

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7216105号
(P7216105)

(45)発行日 令和5年1月31日(2023.1.31)

(24)登録日 令和5年1月23日(2023.1.23)

(51)国際特許分類	F I	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	C S P
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/14	
A 6 1 K 31/506(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/444(2006.01)	A 6 1 K 31/444	
請求項の数 25 (全133頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2020-539131(P2020-539131)	(73)特許権者	520107618 シャンハイ ハイファ ファーマシューテ イカル カンパニー, リミティッド 中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハ イ, チャイナ(シャンハイ)パイロット フリー トレード ゾーン, ニュートン ロード, ナンバー 4 2 1, ビルディング 6, セクシオン 1 0 3, ルーム 2 0 8
(86)(22)出願日	平成30年9月29日(2018.9.29)	(73)特許権者	500574975 中国科学院上海薬物研究所 中国上海市 2 0 1 2 0 3 浦東張江祖沖 之路 5 5 5 号
(65)公表番号	特表2020-536120(P2020-536120 A)	(74)代理人	110002572 弁理士法人平木国際特許事務所
(43)公表日	令和2年12月10日(2020.12.10)	(72)発明者	リ, レイ
(86)国際出願番号	PCT/CN2018/108762		
(87)国際公開番号	WO2019/062949		
(87)国際公開日	平成31年4月4日(2019.4.4)		
審査請求日	令和3年6月24日(2021.6.24)		
(31)優先権主張番号	201710915493.5		
(32)優先日	平成29年9月30日(2017.9.30)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		
			最終頁に続く

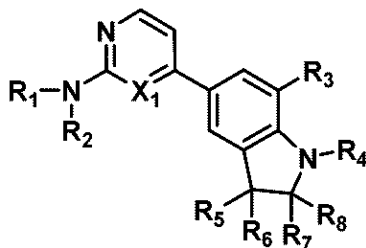
(54)【発明の名称】 E R Kキナーゼ阻害活性を有する化合物及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(Ie)

【化1】



Ie

[式中、

X₁は、CR_{9a}及びNからなる群から選択され;R_{9a}は、それぞれ独立して、H、D、及びC₁₋₃アルキルからなる群から選択され;R₁は、H及びDからなる群から選択され;R₂は、任意選択で置換されている

【化2】



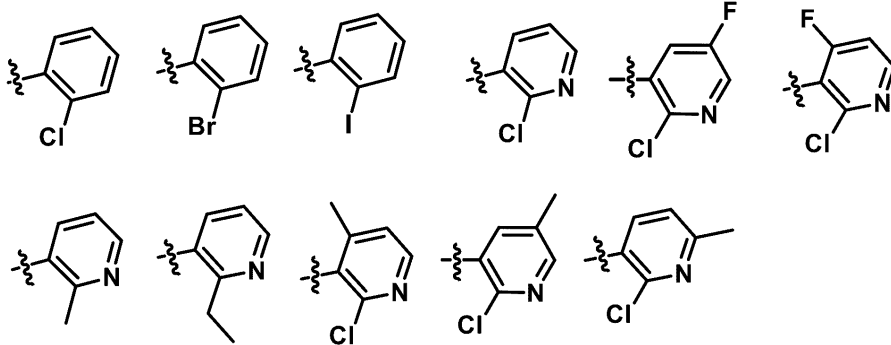
及び任意選択で置換されている5~7員のヘテロアリールからなる群から選択され、任意選択の置換基は、D、 $-CD_3$ 、及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され;

R_3 は、フルオロであり;

R_4 は、 $-CO(CR_{10}R_{11})_mR_{12}$ であり; m は、1であり、 R_{10} 及び R_{11} は、それぞれ独立して、Hであり、及び R_{12} は、

10

【化3】



20

からなる群から選択され; 及び

R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 は、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-D$ 、及び $-OC_{1-6}$ アルキルで任意選択で置換されている C_{1-6} アルキルからなる群から選択される]

の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

【請求項2】

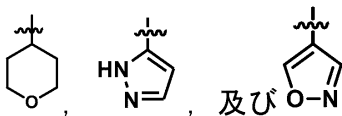
X_1 は、CH及びCDからなる群から選択されることを特徴とする、請求項1に記載の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

30

【請求項3】

R_2 は、D、 C_{1-4} アルキル、及び $-CD_3$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基により任意選択で置換されている、

【化4】



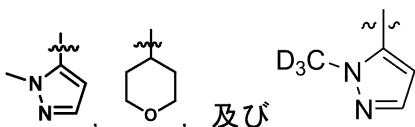
からなる群から選択されることを特徴とする、請求項1に記載の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

40

【請求項4】

R_2 は、

【化5】



からなる群から選択されることを特徴とする、請求項1に記載の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容さ

50

れる塩。

【請求項 5】

R₅及びR₆は、それぞれ独立して、H及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択され; 及びR₇及びR₈は、それぞれ独立して、H、並びに-OC₁₋₆アルキルにより任意選択で置換されているC₁₋₆アルキルからなる群から選択されることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

R₅、R₆、R₇及びR₈は、それぞれ独立して、-H、-CH₃及び-CH₂OCH₃からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

10

【請求項 7】

R₅、R₆及びR₇は、Hであり、及びR₈は、H、-CH₃又は-CH₂OCH₃であることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

X₁は、CH及びCDからなる群から選択され、
R₁は、H及びDからなる群から選択され;
R₂は、D、C₁₋₄アルキル、及び-CD₃からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基により任意選択で置換されている、

20

【化 6】

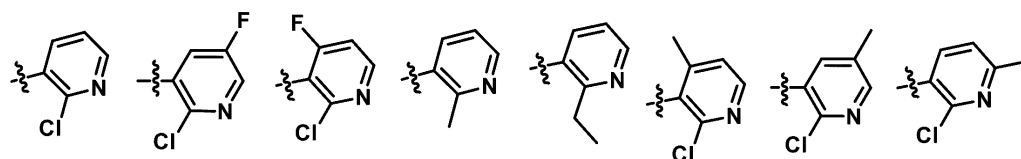


であり、

R₃は、フルオロであり;

R₄は、-CO(CR₁₀R₁₁)_mR₁₂であり; mは、1であり、R₁₀及びR₁₁は、それぞれ独立して、Hであり、及びR₁₂は、

【化 7】



30

からなる群から選択され; 及び

R₅、R₆、R₇及びR₈は、それぞれ独立して、-H及び-Dからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

化合物が、以下

40

【化 8】

No.	構造
P5	<p style="text-align: center;">P5</p>
P9	<p style="text-align: center;">P9</p>
P10	<p style="text-align: center;">P10</p>
P15	<p style="text-align: center;">P15</p>

10

20

30

40

50

P16		
P18		10
P20		
P24		20
P25		
P31		30
P32		40

P33	
P45	
P46	
P47	
P48	
P49	
P58	

10

20

30

40

P59	
-----	--

50

から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

腫瘍又は癌の治療のための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項 11】

腫瘍又は癌が、芽細胞腫、神経膠腫、肉腫、精上皮腫、膠芽腫、黒色腫、白血病、並びに骨髄性若しくはリンパ性悪性腫瘍；扁平細胞癌、肺癌、皮膚癌、角化棘細胞腫、濾胞癌腫、有毛細胞性白血病、口腔、咽頭癌、口唇癌、舌癌、口癌、唾液腺癌、食道癌、喉頭癌、肝細胞癌、胃癌、胃腸癌、小腸癌、大腸癌、膵臓癌、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、泌尿生殖器系癌、胆道癌、胆嚢腺癌、甲状腺癌、乳頭癌、子宮内膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎臓癌、前立腺癌、精巣癌、陰門癌、腹膜癌、肛門癌、陰茎癌、骨癌、多発性骨髄腫、B細胞リンパ腫、中枢神経系癌、脳癌、頭頸部癌、ホジキンリンパ腫；骨髄増殖性障害、例えば、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、骨髄線維症、例えば、原発性骨髄線維症、急性骨髄性白血病、及び慢性骨髄性白血病(CML)からなる群から選択される、請求項 10 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 12】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、並びに任意選択で薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 13】

ERKキナーゼに関連する疾患の予防及び/又は治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩の使用。

20

【請求項 14】

ERKキナーゼ阻害剤としての製品として使用するための、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 15】

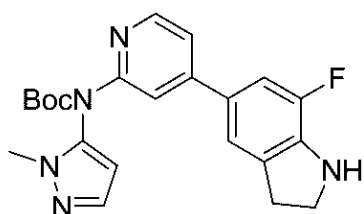
有効量の、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、ERKキナーゼと接触させ、それにより、ERKキナーゼを阻害することを含む、ERKキナーゼ活性を阻害する非治療的方法。

【請求項 16】

式

30

【化 9】



によって表される化合物 t-ブチル(4-(7-フルオロインドリン-5-イル)ピリジン-2-イル)(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバメート、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

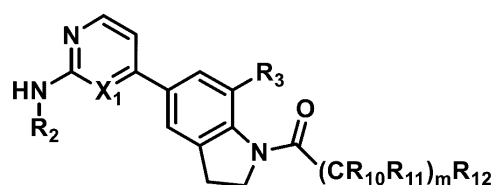
40

【請求項 17】

請求項 1 に記載の式(I)の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩を調製する方法であって、式(I)の前記化合物は、式C3:

50

【化 1 0】



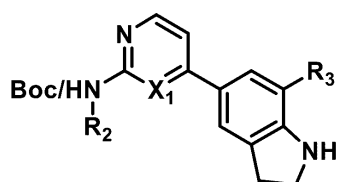
C3

[式中、 X_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 及び m は、請求項 1 に定義される通りである] の化合物であり、該方法は、以下のステップ:

10

(a) 式 C1

【化 1 1】

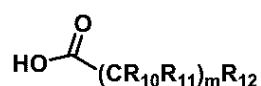


C1

の化合物、及び化合物

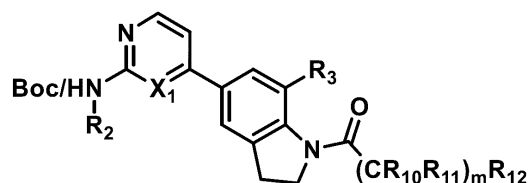
20

【化 1 2】



を、アミドカップリング反応に供して、式 C2

【化 1 3】



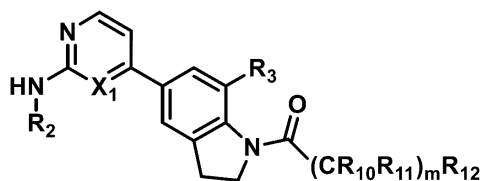
C2

30

の化合物を得るステップ; 及び

(b) C2の化合物がBoc保護されている場合、それを脱保護して、式C3

【化 1 4】



C3

40

の化合物を得るステップを含む、方法。

【請求項 1 8】

アミドカップリング反応が、不活性溶媒中の縮合剤及び塩基の存在下で実施される、請求項 1.7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

脱保護が、不活性溶媒中の酸の存在下で実施される、請求項 1.7 に記載の方法。

50

【請求項 2 0】

不活性溶媒が、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、N-メチル-2-ピロリドン、又はそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 8 又は 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

縮合剤が、1-ヒドロキシルベンゾトリアゾール(HOBT)、1-ヒドロキシル-7-アゾベンゾトリアゾール(HOAT)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)、1,1-カルボニルジイミダゾール(CDI)、1-プロピルホスホン酸無水物(T₃P)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDC・HCl)、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、無水酢酸、塩化アセチル、塩化オキサリル、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)、及びO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)からなる群から選択される1つ以上である、請求項 1 8 に記載の方法。

10

【請求項 2 2】

塩基が、トリエチルアミン、DIPEA、ピリジン、2,4-ジメチルピリジン、NaOH、KOH、LiOH、Na₂CO₃、K₂CO₃、NaHCO₃、Cs₂CO₃、Na₃PO₄、又はK₃PO₄からなる群から選択される1つ以上である、請求項 1 8 に記載の方法。

20

【請求項 2 3】

アミドカップリング反応が、室温から還流までの温度で0.5～24時間実施される、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 4】

酸が、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、ギ酸、及びリン酸からなる群から選択される1つ以上である、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 5】

脱保護が、-10 ～ 80 の温度で0.5～24時間実施される、請求項 1 7 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0 0 0 1】

本発明は、製薬化学の分野に属する。具体的には、本発明は、細胞外シグナル調節キナーゼ(ERK)経路のモジュレーターとして、特に、ERK1及び/又はERK2キナーゼなどのERKキナーゼの阻害剤として有用である、新規化合物若しくはその薬学的に許容される塩、並びに前記化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

Ras-Raf-MEK-ERK経路は、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ(MAPK)シグナル伝達経路であり、複数の機能、例えば、細胞の増殖、分化、及びアポトーシスを調節する。この経路の変異は、全てのヒトの癌の3分の1超に存在する。したがって、この経路上の中核タンパク質は、近年抗癌剤を標的とする開発のためのホットスポットとなっている。特異的B-Raf阻害剤ベムラフェニブ(vemurafenib)及びダブラフェニブ(dabrafenib)は、それぞれ2011年及び2013年に黒色腫の治療について米国FDAによって承認された。MEK1/2阻害剤トラメチニブ(trametinib)は、2013年に黒色腫の治療について米国FDAによって承認された。ベムラフェニブ(vemurafenib)とMEK阻害剤コビメチニブ(cobimetinib)の組み合わせは、2015年にB-Raf V600E又はV600K変異型黒色腫の治療について米国FDAによって承認された。米国FDAはまた、2017年にB-Raf V600E変異型非小細胞肺癌の治療についてダブラフェニブ(dabrafenib)とトラメチニブ(trametinib)の組み合わせを承認した。しかし、これらの上流経路中核の阻害には限界がある。腫瘍は、B-Raf及びMEK阻害剤に対して急速に耐性となる可能性があり、耐性のメカニズムとしては、様々

40

50

な方法、例えば、点変異、タンパク質の多量体型の変化、及びタンパク質のペプチド鎖長の変化が挙げられる。これは、Raf及びMEKに対する次世代の薬物の開発にとって大きな課題である。一方、MAPKの終端の重要な中核として、活性化されたERKは、細胞外シグナルを細胞核に伝え、細胞質標的タンパク質のリン酸化を促進し、又は他のタンパク質キナーゼの活性を調節し、それにより、遺伝子発現を調節することができる。それは疑う余地なく抗腫瘍薬の開発に重要である。とりわけ、現在のMAPK上流標的化療法の大部分が最終的に薬物耐性を示す場合、ERK阻害剤は、後天性薬物耐性を生じにくいいため、おそらくより有効な治療手段になるであろう。ERKが1990年代に発見されて以来、それに関して非常に広範にわたる、集中的な研究が実施されてきたが、現在までのところ、ERK阻害剤は、医薬品としての販売について承認されていない。現在、第2相臨床試験における選択性の高いERK阻害剤BVD-523(ウリキセルチニブ(Ulixertinib))は、世界で先導的レベルにある。2017年の初めに、1日2回600mgの用量でのBVD-523は、患者に許容可能な安全性を示し、NRAS変異を有する黒色腫、並びにBRAF V600変異を有する及びV600変異を有しない固形腫瘍(例えば、黒色腫、多形膠芽腫、脳転移性癌、胆嚢腺癌、及び頭頸部腫瘍)を有する患者において持続的効力をもたらしたことが報告されている。これらのデータは、ERK阻害剤の臨床開発をさらに支持する。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

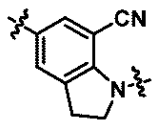
【0003】

結論として、ERK阻害剤は、単独で又は組み合わせて、抗腫瘍分野で幅広い可能性を有することが期待でき、新規ERK阻害剤の開発は、この分野において緊急に必要とされる。特許出願WO2017/114510A1は、一連のERK阻害剤を開示するが、本出願の発明者らは、前記特許出願において、いくつかの化合物、とりわけ、

20

【0004】

【化1】

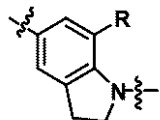


30

の構造を有する化合物が、不十分な化学安定性を有し、とりわけアルカリ性条件下で、不純物を容易に生成すること(これらの化合物のこれらの特性は、薬物開発に特定の困難をもたらす); 及び

【0005】

【化2】



40

【0006】

[式中、Rは、アミノ、カルボキシル又はアミドなどである]

の構造を有するいくつかの化合物が、予備的なインビトロ(in vitro)試験において有効であるが、不満足な薬物動態パラメーターを有すること(これは、薬物開発に特定の困難をもたらす)を見出した。要するに、(例えば、化学安定性及び/又は薬物動態特性などに関する)包括的な評価は、特許出願WO2017/114510A1に開示されたいくつかの化合物が、薬物開発において困難を示すことを明らかにした。したがって、包括的な評価を通じて、薬物開発により適した、ERKキナーゼ阻害活性を有する選択性の高い化合物を探す必要性がある。

【課題を解決するための手段】

50

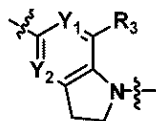
【0007】

発明の説明

多くの実験的研究を通じて、本発明者らは、最終的に、コア構造

【0008】

【化3】



[式中、R₃は、ハロゲン、非置換アルキル、ハロアルキル、重水素化アルキル又は同様のものである]

10

を有する化合物が、良好な化学安定性、並びにより良好な溶解性及び透過性を有し、全てが、酵素及び細胞アッセイにおいてERKキナーゼ阻害活性を示し、良好な薬物動態パラメーターを有し、そのため、それらが薬物開発に特に適していることを見出した。

【0009】

実施形態

一態様では、本発明は、新規ERKキナーゼ阻害剤を提供する。具体的には、本発明は、以下の実施形態を提供する：

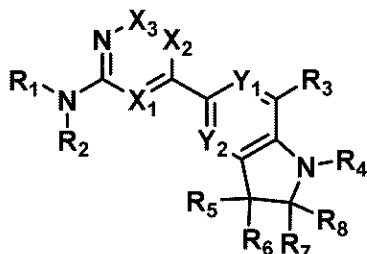
【0010】

実施形態1. 式(I)

20

【0011】

【化4】



(I)

30

[式中、

X₁は、CR_{9a}及びNからなる群から選択され；

X₂は、CR_{9b}及びNからなる群から選択され；

X₃は、CR_{9c}及びNからなる群から選択され；及びX₁、X₂及びX₃の最大で1つは、Nであり；

Y₁及びY₂は、それぞれ独立して、CR_{9'}及びNからなる群から選択され；

R_{9a}、R_{9b}及びR_{9c}は、それぞれ独立して、H、D、ハロ、-OH、シアノ、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているアルコキシ、任意選択で置換されているアルキルカルボニル、任意選択で置換されているアルコキシカルボニル、任意選択で置換されているシクロアルキル、アミノ、任意選択で置換されているモノ-若しくはジ-(アルキル)アミノ並びに-CONR_aR_bからなる群から選択され；

40

R_{9'}は、H、D、ハロ、-OH、シアノ、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているアルコキシ、任意選択で置換されているアルキルカルボニル、任意選択で置換されているアルコキシカルボニル、任意選択で置換されているシクロアルキル、アミノ、任意選択で置換されているモノ-若しくはジ-(アルキル)アミノ並びにCONR_aR_bからなる群から選択され；

R₁は、H及びDからなる群から選択され；

R₂は、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているヘテロシクリル、任意選択で置換されているアリール、及び

50

任意選択で置換されているヘテロアリールからなる群から選択され、又はR₂は、X₁と一緒に
なって、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し；

R₃は、ハロ及び任意選択で置換されているアルキルからなる群から選択され；

R₄は、H、D、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているアルコ
キシ、-CO(CR₁₀R₁₁)_mR₁₂、-SO₂(CR₁₀R₁₁)_mR₁₂、-CONR₁₃(CR₁₀R₁₁)_mR₁₂、-CO
O(CR₁₀R₁₁)_mR₁₂、-CR₁₃R_{13'}(CR₁₀R₁₁)_mR₁₂及びC₁₋₈アルキルカルボニル-からなる
群から選択され；mは、0、1、2又は3であり、及び

R₁₀及びR₁₁は、それぞれ独立して、H、D、ハロ、任意選択で置換されているアルキル
、及び任意選択で置換されているアルコキシからなる群から選択され；又はR₁₀及びR₁₁は
、一緒になって、任意選択で置換されているシクロアルキル、シクロアルケニル、アリー
ル、ヘテロアリール及びヘテロシクリルを形成し；及び

10

R₁₂は、それぞれ独立して、H、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換
されているシクロアルキル、任意選択で置換されているヘテロシクリル、任意選択で置換
されているアリール、及び任意選択で置換されているヘテロアリールからなる群から選択
され；及び

R₁₃及びR_{13'}は、それぞれ独立して、H及び任意選択で置換されているアルキルからな
る群から選択され；又はR₁₃及びR_{13'}は、隣接する炭素と一緒に、任意選択で置換
されているシクロアルキル、シクロアルケニル及びヘテロシクリルを形成し；

R₅、R₆、R₇及びR₈は、それぞれ独立して、-H、-D、ハロ、-OH、アミノ、シアノ、任
意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているアルコキシ、-(CH₂)₀₋₃CO
NR_aR_b、-(CH₂)₀₋₃COOH、任意選択で置換されているシクロアルキル、及び任意選択で
置換されているヘテロシクリルからなる群から選択され；又はR₅、R₆、R₇及びR₈の任意
の2つは、隣接する炭素と一緒に、任意選択で置換されているシクロアルキル、シ
クロアルケニル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルを形成し；及び

20

R_a及びR_bは、それぞれ独立して、H、D及び任意選択で置換されているアルキルからな
る群から選択され；

任意選択の置換基は、独立して、重水素(D)、ハロ、-OH、メルカプト、シアノ、-CD₃
、-C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、3~8員のシクロアルキル、ア
リール、3~8員のヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール-C₁-C₆アルキル、ヘテロ
アリール-C₁-C₆アルキル-、C₁-C₆ハロアルキル-、-OC₁-C₆アルキル、-OC₂-C₆アルケニ
ル、-OC₁-C₆アルキルフェニル、-C₁-C₆アルキル-OH、-C₁-C₆アルキル-SH、-C₁-C₆ア
ルキル-O-C₁-C₆アルキル、-OC₁-C₆ハロアルキル、-NH₂、-C₁-C₆アルキル-NH₂、-N(C₁
-C₆アルキル)₂、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₆アルキルフェニル)、-
NH(C₁-C₆アルキルフェニル)、ニトロ、-C(O)-OH、-C(O)OC₁-C₆アルキル、-CONR_iR_{ii}
(式中、R_i及びR_{ii}は、それぞれ独立して、H、D及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択さ
れる)、-NHC(O)(C₁-C₆アルキル)、-NHC(O)(フェニル)、-N(C₁-C₆アルキル)C(O)(C₁-C
6アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)C(O)(フェニル)、-C(O)C₁-C₆アルキル、-C(O)-5~7員
のヘテロアリール)、-C(O)C₁-C₆アルキルフェニル、-C(O)C₁-C₆ハロアルキル、-OC(O)C
1-C₆アルキル、-S(O)₂-C₁-C₆アルキル、-S(O)-C₁-C₆アルキル、-S(O)₂-フェニル、-S(O)
2-C₁-C₆ハロアルキル、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH(C₁-C₆アルキル)、-S(O)₂NH(フェニル)
、-NHS(O)₂(C₁-C₆アルキル)、-NHS(O)₂(フェニル)、及び-NHS(O)₂(C₁-C₆ハロアルキ
ル)からなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、フェニル、アリール、ヘテ
ロシクリル及びヘテロアリールのそれぞれは、ハロ、-OH、-NH₂、シクロアルキル、3~
8員のヘテロシクリル、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル-、-OC₁-C₄アルキル、-C₁-C
4アルキル-OH、-C₁-C₄アルキル-O-C₁-C₄アルキル、-OC₁-C₄ハロアルキル、シアノ、ニ
トロ、-C(O)-OH、-C(O)OC₁-C₆アルキル、-CON(C₁-C₆アルキル)₂、-CONH(C₁-C₆アル
キル)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)C(O)(C₁-C₆アルキ
ル)、-SO₂(C₁-C₆アルキル)、-SO₂(フェニル)、-SO₂(C₁-C₆ハロアルキル)、-SO₂NH₂、
-SO₂NH(C₁-C₆アルキル)、-SO₂NH(フェニル)、-NHSO₂(C₁-C₆アルキル)、-NHSO₂(フ
ェニル)及び-NHSO₂(C₁-C₆ハロアルキル)からなる群から選択される1つ以上の置換基に

30

40

50

より任意選択でさらに置換され、

ただし、化合物は、2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(7-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-5-(2-(イソプロピルアミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オンではない]

の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

【0012】

実施形態2. X_1 は、 CR_{9a} 及びNからなる群から選択され;

X_2 は、 CR_{9b} 及びNからなる群から選択され;

X_3 は、 CR_{9c} 及びNからなる群から選択され; 及び X_1 、 X_2 及び X_3 の最大で1つは、Nであり;

Y_1 及び Y_2 は、それぞれ独立して、 $CR_{9'}$ 及びNからなる群から選択され;

R_{9a} 、 R_{9b} 及び R_{9c} は、それぞれ独立して、H、D、ハロ、-OH、シアノ、任意選択で置換されている C_{1-3} アルキル、任意選択で置換されている C_{1-3} アルコキシル、任意選択で置換されている C_{1-3} アルキルカルボニル、任意選択で置換されている C_{1-3} アルコキシルカルボニル、任意選択で置換されている C_{3-8} シクロアルキル、アミノ、任意選択で置換されているモノ-若しくはジ-(C_{1-3} アルキル)アミノ、及び- $CONR_aR_b$ からなる群から選択され;

$R_{9'}$ は、H、D、ハロ、-OH、シアノ、任意選択で置換されている C_{1-3} アルキル、任意選択で置換されている C_{1-3} アルコキシル、任意選択で置換されている C_{1-3} アルキルカルボニル、任意選択で置換されている C_{1-3} アルコキシルカルボニル、任意選択で置換されている C_{3-8} シクロアルキル、アミノ、任意選択で置換されているモノ-若しくはジ-(C_{1-3} アルキル)アミノ、及び $CONR_aR_b$ からなる群から選択され;

R_1 は、H及びDからなる群から選択され;

R_2 は、任意選択で置換されている C_{1-8} アルキル、任意選択で置換されている C_{3-8} シクロアルキル、任意選択で置換されている3~8員のヘテロシクリル、任意選択で置換されている6~12員のアリール、及び任意選択で置換されている5~12員のヘテロアリール、例えば、5~7員のヘテロアリールからなる群から選択され、又は R_2 は、 X_1 と一緒にあって、任意選択で置換されている3~8員のヘテロシクリルを形成し;

R_3 は、ハロ、並びにD及びハロからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基により任意選択で置換されている C_{1-8} アルキルからなる群から選択され;

R_4 は、H、D、任意選択で置換されている C_{1-8} アルキル、任意選択で置換されている C_{1-8} アルコキシル、- $CO(CR_{10}R_{11})_mR_{12}$ 、- $SO_2(CR_{10}R_{11})_mR_{12}$ 、- $CONR_{13}(CR_{10}R_{11})_mR_{12}$ 、- $COO(CR_{10}R_{11})_mR_{12}$ 、- $CR_{13}R_{13}'(CR_{10}R_{11})_mR_{12}$ 及び C_{1-8} アルキルカルボニルからなる群から選択され; mは、0、1、2又は3であり、及び

R_{10} 及び R_{11} は、それぞれ独立して、H、D、ハロ、任意選択で置換されている C_{1-8} アルキル、及び任意選択で置換されている C_{1-8} アルコキシルからなる群から選択され、又は R_{10} 及び R_{11} は、一緒にあって、任意選択で置換されているシクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルを形成し; 及び

R_{12} は、それぞれ独立して、H、任意選択で置換されている C_{1-3} アルキル、任意選択で置換されている C_{3-8} シクロアルキル、任意選択で置換されている3~8員のヘテロシクリル、任意選択で置換されている6~12員のアリール、及び任意選択で置換されている5~12員のヘテロアリール、例えば、5~7員のヘテロアリールからなる群から選択され; 及び

R_{13} 及び R_{13}' は、それぞれ独立して、H及び任意選択で置換されている C_{1-3} アルキルからなる群から選択され; 又は R_{13} 及び R_{13}' は、隣接する炭素と一緒にあって、任意選択で置換されている C_{3-8} シクロアルキル、 C_{4-8} シクロアルケニル及び C_{5-8} ヘテロシクリルを形成し;

R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 は、それぞれ独立して、-H、-D、ハロ、-OH、アミノ、シアノ、任意選択で置換されている C_{1-3} アルキル、任意選択で置換されている C_{1-3} アルコキシル、-(CH_2) $_{0-3}$ $CONR_aR_b$ 、-(CH_2) $_{0-3}$ $COOH$ 、任意選択で置換されている C_{3-8} シクロアルキル、及び任意選択で置換されている3~8員のヘテロシクリルからなる群から選択され; 又は R_5

10

20

30

40

50

、 R_6 、 R_7 及び R_8 の任意の2つは、隣接する炭素と一緒にあって、任意選択で置換されているシクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルを形成し；及び

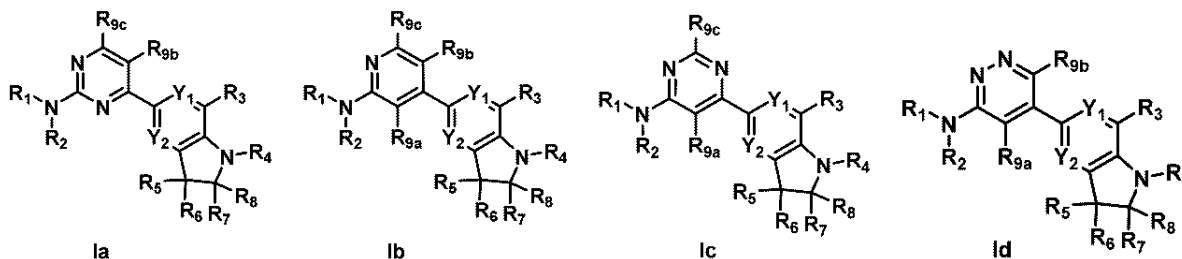
R_a 及び R_b は、それぞれ独立して、H、D及び任意選択で置換されている C_{1-3} アルキルからなる群から選択されることを特徴とする、実施形態1に記載の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

【0013】

実施形態3. 化合物が、式1a、1b、1c又は1d:

【0014】

【化5】



[R_{9a} 、 R_{9b} 及び R_{9c} は、それぞれ独立して、H、D、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシル、-OH、シアノ、ハロ、アミノ、モノ-若しくはジ-(C_{1-3} アルキル)アミノ、 C_{1-3} アルキルカルボニル、 C_{1-3} アルコキシカルボニル及び C_{3-8} シクロアルキルからなる群から選択され；好ましくは、 R_{9a} 、 R_{9b} 及び R_{9c} は、それぞれ独立して、H、D及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択され；より好ましくは、 R_{9a} 、 R_{9b} 及び R_{9c} は、それぞれ独立して、H及びDからなる群から選択され；及び

他の可変要素は、実施形態1又は2に定義される通りである]

によって表されることを特徴とする、実施形態1~2のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

【0015】

実施形態4. Y_1 は、 $CR_{9'}$ であり、 Y_2 は、 $CR_{9'}$ であり、及び $R_{9'}$ は、H、D、ハロ及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択され；より好ましくは、 Y_1 は、 $CR_{9'}$ であり、 Y_2 は、 $CR_{9'}$ であり、及び $R_{9'}$ は、H、D、F又はメチルであり；

又は

Y_1 は、 $CR_{9'}$ であり、 Y_2 は、Nであり、及び $R_{9'}$ は、H、D、ハロ及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択され；より好ましくは、 Y_1 は、 $CR_{9'}$ であり、 Y_2 は、Nであり、及び $R_{9'}$ は、H、D、F又はメチルであり；

又は

Y_1 は、Nであり、 Y_2 は、 $CR_{9'}$ であり、及び $R_{9'}$ は、H、D、ハロ及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択され；より好ましくは、 Y_1 は、Nであり、 Y_2 は、 $CR_{9'}$ であり、及び $R_{9'}$ は、H、D、F又はメチルであり；

又は

Y_1 は、Nであり、及び Y_2 は、Nであることを特徴とする、実施形態1~3のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

【0016】

実施形態5. 化合物が、式1e:

【0017】

10

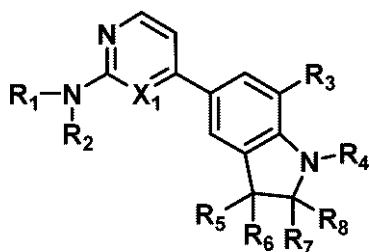
20

30

40

50

【化6】



Ie

10

[式中、可変要素は、請求項1に定義される通りである]

によって表されることを特徴とする、実施形態1に記載の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

【0018】

実施形態6. X_1 は、 CR_{9a} 及びNからなる群から選択され、 R_{9a} は、H、D、ハロ、-OH、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシル、 C_{1-3} アルキルカルボニル、 C_{1-3} アルコキシルカルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アミノ、並びにモノ-若しくはジ-(C_{1-3} アルキル)アミノからなる群から選択され; 好ましくは、 X_1 は、 CR_{9a} 及びNからなる群から選択され、 R_{9a} は、H、D及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択され; より好ましくは、 X_1 は、CH、CD及びNからなる群から選択されることを特徴とする、実施形態1、2及び5のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

20

【0019】

実施形態7. R_2 は、任意選択で置換されている C_{1-6} アルキル、任意選択で置換されている C_{3-8} シクロアルキル、任意選択で置換されている3~8員のヘテロシクリル、及び任意選択で置換されている5~12員のヘテロアリール、例えば、5~7員のヘテロアリールからなる群から選択され、任意選択の置換基は、D、ハロ、ヒドロキシル、- CD_3 、 C_{1-6} アルキル及びヒドロキシル C_{1-6} アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基であり、好ましくは、D、ハロ、ヒドロキシル、- CD_3 、- CH_3 及び- CH_2OH からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基であり;

30

又は

R_2 は、1つ以上のヒドロキシルにより任意選択で置換されている C_{1-6} アルキル、1つ以上のヒドロキシルにより任意選択で置換されている C_{3-8} シクロアルキル、3~8員のヘテロシクリル、並びに- CD_3 、 C_{1-6} アルキル及びヒドロキシル C_{1-6} アルキルから選択される1つ以上の置換基により任意選択で置換されている5~12員のヘテロアリール、例えば、5~7員のヘテロアリールからなる群から選択され;

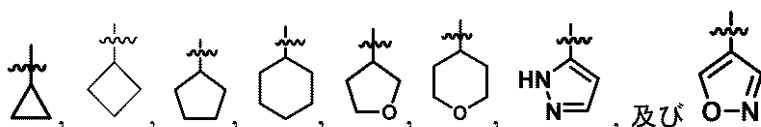
又は

R_2 は、D、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキル、- CD_3 及びヒドロキシル C_{1-4} アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基により、好ましくは、D、ハロ、ヒドロキシル、- CH_3 、- CD_3 及び- CH_2OH からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基により任意選択で置換されている、 C_{1-4} アルキル、

40

【0020】

【化7】



からなる群から選択され;

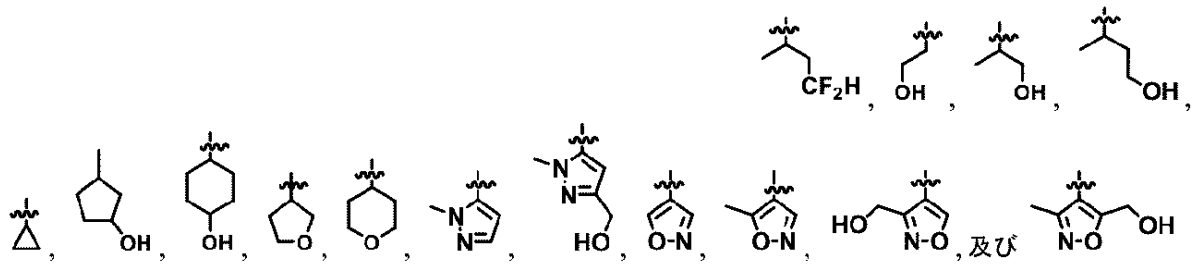
50

又は

R₂は、イソプロピル、

【0021】

【化8】



10

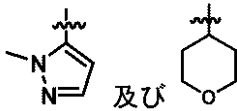
からなる群から選択され;

又は

R₂は、

【0022】

【化9】



20

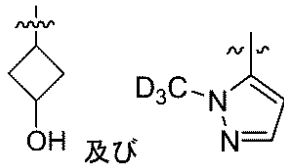
からなる群から選択され;

又は

R₂は、

【0023】

【化10】



30

からなる群から選択されることを特徴とする、実施形態1及び5のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

【0024】

実施形態8. R₃は、ハロ、並びにD及びハロからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基により任意選択で置換されているC₁₋₆アルキルからなる群から選択され; 又はR₃は、ハロ、並びにD及びハロからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基により任意選択で置換されているC₁₋₃アルキルからなる群から選択され; 又はR₃は、ハロ及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択され; 又はR₃は、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₃、-CF₃、-CHF₂、CF₃CH₂-、及びCD₃-からなる群から選択され; 又はR₃は、フルオロ、クロロ、及び-CH₃からなる群から選択され; 又はR₃は、フルオロであることを特徴とする、実施形態1~7のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

40

【0025】

実施形態9. R₄は、-CO(CR₁₀R₁₁)_mR₁₂及び-CR₁₃R_{13'}(CR₁₀R₁₁)_mR₁₂からなる群から選択され; mは、0、1、2又は3であり、及び

50

R₁₀及びR₁₁は、それぞれ独立して、H、D、及びヒドロキシルにより任意選択で置換されているC₁₋₄アルキルからなる群から選択され;

R₁₂は、それぞれ独立して、任意選択で置換されている6~12員のアリーール、及び任意選択で置換されている5~12員のヘテロアリーール、例えば、5~7員のヘテロアリーールからなる群から選択され;

R₁₃及びR_{13'}は、それぞれ独立して、H、C₁₋₃アルキル及びC₁₋₃ハロアルキルからなる群から選択されることを特徴とする、実施形態1~8のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

【0026】

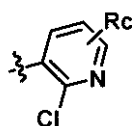
実施形態10. R₁₂は、それぞれ独立して、任意選択で置換されている6~12員のアリーール、及び任意選択で置換されている5~12員のヘテロアリーール、例えば、5~7員のヘテロアリーールからなる群から選択され、任意選択の置換基は、D、ハロ、C₁₋₄アルキル、シアノ、及びC₃₋₈ヘテロシクリル-(CH₂)₀₋₄-(例えば、モルホリニル、例えば、モルホリノ、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、例えば、テトラヒドロピラン-4-イル、モルホリニルメチル、例えば、モルホリノメチル、又はピペラジニルメチル)からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基であり;

又はR₁₂は、任意選択で置換されているフェニル及び任意選択で置換されているピリジニル、例えば、ピリジン-3-イルからなる群から選択され、任意選択の置換基は、D、ハロ、C₁₋₄アルキル(例えば、メチル又はエチル)、シアノ、及びC₃₋₈ヘテロシクリル-(CH₂)₀₋₄-(例えば、モルホリニル、例えば、モルホリノ、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、例えば、テトラヒドロピラン-4-イル、モルホリニルメチル、例えば、モルホリノメチル、又はピペラジニルメチル)からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基であり;

又はR₁₂は、

【0027】

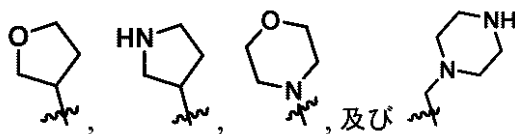
【化11】



[式中、R_cは、ハロ、例えば、フルオロ又はクロロ、C₁₋₄アルキル、例えば、メチル、

【0028】

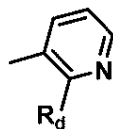
【化12】



からなる群から選択される];

【0029】

【化13】



[式中、R_dは、H、C₁₋₄アルキル、例えば、メチル又はエチル、及び

【0030】

10

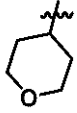
20

30

40

50

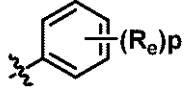
【化14】



からなる群から選択される];

【0031】

【化15】

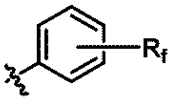


10

[式中、 R_e は、ハロ、例えば、フルオロ及びクロロからなる群から選択され、及び p は、1又は2である]; 及び

【0032】

【化16】

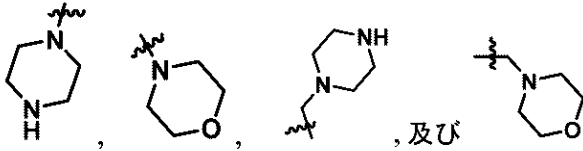


20

[式中、 R_f は、

【0033】

【化17】



からなる群から選択される]

30

からなる群から選択されることを特徴とする、実施形態9に記載の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

【0034】

実施形態11. R_4 は、 $-\text{CO}(\text{CR}_{10}\text{R}_{11})_m\text{R}_{12}$ からなる群から選択され、 m は、0、1、2又は3であり、及び

R_{10} 及び R_{11} は、それぞれ独立して、Hからなる群から選択され; 及び

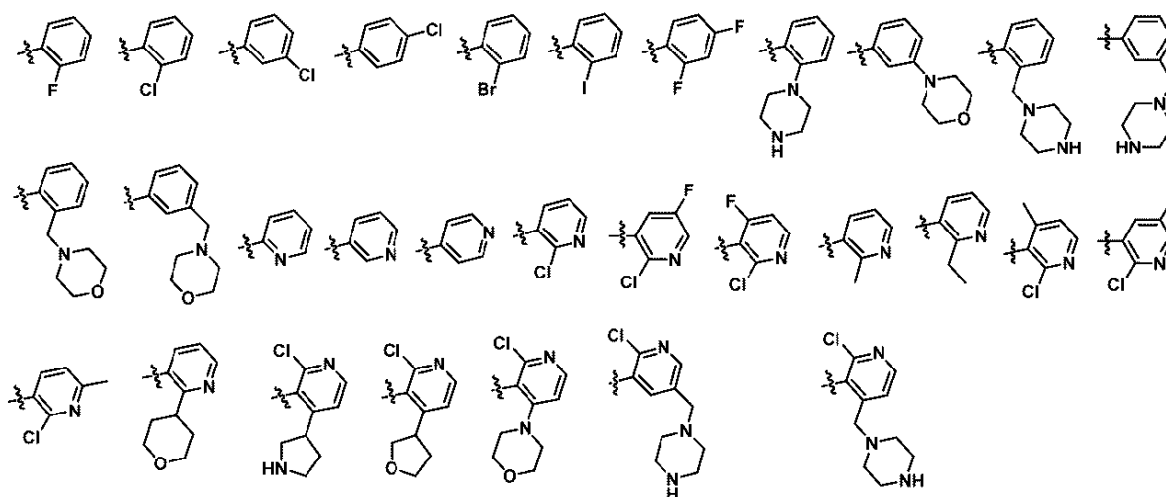
R_{12} は、

【0035】

40

50

【化18】



10

からなる群から選択されることを特徴とする、実施形態1～8のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

【0036】

実施形態12. R_4 は、 $-\text{CO}(\text{CR}_{10}\text{R}_{11})_m\text{R}_{12}$ からなる群から選択され、 m は、0、1、2又は3であり、及び R_{10} 及び R_{11} は、それぞれ独立して、Hからなる群から選択され； R_{12} は、2-シアノフェニル、5-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-3-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3-クロロピリジン-2-イル、6-クロロピリジン-2-イル、3-クロロピリジン-4-イル、又は4-クロロピリジン-3-イルからなる群から選択されることを特徴とする、実施形態1～8のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

