

5-HT_{2C}受容体アゴニストの合成と
構造活性相関に関する研究

島田 逸郎

本学位論文は、下記の原著論文を基に作成され、東北大学大学院薬学研究科に提出されたものである。

1. Synthesis and structure-activity relationships of a series of substituted 2-(1*H*-furo[2,3-*g*]indazol-1-yl)ethylamine derivatives as 5-HT_{2C} receptor agonists
Itsuro Shimada, Kyoichi Maeno, Ken-ichi Kazuta, Hideki Kubota, Tetsuya Kimizuka, Yasuharu Kimura, Ken-ichi Hatanaka, Yuki Naitou, Fumikazu Wanibuchi, Shuichi Sakamoto, Shin-ichi Tsukamoto
Bioorganic & Medicinal Chemistry 2008, 16, 1966-1982
2. An efficient preparative route to 7-ethyl-1*H*-Furo[2,3-*g*]indazole
Itsuro Shimada, Kyoichi Maeno, Tetsuya Kimizuka, Seiki Goto, Takumi Takahashi, Atsushi Nakamura, Akio Miyafuji, Shin-ichi Tsukamoto, Shuichi Sakamoto
Heterocycles 2004, 62, 807-813
3. Synthesis and structure-activity relationships of a series of benzazepine derivatives as 5-HT_{2C} receptor agonists
Itsuro Shimada, Kyoichi Maeno, Yutaka Kondoh, Hidetaka Kaku, Keizo Sugasawa, Yasuharu Kimura, Ken-ichi Hatanaka, Yuki Naitou, Fumikazu Wanibuchi, Shuichi Sakamoto, Shin-ichi Tsukamoto
Bioorganic & Medicinal Chemistry 2008, 16, 3309-3320

目次

序論	1
本論	9
第一章 (S)-2-(1 <i>H</i> -フロ[2,3- <i>g</i>]インダゾール-1-イル)エチルアミン誘導体 の合成と構造活性相関	9
第一節 誘導体のデザイン	9
第二節 誘導体の合成	11
第三節 薬理的評価及び考察	16
第四節 開発化合物 YM348 (15i) の薬理作用	23
第五節 第一章のまとめ	26
第二章 YM348 の効率的合成	27
第一節 はじめに	27
第二節 7-エチル-1 <i>H</i> -フロ[2,3- <i>g</i>]インダゾール(11i)の合成	28
第一項 従来の合成法	28
第二項 改良合成法	29
第三節 7-エチル-1 <i>H</i> -フロ[2,3- <i>g</i>]インダゾール(11i)に対する アルキル化の検討	33
第四節 第二章のまとめ	37

第三章 ベンゾアゼピン誘導体の合成と構造活性相関	38
第一節 誘導体のデザイン	38
第二節 誘導体の合成	40
第三節 薬理的評価及び考察	44
第四節 6,7-ジクロロベンゾアゼピン(53)の薬理作用	50
第五節 第三章のまとめ	52
第四章 総括	53
実験の部	56
合成の部	56
薬理的試験の部	110
引用文献	113
謝辞	120

略語表

5-HT	5-hydroxytryptamine
18-crown-6	1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadecane
AcCl	acetyl chloride
AcOEt	ethyl acetate
AcOH	acetic acid
AcOK	potassium acetate
aq.	aqueous
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
Boc ₂ O	di- <i>tert</i> -butyl dicarbonate
c.	concentrated
Compd.	compound
DCE	1,2-dichloroethane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMI	1,3-dimethyl-2-imidazolidinone
DMSO	dimethyl sulfoxide
EDCI	<i>N</i> -(3-dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -carbodiimide hydrochloride
eq.	mol equivalent(s)
h	hour(s)
HOBt	1-hydroxy-1,2,3-benzotriazole
HPLC	high-performance liquid chromatography
HR-MS	high-resolution mass spectrometry

HTS	high-throughput screening
IR	infrared
KHMDS	potassium bis(trimethylsilyl)amide
MABP	mean arterial blood pressure
mCPP	<i>m</i> -chlorophenylpiperazine
MED	minimum effective dose
min.	minute(s)
MsCl	methanesulfonyl chloride
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NMR	nuclear magnetic resonance
PivCl	trimethylacetyl chloride
po	per os
PPA	polyphosphoric acid
QOL	quality of life
sc	subcutaneous
SEM	standard error of the mean
temp	temperature
TFAA	trifluoromethanesulfonic anhydride
THF	tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine
Triton B	benzyltrimethylammonium hydroxide
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl

序論

本研究の背景

セロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン、5-HT)は、Rappaport らによって、1948 年に末梢血管収縮に関与する物質として同定された生体内活性物質である。¹⁾ その後、セロトニンに関する研究が盛んに行われ、現在では、精神、神経機能をはじめとする中枢の生理作用、および血管の収縮と拡張、体温調節をはじめとする末梢の生理作用など様々な生理学的機能に関与していることが明らかにされてきている。²⁾

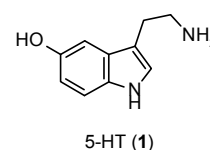


Figure 1. Structure of 5-HT.

セロトニンの受容体は、大きく 5-HT₁~5-HT₇ の 7つのファミリーに分類され、更にサブタイプに細分化されるファミリーもあり、現在までに 14 種類の受容体が報告されている。まず 1950~1980 年代に、脳や回腸などのセロトニン受容体を用いた様々なリガンドとの親和性の比較から、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2A}、5-HT₃ の 4 種の受容体サブタイプが同定された。その後、1980 年代後半より分子生物学が劇的に発展し、クローニング技術を用いた新しい手法などにより新たなセロトニン受容体サブタイプが発見された。それらの受容体のサブタイプは、薬理学的作用、細胞内情報伝達様式、受容体構造などを基に、1994 年に Hoyer らの命名委員会にて現在の分類と命名がなされている。³⁾

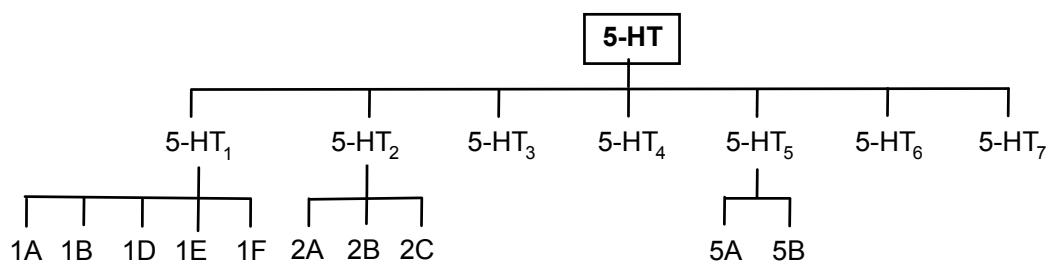


Figure 2. 5-HT receptors.

このうち、いくつかの受容体については、既に研究開発が活発に行われ、選択的なリガンドも開発されている。例えば、5-HT_{1A}受容体アゴニストであるブスピロン(2)⁴⁾は抗不安、抗うつ薬として、5-HT_{1D/1B}受容体アゴニストであるスマトリプタン(3)⁵⁾は偏頭痛治療薬として、5-HT₃受容体アンタゴニストであるラモセトロン(4)⁶⁾は制吐薬及び過敏性腸症候群治療薬として、また5-HT₄受容体アゴニストであるモサプリド(5)⁷⁾は消化管運動機能改善薬として臨床で使用されており、各受容体の疾病との関連などを含め機能解明が進んでいる。

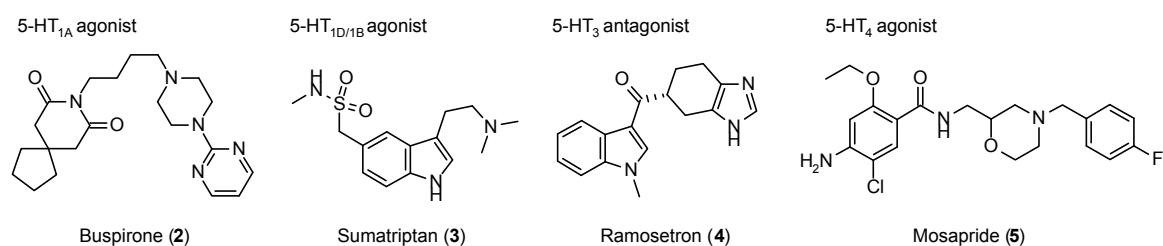


Figure 3. Structures of Buspirone, Sumatriptan, Ramosetron, and Mosapride.

5-HT₂受容体は、7回膜貫通型の構造を有し、イノシトールリン脂質の代謝回転亢進による細胞内情報伝達を行い、その効果を発現するセロトニン受容体ファミリーの一つである。現在、5-HT₂受容体は、薬理学的作用、受容体構造などを基に5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}の3種のサブタイプに分類されている。このうち5-HT_{2C}受容体は脳脈絡叢、海馬、扁桃核、側座核などの辺縁系および基底核、視床下部、脊髄などの中枢神経系に広く分布しているが、末梢の代謝器官、血管平滑筋、血小板、消化管には認められていない。^{3, 8)} 非選択的な5-HT_{2C}受容体アゴニストであるmCPP(6)を用いた種々の実験、あるいは、5-HT_{2C}受容体のノックアウトマウスの性質などから、5-HT_{2C}受容体は摂食、性機能、社会的相互作用などに関与していることが示唆されている。⁹⁻¹¹⁾ このうち5-HT_{2C}受容体と摂食の関与については、肥満が社会的問題となりつつある現在、¹²⁾ 高い注目が寄せられている。¹³⁾ 非選択的な5-HT_{2C}受容体アゴニストであるmCPPをラッ

トに投与すると摂食抑制が見られ、¹⁴⁾ この作用は選択的 5-HT_{2C} 受容体アンタゴニストである SB-242084 (7)¹⁵⁾ により減弱されることより、mCPP の摂食抑制作用は 5-HT_{2C} 受容体の活性化によるものであると考えられる。

また、5-HT_{2C} 受容体の機能の一つとして性機能との関連も示唆されている。抗うつ剤であるトラゾドン (8) は副作用としてヒトで陰茎の勃起を引き起こすことが報告されており、かつてインポテンス治療薬として使用されていた。このトラゾドンによる勃起は、その代謝物である mCPP の作用によるものであり、摂食抑制作用と同じく mCPP を介した 5-HT_{2C} 受容体の活性化によるものであると考えられている。⁹⁾

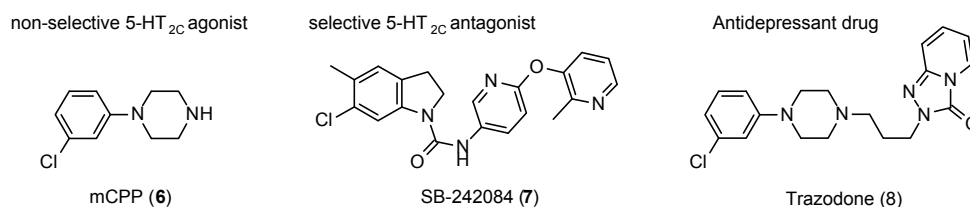


Figure 4. Structures of mCPP, SB-242084, and Trazodone.

このように摂食や性機能など生活の質(QOL)に深く関与している 5-HT_{2C} 受容体は、創薬ターゲットとして非常に興味深いものであり、現在では盛んに研究が行われ、5-HT_{2C} 受容体アゴニストの報告も増えつつある。¹⁶⁻³³⁾ しかし、筆者らのグループが研究を開始した当初、5-HT_{2C} 受容体アゴニストとしては、インドール誘導体 Ro60-0175 (9) あるいはインデノピロール誘導体 Ro60-0213 (10) に代表される化合物が F. Hoffman-La Roche 社から報告されているのみであった (Figure 5)。^{16, 34)}



Figure 5. Structures of Ro60-0175 and Ro60-0213.

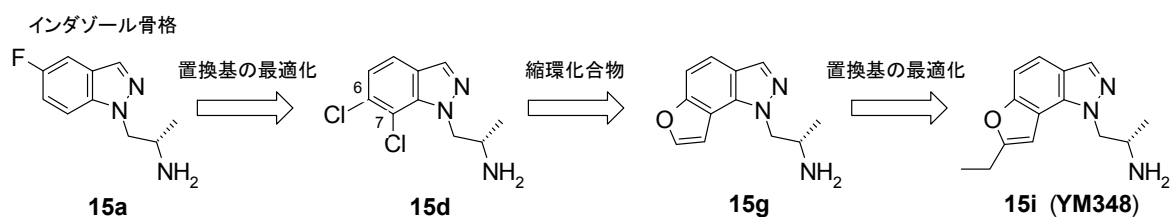
しかしながら、インドール誘導体 Ro60-0175 (**9**)について自社で評価したところ、5-HT_{2c}受容体親和性は K_i 値で 26 nM と比較的弱く、また 5-HT_{2A}受容体に対しては2倍程度の乖離しかなく、5-HT_{2c}受容体機能の解明をするツールとしては不十分であると考えられた。³⁵⁾ 特に、5-HT_{2A}受容体の活性化は幻覚作用等に関与していることが知られているため、³⁶⁾ 5-HT_{2c}受容体の機能解明には5-HT_{2A}受容体活性との乖離が必要である。

そこで筆者らは、5-HT_{2c}受容体の摂食や性機能との関連を明らかにするとともに、これら QOL の改善を目的とした薬剤を開発すべく、選択的 5-HT_{2c}受容体アゴニストの創製を目標とし研究に着手することとした。

本研究の概要

筆者らは、インドール誘導体 **9** をリード化合物とし、更なる活性及び選択性の向上を目指し構造変換を行った。まず新規母核の探索において、インドール環の生物学的等価体として、インダゾール環が報告されていることに着目した。³⁷⁾ インダゾール環へと変換した化合物 **15a** は、5-HT_{2c}受容体親和性においてインドール誘導体 **9** と同等の活性を示したため、インドール環からインダゾール環への変換は許容であることを確認した。続いてインダゾール環上の置換基の変換を行い、高い5-HT_{2c}受容体親和性($K_i = 4.0$ nM)を有する6,7-ジクロロ体 **15d** を見出した。この結果より、インダゾール環の6位と7位への置換基の導入が好ましいと考え、6,7位にヘテロ環を縮環させた化合物をデザインし、薬理活性を評価した。その結果、高い5-HT_{2c}受容体親和性($K_i = 0.20$ nM)を有するフロインダゾール誘導体 **15g** を見出した。続いて5-HT_{2A}受容体に対する選択性の向上を目的とし、フロインダゾール環の3位、7位の置換基の最適化を行った結果、5-HT_{2c}受容体親和性および5-HT_{2A}受容体に対する選択性の面でもっとも有望と考えられる、7-エチル体 **15i** を見出した。また、化合物 **15g** と化合物 **15i** に

ついて 5-HT_{2C} 受容体とのドッキングモデル解析を行い、5-HT_{2C} 受容体と 5-HT_{2A} 受容体のアミノ酸配列の違いより選択性の考察を行った。PI hydrolysis 法により化合物 **15i** のアゴニスト活性を評価した結果、5-HT_{2C} 受容体に対して高いアゴニスト活性 (EC₅₀ = 1.0 nM) を有し、5-HT_{2A} 受容体に対して高い選択性 (2A/2C = 93) を有することを見出した。また、5-HT_{2C} 受容体アゴニストの in vivo におけるアゴニスト性の指標とされる、ラットにおける勃起誘発作用を用いた試験⁹⁾ において経口投与で 0.3 mg/kg という低用量より作用が確認できることを明らかにした。そのため化合物 **15i** すなわち (S)-2-(7-エチル-1*H*-フロ[2,3-*g*]インダゾール-1-イル)-1-メチルエチルアミンを開発番号 **YM348** とし、本研究の目的を達成した化合物として選択し性機能障害治療薬として臨床ステージへと進めている(第一章)。

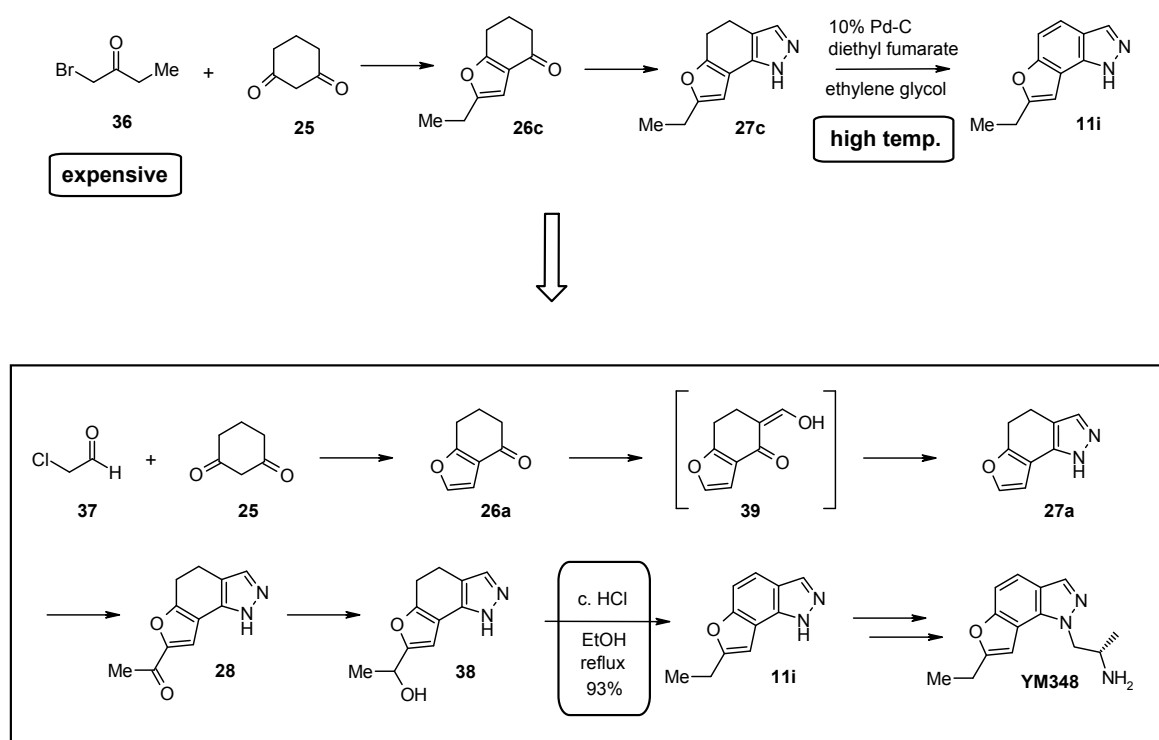


Chapter 1

第一章で見出した **YM348** は高い 5-HT_{2C} 受容体親和性および 5-HT_{2A} 受容体に対する選択性を有する化合物である。この化合物の薬理作用を精査するにあたり、大量合成が必要となった。そこで、この化合物の母核となる 7-エチル-1*H*-フロ[2,3-*g*]インダゾール **11i** の効率的合成法を検討した。従来の合成法は、数十グラム程度の少量の合成は十分可能であるが、キログラムスケールの大量合成を行うにあたり、2つの問題点があった。

- ① 出発原料として用いている 1-ブロモ-2-ブタノン (**36**) が高価である。
- ② 最終工程での脱水素化に 200 °C 以上の高温が必要である。

そこで、1-ブロモ-2-ブタノン(36)使用回避のため、出発原料として、安価であるクロロアセトアルデヒド(37)を用いることとした。従来法と同様の方法によりジヒドロインダゾール体 27a を合成し、続いて7位をアセチル化し化合物 28 へと変換した後、アセチル基の還元を行いアルコール体 38 を得た。最後に、酸性条件化でのベンジル位水酸基の脱水反応を伴う芳香化により、目的とする化合物 11i が得られると考え、様々な条件を検討した。その結果、エタノールを溶媒として用い、一当量の濃塩酸を加え加熱還流することにより高収率で脱水反応を伴う芳香化が進行することを見出し、YM348 の母核となる化合物 11i の効率的合成法を見出した。更に、側鎖部分のアルキル化について検討し、効率的な YM348 の合成法を確立した (第二章)。

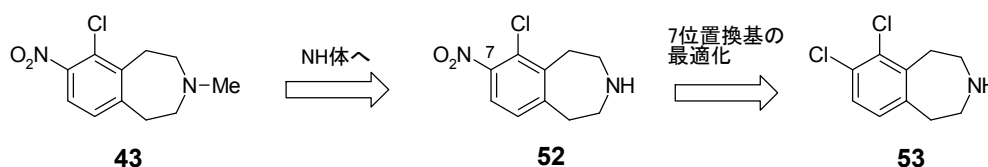


Chapter 2

前述のように 5-HT_{2c} 受容体アゴニストとして YM348 を見出しているが、続いて著者らは、この YM348 をはじめとするインダゾール誘導体とは異なる骨格を有する新規 5-HT_{2c} 受容体アゴニストの創製を目的に研究を行うこととした。

YM348 はラットにおいて低用量から経口活性も見られる化合物であるが、高用量 (10 mg/kg 以上) の投与で、血圧上昇の作用が見られるという問題点がある。³⁸⁾ 選択的 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニストを用いた実験より、この血圧上昇作用は、5-HT_{2A} 受容体の活性化が関与していると考えられた。著者らは、この血圧上昇の副作用を回避した骨格を有する新規 5-HT_{2C} 受容体アゴニストの創製を目的に研究を行った。また、**YM348** は 5-HT_{2B} 受容体に対して選択性が低いという問題点があった。5-HT_{2B} 受容体の活性化は心臓弁肥大に関与している報告があるため、³⁹⁾ 5-HT_{2B} 受容体に対する選択性の向上も目指すこととした。

まず、自社化合物のハイスループットスクリーニング (HTS) より 5-HT_{2C} 受容体に中程度の親和性を有し、また 5-HT_{2A} 受容体に対し非常に低いアゴニスト活性 ($E_{max} = 7\%$) を示すベンゾアゼピン誘導体 **43** を見出した。更なる活性の向上を目指し置換基変換を行った結果、ベンゾアゼピンの窒素原子は無置換体 (**52**) のほうが高い 5-HT_{2C} 受容体親和性を有すること、また、7 位の置換基は 5-HT_{2A} 受容体のアゴニスト活性に大きくかかわっていることを見出し、置換基パラメーターを用いて相関解析を行い、5-HT_{2A} の E_{max} 値と電子的パラメーターである σ_m および σ_p 値との間に、 σ_m および σ_p 値が高くなるほど E_{max} 値は低くなるという相関があることを明らかにした。以上の検討の結果、5-HT_{2C} 受容体親和性、5-HT_{2A} 受容体、5-HT_{2B} 受容体に対する選択性および 5-HT_{2A} 受容体アゴニスト活性の面でもっとも有望であると考えられる 6,7-ジクロロ体 **53** の *in vivo* 評価を行った結果、**YM348** と同等のラット勃起誘発作用を示すことを確認した。



最後に、**YM348** の懸念事項であった血圧上昇作用を検討したところ、6,7-ジクロロ体 **53** は **YM348** に見られた血圧上昇作用を示さないことが確認され、5-HT_{2A} 受容体アゴニスト活性を低減させることにより血圧上昇作用を回避できることを見出した(第三章)。

本研究の結果、著者らは、高い5-HT_{2C}受容体親和性を有し、かつ5-HT_{2A}受容体に対して高い選択性を示す5-HT_{2C}受容体アゴニスト **YM348** を創製した。また、工業化可能な **YM348** の効率的合成法を見出した。さらに、**YM348** で問題点であった血圧上昇作用を持たず、さらに5-HT_{2B}受容体に対する選択性が向上した、**YM348** と同等の経口活性を有する5-HT_{2C}受容体アゴニストであるベンゾアゼピン誘導体 **53** を見出した。これらの化合物の発見経緯及び **YM348** の効率的合成法について、以下詳細に述べ、最後に総括する。

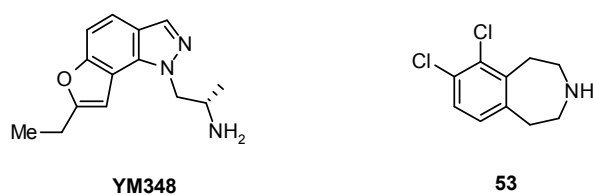


Figure 6. Selected novel 5-HT_{2C} agonists.

本論

第一章 (S)-2-(1*H*-フロ[2,3-*g*]インダゾール-1-イル)エチルアミン誘導体の合成と構造活性相関⁴⁰⁾

第一節 誘導体のデザイン

筆者らは、研究を開始した当初、5-HT_{2C}受容体アゴニストとしてF. Hoffman-La Roche社から報告されていたインドール誘導体 Ro60-0175 (**9**)をリード化合物とし、更なる5-HT_{2C}受容体親和性及び5-HT_{2A}受容体に対する選択性の向上を目指し構造活性相関研究を開始した。その際、5-HT_{2C}受容体と5-HT_{2A}受容体の相同性は非常に高く、⁴¹⁾5-HT_{2A}受容体アゴニストは幻覚作用等の副作用が懸念されるため、³⁶⁾選択性の向上は必須であると考えられる。

まず、筆者らは母核の変換を試みることにした。インドール環に替わる新規母核の探索において、インドール環の生物学的等価体としてインダゾール環が報告されていることに着目し、³⁷⁾母核としてインダゾールを選択した。F. Hoffman-La Roche社によるインドール誘導体 Ro60-0175 (**9**)とその周辺化合物の構造活性相関から、インドールの1位側鎖には(S)-アミノプロピル基が良いことが報告されているため、¹⁶⁾筆者らもインダゾールの1位側鎖には(S)-アミノプロピル基を選択した。置換基に関しては、インドールの4、5、6位の置換基変換の構造活性相関は報告されているが7位に関する知見はなく、また、インデノピロール誘導体 Ro60-0213 (**10**)がインドール誘導体 Ro60-0175 (**9**)と同等の活性を有することも報告されていることから、¹⁶⁾インダゾール7位に関しても置換基の導入は可能と考えた。そこで、インダゾール5、6、7位への置換基導入及び6、7位に複素環が縮環したインダゾール誘導体をデザインし、一連の誘導体の合成と構造活性相関研究を行った。以下、詳細について述べる。

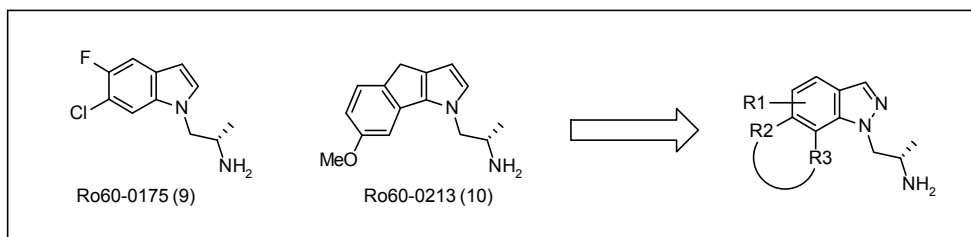


Figure 7. Synthetic plan.

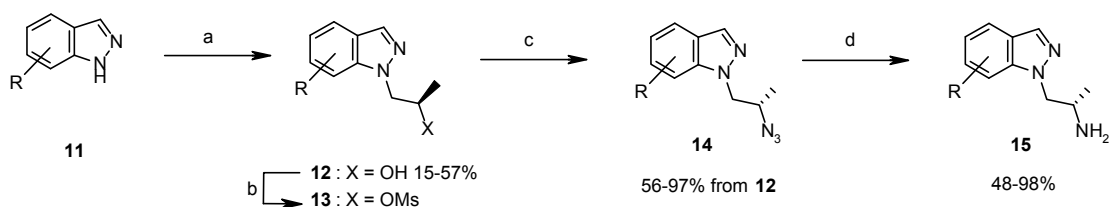
第二節 誘導体の合成

一連のインダゾール誘導体の合成法を示す。

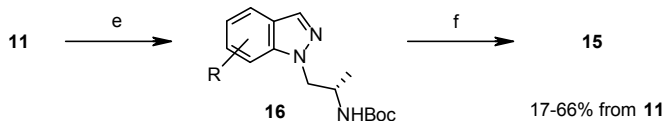
インダゾール環への 2-アミノプロピル基の導入は、以下に示す Method A 及び Method B の二通りの方法で行った (Scheme 1)。

Scheme 1. Synthesis of compound 15a-15s.

Method A (15a - 15i, 15k - 15m, 15p, 15r, 15s)



Method B (15j, 15n, 15o, 15q)



Reagents and conditions: (a) NaH, (*R*)-propylene oxide, DMF; (b) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂; (c) NaN₃, DMF; (d) LiAlH₄, THF or PPh₃, H₂O, THF; (e) *N*-Boc-*O*-Ts-*L*-alaninol, Cs₂CO₃, DMSO; (f) HCl, AcOEt.

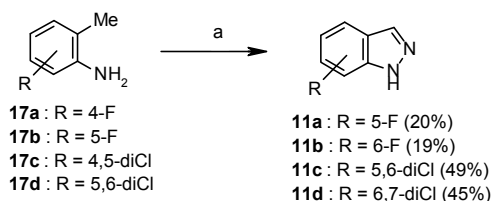
一つの方法(Method A)は、まず、水素化ナトリウムを用いてインダゾール 1 位の脱プロトン化を行った後、(*R*)-プロピレンオキシドによりアルキル化を行う。生成物である 1 位アルキル体と 2 位アルキル体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離することにより、目的とする 1 位アルキル体であるアルコール体 **12** を単離する。続いてメシル化、アジド化を行い、最後に水素化リチウムアルミニウムまたはトリフェニルホスフィンを用いて還元を行うことによりアミン体 **15** を得る方法である (Scheme 1; Method A)。

もう一つの方法(Method B)は、Method A と比較して工程数を減らした簡便なルートである。Method A は、2-アミノプロピル基の導入に 4 工程を要し煩雑であるため、

より簡便な 2-アミノプロピル基の導入方法を検討した。その結果、炭酸セシウム存在下、*N*-Boc-*O*-Ts-L-アラニノール⁴²⁾ を用いてアルキル化し、望みの 1 位アルキル体 **16** を単離した後、酸性条件下、脱保護を行いアミン体 **15** を得る方法を見出した (Scheme 1; Method B)。

次に置換インダゾール誘導体 **11a-f** の合成法を示す。ハロゲンを有するインダゾール **11a-d** は Bartsch と Yang の方法を利用して合成した。⁴³⁾ ハロゲン基を有する α -トルイジン **17a-d** を亜硝酸ナトリウムを用いてジアゾ化し、これを 18-crown-6 存在下、酢酸カリウムを用いて環化を行いインダゾール誘導体 **11a-d** を得た (Scheme 2)。

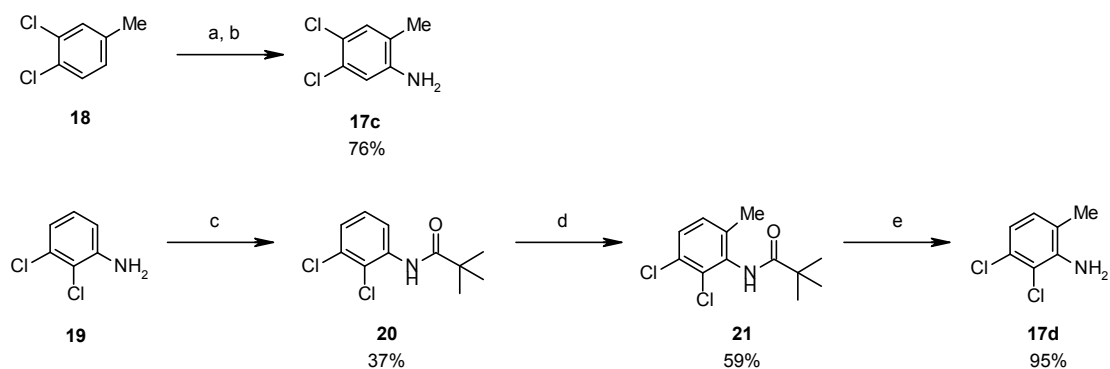
Scheme 2. Synthetic route to compounds **11a-11d**.



Reagents and conditions: (a) (1) NaNO₂, c. HCl then NaBF₄, H₂O; (2) AcOK, 18-crown-6, CHCl₃.

インダゾール **11c**、**11d** の出発原料となるトルイジン **17c**、**17d** は以下のようにして合成した (Scheme 3)。

Scheme 3. Synthetic route to compounds **17c** and **17d**.

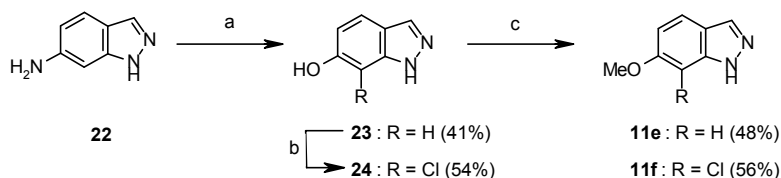


Reagents and conditions: (a) KNO₃, c. H₂SO₄; (b) SnCl₂·2H₂O, c. HCl, EtOH; (c) PivCl, K₂CO₃, acetone; (d) BuLi, MeI, TMEDA, *t*-BuOMe; (e) KOH, HOCH₂CH₂OH.

