

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6509838号
(P6509838)

(45) 発行日 令和1年5月8日(2019.5.8)

(24) 登録日 平成31年4月12日(2019.4.12)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 D 209/08 (2006.01) C O 7 D 209/08
C O 7 D 209/10 (2006.01) C O 7 D 209/10
C O 7 D 209/14 (2006.01) C O 7 D 209/14
C O 7 D 209/18 (2006.01) C O 7 D 209/18
C O 7 D 401/04 (2006.01) C O 7 D 401/04

請求項の数 12 (全 504 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-524175 (P2016-524175)	(73) 特許権者	512212195 アッヴィ・インコーポレイテッド アメリカ合衆国、イリノイ・60064、 ノース・シカゴ、ノース・ワウキガン・ロ ード・1
(86) (22) 出願日	平成26年6月26日(2014.6.26)	(74) 代理人	110001173 特許業務法人川口国際特許事務所
(65) 公表番号	特表2016-523911 (P2016-523911A)	(72) 発明者	ボナファー、ドミニク アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02 152、ウインスロップ、ハイランド・ア ベニュー・79、アパートメント・1
(43) 公表日	平成28年8月12日(2016.8.12)	(72) 発明者	デイビス、ヘザー・エム アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01 540、オックスフォード、ロベット・ロ ード・19
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/044247		
(87) 国際公開番号	W02014/210255		
(87) 国際公開日	平成26年12月31日(2014.12.31)		
審査請求日	平成29年6月23日(2017.6.23)		
(31) 優先権主張番号	61/839,729		
(32) 優先日	平成25年6月26日(2013.6.26)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/897,577		
(32) 優先日	平成25年10月30日(2013.10.30)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

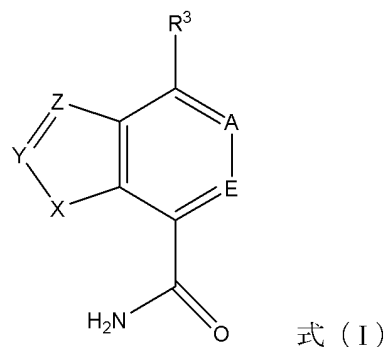
(54) 【発明の名称】 BTK阻害薬としての一級カルボキサミド類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(I)の化合物または該化合物の医薬として許容される塩。

【化1】



[式中、

XはNR²であり、R²はHであり；

YはCR¹であり、YのR¹がH、置換されていても良いエチニル、置換されていても良いエチル、置換されていても良いメチル、置換されていても良い2,3-ジヒドロベンゾフラニル、置換されていても良い1,4-ジオキサニル、置換されていても良い3,4

- ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジニル、置換されていても良い 6 , 7
 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジニル、置換されていても
 良いクロマニル、置換されていても良いシクロヘキセニル、置換されていても良いシクロ
 プロピル、置換されていても良いテトラヒドロフラニル、置換されていても良いイソクロ
 マニル、置換されていても良い 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリニル、置換さ
 れられていても良いイソオキサゾリル、置換されていても良いモルホリニル、置換されてい
 ても良いオキセタニル、置換されていても良いフェニル、置換されていても良いピペリジ
 ニル、置換されていても良いピペラジニル、置換されていても良い 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H
 - ピラニル、置換されていても良いピラノ [4 , 3 - b] ピリジニル、置換されていても
 良いピラゾリル、置換されていても良いピリジニル、置換されていても良い 3 H - ピリジ
 ン - 1 - オン、置換されていても良い 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジニル、置換さ
 れられていても良いピリミジニル、置換されていても良いピロリジニル、置換されていても良
 い 2 , 5 - ジヒドロピロリル、置換されていても良いテトラヒドロピラニル、または置換
 されていても良いテトラヒドロ - 2 H - チオピラニルであり；

Y の R¹ は、ハロゲン、CN、=O、(C₁ - C₄) アルキル、(C₂ - C₄) アルケ
 ニル、-CH₂NH₂、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH(OH)CH₂CH₃、-C
 H₂CH(OH)CH₂OH、-CH₂CH₂OCH₂CH₃、-CH₂C(OH)(C
 H₃)₂、-CH₂NHC(O)(C₁ - C₄) アルキル、-CH₂NHC(O)CH₂
 C1、-CH₂NHC(O)CH₂CN、-CH₂NHC(O)CH₂CH₂N(CH₃
)₂、-CH₂NHC(O)C(=CH₂)CH₃、-CH₂NHC(O)(C₂ - C₄
) アルキニル、-CH₂NHC(O)CH₂CH₂-ピペリジニル、-(C₁ - C₄) アル
 キル - モルホリニル、-CH₂NHC(O)CH₂O - フェニル (前記フェニルはハロ
 ゲンで置換されていても良い。)、(C₁ - C₄) アルコキシ、-C(O)(C₁ - C₄
) アルキル、-C(O)(C₁ - C₄) アルコキシ、-C(O)N(H)₂、-C(O)
 N(CH₃)₂、-C(O) - モルホリニル、-C(O) - ピロリジニル、-N(CH₃
)₂、-NHC(O)(C₁ - C₄) アルキル、-NHC(O)(C₂ - C₄) アルケ
 ニル、-NHC(O)CH₂CN、-S(O)₂(C₁ - C₄) アルキル、-S(O)₂ -
 ピロリジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、または 4 - メチルピペラジニカル
 ボニルから独立に選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く、

Z は CR¹ であり、Z の R¹ が H、(C₁ - C₄) アルキル、-NHC(O)CH₂C
 1、-NHC(O)CH₂CN、-NHC(O)(C₂ - C₄) アルケニル、-NHC(O)
 (C₂ - C₄) アルキニル、-NHC(O)C(=CH₂)CH₃、-NHC(O)
 CH₂ - フェニル (前記フェニルはハロゲンで置換されていても良い。)、または CH₃
 で置換されたピラゾリルであり；

A は CR⁴ であり；

E は CR⁵ であり；

R³ は -R^{3 0 1} - L - R^{3 0 2} であり、式中、

R^{3 0 1} は、結合であり、

L は、置換されていても良いアゼチジニル、置換されていても良いシクロペンチル、
 置換されていても良い 3 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタニル、置換されてい
 ても良い 1 , 4 - ジオキサニル、置換されていても良いモルホリニル、置換されていても
 良い [1 , 4] オキサゼパニル、置換されていても良いフェニル、置換されていても良い
 ピペリジニル、または置換されていても良いピロリジニルであるか；または

L は -L¹ - L² であり、L¹ は R^{3 0 1} に結合しており、且つ

L¹ は、置換されていても良いシクロヘキシル、置換されていても良いシクロペン
 チル、置換されていても良いフェニル、置換されていても良いピペリジニル、置換されて
 いても良いピリジニルであり；

L² は、N(H)、N(CH₃)、N(CH₂CH₂OH)、N(CH₂CH(C
 H₃)₂)、N(オキセタニル)、N(CH₂-シクロペンチル)、N(CH₂-チアゾ
 リル)、O、S(O)₂N(H)、または CH₂N(H) であり；

10

20

30

40

50

L または L¹ が、ハロゲン、CN、OH、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)アルキル、-CH₂OH、-N(H)CH₂-ヘテロアリール、ベンジルオキシおよび-OCH₂-ヘテロアリールから独立に選択される1以上の置換基で置換されていても良く;

R³⁰² は、-C(O)CH₃、-C(O)C(O)CH₃、-C(O)CF₂(C1)、-CH(CH₃)₂、-CH₂Cl、-CH₂CN、-C(O)CH₂CN、-C(O)CH₂CH₃、-C(O)CH₂F、-C(O)CH(CH₃)₂、-C(O)-CH₂CH(CH₃)₂、-C(O)CH(CH₃)(C1)、-C(O)CH₂CH(CH₃)CH₃、-C(O)CH(C1)CH₂CH₃、-CH₂CH₂OH、-C(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂、-C(O)CH=CH₂、-C(O)C=CH、-C(O)CH=CHCl、-C(O)CH=CHCH₃、-C(O)C(=CH₂)CH₃、-C(O)C(CH₂CH₃)=CH₂、-C(O)CH=CHCH(CH₃)₂、-C(O)CH=CHC(O)OH、-C(O)CH=CHC(O)N(H)CH₂CH₃、-C(O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂、-C(O)CH=CHC(O)OCH₃、-C(O)CH=CHC(O)OCH₂CH₃、-C(O)CH=CHC(O)N(H)CH₃、-C(O)CH=CHC(O)CH₂CH₂OCH₃、-C(O)CH=CHC(O)N(CH₃)₂、-C(O)CH=CHC(O)N(H)CH₂CH₃、-C(O)CH=CHC(O)N(H)CH₂CH₂OCH₃、-C(O)CH=CHCH₂N(H)CH₂CH₂OCH₃、-C(O)C(CN)=C(OH)(CH₃)、-C(O)CH=CH-置換されていても良いピラゾリル、-C(O)CH=CHCH₂N(H)-置換されていても良いシクロプロピル、-C(O)CH=CHCH₂N(H)CH₂-置換されていても良いテトラヒドロフラン、-C(O)CH=CHC(O)NH₂、-C(O)CH=CHC(O)N(H)-置換されていても良いシクロプロピル、-C(O)C(CH₃)=CHCH₃、-C(O)C(CH₃)=CHCH₂CH₃、-C(O)C(=CH₂)CH₂N(CH₃)₂、-C(O)C(=CH₂)CH₂NH₂、-C(O)C(=CH₂)CH₂N(H)(CH₃)、-C(O)C(=CH₂)CH₃、-C(O)C(=CH₂)CH₂-置換されていても良いモルホリニル、-C(O)C(=CH₂)-置換されていても良いフェニル、-CH₂-置換されていても良いベンゾ[d]イソチアゾリル、-C(O)-CH₂-O-置換されていても良いフェニル、-CH₂-置換されていても良いチアゾリル、-CH₂CH₂-置換されていても良いモルホリニル、-C(O)CH₂O-置換されていても良いフェニル、-C(O)CH₂CH₂-置換されていても良いピペラジニル、-C(O)CH₂CH₂-置換されていても良いピペリジニル、-C(O)CH₂O-置換されていても良いピリジニル、-C(O)CH₂CH₂置換されていても良いピロリジニル、-C(O)CH=CH置換されていても良いシクロプロピル、-C(O)CH=CHCH₂-置換されていても良いモルホリニル、-C(O)CH=CHCH₂-置換されていても良いピペリジニル、-C(O)CH=CH-置換されていても良いピラゾリル、-C(O)CH=CH-置換されていても良いピリジニル、-C(O)CH=CH-置換されていても良いチアゾリル、-C(O)-置換されていても良いシクロヘキセニル、-C(=O)-置換されていても良いシクロヘキシル、-C(O)-置換されていても良いシクロペンテニル、-C(O)-シクロペンチル、置換されていても良いイミダゾ[1,2-a]ピラジニル、置換されていても良いテトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジニル、置換されていても良いジヒドロ(dihydr-)イソインドリル、置換されていても良い1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリニル、置換されていても良いイソキノリニル、-C(O)-置換されていても良いイソオキサゾリル、-C(O)-置換されていても良いオキサゾリル、置換されていても良いオキセタニル、-C(=O)-置換されていても良いフェニル、置換されていても良いピペリジニル、-C(O)-置換されていても良いピペリジニル、置換されていても良いピラゾリル、-C(O)CH₂O-置換されていても良いピリダジニル、-C(O)-置換されていても良いピリジニル、置換されていても良いピリミジニル、置換されていても良いキナゾリニル、置換されていても良いジヒドロキノリニル、置換されていても良い-C(O)-

10

20

30

40

50

テトラヒドロベンゾ[b]チオフェニル、 - C (O) - 置換されていても良いテトラヒドロピラニル、 - C (O) - 置換されていても良いテトラヒドロピリジニル、 - C (O) - チアゾリル、 - C (O) N (H) - チアゾリル、 - C (O) N H C H ₂ C N、または - S (O) ₂ C H = C H ₂ であり；

R^{3 0 2} が、ハロゲン、 C F ₃、 O C F ₃、 = O、 C H F ₂、 C N、 C (O) O H、 O H、 (C ₁ - C ₄) アルキル、 (C ₁ - C ₄) アルコキシ、 (C ₃ - C ₆) シクロアルキル、 - (C ₁ - C ₄) アルキル C N、 - (C ₁ - C ₄) アルキル C (O) N H ₂、 - C (O) N H ₂、 - C (O) N (H) (C ₁ - C ₄) アルキル、 - C (O) N (C ₁ - C ₄) アルキル) ₂、 - C (O) N (H) シクロプロピル、 - C (O) (C ₁ - C ₄) アルコキシ、 N H ₂、 N (H) C H ₃、 N (C H ₃) ₂、または置換されていても良いベンジルから独立に選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；

R⁴ は、H、重水素、または C N であり；

R⁵ は、H、重水素、ハロゲン、または (C ₁ - C ₃) アルキルである。]

【請求項 2】

X が N R² であり、R² が H であり；

Y が C R¹ であり、R¹ が H、C H ₃、置換されたピラゾリル、6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [5, 1 - c] [1, 4] オキサジニル、またはテトラヒドロフラニルであり；

Z が C R¹ であり、R¹ が H であり；

E が C R⁵ であり、R⁵ が H であり；

R³ が - R^{3 0 1} - L - R^{3 0 2} であり、

R^{3 0 1} が結合であり；

L が、アゼチジニル、3, 6 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタニル、モルホリニル、[1, 4] オキサゼパニル、ピペリジニル、またはピロリジニルであり；

前記アゼチジニルが C H ₃ で置換されていても良く；

前記ピペリジニルが - C H ₂ O H で置換されていても良く；

R^{3 0 2} が - C (O) C H = C H ₂ または - C (O) C C H である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

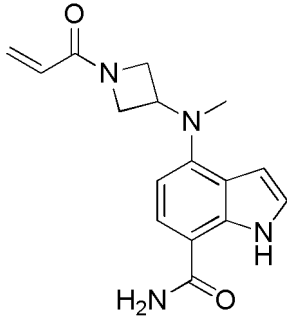
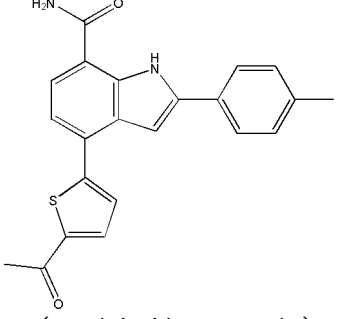
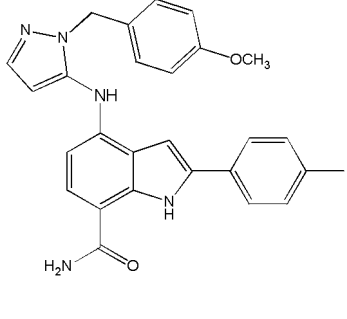
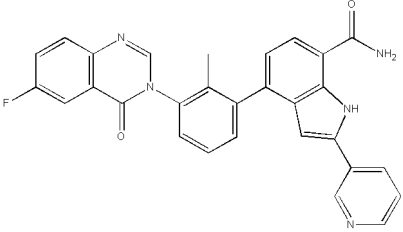
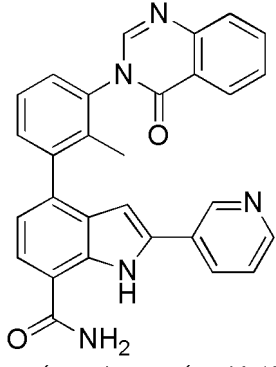
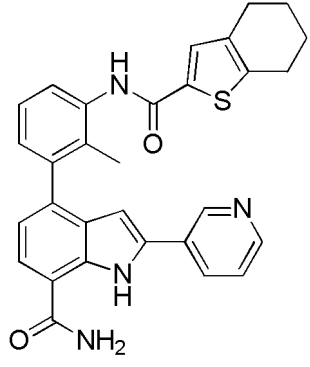
前記化合物が、

