2C(O)R'$ または $NHC(O)CH=CHR'$ であり；

Xは、各々独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 CH_2OH 、 OR' 、 SR' 、 CN 、 $N(R')$ ₂、 $CH_2N(R')$ ₂、 NO_2 、 CF_3 、 CO_2R' 、 $CON(R')$ ₂、 COR' 、 $NR'C(O)R'$ 、F、Cl、Br、Iまたは $-S(O)_rCF_3$ であり；

Wは、SまたはOであり；

Qは、Hまたは C_{1-4} アルキルであり；

Mは、 CH_2 またはOであり；

20

Lは、 CH_2 または $C(O)$ であり；

Eは、Oまたは NR' であり；

R' は、各々独立して、H、 C_{1-6} アルキルまたは $-C_{0-6}$ アルキル-Arであり

；

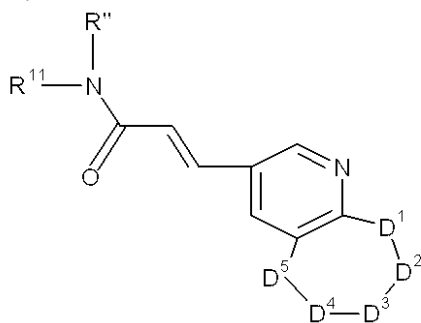
r は、0、1または2である]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項3】

式(III)：

【化11】



(III)

30

[式中：

40

$D^1 \sim D^5$ は、飽和であっても不飽和であってもよく、O、SおよびNから選択される2つまでのヘテロ原子を含有していてもよい、利用可能な置換7員環を形成し、ここに、SおよびNは酸化されていてもよく；

R^{11} は C_{1-6} アルキルであり；

R^{12} はHまたは C_{1-6} アルキルである]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項4】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(4,6-ジクロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イルメチル)-N-メチルアクリルアミド；

(E)-3-(2-アミノピリミジン-5-イル)-N-(2-メチル-1H-インドール-2-イルメチル)-N-メチルアクリルアミド；

50

- ール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;
 (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (1 - エチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;
 (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;
 (E) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - [6 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) ピリジン - 3 - イル] アクリルアミド ;
 (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;
 (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (3 , 3 - ジメチル - 3 H - インデン - 1 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;
 (E) - 3 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) アクリルアミド ;
 (E) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
 (E) - N - メチル - N - (2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 3 - イルメチル) - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
 (E) - N - メチル - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) アクリルアミド ;
 (E) - 3 - (3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) アクリルアミド ;
 (E) - 3 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] - 1 , 4 - オキサジン - 7 - イル) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) アクリルアミド ;
 (E) - N - (1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
 (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (5 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;
 (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (4 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;
 (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;
 (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (7 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;
 (E) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イルメチル) - 3 - [6 - [N - (メチルアミノカルボニルメチル) アミノ] ピリジン - 3 - イル] アクリルアミド ;
 (E) - 3 - (6 - アミノ - 5 - (メトキシカルボニル) ピリジン - 3 - イル) - N - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;
 (E) - N - (1 - ベンジル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
 (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;
 (E) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) アクリルアミド ;

10

20

30

40

50

- (E) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - N - (1, 2, 7 - トリメチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) アクリルアミド;
- (E) - N - [1 - (2 - ジメチルアミノエチル) - 1 H - インドール - 3 - イルメチル] - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド;
- (E) - N - (7 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド;
- (E) - 3 - [6 - アミノ - 5 - [[N - メチル - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) アミノ]カルボニルエチル]ピリジン - 3 - イル] - N - メチル - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) アクリルアミド; 10
- (E) - N - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 3 a - アザシクロペンタ [a] インデン - 8 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド;
- (E) - N - メチル - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) アクリルアミド;
- (E) - N - (1 - エチル - 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド; 20
- (E) - N - (7 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド;
- (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド;
- (E) - N - (5 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド;
- (E) - N - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド; 30
- (E) - N - (7 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド;
- (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (7 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド;
- (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド;
- (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (5 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド; 40
- (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド;
- (E) - N - メチル - 3 - (8 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2, 3 - b] アゼピン - 3 - イル) アクリルアミド;
- (E) - 3 - [6 - [N - (メトキシカルボニルメチル) アミノ]ピリジン - 3 - イル] - N - メチル - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) アクリルアミド;
- (E) - 3 - [6 - [N - (カルボキシメチル) アミノ]ピリジン - 3 - イル] - N - メチル - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) アクリルアミド; 50

- (E) - N - メチル - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - [6 - [N - (メチルアミノカルボニルメチル) アミノ] ピリジン - 3 - イル] アクリルアミド ;
- (E) - N - (7 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - [6 - [N - (メトキシカルボニルメチル) アミノ] ピリジン - 3 - イル] - N - メチルアクリルアミド ;
- (E) - 2 , N - ジメチル - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
- (E) - 3 - [6 - [N - (カルボキシメチル) アミノ] ピリジン - 3 - イル] - N - (7 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ; 10
- (E) - N - (7 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - [6 - [N - (メチルアミノカルボニルメチル) アミノ] ピリジン - 3 - イル] アクリルアミド ;
- (E) - 3 , N - ジメチル - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
- (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ; 20
- (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (5 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;
- (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (7 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;
- (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (7 - メトキシカルボニル - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;
- (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (7 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;
- (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - メチル - N - (1 , 2 , 7 - トリメチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) アクリルアミド ; 30
- (E) - N - メチル - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - (8 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] アゼピン - 3 - イル) アクリルアミド ;
- (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (7 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;
- (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (2 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;
- (E) - N - (2 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ; 40
- (E) - N - (5 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
- (E) - N - (4 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
- (E) - N - (6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
- (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 1 H - インド 50

- ール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;
 (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (7 - カルボキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;
 (E) - N - (1 , 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
 (E) - N - (1 , 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
 (E) - N - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
 (E) - N - (3 , 3 - ジメチル - 3 H - インデン - 1 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
 (E) - N - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
 (E) - N - (7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
 (E) - N - (7 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
 N - メチル - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - (4 - メチル - 3 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [2 , 3 - e] - 1 , 4 - ジアゼピン - 7 - イル) アクリルアミド ;
 (E) - N - [1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - インドール - 3 - イルメチル] - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
 (E) - N - (4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
 (E) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - (8 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] アゼピン - 3 - イル) アクリルアミド ;
 (E) - N - (4 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
 (E) - N - (5 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
 (E) - N - (6 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
 (E) - N - (ナフトレン - 2 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
 (E) - N - (キノリン - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
 (E) - N - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 -

- (6 - アミノ - 7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
- (E) - N - (1 - エチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
- (E) - N - (ナフタレン - 1 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
- (E) - N - (ベンゾフラン - 2 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
- (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (6 - メトキシカルボニル - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ; 10
- (E) - N - メチル - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - [3 - (2 - メトキシエチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] アクリルアミド ;
- (E) - N - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - [6 - (メトキシカルボニル) - 7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル] アクリルアミド ;
- (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;
- (E) - N - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ; 20
- (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イルメチル) アクリルアミド ;
- (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 3 - イルメチル) アクリルアミド ;
- (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) アクリルアミド ;
- (E) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ; 30
- (E) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
- (E) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
- (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (ベンゾフラン - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;
- (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - メチル - N - (3 - メチルベンゾフラン - 2 - イルメチル) アクリルアミド ; 40
- (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - メチル - N - (2 - メチルベンゾフラン - 3 - イルメチル) アクリルアミド ;
- (E) - N - (ベンゾフラン - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
- (E) - N - メチル - N - (3 - メチルベンゾフラン - 2 - イルメチル) - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
- (E) - N - メチル - N - (2 - メチルベンゾフラン - 3 - イルメチル) - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルア 50

ミド；

(E) - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - メチル - N - [1 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) エチル] アクリルアミド；

(E) - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - メチル - N - [1 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル] アクリルアミド；

(E) - N - メチル - N - [1 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) エチル] - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド；または

(E) - N - メチル - N - [1 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド； 10

である化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 いずれか 1 項記載の化合物および医薬上許容される担体を含んでなる医薬組成物。

【請求項 6】

F a b I の阻害を必要とする対象に、請求項 1 ~ 4 いずれか 1 項記載の化合物を投与することを含む F a b I の阻害方法。

【請求項 7】

細菌感染症の治療を必要とする対象に、請求項 1 ~ 4 いずれか 1 項記載の化合物を投与することを含む細菌感染症の治療方法。 20

【請求項 8】

医薬として用いるための請求項 1 ~ 4 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】

細菌感染症の治療のための医薬の製造における請求項 1 ~ 4 いずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 10】

F a b I の阻害を必要とする疾患の治療のための医薬の製造における請求項 1 ~ 4 いずれか 1 項記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】 30

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、F a b I を阻害し、細菌感染症の治療に有用な医薬上活性な化合物に関する。

【0002】

(発明の背景)

飽和脂肪酸の生合成の全体の経路はすべての生物において類似しているが、脂肪酸シクターゼ (F A S) 系はその構造機構に関して相当異なる。脊椎動物および酵母は、それぞれ、すべての酵素活性が 1 または 2 つのポリペプチド鎖上でコードされる F A S を有し、アシルキャリア蛋白 (A C P) は、その複合体の不可欠な一部である。対照的に、細菌 F A S において、各々の反応は異なる一官能性酵素により触媒され、A C P は別個の蛋白である。したがって、抗菌剤により細菌系を選択的に阻害するのに相当な可能性がある。 40

【0003】

F a b I (以前は E n v M と表されていた) は、細菌の脂肪酸生合成の各々のサイクルに関する 4 つの反応の最終工程において、エノイル - A C P レダクターゼ (Bergler, et al, (1994), J.Biol.Chem. 269, 5493-5496) として機能する。この経路において、第 1 の工程は、マロニル - A C P をアセチル - C o A (F a b H、シクターゼ I I I) と縮合させた - ケトアシル - A C P シクターゼにより触媒される。続く段階で、マロニル - A C P は、成長鎖アシル - A C P (それぞれ、F a b B および F a b F、シクターゼ I およ 50

び I I) と縮合する。この伸長サイクルにおける第 2 工程は、N A D P H - 依存 - ケトアシル - A C P レダクターゼ (F a b G) によるケトエステル還元である。続く - ヒドロキシアシル - A C P デヒドラーゼ (F a b A または F a b Z のいずれか) による脱水により、トランス - 2 - エノイル - A C P を誘導し、順次、N A D H - 依存エノイル - A C P レダクターゼ (F a b I) によりアシル - A C P に変換する。サイクル当たり 2 つの炭素原子を加えるこのサイクルのさらなる段階は、最終的に、パルミトイル - A C P (1 6 C) を誘導し、パルミトイル - A C P による F a b I のフィードバック阻害により該サイクルを停止させる (Heath, et al, (1996), J.Biol.Chem. 271, 1833-1836)。かくして、F a b I は主要な生合成酵素であり、細菌性脂肪酸生合成の全体合成経路において重要な調節点である。したがって、F a b I は抗菌介入に対して理想的な標的である。

10

【 0 0 0 4 】

研究により、ジアザボリン抗生物質が、脂肪酸、リン脂質およびリポ多糖類 (L P S) 生合成を阻害し、これら化合物の抗菌標的が F a b I であることが示されている。例えば、Grassberger, et al, (1984) J. Med Chem 27, 947-953 からの誘導體 2 b 1 8 が、F a b I の非競合性阻害剤であることが報告されている (Bergler, et al, (1994) J.Biol.Chem. 269, 5493-5496)。また、ジアザボリン耐性エス・ティフィムリウム (S. typhimurium) からの F a b I 遺伝子を含有するプラスミドは、イー・コリ (E.coli) においてジアザボリン耐性を与えた (Turnowsky, et al, (1989) J.Bacteriol., 171, 6555 - 6565)。さらに、ジアザボリンまたは F a b I 温度感受性変異体において温度を上昇させることによる F a b I の阻害は致命的である。これらの結果により、F a b I が生物の生存に不可

20

【 0 0 0 5 】

また、最近の研究により、F a b I が広域スペクトル抗生物質トリクロザンの標的であることも示された (McMurry, et al, (1998) Nature 394, 531-532)。N A D およびトリクロザンと複合体化したイー・コリ F a b I の結晶構造は、トリクロザンが、その天然基質を模倣することにより、非常に強力な部位特異的 F a b I の阻害剤として作用することを示している (Levy, et al, (1999) Nature 398, 383-384)。Wardら ((1999) Biochem. 38, 12514-12525) は、ジアザボリンと類似している F a b I とトリクロザン間の共有結合複合体の形成に関する証拠はなく、トリクロザンが F a b I の可逆的阻害剤である点でこれらの化合物と異なることを示している。N A D およびトリクロザンとの F a b I の複

30

合体に関する構造データは、治療標的としての F a b I に関する重要な情報を提供する。重要なことには、この度、ある種の化合物が F a b I 阻害剤であり、抗菌活性を有し、したがって、哺乳類、特にヒトの細菌感染症の治療に有用でありうるが見出された。

【 0 0 0 6 】

(発明の概要)

本発明は、F a b I を阻害し、細菌感染症の治療に有用な後述する化合物を含む。

また、本発明は、本発明の化合物および医薬上許容される担体を含んでなる医薬組成物に関する。

本発明は、F a b I を阻害することによる細菌感染症の治療方法に関する。特別な態様において、本発明の化合物は抗菌剤として有用である。

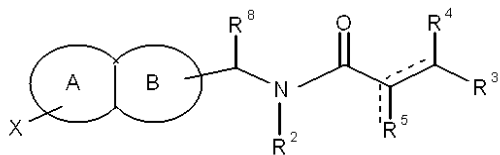
40

【 0 0 0 7 】

(発明の詳細な記載)

本発明は式 (I) :

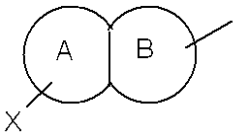
【化1】



(I)

[式中 :

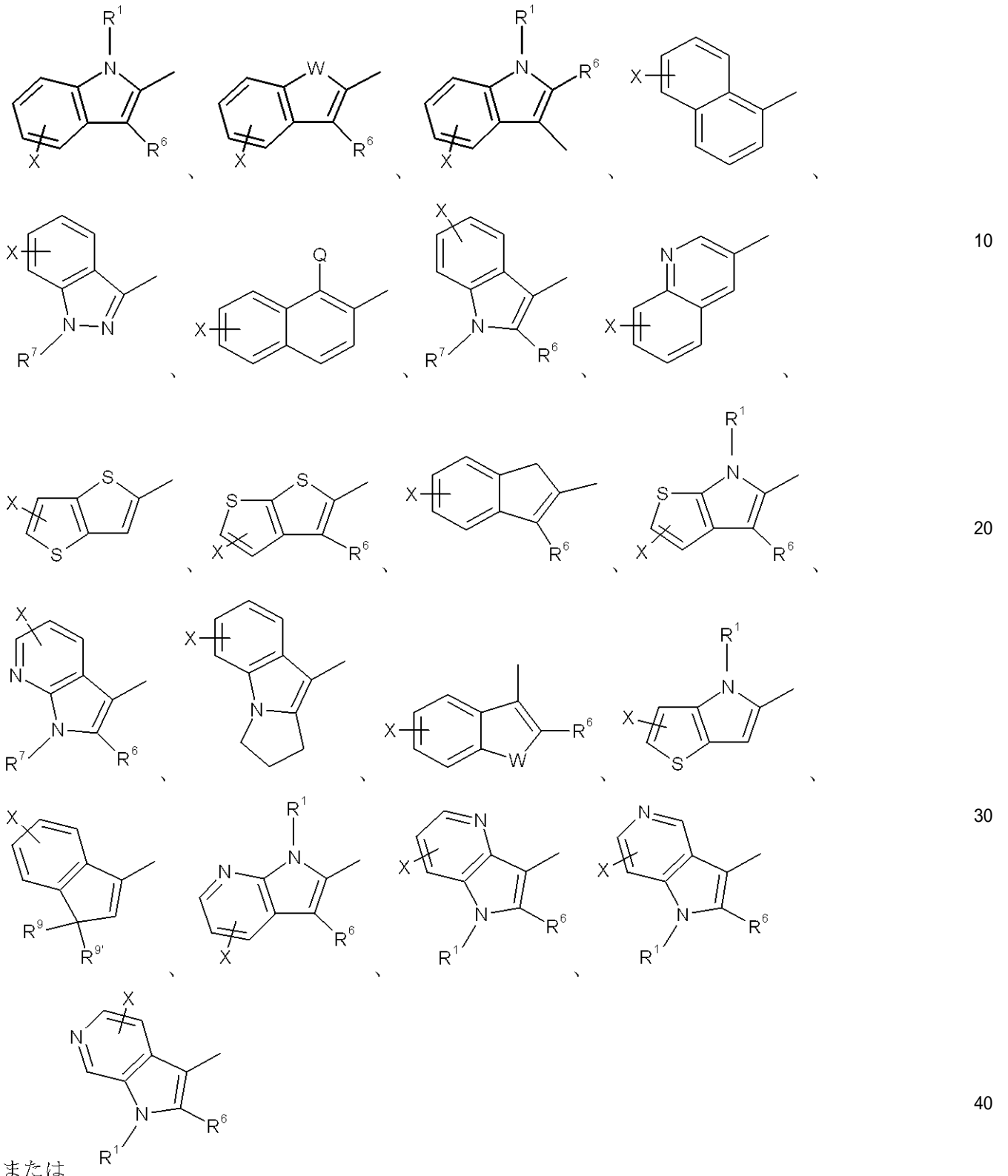
【化2】



は、

【 0 0 0 8 】

【化 3】



であり；

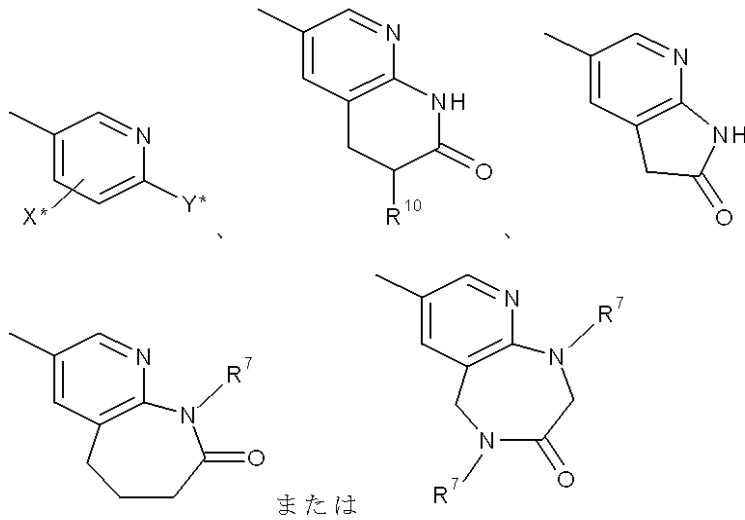
【0009】

R^1 は、H、 C_{1-4} アルキル、 $-C_{0-6}$ アルキル - Ar、 $-(CH_2)_{1-3} N(R')$ または $-(CH_2)_{1-3} OR'$ であり；

R^2 は、H、 C_{1-4} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^3 は、

【化4】



10

であり；

R⁴ は、HまたはC₁-4 アルキルであり；

20

【0010】

【化5】



は、示される2つの結合の一方が二重結合であり、他方が単結合であることを示し；

R⁵ は、それが結合している結合が二重結合である場合、CH₂であり；または、R⁵は、それが結合している結合が単結合である場合、HまたはC₁-4 アルキルであり；R⁶ は、HまたはC₁-4 アルキルであり；

30

R⁷ は、各々独立して、H、C₁-6 アルキル、-C₀-6 アルキル-Ar、-(CH₂)₁₋₃N(R')₂、または-(CH₂)₁₋₃OR'であり；R⁸ は、HまたはC₁-4 アルキルであり；R⁹ およびR^{9'} は、独立して、HC₁₋₄ アルキルであり；R¹⁰ は、C₁-4 アルキル、N(R')₂、NHC(O)R'、NHCH₂C(O)R'またはNHC(O)CH=CHR'であり；Y* は、N(R')₂、NHC(O)R'、NHCH₂C(O)R'またはNHC(O)CH=CHR'であり；X は、各々独立して、H、C₁-4 アルキル、CH₂OH、OR'、SR'、CN、N(R')₂、CH₂N(R')₂、NO₂、CF₃、CO₂R'、CON(R')₂、COR'、NR'C(O)R'、F、Cl、Br、Iまたは-S(O)_rCF₃であり；

40

X* は、(CH₂)₁₋₃C(O)N(R')-(CH₂)₁₋₃-Arまたは(CH₂)₁₋₃C(O)N(R')-(CH₂)₁₋₃-Hetであり；

Wは、SまたはOであり；

Qは、HまたはC₁-4 アルキルであり；R' は、各々独立して、H、C₁-6 アルキル、-C₀-6 アルキル-Arまたは-C₀-6 アルキル-Hetであり；

r は、0、1または2である]

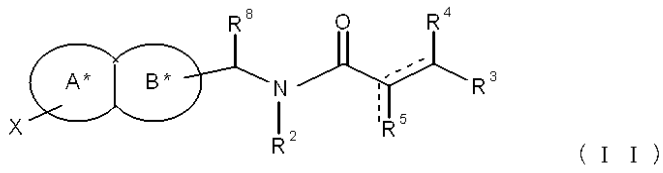
で示される化合物またはその医薬上許容される塩を含む。

【0011】

50

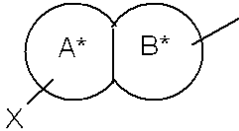
加えて、本発明は式 (I I) :

【化 6】



[式中 :

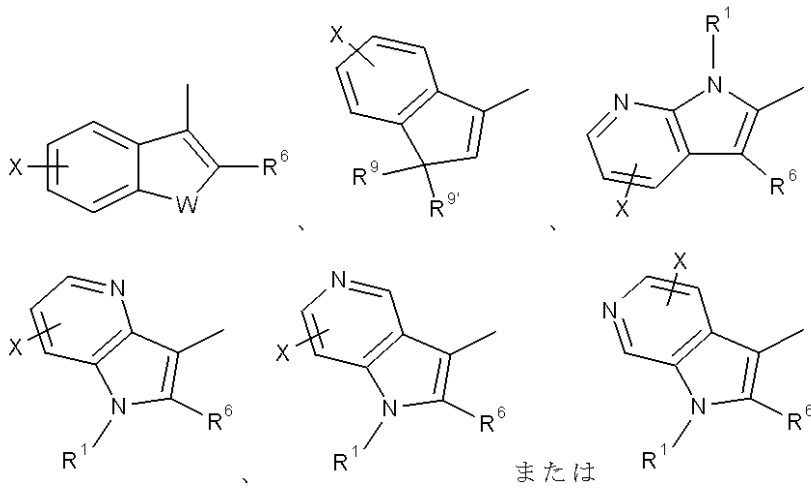
【化 7】



は

【 0 0 1 2】

【化 8】



であり ;

R^1 は、H または C_{1-4} アルキルであり ;

R^2 は、H、 C_{1-4} アルキル または C_{3-6} シクロアルキルであり ;

R^3 は、

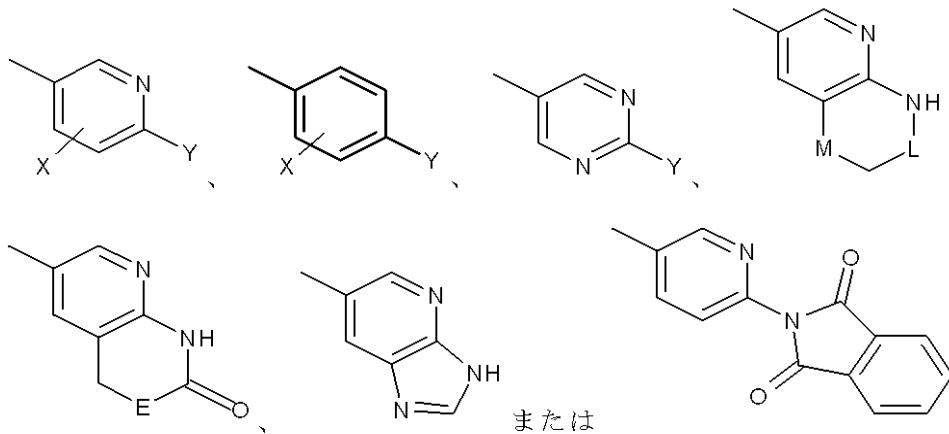
【 0 0 1 3】

10

20

30

【化9】



10

であり；

【0014】

R^4 は、Hまたは C_{1-4} アルキルであり；

【化10】

20



は、示される2つの結合の一方が二重結合であり、他方が単結合であることを示し；

R^5 は、それが結合している結合が二重結合である場合、 CH_2 であり；または、 R^5

は、それが結合している結合が単結合である場合、Hまたは C_{1-4} アルキルであり；

R^6 は、Hまたは C_{1-4} アルキルであり；

R^7 は、H、 C_{1-6} アルキルまたは $-C_{0-6}$ アルキル-Arであり；

Yは、H、 C_{1-4} アルキル、 $N(R')$ ₂、 $NHC(O)R'$ 、 $NHCH_2C(O)$

R' または $NHC(O)CH=CHR'$ であり；

Xは、各々独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 CH_2OH 、 OR' 、 SR' 、 CN 、 N

(R') ₂、 $CH_2N(R')$ ₂、 NO_2 、 CF_3 、 CO_2R' 、 $CON(R')$ ₂、 C

OR' 、 $NR'C(O)R'$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 I または $-S(O)_rCF_3$ であり；

Wは、SまたはOであり；

Qは、Hまたは C_{1-4} アルキルであり；

Mは、 CH_2 またはOであり；

Lは、 CH_2 または $C(O)$ であり；

Eは、Oまたは NR' であり；

R' は、各々独立して、H、 C_{1-6} アルキルまたは $-C_{0-6}$ アルキル-Arであり

；

r は、0、1または2である]

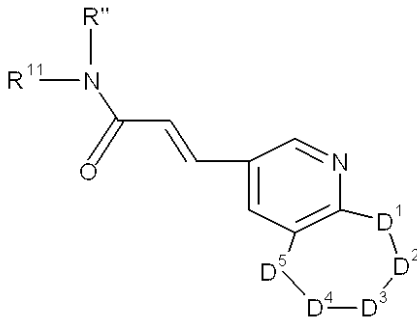
で示される化合物またはその医薬上許容される塩を含む。

【0015】

また、本発明は式(III)：

40

【化 1 1】



(I I I)

10

【 0 0 1 6 】

[式中 :

D¹ ~ D⁵ は、飽和であっても不飽和であってもよく、O、SおよびNから選択される2つまでのヘテロ原子を含んでいてもよい利用可能な置換7員環を形成し、ここに、SおよびNは酸化されていてもよく；

R^{1 1} は、C₁ - 6 アルキルであり；

R['] は、HまたはC₁ - 6 アルキルである]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩を含む。

【 0 0 1 7 】

20

本発明は、限定するものではないが、下記化合物：

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (4 , 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド；

(E) - 3 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド；

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (1 - エチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド；

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド；

(E) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - [6 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) ピリジン - 3 - イル] アクリルアミド；

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド；

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (3 , 3 - ジメチル - 3 H - インデン - 1 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド；

(E) - 3 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) アクリルアミド；

(E) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド；

40

(E) - N - メチル - N - (2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 3 - イルメチル) - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド；

【 0 0 1 8 】

(E) - N - メチル - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) アクリルアミド；

(E) - 3 - (3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) アクリルアミド；

(E) - 3 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] - 1 , 4 - オキサジン

50

- 7 - イル) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) アクリルアミド ;

(E) - N - (1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (5 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (4 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (7 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;

(E) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イルメチル) - 3 - [6 - [N - (メチルアミノカルボニルメチル) アミノ] ピリジン - 3 - イル] アクリルアミド ;

(E) - 3 - (6 - アミノ - 5 - (メトキシカルボニル) ピリジン - 3 - イル) - N - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;

【 0 0 1 9 】

(E) - N - (1 - ベンジル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;

(E) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) アクリルアミド ;

(E) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - N - (1 , 2 , 7 - トリメチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) アクリルアミド ;

(E) - N - [1 - (2 - ジメチルアミノエチル) - 1 H - インドール - 3 - イルメチル] - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;

(E) - N - (7 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;

(E) - 3 - [6 - アミノ - 5 - [[N - メチル - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) アミノ] カルボニルエチル] ピリジン - 3 - イル] - N - メチル - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) アクリルアミド ;

(E) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 3 a - アザシクロペンタ [a] インデン - 8 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;

(E) - N - メチル - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) アクリルアミド ;

(E) - N - (1 - エチル - 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;

【 0 0 2 0 】

(E) - N - (7 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アク

10

20

30

40

50

リルアミド；

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド；

(E) - N - (5 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド；

(E) - N - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド；

(E) - N - (7 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド； 10

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (7 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド；

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド；

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (5 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド；

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド； 20

(E) - N - メチル - 3 - (8 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2, 3 - b] アゼピン - 3 - イル) アクリルアミド；

【0021】

(E) - 3 - [6 - [N - (メトキシカルボニルメチル) アミノ] ピリジン - 3 - イル] - N - メチル - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) アクリルアミド；

(E) - 3 - [6 - [N - (カルボキシメチル) アミノ] ピリジン - 3 - イル] - N - メチル - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) アクリルアミド；

(E) - N - メチル - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - [6 - [N - (メチルアミノカルボニルメチル) アミノ] ピリジン - 3 - イル] アクリルアミド； 30

(E) - N - (7 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - [6 - [N - (メトキシカルボニルメチル) アミノ] ピリジン - 3 - イル] - N - メチルアクリルアミド；

(E) - 2, N - ジメチル - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド；

(E) - 3 - [6 - [N - (カルボキシメチル) アミノ] ピリジン - 3 - イル] - N - (7 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド； 40

(E) - N - (7 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - [6 - [N - (メチルアミノカルボニルメチル) アミノ] ピリジン - 3 - イル] アクリルアミド；

(E) - 3, N - ジメチル - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド；

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド；

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (5 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド； 50

【 0 0 2 2 】

- (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (7 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;
- (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (7 - メトキシカルボニル - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;
- (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (7 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;
- (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - メチル - N - (1 , 2 , 7 - トリメチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) アクリルアミド ;
- (E) - N - メチル - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - (8 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] アゼピン - 3 - イル) アクリルアミド ; 10
- (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (7 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;
- (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (2 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;
- (E) - N - (2 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
- (E) - N - (5 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ; 20
- (E) - N - (4 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;

【 0 0 2 3 】

- (E) - N - (6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
- (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ; 30
- (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (7 - カルボキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;
- (E) - N - (1 , 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
- (E) - N - (1 , 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
- (E) - N - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ; 40
- (E) - N - (3 , 3 - ジメチル - 3 H - インデン - 1 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
- (E) - N - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;
- (E) - N - (7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ; 50

3 - イル) アクリルアミド ;

(E) - N - (7 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;

【 0 0 2 4 】

N - メチル - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - (4 - メチル - 3 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [2 , 3 - e] - 1 , 4 - ジアゼピン - 7 - イル) アクリルアミド ;

(E) - N - [1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - インドール - 3 - イルメチル] - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;

(E) - N - (4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;

(E) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - (8 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] アゼピン - 3 - イル) アクリルアミド ;

(E) - N - (4 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;

(E) - N - (5 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;

(E) - N - (6 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;

(E) - N - (ナフトレン - 2 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;

(E) - N - (キノリン - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;

(E) - N - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (6 - アミノ - 7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;

【 0 0 2 5 】

(E) - N - (1 - エチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;

(E) - N - (ナフトレン - 1 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;

(E) - N - (ベンゾフラン - 2 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (6 - メトキシカルボニル - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;

(E) - N - メチル - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - [3 - (2 - メトキシエチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] アクリルアミド ;

(E) - N - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - [6 - (メトキシカルボニル) - 7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル] アクリルアミド ;

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピ

10

20

30

40

50

□□ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;

(E) - N - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピロ□ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピロ□ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イルメチル) アクリルアミド ;

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピロ□ [3 , 2 - c] ピリジン - 3 - イルメチル) アクリルアミド ;

【 0 0 2 6 】

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピロ□ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) アクリルアミド ;

(E) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピロ□ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;

(E) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピロ□ [3 , 2 - c] ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;

(E) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピロ□ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (ベンゾフラン - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド ;

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - メチル - N - (3 - メチルベンゾフラン - 2 - イルメチル) アクリルアミド ;

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - メチル - N - (2 - メチルベンゾフラン - 3 - イルメチル) アクリルアミド ;