3,4-ジクロロトルエン(**18**)の6位をニトロ化し、続いて塩化スズを用いてニトロ基の還元を行うことによりトルイジン**17c**を合成した。また、2,3-ジクロロアニリン(**19**)をピバロイル基で保護し化合物**20**とした後、6位をリチオ化、続いてヨウ化メチルと反応させ化合物**21**とし、最後にピバロイル基を脱保護することによりトルイジン**17d**を合成した。

メトキシインダゾール誘導体**11e**、**11f**は以下のようにして合成した。市販されている6-アミノインダゾール(**22**)をジアゾ化した後、硫酸水溶液中で加水分解することにより6-ヒドロキシインダゾール(**23**)へと変換し、⁴⁴⁾ 導入した水酸基に対してメチル化を行うことにより、6-メトキシインダゾール(**11e**)を得た。また6-ヒドロキシインダゾール(**23**)に*N*-クロロコハク酸イミド(NCS)を作用させ、7位を選択的にクロロ化することにより化合物**24**へと変換し、続いてメチル化することにより化合物**11f**を合成した (Scheme 4)。

Scheme 4. Synthetic route to compounds **11e** and **11f**.

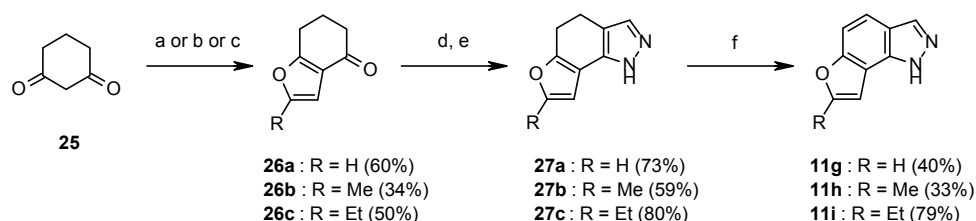


Reagents and conditions: (a) NaNO_2 , H_2SO_4 then 10 M H_2SO_4 ; (b) NCS, dioxane; (c) MeI, K_2CO_3 , DMF.

フロインダゾール誘導体**11g-11i**は以下のようにして合成した。1,3-シクロヘキサジオン(**25**)をクロロアセトアルデヒドと反応させ、ケトン体**26a**⁴⁵⁾を得た。これをギ酸エチルとカリウム *t*-ブトキシドを用いてホルミル化⁴⁶⁾した後、ヒドラジンを用いて環化を行い、ジヒドロフロインダゾール**27a**を得た。最後に、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(DDQ)を用いて脱水素化、⁴⁷⁾あるいは水素補足剤としてフマル酸ジエチル存在下、パラジウム炭素を用いた脱水素化⁴⁸⁾を行い、フロインダ

ゾール **11g** を得た。7-メチル体 **11h** 及び 7-エチル体 **11i** も対応するケトン体 **26b**⁴⁹⁾ 及び **26c** より同様に合成した。(Scheme 5)

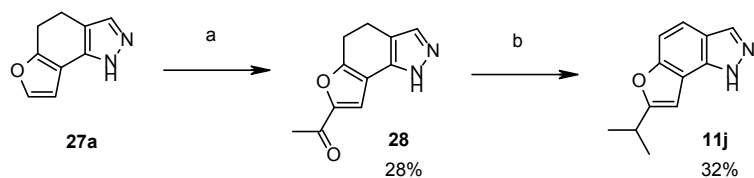
Scheme 5. Synthetic route to compounds **11g-11i**.



Reagents and conditions: (a) ClCH₂CHO, NaHCO₃, H₂O; (b) (1) 2,3-Dibromopropene, Triton B, MeOH, H₂O; (2) HClO₄, HCO₂H; (c) 1-Bromo-2-butanone, NaHCO₃, MeOH, H₂O; (d) *t*-BuOK, HCO₂Et, THF; (e) H₂NNH₂·H₂O, EtOH; (f) DDQ, dioxane or Pd-C, diethyl fumarate, ethylene glycol.

7-イソプロピル体に関しては、**27a** の 7 位をアセチル化した後、メチルマグネシウムクロリドを反応させメチル化を行い、3 級水酸基を有する化合物に対してヨウ素を反応させ、脱離反応⁵⁰⁾ を行うことにより合成した (Scheme 6)。

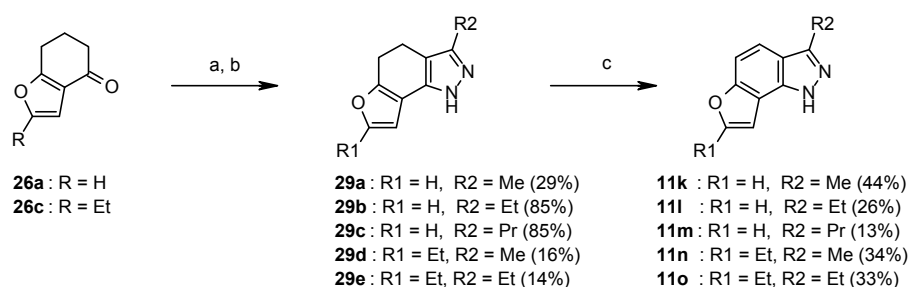
Scheme 6. Synthetic route to compound **11j**.



Reagents and conditions: (a) AcOH, TFAA; (b) (1) MeMgCl, THF, (2) I₂, benzene.

3位にアルキル基を有するインダゾール誘導体 **11k-11o** は、対応するケトン体 **26a**、**26c** を出発原料として用い、Scheme 5 とほぼ同様の方法により、3-アルキル体 **11k-11o** を合成した (Scheme 7)。Scheme 5 にあるように、ケトンの α 位へのホルミル基導入の際は塩基として、カリウム *t*-ブトキシドを用いたが、アシル基導入の場合は、水素化ナトリウムと水素化カリウムを塩基として用いた。⁵¹⁾

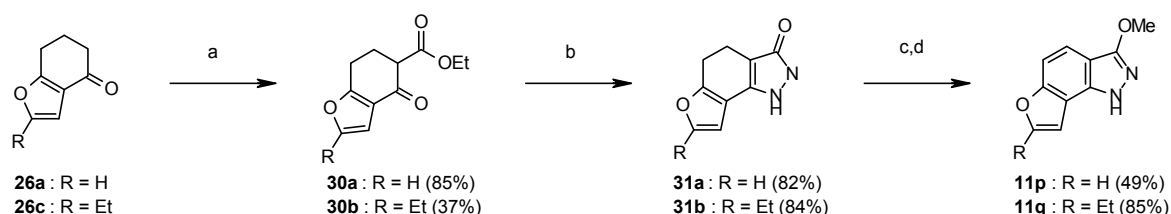
Scheme 7. Synthetic route to compounds **11k-11o**.



Reagents and conditions: (a) R^2CO_2Et , KH, NaH, DME; (b) $H_2NNH_2 \cdot H_2O$, EtOH; (c) DDQ, dioxane or Pd-C, diethyl fumarate, ethylene glycol.

3-メトキシ体 **11p** 及び **11q** は以下のようにして合成した (Scheme 8)。

Scheme 8. Synthetic route to compounds **11g-11q**.



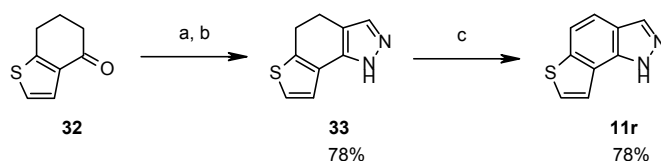
Reagents and conditions: (a) KHMDS, $ClCO_2Et$, THF; (b) $H_2NNH_2 \cdot H_2O$, EtOH; (c) CH_2N_2 , dioxane, MeOH; (d) DDQ, dioxane.

カリウムヘキサメチルジシラジド (KHMDS) を用いてケトン体 **26a**、**26c** の脱プロトン化を行った後、クロロギ酸エチルを作用させることにより α 位にエトキシカルボニル基を導入し化合物 **30a**、**30b** とした。化合物 **30a**、**30b** に対してヒドラジンを作用させることにより環化を行い化合物 **31a**、**31b** とし、続いてジアゾメタンを用いて *o*-メチ

ル化を行った後、⁵²⁾ DDQ を用いた脱水素反応を行うことにより 3-メトキシ体 **11p** 及び **11q** を合成した。

チエノ [2,3-*g*] インダゾール (**11r**) に関しては、市販されているケトン体 **32** を出発原料として用い、化合物 **11g** の合成と同様の方法で合成した (Scheme 9)。

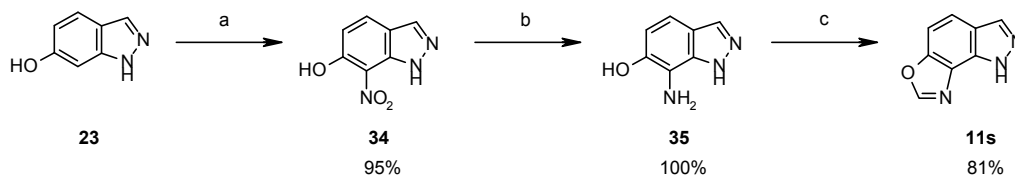
Scheme 9. Synthetic route to compound **11r**.



Reagents and conditions: (a) HCO₂Et, *t*-BuOK, THF, (b) H₂NNH₂·H₂O, EtOH; (c) DDQ, dioxane.

6-ヒドロキシインダゾール (**23**) に対して硝酸カリウムを用いて7位を選択的にニトロ化し化合物 **34** とした後、ニトロ基の還元を行い化合物 **35** とした。最後にオルトギ酸トリエチルを用いてオキサゾール環の構築を行うことによりピラゾロ [3,4-*e*] ベンゾオキサゾール (**11s**) を合成した (Scheme 10)。

Scheme 10. Synthetic route to compound **11s**.

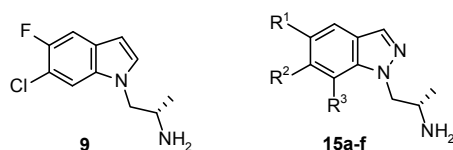


Reagents and conditions: (a) KNO₃, H₂SO₄; (b) H₂, Pd-C, AcOH; (c) HC(OEt)₃.

第三節 薬理学的評価及び考察

合成したインダゾール誘導体の 5-HT_{2C} 及び 5-HT_{2A} 受容体に対する親和性について検討した結果を Table 1~4 に示す。5-HT_{2C} 及び 5-HT_{2A} 受容体に対する親和性については、遺伝子工学的的手法によりヒトの 5-HT_{2C} 及び 5-HT_{2A} 受容体を CHO 細胞に発現させ、それぞれの受容体における [³H]-5-HT の特異的な結合に対する化合物の結合阻害実験を行い評価した。表中には、5-HT_{2C} 及び 5-HT_{2A} 受容体に対する親和性を K_i 値 (nM) として示し、5-HT_{2A} 受容体に対する選択性の指標として、5-HT_{2C} 及び 5-HT_{2A} 受容体に対する K_i 値の比を $K_i(5\text{-HT}_{2A})/K_i(5\text{-HT}_{2C})$ として示した。まずはじめに、Ro60-0175 (**9**) のインドール環をインダゾール環へと変換した化合物を評価した (Table 1)。

Table 1. Affinities of compounds **9** and **15a-15f** for 5-HT_{2C} and 5-HT_{2A} receptors.



Compd.	R ¹	R ²	R ³	K_i (nM) ^a		selectivity ^b
				5-HT _{2C}	5-HT _{2A}	5-HT _{2A} / 5-HT _{2C}
9				26	39	2
15a	F	H	H	43	89	2
15b	H	F	H	32	82	3
15e	H	OMe	H	16	37	2
15f	H	OMe	Cl	140	1200	9
15c	Cl	Cl	H	7.5	11	1
15d	H	Cl	Cl	4.0	9.1	2

^a K_i for [³H] 5-HT binding; human 5-HT_{2C} and 5-HT_{2A} receptors expressed in CHO cells.

^b selectivity = 5-HT_{2A} value / 5-HT_{2C} value.

インダゾール誘導体 **15a** の 5-HT_{2C} 及び 5-HT_{2A} 受容体親和性は K_i 値で 43 nM 及び 89 nM であり、インドール誘導体 **9** とほぼ同等の活性を有した。この結果よりインドール環

からインダゾール環への変換は許容であることが確認できたため、続いてインダゾール環上の置換基の変換を行った。6-フルオロ体 **15b** は、5-フルオロ体 **15a** とほぼ同等の 5-HT_{2C} 受容体親和性及び選択性を示した。6-メトキシ体 **15e** は、6-フルオロ体 **15b** より若干 5-HT_{2C} 受容体親和性が向上したが、選択性の向上は見られなかった。6-メトキシ体 **15e** の7位にクロロ基を導入した化合物 **15f** は 5-HT_{2C} 受容体親和性が K_i 値で 140 nM と大幅に低下したが、5-HT_{2A} 受容体親和性も 1200 nM と大きく低下し、結果として 5-HT_{2A} 受容体に対する選択性は向上した (2A/2C = 9)。5,6-ジクロロ体 **15c** は 5-HT_{2C} 受容体親和性が K_i 値で 7.5 nM と高い活性を示したが、5-HT_{2A} 受容体に対する選択性は見られなかった。一方、6,7-ジクロロ体 **15d** は 5-HT_{2C} 受容体親和性が K_i 値で 4.0 nM と最も高い活性を示した。

6,7-ジクロロ体 **15d** が、高い 5-HT_{2C} 受容体親和性を示したことより、インダゾール環の6位と7位への置換基の導入は許容されると判断し、6,7位にヘテロ環が縮環した化合物をデザインし、薬理活性の評価を行った (Table 2)。

Table 2. Affinities of compounds **15g**, **15r**, and **15s** for 5-HT_{2C} and 5-HT_{2A} receptors.

Compd.	K_i (nM) ^a		selectivity ^b
	5-HT _{2C}	5-HT _{2A}	5-HT _{2A} / 5-HT _{2C}
15d	4.0	9.1	2
15r	1.4	6.7	5
15g	0.2	0.78	4
15s	59	47	1

^a K_i for [³H] 5-HT binding; human 5-HT_{2C} and 5-HT_{2A} receptors expressed in CHO cells.

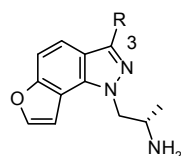
^b selectivity = 5-HT_{2A} value / 5-HT_{2C} value.

まず、チオフェン環を縮環させた化合物 **15r** を評価したところ、5-HT_{2C} 受容体親和性は K_i 値で 1.4 nM と 6,7-ジクロロ体 **15d** よりも高い親和性を示した。また、この化合物の 5-HT_{2A} 受容体親和性は K_i 値で 6.7 nM であり、選択性も向上した (2A/2C = 5)。続いて、フラン環が縮環した化合物 **15g** を評価したところ、5-HT_{2C} 受容体親和性は K_i 値で 0.20 nM と更に向上した。また、この化合物の 5-HT_{2A} 受容体に対する選択性は 4 倍であった。一方、オキサゾールを縮環させた化合物 **15s** は 5-HT_{2C} 受容体親和性は K_i 値で 59 nM と大きく低下し、また 5-HT_{2A} 受容体に対する選択性も低下した。これらの結果より、フロインダゾール **15g** が、最も高い親和性を示したため、この化合物をテンプレートとして最適化研究を行うこととした。

フロインダゾール誘導体 **15g** は、高い 5-HT_{2C} 受容体親和性を示すものの、5-HT_{2A} 受容体に対する選択性は満足のものではないため (2A/2C = 4)、更なる選択性の向上を目指し、化合物 **15g** への置換基導入を行うこととした。

はじめに、フロインダゾール 3 位への置換基導入を検討した結果を Table 3 に示す。

Table 3. Affinities of compounds **15k**, **15l**, **15m**, and **15p** for 5-HT_{2C} and 5-HT_{2A} receptors.



Compd.	R	K_i (nM) ^a		selectivity ^b
		5-HT _{2C}	5-HT _{2A}	5-HT _{2A} / 5-HT _{2C}
15g	H	0.20	0.78	4
15k	Me	13	17	1
15l	Et	2.5	11	4
15m	Pr	25	64	3
15p	OMe	0.51	8.7	17

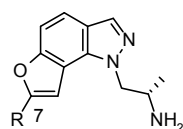
^a K_i for [³H] 5-HT binding; human 5-HT_{2C} and 5-HT_{2A} receptors expressed in CHO cells.

^b selectivity = 5-HT_{2A} value / 5-HT_{2C} value.

まず、3位へアルキル基（メチル、エチル、プロピル基）の導入を行ったところ、いずれも5-HT_{2C}受容体親和性は低下し、さらに選択性の向上も見られなかった。よって、フロインダゾール3位へのアルキル基の導入は望ましくないと判断した。一方、3-メトキシ体 **15p** について検討したところ、5-HT_{2C}受容体親和性は K_i 値で 0.51 nM と無置換体 **15g** と比べてほぼ同等の高い活性を示した。また、5-HT_{2A}受容体の親和性は K_i 値で 8.7 nM であり、無置換体 **15g** と比べて約 10 倍の低下が見られ、結果として、5-HT_{2A}受容体に対する選択性は大きく向上した (2A/2C = 17)。

続いて、フロインダゾール7位への置換基導入を検討した結果を Table 4 に示す。フロインダゾール7位へのメチル基の導入については5-HT_{2C}受容体親和性はほぼ保持、エチル基では若干低下、イソプロピル基では大幅に低下と嵩高くなるほど活性が低下する傾向が見られた。7-エチル体 **15i** の5-HT_{2C}受容体親和性は無置換体と比べ、わずかな低下であったが、5-HT_{2A}受容体親和性は K_i 値で 0.78 nM から 13 nM と大幅に低下したことより、結果として5-HT_{2A}受容体に対する選択性は大きく向上した (2A/2C = 15)。

Table 4. Affinities of compounds **15h-15j** for 5-HT_{2C} and 5-HT_{2A} receptors.



Compd.	R	K_i (nM) ^a		selectivity ^b 5-HT _{2A} / 5-HT _{2C}
		5-HT _{2C}	5-HT _{2A}	
15g	H	0.20	0.78	4
15h	Me	0.30	2.1	7
15i	Et	0.89	13	15
15j	ⁱ Pr	20	87	4

^a K_i for [³H] 5-HT binding; human 5-HT_{2C} and 5-HT_{2A} receptors expressed in CHO cells.

^b selectivity = 5-HT_{2A} value / 5-HT_{2C} value.

フロインダゾール7位の置換基を無置換体からメチル基、エチル基と嵩高くなるにつれて、5-HT_{2A}受容体に対する選択性が向上する理由を考察するため、ドッキングモ

デル解析を行った。結晶構造解析された β_2 受容体の膜貫通領域⁵³⁾を鋳型として、CGI社のプログラム、MOE⁵⁴⁾を用いて5-HT_{2C}受容体のモデル構造を構築した。続いて、CCDC社のプログラム、GOLD⁵⁵⁾を用いて、7位無置換体である化合物**15g**及び7-エチル体である化合物**15i**のドッキング解析を行った(Figure 8)。

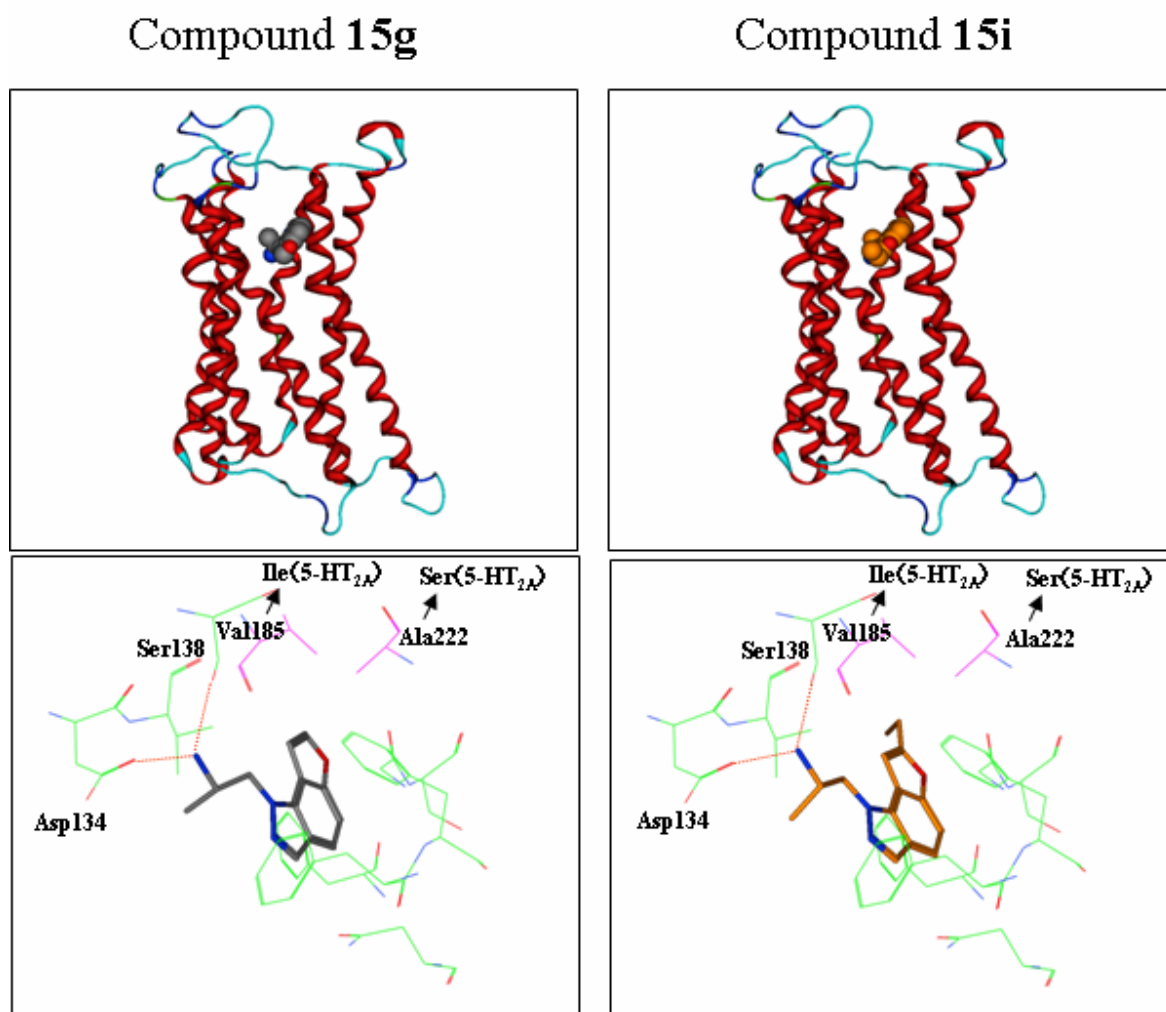


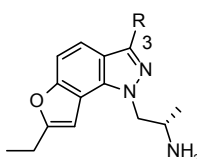
Figure 8. Docking model of compounds **15g** (left) and **15i** (right) in 5-HT_{2C} receptor.

両化合物のアミン部分は、Asp134 および Ser138 と水素結合をすると推定される。また、フロインダゾール7位近傍に位置すると考えられる5-HT_{2C}受容体のVal185およびAla222は、5-HT_{2A}受容体では、IleおよびSerに置き換わっている。すなわち、フロインダゾール7位近傍のこの領域は、5-HT_{2A}受容体の方が5-HT_{2C}受容体と比べ空

間的に狭いと推定される。そのため、7 位置換基を無置換体からメチル、エチル基と
 かき高くするにつれて、5-HT_{2C} 受容体よりも 5-HT_{2A} 受容体に対する親和性の低下が著
 しいため、結果として選択性が向上したと考えられる。

上述の結果より、7 位の置換基はエチル基が最適であると考え、次に、この 7-エチ
 ル体 **15i** の 3 位に異なる置換基の導入を試みた (Table 5)。

Table 5. Affinities of compounds **15n**, **15o**, and **15q** for 5-HT_{2C} and 5-HT_{2A} receptors.



Compd.	R	K_i (nM) ^a		selectivity ^b
		5-HT _{2C}	5-HT _{2A}	5-HT _{2A} / 5-HT _{2C}
15i	H	0.89	13	15
15n	Me	5.0	46	9
15o	Et	2.7	51	19
15q	OMe	12	38	3

^a K_i for [³H] 5-HT binding; human 5-HT_{2C} and 5-HT_{2A} receptors expressed in CHO cells.

^b selectivity = 5-HT_{2A} value / 5-HT_{2C} value.

3 位へメチル基およびエチル基を導入した化合物 **15n**、**15o** は、**15i** と比べ活性は低
 下した。先述した 3 位へのメトキシ基の導入により選択性の向上を示した化合物 **15p**
 の結果より、この 7-エチル体 **15i** に関しても、3 位へのメトキシ基の導入により、選
 択性の向上を期待して評価したが、5-HT_{2C} 受容体親和性が 12 nM と大きく低下し、更
 に選択性も低下した (2A/2C = 3)。

以上の結果より、5-HT_{2C} 受容体親和性および 5-HT_{2A} 受容体に対する選択性の面でも
 もっとも有望と考えられる、7-エチル体 **15i** すなわち (*S*)-2-(7-エチル-1*H*-フロ
 [2,3-*g*]インダゾール-1-イル)-1-メチルエチルアミンを開発番号 **YM348**^{38, 56-58} と
 し、更なる薬理評価を行うこととした。

第四節 開発化合物 **YM348 (15i)** の薬理作用

YM348 (15i)、5-HT および 5-HT_{2C} 受容体アゴニストとして知られている mCPP (**6**)、Ro60-0175 (**9**) の 5-HT_{2C}、5-HT_{2A} および 5-HT_{2B} 受容体に対するアゴニスト活性を評価した。5-HT_{2C} 及び 5-HT_{2A} 受容体に対するアゴニスト活性は、5-HT_{2C} 及び 5-HT_{2A} 受容体をそれぞれ発現させた CHO 細胞を用いて、また、5-HT_{2B} 受容体に対するアゴニスト活性は、5-HT_{2B} 受容体を発現させた HEK-293 細胞を用いて PI hydrolysis 法により評価した。PI hydrolysis は、細胞膜中のイノシトールリン脂質のホスホリパーゼ C による加水分解反応である。5-HT 受容体アゴニストは、受容体刺激により、ホスホリパーゼ C を活性化し、PI hydrolysis を起こすことが知られている。化合物を 20 分間作用させた時のイノシトールリン脂質の分解により生成するイノシトールリン酸の量を測定することにより EC₅₀ 値を算出した。また、十分量の 5-HT (10 µM) を作用させた際のアゴニスト活性を 100% とし、十分量の化合物 (10 µM) を作用させた際のアゴニスト活性を E_{max} 値として算出した。表中には評価結果として、5-HT_{2C}、5-HT_{2A} 及び 5-HT_{2B} 受容体に対するアゴニスト活性を EC₅₀ 値及び E_{max} 値として示した。その結果を Table 6 に示す。

非選択的 5-HT_{2C} 受容体アゴニストである mCPP の 5-HT_{2C} 受容体に対する EC₅₀ 値は 120 nM であり、5-HT と比べ 6 倍減弱した。5-HT_{2C} 受容体に対するアゴニスト活性は E_{max} 値で 63% であり比較的弱いものであった。また、mCPP の 5-HT_{2A} 受容体及び 5-HT_{2B} 受容体に対する EC₅₀ 値はそれぞれ 150 nM と 93 nM であり、また E_{max} 値もそれぞれ 18% と 21% であり弱いものであった。5-HT_{2C} 受容体アゴニストである Ro60-0175 の 5-HT_{2C} 受容体に対する EC₅₀ 値は 52 nM であり、5-HT と比べ 2 倍減弱したが、フルアゴニスト活性を示した (E_{max} =88%)。5-HT_{2A} 受容体に対しては EC₅₀ 値は 400 nM と 5-HT と比較し 6 倍低下したが、5-HT_{2A} 受容体に対してもフルアゴニスト活性を示した (E_{max} =91%)。5-HT_{2B} 受容体に対して EC₅₀ 値は 2.4 nM であり、5-HT と比べ 2 倍強くなり、またフルアゴニス

ト活性を示した (E_{\max} = 130%)。一方、**YM348** の 5-HT_{2C} 受容体に対する EC₅₀ 値は 1.0 nM と強いものであり、 E_{\max} は 76% であった。5-HT_{2A} 受容体に対しては EC₅₀ 値は 93 nM、 E_{\max} 値は 97% と 5-HT とほぼ同等の値を示した。5-HT_{2B} 受容体に対しても EC₅₀ 値は 3.2 nM、 E_{\max} 値は 110% と 5-HT とほぼ同等の値を示した。**YM348** は Ro60-0175 と比較し、5-HT_{2C} 受容体の EC₅₀ 値は 50 倍向上し、また 5-HT_{2A} 受容体に対する選択性も大きく向上した (2A/2C = 7.7 vs. 93)。更に 5-HT_{2B} 受容体に対する選択性も大きく向上した (2B/2C = 0.05 vs. 3.2)。

Table 6. Functional activities of **15i** and known 5-HT₂ agonists for the cloned human 5-HT_{2C}, 5-HT_{2A}, and 5-HT_{2B} receptors.

Compd.	5-HT _{2C}		5-HT _{2A}		5-HT _{2B}		selectivity	
	EC ₅₀ (nM)	E_{\max} (%)	EC ₅₀ (nM)	E_{\max} (%)	EC ₅₀ (nM)	E_{\max} (%)	2A/2C	2B/2C
5-HT (1)	24	100	70	100	5.8	97	2.9	0.24
mCPP (6)	120	63	150	18	93	21	1.3	0.78
Ro60-0175 (9)	52	88	400	91	2.4	130	7.7	0.05
YM348 (15i)	1.0	76	93	97	3.2	110	93	3.2

E_{\max} indicates intrinsic activity and is expressed as the percentage of maximal stimulation produced by 10 μ M 5-HT.

上述の化合物のラット勃起誘発作用について検討した。このラット勃起誘発作用は、げっ歯類の 5-HT_{2C} 受容体活性化による作用であることが知られており、5-HT_{2C} 受容体アゴニストの in vivo 試験として用いられている。⁹⁾ ラット勃起誘発試験は、ラットに化合物を皮下注投与もしくは経口投与し、その後 30 分間のラットの勃起回数をカウントし、1 匹あたりの平均勃起回数により評価した。この評価結果において、5 匹中 4 匹以上のラットにおいて勃起誘発が見られ、かつ 1 匹あたりの平均勃起回数が、1.5 回以上である用量を有効用量とした。結果を最小有効用量 (MED) で Table 7 に示

した。

Table 7. Effects of representative indazole derivatives and known 5-HT_{2C} agonists on penile erections in rats after sc or po administration.