20

【0037】

実施形態13. R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 は、それぞれ独立して、-H、-D、ハロ、-OH、アミノ、シアノ、任意選択で置換されている C_{1-6} アルキル、任意選択で置換されている C_{1-6} アルコキシル、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{CONR}_a\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{COOH}$ 、任意選択で置換されている C_{3-8} シクロアルキル、及び任意選択で置換されている3～8員のヘテロシクリルからなる群から選択され、任意選択の置換基は、D、-OH、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル及び NH_2 からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基であり、及び R_a 及び R_b は、それぞれ独立して、H、D及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択され；

30

又は R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 は、それぞれ独立して、H、並びにヒドロキシル若しくは $-\text{OC}_{1-6}$ アルキルにより任意選択で置換されている C_{1-6} アルキルからなる群から選択され；

又は R_5 及び R_6 は、それぞれ独立して、H及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され；及び R_7 及び R_8 は、それぞれ独立して、H、並びにヒドロキシル若しくは $-\text{OC}_{1-6}$ アルキルにより任意選択で置換されている C_{1-6} アルキルからなる群から選択され；

40

又は R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 は、それぞれ独立して、-H、 $-\text{CH}_3$ 及び $-\text{CH}_2\text{OH}$ からなる群から選択され；

又は R_5 、 R_6 及び R_7 は、Hであり、及び R_8 は、H、 $-\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}_2\text{OH}$ であることを特徴とする、実施形態1～12のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

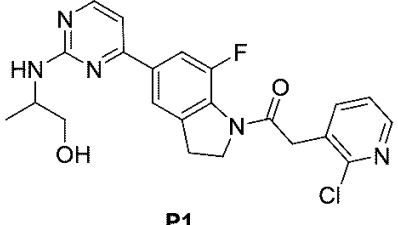
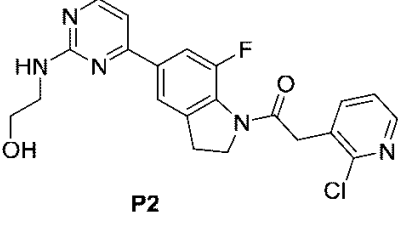
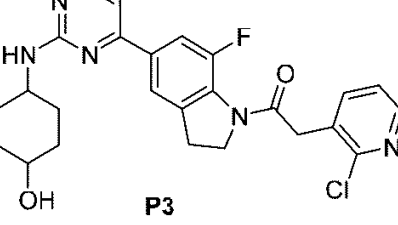
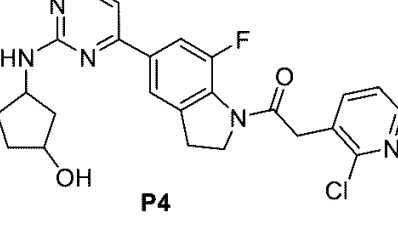
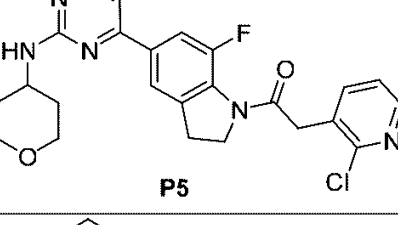
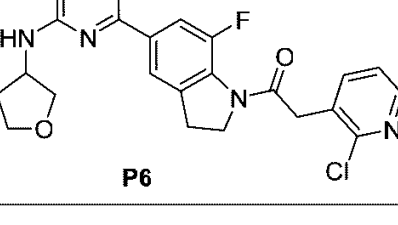
【0038】

実施形態14. 実施例P1～P20、P23～P25、P28～51、P53～P64からなる群から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩：

【0039】

50

【表 1】

P1	 <p style="text-align: center;">P1</p>
P2	 <p style="text-align: center;">P2</p>
P3	 <p style="text-align: center;">P3</p>
P4	 <p style="text-align: center;">P4</p>
P5	 <p style="text-align: center;">P5</p>
P6	 <p style="text-align: center;">P6</p>

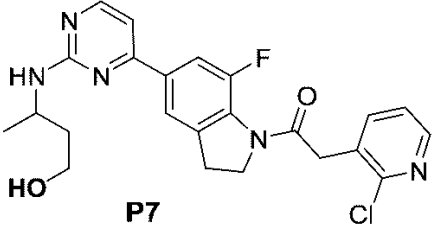
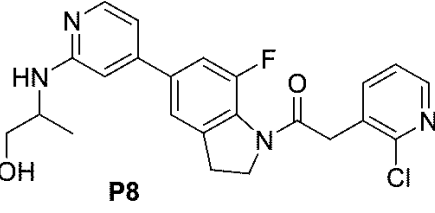
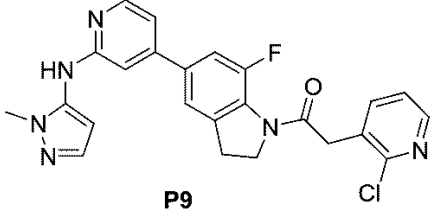
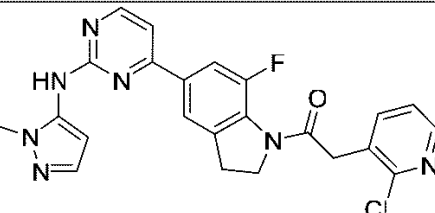
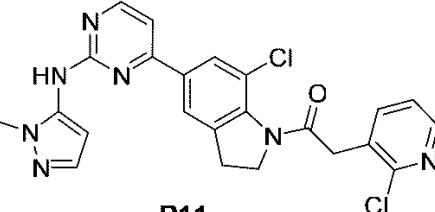
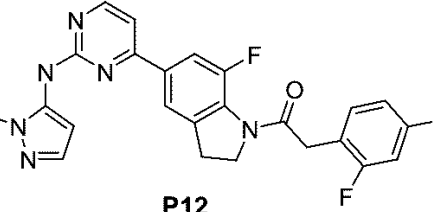
10

20

30

40

50

P7	 <p>P7</p>
P8	 <p>P8</p>
P9	 <p>P9</p>
P10	 <p>P10</p>
P11	 <p>P11</p>
P12	 <p>P12</p>

10

20

30

40

50

P13	<p>P13</p>
P14	<p>P14</p>
P15	<p>P15</p>
P16	<p>P16</p>
P17	<p>P17</p>
P18	<p>P18</p>
P19	<p>P19</p>

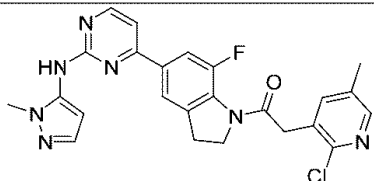
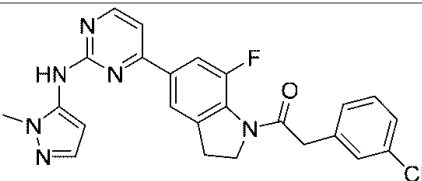
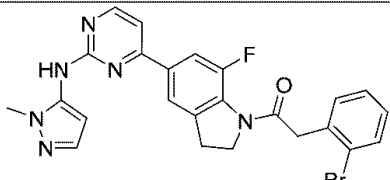
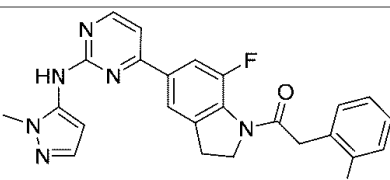
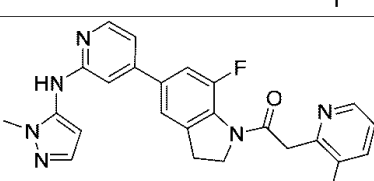
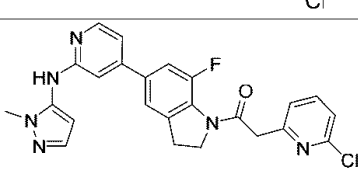
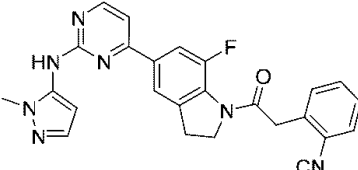
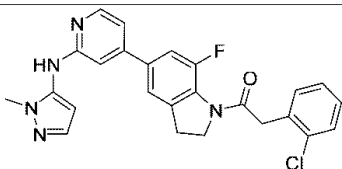
10

20

30

40

50

P20	
P23	
P24	
P25	
P28	
P29	
P30	
P31	

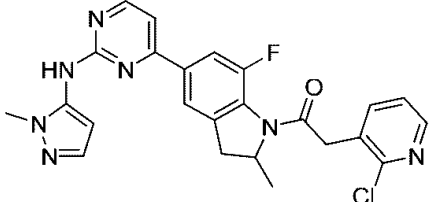
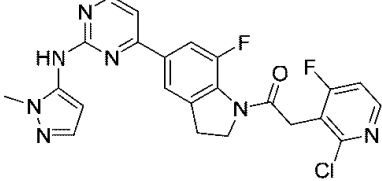
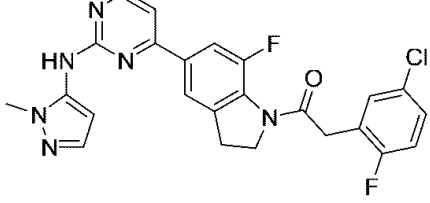
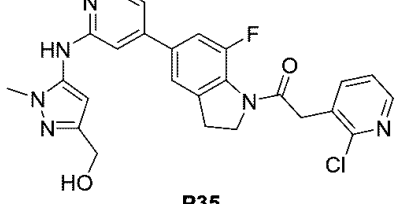
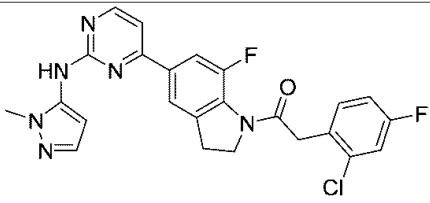
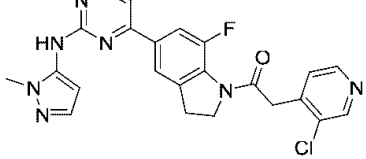
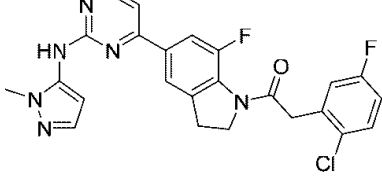
10

20

30

40

50

P32	
P33	
P34	
P35	 <p style="text-align: center;">P35</p>
P36	
P37	
P38	

10

20

30

40

50

P39	
P40 及び P41	
P42 及び P43	
P44	
P45	

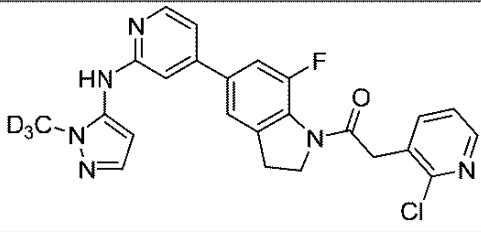
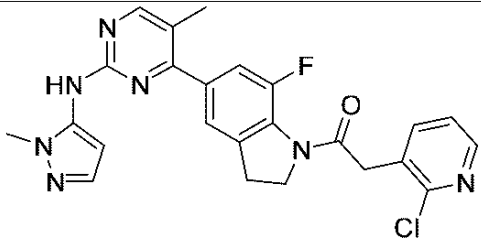
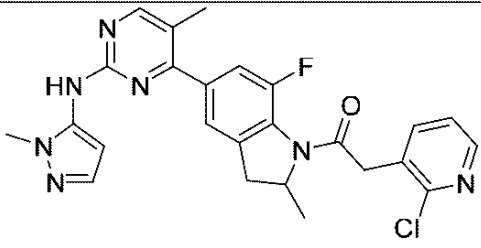
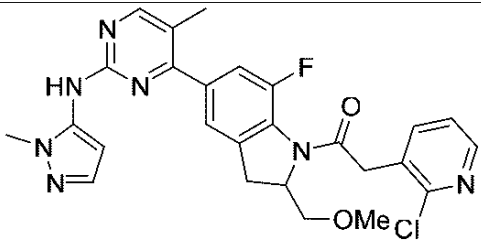
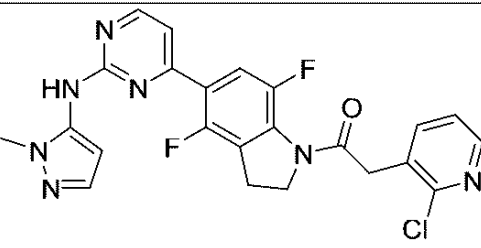
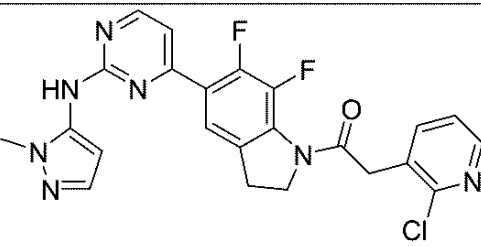
10

20

30

40

50

P46	
P47	
P48	
P49	
P50	
P51	

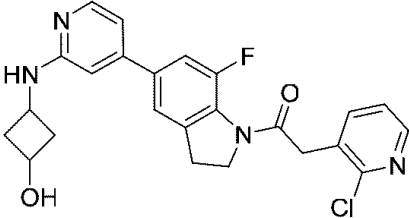
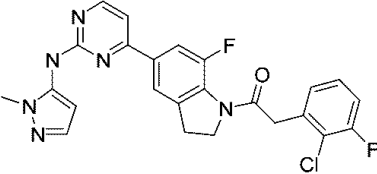
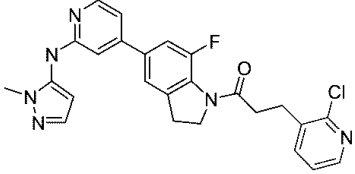
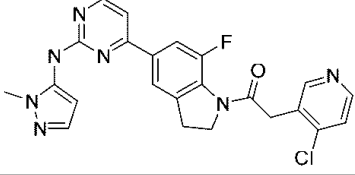
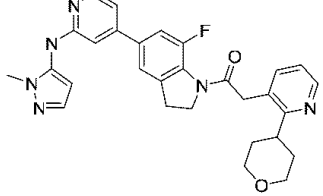
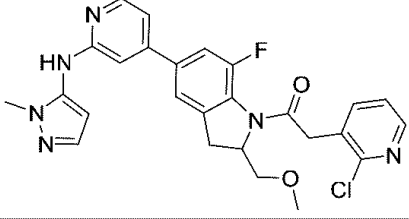
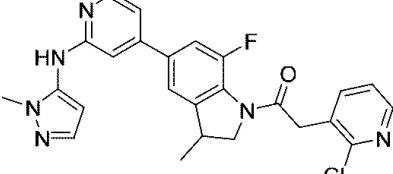
10

20

30

40

50

P53	 <p>(ラセミ体)</p>
P54	
P55	
P56	
P57	
P58	
P59	

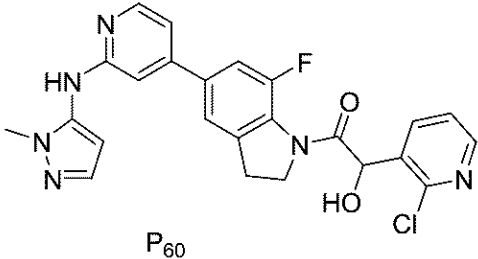
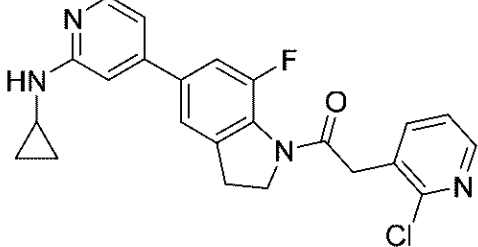
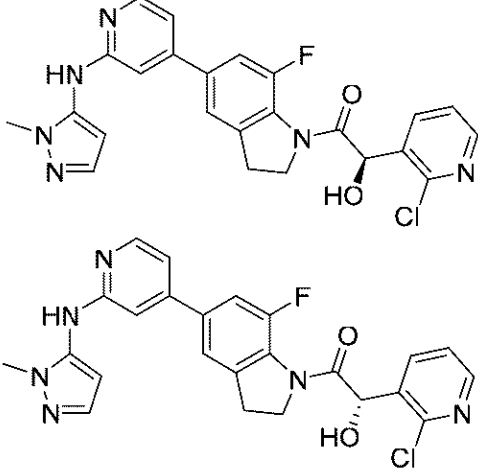
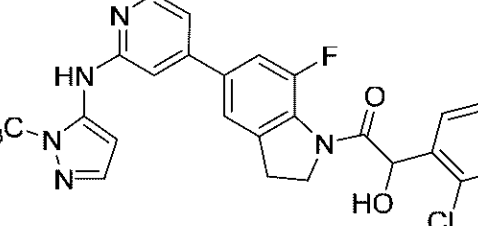
10

20

30

40

50

P60	 <p style="text-align: center;">P₆₀</p>
P61	
P62 及び P63	
P64	

10

20

30

【 0 0 4 0 】

別の態様では、本発明は、上記の新規化合物を含む医薬組成物、上記の新規化合物の使用、及び上記の新規化合物を使用する治療方法を提供する:

40

【 0 0 4 1 】

実施態様15. 医薬として使用するための、実施態様1~14のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 4 2 】

実施形態16. 実施形態1~14のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、並びに任意選択で薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【 0 0 4 3 】

実施形態17. ERKキナーゼに関連する疾患の予防及び/又は治療のための医薬の製造における、実施形態1~14のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩の使用、又はERKキナーゼ阻害剤としての製品として使用するための、実施形態1~14

50

のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩の使用。

【0044】

実施形態18. 有効量の、請求項1~14のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、ERKキナーゼと接触させ、それにより、ERKキナーゼを阻害することを含む、ERKキナーゼ活性を阻害する非治療的方法。

【0045】

別の態様では、本発明は、上記の新規化合物を調製するための、中間体(例えば、本明細書に開示される中間体1~82、特に中間体25)及び方法(例えば、図1~4に示される方法、特に図3に示される方法)を提供する:

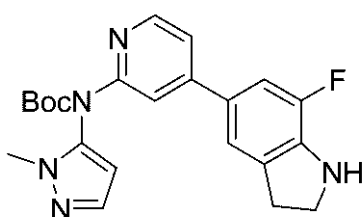
【0046】

実施形態19.

【0047】

式

【化19】



10

20

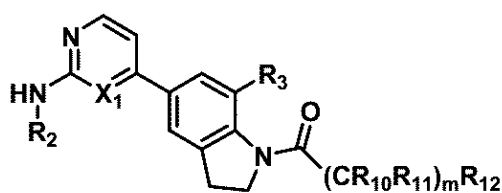
によって表される化合物t-ブチル(4-(7-フルオロインドリン-5-イル)ピリジン-2-イル)(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバメート、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

【0048】

実施形態20. 実施形態1に記載の式(I)の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩を調製する方法であって、式(I)の前記化合物は、式C3:

【0049】

【化20】



$X_1 = N$ 又は C

C3

30

[式中、 X_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 及び m は、実施形態1に定義される通りである]の化合物であり、該方法は、以下のステップ:

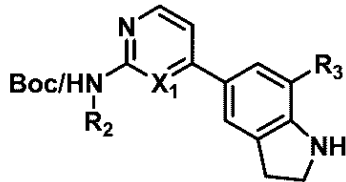
40

(a) 式C1

【0050】

50

【化21】

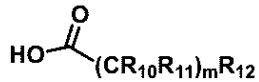
X₁=N又はC

C1

の化合物、及び化合物

【0051】

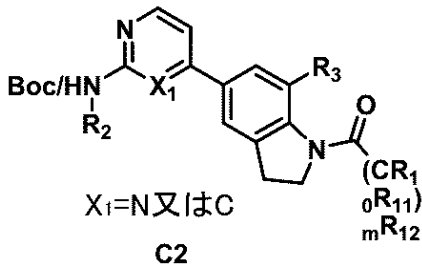
【化22】



を、アミドカップリング反応に供して、式C2

【0052】

【化23】

X₁=N又はC

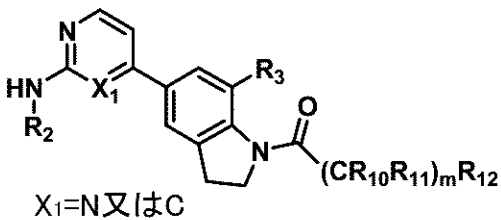
C2

の化合物を得るステップ; 及び

(b) 式C2の化合物がBoc保護されている場合、それを脱保護して、式C3

【0053】

【化24】

X₁=N又はC

C3

の化合物を得るステップを含む、方法。

【0054】

実施形態21. アミドカップリング反応が、不活性溶媒中の縮合剤及び塩基の存在下で実施される、実施形態20に記載の方法。

【0055】

実施形態22. 脱保護が、不活性溶媒中の酸の存在下で実施される、実施形態20に記載の方法。

【0056】

実施形態23. 不活性溶媒が、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメ

10

20

30

40

50

タン、1,2-ジクロロエタン、N-メチル-2-ピロリドン、又はそれらの組み合わせからなる群から選択される、実施形態21又は22に記載の方法。

【0057】

実施形態24. 縮合剤が、1-ヒドロキシルベンゾトリアゾール(HOBT)、1-ヒドロキシル-7-アゾベンゾトリアゾール(HOAT)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)、1,1-カルボニルジイミダゾール(CDI)、1-プロピルホスホン酸無水物(T₃P)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDC・HCl)、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、無水酢酸、塩化アセチル、塩化オキサリル、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)、及びO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)からなる群から選択される1つ以上である、実施形態21に記載の方法。

10

【0058】

実施形態25. 塩基が、トリエチルアミン、DIPEA、ピリジン、2,4-ジメチルピリジン、NaOH、KOH、LiOH、Na₂CO₃、K₂CO₃、NaHCO₃、Cs₂CO₃、Na₃PO₄、又はK₃PO₄からなる群から選択される1つ以上である、実施形態21に記載の方法。

【0059】

実施形態26. アミドカップリング反応が、室温から還流までの温度で0.5~24時間実施される、実施形態20に記載の方法。

20

【0060】

実施形態27. 酸が、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、ギ酸、及びリン酸からなる群から選択される1つ以上である、実施形態22に記載の方法。

【0061】

実施形態28. 脱保護が、-10 ~ 80 の温度で0.5~24時間実施される、実施形態20に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【0062】

【図1】図1は、本発明の化合物の合成のための一般的合成スキームAを示す(個々の可変要素は、本明細書で定義される通りである)。

30

【図2】図2は、本発明の化合物の合成のための一般的合成スキームBを示す(個々の可変要素は、本明細書で定義される通りである)。

【図3】図3は、本発明の化合物の合成のための一般的合成スキームCを示す(個々の可変要素は、本明細書で定義される通りである)。

【図4】図4は、本発明の化合物の合成のための一般的合成スキームDを示す(個々の可変要素は、本明細書で定義される通りである)。

【発明を実施するための形態】

【0063】

定義

本出願において使用される以下の用語及び記号は、文脈において別段指定されない限り、以下に記載される意味を有する。

40

【0064】

2つの文字又は記号の間がないダッシュ(「-」)は、置換基の結合点を示す。例えば、-O(C₁₋₃アルキル)は、酸素原子を介して分子の残部に結合しているC₁₋₃アルキルを指す。しかし、置換基の結合点が当業者に明らかである場合、例えば、ハロゲン置換基の場合、ダッシュ「-」は省略してもよい。

【0065】

基が波線「

【0066】

50

【化 2 5】



」を有する場合、波線は、分子の残部への基の結合点を示す。

【0067】

本明細書で使用される場合、用語「アルキル」は、1～8個の炭素原子、例えば1～6個の炭素原子、例えば1～4個の炭素原子、例えば1、2又は3個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖飽和一価炭化水素基を指す。例えば、「C₁₋₈アルキル」は、1～8個の炭素原子を有するアルキルを指す。同様に、「C₁₋₄アルキル」は、1～4個の炭素原子を有するアルキルを指し、及び「C₁₋₃アルキル」は、1～3個の炭素原子を有するアルキルを指す。アルキルの例としては、以下に限定されないが、メチル(「Me」)、エチル(「Et」)、n-プロピル(「n-Pr」)、イソプロピル(「i-Pr」)、n-ブチル(「n-Bu」)、イソブチル(「i-Bu」)、sec-ブチル(「s-Bu」)、t-ブチル(「t-Bu」)などが挙げられる。用語「アルキル」が単独で使用されようと、又はハロアルキル、アルコキシルなどの別の基の一部として使用されようと、この定義が適用される。

10

【0068】

本明細書で使用される場合、用語「アルケニル」は、2～8個の炭素原子、例えば2～6個の炭素原子、例えば2、3又は4個の炭素原子を有し、且つ1つ以上、例えば1、2又は3個の炭素-炭素二重結合(C=C)を含有する、直鎖又は分岐鎖一価炭化水素基を指す。例えば、「C₂₋₆アルケニル」は、2～6個の炭素原子を有し、且つ1又は2個、好ましくは1個の炭素-炭素二重結合を含有するアルケニルを示す。同様に、「C₂₋₃アルケニル」は、2～3個の炭素原子を有し、且つ1個の炭素-炭素二重結合を含有するアルケニルを示す。アルケニルの例としては、以下に限定されないが、エテニル、2-プロベニル、及び2-ブテニルが挙げられる。

20

【0069】

本明細書で使用される場合、用語「アルキニル」は、2～8個の炭素原子、例えば2～6個の炭素原子、例えば2～4個の炭素原子を有し、且つ1つ以上、例えば1、2又は3個の炭素-炭素三重結合(C≡C)を含有する、直鎖又は分岐鎖一価炭化水素基を指す。例えば、「C₂₋₆アルキニル」は、2～6個の炭素原子を有し、且つ1又は2個、好ましくは1個の炭素-炭素三重結合を含有するアルキニルを指す。同様に、「C₂₋₃アルキニル」は、2～3個の炭素原子を有し、且つ1個の炭素-炭素三重結合を含有するアルキニルを指す。アルキニルの例としては、以下に限定されないが、エチニル、2-プロピニル及び2-ブチニルが挙げられる。

30

【0070】

本明細書で使用される場合、用語「アルコキシル」は、基-O-アルキル(アルキルは上に定義される通りである)を指す。例えば、「C₁₋₈アルコキシル」は、-O-C₁₋₈アルキル、すなわち、1～8個の炭素原子を有するアルコキシルを指す。同様に、「C₁₋₃アルコキシル」は、-O-C₁₋₃アルキル、すなわち、1～3個の炭素原子を有するアルコキシルを指す。アルコキシルの例としては、以下に限定されないが、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ及びヘキソキシなどが挙げられる。用語「アルコキシル」が単独で使用されようと、又は別の基の一部として使用されようと、この定義が適用される。

40

【0071】

本明細書で使用される場合、用語「ハロ」又は「ハロゲン」は、フルオロ(F)、クロロ(Cl)、プロモ(Br)及びヨード(I)、好ましくはフルオロ及びクロロ、最も好ましくはフルオロを指す。

【0072】

本明細書で使用される場合、用語「ハロアルキル」は、本明細書で定義されるアルキルであって、1つ以上の水素原子、例えば1、2、3、4又は5個の水素原子がハロゲンによっ

50

て置き換えられ、2つ以上の水素原子がハロゲン原子によって置き換えられる場合、前記ハロゲン原子は互いに同じでも又は異なってもよい、アルキルを指す。ハロアルキルの例としては、以下に限定されないが、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 及び $-CH_2CF_3$ などが挙げられる。

【0073】

本明細書で使用される場合、用語「ヒドロキシル」は、基-OHを指す。

【0074】

本明細書で使用される場合、用語「メルカプト」は、基-SHを指す。

【0075】

本明細書で使用される場合、用語「シアノ」は、基-CNを指す。

【0076】

本明細書で使用される場合、用語「カルボキシル」は、基-C(O)-OHを指し、 $-COOH$ によって表してもよい。

【0077】

本明細書で使用される場合、用語「カルボニル」は、基-C(O)-を指し、 $-CO-$ によって表してもよい。

【0078】

本明細書で使用される場合、用語「水素」は、基-Hを指す。

【0079】

本明細書で使用される場合、記号「D」は、重水素を指す。

【0080】

本明細書で使用される場合、用語「アミノ」は、基-NH₂を指す。

【0081】

本明細書で使用される場合、用語「アルキルアミノ」又は「モノ-アルキルアミノ」は、基アルキル-NH-(アルキルは、本明細書で定義される通りである)を指す。

【0082】

本明細書で使用される場合、用語「ジ-アルキルアミノ」は、基(アルキル)₂-N-(アルキルは、本明細書で定義される通りである)を指す。

【0083】

本明細書で使用される場合、用語「アルキルカルボニル」は、カルボニルを介して別の基に結合しているアルキル、すなわち、アルキル-C(O)-(アルキルは、本明細書で定義される通りである)を指す。

【0084】

本明細書で使用される場合、用語「アルコキシルカルボニル」は、カルボニルを介して別の基に結合しているアルコキシル、すなわち、アルコキシル-C(O)-(アルコキシルは、本明細書で定義される通りである)を指す。

【0085】

本明細書で使用される場合、用語「オキソ」は、基=Oを指す。

【0086】

本明細書で使用される場合、用語「ニトロ」は、基-NO₂を指す。

【0087】

本明細書で使用される場合、用語「シクロアルキル」は、3~12個の環炭素原子、例えば3~8個の環炭素原子、例えば3~6個の環炭素原子を有する、飽和、一価単環式又は二環式炭化水素基を指す。例えば、「C₃₋₈シクロアルキル」は、3~8個の環炭素原子を有するシクロアルキルを指す。同様に、「C₃₋₆シクロアルキル」は、3~6個の環炭素原子を有するシクロアルキルを指す。シクロアルキルの例としては、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルが挙げられる。

【0088】

本明細書で使用される場合、用語「シクロアルケニル」は、1つ以上の二重結合、例えば、1、2、3又は4個の二重結合を含有する、本明細書で定義されるシクロアルキルであ

10

20

30

40

50

って、その環が非芳香族である、シクロアルキルを指す。例えば、「C₃₋₈シクロアルケニル」は、3~8個の環炭素原子を有するシクロアルケニルを指す。同様に、「C₃₋₆シクロアルケニル」は、3~6個の環炭素原子を有するシクロアルケニルを指す。シクロアルケニルの例としては、以下に限定されないが、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル及びシクロオクテニルが挙げられる。

【0089】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロシクリル」又は「複素環式」又は「複素環」は、O、S及びNからなる群から選択される1~4個、例えば1~3個、例えば1又は2個、例えば1個のヘテロ原子に加えて、少なくとも1つの炭素原子を含有する、3~20個の環原子、例えば3~12個の環原子、例えば3~8個の環原子、例えば3~6個の環原子を有する、単環式、二環式又は三環式の、飽和及び部分的に不飽和の非芳香族環を指す。一例では、前記「ヘテロシクリル」又は「複素環式」又は「複素環」は、単環式であり、且つO、S及びNからなる群から選択される1~4個、例えば1~3個、例えば1又は2個、例えば1個のヘテロ原子に加えて、少なくとも1つの炭素原子を含有する、3~8個の環原子、例えば3、4、5又は6個の環原子を有する。一例では、前記「ヘテロシクリル」又は「複素環式」又は「複素環」は、0、1、2又は3個の二重結合を含有する。任意の窒素又は硫黄ヘテロ原子は、任意選択で酸化されていてもよく(例えば、NO、SO、SO₂)、任意の窒素ヘテロ原子は、任意選択で第四級化されていてもよい(例えば、[NR₄]⁺Cl⁻、[NR₄]⁺OH⁻)。3~8個の環原子を有するヘテロシクリルはまた、単に3~8員のヘテロシクリルと称してもよく、他の数の炭素原子を有するヘテロシクリルは、同様に略することができる。ヘテロシクリルの例としては、以下に限定されないが、オキシラニル、アジリジニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1,2-ジチエタニル、1,3-ジチエタニル、ピロリジニル(ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル)、ジヒドロ-1H-ピロリル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル(例えば、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロフラン-4-イル)、ジヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル(例えば、ピペラジン-1-イル、ピペラジン-2-イル、ピペラジン-3-イル、ピペラジン-4-イル)、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、モルホリニル(例えば、モルホリノ(すなわち、モルホリン-1-イル)、モルホリン-2-イル、モルホリン-3-イル)、チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-チオモルホリニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル(例えば、テトラヒドロピラン-2-イル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル)、ヘキサヒドロチオピラニル、ヘキサヒドロピリミジニル、オキサジタニル(oxazitanyl)、チアジナニル(thiazinanyl)、チオキサニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、アゼピニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル、1,4-ジアゼパニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、チアゼパニル、テトラヒドロチオピラニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、1,1-ジオキソイソチアゾリドニル、オキサゾリジノニル、イミダゾリジノニル、4,5,6,7-テトラヒドロ[2H]インダゾリル、テトラヒドロベンゾイミダゾリル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]イミダゾリル、1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジニル、チアジニル、オキサジニル、チアジニル、オキサジニル、ジチアジニル、ジオキサジニル、オキサチアジニル、チアトリアジニル、オキサトラジニル(oxatrazinyl)、ジチアジニル、イミダゾリニル、ジヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリミジニル、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、チオピラニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ジチアニル、ジチオラニル、ピリミジノニル、ピリミジンジオニル、ピリミジン-2,4-ジオニル、ピペラジノニル、ピペラジンジオニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、アザビシクロ[2.2.2]ヘキサニル、2-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、2-アザビシクロ[2.2.2]オクタニル、8-アザビシクロ[2.2.2]オクタニル、7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、アザスピ

10

20

30

40

50

ロ[3.5]ノナニル、アザスピロ[2.5]オクタニル、アザスピロ[4.5]デカニル、1-アザスピロ[4.5]デカン-2-オニル、アザ

スピロ[5.5]ウンデカニル、テトラヒドロインドリル、オクタヒドロインドリル、テトラヒドロイソインドリル、テトラヒドロインダゾリル、1,1-ジオキソヘキサヒドロチオピラニルが挙げられる。硫黄若しくは酸素原子並びに1~3個の窒素原子を含有する5員のヘテロシクリルの例は、チアゾリル、例えば、チアゾール-2-イル及びチアゾール-2-イルN-オキシド; チアジアゾリル、例えば、1,3,4-チアジアゾール-5-イル及び1,2,4-チアジアゾール-5-イル; オキサゾリル、例えば、オキサゾール-2-イル; 及びオキサジアゾリル、例えば、1,3,4-オキサジアゾール-5-イル及び1,2,4-オキサジアゾール-5-イルである。2~4個の窒素原子を含有する5員のヘテロシクリルの例としては、イミダゾリル、例えば、イミダゾール-2-イル; トリアゾリル、例えば、1,3,4-トリアゾール-5-イル、1,2,3-トリアゾール-5-イル、1,2,4-トリアゾール-5-イル; 及びテトラゾリル、例えば、1H-テトラゾール-5-イルが挙げられる。ベンゾ縮合の5員のヘテロシクリルの例は、ベンゾオキサゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イル及びベンゾイミダゾール-2-イルである。1~3個の窒素原子並びに任意選択で硫黄若しくは酸素原子を含有する、例示的な6員のヘテロシクリルは、ピリジニル、例えば、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル及びピリジン-4-イル; ピリミジニル、例えば、ピリミジン-2-イル及びピリミジン-4-イル; トリアジニル、例えば、1,3,4-トリアジン-2-イル及び1,3,5-トリアジン-4-イル; ピリダジニル、とりわけピリダジン-3-イル; 及びピラジニルである。ヘテロシクリルのさらなる例は、ピリジンN-オキシド及びピリダジンN-オキシド、並びにピリジニル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピリダジニル及び1,3,4-トリアジン-2-イルである。

【0090】

本明細書で使用される場合、用語「ヒドロキシルアルキル」は、ヒドロキシルにより置換されているアルキル、すなわち、-アルキル-OH(アルキルは、本明細書で定義される通りである)を指す。前記基の例としては、以下に限定されないが、ヒドロキシルメチル、ヒドロキシルエチル(例えば、2-ヒドロキシルエチル、1-ヒドロキシルエチル)、ヒドロキシルプロピル(例えば、1-ヒドロキシルプロパ-2-イル、1-ヒドロキシルプロパ-3-イル、1-ヒドロキシルプロパ-1-イルなど)、ヒドロキシルブチル(例えば、4-ヒドロキシルブタ-2-イルなど)が挙げられる。

【0091】

本明細書で使用される場合、用語「アリール」は、1つの環又は縮合環(少なくとも1つの環が芳香族である)からなり、且つ6~14個の環炭素原子、例えば6~12個の環炭素原子、例えば6~10個の環炭素原子を有する、炭素環式炭化水素基を指す。アリールの例としては、以下に限定されないが、フェニル、ナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、インデニル、好ましくはフェニル及びナフチルが挙げられる。

【0092】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロアリール」は、以下を指す:

5、6又は7個の環原子を有し、例えば6個の環原子を有し、且つ環にN、O及びS(例えば、N)からなる群から独立して選択される1つ以上、例えば1、2又は3個、例えば1又は2個の環ヘテロ原子を含有する(残りの環原子は炭素原子である)、単環式芳香族炭化水素基; 及び

8~12個の環原子を有し、例えば9又は10個の環原子を有し、且つ環にN、O及びS(例えば、N)からなる群から独立して選択される1つ以上、例えば1、2、3又は4個、例えば1又は2個の環ヘテロ原子を含有する(残りの環原子は炭素原子である)、二環式芳香族炭化水素基(環の少なくとも1つは芳香族である)。

【0093】

ヘテロアリール基中のS及びO原子の総数が、1を超える場合、ヘテロ原子は、互いに隣接しない。

【0094】

ヘテロアリール基はまた、Nヘテロ原子がN-オキシドとして生じるもの、例えば、ピリ

10

20

30

40

50

ミジニルN-オキシドを含む。

【0095】

いくつかの実施形態では、環(複数可)におけるヘテロ原子(複数可)がN原子(複数可)である、上記のヘテロアリアルは、本明細書において「窒素含有ヘテロアリアル」と定義される。窒素含有ヘテロアリアルはまた、Nヘテロ原子がN-オキシドとして生じるもの、例えば、ピリジルN-オキシドを含む。例えば、窒素含有ヘテロアリアルは、5個の環原子を有し、且つ環に1又は2個のNヘテロ原子を含有する(残りの環原子は炭素原子である)単環式ヘテロアリアルであり; 及び別の例として、窒素含有ヘテロアリアルは、6個の環原子を有し、且つ環に1、2又は3個のヘテロ原子を含有する(残りの環原子は炭素原子である)単環式ヘテロアリアルである。

10

【0096】

ヘテロアリアル例としては、以下に限定されないが、ピリジル(例えば、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリジン-5-イル、ピリジン-6-イル)、ピリジルN-オキシド; プラジニル; プリミジニル; プラゾリル(例えば、プラゾール-5-イル、プラゾール-1-イル、プラゾール-2-イル、プラゾール-3-イル、プラゾール-4-イル); イミダゾリル; オキサゾリル; イソオキサゾリル; チアゾリル; イソチアゾリル; チアアジアゾリル; テトラゾリル; トリアゾリル; チエニル; フリル; ピラニル; ピロリル; ピリダジニル; ベンゾ[d]チアゾリル; ベンゾジオキサソリル、例えば、ベンゾ[d][1,3]ジオキサソリル; ベンゾオキサゾリル、例えば、ベンゾ[d]オキサゾリル; イミダゾピリジル、例えば、イミダゾ[1,2-a]ピリジル; トリアゾピリジル、例えば、[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジル及び[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジル; インダゾリル、2H-インダゾリル; ピロロピリミジニル、例えば、ピロロ[3,4-d]ピリミジニル、7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジニル; プラゾロピリミジニル、例えば、プラゾロ[1,5-a]ピリミジニル; テトラゾロピリジル、例えば、テトラゾロ[1,5-a]ピリジル; ベンゾチエニル; ベンゾフリル; ベンゾイミダゾリニル; インドリル; インドリニル; プリニル、例えば、9H-プリニル及び7H-プリニル; キノリニル; イソキノリニル; 1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル; 及び5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリニルが挙げられる。

20

【0097】

窒素含有ヘテロアリアル例としては、以下に限定されないが、ピロリル; プラゾリル; イミダゾリル; ピリジル; プラジニル; プリミジニル、ピリミジニルN-オキシド; ピリダジニル; ピロロピリミジニル、例えば、ピロロ[3,4-d]ピリミジニル、7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジニル; プリニル、例えば、9H-プリニル及び7H-プリニル; キノリニル; インドリル; 及びインダゾリルが挙げられる。

30

【0098】

本明細書で使用される場合、「アリアル」又は「芳香族」は、電子の数が $4n+2$ に等しく、 n がゼロ又は6までの任意の正の整数である、ヒュッケル則に従う。

【0099】

本明細書で使用される場合、用語「任意選択の」又は「任意選択で」は、その後に記載される置換パターン、事象、又は状況が、生じてもよく又は生じなくてもよく、記載が、置換パターンが生じる場合と生じない場合を含むことを意味する。例えば、「任意選択で置換されているアルキル」は、本明細書で定義される「非置換アルキル」及び「置換アルキル」の両方を包含する。1つ以上の置換基を含有する任意の基に関して、立体的に実際的でなく、化学的に正しくなく、合成的に実現不可能であり、及び/又は本質的に不安定である基は、いずれの置換又は置換パターンも導入することが意図されないことが当業者に理解される。

40

【0100】

本明細書で使用される場合、用語「置換されている」又は「~により置換されている」は、指定された原子の通常の価数を超えないことを条件として、指定された原子又は基上の1つ以上の水素原子が、置換基の指定された基から選択される1つ以上の置換基により置き換えられることを意味する。置換基がオキソ(すなわち、=O)である場合、単一原子上の

50

2つの水素は、オキシによって置き換えられる。置換基及び/又は可変要素の組み合わせは、そのような組み合わせが化学的に正しく安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。化学的に正しく安定な化合物は、化合物の化学構造の同定のための反応混合物からの単離に耐え、その後、少なくとも1つの実用的な有用性を有する製剤に調製されるのに十分頑強な化合物を意味する。例えば、置換基が具体的に示されていない状況下で、用語「置換されている」又は「～により置換されている」は、本明細書で使用される場合、所定の原子又は基上の1つ以上の水素原子が、以下からなる群から独立して選択される1つ以上、例えば1、2、3又は4個の置換基によって独立して置き換えられることを意味する：重水素(D)、ハロ、-OH、メルカプト、シアノ、-CD₃、-C₁-C₆アルキル(好ましくは、-C₁₋₃アルキル)、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、シクロアルキル(好ましくは、3～8員のシクロアルキル)、アリール、ヘテロシクリル(好ましくは、3～8員のヘテロシクリル)、ヘテロアリール、アリール-C₁-C₆アルキル-、ヘテロアリール-C₁-C₆アルキル-、C₁-C₆ハロアルキル-、-OC₁-C₆アルキル(好ましくは、-OC₁-C₃アルキル)、-OC₂-C₆アルケニル、-OC₁-C₆アルキルフェニル、-C₁-C₆アルキル-OH(好ましくは、-C₁-C₄アルキル-OH)、-C₁-C₆アルキル-SH、-C₁-C₆アルキル-O-C₁-C₆アルキル、-OC₁-C₆ハロアルキル、-NH₂、-C₁-C₆アルキル-NH₂(好ましくは、-C₁-C₃アルキル-NH₂)、-N(C₁-C₆アルキル)₂(好ましくは、-N(C₁-C₃アルキル)₂)、-NH(C₁-C₆アルキル)(好ましくは、-NH(C₁-C₃アルキル))、-N(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₆アルキルフェニル)、-NH(C₁-C₆アルキルフェニル)、ニトロ、-C(O)-OH、-C(O)OC₁-C₆アルキル(好ましくは、-C(O)OC₁-C₃アルキル)、-CONR_iR_{ii}(式中、R_i及びR_{ii}は、H、D及びC₁₋₆アルキル(好ましくはC₁₋₃アルキル)からなる群から選択される)、-NHC(O)(C₁-C₆アルキル)、-NHC(O)(フェニル)、-N(C₁-C₆アルキル)C(O)(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)C(O)(フェニル)、-C(O)C₁-C₆アルキル、-C(O)ヘテロアリール(好ましくは、-C(O)-5～7員のヘテロアリール)、-C(O)C₁-C₆アルキルフェニル、-C(O)C₁-C₆ハロアルキル、-OC(O)C₁-C₆アルキル(好ましくは、-OC(O)C₁-C₃アルキル)、-S(O)₂-C₁-C₆アルキル、-S(O)-C₁-C₆アルキル、-S(O)₂-フェニル、-S(O)₂-C₁-C₆ハロアルキル、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH(C₁-C₆アルキル)、-S(O)₂NH(フェニル)、-NHS(O)₂(C₁-C₆アルキル)、-NHS(O)₂(フェニル)、及び-NHS(O)₂(C₁-C₆ハロアルキル)(式中、前記アルキル、シクロアルキル、フェニル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールは、ハロ、-OH、-NH₂、シクロアルキル、3～8員のヘテロシクリル、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル-、-OC₁-C₄アルキル、-C₁-C₄アルキル-OH、-C₁-C₄アルキル-O-C₁-C₄アルキル、-OC₁-C₄ハロアルキル、シアノ、ニトロ、-C(O)-OH、-C(O)OC₁-C₆アルキル、-CON(C₁-C₆アルキル)₂、-CONH(C₁-C₆アルキル)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)C(O)(C₁-C₆アルキル)、-SO₂(C₁-C₆アルキル)、-SO₂(フェニル)、-SO₂(C₁-C₆ハロアルキル)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₆アルキル)、-SO₂NH(フェニル)、-NHSO₂(C₁-C₆アルキル)、-NHSO₂(フェニル)、及び-NHSO₂(C₁-C₆ハロアルキル)からなる群から選択される1つ以上の置換基によりそれぞれ任意選択でさらに置換されている)。原子又は基が2つ以上の置換基により置換されている場合、置換基は、同じでも又は異なってもよい。