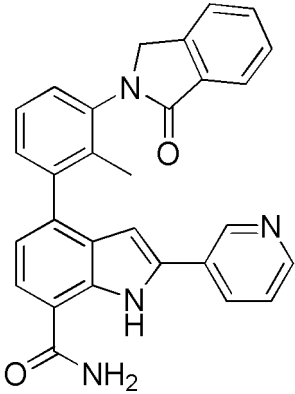
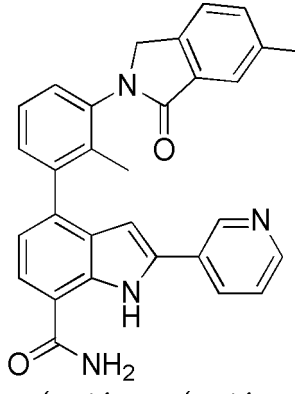
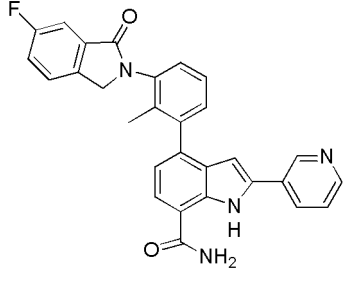
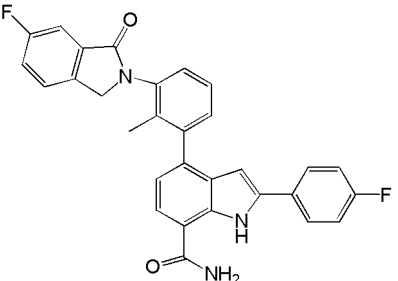
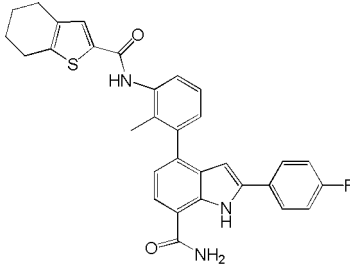
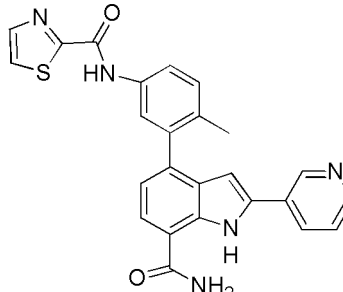
10

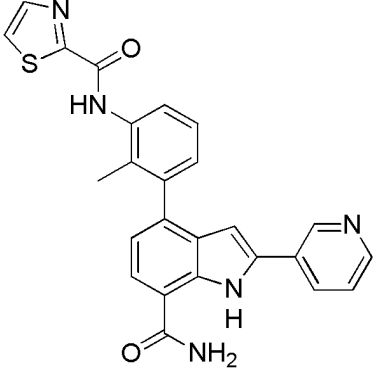
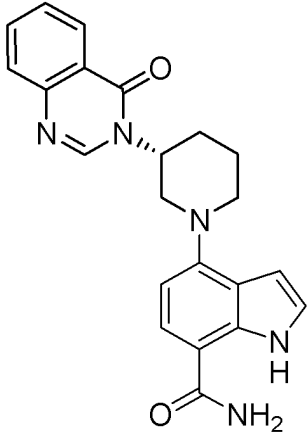
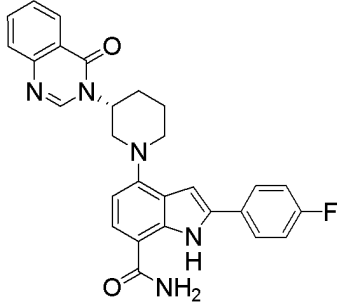
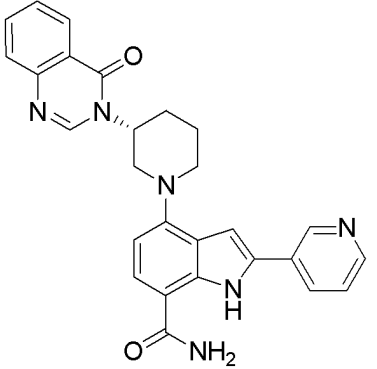
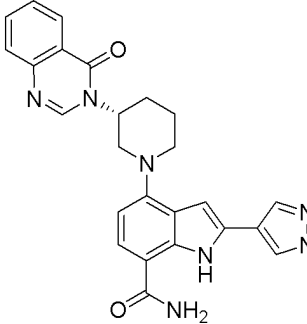
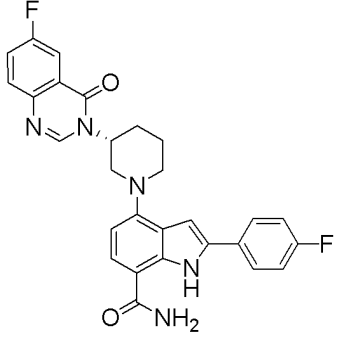
20

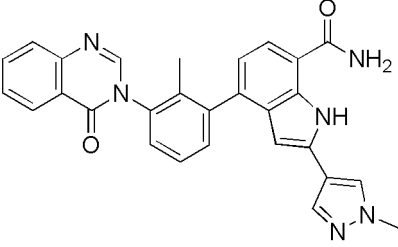
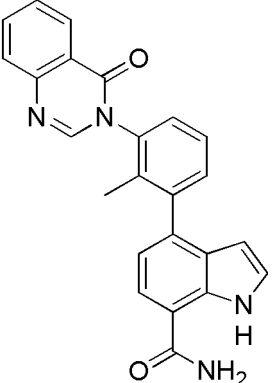
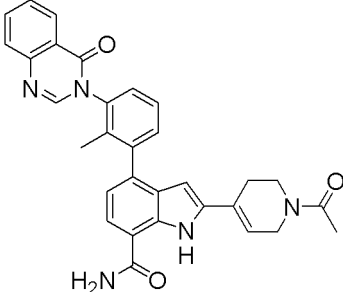
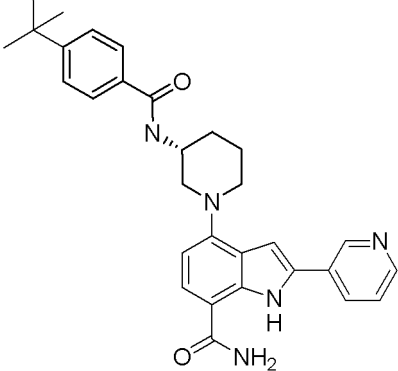
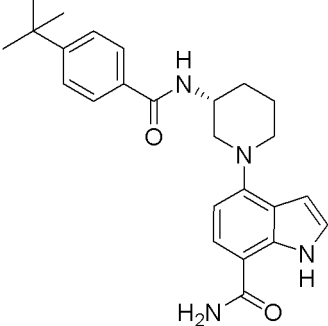
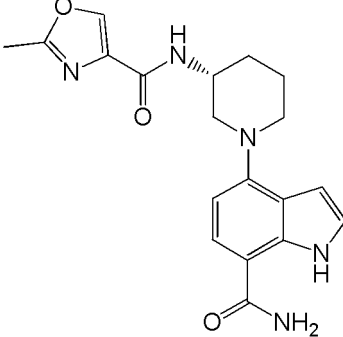
30

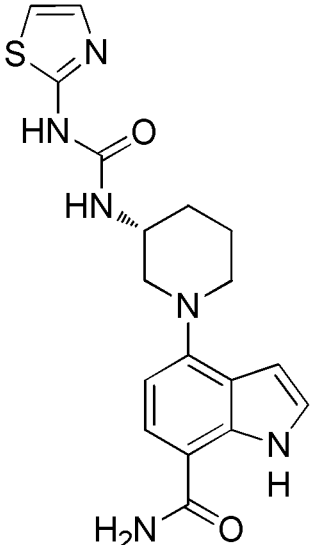
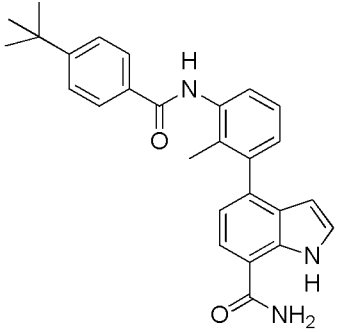
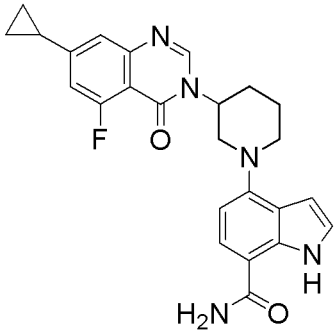
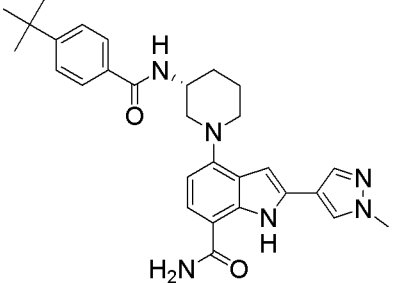
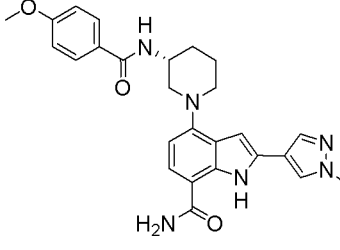
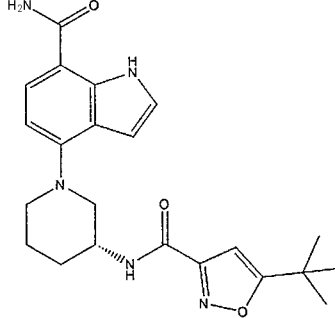
【表 1】

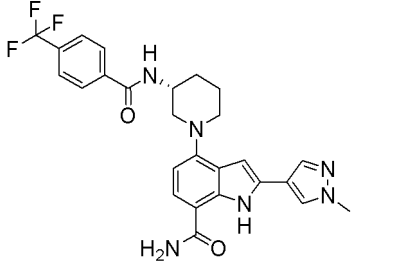
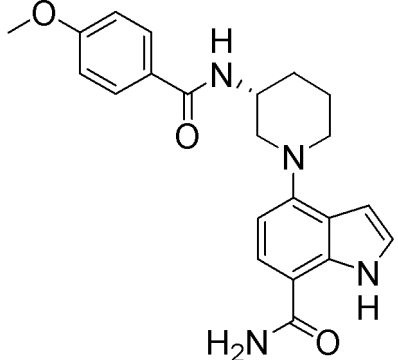
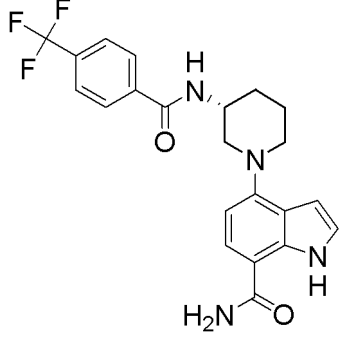
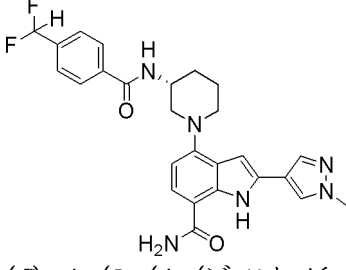
 <p>4-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-2-<i>p</i>-トリル-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(1-(4-メトキシベンジル)-1<i>H</i>-ピラゾール-5-イルアミノ)-2-<i>p</i>-トリル-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	10
 <p>4-(3-(6-フルオロ-4-オキソキノザリン-3(4<i>H</i>)-イル)-2-メチルフェニル)-2-(ピリジン-3-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(2-メチル-3-(4-オキソキノザリン-3(4<i>H</i>)-イル)フェニル)-2-(ピリジン-3-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(2-メチル-3-(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)フェニル)-2-(ピリジン-3-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	20
			30

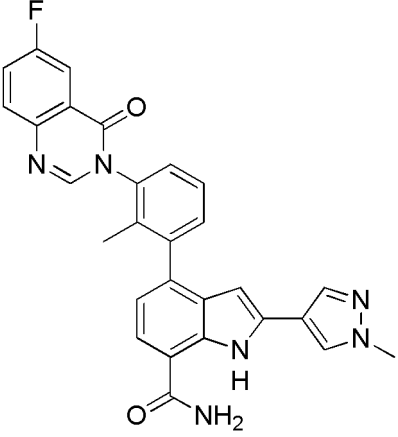
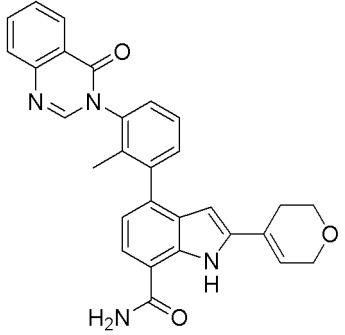
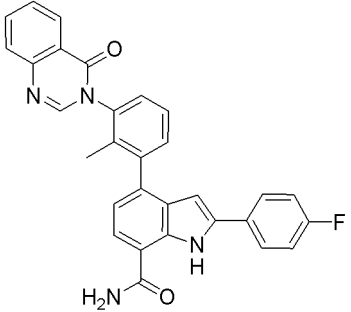
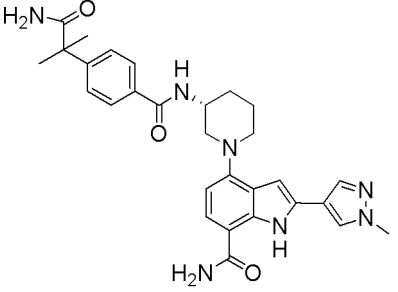
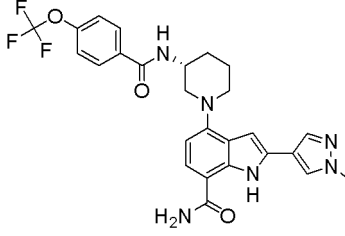
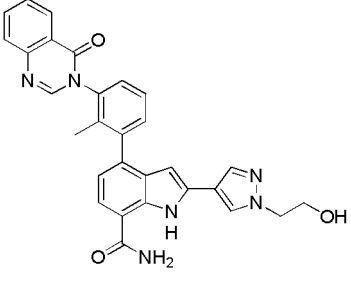
 <p>4-(2-メチル-3-(1-オキソインドリン-2-イル)フェニル)-2-(ピリジン-3-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキソインドリン-2-イル)フェニル)-2-(ピリジン-3-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-(6-フルオロ-1-オキソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-2-(ピリジン-3-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	10
 <p>4-(3-(6-フルオロ-1-オキソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>2-(4-フルオロフェニル)-4-(2-メチル-3-(4,5,6,7-テトラヒドロチオペンソ [b]チオフェン-2-カルボキサミド)フェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p><i>N</i>-(3-(7-カルバモイル-2-(ピリジン-3-イル)-1<i>H</i>-インドール-4-イル)-4-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキサミド 2,2,2-トリフルオロアセテート</p>	20