(E) - N - (ベンゾフラン - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;

(E) - N - メチル - N - (3 - メチルベンゾフラン - 2 - イルメチル) - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;

(E) - N - メチル - N - (2 - メチルベンゾフラン - 3 - イルメチル) - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;

【 0 0 2 7 】

(E) - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - メチル - N - [1 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) エチル] アクリルアミド ;

(E) - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - メチル - N - [1 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル] アクリルアミド ;

(E) - N - メチル - N - [1 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) エチル] - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ; および

(E) - N - メチル - N - [1 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド ;

またはその医薬上許容される塩を含む。

【 0 0 2 8 】

また、本発明は、本発明の化合物の医薬上許容される付加塩および複合体を含む。本発明の化合物は、1つまたはそれ以上のキラ中心を有し、特記しないかぎり、本発明は、各々独自のラセミ化合物、ならびに独自の非ラセミ化合物を含む。

10

20

30

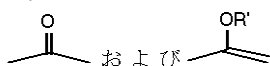
40

50

【0029】

化合物が不飽和炭素 - 炭素二重結合を有する場合、シス (Z) およびトランス (E) 異性体は本発明の範囲内のものである。化合物が互変異性体、例えば、ケト - エノール互変異性体、例えば、

【化12】



で存在できる場合、各々の互変異性体形態は、平衡で、または R ' による適当な置換により 1 つの形態で存在しても、本発明の範囲内に含まれる。一に存在するいずれの置換基の意義も、他に存在するその意義またはいずれの他の置換基の意義とも独立したものである。

10

【0030】

また、本発明は、本発明の化合物のプロドラッグを含む。プロドラッグは、インビボで活性親薬剤を放出するいずれの共有結合担体であると考えられる。

【0031】

本発明の化合物は Fab I を阻害する。この酵素の阻害は、細菌感染症の治療に有用である。また、本発明の化合物は抗真菌剤としても有用であり得る。加えて、該化合物は、公知の抗生物質と組み合わせて利用することができる。

【0032】

ペプチドおよび化学分野において一般的に用いられる略号および記号を本発明の化合物を記載するために本明細書で用いる。

20

本明細書で用いられる C₁₋₄ アルキルなる用語は、1 ~ 4 個の炭素原子を有する所望により置換されていてもよいアルキル基を意味し、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチルおよび t - ブチルを含む。加えて、C₁₋₆ アルキルは、ペンチル、n - ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルおよびヘキシルならびにその単純な脂肪族異性体を含む。加えて、C₀₋₄ アルキルおよび C₀₋₆ アルキルは、アルキル基が存在する必要がないこと (例えば、共有結合が存在すること) を示す。

【0033】

いずれの C₁₋₄ アルキルまたは C₁₋₆ アルキルは、R^x 基により置換されていてもよく、この基はいずれの炭素原子上に存在していてもよく、安定な構造を与え、従来 of 合成法により入手することができる。適当な R^x 基は、C₁₋₄ アルキル、OR'、SR'、CN、N(R')₂、CH₂N(R')₂、-NO₂、-CF₃、-CO₂R' - CON(R')₂、-COR'、-NR'C(O)R'、F、Cl、Br、I または -S(O)_rCF₃ であり、ここに、R' および r は、式 (I) の化合物の記載と同意義である。

30

【0034】

ハロゲンまたはハロは、F、Cl、Br および I を意味する。

本明細書で用いられる Ar またはアリールは、フェニルもしくはナフチル、または 1 ~ 3 個の置換基、例えばアルキルに関して上記したような基により置換されているか、あるいはメチレンジオキシにより置換されているフェニルもしくはナフチルを意味する。

40

【0035】

Het またはヘテロサイクルは、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 ~ 3 つのヘテロ原子を含有する、所望により置換されていてもよい 5 または 6 員の単環、または 9 もしくは 10 員の二環式環を示し、これらは安定であり、慣用的な化学合成により入手することができる。代表的なヘテロサイクルは、ベンゾフリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチエニル、フリル、イミダゾリル、インドリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリル、ピロリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピリジニル、チアゾリル、チエニル、キノリニル、イソキノリニルおよびテロラならびにペルヒドロ - キノリニルおよびイソキノリニルである。

【0036】

50

ある種のラジカル基は本明細書中で省略される。t - B u はターシャリーブチルラジカルを意味し、B o c は t - ブチルオキシカルボニルラジカルを意味し、F m o c はフルオレニルメトキシカルボニルラジカルを意味し、P h はフェニルラジカルを意味し、C b z はベンジルオキシカルボニルラジカルを意味し、B n はベンジルラジカルを意味し、M e はメチルを意味し、E t はエチルを意味し、A c はアセチルを意味し、A l k は C₁ - 4 アルキルを意味し、N p h は 1 - または 2 - ナフチルを意味し、c H e x はシクロヘキシルを意味し、T e t は 5 - テトラゾリルを意味する

【0037】

ある種の試薬は本明細書中で省略される。D C C はジクロロヘキシルカルボジイミドを意味し、D M A P はジメチルアミノピリジン を意味し、E D C は 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩を意味し、H O B t は 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールを意味し、T H F はテトラヒドロフランを意味し、D I E A はジイソプロピルエチルアミンを意味し、D E A D はジエチルアゾジカルボキシレート を意味し、P P h₃ はトリフェニルホスフィン を意味し、D I A D はジイソプロピルアゾジカルボキシレート を意味し、D M E はジメトキシエタン を意味し、D M F はジメチルホルムアミド を意味し、N B S は N - プロモスクシニミド を意味し、P d / C は炭素担持パラジウム触媒 を意味し、P P A はポリリン酸 を意味し、D P P A はジフェニルホスホニルアジド を意味し、B O P はベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ - トリス (ジメチル - アミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートを意味し、H F はフッ化水素酸 を意味し、T E A はトリエチルアミン を意味し、T F A はトリフルオロ酢酸 を意味し、P C C はピリジニウムクロクロメート を意味する。

10

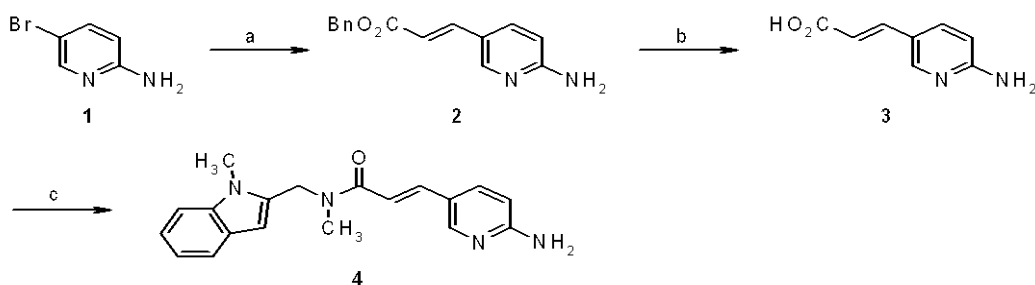
20

【0038】

特に、本発明の化合物は、下記するスキームに記載の一般方法により調製される。

【化13】

スキーム I



30

(a) ベンジルアクリレート、P d (O A c)₂、P (o - t o l)₃、(i - P r)₂N E t、プロピオニトリル; (b) 1. 0 N の N a O H、M e O H; (c) 1 - メチル - 2 - (メチルアミノメチル) インドール、E D C、H O B t · H₂O、E t₃N、D M F

【0039】

適当なヘテロアール誘導体、例えば、2 - アミノ - 5 - プロモピリジン (I - 1) を、適当な、 - 不飽和エステル、例えばベンジルアクリレートと、ヘック - タイプ (H e c k - t y p e) (H e c k , O r g . R e a c t i o n s 1982, 27, 345 を参照) 反応で反応させて I - 2 を得る。該反応は、パラジウム (0) 種により媒介され、一般的に、不活性溶媒、例えば C H₃ C N、プロピオニトリルまたはトルエン中、適当な酸捕捉剤、例えばトリエチルアミン (E t₃N) またはジイソプロピルエチル ((i - P r)₂N E t) の存在下で行われる。パラジウム (0) 種の典型的な供給源は、酢酸パラジウム (I I) (P d (O A c)₂) および塩化パラジウム (0) (P d C l₂) を含み、しばしば、ホスフィンリガンド、例えばトリフェニルホスフィン (P P h₃) またはトリ - オルト - トリルホスフィン (P (t o l)₃) が含まれる。I - 2 のエチルエステルを水性塩基、例えば水性 T H F 中の

40

50

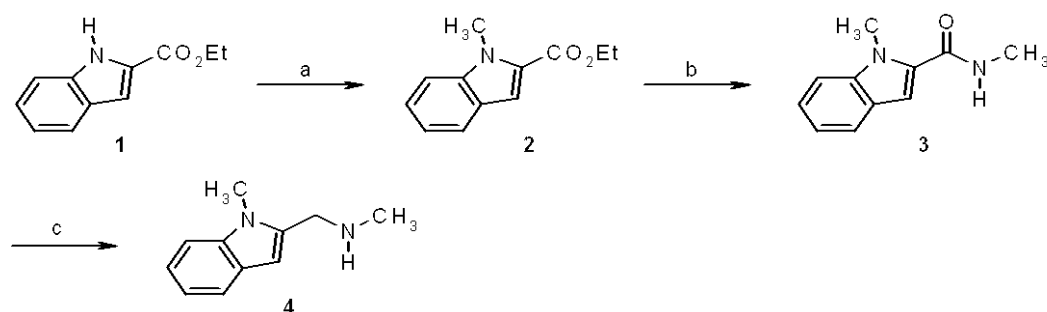
LiOHまたは水性メタノールもしくはエタノール中のNaOHを用いて加水分解し、中間体カルボン酸を、適当な酸、例えばTFAまたはHClで酸性化してカルボン酸I-3を得る。I-3のカルボン酸塩を、例えばEDCおよびHOBTまたはSOCl₂を用いて活性化形態に変換し、続いて、活性化形態を、適当なアミン、例えば1-メチル-2-(メチルアミノメチル)インドールと適当な溶媒、例えばDMF、CH₂Cl₂またはCH₃CN中で反応させてI-4を得る。酸の中和が必要かどうかに応じて、トリエチルアミン(Et₃N)、ジイソプロピルエチルアミン((i-Pr)₂NEt)またはピリジンのような付加的な塩を用いることができる。カルボン酸をアミンに変換するための多くの付加的な方法が知られており、該方法は標準的な参考書、例えば、「Compendium of Organic Synthetic Methods」Vol. I - VI (Wiley - Interscienceにより発行)またはBodansky「The Practice of Peptide Synthesis」(Springer - Verlagにより発行)において見られる。

10

【0040】

【化14】

スキーム I I



20

(a) NaH、MeI、DMF；(b) CH₃NH₂、H₂O、MeOH；(c) LiAlH₄、THF

【0041】

本発明で用いるアミンカップリングパートナーを、当業者によく知られた確立した方法により調製した。例えば、アミンII-4は、スキームIIに概説した直接的方法により調製される。市販されているインドール-2-カルボン酸エチル(II-1)を、適当な塩基、一般的には水素化ナトリウム(NaH)で脱水素化し、中間体ナトリウム塩を、適当なアルキル化剤、例えばヨウ化メチルと反応させてII-2を得る。一般的には、DMF、THFまたはその混合物のような極性溶媒がこの反応に好ましい。有利には、化合物II-2は、過剰のアミン、例えばメチルアミンと、極性溶媒、一般的にはH₂OまたはH₂Oとメタノールの混合物中で反応させることによりII-3に変換することができる。別法として、II-2のエステルは、標準的な条件下、典型的にはアルカリ金属水酸化物、例えばLiOH、NaOHまたはKOHと、水性溶媒、例えばTHF、エタノールまたはメタノール中で鹼化することができ、得られたカルボン酸を所望のアミドに変換することができる。アミドを形成するための典型的な方法はスキームIに記載する。アミドからアミンに還元するための他の多くの方法を用いることができるが、典型的には、アミドII-3のアミンII-4への還元は、還流THF中水素化アルミニウムリチウム(LiAlH₄)で行われる。かかる方法は当業者にはよく知られており、標準的な参考書、例えば「Compendium of Organic Synthetic Methods」(published by Wiley - Interscience)で見ることができる。

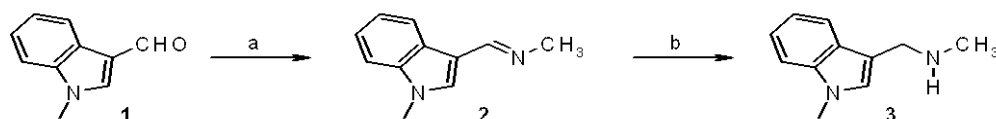
30

40

【0042】

【化15】

スキームIII



(a) CH_3NH_2 、 MeOH ；(b) NaBH_4 、 EtOH

【0043】

10

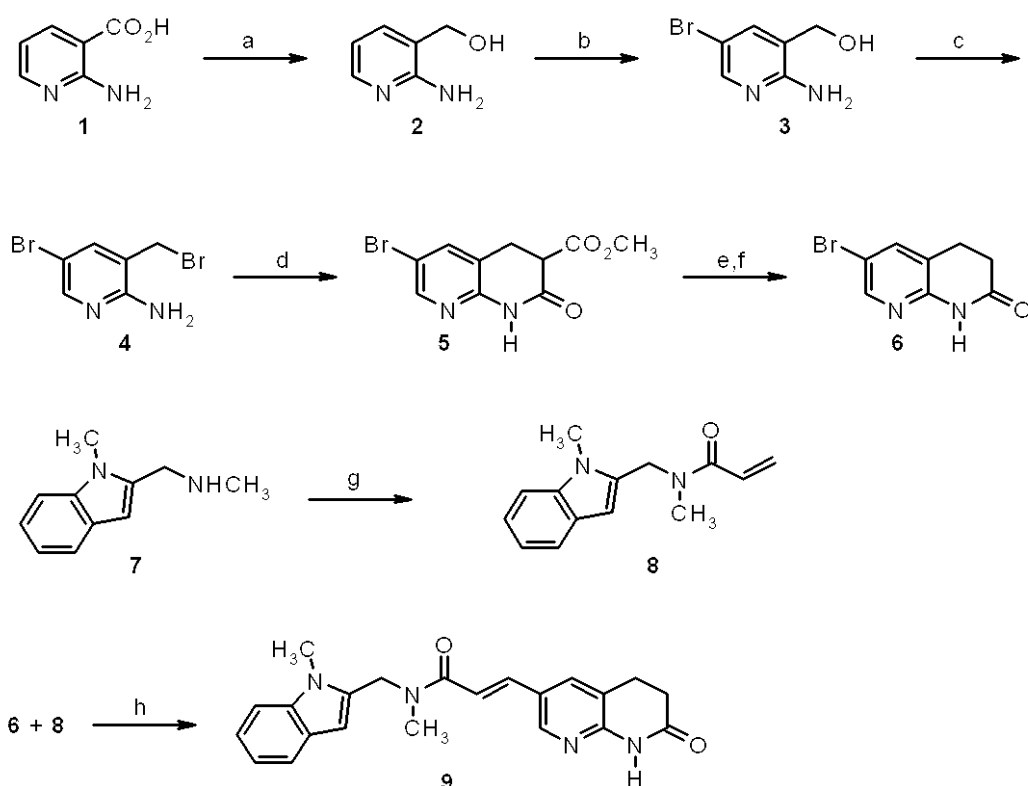
また、本発明で用いられるアミンカップリングパートナーは、適当なアルデヒドの還元アミノ化（スキームIII）により調製することができる。当業者によく知られたこの方法は、アルデヒドを中間体イミンに最初に変換すること、しばしば、ついでその系のままで還元することを含む。例えば、市販されているアルデヒドIII-1を、適当なアミン、例えばメチルアミンと、適当な溶媒、典型的にはメタノール中で反応させてイミンIII-2を得る。III-2を適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウムまたは水素化（トリアセトキシ）ホウ素ナトリウムと反応させてアミンIII-3を得る。

【0044】

20

【化16】

スキームIV



30

40

(a) LiAlH_4 、 THF ；(b) Br_2 、 AcOH ；(c) 48%の HBr ；
 (d) $(\text{MeO}_2\text{C})_2\text{CH}_2$ 、 NaH 、 DMF 、 THF ；(e) NaOH 、 H_2O 、 MeOH 、
 (f) HCl 、 H_2O 、 MeOH ；(g) アクリロイルクロライド、 Et_3N 、 CH_2Cl_2 ；
 (h) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{P}(\text{o-tol})_3$ 、 $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$ 、プロピオニトリル

【0045】

50

市販されている 2 - アミノニコチン酸 (I V - 1) を、アルコール I V - 2 で、標準的な条件下 (LiAlH_4 、THF) で還元し、I V - 2 の芳香環を、例えば臭素または N - プロモスクシニミド (NBS) を用いて、 CH_2Cl_2 、酢酸 (AcOH) またはその混合物のような適当な溶媒中で、臭素化して I V - 3 を得る。48% の水性 HBr との反応において、I V - 3 を臭化物 I V - 4 に変換し、これをマレイン酸のジエステル、例えばマレイン酸ジメチルと、塩基性条件下で反応させてナフチリドン誘導体 I V - 5 を得る。典型的な塩基性条件は、DMF、THF もしくはその混合物のような中性溶媒中の水素化アルカリ金属、例えば水素化ナトリウム、またはメタノールまたはエタノールのようなアルコール性溶媒中のアルカリ金属アルコキシド、例えばナトリウムメトキシドもしくはナトリウムエトキシドを含む。標準的な条件下での鹼化および中和により中間体カルボン酸 (示していない) を得、典型的には、これを単離せず、穏やかに加熱して脱炭酸反応に付してナフチリドン I V - 6 を得る。この化合物をスキーム I に記載したヘック - タイプ反応で、アクリルアミド I V - 8 と反応させて I V - 9 を得る。別法として、I - 1 を I - 4 に変換するためのスキーム I に記載したような一般的な方法に従って I V - 6 を I V - 9 に変換することができる。有利には、アクリルアミド I V - 8 は、アミン I V - 7 (スキーム I 参照) とアクリル酸の活性化形態とを、アミド結合形成反応で反応させることにより調製される。アミド形成のための典型的な条件は、スキーム I に記載されており、当業者にはよく知られている。

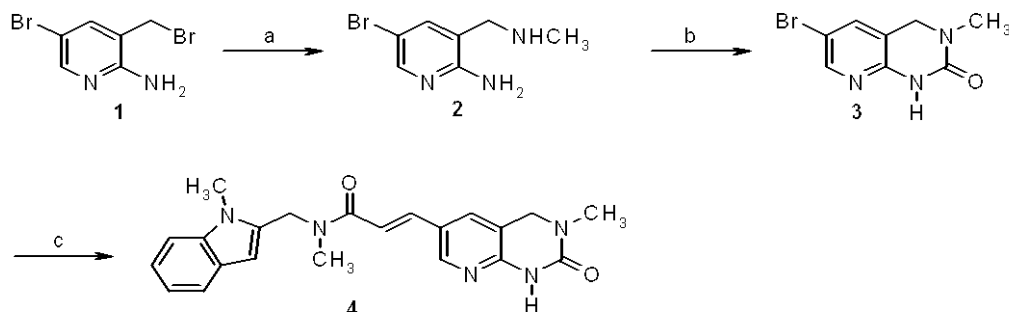
10

【 0 0 4 6 】

【 化 1 7 】

20

スキーム V



30

(a) CH_3NH_2 、 H_2O 、THF ; (b) $(\text{MeO})_2\text{C}=\text{O}$ 、NaOMe、MeOH ; (c) 化合物 I V - 8、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{P}(\text{o-tol})_3$ 、(i - Pr)₂NEt、プロピオニトリル

【 0 0 4 7 】

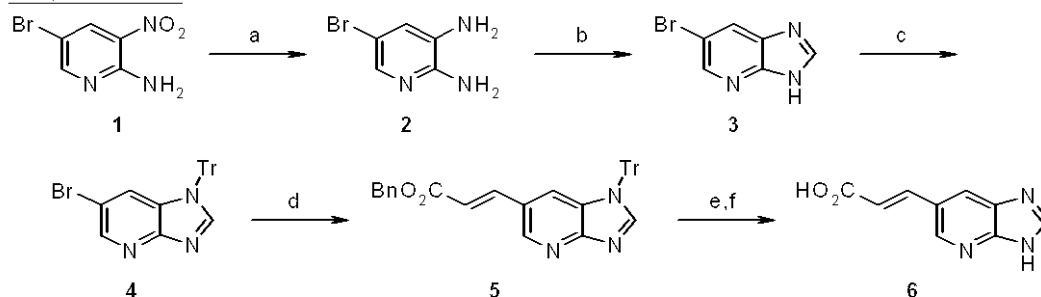
スキーム I V に記載のように調製されるベンジル型臭化物 V - 1 を、水性メチルアミンのようなアミンと反応させてベンジル型アミン V - 2 を得る。一般的には、THF、DMF、DMSO またはその混合物のような極性溶媒がこの反応には好ましい。V - 2 を、カルボン酸ジアルキル、好ましくはカルボン酸ジメチルと、適当な塩基、典型的には、ナトリウムメトキシドの存在下、アルコール性溶媒、一般的には、メタノール中で反応させて環状尿素誘導体 V - 3 を得る。この化合物をスキーム I V に記載の化合物 I V - 8 と反応させることにより V - 4 に変換する。

40

【 0 0 4 8 】

【化18】

スキーム V I



(a) $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH ; (b) 96% HCO_2H ; (c) TrCl , Et_3N , CH_2Cl_2 ; (d) ベンジルアクリレート、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{P}(\text{o-tol})_3$ 、 $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$ 、プロピオニトリル; (e) 4Nの HCl /ジオキサン; (f) NaOH 、 H_2O 、 MeOH .

10

【0049】

市販されている2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン(VI-1)のニトロ基を、標準的な条件下、例えば、 EtOH 中の塩化スズ(II)を用いて還元する。得られたジアミンVI-2を、ギ酸またはその適当な等価物と反応させてイミダゾピリジン誘導体VI-3を得る。この化合物を、適当な保護誘導体、例えばN-トリチル保護誘導体VI-4に、適当な塩基、典型的にはトリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンの存在下、塩化トリチルと反応させて変換する。この反応の典型的な溶媒は、 CH_2Cl_2 、DMFまたはその混合物を含む。アミンの保護基は、次の化学反応と互換性がなければならない。望ましい場合に容易に除去できなければならない。アミンの保護方法は、当業者によく知られており、標準的な参考書Greene「Protective Groups in Organic Synthesis」(Wiley-Interscienceにより発行)に記載されている。スキームIに記載の一般方法に従ってVI-4をVI-5に変換する。トリチル保護基を標準的な酸性条件下で除去(上記したGreeneを参照)し、エステルをスキームIのように鹸化してVI-6を得る。

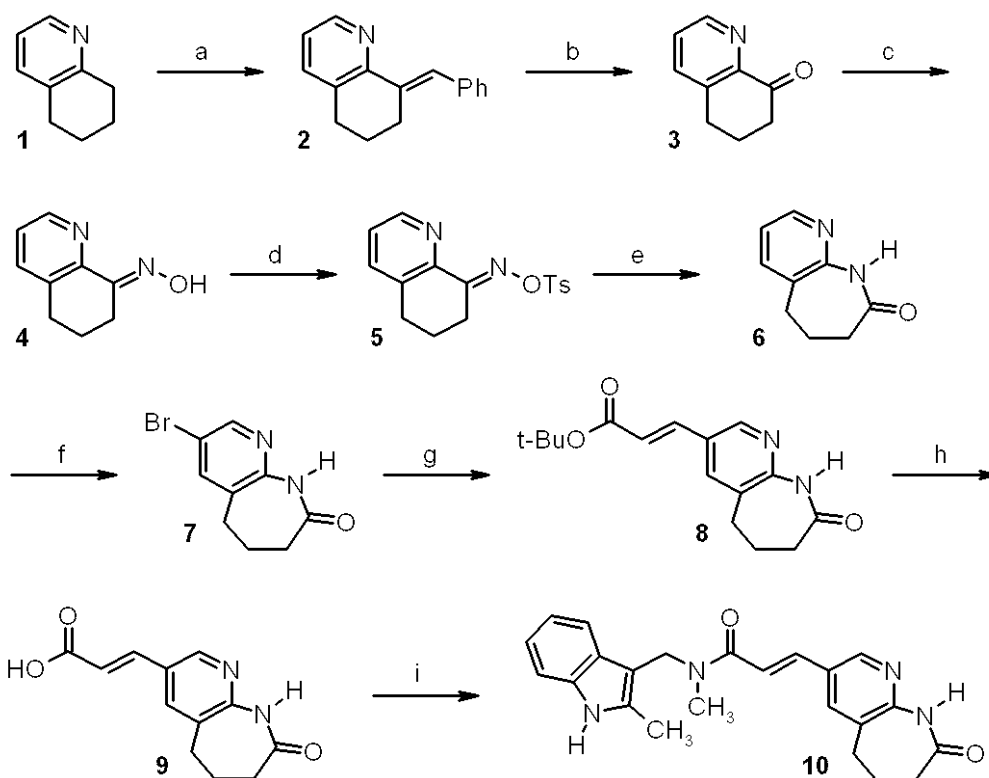
20

【0050】

30

【化 19】

スキーム V I I



10

20

30

(a) PhCHO 、 Ac_2O ; (b) O_3 、 CH_2Cl_2 、ついで、 DMS ; (c) $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$ 、 $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$ 、 EtOH ; (d) $p\text{-TsCl}$ 、 KOH 、アセトン、 H_2O ; (e) KOAc 、 EtOH 、 H_2O ; (f) Br_2 、 CH_2Cl_2 ; (g) アクリル酸 *tert*-ブチル、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{P}(\text{o-tol})_3$ 、 $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$ 、プロピオニトリル; (h) 4.0Nの HCl / ジオキサン; (i) 2-メチル-3-(メチルアミノメチル)インドール、 EDC 、 $\text{HOBT}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 、 $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$ 、 DMF

40

50

【0051】

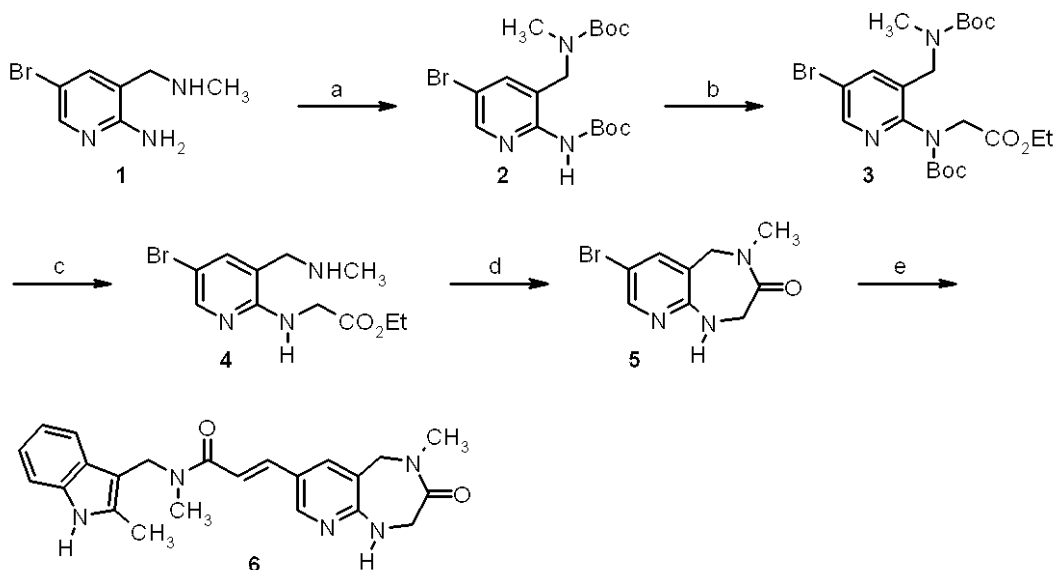
市販されているテトラヒドロキノリン (VII-1) を、適当なアルデヒド、典型的には、ベンズアルデヒド (PhCHO) と、標準的な条件下で縮合させ、オレフィン誘導体 VII-2 を得る。エキソサイクリックオレフィンを経過的に開裂させてケトン VII-3 を得る。この変換に関して選択される方法は、一般的に、中性溶媒、例えば塩化メチレン (CH_2Cl_2)、メタノール (MeOH) またはその混合物中でオゾン分解すること、ついで、その系で、中間体オゾン化合物を適当な還元剤、通常には硫化ジメチルで還元することである。化合物 VII-3 を、Jossang-Yanagida および Gansser (J. Het. Chem. 1978, 15, 249-251) に記載のように 7 員のラクタム誘導体 VII-6 に変換する。この方法は、VII-3 のケトンを経過的にオキシム VII-4 に変換し、次に、*O*-トシル誘導体に変換することを含む。VII-5 のベックマン型転位によりラクタム VII-6 を得る。VII-6 を適当な臭素化材、たとえば臭素 (Br_2) または *N*-ブromoスクシニミド (NBS) で臭素化してプロモ誘導体 VII-7 を得る。プロモ化反応の適当な溶媒は、 CH_2Cl_2 、 CCl_4 、 MeOH 、 AcOH またはその混合物を含む。臭化化合物 VII-7 を適当な、不飽和エステル、例えばアクリル酸 *tert*-ブチルと、スキーム I に記載のヘック-タイプ反応で反応させて VII-8 を得る。VII-8 の *tert*-ブチルエステルを、対応するカルボン酸 VII-9 に、標準的な酸性条件下で開

裂させる。この変換の典型的な条件は、標準的な参考書、例えばGreene「Protective Groups in Organic Synthesis」(Wiley - Interscienceから発行)に記載されている。V I I - 9を、スキームIに記載した一般的な方法によりV I I - 10に変換する。

【0052】

【化20】

スキームV I I I



10

20

(a) $(\text{Boc})_2\text{O}$ 、THF；(b) NaH、ブromo酢酸エチル、THF；(c) TFA、 CH_2Cl_2 ；(d) Et_3N 、トルエン；(e) N-メチル-N-(2-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)アクリルアミド、Pd(OAc)₂、P(o-tol)₃、(i-Pr)₂NEt、プロピオニトリル

【0053】

スキームVで調製した化合物V I I I - 1を、2当量の適当なアシル化剤、好ましくはジカルボン酸ジ-tert-ブチルと反応させてV I I I - 2を得る。スキームV Iで論じたように、アミンの保護基は、次の化学反応と互換性がなければならず、望ましい場合に容易に除去できなければならない。V I I I - 2を、適当な塩基、一般的には水素化ナトリウム(NaH)で脱プロトン化し、中間体ナトリウム塩を、適当なアルキル化剤、例えばブromo酢酸エチルと反応させてV I I I - 3を得る。この反応には、一般的に、DMF、THFまたはその混合物のような極性溶媒が好ましい。Boc保護基を標準的な条件(上記したGreeneを参照)下で除去してC I I I - 4を得、適当な塩基、典型的にはトリエチルアミン(Et_3N)またはジイソプロピルエチルアミン((i-Pr)₂NEt)に曝して化合物V I I I - 5に環化する。トルエンのような不活性溶媒が好ましい。スキームI Vに記載した一般的な方法によりV I I I - 5をV I I I - 6に変換する。

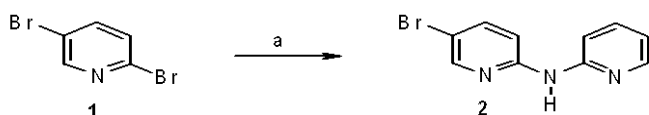
30

40

【0054】

【化21】

スキームI X



(a) 2-アミノピリジン、ナトリウムtert-ブトキシド、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、トルエン