【0101】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容される」は、非毒性で、生物学的に許容可能であり、対象への投与に適していることを意味する。

【0102】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容される塩」は、非毒性で、生物学的に許容可能であり、対象への投与に適している式(I)の化合物の塩基又は酸付加塩を指す。「薬学的に許容される塩」としては、以下に限定されないが、無機酸(例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、リン酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、硝酸塩、及び同様のもの)及び有機酸(例えば、ギ酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩)と共に式(I)の化合物によって形成される酸付加塩、及び式HOOC-(CH₂)_n-COOH(式中、nは、0～4で

10

20

30

40

50

ある)のアルカン-ジカルボン酸との塩などが挙げられる。また、「薬学的に許容される塩」は、薬学的に許容されるカチオン(例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、リチウム及びアンモニウム)と共に、酸性部分を有する式(I)の化合物によって形成される塩基付加塩を含む。

【0103】

さらに、本明細書に記載の化合物が酸付加塩として得られる場合、遊離塩基は、酸付加塩の溶液を塩基性化することによって得ることができる。逆に、生成物が遊離塩基である場合、酸付加塩、特に薬学的に許容される酸付加塩は、塩基化合物から酸付加塩を調製するための従来の手順に従って、遊離塩基を適切な溶媒中に溶解させ、溶液を酸で処理することによって、生成してもよい。当業者は、過度の実験なしに、非毒性の薬学的に許容される酸付加塩を調製するために使用される様々な合成方法を決定することができる。

10

【0104】

本発明の化合物は、溶媒和物の形態で存在してもよい。用語「溶媒和物」は、化学量論的量の溶媒又は非化学量論的量の溶媒のいずれかを含有する溶媒付加形態を意味する。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は水和物であり、溶媒がアルコールである場合、形成される溶媒和物はアルコレートである。水和物は、水の1つ以上の分子と、その中で水がその分子状態を H_2O として保持する物質の1つの分子との組み合わせによって形成される。そのような組み合わせは、1つ以上の種類の水和物、例えば、半水和物、一水和物、及び二水和物を形成してもよい。

【0105】

本明細書で使用される場合、用語「プロドラッグ」は、対象へ投与すると、インビボ(in vivo)における生理学的作用、例えば、加水分解、代謝及び同様のものによって、化学的に改変されて、本発明の化合物を形成する活性又は不活性化合物を指す。プロドラッグの調製及び使用に關与する適合性及び技術は、当業者に周知である。例示的なプロドラッグは、例えば、遊離カルボン酸のエステル、チオールのS-アシル誘導体、並びにアルコール若しくはフェノールのO-アシル誘導体である。適切なプロドラッグは、一般に、生理学的条件下で加溶媒分解によって親カルボン酸に変換可能な薬学的に許容されるエステル誘導体、例えば、当技術分野で一般的な、低級アルキルエステル、シクロアルキルエステル、低級アルケニルエステル、ベンジルエステル、モノ-又はジ-置換低級アルキルエステル、例えば、-(アミノ、モノ-又はジ-低級アルキルアミノ、カルボキシル、低級アルコキシルカルボニル)-低級アルキルエステル、-(低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシルカルボニル又はジ-低級アルキルアミノカルボニル)-低級アルキルエステル、例えば、ピバロイルオキシメチルエステル及び同様のものである。

20

30

【0106】

式(I)の化合物のいくつかは、1つ以上のキラル中心を含有し、したがって、2つ以上の立体異性形態で存在し得ることは当業者に認識される。したがって、本発明の化合物は、個々の立体異性体(例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー)及び任意の割合のそれらの混合物、例えば、ラセミ体として、及び適切な場合には、互変異性体及び幾何異性体として存在してもよい。

【0107】

本明細書で使用される場合、用語「立体異性体」は、同じ化学構成を有するが、原子又は基の空間配置において異なる化合物を指す。立体異性体は、エナンチオマー、ジアステレオマー、配座異性体及び同様のものを含む。

40

【0108】

本明細書で使用される場合、用語「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせることができない鏡像である、化合物の2つの立体異性体を指す。

【0109】

本明細書で使用される場合、用語「ジアステレオマー」は、2つ以上のキラル中心を有し、その分子が互いに鏡像ではない、立体異性体を指す。ジアステレオマーは、異なる物理的特性、例えば、融点、沸点、スペクトル特性、又は生物学的活性を有する。ジアステ

50

レオマーの混合物は、高分解能分析手順、例えば、電気泳動及びクロマトグラフィー、例えば、HPLCで分離し得る。

【0110】

本明細書で使用される立体化学的な定義及び慣例は、S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 及びElieI, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994に従う。多くの有機化合物は、光学的に活性な形態で存在し、すなわち、それらは、平面偏光の平面を回転させる能力を有する。光学活性化合物の記載では、接頭辞D及びL、又はR及びSは、そのキラル中心(複数可)の周りの分子の絶対配置を示すために使用される。接頭辞d及びl又は(+)及び(-)は、化合物による平面偏光の回転の合図を示すために使用され、(-)又はlは、化合物が左旋性であることを意味する。(+)又はdが前につく化合物は、右旋性である。所与の化学構造について、これらの立体異性体は、それらが互いに鏡像であることを除いて、同一である。特定の立体異性体はまた、エナンチオマーと呼ばれ、そのような異性体の混合物は、しばしばエナンチオマー混合物と呼ばれる。エナンチオマーの50:50混合物は、ラセミ混合物又はラセミ体と呼ばれ、化学反応又はプロセスにおいて立体選択又は立体特異性がない場合に生じ得る。用語「ラセミ混合物」及び「ラセミ体」は、光学活性がない、2つのエナンチオマー種の等モル混合物を指す。

10

【0111】

ラセミ体は、それ自体使用することができ、又はそれらの個々の異性体に分割することができる。分割により、立体化学的に純粋な化合物、又は1つ以上の異性体において富化された混合物を得ることができる。異性体の分離方法は周知であり("Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971中のAllinger N. L. and ElieI E. L.を参照)、物理的方法、例えば、キラル吸着剤を使用するクロマトグラフィーを含む。個々の異性体は、キラル前駆体からキラル形態で調製することができる。あるいは、個々の異性体は、キラル酸(例えば、10-カンファースルホン酸、カンファア酸、アルファ-プロモカンファア酸、酒石酸、ジアセチル酒石酸、リンゴ酸、ピロリドン-5-カルボン酸及び同様のものの個々のエナンチオマー)を用いてジアステレオマー塩を形成し、塩を分別結晶化し、次いで、分割された塩基の一方又は両方を解放し、任意選択で、このプロセスを繰り返して、実質的に他方のない、すなわち、例えば、少なくとも91重量%、92重量%、93重量%、94重量%、95重量%、96重量%、97重量%、98重量%、99重量%又は99.5重量%の光学純度の所望の立体異性体を有する形態におけるいずれか又は両方を得ることによって、混合物から化学的に分離することができる。あるいは、当業者に公知のように、ラセミ体は、キラル化合物(補助剤)に共有結合させて、ジアステレオマーを生成し、これをクロマトグラフィー又は分別結晶化によって分離し、その後、キラル補助剤を化学的に除去して、純粋なエナンチオマーを得ることができる。

20

30

【0112】

本明細書で使用される場合、用語「配座異性体」は、共有結合化合物分子における単結合の周りの原子又は基の異なる空間的位置に起因して形成される異性体、例えば、シクロペンタンの半椅子型配座異性体及び封筒型配座異性体を指す。

40

【0113】

本明細書で使用される場合、用語「互変異性体」又は「互変異性形態」は、低エネルギー障壁により相互転換可能な異なるエネルギーの構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体(プロトトロピック互変異性体としても知られている)は、プロトンの移動による相互転換、例えば、ケト-エノール及びイミン-エナミン異性化を含む。原子価互変異性体は、結合電子のいくつかの再編成による相互転換を含む。

【0114】

本明細書で使用される場合、用語「幾何異性体」は、環炭素原子の二重結合又は単結合が自由に回転できないことによって引き起こされる異性体であり、シス異性体及びトランス異性体としても知られている。置換基が平面の同じ側に位置する場合にシス異性体が生

50

じ、置換基が平面の反対側に位置する場合にトランス異性体が生じる。

【0115】

本明細書で使用される場合、疾患を「治療すること」、「治療する」、又は「治療」という用語は、その疾患又はその疾患の症状を治癒する、緩和する、軽減する、変更する、治す、良くする、改善する、又はそれに影響することを目的として、1つ以上の医薬物質、とりわけ、本明細書に記載の式(1)の化合物及び/又はその薬学的に許容される塩を、その疾患又はその疾患の症状を有する対象に投与することを指す。いくつかの実施形態では、疾患は、癌である。

【0116】

本明細書で使用される場合、疾患を「予防すること」、「予防する」又は「予防」という用語は、対象におけるその疾患の発症を予防することを目的として、1つ以上の医薬物質、とりわけ、本明細書に記載の式(1)の化合物及び/又はその薬学的に許容される塩を、その疾患に対する素因を有する対象に投与することを指す。いくつかの実施形態では、疾患は、ERK1及び/又はERK2キナーゼなどのERKキナーゼに関連する疾患である。さらなる実施形態では、疾患は、ERK1及び/又はERK2キナーゼなどのERKキナーゼの高発現又は高活性に関連する疾患である。さらなる実施形態では、疾患は、癌又は腫瘍である。

10

【0117】

本明細書で使用される場合、用語「癌」、「癌腫」及び「腫瘍」は、哺乳動物における無制御な細胞増殖を典型的に特徴とする生理学的状態を指す。癌の例としては、芽細胞腫、神経膠腫、肉腫、精上皮腫、膠芽腫、黒色腫、白血病、並びに骨髄性若しくはリンパ性悪性腫瘍が挙げられる。癌のより具体的な例としては、扁平細胞癌(例えば、上皮扁平細胞癌)及び肺癌、例えば、小細胞肺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌、及び肺扁平細胞癌が挙げられる。追加の癌としては、皮膚癌、角化棘細胞腫、濾胞癌腫、有毛細胞性白血病、口腔(buccal cavity)、咽頭癌、口唇癌、舌癌、口癌、唾液腺癌、食道癌、喉頭癌、肝細胞癌、胃癌、胃腸癌、小腸癌、大腸癌、膵臓癌、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、泌尿生殖器系癌、胆道癌、胆嚢腺癌、甲状腺癌、乳頭癌、子宮内膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎臓癌、前立腺癌、精巣癌、陰門癌、腹膜癌、肛門癌、陰茎癌、骨癌、多発性骨髄腫、B細胞リンパ腫、中枢神経系癌、脳癌、頭頸部癌、ホジキンリンパ腫が挙げられる。例としては、骨髄増殖性障害、例えば、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、骨髄線維症、例えば、原発性骨髄線維症、急性骨髄性白血病、及び慢性骨髄性白血病(CML)も挙げられる。

20

30

【0118】

化学反応の文脈における用語「処理すること」、「接触させること」及び「反応させること」は、適切な条件下で2つ以上の試薬を添加又は混合して、示された及び/又は所望の生成物を生成することを意味する。示された及び/又は所望の生成物を生成する反応は、必ずしも、最初に添加された2つの試薬の組み合わせから直接生じなくてもよく、すなわち、示された及び/又は所望の生成物の形成を最終的にもたらず、混合物において生成される1つ以上の中間体があってもよいことを認識すべきである。

【0119】

本明細書で使用される場合、用語「有効量」は、対象において有益な効果を一般にもたらずのに十分な量を指す。本発明の化合物の有効量は、従来の方法(例えば、モデリング、用量漸増試験又は臨床試験)によって、及び従来の影響因子(例えば、投与様式、化合物の薬物動態、疾患の重症度及び経過、対象の病歴、対象の健康状態及び薬物への応答)を考慮することによって、確認し得る。

40

【0120】

用語「阻害」、「阻害性の」又は「阻害すること」は、生物学的活性又はプロセスのベースライン活性の減少を示す。用語「ERK活性の阻害」又は「ERK活性を阻害すること」は、式(1)の化合物及び/又はその薬学的に許容される塩の非存在下でのERKの活性と比較した、本明細書に記載の式(1)の化合物及び/又はその薬学的に許容される塩の存在に対する直接又は間接応答としてのERKの活性の減少を指す。活性の減少は、本明細書に記載の

50

式(I)の化合物及び/又はその薬学的に許容される塩とERKとの直接相互作用によるものであり得るか、又は本明細書に記載の式(I)の化合物及び/又はその薬学的に許容される塩と、ERK活性に影響を与える1つ以上の他の因子との相互作用によるものであり得る。

【0121】

本明細書で使用される場合、用語「対象」は、哺乳動物及び非哺乳動物を指す。哺乳動物は、哺乳動物クラスの任意のメンバーを意味し、例えば、以下に限定されないが、ヒト；非ヒト霊長類、例えば、チンパンジー及び他の類人猿及びサル種；家畜、例えば、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、及びブタ；飼育動物、例えば、ウサギ、イヌ、及びネコ；実験動物、例えば、げっ歯類、例えば、ラット、マウス、及びモルモット及び同様のものが挙げられる。非哺乳動物の例としては、以下に限定されないが、鳥類及び同様のものが挙げられる。用語「対象」は、特定の年齢又は性別を示さない。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

10

【0122】

一般に、用語「約」は、記載された値を上回って及び下回って20%の変動で数値を変更するために本明細書で使用される。

【0123】

本明細書で使用され、具体的に定義されていない技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されている意味を有する。

【0124】

一般的合成方法

20

本発明による式(I)の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物又は薬学的に許容される塩は、以下に示される方法、実施例に例示される方法、又はそれらに類似する方法を含む様々な方法によって調製し得る。適切な一般的合成スキームを以下に示す。各反応ステップに適した反応条件は、当業者に公知である。調製のための出発材料は、市販されているか、又は以下に示される方法若しくはそれに類似する方法、又は当業者に周知の方法を使用して調製し得る。一般式中の可変要素は、別段示されない限り、上記と同じ意味を有する。

【0125】

本発明の化合物を調製するための一般的合成方法を図1~4に示す。

【0126】

図1は、本発明の化合物の合成のための一般的合成スキームAを示す。

30

【0127】

図2は、本発明の化合物の合成のための一般的合成スキームBを示す。

【0128】

図3は、本発明の化合物の合成のための一般的合成スキームCを示す。

【0129】

図4は、本発明の化合物の合成のための一般的合成スキームDを示す。

【0130】

これらのスキームでは、望ましくない化学反応を防ぐために、必要な場合、一般的原理又は化学に従って、敏感な基又は反応性の基(例えば、アミノ、ヒドロキシル及びカルボキシル)に対する保護基が使用されることはよく理解されている。保護基は、有機合成の標準的な方法に従って処理される(T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 5th Edition, Wiley, New York 2014.)。これらの基は、当業者に周知の方法を使用して、化合物の合成の都合のよい段階で除去される。プロセス、反応条件及び作業順序の選択は、式(I)の化合物の調製に従うべきである。

40

【0131】

アミノ保護基の例としては、カルバメート、アミド、アルキル及びアリール基、イミン、並びに除去されて所望のアミン基を再生することができる多くのN-ヘテロ原子誘導体が挙げられる。具体的なアミノ保護基は、Pmb(p-メトキシベンジル)、Boc(t-ブチルオキシカルボニル)、Fmoc(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)及びCbz(カルボベンジルオ

50

キシ)である。これらの基のさらなる例は、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3^d Edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999に見出される。

【0132】

ヒドロキシル保護基の例としては、テトラヒドロピラニルオキシ、ベンゾイル、アセトキシ、カルバモイルオキシ、ベンジル、及びシリルエーテル(例えば、TBS、TBDPS)基が挙げられる。これらの基のさらなる例は、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3^d Edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999に見出される。

【0133】

カルボキシ保護基の例としては、エステル基及びヘテロシクリル基が挙げられる。カルボン酸基のエステル誘導体を使用して、化合物の他の官能基に対して反応が実施されている間、カルボン酸基をブロック又は保護し得る。そのようなエステル基の例としては、置換アリールアルキル、例えば、置換ベンジル、例えば、4-ニトロベンジル、4-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、2,4-ジメトキシベンジル、2,4,6-トリメトキシベンジル、2,4,6-トリメチルベンジル、ペンタメチルベンジル、3,4-メチレンジオキシベンジル; アルキル又は置換アルキルエステル、例えば、メチル、エチル、t-ブチルアリル又はt-アミル、トリフェニルメチル(トリチル)、4-メトキシトリチル、4,4'-ジメトキシトリチル、4,4',4"-トリメトキシトリチル、2-フェニルプロパ-2-イル; チオエステル、例えば、t-ブチルチオエステル; シリルエステル、例えば、トリメチルシリルエステル、t-ブチルジメチルシリルエステル(TBSO)、及び同様のものが挙げられる。これらの基のさらなる例は、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 1st Edition, Wiley, New York, 2014に見出される。

【0134】

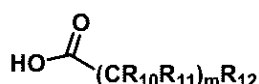
当業者は、立体中心が式(1)の化合物に存在するかどうかを認識する。したがって、化合物が単一のエナンチオマー又はジアステレオマーとして望まれる場合、立体特異的合成によって、又は最終生成物若しくは任意の適切な中間体の分割によって、それを得ることができる。最終生成物、中間体又は出発材料の分割は、当技術分野で公知の任意の適切な方法を使用して実施し得る。例えば、E. L. Eliel, S. H. Wilen and L. N. Mander, "Stereochemistry of Organic Compounds" (Wiley-Interscience, 1994)を参照のこと。

【0135】

図3及び実施形態20の方法では、化合物C2の調製は、化合物C1とカルボン酸

【0136】

【化26】



とのアミドカップリング反応によって達成される。

【0137】

好ましくは、アミドカップリング反応は、不活性溶媒中で実施される。より好ましくは、アミドカップリング反応は、不活性溶媒中の縮合剤及び塩基の存在下で実施される。

【0138】

不活性溶媒は、好ましくは、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、N-メチル-2-ピロリドン、又はそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0139】

縮合剤は、好ましくは、1-ヒドロキシルベンゾトリアゾール(HOBT)、1-ヒドロキシル-7-アゾベンゾトリアゾール(HOAT)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノ-

10

20

30

40

50

ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)、1,1-カルボニルジイミダゾール(CDI)、1-プロピルホスホン酸無水物(T3P)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDC・HCl)、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、無水酢酸、塩化アセチル、塩化オキサリル、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)、及びO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)からなる群から選択される1つ以上であり、より好ましくはT₃Pである。

【0140】

塩基は、好ましくは、トリエチルアミン、DIPEA、ピリジン、2,4-ジメチルピリジン、NaOH、KOH、LiOH、Na₂CO₃、K₂CO₃、NaHCO₃、Cs₂CO₃、Na₃PO₄又はK₃PO₄からなる群から選択される1つ以上であり；より好ましくはDIPEAである。

10

【0141】

好ましくは、アミドカップリング反応は、室温から還流までの温度で実施される。

【0142】

好ましくは、アミドカップリング反応は、0.5～24時間実施される。

【0143】

図3及び実施形態20の方法では、化合物C2がBoc保護されている場合、化合物C2は、化合物C3をもたらすために脱保護に供されてもよい。

【0144】

好ましくは、脱保護は、不活性溶媒中で実施される。不活性溶媒は、好ましくは、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、N-メチル-2-ピロリドン、又はそれらの組み合わせからなる群から選択される。

20

【0145】

好ましくは、脱保護は、酸の存在下で実施される。酸は、好ましくは、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、ギ酸、及びリン酸からなる群から選択される1つ以上である。

【0146】

好ましくは、脱保護は、-10～80の温度で実施される。

【0147】

好ましくは、脱保護は、0.5～24時間実施される。

30

【0148】

有用性及び投与

本発明の化合物は、ERK1及び/又はERK2キナーゼなどのERKキナーゼに関連する疾患、例えば、ERK1及び/又はERK2キナーゼなどのERKキナーゼの高発現又は高活性に関連する疾患、例えば、腫瘍及び癌の治療に有用である。より具体的には、腫瘍及び癌は、例えば、芽細胞腫、神経膠腫、肉腫、精上皮腫、膠芽腫、黒色腫、白血病、並びに骨髄性若しくはリンパ性悪性腫瘍からなる群から選択される。癌のより具体的な例としては、扁平細胞癌(例えば、上皮扁平細胞癌)及び肺癌、例えば、小細胞肺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌、及び肺扁平細胞癌が挙げられる。追加の癌としては、皮膚癌、角化棘細胞腫、濾胞癌腫、有毛細胞性白血病、口腔、咽頭癌、口唇癌、舌癌、口癌、唾液腺癌、食道癌、喉頭癌、肝細胞癌、胃癌、胃腸癌、小腸癌、大腸癌、膵臓癌、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、泌尿生殖器系癌、胆道癌、胆嚢腺癌、甲状腺癌、乳頭癌、子宮内膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎臓癌、前立腺癌、精巣癌、陰門癌、腹膜癌、肛門癌、陰茎癌、骨癌、多発性骨髄腫、B細胞リンパ腫、中枢神経系癌、脳癌、頭頸部癌、ホジキンリンパ腫が挙げられる。例としては、骨髄増殖性障害、例えば、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、骨髄線維症、例えば、原発性骨髄線維症、急性骨髄性白血病、及び慢性骨髄性白血病(CML)も挙げられる。

40

【0149】

本発明の化合物は、医薬組成物として対象に投与してもよく、医薬組成物は、任意選択

50

で1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含んでもよい。

【0150】

本発明の化合物は、様々な公知の経路、例えば、経口、直腸、胃内、頭蓋内及び非経口投与、例えば、静脈内、筋肉内、鼻腔内、皮内、皮下、及び同様の投与経路によって投与することができる。経口、鼻腔内及び非経口投与が特に好ましい。投与経路に応じて、異なる医薬製剤が必要とされ、それらのいくつかは、例えば消化管における、本発明の化合物の分解を防ぐために、薬物製剤に保護コーティングを適用することを必要とし得る。

【0151】

本発明の化合物は、シロップ、注入又は注射溶液、スプレー、錠剤、カプセル、ロゼンジ、リポソーム、坐剤及び同様のものとして製剤化してもよい。

10

【0152】

本発明の化合物の投与に特に好ましい医薬形態は、注射可能な使用に適した形態であり、無菌の水溶液若しくは分散液、並びに無菌の注射可能な溶液若しくは分散液の即時調製の無菌粉末を含む。全ての場合において、最終的な溶液又は分散液の形態は、無菌であり、流動的でなければならない。典型的には、そのような溶液又は分散液は、例えば水で緩衝された水溶液、例えば生体適合性緩衝液、エタノール、ポリオール、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、それらの適切な混合物、界面活性剤又は植物油を含有する溶媒又は分散媒を含む。本発明の化合物は、特に非経口投与のために、リポソームに製剤化することもできる。リポソームは、遊離薬物と比較した場合の循環における半減期の増加、及び封入された薬物のより均一な放出の延長という利点を提供する。

20

【0153】

注入又は注射溶液の滅菌は、防腐剤、例えば、抗細菌剤又は抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸又はチメロサールの添加を含むがこれらに限定されない、当技術分野で認識されている任意の技術によって達成することができる。さらに、等張剤、例えば糖又は塩、特に塩化ナトリウムを、注入又は注射溶液に組み込んでもよい。

【0154】

本発明の化合物の1つ以上を含有する無菌の注射可能な溶液の製造は、適切な溶媒中の必要な量のそれぞれの化合物を、必要に応じて上に列挙した様々な成分と合わせ、続いて滅菌することによって達成される。無菌粉末を得るために、上記の溶液は、必要に応じて真空乾燥又は凍結乾燥される。本発明の好ましい希釈剤は、水、生理学的に許容される緩衝液、生理学的に許容される緩衝塩溶液又は塩溶液である。好ましい担体は、カカオバター及びビテベソール(vitebesole)である。

30

【0155】

本発明の化合物の様々な医薬形態と共に使用することができる賦形剤は、以下の非限定的なリストから選択することができる：

a) 結合剤、例えば、ラクトース、マンニトール、結晶性ソルビトール、二塩基性リン酸塩、糖、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルピロリドン及び同様のもの；

40

b) 潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、水添植物油、ロイシン、グリセリド、及びステアリルフマル酸ナトリウム、

c) 崩壊剤、例えば、デンプン、クロスカルメロース、メチルセルロースナトリウム、寒天、ベントナイト、アルギン酸、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン及び同様のもの。

【0156】

一実施形態では、製剤は経口投与用であり、製剤は以下の成分の1つ以上又は全てを含む：アルファ化デンプン、タルク、ポビドンK30、クロスカルメロースナトリウム、ステアリルフマル酸ナトリウム、ゼラチン、二酸化チタン、ソルビトール、クエン酸一ナトリ

50

ウム、キサンタンガム、二酸化チタン、香味剤、安息香酸ナトリウム及びサッカリンナトリウム。

【0157】

一実施形態では、本発明の化合物は鼻腔内投与され、それは、適切な噴射剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、ヒドロフルオロ-アルカン、例えば、1,1,1,2-テトラフルオロエタン(HFA 134A(商標))又は1,1,1,2,3,3,3-ヘptaフルオロプロパン(HFA 227EA(商標))、二酸化炭素、又は別の適切なガスを使用して、加圧容器、ポンプ、スプレー又はネブライザーから、乾燥粉末吸入器又はエアロゾルスプレーの形態で投与してもよい。加圧容器、ポンプ、スプレー又はネブライザーは、例えば、エタノール及び噴射剤の混合物を溶媒として使用する、本発明の化合物の溶液又は懸濁液を含有してよく、これは、潤滑剤、例えば、トリオレイン酸ソルピタンをさらに含有してもよい。

10

【0158】

本発明の化合物の典型的な投与量は、0.001~1000mg/kg体重/日の範囲である。1日の投与量は、単回投与又は複数の分割投与で投与してもよい。適切な投与量は、治療される疾患の種類及び重症度、個体の健康状態及び過去の病歴、コドラッグ(co-drug)、投与されるべき具体的な化合物、及び投与経路に応じて、適切に、担当医によって決定される。所望の場合、本発明の化合物の投与量は、前記の投与量範囲を超えてもよい。

【0159】

本発明の範囲内で、上記の個々の技術的解決策で定義された技術的特徴を、以下に(例えば、実施例に)具体的に記載される技術的特徴と組み合わせ、新しい又は好ましい技術的解決策を形成できることが理解される。そのような技術的解決策は、本出願の長さのために、本明細書に1つずつ繰り返されていない。

20

【0160】

式が明らかに間違っていない限り、本発明の任意の化合物の化学名と、その式との間に矛盾がある場合、式を信頼するものとする。

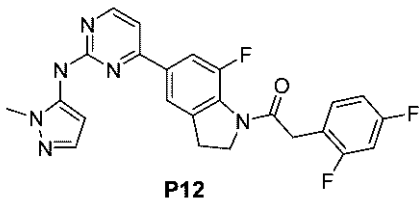
【0161】

当業者には明確に理解されるように、単純化のために、全ての水素原子が、本発明のいくつかの化合物の構造式に明示的に描かれていないわけではない。化合物中の炭素原子又は窒素原子が空の原子価を有する場合、それは、明示的に描かれていない水素がそこに存在することを意味する。例えば、実施例P12の化合物は、以下の式

30

【0162】

【化27】

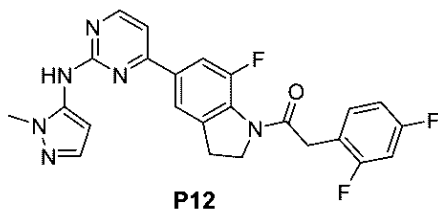


40

によって表され、ピリミジン環とピラゾール環の間の窒素原子上の1つの水素原子は省略されている。当業者は、前記式が、式

【0163】

【化28】



50

と同じ化合物を表すことを理解することができる。

【実施例】

【0164】

以下の実施例は、本発明の実例のために単に提供されるにすぎず、本発明の範囲を限定すると解釈されるべきではない。

【0165】

具体的な条件が示されていない以下の実施例における実験手順は、そのような反応についての従来条件下で、又は製造業者によって推奨される条件下で実施することができる。別段指定されない限り、パーセンテージ及び部は、重量で示される。

【0166】

以下の実施例で使用される材料及び試薬は、別段指定されない限り、市販されている。

【0167】

以下の実施例では、¹H-NMRスペクトルは、Bluker AVHD 400MHz又はBluker AVHD 500 MHz核磁気共鳴分光計を使用して記録し、¹³C-NMRスペクトルは、Bluker AVHD 500MHz又はBluker AVHD 600MHz核磁気共鳴分光計を使用して記録し(化学シフトは (ppm)で示される); 質量スペクトルは、Waters UPLC H-Class+QDa(ESI)及びAgilent 1260_6120(ESI)質量分析計を使用して記録し; 逆相分取HPLC分離は、Waters UV誘導完全自動精製システム(Xbridge Prep C185 µm OBDカラム)を使用して実施した。

【0168】

実施例で使用される略語は、以下の意味を有する:

【0169】

10

20

30

40

50

【表 2】

iPrOH	イソプロパノール	
EtOH	エタノール	
DCM	ジクロロメタン	
TFA 又は CF ₃ COOH	トリフルオロ酢酸	
MeOH	メタノール	
NaOH	水酸化ナトリウム	
HCl	塩化水素又は塩酸	
TEA	トリエチルアミン	10
ラネー-Ni	ラネーニッケル	
ジオキサン	ジオキサシクロヘキサン	
NaH	水素化ナトリウム	
H ₂ O	水	
Pd/C	パラジウム/チャコール	
H ₂	水素ガス	
N ₂	窒素ガス	
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチル ウロニウムヘキサフルオロホスフェート	20
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
THF	テトラヒドロフラン	
Boc ₂ O	二炭酸ジ-t-ブチル	
Boc	t-ブトキシカルボニル	
NBS	N-ブロモスクシンイミド	
NCS	N-クロロスクシンイミド	
NIS	N-ヨードスクシンイミド	
MeCN 又は CH ₃ CN	アセトニトリル	
DIPEA 又は DIEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
NaBH ₄	水素化ホウ素ナトリウム	30
AcOH	酢酸	
Ac ₂ O	無水酢酸	
AcCl	塩化アセチル	
NaBH ₃ CN 又は NaBH ₃ (CN)	シアノ水素化ホウ素ナトリウム	
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム	
CS ₂ CO ₃	炭酸セシウム	
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム	
nBuLi	n-ブチルリチウム	
LiAlH ₄	水素化リチウムアルミニウム	40

Pd(dppf)Cl ₂ 又は PdCl ₂ (dppf) 1,1'-ビス(ジフェニルホスホ)フェロセン]	パラジウム(II)ジクロ	
リド		
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド	
KOAc	酢酸カリウム	
フマロニトリル (Fumaronitrile)	フマロニトリル (fumaronitrile)	
P(<i>n</i> Bu) ₃	トリ- <i>n</i> -ブチルホスフィン	
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	
LiOH	水酸化リチウム	10
MeI	ヨードメタン	
EtI	ヨードエタン	
(CH ₂ O) _n	パラホルム	
HCO ₂ H 又は FA	ギ酸	
CH ₃ COCl	塩化アセチル	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
CH ₃ COOK 又は AcOK	酢酸カリウム	
<i>t</i> -BuONa	ナトリウム <i>t</i> -ブトキシド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
h	時間(1 時間又は複数時間)	20
min	分(1 分又は複数分)	
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	
r.t. 又は RT	室温	
T ₃ P	1-プロピルホスホン酸無水物	
DMEA	N,N-ジメチルエタノールアミン	
POCl ₃	オキシ塩化リン	
°C	摂氏温度	
EA	酢酸エチル	
Bu ₄ NBr ₃	テトラ- <i>n</i> -ブチルアンモニウムトリブロミド	30
CuI	ヨウ化第一銅	
Mg	マグネシウム	
Py	ピリジン	
TLC	薄層クロマトグラフィー	
LCMS	液体クロマトグラフィー-質量分析	
TBS	<i>t</i> -ブチルジメチルシラン	
TBSCl	<i>t</i> -ブチルジメチルシリルクロリド	
BPin ₂	ビス(ピナコラト)ジボロン	
PE	石油エーテル	
MW	マイクロ波	40
DEA	ジエチルアミン	
HEP	<i>n</i> -ヘプタン	
IPA	イソプロパノール	
HEX	<i>n</i> -ヘキサン	

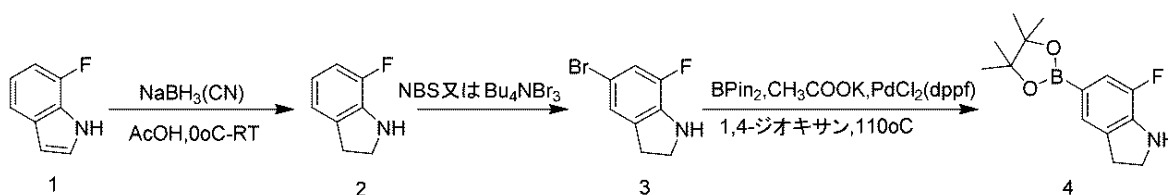
【 0 1 7 0 】

中間体の合成

中間体4: 7-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インドリン(4)の合成

【 0 1 7 1 】

【 化 2 9 】



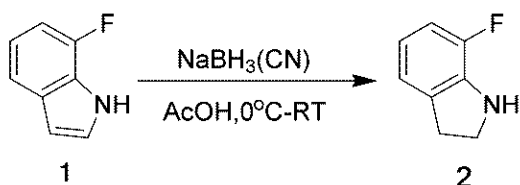
10

【 0 1 7 2 】

ステップ1. 7-フルオロインドリン(2)の合成

【 0 1 7 3 】

【 化 3 0 】



20

【 0 1 7 4 】

乾いた50mLの丸底フラスコに、化合物1(5000mg、37mmol)及びAcOH(30mL)を室温で添加し、NaBH₃CN(5813mg、92.49mmol)を0℃で少しずつ添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。TLCプレートによって検出されるように反応が完了した後、反応を減圧下で濃縮し、100mLの水を添加し、0℃で2mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液を用いてpH=9に調整した。混合物を1時間攪拌し、次いで、25℃まで温め、1時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、乾燥させ、ろ過した。ろ液を蒸発乾固させた。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル/石油エーテル=1/50~1/10)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体2である7-フルオロインドリン(4.0g、オフホワイトの固体)を得た。収率: 78.4%。LCMS: m/z 138.1 (M + H)。

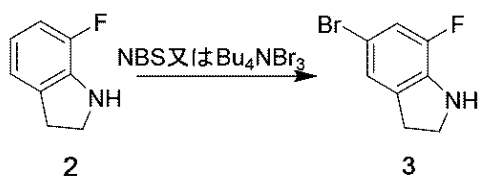
30

【 0 1 7 5 】

ステップ2. 5-ブromo-7-フルオロインドリン(3)の合成

【 0 1 7 6 】

【 化 3 1 】



40

【 0 1 7 7 】

方法I:

NBS(5.2g、29.19mmol)を、0℃で乾いた50mLの丸底フラスコ中のアセトニトリル(100mL)中の中間体2(4.0g、29.19mmol)の溶液にゆっくりと添加した。次いで、混合物を室温まで温め、2時間攪拌した。反応が完了した後、反応を減圧下で濃縮し、100mLの水を添加し、酢酸エチル(150mL×3)で抽出した。合わせた有機相を飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び飽和ブライン(100mL×1)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エー

50

テル=1:8)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体3(5.0 g、薄紫色の固体)を得た。収率: 80.6%。LCMS: m/z 215.9 (M+H)。

【0178】

方法II:

氷水浴中の100mLのフラスコに、化合物2(9.8g、0.072mol)及びジクロロメタン(100 mL)を添加し、テトラ-n-ブチルアンモニウムトリプロミド(34.5g、0.072mol)を少しずつ添加した。混合物を自然に室温まで温め、室温で4時間攪拌した。反応が完了した後、反応を減圧下で濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液をゆっくりと添加してpHを6~7に調整し、酢酸エチル(50mL x 4)で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エーテル=1:15)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、5-ブromo-7-フルオロインドリン3(9.5g、オフホワイトの固体)を得た。LCMS: m/z 215.9 (M+H)。

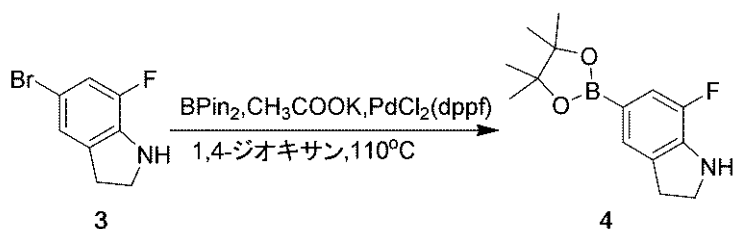
10

【0179】

ステップ3. 7-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-インドリン(4)の合成

【0180】

【化32】



20

【0181】

乾いた50mLの一口フラスコに、中間体3(600mg、2.777mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1410mg、5.554mmol)、Pd(dppf)Cl₂(243mg、0.333mmol)、酢酸カリウム(545mg、5.554mmol)及び1,4-ジオキサン(4mL)を室温で添加した。混合物を窒素ガスで3回パーズし、窒素ガス下で3時間攪拌しながら110℃まで加熱した。LCMSによって検出されるように反応が完了した後、反応をろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(EA/PE=2%~10%)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体4、7-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール(600mg、黄色の固体)を得た。収率: 82.1%。純度: 約90%。LCMS: m/z 264.1 (M+H)。

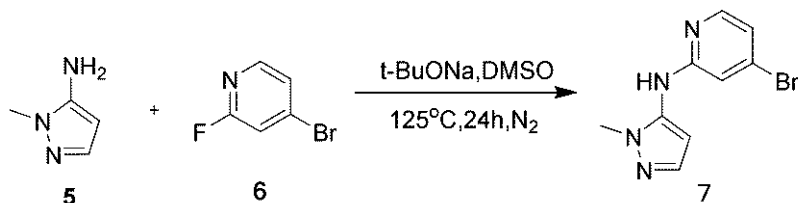
30

【0182】

中間体7: 4-ブromo-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-アミン(7)の合成

【0183】

【化33】



40

【0184】

乾いた250mLの丸底フラスコに、化合物6(4.2g、23.86mmol)、化合物5(2.8g、28.83mmol)、ナトリウムt-ブトキシド(4.6g、47.8mmol)及びDMSO(60mL)を室温で添加した。混合物を窒素ガスで3回パーズし、還流下で125℃で24時間攪拌した。LC/MSによって検出されるように反応が完了した後、反応をEA(50mL x 3)で抽出し、飽和生理食塩

50

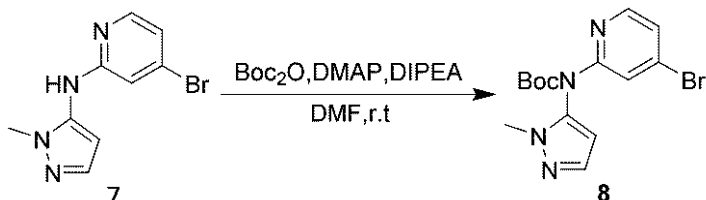
水(30mL)で洗浄し、次いで、乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(PE:EA=3:7)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体7(2.1g、淡黄色の固体)を得た。収率: 40%. LCMS: m/z 253.0/255.0 (M+H).

【0185】

中間体8: t-ブチル(4-ブロモピリジン-2-イル)(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバメート(8)の合成

【0186】

【化34】



10

【0187】

乾いた100mLの丸底フラスコに、中間体7(500mg、1.976mmol)、DMAP(67mg、0.593mmol)、DIPEA(766mg、5.928mmol)及びDMF(5mL)を室温で添加した。室温で攪拌しながら溶解させた後、Boc₂O(1299mg、5.928mmol)をゆっくりと添加し、室温で3時間反応させた。反応が完了した後、反応をEAで抽出した。合わせた有機相を飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル/石油エーテル=15/85~70/30)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体8(626mg、淡黄色の固体)を得た。収率: 88%. LCMS: m/z 352.9 (M+H).

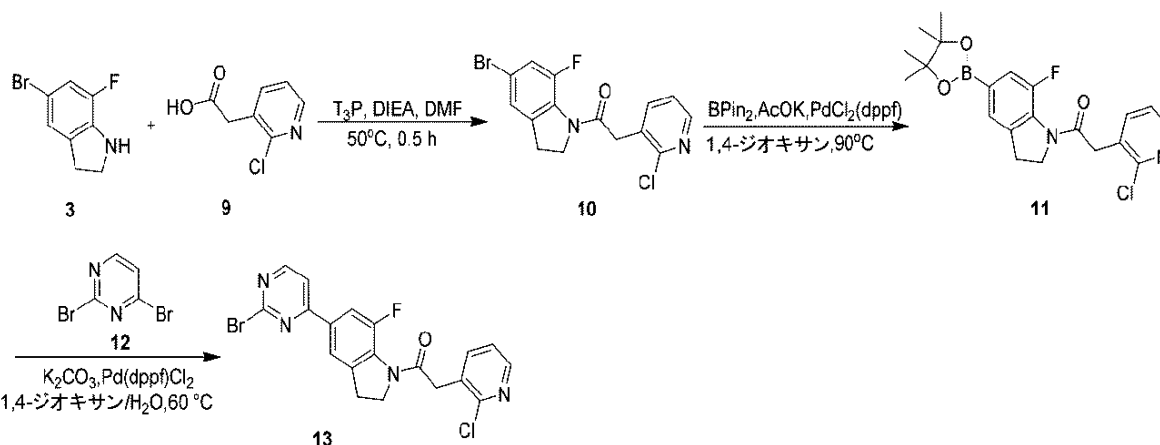
20

【0188】

中間体13: 1-(5-(2-ブロモピリミジン-4-イル)-7-フルオロインドリン-1-イル)-2-(2-クロロピリジン-3-イル)エタン-1-オン(13)の合成

【0189】

【化35】



30

40

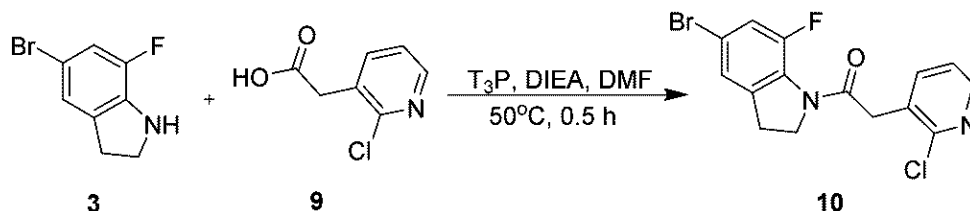
【0190】

ステップ1. 1-(5-ブロモ-7-フルオロインドリン-1-イル)-2-(2-クロロピリジン-3-イル)エタン-1-オン(10)の合成

【0191】

50

【化36】



【0192】

乾いた250mLの丸底フラスコに、N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)、中間体3(1.7g、0.0079mol)、化合物9(1.23g、0.007mol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.69g、0.028mol)を室温で添加した。混合物を窒素ガスで3回パージし、徐々に50℃まで温めた。1-プロピルホスホン酸無水物(56mL、酢酸エチル中50%溶液)を添加し、0.5時間反応させた。TLCによって検出されるように反応が完了した後、反応を減圧下で濃縮した。得られた残渣を氷水に注ぎ、沈殿させた。固体をろ過して、中間体10(2.7g、黄白色の固体)を得た。収率：93%。LCMS: m/z 368.8/370.8 (M+H).