Compd.	MED ^a	
	sc (mg/kg)	po (mg/kg)
mCPP (6)	0.1	3
Ro60-0175 (9)	0.3	NT ^b
15p	0.1	NE ^c
YM348 (15i)	0.03	0.3

^a The lowest dose that significantly ($p < 0.05$ as compared with vehicle) affected penile erections was considered to be the minimum effective dose (MED). ^b not tested. ^c not effective

まず、非選択的 5-HT_{2C} 受容体アゴニストとして知られる mCPP について検討したところ、皮下注及び経口投与により勃起誘発作用を確認することが出来た。最小有効用量は皮下注投与で 0.1 mg/kg、経口投与で 3 mg/kg であった。Ro60-0175 の最小有効用量は皮下注投与で 0.3 mg/kg であり、mCPP と比較して 3 倍弱いものであった。続いて、高い 5-HT_{2C} 受容体親和性及び 5-HT_{2A} 受容体に対する選択性を有する化合物 **15p** について検討したところ、皮下注投与では 0.1 mg/kg より作用が見られたが、経口投与では作用が見られなかった。化合物 **15p** の経口投与での活性の大幅な低下は、化合物 **15p** のメトキシ基の部分が代謝的に弱いためではないかと考えられる。一方、**YM348** は皮下注及び経口投与ともに低用量よりラット勃起誘発作用が確認された。この作用は、5-HT_{2C} 受容体選択的アンタゴニストである SB242084 (**7**)¹⁵⁾ により阻害されたことにより、**YM348** の勃起誘発作用は 5-HT_{2C} 受容体活性化に基づくものであることが確認された。

第五節 第一章のまとめ

著者らは、選択的 5-HT_{2C} 受容体アゴニストの創製を目的に、インダゾール誘導体の合成と構造活性相関研究を行った。その過程において、6,7-ジクロロインダゾール誘導体 **15d** が高い 5-HT_{2C} 受容体親和性を有することを見出し、続いて、インダゾールの 6,7 位にフラン環が縮環したフロインダゾール誘導体 **15g** が更に高い 5-HT_{2C} 受容体親和性を有することを見出した。続いて、5-HT_{2A} 受容体に対しての選択性の向上を目的にフロインダゾール誘導体 **15g** への置換基導入を行った結果、EC₅₀ 値で 5-HT_{2A} 受容体に対して高い選択性 (2A/2C = 93) を有する 7-エチル体 **15i** を見出した。また、5-HT_{2C} 受容体アゴニストの *in vivo* におけるアゴニスト性の指標とされる、ラットにおける勃起誘発作用を用いた試験において、化合物 **15i** は経口投与で低用量より作用が確認できることを明らかにした。そのため、化合物 **15i** すなわち (*S*)-2-(7-エチル-1*H*-フロ[2,3-*g*]インダゾール-1-イル)-1-メチルエチルアミンを開発番号 **YM348** とし、本研究の目的を達成した化合物として選択し、性機能障害治療薬として臨床ステージへと進めている。

第二章 YM348 の効率的合成⁵⁹⁾

第一節 はじめに

第一章で見出した (*S*)-1-(7-エチル-1*H*-フロ[2,3-*g*]インダゾール-1-イル)-1-メチルエチルアミン (**YM348**, **15i**) の臨床開発を進めるにあたり、必要量のサンプルを効率よく供給できる合成法を確立する必要がある。そこで、筆者らは工業化可能な **YM348** の効率的合成法の研究を行った。

まず、**YM348** の母核となる 7-エチル-1*H*-フロ[2,3-*g*]インダゾール (**11i**) の合成法の検討を行った。フロインダゾール **11i** の合成は、当初 Scheme 11 に示すように、1-ブロモ-2-ブタノン (**36**) を出発原料として用い、ジヒドロフロインダゾール体 **27c** を経由したルートにより行っていた。しかし、この合成ルートはコストの面及び反応条件の面で工業的に難しいため、化合物 **11i** の効率的合成法の確立を目的に検討を行った。

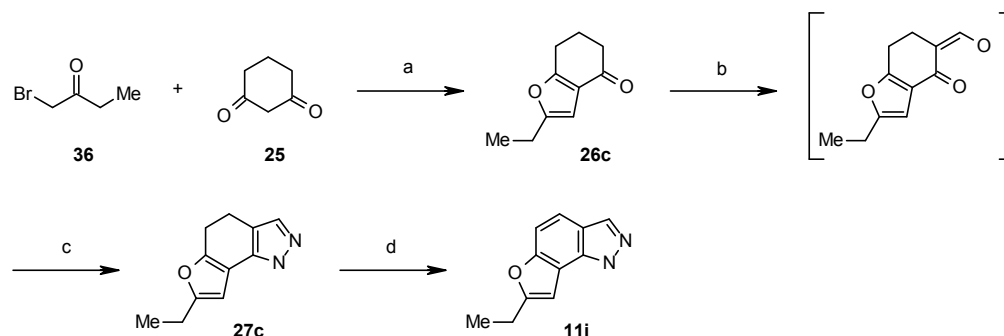
次に、**YM348** の側鎖部分のアルキル化の検討を行った。一般的にインダゾール環に対するアルキル化の際、1位アルキル体と2位アルキル体の2つの位置異性体が生成する。筆者らは効率的な **YM348** の合成を行うため、7-エチル-1*H*-フロ[2,3-*g*]インダゾール (**11i**) に対する *N*-Boc-*O*-Ts-*L*-アラニノール⁴¹⁾ をアルキル化剤として用いたアルキル化の検討を行った。以下、詳細について述べる。

第二節 7-エチル-1*H*-フロ[2,3-*g*]インダゾール(**11i**)の合成

第一項 従来の合成法

第一章第二節中で記述したが、7-エチル-1*H*-フロ[2,3-*g*]インダゾール(**11i**)の従来の合成法を示す。松本らの方法を用い、1-ブロモ-2-ブタノン(**36**)と1,3-シクロヘキサノン(**25**)の縮合を行い、**36**に対して50%の収率でケトン体**26c**を得た。⁴⁵⁾ 続いて、ギ酸エチルとカリウム *t*-ブトキシドを用いて、カルボニル基の α 位をホルミル化した後、⁴⁹⁾ヒドラジンを加えることによりジヒドロフロインダゾール体**27c**をケトン体**23c**から80%の収率で得た。最後に、水素補足剤としてフマル酸ジエチル存在下、エチレングリコール加熱還流条件でパラジウムを用いた脱水素芳香化を行うことにより、79%の収率で目的とする7-エチル-1*H*-フロ[2,3-*g*]インダゾール**11i**を得た(Scheme 11)。

Scheme 11. Synthetic route to compound **11i**.



Reagents and conditions: (a) NaHCO₃, MeOH, H₂O, 0°C, then H₂SO₄, -20°C – rt (50%); (b) *t*-BuOK, HCO₂Et, THF, 0°C; (c) H₂NNH₂·H₂O, EtOH, rt (80% from **36**); (d) 10% Pd-C, diethyl fumarate, ethylene glycol, reflux (79%).

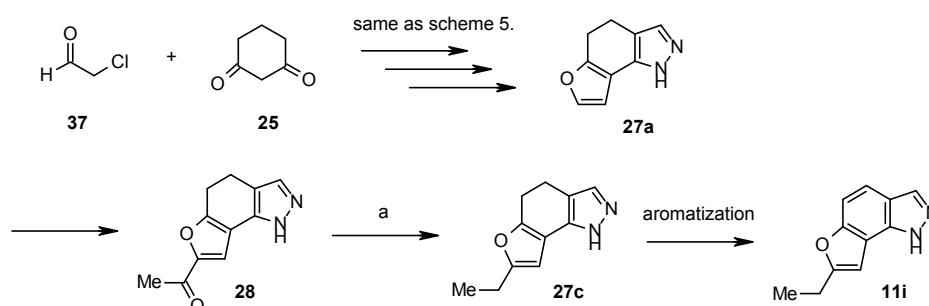
上述した合成法は、数十グラム程度の少量の合成は十分可能であるが、キログラムスケールの大量合成を行うにあたり、2つの問題点がある。ひとつの問題点は、出発

原料として用いている 1-ブロモ-2-ブタノン (**36**) が高価である点である。大量合成を考えた際、この出発原料のコストは重要であり、安価な出発原料へと変換することにより、開発化合物自体の製造コストを大きく抑えることが出来る。また、もうひとつの問題点は、最終工程での脱水素化に 200 °C 以上の高温が必要であるという点である。大量スケールでの高温での反応は危険性を伴い、また、再現性の面でも回避しなければならない点である。この 2 つの問題点を回避した合成ルートの検討を行うこととした。

第二項 改良合成法

第一の問題点である 1-ブロモ-2-ブタノン使用回避のため、出発原料として、クロロアセトアルデヒド (**37**) を用いることとした。クロロアセトアルデヒドは水溶液として市販されており、安価であり容易に入手することが可能である。第一章第二節中の化合物 **28** の合成で記述したように、クロロアセトアルデヒド (**37**) と 1,3-シクロヘキサジオン (**25**) よりジヒドロフロインダゾール **27a** を得た後、フラン環のアセチル化を行い化合物 **28** を得た。続いて、Wolff-Kishner 還元⁶⁰⁾ によりアセチル基をエチル基へと変換することにより化合物 **27c** を得た (Scheme 12)。

Scheme 12. Another synthetic route to compound **11i**.

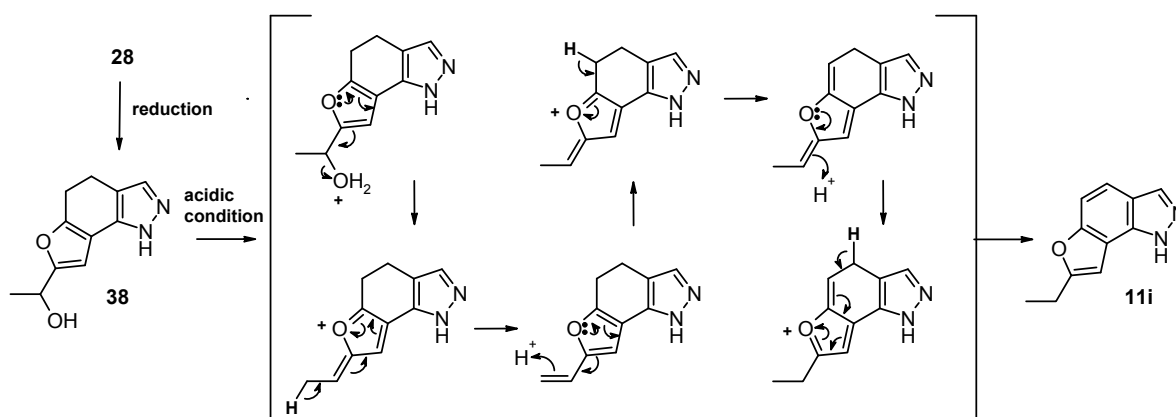


Reagents and conditions: (a) $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, NaOH, diethylene glycol, 190°C (61%).

上述の方法により、高価である 2-ブロモアセトンを使用することなく、**YM348** の母核であるフロインダゾール **11i** の合成が可能となったが、Wolff-Kishner 還元及び脱水素芳香化反応において高温条件が必要であるという問題点は解決されていないため、他のルートの検討を行うこととした。

上述の合成ルートは、化合物を還元した後、酸化反応（脱水素反応）を行うというルートであり、工程に無駄があると考えた。そこで、まず、7-アセチル体 (**28**) をアルコール体 (**38**) へと還元し、続いて酸性条件化においてベンジル位水酸基の脱水反応を伴う芳香化により、目的とする化合物 **11i** が得られると考えた (Scheme 13)。

Scheme 13. Synthesis of compound **11i** under acidic conditions.



酸性条件化での芳香化反応の条件検討を行った結果を Table 8 に示す。溶媒としてエタノールもしくは酢酸、酸触媒として硫酸もしくは濃塩酸を使用し、液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて反応の経時変化を調査した。反応中、HPLC において目的物 **11i** のピークのほかに A、B、C の 3 本のピークが観測された。HPLC の経時変化より、A と B は時間が経過するにつれて目的物へと変化していることが確認できたため、反応の中間体であると考えられた。一方、C は経時的に減少が見られないため副生成物と考えられた。

エタノール溶媒中、硫酸を触媒とした系 (entry 1) では、中間体 B から目的物 **11i** への反応が遅く、反応時間を増やすにつれて、副生成物 C の割合が増加する傾向が見られた。酢酸溶媒中、硫酸を触媒とした系 (entry 2) では、目的とする反応は早いですが、副生成物 C の生成がかなり多くなった。酢酸のみで反応を行った系 (entry 3) では反応が比較的遅く、酢酸溶媒中、濃塩酸を触媒とした系 (entry 4) については、反応は非常に早いですが、副生成物 C の割合が多かった。最も良い条件は、エタノールを溶媒として用い、一当量の濃塩酸を加え加熱還流する系 (entry 5) であり、副生成物 C の生成を抑えて、高純度、高収率で目的物が得られることを見出した。

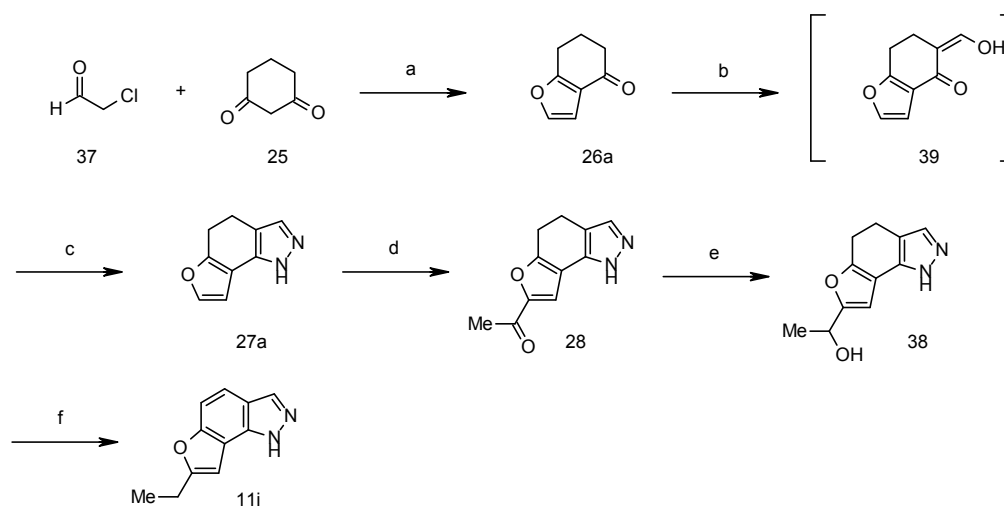
Table 8. Aromatization of compound **38** under acidic conditions.

entry	solvent	acid	temp. (°C)	time	HPLC (%)			
					11i	A	B	C
1	EtOH	H ₂ SO ₄	reflux	5 h	45.3	3.1	19.8	1.6
				15 h	71.9	1.5	11.8	2.6
				23 h	78.9	0.5	5.5	3.3
				33 h	82.9	0.2	2.2	3.6
2	AcOH	H ₂ SO ₄	100-110	1 h	75.8	0.4	2.6	9.6
				2 h	75.3	0.1	0.9	9.3
3	AcOH	-	100-110	30 min.	56.6	4.5	21.4	2.0
				3 h	74.4	0.5	10.3	2.6
				10 h	78.8	0.2	2.1	2.4
4	AcOH	c.HCl	100-110	30 min.	82.9	-	0.1	8.3
5	EtOH	c.HCl	reflux	30 min.	83.0	1.2	12.4	0.3
				1 h	86.7	0.2	10.0	0.2
				2 h	90.3	0.1	6.8	0.3
				3 h	93.6	0.1	3.6	0.3
				5 h	96.5	0.1	1.0	0.3
				6.5 h	97.0	-	0.4	0.3

以上の検討を用いた、工業化スケールでのフロインダゾール **11i** の合成法を以下に示す (Scheme 14)。工業化の際は、各工程に関しても最適化検討が行われ、溶媒や塩

基等に若干の改良が加えられた。また、精製法の検討も行われ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを回避した合成ルートを確認した。その結果、原料の1,3-シクロヘキサジオンより、8工程、56%の収率で **YM348** の母核となる 7-エチル-1*H*-フロ[2,3-*g*]インダゾール (**11i**) を工業化スケールで合成することに成功した。

Scheme 14. Multi-kilogram synthesis of compound **11i**.



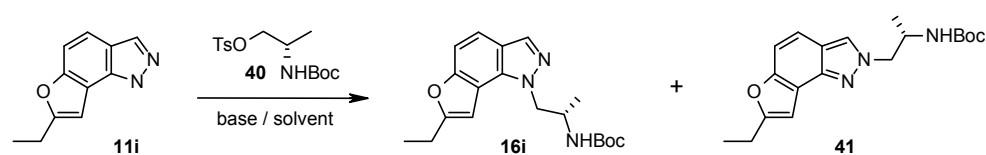
Reagents and conditions: (a) NaOH, NaHCO₃, H₂O, 0°C, then toluene, H₂SO₄, 0°C (64%); (b) *t*-BuOK, HCO₂Et, toluene, 0°C; (c) H₂NNH₂·H₂O, toluene, EtOH, rt (81% from **26a**); (d) Ac₂O, MsOH, AcOH, 50°C (80%); (e) NaBH₄, MeOH, H₂O, rt (93%). (f) c. HCl, EtOH, reflux (93%).

第三節 7-エチル-1*H*-フロ[2,3-*g*]インダゾール(**11i**)に対するアルキル化の検討

7-エチル-1*H*-フロ[2,3-*g*]インダゾール(**11i**)と *N*-Boc-*O*-Ts-L-アラニノール(**40**)との反応の条件検討を行った。溶媒や塩基等を変更し、目的物である1位アルキル体**16i**と2位アルキル体**41**の生成比をHPLCより算出した。Table 9~11に結果を示す。

まず、1.1当量のトシル体**40**と2当量の炭酸セシウムを用い、溶媒の検討を行った(Table 9)。溶媒にDMSOを用いた場合は、目的とする1位アルキル体**16i**が優先して生成し、また未反応の原料は6.1%であった(entry 1)。溶媒をDMFに変更したところ、若干位置選択性が低下した(entry 2)。DMI溶媒では位置選択性は低下しなかったが、未反応の原料が多く残った(entry 3)。アセトニトリル(entry 4)やアセトン(entry 5)を溶媒として用いた際は位置選択性は低下し、異性体比はほぼ1:1であった。溶媒をTHF(entry 6)やイソプロパノール(entry 7)としたところ、位置選択性は更に低下し、望みではない生成物である2位アルキル体**41**のほうが優先して生成した。以上の結果より、溶媒はDMSOが最も良いと判断し、次に更なる検討を行った。

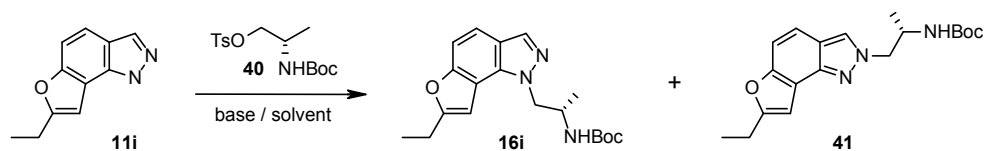
Table 9. Alkylation of **11i** with **40** under various conditions.



entry	40 (eq.)	base (eq.)	solvent	temp (°C)	time (h)	16i / 41	11i
1	1.1	Cs ₂ CO ₃ (2)	DMSO	60	24	1.4	6.1%
2	1.1	Cs ₂ CO ₃ (2)	DMF	60	24	1.2	7.5%
3	1.1	Cs ₂ CO ₃ (2)	DMI	60	20	1.4	27%
4	1.1	Cs ₂ CO ₃ (2)	MeCN	60	24	1.0	39%
5	1.1	Cs ₂ CO ₃ (2)	acetone	60	24	1.0	11%
6	1.1	Cs ₂ CO ₃ (2)	THF	60	20	0.9	54%
7	1.1	Cs ₂ CO ₃ (2)	iPrOH	60	20	0.6	39%

次に、トシル体 **40** の当量及び反応温度について検討した (Table 10)。

Table 10. Alkylation of **11i** with **40** under various conditions.

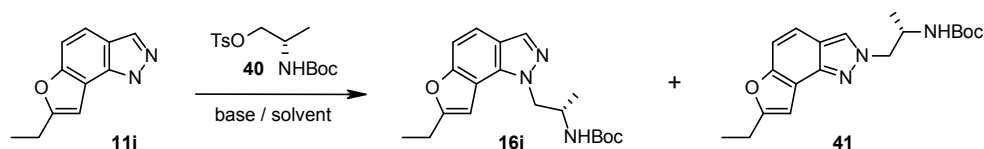


entry	40 (eq.)	base (eq.)	solvent	temp (°C)	time (h)	16i / 41	11i
1	1.1	Cs ₂ CO ₃ (2)	DMSO	60	24	1.4	6.1%
8	1.2	Cs ₂ CO ₃ (2)	DMSO	60	27	1.4	2.6%
9	1.3	Cs ₂ CO ₃ (2)	DMSO	60	24	1.3	4.0%
10	1.4	Cs ₂ CO ₃ (2)	DMSO	60	24	1.3	1.8%
11	1.5	Cs ₂ CO ₃ (2)	DMSO	60	27	1.4	0.3%
12	1.5	Cs ₂ CO ₃ (2)	DMSO	80	17	1.4	3.2%

トシル体 **40** を 1.1 当量から順次増量していくにつれて未反応の原料は低下し、1.5 当量用いた際、原料はほぼ消失した (entry 8~11)。温度を 80°C で反応を行った際は、位置異性体の比は変化しなかったが、未反応の原料が増加した (entry 12)。以上の結果より、トシル体 **40** は熱的にやや不安定であるため、反応を完結させるためにはトシル体 **40** を若干過剰量を必要とし、また反応温度が高すぎるとアルキル化反応よりトシル体 **40** の分解のほうが促進すると思われる。

次に、塩基について検討した (Table 11)。

Table 11. Alkylation of **11i** with **40** under various conditions.



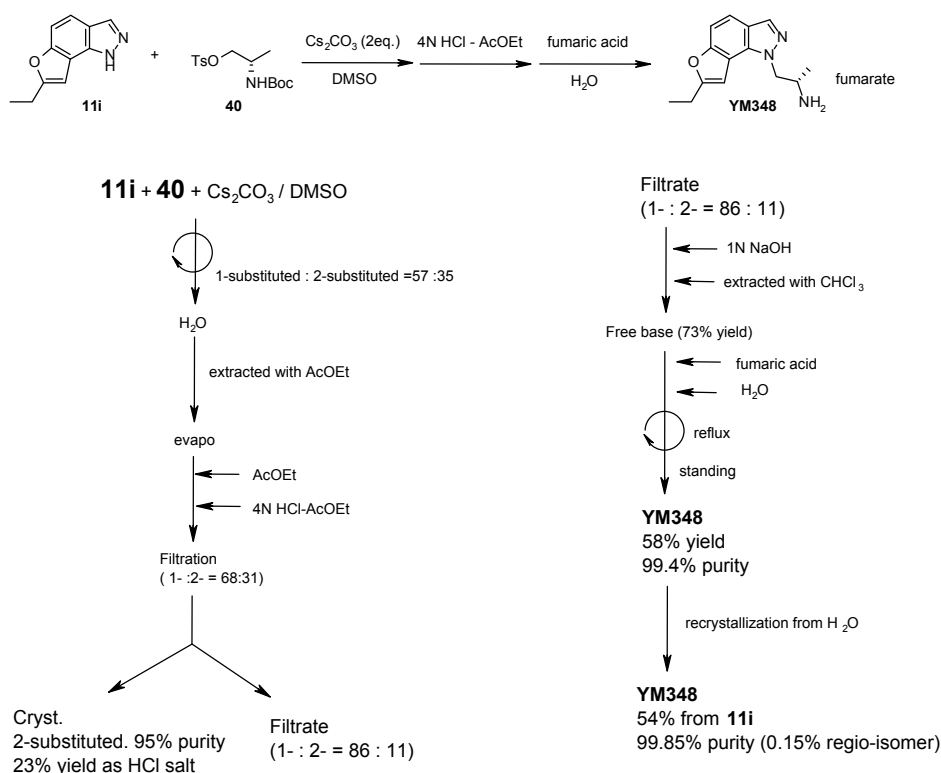
entry	40 (eq.)	base (eq.)	solvent	temp (°C)	time (h)	16i / 41	11i
11	1.5	Cs ₂ CO ₃ (2)	DMSO	60	27	1.4	0.3%
13	1.5	K ₂ CO ₃ (2)	DMSO	60	17	1.3	79%
14	1.5	Na ₂ CO ₃ (2)	DMSO	60	17	-	71%
15	1.5	NaH (2)	DMSO	rt	72	1.3	12%
16	1.5	KO ^t Bu (2)	DMSO	rt	72	1.4	4.2%
17	1.5	NaOH (2)	DMSO	rt	72	1.2	6.1%
18	1.5	KOH (3)	DMSO	60	30	1.5	6.3%
19	1.5	CsOH.H ₂ O (2)	DMSO	rt	72	1.2	11%
20	1.5	KOH (3) + BnBu ₃ NCl	CH ₂ Cl ₂ + H ₂ O (1:1)	rt	17	0.5	50%

炭酸セシウムから、炭酸カリウム (entry 13) および炭酸ナトリウム (entry 14) に変更したところ、反応速度が大きく低下した。この原因としては、塩基の溶媒に対する溶解性が低下したためではないかと考えられる。塩基として水素化ナトリウム (entry 15)、カリウム *tert*-ブトキシド (entry 16)、水酸化ナトリウム (entry 17)、水酸化カリウム (entry 18)、水酸化セシウム (entry 19) を用いた系では、位置選択性は炭酸セシウムとほぼ同程度ではあるが、未反応の原料が若干多かった。これはトシル体 **40** の分解が速いためだと考えられる。塩基として水酸化カリウム、相関移動触媒として塩化ベンジルトリブチルアンモニウムを用い、溶媒としてジクロロメタンと水を用いた二層系の反応 (entry 20) においては、位置選択性が逆転し、2位アルキル体 **41** のほうが優先して生成した。

上述の検討より、1.5当量のトシル体 **40** と2当量の炭酸セシウムを用いDMSO溶媒、

60°Cで反応を行うことが最適な条件であることがわかった。しかし、この最適条件でアルキル化を行った際も、位置異性体の副生は避けられない。**YM348** の大量合成を行うにあたり、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用しない精製方法が必要であると考えられるため、精製方法の最適化を行った。その結果、アルキル化後、脱 Boc 化した化合物の塩酸塩およびフマル酸塩を再結晶で精製することにより望みとする異性体を単離できることを見出した (Scheme 15)。

Scheme 15. purification of **YM348**.



化合物 **11i** へのアルキル化反応を行った後、得られた位置異性体 **16i** と **41** の混合物 (1-alkyl : 2-alkyl = 57 : 35) を塩酸により脱 Boc 化を行い、得られた塩酸塩をエタノールより再結晶を行うと、結晶性に優れた 2 位アルキル体が優先的に析出する。2 位アルキル体をろ別し、目的とする 1 位アルキル体の比率が向上したろ液 (1-alkyl : 2-alkyl = 86 : 11) をフリー化した後、水溶媒中フマル酸と造塩を行い、析出した結晶を

ろ取することにより 99.4%の純度で目的物を得た。最後に、水を溶媒として用い、再結晶を行うことにより、99.85%の高純度で **YM348** を得られることを見出した。

第四節 第二章のまとめ

筆者らは **YM348** の工業化可能な合成法の検討を行った。まず、母核となる 7-エチル-1*H*-フロ[2,3-*g*]インダゾール **11i** の効率的合成法を検討した。その結果、安価な出発原料を用いて、高温下での反応を回避した、新たな効率的合成法を見出した。続いて、7-エチル-1*H*-フロ[2,3-*g*]インダゾール **11i** に対する側鎖部分のアルキル化反応の検討を行った。その結果、1位アルキル体が優先的に得られる最適条件を見出し、さらに副生した位置異性体を分離するための精製方法を確立した。以上の検討結果により、開発化合物である **YM348** をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行うことなく、工業化スケールで効率的に合成することが可能となり、開発試験に向けた安定した供給が可能となった。

第三章 ベンゾアゼピン誘導体の合成と構造活性相関⁶¹⁾

第一節 誘導体のデザイン

著者らは、第一章で高い 5-HT_{2C} 受容体親和性を有し、経口投与で強い活性を示す開発化合物として **YM348** を見出したことを述べた。続いて著者らは、この **YM348** をはじめとするインダゾール誘導体とは異なる骨格を有する新規 5-HT_{2C} 受容体アゴニストの創製を目的に研究を行うこととした。

YM348 は低用量から経口活性も見られる化合物であるが、更なる薬理作用の評価より、高用量の投与で血圧上昇の作用が見られるという問題点が見出された。³⁸⁾ 選択的 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニストである MDL100907 (**42**)⁶²⁾ を用いた実験より、この血圧上昇作用は、5-HT_{2A} 受容体の活性化が関与していると推測された。**YM348** は 5-HT_{2A} 受容体に対して EC₅₀ 値で高い選択性 (2A/2C = 93) を有しているが、5-HT_{2A} 受容体に対してフルアゴニスト活性 (E_{max} = 97%) を有しているため、高用量では血管平滑筋収縮作用が現れてくると考えられた。

selective 5-HT_{2A} antagonist

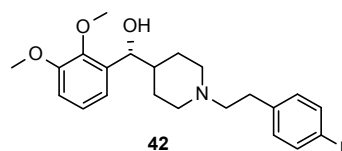


Figure 9. Structure of MDL100907.

そこで筆者らは、この血圧上昇の副作用を回避した、新規な骨格を有する 5-HT_{2C} 受容体アゴニストの創製を目的に研究を行った。また、**YM348** は 5-HT_{2B} 受容体に対して選択性が低いという問題点があった。³⁸⁾ 5-HT_{2B} 受容体の活性化は心臓弁肥大に関与している報告があるため、³⁹⁾ 5-HT_{2B} 受容体に対する選択性の向上も目指すこととした。

まず、自社化合物のハイスループットスクリーニング (HTS) より 5-HT_{2C} 受容体に中程度の親和性を有し、また 5-HT_{2A} 受容体に対し非常に低いアゴニスト活性 (E_{max} = 7%) を示すベンゾアゼピン誘導体 **43** を見出した。5-HT_{2A} 受容体のアゴニスト活性が低い化

化合物は、5-HT_{2A} 受容体の活性化が関与していると考えられる血圧上昇の副作用が低減が期待されるため、このベンゾアゼピン誘導体 **43** を基に合成展開を行うこととした。

まず、5-HT_{2C} 受容体に対する親和性を向上させる目的で、ベンゾアゼピン誘導体 **43** の窒素上メチル基を持たない化合物をデザインした。また、ベンゾアゼピン誘導体 **43** は芳香環上にニトロ基を有する化合物であるが、芳香族ニトロ化合物は遺伝毒性や細胞障害性等の毒性の面で懸念されるため、⁶³⁻⁶⁶⁾ 7位のニトロ基を他の置換基へ変換した化合物及び6,7位でヘテロ環が縮環した化合物をデザインした。

以上の観点から、筆者らは 5-HT_{2A} 受容体に対して低いアゴニスト活性を保持しつつ、5-HT_{2C} 受容体に対する活性の向上を目指し、以下に示すベンゾアゼピン誘導体をデザインし、一連の誘導体の構造活性相関研究を行った。その結果について以下に論述する。

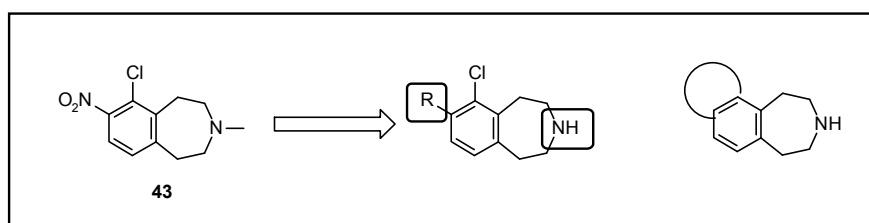


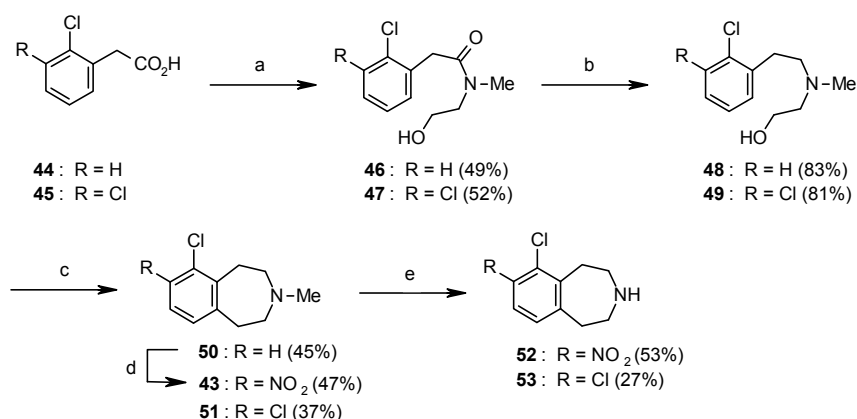
Figure 10. Synthetic plan.

第二節 誘導体の合成

一連のベンゾアゼピン誘導体の合成法を以下に示す。

まずベンゾアゼピン **43** および **52** は以下のようにして合成した。2-クロロフェニル酢酸 **44** と 2-(メチルアミノ)エタノールを縮合しアミド誘導体 **46** を得た後、アミド部分をボラン-THF 錯体を用いて還元し、フェネチルアミン誘導体 **48** を得た。Clark らの方法⁶⁷⁾ を用い、化合物 **48** の末端水酸基を五塩化リンでクロロ化した後、塩化アルミニウムを用いた環化反応を行いベンゾアゼピン誘導体 **50** を得た。化合物 **50** を硫酸中、発煙硝酸を作用させニトロ化を行い、得られた位置異性体の混合物より目的とする 7-ニトロ体 **43** をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより単離した。続いて、クロロギ酸 α -クロロエチル⁶⁸⁾ により化合物 **43** の脱メチル化を行い、6-クロロ-7-ニトロベンゾアゼピン (**52**) を得た。6,7-ジクロロ体であるベンゾアゼピン **53** に関しては、市販されている 2,3-ジクロロフェニル酢酸 **45** を出発原料として用いて、化合物 **52** の合成と同様の方法により行った (Scheme 16)。

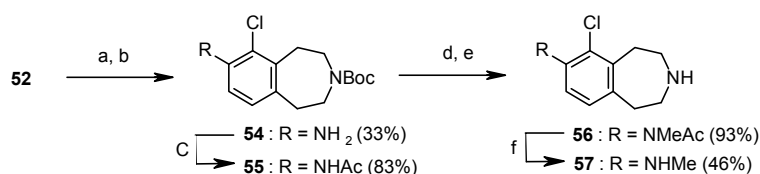
Scheme 16. Synthetic route to compounds **43**, **52**, and **53**.



Reagents and conditions: (a) SOCl₂, then 2-(methylamino)ethanol, Et₃N, CHCl₃ or 2-(methylamino)ethanol, EDCI, HOBt, DMF; (b) BH₃·THF, THF; (c) PCl₅, 1,2,4-trichlorobenzene; then AlCl₃; (d) f-HNO₃, H₂SO₄; (e) CH₃CH(Cl)OCOCl; DCE, then MeOH.

7-メチルアミノ体 **57** は化合物 **52** を出発原料として用いて以下のようにして合成した。化合物 **52** を Boc 基で保護した後、7 位のニトロ基を鉄を用いて還元し 7-アミノ体 **54** へと変換した後、アミノ基をアセチル化し化合物 **55** を得た。化合物 **55** に対しメチル化を行った後、最後にアセチル基の脱保護を行い 7-メチルアミノ体 **57** を得た (Scheme 17)。

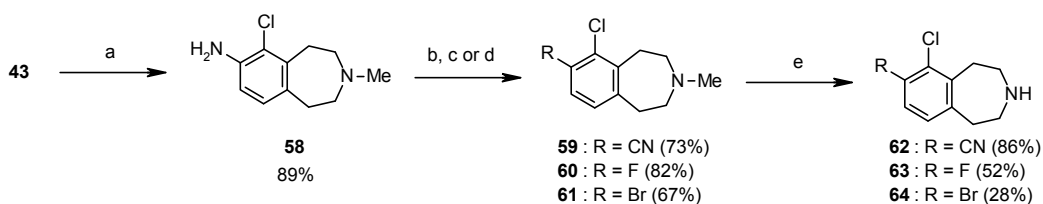
Scheme 17. Synthetic route to compound **57**.