50

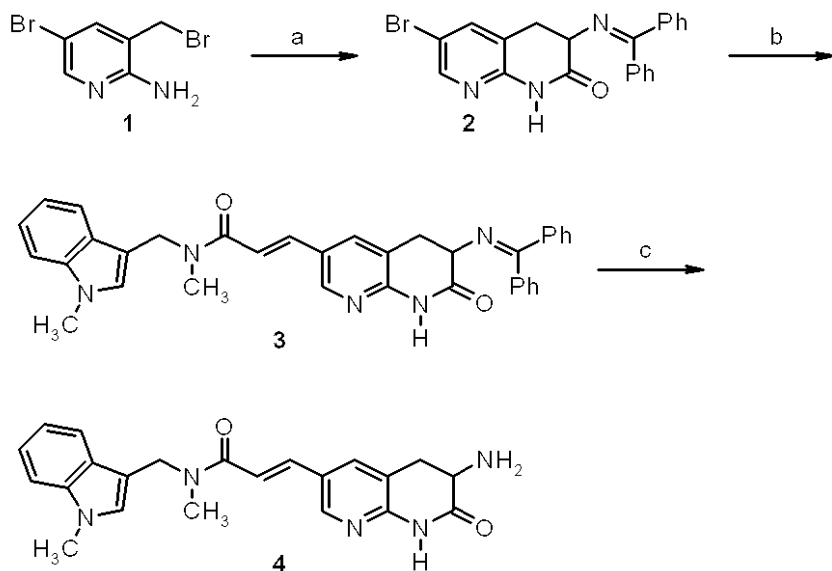
【0055】

市販されている2,5-ジブロモピリジン(IX-1)を、適当な塩基、典型的にはナトリウムtert-ブトキシドの存在下で2-アミノピリジンと反応させて、ジピリジルアミン誘導体IX-2を得る。反応は、適当なリガンド、例えば1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパンの存在下、適当なパラジウム(0)触媒、例えばトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)により媒介される。トルエンのような中性溶媒が好ましい。

【0056】

【化22】

スキームX



10

20

30

40

50

(a) N-(ジフェニルメチレン)グリシンエチルエステル、NaH、DMF; (b) N-メチル-N-(1-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)アクリルアミド、Pd(OAc)₂、P(o-tol)₃、(i-Pr)₂NEt、プロピオニトリル; (c) HCl、ジオキサン、H₂O

【0057】

スキームIVに記載のように調製したベンゼン型臭化物V-1を、適当なα-アミノエステル等価物、例えばN-(ジフェニルメチレン)グリシンエチルエステルと、塩基性条件下で反応させてX-2を得る。極性非プロトン性溶媒、例えばDMF、THF、DMEまたはその混合物が、一般的には好ましく、水素化ナトリウムが、典型的には選択される塩基であるが、また、LDAまたはLiN(TMS)₂も用いることができる。別法として、反応はアルコール性溶媒、例えばメタノールまたはエタノール中で、塩基としてのアルカリ金属アルコキシド、例えばナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシドと行うことができる。有利には、ジフェニルメチレン基は酸性条件、例えば水性ジオキサン中のHCl下で除去される。ジフェニルメチレンを除去するための他の条件は当業者に公知のものであり、化学文献または標準的な参考書、例えばGreene(上記を参照)に見ることができる。

【0058】

化合物の酸付加塩は、標準的な方法で、適当な溶媒中、親化合物および過剰の酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、フッ化水素酸、硫酸、リン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、コハク酸またはメタンスルホン酸から調製される。ある種の化合物は、許容できる内部塩または両性イオンを形成する。カチオン塩は、親化合物を、適当なカチオンを含有

する、過剰のアルカリ試薬、例えば、水酸化物、カルボネートまたはアルコキシド；または適当な有機アミンで処理することにより調製される。 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{++} 、 Mg^{++} および NH_4^+ のようなカチオンが、医薬上許容される塩に存在するカチオンの具体的な例である。

【0059】

また、本発明は、本発明の化合物および医薬上許容される担体を含んでなる医薬組成物を提供する。したがって、本発明の化合物は、医薬の製造において用いることができる。上記したように調製した本発明の化合物の医薬組成物は、非経口投与用の溶液または凍結乾燥粉末として処方することができる。粉末は、使用前に適当な希釈剤または他の医薬上許容される担体を添加することにより復元することができる。液体処方では緩衝化等張水溶液であってもよい。適当な希釈剤の例としては、通常の等張生理食塩水、標準的な水中5%デキストロスまたは緩衝化酢酸ナトリウムまたはアンモニウム溶液が挙げられる。かかる処方は、特に非経口投与に適しているが、経口投与にも用いることができ、または吸入用の計量吸入器または噴霧器に入れることもできる。ポリビニルピロリドン、ゼラチン、ヒドロキシセルロース、アカシア、ポリエチレングリコール、マンニトール、塩化ナトリウムまたはクエン酸ナトリウムのような賦形剤を添加することが望ましい。

10

【0060】

別法として、これらの化合物は、カプセル化、錠剤化することができ、または経口投与用のエマルジョンまたはシロップに調製することができる。医薬上許容される固体または液体担体は、組成物を強化または安定化させるために、または組成物の調製を容易にするために添加することができる。固体担体は、でんぷん、ラクトース、硫酸カルシウム二水和物、テラアルバ、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸、タルク、ペクチン、アカシア、寒天またはゼラチンを含む。液体担体は、シロップ、落花生油、オリーブ油、生理食塩水および水を含む。また、担体は、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの徐放性物質を、単独でまたはワックスと一緒に含んでもよい。固体担体の量は変化するが、好ましくは、単位投与量当たり約20mg~約1gであるだろう。医薬製剤は、錠剤形態に関しては、粉碎、混合、造粒、要すれば圧搾；またはハードゼラチンカプセル形態に関しては、粉碎、混合、充填を含む、製薬における慣用的技法に従って調製される。液体担体を用いる場合、製剤はシロップ、エリキシル、エマルジョンまたは水性または非水性懸濁液の形態であるだろう。かかる液体処方は、直接経口投与することができ、またはソフトゼラチンカプセルに充填することもできる。

20

30

【0061】

また、直腸投与に関して、本発明の化合物は、カカオバター、グリセリン、ゼラチンまたはポリエチレングリコールのような賦形剤と組み合わせ、坐剤に調製することができる。

局所投与に関して、本発明の化合物は、希釈剤と組み合わせて、軟膏、ゲル、ペースト、クリーム、粉末またはスプレーの形態にすることができる。軟膏、ゲル、ペーストまたはクリームである組成物は、希釈剤、例えば、動物および植物油、ワックス、パラフィン、でんぷん、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、珪酸、タルクおよび酸化亜鉛またはこれらの物質の混合物を含む。粉末またはスプレーである組成物は、希釈剤、例えば、ラクトース、タルク、珪酸、水酸化アルミニウム、珪酸カルシウムおよびポリアミド粉末またはそれらの物質の混合物を含む。加えて、局所的な眼投与に関しては、典型的な担体は水、水および水混和性溶媒、例えば、低級アルカノールの混合物または植物油、および水溶性非毒性ポリマー、例えば、メチルセルロースのようなセルロース誘導体である。

40

【0062】

本明細書に記載の化合物は、FabIの阻害剤であり、細菌感染症の治療に有用である。例えば、これらの化合物は、細菌感染症、例えば、上気道感染症（例えば、中耳炎、細菌性気管炎、急性喉頭蓋炎、甲状腺炎）、下気道感染症（例えば、蓄膿症、肺膿瘍）、心臓感染症（例えば、感染性心内膜炎）、胃腸感染症（例えば、分泌性下痢、脾臓膿瘍、腹

50

膜後膿瘍)、CNS感染症(例えば、大脳膿瘍)、眼感染症(例えば、眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、眼内炎、前中隔および眼窩蜂巣炎)、腎および尿管感染症(例えば、精巣上体炎、腎内および腎周囲膿瘍、毒性ショック症候群)、皮膚感染症(例えば、膿痂疹、毛嚢炎、皮膚膿瘍、蜂巣炎、外傷性感染、細菌性筋炎)、ならびに骨および関節感染症(例えば、敗血症性関節炎、骨髄炎)の治療に有用である。また、本発明の化合物は、抗真菌剤としても有用であり得る。加えて、該化合物は公知の抗生物質と組み合わせて用いることもできる。

【0063】

本発明の化合物は、薬剤の濃度が細菌感染症の治療に十分であるように、患者に投与される。該化合物を含有する医薬組成物は、約10mg~約1000mgの経口投与量で、一日に1回または数回、患者の症状に一致する方法で投与される。好ましくは、経口用量は約50mg~約500mgであるが、その投与量は患者の年齢、体重および兆候に応じて変化し得る。急性治療に関しては、非経口投与が好ましい。水中5%デキストロースまたは生理食塩水中の式(I)で示される化合物の静脈内注射または適当な賦形剤との同様の処方が最も効果的であるが、筋肉内ボラス注射もまた有用である。化合物を投与する正確なレベルおよび方法は、当業者により容易に決定される。

【0064】

該化合物を、いくつかの生物学的アッセイの一つで試験し、所定の薬理学的効果を得るために必要な化合物の濃度を測定することができる。

【0065】

エス・アウレウス(S. aureus) FabIのクローニング

f a b I 遺伝子を、エス・アウレウス株 W C U H 2 9 の染色体 DNA からポリメラーゼ連鎖反応を用いてクローン化した。増幅を、T a q DNA ポリメラーゼ(B R L)および以下のプライマー: 5' - C G C C T C G A G A T G T T A A A T C T T G A A A A C A A A A C A T A T G T C - 3' および 5' - C G C G G A T C C A A T C A A G T C A G G T T G A A A T A T C C A - 3' (下線は X h o I および B a m H I 部位)を用いて行った。ついで、得られたフラグメントを、X h o I および B a m H I で消化し、X h o I および B a m H I 消化発現ベクター p E T - 1 6 b (Novagen) に連結し、p E T - H i s 1 0 - f a b I を産生した。f a b I の遺伝子配列を応用生物系モデル 3 7 7 (Applied Biosystems model 377) 装置を用いて自動サイクル配列決定により確認した。タグが付 30

されていない型の p E T - f a b I を、p E T - H i s 1 0 - f a b I を N c o I および N d e I で消化し、H i s 1 0 タグ、因子 X a 切断部位および F a b I の最初の 8 個のアミノ酸をコードする 9 7 b p フラグメントを除去し、それを F a b I の最初の 8 個のアミノ酸および開始体メチオニンおよび 2 位のリジンの間にあるグリシン残基をコードするリンカーと置き換えることにより、構築した。このプラスミドを p E T - f a b I と称した。リンカーを、以下の 2 個のオリゴヌクレオチド: 5' - C A T G G G C T T A A A T C T T G A A A A C A A A A C A - 3' および 5' - T A T G T T T T G T T T T C A A G A T T T A A G C C - 3' をアニーリングすることにより作成した。p E T - f a b I 中のリンカー配列を、ジデオキシ配列決定により確認した。天然の F a b I だけを、化合物 40

の評価に用いた。天然 F a b I の過剰産生に関しては、プラスミド p E T - f a b I を B L 2 1 (D E 3) (Novagen) 細胞に形質転換し、株 B L 2 1 (D E 3) : p E T - f a b I を形成した。

【0066】

エス・アウレウス F a b I の精製

エス・アウレウス F a b I を、細胞蛋白全体の 1 0 % まで可溶性蛋白として発現させ、トリプトンホスフェート培地中の 1 5 L 発酵により 4 0 0 g の細胞を回収した。細胞を溶解し、試料を遠心分離した。得られた上清を濾過し、3 個の連続クロマトグラフィーカラム: イオン交換 (Source 15Q)、色素アフィニティー (Blue sepharose) およびサイズ排除クロマトグラフィーカラム (Superose 12) を用いて精製した。各々のカラムの後、F a b I 含有フラクションをプールし、濃縮し、純度および生物学的活性を確認した。 50

【 0 0 6 7 】

ヘモフィルス・インフルエンザ (Haemophilus influenzae) F a b I のクローニング / 発現

F a b I 遺伝子を、ヘモフィルス・インフルエンザ (Q 1) ゲノム D N A から P C R 増幅した。オリゴヌクレオチドプライマーを、遺伝子の N ' および C ' 末端両方で、固有の制限部位で消化し、発現ベクター p P R O L a r に効率的にサブクローニングした。

【 0 0 6 8 】

フォワードプライマー

K p n I

5 ' G C G G T A C C C A T G C G C T T G G T T T T C T T A G A A A T A T T G 10
3 '

リバースプライマー

N o t I

5 ' G C G G C C G C T T A T T C T T C G C C T A A T T C G C C C A T T G C 3
,

【 0 0 6 9 】

P C R 増幅を、業者 (Stratagene) の説明に従って、 P f u T u r b o D N A ポリメラーゼを用いて行った。以下のサイクリング条件：3分間95、ついで、1分間94、1分間55 および3分間72 のサイクルを30回を用いた。72 で5分間の最終伸張を行った。ヘモフィルス・インフルエンザ F a b I に関して期待される大きさの P C R 産生物を、業者 (Stratagene) の説明に従って、P C R クローニングベクター T O P O T A 2 . 1 にクローン化した。推定 P C R 増幅ヘモフィルス・インフルエンザ F a b I の忠実度を、A B I 3 7 7 自動 D N A 配列決定器 (Applied Biosystems) を用いて両方のストランドで D N A 配列決定することにより確認した。p P R O L a r を、業者 (New England Biolabs) の推奨した条件で、K p n I および N o t I 制限エンドヌクレアーゼで消化した。リニアプラスミドの精製を、アガロースゲル精製および業者 (Qiagen) により供給される手法による Qia-quick 精製キットを用いて行った。ヘモフィルス・インフルエンザ F a b I 遺伝子を、上記した K p n I および N o t I 制限エンドヌクレアーゼ消化および精製により、T O P O T A 2 . 1 から抽出した。配列フラグメント / ベクターライゲーションを、業者 (Promega) により指示される条件を用いて、T 4 D N A リガーゼを用いて行った。 20 30

【 0 0 7 0 】

イー・コリ T O P 1 0 能力細胞への形質転換を、業者 (Invitrogen) が指示する手法を用いて行った。得られたクローンの確認を、コロニー P C R および制限エンドヌクレアーゼ消化を用いて行った。ついで、陽性のクローンを、I a c リプレッサーに加えて A r a C を発現する発現株イー・コリ D H 5 ・ P R O に形質転換した。

【 0 0 7 1 】

ついで、後のクローンを、業者 (Clontech) が推奨する条件を用いる小規模での発現に関して評価した。発現分析は、S D S P A G E により明らかに可視できある、ヘモフィルス・インフルエンザ F a b I に対する正確な大きさの過剰発現の蛋白バンドを示した。さらに、蛋白の同一性をペプチド質量指紋法により確認した。精製された蛋白の N - 末端アミノ酸配列決定によりさらに分析し、N - 末端が推定開始コドンの 3 5 残基下流から開始することがわかった。D N A 配列分析はまた、新規な開始コドンの上流にあって、正確に一定間隔離れた、リボソーム結合部位の存在を明らかにした。これらの知見は完全にイー・コリの F a b I と一致しており、当該蛋白は他の F a b I と同様の大きさである。過剰発現構築物が正確な A T G で開始し、正確な蛋白を得るように管理した。 40

【 0 0 7 2 】

エイチ・インフルエンザ F a b I の精製

エイチ・インフルエンザ F a b I の発現構築物を含む 1 リットルの細胞を、0 . 6 の O D 6 0 0 まで増殖させた。発現を上記のように誘発し、細胞をさらに 3 時間増殖させ 50

、ついで、収穫した。細胞ペレットを10 mlの50 mM、pH 7.5のトリス、1 mMのPMSF、1 mMのベンズアミジン、1 mMのDTT（緩衝液A）に再懸濁し、超音波により溶解させた。細胞残屑を遠心分離により除去した。上清を、緩衝液Aで平衡化したハイロードQ（16/10）カラム（Pharmacia）に充填した。蛋白を200 mLの0～100%の勾配の緩衝液B（ここに、緩衝液Bは緩衝液A + 1 MのKClである）で溶出した。FabI含有フラクションをSDS PAGEおよびこれらのFabI活性により同定し、プールした。

【0073】

1.5 Mの硫酸アンモニウムをプールしたフラクションに加え、ついで、50 mM、pH 7.5のトリス、1 mMのPMSF、1 mMのベンズアミジン、1 mMのDTT、1.5 Mの硫酸アンモニウムで平衡化した、高充填フェニルセファロス（19/10）カラム（Pharmacia）に充填した。蛋白を200 mLの硫酸アンモニウムの勾配（1.5～0 M）で溶出した。FabI含有フラクションを上記のように同定し、プールした。プールしたフラクションは、緩衝液を100 mMのトリスpH 7.5、2 mMのDTTに交換し、ついで、グリセロールを50%まで加えた。蛋白を-20℃で貯蔵した。蛋白の同一性をN-末端配列決定およびMALDI質量スペクトルにより確認した。

【0074】

イー・コリ（E. coli）FabIのクローニング

イー・コリFabIに対して正確な大きさのPCRフラグメントを、イー・コリ染色体DNAからPCR増幅し、TOPO-TAクローニングベクターにサブクローニングし、コロニーPCR + 制限エンドヌクレアーゼ分析により確認した。推定イー・コリFabI PCRフラグメントを、発現ベクターpBluePetにサブクローニングした。FabIクローンを、イー・コリ株BL21（DE3）に形質転換した。小規模の発現実験により、SDS PAGEゲルのクマシー染色の後に明らかに可視できる、イー・コリFabIの正確な分子量（約28 kDa）の過剰発現蛋白バンドが示される。イー・コリFabI発現構築物のDNA配列決定により、エラーが見られないことが示された。N'末端アミノ酸配列決定により、イー・コリFabIである過剰発現蛋白バンドが確認された。

【0075】

イー・コリFabIの精製

イー・コリFabIを、細胞蛋白全体の15%まで可溶性蛋白として発現し、修飾プロセス中の振盪フラスコ中の3 L発酵により120 gの細胞を回収した。細胞を溶解し、試料を遠心分離した。得られた上清を濾過し、3個の連続クロマトグラフィーカラム：イオン交換（Source 15Q）、色素アフィニティー（Blue sepharose）およびサイズ排除（Superose 12）を用いて精製した。各々のカラムの後、FabI含有フラクションをプールし、濃縮し、純度および生物学的活性を確認した。

【0076】

エス・アウレウスFabI酵素阻害アッセイ（NADH）

アッセイを、96-ウェルマイクロタイタープレートで行った。100 mMのpH 6.5のNaADA（ADA = N-[2-アセトアミド]-2-イミノジ酢酸）、4%のグリセロール、0.25 mMのクロトノイルCoA、1 mMのNADHおよびエス・アウレウスFabIの適当な希釈体を含む50 μLのアッセイ混合物中で、化合物を評価した。典型的には、阻害剤を0.01～10 μMの範囲で変化させる。NADHの消費を340 nmでの吸光度の変化を追跡することにより、30℃で20分間観察した。初速度を、t = 0分での正弦の勾配より示される非線形プログレス曲線の指数適合から評価した。IC₅₀を、初速度の標準的な4パラメータモデルへの適合から評価し、典型的には、重複試験の平均 ± S.D.として記録した。市販の抗菌剤およびFabIの阻害剤である、トリクロサン（triclosan）は、一般的に、正の対照として全てのアッセイに含まれる。本発明の化合物は、約5.0 マイクロモル～約0.05 マイクロモルのIC₅₀を有する。

【0077】

10

20

30

40

50

エス・アウレウス F a b I 酵素阻害アッセイ (N A D P H)

アッセイを、96 - ウェルマイクロタイタープレートで行った。100 mM の pH 6.5 の Na ADA (ADA = N - [2 - アセトアミド] - 2 - イミノジ酢酸)、4 % のグリセロール、0.25 mM のクロトノイル Co A、50 μ M の N A D P H およびエス・アウレウス F a b I の適当な希釈剤を含有する 150 μ L アッセイ混合物中で、化合物を評価した。典型的には、阻害剤を 0.01 ~ 10 μ M の範囲で変化させる。N A D P H の消費を、340 nm での吸光度の変化を追跡することにより、30 で 20 分間観察した。初速度を、t = 0 分での正弦勾配より示される非線型プログレス (progress) 曲線の指数適合から評価した。I C₅₀ を、初速度の標準的な 4 パラメータモデルへの適合より評価し、典型的には、重複試験の平均 \pm S . D . として記録した。市販の抗菌剤および F a b I の阻害剤である、トリクロサンは、一般的に、正の対照として全てのアッセイに含まれる。

10

【 0 0 7 8 】

エイチ・インフルエンザ F a b I 酵素阻害アッセイ

アッセイを、96 - ウェルマイクロタイタープレートで行った。100 mM の M E S、51 mM ジエタノールアミン、51 mM の pH 6.5 のトリエタノールアミン (M E S = 2 - (N - モルホリノ) エタンスルホン酸)、4 % のグリセロール、25 μ M のクロトノイル Co A、50 μ M の N A D H およびエイチ・インフルエンザ F a b I の適当な希釈剤 (適当には 20 mM) を含有する 150 μ L アッセイ混合物中で、化合物を評価した。典型的には、阻害剤を 0.01 ~ 10 μ M の範囲で変化させる。N A D H の消費を、340 nm での吸光度の変化を追跡することにより、30 で 20 分間観察した。初速度を、非線型プログレス曲線の指数適合から評価した。I C₅₀ を、初速度の標準的な 4 パラメータモデルへの適合より評価し、典型的には、重複試験の平均 \pm S . D . として記録した。市販の抗菌剤および F a b I の阻害剤である、トリクロサンは、一般的に、正の対照として全てのアッセイに含まれる。

20

【 0 0 7 9 】

イー・コリ F a b I 酵素阻害アッセイ

アッセイを、96 - ウェルマイクロタイタープレートで行った。100 mM の pH 6.5 の Na ADA (ADA = N - [2 - アセトアミド] - 2 - イミノジ酢酸)、4 % のグリセロール、0.25 mM のクロトノイル Co a、50 μ M の N A D H およびイー・コリ F a b I の適当な希釈剤を含有する 150 μ L アッセイ混合物中で、化合物を評価した。典型的には、阻害剤を 0.01 ~ 10 μ M の範囲で変化させる。N A D H の消費を、340 nm での吸光度の変化を追跡することにより、30 で 20 分間観察した。初速度を、t = 0 分での正弦の勾配より示される非線形プログレス曲線の指数適合から評価した。I C₅₀ を、初速度の標準的な 4 パラメータモデルへの適合より評価し、典型的には、重複試験の平均 \pm S . D . として記録した。市販の抗菌剤および F a b I の阻害剤である、トリクロサンは、一般的に、正の対照として全てのアッセイに含まれる。本発明の化合物は、約 100.0 マイクロモル ~ 約 0.05 マイクロモルの I C₅₀ を有する。

30

【 0 0 8 0 】

クロトノイル - A C P の調製および精製

反応物は、50 mM の pH 7.5 の Na H E P E S 中に、5 mg / mL のイー・コリ a p o - A C P、0.8 mM のクロトノイル - C o A (Fluka)、10 mM の M g C l₂ および 30 μ M のエス・ニューモニエ A C P シンターゼを含有する。混合物を、23 で 2 時間、磁気攪拌で穏やかに混合し、15 mM の E D T A を添加することにより反応を停止した。反応混合物を、0.2 マイクロフィルター (Millipore) を通して濾過し、20 mM の pH 7.5 のトリス - C l で平衡化した M o n o Q カラム (Pharmacia) に用いた。すべての非吸着物質が除去されるまで (U V 検出により観察する) カラムを緩衝液で洗浄し、クロトノイル - A C P を 0 ~ 400 mM の直線勾配の N a C l で溶出した。

40

【 0 0 8 1 】

クロトノイル - A C P を用いるエス・アウレウス F a b I 酵素阻害アッセイ

50

アッセイを96-ウェルマイクロタイタープレートで行った。100 mMのpH 6.5のNaADA (ADA = N-[2-アセトアミド]-2-イミノ酢酸)、4%のグリセロール、25 μMクロトノイル-ACP、50 μM NADPHおよびエス・アウレウスFabIの適当な希釈剤(約20 nM)を含有する150 μLのアッセイ混合物中で、化合物を評価した。典型的には、阻害剤を0.01~10 μMの範囲で変化させる。NADPHの消費を、340 nmでの吸光度の変化を追跡することにより30分で20分間観察した。初速度をプログレス曲線の線形適合から評価した。IC₅₀を、初速度の標準的な4パラメータモデルへの適合から評価し(式1)、典型的には、反復試験の平均±S.D.として記録した。阻害がクロトノイル-ACPと競合することを仮定して式2から見かけのK_iを計算した。

式1: $v = \text{幅}(\text{Range}) / (1 + [I] / IC_{50}) + \text{バックグラウンド}$

式2: $K_i(\text{見かけ}) = IC_{50} / (1 + [S] / K_s)$

【0082】

抗微生物活性アッセイ

全細胞抗微生物活性を、National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)の推奨方法、Document M7-A4、「Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically」を用いて、ブロスマイクロ希釈により測定した。化合物を、0.06~64 mcg/mLの範囲の連続2倍希釈で試験した。試験生物を以下の実験室株: Staphylococcus aureus Oxford、Staphylococcus aureus WCUH29、Streptococcus pneumoniae ERY2、Streptococcus pneumoniae 1629、Streptococcus pneumoniae N1387、Enterococcus faecalis 1、Enterococcus faecalis 7、Haemophilus influenzae Q1、Haemophilus influenzae NEMC1、Moraxella Catarrhalis 1502、Escherichia coli 7623 AcrAEFD+、Escherichia coli 120 AcrAB-、Escherichia coli MG1655、Escherichia coli MG1658から選択した。最小阻害濃度(MIC)を、見ることが可能な増殖を阻害する化合物の最低濃度として測定した。ミラーリーダーをMIC終点の決定を補助するために用いた。

【0083】

当業者は、256 μg/mL未満のMICを有するいずれの化合物がリード化合物の可能性があると考えるだろう。好ましくは、本発明の抗微生物アッセイにおいて用いられる化合物は、128 μg/mL未満のMIC値を有する。最も好ましくは、該化合物は64 μg/mL未満のMIC値を有する。

【0084】

以下の実施例は何ら本発明の範囲を限定するものではないが、本発明の化合物の製造方法および使用方法を説明する。他の多くの具体例は、当業者により容易に理解できるだろう。

【0085】

実施例

一般

プロトン核磁気共鳴(¹H NMR)スペクトルを300 MHzまたは400 MHzで記録し、化学シフトを内部標準テトラメチルシラン(TMS)からダウンフィールドに100万分の1()に分けて記録する。NMRデータに関する略語は、以下の通りである: s = シングレット、d = ダブルレット、t = トリプレット、q = カルテット、m = マルチプレット、dd = ダブルレットダブルレット、dt = ダブルレットトリプレット、app = 見かけ、br = ブロード。Jはヘルツで測定したNMRカップリング定数である。CDCl₃は重クロロホルムであり、DMSO-d₆はヘキサ重ジメチルスルホキシドであり、CD₃ODはテトラ重メタノールである。質量スペクトルはエレクトロスプレー(ES)イオン化法を用いて得た。元素分析はQuantitative Technologies Inc(ニュージャージー州ホワイトハウス)により行った。融点はThomas-Hoover融点装置で測定し、未修正である。すべての温度は摂氏で記録する。Analtech Silica Gel GFおよびE. Merck Silica Gel 60 F-254薄層プレートを薄層クロマトグラフィーに用いた。フラッシュクロマトグラフィーはE

10

20

30

40

50

. Merck Kieselgel 60 (230~400メッシュ) シリカゲルで行った。分析HPLCはBeckmanクロマトグラフィー系で行った。分取HPLCはGilsonクロマトグラフィー系を用いて行った。ODSはオクタデシルシリル誘導シリカゲルクロマトグラフィー支持体を意味する。YMC ODS-AQ (登録商標)は、ODSクロマトグラフィー支持体であり、YMC Co. Ltd. (日本国京都)の認可された登録商標である。PRP-1 (登録商標)は、ポリマー(スチレン-ジビニルベンゼン)クロマトグラフィー支持体であり、Hamilton Co. (ネバダ州レノ)の認可された登録商標である。セライト(登録商標)は酸洗浄した珪藻土シリカからなる濾過補助剤であり、Manville Corp. (コロラド州デーパー)の認可された登録商標である。

【0086】

10

調製 1

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸の調製(方法A)

a) ベンジル(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリレート

プロピオニトリル(50 mL)中の2-アミノ-5-プロモピリジン(2.25 g、13.0 mmol)、ベンジルアクリレート(3.2 g、19.7 mmol)、Pd(OAc)₂(0.31 g、1.4 mmol)、トリ-ortho-トリルホスフィン(0.73 g、2.4 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(3.5 mL、20.0 mmol)の溶液を、一晚加熱還流した。暗色混合物をセライト(登録商標)を通して濾過し、濾液を濃縮した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(3%のMeOH/CH₂Cl₂)に付して標題化合物(1.3 g、39%)を得た：MS(ES)m/e 255 (M+H)⁺。

20

【0087】

b) (E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸

MeOH中のベンジル(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリレート(1.3 g、5.1 mmol)および1.0 NのNaOH(10 mL、10 mmol)の溶液を、一晚加熱還流した。溶液を減圧下で濃縮し、残渣をH₂O中に溶解した。希HClでpHを6にし、固体沈殿物を吸引濾過により回収し、乾燥して白色固体として標題化合物(0.6 g、72%)を得た：MS(ES)m/e 165 (M+H)⁺。

【0088】

調製 2

30

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸の調製(方法B)

a) (E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸

アクリル酸(23 mL、0.33 mol)を、注意深くH₂O(600 mL)中の2-アミノ-5-プロモピリジン(25.92 g、0.15 mol)およびNa₂CO₃(55.64 g、0.53 mol)の溶液に加えた。ついで、PdCl₂(0.53 g、0.003 mol)を加え、混合物を加熱還流した。24時間後、反応物を室温まで冷却し、濾過し、濾液を希HClでpHを6に調節した。さらにH₂O(0.5 L)を加えて混合し、混合物を1時間攪拌した。pHを6に調節し、ついで、固体を吸引濾過により回収した。濾過パッドを、連続してH₂O(2×0.5 L)、冷無水EtOH(100 mL)およびEt₂O(2×250 mL)で洗浄した。高温減圧下で乾燥して標題化合物(15.38 g、62%)を黄褐色固体として得た：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.75 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 6.53 (s, 2 H), 6.45 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.22 (d, J = 15.8 Hz, 1 H); MS(ES)m/e 165 (M+H)⁺。

40

【0089】

調製 3

(E)-3-(2-アミノピリミジン-5-イル)アクリル酸の調製

a) (E)-3-(2-アミノピリミジン-5-イル)アクリル酸ベンジル

2-アミノ-5-プロモピリジンの代わりに5-プロモ-2-アミノピリミジン(1.95 g、11.2 mmol)を用いること以外は、調製1(a)の方法に従って、標題化

50

合物 (2 . 2 5 g、79%) を淡橙色固体として得た : MS (ES) m / e 2 5 6 (M + H) ⁺。

【 0 0 9 0 】

b) (E) - 3 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) アクリル酸

ベンジル (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) アクリレート ¹ の代わりにベンジル (E) - 3 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) アクリレート (2 . 9 3 g、1 1 . 5 mmol) を用いること以外は、調製 1 (b) の方法に従って、標題化合物 (1 . 7 1 g、90%) を灰白色固体として調製した : MS (ES) m / e 1 6 6 (M + H) ⁺。

【 0 0 9 1 】

調製 4

6 - プロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - オンの調製

a) 2 - アミノ - 3 - (ヒドロキシメチル) ピリジン

固体 2 - アミノニコチン酸 (1 9 9 g、1 . 4 4 mol) を、THF (3 L、3 mol) 中の 1 . 0 M の LiAlH₄ に、アルゴン雰囲気下、撹拌しながら 4 時間にわたって滴下した。30 以下に温度を制御するために氷浴を用いた。添加が完了した後、反応物を 1 6 時間加熱還流し、ついで、0 に冷却し、連続して H₂O (1 2 0 mL)、H₂O (1 2 0 mL) 中の 1 5 % の NaOH および H₂O (3 5 0 mL) を添加することにより注意深くクエンチした。得られた濃い懸濁液を 1 時間撹拌し、ついで、セライト (登録商標) のパッドを通して濾過した。濾過パッドを THF (1 L) ですすぎ、濾液を乾燥するまで濃縮して淡黄色ワックス性固体として標題化合物 (1 5 6 g、87%) を得た : MS (ES) m / e 1 2 5 . 1 (M + H) ⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.84 (dd, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 6.53 (dd, 1 H), 5.65 (br s, 2 H), 5.16 (t, 1 H), 4.34 (d, J = 4.6 Hz, 2 H)。

【 0 0 9 2 】

b) 2 - アミノ - 5 - プロモ - 3 - (ヒドロキシメチル) ピリジンヒドロプロマイド

HOAc (2 . 5 L) 中の 2 - アミノ - 3 - (ヒドロキシメチル) ピリジン (1 5 6 g、1 . 2 5 7 mol) の撹拌溶液に、外界温度で、臭素 (6 4 . 1 mL、1 . 2 5 7 mol) を 1 時間にわたって滴下した。添加の間に懸濁液が形成し始めた。36 まで発熱したのを氷浴で調節した。添加後、反応混合物を外界温度で一晩撹拌した。黄色沈殿物を濾過し、エーテルで洗浄し、空気乾燥して、標題化合物 (2 8 9 g、81%) を得た : MS (ES) m / e 2 0 3 . 2 (M + H) ⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, free base) 7.89 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 5.92 (br s, 2 H), 5.29 (br s, 1 H), 4.30 (s, 2 H)。