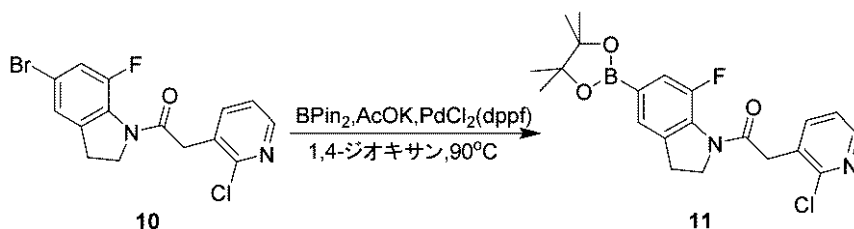
10

【0193】

ステップ2. 2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(7-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン(11)の合成

【0194】

【化37】



【0195】

乾いた100mLの丸底フラスコに、中間体10(2g、0.0054mol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(2.0g、0.0079mol)、酢酸カリウム(1.59g、0.016mol)及び1,4-ジオキサン(36mL)を添加した。混合物を窒素ガスで1回パージし、Pd(dppf)Cl₂(442mg、0.0005mol)を添加した。反応を窒素ガスで3回パージし、90℃まで加熱し、4時間撹拌した。LCMSによって検出されるように反応が完了した後、反応を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エーテル=1:3)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体11(1.5g、黄白色の固体)を得た。収率：68%。LCMS: m/z 417.1 (M+H).

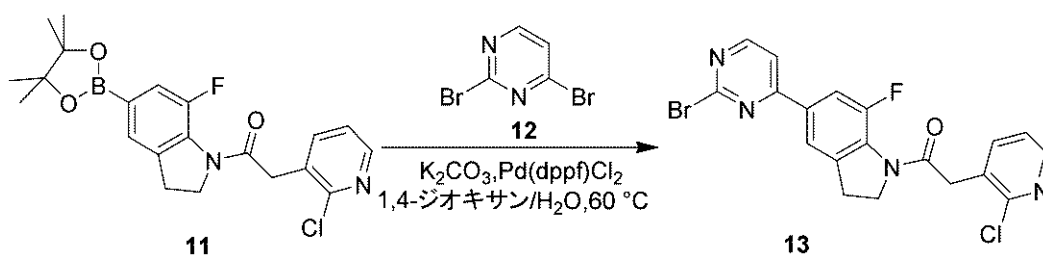
30

【0196】

ステップ3. 1-(5-(2-ブロモピリミジン-4-イル)-7-フルオロインドリン-1-イル)-2-(2-クロロピリジン-3-イル)エタン-1-オン(13)の合成

【0197】

【化38】



50

【0198】

乾いた100mLの丸底フラスコに、中間体11(200mg、0.48mmol)、2,4-ジブromoピリミジン(126mg、0.53mmol)、炭酸カリウム(200mg、1.44mmol)、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(II)ジクロリド(70mg、0.096mmol)、並びに1,4-ジオキサン及び水(4:1、10.0mL)の混合溶媒を室温で添加した。反応を窒素ガスで3回パージし、60℃まで温め、2時間攪拌した。反応が完了した後、反応を減圧下で濃縮し、100mLの水を添加し、酢酸エチル(150mL×3)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エーテル=1:1)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、生成物13(140mg、淡黄色の固体)を得た。収率: 65.0%。LCMS: m/z 446.8 (M+H).

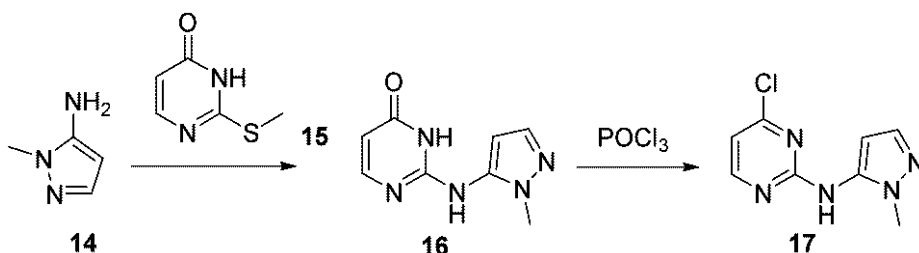
10

【0199】

中間体17: 4-クロロ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-アミン(17)の合成

【0200】

【化39】



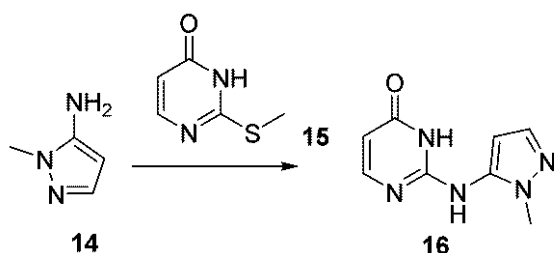
20

【0201】

ステップ1. 2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ-ピリミジン-4(3H)-オン(16)の合成

【0202】

【化40】



30

【0203】

乾いた50mLの丸底フラスコに、化合物14(7.8g、80mmol)、化合物15(5.72g、40mmol)及びトリメチル酢酸(28.6g)を添加した。混合物を攪拌しながら150℃までゆっくりと加熱し、40時間反応させた。LCMSによって検出されるように反応が完了した後、反応を室温まで低下させ、30mLのジクロロメタン及び5mLのメタノールを添加して、反応混合物を完全に溶解させ、続いて、シリカゲルを添加した。溶離液システム(ジクロロメタン:メタノール=3:2)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、中間体16(5g、黄色の固体)を得た。収率: 65.8%。LCMS: m/z 191.9 (M+H).

40

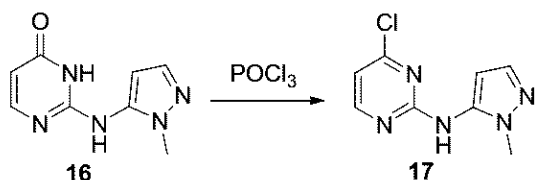
【0204】

ステップ2. 4-クロロ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-アミン(17)の合成

【0205】

50

【化41】



【0206】

乾いた250mLの丸底フラスコに、中間体16(5g、26.1mmol)、オキシ塩化リン(10mL、109.2mmol)及びアセトニトリル(100.0mL)を室温で添加した。反応を100℃まで温め、2時間撹拌した。反応が完了した後、反応を減圧下で濃縮し、100mLの水の添加によってクエンチし、酢酸エチル(60mL×3)で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン(40mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エーテル=3:2)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体17(2.9g、黄白色の固体)を得た。収率: 53.7%。LCMS: m/z 209.9 (M+H).

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 8.27 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 7.53 (br, 1H), 7.48 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 6.28 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 3.77 (s, 3H).

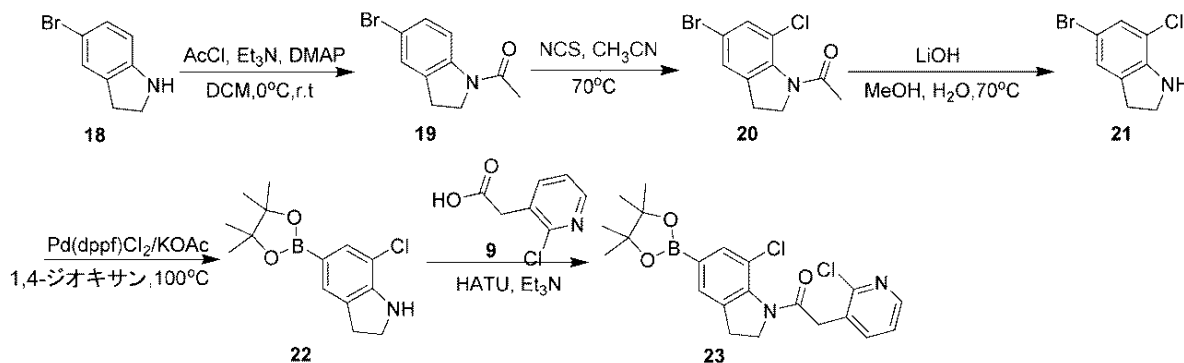
【0207】

中間体23: 1-(7-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インドリン-1-イル)-2-(2-クロロピリジン-3-イル)エタン-1-オン(23)の合成

20

【0208】

【化42】



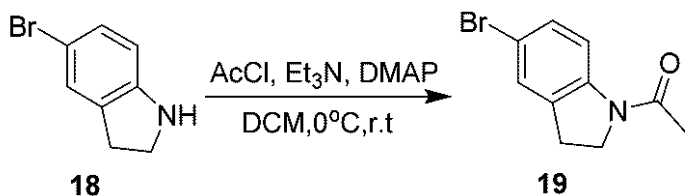
30

【0209】

ステップ1. 1-(5-ブロモ-インドリン-1-イル)エタン-1-オン(19)の合成

【0210】

【化43】



40

【0211】

乾いた50mLの丸底フラスコに、化合物18(1500mg、7.57mmol)、DCM(20mL)、 Et_3N (1915mg、18.93mmol)及びDMAP(30mg)を室温で添加し、塩化アセチル(1188mg、15.14mmol)を0℃で少しずつ添加した。添加後、反応を室温で3時間撹拌し、0℃で水に注ぎ、1時間撹拌した。反応をDCMで抽出し、乾燥させ、ろ過した。ろ液を蒸発乾固させて、中間体19(1.75g、黄色の固体)を得た。収率: 96.3%。LCMS: m/z 240.0/242.0 (M+H).

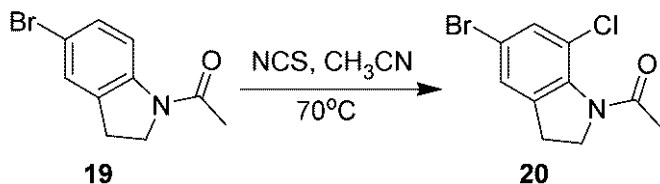
50

【 0 2 1 2 】

ステップ2. 1-(5-ブromo-7-クロロ-インドリン-1-イル)エタン-1-オン(20)

【 0 2 1 3 】

【化44】



10

【 0 2 1 4 】

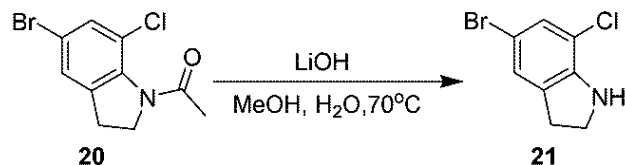
乾いた50mLの丸底フラスコに、中間体19(1600mg、14.58mmol)、アセトニトリル(30mL)及びNCS(979mg、7.33mmol)を室温で添加した。添加後、反応を70 で18時間攪拌し、水(20mL)に注ぎ、EAで抽出し、乾燥させ、ろ過した。ろ液を蒸発乾固させた。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル/石油エーテル=1/50~1/10)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体20(1.2g、黄色の液体)を得た。収率: 65.6%. LCMS: m/z 274.0/276.0 (M+H).

【 0 2 1 5 】

ステップ3. 5-ブromo-7-クロロ-インドリン(21)の合成

【 0 2 1 6 】

【化45】



20

【 0 2 1 7 】

乾いた50mLの一口フラスコに、中間体20(1200mg、4.37mmol)、水酸化リチウム一水和物(550mg、13.11mmol)、並びにメタノール(15mL)及び水(8mL)を室温で添加した。混合物を攪拌しながら70 まで加熱し、18時間反応させた。LCMSによって検出されるように反応が完了した後、反応をEAで抽出し、洗浄し、乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(EA/PE=2%~10%)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体21(700mg、黄色の固体)を得た。収率: 68.9%. 純度: 約80%. LCMS: m/z 232.0 (M+H).

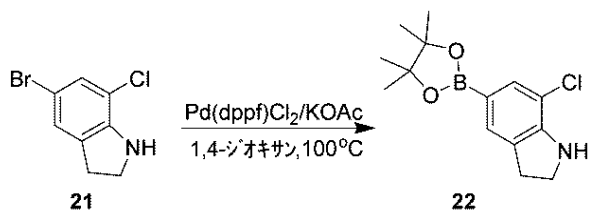
30

【 0 2 1 8 】

ステップ4. 7-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-インドリン(22)の合成

【 0 2 1 9 】

【化46】



40

【 0 2 2 0 】

乾いた50mLの一口フラスコに、中間体21(600mg、2.581mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(852mg、3.354mmol)、Pd(dppf)Cl₂(188mg、0.2581mmol)、酢酸カリ

50

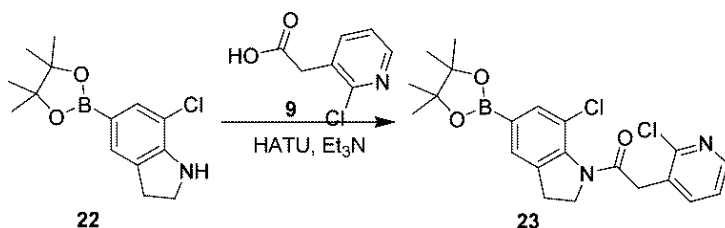
ウム(329mg、3.354mmol)及び1,4-ジオキサン(5mL)を室温で添加した。混合物を窒素ガスで3回パーズし、攪拌しながら100℃まで加熱し、3時間反応させた。LCMSによって検出されるように反応が完了した後、反応をろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(EA/PE=2%~10%)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体22(480mg、黄色の固体)を得た。収率: 66.67%、純度: 約80%。LCMS: m/z 280.1 (M+H)。

【0221】

ステップ5. 中間体1-(7-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インドリン-1-イル)-2-(2-クロロピリジン-3-イル)エタン-1-オン(23)の合成

【0222】

【化47】



【0223】

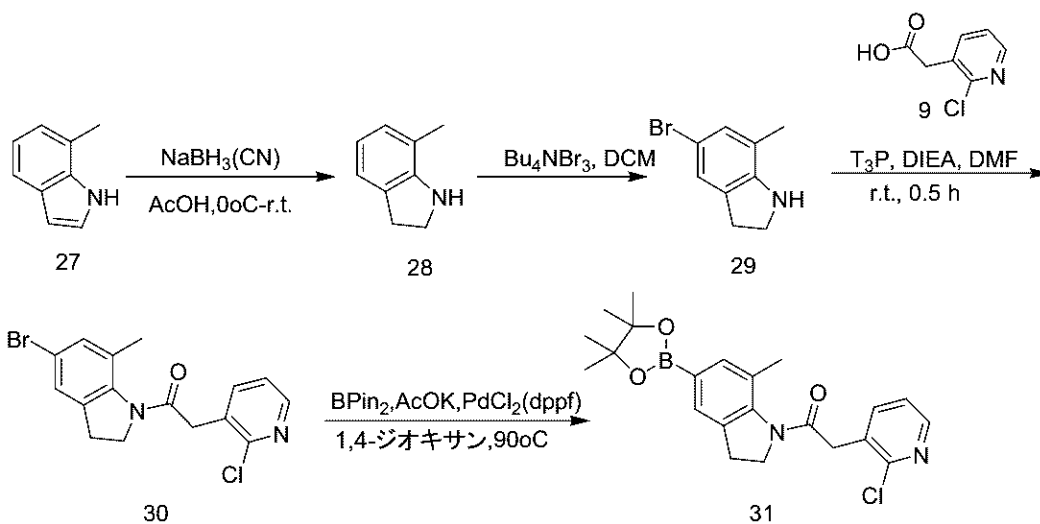
乾いた25mLの一口フラスコに、中間体22(440mg、1.574mmol)、化合物9(540mg、3.147mmol)、Et₃N(318mg、3.147mmol)、HATU(1193mg、3.147mmol)及びT₃P(8mL)を室温で添加し、窒素ガス下で32℃で18時間攪拌した。LCMSによって検出されるように反応が完了した後、反応をEAで抽出し、水で洗浄し、乾燥させ、蒸発乾固させた。粗生成物を、溶離液システム(EA/PE 10~40%)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体23(290mg、黄色の固体)を得た。収率: 42.58%。LCMS: m/z 434.1 (M+H)。

【0224】

中間体31: 2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(7-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン(31)の合成

【0225】

【化48】



【0226】

ステップ1. 7-メチルインドリン(28)の合成

【0227】

10

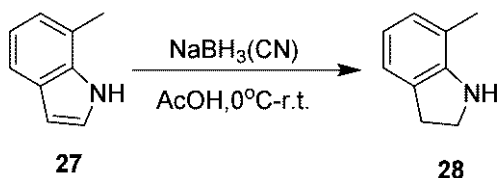
20

30

40

50

【化49】



【0228】

乾いた250mLの丸底フラスコに、化合物27である7-メチル-1H-インドール(2.0g、15.27mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(2.9g、45.81mmol)及び氷酢酸(40mL)を0

で添加した。反応を室温まで温め、3時間攪拌した。TLCプレートによって検出されるように反応が完了した後、反応を減圧下で濃縮し、100mLの水を添加し、2mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液を用いてpH9に調整し、酢酸エチル(100mL×3)で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エーテル=1:5)を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーを用いて精製して、中間体28である7-メチルインドリン(1.5g、オフホワイトの固体)を得た。収率: 75.3%. LCMS: m/z 134.1 (M+H).

10

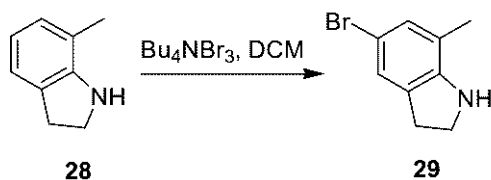
【0229】

ステップ2. 5-ブromo-7-メチルインドリン(29)の合成

20

【0230】

【化50】



【0231】

乾いた100mLの丸底フラスコに、中間体28である7-メチルインドリン(120mg、0.902mmol)、テトラ-n-ブチルアンモニウムトリプロミド(464mg、0.902mmol)及びジクロロメタン(10.0mL)を室温で添加した。反応を30分間攪拌した。LCMSによって検出されるように反応が完了した後、反応を減圧下で濃縮し、100mLの水を添加し、酢酸エチル(150mL×3)で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エーテル=1:5)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体29である5-ブromo-7-メチルインドリン(200mg、薄紫色の固体)を得た。収率: 80.6%. LCMS: m/z 211.9 (M+H).

30

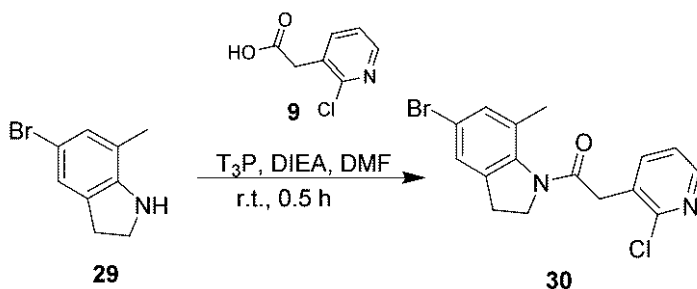
【0232】

ステップ3. 1-(5-ブromo-7-メチルインドリン-1-イル)-2-(2-クロロピリジン-3-イル)エタン-1-オン(30)の合成

40

【0233】

【化51】



10

【0234】

乾いた100mLの丸底フラスコに、中間体29(80mg、0.38mmol)、化合物9である2-(2-クロロピリジン-3-イル)酢酸(67mg、0.38mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.25mL、1.52mmol)、T₃P(1.208g、酢酸エチル中50%(重量%)溶液(1.9mmol))及びN,N-ジメチルホルムアミド(5.0mL)を添加した。反応を室温で30分間撹拌した。反応が完了した後、反応に100mLの水を添加し、酢酸エチル(150mL×3)で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン(100mL×6)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エーテル=1:5)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体30である1-(5-プロモ-7-メチルインドリン-1-イル)-2-(2-クロロピリジン-3-イル)エタン-1-オン(50mg、オフホワイトの固体)を得た。収率: 36.3%. LCMS: m/z 364.8 (M+H).

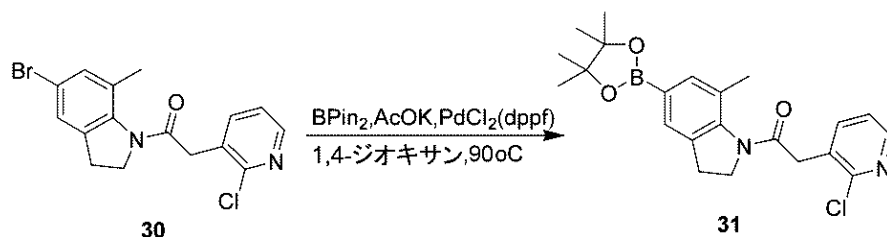
20

【0235】

ステップ4. 2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(7-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン(31)の合成

【0236】

【化52】



30

【0237】

乾いた100mLの丸底フラスコに、中間体30である1-(5-プロモ-7-メチルインドリン-1-イル)-2-(2-クロロピリジン-3-イル)エタン-1-オン(400mg、1.09mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.38g、5.43mmol)、酢酸カリウム(233mg、3.27mmol)、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(II)ジクロリド(70mg、0.11mmol)及び1,4-ジオキサン(20.0mL)を室温で添加し、窒素ガスで5回パージし、90℃まで温め、一晚撹拌した。LCMSによって検出されるように反応が完了した後、反応を減圧下で濃縮し、100mLの水を添加し、酢酸エチル(150mL×3)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エーテル=1:10)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体31である2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(7-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン(200mg、白色の固体)を得た。収率: 44.0%. LCMS: m/z 413.0 (M+H).

40

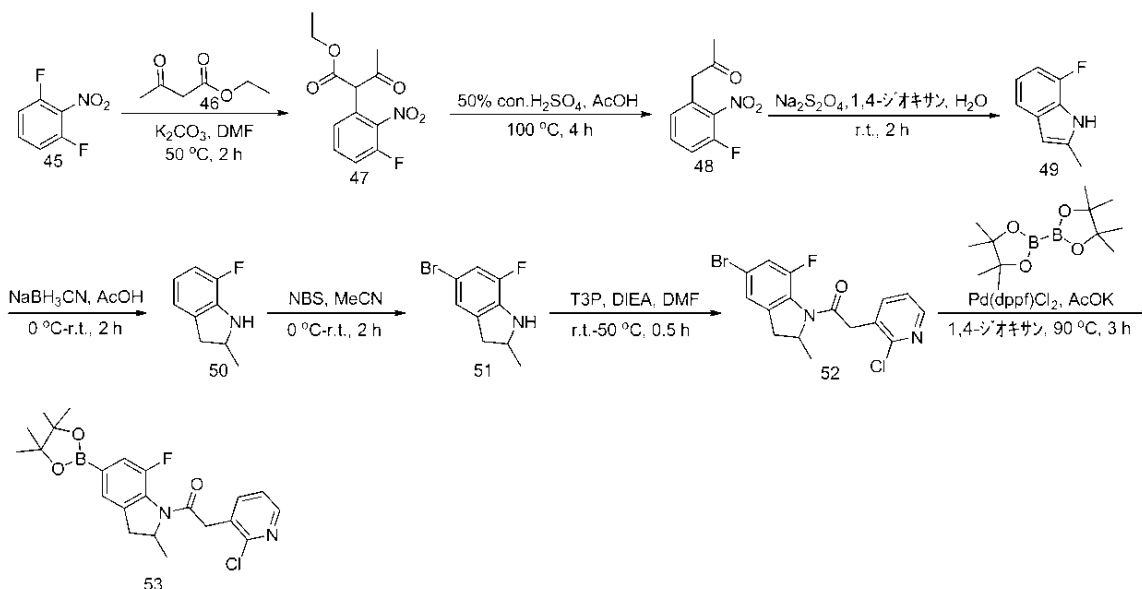
【0238】

中間体53: 2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(7-フルオロ-2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オンの合成

【0239】

50

【化53】



10

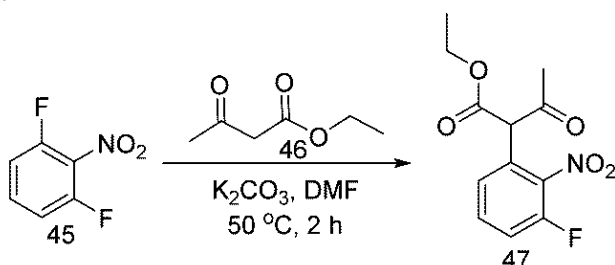
【0240】

ステップ1. エチル2-(3-フルオロ-2-ニトロフェニル)-3-オキソブチレート(47)の合成

20

【0241】

【化54】



30

【0242】

乾いた100mLの丸底フラスコに、アセト酢酸エチル(46)(6.1g、0.047mol)、炭酸カリウム(8.7g、0.063mol)、1,3-ジフルオロ-2-ニトロベンゼン(5g、0.031mol)、N,N-ジメチルホルムアミド(20mL)を連続して室温で添加し、50 °Cまで温め、2時間攪拌した。TLCによってモニターされるように反応が完了した後、反応を水(100mL)の添加によって希釈し、酢酸エチル(80mL×3)で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン(300mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:石油エーテル=1:100)によって精製して、エチル2-(3-フルオロ-2-ニトロフェニル)-3-オキソブチレート47(2.8g、黄白色の油状物)を得た。収率: 33%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 13.07 (s, 1H), 7.58-7.40 (m, 1H), 7.30-7.19 (m, 1H), 7.16-7.01 (m, 1H), 4.31-4.00 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

40

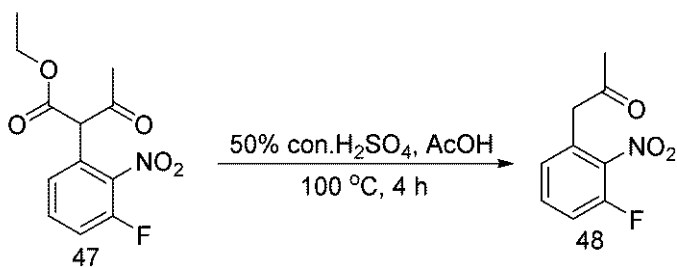
【0243】

ステップ2. 1-(3-フルオロ-2-ニトロフェニル)プロパン-2-オン(48)の合成

【0244】

50

【化55】



【0245】

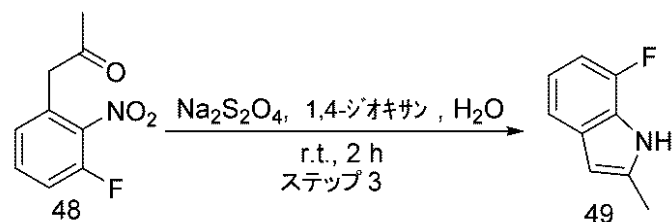
乾いた100mLの丸底フラスコに、エチル2-(3-フルオロ-2-ニトロフェニル)-3-オキソプロレート(2.8g、0.01mol)、酢酸(20mL)、50%硫酸(20mL)を室温で添加し、100℃まで温め、4時間撹拌した。TLCによってモニターされるように反応が完了した後、反応を水(100mL)の添加によって希釈し、酢酸エチル(80mL×3)で抽出した。合わせた有機相を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(200mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:石油エーテル=1:5)による精製によって、1-(3-フルオロ-2-ニトロフェニル)プロパン-2-オン48(1.86g、黄白色の油状物)を得た。収率: 91%. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 7.73-7.63 (m, 1H), 7.57-7.48 (m, 1H), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.51 (s, 2H).

【0246】

ステップ3. 7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール(49)の合成

【0247】

【化56】



【0248】

乾いた100mLの丸底フラスコに、蒸留水(32mL)及びヒドロサルファイトナトリウム(13.2g、0.076mol)を連続して添加し、次いで、1,4-ジオキサン(3.4mL)中の1-(3-フルオロ-2-ニトロフェニル)プロパン-2-オン(1.5g、0.0076mmol)の溶液を滴下して添加した。反応を室温で2時間撹拌した。TLCによってモニターされるように反応が完了した後、反応を水(80mL)の添加によって希釈し、酢酸エチル(60mL×3)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(純粋な石油エーテル)による精製によって、7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール49(250mg、白色の固体)を得た。収率: 22%. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 11.34 (s, 1H), 7.21 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.93-6.72 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 2.39 (s, 3H).

【0249】

ステップ4. 7-フルオロ-2-メチルインドリン(50)の合成

【0250】

10

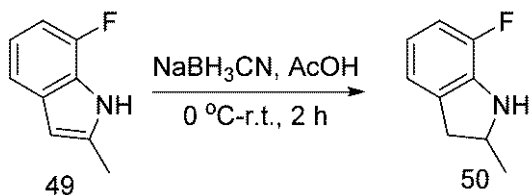
20

30

40

50

【化57】



【0251】

氷浴中の乾いた100mLの丸底フラスコに、7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール49(1.8g、12.08mmol)、酢酸(20mL)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(2.28g、36.19mmol)を連続して添加した。反応を室温まで温め、2時間攪拌した。TLCによってモニターされるように反応が完了した後、反応を減圧下で濃縮した。酢酸エチル(100mL)を残渣に添加して、それを溶解させた。溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(80mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:石油エーテル=1:70)によって精製して、7-フルオロ-2-メチルインドリン50(1.4g、無色の油状物)を得た。収率: 77%. LCMS: m/z 152.1 (M+H).

10

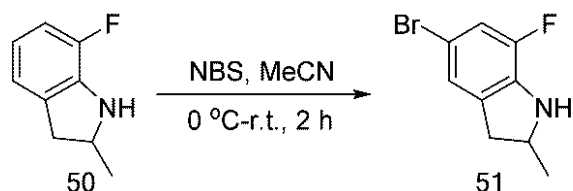
【0252】

ステップ5. 5-ブromo-7-フルオロ-2-メチルインドリン(51)の合成

20

【0253】

【化58】



【0254】

氷浴中の乾いた100mLの丸底フラスコに、7-フルオロ-2-メチルインドリン50(1.4g、9.27mmol)、アセトニトリル(20mL)、N-ブromosuccinimide(1.65g、9.27mmol)を連続して添加した。反応を室温まで徐々に温め、2時間攪拌した。TLCによってモニターされるように反応が完了した後、反応を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:石油エーテル=1:70)によって精製して、生成物5-ブromo-7-フルオロ-2-メチルインドリン51(1.5g、黄白色の油状物)を得た。収率: 71%. LCMS: m/z 229.9/231.9 (M+H).

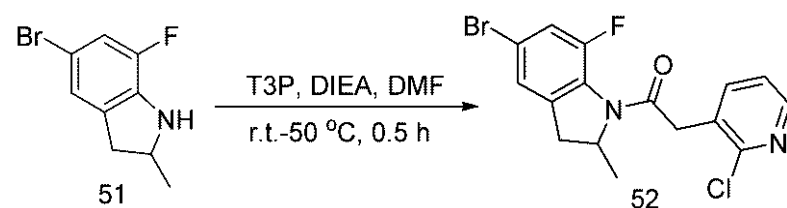
30

【0255】

ステップ6. 1-(5-ブromo-7-フルオロ-2-メチルインドリン-1-イル)-2-(2-クロロピリジン-3-イル)エタン-1-オン(52)の合成

【0256】

【化59】



【0257】

乾いた100mLの丸底フラスコに、5-ブromo-7-フルオロ-2-メチルインドリン7(1.0g、4.35mmol)、2-(2-クロロピリジン-3-イル)酢酸(748mg、4.35mmol)、N,N-ジメチルホ

50

ルムアミド(10mL)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.24g、17.36mmol)を連続して室温で添加し、窒素ガスで3回パージし、50℃まで温め、1-プロピルホスホン酸無水物(26mL、酢酸エチル中50%溶液)を添加し、0.5時間攪拌した。TLCによってモニターされるように反応が完了した後、反応を減圧下で濃縮した。残渣を氷水に注いだ。固体を沈殿させ、ろ過した。ろ過ケーキを乾燥させて、1-(5-ブromo-7-フルオロ-2-メチルインドリン-1-イル)-2-(2-クロロピリジン-3-イル)エタン-1-オン52(1.5g、薄茶色の固体)を得た。収率: 90%。LCMS: m/z 382.8/384.8(M+H)。

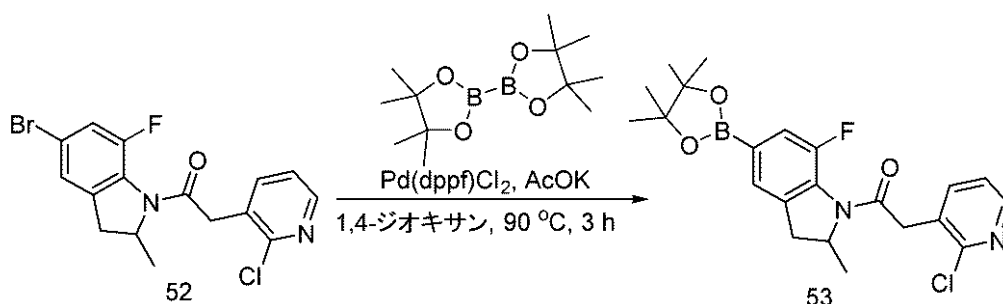
【0258】

ステップ7. 2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(7-フルオロ-2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン(53)の合成

10

【0259】

【化60】



20

【0260】

乾いた100mLの丸底フラスコに、1-(5-ブromo-7-フルオロ-2-メチルインドリン-1-イル)-2-(2-クロロピリジン-3-イル)エタン-1-オン(52)(500mg、1.3mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(496mg、1.95mmol)、酢酸カリウム(383mg、3.9mmol)及び1,4-ジオキササン(20mL)を連続して室温で添加し、窒素ガスで1回パージし、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(10.6mg、0.013mol)を添加し、窒素ガスで3回パージし、90℃まで加熱し、3時間攪拌した。LCMSによってモニターされるように反応が完了した後、反応を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:石油エーテル=1:3)によって精製して、2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(7-フルオロ-2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン53(450mg、無色の油状物)を得た。収率: 80%。LCMS: m/z 430.9 (M+H)。

30

【0261】

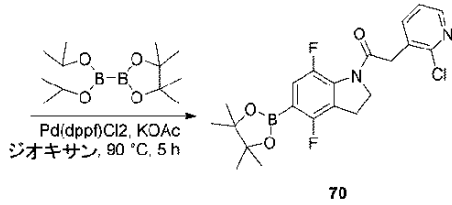
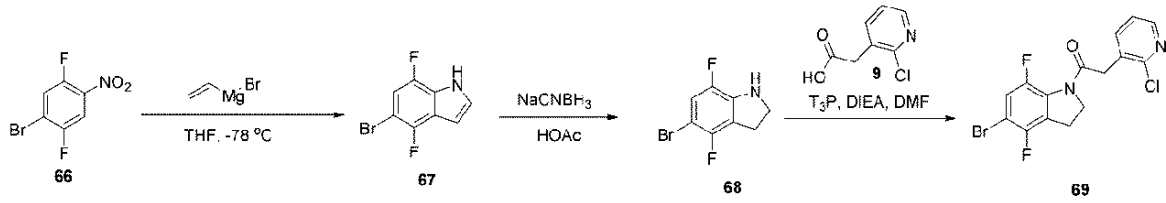
中間体70: 2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(4,7-ジフルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン(70)の合成

【0262】

40

50

【化 6 1】



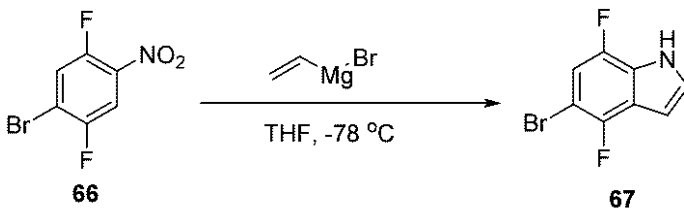
10

【 0 2 6 3】

ステップ1. 5-ブロモ-4,7-ジフルオロ-1H-インドール(67)の合成

【 0 2 6 4】

【化 6 2】



20

【 0 2 6 5】

ビニルマグネシウムブロミド(45.6mL、45.6mmol)を、テトラヒドロフラン(50mL)に添加した。混合物を窒素ガス下で-78 まで冷却し、化合物66(3.9g、15.2mmol、50mLのテトラヒドロフラン中に溶解)を滴下して添加した。添加の完了後、反応を2時間撹拌した。反応が完了した後、反応に飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)をゆっくりと添加し、酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エーテル=1:8)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、5-ブロモ-4,7-ジフルオロ-1H-インドール67(1.47g、淡黄色の油状物)を得た。収率: 38.7%。

30

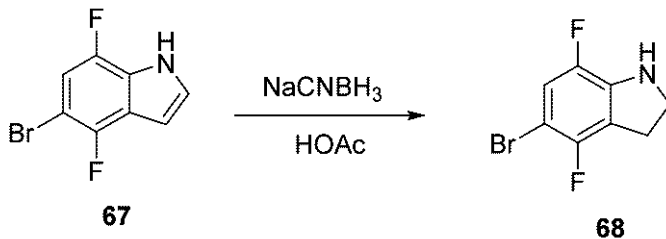
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz): 7.29 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.01-6.97(m, 1H), 6.60-6.54 (m, 1H).

【 0 2 6 6】

ステップ2. 5-ブロモ-4,7-ジフルオロ-インドリン(68)の合成

【 0 2 6 7】

【化 6 3】



40

【 0 2 6 8】

50

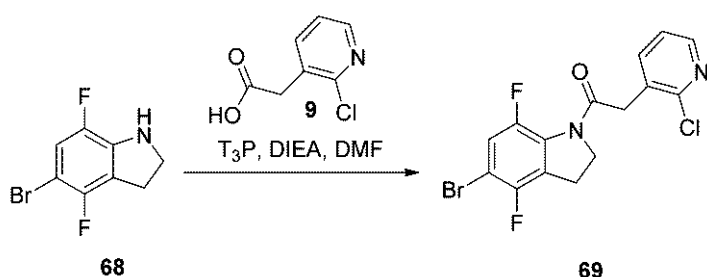
氷水浴中の50mLの丸底フラスコに、化合物67(1.45g、6.28mmol)及び氷酢酸(20mL)を連続して添加し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.87g、12.6mol)を約30分にわたって少しずつ添加した。反応を室温で16時間攪拌した。反応が完了した後、反応を氷水浴中で冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液をゆっくりと添加してpHを6~7に調整し、酢酸エチル(10mL×3)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エーテル=1:6)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、5-ブromo-4,7-ジフルオロ-インドリン68(0.43g、淡黄色の油状物)を得た。収率: 30.0%。LCMS: m/z 234.0/236.0 (M+H).

【0269】

ステップ3. 1-(5-ブromo-4,7-ジフルオロ-インドリン-1-イル)-2-(2-クロロピリジン-3-イル)エタン-1-オン(69)の合成

【0270】

【化64】



【0271】

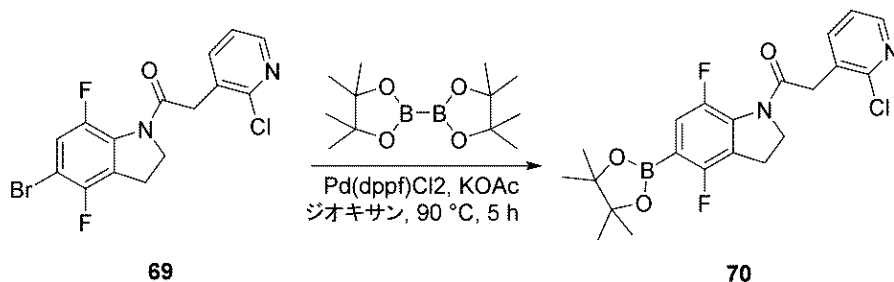
100mLのフラスコに、化合物68(0.43mg、0.1.85mmol)、酢酸エチル(10mL)、化合物9(0.35g、2.04mmol)、T₃P(酢酸エチル中50%溶液、W/W、2.83g、3.71mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.48g、3.71mmol)を連続して室温で添加した。反応を室温で3時間攪拌した。反応が完了した後、反応に飽和重炭酸ナトリウム水溶液をゆっくりと添加してpHを6~7に調整し、酢酸エチル(10mL×4)で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エーテル=1:3)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、1-(5-ブromo-4,7-ジフルオロ-インドリン-1-イル)-2-(2-クロロピリジン-3-イル)エタン-1-オン69(0.56g、淡黄色の油状物)を得た。収率: 78.2%。LCMS: m/z 386.9/388.9 (M+H).

【0272】

ステップ4. 2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(4,7-ジフルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン(70)の合成

【0273】

【化65】



【0274】

化合物69(0.27g、0.69mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.23g、0.89mmol)、酢酸カリウム(0.10g、1.02mmol)、(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(II)ジクロリド(0.028g、0.89mmol)を、乾いた100mLの丸底フラスコ中の1,4-ジオ

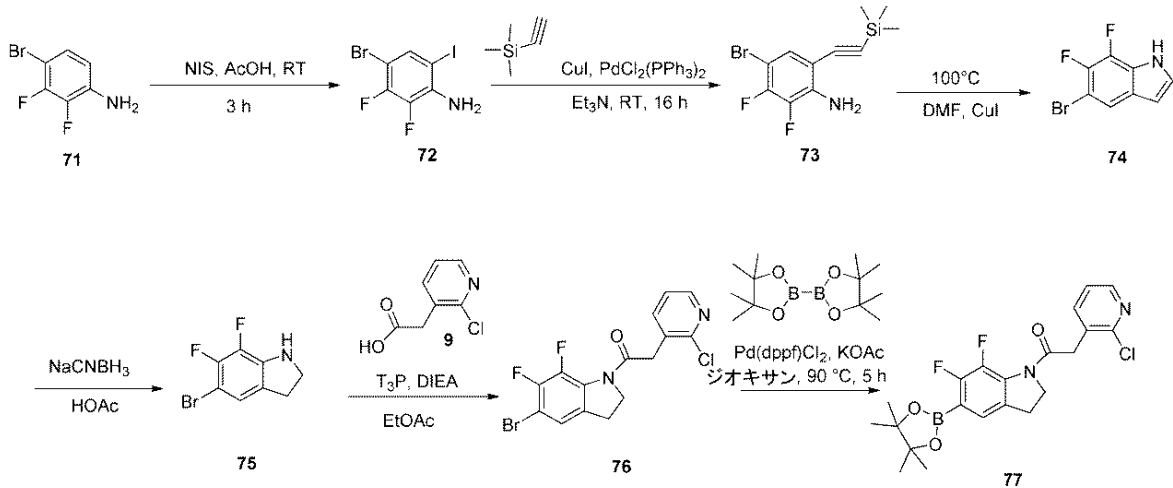
キサン(10mL)に連続して添加した。反応を窒素ガスで3回パージし、90℃まで温め、16時間攪拌した。反応が完了した後、反応を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エーテル=1:3)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、粗生成物2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(4,7-ジフルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン70(0.18g、淡黄色の固体)を得た。LCMS: m/z 434.7/436.8 (M+H).