Reagents and conditions: (a) Boc_2O , Et_3N , AcOEt ; (b) Fe , NH_4Cl , EtOH , H_2O ; (c) AcCl , Et_3N , THF ; (d) MeI , NaH , DMF ; (e) HCl , AcOEt ; (f) HCl .

7 位にシアノ基、フルオロ基およびブロモ基を有する誘導体は以下のようにして合成した (Scheme 18)。化合物 **43** のニトロ基を鉄を用いて還元し 7-アミノ体 **58** とした後、亜硝酸ナトリウムを用いてジアゾ化し、シアニ化銅を加えることにより 7-シアノ体 **59** へと変換した。また、ジアゾ体にフッ化水素あるいは臭化銅を加えることにより、7-フッ素体 **60** 及び 7-ブロモ体 **61** を得た。最後に、化合物 **59**、**60**、**61** それぞれについて、ベンゾアゼピン窒素上のメチル基の脱保護を行い、目的とする化合物 **62**、**63**、**64** を得た。

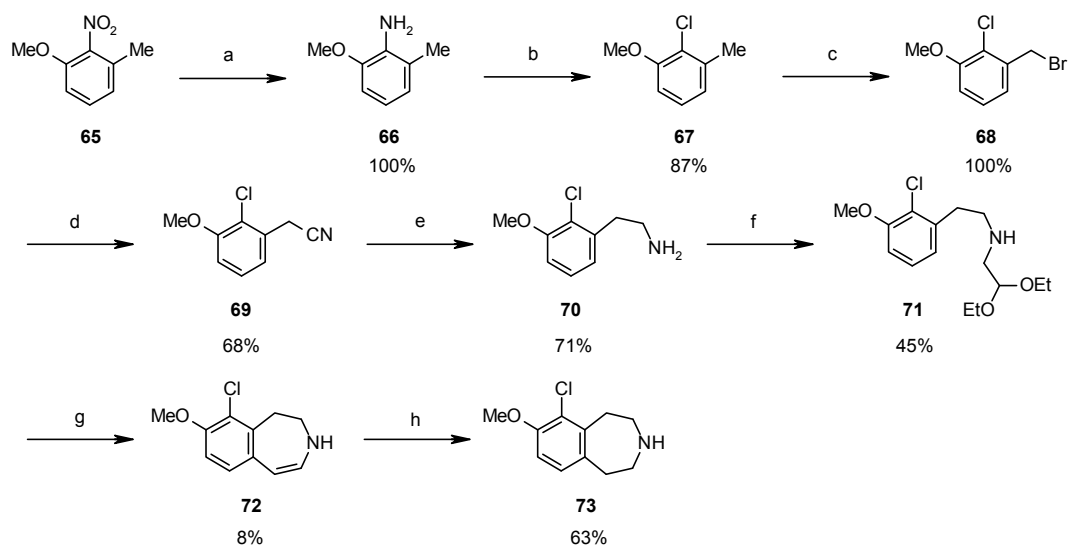
Scheme 18. Synthetic route to compounds **62**, **63**, and **64**.



Reagents and conditions: (a) Fe , AcOH ; (b) NaNO_2 , c. HCl , then CuCN ; (c) NaNO_2 , 70% HF -pyridine; (d) NaNO_2 , 47% HBr - H_2O ; then CuBr ; (e) $\text{CH}_3\text{CH}(\text{Cl})\text{OCOCl}$, DCE , then MeOH .

7位にメトキシ基を有する誘導体 **73** は以下のようにして合成した (Scheme 19)。市販されている 3-メトキシ-2-ニトロトルエン (**65**) のニトロ基をパラジウム炭素を用いた水素添加により還元しアニリン体 **66** へと変換し、続いてアミノ基を亜硝酸ナトリウムによりジアゾ化をした後、塩化銅を用いてクロロ体 **67** へと変換した。化合物 **67** に対し、四塩化炭素中、*N*-ブロモコハク酸イミド (NBS) とアゾビスイソブチロニトリル (AIBN) の条件により、ベンジル位のメチル基のブロモ化を行い化合物 **68** とした後、シアン化カリウムによりシアノ基を導入し化合物 **69** とした。その後、シアノ基を水素化リチウムアルミニウムと塩化アルミニウムを用いて還元し、フェネチルアミン体 **70** とした。Newton らの方法⁶⁹⁾ を用い、化合物 **70** をブromoアセトアルデヒドジェチルアセタールと反応させ、ジエトキシエチル体 **71** と変換した後、硫酸を用いて環化反応を行い化合物 **72** を得た。最後に、水素化シアノホウ素ナトリウムによりエナミン部の還元を行い、目的とする 6-クロロ-7-メトキシベンゾアゼピン **73** を得た。

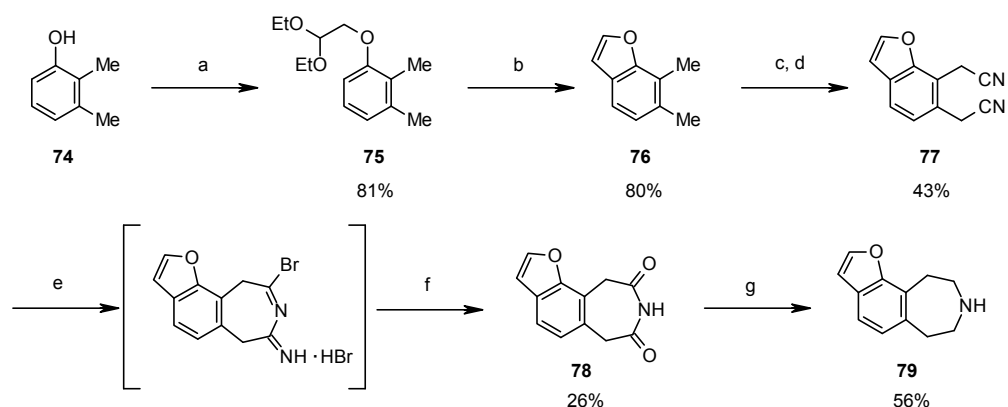
Scheme 19. Synthetic route to compound **73**.



Reagents and conditions: (a) Pd-C, H₂, EtOH; (b) NaNO₂, c. HCl; acetone, H₂O, then CuCl; (c) NBS, AIBN, CCl₄; (d) KCN, *n*-Bu₄NHSO₄, EtOH, H₂O; (e) LiAlH₄, AlCl₃, THF; (f) BrCH₂CH(OEt)₂; (g) H₂SO₄; (h) NaBH₃(CN), 0.5 M NaH₂PO₄ aq., THF.

続いて、フラン環がベンゾアゼピンに縮環している化合物の合成法を示す。Barkerらの方法⁷⁰⁾を用い、2,3-ジメチルフェノール(**74**)とブromoアセトアルデヒドジエチルアセタールにより、2,2-ジエトキシエトキシ体**75**へと変換した後、ポリリン酸を用いて環化反応を行い、6,7-ジメチルベンゾフラン(**76**)を得た。化合物**76**をNBSを用いて2つのメチル基をそれぞれブromo化した後、シアン化ナトリウムを作用させ、ジニトリル体**77**とした。これを酢酸中、臭化水素を用いて環化を行い、⁷¹⁾ 続いて加水分解しイミド体**78**とした。最後に、ボラン-ジメチルスルフィド錯体によりイミド部分を還元を行い、目的化合物である化合物**79**を得た (Scheme 20)。

Scheme 20. Synthetic route to compound **79**.

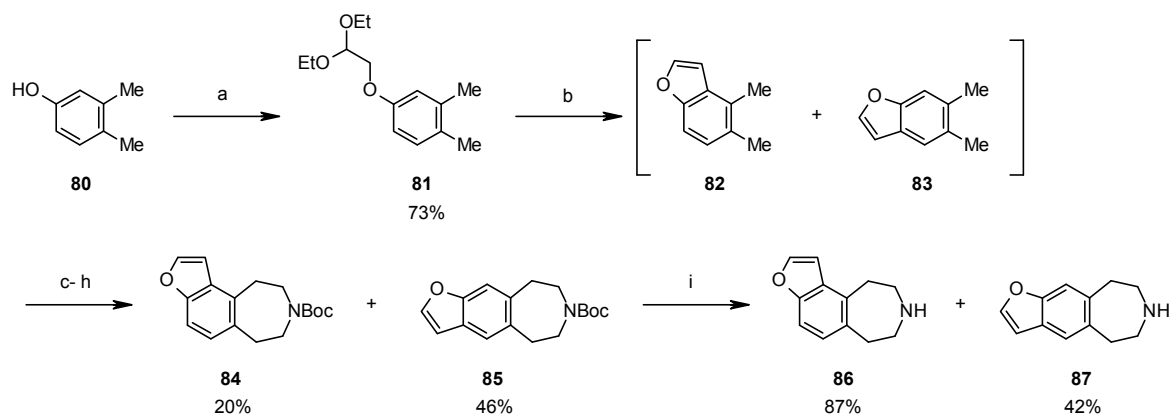


Reagents and conditions: (a) $\text{BrCH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2$, NaH, DMF; (b) PPA, benzene; (c) NBS, AIBN, CCl_4 ; (d) NaCN, DMSO; (e) HBr, AcOH; (f) NaOAc, H_2O ; (g) $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$, THF.

化合物**86**の合成は、3,4-ジメチルフェノール**80**を出発原料として用いて、Scheme 20にある化合物**79**の合成と同様の方法にて行った。フェノキシアセタール体**81**をポリリン酸で環化反応⁷⁰⁾を行った際、分離困難な2つの異性体である**82**と**83**の混合物を1:2の割合で得た。これを混合物のままベンゾアゼピンまで誘導し、次いでBoc体へと変換した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより異性体の分離を行い、化合物**84**と化合物**85**を得た。最後に、両化合物の脱保護を行い、目的物であるフロ

ベンゾアゼピン **86** とその異性体である **87** を得た (Scheme 21)。

Scheme 21. Synthetic route to compound **86**.



第三節 薬理学的評価及び考察

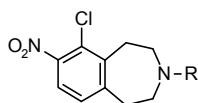
合成したベンゾアゼピン誘導体の 5-HT_{2C}、5-HT_{2A} 及び 5-HT_{2B} 受容体に対する親和性及び 5-HT_{2C} 及び 5-HT_{2A} 受容体に対するアゴニスト活性について検討した結果を以下に示す。5-HT_{2C} 及び 5-HT_{2A} 受容体に対する親和性については、第一章で述べた方法と同様の方法により評価した。5-HT_{2B} 受容体に対する親和性については、遺伝子クローニングの手法によりヒトの 5-HT_{2B} 受容体を HEK-293 細胞に発現させ、5-HT_{2C} 及び 5-HT_{2A} 受容体に対する親和性と同様にして結合阻害実験を行い評価した。5-HT_{2C} 及び 5-HT_{2A} 受容体に対するアゴニスト活性は、5-HT_{2C} 及び 5-HT_{2A} 受容体をそれぞれ発現させた CHO 細胞を用いて、第一章で述べた方法と同様の方法 (PI hydrolysis 法) により評価し、 E_{max} 値を算出し評価した。

表中には評価結果として、5-HT_{2C}、5-HT_{2A} 及び 5-HT_{2B} 受容体に対する親和性を K_i 値

(nM)として示した。また、5-HT_{2A}受容体に対する選択性の指標として、5-HT_{2C}及び5-HT_{2A}受容体に対する K_i 値の比を $K_i(5\text{-HT}_{2A})/K_i(5\text{-HT}_{2C})$ を、5-HT_{2B}受容体に対する選択性の指標として、5-HT_{2C}及び5-HT_{2B}受容体に対する K_i 値の比を $K_i(5\text{-HT}_{2B})/K_i(5\text{-HT}_{2C})$ として示した。5-HT_{2C}及び5-HT_{2A}受容体に対するアゴニスト活性は E_{\max} 値として示した。

HTS より見出されたベンゾアゼピン **43** は、5-HT_{2C}受容体に対する親和性は K_i 値で 66 nM であり、**YM348** が 0.89 nM であるのと比較すると弱い、5-HT_{2A}受容体に対するアゴニスト活性は、**YM348** が E_{\max} 値で 97%とフルアゴニスト活性を示すのに対し、ベンゾアゼピン **43** は E_{\max} 値で 7%と非常に低いパーシャルアゴニスト性を示すという特徴がある (Table 12)。

Table 12. 5-HT binding affinities and intrinsic activities of compounds **43** and **52**.



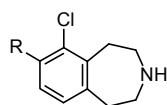
Compd.	R	K_i (nM) ^a			selectivity		E_{\max} ^b	
		5-HT _{2C}	5-HT _{2A}	5-HT _{2B}	2A/2C	2B/2C	5-HT _{2C}	5-HT _{2A}
YM348		0.89	13	2.5	15	2.8	76	97
43	Me	66	400	1000	6	15	85	7
52	H	14	51	300	4	21	86	38

^a K_i for [³H] 5-HT binding; human 5-HT_{2C} or 5-HT_{2A} receptors expressed in CHO cells and 5-HT_{2B} receptors expressed in HEK293-EBNA cells. ^b E_{\max} indicates intrinsic activity and is expressed as the percentage of maximal stimulation produced by 10µM 5-HT.

ベンゾアゼピン **43** のメチル基をなくし、二級アミンとした化合物 **52** の 5-HT_{2A}受容体に対するアゴニスト活性は E_{\max} 値で 38%と若干増加したが、5-HT_{2C}受容体親和性は K_i 値で 14 nM と 5 倍程度向上した。それに加え、5-HT_{2B}受容体に対する選択性も高い結果を示した (2B/2C=21)。これらの結果より、二級アミン体である化合物 **52** をテンプレートとして最適化研究を行うこととした。

ベンゾアゼピン誘導体 **52** の 6 位クロロ基を保持したまま、7 位置換基を変換した化合物の結果を以下に示す。7 位のニトロ基を他の電子求引基へと変換した結果、フルオロ基 (**63**) を除くシアノ基 (**62**)、クロロ基 (**53**)、ブロモ基 (**64**) では 5-HT_{2C} 受容体親和性は向上した。また、これら電子求引基を有する誘導体はいずれも 5-HT_{2A} 受容体に対してアゴニスト作用は低いままであった。一方、7 位にメトキシ基 (**73**) やメチルアミノ基 (**57**) などの電子供与基を有する誘導体に関しては 5-HT_{2C} 受容体親和性が低下し、また、電子求引基を有する化合物群と比較し 5-HT_{2A} 受容体に対するアゴニスト活性が高くなる傾向が見られた。これら 7 位を変換した化合物の中で、5-HT_{2A} 受容体に対する選択性は 6, 7-ジクロロ体 **53** が最も高い結果を与えた (Table 13)。

Table 13. 5-HT binding affinities and intrinsic activities of benzazepines.



Compd.	R	K_i (nM) ^a			selectivity		E_{max} ^b	
		5-HT _{2C}	5-HT _{2A}	5-HT _{2B}	2A/2C	2B/2C	5-HT _{2C}	5-HT _{2A}
52	NO ₂	14	51	300	4	21	86	38
62	CN	5.1	30	65	6	13	81	23
63	F	43	130	410	3	10	80	26
53	Cl	8.8	93	100	11	11	87	27
64	Br	2.4	10	25	4	10	71	32
73	OMe	20	62	84	3	4	88	56
57	NHMe	46	90	210	2	5	81	90

^a K_i for [³H] 5-HT binding; human 5-HT_{2C} or 5-HT_{2A} receptors expressed in CHO cells and 5-HT_{2B} receptors expressed in HEK293-EBNA cells. ^b E_{max} indicates intrinsic activity and is expressed as the percentage of maximal stimulation produced by 10μM 5-HT.

以上の結果を基に、著者らは置換基パラメーター⁷²⁾ を用いた構造活性相関解析を行った。7 位置換基を変換したベンゾアゼピン誘導体に関して、置換基の脂溶性パラメーターである π 値および電子的パラメーターである σ_m 、 σ_p 値と 5-HT_{2A} 受容体に対

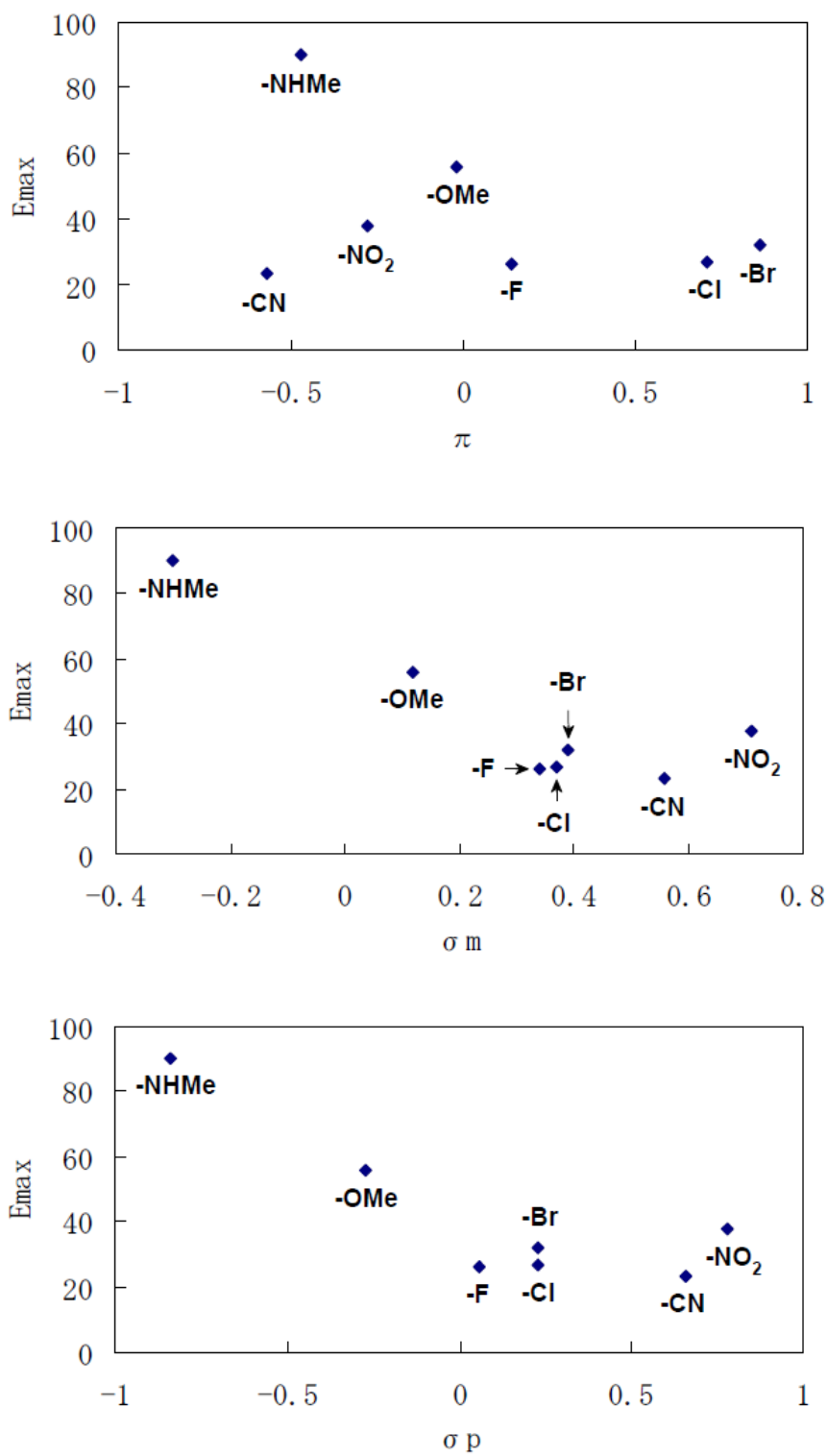
するアゴニスト活性である E_{\max} 値を Table 14 に示した。

Table 14. π , σ_m , σ_p , and 5-HT_{2A} agonistic activities of benzazepines.

Compd.	R	π	σ_m	σ_p	5-HT _{2A} E_{\max}
52	NO ₂	-0.28	0.71	0.78	38
62	CN	-0.57	0.56	0.66	23
63	F	0.14	0.34	0.06	26
53	Cl	0.71	0.37	0.23	27
64	Br	0.86	0.39	0.23	32
73	OMe	-0.02	0.12	-0.27	56
57	NHMe	-0.47	-0.3	-0.84	90

上記の値をプロットした結果を Figure 11 に示す。解析の結果、置換基の脂溶性パラメーターである π 値と 5-HT_{2A} 受容体に対する E_{\max} 値とは相関は見られなかったが、電子的パラメーターである σ_m 及び σ_p 値と 5-HT_{2A} 受容体に対する E_{\max} 値との間に、 σ 値が高くなるほど E_{\max} 値は低くなるという相関が認められた。以上のことから、ベンゾアゼピン7位への電子求引基の導入により 5-HT_{2A} 受容体に対するアゴニスト活性を低下させる可能性があることが示唆された。

Figure 11. Relationships between 5-HT_{2A} intrinsic activities and π , σ_m , and σ_p .



第一章中で、6,7-ジクロロインダゾール誘導体 **15d** からフロインダゾール誘導体 **15g** への変換により 5-HT_{2C} 受容体親和性の向上が見られたことを述べた。ベンゾアゼピンの 6,7 位にジクロロ基を有する化合物 **53** に関しても、ジクロロ部分のフラン環への変換により 5-HT_{2C} 受容体親和性の向上が可能ではないかと考え、検討することとした。

ベンゾアゼピンの 6,7 位にフラン環が縮環している化合物 **79** 及び **86** を合成し評価した (Table 15)。その結果、フロベンゾアゼピン **79** 及び **86** とともに 5-HT_{2C} 受容体親和性はジクロロ体 **53** と比べ低下し、また 5-HT_{2A} 受容体および 5-HT_{2B} 受容体に対する選択性も低下した。また、これら化合物は 5-HT_{2A} 受容体に対する E_{max} 値の増加も見られた。これは、フラン環が縮環したことによる電子密度の増加が影響していると考えられる。以上の結果より、ベンゾアゼピン誘導体に関しては、ジクロロ部分のフラン環への変換は許容されないことが分かった。

Table 15. 5-HT binding affinities and intrinsic activities of compounds **79**, **86**.



Compd.	K_i (nM) ^a			selectivity		E_{max} ^b	
	5-HT _{2C}	5-HT _{2A}	5-HT _{2B}	2A/2C	2B/2C	5-HT _{2C}	5-HT _{2A}
53	8.8	93	100	11	11	87	27
79	23	99	34	4	1	57	40
86	20	46	90	2	5	82	47

^a K_i for [³H] 5-HT binding; human 5-HT_{2C} or 5-HT_{2A} receptors expressed in CHO cells and 5-HT_{2B} receptors expressed in HEK293-EBNA cells. ^b E_{max} indicates intrinsic activity and is expressed as the percentage of maximal stimulation produced by 10 μ M 5-HT.

以上の検討の結果、5-HT_{2C} 受容体親和性、5-HT_{2A} 受容体、5-HT_{2B} 受容体に対する選択性および 5-HT_{2A} 受容体アゴニスト活性の面で 6,7-ジクロロ体 **53** がもっとも有望であると考え、更なる薬理作用の検討を行うこととした。

第四節 6,7-ジクロロベンゾアゼピン(53)の薬理作用

6,7-ジクロロベンゾアゼピン(53)のラット勃起誘発作用による in vivo 評価を行った。ラット勃起誘発試験は、第一章で述べた方法と同様にして行い、最小有効用量(MED)により評価した。

化合物 53 のラットへの経口投与の結果、YM348 と同様に 0.3 mg/kg より勃起誘発作用が見られた。YM348 の 5-HT_{2C} 受容体に対する EC₅₀ 値は 1.0 nM であるのに対し、化合物 53 の EC₅₀ 値は 38 nM であり低いものではあるが、経口投与による in vivo 評価では YM348 と同等の活性であることが示唆された (Table 16)。これは、化合物 53 の薬物動態が YM348 と比べ改善しているためではないかと考えられる。

Table 16. Functional activities for 5-HT_{2C} and 5-HT_{2A} receptors, and effect of YM348 and compound 53 on penile erections in rats after po administration.

Compound	EC ₅₀ (nM)		MED ^a po (mg/kg)
	5-HT _{2C}	5-HT _{2A}	
YM348	1.0	93	0.3
53	38	260	0.3

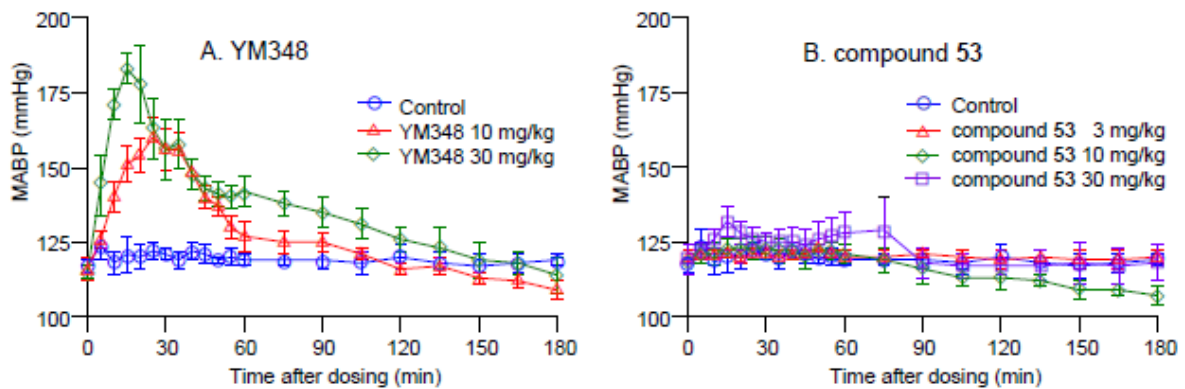
^a The lowest dose that significantly ($p < 0.05$ as compared with vehicle) affected penile erections was considered to be the minimum effective dose (MED).

次に血圧上昇作用の検討を以下に示す。YM348 は低用量から経口活性も見られる化合物であるが、ラットへの高用量の投与で、血圧上昇の作用が見られるという問題点がある。選択的 5-HT_{2A} アンタゴニストである MDL100907 によりこの血圧上昇作用が阻害されるという実験結果より、この血圧上昇作用は、5-HT_{2A} 受容体の活性化が関与していると考えられた。

そこで、5-HT_{2A} アゴニスト作用が大幅に低下したベンゾアゼピン 53 についてラット

への経口投与により血圧上昇作用の評価を行った。その結果、**YM348** では 10 mg/kg より血圧上昇作用が見られるのに対し、ベンゾアゼピン**53**は30 mg/kgまで評価を行ったが血圧上昇作用は見られなかった。**YM348** の 5-HT_{2A} アゴニスト作用が E_{max} 値で 97% であったのに対し、化合物 **53** の 5-HT_{2A} アゴニスト作用は E_{max} 値で 27%と大きく低下したことにより血圧上昇作用を回避できたと考えられる (Figure 12)。

Figure 12. Effect of **YM348** and compound **53** on mean arterial blood pressure (MABP) in rats. All points represent the means \pm SEM, $n = 5$ per group.



第五節 第三章のまとめ

筆者らは、開発化合物である **YM348** をはじめとするインダゾール誘導体とは異なる骨格を有する新規 5-HT_{2C} 受容体アゴニストの創製を目的に研究を行った。HTS より見出されたベンゾアゼピン誘導体 **43** を基に構造活性相関研究を行い、5-HT_{2A} 受容体に対するアゴニスト活性が大幅に低下し、さらに 5-HT_{2B} 受容体に対する選択性が向上した化合物 **53** を見出した。また、その構造活性相関研究において、ベンゾアゼピン 7 位の置換基の電子的パラメーターである σ_m 値及び σ_p 値と、5-HT_{2A} 受容体に対する E_{max} 値の間に、 σ_m 値及び σ_p 値が高くなるほど E_{max} 値は低くなるという相関があることを見出した。さらに、化合物 **53** は **YM348** と同等の経口活性を有することを見出し、また 5-HT_{2A} 受容体に対するアゴニスト活性が低いため、**YM348** で懸念事項であった血圧上昇作用がないことを確認した。

第四章 総括

摂食や性機能など生活の質 (QOL) に深く関与している 5-HT_{2C} 受容体は、創薬ターゲットとして非常に興味深いものであり、現在では盛んに研究が行われている。しかし、筆者らが研究を開始した当初、十分な親和性、選択性を示す 5-HT_{2C} 受容体アゴニストの報告はなく、これらの作用の詳細についてはあまり検討されていなかった。そこで筆者らは、5-HT_{2C} 受容体の摂食や性機能との関連を明らかにするとともに、これら生活の質 (QOL) の改善を目的とした薬剤を開発すべく、選択的 5-HT_{2C} 受容体アゴニストの創製を目標とし研究に着手することとした。その結果、高い 5-HT_{2C} 受容体親和性を有し、EC₅₀ 値で 5-HT_{2A} 受容体に対して高い選択性 (2A/2C = 93) を有する、優れたプロフィールを有する開発化合物 **YM348** を見出した。また、工業化可能な **YM348** の効率的合成法を見出した。さらに **YM348** をはじめとするインダゾール誘導体とは異なる骨格を有する、ベンゾアゼピン誘導体 **53** を見出した。その研究過程を以下に従い論じた。

序論では本研究を開始するにあたっての背景と本論文の概要について述べた。

第一章では、F. Hoffman-La Roche 社の研究者により報告されたインドール誘導体 Ro60-0175 (**9**) とその周辺化合物の構造活性相関を基に、インダゾール誘導体の構造活性相関研究を行った。その過程において、6,7-ジクロロインドール誘導体 **15d** が高い 5-HT_{2C} 受容体親和性を有することを見出した。続いて、インダゾールの 6,7 位にフラン環が縮環したインダゾール誘導体をデザインし、合成、評価した結果、フロインダゾール誘導体 **15g** が更に高い 5-HT_{2C} 受容体親和性を有することを見出した。さらに、5-HT_{2A} 受容体に対しての選択性の向上を目的にフロインダゾール誘導体 **15g** への置換基導入を行った結果、EC₅₀ 値で 5-HT_{2A} 受容体に対して高い選択性 (2A/2C = 93)

を有する 7-エチル体 **YM348 (15i)**を見出した。また、ラットにおける勃起誘発作用を用いた試験において、**YM348** は経口投与で低用量より作用が確認できることを明らかにした。よって、**YM348** を本研究の目的を達成した化合物として選択し、性機能障害治療薬として臨床ステージへと進めている。

第二章では、**YM348** の工業化可能な効率的合成法の検討を行った。まず、母核となる 7-エチル-1*H*-フロ[2, 3-*g*]インダゾール **11i** の効率的合成法を検討した。その結果、安価な出発原料を用いて、高温化での反応を回避した、新たな効率的合成法を見出した。続いて、7-エチル-1*H*-フロ[2, 3-*g*]インダゾール **11i** に対する側鎖部分のアルキル化反応の検討を行った。その結果、1 位アルキル体が優先的に得られる最適条件を見出し、さらに副生した位置異性体を分離するための精製方法を確立した。以上の検討結果により、開発化合物である **YM348** の安定した供給が可能となった。

第三章では、開発化合物である **YM348** をはじめとするインダゾール誘導体とは異なる骨格を有する新規 5-HT_{2C} 受容体アゴニストの創製を目的に研究を行った。HTS より見出されたベンゾアゼピン誘導体 **43** を基に構造活性相関研究を行い、5-HT_{2A} 受容体に対するアゴニスト活性が大幅に低下し、さらに 5-HT_{2B} 受容体に対する選択性が向上した化合物 **53** を見出した。また、その構造活性相関研究において、ベンゾアゼピン 7 位の置換基の電子的パラメーターである σ_m 値及び σ_p 値と 5-HT_{2A} 受容体に対する E_{max} 値との間に、 σ_m 値及び σ_p 値が高くなるほど E_{max} 値は低くなるという相関があることを見出した。さらに、化合物 **53** は **YM348** と同等の経口活性を有することを見出し、5-HT_{2A} 受容体に対するアゴニスト活性が低いため、**YM348** で懸念事項であった血圧上昇作用がないことを確認した。

以上、著者らは 5-HT_{2C} 受容体の摂食や性機能との関連を明らかにするとともに、こ

れら生活の質 (QOL) の改善を目的とした薬剤を開発すべく、選択的 5-HT_{2c} 受容体アゴニストの創製を目的に研究を行った結果、低用量より経口活性を有する開発化合物 **YM348** を見出し、工業化可能な **YM348** の効率的合成法も開発した。また、**YM348** と同等の経口活性を有し、**YM348** で懸念事項であった血圧上昇作用を回避した化合物 **53** を見出した。

今回、著者らが見出した新規選択的 5-HT_{2c} 受容体アゴニストである **YM348** および化合物 **53** は、5-HT_{2c} 受容体の機能解明はもとより、摂食や性機能など生活の質 (QOL) の改善に有効であると考えられるため、抗肥満薬あるいは性機能障害治療薬への応用が期待される。

Experimental section

In general, reagents and solvents were used as purchased without further purification. Melting points were determined with a Yanaco MP-500D or a Büchi B-545 melting point apparatus and left uncorrected. ^1H and ^{13}C -NMR spectra were recorded on a JEOL JNM-LA300, a JEOL JNM-EX400, a JEOL JNM-A500, or a varian 400MR spectrometer. Chemical shifts were expressed in δ (ppm) values with tetramethylsilane as an internal standard (in NMR description, s = singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet and br = broad peak). IR spectra were measured in a HORIBA FT-720 spectrophotometer; the frequencies in the IR spectra are indicated in cm^{-1} . Mass spectra were recorded on a Hitachi M-80, JEOL JMS-LX2000, or a JEOL JMS-DX300 spectrometer. HR-MS were obtained with a Micromass Q-ToF Ultima API mass spectrometer. The elemental analyses were performed with a Yanaco MT-5 microanalyzer (C, H, N) and Yokogawa IC-7000S ion chromatographic analyzer (halogens) and were within $\pm 0.4\%$ of theoretical values. Column chromatography was carried out on a silica gel (Kanto Silica gel 60N).