【 0 0 9 3 】

c) 2 - アミノ - 5 - プロモ - 3 - (プロモメチル) ピリジンヒドロプロマイド

48% の水性 HBr (2 . 9 L) 中の 2 - アミノ - 5 - プロモ - 3 - (ヒドロキシメチル) ピリジンヒドロプロマイド (2 8 9 g、1 . 0 2 mol) の懸濁液を、1 2 時間加熱還流した。加熱している間に完全な溶液となった。反応混合物を冷却して、結晶性沈殿物を形成した。これを濾過し、酢酸エチルで洗浄し、空気乾燥して標題化合物 (3 0 5 g、86%) を得た。

【 0 0 9 4 】

d) (±) - 6 - プロモ - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 H - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸メチル

アルゴン雰囲気下で撹拌し、氷 - アセトン浴で 3 に冷却した DMF (2 L) および THF (2 L) 中のマロン酸ジメチル (2 2 4 g、1 . 7 mol) の溶液に、NaH (60% の Nujo1 分散液、69 . 2 g、1 . 7 mol) を 1 . 5 時間にわたって滴下した。アニオン溶液を 1 5 分間約 5 で撹拌し、ついで、2 - アミノ - 5 - プロモ - 3 - (プロモメチル) ピリジンヒドロプロマイド (2 0 0 g、0 . 5 6 mol) を 1 5 分にわたって滴下した。反応混合物を、一晩撹拌する間、外界温度に暖め、ついで、80 に 2 時間加熱した。ついで、反応物を冷却し、濾過し、沈殿物を酢酸エチルで洗浄した。ついで、こ

10

20

30

40

50

の固体を2 Lの水中で15分間激しく攪拌し、再び濾過し、空気乾燥して標題化合物(113 g、71%)を得た: MS(ES)m/e 286 (M+H)⁺。

【0095】

e) 6-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1H-1,8-ナフチリジン-2-オン

CH₃OH(10 L)中の(±)-6-ブロモ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1H-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸メチル(170 g、0.596 mol)の懸濁液に、1.0 MのNaOH(2.5 L)を加えた。反応混合物を攪拌し、5時間加熱還流し、ついで、外界温度に冷却した。懸濁液を1.0 MのHCl(3.0 L)で酸性化し、ついで、攪拌し、一晚加熱還流した。反応スラリーを冷却し、濾過し、固体を水で洗浄し、減圧下で乾燥して、灰白色固体として標題化合物(122 gの水和物、90%)を得た、HPLC純度94%: MS(ES)m/e 228 (M+H)⁺。

10

【0096】

調製5

6-ブロモ-3-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-オンの調製

a) 2-アミノ-5-ブロモ-3-(メチルアミノメチル)ピリジン

48%の水性HBr(50 mL)中の調製4(b)からの2-アミノ-5-ブロモ-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン(5.00 g、24.6 mmol)の溶液を、12時間加熱還流した。反応物を濃縮し、トルエンを用いて残ったH₂Oを共沸させた。得られた淡褐色固体を、減圧下に一晚おき、直接用いた。

20

40%の水性メチルアミン(50 mL)およびTHF(50 mL)中の2-アミノ-3-(ブロモメチル)-5-ブロモピリジンヒドロプロマイド塩(上記のように調製)の溶液を、圧力容器中で、室温で一晩攪拌した。反応溶液を濃縮し、EtOAc(2×100 mL)で抽出した。合した有機相をH₂Oで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。シリカゲルで精製して、黄色油として標題化合物(4.25 g、80%)を得た: MS(ES)m/e 217 (M+H)⁺。

【0097】

b) 6-ブロモ-3-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-オン

ジクロロエタン(50 mL)中の2-アミノ-5-ブロモ-3-(メチルアミノメチル)ピリジン(2.0 g、9.3 mmol)の溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール(1.9 g、11.5 mmol)を加えた。反応物を50℃に一晩加熱し、濃縮した。残渣をシリカゲルで精製(9:1のCHCl₃/5%のNH₄OH含有CH₃OH)して、灰白色固体として標題化合物(1.72 g、77%)を得た: MS(ES)m/e 243 (M+H)⁺。

30

【0098】

調製6

(E)-3-(3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)アクリル酸の調製

a) 5-ブロモ-2,3-ジアミノピリジン

無水EtOH(50 mL)中の2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン(2.0 g、9.17 mmol)の懸濁液に、SnCl₂水和物(9.3 g、41.3 mmol)を加え、ついで、混合物を加熱還流した。3時間後、室温に冷却し、濃縮した。ついで、残渣を2.0 MのNaOH中に溶解し、EtOAc(3×)で抽出した。合した有機層を乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮して標題化合物(1.69 g、98%)を得、これは次の反応に用いるのに十分な純度であった: MS(ES)m/e 188/190 (M+H)⁺。

40

【0099】

b) 6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

5-ブロモ-2,3-ジアミノピリジン(1.69 g、8.99 mmol)を、96%のギ酸(50 mL)中に溶解し、加熱還流した。18時間後、混合物を室温に冷却し、濃

50

縮した。残渣をH₂O中に溶解し、2.0MのNaOHでpH7に調節した。標題化合物(1.54g、87%)を濾過により黄色固体として回収し、H₂Oで洗浄し、減圧下で乾燥した：MS(ES)m/e198/200(M+H)⁺。

【0100】

c) 6-ブロモ-4-トリチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

CH₂Cl₂(30mL)中の6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(1.2g、6.06mmol)の懸濁液に、室温でEt₃N(1.3mL、9.09mmol)、ついで、塩化トリチル(2.03g、7.27mmol)を加えた。72時間後、混合物をH₂O(2x)およびブラインで洗浄し、ついで、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、減圧下で濃縮して標題化合物を得た。これを次の工程に直接用いた。

10

【0101】

d) (E)-3-(4-トリチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)アクリル酸ベンジル

プロピオニトリル(30mL)中の6-ブロモ-4-トリチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(工程aからの)(6.06mmol)、ベンジルアクリレート(1.18g、7.27mmol)、Pd(OAc)₂(67mg、0.30mmol)、P(o-トリル)₃(183mg、0.6mmol)および(i-Pr)₂NEt(2.64mL、15.15mmol)の溶液を、脱気(3xN₂/減圧)し、ついで、加熱還流した。4時間後、混合物を室温に冷却し、濃縮した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ(30%EtOAc/ヘキサン)に付して、灰白色泡沫体として標題化合物(1.75g、工程にわたって55%)を得た：¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.24(d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.19(d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.06(s, 1 H), 7.77(d, J = 16.0 Hz, 1 H), 7.42-7.11(m, 20 H), 6.48(d, J = 16.0 Hz, 1 H), 5.25(s, 2 H)。

20

【0102】

d) (E)-3-(3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)アクリル酸

ベンジル(E)-3-(4-トリチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)アクリレート(1.75g、3.35mmol)をジオキサン(20mL)中の4NのHCl中に溶解した。1時間後、混合物を濃縮した。残渣を1:1のMeOH/H₂O(15mL)中に溶解した。2.0NのNaOH(15mL、15mmol)を加え、混合物を加熱還流した。18時間後、混合物を室温に冷却し、濃縮して、約1/3の容量とした。混合物を10%のHClを用いてpH4に調節した。固体を濾過により回収し、H₂Oで洗浄し、減圧下で乾燥して白色固体として標題化合物(329mg、2工程にわたって52%)を得た：¹H NMR(400 MHz, d⁶-DMSO) 9.10(s, 1 H), 8.94(s, 1 H), 8.84(s, 1 H), 8.20(d, J = 16.0 Hz, 1 H), 7.10(d, J = 16.0 Hz, 1 H)。

30

【0103】

調製7

(E)-3-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b]-1,4-オキサジン-7-イル)アクリル酸の調製

a) 3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b]-1,4-オキサジン

乾燥THF(40mL)中の2H-ピリド[3,2-b]-1,4-オキサジン-3(4H)-オン(2.0g、13.3mmol)の懸濁液に、THF中のLiAlH₄(1.0M、26.6mL、26.6mmol)を、0でゆっくりと加えた。1時間後、混合物を2.0MのNaOHで固体が形成するまでクエンチした。混合物を乾燥(MgSO₄)し、濾過し、減圧下で濃縮して白色固体として標題化合物(1.44g、79%)を得、これは次の工程に用いるのに十分な純度であった：MS(ES)m/e137(M+H)⁺。

40

【0104】

b) 4-(tert-ブトキシカルボニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b]-1,4-オキサジン

乾燥THF(50mL)中の3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b]-1,4

50

- オキサジン (1.44 g、10.6 mmol) およびジ炭酸ジ-tert-ブチル (2.78 g、12.7 mmol) の溶液に、THF中のLiHMDSの溶液 (1.0 M、12.7 mL、12.7 mmol) を0 で滴下した。30分後、混合物を飽和NH₄Clでクエンチし、EtOAc (3x) で抽出した。合した有機層を乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (40%のEtOAc/ヘキサン) に付して無色の油として標題化合物 (2.0 g、80%) を得た：MS (ES) m/e 237 (M+H)⁺。

【0105】

c) 4-(tert-ブトキシカルボニル)-7-プロモ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b]-1,4-オキサジン

10

MeOH (40 mL) 中の4-(tert-ブトキシカルボニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b]-1,4-オキサジン (2.0 g、8.46 mmol) の溶液に、Br₂ (0.53 mL、10.2 mmol) を0 で滴下した。1時間後、混合物を濃縮した。残渣を1:1のEt₂O/ヘキサン中に溶解し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して油として標題化合物 (1.27 g、48%) を得、これは減圧下で固体化した：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.10 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 4.25 (m, 2 H), 3.92 (m, 2 H), 1.54 (s, 9 H)。

【0106】

d) (E)-3-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b]-1,4-オキサジン-7-イル]アクリル酸

20

プロピオニトリル (20 mL) 中の4-(tert-ブトキシカルボニル)-7-プロモ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b]-1,4-オキサジン (1.27 g、4.03 mmol)、ベンジルアクリレート (785 mg、4.84 mmol)、Pd(OAc)₂ (45 mg、0.20 mmol)、P(o-トリル)₃ (122 mg、0.4 mmol) および(i-Pr)₂NEt (1.76 mL、10.1 mmol) の溶液を、脱気 (3x N₂/減圧) し、ついで、加熱還流した。18時間後、混合物を室温に冷却し、濃縮した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (25%のEtOAc/ヘキサン) に付して黄色油として標題化合物 (1.17 g、73%) を得た：MS (ES) m/e 397 (M+H)⁺。

【0107】

30

e) (E)-3-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-7-イル)アクリル酸

(E)-3-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b]-1,4-オキサジン-7-イル]アクリル酸 (1.17 g、2.95 mmol) を、ジオキサン (15 mL) 中の4NのHClに溶解した。72時間後、混合物を濃縮した。残渣を1:1のMeOH/H₂O (20 mL) に溶解した。1.0NのLiOH (15 mL、15 mmol) を加え、混合物を加熱還流した。18時間後、混合物を室温に冷却し、濃縮して約1/3の容量とした。混合物を10%のHClを用いてpH6に調節した。固体を濾過により回収し、H₂Oで洗浄し、減圧下で乾燥して標題化合物 (315 mg、2工程で52%) を得た：MS (ES) m/e 207 (M+H)⁺。

40

【0108】

調製 8

5-プロモ-2,2'-ジピリジルアミンの調製

乾燥トルエン (75 mL) 中の2,5-ジプロモピリジン (2.4 g、10.1 mmol) の攪拌溶液に、2-アミノピリジン (1.0 g、10.6 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (183 mg、0.2 mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン (165 mg、0.4 mmol) およびナトリウムtert-ブトキシド (1.35 g、14 mmol) を加えた。反応物をArでパージし、ついで、攪拌しながら70 に加熱した。4時間後、反応物を室温に冷却し、Et₂O (200 mL) 中に溶解し、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮して乾燥さ

50

せた。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー（0.5%（5%の NH_4OH / MeOH ） / CHCl_3 ）に付し、ヘキサンでトリチュレートし、減圧下で乾燥して、淡黄色固体として標題生成物（1.31 g、52%）を得た： $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） 9.88 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.23 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 7.83 (m, 2 H), 7.67 (t, 1 H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.90 (t, 1 H); $\text{MS (ES)} m/e$ 250.0 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0109】

調製 9

1 - メチル - 2 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの調製

a) 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチル

NaH （60%の鉱油中分散液、8.02 g、200.49 mmol）をヘキサンで洗浄し、ついで、乾燥DMF（530 mL）中に懸濁させた。固体インドール - 2 - カルボン酸エチル（25.29 g、133.66 mmol）を5~10分にわたって滴下し、添加する間ガスが発生し続けた。添加が完了した後、黄色混合物を15分間攪拌し、ついで、ヨウ化メチル（42 mL、668.3 mmol）を一度にすべて加えた。反応物は発熱し、40~45の内部温度になった。1時間後、反応を10%の NH_4Cl （100 mL）でクエンチし、ロータリーエバポレーター（高減圧）で濃縮した。残渣を Et_2O （500 mL）および H_2O （100 mL）間で分配し、層を分離した。 Et_2O 層を H_2O （100 mL）で洗浄し、乾燥（ MgSO_4 ）し、濃縮して淡黄色固体として標題化合物（27.10 g、定量的）を得た。これをさらに精製することなしに用いた。TLC（10% EtOAc / ヘキサン） $R_f = 0.39$ 。

【0110】

b) N, 1 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド

40%の水性 CH_3NH_2 （300 mL）および MeOH （30 mL）中のエチル1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチル（27.10 g、133.34 mmol）の懸濁液を室温で攪拌した。固体が徐々にフラスコの壁に浮き上がり、これを MeOH で洗い落としした。フラスコの内部の物質を保持するために、フラスコにしっかりと栓をした。反応が進行すると、固体は溶解するが、生成物は最終的に沈殿し始める。反応物を室温で5時間攪拌し、ついで、濃縮して溶媒を約200 mL除去した。残渣を H_2O （300 mL）で希釈し、固体を吸引濾過により回収し、 H_2O で洗浄した。50~60、減圧下で乾燥して、かすかに黄色の固体として標題化合物（23.45 g、93%）を得た： $^1\text{H NMR}$ （300 MHz, CDCl_3 ） 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.27 - 7.43 (m, 2 H), 7.10 - 7.20 (m, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 6.10 - 6.30 (m, 1 H), 4.06 (s, 3 H), 3.01 (d, $J = 4.9$ Hz, 3 H)。

【0111】

c) 1 - メチル - 2 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール

オーバーヘッド攪拌器を備えた3リットルの3つ首丸底フラスコに、N, 1 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド（23.45 g、124.58 mmol）および無水THF（170 mL）を充填した。溶液をTHF中の LiAlH_4 溶液（1.0 M、250 mL、250 mmol）をシリンジを介して添加する間攪拌した。最初の50 mLの LiAlH_4 溶液を添加する間、ガスが発生した。添加が完了すると、得られた淡黄色溶液を加熱還流した。23時間後、反応を氷で冷却し、連続して H_2O （9.5 mL）、15% NaOH （9.5 mL）および H_2O （28.5 mL）を加えた。混合物を15分間攪拌し、ついで、セライト（登録商標）を通して濾過し、濾過パッドをTHFで洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー（10%の MeOH / 0.5%の濃 NH_4OH を含有する CHCl_3 ）に付した。標題化合物（20.17 g、93%）が淡黄色油として得られた： $^1\text{H NMR}$ （300 MHz, CDCl_3 ） 7.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.02 - 7.35 (m, 3 H), 6.38 (s, 1 H), 3.88 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H)。

【0112】

10

20

30

40

50

調製 101 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの調製 (方法 A)

a) 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸メチル

NaH (60%の鉱油中分散液、8.56 g、214.0 mmol) を、ガスを発生させながら、DMF (350 mL) 中の 1 H - インドール - 3 - カルボン酸メチル (25.00 g、142.7 mmol) の溶液に 0 で加えた。NaH の添加が完了すると、ヨウ化メチル (44.4 mL、713.5 mmol) を 0 で加えた。反応物を 0 で 15 分間攪拌し、ついで室温で一晩攪拌した。反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合した抽出物を K_2CO_3 で乾燥し、濃縮して橙色固体として標題化合物 (26.00 g、96%) を得た：MS (ES) m/e 190 (M+H)⁺。

10

【0113】

b) N, 1 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド

40%水性 CH_3NH_2 (400 mL) 中の 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸メチル (4.30 g、22.74 mmol) 懸濁液を室温で攪拌した。フラスコにしっかりと栓をし、フラスコ内の物質を保持した。反応が進行すると、生成物が沈殿し始めた。反応物を 3 日間室温で攪拌し、ついで、濃縮して約 200 mL の溶媒を除去した。残渣を H_2O (500 mL) で希釈し、固体を吸引濾過により回収し、 H_2O で洗浄した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ (酢酸エチル) に付して白色固体として標題化合物 (2.4 g、56%) を得た：MS (ES) m/e 189 (M+H)⁺。

20

【0114】

c) 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール

THF 中の $LiAlH_4$ の溶液 (1.0 M、5.20 mL、5.2 mmol) を、無水 THF (15 mL) 中の N, 1 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド (0.50 g、2.6 mmol) の溶液に、シリンジを介してゆっくりと加えた。最初 2 mL の $LiAlH_4$ の溶液を添加する間、ガスが発生した。添加が完了すると、得られた淡黄色溶液を加熱還流した。23 時間後、反応物を氷で冷却し、連続して H_2O (0.5 mL)、1.0 N の NaOH (0.5 mL) および H_2O (0.5 mL) を滴下することによりクエンチした。混合物を 15 分攪拌し、ついで、セライト (登録商標) を通して濾過し、濾過パッドを THF で洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ (10%の MeOH / 0.5%濃 NH_4OH の $CHCl_3$) に付して淡黄色油として標題化合物 (0.30 g、67%) を得た：MS (ES) m/e 175 (M+H)⁺。

30

【0115】

調製 111 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの調製 (方法 B)

MeOH (100 mL) 中の 1 - メチルインドール - 3 - カルボキシアルデヒド (10.0 g、62.8 mmol) の溶液に、MeOH (126 mL、252.0 mmol) 中の 2.0 M の CH_3NH_2 の溶液を加えた。反応物を室温で 2 時間攪拌し、ついで、淡黄色油に濃縮した。この油を EtOH (300 mL) 中に溶解し、 $NaBH_4$ (2.38 g、62.8 mmol) を加えた。2 時間後、反応物を濃縮してスラリーとし、1.0 N の NaOH (75 mL) 中に溶解した。水溶液を Et_2O (2 x 200 mL) で抽出し、合した有機フラクションを Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮させた。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ (9:1 の $CHCl_3$ / 5%の NH_4OH を含有する MeOH) に付して、減圧下で乾燥してかすかに黄色の油として標題化合物 (10.1 g、92%) を得た：MS (ES) m/e 175 (M+H)⁺。

40

【0116】

調製 122 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) インドールの調製

MeOH (100 mL) 中の 2 - メチルインドール - 3 - カルボキシアルデヒド (10.00 g、62.84 mmol) の溶液に、MeOH (200 mL) 中の 2 M の CH_3N

50

H₂ を加えた。室温で3時間攪拌した後、反応溶液を濃縮して黄色油とし、これを減圧下で固体化した。この固体をエタノール(350 mL)中に溶解し、NaBH₄(2.38 g、62.8 mmol)を加えた。反応物を室温で6時間攪拌し、ついで、減圧下で濃縮した。得られた残渣を飽和Na₂CO₃水溶液(50 mL)で希釈し、EtOAc(2×200 mL)で抽出した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(9:1のCHCl₃/5%のNH₄OHと含有するMeOH)に付し、減圧下で乾燥してかすかに黄色の粘性固体として標題化合物(6.88 g、63%)を得た：MS(ES)m/e 175(M+H)⁺。

【0117】

調製13

1,3-ジメチル-2-(メチルアミノメチル)-1H-インドールの調製

a) 1,3-ジメチル-1H-インドール

乾燥DMF(200 mL)中の3-メチルインドール(15.0 g、114 mmol)の攪拌溶液に、NaH(60%の油中分散液、5.0 g、125 mmol)を滴下した。ガスの発生が観察された。混合物を30分間攪拌し、ついで、ヨウドメタン(8 mL、129 mmol)を加えた。反応物は発熱し、これを氷浴で冷却した。室温で16時間経過後、反応物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルで溶解した。溶液をH₂Oで、ついで、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濃縮して乾燥させた。減圧下で短行程蒸留(沸点88~92、0.5 mmHg)により精製して淡黄色油として標題化合物(16.10 g、97%)を得た：¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.47(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.13(t, 1H), 7.06(s, 1H), 7.00(t, 1H), 3.71(s, 3H), 2.24(s, 3H)。

【0118】

b) 1,3-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキシアルデヒド

DMF(25 mL)中のオキシ塩化リン(7.0 mL、75 mmol)の攪拌溶液に、乾燥DMF(6.0 mL)中の1,3-ジメチルインドール(12.0 g、83 mmol)の溶液を加えた。反応物を2時間室温で攪拌し、ついで、氷上に注いだ。混合物をH₂O(44 mL)中のNaOH(13.2 g、330 mmol)の溶液で塩基性化し、ついで、Et₂O(2×50 mL)で抽出した。合した有機層をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、減圧下で濃縮した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(10%の酢酸エチル/ヘキサン)に付して灰白色固体として標題化合物(13.03 g、91%)を得た：LCMS(ES)m/e 174.2(M+H)⁺；¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 10.16(s, 1H), 7.68(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42(t, 1H), 7.32(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.15(t, 1H), 4.04(s, 3H), 2.63(s, 3H)。

【0119】

c) 1,3-ジメチル-2-(メチルアミノメチル)-1H-インドール

1,3-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキシアルデヒド(13.0 g、75 mmol)に、メタノール(150 mL、300 mmol)およびHOAc(4.3 mL、75 mmol)中の2.0 Mのメチルアミンの溶液を加えた。溶液を室温で4時間攪拌し、ついで、0℃に冷却し、炭酸水素ナトリウム(5.0 g、80 mmol)を5分にわたって滴下した。ついで、反応物を室温に加温した。16時間後、反応物を減圧下で濃縮し、残渣をEt₂O中に溶解した。溶液を1.0 NのNaOH、ついで、ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濃縮して乾燥した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(95:5 CHCl₃/5%のNH₄OHを含有したメタノール)に付して黄色油として標題化合物(7.34 g、52%)を得た：¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.53(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20(t, 1H), 7.09(t, 1H), 3.88(s, 2H), 3.76(s, 3H), 2.46(s, 3H), 2.32(s, 3H), 1.36(br s, 1H)。

【0120】

調製14

1-メチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの調

10

20

30

40

50

製

a) 1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン

3 - メチルインドールの代わりに 7 - アザインドール (2 . 2 8 g 、 1 . 8 3 m m o l) を用いること以外は調製 1 3 (a) の方法に従って、標題化合物 (1 . 4 g 、 5 8 %) を黄色油として調製した : M S (E S) m / e 1 3 3 (M + H) ⁺。

【 0 1 2 1 】

b) 1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボキシアリデヒド

1 , 3 - ジメチルインドールの代わりに 1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (0 . 7 g 、 5 . 3 m m o l) を用いること以外は調製 1 3 (b) の方法に従って、標題化合物 (0 . 4 g 、 4 7 %) を白色固体として調製した : M S (E S) m / e 1 6 1 (M + H) ⁺。

10

【 0 1 2 2 】

c) 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン

1 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシアリデヒドの代わりに 1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボキシアリデヒド (0 . 4 g 、 2 . 5 m m o l) を用いること以外は調製 1 3 (c) の方法に従って、標題化合物 (0 . 2 g 、 4 5 %) を黄色油として調製した : M S (E S) m / e 1 7 6 (M + H) ⁺。

【 0 1 2 3 】

調製 1 5

2 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) ベンゾ [b] チオフェンの調製

20

a) 2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 3 - カルボキシアリデヒド

$S n C l _ 4$ (2 0 m L 、 6 7 m m o l) を、 $C H _ 2 C l _ 2$ (7 5 m L) 中の 2 - メチルベンゾ [b] チオフェン (5 . 0 g 、 3 3 . 7 m m o l) の攪拌溶液に、5 分にわたって 0 でアルゴン雰囲気下で加えた。1 5 分後、ジクロロメチルメチルエーテル (3 . 7 m L 、 4 1 m m o l) を加えた。反応物は黄色懸濁液になった。反応物を室温に加熱し、1 6 時間攪拌し、ついで、氷水 (2 0 0 m L) に注いだ。水性混合物を 1 . 0 N の $H C l$ (1 0 0 m L) で酸性化し、懸濁液が溶解するまで攪拌した。有機層を分離し、乾燥 ($M g S O _ 4$) し、減圧下で濃縮した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ (1 0 % の酢酸エチル / ヘキサン) により精製して、白色結晶性固体として標題化合物 (5 . 8 3 g 、 9 8 %) を得た : ¹H NMR (4 0 0 M H z , $C D C l _ 3$) 1 0 . 3 8 (s , 1 H) , 8 . 6 1 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 7 7 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 4 8 (t , 1 H) , 7 . 3 9 (t , 1 H) , 2 . 9 3 (s , 3 H) 。

30

【 0 1 2 4 】

b) 2 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) ベンゾ [b] チオフェン

1 - メチルインドール - 3 - カルボキシアリデヒドの代わりに 2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 3 - カルボキシアリデヒド (5 . 0 g 、 2 8 . 4 m m o l) を用いること以外は調製 1 の方法に従って、標題化合物 (4 . 8 9 g 、 9 0 %) を油として調製し、これは冷凍庫で固体化した : ¹H NMR (4 0 0 M H z , $C D C l _ 3$) 7 . 7 8 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 7 . 7 5 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 7 . 3 7 (t , 1 H) , 7 . 2 9 (t , 1 H) , 3 . 9 5 (s , 2 H) , 2 . 6 0 (s , 3 H) , 2 . 5 0 (s , 3 H) 。

40

【 0 1 2 5 】

調製 1 6

3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの調製

a) 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール

$M e O H$ (3 0 m L) 中のインドール - 3 - カルボキシアリデヒド (5 . 4 g 、 3 4 . 1 m m o l) の溶液に、 $M e O H$ (5 1 . 3 m L 、 1 0 2 . 6 m m o l) 中の 2 . 0 M の $C H _ 3 N H _ 2$ の溶液を加えた。反応物を室温で一晩攪拌し、ついで、淡黄色油に濃縮した。この油を $E t O H$ (4 0 m L) 中に溶解し、 $N a B H _ 4$ (1 . 3 g 、 3 4 . 1 m m o l) を加えた。1 6 時間後、反応物をスラリーに濃縮し、1 0 % の $N a _ 2 C O _ 3$ (1 0 0 m L) に溶解した。水溶液を $E t O A c$ (2 x 2 0 0 m L) で抽出し、合した有機フラクションを $N a _ 2 S O _ 4$ で乾燥し、濃縮した。減圧下で乾燥して標題化合物 (5 . 2 g 、 9 4

50

%) をかすかに黄色の油として得た：MS (ES) m / e 161 (M + H)⁺。

【0126】

調製 17

1 - ベンジル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1H - インドールの調製

a) 3 - [N - (ベンジルオキシカルボニル) - N - メチルアミノメチル] - 1H - インドール

N - (ベンジルオキシカルボニルオキシ)スクシニミド (8.9 g、35.7 mmol) を、DMF (100 mL) 中の調製 16 からの 3 - (メチルアミノメチル) - 1H - インドール (5.2 g、32.5 mmol) およびトリエチルアミン (5.0 mL、65.7 mmol) の溶液に室温で加えた。反応物を一晩攪拌し、ついで、減圧下で濃縮した。残渣を水で希釈し、混合物を酢酸エチルで抽出した。合した抽出物を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (33% の酢酸エチル / ヘキサン) に付して灰白色固体として標題化合物 (7.0 g、74%) を得た：MS (ES) m / e 295 (M + H)⁺。

10

【0127】

b) 3 - [N - (ベンジルオキシカルボニル) - N - メチルアミノメチル] - 1 - ベンジル - 1H - インドール

NaH (60% の鉱油中分散液、0.15 g、3.8 mmol) を、ガスを発生させながら、DMF (25 mL) 中の 3 - [N - (ベンジルオキシカルボニル) - N - メチルアミノメチル] - 1H - インドール (0.7 g、2.5 mmol) の溶液に 0 で滴下した。NaH の添加が完了すると、臭化ベンジル (1.2 mL、10.0 mmol) を 0 で加えた。反応物を 0 で 15 分間、ついで、室温で一晩攪拌した。反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合した抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させた。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (33% の酢酸エチル / ヘキサン) に付して灰白色固体として標題化合物 (0.9 g、93%) を得た：MS (ES) m / e 385 (M + H)⁺。

20

【0128】

c) 1 - ベンジル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1H - インドール

3 - [N - (ベンジルオキシカルボニル) - N - メチルアミノメチル] - 1 - ベンジル - 1H - インドール (0.9 g、2.3 mmol) を、MeOH 中のパールマン触媒 (約 0.30 g) の懸濁液に、パー (Parr) フラスコ中で室温で加えた。反応物を 50 psi の H₂ 下で 5 時間攪拌した。混合物をセライト (登録商標) を通して濾過し、濾過パッドを MeOH で洗浄した。濾液を濃縮して標題化合物 (0.5 g、86%) を淡黄色固体として得た：MS (ES) m / e 251 (M + H)⁺。

30

【0129】

調製 18

2, 3 - ジヒドロ - 8 - (メチルアミノメチル) - 1H - 3a - アザシクロペンタ [a] インデンの調製

a) 2, 3 - ジヒドロ - 1H - 3a - アザシクロペンタ [a] インデン - 8 - カルボキシアリデヒド

1, 3 - ジメチルインドールの代わりに 2, 3 - ジヒドロ - 1H - 3a - アザシクロペンタ [a] インデン (J. Med. Chem. 1965, 8, 700; 0.24 g、1.53 mmol) を用いること以外は、調製 13 (b) の方法に従って、標題化合物 (0.17 g、60%) を黄色固体として調製した：MS (ES) m / e 186 (M + H)⁺。

40

【0130】

b) 2, 3 - ジヒドロ - 8 - (メチルアミノメチル) - 1H - 3a - アザシクロペンタ [a] インデン

1, 3 - ジメチル - 1H - インドール - 2 - カルボキシアリデヒドの代わりに 2, 3 - ジヒドロ - 1H - 3a - アザシクロペンタ [a] インデン - 8 - カルボキシアリデヒド (0.17 g、0.92 mmol) を用いること以外は調製 13 (c) の方法に従って、標題化合物 (0.1 g、54%) を黄色油として調製した：MS (ES) m / e 201 (M

50

+ H)⁺。

【0131】

調製 19

1, 4 - ジメチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの調製

a) 1, 4 - ジメチル - 1 H - インドール

インドール - 2 - カルボン酸エチルの代わりに 4 - メチルインドールを用いること以外は調製 9 (a) の方法に従って、標題化合物 (1.5 g、94%) をコハク色油として調製した: MS (ES) m/e 146.2 (M+H)⁺。

【0132】

b) 1, 4 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアルデヒド

10

1, 3 - ジメチルインドールの代わりに 1, 4 - ジメチル - 1 H - インドールを用いること以外は調製 9 (b) の方法に従って、標題化合物 (1.8 g、95%) をコハク色油として調製した: MS (ES) m/e 174.2 (M+H)⁺。

【0133】

c) 1, 4 - ジメチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール

1, 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 1 - カルボキシアルデヒドの代わりに 1, 4 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアルデヒドを用いること以外は調製 11 の方法に従って、標題化合物 (1.9 g、99%) を油として調製した: MS (ES) m/e 189.0 (M+H)⁺。

【0134】

20

調製 20

(E) - 3 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル) アクリル酸塩酸塩の調製

a) 3, 3, 5 - トリブロモ - 1, 3 - ジヒドロピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 2 - オン

H₂O (210 mL) および tert - ブタノール (210 mL) 中の 7 - アザインドール (5.0 g、42.3 mmol) の溶液に、室温で 20 分にわたって Br₂ (27 mL、529.0 mmol) を加えた。反応物を室温で 12 時間攪拌し、水性スラリーに濃縮した。反応物を固体 NaHCO₃ で塩基性化し、残った固体を濾過し、H₂O で洗浄した。濾液を減圧下で乾燥して標題化合物 (14.0 g、89%) を褐色固体として得た: MS (ES) m/e 370 (M+H)⁺。