【0275】

中間体77: 2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(6,7-ジフルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン(77)の合成

【0276】

【化66】

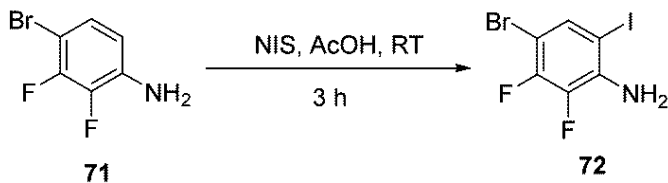


【0277】

ステップ1. 4-ブromo-2,3-ジフルオロ-6-ヨードフェニルアミン(72)の合成

【0278】

【化67】



【0279】

100mLの丸底フラスコに、化合物71(0.85g、4.1mmol)、氷酢酸(15mL)、N-ヨードスクシンイミド(0.97g、4.31mmol)を連続して添加した。添加の完了後、反応を室温で3時間攪拌した。反応が完了した後、反応を減圧下で濃縮した。得られた残渣に飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加してpHを6~7に調整し、酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エーテル=1:10)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-ブromo-2,3-ジフルオロ-6-ヨードフェニルアミン72(1.30g、淡黄色の固体)を得た。収率: 95%。LCMS: m/z 333.9/335.8 (M+H).

【0280】

ステップ2. 4-ブromo-2,3-ジフルオロ-6-((トリメチルシリル)エチニル)フェニルアミン(73)の合成

【0281】

10

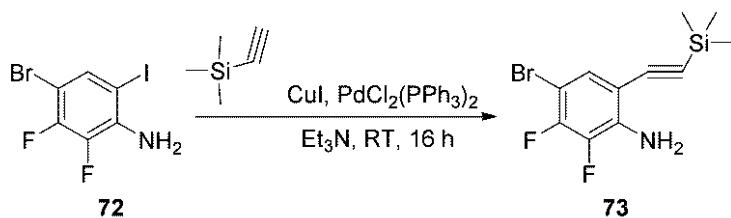
20

30

40

50

【化68】



【0282】

100mLの丸底フラスコに、化合物72(1.30g、3.91mmol)、トリエチルアミン(20mL)、ヨウ化第一銅(37.2mg、0.20mol)、エチニルトリメチルシラン(460mg、4.69mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(137mg、0.20mmol)を連続して添加した。反応を室温で16時間撹拌した。反応が完了した後、反応を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エーテル=1:10)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-ブromo-2,3-ジフルオロ-6-((トリメチルシリル)エチニル)フェニルアミン73(1.02g、黄白色の油状物)を得た。収率: 86.2%。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 7.32 (d, J = 7.2, 1H), 5.86 (s, 2H), 0.25 (s, 9H).

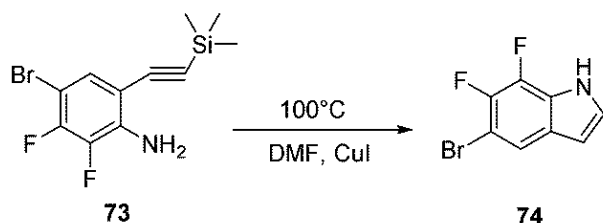
10

【0283】

ステップ3. 5-ブromo-6,7-ジフルオロ-1H-インドール(74)の合成

【0284】

【化69】



20

【0285】

50mLのナス型フラスコに、化合物73(0.85g、2.80mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(2mL)、ヨウ化第一銅(1.07g、5.61mmol)を添加した。反応を窒素ガス下で100℃まで加熱し、4時間撹拌した。反応が完了した後、反応を室温まで冷却し、水(20mL)を添加し、酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エーテル=1:6)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、5-ブromo-6,7-ジフルオロ-1H-インドール74(560mg、淡黄色の油状物)を得た。収率: 86%。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 12.46 (s, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.36(d, J = 5.6 Hz, 1H).

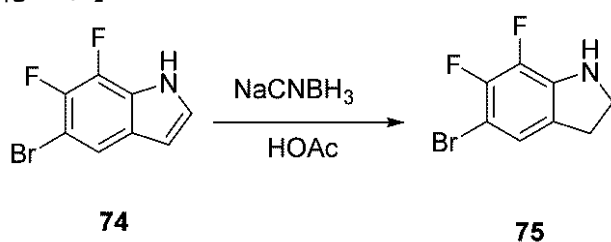
30

【0286】

ステップ4. 5-ブromo-6,7-ジフルオロ-インドリン(75)の合成

【0287】

【化70】



40

【0288】

氷水浴中の50mLの丸底フラスコに、化合物74(0.56g、2.42mmol)及び氷酢酸(10mL

50

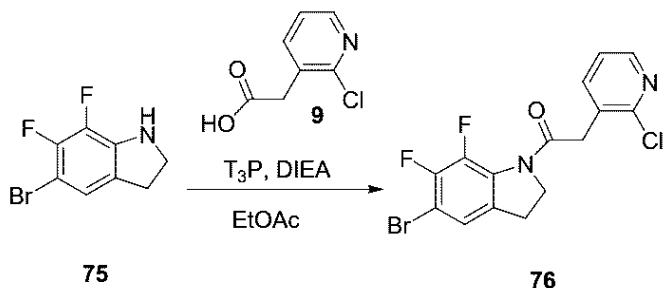
)を連続して添加し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.35g、4.85mmol)を約30分にかけて少しずつ添加した。反応を室温で16時間攪拌した。反応が完了した後、反応を氷水浴中に置き、飽和重炭酸ナトリウム溶液をゆっくりと添加してpHを6~7に調整し、次いで、酢酸エチル(10mL×3)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エーテル=1:6)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、粗生成物5-ブromo-6,7-ジフルオロ-インドリン75(0.23g)を淡黄色の油状物として得た。LCMS: m/z 233.9/235.9 (M+H); RT = 1.470分(2.5分).

【0289】

ステップ5. 1-(5-ブromo-6,7-ジフルオロ-インドリン-1-イル)-2-(2-クロロピリジン-3-イル)エタン-1-オン(76)の合成

【0290】

【化71】



20

【0291】

100mLのフラスコに、化合物75(0.23mg、0.99mmol)、酢酸エチル(10mL)、化合物9(0.20g、1.18mmol)、T₃P(酢酸エチル中50%溶液、W/W、1.26g、1.98mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.38g、2.96mmol)を連続して室温で添加した。反応を室温で3時間攪拌した。反応が完了した後、反応に飽和重炭酸ナトリウム水溶液をゆっくりと添加してpHを6~7に調整し、酢酸エチル(10mL×4)で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エーテル=1:3)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、1-(5-ブromo-6,7-ジフルオロ-インドリン-1-イル)-2-(2-クロロピリジン-3-イル)エタン-1-オン76(0.10g、淡黄色の油状物)を得た。収率: 26.2%. LCMS: m/z 386.9/388.9 (M+H); RT = 1.427分(2.5分).

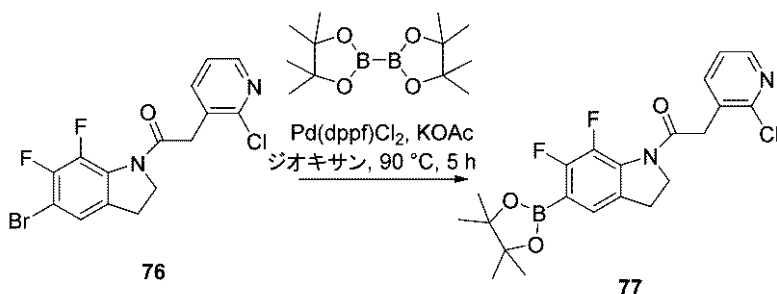
30

【0292】

ステップ6. 2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(6,7-ジフルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン(77)の合成

【0293】

【化72】



40

【0294】

化合物76(0.10g、0.26mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.079g、0.31mmol)、酢酸カリウム(0.038g、0.39mmol)、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(II)ジクロリド(0.011g、0.013mmol)を、乾いた50mLの丸底フラスコ中の1,4-ジ

50

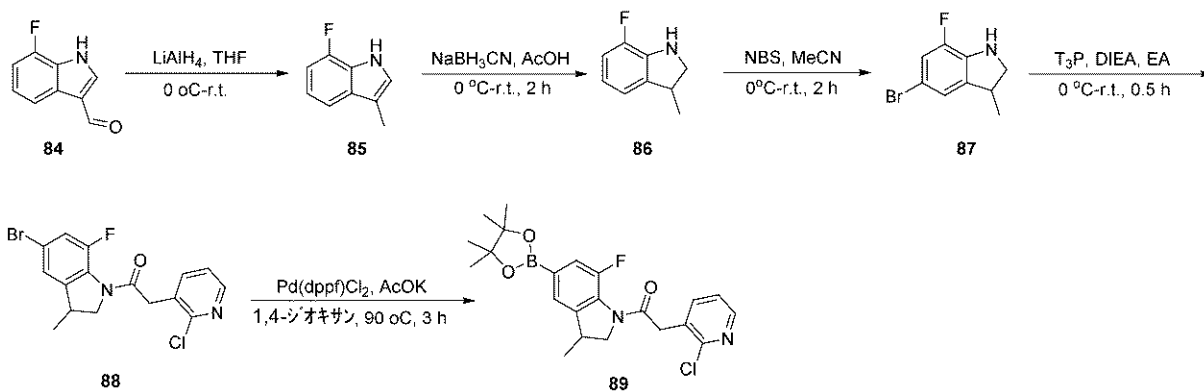
オキサン(10ml)に連続して添加した。反応を窒素ガスで3回パージし、90℃まで温め、5時間攪拌した。反応が完了した後、反応を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エーテル=1:3)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、粗生成物2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(6,7-ジフルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン77(0.065g、淡黄色の固体)を得た。LCMS: m/z 435.1/437.1 (M+H).

【0295】

中間体89: 2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(7-フルオロ-3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン(89)の合成

【0296】

【化73】

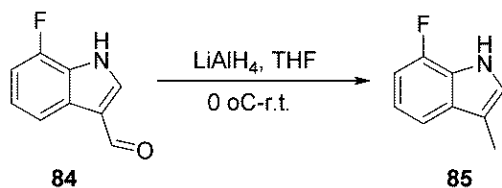


【0297】

ステップ1. 7-フルオロ-3-メチル-1H-インドール(85)の合成

【0298】

【化74】



【0299】

化合物84(200.0mg、1.23mmol)をテトラヒドロフラン(15mL)に添加した。混合物を窒素ガスで3回パージし、0℃まで冷却し、水素化リチウムアルミニウム(140.0mg、3.69mmol)を添加した。添加の完了後、反応を自然に室温まで温め、2時間攪拌した。反応が完了した後、反応に水(20mL)を滴下して添加し、酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エーテル=1:8)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、7-フルオロ-3-メチル-1H-インドール85(130.0mg、淡黄色の油状物)を得た。収率: 71.0%.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 11.21 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.97-6.87 (m, 2H).

【0300】

ステップ2. 7-フルオロ-3-メチル-インドリン(86)の合成

【0301】

10

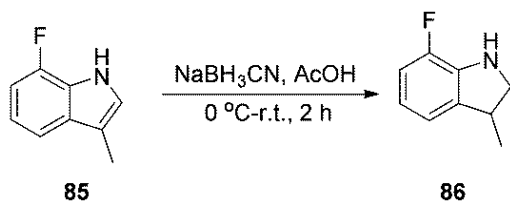
20

30

40

50

【化75】



【0302】

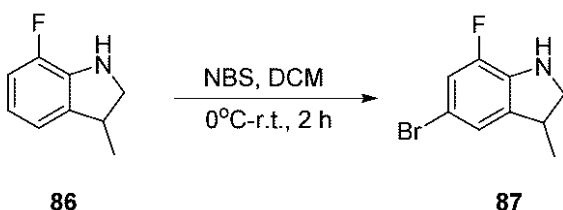
氷水浴中の50mLの丸底フラスコに、化合物85(819.0mg、5.49mmol)及び氷酢酸(20 mL)を連続して添加し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(691.0mg、10.99mol)を約30分
10
にわたって少しずつ添加した。反応を室温まで温め、16時間攪拌した。反応が完了した後、反応を氷水浴中で冷却し、飽和重炭酸ナトリウム溶液をゆっくりと添加してpHを6~7に調整し、酢酸エチル(10mL×3)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エーテル=1:6)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、7-フルオロ-3-メチル-インドリン86(49.0mg、淡黄色の油状物)を得た。LCMS: m/z 152.0 (M+H).

【0303】

ステップ3. 5-ブromo-7-フルオロ-3-メチル-インドリン(87)の合成

【0304】

【化76】



【0305】

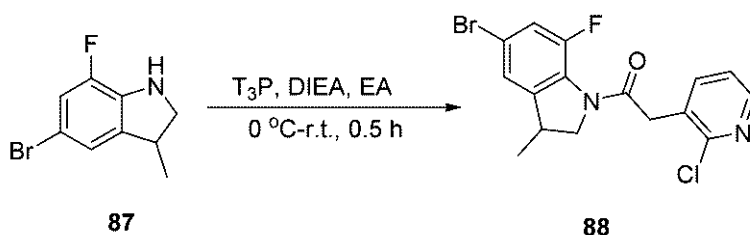
氷水浴中の50mLのフラスコに、化合物86(49.0mg、0.324mmol)及びジクロロメタン
30
(5mL)を添加し、N-ブromosクシンイミド(63mg、0.356mmol)を少しずつ添加した。反応を室温で4時間攪拌した。反応が完了した後、反応を室温で減圧下で濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液をゆっくりと添加してpHを6~7に調整し、酢酸エチル(10mL×4)で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エーテル=1:5)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、5-ブromo-7-フルオロ-3-メチル-インドリン87(61.0mg、淡黄色の固体)を得た。収率: 82.0%. LCMS: m/z 229.8/231.8 (M+H).

【0306】

ステップ4. 1-(5-ブromo-7-フルオロ-3-メチル-インドリン-1-イル)-2-(2-クロロピリジン-3-イル)エタン-1-オン(88)の合成
40

【0307】

【化77】



【0308】

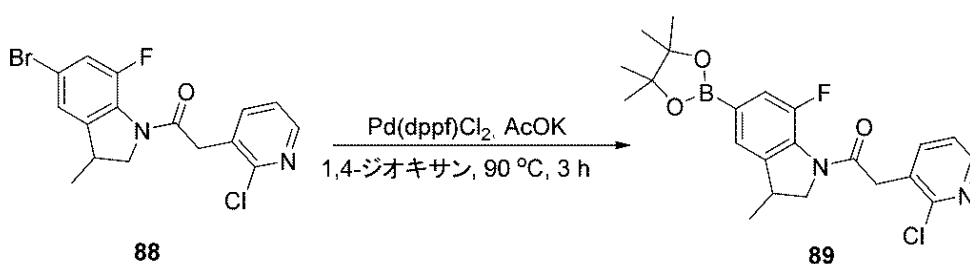
50mLのフラスコに、化合物87(61.0mg、0.266mol)、酢酸エチル(5mL)、T₃P(酢酸エチル中50%溶液、W/W、406.0mg、0.53mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(103.0mg、0.80mmol)を室温で連続して添加した。反応を3時間撹拌した。反応が完了した後、反応に飽和重炭酸ナトリウム水溶液をゆっくりと添加してpHを6~7に調整し、酢酸エチル(10mL×4)で抽出した。溶媒を合わせた有機相から減圧下で除去した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エーテル=1:3)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、1-(5-ブromo-7-フルオロ-3-メチル-インドリン-1-イル)-2-(2-クロロピリジン-3-イル)エタン-1-オン88(79.0mg、淡黄色の油状物)を得た。収率: 78.0%。LCMS: m/z 382.5/384.6 (M+H)。

【0309】

ステップ5. 2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(7-フルオロ-3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン(89)の合成

【0310】

【化78】



【0311】

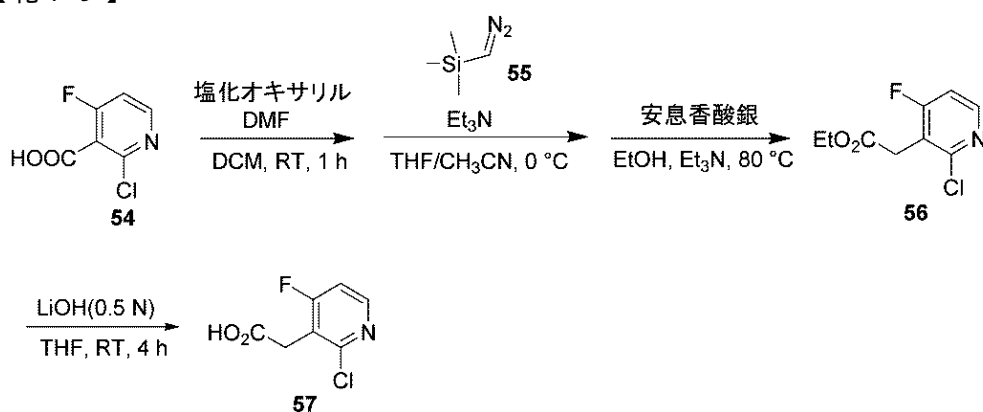
化合物88(45.0mg、0.12mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(36.0mg、0.14mmol)、酢酸カリウム(17.3mg、0.18mmol)、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン)パラジウム(II)ジクロリド(4.8mg、0.0058mmol)を、乾いた50mLの丸底フラスコ中の1,4-ジオキサン(10ml)に連続して添加した。反応を窒素ガスで3回バージし、90 °Cまで温め、3時間撹拌した。反応が完了した後、反応を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エーテル=1:3)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(7-フルオロ-3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン89(36.0mg、薄茶色の固体)を得た。収率: 76.0%。LCMS: m/z 430.8/432.8 (M+H)。

【0312】

中間体57: 2-(2-クロロ-4-フルオロ-ピリジン-3-イル)酢酸(57)の合成

【0313】

【化79】



【0314】

ステップ1. エチル2-(2-クロロ-4-フルオロピリジン-3-イル)アセテート(56)の合成

【0315】

10

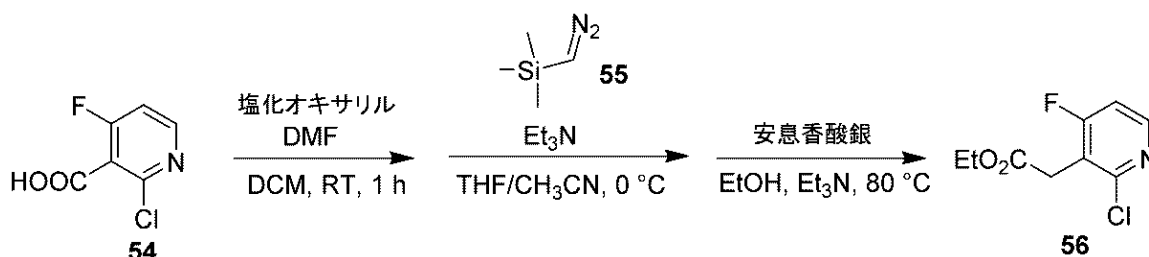
20

30

40

50

【化80】



【0316】

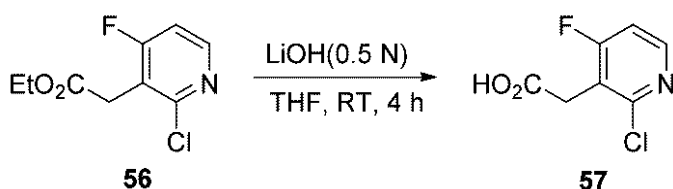
50 mLの丸底フラスコに、化合物54(1.0g、5.71mmol)、ジクロロメタン(25 mL)、N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)を室温で連続して添加し、次いで、ジクロロメタン(10 mL)中の塩化オキサリル(0.90g、7.14mmol)の溶液を滴下して添加した。添加の完了後、反応を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮した。15 mLの無水テトラヒドロフランを残渣に添加した。混合物を、氷水浴中のアセトニトリル及びテトラヒドロフラン(20 mL:20 mL)中の化合物55(n-ヘキサン中の2 M溶液、5.2 mL、10.3 mmol)及びトリエチルアミン(1.04 g、10.3 mmol)の溶液に滴下して添加した。次に、反応を0 °Cで1時間攪拌し、次いで、冷蔵庫の冷凍室に16時間置き、酢酸エチル(100 mL)の添加によって希釈し、水で洗浄した。有機相を0.5 mol/Lの塩酸を用いてpH4~5に調整し、室温で5分間攪拌し、次いで、1 mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液を用いてpH8~9に調整し、飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を20 mLのエタノール中に溶解させ、トリエチルアミン(692 mg、6.85 mmol)を添加し、室温で安息香酸銀(197 mg、0.86 mmol)を少しずつ添加し、10分間攪拌し、80 °Cまで加熱し、10分間攪拌し、室温まで冷却した。吸引ろ過後、ろ液を濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エーテル=1:7)を用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、エチル2-(2-クロロ-4-フルオロピリジン-3-イル)アセテート56(250 mg、無色の油状物)を得た。収率: 20.0%。LCMS: m/z 217.8/219.8 (M+H).

【0317】

ステップ2. 2-(2-クロロ-4-フルオロ-ピリジン-3-イル)酢酸(57)の合成

【0318】

【化81】



【0319】

室温で、化合物56(250 mg、1.15 mmol)をテトラヒドロフラン(10 mL)中に溶解させ、水酸化リチウム水溶液(10 mL、0.5 mol/L)を添加した。反応を室温で1時間攪拌した。LCMSによって検出されるように反応が完了した後、酢酸エチル(10 mL)を添加した。水相を、0.5 mol/Lの希塩酸を用いてpH3~4に調整した。吸引ろ過後、ろ過ケーキを水で洗浄し、乾燥させて、2-(2-クロロ-4-フルオロ-ピリジン-3-イル)酢酸57(220 mg、粗生成物、淡黄色の油状物)を得た。LCMS: m/z 189.9/191.9 (M+H).

【0320】

中間体65及び83を、以下の表に示される対応する出発材料から中間体57の調製と同様にして得た:

【0321】

10

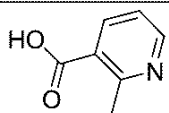
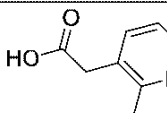
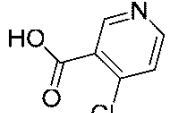
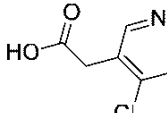
20

30

40

50

【表 3】

中間体番号	出発材料	中間体の構造	分析データ
65			LCMS: <i>m/z</i> 152.1 (M+H)
83			LCMS: <i>m/z</i> 171.9 (M+H)

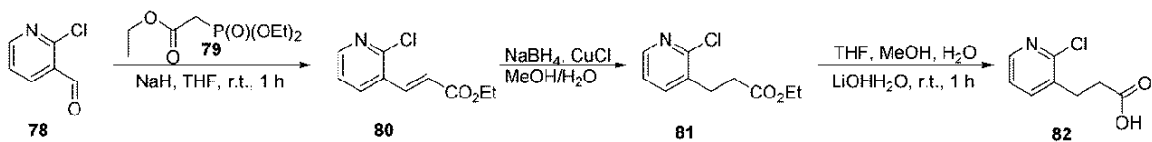
10

【0322】

中間体82: 3-(2-クロロピリジン-3-イル)プロピオン酸(82)の合成

【0323】

【化82】



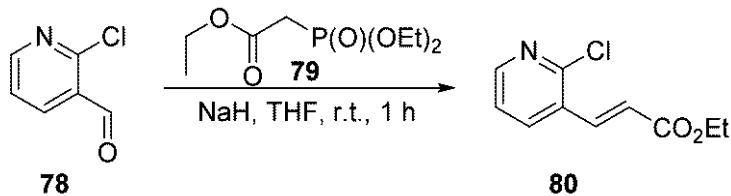
20

【0324】

ステップ1. エチル(E)-3-(2-クロロピリジン-3-イル)アクリレート(80)の合成

【0325】

【化83】



30

【0326】

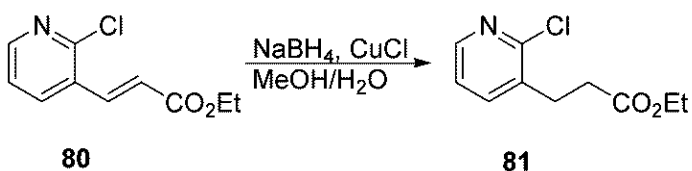
氷浴中の乾いた100mLの丸底フラスコに、化合物79(634mg、4.46mmol)、テトラヒドロフラン(50mL)、水素化ナトリウム(357mg、8.93mmol)を添加した。反応を氷浴中で0.5時間攪拌し、化合物78(1000mg、4.46mmol)を添加し、室温まで徐々に温め、1時間攪拌した。反応をLCMSによるモニタリング下で実施し、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチル(50mL×3)で抽出した。有機相を乾燥させ、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=5:1)によって精製して、エチル(E)-3-(2-クロロピリジン-3-イル)アクリレート80(300mg、白色の固体)を得た。収率: 20%. LCMS: *m/z* 212.0(M+H).

【0327】

ステップ2. エチル3-(2-クロロピリジン-3-イル)プロピオネート(81)の合成

【0328】

【化84】



40

【0329】

50

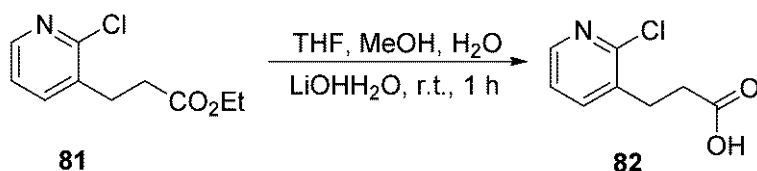
乾いた100mLの丸底フラスコに、化合物80(300mg、1.4mmol)、メタノール(12mL)、水(3mL)、塩化第一銅(140mg、1.4mmol)、水素化ホウ素ナトリウム(54mg、1.4mmol)を室温で添加した。反応を0℃で1時間撹拌した後、追加の水素化ホウ素ナトリウム(54mg、1.4mmol)を添加した。反応を室温まで徐々に温め、1時間撹拌した。反応はLCMSによってモニターされるように完了した。反応を氷水でクエンチし、酢酸エチル(50mL×3)で抽出した。有機相を乾燥させ、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=5:1)によって精製して、エチル3-(2-クロロピリジン-3-イル)プロピオネート81(260mg、白色の固体)を得た。収率: 86%。LCMS: m/z 214.0(M+H)。

【0330】

ステップ3. 3-(2-クロロピリジン-3-イル)プロピオン酸(82)の合成

【0331】

【化85】



【0332】

乾いた100mLの丸底フラスコに、化合物81(260mg、1.21mmol)、水酸化リチウム水和物(153mg、3.64mmol)、テトラヒドロフラン(20mL)、メタノール(4mL)、水(4mL)を室温で添加した。反応を2時間撹拌した。TLCによってモニターされるように反応が完了した後、反応を濃縮し、凍結乾燥させて、3-(2-クロロピリジン-3-イル)プロピオン酸82(300mg、白色の固体)を得て、これを精製せずに次のステップに直接使用した。LCMS: m/z 185.9(M+H)。

【0333】

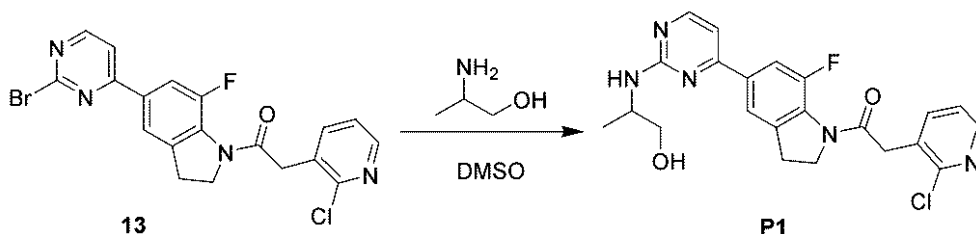
実施例:

実施例P1:

化合物2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(7-フルオロ-5-(2-((1-ヒドロキシルプロパ-2-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン(P1)の合成

【0334】

【化86】



【0335】

乾いた100mLの丸底フラスコに、中間体13(100mg、0.22mmol)、DL-アミノプロパノール(84mg、1.10mmol)及びDMSO(0.5mL)を室温で添加した。反応を90℃まで温め、1時間撹拌した。反応が完了した後、反応を減圧下で濃縮し、100mLの水を添加し、酢酸エチル(150mL×3)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、生成物P1(10mg、白色の固体)を得た。収率: 10.0%。LCMS: m/z 441.9 (M+H)。

¹H-NMR (DMSO -d₆, 400 MHz): 8.334 (s, 1H), 8.333 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.84 (m, 1H), 7.83 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J =

10

20

30

40

50

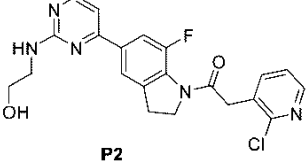
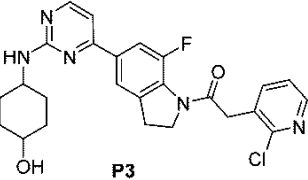
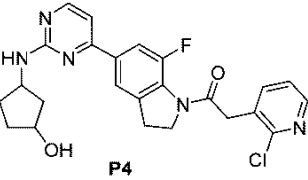
7.6 Hz, 5.2 Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.71 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.29 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.23 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 1.16 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H).

【 0 3 3 6 】

実施例P2～P7を、中間体13及び対応するアミンから、図1に示される一般的スキームAに従って、実施例P1の調製と同様にして得た。

【 0 3 3 7 】

【 表 4 】

実施例	構造	名称	分析データ
P2		2-(2-クロロピ リジン-3-イ ル)-1-(7-フル オロ-5-(2-((2- ヒドロキシ エチル)アミ ノ)ピリミジ ン-4-イル)イ ンドリン-1-イ ル)エタン-1- オン	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.34 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 7.98 – 7.75 (m, 3H), 7.43 (dd, $J = 7.4, 4.8$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.70 (s, 0H), 4.29 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.42 (s, 1H), 3.23 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H). LCMS: m/z 427.9 (M+H).
P3		2-(2-クロロピ リジン-3-イ ル)-1-(7-フル オロ-5-(2-((4- ヒドロキシ シクロヘキシ ル)アミノ)ピ リミジン-4-イ ル)インドリ ン-1-イル)エ タン-1-オン	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.36-8.31 (m, 2H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 7.5, 4.8$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.29 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.73 (s, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.23 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 1.95-1.81 (m, 4H), 1.35-1.20 (m, 4H). LCMS: m/z 481.6.
P4		2-(2-クロロピ リジン-3-イ ル)-1-(7-フル オロ-5-(2-((3- ヒドロキシ シクロペンチ ル)アミノ)ピ リミジン-4-イ ル)インドリ ン-1-イル)エ タン-1-オン	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.34 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 7.93 – 7.79 (m, 3H), 7.43 (dd, $J = 7.4, 4.7$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 5.3$ Hz, 3H), 4.44 (s, 1H), 4.28 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.22 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.58 (s, 0H), 3.25 – 3.20 (m, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.68 (s, 4H), 1.48 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H). LCMS: m/z 467.9 (M+H).

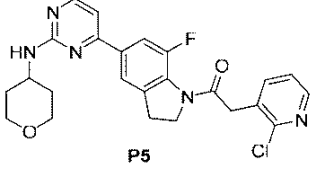
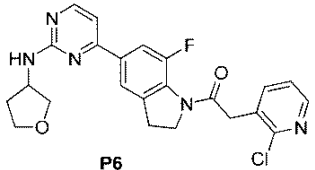
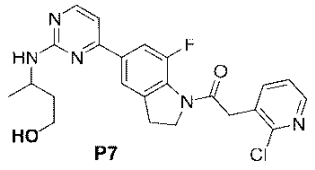
10

20

30

40

50

<p>P5</p>  <p style="text-align: center;">P5</p>	<p>2-(2-クロロピ リジン-3-イ ル)-1-(7-フル オロ-5-(2 -((テトラヒド ロ-2H-ピラン -4-イル)アミ ノ)ピリミジ ン-4-イル)イ ンドリン-1-イ ル)エタン-1- オン</p>	<p>¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.33 (br, 2H), 7.77-7.68 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 4.76 Hz, 1H), 4.33 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 4.15 (br, 1H), 4.07-3.95 (m, 4H), 3.61 (t, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H), 3.20 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 2H). LCMS: <i>m/z</i> 454.0 (M+H).</p>	10
<p>P6</p>  <p style="text-align: center;">P6</p>	<p>2-(2-クロロピ リジン-3-イ ル)-1-(7-フル オロ-5-(2-((テ トラヒドロフ ラン-3-イル) アミノ)ピリ ミジン-4-イ ル)インドリ ン-1-イル)エ タン-1-オン</p>	<p>¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.33 (br, 2H), 7.79-7.68 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 4.68 Hz, 1H), 4.69 (br, 1H), 4.34 (t, <i>J</i> = 7.72 Hz, 2H), 4.08-4.02 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.79 (dd, <i>J</i> = 3.0 Hz, 9.1 Hz, 1H), 3.20 (t, <i>J</i> = 7.70 Hz, 2H), 2.43-2.32 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 1H). LCMS: <i>m/z</i> 454.0 (M+H).</p>	20
<p>P7</p>  <p style="text-align: center;">P7</p>	<p>2-(2-クロロピ リジン-3-イ ル)-1-(7-フル オロ-5-(2-((4- ヒドロキシル ブタン-2-イ ル)アミノ)ピ リミジン-4-イ ル)インドリ ン-1-イル)エ タン-1-オン</p>	<p>¹H-NMR (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz): δ 8.36-8.30 (m, 2H), 7.93-7.86 (m, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 7.5 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.42 (br, 1H), 4.30 (t, <i>J</i> = 7.92 Hz, 2H), 4.16 (br, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.53-3.49 (m, 2H), 3.24 (t, <i>J</i> = 7.84 Hz, 2H), 1.79-1.68 (m, 1H), 1.68-1.57 (m, 1H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H). LCMS: <i>m/z</i> 456.0 (M+H).</p>	30

40

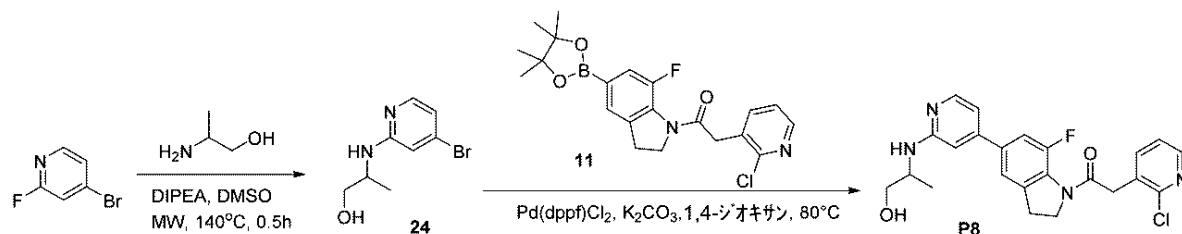
【 0 3 3 8 】

実施例 P8:

2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(7-フルオロ-5-(2-((1-ヒドロキシルプロパ-2-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン(P8)の合成

【 0 3 3 9 】

【化87】



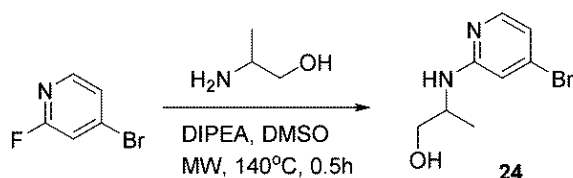
【0340】

ステップ1. 2-((4-ブロモピリジン-2-イル)アミノ)プロパン-1-オール(24)の合成

10

【0341】

【化88】



【0342】

20

乾いた20mLのマイクロ波バイアルに、ジメチルスルホキシド(8mL)、化合物4-ブロモ-2-フルオロピリジン(1g、0.0057mol)、化合物2-アミノプロパノール(0.65g、0.0085mol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.1g、0.0085mol)を添加した。反応を140℃まで温め、0.5時間攪拌した。LCMSによってモニターされるように反応が完了した後、反応を水(10mL)に注ぎ、酢酸エチル(10mL×3)で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン(10mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エーテル=1:1)を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物24である2-((4-ブロモピリジン-2-イル)アミノ)プロパン-1-オール(0.8g、黄色の固体)を得た。収率: 61%。LCMS: m/z 230.8/232.8 (M+H)。

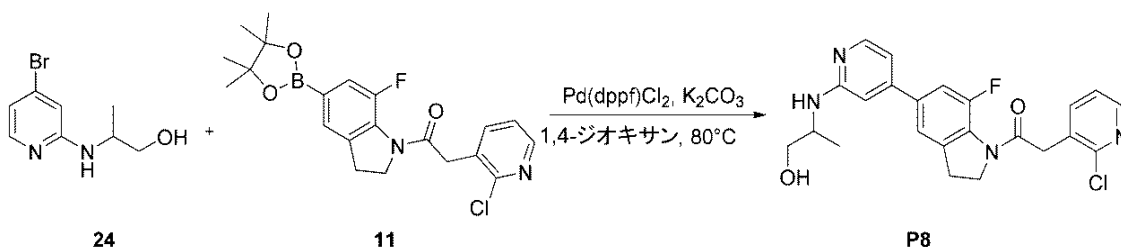
30

【0343】

ステップ2. 2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(7-フルオロ-5-(2-((1-ヒドロキシルプロパ-2-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン(P8)の合成

【0344】

【化89】



40

【0345】

乾いた100mLの丸底フラスコに、中間体24(0.05g、0.00021mol)、K₂CO₃(0.058g、0.00042mol)、中間体11(0.108g、0.00026mol)、Pd(dppf)Cl₂(15mg、0.000021mol)、1,4-ジオキササン(20mL)及び蒸留水(2mL)を室温で添加した。混合物を窒素ガスで3回パージし、80℃まで温め、窒素ガス下で5時間攪拌した。反応が完了した後、反応を減圧下で濃縮した。粗生成物を、薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル)によって精製して、化合物P8(0.04g、白色の固体)を得た。収率: 43%。LCMS: m/z 440.7 (M+H)。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.34 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.8 Hz,

50

1H), 7.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 6.96 (br s, 1H), 6.88 (br s, 1H), 4.91 (br s, 1H), 4.28 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.52-3.44 (m, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.22 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.15 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

【0346】

実施例P10~P16、P32、P34、P36、P44、P47~51、P53及びP58~59を、中間体11、53、又は中間体11に類似のホウ酸塩中間体から、図2に示される一般的スキームBに従って、実施例P8の調製と同様にして得た。

【0347】

【表5】

実施例	構造	名称	分析データ
P10		2-(2-(2-クロロピ リジン-3-イ ル)-1-(7-フルオ ロ-5-(2-((1-メ チル-1H-ピラ ゾール-5-イル) アミノ)ピリミ ジン-4-イル)イ ンドリン-1-イ ル)エタン-1-オ ン	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.43 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.31 (dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87 - 7.71 (m, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.34 (d, $J =$ 1.8 Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.26 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.20 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H). LCMS: m/z 464.1(M+H).
P11		1-(7-クロロ -5-(2-((1-メチ ル-1H-ピラゾ ール-5-イル)ア ミノ)ピリミジ ン-4-イル)イン ドリン-1-イ ル)-2-(2-クロロ ピリジン-3-イ ル)エタン-1-オ ン	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.44 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.31 (dd, $J = 4.6, 1.5$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.23 (d, J $= 1.3$ Hz, 1H), 4.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H). LCMS: m/z 482.0 (M+H).
P12		2-(2,4-ジフルオ ロフェニ ル)-1-(7-フルオ ロ-5-(2-((1-メ チル-1H-ピラ ゾール-5-イル) アミノ)ピリミ ジン-4-イル)イ ンドリン-1-イ ル)エタン-1-オ ン	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.44 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.31 (dd, $J = 4.6, 1.5$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.23 (d, J $= 1.3$ Hz, 1H), 4.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H). LCMS: m/z 482.0 (M+H).