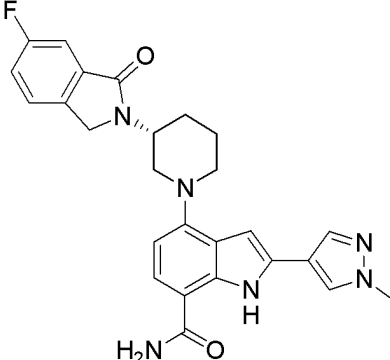
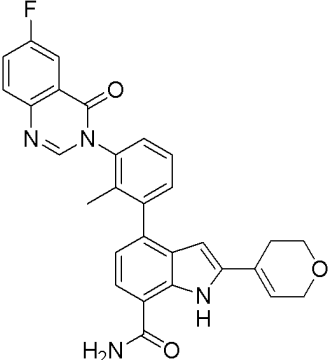
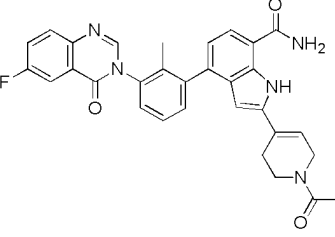
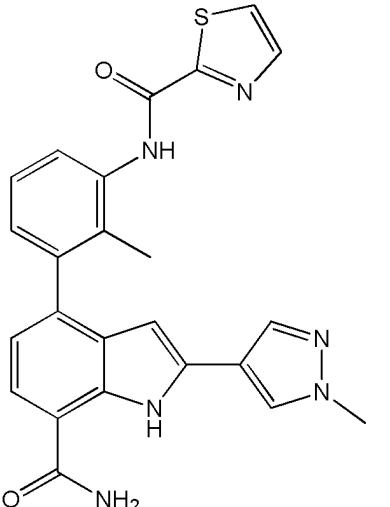
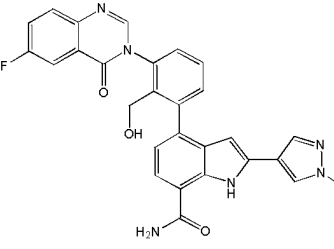
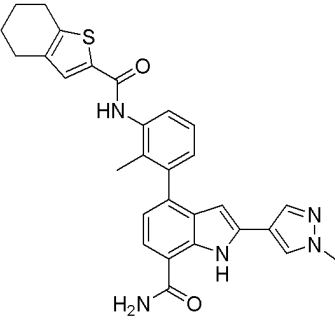
 <p><i>N</i>-(3-(7-カルボキシル-2-(ピリジン-3-イル)-3-イル)-1<i>H</i>-インドール-4-イル)-2-メチルフェニルチアミド</p>	 <p>(<i>R</i>)-4-(3-(4-オキソキノザリン-3(4<i>H</i>)-イル)ピリジン-1-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>(<i>R</i>)-2-(4-フルオロフェニル)-4-(3-(4-オキソキノザリン-3(4<i>H</i>)-イル)ピリジン-1-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	10
 <p>(<i>R</i>)-4-(3-(4-オキソキノザリン-3(4<i>H</i>)-イル)ピリジン-1-イル)-2-(ピリジン-3-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>(<i>R</i>)-2-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-4-(3-(4-オキソキノザリン-3(4<i>H</i>)-イル)ピリジン-1-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>(<i>R</i>)-4-(3-(6-フルオロ-4-オキソキノザリン-3(4<i>H</i>)-イル)ピリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	20
			30

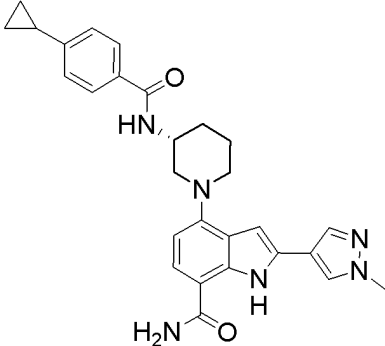
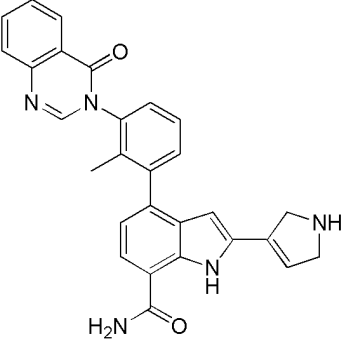
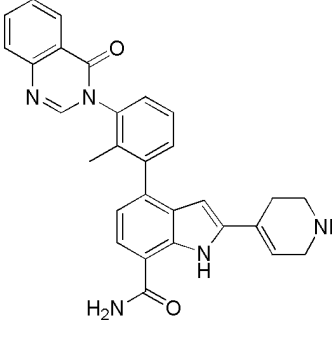
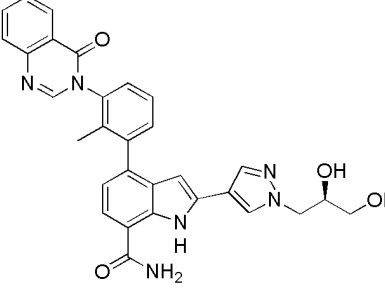
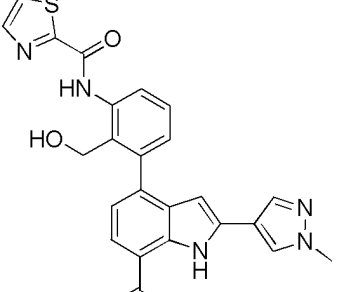
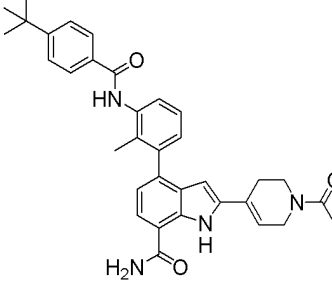
 <p>2-(1-メチル-1<i>H</i>-イミダゾール-4-イル)-4-(2-メチル-3-(4-オキソキノザリン-3(4<i>H</i>)-イル)フェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(2-メチル-3-(4-オキソキノザリン-3(4<i>H</i>)-イル)フェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>2-(1-アセチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4-(2-メチル-3-(4-オキソキノザリン-3(4<i>H</i>)-イル)フェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	10
 <p>(<i>R</i>)-4-(3-(4-<i>tert</i>-ブチルベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-2-(ピリジン-3-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>(<i>R</i>)-4-(3-(4-<i>tert</i>-ブチルベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(7-カルバモイル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)ピペリジン-3-イル)-2-メチルオキサゾール-4-カルボキサミド</p>	20

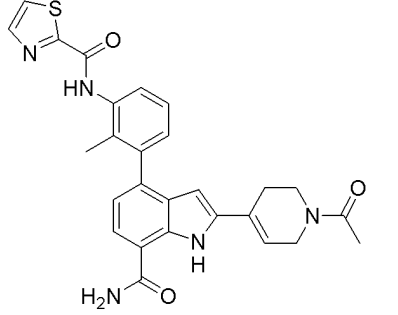
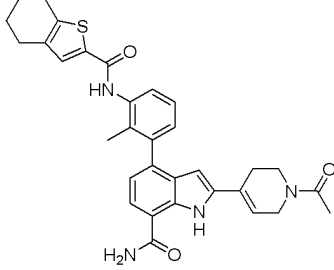
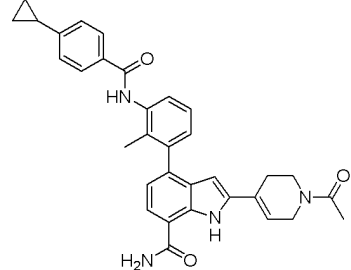
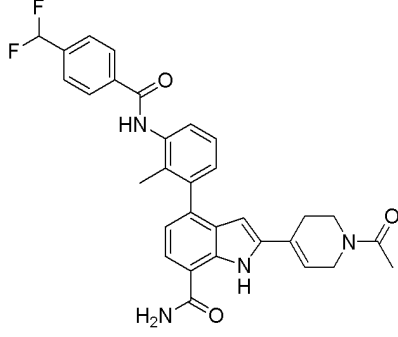
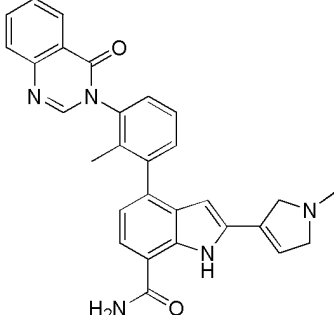
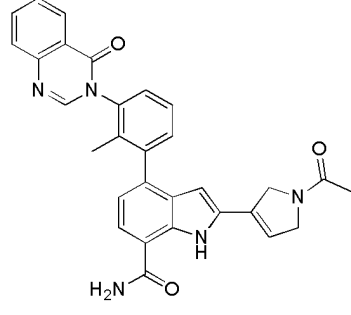
 <p>(<i>R</i>)-4-(3-(3-チアゾール-2-イルウレイト)ピロリジン-1-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-(4-<i>tert</i>-ブチルベンズアミド)-2-メチルフェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-(7-シクロプロピル-5-フルオロ-4-オキソキノザリン-3(4<i>H</i>)-イル)ピロリジン-1-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	10
 <p>(<i>R</i>)-4-(3-(4-<i>tert</i>-ブチルベンズアミド)ピロリジン-1-イル)-2-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>(<i>R</i>)-4-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピロリジン-1-イル)-2-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>(<i>R</i>)-5-<i>tert</i>-ブチル-<i>N</i>-(1-(7-カルバモイル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)ピロリジン-3-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド</p>	20
			30

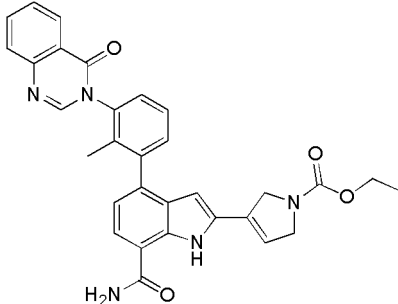
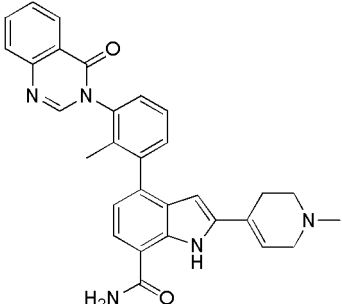
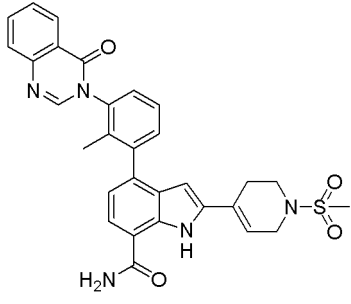
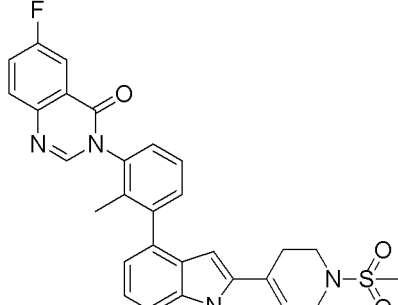
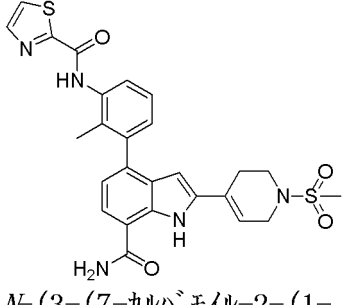
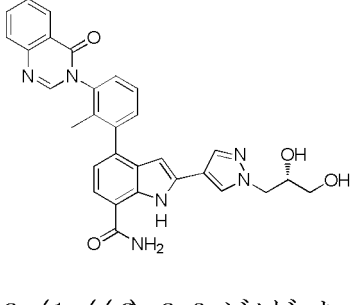
 <p>(<i>R</i>)-2-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-4-(3-(4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	/	/	10
 <p>(<i>R</i>)-4-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>(<i>R</i>)-4-(3-(4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>(<i>R</i>)-4-(3-(4-(ジフルオロメチル)ベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-2-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	20

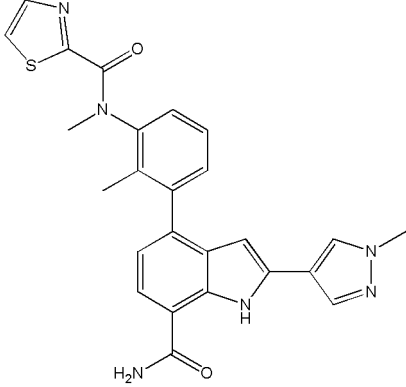
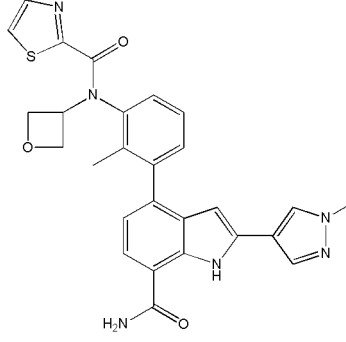
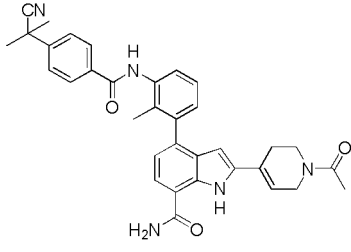
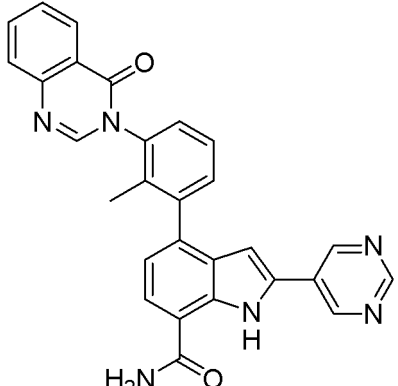
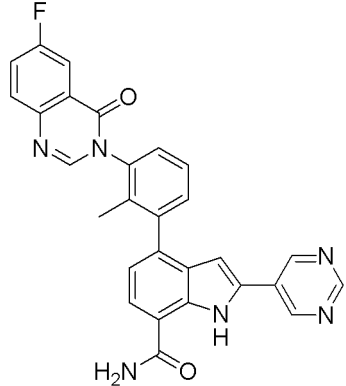
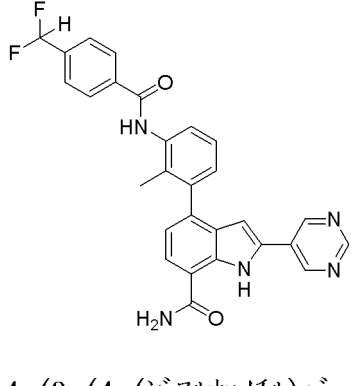
 <p>4-(3-(6-フルオロ-4-オキソキノザリン-3(4<i>H</i>)-イル)-2-メチルフェニル)-2-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>2-(3,6-ジヒドロ-2<i>H</i>-ピリジン-4-イル)-4-(2-メチル-3-(4-オキソキノザリン-3(4<i>H</i>)-イル)フェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>2-(4-フルオロフェニル)-4-(2-メチル-3-(4-オキソキノザリン-3(4<i>H</i>)-イル)フェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	10
 <p>(<i>R</i>)-4-(3-(4-(1-アミノ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)ベンズアミド)フェニル)-2-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>(<i>R</i>)-2-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-4-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド)フェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>2-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-4-(2-メチル-3-(4-オキソキノザリン-3(4<i>H</i>)-イル)フェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	20
			30

 <p>(R)-4-(3-(6-フルオロ-1-オキソイソイ ントリン-2-イル)ピ°ペ°リジ°ン-1-イ ル)-2-(1-メチル-1H-ピ°ラゾ°-ル-4- イル)-1H-イント°-ル-7-カルボ°キサミト°</p>	 <p>2-(3,6-ジ°ヒト°ロ-2H-ピ°ラソ° 4-イル)-4-(3-(6-フルオロ-4-オ キソキサゾ°リン-3(4H)-イル)-2-メ チルフェニル)-1H-イント°-ル-7-カル ボ°キサミト°</p>	 <p>2-(1-アセチル-1,2,3,6-テトラ ヒト°ロピ°リジ°ン-4-イル)-4- (3-(6-フルオロ-4-オキソキサゾ°リ ン-3(4H)-イル)-2-メチルフェニ ル)-1H-イント°-ル-7-カルボ°キサ ミト°</p>	10
 <p>N-(3-(7-カルバ°モイル-2-(1-メチル- 1H-ピ°ラゾ°-ル-4-イル)-1H-イント°- ル-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾ° 2-カルボ°キサミト°</p>	 <p>4-(3-(6-フルオロ-4-オキソキサゾ° リン-3(4H)-イル)-2-(ヒト°ロキシ メチル)フェニル)-2-(1-メチル-1H- ピ°ラゾ°-ル-4-イル)-1H-イント°- ル-7-カルボ°キサミト°</p>	 <p>2-(1-メチル-1H-ピ°ラゾ°-ル- 4-イル)-4-(2-メチル-3- (4,5,6,7-テトラヒト°ロヘ°ソ ソ°[b]チオフェン-2-カルボ°キサミ ト°)フェニル)-1H-イント°-ル- 7-カルボ°キサミト°</p>	20
			30