30

【0135】

b) 5 - ブロモ - 1, 3 - ジヒドロピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 2 - オン

酢酸 (50 mL) 中の 3, 3, 5 - トリブロモ - 1, 3 - ジヒドロピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 2 - オン (2.0 g、5.4 mmol) の攪拌溶液に、室温で金属 Zn を加えた。最初の 30 分間反応物は発熱し、これを氷浴を用いて冷却した。5 時間後、反応物をセライト (登録商標) を通して濾過し、濾過パッドを EtOAc で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和した。ついで、中和した水性濾液を EtOAc (2 x 200 mL) で抽出し、合した有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥し、固体に濃縮した。固体をヘキサンで洗浄し、減圧下で濃縮して標題化合物 (0.36 g、32%) を得た: MS (ES) m/e 215 (M+H)⁺。これをさらに精製することなく用いた。

40

【0136】

c) tert - ブチル (E) - 3 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル) アクリレート

プロピオニトリル (100 mL) および DMF (10 mL) 中の 5 - ブロモ - 1, 3 - ジヒドロピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 2 - オン (2.0 g、9.49 mmol)、tert - ブチルアクリレート (1.8 g、14.1 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.32 g、1.4 mmol)、トリ - ortho - トリルホスフィン (0.57 g、1.9 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (4.9 mL、28.2 mmol) の溶液

50

を一晩加熱還流した。暗色混合物をセライト（登録商標）を通して濾過し、濾液を濃縮した。シリカのフラッシュクロマトグラフィー（9：1の CHCl_3 / 5%の NH_4OH を含有する CH_3OH ）に付して、淡黄色固体として標題化合物（0.80g、33%）を得た。MS (ES) m/e 261 (M+H)⁺。

【0137】

d) (E) - 3 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル) アクリル酸塩酸塩

CH_2Cl_2 (50 mL) 中の tert - ブチル (E) - 3 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル) アクリレート (0.80g、3.1 mmol) 10 攪拌溶液に、室温でトリフルオロ酢酸 (20 mL) を加えた。1時間後、反応溶液を濃縮し、残渣を減圧下で乾燥した。HCl 溶液 (20 mL、ジオキサン中 4 M) を加え、混合物を減圧下で濃縮した。残った固体をジエチルエーテルでトリチュレートし、濾過して、白色固体として標題化合物 (0.74g、33%) を得た：MS (ES) m/e 205 (M+H-HCl)⁺。

【0138】

調製 2 1

1 - エチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの調製

a) 3 - [N - (ベンジルオキシカルボニル) - N - メチルアミノメチル] - 1 - エチル - 1 H - インドール

臭化ベンジルの代わりにヨウ化エチル (0.92 mL、11.44 mmol) を用いること以外は、調製 1 7 (b) の方法に従って、標題化合物 (0.90g、98%) を白色 20 固体として得た：MS (ES) m/e 323 (M+H)⁺。

【0139】

b) 1 - エチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール

3 - [N - (ベンジルオキシカルボニル) - N - メチルアミノメチル] - 1 - ベンジル - 1 H - インドールの代わりに 3 - [N - (ベンジルオキシカルボニル) - N - メチルアミノメチル] - 1 - エチル - 1 H - インドール (0.90g、2.80 mmol) を用いること以外は調製 1 7 (c) の方法に従って、標題化合物 (0.50g、94%) を白色 30 固体として得た：MS (ES) m/e 189 (M+H)⁺。

【0140】

調製 2 2

1 - イソプロピル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの調製

a) 3 - [N - (ベンジルオキシカルボニル) - N - メチルアミノメチル] - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール

臭化ベンジルの代わりにヨウ化イソプロピル (1.34 mL、11.84 mmol) を用いること以外は調製 1 7 (b) の方法に従って、標題化合物 (0.99g、99%) を白色固体として調製した：MS (ES) m/e 337 (M+H)⁺。

【0141】

b) 1 - エチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール

3 - [N - (ベンジルオキシカルボニル) - N - メチルアミノメチル] - 1 - ベンジル - 1 H - インドールの代わりに 3 - [N - (ベンジルオキシカルボニル) - N - メチルアミノメチル] - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール (0.99g、2.98 mmol) を用いること以外は調製 1 7 (c) の方法に従って、標題化合物 (0.49g、82%) を白色固体として調製した：MS (ES) m/e 405 (2M+H)⁺。 40

【0142】

調製 2 3

1 - アセチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの調製

a) 1 - アセチル - 3 - (メチルアミノメチル) インドール

N - アセチル - 3 - インドールカルボキシアリデヒド (1.33g、7.10 mmol) に置きかえること以外は調製 1 6 (a) の方法に従って、標題化合物 (1.40g、9 50

9%)を淡黄色油として調製した：MS(ES)m/e203(M+H)⁺。

【0143】

調製24

N-(1H-インドール-3-イルメチル)-N-メチルアクリルアミドの調製

a) N-(1H-インドール-3-イルメチル)-N-メチルアクリルアミド

塩化アクリロイル(0.33mL、4.10mmol)を、CH₂Cl₂(30mL)中の3-(メチルアミノメチル)-1H-インドール(0.60g、3.70mmol)およびEt₃N(1.03mL、7.40mmol)の溶液に0で加えた。反応物を0に10分間保持し、ついで、室温で一晩攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、残渣を水で希釈した。溶液を酢酸エチルで抽出し、合した有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。標題化合物(0.64g、80%)を淡黄色固体として得た：MS(ES)m/e215(M+H)⁺。

10

【0144】

調製25

N-(1-ベンジル-1H-インドール-3-イルメチル)-N-メチルアクリルアミドの調製

a) N-(1-ベンジル-1H-インドール-3-イルメチル)-N-メチルアクリルアミド

3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールの代わりに1-ベンジル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドール(1.30g、5.20mmol)を用いること以外は調製24(a)の方法に従って、標題化合物(1.40g、89%)を褐色固体として得た：MS(ES)m/e305(M+H)⁺。

20

【0145】

調製26

N-[1-(2-ジメチルアミノ)-1H-インドール-3-イルメチル]-N-メチルアクリルアミドの調製

a) N-[1-(2-ジメチルアミノ)-1H-インドール-3-イルメチル]-N-メチルアクリルアミド

3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールの代わりに[1-(2-ジメチルアミノ)]-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドール(1.00g、2.74mmol)を用いること以外は調製25(a)の方法に従って、標題化合物(0.50g、79%)を黄色固体として得た：MS(ES)m/e463(2M+H)⁺。

30

【0146】

調製27

3-プロモ-5,6,7,9-テトラヒドロ-ピリド[2,3-b]アゼピン-8-オンの調製

a) 8-ベンジリデン-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン

ベンズアルデヒド(3.59mL、35.30mmol)を、無水酢酸(25mL)中の5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン(4.70g、35.30mmol)の溶液に加え、この溶液を窒素雰囲気下で加熱還流した。一晩還流した後、反応物を減圧下で濃縮した。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合した有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ(33%のEtOAc/ヘキサン)で精製して、減圧下で乾燥した後、標題化合物(4.50g、58%)をワックス性黄色固体として得た：MS(ES)m/e222(M+H)⁺。

40

【0147】

b) 6,7-ジヒドロ-5H-キノリン-8-オン

CH₂Cl₂(150mL)中の8-ベンジリデン-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン(4.30g、19.4mmol)の溶液を、オゾンと-78で30分間反応させた。硫化ジメチル(5mL)を加え、反応を室温に加温し、一晩攪拌した。混合物を

50

減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (E t O A c) により精製した。減圧下で乾燥した後、標題化合物 (2 . 2 0 g 、 7 9 %) を灰白色固体として得た : M S (E S) m / e 1 4 8 (M + H) ⁺ 。

【 0 1 4 8 】

c) 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - キノリン - 8 - オンオキシム

公表されている方法 (J . H e t . C h e m . 1 9 7 8 , 1 5 , 2 4 9 - 2 5 1) に従って、6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - キノリン - 8 - オンをヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させて、減圧下で乾燥させた後、標題化合物 (2 . 4 0 g 、 9 6 %) を白色固体として得た : M S (E S) m / e 1 6 3 (M + H) ⁺ 。

【 0 1 4 9 】

d) 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - キノリン - 8 - オン , O - トルエンシルホニルオキシム

公表されている方法 (J . H e t . C h e m . 1 9 7 8 , 1 5 , 2 4 9 - 2 5 1) に従って、6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - キノリン - 8 - オンオキシムを塩化 p - トルエンシルホニルと反応させて、減圧下で乾燥させた後、標題化合物 (4 . 0 0 g 、 8 5 %) を白色固体として得た : M S (E S) m / e 3 1 7 (M + H) ⁺ 。

【 0 1 5 0 】

e) 5 , 6 , 7 , 9 - テトラヒドロ - ピリド [2 , 3 - b] アゼピン - 8 - オン

公表された方法 (J . H e t . C h e m . 1 9 7 8 , 1 5 , 2 4 9 - 2 5 1) に従って、6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - キノリン - 8 - オン , O - トルエンシルホニルオキシムを反応させて、減圧下で乾燥させた後、標題化合物 (1 . 0 0 g 、 5 0 %) を白色固体として得た : M S (E S) m / e 1 6 3 (M + H) ⁺ 。

【 0 1 5 1 】

f) 3 - プロモ - 5 , 6 , 7 , 9 - テトラヒドロ - ピリド [2 , 3 - b] アゼピン - 8 - オン

C H ₂ C l ₂ 中の 1 0 % の臭素 (0 . 5 7 m L 、 1 1 . 1 m m o l) の溶液を、室温で 1 時間にわたって、C H ₂ C l ₂ 中の 5 , 6 , 7 , 9 - テトラヒドロ - ピリド [2 , 3 - b] アゼピン - 8 - オン (1 . 2 0 g 、 7 . 4 m m o l) の溶液に滴下した。混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、減圧下で濃縮した。残渣を 1 0 % の N a ₂ C O ₃ で希釈し、E t O A c で抽出した。合した有機物を N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濃縮した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (E t O A c) に付して、減圧下で乾燥させた後、標題化合物 (1 . 0 0 g 、 5 6 %) を淡黄色固体として得た : M S (E S) m / e 2 4 1 / 2 4 3 。

【 0 1 5 2 】

調製 2 8

5 - プロモ - 2 - (メチルアミノカルボニルメチル) アミノピリジンの調製

a) 5 - プロモ - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノピリジン

T H F (1 5 0 m L) 中の 2 - アミノ - 5 - プロモピリジン (2 7 . 5 6 g 、 1 5 9 m m o l) の溶液にジ炭酸ジ - tert - ブチル (3 8 g 、 1 7 4 m m o l) を加えた。反応物を徐々に加熱して還流した。初期にガスが勢いよく発生し、約 1 0 分後に弱まった。1 8 時間還流した後、反応物を濃縮して乾燥した。残渣を 1 : 1 の E t ₂ O / 石油エーテルでトリチュレートし、濾過し、減圧下で乾燥して白色固体として標題化合物 (3 4 . 7 9 g 、 8 0 %) を得た : ¹H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 4 9 (s , 1 H) , 8 . 3 7 (d d , 1 H) , 7 . 9 4 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 7 . 7 7 (d d , 1 H) , 1 . 5 7 (s , 9 H) 。

【 0 1 5 3 】

b) 5 - プロモ - 2 - [N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - (メトキシカルボニルメチル) アミノ] ピリジン

D M F (4 0 0 m L) 中の 5 - プロモ - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノピリジン (2 5 . 0 g 、 9 1 . 5 m m o l) の溶液に、攪拌しながら鉱油中 6 0 % の N a H 分散液 (4 . 0 g 、 1 0 0 m m o l) を滴下した。反応物を 1 5 分間攪拌し、ついで、プロモ酢酸メチル (1 5 m L 、 1 5 8 . 5 m m o l) を 1 5 分にわたって滴下した。室温

10

20

30

40

50

で18時間攪拌した後、反応物を濃縮して乾燥した。残渣をEtOAc(200 mL)およびH₂O(200 mL)中に溶解し、濾過して不溶性物質を除去した。EtOAc相を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濃縮して乾燥した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ(10%のEtOAc/ヘキサン)により精製して標題化合物(16.56 g、50%)を得た：¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.33 (s, 1 H), 7.73 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 4.69 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 1.51 (s, 9 H)。

【0154】

c) 5-プロモ-2-(メトキシカルボニルメチル)アミノピリジン

CH₂Cl₂(200 mL)中の50%のTFAの溶液を、5-プロモ-2-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(メトキシカルボニルメチル)アミノ]ピリジン(16.5 g、46 mmol)に加えた。45分間攪拌した後、反応物を濃縮して乾燥し、残渣を1.0 NのNa₂CO₃(300 mL)で希釈した。混合物をEtOAc(300 mL)で抽出し、有機層をブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濃縮して減圧下で乾燥した。標題化合物(11.32 g、100%)を白色固体として得た：¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.13 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.48 (dd, 1 H), 6.40 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.95 (br s, 1H), 4.12 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 3.78 (s, 3H)。

【0155】

d) 5-プロモ-2-(メチルアミノカルボニルメチル)アミノピリジン

MeOH(75 mL)中の2.0 Mのメチルアミンの溶液を、5-プロモ-2-(メトキシカルボニルメチル)アミノピリジン(2.9 g、12 mmol)に加えた。反応物を24時間攪拌し、ついで、濃縮して乾燥した。残渣を10%の石油エーテル/Et₂O(100 mL)でトリチュレートし、ついで回収して、減圧下で乾燥して、灰白色固体として標題化合物(2.96 g、100%)を得た：MS(ES)m/e 244.2 (M+H)⁺。

【0156】

調製 292-アミノ-5-プロモニコチン酸メチルの調製

a) 2-アミノニコチン酸メチル

濃H₂SO₄(20 mL、360 mmol)を、MeOH(400 mL)中の2-アミノニコチン酸(25 g、181 mmol)の懸濁液に5分間にわたって滴下し、混合物を加熱還流し、5分以内に均一な溶液を形成した。72時間後、反応物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を1.0 NのNa₂CO₃(500 mL)(ガス発生)で塩基性化し、EtOAc(500 mL)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濃縮して乾燥して、白色固体として標題化合物(19.6 g、71%)を得た：¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.22 (dd, 1 H), 8.13 (dd, 1 H), 6.63 (dd, 1 H), 6.30 (br s, 2 H), 3.89 (s, 3 H)。

【0157】

b) 2-アミノ-5-プロモニコチン酸メチル

臭素(0.7 mL、14 mmol)をHOAc(50 mL)中の2-アミノニコチン酸メチル(2.0 g、13 mmol)の溶液に滴下した。30分以内に懸濁液が形成された。反応物を2時間室温で攪拌し、ついで、減圧下で濃縮した。残渣を1.0 NのNa₂CO₃(50 mL)でトリチュレートし、固体を吸引濾過により回収した。固体をH₂O(50 mL)で洗浄し、減圧下で乾燥して淡黄色固体として標題化合物(2.95 g、98%)を得た：¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.24 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.23 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.40 (br s, 2 H), 3.90 (s, 3 H)。

【0158】

調製 30

(E)-3-[6-[N-(メトキシカルボニルメチル)アミノ]ピリジン-3-イル]アクリル酸塩酸塩の調製

a) (E) - 3 - [6 - [N - (メトキシカルボニルメチル) アミノ] ピリジン - 3 - イル] アクリル酸 tert - ブチル

プロピオニトリル (100 mL) 中の 5 - ブロモ - 2 - (メトキシカルボニルメチル) アミノピリジン (4.69 g、19.1 mmol、調製 28 (c) から)、アクリル酸 tert - ブチル (11.2 mL、76.5 mmol)、DIEA (6.7 mL、38.5 mmol)、Pd (OAc)₂ (215 mg、1 mmol) および P (o - t o l)₃ (583 mg、2 mmol) の溶液を Ar でパージし、ついで、加熱還流した。18 時間後、反応物を室温に冷却し、ついで、濃縮して乾燥した。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (40% の EtOAc / ヘキサン) により精製して白色固体として標題化合物 (5.21 g、93%) を得た：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.19 (s, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.47 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 6.48 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.17 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 5.21 (br s, 1 H), 4.20 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 1.52 (s, 1 H)。

【 0 1 5 9 】

b) (E) - 3 - [6 - [N - (メトキシカルボニルメチル) アミノ] ピリジン - 3 - イル] アクリル酸塩酸塩

CH₂Cl₂ (75 mL) 中の 50% の TFA の溶液を (E) - 3 - [6 - [N - (メトキシカルボニルメチル) アミノ] ピリジン - 3 - イル] アクリル酸 tert - ブチル (5.20 g、17.8 mmol) に加えた。反応物を室温で 45 分間攪拌し、ついで、減圧下で濃縮した。残渣をジオキサン (75 mL) 中の 4.0 N の HCl 中に溶解し、5 分間攪拌し、減圧下で濃縮した。残った固体を 1 : 1 の Et₂O / 石油エーテルでトリチュレートし、濾過し、減圧下で乾燥して白色固体として標題化合物 (4.87 g、100%) を得た：MS (ES) m / e 237.2 (M + H)⁺。

【 0 1 6 0 】

調製 3 1

(E) - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリル酸塩酸塩の調製

a) (E) - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリル酸 tert - ブチル

プロピオニトリル (200 mL) および DMF (50 mL) 中の 6 - ブロモ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - オン (12.99 g、57 mmol)、アクリル酸 tert - ブチル (34 mL、232 mmol)、DIEA (21.2 mL、122 mmol)、Pd (OAc)₂ (1.3 g、5.8 mmol) および P (o - t o l)₃ (3.5 g、11.5 mmol) の溶液を Ar でパージし、ついで、加熱還流した。18 時間後、反応物を室温に冷却し、濃縮して乾燥した。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (2 - 4% の MeOH / CHCl₃) により精製した。得られた残渣を 1 : 1 の Et₂O / 石油エーテルでトリチュレートし、回収し、乾燥して灰白色固体として標題化合物 (7.09 g、45%) を得た：¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 10.70 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1 H), 7.50 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 6.51 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 2.89 (t, 2 H), 2.53 (t, 2 H), 1.48 (s, 9H); MS (ES) m / e 275.2 (M + H)⁺。

【 0 1 6 1 】

b) (E) - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリル酸塩酸塩

(E) - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリル酸 tert - ブチル (7.0 g、25.5 mmol) に 1 : 1 の TFA / CH₂Cl₂ (100 mL) を加えた。反応物を 30 分間攪拌し、ついで、減圧下で濃縮した。残渣を 4 N の HCl / ジオキサン (100 mL) 中に懸濁させ、トリチュレートし、濃縮して乾燥した。得られた固体を Et₂O でトリチュレートし、回収し、減圧下で乾燥して灰白色固体として標題化合物 (6.55 g、100%) を得た：¹H NMR (400

MHz, d_6 -DMSO) 10.72 (s, 1 H), 8.35 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.54 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 6.51 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 2.91 (t, 2 H), 2.53 (t, 2 H); MS (ES) m/e 219.0 (M+H)⁺.

【0162】

調製32

N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - イルメチル)
アクリルアミドの調製

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の塩化アクリロイル (0.43 g、5.58 mmol) を、N₂ 雰囲気下で攪拌しながら、CH₂Cl₂ (40 mL) 中の 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (0.93 g、5.28 mmol) およびトリエチルアミン (0.8 mL、5.8 mmol) の溶液に滴下した。反応物を室温に加温し、1 時間攪拌し、ついで、減圧下で濃縮した。残渣を 10% の NaOH 中に溶解し、CH₂Cl₂ (3 × 20 mL) で抽出した。抽出物を乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮した。残った油をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ (5% の MeOH / CH₂Cl₂) に付して無色の油として標題化合物 (1.0 g、80%) を得た: MS (ES) m/e 216 (M+H)⁺.

【0163】

調製33

7 - フルオロ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの調製

a) 7 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアリデヒド

1, 3 ジメチルインドールの代わりに 7 - フルオロインドール (0.5 g、3.7 mmol) を用いること以外は調製 11 (b) の方法に従って、標題化合物 (0.5 g、83%) をワックス性固体として調製した: MS (ES) m/e 164 (M+H)⁺.

【0164】

b) 7 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアリデヒド

インドール - 2 - カルボン酸エチルの代わりに 7 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアリデヒド (0.5 g、3.1 mmol) を用いること以外は調製 9 (a) の方法に従って、標題化合物 (0.23 g、43%) を粘性油として調製した: MS (ES) m/e 178 (M+H)⁺.

【0165】

c) 7 - フルオロ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール

1, 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシアリデヒドの代わりに 7 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアリデヒド (0.23 g、1.3 mmol) を用いること以外は調製 11 (c) の方法に従って、標題化合物 (0.18 g、72%) を粘性油として調製した: MS (ES) m/e 193 (M+H)⁺.

【0166】

調製34

6 - フルオロ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの調製

a) 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアリデヒド

1, 3 - ジメチルインドールの代わりに 6 - フルオロインドール (0.5 g、3.7 mmol) を用いること以外は調製 11 (b) の方法に従って、標題化合物 (0.3 g、50%) をワックス性固体として調製した: MS (ES) m/e 164 (M+H)⁺.

【0167】

b) 6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアリデヒド

インドール - 2 - カルボン酸エチルの代わりに 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアリデヒド (0.3 g、1.8 mmol) を用いること以外は調製 9 (a) の方法に従って、標題化合物 (0.3 g、94%) を粘性油として調製した: MS (ES) m/e 178 (M+H)⁺.

【0168】

c) 6 - フルオロ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール

50

1, 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシアルデヒドの代わりに 6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアルデヒド (0 . 3 g、1 . 6 9 m m o l) を用いること以外は調製 1 1 (c) の方法に従って、標題化合物 (0 . 1 1 g、3 5 %) を粘性油として調製した：M S (E S) m / e 1 9 3 (M + H) ⁺。

【 0 1 6 9 】

調製 3 5

5 - フルオロ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの調製

a) 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアルデヒド

1, 3 - ジメチルインドールの代わりに 5 - フルオロインドール (0 . 5 g、3 . 7 m m o l) を用いること以外は調製 1 1 (b) の方法に従って、標題化合物 (0 . 3 g、5 0 %) をワックス性固体として調製した：M S (E S) m / e 1 6 4 (M + H) ⁺。 10

【 0 1 7 0 】

b) 5 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアルデヒド

インドール - 2 - カルボン酸エチルの代わりに 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアルデヒド (0 . 3 g、1 . 8 m m o l) を用いること以外は調製 9 (a) の方法に従って、標題化合物 (0 . 1 6 g、5 0 %) を粘性油として調製した：M S (E S) m / e 1 7 8 (M + H) ⁺。

【 0 1 7 1 】

c) 5 - フルオロ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール

1, 3 ジメチル - 1 H - 2 - カルボキシアルデヒドの代わりに 5 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアルデヒド (0 . 3 g、1 . 6 9 m m o l) を用いること以外は調製 1 1 (c) の方法に従って、標題化合物 (0 . 1 1 g、3 5 %) を粘性油として調製した：M S (E S) m / e 1 9 3 (M + H) ⁺。 20

【 0 1 7 2 】

調製 3 6

4 - フルオロ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの調製

a) 4 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアルデヒド

1, 3 - ジメチルインドールの代わりに 4 - フルオロインドール (0 . 5 g、3 . 7 m m o l) を用いること以外は調製 1 1 (b) の方法に従って、標題化合物 (0 . 4 1 g、6 8 %) をワックス性固体として調製した：M S (E S) m / e 1 6 4 (M + H) ⁺。 30

【 0 1 7 3 】

b) 4 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアルデヒド

インドール - 2 - カルボン酸エチルの代わりに 4 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアルデヒド (0 . 4 1 g、2 . 5 m m o l) を用いること以外は調製 9 (a) の方法に従って、標題化合物 (0 . 2 4 g、5 4 %) を粘性油として調製した：M S (E S) m / e 1 7 8 (M + H) ⁺。

【 0 1 7 4 】

c) 4 - フルオロ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール

1, 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシアルデヒドの代わりに 4 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアルデヒド (0 . 3 g、1 . 6 9 m m o l) を用いること以外は調製 1 1 (c) の方法に従って、標題化合物 (0 . 2 g、7 7 %) を粘性油として調製した：M S (E S) m / e 1 9 3 (M + H) ⁺。 40

【 0 1 7 5 】

調製 3 7

(1 - エチル - 5 - フルオロ - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの調製

a) 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアルデヒド

1, 3 - ジメチルインドールの代わりに 5 - フルオロインドール (0 . 5 g、3 . 7 m m o l) を用いること以外は調製 1 1 (b) の方法に従って、標題化合物 (0 . 3 g、5 0 %) をワックス性固体として調製した：M S (E S) m / e 1 6 4 (M + H) ⁺。

【 0 1 7 6 】

b) 1 - エチル - 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアリデヒド
 インドール - 2 - カルボン酸エチルの代わりに 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 -
 カルボキシアリデヒド (0 . 4 1 g、2 . 5 m m o l) を用いること以外は調製 9 (a)
 の方法に従って、標題化合物 (0 . 2 0 g、5 7 %) を粘性油として調製した：M S (E S) m / e 1 9 1 (M + H) ⁺。

【 0 1 7 7 】

c) 1 - エチル - 5 - フルオロ - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール
 1, 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシアリデヒドの代わりに 1 - エチル
 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアリデヒド (0 . 2 g、1 . 9 m
 m o l) を用いること以外は調製 1 1 (c) の方法に従って、標題化合物 (0 . 1 g、5
 0 %) を粘性油として調製した：M S (E S) m / e 2 0 7 (M + H) ⁺。

10

【 0 1 7 8 】

調製 3 8

4, 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 2 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの調製

a) 4, 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチル
 N a H (6 0 % の鉱油中分散液、0 . 2 4 g、6 m m o l) をヘキサンで洗浄し、ついで、
 無水 D M F (1 6 m L) 中に懸濁させた。混合物を 0 に冷却し、4, 6 - ジクロロ
 インドール - 2 - カルボン酸エチル (1 . 0 3 g、4 m m o l) を加えた。2 ~ 3 分後、
 ヨウドメタン (1 . 3 m L、2 0 m m o l) を加え、混合物を室温に加温した。混合物は
 濃くなり、数分間の間に攪拌が困難になった。0 . 5 時間後、反応物を 0 に冷却し、
 1 0 % の N H ₄ C l (2 m L) でクエンチした。混合物を濃縮して乾燥し、残渣を E t ₂ O
 (5 0 m L) および H ₂ O (1 0 m L) 間で分配した。層を分離し、有機層を H ₂ O (5
 m L) で洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) し、濾過し、濾過パッドを少量の C H ₂ C l ₂ で洗
 浄した。濃縮して灰白色固体として標題化合物 (1 . 0 6 g、9 7 %) を得た：¹H NMR (400
 M H z、C D C l ₃) 7.34 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.17 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 4.39
 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3 H) ; M S (E S) m / e 2 7 2
 および 2 7 4 (M + H) ⁺。

20

【 0 1 7 9 】

b) N, 1 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド
 密封した圧力容器中の 2 . 0 M の C H ₃ N H ₂ / C H ₃ O H (4 0 m L) 中の 4, 6 -
 ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチル (1 . 0 6 g、3 . 9
 0 m m o l) の懸濁液をオイルバスで 5 0 に加熱した。2 . 5 時間以内で均一溶液が形
 成した。反応物を 1 7 . 5 時間 5 0 に維持し、この間に固体が沈殿した。混合物を室温
 に冷却し、H ₂ O (4 0 m L) 中に注いだ。得られた混合物をロータリーエバポレータ
 ーで濃縮し、メタノールを除去し、固体を吸引濾過により回収した。これを多量の H ₂ O で
 洗浄し、減圧下 4 0 ~ 5 0 で乾燥し、灰白色固体として標題化合物 (0 . 9 9 g、9 9
 %) を得た：¹H NMR (400 M H z、C D C l ₃) 7.29 (s, 1 H), 7.16 (d, J = 1.5 Hz, 1 H),
 6.86 (s, 1 H), 6.21 (br s, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.02 (d, J = 4.9 Hz, 3 H) ; M S
 (E S) m / e 2 5 7 および 2 5 9 (M + H) ⁺。

30

40

【 0 1 8 0 】

c) 4, 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 2 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール
 T H F · D M S (3 . 6 m L、7 . 2 m m o l) 中の 2 . 0 M の B H ₃ の溶液を、無水
 T H F (2 5 m L) 中の N, 1 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド (0
 . 7 4 g、2 . 8 8 m m o l) の溶液に加え、反応物を加熱還流した。1 8 時間後、反応
 物を 0 に冷却し、M e O H (5 m L) でクエンチした。溶液を室温に加温し、0 . 5 時
 間攪拌し、ついで、ロータリーエバポレータで濃縮した。残渣を再び M e O H から濃縮
 し、ついで、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (5 % の M e O H / 0 . 5 % の
 濃 N H ₄ O H を含有する C H C l ₃) により精製した。標題化合物 (1 9 7 . 5 m g、2
 8 %) を白色固体として得た：¹H NMR (400 M H z、C D C l ₃) 7.19 (dd, J = 1.5, 0.8 Hz

50

, 1 H), 7.09 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 3.88 (s, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H); MS (ES) m/e 212 および 214 (M + H - CH₃NH₂)⁺。

【0181】

調製 391, 7 - ジメチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの調製

a) 1, 7 - ジメチル - 1 H - インドール

3 - メチルインドールの代わりに 7 - メチルインドールを用いること以外は調製 13 (a) の方法に従って、標題化合物 (1.95 g、90%) を明るい無色の油として得た：MS (ES) m/e 146.2 (M + H)⁺。

【0182】

b) 1, 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアルデヒド

1, 2 - ジメチルインドールの代わりに 1, 7 - ジメチルインドールを用いること以外は調製 13 (b) の方法に従って、標題化合物 (1.85 g、82%) 灰白色固体として得た：MS (ES) m/e 174.2 (M + H)⁺。

【0183】

c) 1, 7 - ジメチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール

1, 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレートの代わりに 1, 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシレートを用いること以外は調製 13 (c) の方法に従って、標題化合物 (0.74 g、98%) をコハク色の油として得た：MS (ES) m/e 189.2 (M + H)⁺。

【0184】

調製 404 - メトキシ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの調製

a) 4 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアルデヒド

1, 2 - ジメチルインドールの代わりに 1 - メチル - 4 - メトキシインドールを用いること以外は調製 13 (b) の方法に従って、標題化合物 (2.17 g、93%) を灰白色固体として得た：MS (ES) m/e 190.2 (M + H)⁺。

【0185】

b) 4 - メトキシ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール

1, 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシアルデヒドの代わりに 1 - メチル - 4 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアルデヒドを用いること以外は調製 13 (c) の方法に従って、標題化合物 (2.0 g、95%) を白色固体として得た：MS (ES) m/e 205.2 (M + H)⁺。

【0186】

調製 415 - メトキシ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの調製

a) 5 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアルデヒド

3 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアルデヒドの代わりに 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアルデヒドを用いること以外は調製 13 (a) の方法に従って、標題化合物 (0.86 g、92%) を淡い黄褐色固体として得た：MS (ES) m/e 190.2 (M + H)⁺。

【0187】

b) 5 - メトキシ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール

1, 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシアルデヒドの代わりに 5 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアルデヒドを用いること以外は調製 13 (c) の方法に従って、標題化合物 (0.85 g、98%) を淡黄色油として得た：MS (ES) m/e 205.2 (M + H)⁺。

【0188】

調製 427 - メトキシ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの調製

10

20

30

40

50

a) 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール

3 - メチルインドールの代わりに7 - メトキシインドールを用いること以外は調製 1 3 (a) の方法に従って、標題化合物 (1 . 5 5 g、9 6 %) を黄褐色固体として得た : M S (E S) m / e 1 6 2 . 2 (M + H) ⁺。

【 0 1 8 9 】

b) 7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアルデヒド

1 , 2 - ジメチルインドールの代わりに7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドールを用いること以外は調製 1 3 (b) の方法に従って、標題化合物 (1 . 6 g、9 1 %) を灰白色固体として得た : M S (E S) m / e 1 9 0 . 2 (M + H) ⁺。

【 0 1 9 0 】

c) 7 - メトキシ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール

1 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシアルデヒドの代わりに7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアルデヒドを用いること以外は調製 1 3 (c) の方法に従って、標題化合物 (1 . 6 g、9 4 %) をコハク色油として得た : M S (E S) m / e 2 0 5 . 2 (M + H) ⁺。

【 0 1 9 1 】

調製 4 3

7 - クロロ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの調製

a) 7 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール

3 - メチルインドールの代わりに7 - クロロインドールを用いること以外は調製 1 3 (a) の方法に従って、標題化合物 (2 . 2 g、1 0 0 %) を白色固体として得た : M S (E S) m / e 1 6 6 . 2 (M + H) ⁺。

【 0 1 9 2 】

b) 7 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアルデヒド

1 , 2 - ジメチルインドールの代わりに7 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドールを用いること以外は調製 1 3 (b) の方法に従って、標題化合物 (2 . 1 g、8 4 %) を白色固体として得た : M S (E S) m / e 1 9 4 . 0 (M + H) ⁺。

【 0 1 9 3 】

c) 7 - クロロ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール

1 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシアルデヒドの代わりに7 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアルデヒドを用いること以外は調製 1 3 (c) の方法に従って、標題化合物 (2 . 0 g、9 3 %) をコハク色油として得た : M S (E S) m / e 2 0 9 . 2 (M + H) ⁺。

【 0 1 9 4 】

調製 4 4

6 - クロロ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの調製

a) 6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール

3 - メチルインドールの代わりに6 - クロロインドールを用いること以外は調製 1 3 (a) の方法に従って、標題化合物 (2 . 2 g、1 0 0 %) を白色固体として得た : M S (E S) m / e 1 6 6 . 2 . 0 (M + H) ⁺。

【 0 1 9 5 】

b) 6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアルデヒド

1 , 2 - ジメチルインドールの代わりに6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドールを用いること以外は調製 1 3 (b) の方法に従って、標題化合物 (2 . 2 g、8 8 %) をコハク色油として得た : M S (E S) m / e 1 9 4 . 2 (M + H) ⁺。

【 0 1 9 6 】

c) 6 - クロロ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール

1 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシアルデヒドの代わりに6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアルデヒドを用いること以外は調製 1 3 (c) の方法に従って、標題化合物 (2 . 1 g、9 3 %) をコハク色油として得た :

10

20

30

40

50

MS (ES) m / e 209 . 2 (M + H) ⁺ .