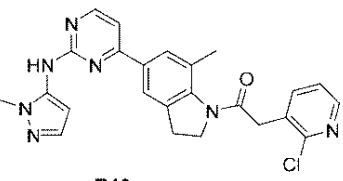
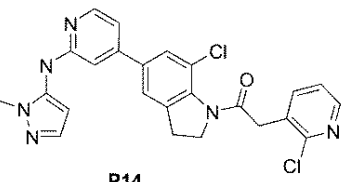
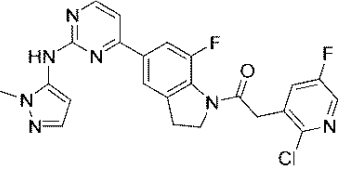
10

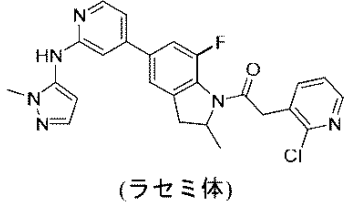
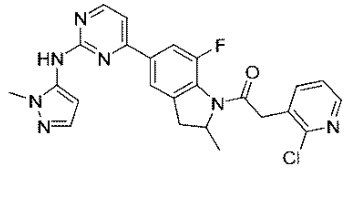
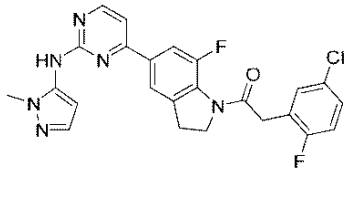
20

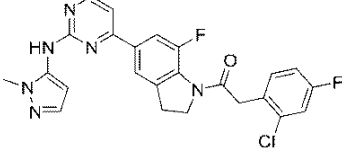
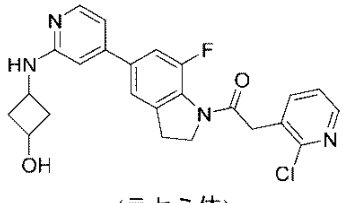
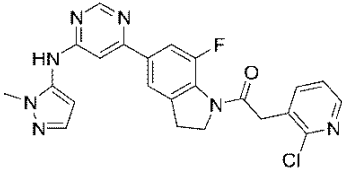
30

40

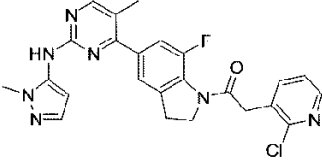
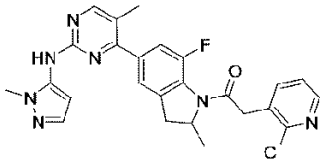
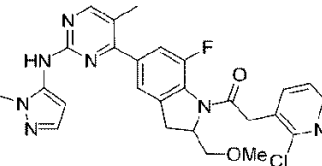
50

<p>P13</p>	 <p>P13</p>	<p>2-(2-クロロピ リジン-3-イ ル)-1-(7-メチル -5-(2-((1-メチ ル-1<i>H</i>-ピラゾ ール-5-イル)ア ミノ)ピリミジ ン-4-イル)イン ドリン-1-イル) エタン-1-オン</p>	<p>¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz): δ 9.41 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.94 – 7.75 (m, 3H), 7.51 – 7.32 (m, 3H), 6.28 (s, 1H), 4.25 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 2.20 (s, 3H). LCMS: <i>m/z</i> 460.2 (M+H).</p>	10
<p>P14</p>	 <p>P14</p>	<p>1-(7-クロロ -5-(2-((1-メチ ル-1<i>H</i>-ピラゾ ール-5-イル)ア ミノ)ピリジン -4-イル)インド リン-1-イ ル)-2-(2-クロロ ピリジン-3-イ ル)エタン-1-オ ン</p>	<p>¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.83 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.28 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.20 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H). LCMS: <i>m/z</i> 479.1 (M+H).</p>	20
<p>P15</p>	 <p>P15</p>	<p>2-(2-クロロ-5- フルオロピリ ジン-3-イ ル)-1-(7-フルオ ロ-5-(2-((1-メ チル-1<i>H</i>-ピラ ゾール-5-イル) アミノ)ピリミ ジン-4-イル)イ ンドリン-1-イ ル)エタン-1-オ ン</p>	<p>¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.47 (d, <i>J</i> = 5.2, 1H), 8.28(d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.37 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.28 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H). LCMS: <i>m/z</i> 481.9/483.9 (M+H).</p>	30

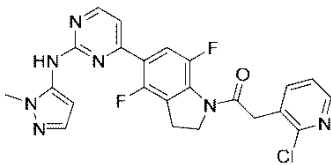
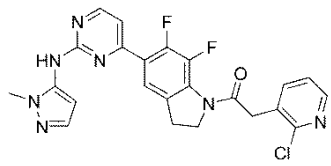
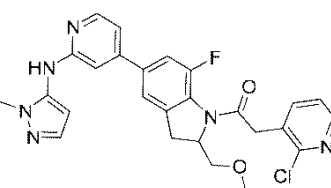
<p>P16</p>	 <p>(ラセミ体)</p>	<p>2-(2-クロロピ リジン-3-イ ル)-1-(7-フルオ ロ-2-メチル -5-(2-((1-メチ ル-1<i>H</i>-ピラゾ ール-5-イル)ア ミノ)ピリジン -4-イル)イン ドリン-1-イル)エ タン-1-オン</p>	<p>¹H-NMR (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz) δ 8.85 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.97-4.89 (m, 1H), 4.19 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 3.98 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.55 (dd, <i>J</i> = 9.2 Hz, 16.8 Hz, 1H), 2.73 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H). LCMS: <i>m/z</i> 476.9 (M+H)⁺</p>	10
<p>P32</p>		<p>2-(2-クロロピ リジン-3-イ ル)-1-(7-フルオ ロ-2-メチル -5-(2-((1-メチ ル-1<i>H</i>-ピラゾ ール-5-イル)ア ミノ)ピリジン -4-イル)イン ドリン-1-イル) エタン-1-オン</p>	<p>¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): 9.46 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93-7.83 (m, 2H), 7.49-7.35 (m, 3H), 6.28 (s, 1H), 4.99-4.90 (m, 1H), 4.20 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 3.98 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.57 (dd, <i>J</i> = 8.8 Hz, 16.8 Hz, 1H), 2.74 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H). LCMS: <i>m/z</i> 478.0 (M+H).</p>	20
<p>P34</p>		<p>2-(5-クロロ-2- フルオロフェ ニル)-1-(7-フル オロ-5-(2-((1- メチル-1<i>H</i>-ピ ラゾール-5-イ ル)アミノ)ピ リジン-4-イル) インドリン-1- イル)エタン-1- オン</p>	<p>¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 8.46 (d, <i>J</i> = 5.2, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 13.2, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 10.4 Hz, 6.4 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.36 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.33 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.27 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H). LCMS: <i>m/z</i> 480.5/482.6 (M+H).</p>	30

P36		2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(7-フルオロ-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz): 8.47 (d, <i>J</i> = 5.2, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.10 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.34 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.26 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2H). LCMS: <i>m/z</i> 480.8/482.8 (M+H).	10
P53	 <p>(ラセミ体)</p>	2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(7-フルオロ-5-(2-((3-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)ピリジン-4-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz): 8.34 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.50-4.49 (m, 0.5 H), 4.37 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 4.33-4.27 (m, 0.5 H), 4.14 (s, 2H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.29 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 2.88-2.87 (m, 2H), 2.42-2.34 (m, 2H), 1.89-1.87 (m, 2H). LCMS: <i>m/z</i> 452.8/454.9 (M+H).	20
P44		2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(7-フルオロ-5-(6-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz): 9.51 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.28 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.23 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H). LCMS: <i>m/z</i> 463.8/465.9 (M+H).	30

40

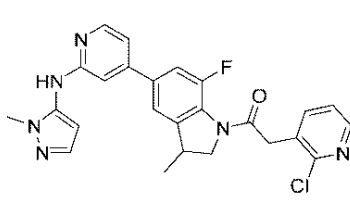
P47		2-(2-クロロピ リジン-3-イ ル)-1-(7-フルオ ロ-5-(5-メチル -2-((1-メチル -1H-ピラゾー ル-5-イル)アミ ノ)ピリミジン -4-イル)イン ドリン-1-イル)エ タン-1-オン	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): 9.36 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.29 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.22 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H). LCMS: <i>m/z</i> 478.0/480.0 (M+H)	10
P48		2-(2-クロロピ リジン-3-イ ル)-1-(7-フルオ ロ-2-メチル -5-(5-メチル -2-((1-メチル -1H-ピラゾー ル-5-イル)アミ ノ)ピリミジン -4-イル)イン ドリン-1-イル)エ タン-1-オン	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): 9.34 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.94 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.20 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 3.98 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.59-3.53 (m, 1H), 2.71 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H). LCMS: <i>m/z</i> 492.1/494.1 (M+H).	20
P49		2-(2-クロロピ リジン-3-イ ル)-1-(7-フルオ ロ-2-(メトキシ メチル)-5-(5-メ チル-2-((1-メチ ル-1H-ピラゾ ール-5-イル)ア ミノ)ピリミジ ン-4-イル)イン ドリン-1-イル) エタン-1-オン	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): 9.34 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.20 (t, <i>J</i> = 16.8 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.35 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.86 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H). LCMS: <i>m/z</i> 522.1/524.1 (M+H).	30

40

P50		<p>2-(2-クロロピ リジン-3-イ ル)-1-(4,7-ジフ ルオロ -5-(2-((1-メチ ル-1H-ピラゾ ール-5-イル)ア ミノ)ピリミジ ン-4-イル)イン ドリン-1-イル) エタン-1-オン</p>	<p>¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.49 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.89-7.83(m, 2H), 7.46-7.38 (m, 3H), 7.35(s, 1H), 4.43 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.29 (t, <i>J</i> = 8.0, 2H). LCMS: <i>m/z</i> 482.0/484.0 (M+H).</p>	10
P51		<p>2-(2-クロロピ リジン-3-イ ル)-1-(6,7-ジフ ルオロ -5-(2-((1-メチ ル-1H-ピラゾ ール-5-イル)ア ミノ)ピリミジ ン-4-イル)イン ドリン-1-イル) エタン-1-オン</p>	<p>¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.52 (s,1H), 8.35 (s,1H), 7.90(d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.40 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.26 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H). LCMS: <i>m/z</i> 481.6/483.6 (M+H).</p>	20
P58		<p>2-(2-クロロピ リジン-3-イ ル)-1-(7-フルオ ロ-2-(メトキシ メチ ル)-5-(2-((1-メ チル-1H-ピラ ゾール-5-イル) アミノ)ピリジ ン-4-イル)イン ドリン-1-イル) エタン-1-オン</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35(d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 4H), 7.03 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.05 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 3.47-3.41 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.93 (d, <i>J</i> = 16.3 Hz, 1H). LCMS: <i>m/z</i> 507.1/509.1 (M+H).</p>	30

40

50

<p>P59</p>		<p>2-(2-クロロピ リジン-3-イ ル)-1-(7-フルオ ロ-3-メチル -5-(2-((1-メチ ル-1H-ピラゾ ール-5-イル)ア ミノ)ピリジン -4-イル)インド リン-1-イル)エ タン-1-オン</p>	<p>¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.33 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.53 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.61-3.59 (m, 1H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H). LCMS: <i>m/z</i> 477.0/479.0 (M+H).</p>
-------------------	---	--	--

10

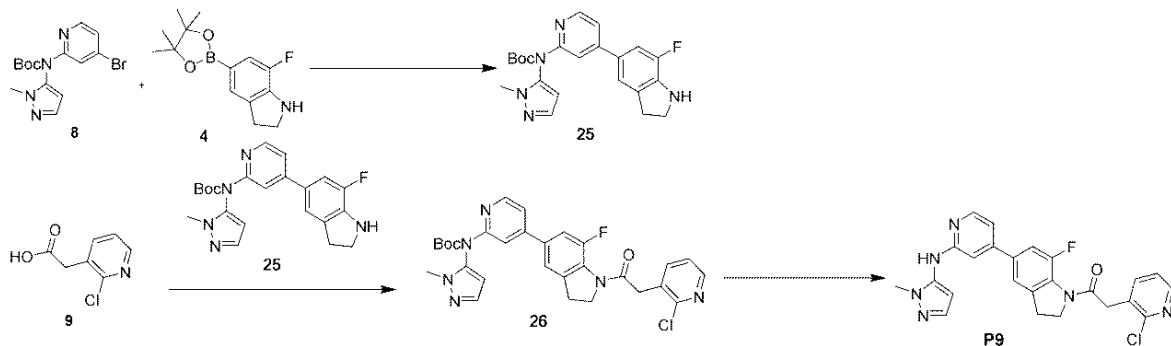
【0348】

実施例P9:

2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(7-フルオロ-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン(P9)の合成

【0349】

【化90】



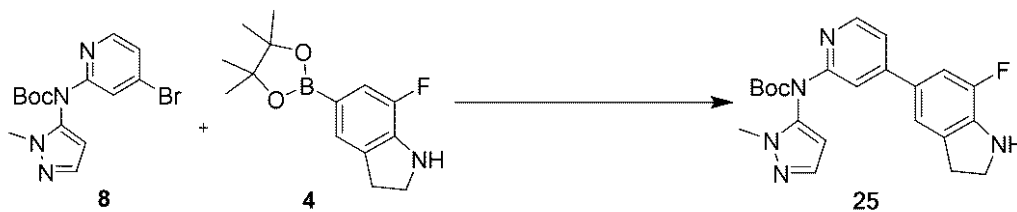
30

【0350】

ステップ1. t-ブチル(4-(7-フルオロインドリン-5-イル)ピリジン-2-イル)(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバメート(25)の合成

【0351】

【化91】



40

【0352】

方法I: 乾いた50mLの丸底フラスコに、中間体4(600mg、2.279mmol)、1,4-ジオキサン(4mL)及び水(0.8mL)、中間体8(563mg、1.595mmol)、Pd(dppf)Cl₂(167mg、0.2279mmol)及び重炭酸ナトリウム(383mg、4.56mmol)を室温で添加した。混合物を室

50

素ガスで3回パージし、75 °Cまで温め、2時間攪拌した。反応が完了した後、反応を熱いままです過した。ろ液を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得て、これを溶離液システム(酢酸エチル/石油エーテル=1/5~3/1)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体25t-ブチル(4-(7-フルオロインドリン-5-イル)ピリジン-2-イル)(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバメート(620mg、固体)を得た。収率: 60.45%。¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 6.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.57 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H). LCMS: m/z 410.2 (M+H).

【0353】

方法II: 室温で、乾いた250mLの丸底フラスコに、中間体8(0.984g、2.80mmol)、中間体4(0.88g、2.90mmol)、トリエチルアミン(1.19g、12mmol)、1,4-ジオキサン(15mL)、蒸留水(3mL)を連続して添加し、次いで、Pd(dppf)Cl₂(240mg、0.3mol)を添加した。反応を窒素ガスで3回パージし、70 °Cまで温め、16時間攪拌した。LCMSによってモニターされるように反応が完了した後、反応を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エーテル=1:3~1:5)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体25t-ブチル(4-(7-フルオロインドリン-5-イル)ピリジン-2-イル)(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバメート(1.0g、固体)を得た。収率 88%。LCMS: m/z 410.1 (M+H).

【0354】

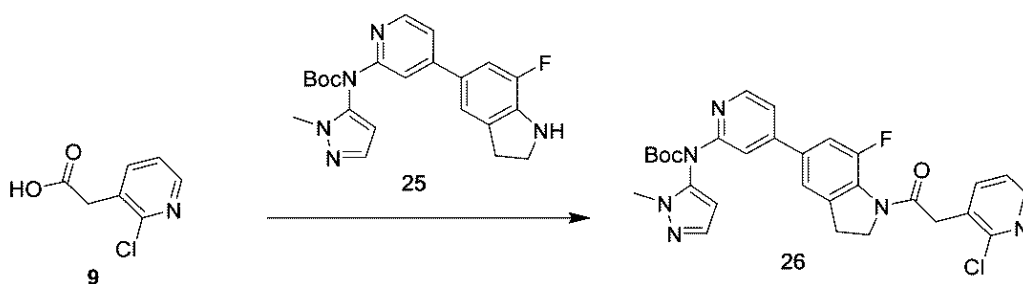
方法III: 丸底フラスコ(50mL)に、中間体8(1.80g)、中間体4(2.15g)、メチルテトラヒドロフラン(15mL)、トリエチルアミン(2.06g)、純水(3.6g)及びPd(dppf)Cl₂(1.25g)を連続して添加した。混合物を窒素ガスで3回パージし、温度を65~75 °Cに維持しながら約15時間反応させた。HPLCによって検出されるように反応が完了した後、反応を減圧下で濃縮した。残渣にMTBE及び水道水を添加して、攪拌しながら溶解させた。溶液を珪藻岩上で吸引ろ過した。ろ過ケーキを洗浄した。合わせたろ液に層を形成させた。有機層を水道水で2回洗浄した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣にn-ヘプタンを滴下して添加し、低下させた温度で攪拌した。減圧下での吸引ろ過後、ろ過ケーキをメチルt-ブチルエステルで洗浄し、減圧下でオープン乾燥させて、中間体25t-ブチル(4-(7-フルオロインドリン-5-イル)ピリジン-2-イル)(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバメート1.72gを得た。LCMS: m/z 410.1 (M+H).

【0355】

ステップ2: t-ブチル(4-(1-(2-(2-クロロピリジン-3-イル)アセチル)-7-フルオロインドリン-5-イル)ピリジン-2-イル)(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバメート(26)の合成

【0356】

【化92】



【0357】

方法I: 乾いた25mLの丸底フラスコに、化合物9である2-クロロピリジン-3-酢酸(493mg、2.876mmol)、Ac₂O(285mg、2.80mmol)及びTHF(3mL)を室温で添加した。反応を75 °Cで1時間実施し、追加の中間体25(620mg、1.514mmol)、THF(2mL)、DMF(1mL)及びピリジン(240mg、3.028mmol)を添加した。反応を窒素ガスで3回パージし、70 °Cまで温め、3時間攪拌した。反応が完了した後、反応にメタノール(2mL)を添加し、減

10

20

30

40

50

圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル/石油エーテル=1/4~DCM:MeOH=30/1)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体26(400mg、淡黄色の固体)を得た。収率: 46.9%。LCMS: m/z 564.2(M+H)。

【0358】

方法II: 1000mLの丸底フラスコに、化合物25(1.682g、4.1mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(2.121g、16.4mmol)、化合物9(0.843g、4.9mol)、酢酸エチル(20mL)、1-プロピルホスホン酸無水物(酢酸エチル中50%溶液、6.54g、10mmol)を室温で連続して添加した。添加の完了後、反応を室温で5時間撹拌した。LCMSによってモニターされるように反応が完了した後、反応を飽和重炭酸ナトリウム水溶液の添加によってpH7~8に中和し、酢酸エチル(50mL×3)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、吸引ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮して、t-ブチル(4-(1-(2-(2-クロロピリジン-3-イル)アセチル)-7-フルオロインドリン-5-イル)ピリジン-2-イル)(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバメート(26)(2.033g、黄白色の油状物、粗生成物)を得た。LCMS: m/z 562.5/564.5(M+H)。

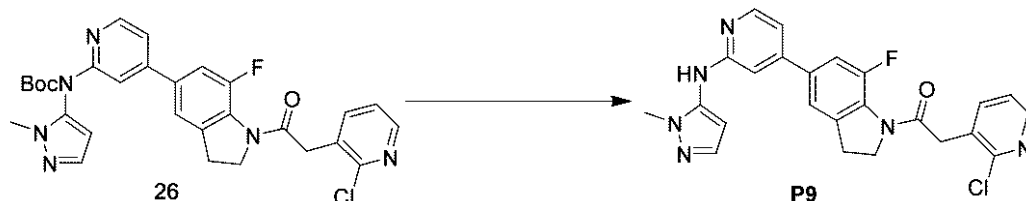
10

【0359】

ステップ3. 2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(7-フルオロ-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン(P9)の合成

【0360】

【化93】



20

【0361】

方法I: 乾いた25mLの一口フラスコに、中間体26(350mg、0.622mmol)、TFA(709mg、6.22mmol)、アセトニトリル(5mL)及びH₂O(0.5mL)を室温で添加した。反応を40℃で窒素ガス下で8時間撹拌した。LCMSによって検出されるように反応が完了した後、粗生成物を分取液体クロマトグラフィーによって精製して、生成物P9である2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(7-フルオロ-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン(135mg、黄色の固体)を得た。収率: 46.9%。LCMS: m/z 463.1(M+H)。

30

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.82 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.34 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.28 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.21 (t, J = 8.0 Hz, 2H)。

【0362】

方法II: 乾いた50mLの丸底フラスコに、ジクロロメタン(15mL)及び中間体26(2.033g、3.6mmol)を連続して添加し、次いで、トリフルオロ酢酸(4ml)をゆっくりと添加した。反応を室温で一晩撹拌した。LCMSによってモニターされるように反応が完了した後、飽和炭酸ナトリウム水溶液を滴下して添加して、pHを7~8に調整した。反応に層を形成させ、ジクロロメタン(50mL×3)で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮した。得られた懸濁液に撹拌しながら水(20mL)を添加し、氷浴中で1~2時間撹拌した。吸引ろ過後、ろ過ケーキを水(10mL)で1回洗浄し、減圧下でオープン乾燥させて、P9(2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(7-フルオロ-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン)1.63gを得た。LCMS: m/z 463.1(M+H)。

40

【0363】

実施例P45~46及びP61を、中間体25又は類似の中間体を用いて、図3に示される一般

50

的スキームCに従って、実施例P9の調製と同様にして得た。

【 0 3 6 4 】

【 表 6 】

実施例	構造	名称	分析データ
P45		1-(7-フルオロ -5-(2-((1-メチ ル-1H-ピラゾ ール-5-イル)ア ミノ)ピリジン -4-イル)インド リン-1-イ ル)-2-(2-メチル ピリジン-3-イ ル)エタン-1-オ ン	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 8.81 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.17 – 8.12 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.27 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 4.26 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.22 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H). LCMS: <i>m/z</i> 443.0 (M+H).
P46		2-(2-クロロピ リジン-3-イ ル)-1-(7-フルオ ロ-5-(2-((1-デ ューテリオメ チル)-1H-ピラ ゾール-5-イル) アミノ)ピリジ ン-4-イル)イン ドリン-1-イル) エタン-1-オン	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 8.83 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46–7.43 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.29 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.23 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H). LCMS: <i>m/z</i> 466.0/468.0 (M+H).
P61		2-(2-クロロピ リジン-3-イ ル)-1-(5-(2-(シ クロプロピル アミノ)ピリジ ン-4-イル)-7-フ ルオロインド リン-1-イル)エ タン-1-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 6.93-6.78 (m, 3H), 4.27 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.22 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.59-2.55 (m, 1H), 0.73-0.71 (m, 2H), 0.47-0.42 (m, 2H). LCMS: <i>m/z</i> 422.9(M+H).

【 0 3 6 5 】

実施例P17:

1-(7-フルオロ-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-1-イル)-2-(2-フルオロフェニル)エタン-1-オン(P17)の合成

【 0 3 6 6 】

10

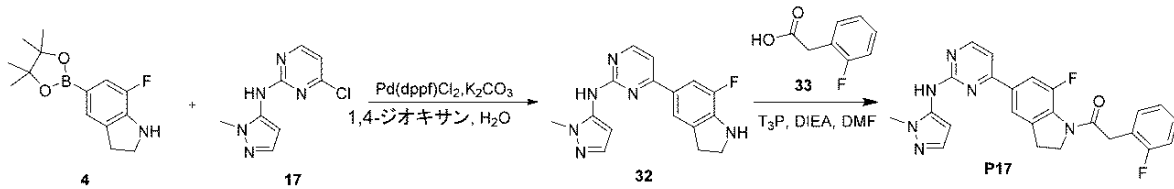
20

30

40

50

【化94】

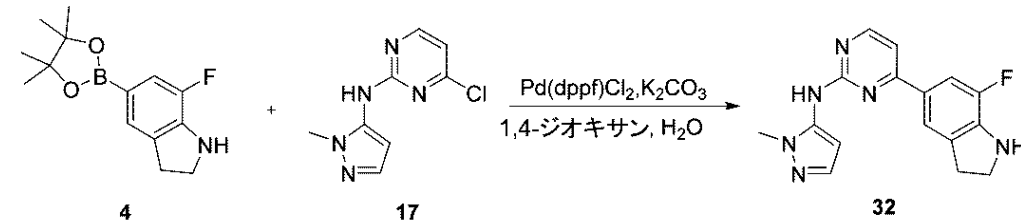


【0367】

ステップ1. N-4-(7-フルオロインドリン-5-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミン(32)の合成

【0368】

【化95】



【0369】

乾いた100mLの丸底フラスコに、化合物4である7-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インドリン(900mg、3.80mmol)、化合物17である4-クロロ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-アミン(800mg、3.80mmol)、炭酸カリウム(1.1g、7.60mmol)、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(II)ジクロリド(278mg、0.38mmol)及び1,4-ジオキササン(20.0mL)を室温で添加した。反応を窒素ガスで5回パーズし、80℃まで温め、一晩撹拌した。反応が完了した後、反応を減圧下で濃縮し、100mLの水を添加し、酢酸エチル(150mL×3)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エーテル=1:10)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体32N-4-(7-フルオロインドリン-5-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミン(150mg、白色の固体)を得た。収率: 12.0%.

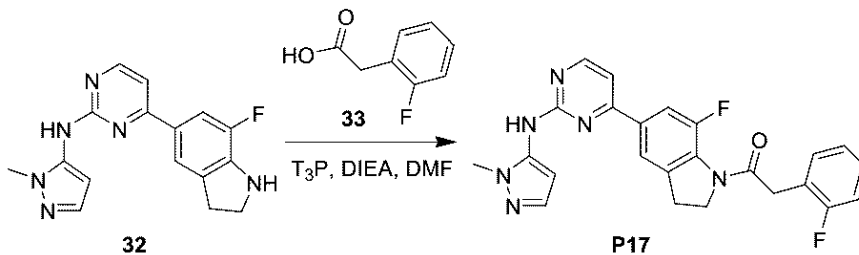
LCMS: m/z 311.0 (M+H).

【0370】

ステップ2. 1-(7-フルオロ-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-1-イル)-2-(2-フルオロフェニル)エタン-1-オン(P17)の合成

【0371】

【化96】



【0372】

乾いた100mLの丸底フラスコに、化合物32N-4-(7-フルオロインドリン-5-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミン(50mg、0.16mmol)、化合物33である2-(2-フルオロフェニル)酢酸(25mg、0.16mmol)、N,N-ジイソプロピルエチル

アミン(0.1 mL、0.64 mmol)、1-プロピルホスホン酸無水物(407 mg、酢酸エチル中50%(重量%)溶液(0.64 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を室温で添加した。反応を30分間攪拌した。反応が完了した後、反応を減圧下で濃縮し、100 mLの水を添加し、酢酸エチル(150 mL × 3)で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン(50 mL × 5)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エーテル=1:1)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、生成物P17である1-(7-フルオロ-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-1-イル)-2-(2-フルオロフェニル)エタン-1-オン(16.7 mg、淡黄色の固体)を得た。収率: 20.0%. LCMS: m/z 447.0 (M+H).
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.48 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.41-7.31 (m, 3H), 7.19 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.26 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.23 (t, J = 8.0 Hz, 2H).

【0373】

実施例P18~P20、P23~P25、P28~31、P33、P37~39及びP54~57を、中間体32又は類似の中間体を用いて、図3に示される一般的スキームCに従って得た。

【0374】

10

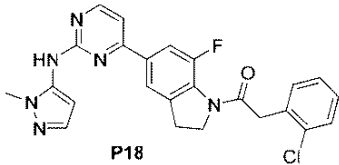
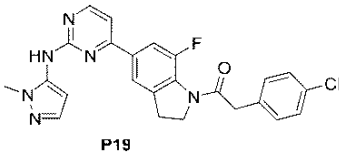
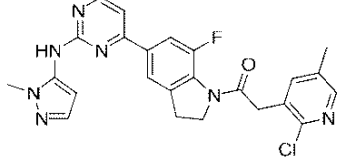
20

30

40

50

【表 7】

実施例	構造	名称	分析データ
P18		2-(2-クロロフェニル)-1-(7-フルオロ-5-(2-((1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 9.46 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.27 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.70 (s, 4H), 3.21 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H). LCMS: <i>m/z</i> 462.9 (M+H).
P19		2-(4-クロロフェニル)-1-(7-フルオロ-5-(2-((1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 9.46 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.23 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.20 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H). LCMS: <i>m/z</i> 462.9 (M+H).
P20		2-(2-クロロ-5-メチルピリジン-3-イル)-1-(7-フルオロ-5-(2-((1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 9.48 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.30 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.24 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H). LCMS: <i>m/z</i> 477.9/479.9 (M+H).

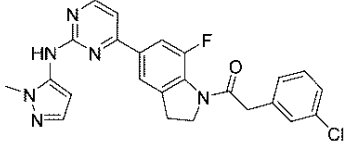
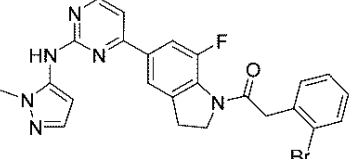
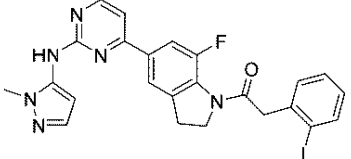
10

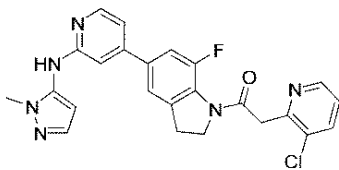
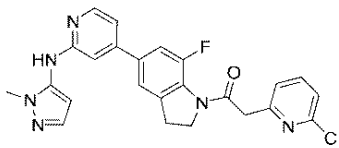
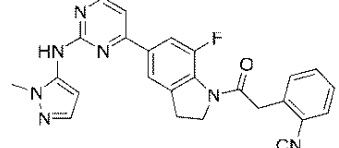
20

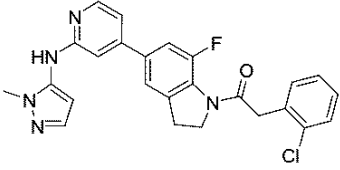
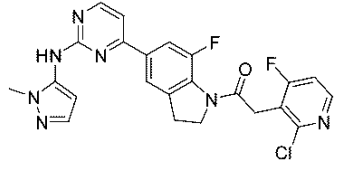
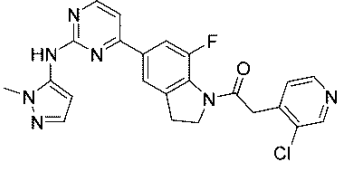
30

40

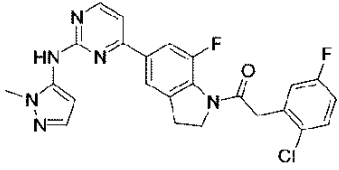
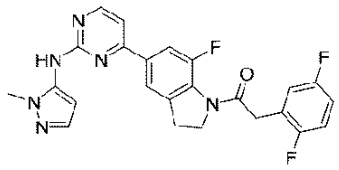
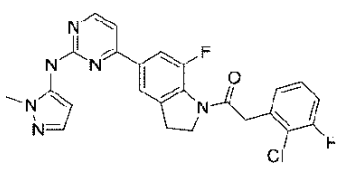
50

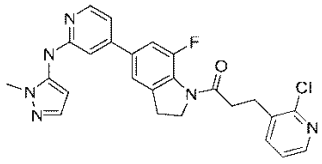
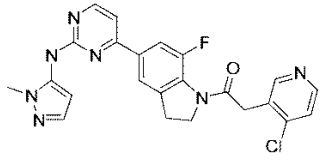
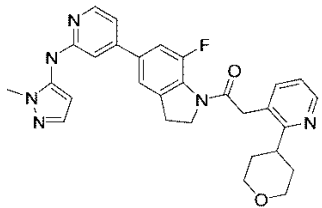
P23		<p>2-(3-クロロフェニル)-1-(7-フルオロ-5-(2-((1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン</p>	<p>¹H-NMR (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz) δ 9.49 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.41–7.32 (m, 4H), 7.27 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.24 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.21 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H). LCMS: <i>m/z</i> 462.9 (M+H).</p>	10
P24		<p>2-(2-ブロモフェニル)-1-(7-フルオロ-5-(2-((1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.46 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.23 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 6.27 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 4.28 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.23 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H). LCMS: <i>m/z</i> 507.0/509.0 (M+H).</p>	20
P25		<p>1-(7-フルオロ-5-(2-((1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-1-イル)-2-(2-ヨードフェニル)エタン-1-オン</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.46 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 3H), 7.17 – 6.92 (m, 1H), 6.28 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 4.28 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.23 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H). LCMS: <i>m/z</i> 555.0 (M+H).</p>	30

<p>P28</p>		<p>2-(3-クロロピ リジン-2-イ ル)-1-(7-フルオ ロ-5-(2-((1-メ チル-1H-ピラ ゾール-5-イル アミノ)ピリジ ン-4-イル)イン ドリン-1-イル) エタン-1-オン</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>6) δ 8.81 (s, 1H), 8.48 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 2H), 7.34(d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.27(d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.25 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.20 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H). LCMS: <i>m/z</i> 463.0 (M+H).</p>	10
<p>P29</p>		<p>2-(6-クロロピ リジン-2-イ ル)-1-(7-フルオ ロ-5-(2-((1-メ チル-1H-ピラ ゾール-5-イル アミノ)ピリジ ン-4-イル)イン ドリン-1-イル) エタン-1-オン</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>6) δ 8.83 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.85 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 7.6, 5.2 Hz, 1H), (m, 2H), 7.34(d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.27(d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.25 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.20 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H). LCMS: <i>m/z</i> 463.0 (M+H).</p>	20
<p>P30</p>		<p>2-(2-(7-フルオ ロ-5-(2-((1-メ チル-1H-ピラ ゾール-5-イル アミノ)ピリミ ジン-4-イル)イ ンドリン-1-イ ル)-2-オキシエ チル)ベンゾニ トリル</p>	<p>¹H NMR (DMSO-<i>d</i>6, 400 MHz): δ 9.46 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 7.69 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.28 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.31 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.70 (s, 4H), 3.24 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H). LCMS: <i>m/z</i> 454 (M+H).</p>	30

P31		<p>2-(2-クロロフェニル)-1-(7-フルオロ-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン</p>	<p>¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ8.81 (s, 1H), 8.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47–7.39 (m, 3H), 7.35–7.27 (m, 3H), 7.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.25 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.21 (t, J = 7.8 Hz, 2H). LCMS: m/z 462.0 (M+H)</p>	10
P33		<p>2-(2-クロロ-4-フルオロピリジン-3-イル)-1-(7-フルオロ-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン</p>	<p>¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.30 (t, J = 7.6 Hz, 2H). LCMS: m/z 481.9/483.9 (M+H).</p>	20
P37		<p>2-(3-クロロピリジン-4-イル)-1-(7-フルオロ-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン</p>	<p>¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 8.58 (s, 1H), 8.47 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.51–7.48 (m, 2H), 7.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 8 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.28 (t, J = 8 Hz, 2H). LCMS: m/z 463.9/466.0 (M+H).</p>	30

40

P38		<p>2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-1-(7-フルオロ-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン</p>	<p>¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 8.47 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 8.8 Hz, 3.6 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.08 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6.35 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 2H), 4.35 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.26 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H). LCMS: <i>m/z</i> 481.0/482.9 (M+H)</p>	10
P39		<p>2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-(7-フルオロ-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン</p>	<p>¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 8.46 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.35 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.33 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.26 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H). LCMS: <i>m/z</i> 465.0 (M+H)</p>	20
P54		<p>2-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-(7-フルオロ-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.47 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.31-7.26 (m, 1H), 6.28 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 4.28 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.23 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H). LCMS: <i>m/z</i> 480.9 (M+H).</p>	30

P55		3-(2-クロロピ リジン-3-イ ル)-1-(7-フルオ ロ-5-(2-((1-メ チル-1H-ピラ ゾール-5-イル) アミノ)ピリジ ン-4-イル)イン ドリン-1-イル) プロパン-1-オ ン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ8.82 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.16 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.14 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 2H), LCMS: <i>m/z</i> 476.9 (M+H)	10
P56		2-(4-クロロピ リジン-3-イ ル)-1-(7-フルオ ロ-5-(2-((1-メ チル-1H-ピラ ゾール-5-イル) アミノ)ピリミ ジン-4-イル)イ ンドリン-1-イ ル)エタン-1-オ ン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ9.47 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 6.27 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 4.31 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.25 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H). LCMS: <i>m/z</i> 463.9 (M+H).	20
P57		1-(7-フルオロ -5-(2-((1-メチ ル-1H-ピラゾ ール-5-イル)ア ミノ)ピリジン -4-イル)イン ドリン-1-イ ル)-2-(2-(テト ラヒドロ-2H- ピラン-4-イル) ピリジン-3-イ ル)エタン-1-オ ン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ8.83 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 12.01 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.27 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.23 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.04-2.98 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.58-1.55 (m, 2H). LCMS: <i>m/z</i> 513.0 (M+H).	30

40

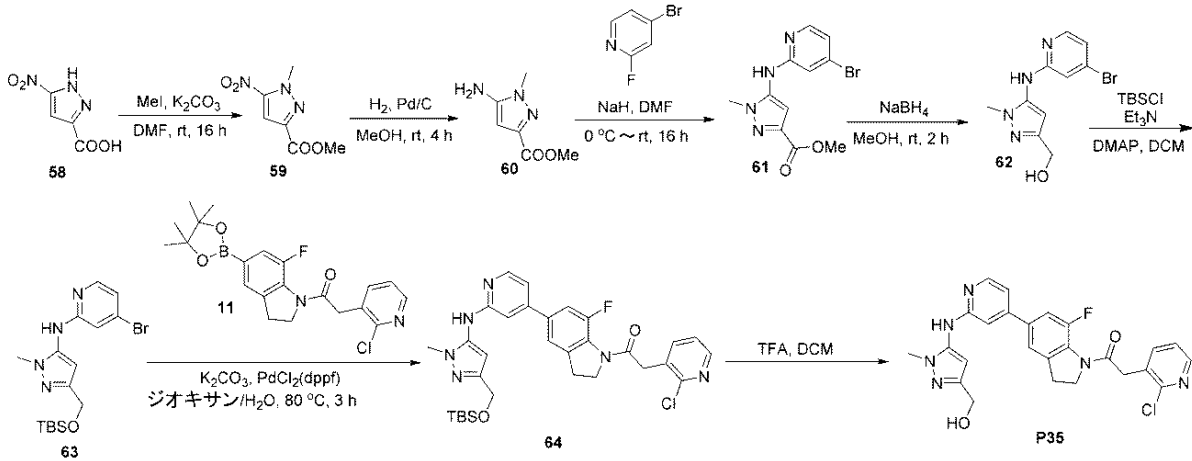
【 0 3 7 5 】

実施例P35:

【 0 3 7 6 】

50

【化97】



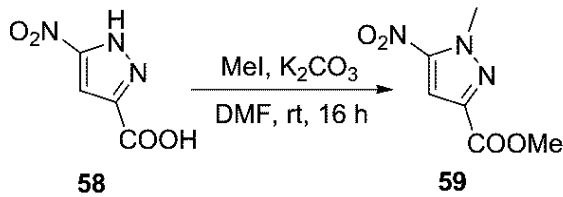
10

【0377】

ステップ1. メチル1-メチル-5-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(59)の合成

【0378】

【化98】



20

【0379】

氷水浴中の100mLの丸底フラスコに、化合物58(5.0g、12.74mmol)、炭酸カリウム(1.94g、14.0mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(50mL)を連続して添加し、N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)中のヨードメタン(3.80g、26.75mmol)の溶液を滴下して添加した。滴下添加の完了後、反応を16時間撹拌した。反応が完了した後、反応に水(150mL)を添加し、酢酸エチル(50mL×3)で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン(30mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エーテル=1:20)を用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル1-メチル-5-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート59(1.0g、白色の固体)を得た。収率: 17.0%。LCMS: m/z 185.9 (M+H)

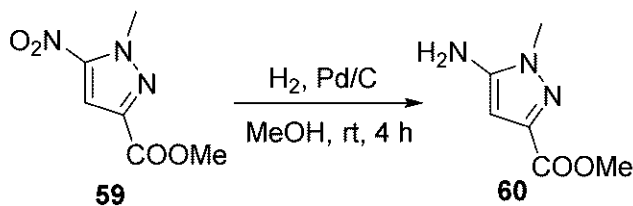
30

【0380】

ステップ2. メチル5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(60)の合成

【0381】

【化99】



40

【0382】

室温で、化合物59(200mg、1.081mmol)をメタノール(10mL)中に溶解させ、Pd/C(10%、90mg)を添加した。反応を1atmの水素ガス下で4時間撹拌した。LCMSによってモニターされるように反応が完了した後、反応を吸引ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮して、メチル5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート60(145mg、淡黄色の油状

50

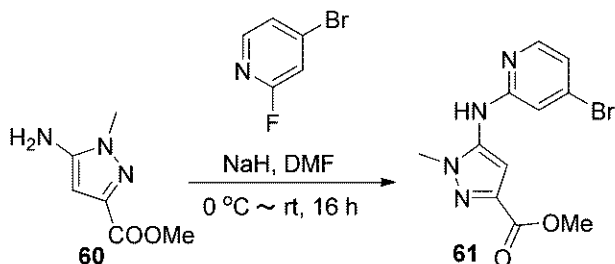
物)を得た。収率: 87.0%. LCMS: m/z 156 (M+H).

【0383】

ステップ3. メチル5-((4-プロモピリジン-2-イル)アミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(61)の合成

【0384】

【化100】



10

【0385】

室温で、50mLの丸底フラスコに、化合物60(650mg、4.19mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)を連続して添加し、水素化ナトリウム(335mg、8.38mmol)を少しずつ添加した。反応を0.5時間攪拌し、2-プロモ-4-フルオロピリジン(1.47g、8.387mmol)を添加し、16時間攪拌した。LCMSによってモニターされるように反応が完了した後、反応に水(30mL)を添加し、酢酸エチル(10mL×5)で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン(20mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エーテル=1:4)を用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル5-((4-プロモピリジン-2-イル)アミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート61(130mg、黄白色の固体)を得た。収率: 10%. LCMS: m/z 310.9/312.9 (M+H).

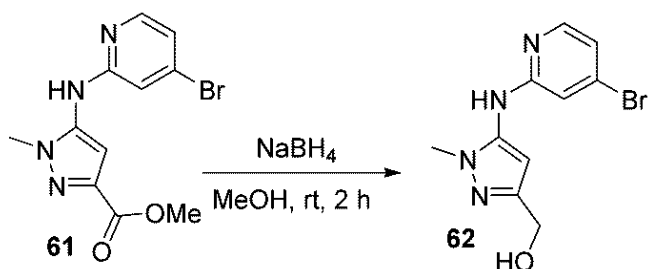
20

【0386】

ステップ4. (5-((4-プロモピリジン-2-イル)アミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノール(62)の合成

【0387】

【化101】



30

【0388】

室温で、化合物61(130mg、0.418mmol)を無水メタノール(25mL)中に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム(156mg、4.18mmol)を少しずつ添加した。添加の完了後、反応を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エーテル=4:1)を用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、(5-((4-プロモピリジン-2-イル)アミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノール62(100mg、白色のゴム状物)を得た。収率: 85%. LCMS: m/z 282.9/284.9 (M+H).

40

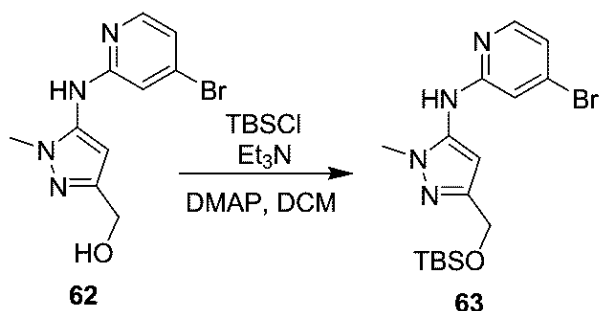
【0389】

ステップ5. N-(3-(((t-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(4-プロモピリジン-2-イル)-アミン(63)の合成

【0390】

50

【化102】



10

【0391】

50mLの丸底フラスコに、化合物62(100mg、0.355mmol)、*t*-ブチルジメチルシリルクロリド(532mg、3.55mmol)、トリエチルアミン(358mg、3.55mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(4.33mg、0.036mmol)、ジクロロメタン(10mL)を室温で連続して添加した。反応を窒素ガスで3回パージし、室温で16時間撹拌した。反応が完了した後、反応に水(30mL)を添加し、酢酸エチル(10mL×3)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エーテル=1:5)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、*N*-(3-(((*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)-*N*-(4-プロモピリジン-2-イル)-アミン63(50mg、淡黄色の油状物)を得た。収率: 33.0%。LCMS: *m/z* 396.9/398.9 (M+H)。

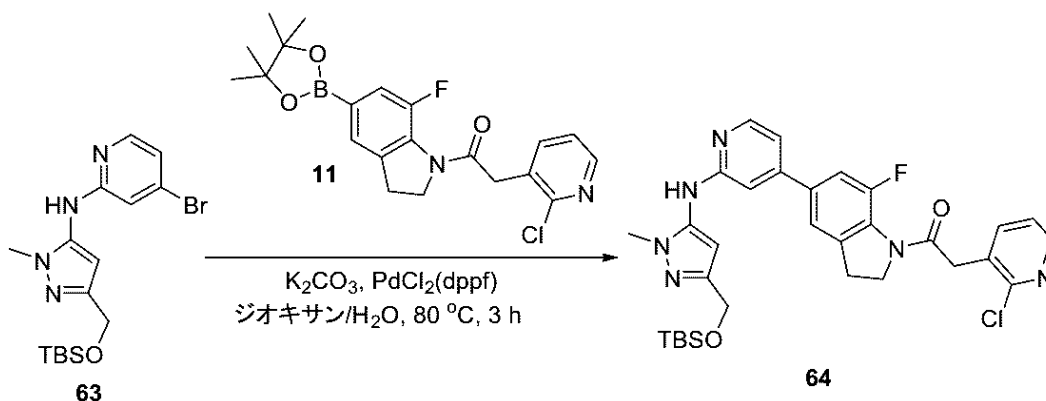
20

【0392】

ステップ6. 1-(5-(2-(((3-(((*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-7-フルオロインドリン-1-イル)-2-(2-クロロピリジン-3-イル)エタン-1-オン(64)の合成

【0393】

【化103】



30

【0394】

50mLの丸底フラスコに、化合物63(50mg、0.126mmol)、1,4-ジオキササン(10mL)、PdCl₂(dppf)(9.2mg、0.0126mmol)、炭酸カリウム(26.1mg、0.189mmol)、化合物11(52.5mg、0.126mmol)を室温で連続して添加した。反応を窒素ガスで3回パージし、80 °Cまで温め、3時間撹拌した。反応が完了した後、反応を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液システム(酢酸エチル:石油エーテル=5:1)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、1-(5-(2-(((3-(((*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-7-フルオロインドリン-1-イル)-2-(2-クロロピリジン-3-イル)エタン-1-オン64(60mg、黄白色の油状物)を得た。収率: 78.5%。LCMS: *m/z* 606.5/608.5, (M+H)

40

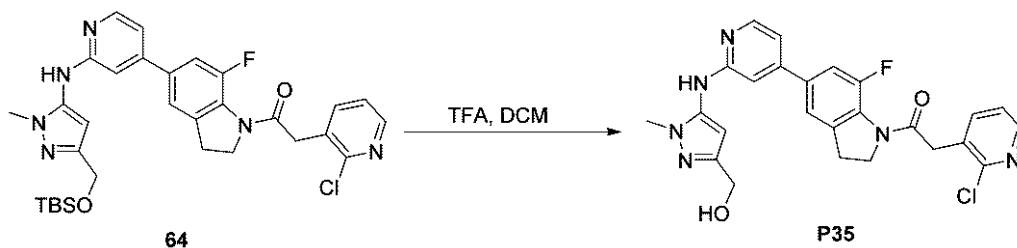
【0395】

50

ステップ7. 2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(7-フルオロ-5-(2-((3-(ヒドロキシシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン(P35)の合成

【0396】

【化104】



10

【0397】

50mLのフラスコに、化合物64(60mg、0.099mmol)、トリフルオロ酢酸(2mL)、ジクロロメタン(10mL)を室温で連続して添加した。反応を室温で1時間撹拌した。反応が完了した後、反応を減圧下で濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(15mL)をゆっくりと添加し、酢酸エチル(10mL x 5)で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、分取液体クロマトグラフィー(カラム:-Gemini-C18 150 x 21.2 mm、5um; 移動相: ACN-H₂O(0.1%FA)、勾配: 10 ~ 60)によって精製して、2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(7-フルオロ-5-(2-((3-(ヒドロキシシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オンP35(12mg、黄白色の固体)を得た。収率: 25%.