Chemistry

Chapter I

5-Fluoro-1*H*-indazole (11a)

To a mixture of **17a** (6.3 g, 50 mmol), H_2O (13 mL), and conc. HCl (13mL) was added a solution of NaNO_2 (3.5 g, 50 mmol) in H_2O (10 mL) at $-10\text{ }^\circ\text{C}$, and the resulting mixture was stirred for 0.5 h at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The insoluble material was removed by filtration, and to the filtrate was added a solution of NaBF_4 (7.7 g, 70 mmol) in H_2O (20 mL). The resulting precipitate

was collected by filtration and washed with 5% NaBF₄ aq, cold MeOH, and Et₂O, after which it was air dried. This process yielded 7.86 g of 4-fluoro-2-methylbenzenediazonium tetrafluoroborate as a slightly violet solid that was used in the next step without further purification.

A mixture of 4-fluoro-2-methylbenzenediazonium tetrafluoroborate (7.86 g, 35 mmol), AcOK (6.9 g, 70 mmol), 18-crown-6 (0.48 g, 1.8 mmol), and CHCl₃ (500 mL) was stirred at room temperature for 3 h. The insoluble material was removed by filtration, after which the filtrate was washed with H₂O and dried over MgSO₄. After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/toluene = 1:8 to 1:4) to yield **11a** (1.36 g, 20%) as a yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.21-7.27 (1H, m), 7.53-7.54 (1H, m), 7.55-7.57 (1H, m), 8.06 (1H, s); EI-MS *m/z* 136 [M⁺].

6-Fluoro-1*H*-indazole (11b)

Compound **11b** was prepared from **17b** using a procedure similar to that described for **11a**, in 19% yield as a pale yellow solid. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 6.95-7.04 (1H, m), 7.28-7.35 (1H, m), 7.80 (1H, dd, *J* = 5.1, 8.7 Hz), 8.09 (1H, s), 13.12 (1H, brs); EI-MS *m/z* 136 [M⁺].

5,6-Dichloro-1*H*-indazole (11c)

Compound **6c** was prepared from **17c** using a procedure similar to that described for **11a**, in 49% yield as a pale yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.86 (1H, s), 8.10-8.11 (2H, m), 13.35 (1H, brs); EI-MS *m/z* 186 [M⁺].

6,7-Dichloro-1*H*-indazole (11d)

Compound **11d** was prepared from **17d** using a procedure similar to that described for **11a**, in 45% yield as a pale yellow solid. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.32 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.78 (1H,

d, $J = 8.8$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 13.75 (1H, brs); EI-MS m/z 186 [M^+].

6-Methoxy-1*H*-indazole (11e)

To a mixture of **23** (1.90 g, 14.2 mmol), K_2CO_3 (2.35 g, 17.0 mmol), and DMF (20 mL) was added MeI (1.06 mL, 17.0 mmol) at 0 °C and the resulting mixture was stirred at room temperature for 15 h. To the mixture was added H_2O , which was then extracted with AcOEt and dried over $MgSO_4$. After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane = 1:2) to yield **11e** (1.02 g, 48%) as a white solid. 1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.81 (3H, s), 6.71-6.76 (1H, m), 6.88-6.92 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.92 (1H, s), 12.80 (1H, brs); FAB-MS m/z 147 [($M-H$) $^+$].

7-Chloro-6-methoxy-1*H*-indazole (11f)

Compound **11f** was prepared from **24** using a procedure similar to that described for **11e**, in 56% yield as a white solid. 1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.94 (3H, s), 7.09 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.08 (1H, s), 13.24 (1H, brs); FAB-MS m/z 183 [($M+H$) $^+$].

1*H*-Furo[2,3-*g*]indazole (11g)

To a mixture of **27a** (8.50 g, 53 mmol) and dioxane (150 mL) was added DDQ (13.4 g, 58.5 mmol), and the resulting mixture was heated at reflux for 2 h. After cooling, the insoluble material was removed by filtration. To the filtrate was added saturated aqueous $NaHCO_3$, which was then extracted with $CHCl_3$ and dried over $MgSO_4$. After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel ($CHCl_3/MeOH = 30:1$) to yield **11g** (3.63 g, 40%) as a yellow solid. 1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.16 (1H, dd, $J = 0.7, 2.2$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 13.39 (1H, brs); FAB-MS m/z 159 [($M+H$) $^+$].

7-Methyl-1*H*-furo[2,3-*g*]indazole (11h)

Compound **11h** was prepared from **27b** using a procedure similar to that described for **11g**, in 33% yield as a pale yellow solid. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.51 (3H, s), 6.78 (1H, s), 7.31 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.55 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 8.09 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 13.29 (1H, brs); FAB-MS *m/z* 173 [(M+H)⁺].

7-ethyl-1*H*-furo[2,3-*g*]indazole (11i)

To a solution of **27c** (500 mg, 2.66 mmol) in ethylene glycol (5 mL) were added diethyl fumarate (0.44 mL, 2.66 mmol) and 5% Pd on carbon, after which the mixture was heated at reflux for 5 h. After cooling, the mixture was diluted with MeOH (50 mL). The catalyst was removed by filtration. The filtrate was concentrated in vacuo, after which brine was added to the residue. The resulting aqueous solution was extracted with AcOEt–toluene (1:3), the organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane = 1:5) to yield **11i** (391 mg, 79%) as a white solid. mp 130 – 131 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.37 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.87 (2H, dq, *J* = 0.9, 7.5 Hz), 6.60 (1H, d, *J* = 0.9 Hz), 7.32 (1H, dd, *J* = 0.8, 8.7 Hz), 7.54 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 8.15 (1H, s), 10.85 (1H, brs). IR (KBr) ν 3168, 3120, 3058, 2964, 2931, 2813, 1644, 1585, 1409, 1369, 1245, 1172, 1060, 948, 848, 796, 757, 661. FAB-MS *m/z* 187 [(M+H)⁺]. *Anal* Calcd for C₁₁H₁₀N₂O: C, 70.95; H, 5.41; N, 15.04. Found: C, 70.94; H, 5.43; N, 15.06.

7-Isopropyl-1*H*-furo[2,3-*g*]indazole (11j)

To a solution of **28** (1.70 g, 8.41 mmol) in THF (50 mL) was added MeMgCl (8.40 mL, 3 M in THF) at 0 °C, and then the mixture was stirred for 0.5 h at room temperature. The resulting mixture was poured into saturated aqueous NH₄Cl and extracted with AcOEt. The

combined extracts were washed with H₂O and brine, and then dried over MgSO₄. After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (CHCl₃/MeOH = 100:1 to 50:1) to yield yellow amorphous solid (2.36 g).

To this product (2.36 g) was added benzene (20 mL) and I₂ (10 mg), and the resulting mixture was heated at reflux for 2 h. The mixture was cooled to room temperature and concentrated in vacuo. The residue was purified column chromatography on silica gel (toluene/AcOEt = 10:1) to yield **11j** (539 mg, 32%) as a white solid. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.34 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 3.08-3.22 (1H, m), 6.74 (1H, s), 7.33 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.56 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.09 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 13.27 (1H, brs); FAB-MS *m/z* 201 [(M+H)⁺].

3-Methyl-1*H*-furo[2,3-*g*]indazole (**11k**)

Compound **11k** was prepared from **29a** using a procedure similar to that described for **11g**, in 44% yield as a slightly yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.63 (3H, s), 6.97-7.01 (1H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.54 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.71 (1H, d, *J* = 2.1 Hz); FAB-MS *m/z* 173 [(M+H)⁺].

3-Ethyl-1*H*-furo[2,3-*g*]indazole (**11l**)

Compound **11l** was prepared from **29b** using a procedure similar to that described for **11g**, in 26% yield as a pale purple solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.45 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 3.06 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 6.98 (1H, dd, *J* = 0.9, 2.4 Hz), 7.36 (1H, dd, *J* = 0.9, 8.7 Hz), 7.57 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.70 (1H, d, *J* = 2.1 Hz); FAB-MS *m/z* 187 [(M+H)⁺].

3-Propyl-1*H*-furo[2,3-*g*]indazole (**11m**)

Compound **11m** was prepared from **29c** using a procedure similar to that described for **11g**, in 13% yield as a purple solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.03 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.82-1.95 (2H, m),

3.00 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 1.2, 2.4$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 0.6, 9.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 2.4$ Hz); FAB-MS m/z 201 [(M+H)⁺].

7-Ethyl-3-methyl-1*H*-furo[2,3-*g*]indazole (11n)

Compound **6n** was prepared from **29d** using a procedure similar to that described for **11i**, in 34% yield as a yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.37 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.68 (3H, s), 2.87 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 6.69 (1H, s), 7.33 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 9.0$ Hz); FAB-MS m/z 201 [(M+H)⁺].

3,7-Diethyl-1*H*-furo[2,3-*g*]indazole (11o)

Compound **11o** was prepared from **29e** using a procedure similar to that described for **11g**, in 33% yield as a yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.37 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.47 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.87 (2H, dq, $J = 0.9, 7.5$ Hz), 3.11 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 0.9$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 0.9, 9.0$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 9.0$ Hz); FAB-MS m/z 215 [(M+H)⁺].

3-Methoxy-1*H*-furo[2,3-*g*]indazole (11p)

To a mixture of 40% aqueous NaOH (15 mL) and Et₂O (30 mL) was added portionwise *N*-methyl-*N*-nitrosourea (4.21 g, 10.2 mmol) at 0 °C. After stirring for 0.5 h at this temperature, the ether layer was decanted, and added to a solution of **31a** (1.50 g, 8.51 mmol) in dioxane (10 mL) and MeOH (20 mL) at 0 °C. After stirring at room temperature for 15 min, AcOH was added until the solution became colorless, after which it was evaporated in vacuo. The residue was diluted with CHCl₃, washed with saturated aqueous NaHCO₃, dried over MgSO₄, and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CHCl₃:MeOH:sat NH₃ aq = 30:1:0.1) to yield 3-methoxy-4,5-dihydro-1*H*-furo[2,3-*g*]indazole (0.80 g, 49%).

To this product were added dioxane (50 mL) and DDQ (1.41 g, 6.23 mmol), and the resulting mixture was stirred at 60 °C for 0.5 h. After cooling, the insoluble material was removed by filtration. To the filtrate was added saturated aqueous NaHCO₃, which was then extracted with CHCl₃ and dried over MgSO₄. After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane = 1:4) to yield **11p** (0.66 g, 85%) as a yellow solid. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 4.01 (3H, s), 7.08-7.10 (1H, m), 7.29 (1H, dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz), 7.45 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.03 (1H, d, *J* = 2.0 Hz); FAB-MS *m/z* 189 [(M+H)⁺].

7-Ethyl-3-methoxy-1*H*-furo[2,3-*g*]indazole (11q)

Compound **11q** was prepared from **31b** using a procedure similar to that described for **11p**, in 30% yield as a yellow solid. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.30 (3H, d, *J* = 7.5 Hz), 2.85 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 4.00 (3H, s), 6.70 (1H, d, *J* = 0.9 Hz), 7.22 (1H, dd, *J* = 0.9, 8.8 Hz), 7.36 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 12.16 (1H, brs); FAB-MS *m/z* 217 [(M+H)⁺].

1*H*-Thieno[2,3-*g*]indazole (11r)

Compound **11r** was prepared from **33** using a procedure similar to that described for **11g**, in 78% yield as a pale yellow solid. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.66-7.73 (2H, m), 7.83 (1H, d, *J* = 5.6 Hz), 7.87 (1H, d, *J* = 5.6 Hz), 8.16 (1H, s), 13.62 (1H, brs); EI-MS *m/z* 174 [M⁺].

1*H*-[1,3]Oxazolo[5,4-*g*]indazole (11s)

A mixture of **35** (360 mg, 2.41 mmol) and HC(OEt)₃ (10 mL) was heated at reflux for 2 h. After cooling, the solvent was removed and the residue was purified by column chromatography on silica gel (CHCl₃/MeOH = 50:1) to yield **11s** (310 mg, 81%) as a pale yellow solid. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.55 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.82 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 8.23

(1H, s), 8.83 (1H, s), 13.85 (1H, brs); FAB-MS m/z 160 [(M+H)⁺].

(2R)-1-(5-Fluoro-1H-indazol-1-yl)propan-2-ol (12a)

To a mixture of 60% NaH (0.48 g, 12 mmol) and DMF (15 mL) was added **11a** (1.5 g, 11 mmol) at room temperature, and it was stirred for 0.5 h. To the reaction mixture was added (*R*)-propylene oxide (0.89 mL, 13 mmol) at 0 °C, and it was stirred at room temperature for 17 h. The mixture was poured into water and extracted with AcOEt. The extracts were dried over MgSO₄ and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/toluene = 1:4 to 1:2) to yield **12a** (0.87 g, 41%) as a yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.18 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 4.20-4.25 (1H, m), 4.29-4.39 (2H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.33-7.40 (2H, m), 7.97 (1H, d, *J* = 0.8 Hz); FAB-MS m/z 195 [(M+H)⁺].

(2R)-1-(6-Fluoro-1H-indazol-1-yl)propan-2-ol (12b)

Compound **12b** was prepared from **11b** using a procedure similar to that described for **12a**, in 40% yield. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.18 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 4.15-4.21 (1H, m), 4.30-4.38 (2H, m), 6.92-6.97 (1H, m), 7.07-7.10 (1H, m), 7.68 (1H, dd, *J* = 5.2, 8.8 Hz), 8.00 (1H, s); FAB-MS m/z 195 [(M+H)⁺].

(2R)-1-(5,6-Dichloro-1H-indazol-1-yl)propan-2-ol (12c)

Compound **12c** was prepared from **11c** using a procedure similar to that described for **12a**, in 43% yield. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.08 (3H, d, *J* = 5.9 Hz), 4.00-4.08 (1H, m), 4.30-4.32 (2H, m), 4.85 (1H, d, *J* = 4.9 Hz), 8.04-8.08 (3H, m); EI-MS m/z 244 [M⁺].

(2R)-1-(6,7-Dichloro-1H-indazol-1-yl)propan-2-ol (12d)

Compound **12d** was prepared from **11d** using a procedure similar to that described for **12a**, in 24% yield. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.04 (3H, d, *J* = 5.4 Hz), 4.01-4.12 (1H, m), 4.50-4.57 (1H, m), 4.69-4.76 (1H, m), 4.88 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 7.34 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.78 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.20 (1H, m); FAB-MS *m/z* 245 [M⁺]

(2R)-1-(6-Methoxy-1H-indazol-1-yl)propan-2-ol (12e)

Compound **12e** was prepared from **11e** using a procedure similar to that described for **11a**, in 45% yield. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.06 (3H, d, *J* = 6.0 Hz), 3.83 (3H, s), 4.05-4.16 (1H, m), 4.10-4.30 (2H, m), 4.85 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 6.73 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz), 7.08-7.11 (1H, m), 7.58 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.22 (1H, s); FAB-MS *m/z* 207 [(M+H)⁺]

(2R)-1-(7-Chloro-6-methoxy-1H-indazol-1-yl)propan-2-ol (12f)

Compound **12f** was prepared from **11f** using a procedure similar to that described for **12a**, in 57% yield. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.00 (3H, d, *J* = 6.0 Hz), 3.94 (3H, s), 4.04-4.09 (1H, m), 4.46-4.50 (1H, m), 4.65-4.70 (1H, m), 4.84 (1H, d, *J* = 5.5 Hz), 7.10 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.71 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.06 (1H, s); FAB-MS *m/z* 241 [(M+H)⁺]

(2R)-1-(1H-Furo[2,3-*g*]indazol-1-yl)propan-2-ol (12g)

Compound **12g** was prepared from **11g** using a procedure similar to that described for **12a**, in 51% yield. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.09 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 3.99-4.18 (2H, m), 4.38-4.58 (2H, m), 4.50 (1H, d, *J* = 5.1 Hz), 7.39-7.44 (1H, m), 7.45-7.48 (1H, m), 7.63 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 8.08-8.12 (2H, m); FAB-MS *m/z* 217 [(M+H)⁺].

(2R)-1-(7-Ethyl-1H-furo[2,3-*g*]indazol-1-yl)propan-2-ol (12i)

Compound **12i** was prepared from **11i** using a procedure similar to that described for **12a**, in

49% yield. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.32 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.39 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.88 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 4.40-4.60 (3H, m), 6.68 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.04 (1H, s); FAB-MS m/z 245 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

(2R)-1-(3-methyl-1H-furo[2,3-g]indazol-1-yl)propan-2-ol (12k)

Compound **12k** was prepared from **11k** using a procedure similar to that described for **12a**, in 49% yield. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.08 (3H, d, $J = 5.0$ Hz), 3.32 (3H, s), 4.07-4.10 (3H, m), 4.30-4.36 (1H, m), 4.40-4.46 (1H, m), 4.91 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 10$ Hz), 7.42 (1H, s), 7.56 (1H, d, $J = 10$ Hz), 8.07 (1H, s); FAB-MS m/z 226 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

(2R)-1-(3-Ethyl-1H-furo[2,3-g]indazol-1-yl)propan-2-ol (12l)

Compound **12l** was prepared from **11l** using a procedure similar to that described for **12a**, in 30% yield. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.29 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.41 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.00 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 4.32-4.42 (2H, m), 4.47-4.55 (1H, m), 7.06 (1H, dd, $J = 0.9, 2.4$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 0.9, 9.0$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 2.4$ Hz); FAB-MS m/z 245 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

(2R)-1-(3-Propyl-1H-furo[2,3-g]indazol-1-yl)propan-2-ol (12m)

Compound **12m** was prepared from **11m** using a procedure similar to that described for **12a**, in 28% yield. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.01 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.30 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.79-1.91 (2H, m), 2.96 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 4.34-4.42 (2H, m), 4.48-4.58 (1H, m), 7.07 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 2.1$ Hz); FAB-MS m/z 259 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

(2R)-1-(3-Methoxy-1H-furo[2,3-g]indazol-1-yl)propan-2-ol (12p)

Compound **12p** was prepared from **11p** using a procedure similar to that described for **12a**, in 44% yield. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 3.57 (1H, s), 4.09 (3H, s), 4.19-4.44 (3H, m), 7.01 (1H, dd, *J* = 0.9, 2.1 Hz), 7.27 (1H, dd, *J* = 0.9, 8.7 Hz), 7.51 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.70 (1H, d, *J* = 2.1 Hz); FAB-MS *m/z* 247 [(M+H)⁺].

(2R)-1-(1H-Thieno[2,3-g]indazol-1-yl)propan-2-ol (12r)

Compound **12r** was prepared from **11r** using a procedure similar to that described for **12a**, in 15% yield. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.10 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 4.03-4.17 (1H, m), 4.45-4.56 (1H, m), 4.60-4.73 (1H, m), 5.02 (1H, d, *J* = 5.2Hz), 7.70-7.80 (2H, m), 7.91 (1H, d, *J* = 5.2Hz), 8.04 (1H, d, *J* = 5.2Hz), 8.25 (1H, s); FAB-MS *m/z* 233 [(M+H)⁺].

(2R)-1-(1H-[1,3]Oxazolo[5,4-g]indazol-1-yl)propan-2-ol (12s)

Compound **12s** was prepared from **11s** using a procedure similar to that described for **12a**, in 28% yield. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.05 (3H, d, *J* = 8.0 Hz), 4.20-4.33 (1H, m), 4.52-4.61 (1H, m), 4.63-4.74 (1H, m), 4.92 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 7.56 (1H, d, *J* = 9.0Hz), 7.80 (1H, d, *J* = 9.0Hz), 8.21 (1H, s), 8.87 (1H,s); FAB-MS *m/z* 218 [(M+H)⁺].

1-[(2S)-2-Azidopropyl]-5-fluoro-1H-indazole (14a)

To a solution of **12a** (0.80 g, 4.1 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) was added triethylamine (1.7 mL, 12.3 mmol) and MsCl (0.47 mL, 6.2 mmol) at room temperature, and it was stirred at this temperature for 2 h. The mixture was poured into water and extracted with CHCl₃. The combined extracts were washed with H₂O and brine, and then dried over MgSO₄. The solvent was evaporated in vacuo to give the crude **13a**.

The residue was dissolved in DMF (15 mL) without further purification. To this solution was added NaN₃ (0.78 g, 12 mmol), and the mixture was stirred at 70 °C for 17 h. After cooling to

room temperature, the mixture was poured into water and extracted with Et₂O. The combined extracts were washed with H₂O and brine, and then dried over MgSO₄. The solvent was evaporated in vacuo to yield **14a** (0.83 g, 92%) as a yellow oil: ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.33 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 4.07-4.15 (1H, m), 4.29-4.40 (2H, m), 7.17-7.22 (1H, m), 7.35 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.6 Hz), 7.41 (1H, dd, *J* = 4.0, 9.0 Hz), 8.00 (1H, d, *J* = 0.8 Hz); FAB-MS *m/z* 220 [(M+H)⁺].

1-[(2*S*)-2-Azidopropyl]-6-fluoro-1*H*-indazole (14b)

Compound **14b** was prepared from **12b** using a procedure similar to that described for **14a**, in 97% yield. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.33 (3H, d, *J* = 7.2 Hz), 4.08-4.16 (1H, m), 4.23-4.36 (2H, m), 6.92-6.97 (1H, m), 7.09-7.12 (1H, m), 7.67 (1H, dd, *J* = 5.6, 8.8 Hz), 8.01 (1H, d, *J* = 1.2 Hz); EI-MS *m/z* 219 [M⁺].

1-[(2*S*)-2-Azidopropyl]-6-methoxy-1*H*-indazole (14e)

Compound **14e** was prepared from **12e** using a procedure similar to that described for **14a**, in 80% yield. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.24 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 3.83 (3H, s), 4.06-4.19 (1H, m), 4.42-4.46 (2H, m), 6.77 (1H, dd, *J* = 2.1, 9.0 Hz), 7.18-7.21 (1H, m), 7.61 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.98 (1H, s); FAB-MS *m/z* 232 [(M+H)⁺]

1-[(2*S*)-2-Azidopropyl]-7-chloro-6-methoxy-1*H*-indazole (14f)

Compound **14f** was prepared from **12f** using a procedure similar to that described for **14a**, in 60% yield. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.23 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 3.95 (3H, s), 4.03-4.10 (1H, m), 4.73-4.76 (2H, m), 7.14 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.75 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.14 (1H, s); FAB-MS *m/z* 266 [(M+H)⁺]

1-[(2*S*)-2-Azidopropyl]-7-methyl-1*H*-furo[2,3-*g*]indazole (14h)

To a mixture of 60% NaH (213 mg, 5.34 mmol) and DMF (10 mL) was added **11h** (835 mg, 4.85 mmol) at 0 °C, and it was stirred at this temperature for 0.5 h. To the reaction mixture was added (*R*)-propylene oxide (0.41 mL, 5.82 mmol) at 0 °C, and it was stirred at room temperature for 70 h. The mixture was poured into water and extracted with AcOEt. The combined extracts were dried over MgSO₄ and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane = 1:3) to yield a mixture of **11h** and **12h** (700 mg).

This mixture was dissolved with CHCl₃ (25 mL). To the solution was added triethylamine (1.26 mL, 9.12 mmol) and MsCl (0.35 mL, 4.56 mmol) at 0 °C, and it was stirred at room temperature for 1 h. The mixture was poured into water and extracted with CHCl₃. The combined extracts were washed with H₂O and brine, and then dried over MgSO₄. The solvent was evaporated in vacuo to give the crude **13h** which was used for the next step without further purification.

The crude **13h** was dissolved in DMF (15 mL). To this solution was added NaN₃ (0.98 g, 15 mmol), and the mixture was stirred at 80 °C for 15 h. After cooling to room temperature, the mixture was poured into water and extracted with Et₂O. The combined extracts were washed with H₂O and brine, and then dried over MgSO₄. The solvent was evaporated in vacuo to yield the crude product, which was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane = 1:10) to give **14h** (510 mg, 41% from **11h**) as a colorless oil. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.30 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 2.52 (3H, s), 4.05-4.20 (1H, m), 4.50-4.75 (2H, m), 7.15 (1H, s), 7.36 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.57 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 8.15 (1H, s); FAB-MS *m/z* 256 [(M+H)⁺].

1-[(2*S*)-2-Azidopropyl]-7-ethyl-1*H*-furo[2,3-*g*]indazole (14i)

Compound **14i** was prepared from **12i** using a procedure similar to that described for **14a**, in

76% yield. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.31 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.37 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.85 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 4.05-4.22 (1H, m), 4.43-4.56 (2H, m), 6.64 (1H, s), 7.28 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.03 (1H, s); FAB-MS m/z 270 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

1-[(2S)-2-Azidopropyl]-3-methyl-1H-furo[2,3-g]indazole (14k)

Compound **14k** was prepared from **12k** using a procedure similar to that described for **14a**, in 68% yield. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.30 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.58 (3H, s), 4.07-4.20 (1H, m), 4.43 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 2.1$ Hz); FAB-MS m/z 256 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

1-[(2S)-2-Azidopropyl]-3-ethyl-1H-furo[2,3-g]indazole (14l)

Compound **14l** was prepared from **12l** using a procedure similar to that described for **14a**, in 81% yield. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.33 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.41 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.02 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 4.08-4.24 (1H, m), 4.48 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 0.9, 2.1$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 0.9, 8.7$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 2.1$ Hz); FAB-MS m/z 270 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

1-[(2S)-2-Azidopropyl]-3-propyl-1H-furo[2,3-g]indazole (14m)

Compound **14m** was prepared from **12m** using a procedure similar to that described for **14a**, in 81% yield. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.01 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.32 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.79-1.93 (2H, m), 2.97 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 4.09-4.20 (2H, m), 4.48 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 0.9, 2.4$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 0.9, 8.7$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 2.4$ Hz); FAB-MS m/z 284 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

1-[(2S)-2-Azidopropyl]-3-methoxy-1H-furo[2,3-g]indazole (14p)

Compound **14p** was prepared from **12p** using a procedure similar to that described for **14a**, in 88% yield. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.31 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 4.10 (3H, s), 4.11-4.60 (1H, m), 4.28-4.38 (1H, m), 6.99-7.03 (1H, m), 7.26 (1H, dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz), 7.50 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.70 (1H, d, *J* = 2.0 Hz); FAB-MS *m/z* 272 [(M+H)⁺].

1-[(2*S*)-2-Azidopropyl]-1*H*-thieno[2,3-*g*]indazole (14r)

Compound **14r** was prepared from **12r** using a procedure similar to that described for **14a**, in 88% yield. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.33 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 3.98-4.08 (1H, m), 4.10-4.24 (1H, m), 4.69-4.88 (2H, m), 7.70-7.78 (2H, m), 7.94 (1H, d, *J* = 5.4Hz), 8.06 (1H, d, *J* = 5.4Hz), 8.20 (1H, s); FAB-MS *m/z* 258 [(M+H)⁺].

1-[(2*S*)-2-Azidopropyl]-1*H*-[1,3]oxazolo[5,4-*g*]indazole (14s)

Compound **14s** was prepared from **12s** using a procedure similar to that described for **14a**, in 56% yield. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.27 (3H, d, *J* = 8.8 Hz), 4.24-4.32 (1H, m), 4.77-4.83 (2H, m), 7.61 (1H, d, *J* = 9.0Hz), 7.84 (1H, d, *J* = 9.0Hz), 8.29 (1H, s), 8.90 (1H,s); EI-MS *m/z* 242 [M⁺].

(2*S*)-1-(5-Fluoro-1*H*-indazol-1-yl)propan-2-amine (15a)

To a stirred suspension of LiAlH₄ (218 mg, 5.74 mmol) in THF (10 mL) was added a solution of **14a** (630 mg, 2.87 mmol) in THF (5 mL) at 0 °C, and it was stirred at room temperature for 1 h. The excess reagent was quenched by the addition of MeOH, followed by the addition of water (0.22 mL), 15% aqueous NaOH (0.22 mL), and water (0.66 mL). After stirring for 1 h, the resulting mixture was filtered through Celite and concentrated in vacuo to give the crude product, which was purified by column chromatography on silica gel (CHCl₃/MeOH = 10:1) to yield **15a** (393 mg; 72 %). This compound was subsequently

converted to its hydrochloride to yield a white solid (mp 185-186 °C). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.19 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.63-3.74 (1H, m), 4.54-4.75 (2H, m), 7.33-7.39 (1H, m), 7.58 (1H, dd, *J* = 2.0, 9.2 Hz), 7.86 (1H, dd, *J* = 4.4, 9.2 Hz), 8.15 (1H, s), 8.36 (3H, brs); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 157.2 (d, *J* = 236 Hz), 137.0, 133.6 (d, *J* = 6 Hz), 123.4 (d, *J* = 10 Hz), 115.7 (d, *J* = 28 Hz), 111.2 (d, *J* = 10 Hz), 104.8 (d, *J* = 24 Hz), 50.8, 46.7, 16.0; FAB-MS *m/z* 194 [(M+H)⁺]. Anal. calcd for C₁₀H₁₂N₃F·HCl: C, 52.29; H, 5.70; N, 18.29; Cl, 15.44; F, 8.27. Found: C, 52.18; H, 5.72; N, 18.27; Cl, 15.25; F, 8.41.

(2S)-1-(6-Fluoro-1H-indazol-1-yl)propan-2-amine (15b)

Compound **15b** was prepared from **14b** using a procedure similar to that described for **15a**, in 65% yield. This compound was subsequently converted to its hydrochloride to yield a white solid (mp 160-161 °C). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.21 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.43-3.47 (1H, m), 4.50-4.70 (2H, m), 7.04-7.09 (1H, m), 7.72 (1H, dd, *J* = 2.4, 9.8 Hz), 7.84 (1H, dd, *J* = 4.8, 9.0 Hz), 8.18 (1H, s), 8.34 (3H, brs); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 161.5 (d, *J* = 242 Hz), 140.3 (d, *J* = 13 Hz), 134.2, 122.8 (d, *J* = 11 Hz), 120.6, 110.3 (d, *J* = 26 Hz), 95.5 (d, *J* = 27 Hz), 50.7, 46.6, 16.0; EI-MS *m/z* 193 [M⁺]. Anal. calcd for C₁₀H₁₂N₃F·HCl: C, 52.29; H, 5.70; N, 18.29; Cl, 15.44; F, 8.27. Found: C, 52.46; H, 5.68; N, 18.11; Cl, 15.36; F, 8.47.

(2S)-1-(5,6-Dichloro-1H-indazol-1-yl)propan-2-amine (15c)

To a solution of **12c** (468 mg, 1.91 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) were added triethylamine (1.06 mL, 7.64 mmol) and MsCl (438 mg, 3.82 mmol) at 0 °C, and it was stirred at room temperature for 0.5 h. The mixture was poured into water and extracted with AcOEt. The combined extracts were washed with H₂O and brine, and then dried over MgSO₄. The solvent was evaporated in vacuo to give the crude **13c** which was used for the next step without further purification.

The crude **13c** was dissolved in DMF (10 mL), to which NaN₃ (373 g, 5.73 mmol) was added. This mixture was then stirred at 80 °C for 8 h. After cooling to room temperature, the mixture was poured into water and extracted with AcOEt. The combined extracts were washed with H₂O and brine, and then dried over MgSO₄. After removal of the solvent to give the crude **14c** which was used for the next step without further purification.

To a stirred suspension of LiAlH₄ (144 mg, 3.82 mmol) in THF (5 mL) was added a solution of the crude **14c** in THF (10 mL) at 0 °C, and it was stirred at room temperature for 0.5 h. The excess reagent was quenched by the addition of MeOH, followed by the addition of water (0.15 mL), 15% aqueous NaOH (0.15 mL), and additional water (0.45 mL). After stirring for 0.5 h, the mixture was filtered through Celite, and then concentrated in vacuo to yield the crude product, which was purified by column chromatography on silica gel (CHCl₃/MeOH/sat.NH₃ aq. = 10:1:0.1) to yield **15c** (393 mg; 85% from **12c**). This compound was subsequently converted to its fumarate to yield a white solid (mp 157-160 °C). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.12 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 3.50-3.61 (1H, m), 4.42-4.59 (2H, m), 6.49 (2H, s), 8.11 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.21 (1H, s); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 167.7, 138.7, 135.0, 133.3, 129.3, 123.3, 123.0, 122.0, 111.7, 52.3, 46.5, 17.2; FAB-MS *m/z* 244 [(M+H)⁺]. Anal. calcd for C₁₀H₁₁N₃Cl₂· C₄H₄O₄: C, 46.68; H, 4.20; N, 11.67; Cl, 19.69. Found: C, 47.12; H, 4.05; N, 11.71; Cl, 18.17.