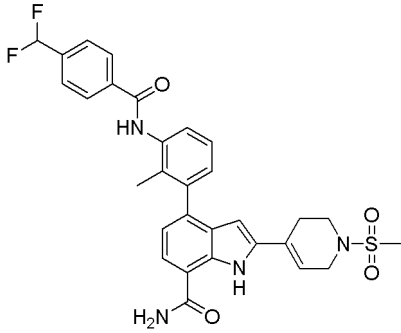
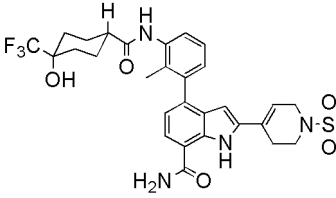
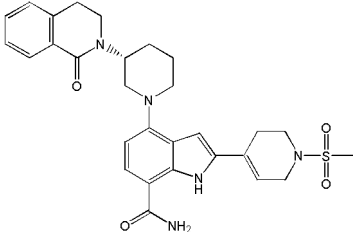
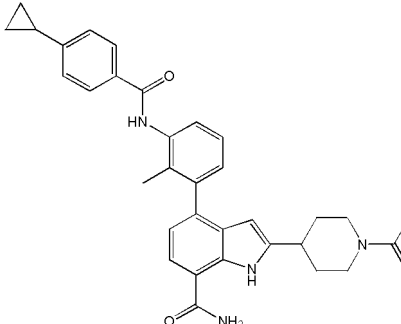
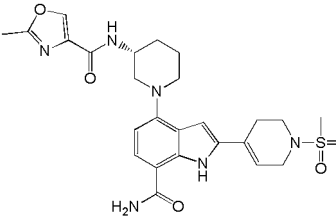
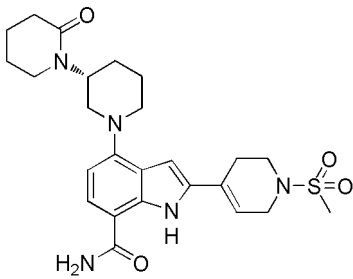
 <p>(<i>R</i>)-4-(3-(4-シクロプロピルベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-2-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>2-(2,5-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロール-3-イル)-4-(2-メチル-3-(4-オキソキノザリン-3(4<i>H</i>)-イル)フェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(2-メチル-3-(4-オキソキノザリン-3(4<i>H</i>)-イル)フェニル)-2-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	10
 <p>2-(1-((<i>R</i>)-2,3-ジヒドロキシプロピル)-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-4-(2-メチル-3-(4-オキソキノザリン-3(4<i>H</i>)-イル)フェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p><i>N</i>-(3-(7-カルバモイル-2-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-4-イル)-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)チアゾール-2-カルボキサミド</p>	 <p>2-(1-アセチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4-(3-(4-<i>tert</i>-ブチルベンズアミド)-2-メチルフェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	20
			30

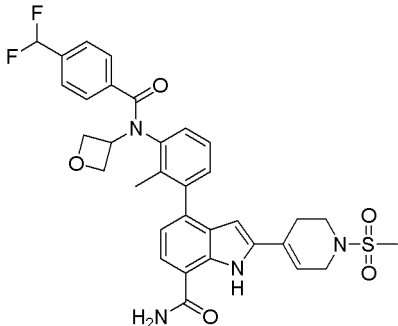
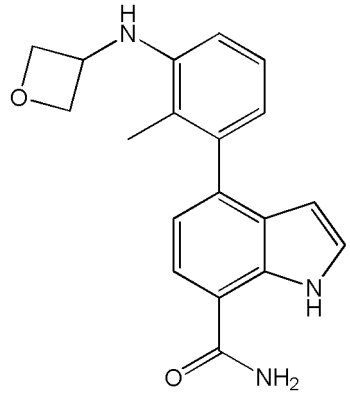
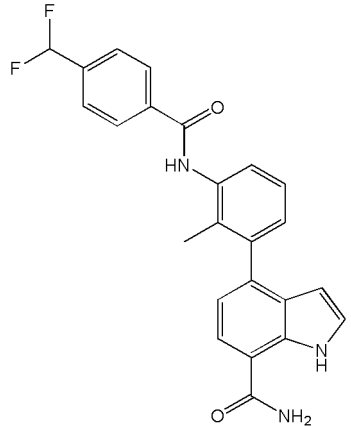
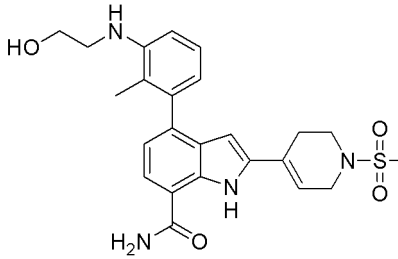
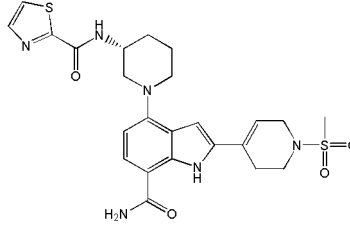
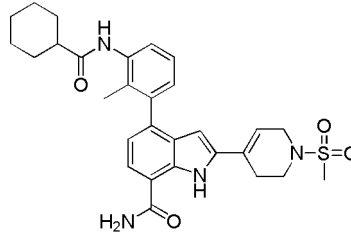
 <p>N-(3-(2-(1-acetyl-1,2,3,6-tetrahydrothiopyridin-4-yl)-4-(2-methyl-3-(4,5,6,7-tetrahydrothiopyridin-2(1H)-yl)-4-yl)-2-methylphenyl)thiazol-2-carboxamide</p>	 <p>2-(1-acetyl-1,2,3,6-tetrahydrothiopyridin-4-yl)-4-(2-methyl-3-(4,5,6,7-tetrahydrothiopyridin-2(1H)-yl)-4-yl)-2-methylphenyl</p>	 <p>2-(1-acetyl-1,2,3,6-tetrahydrothiopyridin-4-yl)-4-(3-(4-cyclopropylphenyl)-2-methylphenyl)-2-methylphenyl</p>	10
 <p>4-(2-methyl-3-(1-oxo-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-yl)phenyl)-2-(1-(methylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydrothiopyridin-4-yl)-1H-imidazole-7-carboxamide</p>	 <p>2-(1-methyl-2,5-dihydro-1H-pyridin-3-yl)-4-(2-methyl-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-1H-imidazole-7-carboxamide</p>	 <p>2-(1-acetyl-2,5-dihydro-1H-pyridin-3-yl)-4-(2-methyl-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)-1H-imidazole-7-carboxamide</p>	20

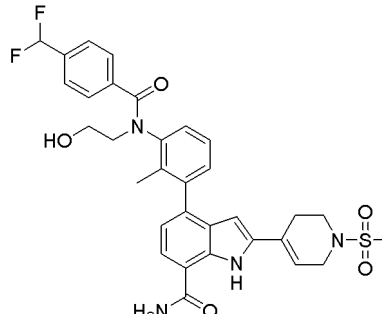
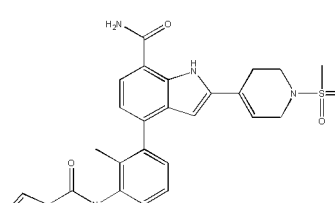
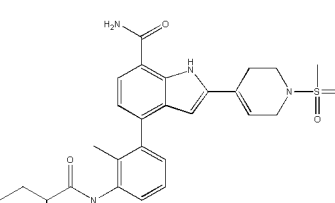
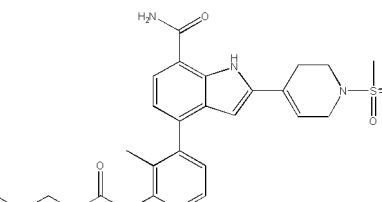
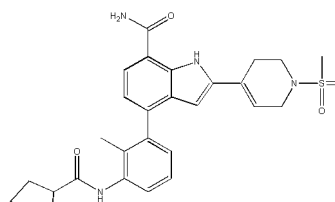
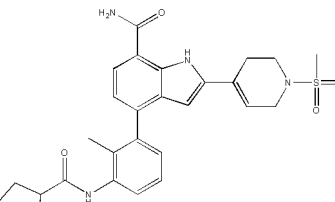
 <p>エチル 3-(7-カルバモイル-4-(2-メチル-3-(4-オキソキノザリン-3(4H)-イル)フェニル)-1H-インドール-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシル-ト</p>	 <p>2-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4-(2-メチル-3-(4-オキソキノザリン-3(4H)-イル)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(2-メチル-3-(4-オキソキノザリン-3(4H)-イル)フェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	<p>10</p>
 <p>4-(3-(6-フルオロ-4-オキソキノザリン-3(4H)-イル)-2-メチルフェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>N-(3-(7-カルバモイル-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキサミド</p>	 <p>2-(1-((S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-メチル-3-(4-オキソキノザリン-3(4H)-イル)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	<p>20</p>
			<p>30</p>

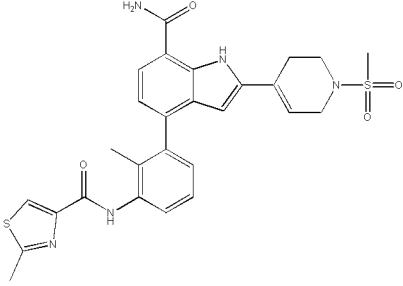
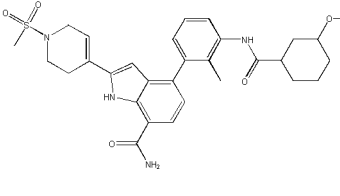
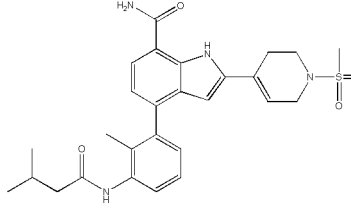
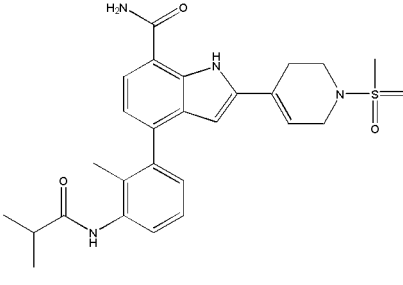
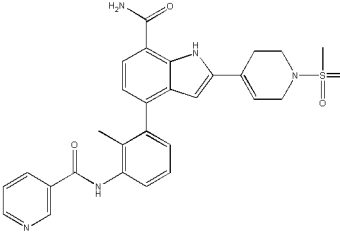
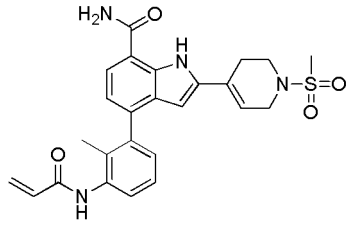
 <p><i>N</i>-(3-(7-カルボキシル-2-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-1<i>H</i>-インドル-4-イル)-2-メチルフェニル)-<i>N</i>-メチルチアゾール-2-カルボキサミド</p>	 <p><i>N</i>-(3-(7-カルボキシル-2-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-1<i>H</i>-インドル-4-イル)-2-メチルフェニル)-<i>N</i>-(オキサタン-3-イル)チアゾール-2-カルボキサミド</p>	 <p>2-(1-アセチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4-(3-(4-(2-シアプロパール-2-イル)ベンズアミド)-2-メチルフェニル)-1<i>H</i>-インドル-7-カルボキサミド</p>	10
 <p>4-(2-メチル-3-(4-オキソキナゾリン-3(4<i>H</i>)-イル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1<i>H</i>-インドル-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4<i>H</i>)-イル)-2-メチルフェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1<i>H</i>-インドル-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-(4-(ジフルオロメチル)ベンズアミド)-2-メチルフェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1<i>H</i>-インドル-7-カルボキサミド</p>	20
			30

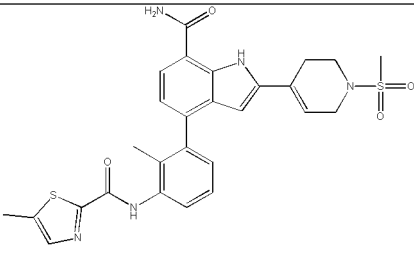
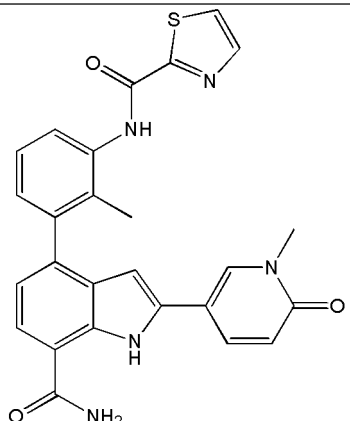
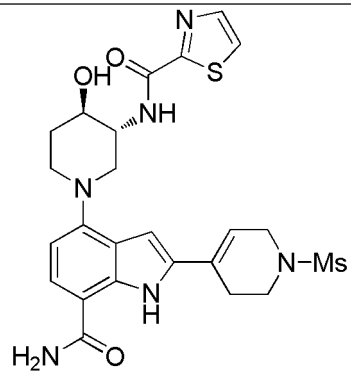
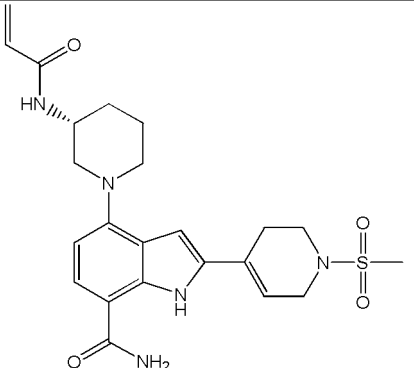
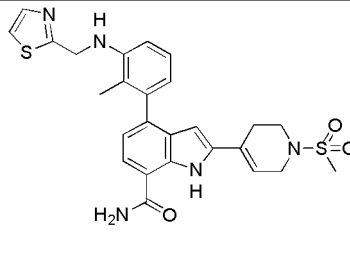
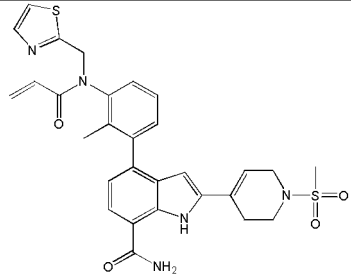
<p>4-(3-(4-シクロプロピルベンゼンジアミド)-2-メチルフェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキسامイト</p>	<p>4-(3-(6-フルオロ-4-オキソキノザリン-3(4<i>H</i>)-イル)-2-メチルフェニル)-2-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキسامイト</p>	<p>(<i>R</i>)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4-(3-(8-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-<i>a</i>]ピラジジン-7(8<i>H</i>)-イル)ピペリジン-1-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキسامイト</p>	10
<p>(<i>R</i>)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4-(3-(8-オキソイミダゾ[1,2-<i>a</i>]ピラジジン-7(8<i>H</i>)-イル)ピペリジン-1-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキسامイト</p>	<p>4-(2-メチル-3-(オキセタン-3-イルアミノ)フェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキسامイト</p>	<p>4-(2-メチル-3-(1-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1<i>H</i>)-イル)フェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキسامイト</p>	20
			30