20

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 8.33 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.12 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.37 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.28 (t, J = 7.2 Hz, 2H). LCMS: m/z 492.9/494.9 (M+H)

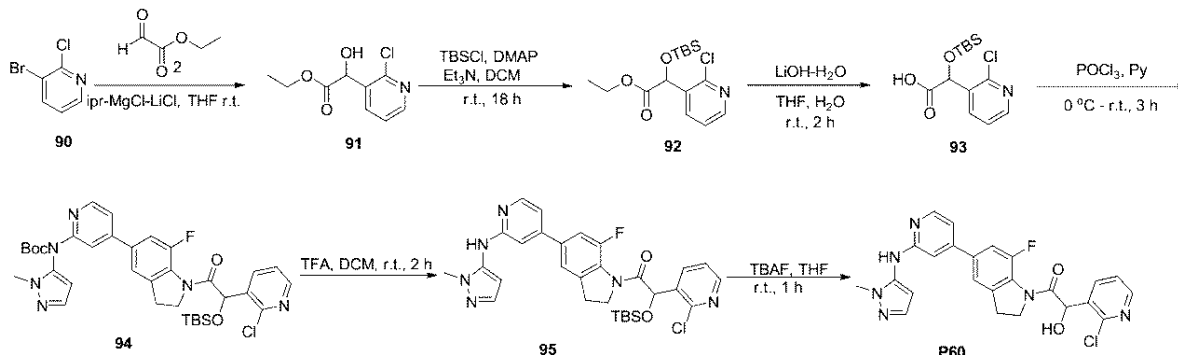
【0398】

実施例P60: 2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(7-フルオロ-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)インドリン-1-イル)-2-ヒドロキシエタン-1-オン(P60)の合成

30

【0399】

【化105】



40

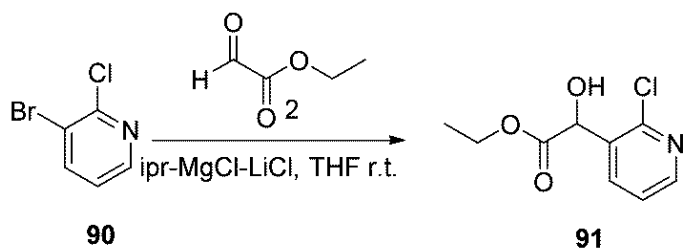
【0400】

ステップ1. エチル2-(2-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシルアセテート(91)の合成

【0401】

50

【化106】



【0402】

10

氷浴中の乾いた250mLの丸底フラスコに、化合物90(6.0g、0.031mol)、テトラヒドロフラン(100mL)、イソプロピルマグネシウムクロリド-塩化リチウム錯体(31mL、40.3mol)を添加した。反応を窒素ガスで3回パージし、室温まで自然に温め、3時間撹拌した。反応を氷水浴中で冷却し、化合物2(3.2g、0.031mol)を添加し、室温まで徐々に温め、2時間撹拌し、飽和塩化アンモニウム(100mL)でクエンチし、酢酸エチル(80mL×3)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:石油エーテル=1:10)によって精製して、エチル2-(2-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセテート91(1.4g、黄白色の油状物)を得た。収率: 21%。LCMS: m/z 216.0 (M+H).

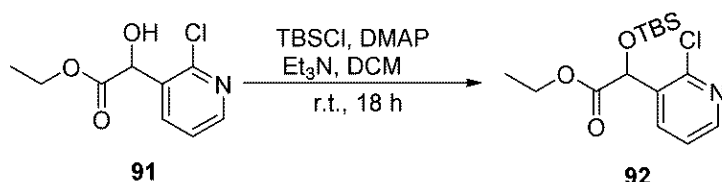
【0403】

20

ステップ2. エチル2-((t-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(2-クロロピリジン-3-イル)アセテート(92)の合成

【0404】

【化107】



30

【0405】

乾いた100mLの丸底フラスコに、化合物91(800mg、3.7mmol)、ジクロロメタン(50mL)、t-ブチルジメチルシリルクロリド(2796mg、18.5mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(452mg、3.7mmol)、トリエチルアミン(3740mg、37.0mmol)を室温で添加した。反応を窒素ガスで3回パージし、室温で18時間撹拌した。反応が完了した後、反応を氷水(100mL)の添加によってクエンチし、ジクロロメタン(60mL×3)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:石油エーテル=1:20)によって精製して、エチル2-((t-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(2-クロロピリジン-3-イル)アセテート92(640mg、無色の油状物)を得た。収率: 52%。LCMS: m/z 330.0 (M+H).

40

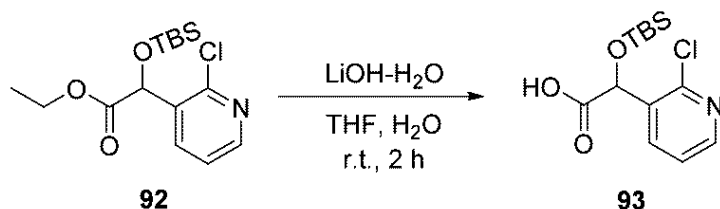
【0406】

ステップ3. 2-((t-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(2-クロロピリジン-3-イル)酢酸(93)の合成

【0407】

50

【化108】



【0408】

乾いた100mLの丸底フラスコに、化合物92(640mg、1.94mmol)、水酸化リチウム水和物(244mg、5.81mmol)、テトラヒドロフラン(20mL)、水(4mL)を室温で添加した。反応を2時間攪拌し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、1Nの塩酸水溶液を用いてpH7に調整した。固体を沈殿させ、ろ過し、乾燥させて、2-((t-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(2-クロロピリジン-3-イル)酢酸93(180mg、白色の固体)を得た。収率: 31%. LCMS: m/z 302.0 (M+H).

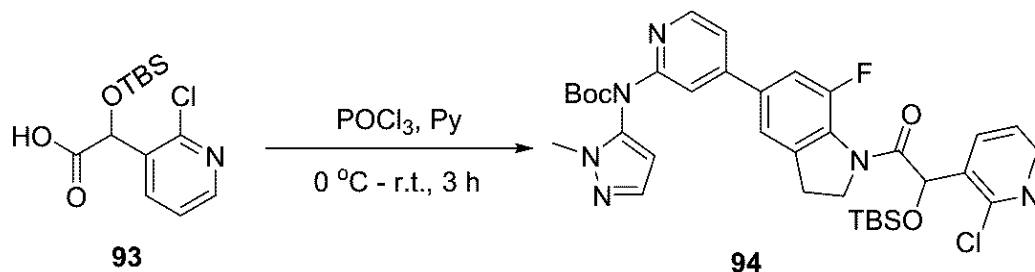
10

【0409】

ステップ4. t-ブチルN-(4-(1-(2-((t-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(2-クロロピリジン-3-イル)アセチル)-7-フルオロインドール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバメート(94)の合成

【0410】

【化109】



20

【0411】

氷浴中の乾いた100mLの丸底フラスコに、化合物93(243mg、0.6mmol)、化合物25(180mg、0.6mmol)、オキシ塩化リン(273mg、1.8mmol)及びピリジン(20mL)を添加した。反応を室温まで徐々に温め、3時間攪拌し、氷水(50mL)の添加によって希釈し、酢酸エチル(50mL×3)で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、分取TLC(酢酸エチル:石油エーテル=1:3)で精製して、t-ブチルN-(4-(1-(2-((t-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(2-クロロピリジン-3-イル)アセチル)-7-フルオロインドール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバメート94(250mg)を得た。収率: 61%. LCMS: m/z 692.5 (M+H).

30

【0412】

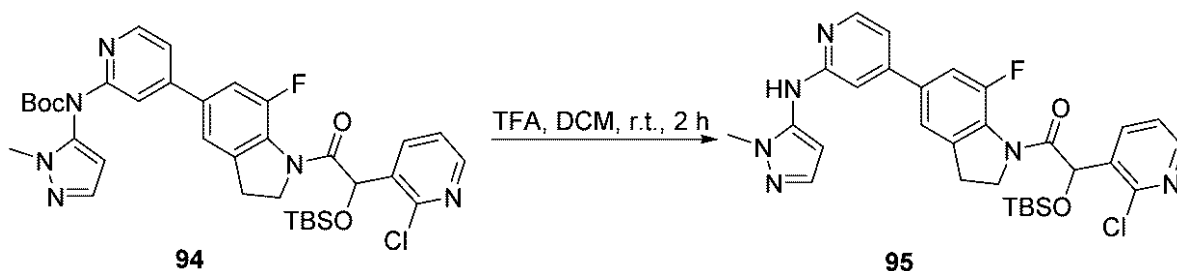
ステップ5. 2-((t-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(7-フルオロ-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン(95)の合成

40

【0413】

50

【化110】



【0414】

10

乾いた100mLの丸底フラスコに、化合物94(250mg、0.36mmol)、ジクロロメタン(20mL)及びトリフルオロ酢酸(5mL)を室温で添加した。反応を室温で2時間攪拌し、氷浴中で冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(50mL)で中和し、ジクロロメタン(30mL×3)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮して、2-((t-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(7-フルオロ-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オン95(200mg、無色の油状物)を得た。収率: 93%. LCMS: m/z 593.1 (M+H)

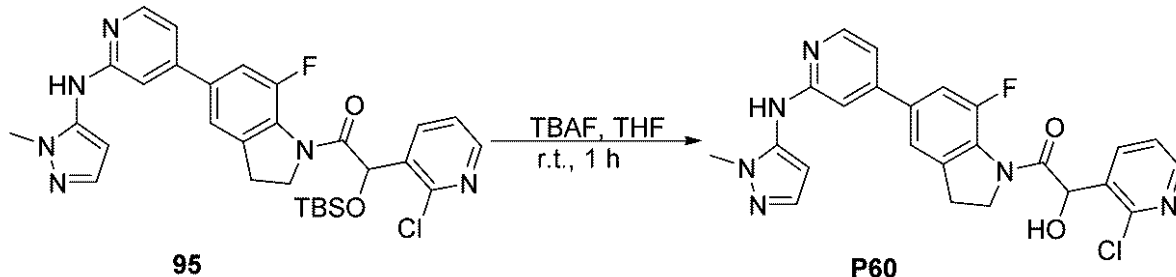
【0415】

20

ステップ6. 2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(7-フルオロ-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)インドリン-1-イル)-2-ヒドロキシエタン-1-オン(P60)の合成

【0416】

【化111】



30

【0417】

乾いた100mLの丸底フラスコに、化合物95(200mg、0.34mmol)、テトラヒドロフラン(4mL)、テトラブチルアンモニウムフルオリド(THF中1N溶液、4mL)を室温で添加した。反応を室温で1時間攪拌し、水(50mL)で希釈し、酢酸エチル(30mL×3)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:石油エーテル=1:20)によって精製して、2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(7-フルオロ-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)インドリン-1-イル)-2-ヒドロキシエタン-1-オンP60(120mg、白色の固体)を得て、これを、酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2から再結晶化して、2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(7-フルオロ-5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)インドリン-1-イル)-2-ヒドロキシエタン-1-オンP60(55mg、白色の固体)を得た。収率: 34%.

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 8.82 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 2.0, 4.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.41 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 1.2, 5.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.42-4.33 (m, 1H), 4.24-4.14 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.27-3.20 (m, 1H).

50

LCMS: m/z 479.0 (M+H).

【0418】

実施例P64を、中間体25に類似した中間体を用いて、実施例60の調製と同様にして得た。

【0419】

【表8】

実施例	構造	名称	分析データ
P64		2-(2-クロロピ リジン-3-イ ル)-1-(7-フル オロ-5-(2-((1- デューテリオ メチル-1H-ピ ラゾール-5-イ ル)アミノ)ピ リジン-4-イル) インドリン-1- イル)-2-ヒドロ キシルエタン -1-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.38 (dd, <i>J</i> = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 4.8, 7.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 1.2, 5.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 6.27 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 5.77 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H). LCMS: m/z 482.0 (M+H).

10

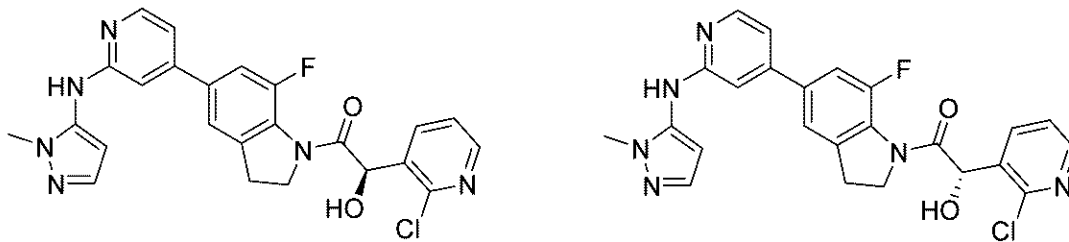
20

【0420】

ステップ7: 化合物P60の分割による化合物P62及びP63の調製

【0421】

【化112】



30

【0422】

分割条件:

キラルカラム: AD-H、0.46cm I.D.X15cm L

移動相: HEP:IPA(0.1%DEA)=60:40

流速: 0.5mL

検出波長: UV 254nm

カラム温度: 25

【0423】

最初に溶出された化合物(ピーク1)をP62と番号付けした

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.81 (s, 1H), 8.38 (dd, *J* = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.27 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.37-4.41 (m, 1H), 4.26 - 4.14 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.22 (dd, *J*

50

= 13.4, 7.2 Hz, 2H).

.LCMS: m/z 479.0 (M+H).

【 0 4 2 4 】

2番目に溶出された化合物(ピーク2)をP63と番号付けした

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.81 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.22 (dd, J = 13.4, 7.2 Hz, 2H).

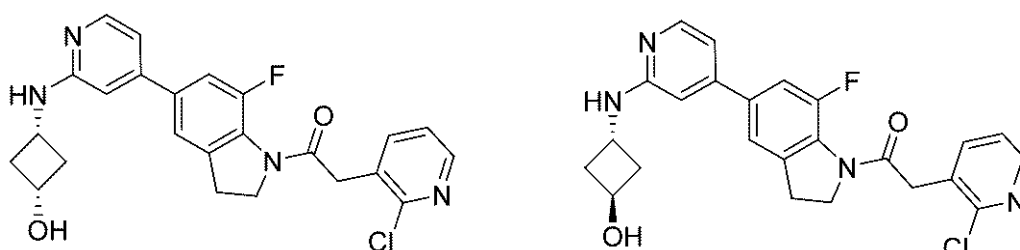
LCMS: m/z 479.0 (M+H).

【 0 4 2 5 】

実施例P40及びP41. 化合物P53の分割による化合物P40及びP41の調製

【 0 4 2 6 】

【化 1 1 3】



【 0 4 2 7 】

分割条件:

キラルカラム: chiralpak-OJ、0.46cm I.D. x 25cm L

移動相: HEX-EtOH(0.2%DEA)=50:50

流速: 0.8mL

検出波長: UV 214/254nm

カラム温度: 40

【 0 4 2 8 】

最初に溶出された化合物(ピーク1)をP40と番号付けした

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 8.34 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.37 (t, J = 8 Hz, 2H), 4.30-4.27 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.28 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.41-2.38 (m, 2H), 2.35-2.31 (m, 2H).

LCMS: m/z 452.8/454.9 (M+H)

【 0 4 2 9 】

2番目に溶出された化合物(ピーク2)をP41と番号付けした

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 8.33 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 6.96 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.37 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.29 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.91-2.85 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 2H).

LCMS: m/z 452.8/454.9 (M+H)

【 0 4 3 0 】

実施例P42及びP43. 化合物P16の分割による化合物P42及びP43の調製

【 0 4 3 1 】

10

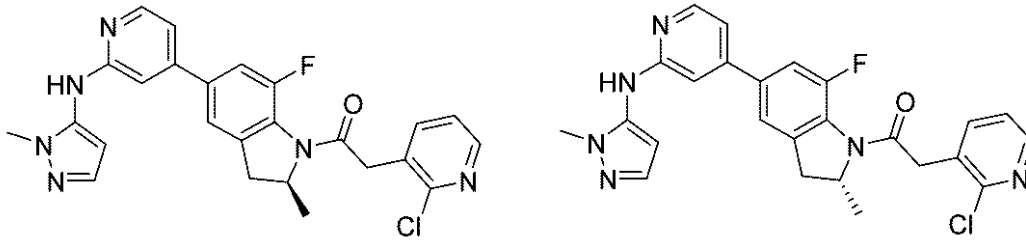
20

30

40

50

【化 1 1 4】



【0 4 3 2】

分割条件:

キラルカラム: OJ, 0.46cm I.D.*25cm L

移動相: n-ヘキサン:エタノール(0.2%ジエチルアミン)=50:50

流速: 0.8mL

検出波長: UV 214/254nm

カラム温度: 40

【0 4 3 3】

最初に溶出された化合物(ピーク1)をP42と番号付けした

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 8.82 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.97-4.89 (m, 1H), 4.18 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.57-3.51 (m, 1H), 2.72 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 1.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). L
CMS: m/z 476.9 (M+H).

【0 4 3 4】

2番目に溶出された化合物(ピーク2)をP43と番号付けした

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 8.82 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.98-4.89 (m, 1H), 4.18 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.57-3.51 (m, 1H), 2.72 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 1.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).
LCMS: m/z 476.9 (M+H).

【0 4 3 5】

効果例I: 化学安定性アッセイ

1. 化学安定性アッセイに使用した検出手段及び条件

【0 4 3 6】

10

20

30

40

50

【表 9】

検出方法: 超高速液体クロマトグラフィー (UPLC)

クロマトグラフィー条件:

システム: ポンプ、自動サンプルインジェクター、検出器、及びカラムオープンを含む、超高速液体クロマトグラフィーシステム

カラム: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1*50mm,1.7μm)

検出器: PDA 検出器

検出波長: 225nm

移動相: A: 水中 0.05%トリフルオロ酢酸

B: アセトニトリル

勾配:

時間(分)	A%	B%
0	95	5
15	50	50
16	20	80
19	20	80
20	95	5
24	95	5

流速: 0.4 ml/分

カラム温度: 40°C

注入体積: 2μl

【0437】

2. 本発明の化合物の化学安定性に関する研究

(1). 試験化合物P9の溶液の調査

化合物P9を、共溶媒としてPEG400を用いて0.2mg/mlの濃度の異なる緩衝液系における溶液として調査した。これらの溶液を、化学安定性研究に使用した。様々なpH値を有する溶液を、以下の通りに調査した:

【0438】

【表 10】

溶液のタイプ	溶媒系	pH 実測値
溶液、pH 7.4	10% PEG400 + 90%リン酸塩緩衝液 pH7.4 (希リン酸で pH 7.4 に調整)	7.43
溶液、pH 6.8	10% PEG400 + 90%リン酸塩緩衝液 pH6.8 (希リン酸で pH 6.8 に調整)	6.81
溶液、pH 2.0	10% PEG400 + 90% HCl 溶液 pH2.0	1.99

【0439】

化学安定性アッセイの条件: 様々なpH値を有する化合物P9の溶液を、37 で24時間保存した。化合物P9の含有量を、0、4、8、12、14及び24時間でHPLCによって決定した。

【0440】

(2). 様々なpH値を有する溶液中の試験化合物P9の化学安定性アッセイから得られた結果

【0441】

【表 1 1】

化合物 P9 の溶液、pH 7.4						
時間	0h	4h	8h	12h	14h	24h
最初の時点における化合物のピーク面積に対する割合(%)	100.0	100.3	101.4	100.9	101.3	101.1
総不純物のピーク面積の割合(%)	0.72	0.67	0.65	0.67	0.71	0.74
化合物 P9 の溶液、pH 6.8						
時間	0h	4h	8h	12h	14h	24h
最初の時点における化合物のピーク面積に対する割合(%)	100.0	101.0	101.4	101.6	100.8	101.7
総不純物のピーク面積の割合(%)	0.75	0.69	0.71	0.71	0.68	0.68
化合物 P9 の溶液、pH 2.0						
時間	0h	4h	8h	12h	14h	24h
最初の時点における化合物のピーク面積に対する割合(%)	100.0	100.1	101.0	100.6	100.6	101.0
総不純物のピーク面積の割合(%)	0.84	0.85	0.85	0.85	0.84	0.85

【 0 4 4 2 】

(3). 結論

この研究の結果は、化合物P9をpH2.0、pH6.8、及びpH7.4を有する溶液中に37℃で24時間保存した後、不純物が著しく増加せず、化合物P9が良好な化学安定性を有することを示した。

【 0 4 4 3 】

3. 参照化合物の化学安定性に関する研究

同様に、pH1.2、pH6.8、pH7.4を有する溶液中のWO2017/114510A1の化合物A107の化学安定性を、上記の方法を使用して調べた。

【 0 4 4 4 】

(1). 化合物A107の溶液の調合

(1.1). 化合物A107溶液(pH1.2)の調合:

溶液組成: 10%PEG400+5%ソルトール(Solutol)HS-15+85%pH1.2希塩酸

濃度: 0.2mg/ml

調合方法: 化合物A107を計量し、上記の指定量のPEG400及びソルトールHS-15を添加し、ボルテックスして透明な溶液を得た。前記溶液に、上記の指定量の希塩酸pH1.2を添加し、均一に混合した。

【 0 4 4 5 】

(1.2). 化合物A107溶液(pH6.8)の調合:

溶液組成: 10%PEG400+5%ソルトールHS-15+85%pH6.8リン酸塩緩衝液

濃度: 0.2mg/ml

調合方法: 化合物A107を計量し、上記の指定量のPEG400及びソルトールHS-15を添加

し、ボルテックスして透明な溶液を得た。前記溶液に、上記の指定量のリン酸塩緩衝液pH 6.8を添加し、均一に混合した。

【0446】

(1.3). 化合物A107溶液(pH7.4)の調合:

溶液組成: 10%PEG400+5%ソルトールHS-15+85%pH7.4リン酸塩緩衝液

濃度: 0.2mg/ml

調合方法: 化合物A107を計量し、上記の指定量のPEG400及びソルトールHS-15を添加し、ボルテックスして透明な溶液を得た。前記溶液に、上記の指定量のリン酸塩緩衝液pH 7.4を添加し、均一に混合した。

【0447】

(2) 様々なpH値における化合物A107の化学安定性アッセイから得られた結果:

【0448】

【表12】

化合物 A107 の溶液、pH 7.4						
時間	0h	2h	4h	6h	8h	24h
最初の時点における化合物のピーク面積に対する割合(%)	100.00	98.32	97.42	95.86	94.98	84.39
総不純物のピーク面積の割合(%)	0.48	2.15	3.05	4.6	5.48	16.02
化合物 A107 の溶液、pH 6.8						
時間	0h	2h	4h	6h	8h	24h
最初の時点における化合物のピーク面積に対する割合(%)	100.00	99.52	99.23	98.74	98.47	95.24
総不純物のピーク面積の割合(%)	0.39	0.87	1.16	1.65	1.91	5.13
化合物 A107 の溶液、pH 2.0						
時間	0h	2h	4h	6h	8h	24h
最初の時点における化合物のピーク面積に対する割合(%)	100.00	99.94	99.90	99.83	99.79	99.27
総不純物のピーク面積の割合(%)	0.35	0.41	0.45	0.52	0.56	1.08

【0449】

上記の表の結果は、WO2017/114510A1の化合物A107をpH1.2、pH6.8、及びpH7.4を有する溶液中に37℃で24時間保存した後、不純物が著しく増加し、化合物A107が、酸性、中性、及び弱アルカリ性の条件下で不十分な化学安定性を有することを示した。

【0450】

効果例II: インピトロ酵素活性アッセイ

この実施例では、ERK2キナーゼに対する本発明の化合物の半数阻害活性(IC₅₀値)を決定した。

【0451】

(1). 材料及び装置:

【0452】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

酵素:	細胞外シグナル調節キナーゼ ERK2 キナーゼ(PV3595、Invitrogen)	
キット:	Z'-LYTE(登録商標)タンパク質キナーゼアッセイキット - Ser/Thr 3 ペプチド(PV3176、Invitrogen)	
キット構成要素:	基質Z'-LYTE(商標) Ser/Thr 3 ペプチド(PV3200)	
	リン酸化基質Z'-LYTE(商標) Ser/Thr 3 ホスホ-ペプチド(PV3215)	
	5Xキナーゼ緩衝液: 250 mM HEPES (pH 7.5)、50 mM MgCl ₂ 、5 mM EGTA、0.05% BRIJ-35 (PV3189、Invitrogen)	10
	ATP (PV3227、Invitrogen)	
	顕色試薬A (PV3295、Invitrogen)	
	顕色緩衝液(P3127、Invitrogen)	
	停止試薬(P3094、Invitrogen)	
マイクロプレートリーダー:	マルチモードマイクロプレートリーダーPerkinElmer EnVision(登録商標)	
マイクロプレート:	黒色浅型384ウェルマイクロプレート(6008269、PerkinElmer)	20

【 0 4 5 3】

(2). アッセイプロトコール:

基質Z'-LYTE(商標)Ser/Thr 3ペプチド、リン酸化基質Z'-LYTE(商標)Ser/Thr 3ホスホ-ペプチド、1×キナーゼ緩衝液(5×キナーゼ緩衝液を超純水で5倍希釈した)、ATP、顕色試薬A(Development Reagent A)、顕色緩衝液(Development Buffer)、停止試薬は、使用するために室温に調整した。ERKキナーゼ活性に対する本発明の化合物の効果を検出するためのスクリーニング濃度は、共溶媒として4%DMSOを使用した、1μMから(陽性薬物対照については0.2μMから)始まる7個の3倍連続希釈であった。5μLの酵素系(50mM HEPES pH7.5、1mM EGTA、10mM MgCl₂、0.01%Brij-35、4μM基質、0.8ng/μL酵素)、2.5μLの化合物、2.5uLの400μM ATPを384ウェルマイクロプレートに添加し、続いて、室温で60分間、暗所でインキュベートした。反応が完了した後、顕色させる緩衝液(顕色緩衝液)で希釈した5μLの顕色剤(顕色試薬A)を全ての反応ウェルに添加し、続いて、室温で60分間、暗所でインキュベートした。5μLの停止剤を各ウェルに添加して反応を停止させた。蛍光を、マルチモードマイクロプレートリーダーPerkinElmer EnVision(登録商標)(励起波長400nm、発光波長460nm及び528nm)を使用して決定した。

【 0 4 5 4】

各ウェルの阻害率は、以下のデータ分析方法を使用して、100%リン酸化基質ウェル及び0%リン酸化基質ウェルから算出した:

【 0 4 5 5】

リン酸化% = $1 - \{(\text{発光率} \times F_{100\%} - C_{100\%}) / [C_{0\%} - C_{100\%} + \text{発光率} \times (F_{100\%} - F_{0\%})]\} \times 100$

阻害% = $100 \times (1 - \text{試験化合物ウェルのリン酸化\%} / 0\% \text{阻害対照のリン酸化\%})$

[式中:

発光率 = 445nmにおけるサンプルの蛍光発光 / 520nmにおけるサンプルの蛍光発光

F_{100%} = 520nmにおける100%リン酸化基質の対照ウェルの平均蛍光発光

F_{0%} = 520nmにおける0%リン酸化基質の対照ウェルの平均蛍光発光

C_{100%} = 445nmにおける100%リン酸化基質の対照ウェルの平均蛍光発光

C_{0%} = 445nmにおける0%リン酸化基質の対照ウェルの平均蛍光発光]

【 0 4 5 6】

試験を2重で実施した。IC₅₀値を、異なる濃度の範囲における試験化合物によるキナーゼの阻害から算出した。

10

20

30

40

50

【 0 4 5 7 】

(3). 結果

ERK2キナーゼ活性に対する本発明の化合物の阻害活性データ(IC₅₀)を、以下の表に示した:

Aは、化合物のIC₅₀が10nM以下であることを表した;

Bは、化合物のIC₅₀が10nMを超え、且つ100nM未満であることを表した;

Cは、化合物のIC₅₀が100nM以上且つ1 μ M未満であることを表した。

【 0 4 5 8 】

【表 1 4】

ERK2キナーゼ活性に対する本発明の化合物の阻害活性データ

10

化合物番号	ERK2 IC ₅₀
P1	C
P2	B
P3	B
P4	B
P5	A
P6	B
P7	B
P8	C
P9	A
P10	A
P11	B
P12	B
P13	C
P14	B
P17	B
P18	A
P19	C
P28	B
P29	B
P30	B
P31	A
P32	A
P33	B
P34	B
P35	B
P36	B
P37	B
P38	B
P39	C
P40	B
P41	B
P43	B
P44	B
P45	A
P46	A
P47	A

20

30

40

50

P48	A
P49	A
P50	C
P53	C
P54	B
P55	B
P56	B
P57	C
P58	A
P61	B

10

【 0 4 5 9 】

より具体的には、この実施例における化合物P5、P9、P10、P18、P42、P59及びP60のIC₅₀値は、それぞれ、8.2nM、3.3nM、6.1nM、3.0nM、2.7nM、4.8nM及び10nMであった。

【 0 4 6 0 】

効果例III: インビトロ細胞研究

20

この実施例では、ヒト黒色腫細胞株A375の増殖に対する本発明の化合物P9及びWO2017/114510A1の代表的な化合物の阻害活性(IC₅₀値)を決定した。

【 0 4 6 1 】

(1). 材料及び装置:

細胞: ヒト黒色腫細胞株A375(CRL-1619(商標)、ATCC)

検出試薬: スルホローダミンB SRB(S9012、Sigma)

マイクロプレート: 96ウェルマイクロプレート(3599、Corning)

マイクロプレートリーダー: 全波長マイクロプレートリーダー(SpectraMax 190、Molecular Devices)

【 0 4 6 2 】

30

(2). アッセイプロトコール:

対数増殖期の細胞を、ウェルあたり90µLの体積で、96ウェルマイクロプレートに適切な密度(3500個/ウェル)で播種した。CO₂インキュベーターで37℃で一晩インキュベートした後、10µLの様々な濃度の化合物、又は培地対照用の生理食塩水を、3重で添加し、72時間インキュベートし、ブランクウェルをセットした。作用終了後、培養液を細胞から除去し、10%(w/v)トリクロロ酢酸(100µL/ウェル)を添加し、4℃で1時間固定し、続いて、蒸留水で5回洗浄した。オープンで乾燥させた後、100µLのSRB溶液(4mg/mL、1%氷酸(glacial acid)に溶解)を各ウェルに添加した。染色のために室温で15分間インキュベートした後、未結合のSRBを1%氷酸で5回洗浄して除去した。マイクロプレートをオープンで乾燥させ、150µLの10mM Tris溶液を各ウェルに添加した。波長560nmにおける光学密度(OD値)を、全波長マイクロプレートリーダーSpectraMax 190を使用して測定した。腫瘍細胞の増殖に対する薬物の阻害率を、以下の式に従って算出した:

40

【 0 4 6 3 】

【数1】

化合物ウェルのOD値

$$\text{阻害率(\%)} = \left(1 - \frac{\text{化合物ウェルのOD値}}{\text{陰性対照のOD値}} \right) \times 100\%$$

50

【0464】

IC₅₀値を、マイクロプレートリーダーに付属のソフトウェアを使用して、4パラメーター法による回帰によって得た。アッセイを2回繰り返した。

【0465】

アッセイ結果を以下の表に示した。

【0466】

【表15】

WO2017/114510A1の代表的な化合物と、本発明の化合物P9との間の、細胞ベースの活性データの比較

化合物	A375細胞に対するIC ₅₀ (μ M)
WO2017/114510A1の化合物A1	6.10
WO2017/114510A1の化合物A179	0.957
WO2017/114510A1の化合物A205	2.70
WO2017/114510A1の化合物A200	7.80
WO2017/114510A1の化合物A180	>10.0
本発明の化合物P9	0.363

10

20

【0467】

アッセイ結果は、本発明の化合物P9が、WO2017/114510A1の代表的な化合物よりも著しく高い活性を有することを示した。

【0468】

効果例IV: 透過性研究

この実施例では、本発明の化合物P9及びWO2017/114510A1の化合物A107の透過性を、Caco-2細胞インビトロ薬物吸収モデルを使用して決定した。

【0469】

(1). 材料及び装置:

【0470】

30

40

50

【表 1 6】

細胞:	ヒト腸癌Caco2 (HTB-37、ATCC)
ペトリ皿:	10cm ペトリ皿(430167、Corning) ミリセル(Millicell)-24 マイクロプレート(PSHT010R5、Millipore)
緩衝液:	PBS (14190、Invitrogen) HEPES (H0887、Sigma) HBSS (H8264、Sigma)

細胞培養に関する物質:

高グルコース DMEM 培地(L0103-500、Biowest)
ウシ胎児血清(S1810-500、Biowest)
トリプシン(255200-056、Invitrogen)
非必須アミノ酸 (M7145、Sigma)
ペニシリン及びストレプトマイシン(B-13234、GIBCO)
ピルビン酸ナトリウム(11360-070、Invitrogen)
L-グルタミン(25030-081、Invitrogen)

10

関連試薬:

フルオレセイン(L0144、Sigma)
プロプラノロール(P831800、Sigma)
コルヒチン(C9754、Sigma)
アテノロール(A7655、Sigma)

20

装置:

液体クロマトグラフィー(Waters Acquity UPLC I-class、Waters)
質量分析(Waters xevo TQ-S MS/MS、Waters)
オーム計(Millicell-ERS、Thermo)
マイクロプレートリーダー(Infinite Pro、Tecan)

30

【 0 4 7 1】

(2). アッセイプロトコール:

Caco-2細胞単層モデルの確立

1) Caco-2細胞を回復させ、10cmペトリ皿中で5~6%CO₂及び95%RHインキュベーターで37℃でインキュベートした。培地は、10%ウシ胎児血清、1%グルタミン、1%非必須アミノ酸、100U/mLペニシリン、及び100µg/mLストレプトマイシンを補充した高グルコースDMEM培地であった。

2) 細胞が80~90%コンフルエンスまで増殖した時、細胞をトリプシンで消化し、遠心分離した。上清を捨てた。細胞を6mlの完全培地に再懸濁し、3回カウントした。

40

3) 細胞を1000rpmで5分間遠心分離することにより採取し、懸濁状態で希釈した。細胞を、ウェルあたり400µLの体積で2×10⁵個/mLの濃度でミリセル(Millicell)-24ウェルマイクロプレートに播種した。800µLの培養液を基質側に添加し、5%CO₂インキュベーターで37℃でインキュベートした。

4) 細胞を播種してから72時間後、その後は1日おきに培地を交換した。細胞を21日間インキュベートした。

【 0 4 7 2】

Caco-2単層細胞の評価

1) 21日間のインキュベーション後、各ウェルにおけるCaco-2単層細胞の完全性を、細胞増殖中の膜を横断する電気抵抗を測定することによって評価した。

50

2) マーカー漏出検査

Caco-2細胞単層の完全性を、蛍光マーカーであるルシファーイエロー(Lucifer Yellow)によって確認した。細胞単層の増殖の21日目に、200 μ Lのルシファーイエロー(100 μ g/ml)を細胞層の上側(頂端側、AP側)に添加し、800 μ LのHBSS液を基底側(基底外側、BL側)に添加した。5%CO₂インキュベーターで37℃で1.5時間インキュベートした後、サンプルを採取し、波長485~535nmで吸光度を測定した。漏出量を算出し、一般に0.4%以下であった。ブランクHBSS溶液をブランク対照として使用した。

【0473】

両側輸送実験

同じ条件下で、Caco-2細胞層の上側(頂端側、AP側) 基底側(基底外側、BL側)、及びBL側 AP側の薬物輸送を同時に決定した。 10

1) 化合物の母液をDMSO中に10mMの濃度で調製した。

2) 母液をHBSS溶液で20 μ mの作業濃度に希釈した。

3) 細胞をHBSSで3回洗浄し、TEER値を細胞電位差計で測定した。

4) 参照化合物若しくは試験化合物並びにHBSSを、AP側で400 μ L/ウェル及びBL側で800 μ L/ウェルで細胞の両側にそれぞれ添加した。

5) 5%CO₂インキュベーターで37℃で1.5時間インキュベートした後、サンプルをAP側及びBL側からそれぞれ採取した。

【0474】

(3). データ分析:

Caco-2細胞モデルを横断する薬物の見かけの透過係数 P_{app} を、以下の式(1)に従って算出した:

$$P_{app} = (V_A / (\text{面積} \times \text{時間})) \times ([\text{薬物}]_{\text{アクセプター}} / [\text{薬物}]_{\text{最初のドナー}}) \quad (1)$$

[式中、 V_A は、アクセプター側における体積であり、面積は、薄膜面積(cm^2)であり、時間は、反応時間であり、 $[\text{薬物}]_{\text{アクセプター}}$ は、アクセプター側における薬物濃度であり、 $[\text{薬物}]_{\text{最初のドナー}}$ は、ドナー側における薬物濃度である。]

【0475】

アッセイ結果を以下の表に示した。

【0476】

【表17】

	WO2017/114510A1の化合物A107	本発明の化合物P9
見かけの透過係数 (Caco-2)	A から B へ = $1.54 \times 10^{-6} \text{cm/s}$	A から B へ = $23.69 \times 10^{-6} \text{cm/s}$
流出比	26.2	1.3

【0477】

透過性パラメーターのアッセイ結果から、本発明の化合物P9は、Caco-2透過性アッセイにおいて、WO2017/114510A1の化合物A107よりも著しく高い見かけの透過係数(P_{app} 、頂端から基底)を有することが分かった。薬物が $P_{app} = 2 \times 10^{-6}$ を有する場合、薬物は良好な透過性を有すると考えられることが知られている(例えば、Journal of Pharmaceutical and Toxicological Methods 44 (2000) 235 - 249を参照)。化合物P9の見かけの透過係数は、この指標よりも著しく高かったが、化合物A107の見かけの透過係数は、この指標よりも低かった。さらに、化合物A107はより高い流出比を有し、一方、化合物P9の流出比はより低かった。したがって、化合物P9は、より良好な透過性を有し、インピボでのより良好な腸吸収特性及びより良好な経口吸収度を有することが期待される。

【0478】

効果例V: 溶解性アッセイ

10

20

30

40

50

この実施例では、本発明の化合物の熱力学的溶解性を決定した。

【0479】

(1) 試薬及び材料:

【0480】

【表18】

名称	供給業者	カタログ番号/バッチ番号
DPBS	Corning	R21-031-CV
HBSS	Sigma	RNBC5907
ACN	Merck	JA054630
NaOH	SinoPharm Group	20120515
HCl	SinoPharm Group	20160503
384 ウェルマイクロプレート	Greiner	B16093FV
DMSO	Merck	K42958652 225

10

【0481】

(2) 装置及び設備:

【0482】

【表19】

名称	供給源
サーモミキサー(ThermoMixer)	Eppendorf
遠心分離機	Eppendorf 5424R 遠心分離機、Eppendorf
遠心分離機	Eppendorf 5810R 遠心分離機、Eppendorf
プレートシーラー	Plate Loc シーラー、Agilent
オシレーター	IKA MS3 デジタルオシレーター、IKA
液体クロマトグラフ	Waters ACQUITY I-Class System、Waters
pH メーター	Sartorius PB-10、Sartorius
ボルテックスジェネレーター	MS3 デジタルボルテックスジェネレーター、IKA
分析天秤	Sartorius MSE125P-100-DA 分析天秤
MS/MS システム	Waters ACQUITY XEVO TQ-S (ESI 源)、Waters

20

30

【0483】

(3) アッセイプロトコル:

異なるpH値を有するブランクビヒクル:

PH7.4: DPBS

PH6.8: 9900 μ L HBSS+100 μ L HEPS+5 μ L 2N NaOH

PH7.4: 2N HClでpH2.0に調整したDPBS

【0484】

インキュベーション:

約3mgの化合物を計量し、500 μ Lのブランクビヒクルを添加し、37 で24時間振とうした。

【0485】

サンプル処理:

インキュベーション後、サンプルを30分間遠心分離し、上清を新しいEPチューブに移し、さらに30分間遠心分離した。

40

50

遠心分離後、サンプルをACN/H₂O(V/V、1:1)で100倍希釈した。

12.5nMから1mMまでの直線的濃度範囲を、ACN/H₂O(V/V、1:1)で構成した。

【0486】

生物学的分析:

全てのサンプルを水と体積比1:1で混合し、4000rpmで5分間遠心分離し、LC-MS/MSによって分析した。

【0487】

分析方法:

クロマトグラフィー条件:

分析カラム: Acquity BEH C18 (1.7 μm; 2.1 × 50mm、Waters)

移動相A: H₂O中0.1%FA

移動相B: CAN/MEOH(9:1、V/V)中0.1%FA

勾配: 以下の表に示す通り。

【0488】

【表20】

時間(h)	流速(mL/分)	A%	B%	曲線(h)
最初	0.5	80	20	最初
1.2	0.5	40	60	6
1.5	0.5	10	90	6
2.0	0.5	80	20	1

【0489】

MS/MSシステム

多重反応モニタリング(MRM)モードを使用した:

【0490】

【表21】

化合物	イオン化モード	MRM
本発明の化合物 P9	ESI、ポジティブ	463.047>307.588

【0491】

(4) 結果:

【0492】

【表22】

化合物番号	pH2.0 PBS 中の最大溶解度 (uM)	pH 6.8 HBSS/HEPES 10mM/BSA 0.1%中の最大溶解度 (uM)	pH 7.4 PBS 中の最大溶解度 (uM)
WO2017/114510A1 の化合物 A65	43.0 ± 2.33	31.7 ± 0.229	11.9 ± 1.36
WO2017/114510A1 の化合物 A107	1011 ± 11.2	4.53 ± 1.13	2.53 ± 0.175
本発明の化合物 P9	2847 ± 62	267 ± 3	544 ± 5.3

【0493】

上記の結果は、調べた3つのpH値で、本発明の化合物P9が、WO2017/114510A1の化合物よりもはるかに高い溶解性を有し、医薬への製剤化に有利であることを示した。

【0494】

効果例VI: 動物モデルにおける薬物動態研究

この実施例では、マウスにおける本発明の化合物P9及びWO2017/114510A1の代表的な化合物の薬物動態パラメーターを決定した。

【0495】

(1) ICRマウスへの単回静脈内(IV)及び経口(PO)投与のためのインビボ薬物動態プロトコール

(1.1) 試験物質の調合

試験物質の調合中の濃度を、純粋な遊離塩基に基づいて算出した。

【0496】

静脈内注射(IV)

試験物質を正確に計量し、指定量の賦形剤(5%DMSO+5%ソルトール+90%生理食塩水)を添加した。完全に溶解した後、静脈内注射用の投与溶液を0.2mg/mLの濃度で得た。

【0497】

強制経口投与(PO)