(2S)-1-(6,7-Dichloro-1H-indazol-1-yl)propan-2-amine (15d)

Compound **15d** was prepared from **11d** using a procedure similar to that described for **15c**, in 57% yield. This compound was subsequently converted to its hemifumarate to yield a white solid (mp 183-185 °C). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.01 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.50-3.61 (1H, m), 4.58-4.73 (2H, m) 7.37 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.80 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.25 (1H, s); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 167.7, 136.1, 135.1, 134.1, 130.6, 125.1, 122.7, 121.0, 113.2, 56.0, 47.7, 18.8;

FAB-MS m/z 244 $[(M+H)^+]$. Anal. calcd for $C_{10}H_{11}N_3Cl_2 \cdot 0.5C_4H_4O_4$: C, 47.70; H, 4.34; N, 13.91; Cl, 23.27. Found: C, 47.82; H, 4.15; N, 13.93; Cl, 23.27.

(2S)-1-(6-Methoxy-1H-indazol-1-yl)propan-2-amine (15e)

Compound **15e** was prepared from **14e** using a procedure similar to that described for **15a**, in 86% yield. This compound was subsequently converted to its fumarate to yield a white solid (mp 138-139 °C). 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.12 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.55-3.66 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.43 (1H, dd, $J = 6.8, 14$ Hz), 4.55 (1H, dd, $J = 6.0, 14$ Hz), 6.48 (2H, s), 6.77 (1H, dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz), 7.23-7.25 (1H, m), 7.62 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.99 (1H, s); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 167.7, 159.0, 141.2, 135.0, 133.4, 121.5, 118.0, 112.6, 90.9, 53.4, 51.6, 46.5, 17.2; FAB-MS m/z 206 $[(M+H)^+]$. Anal. calcd for $C_{11}H_{15}N_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.1H_2O$: C, 55.76; H, 5.99; N, 13.00. Found: C, 55.76; H, 5.90; N, 12.96.

(2S)-1-(7-Chloro-6-methoxy-1H-indazol-1-yl)propan-2-amine (15f)

To a solution of **14f** (260 mg, 0.98 mmol) in THF (20 mL) was added PPh_3 (308 mg, 1.18 mmol) at room temperature, and it was stirred at 50 °C for 5 h. To the mixture was added H_2O (0.5 mL), and it was stirred at 50 °C for 15 h. The resulting mixture was concentrated in vacuo to give the crude product, which was purified by column chromatography on silica gel ($CHCl_3/MeOH/sat.NH_3$ aq. = 30:1:0.1) to yield **15f** (222 mg; 95%). This compound was subsequently converted to its fumarate to yield a white solid (mp 166-168 °C). 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.04 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.51-3.61 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.68-4.78 (2H, m), 6.47 (2H, s), 7.14 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.13 (1H, s); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 167.3, 154.2, 136.5, 135.0, 134.1, 121.1, 120.5, 108.8, 101.2, 57.1, 54.2, 47.5, 17.4; FAB-MS m/z 240 $[(M+H)^+]$. Anal. calcd for $C_{11}H_{14}N_3OCl \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.4H_2O$: C, 49.63; H, 5.22; N, 11.58; Cl, 9.77. Found: C, 49.48; H, 4.97; N, 11.54; Cl, 9.73.

(2S)-1-(1H-Furo[2,3-g]indazol-1-yl)propan-2-amine (15g)

Compound **15g** was prepared from **12g** using a procedure similar to that described for **15c**, in 47% yield. This compound was subsequently converted to its dihydrochloride to yield a white solid (mp 209-210 °C). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.11 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 3.65-3.78 (1H, m), 4.75-4.96 (2H, m), 7.48 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.69 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.84 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.17 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.57 (3H, brs); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 154.0, 145.2, 134.9, 133.8, 120.0, 117.1, 109.6, 107.0, 104.4, 51.6, 46.6, 15.7; FAB-MS *m/z* 216 [(M+H)⁺]. Anal. calcd for C₁₂H₁₃N₃O·2HCl·0.1C₂H₆O: C, 50.05; H, 5.37; N, 14.35; Cl, 24.22. Found: C, 50.06; H, 5.39; N, 14.28; Cl, 23.99.

(2S)-1-(7-Methyl-1H-furo[2,3-g]indazol-1-yl)propan-2-amine (15h)

Compound **15h** was prepared from **14h** using a procedure similar to that described for **15f**, in 98% yield. This compound was subsequently converted to its fumarate to yield a white solid (mp 191-197 °C). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.05 (3H, d, *J* = 6.0 Hz), 2.52 (3H, s), 3.54-3.66 (1H, m), 4.55-4.63 (1H, m), 4.62-4.68 (1H, m), 6.51 (2H, s), 7.26 (1H, s), 7.37 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.57 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.14 (1H, s); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 167.6, 154.3, 153.3, 135.0, 134.3, 133.3, 119.5, 115.8, 110.9, 106.5, 100.4, 53.2, 46.6, 17.0, 13.7; FAB-MS *m/z* 230 [(M+H)⁺]. Anal. calcd for C₁₃H₁₅N₃O·C₄H₄O₄·0.1H₂O: C, 58.82; H, 5.57; N, 12.10. Found: C, 58.62; H, 5.57; N, 12.20.

(2S)-1-(7-Ethyl-1H-furo[2,3-g]indazol-1-yl)propan-2-amine (15i)

Compound **15i** was prepared from **14i** using a procedure similar to that described for **15a**, in 89% yield. This compound was subsequently converted to its fumarate to yield a white solid (mp 191-193 °C). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.05 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.33 (3H, t, *J* = 8.0 Hz),

2.86 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 3.55-3.68 (1H, m), 4.61 (1H, dd, $J = 8.0, 14$ Hz), 4.76 (1H, dd, $J = 6.0, 14$ Hz), 6.50 (2H, s), 7.28 (1H, s), 7.38 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.15 (1H, s); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 167.7, 159.7, 153.3, 135.0, 134.4, 133.5, 119.5, 115.8, 110.7, 106.6, 99.0, 53.1, 46.6, 21.1, 17.0, 11.8; FAB-MS m/z 244 [(M+H) $^+$]. Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 60.16; H, 5.89; N, 11.69. Found: C, 60.13; H, 5.83; N, 12.60.

(2S)-1-(7-Isopropyl-1H-furo[2,3-g]indazol-1-yl)propan-2-amine (15j)

Compound **15j** was prepared from **11j** using a procedure similar to that described for **15q**, in 17% yield. This compound was subsequently converted to its dihydrochloride to yield a white solid (mp 243-249 °C). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.10 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.37 (3H, d, $J = 7.6$ Hz), 3.10-3.22 (1H, m), 3.61-3.79 (1H, m), 4.77 (1H, dd, $J = 8.8, 14$ Hz), 4.92 (1H, dd, $J = 6.4, 14$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.52 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.44 (1H, s), 8.68 (1H, brs), 10.29 (1H, brs); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 158.3, 153.3, 134.7, 133.5, 119.6, 115.9, 110.7, 106.7, 99.9, 51.5, 46.7, 29.7, 20.6, 15.7, 13.5; FAB-MS m/z 258 [(M+H) $^+$]. Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$: C, 53.67; H, 6.49; N, 12.52; Cl, 21.12. Found: C, 53.96; H, 6.36; N, 12.50; Cl, 20.93.

(2S)-1-(3-Methyl-1H-furo[2,3-g]indazol-1-yl)propan-2-amine (15k)

Compound **15k** was prepared from **14k** using a procedure similar to that described for **15f**, in 84% yield. This compound was subsequently converted to its fumarate to yield a white solid (mp 172-174 °C) ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.07 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.17 (3H, s), 3.56-3.68 (1H, m), 4.54-4.63 (1H, m), 4.65-4.75 (1H, m), 6.50 (2H, s), 7.42 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.62-7.63 (1H, m), 8.12 (1H, d, $J = 2.0$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 166.9, 154.1, 144.9, 142.1, 134.6, 134.4, 118.7, 116.5, 109.7, 105.9, 104.4, 53.6, 46.9, 17.6, 11.6; FAB-MS m/z 230 [(M+H) $^+$]. Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 56.19; H,

5.82; N, 11.56. Found: C, 56.39; H, 5.81; N, 11.36.

(2S)-1-(3-Ethyl-1H-furo[2,3-g]indazol-1-yl)propan-2-amine (15l)

Compound **15l** was prepared from **14l** using a procedure similar to that described for **15f**, in 61% yield. This compound was subsequently converted to its dihydrochloride to yield a white solid [mp >195 °C (dec.)]. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.12 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.34 (3H, t, *J* = 8.0 Hz), 2.97 (2H, q, *J* = 8.0 Hz), 3.62-3.75 (1H, m), 4.66-4.74 (1H, m), 4.78-4.86 (1H, m), 6.79 (2H, brs), 7.43 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.66 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.78-7.79 (1H, m), 8.14 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.52 (3H, brs); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 154.2, 147.9, 145.1, 134.6, 117.9, 116.5, 109.7, 106.1, 104.4, 51.3, 46.7, 19.7, 15.7, 13.3; FAB-MS *m/z* 244 [(M+H)⁺]. Anal. calcd for C₁₄H₁₇N₃O · 1.9HCl · 0.8H₂O: C, 51.42; H, 6.32; N, 12.85; Cl, 20.60. Found: C, 51.50; H, 6.34; N, 12.74; Cl, 20.65.

(2S)-1-(3-Propyl-1H-furo[2,3-g]indazol-1-yl)propan-2-amine (15m)

Compound **15m** was prepared from **14m** using a procedure similar to that described for **15f**, in 48% yield. This compound was subsequently converted to its dihydrochloride to yield a white solid (mp 191-193 °C). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 0.95 (3H, d, *J* = 8.7 Hz), 1.11 (3H, t, *J* = 6.4 Hz), 1.73-1.82 (2H, m), 2.92 (2H, t, *J* = 8.7 Hz), 3.62-3.75 (1H, m), 4.65-4.73 (1H, m), 4.78-4.85 (1H, m), 5.74 (2H, brs), 7.43 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.65 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.74-7.77 (1H, m), 8.15 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 8.47 (3H, brs); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 154.1, 146.6, 145.1, 134.5, 118.3, 116.5, 109.6, 106.1, 104.3, 51.4, 46.7, 28.2, 22.0, 15.7, 13.8; FAB-MS *m/z* 258 [(M+H)⁺]. Anal. calcd for C₁₅H₁₉N₃O · 1.8HCl · 0.8H₂O: C, 53.40; H, 6.69; N, 12.46; Cl, 18.92. Found: C, 53.19; H, 6.58; N, 12.49; Cl, 18.78.

(2S)-1-(7-Ethyl-3-methyl-1H-furo[2,3-g]indazol-1-yl)propan-2-amine (15n)

Compound **15n** was prepared from **11n** using a procedure similar to that described for **15q**, in 42% yield. This compound was subsequently converted to its hydrochloride to yield a white solid [mp >245 °C (dec.)]. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.12 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.34 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.51 (3H, s), 2.87 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 3.60-3.75 (1H, m), 4.63 (1H, dd, *J* = 7.9, 14 Hz), 4.74 (1H, dd, *J* = 5.7, 14 Hz), 7.31-7.39 (2H, m), 7.53 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.39 (3H, brs); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 159.7, 153.5, 142.5, 134.3, 118.7, 115.3, 110.6, 105.8, 99.0, 51.3, 46.8, 21.1, 15.7, 11.8, 11.7; FAB-MS *m/z* 258 [(M+H)⁺]. Anal. calcd for C₁₅H₁₉N₃O·1.05HCl·0.2H₂O: C, 60.21; H, 6.89; N, 14.04; Cl, 12.44. Found: C, 60.29; H, 6.84; N, 14.03; Cl, 12.34.

(2S)-1-(3,7-Diethyl-1*H*-furo[2,3-*g*]indazol-1-yl)propan-2-amine (15o)

Compound **15o** was prepared from **11o** using a procedure similar to that described for **15q**, in 33% yield. This compound was subsequently converted to its hydrochloride to yield a white solid [mp >215 °C (dec.)]. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.12 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.33 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.35 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.87 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 2.94 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 3.60-3.76 (1H, m), 4.65 (1H, dd, *J* = 8.3, 14 Hz), 4.78 (1H, dd, *J* = 5.7, 14 Hz), 7.32-7.40 (2H, m), 7.55 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.46 (3H, brs); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 159.7, 153.5, 147.8, 134.4, 117.8, 115.3, 110.7, 105.8, 98.9, 51.3, 46.8, 21.1, 19.7, 15.8, 13.3, 11.8; FAB-MS *m/z* 272 [(M+H)⁺]. Anal. calcd for C₁₆H₂₁N₃O·HCl·0.3H₂O: C, 61.35; H, 7.27; N, 13.42; Cl, 11.32. Found: C, 61.21; H, 7.14; N, 13.30; Cl, 11.41.

(2S)-1-(3-Methoxy-1*H*-furo[2,3-*g*]indazol-1-yl)propan-2-amine (15p)

Compound **15p** was prepared from **14p** using a procedure similar to that described for **15f**, in 64% yield. This compound was subsequently converted to its fumarate to yield a white solid (mp 160-162 °C). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.13 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.60-3.71 (3H, m),

4.04 (1H, s), 4.53 (1H, dd, $J = 8.0, 14$ Hz), 4.63 (1H, dd, $J = 6.0, 14$ Hz), 6.55 (2H, s), 7.36 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 2.0$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 166.5, 156.8, 154.9, 145.2, 135.8, 134.3, 115.5, 109.7, 107.3, 105.8, 104.5, 56.1, 51.8, 46.8, 16.1; FAB-MS m/z 246 [(M+H) $^+$]. Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$: C, 53.32; H, 5.63; N, 10.97;. Found: C, 53.25; H, 5.39; N, 10.74.

(2S)-1-(7-Ethyl-3-methoxy-1H-furo[2,3-g]indazol-1-yl)propan-2-amine (15q)

To a solution of **11q** (295 mg, 1.36 mmol) in DMSO (10 mL) were added (2S)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl 4-methylbenzenesulfonate (674 mg, 2.04 mmol) and Cs_2CO_3 (889 mg, 2.72 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred at 60 °C for 7 h. After cooling to room temperature, the mixture was poured into ice-water and extracted with AcOEt. The organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , and evaporated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane = 1:5) to yield **16q**.

To a solution of **16q** in AcOEt (5 mL) was added 4 M HCl-AcOEt (5 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred for 2 h at room temperature. After removal of the solvent, to the residue was added saturated aqueous NaHCO_3 and extracted with CHCl_3 . The extracts were dried over MgSO_4 and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{sat.NH}_3 \text{ aq} = 30:1:0.1$) to yield **15q** (201 mg, 66%). This compound was subsequently converted to its fumarate to yield a white solid (mp 202-205 °C). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.09 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.32 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.85 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.50-3.66 (1H, m), 4.02 (1H, s), 4.43 (1H, dd, $J = 7.6, 14$ Hz), 4.55 (1H, dd, $J = 6.0, 14$ Hz), 6.50 (2H, s), 7.21 (1H, s), 7.27 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 8.8$ Hz); FAB-MS m/z 274 [(M+H) $^+$]; ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 167.2, 159.6, 156.4, 154.1, 135.4, 114.2, 110.6, 107.0, 105.2, 99.0, 55.9, 53.4, 46.8, 21.1, 17.5, 11.8; Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 58.60;

H, 5.95; N, 10.79;. Found: C, 58.44; H, 5.86; N, 10.79.

(2S)-1-(1H-Thieno[2,3-g]indazol-1-yl)propan-2-amine (15r)

Compound **15r** was prepared from **14r** using a procedure similar to that described for **15f**, in 71% yield. This compound was subsequently converted to its fumarate to yield a white solid (mp 179-181 °C). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.05 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.50-3.66 (1H, m), 4.65-4.80 (2H, m), 6.49 (2H, s), 7.69-7.79 (2H, m), 7.95 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 8.13 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 8.19 (1H, s); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 167.5, 139.1, 134.8 (x 2), 134.0, 127.0, 122.6, 120.9, 120.7, 117.3, 116.0, 54.1, 46.6, 17.3; FAB-MS *m/z* 232 [(M+H)⁺]. Anal. calcd for C₁₂H₁₃N₃S· 1.1C₄H₄O₄· 0.25H₂O: C, 54.19; H, 4.96; N, 11.56; S, 8.82. Found: C, 53.95; H, 4.67; N, 11.54; S, 8.82.

(2S)-1-(1H-[1,3]Oxazolo[5,4-g]indazol-1-yl)propan-2-amine (15s)

Compound **15s** was prepared from **14s** using a procedure similar to that described for **15f**, in 78% yield. This compound was subsequently converted to its fumarate to yield a white solid (mp 160-162 °C). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.09 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.74-3.86 (1H, m), 4.78-4.86 (2H, m), 6.49 (2H, s), 7.61 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.84 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.29 (1H, s), 8.91 (1H, s); FAB-MS *m/z* 217 [(M+H)⁺]. Anal. calcd for C₁₁H₁₂N₄O· 1.2C₄H₄O₄· 0.1H₂O: C, 53.11; H, 4.80; N, 15.68. Found: C, 53.10; H, 5.16; N, 15.51.

4,5-Dichloro-2-methylaniline (17c)

To a mixture of 3,4-dichlorotoluene **18** (16.1 g, 100 mmol) and conc. H₂SO₄ (160 mL) was added portionwise KNO₃ (7.0 g, 126 mmol) at 5 °C, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. After cooling to 0 °C, the mixture was poured into ice-water. The resulting precipitate was collected with filtration and dried in vacuo to yield an orange solid.

This orange solid was dissolved in Et₂O, washed with brine and dried over MgSO₄. After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane = 1:100) to yield 3,4-dichloro-6-nitrotoluene (17.8 g, 86 %) as a slightly yellow solid.

To a mixture of 3,4-dichloro-6-nitrotoluene (9.20 g, 44.7 mmol), conc. HCl (40 mL) and EtOH (40 mL) was added a solution of SnCl₂·2H₂O (50 g, 222 mmol) in conc. HCl (40 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 17 h. The reaction was quenched with aqueous NaOH solution and extracted with CHCl₃. The combined extracts were washed with H₂O and brine, dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo to yield **17c** (7.0 g, 88%) as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.10 (3H, s), 3.63 (2H, brs), 6.73 (1H, s), 7.09 (1H, s); EI-MS *m/z* 175 [M⁺].

5,6-Dichloro-2-methylaniline (17d)

To a mixture of **21** (6.55 g, 25.2 mmol) and ethylene glycol (200 mL) was added KOH (7.0 g, 126 mmol), and the resulting mixture was heated at 170 °C for 7 h. After cooling to room temperature, the mixture was poured into water and extracted with AcOEt. The combined extracts were washed with H₂O and brine, and then dried over MgSO₄. After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/toluene = 1:10) to yield **17d** (4.23 g, 95%) as pale yellow oil. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.12 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.70 (3H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.93 (1H, d, *J* = 8.0 Hz); EI-MS *m/z* 175 [M⁺].

***N*-(2,3-Dichlorophenyl)-2,2-dimethylpropanamide (20)**

To a mixture of 2,3-dichloroaniline **19** (25.0 g, 154 mmol) and K₂CO₃ (44 g, 318 mmol) in acetone (600 mL) was added pivaloyl chloride (19.5g, 162 mmol), and the resulting mixture was refluxed for 8 h. The mixture was cooled to room temperature and then filtered through

Celite. The filtrate was concentrated in vacuo and diluted with AcOEt. This solution was washed with 1 M aqueous HCl, H₂O, and brine, and then dried over MgSO₄. After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane = 3:1) to yield **20** (13.6 g, 37%) as a white solid. ¹H NMR (DMSO-*d*₃) δ 1.24 (9H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 8.4 Hz), 7.46 (1H, dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz), 7.50 (1H, dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz), 9.16 (1H, s); FAB-MS *m/z* 246 [(M+H)⁺].

***N*-(2,3-Dichloro-6-methylphenyl)-2,2-dimethylpropanamide (21)**

To a mixture of **20** (10.22 g, 38.7 mmol) and TMEDA (3.15 mL, 27.1 mmol) in *t*-BuOMe (100 mL) was added BuLi (62 mL, 1.55 M in hexane) over 20 min at -20 °C. After stirring at this temperature for 1 h, a solution of MeI (4.82 mL, 77.4 mmol) in *t*-BuOMe (10 mL) was added over 1 h at -20 °C. The reaction was quenched with ice-water and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined extracts were washed with H₂O and brine, dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo to give the crude product. This was then washed with *i*-Pr₂O to yield **21** (5.92 g, 59%) as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.37 (9H, s), 2.20 (3H, s), 7.08 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.15-7.23 (1H, m), 7.27 (1H, d, *J* = 8.7 Hz); FAB-MS *m/z* 260 [(M+H)⁺].

1*H*-Indazol-6-ol (23)

To a mixture of **22** (2.13 g, 16.0 mmol), H₂SO₄ (16 mL), and H₂O (20 mL) was added dropwise a solution of NaNO₂ (1.21 g, 17.5 mmol) in H₂O (5 mL) at 0 °C. After stirring at this temperature for 0.5 h, the mixture was cautiously poured into boiling 10 M aqueous H₂SO₄ (70 mL). After boiling for 10 min, and the mixture was diluted with water and cooled to room temperature. The resulting solution was extracted with AcOEt and the combined extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo to give 1.78 g of crude

product as brown solid. This crude product was recrystallized from *i*-PrOH-Et₂O to yield **23** (885 mg, 41%) as a brown solid. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 6.40 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz), 6.75-6.78 (1H, m), 7.52 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.86 (1H, s), 9.52 (1H, s), 13.42 (1H, brs); FAB-MS *m/z* 135 [(M+H)⁺].

7-Chloro-1*H*-indazol-6-ol (24)

To a solution of **23** (2.50 g, 18.7 mmol) in dioxane (100 mL) was added NCS (2.74 g, 20.5 mmol), and the resulting mixture was heated at 60 °C for 12 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo, and the residue was purified by column chromatography on silica gel (CHCl₃/MeOH = 30:1) to yield **24** (1.70 g, 54 %) as a white solid. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 6.84 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.51 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.97-7.99 (1H, m), 10.25 (1H, s), 13.08 (1H, brs); FAB-MS *m/z* 168 [(M+H)⁺].

6,7-Dihydro-1-benzofuran-4(5*H*)-one (26a)

To a mixture of chloroacetaldehyde (40 mL, 40% in water) and NaHCO₃ (20 g, 240 mmol) in H₂O (160 mL) was added a solution of 1,3-cyclohexanedione **25** (22.4 g, 200 mmol) in H₂O (230 mL) dropwise at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 70 h. Following the addition of AcOEt (200 mL), to the mixture was added H₂SO₄ in order to adjust the pH of the aqueous layer to 1. After 1 h, the mixture was extracted with AcOEt. The combined extracts were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo, and the residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane = 1:4) to yield **26a** (16.4 g, 60%) as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.12-2.20 (2H, m), 2.57 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 2.78 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 6.42 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 7.56 (1H, d, *J* = 1.5 Hz); EI-MS *m/z* 136 [M⁺].

2-Methyl-6,7-dihydro-1-benzofuran-4(5*H*)-one (26b)

To a solution of **25** (10.0 g, 89.2 mmol) in H₂O (45 mL) was added a solution of Triton B (37.9 mL, 40% in MeOH), followed by the addition of 2,3-dibromopropene (21.4 g, 107 mmol). This reaction mixture was stirred at room temperature for 6 days, and then diluted with water, followed by extraction with AcOEt. The combined extracts were washed with H₂O and brine, dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by crystallization from *i*-Pr₂O to yield 2-(2-bromoprop-2-en-1-yl)cyclohexane-1,3-dione (10.5 g, 48%) as a white solid.

HCO₂H (300 mL) and HClO₄ (30 mL) were added to this product, and then the solution was stirred at 80 °C for 4 h. After cooling and removal of the solvent, to the residue was added H₂O, after which it was extracted with Et₂O. The combined extracts were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane = 1:5) to yield **26b** (4.70 g, 70 %) as pale yellow oil. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.02-2.09 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.34-2.38 (2H, m), 2.82 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 6.25 (1H, d, *J* = 1.6 Hz); FAB-MS *m/z* 151 [(M+H)⁺].

2-Ethyl-6,7-dihydro-1-benzofuran-4(5H)-one (26c)

To a mixture of 1-bromobutan-2-one (25.0 g, 166 mmol) and NaHCO₃ (55.8 g, 332 mmol) in MeOH (250 mL) and H₂O (500 mL), was added a solution of 1,3-cyclohexanedione **25** (37.1 g, 332 mmol) in H₂O (500 mL) dropwise at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 65 h. Subsequently, 1 M aqueous HCl (500 mL) was added and the crude mixture was extracted with AcOEt. The combined extracts were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. To the crude residue was added H₂SO₄ (150 mL) dropwise at -20 °C. After stirring at room temperature for 15 min, the mixture was poured onto ice and extracted with AcOEt. The extracts were washed with water, saturated aqueous NaHCO₃, and brine. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was purified by

column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane = 1:4) to yield **26c** (13.6 g, 50%) as pale yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.23 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.10-2.21 (2H, m), 2.43-2.51 (2H, m), 2.63 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 2.83 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 6.25 (1H, s). IR (neat) ν 2971, 2940, 2879, 1677, 1581, 1455, 1363, 1218, 1122, 1058, 1002, 933, 892, 813, 732. FAB-MS m/z 165 $[(\text{M}+\text{H})^+]$. HR-MS calcd for ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2 + \text{H}$) 165.0916, found 165.0921.

4,5-Dihydro-1*H*-furo[2,3-*g*]indazole (**27a**)

To a suspension of *t*-BuOK (16.5 g, 146 mmol) in THF (200 mL) was added a solution of **26a** (10 g, 73 mmol) and HCO_2Et (23.7 mL, 292 mmol) in THF (150 mL) dropwise at 0 °C, and the resulting mixture was stirred at this temperature for 2 h. To the reaction mixture was added hydrazine monohydrate (3.9 mL, 81 mmol) and 1 M aqueous HCl (150 mL) at 0 °C, and it was stirred for 20 h at room temperature. The reaction mixture was extracted with AcOEt, washed with brine, and dried over MgSO_4 . After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 30:1$) to yield **27a** (8.51 g, 73%) as a yellow solid. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.84-2.86 (4H, m), 6.63 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.43 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J = 1.8$ Hz); EI-MS m/z 160 $[\text{M}^+]$.

7-Methyl-4,5-dihydro-1*H*-furo[2,3-*g*]indazole (**27b**)

Compound **27b** was prepared from **26b** using a procedure similar to that described for **27a** (59%). $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.27 (3H, s), 2.77-2.83 (4H, m), 6.23 (1H, s), 7.40 (1H, s), 12.20 (1H, brs); FAB-MS m/z 175 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

7-Ethyl-4,5-dihydro-1*H*-furo[2,3-*g*]indazole (**27c**)

To a suspension of *t*-BuOK (35.3 g, 314 mmol) in THF (400 mL) was added a solution of **26c** (25.8 g, 157 mmol) and HCO_2Et (50.6 mL, 628 mmol) in THF (300 mL) dropwise at 0 °C.

The mixture was then stirred at this temperature for an additional 1.5 h. Subsequently, 1 M aqueous HCl (350 mL) was added, and the crude mixture was extracted with AcOEt. The combined extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo. Without further purification the residue was dissolved in EtOH (600 mL). This solution was added dropwise to a solution of hydrazine monohydrate (9.08 mL, 187 mmol) in EtOH (600 mL) over a period of 1 h and then stirred at room temperature for an additional 17 h. After removal of the solvent, the residue was diluted with AcOEt and washed with brine. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane = 1:4) to yield **27c** (23.5 g, 80%) as a pale yellow solid. mp 96 – 98 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.66 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 2.88-2.94 (4H, m), 6.27 (1H, s), 7.27 (1H, s); FAB-MS *m/z* 189 [(M+H)⁺]. IR (KBr) ν 3162, 3110, 3048, 2967, 2931, 2842, 1629, 1577, 1448, 1388, 1332, 1241, 1189, 1101, 1051, 1002, 933, 802. *Anal* Calcd for C₁₁H₁₂N₂O: C, 70.19; H, 6.43; N, 14.88. Found: C, 70.01; H, 6.58; N, 14.92.

1-(4,5-Dihydro-1*H*-furo[2,3-*g*]indazol-7-yl)ethanone (28)

To a solution of **27a** (5.0 g, 31.2 mmol) in AcOH (5 mL) was added TFAA (26.2 g, 125 mmol) at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature for 4 h, and then concentrated in vacuo. The residue was diluted with 15 % aqueous NaOH and extracted with AcOEt. The combined extracts were washed with H₂O and brine, dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CHCl₃/MeOH = 100:1 to 10:1), and then was washed with hot ethanol to yield **28** (1.74 g, 28%) as a pale yellow solid. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.42 (3H, s), 2.85-3.02 (4H, m), 7.51 (1H, s), 7.61 (1H, s); FAB-MS *m/z* 203 [(M+H)⁺].

3-Methyl-4,5-dihydro-1*H*-furo[2,3-*g*]indazole (29a)

To a suspension of 35% KH (1.35 g, 11.8 mmol) and 60% NaH (9.12 g, 228 mmol) in DME (300 mL) was added a solution of **26a** (6.20 g, 45.6 mmol) in DME (300 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at this temperature for 0.5 h, followed by addition of AcOEt (13.4 mL, 137 mmol). The resulting mixture was refluxed for 3 h. After cooling, it was diluted with AcOEt, and then washed with saturated aqueous NH₄Cl, water, and brine. The combined extracts were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane = 1:10) to yield a pale yellow oil. To this compound were added EtOH (50 mL) and hydrazine monohydrate (3.60 mL, 74 mmol), and it was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo, diluted with AcOEt, washed with H₂O and brine, and then dried over MgSO₄. After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane = 1:5) to yield **29a** (2.32 g, 29%) as a yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.23 (3H, s), 2.77-2.84 (2H, m), 2.89-2.97 (2H, m), 6.66 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.31-7.34 (1H, m); FAB-MS *m/z* 175 [(M+H)⁺].

3-Ethyl-4,5-dihydro-1*H*-furo[2,3-*g*]indazole (29b)

To a suspension of 35% KH (420 mg, 3.67 mmol) and 60% NaH (7.36 g, 184 mmol) in DME (200 mL) was added a solution of **26a** (5.0 g, 36.7 mmol) in DME (30 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at this temperature for 0.5 h, followed by the addition of ethyl propionate (12.7 mL, 111 mmol). The resulting mixture was refluxed for 1 h. After cooling, it was diluted with AcOEt, washed with saturated aqueous NH₄Cl, water, and brine. The combined extracts were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane = 1:7) to yield a yellow oil. To this compound were added EtOH (50 mL) and hydrazine monohydrate (5.10 mL, 104

mmol), and it was stirred for 2 h at room temperature. The reaction mixture was concentrated in vacuo, diluted with AcOEt, washed with H₂O and brine, and then dried over MgSO₄. After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane = 1:3) to yield **29b** (5.85 g, 85%) as a yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (3H, t, *J* = 7.8 Hz), 2.63 (2H, q, *J* = 7.8 Hz), 2.80-2.96 (4H, m), 6.66 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.32 (1H, d, *J* = 2.4 Hz); FAB-MS *m/z* 189 [(M+H)⁺].

3-Propyl-4,5-dihydro-1*H*-furo[2,3-*g*]indazole (29c)

To a suspension of 35% KH (420 mg, 3.67 mmol) and 60% NaH (7.36 g, 184 mmol) in DME (200 mL) was added a solution of **26a** (5.0 g, 36.7 mmol) in DME (30 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at this temperature for 0.5 h, followed by addition of ethyl butyrate (14.5 mL, 111 mmol). The resulting mixture was refluxed for 2 h. After cooling, it was diluted with AcOEt, washed with saturated aqueous NH₄Cl, water and brine. The combined extracts were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane = 1:4) to yield a yellow oil. To this compound were added EtOH (50 mL) and hydrazine monohydrate (7.13 mL, 147 mmol), and it was stirred for 12 h at room temperature. The reaction mixture was concentrated in vacuo, diluted with AcOEt, washed with H₂O and brine, and then dried over MgSO₄. After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane = 1:4) to yield **29c** (6.30 g, 85%) as a yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.94 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.58-1.70 (2H, m), 2.57 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.79-2.96 (4H, m), 6.58-6.62 (1H, m), 7.33 (1H, d, *J* = 2.1 Hz); FAB-MS *m/z* 203 [(M+H)⁺].

7-Ethyl-3-methyl-4,5-dihydro-1*H*-furo[2,3-*g*]indazole (29d)

Compound **29d** was prepared from **26c** using a procedure similar to that described for **29a**,

in 16% yield as a yellow solid. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.24 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.25 (3H, s), 2.65 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.75-2.94 (4H, m), 6.26 (1H, s), 8.53 (1H, brs); FAB-MS m/z 203 [(M+H) $^+$].

3,7-Diethyl-4,5-dihydro-1*H*-furo[2,3-*g*]indazole (29e)

Compound **29e** was prepared from **26c** using a procedure similar to that described for **29b**, in 14% yield as a yellow solid. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.24 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.60-2.70 (4H, m), 2.78-2.94 (4H, m), 6.25 (1H, s), 8.59 (1H, brs); FAB-MS m/z 217 [(M+H) $^+$].

Ethyl 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofuran-5-carboxylate (30a)

To a solution of KHMDS (11.0 g, 55.1 mmol) in THF (100 mL) was added dropwise a solution of **26a** (3.00 g, 22.0 mmol) and THF (50 mL) at -40 $^\circ\text{C}$, and it was stirred for 10 min. To the reaction mixture was added dropwise ethyl chloroformate (2.32 mL, 24.2 mmol) at -40 $^\circ\text{C}$. It was stirred at this temperature for 0.5 h, and then at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into ice-water, added 1 M HCl (200 mL), and then extracted with AcOEt. The combined extracts were dried over MgSO_4 and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/toluene = 1:10) to yield **30a** (3.88 g, 85%) as a pale yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.28 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.14-2.62 (2H, m), 2.81-3.14 (2H, m), 3.45-3.53 (1H, m), 4.22 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 2.1$ Hz); FAB-MS m/z 209 [(M+H) $^+$].