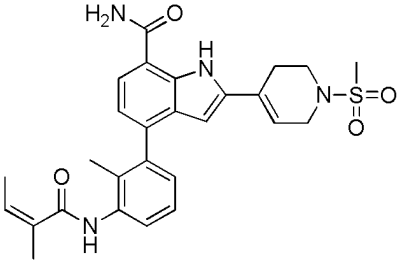
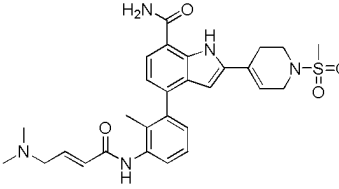
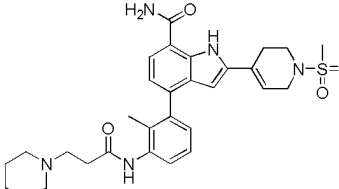
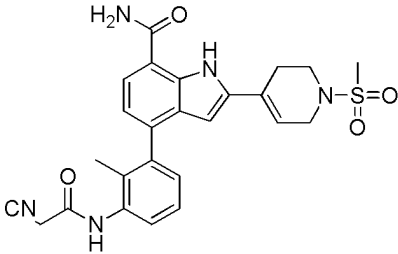
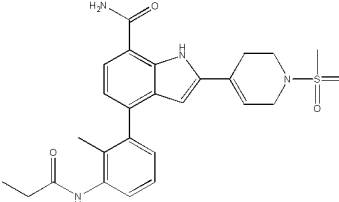
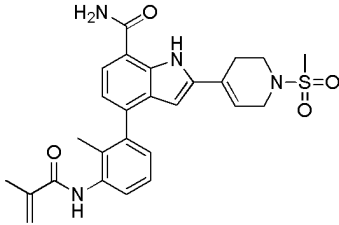
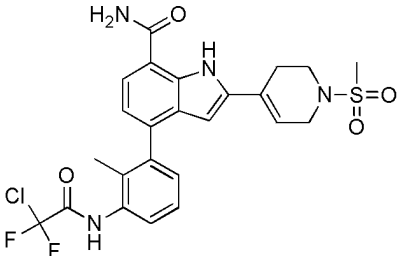
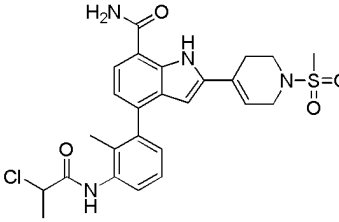
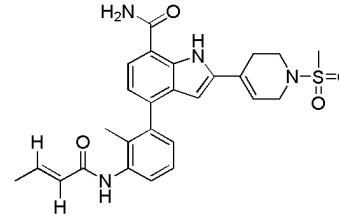
 <p>4-(3-(4-(ジフルオロメチル)ベンズアミド)-2-メチルフェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-(4-(<i>t</i>-ブトキシ-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサノールカルボキサミド)-2-メチルフェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-アミノベンズアミド</p>	 <p>(<i>R</i>)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4-(3-(1-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1<i>H</i>)-イル)ピリジン-1-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	10
 <p>2-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-4-(3-(4-(シクロプロピルベンズアミド)-2-メチルフェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(7-カルバモイル-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-4-イル)ピリジン-3-イル)-2-メチルアセチルアミン</p>	 <p>(<i>R</i>)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4-(2-オキソ-1,3'-ビピリジン-1'-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	20
			30

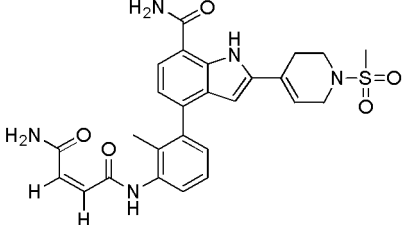
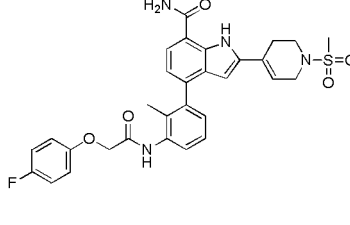
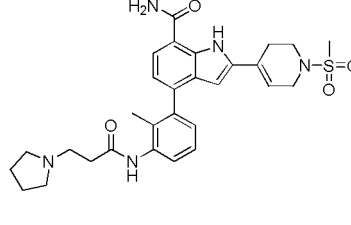
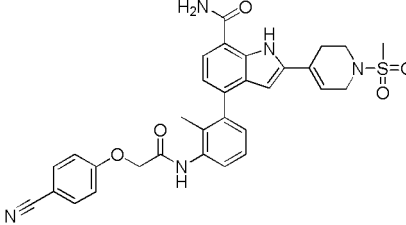
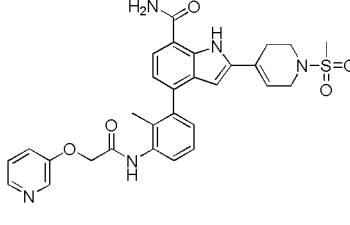
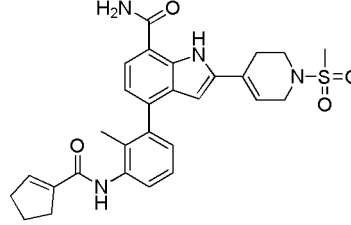
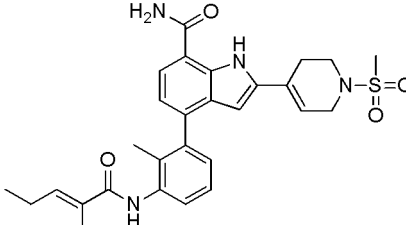
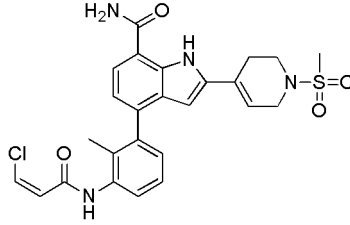
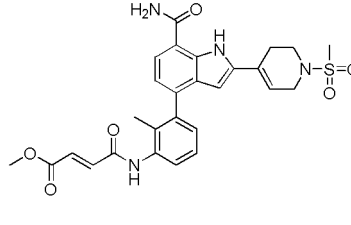
 <p>4-(3-(4-(ジフルオロメチル)-<i>N</i>-(オキサセタン-3-イル)ベンズアミド)-2-メチルフェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(2-メチル-3-(オキサセタン-3-イルアミノ)フェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-(4-(ジフルオロメチル)ベンズアミド)-2-メチルフェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	10
 <p>4-(3-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-2-メチルフェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(7-カルバモイル-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-4-イル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-5-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-(シクロヘキサンカルボキサミド)-2-メチルフェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	20

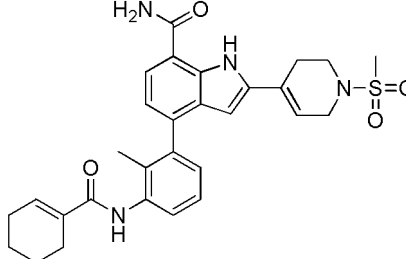
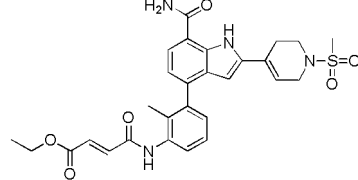
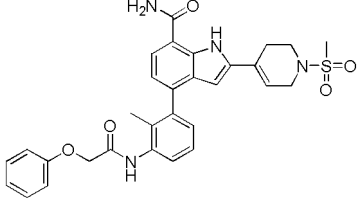
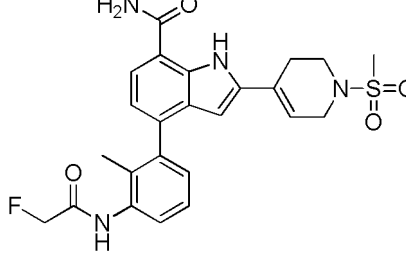
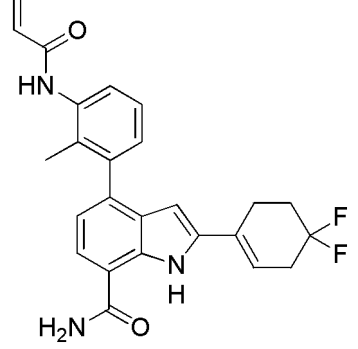
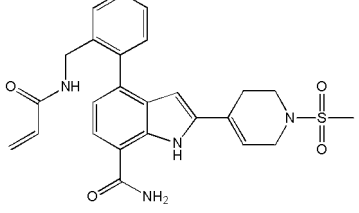
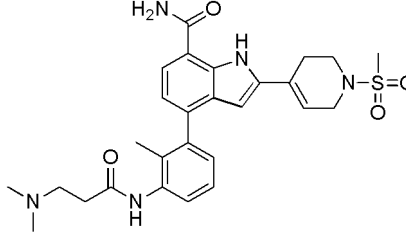
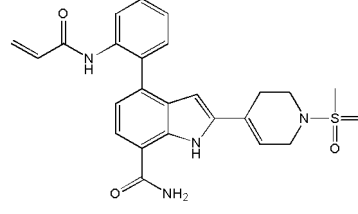
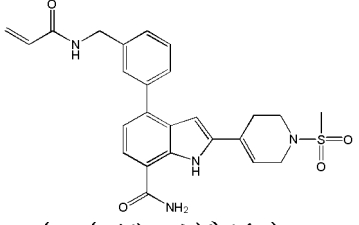
 <p>4-(3-(4-(シフルオロメチル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド)-2-メチルフェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>N-(3-(7-カルバモイル-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-4-イル)-2-メチルフェニル)イソチアゾール-4-カルボキサミド</p>	 <p>4-(2-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド)フェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	10
 <p>4-(2-メチル-3-(1-メチルピペリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(2-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド)フェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-(シクロヘキサンカルボキサミド)-2-メチルフェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	20

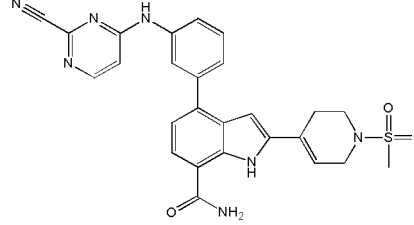
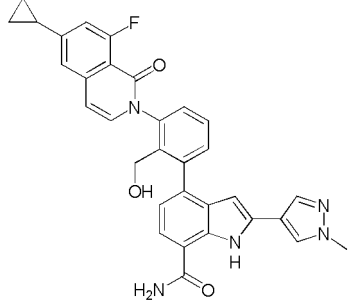
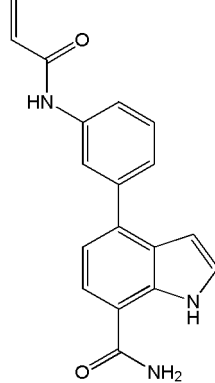
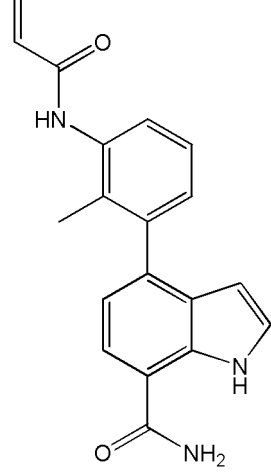
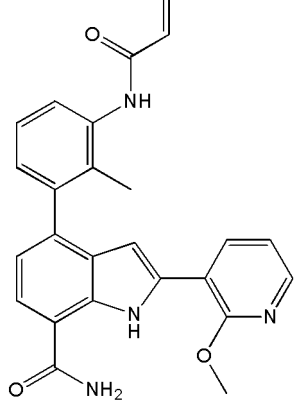
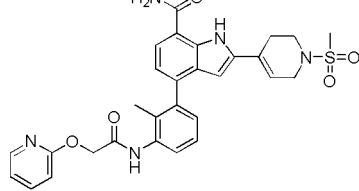
 <p><i>N</i>-(3-(7-カルバモイル-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルチアゾール-4-イル)-2-メチルベンゾアミド</p>	 <p>4-(3-(3-メトキシシクロヘキサンカルボキサミド)-2-メチルフェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(2-メチル-3-(3-メチルタンアミド)フェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	10
 <p>4-(3-イソブチルアミド)-2-メチルフェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(2-メチル-3-(ニコチンアミド)フェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド)-2-メチルフェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	20

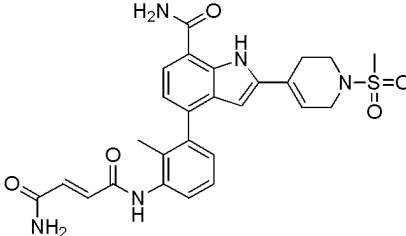
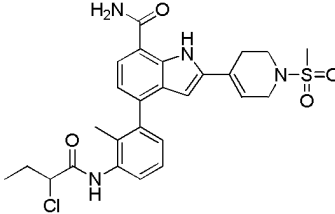
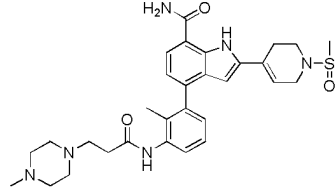
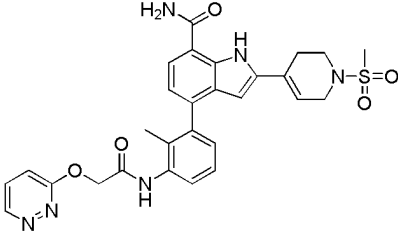
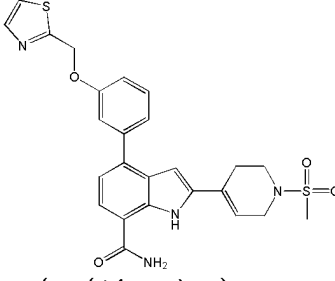
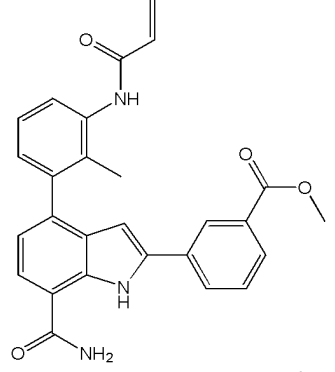
 <p><i>N</i>-(3-(7-カルバモイル-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-メチルフェニル)-5-メチルチアゾール-2-カルボキサミド</p>	 <p><i>N</i>-(3-(7-カルバモイル-2-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1<i>H</i>-インドール-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキサミド</p>	 <p><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(7-カルバモイル-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4-ヒドロキシヒペリジン-3-イル)チアゾール-2-カルボキサミド</p>	10
 <p>(<i>R</i>)-4-(3-アクリルアミドヒペリシン-1-イル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(2-メチル-3-(チアゾール-2-イルメチルアミノ)フェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(2-メチル-3-(<i>N</i>-(チアゾール-2-イルメチル)アクリルアミド)フェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-7-カルボキサミド</p>	20
			30