【0197】

調製 4 5

5 - クロロ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの調製

a) 5 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール

3 - メチルインドールの代わりに5 - クロロインドールを用いること以外は調製 1 3 (a) の方法に従って、標題化合物 (2 . 0 g、91%) をコハク色油として得た：MS (ES) m / e 166 . 0 (M + H) ⁺ .

【0198】

b) 5 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアリデヒド

1, 2 - ジメチルインドールの代わりに5 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドールを用いること以外は調製 1 3 (b) の方法に従って、標題化合物 (2 . 0 g、83%) を白色固体として得た：MS (ES) m / e 194 . 0 (M + H) ⁺ .

【0199】

c) 5 - クロロ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール

3 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシアリデヒドの代わりに5 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアリデヒドを用いること以外は調製 1 3 (c) の方法に従って、標題化合物 (2 . 1 g、93%) をコハク色油として得た：MS (ES) m / e 209 . 0 (M + H) ⁺ .

【0200】

調製 4 6

4 - クロロ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの調製

a) 4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール

3 - メチルインドールの代わりに4 - クロロインドールを用いること以外は調製 1 3 (a) の方法に従って、標題化合物 (2 . 2 g、100%) をコハク色油として得た：MS (ES) m / e 166 . 0 (M + H) ⁺ .

【0201】

b) 4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアリデヒド

1, 2 - ジメチルインドールの代わりに4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドールを用いること以外は調製 1 3 (b) の方法に従って、標題化合物 (1 . 9 g、76%) を灰白色固体として得た：MS (ES) m / e 194 . 0 (M + H) ⁺ .

【0202】

c) 4 - クロロ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール

1, 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシアリデヒドの代わりに4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアリデヒドを用いること以外は調製 1 3 (c) の方法に従って、標題化合物 (1 . 75 g、78%) を黄色固体として得た：MS (ES) m / e 209 . 0 (M + H) ⁺ .

【0203】

調製 4 7

1, 1 - ジメチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 3 H - インデンの調製

a) 1, 1 - ジメチル - 3 H - インデン - 3 - カルボキシアリデヒド

確立されている文献の方法 (Chem. Pharm. Bull. 1986, 34, 390-395; Tet. Lett. 1993, 34, 2979) に従って定量的な収率で標題化合物を得た：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.05 (s, 1 H), 8.05 (d, 2 H), 7.35 (m, 4 H), 1.40 (s, 6 H).

【0204】

b) 1, 1 - ジメチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 3 H - インデン

2 - メチルインドール - 3 - カルボキシアリデヒドの代わりに1, 1 - ジメチル - 3 H - インデン - 3 - カルボキシアリデヒドを用いること以外は調製 1 2 の方法に従って、標題化合物 (3 g、81%) を赤みがかった油として得た：MS (ES) m / e 188 . 2 (M + H) ⁺ .

10

20

30

40

50

【0205】

調製487 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの調製

【0206】

a) 7 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール

3 - メチルインドールの代わりに7 - ベンジルオキシインドールを用いること以外は調製13 (a)の方法に従って、標題化合物(4.8 g、100%)をコハク色の油として得た：MS (ES) m/e 238.0 (M+H)⁺。

【0207】

b) 7 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアリデヒド

1, 2 - ジメチルインドールの代わりに7 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 1 H - インドールを用いること以外は調製13 (b)の方法に従って、標題化合物(4.5 g、85%)を油として得た：MS (ES) m/e 266.0 (M+H)⁺。

【0208】

c) 7 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール

1, 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシアリデヒドの代わりに7 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアリデヒドを用いること以外は調製13 (c)の方法に従って、標題化合物(3.7 g、88%)を油として得た：MS (ES) m/e 281.2 (M+H)⁺

【0209】

d) 7 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール

文献の方法(J. Org. Chem. 1978, 43, 4195-96)に従って、7 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールを水素化して標題化合物(300 mg、79%)を褐色固体として得た：MS (ES) m/e 191.2 (M+H)⁺。

【0210】

調製493 - (メチルアミノメチル) - 1, 2, 7 - トリメチル - 1 H - インドールの調製

a) 1, 2, 7 - トリメチル - 1 H - インドール

3 - メチルインドールの代わりに2, 7 - ジメチルインドールを用いること以外は調製13 (a)の方法に従って、標題化合物(960 mg、87%)を油として得た：MS (ES) m/e 160.2 (M+H)⁺。

【0211】

b) 1, 2, 7 - トリメチルインドール - 3 - カルボキシアリデヒド

1, 4 - ジメチルインドールの代わりに1, 2, 7 - トリメチル - 1 H - インドールを用いること以外は調製13 (b)の方法に従って、標題化合物(800 mg、62%)を淡黄褐色固体として得た：MS (ES) m/e 188.2 (M+H)⁺。

【0212】

c) 3 - (メチルアミノメチル) - 1, 2, 7 - トリメチル - 1 H - インドール

1, 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシアリデヒドの代わりに1, 2, 7 - トリメチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアリデヒドを用いること以外は調製13 (c)の方法に従って、標題化合物(570 mg、71%)を油として得、これはゆっくりと結晶化した：MS (ES) m/e 405.4 (2M+H)⁺。

【0213】

調製507 - クロロ - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの調製

a) 7 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアリデヒド

1, 2 - ジメチルインドールの代わりに7 - クロロインドールを用いること以外は調製13 (b)の方法に従って、熱EtOAcから再結晶した後、標題化合物(0.48 g、44%)を白色固体として得た：MS (ES) m/e 180.0 (M+H)⁺。

【0214】

b) 7 - クロロ - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール

1, 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシアルデヒドの代わりに 7 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアルデヒドを用いること以外は調製 13 (c) の方法に従って、標題化合物 (440 mg、92%) を灰白色固体として得た：MS (ES) m/e 195.2 (M+H)⁺。

【0215】

調製 5 12 - (メチルアミノメチル) ナフタレンの調製

THF (50 mL) 中の H₂O (50 mL、581 mmol) 中の 40 wt% のメチルアミンの攪拌溶液に、0 で、2 - (プロモメチル) ナフタレン (10 g、43 mmol) を加えた。反応物を室温に加温し、16 時間攪拌し、ついで、減圧下で濃縮した。残渣を Et₂O 中に溶解し、1.0 N の NaOH、ついで、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮して乾燥した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (98 : 2 ~ 9 : 1 の CHCl₃ / 5% の NH₄OH を含有するメタノール) により精製して、無色の油として標題化合物 (3.95 g、54%) を得た：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.85 (m, 3 H), 7.79 (s, 1 H), 7.49 (m, 3 H), 3.94 (s, 2 H), 2.53 (s, 3 H)。

【0216】

調製 5 23 - (メチルアミノメチル) キノリンの調製

MeOH (20 mL) 中の 3 - キノリンカルボキシアルデヒド (1.5 g、10 mmol)、2.0 M の CH₃NH₂ / MeOH (10 mL、20 mmol)、氷 AcOH (0.6 mL、10 mmol) および NaBH₃CN (0.35 g、11 mmol) の溶液を、室温で一晩攪拌し、ついで、減圧下で濃縮した。残渣を 5% の NaOH で希釈し、CH₂Cl₂ で抽出した。合した有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濃縮した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (10% の MeOH / CH₂Cl₂) に付して、わずかに黄色の粘性油として標題化合物 (0.83 g、24%) を得た：MS (ES) m/e 173 (M+H)⁺

【0217】

調製 5 3

(E) - 2 - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリル酸塩酸塩の調製

a) tert - ブチル (E) - 2 - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリレート

アクリル酸 tert - ブチルの代わりにメタアクリル酸 tert - ブチル (4.7 g、33.2 mmol) を用いること以外は調製 31 (a) の方法に従って、標題化合物 (2.7 g、42%) を黄色固体として調製した：MS (ES) m/e 289 (M+H)⁺。

【0218】

b) (E) - 2 - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリル酸塩酸塩

(E) - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリル酸 tert - ブチルの代わりに (E) - 2 - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリル酸 tert - ブチル (2.7 g、9.3 mmol) を用いること以外は調製 31 (b) の方法に従って、標題化合物 (2.5 g、99%) を白色固体として得た：MS (ES) m/e 232 (M+H)⁺。

【0219】

調製 5 4

(E) - 3 - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリル酸塩酸塩の調製

10

20

30

40

50

a) (E) - 3 - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリル酸 tert - ブチル

アクリル酸 tert - ブチルの代わりにクロトン酸 tert - ブチル (4.7 g、33.2 mmol) を用いること以外は調製 31 (a) の方法に従って、標題化合物 (3.7 g、58%) を黄色固体として得た：MS (ES) m/e 289 (M+H)⁺。

【0220】

b) (E) - 3 - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリル酸塩酸塩

(E) - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルさん tert - ブチルの代わりに (E) - 3 - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリル酸 tert - ブチル (3.7 g、12.8 mmol) を用いること以外は調製 31 (b) の方法に従って、標題化合物 (3.4 g、99%) を白色固体として調製した：MS (ES) m/e 232 (M+H)⁺。

10

【0221】

調製 55

7 - プロモ - 4 - メチル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロピリド [2, 3 - e] - 1, 4 - ジアゼピン - 3 - オンの調製

a) 5 - プロモ - 3 - [N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - メチルアミノメチル] - 2 - [N - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] ピリジン

THF 中の調製 5 (a) からの 2 - アミノ - 5 - プロモ - 3 - (メチルアミノメチル) ピリジン (3.8 g、17.6 mmol) の溶液に、ジ炭酸ジ - tert - ブチル (8.8 g、40.5 mmol) を加えた。反応物を 12 時間加熱還流し、ついで、減圧下で濃縮した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (1 : 1 のヘキサン / EtOAc) に付して標題化合物 (6.2 g、85%) を白色ワックス性固体として得た：MS (ES) m/e 416 (M+H)⁺。

20

【0222】

b) 5 - プロモ - 2 - [(エトキシカルボニル) メチルアミノ] - 3 - (メチルアミノメチル) - 2 - [N - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] ピリジンビス - トリフルオロ酢酸塩

THF (100 mL) 中の 60% の NaH (0.46 g、11.5 mmol) の懸濁液に、室温で、5 - プロモ - 3 - [N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - メチルアミノメチル] - 2 - [N - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] ピリジン (4.0 g、9.61 mmol) を加えた。30 分後、プロモ酢酸エチル (1.8 g、10.6 mmol) を加えた。反応物を室温で 12 時間攪拌し、ついで、H₂O (5 mL) でクエンチし、残渣を EtOAc (200 mL) 中に溶解し、溶液を H₂O (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して淡黄色固体を得た。これを CH₂Cl₂ (50 mL) およびトリフルオロ酢酸 (20 mL) 中に溶解した。2 時間後、反応物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (95 : 5 の CHCl₃ / CH₃OH) により精製して、黄色固体として標題化合物 (4.1 g、80%) を得た：MS (ES) m/e 302 (M+H)⁺。

30

40

【0223】

c) 7 - プロモ - 4 - メチル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロピリド [2, 3 - e] - 1, 4 - ジアゼピン - 3 - オン

トルエン中の 5 - プロモ - 2 - [(エトキシカルボニル) メチルアミノ] - 3 - (メチルアミノメチル) - 2 - [N - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] ピリジンビス - トリフルオロ酢酸塩 (4.1 g、7.7 mmol) の溶液にトリエチルアミン (3.3 mL、23.7 mmol) を加えた。反応物を 72 時間加熱還流し、ついで、減圧下で濃縮した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (9 : 1 CHCl₃ / 5% の NH₄OH を含有する CH₃OH) に付して黄褐色固体として標題化合物 (1.4 g、72%)

50

を得た：MS (ES) m/e 256 (M+H)⁺。

【0224】

調製 5 6

(E)-3-(8-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-3-イル)-アクリル酸塩酸塩の調製

a) tert-ブチル(E)-3-(8-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-3-イル)アクリレート

プロピオニトリル(25 mL)中の3-プロモ-5,6,7,9-テトラヒドロ-ピリド[2,3-b]アゼピン-8-オン(1.00 g、4.15 mmol)、アクリル酸 tert-ブチル(0.67 mL、4.60 mmol)、DIEA(1.45 mL、8.30 mmol)、Pd(OAc)₂(0.09 g、0.42 mmol)およびP(o-tol)₃(0.25 g、0.85 mmol)の溶液をN₂でパージし、ついで、一晩加熱還流した。暗色混合物をセライト(登録商標)パッドを通して濾過し、濾液をアセトニトリル(250 mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製した。減圧下で乾燥した後、標題化合物(0.70 g、58%)を淡黄色固体として得た：MS (ES) m/e 289 (M+H)⁺。

【0225】

b) (E)-3-(8-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-3-イル)-アクリル酸塩酸塩

(E)-3-(7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)アクリル酸 tert-ブチルの代わりに(E)-3-(8-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-3-イル)アクリル酸 tert-ブチル(0.70 g、2.40 mmol)を用いること以外は調製31(b)の方法に従って、減圧下で乾燥した後、標題化合物(0.49 g、77%)を灰白色固体として得た：MS (ES) m/e 233 (M+H)⁺。

【0226】

調製 5 7

1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールの調製

5-プロモインドールの代わりに3-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-メチルアミノメチル]-1H-インドール(3.70 g、12.60 mmol)を用いること以外は公表されている文献の方法(J. Org. Chem. 1998, 63, 6721-6726)に従って、減圧下で乾燥した後、標題化合物(4.00 g、93%)を黄色固体として得た：MS (ES) m/e 338 (M+H)⁺。

【0227】

調製 5 8

2-クロロ-1-メチル-2-(メチルアミノメチル)-1H-インドールの調製

a) 2-クロロ-1H-インドール-3-カルボキシアリデヒド

0 で攪拌したDMF(30 mL)に、オキシ塩化リン(10 mL、107 mmol)を5分間にわたって滴下した。反応物をさらに15分間攪拌し、ついで、オキシインドール(6.0 g、45 mmol)を5分間にわたって加えた。反応物を室温に加温し、18時間攪拌し、ついで、氷水(350 mL)に注意深く注いだ。溶液を6時間攪拌し、その後懸濁液を形成した。固体を濾過して除去し、冷水で洗浄し、圧縮乾燥し、減圧下で乾燥して標題化合物(6.83 g、84%)を黄色固体として得た：¹H NMR (400 MHz, d₆-DM SO) 10.0 (s, 1 H), 8.05 (dd, 1 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.23-7.31 (m, 2 H); MS (ES) m/e 179.0 (M+H)⁺。

【0228】

b) 2-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアリデヒド

NaH(60%の鉱油中分散液)(0.9 g、22.5 mmol)を、0 で攪拌しながら5分間にわたってDMF(50 mL)中の2-クロロ-1H-インドール-3-カル

ボキシアルデヒド (3.8 g、21.2 mmol) およびヨウドメタン (1.5 mL、24 mmol) の溶液に加えた。反応物を室温に加温し、4時間攪拌し、ついで、減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc 中に溶解し、溶液を水ついでブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮して乾燥した。1:1の Et₂O / 石油エーテルでトリチュレートし、濾過し、減圧下で乾燥して、灰白色固体として標題化合物 (3.10 g、76%) を得た：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.12 (s, 1 H), 8.29 (m, 1 H), 7.33 (m, 3 H), 3.81 (s, 3 H); MS (ES) m/e 194.0 (M+H)⁺。

【0229】

c) 2-クロロ-1-メチル-2-(メチルアミノメチル)-1H-インドール

1-メチルインドール-3-カルボキシアルデヒドの代わりに2-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボキシアルデヒド (3.0 g、15.5 mmol) を用いること以外は調製12の方法に従って、標題化合物 (2.91 g、90%) を油として調製した：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.22 (m, 2 H), 7.13 (m, 1 H), 3.92 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H)。 10

【0230】

調製59

3-(ベンズヒドリリデンアミノ)-6-ブromo-3,4-ジヒドロ-1H-1,8-ナフチリジン-2-オンの調製

NaH (60%の鉱油中分散液、1.2 g、30 mmol) を、0 で攪拌しながら10分にわたって、DMF (150 mL) 中のN-(ジフェニルメチレン)グリシンエチルエステル (8.0 g、30 mmol) の溶液に滴下した。反応物を15時間攪拌し、ついで、2-アミノ-5-ブromo-3-(ブromoメチル)ピリジンヒドロプロマイド (5.0 g、14.4 mmol) を加えた。反応物を室温に加温し、18時間攪拌し、ついで、減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc (150 mL)、ヘキサン (150 mL) および H₂O (150 mL) 中に溶解した。得られた懸濁液をトリチュレートし、濾過し、固体を減圧下で乾燥して、灰白色固体として標題化合物 (3.27 g、56%) を得た：¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 10.92 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.26-7.55 (m, 10 H), 4.05 (dd, 1 H), 3.10 (t, 2 H); MS (ES) m/e 406.0 (M+H)⁺。 20

【0231】

調製60

2-(メチルアミノメチル)ベンゾフランの調製

MeOH (5 mL) 中の2-ベンゾフランカルボキシアルデヒド (2.22 g、15.2 mmol) の攪拌溶液に、MeOH (15 mL) 中の2Mのメチルアミン、HOAc (0.86 mL、15 mmol) および NaBH₃CN (1.0 g、15.9 mmol) を加えた。反応物を18時間室温で攪拌し、ついで、減圧下で濃縮した。残渣を Et₂O 中に溶解し、溶液を1NのNaOH、ついでブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮して乾燥した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (5% (MeOH中の%のNH₄OH) / CHCl₃) により精製して、淡黄色油として標題化合物 (1.23 g、50%) を得た：MS (ES) m/e 162.4 (M+H)⁺。 40

【0232】

調製61

1-メチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドール-7-カルボン酸メチルの調製

a) 1-メチル-1H-インドール-7-カルボン酸メチル

インドール-2-カルボン酸エチルの代わりにインドール-7-カルボン酸メチルを用いること以外は調製9(a)の方法に従って、標題化合物 (2.4 g、90%) を油として得た：MS (ES) m/e 190.2 (M+H)⁺。

【0233】

b) N-メチル-7-メトキシカルボニル-1H-インドール-3-カルボキシアルデ 50

ヒド

1, 3 - ジメチルインドールの代わりに 1 - メチル - 1 H - インドール - 7 - カルボン酸メチルを用いること以外は調製 13 (b) の方法に従って、標題化合物 (1.8 g、70%) を白色固体として得た：MS (ES) m / e 218.2 (M + H)⁺。

【0234】

c) 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール - 7 - カルボン酸メチル

2 - メチルインドール - 3 - カルボキシアルデヒドの代わりに 1 - メチル - 7 - メトキシカルボニル - 1 H - インドール 3 - カルボキシアルデヒドを用いること以外は調製 12 の方法に従って、標題化合物 (1.7 g、92%) を油として得た：MS (ES) m / e 233.2 (M + H)⁺。

【0235】

調製 62

1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸メチルの調製

a) 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸メチル

インドール - 2 - カルボン酸エチルの代わりにインドール - 6 - カルボン酸メチルを用いること以外は調製 9 (a) の方法に従って、標題化合物 (2.5 g、95%) を白色固体として調製した：MS (ES) m / e 190.2 (M + H)⁺。

【0236】

b) N - メチル - 7 - メトキシカルボニル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアルデヒド

1, 3 - ジメチルインドールの代わりに 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸メチルを用いること以外は調製 13 (b) の方法に従って、標題化合物 (2.6 g、98%) を白色固体として得た：MS (ES) m / e 218.2 (M + H)⁺。

【0237】

c) 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸メチル

2 - メチルインドール - 3 - カルボキシアルデヒドの代わりに 1 - メチル - 7 - メトキシカルボニル - 1 H - インドール 3 - カルボキシアルデヒドを用いること以外は調製 12 の方法に従って、標題化合物 (1.9 g、63%) を油として得た：MS (ES) m / e 233.2 (M + H)⁺。

【0238】

調製 63

6 - メトキシ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの調製

a) 6 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール

エチルインドール - 2 - カルボン酸エチルの代わりに 6 - メトキシ - 1 H - インドールを用いること以外は調製 9 (a) の方法に従って、標題化合物 (2.3 g、95%) を油として得た：MS (ES) m / e 162.2 (M + H)⁺。

【0239】

b) 6 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアルデヒド

1, 3 - ジメチルインドールの代わりに 6 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドールを用いること以外は調製 13 (b) の方法に従って、標題化合物 (2.3 g、82%) を黄褐色固体として得た：MS (ES) m / e 190.2 (M + H)⁺。

【0240】

c) 6 - メトキシ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール

2 - メチルインドール - 3 - カルボキシアルデヒドの代わりに 6 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシアルデヒドを用いること以外は調製 12 の方法に従って、標題化合物 (2.1 g、87%) を油として得た：MS (ES) m / e 205.2 (M + H)⁺。

10

20

30

40

50

【0241】

調製64

7 - フルオロ - 3 - (メチルアミノメチル) - 1H - インドールの調製

a) 7 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - カルボキシアリデヒド

1, 3 - ジメチルインドールの代わりに7 - フルオロインドール (0.5 g、3.7 mmol) を用いること以外は調製13 (b) の方法に従って、標題化合物 (0.3 g、55%) をワックス性固体として得た: MS (ES) m/e 164 (M+H)⁺。

【0242】

b) 7 - フルオロ - 3 - (メチルアミノメチル) - 1H - インドール

1, 3 - ジメチル - 1H - インドール - 2 - カルボキシアリデヒドの代わりに7 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - カルボキシアリデヒド (0.5 g、3.1 mmol) を用いる以外は調製13 (c) の方法に従って、標題化合物 (0.5 g、90%) をコハク色油として得た: MS (ES) m/e 179 (M+H)⁺。 10

【0243】

調製65

4 - フルオロ - 3 - (メチルアミノメチル) - 1H - インドールの調製

a) 4 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - カルボキシアリデヒド

1, 3 - ジメチルインドールの代わりに4 - フルオロインドール (0.4 g、2.45 mmol) を用いること以外は調製13 (b) の方法に従って、標題化合物 (0.31 g、72%) をコハク色油として調製した: MS (ES) m/e 164 (M+H)⁺。 20

【0244】

b) 4 - フルオロ - 3 - (メチルアミノメチル) - 1H - インドール

1, 3 - ジメチル - 1H - インドール - 2 - カルボキシアリデヒドの代わりに4 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - カルボキシアリデヒドを用いること以外は調製13 (c) の方法に従って、標題化合物をコハク色油として得た: MS (ES) m/e 179 (M+H)⁺。

【0245】

調製66

6 - プロモ - 3 - (2 - メトキシエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - オンの調製

a) 2 - アミノ - 5 - プロモ - 3 - [(2 - メトキシエチル) アミノメチル] ピリジン 2 - メトキシエチルアミン (1.49 mL、17.16 mmol) を、室温でCH₂Cl₂ (10 mL) 中の2 - アミノ - 5 - プロモ - 3 - (プロモメチル) ピリジンヒドロプロマイド (1.49 g、4.29 mmol) およびDIEA (2.24 mL、12.87 mmol) の溶液に加えた。反応物を一晩攪拌し、ついで、減圧下で濃縮した。残渣を水で希釈し、溶液を酢酸エチルで抽出した。合した有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、減圧下で乾燥した後、淡褐色溶液として標題化合物 (1.00 g、90%) を得た: MS (ES) m/e 260 / 262 (M+H)⁺。 30

【0246】

b) 6 - プロモ - 3 - (2 - メトキシエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - オン 40

1, 1' - カルボニルジイミダゾール (0.74 g、4.60 mmol) を、室温で、1, 2 - ジクロロエタン (35 mL) 中の2 - アミノ - 5 - プロモ - 3 - [(2 - メトキシエチル) アミノメチル] ピリジン (1.00 g、3.80 mmol) の溶液に加えた。反応物を一晩攪拌しながら65 に加熱し、ついで、減圧下で濃縮した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (5%のMeOH/CHCl₃) に付して、減圧下で乾燥した後、黄色固体として標題化合物 (0.90 g、83%) を得た: MS (ES) m/e 286 / 288 (M+H)⁺。

【0247】

以下の実施例は、上記した調製例に記載したような中間体化合物から、本発明の生物学 50

的に活性な化合物を調製するための方法を説明するものである。

【0248】

実施例 1

(E) - 3 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミドの調製

a) N - メチル - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) アクリルアミド

CH₂Cl₂ 中の 2 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) インドール (1.5 g、8.6 mmol) およびトリエチルアミン (1.7 g、17.3 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下で、塩化アクリロイル (0.86 g、9.48 mmol) を加えた。1 時間後、反応溶液を H₂O (100 mL) 中に注ぎ、層を分離した。有機物フラクションを H₂O (100 mL)、ついでブラインで洗浄し、ついで、Na₂SO₄ で乾燥した。減圧下で濃縮し、標題化合物を橙色油として得、これは減圧下で固体化した：MS (ES) m/e 457 (2M + H)⁺。この物質をさらに精製することなしに用いた。

10

【0249】

b) (E) - 3 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド

プロピオニトリル (100 mL) および DMF (10 mL) 中の N - メチル - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) アクリルアミド (1.18 g、6.5 mmol)、2 - アミノ - 5 - プロモピリミジン (0.5 g、2.9 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.11 g、0.49 mmol)、トリ - ortho - トリルホスフィン (0.17 g、0.55 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (1.5 mL、8.6 mmol) の溶液を一晩加熱還流した。暗色混合物をセライト (登録商標) を通して濾過し、濾液を濃縮した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (9 : 1 の CHCl₃ / 5% の NH₄OH を含有する CH₃OH) により精製して、標題化合物 (1.2 g、65%) を得た：MS (ES) m/e 372 (M + H)⁺。

20

【0250】

実施例 2

(E) - N - メチル - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) アクリルアミドの調製

2 - アミノ - 5 - プロモピリミジンの代わりに 6 - プロモ - 3 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - オン (1.2 g、5.0 mmol) を用いること以外は実施例 1 (b) の方法にしたがって、標題化合物 (73%) を淡黄色固体として調製した：MS (ES) m/e 390 (M + H)⁺。

30

【0251】

実施例 3

(E) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) アクリルアミドの調製

a) N - メチル - N - (1 - メチル - インドール - 3 - イルメチル) アクリルアミド 2 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) インドールの代わりに 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) インドールを用いること以外は実施例 1 (a) の方法に従って、標題化合物 (1.7 g、99%) を橙色油として調製し、これは減圧下で固体化した：MS (ES) m/e 229 (M + H)⁺。物質をさらに精製することなしに用いた。

40

【0252】

b) (E) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) アクリルアミド

N - メチル - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) アクリルアミド

50

の代わりにN-メチル-N-(1-メチル-インドール-3-イルメチル)アクリルアミド(1.7g、7.5mmol)を用いること以外は調製1(b)の方法に従って、標題化合物(70%)を淡黄色固体として得た：MS(ES)m/e390(M+H)⁺。

【0253】

実施例4

(E)-N-メチル-N-(2-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリルアミドの調製

DMF(50mL)中の(E)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)アクリル酸塩酸塩(0.50g、2.1mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(0.31g、2.3mmol)、ジソプロピルエチルアミン(0.80mL、4.6mmol)および2-メチル-3-(メチルアミノメチル)インドール(0.40g、2.3mmol)の溶液に、室温でEDC(0.46、2.3mmol)を加えた。12時間後、反応溶液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(9:1のCHCl₃/5%のNH₄OHを含有するCH₃OH)により精製して、淡黄色固体として標題化合物(0.66g、88%)を得た：MS(ES)m/e361(M+H)⁺。

【0254】

実施例5

(E)-3-(3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-メチル-N-(1-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)アクリルアミドの調製

(E)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)アクリル酸塩酸塩の代わりに調製6からの(E)-3-(3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)アクリレート(0.14g、0.74mmol)を、2-メチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールの代わりに1-メチル-3-(メチルアミノメチル)インドール(0.14g、0.81mmol)を用いる以外は実施例4の方法に従って、標題化合物(0.23g、89%)を淡黄色固体として調製した：MS(ES)m/e346(M+H)⁺。

【0255】

実施例6

(E)-3-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b]-1,4-オキサジン-7-イル)-N-メチル-N-(1-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)アクリルアミドの調製

(E)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)アクリル酸塩酸塩の代わりに調製7の(E)-3-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-7-イル)アクリル酸(0.11g、0.53mmol)を、2-メチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールの代わりに1-メチル-3-(メチルアミノメチル)インドール(0.10g、0.59mmol)を用いる以外は実施例4の方法に従って、標題化合物(0.16g、82%)を淡黄色固体として調製した：MS(ES)m/e363(M+H)⁺。

【0256】

実施例7

(E)-3-[6-アミノ-5-[[N-メチル-N-(2-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)アミノ]カルボニルエチル]ピリジン-3-イル]-N-メチル-N-(2-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)アクリルアミドの調製

a)エチル(E)-3-(7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)アクリレート

プロピオニトリル(200mL)およびDMF(25mL)中の調製4からの6-プロモ-3,4-ジヒドロ-1H-1,8-ナフチリジン-2-オン(5.0g、21.9mmol)、エチルアクリレート(3.3g、32.9mmol)、Pd(OAc)₂(1

10

20

30

40

50

. 1 g、0.74 mmol)、トリ-ortho-トリルホスフィン(1.3 g、4.4 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(11.4 mL、65.7 mmol)の溶液を一晩加熱還流した。暗色混合物をセライト(登録商標)を通して濾過し、濾液を濃縮した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(9:1のCHCl₃/5%のNH₄OHを含有するCH₃OH)により精製して、淡黄色固体として標題化合物(3.0 g、59%)を調製した: MS(ES)m/e 233(M+H)⁺。

【0257】

b) (E)-3-[6-アミノ-5-(2-カルボキシエチル)ピリジン-3-イル]アクリル酸塩酸塩

エチル(E)-3-(7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)アクリレート(1.54 g、6.6 mmol)を酢酸(25 mL)および濃塩酸(25 mL)中に溶解し、溶液を100 に加熱した。6時間後、溶液を濃縮し、残渣を減圧下で乾燥させた。得られた固体をジエチルエーテルでトリチュレートし、濾過して、1.46 gの(E)-3-(7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)アクリル酸塩酸塩(82%)および標題化合物(18%)(両方とも固体として)の混合物を得た: MS(ES)m/e 218(M+H)⁺(主)およびMS(ES)m/e 236(M+H)⁺(副)。混合物をさらに精製することなしに用いた。