Ethyl 2-ethyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofuran-5-carboxylate (30b)

Compound **30b** was prepared from **26c** using a procedure similar to that described for **30a**, in 37% yield. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.23 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.28 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.29-2.38

(1H, m), 2.49-2.58 (1H, m), 2.63 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.79-2.88 (1H, m), 2.97-3.06 (1H, m), 3.43-3.48 (1H, m), 4.22 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.26 (1H, s); FAB-MS m/z 237 [(M+H)⁺].

1,2,4,5-Tetrahydro-3H-furo[2,3-g]indazol-3-one (31a)

To a solution of hydrazine monohydrate (0.78 mL, 15.9 mmol) in EtOH (30 mL) was added dropwise a solution of **30a** (3.00g, 14.4 mmol) in EtOH (20 mL), and it was stirred for 14 h at room temperature. After removal of the solvent, the residue was washed with EtOH to yield **31a** (2.08g, 82%) as a yellow solid. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.66 (3H, t, $J = 8.4$ Hz), 2.83 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.54 (1H, s), 7.56 (1H, s); FAB-MS m/z 177 [(M+H)⁺].

7-Ethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H-furo[2,3-g]indazol-3-one (31b)

Compound **31b** was prepared from **30b** using a procedure similar to that described for **31a**, in 84% yield as a yellow solid. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.17 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.55-2.69 (4H, m), 2.72-2.81 (2H, m), 6.14 (1H, s), FAB-MS m/z 205 [(M+H)⁺].

4,5-Dihydro-1H-thieno[2,3-g]indazole (33)

Compound **33** was prepared from **32** using a procedure similar to that described for **27a**, in 78% yield as a pale yellow solid. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.80 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.94 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.50 (1H, s), 12.41 (1H, brs); EI-MS m/z 176 [M⁺].

7-Nitro-1H-indazol-6-ol (34)

To a mixture of **23** (500 mg, 3.37 mmol) and H₂SO₄ (5.0 mL) was added KNO₃ (375 mg, 3.71 mmol) portionwise at 0 °C, and it was stirred at this temperature for 0.5 h. To the reaction mixture was added ice (70 g), and it was stirred at 0 °C for 1 h. The resulting

precipitate was collected by filtration and rinsed with water to yield **34** (575 mg, 95%) as a pale yellow solid. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6.94 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.18 (1H, s), 11.60 (1H, brs); FAB-MS m/z 180 [(M+H) $^+$].

7-Amino-1*H*-indazol-6-ol (35)

To a solution of **34** (460 mg, 2.56 mmol) in AcOH (30 mL) was added Pd on carbon (10%, 50 mg). The mixture was stirred for 20 h under H_2 at 40 psi. The catalyst was removed by filtration through Celite and the solvent was removed in vacuo. The resulting residue was washed with *i*-Pr $_2$ O to yield **35** (380 mg, 100%) as a pale yellow solid. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 4.51 (2H, brs), 6.66 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.79 (1H, s), 8.40 (1H, brs), 12.24 (1H, brs); FAB-MS m/z 148 [(M+H) $^+$].

Chapter II

6,7-Dihydro-1-benzofuran-4(5*H*)-one (26a)

To a solution of 1,3-cyclohexanedione (**25**) (32.0 kg, 285 mol), NaOH (10.3 kg, 258 mol) and NaHCO $_3$ (7.18 kg, 85.5 mol) in water (220 L) was added a solution of chloroacetaldehyde (**37**) (64.6 kg, 342 mol, 41.5% in water), whilst maintaining the temperature below 0°C. After stirring for 1 h below 0°C, toluene (160 L) and H $_2$ SO $_4$ (18.7 kg) were added and the mixture was stirred for a further 16 h below 0°C. The precipitate was removed by filtration and the aqueous filtrate was extracted with toluene (64 L). The combined organic phases were washed with saturated aqueous NaHCO $_3$, brine and then concentrated to give **26a** (24.8 kg, 64%) as a pale yellow oil, which was 98.4% purity by HPLC analysis using YMC ODS-A A-302 (20%

CH₃CN / 80% water with 0.02M perchloric acid) with UV detection at a wavelength of 254 nm.

4,5-Dihydro-1*H*-furo[2,3-*g*]indazole (27a)

To a solution of 6,7-dihydro-1-benzofuran-4(5*H*)-one (**26a**) (24.8 kg, 182 mol) and ethyl formate (54.0 kg, 729 mol) in toluene (120 L), was added a mixture of *t*-BuOK (40.9 kg, 364 mol) in THF (150 L), and then stirred for 0.5 h below 0°C. Following the addition of water (120 L), to the mixture conc. aqueous HCl was added in order to adjust the pH of the aqueous layer to 5. The aqueous phase was extracted with toluene (50 L), the combined organic phases were washed with water (2 x 98 L) and concentrated to give the crude **39** (30.1 kg) in 99.0% purity (HPLC). The residue, without further purification, was dissolved in toluene (60 L) and EtOH (190 L). To this solution was added hydrazine monohydrate (80.35%, 12.6 kg, 202 mmol) and the mixture was stirred below 45 °C for 22 h. The reaction mixture was evaporated, and to the residue was added water (180 L). The crystals were removed by filtration to afford **27a** (23.7 kg, 81%) as a brown solid, which was 99.0% purity by HPLC analysis using YMC ODS-A A-302 (40% CH₃CN / 60% water) with UV detection at a wavelength of 254 nm. mp 135 – 137 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.94 (4 H, s), 6.69 (1 H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.30 (1 H, s), 7.35 (1 H, d, *J* = 2.1 Hz). IR (KBr) ν 3137, 3099, 3035, 2915, 1625, 1531, 1492, 1388, 1334, 1230, 1168, 1130, 1087, 1045, 983, 894, 827, 744, 595, 449. FAB-MS *m/z*: 161 [M+H]⁺. *Anal* Calcd for C₉H₈N₂O: C, 67.49; H, 5.03; N, 17.49. Found: C, 67.64; H, 5.06; N, 17.57.

1-(4,5-Dihydro-1*H*-furo[2,3-*g*]indazol-7-yl)ethanone (28)

To a solution of 4,5-dihydro-1*H*-furo[2,3-*g*]indazole (**27a**) (23.6 kg, 147 mol) in acetic acid (49 kg) was added methanesulfonic acid (70.6 kg, 735 mol) and acetic anhydride (45.0 kg, 441 mol) and the solution stirred for 1 h at 40~50°C. Following the addition of 2-propanol

(120 L), the solution was stirred for 1 h at 20~40°C, and the precipitate removed by filtration. After the addition of water (230 L) to the precipitate, a solution of NaOH (5.88 kg, 147 mol) in water (54 L) was added whilst cooling. The crystals were removed by filtration to afford **28** (23.8 kg, 80%) as a brown solid, which was 98.1% purity by HPLC analysis using TOSOH TSKgel ODS-80TM (50% CH₃CN / 50% water with 0.01M potassium dihydrogenphosphate) with UV detection at a wavelength of 254 nm. mp 230 – 232 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.05 (3 H, s), 2.96 – 3.06 (4 H, m), 7.36 (1 H, s), 7.46 (1 H, s). IR (KBr) ν 3305, 3168, 3083, 2942, 1166, 1644, 1508, 1446, 1392, 1307, 1174, 1108, 1051, 1004, 931, 811, 744. FAB-MS *m/z*: 203 [M+H]⁺. *Anal* Calcd for C₁₁H₁₀N₂O₂: C, 65.34; H, 4.98; N, 13.85. Found: C, 65.11; H, 4.89; N, 13.81.

1-(4,5-Dihydro-1*H*-furo[2,3-*g*]indazol-7-yl)ethanol (38)

To a solution of 1-(4,5-dihydro-1*H*-furo[2,3-*g*]indazol-7-yl)ethanone (**28**) (5.50 g, 27.2 mmol) in MeOH (110 mL) below 0°C, was added sodium borohydride (1.03 g, 27.2 mmol) and the mixture stirred for 0.5 h at room temperature. After the addition of water (50 mL) the mixture was concentrated to ~50 mL and stirred for 0.5 h at room temperature, followed by a further 1 h at 0°C. The crystals were isolated by filtration to afford **38** (5.19 g, 93%) as a pale yellow solid, which was 98.8% purity by HPLC analysis using TOSOH TSKgel ODS-80TM (60% CH₃CN / 40% water with 0.01M ammonium acetate) with UV detection at a wavelength of 254 nm. mp 113 – 115 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.55 (3 H, d, *J* = 6.6 Hz), 2.90 (4 H, s), 4.87 (2 H, q, *J* = 6.6 Hz), 6.49 (1 H, s), 7.27 (1 H, s). IR (KBr) ν 3201, 2940, 1631, 1577, 1535, 1421, 1332, 1301, 1216, 1182, 1078, 1002, 939, 879, 750. FAB-MS *m/z*: 205 [M+H]⁺. *Anal* Calcd for C₁₁H₁₂N₂O₂: C, 64.69; H, 5.92; N, 13.72. Found: C, 64.43; H, 5.83; N, 13.72.

7-Ethyl-1*H*-furo[2,3-*g*]indazole (11i) From 38

To a solution of 1-(4,5-dihydro-1*H*-furo[2,3-*g*]indazol-7-yl)ethanol (**38**) (6.18 g, 30.3 mmol) in EtOH (62 mL) was added conc. aqueous HCl (2.5 mL). The mixture was refluxed for 7 h and cooled to room temperature. Following the addition of 10% aqueous NaOH solution (12.7 mL) and water (50 mL), the mixture was concentrated and 6M aqueous HCl (15 mL) was added. This mixture was stirred for 0.5 h at room temperature and the resulting crystals removed by filtration, rinsed with 1M aqueous HCl and water. Subsequently, the crystals were dissolved in MeOH (25 mL), 10% aqueous NaOH solution (13.3 mL) was added and the mixture stirred for 15 min at room temperature. Water (40 mL) was added, and the mixture stirred for a further 1 h at 0 °C. The resulting crystals were isolated by filtration and rinsed with water to afford **11i** (5.26 g, 93%) as a pale yellow solid, which was 97.4% purity by HPLC analysis using TOSOH TSKgel ODS-80TM (60% CH₃CN / 40% water with 0.01M ammonium acetate) with UV detection at a wavelength of 254 nm.

7-Ethyl-1*H*-furo[2,3-*g*]indazole (6i). One-Pot Procedure From 28

To a solution of 1-(4,5-Dihydro-1*H*-furo[2,3-*g*]indazol-7-yl)ethanone (**28**) (23.6 kg, 117 mol) in EtOH (240 L) was added sodium borohydride (2.21 kg, 58.4 mol) and this was stirred for 4 h at room temperature. After the addition of conc. aqueous HCl (16.5 kg, 176 mol) the mixture was refluxed for 7 h. The mixture was concentrated, conc. aqueous HCl (33.2 kg, 354 mol) and water (90 L) were then added and the resulting precipitate isolated by filtration. The precipitate was dissolved in MeOH (180 L), and then 10% aqueous NaOH solution (52.2 kg, 129 mol) and water (310 L) were added. The resulting solid was removed by filtration to afford **11i** (19.7 kg, 106 mol, 91%) as a pale yellow solid, which was 98.1% purity by HPLC analysis using TOSOH TSKgel ODS-80TM (60% CH₃CN / 40% water with 0.01M potassium dihydrogenphosphate) with UV detection at a wavelength of 254 nm.

Chapter III

6-Chloro-3-methyl-7-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine (43)

To a solution of **50** (3.65 g, 18.7 mmol) in H₂SO₄ (10 mL) was added dropwise conc. HNO₃ (1.30 mL, 20.6 mmol), while maintaining the temperature below 0 °C. After stirring for 1 h below 0 °C, the mixture was poured into ice-water and basified by the addition of NaOH. The aqueous phase was extracted in CHCl₃, and then the combined extracts were dried over Na₂SO₄ and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CHCl₃/MeOH/sat.NH₃ aq. = 50:1:0.1) to yield **43** (2.09 g, 47%) as a yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.36 (3H, s), 2.53-2.63 (4H, m), 3.00-3.07 (2H, m), 3.25-3.32 (2H, m), 7.12 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.52 (1H, d, *J* = 8.0 Hz); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 147.8, 145.8, 139.3, 128.8, 123.1, 53.4, 52.8, 43.4, 30.9, 26.4; FAB-MS *m/z* 241 [(M+H)⁺].

2-(2-Chlorophenyl)-*N*-(2-hydroxyethyl)-*N*-methylacetamide (46)

To a solution of (2-chlorophenyl)acetic acid **44** (25.0 g, 146 mmol) in DMF (250 mL) were added HOBt (23.7 g, 176 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide hydrochloride (33.7 g, 176 mmol), and 2-(methylamino)ethanol (13.2 g, 176 mmol) at room temperature, and it was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was diluted with AcOEt, washed with 1 M aqueous HCl, H₂O, 1 M aqueous NaOH, and brine, after which was dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo to yield **46** (16.4 g, 49%) as a white solid. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.85 (1.68H, s), 3.09 (1.32H, s), 3.33-3.39 (1H, m), 3.42-3.50 (2H, m), 3.56-3.63 (1H, m), 3.77 (0.88H, s), 3.85 (1.12H, s), 4.65 (0.44H, t, *J* = 5.3 Hz), 4.89 (0.56H, t, *J* = 5.3 Hz), 7.23-7.31 (3H, m), 7.37-7.44 (1H, m); FAB-MS *m/z* 228 [(M+H)⁺].

2-(2,3-Dichlorophenyl)-N-(2-hydroxyethyl)-N-methylacetamide (47)

Compound **47** was prepared from (2,3-dichlorophenyl)acetic acid **45** using a procedure similar to that described for **46**, to yield as a white solid (52%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.85 (1.68H, s), 3.11 (1.32H, s), 3.32-3.39 (1H, m), 3.43-3.53 (2H, m), 3.56-3.64 (1H, m), 3.86 (0.88H, s), 3.94 (1.12H, s), 4.66 (0.44H, t, *J* = 5.3 Hz), 4.91 (0.56H, t, *J* = 5.3 Hz), 7.22-7.35 (3H, m), 7.48-7.56 (1H, m); FAB-MS *m/z* 262 [(M+H)⁺].

2-[[2-(2-Chlorophenyl)ethyl](methyl)amino]ethanol (48)

To a solution of **46** (18.2 g, 80.0 mmol) in THF (100 mL) was added BH₃·THF (240 mL, 1 M in THF) at 0 °C, and it was stirred at room temperature for 0.5 h. To the reaction mixture was added MeOH (20 mL) at 0 °C. After stirring at this temperature for 0.5 h, 6 M aqueous HCl (100 mL) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 0.5 h and then concentrated in vacuo. After addition of H₂O (100 mL) and NaOH (40 g) while cooling in an ice bath, the mixture was extracted with CHCl₃, dried over Na₂SO₄, and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CHCl₃/MeOH/sat.NH₃ aq. = 50:1:0.1) to yield **48** (14.2 g, 83%) as pale yellow oil. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.26 (3H, s), 2.44-2.60 (4H, m), 2.79-2.87 (2H, m), 3.44-3.50 (2H, m), 4.32 (1H, t, *J* = 5.5 Hz), 7.17-7.30 (2H, m), 7.23-7.44 (2H, m); FAB-MS *m/z* 214 [(M+H)⁺].

2-[[2-(2,3-Dichlorophenyl)ethyl](methyl)amino]ethanol (49)

Compound **49** was prepared from **47** using a procedure similar to that described for **48** to yield as a white solid (81%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.26 (3H, s), 2.43-2.52 (2H, m), 2.54-2.62 (2H, m), 2.85-2.93 (2H, m), 3.41-3.44 (2H, m), 4.32 (1H, t, *J* = 5.5 Hz), 7.25-7.32 (1H, m), 7.36 (1H, dd, *J* = 1.7, 7.7 Hz), 7.48 (1H, dd, *J* = 1.7, 7.7 Hz); FAB-MS *m/z* 248

[(M+H)⁺].

6-Chloro-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (50)

To a solution of **48** (14.0 g, 65.5 mmol) in 1,2,4-trichlorobenzene (85 mL) was added PCl₅ (5.21 g, 25.0 mmol), and it was stirred at 110 °C for 0.5 h. To the reaction mixture was added portionwise AlCl₃ (17.5 g, 131 mmol), and it was stirred at 200 °C for 5 h. After cooling to 50 °C, to the mixture was added H₂O (300 mL) and conc. HCl (13 mL). After stirring at room temperature for 0.5 h, the mixture was extracted with H₂O. The aqueous layer was basified with 50% aqueous NaOH and extracted with toluene. The combined organic phases were washed with H₂O and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CHCl₃/MeOH/sat.NH₃ aq. = 50:1:0.1) to yield **50** (5.74 g, 45%) as brown oil. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.23 (3H, s), 2.42-2.52 (4H, m), 2.87-2.95 (2H, m), 3.12-3.19 (2H, m), 7.14 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.37 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); EI-MS *m/z* 195 [M⁺].

6,7-Dichloro-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (51)

Compound **51** was prepared from **49** using a procedure similar to that described for **50** to yield a yellow oil (37%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.37 (3H, s), 2.50-2.65 (4H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 6.96-7.06 (2H, m), 7.19-7.27 (1H, m); EI-MS *m/z* 229 [M⁺].

6-Chloro-7-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (52)

To a solution of **43** (0.36 g, 1.5 mmol) in dichloroethane (6 mL) was added α-chloroethyl chloroformate (ACE-Cl, 0.18 mL, 1.6 mmol) at room temperature, and it was heated at reflux for 5 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue dissolved in MeOH (6 mL). The resulting solution was heated at reflux for 2 h and evaporated. To the mixture was added H₂O (30 mL) and saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL), and it was extracted with

CHCl₃. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CHCl₃/MeOH = 100:1 to 30:1) to yield **52** (0.18g; 53%). This compound was subsequently converted to its hydrochloride. White solid, mp 235-240 °C; ¹H NMR(DMSO-*d*₆) δ 3.16-3.38 (6H, m), 3.42-3.50 (2H, m), 7.46 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.85 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 9.70 (2H, brs); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 147.8, 146.3, 139.9, 129.0, 123.3, 123.0, 43.9, 43.4, 31.8, 27.0; FAB-MS *m/z* 227 [(M+H)⁺]. Anal. calcd for C₁₀H₁₁N₂O₂Cl·HCl: C, 45.65; H, 4.60; N, 10.65; Cl, 26.95. Found: C, 45.51; H, 4.39; N, 10.62; Cl, 26.75.

6,7-Dichloro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine (53)

Compound **53** was prepared from **51** using a procedure similar to that described for **52** (27%). This compound was subsequently converted to its hydrochloride. White solid, mp 203-204 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.12-3.27 (6H, m), 3.38-3.46 (2H, m), 7.24(1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.48 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 9.51 (2H, brs); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 141.0, 139.5, 130.5, 130.2, 129.2, 128.4, 44.4, 43.7, 31.5, 28.0; FAB-MS *m/z* 216 [(M+H)⁺]. Anal. calcd for C₁₀H₁₁NCl₂·HCl: C, 47.55; H, 4.79; N, 5.55; Cl, 42.11. Found: C, 47.41; H, 4.69; N, 5.56; Cl, 42.12.

***tert*-Butyl 7-Amino-6-chloro-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzazepine-3-carboxylate (54)**

To a solution of a hydrochloride salt of **52** (0.95 g, 3.6 mmol) in AcOEt (15 mL) were added Boc₂O (0.82 g, 3.8 mmol) and Et₃N (0.53 mL, 3.8 mmol) at 0 °C, and it was stirred at room temperature for 5 h. To the mixture was added H₂O (50 mL), and it was extracted with AcOEt. The combined organic phases were washed with 5% aqueous NaHSO₄, H₂O, brine, and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent, the residue was washed with hexane to yield the *N*-Boc derivative (1.07 g, 91%) as a pale yellow solid which was used directly for

the next step without further purification.

The *N*-Boc derivative was dissolved with EtOH (8 mL), and then added H₂O (3 mL), Fe (0.78 g, 14 mmol) and NH₄Cl (75 mg, 1.4 mmol). After stirring at room temperature for 15 h, the reaction mixture was filtered through Celite and the solvent was removed in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane = 1:10 to 1:7) to yield **54** (0.30 g, 36%) as a pale yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.46 (9H, s), 2.77-2.86 (2H, m), 3.08-3.16 (2H, m), 3.47-3.60 (4H, m), 6.56 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 6.82 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); FAB-MS *m/z* 296 [M⁺].

***tert*-Butyl 7-(Acetylamino)-6-chloro-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzazepine-3-carboxylate (55)**

To a solution of **54** (0.35 g, 1.18 mmol) in THF (4 mL) were added Et₃N (0.17 mL, 1.22 mmol) and AcCl (90 μL, 1.27 mmol) at 0 °C, and it was stirred at room temperature for 5 h. To the mixture was added H₂O, and it was then extracted with AcOEt. The combined organic phases were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane = 1:5 to 1:3) to yield **55** (0.33 g, 83%) as white amorphous. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.46 (9H, s), 2.85-2.95 (2H, m), 3.11-3.19 (2H, m), 3.49-3.61 (4H, m), 7.03 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 8.10 (1H, d, *J* = 8.2 Hz); FAB-MS *m/z* 339 [(M+H)⁺].

***N*-(6-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepin-7-yl)-*N*-methylacetamide (56)**

To a solution of **55** (0.23 g, 0.68 mmol) in DMF (3 mL) were added 60% NaH (30 mg, 0.75 mmol) and MeI (50 μL, 0.80 mmol) at 0 °C, and it was stirred at room temperature for 5 h. To the mixture was added H₂O, and it was extracted with AcOEt. The combined organic phases were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent, the

residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane = 1:3 to 1:1) to yield *N*-methyl derivative (0.21 g) as a white amorphous solid that was used directly for the next step without further purification.

The *N*-methyl derivative was dissolved with CHCl₃ (5 mL), and then added 4 M HCl-AcOEt (1.5 mL). After stirring at room temperature for 5 h, the solvent was removed. The resulting crystal was washed with AcOEt to yield **56** (0.16 g, 93%) as the hydrochloride salt. White solid; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.67 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.05-3.35 (6H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 7.31 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.36 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 9.58 (2H, brs); FAB-MS *m/z* 253 [(M+H)⁺].

6-Chloro-*N*-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepin-7-amine (57)

A mixture of **56** (100 mg, 0.35 mmol) and conc. HCl (2 mL) was stirred at 100 °C for 2 h. After removal of the solvent, the resulting crystals were washed with MeCN. To the crystals were added saturated aqueous NaHCO₃, and it was extracted with AcOEt. The combined organic phases were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (CHCl₃/MeOH/sat.NH₃ aq. = 15:1:0.1) to yield **57** (34 mg, 46%). This compound was subsequently converted to its dihydrochloride. White solid, mp 242-247 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.76 (3H, s), 3.00-3.28 (6H, m), 3.35-3.46 (2H, m), 6.58 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.04 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 9.57 (2H, brs); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 144.2, 136.7, 128.4, 127.6, 117.5, 108.2, 45.6, 44.4, 31.3, 30.1, 27.5; FAB-MS *m/z* 211 [(M+H)⁺].

6-Chloro-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepin-7-amine (58)

Compound **43** (2.09 g, 8.63 mmol) was dissolved with AcOH (20 mL), and then Fe (2.42 g, 43.2 mmol) was added. After stirring at 70 °C for 2 h, the reaction mixture was filtered

through Celite and the solvent was removed in vacuo. The resulting residue was diluted with CHCl_3 , washed with saturated aqueous NaHCO_3 and dried over MgSO_4 . After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{sat.NH}_3 \text{ aq.} = 20:1:0.1$) to yield **58** (1.62 g, 89%) as a pale brown solid. ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$) δ 2.21 (3H, s), 2.35-2.44 (4H, m), 2.69-2.76 (2H, m), 2.97-3.05 (2H, m), 5.02 (2H, s), 6.53 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); EI-MS m/z 240 [M^+].

6-Chloro-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-carbonitrile (59)

H_2O (30 mL), and then added conc. H_2SO_4 (1.52 mL, 28.5 mmol) were added to compound **58** (3.00 g, 14.2 mmol). A solution of NaNO_2 (1.18 g, 17.1 mmol) in H_2O (10 mL) was added to the mixture at 0-5 °C. After stirring at 0 °C for 0.5 h, to the mixture were added toluene (20 mL), NaHCO_3 (4.8 g, 57.1 mmol), and H_2O (10 mL). The reaction mixture was added to a solution of CuCN (3.19 g, 35.6 mmol), KCN (6.32 g, 97 mmol), H_2O (40 mL), and AcOEt (50 mL). After stirring at 70 °C for 2 h, the reaction mixture was diluted with AcOEt , washed with brine and dried over MgSO_4 . After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{sat.NH}_3 \text{ aq.} = 20:1:0.1$) to yield **59** (2.30 g, 73%) as a pale green solid. ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$) δ 2.24 (3H, s), 2.41-2.49 (4H, m), 2.87-3.02 (2H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 7.34 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 8.0$ Hz); FAB-MS m/z 221 [$(\text{M}+\text{H})^+$].

6-Chloro-7-fluoro-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (60)

Compound **58** (0.58 g, 2.75 mmol) was added to 48% aqueous HBF_4 (1.26 mL, 9.63 mmol) at 0 °C. To the mixture was added portionwise NaNO_2 (0.19 g, 2.75 mmol), and it was stirred at 0 °C for 1 h. After removal of the solvent, the mixture was stirred at 160 °C for 3 h. After cooling, to the reaction mixture was added saturated aqueous NH_3 , which was then

extracted with CHCl₃, dried over MgSO₄, and evaporated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CHCl₃/MeOH/sat.NH₃ aq. = 97:3:0.3) to yield **60** (0.48 g, 82%) as pale brown oil. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.24 (3H, s), 2.40-2.50 (4H, m), 2.86-2.94 (2H, m), 3.06-3.13 (2H, m), 7.11-7.17 (2H, m); EI-MS *m/z* 213 [M⁺].

7-Bromo-6-chloro-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (61)

A mixture of **58** (0.80 g, 3.80 mmol) and 47% aqueous HBr (3.3 mL) was refluxed for 0.5 h. After cooling to 0 °C, to the mixture was added portionwise NaNO₂ (0.26 g, 3.80 mmol) at 0-10 °C. After stirring for 0.5 h at 0 °C, the reaction mixture was added dropwise to a solution of CuBr (0.65 g, 4.56 mmol) and 47% aqueous HBr (1.3 mL) at 0 °C. After stirring at 0 °C for 2 h, the reaction mixture was poured into ice-water and basified with saturated aqueous NH₃. The solution was extracted with CHCl₃ and dried over MgSO₄. After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (CHCl₃/MeOH/sat.NH₃ aq. = 97:3:0.3) to yield **61** (0.70 g, 67%) as colorless oil. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.23 (3H, s), 2.41-2.49 (4H, m), 2.86-2.93 (2H, m), 3.14-3.21 (2H, m), 7.07 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.51 (1H, d, *J* = 7.9 Hz); FAB-MS *m/z* 274, 276 [(M+H)⁺].

6-Chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-carbonitrile (62)

Compound **62** was prepared from **59** using a procedure similar to that described for **52** (86%). This compound was subsequently converted to its hydrochloride. White solid, mp 233-236 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.16-3.36 (6H, m), 3.39-3.46 (2H, m), 7.43(1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.82 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 9.69 (2H, brs); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 148.0, 139.1, 134.3, 132.8, 129.2, 116.4, 111.1, 43.9, 43.5, 32.1, 27.2; FAB-MS *m/z* 207 [(M+H)⁺]. Anal. calcd for C₁₁H₁₁N₂Cl·HCl: C, 54.34; H, 4.97; N, 11.52; Cl, 29.16. Found: C, 54.28; H, 4.89; N, 11.56; Cl, 29.22.

6-Chloro-7-fluoro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine (63)

Compound **63** was prepared from **60** using a procedure similar to that described for **52** (52%). This compound was subsequently converted to its hydrochloride. White solid, mp 239-241 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.08-3.28 (6H, m), 3.32-3.46 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 9.61 (2H, brs); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ; 156.1 (d, *J* = 244 Hz), 139.3, 137.7 (d, *J* = 4 Hz), 129.1 (d, *J* = 7 Hz), 119.3 (d, *J* = 17 Hz), 114.3 (d, *J* = 21 Hz), 46.6, 37.8, 31.4, 26.8; FAB-MS *m/z* 200 [(M+H)⁺]. Anal. calcd for C₁₀H₁₁NFCl·HCl: C, 50.87; H, 5.12; N, 5.93; F, 8.05; Cl, 30.03. Found: C, 50.75; H, 5.01; N, 5.91; F, 8.01; Cl, 30.22.

7-Bromo-6-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine (64)

Compound **64** was prepared from **61** using a procedure similar to that described for **52** (28%). This compound was subsequently converted to its hydrochloride. White solid, mp 263-266 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.10-3.25 (6H, m), 3.42-3.48 (2H, m), 7.16 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.60 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 9.63 (2H, brs); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 141.5, 139.6, 132.3, 131.8, 129.6, 120.6, 44.3, 43.7, 31.5, 28.5; FAB-MS *m/z* 260, 262 [(M+H)⁺]. Anal. calcd for C₁₀H₁₁NBrCl·HCl: C, 40.44; H, 4.07; N, 4.72; Br, 26.90; Cl, 23.87. Found: C, 40.20; H, 3.91; N, 4.69; Br, 26.92; Cl, 24.06.

2-Methoxy-6-methylaniline (66)

To a solution of 1-methoxy-3-methyl-2-nitrobenzene **65** (10.0 g, 59.8 mmol) in EtOH (300 mL) was added 10% Pd on carbon (1.88 g). The mixture was stirred at room temperature for 2 h under H₂. The catalyst was removed by filtration through Celite and the solvent was removed in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane = 1:9) to yield **66** (8.20 g, quant.) as colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.18

(3H, s), 3.85 (3H, s), 3.74 (2H, brs), 6.64-6.74 (3H, m).

2-Chloro-1-methoxy-3-methylbenzene (67)

To a solution of **66** (8.20 g, 59.8 mmol) in acetone (160 mL) and H₂O (25 mL) was added conc. HCl (20 mL). A solution of NaNO₂ (4.54 g, 65.8 mmol) in H₂O (13 mL) was added dropwise to the mixture at 0-5 °C. After stirring for 0.5 h at 0 °C, to the mixture was added CuCl (6.51 g, 65.8 mmol). After stirring at room temperature for 1 h, the reaction mixture was diluted with AcOEt, washed with H₂O and brine, and then dried over MgSO₄. After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane = 1:10) to yield **67** (8.15 g, 87%) as colorless oil. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.32 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.93 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 6.97 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.19 (1H, t, *J* = 7.9 Hz).

1-(Bromomethyl)-2-chloro-3-methoxybenzene (68)

To a solution of **67** (4.00 g, 25.5 mmol) in CCl₄ (50 mL) were added NBS (4.32 g, 24.3 mmol) and AIBN (40 mg). The reaction mixture was heated at reflux for 2 h. After cooling, to the mixture was added saturated aqueous NaHCO₃, and it was extracted with CHCl₃, and dried over MgSO₄. After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane = 1:10) to yield **68** (5.94 g, quant.) as colorless oil. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.86 (3H, s), 4.73 (2H, s), 7.14 (1H, dd, *J* = 1.5, 8.3 Hz), 7.18 (1H, dd, *J* = 1.5, 8.3 Hz), 7.31 (1H, t, *J* = 8.3 Hz).

2-(2-Chloro-3-methoxyphenyl)ethanamine (70)

To a solution of **68** (5.90 g, 25.1 mmol) in EtOH (30 mL) and H₂O (30 mL) were added KCN (1.79 g, 27.5 mmol) and n-Bu₄NHSO₄ (40 mg) at 0 °C. The reaction mixture was stirred

at 50 °C for 4 h. After cooling, the mixture was poured into water and extracted with AcOEt. The organic extracts were washed with H₂O and brine, and then dried over MgSO₄. After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane = 1:3) to yield (2-chloro-3-methoxyphenyl)acetonitrile **69** (3.12 g, 68%) as a white solid.

To a stirred suspension of LiAlH₄ (0.75 mg, 19 mmol) in THF (50 mL) was added portionwise AlCl₃ at -20 °C. After stirring at 0 °C for 0.5 h, to the mixture was added a solution of **69** (3.00 g, 16.5 mmol) in THF (10 mL) dropwise at 0 °C, and it was stirred at room temperature for 3 h. The excess reagent was quenched by the addition of MeOH, followed by the addition of 15% aqueous NaOH (0.75 mL) and water (2.5 mL). After stirring for 0.5 h, the mixture was filtered with Celite and concentrated in vacuo to yield the crude product, which was purified by column chromatography on silica gel (CHCl₃/MeOH = 10:1) to yield **70** (2.19 g; 71%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.00-3.14 (4H, m), 3.89 (3H, s), 4.26 (2H, brs), 6.83 (1H, dd, *J* = 1.3, 8.0 Hz), 6.90 (1H, dd, *J* = 1.3, 8.0 Hz), 7.17 (1H, t, *J* = 8.0 Hz).