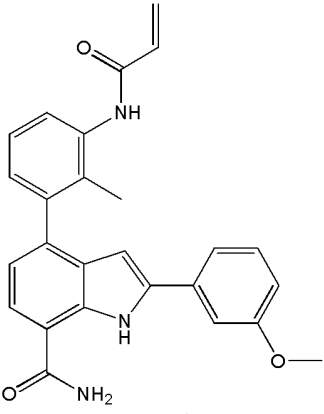
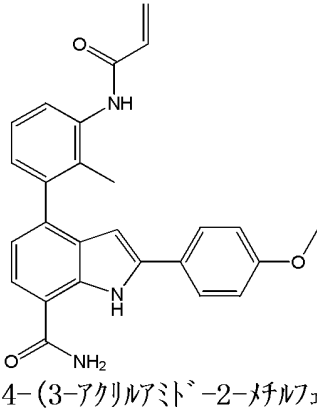
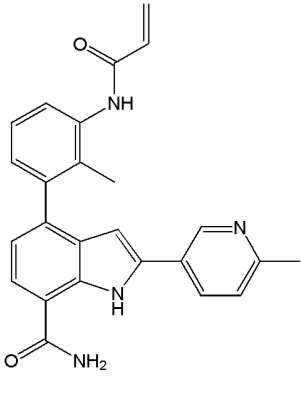
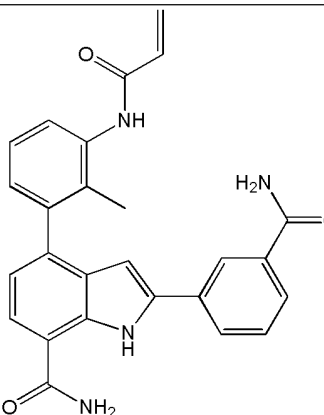
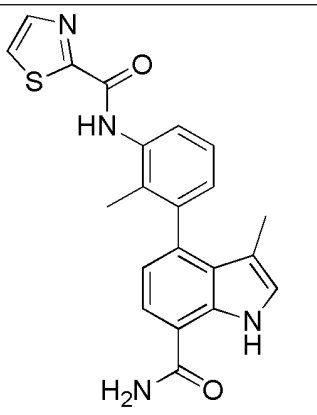
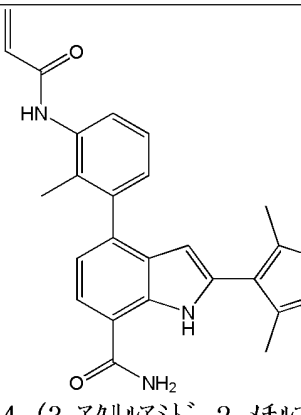
 <p>(Z)-4-(2-メチル-3-(2-メチルブター-2-エンアミド)フェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキسامイド</p>	 <p>(E)-4-(3-(4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エンアミド)-2-メチルフェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキسامイド</p>	 <p>4-(2-メチル-3-(3-(ピペリジン-1-イル)プロパンアミド)フェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキسامイド</p>	<p>10</p>
 <p>4-(3-(2-シアノアセトアミド)-2-メチルフェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキسامイド</p>	 <p>4-(2-メチル-3-プロピオンアミド)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキسامイド</p>	 <p>4-(3-メタクリルアミド)-2-メチルフェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキسامイド</p>	<p>20</p>
 <p>4-(3-(2-クロロ-2,2-ジフルオロアセトアミド)-2-メチルフェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキسامイド</p>	 <p>4-(3-(2-クロロプロパンアミド)-2-メチルフェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキسامイド</p>	 <p>(E)-4-(3-ブター-2-エンアミド)-2-メチルフェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキسامイド</p>	<p>30</p>

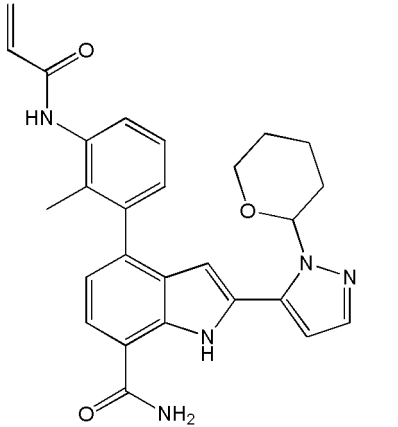
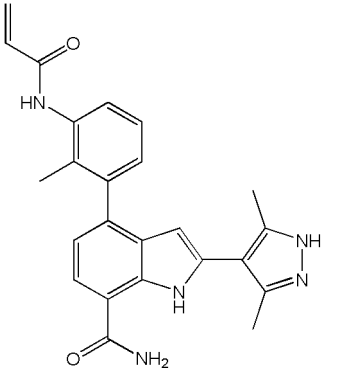
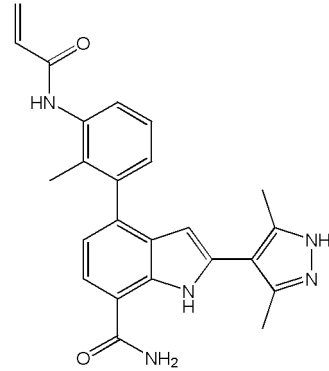
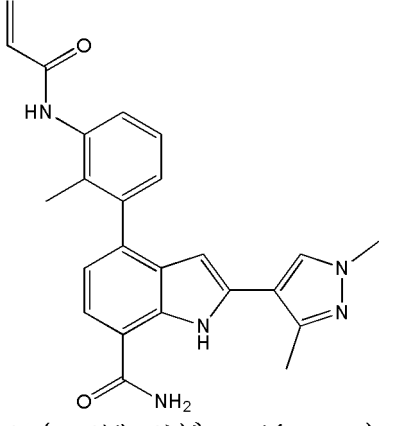
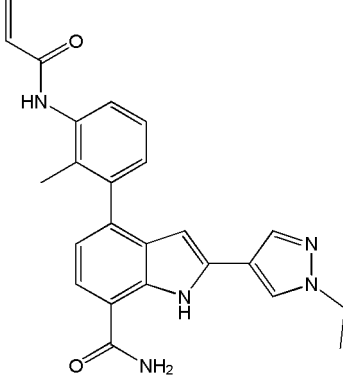
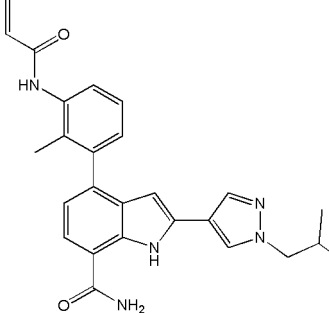
 <p><i>N</i>-(3-(7-カルバモイル-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-メチルフェニル)-1<i>H</i>-イントール-4-イル)-2-メチルフェニルマレアミド</p>	 <p>4-(3-(2-(4-フルオロフェノキシ)アセトアミド)-2-メチルフェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-イントール-7-カルボキسامイド</p>	 <p>4-(2-メチル-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロパノアミド)フェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-イントール-7-カルボキسامイド</p>	10
 <p>4-(3-(2-(4-シアノフェノキシ)アセトアミド)-2-メチルフェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-イントール-7-カルボキسامイド</p>	 <p>4-(2-メチル-3-(2-(ピリジン-3-イルオキシ)アセトアミド)フェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-イントール-7-カルボキسامイド</p>	 <p>4-(3-(シクロペンタ-1-エンカルボキسامイド)-2-メチルフェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-イントール-7-カルボキسامイド</p>	20
 <p>(<i>E</i>)-4-(2-メチル-3-(2-メチルペンタ-2-エンアミド)フェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-イントール-7-カルボキسامイド</p>	 <p>(<i>Z</i>)-4-(3-(3-クロロアクリルアミド)-2-メチルフェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-イントール-7-カルボキسامイド</p>	 <p>(<i>E</i>)-メチル 4-(3-(7-カルバモイル-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-メチルフェニルアミノ)-4-オキソブタ-2-エノエート</p>	30

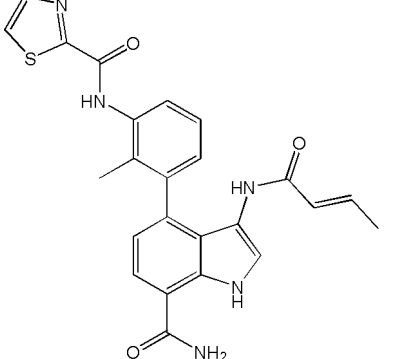
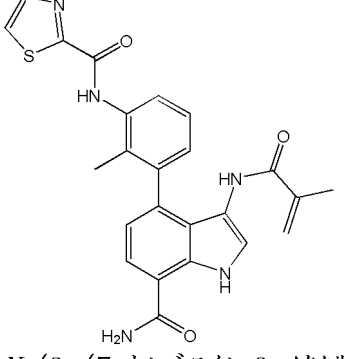
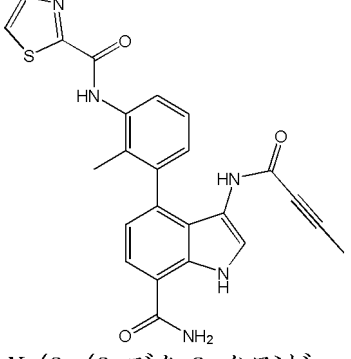
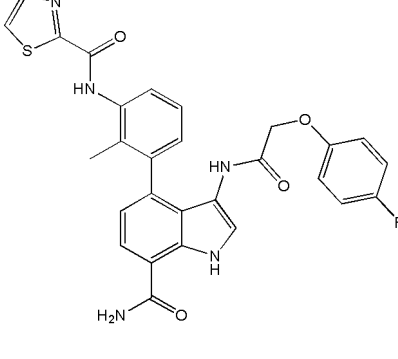
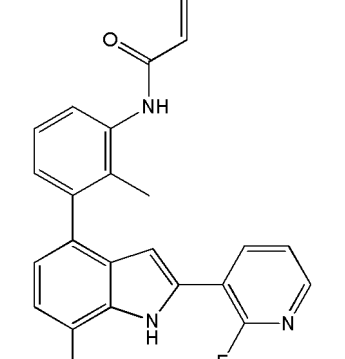
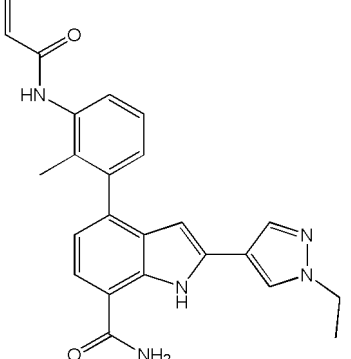
 <p>4-(3-(シクロヘキサ-1-エンカルボキسامイト)-2-メチルフェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドル-7-カルボキサミド</p>	 <p>(<i>E</i>)-エチル 4-(3-(7-カルボキシル-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドル-4-イル)-2-メチルフェニルアミノ)-4-オキソペンタ-2-エノエート</p>	 <p>4-(2-メチル-3-(2-フェノキシアセトアミド)フェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドル-7-カルボキサミド</p>	10
 <p>4-(3-(2-フルオロアセトアミド)-2-メチルフェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドル-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エニル)-1<i>H</i>-インドル-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(2-(アクリルアミド)フェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドル-7-カルボキサミド</p>	20
 <p>4-(3-(3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド)-2-メチルフェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドル-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(2-アクリルアミドフェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドル-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-(アクリルアミド)フェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドル-7-カルボキサミド</p>	30

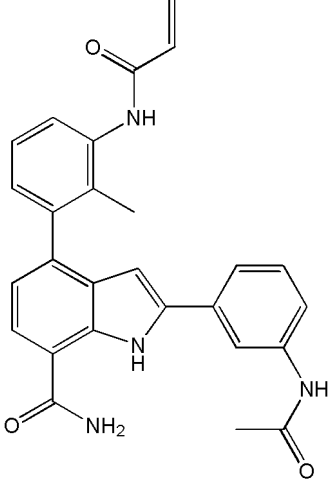
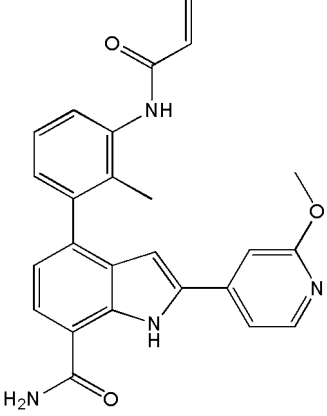
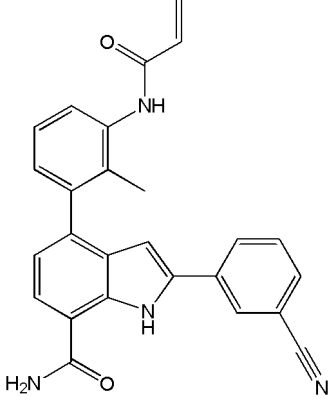
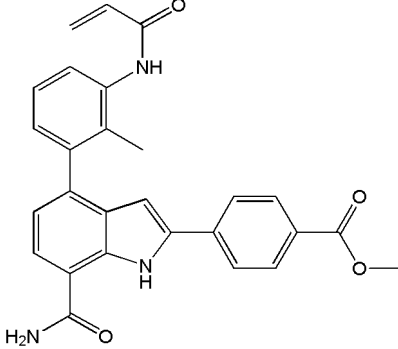
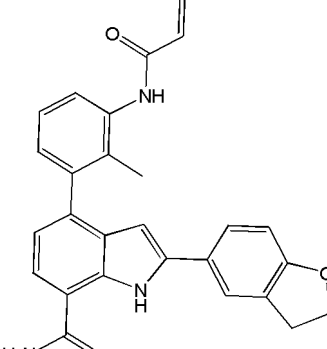
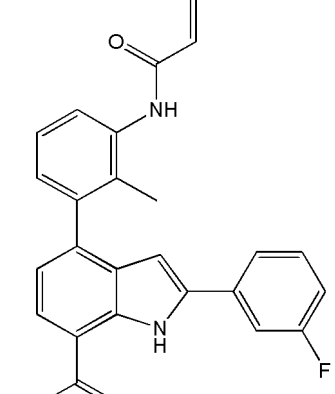
 <p>4-(3-(2-(シアノピリジン-4-イルアミノ)フェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-(6-シクロプロピル-8-フルオロ-1-オキソピリジン-2(1<i>H</i>)-イル)-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミドフェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	10
 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(2-メチル-3-(2-(ピリジン-2-イルオキシ)アセトアミド)フェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	20
			30

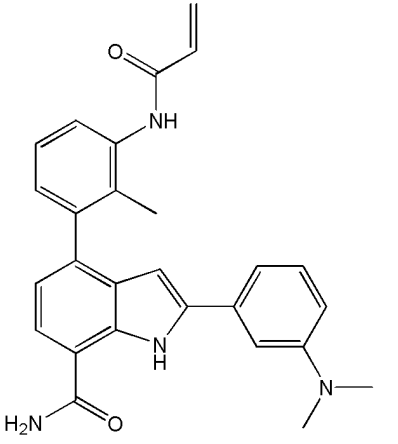
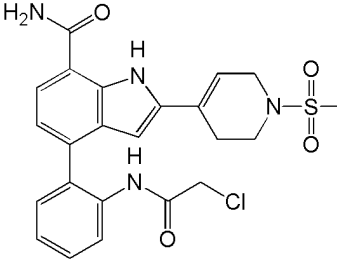
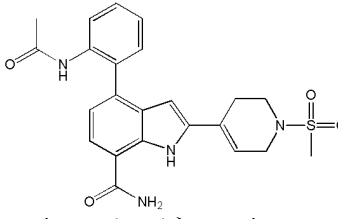
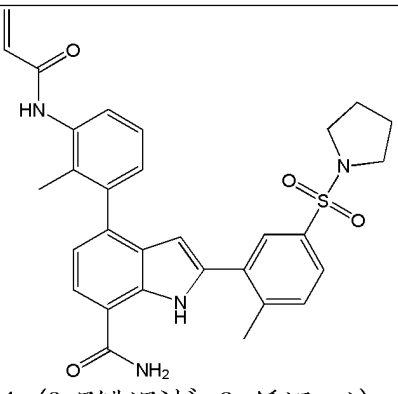
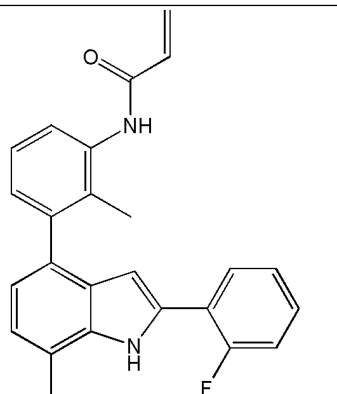
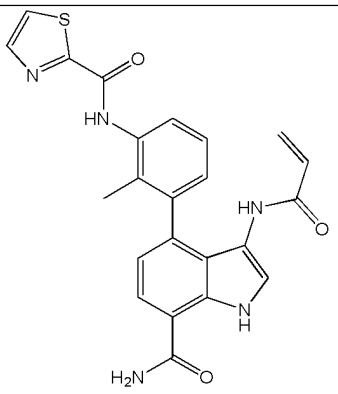
 <p><i>N</i>-(3-(7-カルバモイル-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-メチルフェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキسامイト</p>	 <p>4-(3-(2-クロブタンアミド)-2-メチルフェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキسامイト</p>	 <p>4-(2-メチル-3-(3-(4-メチルピペラジーン-1-イル)プロパンアミド)フェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキسامイト</p>	10
 <p>4-(2-メチル-3-(2-(ピリダジン-3-イルオキシ)アセトアミド)フェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキسامイト</p>	 <p>2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4-(3-(チアゾール-2-イルメチル)フェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキسامイト</p>	 <p>メチル 3-(4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-7-カルバモイル-1<i>H</i>-インドール-2-イル)ベンゾエート</p>	20