【0258】

c) (E)-3-[6-アミノ-5-[[N-メチル-N-(2-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)アミノ]カルボニルエチル]ピリジン-3-イル]-N-メチル-N-(2-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)アクリルアミド

(E)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)アクリル酸塩酸塩の代わりに1.46 gの(E)-3-[6-アミノ-5-(2-カルボキシエチル)ピリジン-3-イル]アクリル酸塩酸塩および(E)-3-(7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)アクリル酸塩酸塩を用いること以外は実施例4の方法に従って、標題化合物(0.47 g)を淡黄色固体として調製した: MS(ES)m/e 549(M+H)⁺。また、(E)-N-メチル-N-(2-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-3-(7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)アクリルアミド(1.56 g)も黄色固体として得られた: MS(ES)m/e 375(M+H)⁺。

【0259】

実施例 8

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(1-エチル-1H-インドール-3-イルメチル)-N-メチルアクリルアミドの調製

EDC(0.56 g、2.93 mmol)を、DMF(30 mL)中の(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸(0.48 g、2.93 mmol)、1-エチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドール(0.50 g、2.66 mmol)、HOBT・H₂O(0.40 g、2.93 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.93 mL、5.32 mmol)の溶液に室温で加えた。反応物を一晩攪拌し、ついで、減圧下で濃縮した。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合した有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(10%のMeOH/CHCl₃)により精製して、減圧下で乾燥した後、標題化合物(0.46 g、52%)を黄色固体として得た: MS(ES)m/e 335(M+H)⁺。

【0260】

実施例 9

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(1-イソプロピル-1H-インドール-3-イルメチル)-N-メチルアクリルアミドの調製

EDC(0.51 g、2.64 mmol)を、DMF(40 mL)中の(E)-3-(

6 - アミノピリジン - 3 - イル) アクリル酸 (0 . 4 3 g、 2 . 6 4 m m o l)、 1 - イソプロピル - 3 - (メチルアミノメチル) インドール (0 . 4 9 g、 2 . 4 0 m m o l)、 H O B t · H₂O (0 . 3 6 g、 2 . 6 4 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (0 . 8 4 m L 4 . 8 0 m m o l) の溶液に室温で加えた。反応物を一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合した有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (1 0 % の M e O H / C H C l₃) に付して、減圧下で乾燥した後、標題化合物 (0 . 4 9 g、 5 8 %) を得た : M S (E S) m / e 3 4 9 (M + H)⁺。

【 0 2 6 1 】

実施例 1 0

10

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミドの調製

E D C (1 . 0 3 g、 5 . 4 0 m m o l) を、 D M F (5 0 m L) 中の (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) アクリル酸 (0 . 8 9 g、 5 . 4 0 m m o l)、 1 - アセチル - 3 - (メチルアミノメチル) インドール (1 . 0 0 g、 4 . 9 5 m m o l)、 H O B t · H₂O (0 . 7 3 g、 5 . 4 0 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (1 . 7 2 m L、 9 . 9 0 m m o l) の溶液に室温で加えた。反応物を一晩で攪拌し、ついで、減圧下で濃縮した。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合した有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (5 % の M e O H / C H C l₃) に付して、減圧下で乾燥した後、標題化合物 (0 . 9 0 g、 5 2 %) を淡黄色固体として得た : M S (E S) m / e 3 0 7 (M + H)⁺。

20

【 0 2 6 2 】

実施例 1 1

(E) - N - (1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミドの調製

プロピオニトリル (5 0 m L) 中の 6 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - オン (0 . 6 4 g、 2 . 8 0 m m o l)、 N - (1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド (0 . 6 0 g、 2 . 8 0 m m o l)、 P d (O A c)₂ (0 . 0 6 g、 0 . 2 8 m m o l)、トリ - o r t h o - トリルホスフィン (0 . 1 7 g、 0 . 5 6 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (0 . 7 3 m L、 4 . 2 m m o l) の溶液を、脱酸素化し、ついで、N₂ 雰囲気下で一晩加熱還流した。暗色混合物をセライト (登録商標) を通して濾過し、濾過パッドをアセトニトリル (2 5 0 m L) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (1 0 % の M e O H / C H C l₃) により精製し、減圧下で乾燥した後、淡黄色固体として標題化合物 (0 . 3 7 g、 3 7 %) を得た : M S (E S) m / e 3 6 1 (M + H)⁺。

30

【 0 2 6 3 】

実施例 1 2

(E) - N - (1 - ベンジル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミドの調製

40

プロピオニトリル (7 5 m L) 中の 6 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - オン (1 . 0 5 g、 4 . 6 0 m m o l)、 N - (1 - ベンジル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - アクリルアミド (1 . 4 0 g、 4 . 6 0 m m o l)、 P d (O A c)₂ (0 . 1 0 g、 0 . 4 6 m m o l)、トリ - o r t h o - トリルホスフィン (0 . 2 8 g、 0 . 9 2 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (1 . 2 0 m L 6 . 9 0 m m o l) の溶液を脱酸素化し、ついで、N₂ 雰囲気下で一晩加熱還流した。暗色混合物をセライト (登録商標) パッドを通して濾過し、濾過パッドをアセトニトリル (3 0 0 m L) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルのフラ

50

ッシュクロマトグラフィー (5%のMeOH/CHCl₃)により精製した。減圧下で乾燥した後、標題化合物(0.70g, 35%)淡黄色固体として得た: MS(ES)m/e 451(M+H)⁺。

【0264】

実施例13

(E)-N-[1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インドール-3-イルメチル]-N-メチル-3-(7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)アクリルアミドの調製

プロピオニトリル(70mL)中の6-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1H-1,8-ナフチリジン-2-オン(0.61g, 2.70mmol)、N-[1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インドール-3-イルメチル]-N-メチル-アクリルアミド(1.00g, 3.50mmol)、Pd(OAc)₂(0.08g, 0.35mmol)、トリ-ortho-トリルホスフィン(0.21g, 0.70mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.91mL, 5.25mmol)の溶液を脱酸素化し、ついで、N₂雰囲気下で一晩加熱還流した。暗色混合物をセライト(登録商標)を通して濾過し、濾液をアセトニトリル(250mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(10%のMeOH/MeOH中の5%のNH₄OHを含有するCHCl₃)により精製した。減圧下で乾燥した後、標題化合物(0.20g, 13%)を淡黄色固体として得た: MS(ES)m/e 432(M+H)⁺。

【0265】

実施例14

(E)-N-メチル-3-(8-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-3-イル)アクリルアミドの調製

プロピオニトリル(50mL)中の3-ブロモ-5,6,7,9-テトラヒドロ-ピリド[2,3-b]アゼピン-8-オン(0.60g, 2.50mmol)、N-(2-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-N-メチルアクリルアミド(0.85g, 3.75mmol)、Pd(OAc)₂(0.06g, 0.25mmol)、トリ-ortho-トリルホスフィン(0.15g, 0.50mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.87mL, 5.00mmol)の溶液を脱酸素化し、N₂雰囲気下で一晩加熱還流した。暗色混合物をセライト(登録商標)を通して濾過し、濾過パッドでアセトニトリル(200mL)を洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(10%のMeOH/CHCl₃)により精製した。減圧下で乾燥した後、標題化合物(0.35g, 35%)を淡黄褐色固体として得た: MS(ES)m/e 246(M+H)⁺。

【0266】

実施例15

(E)-N-メチル-N-(1-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-3-[6-(ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-3-イル]アクリルアミドの調製

a) N-(1-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-N-メチルアクリルアミド

CH₂Cl₂(50mL)中の1-メチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドール(1.0g, 5.7mmol)およびEt₃N(0.8mL, 5.7mmol)の攪拌溶液に、0 で塩化アクリロイル(0.47mL, 5.8mmol)を加えた。1時間攪拌した後、反応物を冷H₂Oおよびブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、減圧下で濃縮した。この物質をさらに精製することなしに用いた。

【0267】

b) (E)-N-メチル-N-(1-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-3-[6-(ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-3-イル]アクリルアミド

プロピオニトリル(50mL)中の実施例1(a)からのN-(1-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-N-メチルアクリルアミドの溶液に、5-ブロモ-2,2

10

20

30

40

50

’ - ジピリジルアミン (1 . 2 g、 4 . 8 m m o l)、 D I E A (1 . 8 m L、 1 0 . 3 m m o l)、 P d (O A c)₂ (1 1 2 m g、 0 . 5 m m o l) および P (o - t o l)₃ (3 0 4 m g、 1 m m o l) を加えた。反応物を Ar でパージし、 1 6 時間攪拌しながら還流した。室温に冷却した後、反応物を減圧下で濃縮して乾燥した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (3 % (5 % の N H₄ O H / M e O H) / C H C l₃) に付し、 1 : 1 の E t₂ O / 石油エーテルでトリチュレートし、濾過し、減圧下で乾燥して、灰白色固体として標題化合物 (1 . 2 4 g、 6 5 %) を得た : M S (E S) m / e 3 9 8 . 2 (M + H)⁺。

【 0 2 6 8 】

実施例 1 6

(E) - N - メチル - N - (2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 3 - イルメチル) - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミドの調製

a) N - (ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの代わりに 2 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) ベンゾ [b] チオフェン (1 . 0 g、 5 . 2 m m o l) を用いること以外は実施例 1 5 (a) の方法に従って、標題化合物を調製した。これをさらに精製することなしに用いた。

【 0 2 6 9 】

b) (E) - N - メチル - N - (2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 3 - イルメチル) - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド

5 - ブロモ - 2 , 2 ’ - ジピリジルアミンの代わりに 6 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - オン (1 . 3 g、 5 . 7 m m o l) を用いること以外は実施例 1 5 (b) の方法に従って、標題化合物 (0 . 8 4 9 g、 4 2 %) を白色固体として調製した : M S (E S) m / e 3 9 2 . 2 (M + H)⁺。

【 0 2 7 0 】

実施例 1 7

(E) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イルメチル) - 3 - [6 - [N - (メチルアミノカルボニルメチル) アミノ] ピリジン - 3 - イル] アクリルアミドの調製

a) N - (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド

1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの代わりに 1 - メチル - 2 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール (1 . 2 g、 6 . 9 m m o l) を用いること以外は実施例 1 5 (a) の方法に従って、標題化合物を調製した。これをさらに精製することなしに用いた。

【 0 2 7 1 】

b) (E) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イルメチル) - 3 - [6 - [N - (メチルアミノカルボニルメチル) アミノ] ピリジン - 3 - イル] アクリルアミド

5 - ブロモ - 2 , 2 ’ - ジピリジルアミンの代わりに 5 - ブロモ - 2 - (メチルアミノカルボニルメチル) アミノピリジン (1 . 5 g、 6 . 2 m m o l) を用いること以外は実施例 1 5 (b) の方法に従って、標題化合物 (1 . 7 g、 7 2 %) を白色固体として得た : M S (E S) m / e 3 9 2 . 2 (M + H)⁺。

【 0 2 7 2 】

実施例 1 8

(E) - 3 - (6 - アミノ - 5 - (メトキシカルボニル) ピリジン - 3 - イル) - N - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミドの調製

a) N - (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イルメチル) - N - メチルアクリルア

10

20

30

40

50

ミド

1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1H - インドールの代わりに 1 - メチル - 2 - (メチルアミノメチル) - 1H - インドール (1.2 g、6.9 mmol) を用いること以外は実施例 15 (a) の方法に従って、標題化合物を調製した。これをさらに精製することなしに用いた。

【0273】

b) (E) - 3 - (6 - アミノ - 5 - (メトキシカルボニル)ピリジン - 3 - イル) - N - (1 - メチル - 1H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド 5 - プロモ - 2, 2' - ジピリジルアミンの代わりに 2 - アミノ - 5 - プロモニコチン酸メチル (1.4 g、6.1 mmol) を用いること以外は実施例 15 (b) の方法に従って、標題化合物 (1.78 g、77%) を白色固体として調製した：MS (ES) m/e 379.2 (M+H)⁺。

10

【0274】

実施例 19

(E) - 3 - [6 - [N - (メトキシカルボニルメチル)アミノ]ピリジン - 3 - イル] - N - メチル - N - (2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イルメチル)アクリルアミドの調製

1 : 1 の DMF / CH₂Cl₂ (100 mL) 中の (E) - 3 - [6 - [N - (メトキシカルボニルメチル)アミノ]ピリジン - 3 - イル]アクリル酸塩酸塩 (2.0 g、7.3 mmol) の攪拌溶液に、2 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル)インドール (1.3 g、7.5 mmol)、Et₃N (2.1 mL、15 mmol) および HOBt · H₂O (1.0 g、7.4 mmol) を、ついで、EDC (1.4 g、7.3 mmol) を加えた。室温で 18 時間攪拌した後、反応物を濃縮して乾燥した。残渣を EtOAc 中に溶解し、溶液を H₂O、ついでブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (4% の MeOH / CHCl₃) により精製して、灰白色固体として標題化合物 (2.08 g、73%) を得た：MS (ES) m/e 393.2 (M+H)⁺。

20

【0275】

実施例 20

(E) - 3 - [6 - [N - (カルボキシメチル)アミノ]ピリジン - 3 - イル] - N - メチル - N - (2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イルメチル)アクリルアミドの調製

ジオキサン (30 mL) 中の (E) - 3 - [6 - [N - (メトキシカルボニルメチル)アミノ]ピリジン - 3 - イル] - N - メチル - N - (2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イルメチル)アクリルアミド (0.5 g、1.3 mmol) の攪拌溶液に、1 N の NaOH (2 mL、2 mmol) を加えた。18 時間攪拌した後、反応物を 1 N の HCl (2 mL、2 mmol) で中和し、濃縮してほとんど乾燥した。得られた懸濁液を H₂O で希釈し濾過した。固体を H₂O で洗浄し、減圧下で乾燥して、灰白色固体として標題化合物 (505 mg、100%) を得た：MS (ES) m/e 379.2 (M+H)⁺。

30

【0276】

実施例 21

(E) - N - メチル - N - (2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - [6 - [N - (メチルアミノカルボニルメチル)アミノ]ピリジン - 3 - イル]アクリルアミドの調製

(E) - 3 - [6 - [N - (メトキシカルボニルメチル)アミノ]ピリジン - 3 - イル] - N - メチル - N - (2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イルメチル)アクリルアミド (0.7 g、1.8 mmol) に、MeOH (50 mL) 中の 2.0 M のメチルアミンの溶液を加えた。72 時間攪拌した後、反応物を濃縮して乾燥した。残渣を Et₂O でトリチュレートし、濾過し、減圧下で乾燥して、灰白色固体として標題化合物 (0.703 g、100%) を得た：MS (ES) m/e 392.2 (M+H)⁺。

40

【0277】

50

実施例 2 2

(E) - 3 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) アクリルアミドの調製

プロピオニトリル (20 mL) 中の 2 - アミノ - 5 - プロモピリミジン (0.27 g、1.55 mmol)、N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) アクリルアミド (0.5 g、2.33 mmol)、Pd (OAc)₂ (0.037 g、0.163 mmol)、P (o - トリル)₃ (0.085 g、0.28 mmol) および (i - Pr)₂ NEt (0.42 mL、2.33 mmol) の溶液を脱気し、ついで、加熱還流した。18 時間後、混合物を室温に冷却し、濃縮した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (10% の MeOH / CH₂Cl₂) に付して、
10 標題化合物 (0.100 g、18%) を得た：MS (ES) m / e 363 (M + H)⁺。

【 0 2 7 8 】

実施例 2 3

(E) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミドの調製

2 - アミノ - 5 - プロモピリミジンの代わりに 6 - プロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - オン (0.352 g、1.55 mmol) を用いること以外は実施例 2 2 の方法に従って、標題化合物 (0.14 g、16%) を白色粉末として得た：
20 MS (ES) m / e 376 (M + H)⁺。

【 0 2 7 9 】

実施例 2 4

(E) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 3 a - アザシクロペンタ [a] インデン - 8 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミドの調製

EDC (0.192 g、1.0 mmol) を、DMF (20 mL) 中の (E) - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリル酸塩酸塩 (0.254 g、1.0 mmol)、2 , 3 - ジヒドロ - 8 - (メチルアミノメチル) - 1 H - 3 a - アザシクロペンタ [a] インデン (0.2 g、1.0 mmol)、HOBt · H₂O (0.135 g、1.0 mmol) および Et₃N (0.15 mL、1.1 mmol) の溶液に室温で加えた。反応物を一晩攪拌し、ついで、H₂O (50 mL) 中に注ぎ、CH₂Cl₂ (2 × 30 mL) で抽出した。合した抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (5% の MeOH / CH₂Cl₂) に付して、標題化合物 (0.1 g、25%) を黄色固体として得た：
30 MS (ES) m / e 401 (M + H)⁺。

【 0 2 8 0 】

実施例 2 5

(E) - N - (1 - エチル - 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミドの調製

2 , 3 - ジヒドロ - 8 - (メチルアミノメチル) - 1 H - 3 a - アザシクロペンタ [a] インデンの代わりに (1 - エチル - 5 - フルオロ - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール (0.1 g、0.49 mmol) を用いること以外は実施例 2 4 の方法に従って、標題化合物 (0.028 g、15%) を白色粉末として調製した：MS (ES) m / e 407 (M + H)⁺。

【 0 2 8 1 】

実施例 2 6

(E) - N - (5 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミドの調製

10

20

30

40

50

2, 3 - ジヒドロ - 8 - (メチルアミノメチル) - 1 H - 3 a - アザシクロペンタ [a] インデンの代わりに 5 - フルオロ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール (0 . 1 3 g、0 . 6 7 m m o l) を用いること以外は実施例 2 4 の方法に従って、標題化合物 (0 . 1 g、3 7 %) をかすかに黄色の結晶性固体として得た：M S (E S) m / e 3 9 3 (M + H) ⁺。

【 0 2 8 2 】

実施例 2 7

(E) - N - (5 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミドの調製

2, 3 - ジヒドロ - 8 - (メチルアミノメチル) - 1 H - 3 a - アザシクロペンタ [a] インデンの代わりに 6 - フルオロ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール (0 . 1 2 g、0 . 5 9 m m o l) を用いること以外は実施例 2 4 の方法に従って、標題化合物 (0 . 1 g、4 3 %) 白色結晶性固体として調製した：M S (E S) m / e 3 9 3 (M + H) ⁺。

【 0 2 8 3 】

実施例 2 8

(E) - N - (7 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミドの調製

2, 3 - ジヒドロ - 8 - (メチルアミノメチル) - 1 H - 3 a - アザシクロペンタ [a] インデンの代わりに 7 - フルオロ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール (0 . 1 8 g、0 . 9 3 m m o l) を用いること以外は実施例 2 4 の方法に従って、標題化合物 (0 . 1 g、2 7 %) を白色粉末として調製した：M S (E S) m / e 3 9 3 (M + H) ⁺。

【 0 2 8 4 】

実施例 2 9

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミドの調製

2, 3 - ジヒドロ - 8 - (メチルアミノメチル) - 1 H - 3 a - アザシクロペンタ [a] インデンの代わりに 6 - フルオロ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール (0 . 1 1 g、0 . 5 9 m m o l) を、(E) - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリル酸塩酸塩の代わりに (E) - 3 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) アクリル酸 (0 . 0 9 8 g、0 . 5 9 m m o l) を用いること以外は実施例 2 4 の方法に従って、標題化合物 (0 . 1 g、2 7 %) を白色粉末として調製した：M S (E S) m / e 3 3 9 (M + H) ⁺。

【 0 2 8 5 】

実施例 3 0

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (4 , 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミドの調製

E D C (8 4 . 4 m g、0 . 4 4 m m o l) を、無水 D M F (4 m L) 中の (E) - 3 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) アクリル酸 (6 5 . 7 m g、0 . 4 0 m m o l)、4, 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 2 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール (1 0 7 . 0 m g、0 . 4 4 m m o l)、H O B t · H ₂ O (5 9 . 5 m g、0 . 4 4 m m o l) および E t ₃ N (0 . 1 4 m L、1 . 0 m m o l) の溶液に、室温で一度に加えた。1 7 時間後、反応物を濃縮して乾燥し、残渣を C H C l ₃ / キシレン (2 x) から再び濃縮した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ (1 : 1 の E t O A c / C H C l ₃ 中の 7 % の M e O H) に付して、R_f 0 . 4 4 の成分 (1 : 1 E t O A c / C H C l ₃ 中の 1 0 % の M e O H) を泡沫体として得た。これを M e O H / E t O A c / C H C l ₃ から数回濃縮することにより固体化した。物質を熱 E t O A c / M e O H からトリチュレー

10

20

30

40

50

トし、混合物を0℃に冷却した。標題化合物を吸引濾過により回収した。濾液を濃縮し、残渣をEtOAcでトリチュレートして、標題化合物を得た。合した望ましい固体を減圧下50～60℃で乾燥し、淡黄色固体として標題化合物(108.9mg、70%)を得た：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.8 : 1のアミド回転異性体の混合物； 8.08 - 8.20 (2 x s, 1 H), 7.70 - 7.90 (2 x d, 1 H), 7.57 - 7.70 (2 x s, 1 H), 7.46 (d, J = 15.2 Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 6.97 (d, J = 15.2 Hz, 1 H), 6.45および6.15 (2 x m, 4 H), 5.02および4.82 (2 x s, 2 H), 3.60 - 3.80 (2 x s, 3 H), 2.99および3.11 (2 x s, 3 H)；MS (ES) m/e 239および391 (M + H)⁺。

【0286】

実施例31

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(1,4-ジメチル-1H-インドール-3-イルメチル)-N-メチルアクリルアミドの調製

乾燥Et₃N(4mL)を含有する乾燥DMF(12mL)中の1,4-ジメチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドール(188.2mg、1mmol)および(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸(164mg、1mmol)の攪拌溶液にHOBt・H₂O(153mg、1mmol)およびEDC(191.8mg、1mmol)を加えた。反応物を、アルゴン雰囲気下外界温度で一晩攪拌し、ついで、減圧下で濃縮した。残渣をEtOAcおよび5%のNaHCO₃溶液間で分配し、層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーに付して、白色固体として標題化合物(120mg、36%)を得た：MS (ES) m/e 335.2 (M + H)⁺。C₂₀H₂₂N₄O・0.25H₂Oとしての計算値：C, 70.88；H, 6.69；N, 16.53。実測値：C, 71.11；H, 6.72；N, 16.36。

【0287】

実施例32

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(4-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-N-メチルアクリルアミドの調製

1,4-ジメチル-3-(メチルアミノメチル)-インドールの代わりに4-メトキシ-1-メチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールを用いること以外は実施例31の方法に従って、標題化合物(100mg、29%)を淡黄色固体として得た：MS (ES) m/e 351.2 (M + H)⁺。C₂₀H₂₂N₄O₂・0.25H₂Oとして計算値：C, 67.68；H, 6.39；N, 15.79。実測値：C, 67.31；H, 6.21；N, 15.97。

【0288】

実施例33

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-N-メチルアクリルアミドの調製

1,4-ジメチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールの代わりに5-メトキシ-1-メチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールを用いること以外は実施例31の方法に従って、標題化合物(110mg、31%)を淡黄褐色固体として得た：MS (ES) m/e 351.2 (M + H)⁺。C₂₀H₂₂N₄O₂・0.75H₂Oとしての計算値：C, 66.01；H, 6.51；N, 15.39。実測値：C, 65.83；H, 6.29；N, 15.60。

【0289】

実施例34

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(7-クロロ-1H-インドール-3-イルメチル)-N-メチルアクリルアミドの調製

ジメチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールの代わりに7-クロロ-1-メチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールを用いること以外は実施例31の方法に従って、標題化合物(180mg、52%)を黄色固体として調製した：MS

10

20

30

40

50

(ES) m/e 355.2 (M+H)⁺。C₁₉H₁₉ClN₄O·0.25H₂Oとして計算値：C, 63.51; H, 5.47; N, 15.59。実測値：C, 63.55; H, 5.32; N, 15.68。

【0290】

実施例35

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(7-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-N-メチルアクリルアミドの調製

1,4-ジメチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールの代わりに7-メトキシ-1-メチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールを用いること以外は実施例31の方法に従って、標題化合物(140mg、40%)を黄褐色固体として得た：MS(ES)m/e 351.2 (M+H)⁺。C₂₀H₂₂N₄O₂·0.5H₂Oとして計算値：C, 66.83; H, 6.45; N, 15.58。実測値：C, 66.81; H, 6.41; N, 15.19。

【0291】

実施例36

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(6-クロロ-1H-インドール-3-イルメチル)-N-メチルアクリルアミドの調製

1,4-ジメチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールの代わりに6-クロロ-1-メチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールを用いること以外は実施例31の方法に従って、標題化合物(176mg、50%)を黄色固体として得た：MS(ES)m/e 355.2 (M+H)⁺。C₁₉H₁₉ClN₄O·0.5H₂Oとして計算値：C, 62.72; H, 5.54; N, 15.40。観測値：C, 62.79; H, 5.20; N, 15.85。

【0292】

実施例37

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イルメチル)-N-メチルアクリルアミドの調製

1,4-ジメチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールの代わりに5-クロロ-1-メチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールを用いること以外は実施例31の方法に従って、標題化合物(176mg、54%)を黄褐色固体として得た：MS(ES)m/e 355.2 (M+H)⁺。C₁₉H₁₉ClN₄O·0.25H₂Oとして計算値：C, 63.51; H, 5.47; N, 15.59。実測値：C, 63.63; H, 5.84; N, 15.83。

【0293】

実施例38

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(4-クロロ-1H-インドール-3-イルメチル)-N-メチルアクリルアミドの調製

1,4-ジメチル-3-(メチルアミノメチル)-インドールの代わりに4-クロロ-1-メチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールを用いること以外は実施例31の方法に従って、標題化合物を黄褐色固体(150mg、42%)として得た：MS(ES)m/e 355.2 (M+H)⁺。C₁₉H₁₉ClN₄O·0.25H₂Oとして計算値：C, 63.51; H, 5.47; N, 15.59。実測値：C, 63.33; H, 5.38; N, 15.34。

【0294】

実施例39

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(3,3-ジメチル-3H-インデン-1-イルメチル)-N-メチルアクリルアミドの調製

1,4-ジメチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールの代わりに1,1-ジメチル-3-(メチルアミノメチル)-3H-インデンを用いること以外は実施例31の方法に従って、標題化合物(43mg、13%)を白色固体として得た：MS(ES)

$m/e 334.2 (M+H)^+$ 。 $C_{21}H_{23}N_3O \cdot 0.75H_2O$ として計算値：C, 72.70; H, 7.12; N, 12.11。実測値：C, 72.38; H, 6.80; N, 11.69。

【0295】

実施例 40

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (7 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミドの調製

1, 4 - ジメチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1H - インドールの代わりに 7 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1H - インドールを用いること以外は実施例 31 の方法に従って、標題化合物を黄褐色固体 (60 mg、17.9%) として得た：MS (ES) $m/e 337.2 (M+H)^+$ 。 $C_{19}H_{20}N_4O_2 \cdot 1.0H_2O$ として計算値：C, 64.39; H, 6.26; N, 15.81。実測値：C, 63.99; H, 5.78; N, 15.54。

【0296】

実施例 41

(E) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - N - (1, 2, 7 - トリメチル - 1H - インドール - 3 - イルメチル) - アクリルアミドの調製

a) N - メチル - N - (1, 2, 7 - トリメチル - 1H - インドール - 3 - イルメチル) アクリルアミド

乾燥 CH_2Cl_2 (24 mL) 中の 3 - (メチルアミノメチル) - 1, 2, 7 - トリメチル - 1H - インドール (570 mg、2.8 mmol) の冷溶液 (氷浴) に、乾燥 Et_3N (0.25 mL、2.9 mmol) を加えた。反応物を、アルゴン雰囲気下 2 時間冷却しながら攪拌し、ついで、 H_2O (40 mL) 中に注いだ。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) し、濾過し、濃縮した。標題化合物 (0.7 g、97%) を淡橙色固体として得た：MS (ES) $m/e 257.2 (M+H)^+$ 。

【0297】

b) (E) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - N - (1, 2, 7 - トリメチル - 1H - インドール - 3 - イルメチル) - アクリルアミド

プロピオニトリル (20 mL) 中の N - メチル - N - (1, 2, 7 - トリメチル - 1H - インドール - 3 - イルメチル) アクリルアミド (256 mg、1 mmol) および 6 - プロモ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - オン (227 mg、1 mmol) の混合物を DIEA (0.3 mL)、Pd(OAc)₂ (29 mg、0.13 mmol) およびトリ - o - トリルホスフィン (50 mg、0.16 mmol) で処理した。反応物を 10 時間アルゴン雰囲気下で加熱還流し、ついで、室温に冷却し、スーパーセルを通して濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、灰白色固体として標題化合物 (100 mg、25%) を得た：MS (ES) $m/e 403.2 (M+H)^+$ 。 $C_{24}H_{26}N_4O_2 \cdot 2.75H_2O$ として計算値：C, 63.77; H, 7.02; N, 12.39。実測値：C, 63.81; H, 7.25; N, 11.90。

【0298】

実施例 42

(E) - N - (7 - クロロ - 1 - メチル - 1H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - アクリルアミドの調製

乾燥 DMF (8 mL) 中の 7 - クロロ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1H - インドール (104.3 mg、0.5 mmol) および (E) - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - アクリル酸 (109.1 mg、0.5 mmol) 中の溶液を、乾燥 Et_3N (0.2 mL)、HOBt · H

10

20

30

40

50

2 O (76.5 mg、0.5 mmol) および EDC (96 mg、0.5 mmol) で処理した。溶液を室温でアルゴン雰囲気下 20 時間攪拌した。油性残渣を MeOH に溶解し、溶液を冷却した。沈殿した固体を回収し、冷 MeOH 中に溶解し、乾燥して標題化合物 (95 mg、47%) を得た：MS (ES) m / e 409.2 (M + H)⁺。C₂₂H₂₁ClN₄O₂ · 0.25 H₂O として計算値：C, 63.92 ; H, 5.24 ; N, 13.55。実測値：C, 63.56 ; H, 5.14 ; N, 13.73。

【0299】

実施例 43

(E) - N - (7 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - アクリルアミドの調製

7 - クロロ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの代わりに 7 - クロロ - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールを用いること以外は実施例 42 の方法に従って、シリカゲルクロマトグラフィーに付した後、標題化合物 (25 mg、13%) を灰白色固体として得た：MS (ES) m / e 395.0 (M + H)⁺。

【0300】

実施例 44

(E) - 2 , N - ジメチル - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミドの調製

(E) - 3 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル) アクリル酸塩酸塩の代わりに (E) - 2 - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリル酸塩酸塩 (0.50 g、1.8 mmol) を用いること以外は実施例 4 の方法に従って、標題化合物 (0.64 g、89%) を淡黄色固体として調製した：MS (ES) m / e 389 (M + H)⁺。

【0301】

実施例 45

(E) - 3 , N - ジメチル - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミドの調製

(E) - 3 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル) アクリル酸塩酸塩の代わりに (E) - 3 - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリル酸塩酸塩 (0.50 g、1.8 mmol) を用いること以外は実施例 4 の方法に従って、標題化合物 (0.67 g、92%) を淡黄色固体として調製した：MS (ES) m / e 389 (M + H)⁺。

【0302】

実施例 46

(E) - N - メチル - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - (4 - メチル - 3 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [2 , 3 - e] - 1 , 4 - ジアゼピン - 7 - イル) アクリルアミドの調製

2 - アミノ - 5 - プロモピリミジンの代わりに 7 - プロモ - 4 - メチル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - e] - 1 , 4 - ジアゼピン - 3 - オン (0.50 g、1.9 mmol) を用いること以外は実施例 1 の方法に従って、標題化合物 (0.30 g、62%) を淡黄色固体として調製した：MS (ES) m / e 404 (M + H)⁺。

【0303】

実施例 47

(E) - N - メチル - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - (8 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] アゼピン - 3 - イル) アクリルアミドの調製

EDC (0.18 g、0.96 mmol) を、室温で DMF (15 mL) 中の (E) -

10

20

30

40

50

3 - (8 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] アゼピン - 3 - イル) アクリル酸塩酸塩 (0 . 2 4 g , 0 . 8 7 m m o l) 、 2 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) インドール (0 . 1 5 g , 0 . 8 7 m m o l) 、 H O B t · H₂O (0 . 1 3 g , 0 . 9 6 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (0 . 4 5 m L , 2 . 6 1 m m o l) の溶液に加えた。反応物を一晩攪拌し、ついで、減圧下で濃縮した。残渣を水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。合した有機抽出物をブラインで洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥した。Waters C-18 ODSA カラムの分取 H P L C (勾配 : 2 0 ~ 1 0 0 % の H₂ O / C H₃ C N) に付して、減圧下で乾燥した後、淡黄色固体として標題化合物 (0 . 1 3 g , 3 8 %) を得た : M S (E S) m / e 3 8 9 (M + H)⁺。