試験化合物を正確に計量し、指定量の賦形剤(0.4%メチルセルロース(粘度: 400cps))を添加した。十分に混合した後、経口投与用の投与溶液を1mg/mLの濃度で得た。

【0498】

(1.2) 動物の受領及び適応

40匹の雄性SPFグレードICRマウスをShanghai Xipuer-Bikai Laboratory Animal Co., Ltd.から購入し、そのうち30匹の正常な健康ICRマウスが身体検査に合格し、この研究で使用された。動物の体重: 20.12 ~ 25.56g。

【0499】

(1.3) 動物への投与

以下の表に示す通りに、実験を30匹の雄性ICRマウスで実施した。

【0500】

【表23】

群	動物数 M	投与量 mg/kg	投与濃度 mg/mL	投与体積 mL/kg	投与様式
1	15	1	0.2	5	静脈内注射
2	15	10	1	10	強制経口投与*

* 全ての動物は投与前10~14時間絶食させ、投与後2時間給餌した。

【0501】

(1.4) サンプルの採取及び処理

血液を、眼窩により又は二酸化炭素(CO₂)安楽死後の心臓穿刺により採取した。約0.20ミリリットル(mL)の血液を、抗凝固剤としてヘパリンナトリウムを用いて、各サンプルについて採取した。採取後、サンプルを氷上に置いた。

【0502】

静脈内及び経口投与群の採血時点: 下の表に示す通り、投与前並びに投与から5分、15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、及び24時間後。

【0503】

10

20

30

40

50

【表 2 4】

IV&PO	投与前	5分	15分	30分	1h	2h	4h	6h	8h	24h
3匹のマウス	X					X				
3匹のマウス		X					X			
3匹のマウス			X					X		
3匹のマウス				X					X	
3匹のマウス					X					X

10

【0504】

採取したら血液サンプルを氷上に置いた。血漿を遠心分離によって分離した(遠心分離条件: 8000rpm、6分、2~8)。採取した血漿を分析のために-80 で保存した。

【0505】

試験物質の生物学的サンプルをLC-MS/MSによって分析した。使用した分析方法は(1.7)に記載した。サンプルの検出についてのLLOQは1ng/mLであった。標準曲線及び品質管理のためのサンプル分析も、試験物質の検出中に実施した。

20

【0506】

(1.5) 動物の処分

実験の終了後、全ての動物を施設のSOPに従って安楽死させた。

【0507】

(1.6) 薬物動態分析

薬物動態パラメーターを、WinNonlin 7.0を使用して薬物の血中濃度データから算出し、AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}、MRT_{0-∞}、C_{max}、T_{max}、及びT_{1/2}、並びにそれらの平均値及び標準偏差などのパラメーターを提供した。

【0508】

定量下限未満の濃度を有するサンプルの場合、薬物動態パラメーターを算出する場合に、C_{max}の前に採取されたサンプルは、ゼロとして算出され、C_{max}の後の時点で採取されたサンプルは、定量限界未満(BLQ)として算出されるべきである。

30

【0509】

(1.7) 分析方法

a. 装置及び設備

LC-MS/MS

二成分溶媒マネージャー(ACQUITY UPLC Binary Solvent Manager)、サンプルマネージャー(ACQUITY UPLC Autosampler Mod.)、ハイスループットサンプルオーガナイザー(ACQUITY UPLC Sample Organizer)、高温カラムオーブン(ACQUITY UPLC Column Heater HT)を含む、超高速液体クロマトグラフィーシステム(Waters、ACQUITY UPLC)。

40

質量分析計(API 4000、Applied Biosystems)、エレクトロスプレーイオン化源(ESI)、タンデム四重極質量分析計。

【0510】

データ処理システムは、Analystソフトウェア(Applied Biosystems、ソフトウェアバージョン番号1.5.1)であった。

【0511】

微量分析天秤(XP26、METTLER TOLEDO Instruments (Shanghai) Co., Ltd.); ボルテックスオシレーター(SI-A256、Scientific Industries, Inc.); 小型デスクトップ高

50

速冷却遠心分離機(5417R、Eppendorf); 超純水機(Millipore); ピペット(Eppendorf)。

【0512】

試薬

メタノール(Burdick&Jackson、HPLC)、アセトニトリル(Burdick&Jackson、HPLC)、ギ酸(J&K)、超純水。

【0513】

b. LC-MS/MS条件

液体クロマトグラフィー条件は、以下の通りである:

【0514】

【表25】

カラム: ACQUITY UPLC HSS T3 1.8 μm (50 mm \times 2.10 mm)

移動相:

時間(分)	A (%)	B (%)
0.00	80	20
0.40	10	90
0.80	10	90
0.81	80	20
1.20	80	20

A: 0.1%ギ酸水溶液 B: メタノール中 0.1%ギ酸

カラム温度: 40°C

オートサンプラー温度: 4°C

流速: 500 $\mu\text{L}/\text{分}$

注入体積: 1 μL

【0515】

質量分析条件は、以下の通りである:

【0516】

【表26】

スキャンモード: 陽イオン多重反応モニタリングモード

イオン源: ESI 源

スプレーモード: エレクトロスプレー

Q1 分解能: ユニット

Q3 分解能: ユニット

スプレーガス(ガス 1): 65 psi

ヒーターガス(ガス 2): 65 psi

カーテンガス(CUR): 35 psi

コリジョンガス(CAD): 10

イオン源電圧(IS): 5500 v

イオン源温度(TEM): 550°C

【0517】

c. 標準曲線用サンプル及び品質管理用サンプルの調合

一定量の試験物質を計量し、メタノールを添加してそれを完全に溶解させ、569,000ng/mLの濃度を有する保存溶液を調製した。一定量の保存溶液を取り、メタノールで希釈して、200,000ng/mLの濃度を有する作業溶液とした。200,000ng/mLの標準溶液を1:39の比でブランク血漿に添加して、5000ng/mLの濃度を有する標準曲線用サンプルを調製した。5000ng/mLの標準曲線サンプルをブランク血漿で連続的に希釈して、1000、500、100、50、10、5、1ng/mLの標準曲線サンプル、及び800、200、2.5ng/mLの品質管理サンプルを得た。具体的な調合プロセスを表Iに示した。

【0518】

【表 27】

表 I 標準曲線及び QC のためのサンプルの調合

標準サンプル	得られたサンプル	得られた濃度 (ng/mL)	得られた体積 (μL)	ビヒクルの体積 (μL)	最終体積 (μL)	最終濃度 (ng/mL)
STD-PRE	NA	200,000	20	780	800	5000
STD-7	STD-PRE	5000	100	400	500	1000
STD-6	STD-7	1000	200	200	400	500
STD-5	STD-6	500	100	400	500	100
STD-4	STD-5	100	200	200	400	50
STD-3	STD-4	50	100	400	500	10
STD-2	STD-3	10	200	200	400	5
STD-1	STD-2	5	100	400	500	1
DQC	STD-PRE	5000	5	45	50	500
QCH	STD-PRE	5000	80	420	500	800
QCM	QCH	800	100	300	400	200
QCL	STD-2	5	100	100	200	2.5

10

20

【0519】

内部標準の作業溶液: 767,000ng/mLの濃度を有する一定量のトルブタミド保存溶液をメスフラスコにピペットで入れ、メタノールで体積を調整し、よく混合して内部標準の作業溶液を得た。

【0520】

d. 血漿サンプルの処理

50 μLのサンプル(標準曲線用サンプル/品質管理用サンプル/生物学的サンプル)を1.5 mLの遠心分離チューブに取り、250 μLの内部標準溶液を添加し(ブランク対照については、内部標準の代わりに、同じ体積のメタノールを添加し)、ボルテックスによってよく混合した。混合物を14000rpmで5分間遠心分離した。200 μLの上清を取り、LC-MS/MS分析用の対応する96ウェルサンプルプレートに添加した。

30

【0521】

(2)結果

WO2017/114510A1の代表的な化合物及び本発明の化合物P9の薬物動態データを、以下の通り比較した。

【0522】

40

50

【表 2 8】

化合物	薬物動態パラメーター
WO2017/114510A1 の化合物 A1	nAUC _{0-t} /(ng·h/ mL, po): 145.0 CL _z /(L/hr/kg): 4.81 F/(%, po): 70.07
WO2017/114510A1 の化合物 A35	nAUC _{0-t} /(ng·h/ mL, po): 66.97 CL _z /(L/hr/kg): 4.69 F/(%, po): 32.07
WO2017/114510A1 の化合物 A179	nAUC _{0-t} /(ng·h/ mL, po): 0.00 CL _z /(L/hr/kg): 60.11 F/(%, po): 0.00
WO2017/114510A1 の化合物 A114	nAUC _{0-t} /(ng·h/ mL, po): 180.44 CL _z /(L/hr/kg): 2.61 F/(%, po): 49.46
本発明の化合物 P9	nAUC _{0-t} /(ng·h/ mL, po): 1696.3 CL _z /(L/hr/kg): 0.36 F/(%, po): 60.55

10

20

【0523】

これらのマウスにおけるインビボ薬物動態パラメーターの測定結果から、本発明の化合物P9は、WO2017/114510A1の化合物と比較して、著しく大きい曲線下面積(AUC)、低いインビボクリアランス(CL_z)、及びマウスにおける良好なバイオアベイラビリティを有することが分かった。したがって、この化合物は、経口投与後のより良好な吸収及びより良好な薬物可能性(druggability)を有することが期待される。

【0524】

調合例I

一定量の化合物P9を正確に計量し、5%DMSO+5%ソルトール+90%生理食塩水又は同様のものを添加して完全にそれを溶解させ、0.2mg/mLの濃度を有する投与溶液を得て、これを静脈内注射投与のために滅菌ろ過した。

30

【0525】

調合例II

一定量の化合物P9を正確に計量し、0.4%メチルセルロース(粘度: 400cps)を最終体積まで添加した。十分に混合した後、経口投与用の投与溶液を1mg/mLの濃度で得た。

【0526】

本開示で言及される全ての文書は、あたかもそれらが個別に列挙されているかのように、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。本開示に基づいて、本発明に対する様々な変更又は改変が当業者には明らかであり、これらの同等の形態もまた、本出願に添付された特許請求の範囲によって定義される範囲内にあることに留意されたい。

40

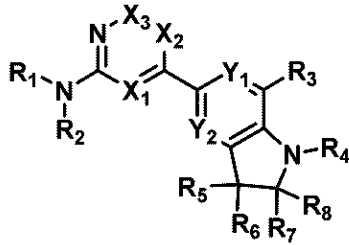
(付記)

(付記1)

式(I)

50

【化 1 1 5】



(I)

[式中、

X₁は、CR_{9a}及びNからなる群から選択され;

X₂は、CR_{9b}及びNからなる群から選択され;

X₃は、CR_{9c}及びNからなる群から選択され; 及びX₁、X₂及びX₃の最大で1つは、Nであり; Y₁及びY₂は、それぞれ独立して、CR_{9'}及びNからなる群から選択され;

R_{9a}、R_{9b}及びR_{9c}は、それぞれ独立して、H、D、ハロ、-OH、シアノ、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているアルコキシル、任意選択で置換されているアルキルカルボニル、任意選択で置換されているアルコキシルカルボニル、任意選択で置換されているシクロアルキル、アミノ、任意選択で置換されているモノ-若しくはジ-(アルキル)アミノ並びに-CONR_aR_bからなる群から選択され;

R_{9'}は、H、D、ハロ、-OH、シアノ、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているアルコキシル、任意選択で置換されているアルキルカルボニル、任意選択で置換されているアルコキシルカルボニル、任意選択で置換されているシクロアルキル、アミノ、任意選択で置換されているモノ-若しくはジ-(アルキル)アミノ並びにCONR_aR_bからなる群から選択され;

R₁は、H及びDからなる群から選択され;

R₂は、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているヘテロシクリル、任意選択で置換されているアリール、及び任意選択で置換されているヘテロアリールからなる群から選択され、又はR₂は、X₁と一緒に、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し;

R₃は、ハロ及び任意選択で置換されているアルキルからなる群から選択され;

R₄は、H、D、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているアルコキシル、-CO(CR₁₀R₁₁)_mR₁₂、-SO₂(CR₁₀R₁₁)_mR₁₂、-CONR₁₃(CR₁₀R₁₁)_mR₁₂、-COO(CR₁₀R₁₁)_mR₁₂、-CR₁₃R_{13'}(CR₁₀R₁₁)_mR₁₂及びC₁₋₈アルキルカルボニル-からなる群から選択され; mは、0、1、2又は3であり、及び

R₁₀及びR₁₁は、それぞれ独立して、H、D、ハロ、任意選択で置換されているアルキル、及び任意選択で置換されているアルコキシルからなる群から選択され; 又はR₁₀及びR₁₁は、一緒になって、任意選択で置換されているシクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルを形成し; 及び

R₁₂は、それぞれ独立して、H、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているヘテロシクリル、任意選択で置換されているアリール、及び任意選択で置換されているヘテロアリールからなる群から選択され; 及び

R₁₃及びR_{13'}は、それぞれ独立して、H及び任意選択で置換されているアルキルからなる群から選択され; 又はR₁₃及びR_{13'}は、隣接する炭素と一緒に、任意選択で置換されているシクロアルキル、シクロアルケニル及びヘテロシクリルを形成し;

R₅、R₆、R₇及びR₈は、それぞれ独立して、-H、-D、ハロ、-OH、アミノ、シアノ、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているアルコキシル、-(CH₂)₀₋₃CONR_aR_b、-(CH₂)₀₋₃COOH、任意選択で置換されているシクロアルキル、及び任意選択で置換されているヘテロシクリルからなる群から選択され; 又はR₅、R₆、R₇及びR₈の任

10

20

30

40

50

意の2つは、隣接する炭素と一緒に、任意選択で置換されているシクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルを形成し；及び

R_a 及び R_b は、それぞれ独立して、H、D及び任意選択で置換されているアルキルからなる群から選択され；

任意選択の置換基は、独立して、重水素(D)、ハロ、-OH、メルカプト、シアノ、-CD₃、-C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、3~8員のシクロアルキル、アリール、3~8員のヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール-C₁-C₆アルキル-、ヘテロアリール-C₁-C₆アルキル-、C₁-C₆ハロアルキル-、-OC₁-C₆アルキル、-OC₂-C₆アルケニル、-OC₁-C₆アルキルフェニル、-C₁-C₆アルキル-OH、-C₁-C₆アルキル-SH、-C₁-C₆アルキル-O-C₁-C₆アルキル、-OC₁-C₆ハロアルキル、-NH₂、-C₁-C₆アルキル-NH₂、-N(C₁-C₆アルキル)₂、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₆アルキルフェニル)、-NH(C₁-C₆アルキルフェニル)、ニトロ、-C(O)-OH、-C(O)OC₁-C₆アルキル、-CONR_iR_{ii} (式中、R_i及びR_{ii}は、それぞれ独立して、H、D及びC₁-C₆アルキルから選択される)、-NH C(O)(C₁-C₆アルキル)、-NHC(O)(フェニル)、-N(C₁-C₆アルキル)C(O)(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)C(O)(フェニル)、-C(O)C₁-C₆アルキル、-C(O)-5~7員のヘテロアリール、-C(O)C₁-C₆アルキルフェニル、-C(O)C₁-C₆ハロアルキル、-OC(O)C₁-C₆アルキル、-S(O)₂-C₁-C₆アルキル、-S(O)-C₁-C₆アルキル、-S(O)₂-フェニル、-S(O)₂-C₁-C₆ハロアルキル、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH(C₁-C₆アルキル)、-S(O)₂NH(フェニル)、-NHS(O)₂(C₁-C₆アルキル)、-NHS(O)₂(フェニル)、及び-NHS(O)₂(C₁-C₆ハロアルキル)からなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、フェニル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールのそれぞれは、ハロ、-OH、-NH₂、シクロアルキル、3~8員のヘテロシクリル、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル-、-OC₁-C₄アルキル、-C₁-C₄アルキル-OH、-C₁-C₄アルキル-O-C₁-C₄アルキル、-OC₁-C₄ハロアルキル、シアノ、ニトロ、-C(O)-OH、-C(O)OC₁-C₆アルキル、-CON(C₁-C₆アルキル)₂、-CONH(C₁-C₆アルキル)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)C(O)(C₁-C₆アルキル)、-SO₂(C₁-C₆アルキル)、-SO₂(フェニル)、-SO₂(C₁-C₆ハロアルキル)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₆アルキル)、-SO₂NH(フェニル)、-NHSO₂(C₁-C₆アルキル)、-NHSO₂(フェニル)及び-NHSO₂(C₁-C₆ハロアルキル)からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意選択でさらに置換され、

ただし、化合物は、2-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(7-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-5-(2-(イソプロピルアミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-1-イル)エタン-1-オンではない]

の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

(付記2)

X₁は、CR_{9a}及びNからなる群から選択され；

X₂は、CR_{9b}及びNからなる群から選択され；

X₃は、CR_{9c}及びNからなる群から選択され；及びX₁、X₂及びX₃の最大で1つは、Nであり；Y₁及びY₂は、それぞれ独立して、CR_{9'}及びNからなる群から選択され；

R_{9a}、R_{9b}及びR_{9c}は、それぞれ独立して、H、D、ハロ、-OH、シアノ、任意選択で置換されているC₁₋₃アルキル、任意選択で置換されているC₁₋₃アルコキシル、任意選択で置換されているC₁₋₃アルキルカルボニル、任意選択で置換されているC₁₋₃アルコキシルカルボニル、任意選択で置換されているC₃₋₈シクロアルキル、アミノ、任意選択で置換されているモノ-若しくはジ-(C₁₋₃アルキル)アミノ、及び-CONR_aR_bからなる群から選択され；

R_{9'}は、H、D、ハロ、-OH、シアノ、任意選択で置換されているC₁₋₃アルキル、任意選択で置換されているC₁₋₃アルコキシル、任意選択で置換されているC₁₋₃アルキルカルボニル、任意選択で置換されているC₁₋₃アルコキシルカルボニル、任意選択で置換されているC₃₋₈シクロアルキル、アミノ、任意選択で置換されているモノ-若しくはジ-(C₁₋₃アルキル)アミノ、及びCONR_aR_bからなる群から選択され；

R₁は、H及びDからなる群から選択され；

R₂は、任意選択で置換されているC₁₋₈アルキル、任意選択で置換されているC₃₋₈シクロアルキル、任意選択で置換されている3~8員のヘテロシクリル、任意選択で置換されている6~12員のアリール、及び任意選択で置換されている5~12員のヘテロアリール、例えば、5~7員のヘテロアリールからなる群から選択され、又はR₂は、X₁と一緒にあって、任意選択で置換されている3~8員のヘテロシクリルを形成し；

R₃は、ハロ、並びにD及びハロからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基により任意選択で置換されているC₁₋₈アルキルからなる群から選択され；

R₄は、H、D、任意選択で置換されているC₁₋₈アルキル、任意選択で置換されているC₁₋₈アルコキシル、-CO(CR₁₀R₁₁)_mR₁₂、-SO₂(CR₁₀R₁₁)_mR₁₂、-CONR₁₃(CR₁₀R₁₁)_mR₁₂、-COO(CR₁₀R₁₁)_mR₁₂、-CR₁₃R_{13'}(CR₁₀R₁₁)_mR₁₂及びC₁₋₈アルキルカルボニルからなる群から選択され；mは、0、1、2又は3であり、及び

10

R₁₀及びR₁₁は、それぞれ独立して、H、D、ハロ、任意選択で置換されているC₁₋₈アルキル、及び任意選択で置換されているC₁₋₈アルコキシルからなる群から選択され、又はR₁₀及びR₁₁は、一緒にあって、任意選択で置換されているシクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルを形成し；及び

R₁₂は、それぞれ独立して、H、任意選択で置換されているC₁₋₃アルキル、任意選択で置換されているC₃₋₈シクロアルキル、任意選択で置換されている3~8員のヘテロシクリル、任意選択で置換されている6~12員のアリール、及び任意選択で置換されている5~12員のヘテロアリール、例えば、5~7員のヘテロアリールからなる群から選択され；及び

R₁₃及びR_{13'}は、それぞれ独立して、H及び任意選択で置換されているC₁₋₃アルキルからなる群から選択され；又はR₁₃及びR_{13'}は、隣接する炭素と一緒にあって、任意選択で置換されているC₃₋₈シクロアルキル、C₄₋₈シクロアルケニル及びC₅₋₈ヘテロシクリルを形成し；

20

R₅、R₆、R₇及びR₈は、それぞれ独立して、-H、-D、ハロ、-OH、アミノ、シアノ、任意選択で置換されているC₁₋₃アルキル、任意選択で置換されているC₁₋₃アルコキシル、-(CH₂)₀₋₃CONR_aR_b、-(CH₂)₀₋₃COOH、任意選択で置換されているC₃₋₈シクロアルキル、及び任意選択で置換されている3~8員のヘテロシクリルからなる群から選択され；又はR₅、R₆、R₇及びR₈の任意の2つは、隣接する炭素と一緒にあって、任意選択で置換されているシクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルを形成し；及び

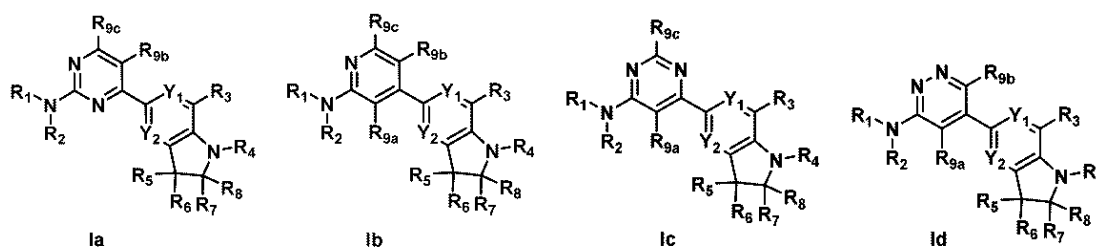
30

R_a及びR_bは、それぞれ独立して、H、D及び任意選択で置換されているC₁₋₃アルキルからなる群から選択されることを特徴とする、付記1に記載の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

(付記3)

化合物が、式Ia、Ib、Ic又はId:

【化116】



40

[R_{9a}、R_{9b}及びR_{9c}は、それぞれ独立して、H、D、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃ハロアルキル、C₁₋₃アルコキシル、-OH、シアノ、ハロ、アミノ、モノ-若しくはジ-(C₁₋₃アルキル)アミノ、C₁₋₃アルキルカルボニル、C₁₋₃アルコキシルカルボニル及びC₃₋₈シクロアルキルからなる群から選択され；好ましくは、R_{9a}、R_{9b}及びR_{9c}は、それぞれ独立して、H、D及びC₁₋₃アルキルからなる群から選択され；より好ましくは、R_{9a}、R_{9b}及びR_{9c}は、それぞれ独

50

立して、H及びDからなる群から選択され；及び

他の可変要素は、付記 1 又は 2 に定義される通りである]

によって表されることを特徴とする、付記 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

(付記 4)

Y_1 は、 $CR_{9'}$ であり、 Y_2 は、 $CR_{9'}$ であり、及び $R_{9'}$ は、H、D、ハロ及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択され；より好ましくは、 Y_1 は、 $CR_{9'}$ であり、 Y_2 は、 $CR_{9'}$ であり、及び $R_{9'}$ は、H、D、F又はメチルであり；

又は

Y_1 は、 $CR_{9'}$ であり、 Y_2 は、Nであり、及び $R_{9'}$ は、H、D、ハロ及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択され；より好ましくは、 Y_1 は、 $CR_{9'}$ であり、 Y_2 は、Nであり、及び $R_{9'}$ は、H、D、F又はメチルであり；

又は

Y_1 は、Nであり、 Y_2 は、 $CR_{9'}$ であり、及び $R_{9'}$ は、H、D、ハロ及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択され；より好ましくは、 Y_1 は、Nであり、 Y_2 は、 $CR_{9'}$ であり、及び $R_{9'}$ は、H、D、F又はメチルであり；

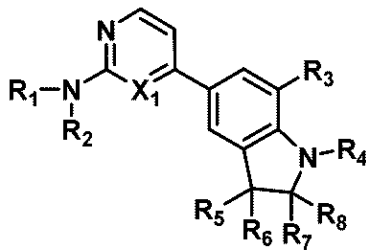
又は

Y_1 は、Nであり、及び Y_2 は、Nであることを特徴とする、付記 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

(付記 5)

化合物が、式Ie:

【化 1 1 7】



Ie

[式中、可変要素は、付記 1 に定義される通りである]

によって表されることを特徴とする、付記 1 に記載の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

(付記 6)

X_1 は、 CR_{9a} 及びNからなる群から選択され、 R_{9a} は、H、D、ハロ、-OH、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシル、 C_{1-3} アルキルカルボニル、 C_{1-3} アルコキシルカルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アミノ、並びにモノ-若しくはジ-(C_{1-3} アルキル)アミノからなる群から選択され；好ましくは、 X_1 は、 CR_{9a} 及びNからなる群から選択され、 R_{9a} は、H、D及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択され；より好ましくは、 X_1 は、CH、CD及びNからなる群から選択されることを特徴とする、付記 1、2 及び 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

(付記 7)

R_2 は、任意選択で置換されている C_{1-6} アルキル、任意選択で置換されている C_{3-8} シクロアルキル、任意選択で置換されている3~8員のヘテロシクリル、及び任意選択で置換されている5~12員のヘテロアリール、例えば、5~7員のヘテロアリールからなる群から選

10

20

30

40

50

択され、任意選択の置換基は、D、ハロ、ヒドロキシル、 $-CD_3$ 、 C_{1-6} アルキル及びヒドロキシル C_{1-6} アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基であり、好ましくは、D、ハロ、ヒドロキシル、 $-CD_3$ 、 $-CH_3$ 及び $-CH_2OH$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基であり；

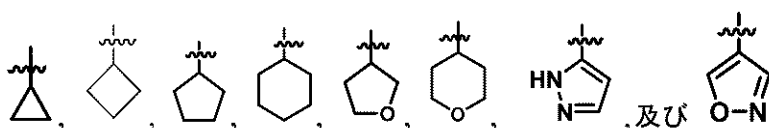
又は

R_2 は、1つ以上のヒドロキシルにより任意選択で置換されている C_{1-6} アルキル、1つ以上のヒドロキシルにより任意選択で置換されている C_{3-8} シクロアルキル、3～8員のヘテロシクリル、並びに $-CD_3$ 、 C_{1-6} アルキル及びヒドロキシル C_{1-6} アルキルから選択される1つ以上の置換基により任意選択で置換されている5～12員のヘテロアリール、例えば、5～7員のヘテロアリールからなる群から選択され；

又は

R_2 は、D、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキル、 $-CD_3$ 及びヒドロキシル C_{1-4} アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基により、好ましくは、D、ハロ、ヒドロキシル、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 及び $-CH_2OH$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基により任意選択で置換されている、 C_{1-4} アルキル、

【化118】

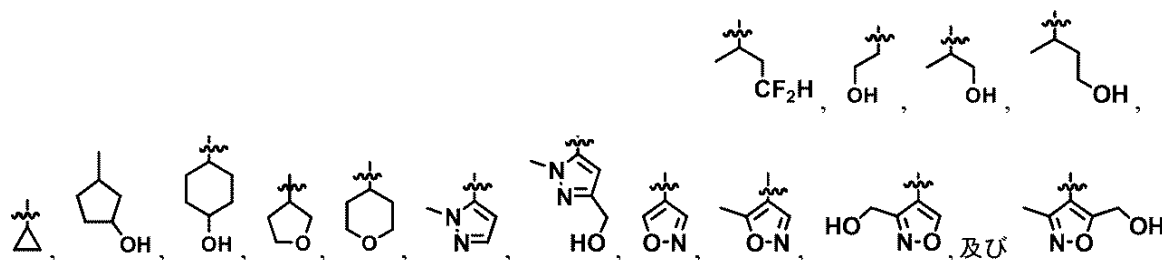


からなる群から選択され；

又は

R_2 は、イソプロピル、

【化119】

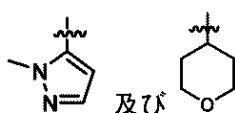


からなる群から選択され；

又は

R_2 は、

【化120】

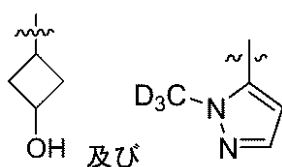


からなる群から選択され；

又は

R_2 は、

【化121】



10

20

30

40

50

からなる群から選択されることを特徴とする、付記 1 及び 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

(付記 8)

R₃は、ハロ、並びにD及びハロからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基により任意選択で置換されているC₁₋₆アルキルからなる群から選択され;又はR₃は、ハロ、並びにD及びハロからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基により任意選択で置換されているC₁₋₃アルキルからなる群から選択され;又はR₃は、ハロ及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択され;又はR₃は、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₃、-CF₃、-CHF₂、CF₃CH₂-、及びCD₃-からなる群から選択され;又はR₃は、フルオロ、クロロ、及び-CH₃からなる群から選択され;又はR₃は、フルオロであることを特徴とする、付記 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

10

(付記 9)

R₄は、-CO(CR₁₀R₁₁)_mR₁₂及び-CR₁₃R_{13'}(CR₁₀R₁₁)_mR₁₂からなる群から選択され; mは、0、1、2又は3であり、及び

R₁₀及びR₁₁は、それぞれ独立して、H、D、及びヒドロキシルにより任意選択で置換されているC₁₋₄アルキルからなる群から選択され;

R₁₂は、それぞれ独立して、任意選択で置換されている6~12員のアリール、及び任意選択で置換されている5~12員のヘテロアリール、例えば、5~7員のヘテロアリールからなる群から選択され;

20

R₁₃及びR_{13'}は、それぞれ独立して、H、C₁₋₃アルキル及びC₁₋₃ハロアルキルからなる群から選択されることを特徴とする、付記 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

(付記 10)

R₁₂は、それぞれ独立して、任意選択で置換されている6~12員のアリール、及び任意選択で置換されている5~12員のヘテロアリール、例えば、5~7員のヘテロアリールからなる群から選択され、任意選択の置換基は、D、ハロ、C₁₋₄アルキル、シアノ、及びC₃₋₈ヘテロシクリル-(CH₂)₀₋₄-(例えば、モルホリニル、例えば、モルホリノ、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、例えば、テトラヒドロピラン-4-イル、モルホリニルメチル、例えば、モルホリノメチル、又はピペラジニルメチル)からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基であり;

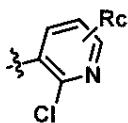
30

又はR₁₂は、任意選択で置換されているフェニル及び任意選択で置換されているピリジニル、例えば、ピリジン-3-イルからなる群から選択され、任意選択の置換基は、D、ハロ、C₁₋₄アルキル(例えば、メチル又はエチル)、シアノ、及びC₃₋₈ヘテロシクリル-(CH₂)₀₋₄-(例えば、モルホリニル、例えば、モルホリノ、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、例えば、テトラヒドロピラン-4-イル、モルホリニルメチル、例えば、モルホリノメチル、又はピペラジニルメチル)からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基であり;

40

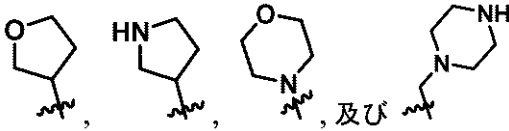
又はR₁₂は、

【化 1 2 2】



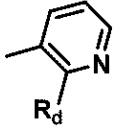
[式中、Rcは、ハロ、例えば、フルオロ又はクロロ、C₁₋₄アルキル、例えば、メチル、

【化 1 2 3】



からなる群から選択される];

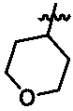
【化 1 2 4】



10

[式中、R_dは、H、C₁-4アルキル、例えば、メチル又はエチル、及び

【化 1 2 5】



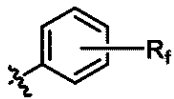
からなる群から選択される];

20

【化 1 2 6】

[式中、R_eは、ハロ、例えば、フルオロ及びクロロからなる群から選択され、及びpは、1又は2である]; 及び

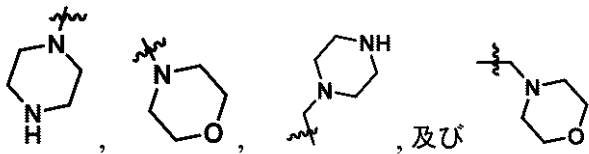
【化 1 2 7】



30

[式中、R_fは、

【化 1 2 8】



からなる群から選択される]

40

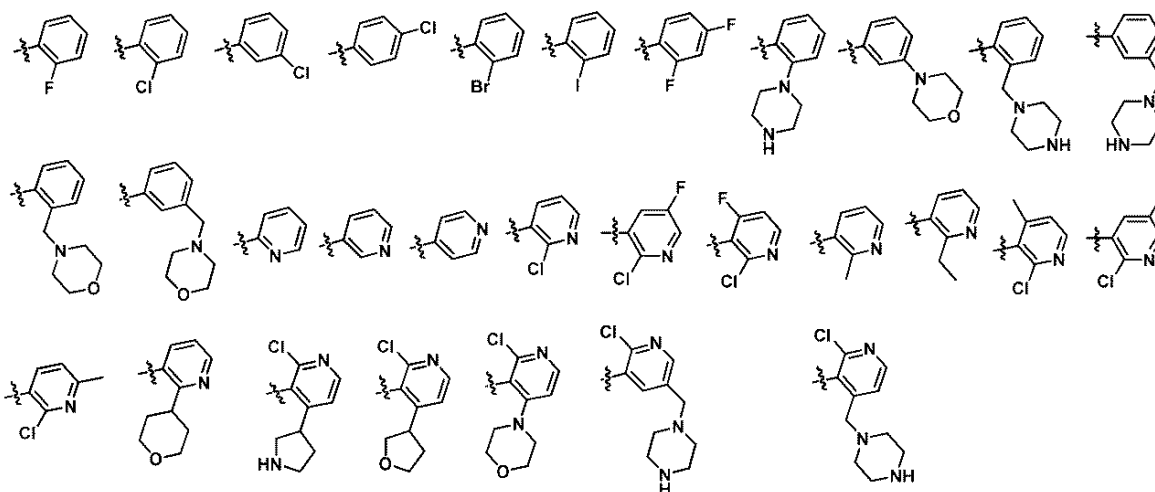
からなる群から選択されることを特徴とする、付記9に記載の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

(付記 1 1)

R₄は、-CO(CR₁₀R₁₁)_mR₁₂からなる群から選択され、mは、0、1、2又は3であり、及びR₁₀及びR₁₁は、それぞれ独立して、Hからなる群から選択され; 及びR₁₂は、

50

【化 1 2 9】



10

からなる群から選択されることを特徴とする、付記 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

(付記 1 2)

R₄は、-CO(CR₁₀R₁₁)_mR₁₂からなる群から選択され、mは、0、1、2又は3であり、及びR₁₀及びR₁₁は、それぞれ独立して、Hからなる群から選択され; R₁₂は、2-シアノフェニル、5-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-3-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3-クロロピリジン-2-イル、6-クロロピリジン-2-イル、3-クロロピリジン-4-イル、又は4-クロロピリジン-3-イルからなる群から選択されることを特徴とする、付記 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

20

(付記 1 3)

R₅、R₆、R₇及びR₈は、それぞれ独立して、-H、-D、ハロ、-OH、アミノ、シアノ、任意選択で置換されているC₁₋₆アルキル、任意選択で置換されているC₁₋₆アルコキシル、-(CH₂)₀₋₃CONR_aR_b、-(CH₂)₀₋₃COOH、任意選択で置換されているC₃₋₈シクロアルキル、及び任意選択で置換されている3~8員のヘテロシクリルからなる群から選択され、任意選択の置換基は、D、-OH、-OC₁₋₆アルキル及びNH₂からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基であり、及びR_a及びR_bは、それぞれ独立して、H、D及びC₁₋₃アルキルからなる群から選択され;

30

又はR₅、R₆、R₇及びR₈は、それぞれ独立して、H、並びにヒドロキシル若しくは-OC₁₋₆アルキルにより任意選択で置換されているC₁₋₆アルキルからなる群から選択され;

又はR₅及びR₆は、それぞれ独立して、H及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択され; 及びR₇及びR₈は、それぞれ独立して、H、並びにヒドロキシル若しくは-OC₁₋₆アルキルにより任意選択で置換されているC₁₋₆アルキルからなる群から選択され;

40

又はR₅、R₆、R₇及びR₈は、それぞれ独立して、-H、-CH₃及び-CH₂OHからなる群から選択され;

又はR₅、R₆及びR₇は、Hであり、及びR₈は、H、-CH₃又は-CH₂OHであることを特徴とする、付記 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

(付記 1 4)

実施例 P1 ~ P20、P23 ~ P25、P28 ~ 51、P53 ~ P64 からなる群から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(付記 1 5)

50

医薬として使用するための、付記 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(付記 16)

付記 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、並びに任意選択で薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

(付記 17)

ERKキナーゼに関連する疾患の予防及び/又は治療のための医薬の製造における、付記 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩の使用、又は ERKキナーゼ阻害剤としての製品として使用するための、付記 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩の使用。

10

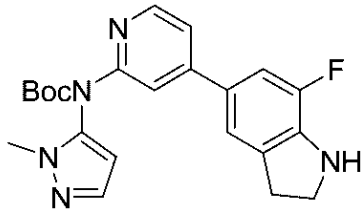
(付記 18)

有効量の、付記 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、ERKキナーゼと接触させ、それにより、ERKキナーゼを阻害することを含む、ERKキナーゼ活性を阻害する非治療的方法。

(付記 19)

式

【化 130】



20

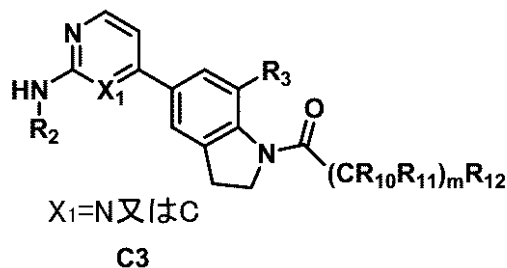
によって表される化合物 t-ブチル(4-(7-フルオロインドリン-5-イル)ピリジン-2-イル)(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバメート、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、若しくは薬学的に許容される塩。

(付記 20)

付記 1 に記載の式(I)の化合物、又はその立体異性体、ラセミ体、幾何異性体、互変異性体、プロドラッグ、水和物、溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩を調製する方法であって、式(I)の前記化合物は、式C3:

30

【化 131】



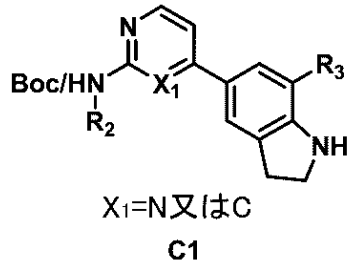
40

[式中、 X_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 及び m は、付記 1 に定義される通りである]の化合物であり、該方法は、以下のステップ:

(a) 式C1

50

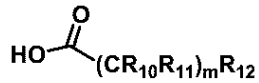
【化 1 3 2】



の化合物、及び化合物

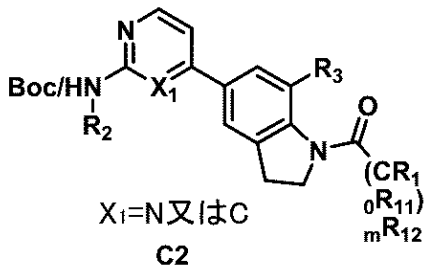
10

【化 1 3 3】



を、アミドカップリング反応に供して、式C2

【化 1 3 4】

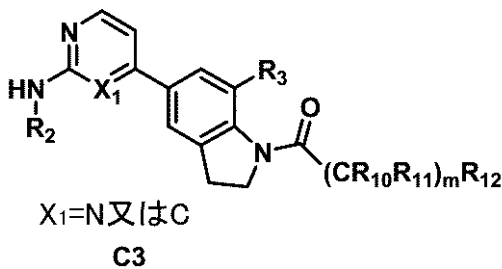


20

の化合物を得るステップ; 及び

(b) C2の化合物がBoc保護されている場合、それを脱保護して、式C3

【化 1 3 5】



30

の化合物を得るステップを含む、方法。

(付記 2 1)

40

アミドカップリング反応が、不活性溶媒中の縮合剤及び塩基の存在下で実施される、付記 2 0 に記載の方法。

(付記 2 2)

脱保護が、不活性溶媒中の酸の存在下で実施される、付記 2 0 に記載の方法。

(付記 2 3)

不活性溶媒が、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、N-メチル-2-ピロリドン、又はそれらの組み合わせからなる群から選択される、付記 2 1 又は 2 2 に記載の方法。

(付記 2 4)

50

縮合剤が、1-ヒドロキシルベンゾトリアゾール(HOBT)、1-ヒドロキシル-7-アゾベンゾトリアゾール(HOAT)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)、1,1-カルボニルジイミダゾール(CDI)、1-プロピルホスホン酸無水物(T₃P)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDC・HCl)、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、無水酢酸、塩化アセチル、塩化オキサリル、O-(7-アゾベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)、及びO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)からなる群から選択される1つ以上である、付記21に記載の方法。

10

(付記25)

塩基が、トリエチルアミン、DIPEA、ピリジン、2,4-ジメチルピリジン、NaOH、KOH、LiOH、Na₂CO₃、K₂CO₃、NaHCO₃、Cs₂CO₃、Na₃PO₄、又はK₃PO₄からなる群から選択される1つ以上である、付記21に記載の方法。

(付記26)

アミドカップリング反応が、室温から還流までの温度で0.5~24時間実施される、付記20に記載の方法。

(付記27)

酸が、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、ギ酸、及びリン酸からなる群から選択される1つ以上である、付記22に記載の方法。

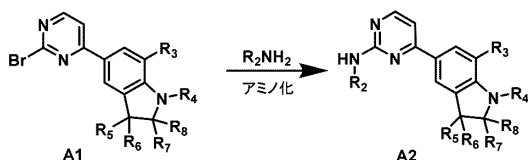
20

(付記28)

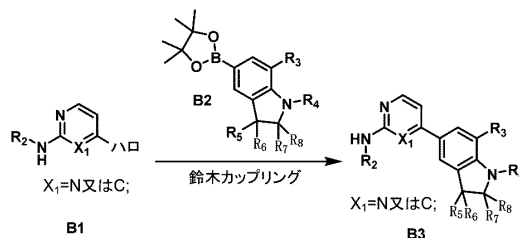
脱保護が、-10 ~ 80 の温度で0.5~24時間実施される、付記20に記載の方法。

【図面】

【図1】



【図2】



30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/4439(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, チャイナ (シャンハイ) パイロット フリー トレード
ゾーン, ニュートン ロード, ナンバー 4 2 1, ビルディング 6, セクション 1 0 3, ルーム
2 0 8

(72)発明者

ゲン, メイユ

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, プドン, ツァンジャン, ズチョンジー ロード 5 5 5

(72)発明者

ファン, イン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, チャイナ (シャンハイ) パイロット フリー トレード
ゾーン, ニュートン ロード, ナンバー 4 2 1, ビルディング 6, セクション 1 0 3, ルーム
2 0 8

(72)発明者

ディン, ジアン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, プドン, ツァンジャン, ズチョンジー ロード 5 5 5

(72)発明者

ツァン, チオン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, チャイナ (シャンハイ) パイロット フリー トレード
ゾーン, ニュートン ロード, ナンバー 4 2 1, ビルディング 6, セクション 1 0 3, ルーム
2 0 8

(72)発明者

ファン, ミン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, プドン, ツァンジャン, ズチョンジー ロード 5 5 5

(72)発明者

タン, シュアイ

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, プドン, ツァンジャン, ズチョンジー ロード 5 5 5

(72)発明者

シェン, ニン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, プドン, ツァンジャン, ズチョンジー ロード 5 5 5

(72)発明者

チェン, イ

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, プドン, ツァンジャン, ズチョンジー ロード 5 5 5

審査官 中島 芳人

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 7 / 1 1 4 5 1 0 (W O , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)