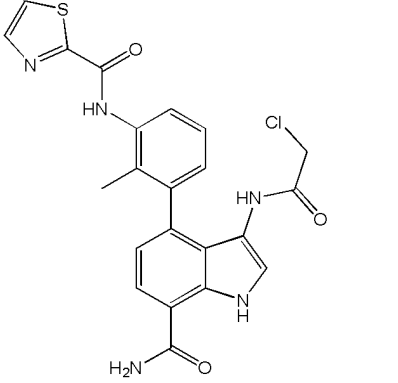
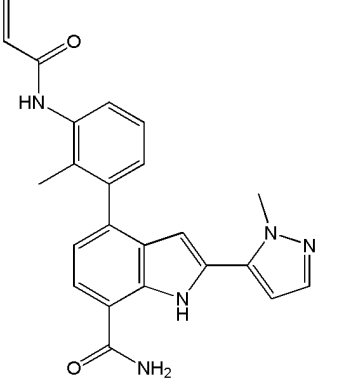
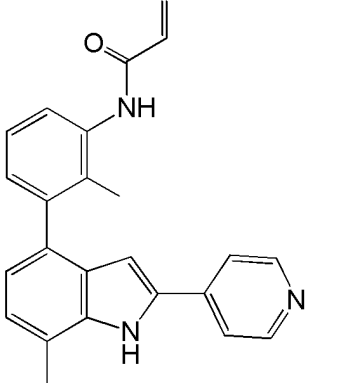
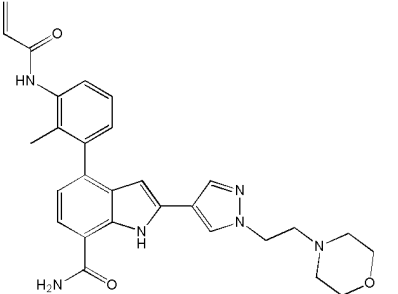
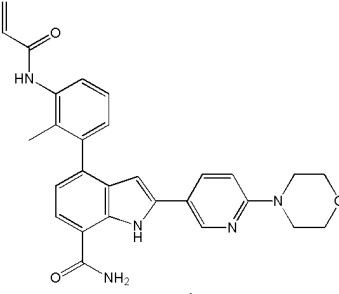
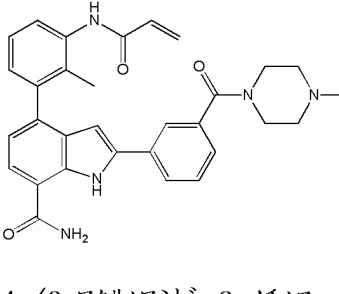
 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-(3-メトキシフェニル)-1H-インドール-7-カルボキسامイド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-1H-インドール-7-カルボキسامイド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキسامイド</p>	10
 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-(3-カルバモイルフェニル)-1H-インドール-7-カルボキسامイド</p>	 <p>N-(3-(7-カルバモイル-3-メチル-1H-インドール-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキسامイド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキسامイド</p>	20
			30

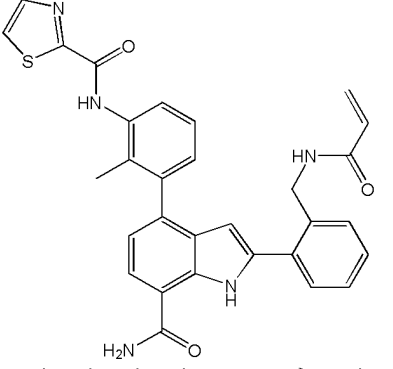
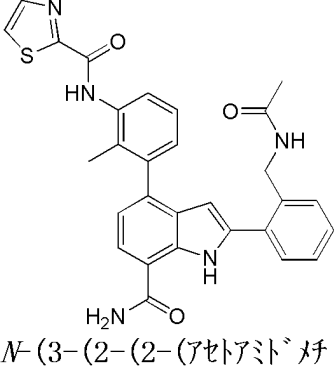
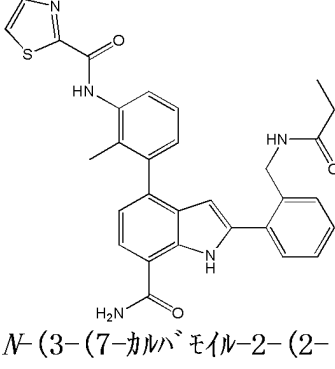
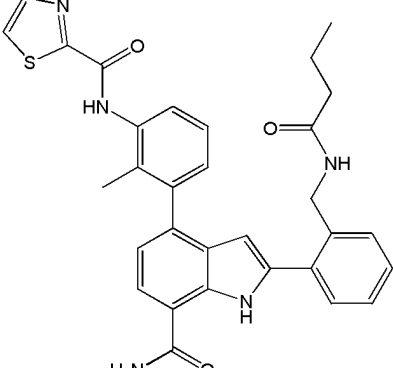
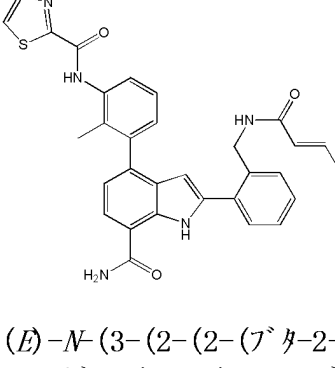
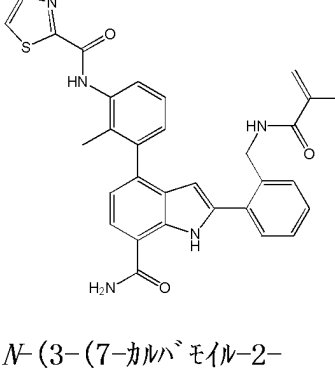
 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-(1-(テトラヒドロ-2H-ピロリ-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	10
 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	20
			30

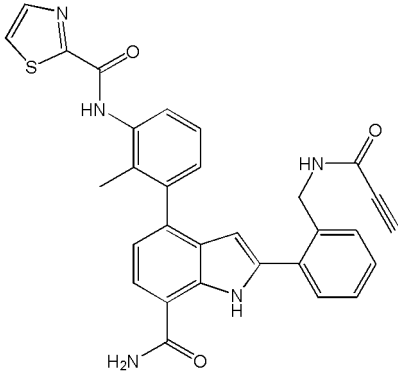
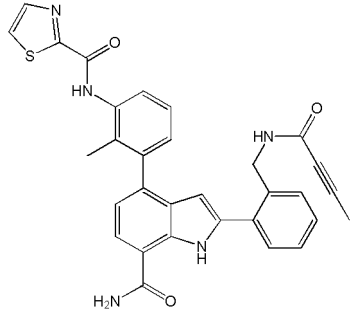
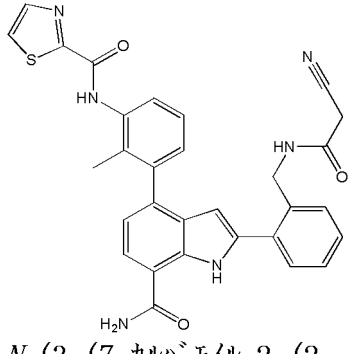
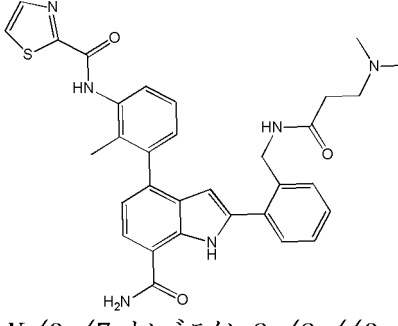
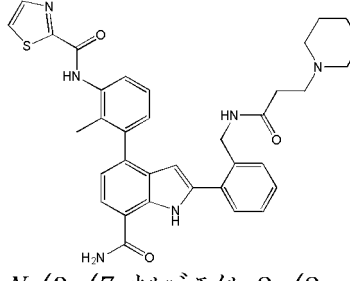
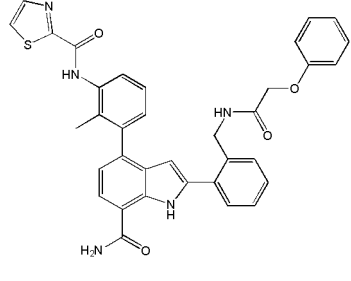
 <p>(E)-N-(3-(3-(3-フェニル-2-エニミアミド^o-7-カルハ^oモイル-1<i>H</i>-イント^o-ル-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾ^o-ル-2-カルボ^oキサミト^o</p>	 <p>N-(3-(7-カルハ^oモイル-3-メタクリルアミト^o-1<i>H</i>-イント^o-ル-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾ^o-ル-2-カルボ^oキサミト^o</p>	 <p>N-(3-(3-(3-フェ^oター-2-インミアミト^o-7-カルハ^oモイル-1<i>H</i>-イント^o-ル-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾ^o-ル-2-カルボ^oキサミト^o</p>	<p>10</p>
 <p>N-(3-(7-カルハ^oモイル-3-(2-(4-フルオロフェキシ)アセトアミト^o)-1<i>H</i>-イント^o-ル-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾ^o-ル-2-カルボ^oキサミト^o</p>	 <p>4-(3-アクリルアミト^o-2-メチルフェニル)-2-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1<i>H</i>-イント^o-ル-7-カルボ^oキサミト^o</p>	 <p>4-(3-アクリルアミト^o-2-メチルフェニル)-2-(1-エチル-1<i>H</i>-ピラゾ^o-ル-4-イル)-1<i>H</i>-イント^o-ル-7-カルボ^oキサミト^o</p>	<p>20</p>
			<p>30</p>

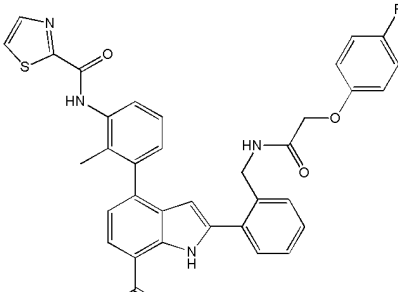
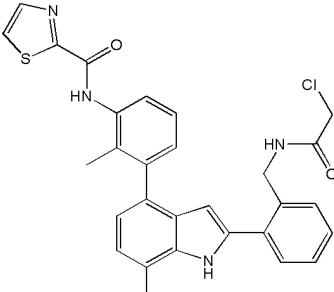
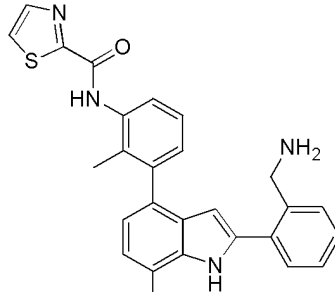
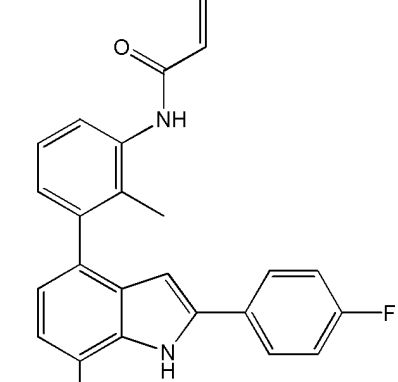
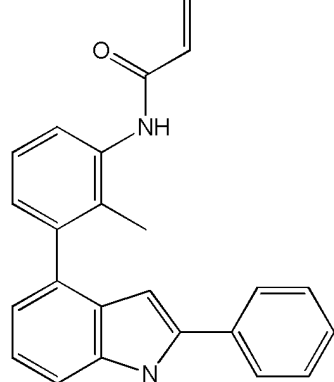
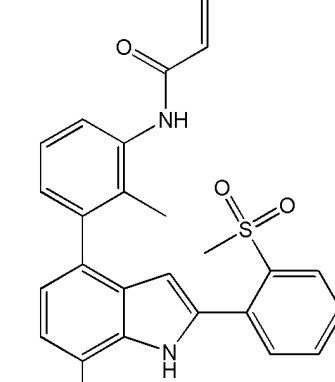
 <p>2-(3-アセトアミドフェニル)-4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-(2-メトキシフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-(3-シアノフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	10
 <p>メチル 4-(4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-7-カルボモイル-1H-インドール-2-イル)ベンゾエート</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	20
		30	

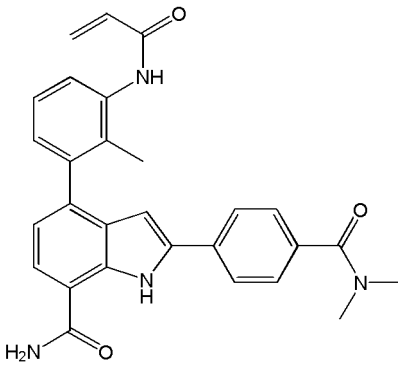
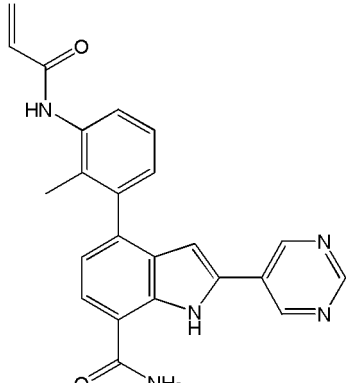
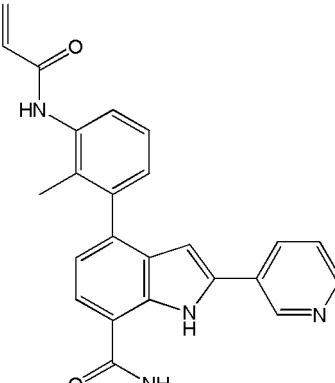
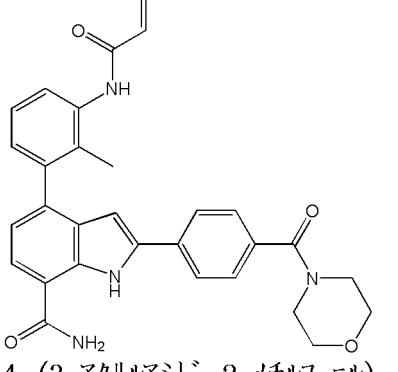
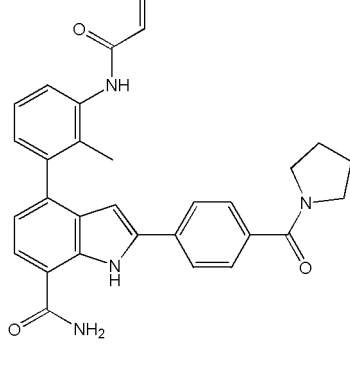
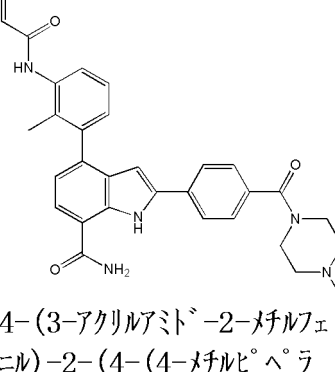
 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(2-(2-クロロアセトアミド)フェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(2-アセトアミドフェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	10
 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-(2-メチル-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-(2-フルオロフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>N-(3-(3-アクリルアミド-7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキサミド</p>	20
30			