***N*-[2-(2-Chloro-3-methoxyphenyl)ethyl]-2,2-diethoxyethanamine (71)**

To a solution of **70** (2.10 g, 11.3 mmol) in DMF (40 mL) were added K₂CO₃ (7.80 g, 56.4 mmol) and bromoacetaldehyde diethyl acetal (2.29 g, 11.6 mmol). The reaction mixture was stirred at 50 °C for 6 h. After cooling to room temperature, the mixture was poured into cold water and extracted with AcOEt. The organic extracts were washed with H₂O, brine, and dried over MgSO₄. After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (CHCl₃/MeOH = 100:1) to yield **71** (1.53 g, 45%) as pale yellow oil. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20 (6H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.77 (2H, d, *J* = 5.6 Hz), 2.86-2.98 (4H, m), 3.50-3.58 (2H, m), 3.64-3.74 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.60 (1H, t, *J* = 5.6 Hz), 6.81 (1H, dd, *J* = 1.3, 8.2 Hz), 6.87 (1H, dd, *J* = 1.3, 8.2 Hz), 7.15 (1H, t, *J* = 8.2 Hz).

9-Chloro-8-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-3-benzazepine (72)

Compound **71** (1.50 g, 4.97mmol) was added to conc. H₂SO₄ (10 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. After cooling, the mixture was poured into cold water and basified with 2 M aqueous NaOH. The aqueous phase was extracted with AcOEt. The combined organic phases were washed with H₂O and brine, and then dried over MgSO₄. After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (CHCl₃/MeOH = 100:1 to 10:1) to yield **72** (85 mg, 8%) as pale yellow oil. ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.27-3.35 (2H, m), 3.41-3.50 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.98 (1H, brs), 5.04 (1H, d, *J* = 9.9 Hz), 6.10-6.18 (1H, m), 6.72 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.93 (1H, d, *d* = 8.4 Hz).

6-Chloro-7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine (73)

To a solution of **72** (85 mg, 0.40 mmol) in THF (20 mL) were added 0.5 M aqueous NaH₂PO₄ (2 mL, 1.0 mmol) and NaBH₃CN (254 mg, 4.04 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. To the mixture was added saturated aqueous NaHCO₃, and it was extracted with CHCl₃. The organic phases were dried over MgSO₄ and evaporated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CHCl₃/MeOH = 10:1) to yield **73** (53 mg, 63%) as pale yellow oil. This compound was subsequently converted to its hydrochloride. White solid, mp 233-235 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.01-3.50 (8H, m), 3.83 (3H, s), 6.97 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.16 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 9.13 (2H, brs); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 153.4, 138.1, 133.1, 128.3, 120.8, 110.3, 56.1, 45.1, 44.1, 31.3, 27.1; FAB-MS *m/z* 212 [(M+H)⁺]. Anal. calcd for C₁₁H₁₄NOCl·HCl·0.3H₂O: C, 52.11; H, 6.20; N, 5.52; Cl, 27.96. Found: C, 52.26; H, 5.93; N, 5.46; Cl, 27.96.

1-(2,2-Diethoxyethoxy)-2,3-dimethylbenzene (74)

To a suspension of 60% NaH (4.72 g, 118 mmol) in DMF (100 mL) was slowly added 2,3-dimethylphenol **73** (10.0 g, 81.9 mmol) at 0 °C. After stirring at this temperature for 0.5 h, to the reaction mixture was added bromoacetaldehyde diethylacetal (19.37 g, 98.3 mmol), and it was then heated at 170 °C for 3 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was poured into ice-water and extracted with AcOEt. The combined extracts were washed with 1 M aqueous NaOH, H₂O, and brine, and then dried over MgSO₄. After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane = 1:9) to yield **74** (15.8 g, 81%) as colorless oil. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.15 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.08 (3H, s), 2.20 (3H, s), 3.52-3.75 (4H, m), 3.90 (1H, d, *J* = 5.3 Hz), 4.81 (1H, t, *J* = 5.3 Hz), 6.76 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 6.78 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.01 (1H, t, *J* = 7.9 Hz).

6,7-Dimethyl-1-benzofuran (76)

To a solution of **75** (15.0 g, 62.9 mmol) in benzene (200 mL) was added PPA (15.0 g) at room temperature, and the reaction mixture was heated at reflux for 2 h. After cooling to room temperature, the benzene layer was decanted from the PPA, diluted with ether, washed with saturated aqueous NaHCO₃, H₂O, and brine, and then dried over MgSO₄. After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane = 1:100) to yield **76** (7.34 g, 80%) as colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.38 (3H, s), 2.44 (3H, s), 6.70 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.04 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.30 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.56 (1H, d, *J* = 2.2 Hz).

2,2'-(1-Benzofuran-6,7-diyl)diacetonitrile (77)

To a solution of **76** (7.20 g, 49.3 mmol) in CCl₄ (100 mL) were added NBS (17.5 g, 98.5 mmol) and AIBN (100 mg). The reaction mixture was heated at reflux for 3 h. After cooling

to room temperature, the reaction mixture was filtered through Celite, and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue was diluted with ether, washed with saturated aqueous NaHCO₃, H₂O, brine, dried over MgSO₄, and evaporated in vacuo to afford crude 6,7-bis(bromomethyl)-1-benzofuran as a yellow solid which was used directly for the next step without further purification.

To the obtained yellow solid, DMSO (70 mL) and NaCN (7.25 g, 150 mmol) were added, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. The mixture was poured into ice-water and extracted with AcOEt. The combined extracts were washed with H₂O and brine, and then dried over MgSO₄. After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane = 1:3) to yield **77** (4.17 g, 43%) as a yellow solid. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 4.23 (3H, s), 4.31 (3H, s), 7.05 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.37 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.71 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.14 (1H, d, *J* = 2.4 Hz); FAB-MS *m/z* 196 [(M+H)⁺].

6*H*-Furo[2,3-*g*][3]benzazepine-7,9(8*H*,10*H*)-dione (78**)**

Compound **77** (3.50 g, 17.8 mmol) was dissolved in AcOH (15 mL), and then HBr (33% in AcOH, 30 g) was added. After stirring at room temperature for 5 h, the reaction mixture was poured into ice-water, and the resulting precipitate was collected by filtration and dried in vacuo to yield a yellow solid (2.54 g) that was used directly for the next step without further purification.

H₂O (50 mL) and NaOAc (2.22 g, 27.1 mmol) were added to the yellow solid, and the reaction mixture was heated at reflux for 1 h. After cooling to room temperature, the resulting precipitate was collected by filtration and dried in vacuo. The resulting crude product was purified by column chromatography on silica gel (CHCl₃/MeOH = 30:1) to yield **78** (1.01 g, 26%) as a yellow solid. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 4.20 (3H, s), 4.35 (3H, s), 6.99 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.24 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.55 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.03 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 10.49 (1H,

brs).

7,8,9,10-Tetrahydro-6H-furo[2,3-g][3]benzazepine (79)

To a solution of **78** (1.00 g, 4.65 mmol) in THF (20 mL) was added $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (1.86 mL, 10 M in Me_2S) at $-20\text{ }^\circ\text{C}$, and it was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was cooled to $0\text{ }^\circ\text{C}$, then excess reagent was treated with MeOH. After stirring at this temperature for 0.5 h, conc. HCl (5 mL) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 0.5 h and basified with 1 M aqueous NaOH. The mixture was then extracted with CHCl_3 , dried over Na_2SO_4 , and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{sat.NH}_3\text{ aq.} = 30:1:0.1$ to $10:1:0.1$) to yield **79** (488 g, 56%) as a pale yellow solid. This compound was subsequently converted to its hydrochloride. White solid; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 3.18-3.36 (6H, m), 3.36-3.50 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 9.32 (2H, brs); $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 152.6, 145.9, 135.9, 125.7, 124.6, 122.5, 119.0, 107.1, 45.3, 44.7, 31.7, 23.4; FAB-MS m/z 188 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

4-(2,2-Diethoxyethoxy)-1,2-dimethylbenzene (81)

Compound **81** was prepared from 3,4-dimethylphenol **80** using a procedure similar to that described for **75** (73%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.24 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 3.57-3.82 (4H, m), 3.97 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 4.82 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 2.6, 8.0$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.0$ Hz); FAB-MS m/z 238 $[\text{M}^+]$.

***tert*-Butyl 6,7,9,10-Tetrahydro-8H-furo[3,2-g][3]benzazepine-8-carboxylate (84) and *tert*-Butyl 5,6,8,9-Tetrahydro-7H-furo[2,3-h][3]benzazepine-7-carboxylate (85)**

A mixture of **86** and **87** was prepared from **81** using a procedure similar to that described

for **76**, **77**, **78**, and **79**, in 59%, 21%, 61%, and 50% yield. The mixture of **86** and **87** (**86:87** = 1:2, 400 mg, 2.14 mmol) was dissolved with THF (20 mL), and added Boc₂O (930 mg, 4.28 mmol). After stirring at room temperature for 1 h, the solvent was evaporated and the resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane = 20:1) to yield **84** (120 mg, 20%) as colorless oil and **85** (284 mg, 46%) as colorless oil.

Compound **84**: ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.48 (9H, s), 2.94-3.03 (2H, m), 3.07-3.14 (2H, m), 3.53-3.68 (4H, m), 6.76 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.06 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.26 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.59 (1H, d, *J* = 2.1 Hz); FAB-MS *m/z* 288 [(M+H)⁺].

Compound **85**: ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.48 (9H, s), 2.92-3.03 (4H, m), 3.52-3.63 (4H, m), 6.68 (1H, dd, *J* = 0.8, 2.1 Hz), 7.27 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.56 (1H, d, *J* = 2.1 Hz); FAB-MS *m/z* 288 [(M+H)⁺].

7,8,9,10-Tetrahydro-6*H*-furo[3,2-*g*][3]benzazepine (86**)**

To a solution of **84** (110 mg, 0.38 mmol) in AcOEt (5 mL) was added HCl-AcOEt (4 M, 10 mL) at 0 °C, and it was stirred at room temperature for 3 h. After cooling to 0 °C, to the reaction mixture was added diisopropylether (10 mL), and the resulting precipitate was collected by filtration to yield **86** (74 mg, 87%) as its hydrochloride. White solid, mp 227-229 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.12-3.26 (6H, m), 3.27-3.42 (2H, m), 7.08 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.16 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.97 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 9.52 (2H, brs); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 153.0, 146.0, 133.8, 132.0, 127.3, 125.9, 109.0, 105.3, 45.3, 33.7, 31.4, 27.4; FAB-MS *m/z* 188 [(M+H)⁺]. Anal. calcd for C₁₂H₁₃NO·HCl: C, 64.43; H, 6.31; N, 6.26; Cl, 15.85. Found: C, 64.39; H, 6.29; N, 6.25; Cl, 16.11.

6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-furo[2,3-*h*][3]benzazepine (87**)**

The hydrochloride salt of **87** was prepared from **85** using a procedure similar to that

described for **86** (52%). White solid. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.10-3.28 (8H, m), 6.89 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.47 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.54 (2H, brs); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 153.3, 146.0, 136.2, 134.5, 125.6, 121.5, 111.7, 106.3, 45.7, 45.5, 31.9, 31.7; FAB-MS m/z 188 $[(\text{M}+\text{H})^+]$. Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO} \cdot \text{HCl}$: C, 64.43; H, 6.31; N, 6.26; Cl, 15.85. Found: C, 64.17; H, 6.43; N, 6.19; Cl, 16.07.

Docking study

The crystal structure of β_2 (PDB code = 2RH1 from Protein Data Bank) was used as a template, MOE 2007. 09 (Chemical Computing Group Inc., Montreal, CA) was applied with homology modeling. Docking Simulation was carried out using GOLD (CCDC, Cambridge, UK) software.

Pharmacology

Receptor Binding Assay

Experiments were performed with membranes obtained from Chinese Hamster Ovary (CHO) cells expressing human 5-HT $_{2C}$ or 5-HT $_{2A}$ receptors and Human Embryonic Kidney 293-Epstein-Barr virus nuclear antigen (HEK 293-EBNA) cells expressing human 5-HT $_{2B}$ receptors. The membrane preparation was washed once with 50 mM Tris-HCl buffer (pH 7.4) containing 4 mM CaCl_2 just before it was use for the binding assays. The 5-HT $_{2C}$, 5-HT $_{2A}$, and 5-HT $_{2B}$ receptor binding assays with [^3H] 5-HT were carried out using the methods of Pazos, et al.⁷³ with a slight modification; reaction medium [50 mM Tris-HCl buffer (pH 7.4) containing 4 mM CaCl_2 , 10 μM pargyline and 0.1 mg/mL *l*-(+)-ascorbic acid] containing [^3H] 5-HT, membrane preparation and test compounds was incubated at 37 $^\circ\text{C}$ for

30 min. Non-specific binding was determined in the presence of 10 μ M 5-HT, and specific binding was calculated as total binding minus non-specific binding. After incubation, 4 mL of 50 mM Tris-HCl buffer (pH 7.4) containing 4 mM CaCl_2 were added, and the medium was filtered under vacuum through Whatman GF/B glass filter pre-treated with 0.1% polyethyleneimine. The filter was washed with the same buffer solution (4 mL \times 3). The GF/B glass filter was immersed in 6 mL of liquid scintillator (Packard, Aquasol-2), and the radioactivities were measured with a liquid scintillation counter (Packard, Tri-Carb-2500TR). The amounts of protein were measured according to the method established by Lowry et al.⁷⁴ Dissociation constants (K_d value) were obtained by Scatchard analysis using SAS (ver. 6.11) together with a software application software developed by our company (5-HT_{2C}; 1.6 nM, 5-HT_{2A}; 9.8 nM, and 5-HT_{2B}; 14 nM). Concentrations of compounds showing 50% inhibition of receptor binding, IC_{50} values, were obtained by non-linear analysis using SAS (ver. 6.11) together with a software application software developed by our company. K_i values indicating affinity for receptors were calculated by using a formula developed by Cheng & Prussoff.⁷⁵

PI hydrolysis Assay

PI hydrolysis assay was carried out using the methods of Aramori et al.⁷⁶ with a slight modification. Human 5-HT_{2C} or 5-HT_{2A} receptor expression CHO cells and 5-HT_{2B} receptor expression HEK 293-EBNA cells were seeded onto a 24 well plate (approximately 1×10^5 cells/well), and cultured for 1 day. After the addition of myo-[³H] Inositol (3 μ Ci/mL), they were incubated for 24 h for labeling. After the cells were washed 2 times with phosphate buffered saline (PBS), they were incubated with PBS for 20 min, and then further incubated with PBS-LiCl solution for 20 min. After 20 min incubation with PBS-LiCl solution containing the test compound, the reaction was terminated by adding 0.2 M PCA, after which

the reaction mixture was allowed to stand at 4 °C for 1 to 3 hr. After 2M KOH and 100 mM EDTA-2Na solution were added, the plate was centrifuged (2,000 rpm, 5 min). The supernatant (1 mL) was added to a Bio-Rad AG1-X8 column, and washed with GPI solution (5 mM disodium tetraborate, 60 mM sodium formate) (3.5 mL × 2), and eluted with 4 mL of IP3 solution (0.1 M formate, 1 M ammonium formate). The elute was added to a liquid scintillator (Aquasol-2) and measured with the liquid scintillation counter. EC₅₀ values and E_{max} (%) were calculated by non-linear analysis using SAS (ver.6.11) together with an application software developed by our company. E_{max} (%) indicated intrinsic activity and the response produced by 10 μM 5-HT was defined as 100%.

Behavioral studies

All experiments were carried out during 13:00-19:00. Rats were placed individually in transparent acrylic plastic cages to count the number of penile erections. A penile erection was defined as previously described⁷⁷: repeated pelvic thrusts immediately followed by assuming an upright position (on hind limbs), an emerging, engorged penis and licking it. The number of penile erections was observed for 30 min immediately after test compounds s.c. or p.o. administration.

Cardiovascular effect

The rats were anesthetized with pentobarbital sodium (60 mg/kg i.p.), and a catheter was inserted into the carotid artery to measure the systemic arterial pressure. The rats were used in the study after a postoperative recovery period of two or more days. After conscious animals were housed in cages for blood pressure measurement and stabilized for at least 30 min, **YM348** (10 – 30 mg/kg) or compound **53** (3 – 30 mg/kg) were administered orally.

Reference

1. Rapport, M. M.; Green, A. A.; Page, I. H. *Science*. **1948**, 108, 329-330.
2. Hoyer, D.; Hannon, J. P.; Martin, G. R. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2002**, 71, 533-554.
3. Hoyer, D.; Clarke, D. E.; Fozard, J. R.; Hartig, P. R.; Martin, G. R.; Mylecharane, E. J.; Saxena, P. R.; Humphrey, P. P. A. *Pharmacol. Rev.* **1994**, 46, 1537-204.
4. Pecknold J. C. *CNS Drugs* **1994**, 2, 234-251.
5. Cady, R.; Schreiber, C. *Expert. Opin. Pharmacother.* **2006**, 7, 1503-1514.
6. Hirata, T.; Keto, Y.; Funatsu, T.; Akuzawa, S.; Sasamata, M. *J. Pharmacol. Sci.* **2007**, 104, 263-273.
7. Yoshida, N.; Kato, S.; Ito, T. *Drugs Future* **1993**, 18, 513-515.
8. Barnes, N. M.; Sharp, T.; *Neuropharmacology* 1999, **38**, 1083-1152.
9. Berendsen, H. H. G.; Jenck, F.; Broekkamp, C. L. E. *Psychopharmacol.* **1990**, 101, 57-61.
10. Tecott, L. H.; Sun, L. M.; Akanas, F.; Strack, A. M.; Lowenstein, D. H.; Dallman, M. F.; Julius, D. *Nature* **1995**, 374, 542-546.
11. Kennett, G. A.; Whitton, P.; Shah, K.; Curzon, G. *Eur. J. Pharmacol.* **1989**, 164, 445-454.
12. Flegal, K. M.; Carroll, M. D.; Ogden, C. L.; Johnson, C. L. *J. Am. Med. Assoc.* **2002**, 288, 1723-1727.
13. Smith, B. M.; Thomsen, W. J., Grottick, A. J. *Expert Opin. Invest. Drugs* **2006**, 15, 257-266.
14. Vickers, S. P.; Easton, N.; Webster, L. J.; Wyatt, A.; Bickerdike, M. J.; Dourish, C. T.; Kennett, G. A. *Psychopharmacology* **2003**, 167, 274.
15. Kennett, G. A.; Wood, M. D.; Bright, F.; Trail, B.; Riley, G.; Holland, V.; Avenell, K. Y.; Stean, T.; Upton, N.; Bromidge, S.; Forbes, I. T.; Brown, A. M.; Middlemiss, D. N.;

- Blackburn, T. P. *Neuropharmacology* **1997**, 36, 609.
16. Bös, M.; Jenck, F.; Martin, J. R.; Moreau, J. L.; Sleight, A. J.; Wichmann, J.; Widmer, U. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 2762.
 17. Bös, M.; Jenck, F.; Martin, J. R.; Moreau, J. L.; Mutel, V.; Sleight, A. J.; Widmer, U. *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, 32, 253-261.
 18. Isaac, M.; Slassi, A.; O'brien, A.; Edwards, L.; MacLean, N.; Bueschkens, D.; Lee, D. K. H.; McCallum, K.; Lannoy, I. D.; Demchyshyn, L.; Kamboj, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 919-921.
 19. Welmaker, G. S.; Nelson, J. A.; Sabalski, J. E.; Sabb, A. L.; Potoski, J. R.; Graziano, D.; Kagan, M.; Coupet, J.; Dunlop, J.; Mazandarani, H.; Rosenzweig-Lipson, S.; Sukoff, S.; Zhang, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 1991-1994.
 20. Chang-Fong, J.; Addo, J.; Dukat, M.; Smith, C.; Mitchell, N. A.; Herrick-Davis, K.; Teitler, M.; Glennon, R. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 10, 155-158.
 21. Ennis, M. D.; Hoffman, R. L.; Ghazal, N. B.; Olson, R. B.; Knauer, C. S.; Chio, C. L.; Hyslop, D. K.; Campbell, J. E.; Fitzgerald, L. W.; Nichols, N. F.; Svensson, K. A.; McCall, R. B.; Haber, C. L.; Kagey, M. L.; Dinh, D. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 2369-2372.
 22. Sabb, A. L.; Vovel, R. L.; Welmaker, G. S.; Sabalski, J. E.; Coupet, J.; Dunlop, J.; Rosenzweig-Lipson, S.; Harrison, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2603-2607.
 23. Bentley, J. M.; Adams, D. R.; Bebbington, D.; Benwell, K. R.; Bickerdike, M. J.; Davidson, J. E. P.; Dawson, C. E.; Dourish, C. T.; Duncton, M. A. J.; Gaur, S.; George, A. R.; Giles, P. R.; Hamlyn, R. J.; Kennett, G. A.; Knight, A. R.; Malcolm, C. S.; Mansell, H. L.; Misra, A.; Monck, N. J. T.; Pratt, R. M.; Quirk, K.; Roffey, J. R. A.; Vickers, S. P.; Cliffe, I. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2367-2370.
 24. Smith, B. M.; Smith, J. M.; Tsai, J. H.; Schultz, J. A.; Gilson, C. A.; Estrada, S. A.; Chen,

- R. R.; Park, D. M.; Prieto, E. B.; Gallardo, C. S.; Sengupta, D.; Thomsen, W. J.; Saldana, H. R.; Whelman, K. T.; Menzaghi, F.; Webb, R. R.; Beeley, N. R. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 1467-1470.
25. Dunlop, J.; Sabb, A. L.; Mazandarani, H.; Zhang, J.; Kalgaonker, S.; Shukhina, E.; Sukoff, S.; Vovel, R. L.; Stack, G.; Schechter, L.; Harrison, B. L.; Rosenzweig-Lipson, S. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, 313, 862-869.
26. Sard, H.; Kumaran, G.; Morency, C.; Roth, B. L.; Toth, B. A.; He, P.; Shuster, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 4555-4559.
27. Röver, S.; Adams, D. R.; Benardeau, A. M.; Bentley, J. M.; Bickerdike, M. J.; Bourson, A.; Cliffe, I. A.; Coassolo, P.; Davidson, J. E. P.; Dourish, C. T.; Hebeisen, P.; Kennett, G. A.; Knight, A. R.; Malcolm, C. S.; Mattei, P.; Misra, A.; Mizrahi, J.; Muller, M.; Porter, R. H. P.; Richter, H.; Taylor, S.; Vickers, S. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 3604-3608.
28. Adams, D. R.; Bentley, J. M.; Benwell, K. R.; Bickerdike, M. J.; Bodkin, C. D.; Cliffe, I. A.; Dourish, C. T.; George, A. R.; Kennett, G. A.; Knight, A. R.; Malcolm, C. S.; Malcolm, C. S.; Mansell, H. L.; Misra, A.; Quirk, K.; Roffey, J. R. A.; Vickers, S. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 677-680.
29. Richer, H. G. F.; Adams, D. R.; Benardeau, A. M.; Bickerdike, M. J.; Bentley, J. M.; Blench, T. J.; Cliffe, I. A.; Dourish, C.; Hebeisen, P.; Kennett, G. A.; Knight, A. R.; Malcolm, C. S.; Mattei, P.; Misra, A.; Mizrahi, J.; Monck, N. J. T.; Plancher, J. -M.; Roever, S.; Rppfey, J. R. A.; Taylor, S.; Vickers, S. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 1207-1211.
30. Huch, B. R.; Llamas, L.; Robarge, M. J.; Dent, T. C.; Song, J.; Hodnick, W. F.; Crumrine, C.; Stricker-Krongrad, A.; Harrington, J.; Brunden, K. R.; Bennani, Y. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 2891-2894.

31. Huch, B. R.; Llamas, L.; Robarge, M. J.; Dent, T. C.; Song, J.; Hodnick, W. F.; Crumrine, C.; Stricker-Krongrad, A.; Harrington, J.; Brunden, K. R.; Bennani, Y. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 4130-4134.
32. Wacker, D. A.; Varnes, J. G.; Malmstrom, S. E.; Cao, X.; Hung, C.; Ung, T.; Wu, G.; Zhang, G.; Zuvich, E.; Thomas, M. A.; Keim, W. J.; Cullen, M. J.; Rohrbath, K. W.; Qu, Q.; Narayanan, R.; Miller, K. J.; Robl, J. A. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 1365-1379.
33. Smith, B. M.; Smith, J. M.; Tsai, J. H.; Schultz, J. A.; Gilson, C. A.; Estrada, S. A.; Chen, R. R.; Park, D. M.; Prieto, E. B.; Gallardo, C. S.; Sengupta, D.; Dosa, P. I.; Covel, J. A.; Ren, A.; Webb, R. R.; Beeley, N. R. A. Martin, M.; Morgan, M.; Espitia, S.; Saldana, H. R.; Bjenning, C.; Whelan, K. T.; Grottick, A. J.; Menzaghi, F.; Thomsen, W. J. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 305-313.
34. Bös, M.; Wichmann, J. Patent EP 0657426, 1995; *Chem. Abstr.* **1995**, 123, 339731
35. There is a difference between Roche's evaluation method and ours.
36. Aghajanian, G. K.; Marek, G. J. *Neuropsychopharmacology* **1999**, 21, 16S-23S.
37. Fludzinski, P.; Evrard, D. A.; Bloomquist, W. E.; Lacefield, W. B.; Pfeifer, W.; Jones, N. D.; Deeter, J. B.; Cohen, M. L. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1535-1537.
38. Kimura, Y.; Hatanaka, K.; Naitou, Y.; Maeno, K.; Shimada, I.; Koakutsu, A.; Wanibuchi, F.; Yamaguchi, T. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, 483, 37-43.
39. Fitzgerald, L. W.; Burn, T. C.; Brown, B. S.; Patterson, J. P.; Corjay, M. H.; Valentine, P. A.; Sun, J. H.; Link, J. R.; Abbaszade, I.; Hollis, J. M.; Largent, B. L.; Hartig, P. R.; Hollis, G. F.; Meunier, P. C.; Robichaud, A. J.; Robertson, D. W. *Mol. Pharmacol.* **2000**, 57, 75-81.
40. Shimada, I.; Maeno, K.; Kazuta, K.; Kubota, H.; Kimizuka, T.; Kimura, Y.; Hatanaka, K.; Naitou, Y.; Wanibuchi, F.; Sakamoto, S.; Tsukamoto, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 1966-1982.

41. Saltzman, A. G.; Morse, B.; Whitman, M. M.; Ivanshchenko, Y.; Jaye, M.; Felder, S. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1991**, 181, 1469-1478.
42. van den Broek, L. A. G. M.; Lázaro, E.; Zylicz, Z.; Fennis, P. J.; Missler, F. A. N.; Lelieveld, P.; Garzotto, M.; Theo Wagener, D. J.; Ballesta, J. P. G.; Ottenheijm, H. C. J. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 2002-2015.
43. Bartsch, R. A.; Yang, I. W. *J. Het. Chem.* **1984**, 21, 1063-1064.
44. Fieser, L. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1926**, 48, 1097-1107.
45. Matsumoto, M.; Watanabe, N. *Heterocycles* **1994**, 22, 2313-2316.
46. Schaus, J. M.; Huser, D. L.; Titus, R. D. *Syn. Comm.* **1990**, 20, 3553-3562.
47. Samanta, S. S.; Ghosh, S. C.; De, A. *J. Chem. Soc., Perkin trans. I* **1997**, 24, 3673-3677.
48. Doi, K.; Mori, M. *Heterocycles* **1996**, 42, 113-116.
49. Kobayashi, M.; Matsumoto, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 2978-2990.
50. Hibbert, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1915**, 37, 1748-1763.
51. Lee, Y. R.; Morehed, A. T. *J. Tetrahedron* **1995**, 51, 4909-4922.
52. Arakawa, K.; Miyasaka, T.; Ochi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, 22, 207-213.
53. Cherezov, V.; Rosenbaum, D. M.; Hanson, M. A.; Rasmussen, G. F.; Thian, F. S.; Kobilka, T. S.; Choi, H. -J.; Kuhn, P. Weis, W. I.; Kobilka, B. K.; Stevens, R. C. *Science* **2007**, 318, 1258-1265.
54. MOE 2007. 09 (Chemical Computing Group Inc., Montreal, CA).
55. GOLD (CCDC, Cambridge, UK).
56. Hayashi, A.; Sonoda, R.; Kimura, Y.; Takasu, T.; Suzuki, M.; Sasamata, M.; Miyata, K. *Brain Res.* **2004**, 1011, 221-227.
57. Hayashi, A.; Suzuki, M.; Sasamata, M.; Miyata, K. *J. Pharm. Pharmacol.* **2004**, 56, 1511-1556.
58. Hayashi, A.; Suzuki, M.; Sasamata, M.; Miyata, K. *Psychopharmacol.* **2005**, 178,

- 241-249.
59. Shimada, I.; Maeno, K.; Kimizuka, T.; Goto, S.; Takahashi, T.; Nakamura, A.; Miyafuji, A.; Tsukamoto, S.; Sakamoto, S. *Heterocycles* **2004**, 62, 807-813.
60. Minlon, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 2487-2488.
61. Shimada, I.; Maeno, K.; Kondoh, Y.; Kaku, H.; Sugasawa, K.; Kimura, Y.; Hatanaka, K.; Naitou, Y.; Wanibuchi, F.; Sakamoto, S.; Tsukamoto, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 3309-3320.
62. Kehne, J. H.; Baron, B. M.; Carr, A. A.; Chaney, S. F.; Elands, J.; Feldman, D. J., Frank, R. A.; Van Giersbergen, P. L. M.; McCloskey, T. C.; Johnson, M. P.; McCarty, D. R.; Poirot, M.; Senyah, Y.; Siegel, B. W.; Widmaier, C. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1996**, 277, 968-981.
63. Silva, J. M.; Jatoe, S. D.; O'brien, P. J. *Prog. Pharmacol. Clin. Pharmacol.* **1991**, 8, 289-298.
64. O'brien, P. J.; Wong, C. W.; Silva, J.; Khan, S. *Xenobiotica* **1990**, 20, 945-955.
65. Biaglow, J. E.; Jacobson, B.; Greenstock, C. L.; Raleigh, J. *Mol. Pharmacol.* **1977**, 13, 269-282.
66. Hinson, J. A.; Roberts, D. W. *Annu. Rev. Toxicol.* **1992**, 32, 471-510.
67. Clark, R. D.; Weinhardt, K. K.; Berger, J.; Fisher, L. E.; Brown, C. M.; MacKinnon, A. C.; Kilpatrick, A. T.; Spedding, M. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 633-641.
68. Olofson, R. A.; Abbott, D. E. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2795-2799.
69. Newton, R. F.; Sainsbury, M.; Stanley, P. L. R. *Heterocycles*, **1982**, 19, 2037-2040.
70. Barker, P.; Finke, P.; Thompson, K. *Syn. Comm.* **1989**, 19, 257-265.
71. Johnson, F.; Nasutavicus, W. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1965**, 2, 26-36.
72. Hansch, C.; Leo, A.; Unger, S. H.; Kim, K. H.; Nikaitani, D.; Lien, E. *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 1207-1216.

73. Pazos, A.; Hoyer, D.; Palacios, J. M. *Eur. J. Pharmacol.* **1985**, 106, 539-546.
74. Lowry, O. H.; Rosebrough, N. J.; Farr, A. L.; Randall, R. J. *J. Biol. Chem.* **1951** 193, 265-275.
75. Cheng, Y. C.; Prussoff, W. H. *Biochem. Pharmacol.* **1973**, 22, 3099-3108.
76. Aramori, I.; Nakanishi, S. *Neuron* **1992**, 8, 757-765.
77. Berendsen, H. H. G.; Gower, A. J. *Neuroendocrinology* **1986**, 42, 185-190.

謝辞

本論文の発表及び作成にあたり、終始御懇切なる御指導と御鞭撻を賜りました東北大学大学院薬学研究科教授 岩渕好治博士に深く感謝いたします。

本論文の審査にあたり、御指導ならびに御助言を賜りました東北大学大学院薬学研究科 大島吉輝教授ならびに徳山英利教授に熱く御礼申し上げます。

本研究の遂行にあたり、終始御指導と御助言を賜りましたアステラス製薬株式会社研究本部本部長 塚本紳一博士、開発本部 坂本修一博士、化学研究所所長 太田光昭博士、創薬化学第五研究室室長 岡田稔博士に謹んで感謝申し上げます。

本研究の遂行にあたり、直接ご指導を賜りましたアステラス製薬株式会社開発本部 鰐渕文一博士、化学研究所 前野恭一氏に深く感謝いたします。

化合物合成に多大なご協力をいただきましたアステラス製薬株式会社研究本部化学研究所 近藤裕氏、菅沢形造博士、久保田秀樹博士、加来秀貴氏、開発本部 数田健一氏、知的財産部 君塚哲也氏、技術本部合成技術研究所技術開発研究室室長 高橋工氏、技術本部合成技術研究所 後藤世紀氏、中村純氏、宮藤章生氏、並びに薬理試験を実施していただきました、アステラス製薬研究本部薬理研究所 木村泰治氏、渉外部 畠中健一博士、アステラスリサーチテクノロジー株式会社創薬研究推進部 内藤有紀氏に感謝いたします。分子モデリングの検討にご協力いただきました化学研究所 折田正弥博士、また各種スペクトルデータを測定していただきました分析研究所分析研究室の皆様へ御礼申し上げます。

終わりに本論文の作成を温かく見守ってくれた妻 美和、及び子供達 研悟、真悟に心から感謝いたします。