【 0 3 0 4 】

実施例 4 8

(E) - N - [1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - インドール - 3 - イルメチル] - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミドの調製

E D C (0 . 5 4 g , 2 . 8 0 m m o l) を、D M F (2 5 m L) 中の (E) - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリル酸塩酸塩 (0 . 7 1 g , 2 . 8 0 m m o l) 、 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール (0 . 5 2 g , 2 . 5 5 m m o l) 、 H O B t · H₂O (0 . 3 8 g , 2 . 8 0 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (1 . 1 1 m L , 6 . 4 0 m m o l) の溶液に室温で加えた。反応物を一晩攪拌し、ついで、減圧下で濃縮した。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合した有機抽出物をブラインで洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (2 0 % の E t O H / E t O A c) に付して、減圧下で乾燥した後、灰白色固体として標題化合物 (0 . 2 8 g , 2 7 %) を得た : M S (E S) m / e 4 0 5 (M + H)⁺。

【 0 3 0 5 】

実施例 4 9

(E) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - (8 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] アゼピン - 3 - イル) アクリルアミドの調製

E D C (0 . 0 6 g , 0 . 3 0 m m o l) を、D M F (1 5 m L) 中の (E) - 3 - (8 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] アゼピン - 3 - イル) アクリル酸塩酸塩 (0 . 0 7 g , 0 . 2 7 m m o l) 、 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール (0 . 0 5 g , 0 . 2 7 m m o l) 、 H O B t · H₂O (0 . 0 4 g , 0 . 3 0 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 4 m L , 0 . 8 1 m m o l) の溶液に室温で加えた。反応物を一晩攪拌し、ついで、減圧下で濃縮した。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合した有機抽出物をブラインで洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (2 0 % の E t O H / E t O A c) に付して、減圧下で乾燥した後、灰白色固体として標題化合物 (0 . 0 5 g , 4 8 %) を得た : M S (E S) m / e 3 8 9 (M + H)⁺。

【 0 3 0 6 】

実施例 5 0

(E) - N - [1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - インドール - 3 - イルメチル] - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミドの調製

E D C (0 . 3 5 g , 1 . 8 1 m m o l) を、D M F (1 5 m L) 中の (E) - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリル酸塩酸塩 (0 . 4 2 g , 1 . 6 5 m m o l) 、 1 - エチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール (0 . 3 1 g , 1 . 6 5 m m o l) 、 H O B t · H₂O (0 . 2 4 g , 1 . 8 1 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (0 . 8 6 m L , 4 . 9 5 m m o l) の溶液に室温で加えた。反応物を一晩攪拌し、ついで、減圧下で濃縮した。残渣

10

20

30

40

50

を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合した有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(10%のEtOH/EtOAc)に付して、減圧下で乾燥した後、淡黄色固体として標題化合物(0.39g、61%)を得た：MS(ES)m/e 389(M+H)⁺。

【0307】

実施例 5 1

(E)-N-(7-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-3-[6-[N-(メトキシカルボニルメチル)アミノ]ピリジン-3-イル]-N-メチルアクリルアミドの調製

2-メチル-3-(メチルアミノメチル)インドールの代わりに7-クロロ-1-メチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドール(1.4g、6.7mmol)を用いること以外は実施例19の方法に従って、標題化合物(2.38g、84%)を淡黄色固体として調製した：MS(ES)m/e 427.0(M+H)⁺。

10

【0308】

実施例 5 2

(E)-3-[6-[N-(カルボキシメチル)アミノ]ピリジン-3-イル]-N-(7-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-N-メチルアクリルアミドの調製

(E)-3-[6-[N-(メトキシカルボニルメチル)アミノ]ピリジン-3-イル]-N-メチル-N-(2-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)アクリルアミドの代わりに(E)-N-(7-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-3-[6-[N-(メトキシカルボニルメチル)アミノ]ピリジン-3-イル]-N-メチルアクリルアミド(0.75g、1.8mmol)を用いること以外は実施例20の方法に従って、標題化合物(0.746g、100%)を白色固体として調製した：MS(ES)m/e 413.2(M+H)⁺。

20

【0309】

実施例 5 3

(E)-N-(7-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-N-メチル-3-[6-[N-(メチルアミノカルボニルメチル)アミノ]ピリジン-3-イル]アクリルアミドの調製

(E)-3-[6-[N-(メトキシカルボニルメチル)アミノ]ピリジン-3-イル]-N-メチル-N-(2-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)アクリルアミドの代わりに(E)-N-(7-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-3-[6-[N-(メトキシカルボニルメチル)アミノ]ピリジン-3-イル]-N-メチルアクリルアミド(0.75g、1.8mmol)を用いること以外は実施例21の方法に従って、標題化合物(0.721g、94%)を白色固体として調製した：MS(ES)m/e 426.0(M+H)⁺。

30

【0310】

実施例 5 4

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(2-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-N-メチルアクリルアミドの調製

1,4-ジメチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールの代わりに2-クロロ-1-メチル-2-(メチルアミノメチル)-1H-インドール(0.7g、3.0mmol)を用いること以外は実施例31の方法に従って、標題化合物(0.935g、88%)を灰白色固体として得た：MS(ES)m/e 355.2(M+H)⁺。

40

【0311】

実施例 5 5

(E)-N-(2-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-N-メチル-3-(7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)アクリルアミドの調製

50

2, 3 - ジヒドロ - 8 - (メチルアミノメチル) - 1H - 3a - アザシクロペンタ [a] インドールの代わりに 2 - クロロ - 1 - メチル - 2 - (メチルアミノメチル) - 1H - インドール (0.7 g、3.0 mmol) を用いること以外は実施例 24 の方法に従って、標題化合物 (1.03 g、84%) を白色固体として得た：MS (ES) m/e 409.0 (M + H)⁺。

【0312】

実施例 56

(E) - N - (ナフタレン - 2 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミドの調製

2, 3 - ジヒドロ - 8 - (メチルアミノメチル) - 1H - 3a - アザシクロペンタ [a] インドールの代わりに 2 - (メチルアミノメチル) ナフタレン (0.55 g、3.2 mmol) を用いること以外は実施例 24 の方法に従って、標題化合物 (0.871 g、73%) を白色固体として得た：MS (ES) m/e 372.2 (M + H)⁺。

【0313】

実施例 57

(E) - N - (1 - メチル - 1H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (6 - アミノ - 7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミドの調製

a) (E) - N - (1 - メチル - 1H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - [6 - (ベンズヒドリリデンアミノ) - 7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル] アクリルアミド

5 - プロモ - 2, 2' - ジピリジルアミンの代わりに 3 - (ベンズヒドリリデンアミノ) - 6 - プロモ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - オン (3.5 g、8.6 mmol) を用いること以外は実施例 15 の方法に従って、標題化合物 (3.72 g、78%) を淡黄色固体として得た：MS (ES) m/e 554.4 (M + H)⁺。

【0314】

b) (E) - N - (1 - メチル - 1H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (6 - アミノ - 7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミド

ジオキササン (15 mL) 中の (E) - N - (1 - メチル - 1H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - [6 - (ベンズヒドリリデンアミノ) - 7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル] アクリルアミド (0.5 g、0.9 mmol) の懸濁液に、1N の HCl (10 mL) を室温で攪拌しながら加えた。約 5 分後、懸濁液は透明になり、ついで、再び徐々に形成された。1 時間攪拌した後、反応物を 1N の NaOH (10 mL) で中和し、減圧下で濃縮してほとんど乾燥した。得られた懸濁液を H₂O (20 mL) で希釈し、濾過し、固体を冷 H₂O で洗浄し、減圧下で乾燥した。かすかに桃色の固体を Et₂O でトリチュレートし、濾過し、減圧下で乾燥して、標題化合物 (248 mg、71%) を灰白色固体として得た：MS (ES) m/e 390.4 (M + H)⁺。

【0315】

実施例 58

(E) - N - (ベンゾフラン - 2 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミドの調製

(E) - 3 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 5 - イル) アクリル酸塩酸塩の代わりに (E) - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリル酸塩酸塩 (1.60 g、6.3 mmol) を、2 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) インドールの代わりに 2 - (メチルアミノメチル) ベンゾフラン (1.20 g、6.9 mmol) を用いること以外は実施例 4 の方法に従って、標題化合物 (2.0 g、90%) を黄褐色固体として調製した：MS (ES) m/e 363 (M + H)⁺。

10

20

30

40

50

【0316】

実施例 59

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (7 - メトキシカルボニル - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミドの調製

1, 4 - ジメチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの代わりに 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール - 7 - カルボン酸メチルを用いること以外は実施例 31 の方法に従って、ジエチルエーテルでトリチュレートした後、標題化合物 (150 mg、34%) を灰白色固体として得た：MS (ES) m/e 379.2 (M + H)⁺。C₂₁H₂₂N₄O₃ · 0.25 H₂O として計算値：C, 65.87; H, 5.92; N, 14.63。実測値：C, 66.02; H, 5.71; N, 14.29。 10

【0317】

実施例 60

(E) - 3 - (アミノピリジン - 3 - イル) - N - メチル - N - (1, 2, 7 - トリメチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) アクリルアミドの調製

1, 4 - ジメチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの代わりに、3 - (メチルアミノメチル) - 1, 2, 7 - トリメチル - 1 H - インドールを用いること以外は実施例 31 の方法に従って、酢酸エチルでトリチュレートした後、標題化合物 (120 mg、29%) を淡黄色固体として得た：MS (ES) m/e 349.0 (M + H)⁺。C₂₁H₂₄N₄O · H₂O として計算値：C, 68.82; H, 7.69; N, 15.29。実測値：C, 68.42; H, 6.86; N, 15.61。 20

【0318】

実施例 61

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (7 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミドの調製

1, 4 - ジメチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの代わりに 7 - クロロ - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールを用いること以外は実施例 31 の方法に従って、酢酸エチルでトリチュレートした後、標題化合物 (150 mg、25%) を淡黄色固体として得た：MS (ES) m/e 341.0 (M + H)⁺。C₁₈H₁₇N₄O · 0.25 H₂O として計算値：C, 62.60; H, 5.10; N, 16.22。実測値：C, 62.29; H, 5.01; N, 16.32。 30

【0319】

実施例 62

(E) - N - (5 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 ylメチル - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミドの調製

7 - クロロ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの代わりに 5 - クロロ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールを用いること以外は実施例 42 の方法に従って、標題化合物 (100 mg、49%) を淡黄色固体として得た：MS (ES) m/e 409.0 (M + H)⁺。C₂₂H₂₁ClN₄O₂ · 0.5 H₂O として計算値：C, 63.23; H, 5.32; N, 13.40。実測値：C, 63.19; H, 5.23; N, 13.45。 40

【0320】

実施例 63

(E) - N - (6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミドの調製

7 - クロロ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの代わりに 6 - クロロ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールを用いること以外は実施例 42 の方法に従って、標題化合物 (125 mg、61%) を淡黄褐色固体と 50

して得た：MS (ES) m/e 409.0 (M+H)⁺。C₂₂H₂₁ClN₄O₂・0.25H₂Oとして計算値：C, 63.92; H, 5.24; N, 13.55。実測値：C, 63.96; H, 4.98; N, 13.66。

【0321】

実施例64

(E)-N-(1,7-ジメチル-1H-インドール-3-イルメチル)-N-メチル-3-(7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)アクリルアミドの調製

7-クロロ-1-メチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールの代わりに1,7-ジメチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールを用いること以外は実施例42の方法に従って、標題化合物(100mg、51%)を白色固体として得た：MS (ES) m/e 389.2 (M+H)⁺。C₂₃H₂₄N₄O₂・0.25H₂Oとして計算値：C, 70.29; H, 6.28; N, 14.25。実測値：C, 70.06; H, 6.23; N, 14.29。

【0322】

実施例65

(E)-N-(1,6-ジメチル-1H-インドール-3-イルメチル)-N-メチル-3-(7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)アクリルアミドの調製

7-クロロ-1-メチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールの代わりに1,6-ジメチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールを用いること以外は実施例42の方法に従って、標題化合物(95mg、49%)を白色固体として得た：MS (ES) m/e 389.2 (M+H)⁺。C₂₃H₂₄N₄O₂・0.75H₂Oとして計算値：C, 68.72; H, 6.39; N, 13.93。実測値：C, 68.98; H, 6.07; N, 13.81。

【0323】

実施例66

(E)-N-(1,4-ジメチル-1H-インドール-3-イルメチル)-N-メチル-3-(7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)アクリルアミドの調製

7-クロロ-1-メチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールの代わりに1,4-ジメチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールを用いること以外は実施例42の方法に従って、標題化合物(90mg、46%)を白色固体として得た：MS (ES) m/e 389.0 (M+H)⁺。C₂₃H₂₄N₄O₂・0.5H₂Oとして計算値：C, 69.50; H, 6.33; N, 14.10。実測値：C, 69.40; H, 6.24; N, 14.20。

【0324】

実施例67

(E)-N-(1,5-ジメチル-1H-インドール-3-イルメチル)-N-メチル-3-(7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)アクリルアミドの調製

7-クロロ-1-メチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールの代わりに1,5-ジメチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールを用いること以外は実施例42の方法に従って、標題化合物(100mg、51%)を白色固体として調製した：MS (ES) m/e 389.2 (M+H)⁺。C₂₃H₂₄N₄O₂・0.125H₂Oとして計算値：C, 70.70; H, 6.25; N, 14.34。実測値：C, 70.75; H, 6.15; N, 14.38。

【0325】

実施例68

(E)-N-(7-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-N

-メチル-3-(7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)アクリルアミドの調製

7-クロロ-1-メチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールの代わりに7-メトキシ-1-メチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールを用いること以外は実施例42の方法に従って、標題化合物(85mg、42%)を灰白色固体として得た：MS(ES)m/e405.2(M+H)⁺。C₂₃H₂₄N₄O₃として計算値：C,68.30;H,5.95;N,13.85。実測値：C,67.95;H,5.94;N,13.94。

【0326】

実施例69

(E)-N-(7-ヒドロキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-N-メチル-3-(7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)アクリルアミドの調製

7-クロロ-1-メチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールの代わりに7-ヒドロキシ-1-メチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールを用いること以外は実施例42の方法に従って、標題化合物(200mg、51%)を黄褐色固体として得た：MS(ES)m/e391.2(M+H)⁺。C₂₂H₂₂N₄O₃・0.75H₂Oとして計算値：C,65.41;H,5.85;N,13.86。実測値：C,65.25;H,5.95;N,13.79。

【0327】

実施例70

(E)-N-(4-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-N-メチル-3-(7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)アクリルアミドの調製

7-クロロ-1-メチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールの代わりに4-クロロ-1-メチル-3-メチルアミノメチルを用いること以外は実施例42の方法に従って、標題化合物(100mg、49%)を白色固体として得た：MS(ES)m/e409.0(M+H)⁺。C₂₂H₂₁ClN₄O₂・0.75H₂Oとして計算値：C,62.55;H,5.36;N,13.26。実測値：C,62.71;H,5.24;N,13.15。

【0328】

実施例71

(E)-N-(4-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-N-メチル-3-(7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)アクリルアミドの調製

7-クロロ-1-メチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールの代わりに4-メトキシ-1-メチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールを用いること以外は実施例42の方法に従って、標題化合物(65mg、32%)を灰白色固体として得た：MS(ES)m/e405.2(M+H)⁺。C₂₃H₂₄N₄O₃・1.25H₂Oとして計算値：C,64.69;H,6.19;N,13.33。実測値：C,64.49;H,5.94;N,13.76。

【0329】

実施例72

(E)-N-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-N-メチル-3-(7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)アクリルアミドの調製

7-クロロ-1-メチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールの代わりに5-メトキシ-1-メチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドールを用いること以外は実施例42の方法に従って、標題化合物(90mg、44%)を灰白色固体として得た：MS(ES)m/e405.2(M+H)⁺。C₂₃H₂₄N₄O₃・0.5H

10

20

30

40

50

2 Oとして計算値：C, 66.81; H, 6.09; N, 13.55。実測値：C, 66.67; H, 5.96; N, 13.87。

【0330】

実施例73

(E) 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (7 - カルボキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミドの調製

メタノール(4 mL)、水(2 mL)およびテトラヒドロフラン(2 mL)中の(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (7 - メトキシカルボニル - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミド(76 mg、0.2 mmol)の溶液をLiOH(39 mg、1.6 mmol)で処理し、反応物を外界温度で48時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を1.0 NのHClでpH 4.0 ~ 4.5に酸性化した。沈殿物を回収し、水で洗浄し、乾燥して、標題化合物(25 mg、35%)を白色固体として得た：MS(ES)m/e 365.2 (M+H)⁺。C₂₀H₂₀N₄O₃・0.25 H₂Oとして計算値：C, 65.11; H, 5.60; N, 15.18。実測値：C, 64.83; H, 5.52; N, 15.07。

【0331】

実施例74

(E) - N - (6 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミドの調製

7 - クロロ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの代わりに6 - メトキシ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールを用いること以外は実施例42の方法に従って、標題化合物(65 mg、32%)を淡黄色固体として得た：MS(ES)m/e 405.2 (M+H)⁺。C₂₃H₂₄N₄O₃・H₂Oとして計算値：C, 65.38; H, 6.20; N, 13.26。実測値：C, 65.36; H, 5.98; N, 13.16。

【0332】

実施例75

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (6 - メトキシカルボニル - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミドの調製

1, 4 - ジメチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの代わりに1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸メチルを用いること以外は実施例31の方法に従って、シリカゲルクロマトグラフィーに付した後、標題化合物(168 mg、39%)を白色固体として得た：MS(ES)m/e 379.2 (M+H)⁺。C₂₁H₂₂N₄O₃・0.125 H₂Oとして計算値：C, 66.25; H, 5.93; N, 14.71。実測値：C, 66.60; H, 6.13; N, 14.18。

【0333】

実施例76

(E) - N - (3, 3 - ジメチル - 3 H - インデン - 1 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミドの調製

7 - クロロ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドールの代わりに3, 3 - ジメチル - 1 - (メチルアミノメチル) - 3 H - インデンを用いること以外は実施例42の方法に従って、シリカゲルクロマトグラフィーに付した後、標題化合物(48 mg、12%)を黄褐色固体として得た：MS(ES)m/e 388.2 (M+H)⁺。C₂₃H₂₄N₄O₃・0.375 H₂Oとして計算値：C, 73.31; H, 6.51; N, 10.66。実測値：C, 72.91; H, 6.37; N, 11.16。

【0334】

実施例77

10

20

30

40

50

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミドの調製

2, 3 - ジヒドロ - 8 - (メチルアミノメチル) - 1 H - 3 a - アザシクロペンタ [a] インデンの代わりに 4 - フルオロ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール (0.2 g、1.04 mmol) を、(E) - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリル酸塩酸塩の代わりに (E) - 3 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) アクリル酸 (0.17 g、1.04 mmol) を用いること以外は実施例 24 の方法に従って、標題化合物 (0.11 g、37%) を灰白色粉末として調製した：MS (ES) m / e 339 (M + H)⁺。

【0335】

10

実施例 78

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (5 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミドの調製

2, 3 - ジヒドロ - 8 - (メチルアミノメチル) - 1 H - 3 a - アザシクロペンタ [a] インデンの代わりに 5 - フルオロ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール (0.2 g、1.04 mmol) を、(E) - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリル酸塩酸塩の代わりに (E) - 3 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) アクリル酸 (0.17 g、1.04 mmol) を用いること以外は実施例 24 の方法に従って、標題化合物 (0.14 g、41%) を白色粉末として調製した：MS (ES) m / e 339 (M + H)⁺。

20

【0336】

実施例 79

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (7 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミドの調製

2, 3 - ジヒドロ - 8 - (メチルアミノメチル) - 1 H - 3 a - アザシクロペンタ [a] インデンの代わりに 7 - フルオロ - 1 - メチル - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール (0.2 g、1.04 mmol) を、(E) - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリル酸塩酸塩の代わりに (E) - 3 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) アクリル酸 (0.17 g、1.04 mmol) を用いること以外は実施例 24 の方法に従って、標題化合物 (0.1 g、27%) を灰白色粉末として調製した：MS (ES) m / e 339 (M + H)⁺。

30

【0337】

実施例 80

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミドの調製

2, 3 - ジヒドロ - 8 - (メチルアミノメチル) - 1 H - 3 a - アザシクロペンタ [a] インデンの代わりに 4 - フルオロ - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール (0.31 g、1.74 mmol) を、(E) - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリル酸塩酸塩の代わりに (E) - 3 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) アクリル酸 (0.285 g、1.74 mmol) を用いること以外は実施例 24 の方法に従って、標題化合物 (0.2 g、36%) を白色粉末として調製した：MS (ES) m / e 325 (M + H)⁺。

40

【0338】

実施例 81

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (7 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミドの調製

2, 3 - ジヒドロ - 8 - (メチルアミノメチル) - 1 H - 3 a - アザシクロペンタ [a] インデンの代わりに 7 - フルオロ - 3 - (メチルアミノメチル) - 1 H - インドール (0.31 g、1.74 mmol) を、(E) - 3 - (7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリル酸塩酸塩の代わりに (E) - 3 -

50

(6-アミノ-ピリジン-3-イル)アクリル酸(0.285g、1.74mmol)を用いること以外は実施例24の方法に従って、標題化合物(0.1g、18%)を白色粉末として調製した：MS(ES)m/e325(M+H)⁺。

【0339】

実施例82

(E)-N-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-N-メチル-3-(7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)アクリルアミドの調製

2,3-ジヒドロ-8-(メチルアミノメチル)-1H-3a-アザシクロペンタ[a]インデンの代わりに4-フルオロ-1-メチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-インドール(0.13g、0.68mmol)を用いること以外は実施例24の方法に従って、標題化合物(0.15g、56%)を灰白色固体として調製した：MS(ES)m/e393(M+H)⁺。

【0340】

実施例83

(E)-N-(キノリン-3-イルメチル)-N-メチル-3-(7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)アクリルアミドの調製

2,3-ジヒドロ-8-(メチルアミノメチル)-1H-3a-アザシクロペンタ[a]インデンの代わりに3-(メチルアミノメチル)キノリン(0.12g、0.67mmol)を用いること以外は実施例24の方法に従って、標題化合物(0.1g、40%)を灰白色粉末として調製した：MS(ES)m/e373(M+H)⁺。

【0341】

実施例84 (E)-N-(ナフタレン-1-イルメチル)-N-メチル-3-(7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)アクリルアミドの調製

2,3-ジヒドロ-8-(メチルアミノメチル)-1H-3a-アザシクロペンタ[a]インデンの代わりにN-メチル-1-ナフタレンメチルアミン塩酸塩(0.162g、0.95mmol)を用いること以外は実施例24の方法に従って、標題化合物(0.15g、43%)を白色粉末として調製した：MS(ES)m/e372(M+H)⁺。

【0342】

実施例85

(E)-N-メチル-N-(2-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-3-[3-(2-メトキシエチル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル]アクリルアミドの調製

プロピオニトリル(50mL)中の6-プロモ-3-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-オン(0.86g、3.00mmol)、N-(2-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-N-メチルアクリルアミド(実施例1(a)を参照、0.68g、3.00mmol)、Pd(OAc)₂(0.07g、0.30mmol)、トリ-ortho-トリルホスフィン(0.18g、0.60mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(1.31mL、7.50mmol)の溶液を脱酸素化し、ついで、N₂雰囲気下で一晩加熱還流した。暗色混合物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、濾液をアセトニトリル(250mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(10%のEtOAc/EtOH)により精製した。減圧下で乾燥した後、標題化合物(0.46g、36%)を淡黄色固体として得た：MS(ES)m/e434(M+H)⁺。

【0343】

実施例86

(E)-N-(1-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-N-メチル-3-(6-メトキシカルボニル-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)アクリルアミドの調製

10

20

30

40

50

5 - プロモ - 2 , 2' - ジピリジルアミンの代わりに調製 4 (d) からの (±) - 6 - プロモ - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 H - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸メチル (2 . 5 g , 8 . 8 m m o l) を用いること以外は実施例 1 5 (b) の方法に従って、標題化合物 (1 . 8 2 g , 4 8 %) を灰白色固体として調製した : M S (E S) m / e 4 3 3 . 4 (M + H) ⁺ .

【 0 3 4 4 】

実施例 8 7

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミドの調製

上記した調製および実施例に記載の方法と類似の方法に従って標題化合物を調製する。

10

【 0 3 4 5 】

実施例 8 8

(E) - N - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミドの調製

上記した調製および実施例に記載の方法と類似の方法に従って標題化合物を調製する。

【 0 3 4 6 】

実施例 8 9

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イルメチル) アクリルアミドの調製

20

上記した調製および実施例に記載の方法と類似の方法に従って標題化合物を調製する。

【 0 3 4 7 】

実施例 9 0

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 3 - イルメチル) アクリルアミドの調製

上記した調製および実施例に記載の方法と類似の方法に従って標題化合物を調製する。

【 0 3 4 8 】

実施例 9 1

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) アクリルアミドの調製

30

上記した調製および実施例に記載の方法と類似の方法に従って標題化合物を調製する。

【 0 3 4 9 】

実施例 9 2

(E) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミドの調製

上記した調製および実施例に記載の方法と類似の方法に従って標題化合物を調製する。

【 0 3 5 0 】

実施例 9 3

(E) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミドの調製

40

上記した調製および実施例に記載の方法と類似の方法に従って標題化合物を調製する。

【 0 3 5 1 】

実施例 9 4

(E) - N - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミドの調製

上記した調製および実施例に記載の方法と類似の方法に従って標題化合物を調製する。

【 0 3 5 2 】

50

実施例 9 5

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (ベンゾフラン - 3 - イルメチル) - N - メチルアクリルアミドの調製

上記した調製および実施例に記載の方法と類似の方法に従って標題化合物を調製する。

【 0 3 5 3 】

実施例 9 6

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - メチル - N - (3 - メチルベンゾフラン - 2 - イルメチル) アクリルアミドの調製

上記した調製および実施例に記載の方法と類似の方法に従って標題化合物を調製する。

【 0 3 5 4 】

実施例 9 7

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - メチル - N - (2 - メチルベンゾフラン - 3 - イルメチル) アクリルアミドの調製

上記した調製および実施例に記載の方法と類似の方法に従って標題化合物を調製する。

【 0 3 5 5 】

実施例 9 8

(E) - N - (ベンゾフラン - 3 - イルメチル) - N - メチル - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミドの調製

上記した調製および実施例に記載の方法と類似の方法に従って標題化合物を調製する。

【 0 3 5 6 】

実施例 9 9

(E) - N - メチル - N - (3 - メチルベンゾフラン - 2 - イルメチル) - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミドの調製

上記した調製および実施例に記載の方法と類似の方法に従って標題化合物を調製する。

【 0 3 5 7 】

実施例 1 0 0

(E) - N - メチル - N - (2 - メチルベンゾフラン - 3 - イルメチル) - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミドの調製

上記した調製および実施例に記載の方法と類似の方法に従って標題化合物を調製する。

【 0 3 5 8 】

実施例 1 0 1

(E) - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - メチル - N - [1 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) エチル] アクリルアミドの調製

上記した調製および実施例に記載の方法と類似の方法に従って標題化合物を調製する。

【 0 3 5 9 】

実施例 1 0 2

(E) - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - メチル - N - [1 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル] アクリルアミドの調製

上記した調製および実施例に記載の方法と類似の方法に従って標題化合物を調製する。

【 0 3 6 0 】

実施例 1 0 3

(E) - N - メチル - N - [1 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) エチル] - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミドの調製

上記した調製および実施例に記載の方法と類似の方法に従って標題化合物を調製する。

【 0 3 6 1 】

実施例 1 0 4

(E) - N - メチル - N - [1 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル

10

20

30

40

50

】 - 3 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イ
ル) アクリルアミドの調製

上記した調製および実施例に記載の方法と類似の方法に従って標題化合物を調製する。

【 0 3 6 2 】

実施例 1 0 5

非経口単位剤形組成物

滅菌乾燥粉末としての 2 0 m g の実施例 1 の化合物を含有する製剤を以下のように調製する： 2 0 m g の化合物を 1 5 m L の蒸留水に溶かす。該溶液を、滅菌条件下、 2 5 m L の複数回投与アンプル中に濾過し、凍結乾燥する。静脈内または筋肉内注射に関しては、 2 0 m L の水中 5 % デキストロース (D 5 W) を添加することにより粉末を復元する。投与量は注入容量で決定される。連続希釈を、計量したこの単位剤形を別の容量の注射用 D 5 W に添加することにより行うことができ、または、計量した用量を、 I V 注入または他の注射 - 注入系用の瓶または袋のような、薬剤を分散するための別の機構に加えることができる。

10

【 0 3 6 3 】

実施例 106

経口単位剤形組成物

経口投与用のカプセルは、 5 0 m g の実施例 1 の化合物を、 7 5 m g のラクトースおよび 5 m g のステアリン酸マグネシウムと一緒に混合し、粉碎することにより調製される。得られた粉末をスクリーニングし、ハードゼラチンカプセルに充填する。

20

【 0 3 6 4 】

実施例 107

経口単位剤形組成物

経口投与用錠剤は、 2 0 m g のシュークロース、 1 5 0 m g の硫酸カルシウム二水和物および 5 0 m g の実施例 1 の化合物を、 1 0 % ゼラチン溶液と一緒に混合し、造粒することにより調製される。その湿った顆粒をスクリーニングし、乾燥し、 1 0 m g のでんぷん、 5 m g のタルクおよび 3 m g のステアリン酸と混合し、錠剤に圧搾する。

【 0 3 6 5 】

上記記載は本発明の製造方法および使用方法を完全に開示する。しかしながら、本発明は上記した特定の具体例に限定されるものではないが、そのすべての修飾も特許請求の範囲に含む。本明細書に示した雑誌、特許および他の刊行物のような種々の引用文献は出典明示して本発明に組み入れる。

30

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 31/4439	A 6 1 K 31/4439	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/444	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/519	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/5383	A 6 1 K 31/5383	
A 6 1 K 31/55	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/551	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 P 31/04	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 401/14	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 405/12	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 471/04	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
C 0 7 D 487/04	C 0 7 D 471/04	1 0 5 C
C 0 7 D 498/04	C 0 7 D 471/04	1 1 4 A
C 0 7 D 519/00	C 0 7 D 471/04	1 1 8 Z
	C 0 7 D 487/04	1 4 9
	C 0 7 D 487/04	1 5 1
	C 0 7 D 519/00	3 1 1
	C 0 7 D 498/04	1 1 2 T

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, 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, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, 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, PH, PL, P, T, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(74) 代理人 100122301

弁理士 富田 憲史

(74) 代理人 100127638

弁理士 志賀 美苗

(72) 発明者 ウォルター・ジェイ・バージェス

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 2 6 - 2 9 9 0、カレッジビル、サウス・カレッジビル・ロード 1 2 5 0 番

(72) 発明者 ダリア・ジャカス

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 0 3、ノリスタウン、レキシントン・レイン 5 2 8 番

(72) 発明者 ウィリアム・エフ・ハフマン

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 0 6、キング・オブ・ブルシア、スウェードランド・ロード 7 0 9 番

(72) 発明者 ウィリアム・エイチ・ミラー

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 2 6、カレッジビル、チャイナベリー・レイン 3 2 番

(72) 発明者 ケネス・エイ・ニューランダー

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 3 8 2、ウエスト・チェスター、セイジ・ロード 9 1 1 番

(72) 発明者 マーク・エイ・シーフェルド

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 2 6、カレッジビル、ウォーターフォール・サークル 2 0 1 5 番

(72) 発明者 アイリーン・エヌ・ウジンスカス

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 0 8 5、ピラノーバ、パッサー・サークル 1 5 4 番

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB07 CC10 CC11 EE02 FF02 FF03 GG03 HH04
4C055 AA00 BA02 BA52 BB17 CA02 CA58 CB17 DA01
4C063 AA01 BB09 CC12 DD06 EE01
4C065 AA04 BB11 CC01 DD02 EE02 HH04 KK02 LL04 PP09
4C072 MM02 UU01
4C086 AA01 AA03 BC17 CB05 CB09 CB22 MA01 MA04