 <p><i>N</i>-(3-(7-カルボキシル-3-(2-クロロアセトアミド)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキسامイト)</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-5-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキسامイト</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキسامイト</p>	10
 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-(1-(2-モルホリノエチル)-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキسامイト</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-(6-モルホリノピリジン-3-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキسامイト</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-(3-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキسامイト</p>	20

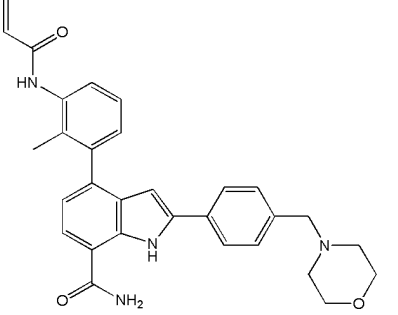
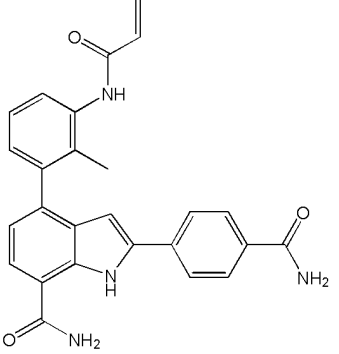
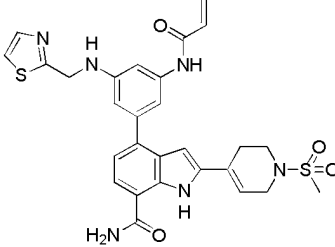
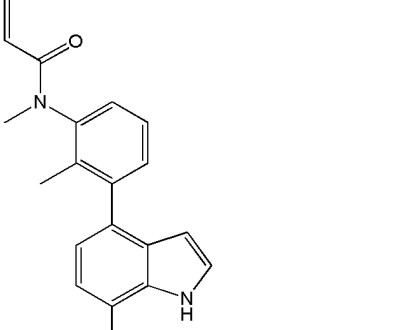
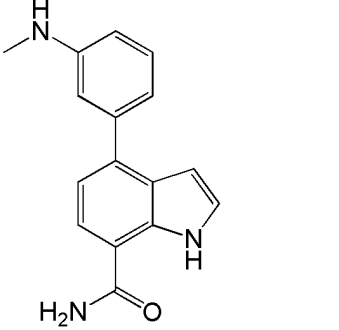
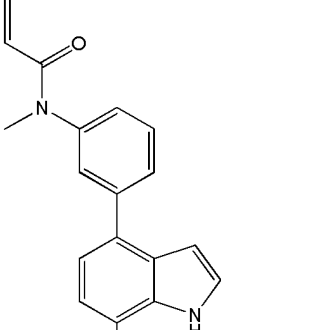
 <p><i>N</i>-(3-(2-(2-(アクリルアミドメチル)フェニル)-7-カルバモイル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキサミド</p>	 <p><i>N</i>-(3-(2-(2-(アセトアミドメチル)フェニル)-7-カルバモイル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキサミド</p>	 <p><i>N</i>-(3-(7-カルバモイル-2-(2-(プロピオンアミドメチル)フェニル)-1<i>H</i>-インドール-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキサミド</p>	10
 <p><i>N</i>-(3-(2-(2-(ブチルアミドメチル)フェニル)-7-カルバモイル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキサミド</p>	 <p>(<i>E</i>)-<i>N</i>-(3-(2-(2-(ブタ-2-エンアミドメチル)フェニル)-7-カルバモイル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキサミド</p>	 <p><i>N</i>-(3-(7-カルバモイル-2-(2-(メタクリルアミドメチル)フェニル)-1<i>H</i>-インドール-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキサミド</p>	20

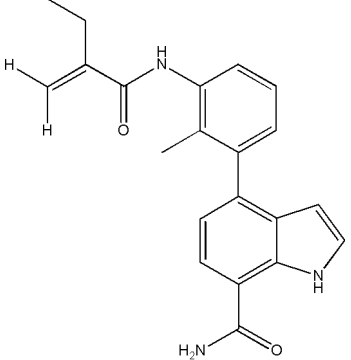
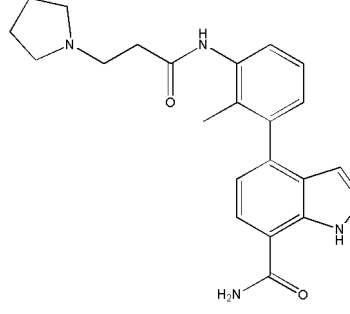
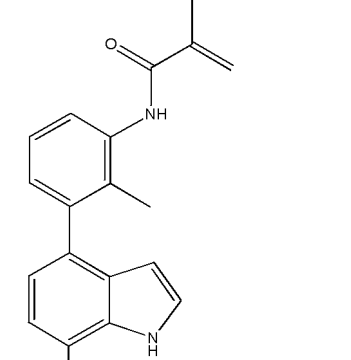
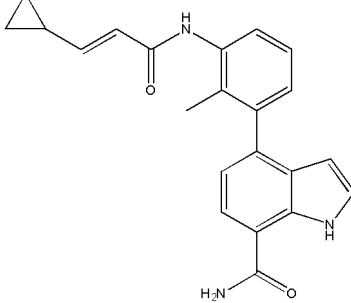
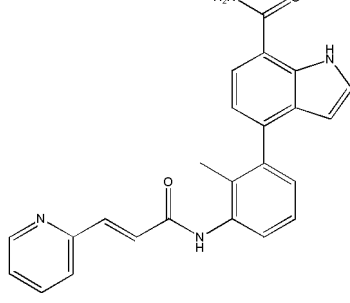
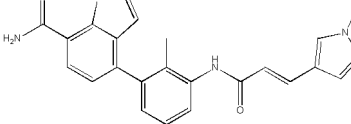
 <p><i>N</i>-(3-(7-カルバモイル-2-(2-(プロピオンアミドメチル)フェニル)-1<i>H</i>-インドル-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキサミド</p>	 <p><i>N</i>-(3-(2-(2-(ブタ-2-インアミドメチル)フェニル)-7-カルバモイル-1<i>H</i>-インドル-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキサミド</p>	 <p><i>N</i>-(3-(7-カルバモイル-2-(2-(2-シアロアセトアミド)メチル)フェニル)-1<i>H</i>-インドル-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキサミド</p>	10
 <p><i>N</i>-(3-(7-カルバモイル-2-(2-((3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド)メチル)フェニル)-1<i>H</i>-インドル-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキサミド</p>	 <p><i>N</i>-(3-(7-カルバモイル-2-(2-((3-(ピペリジン-1-イル)プロパンアミド)メチル)フェニル)-1<i>H</i>-インドル-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキサミド</p>	 <p><i>N</i>-(3-(7-カルバモイル-2-(2-(2-フェノキシエトアミド)メチル)フェニル)-1<i>H</i>-インドル-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキサミド</p>	20

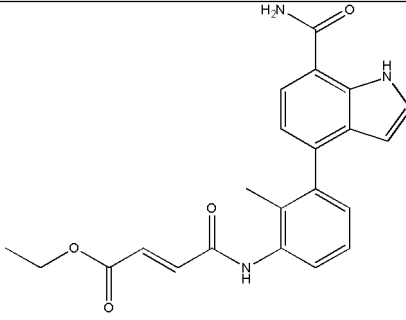
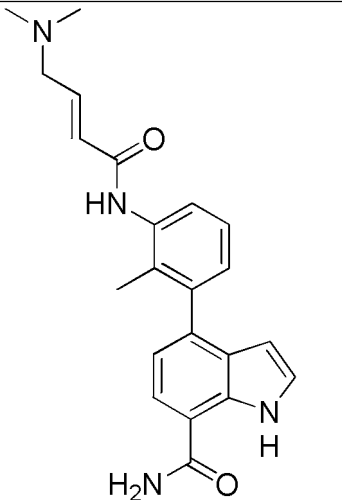
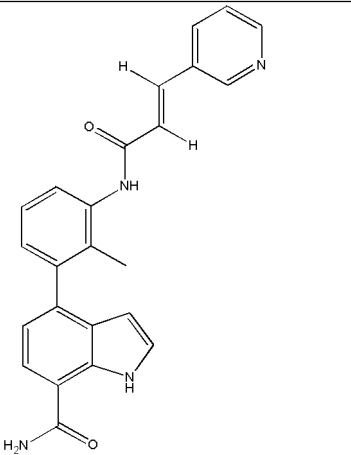
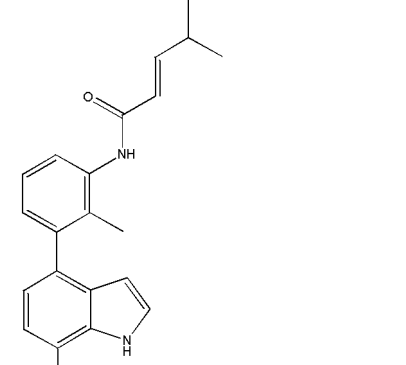
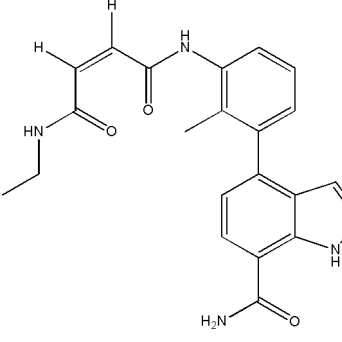
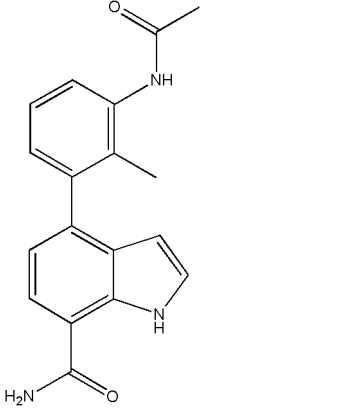
 <p><i>N</i>-(3-(7-カルバモイル-2-(2-((2-(4-フルオロフェノキシ)アセトアミド)メチル)フェニル)-1<i>H</i>-インドル-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキサミド</p>	 <p><i>N</i>-(3-(7-カルバモイル-2-(2-((2-クロロアセトアミド)メチル)フェニル)-1<i>H</i>-インドル-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキサミド</p>	 <p><i>N</i>-(3-(2-(2-(アミノメチル)フェニル)-7-カルバモイル-1<i>H</i>-インドル-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキサミド</p>	10
 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-1<i>H</i>-インドル-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-フェニル-1<i>H</i>-インドル-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-(2-(メチルスルホニル)フェニル)-1<i>H</i>-インドル-7-カルボキサミド</p>	20
			30

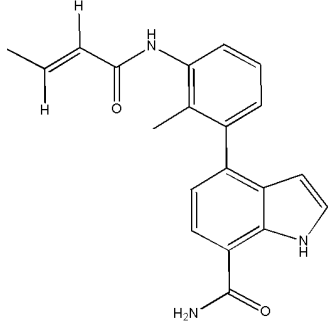
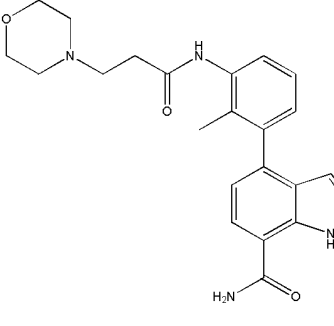
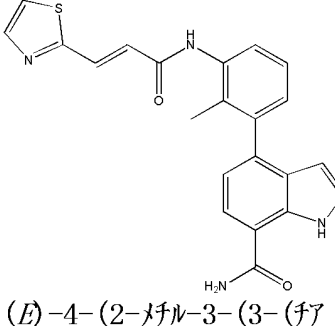
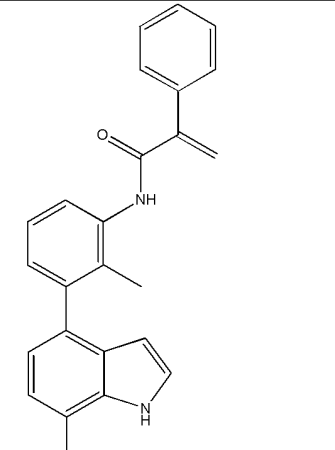
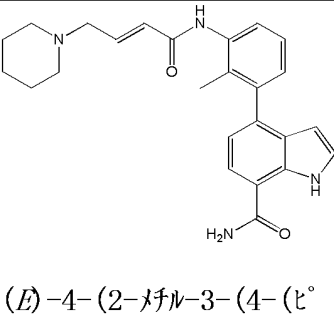
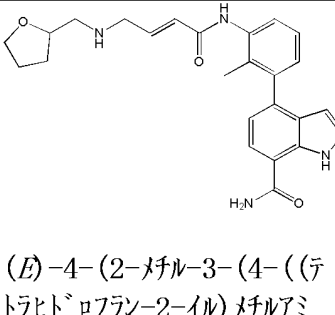
 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)- 2-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)- 1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)- 2-(ピリミジン-5-イル)- 1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)- 2-(ピリミジン-3-イル)- 1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	10
 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)- 2-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)- 1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)- 2-(4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)- 1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)- 2-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)- 1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	20
			30

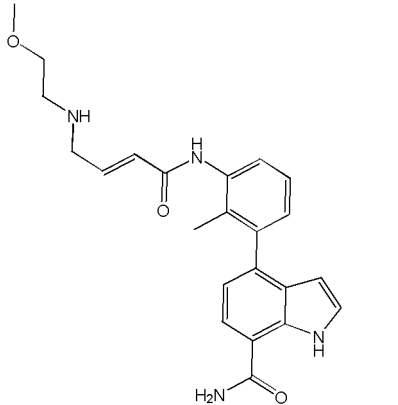
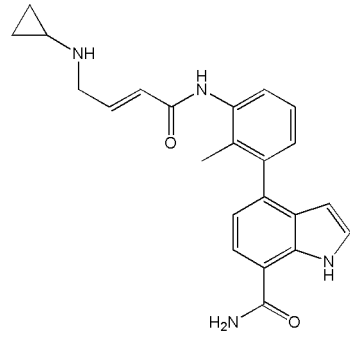
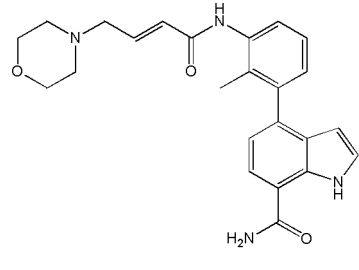
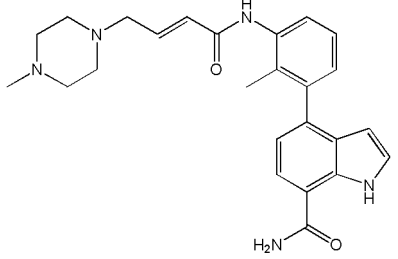
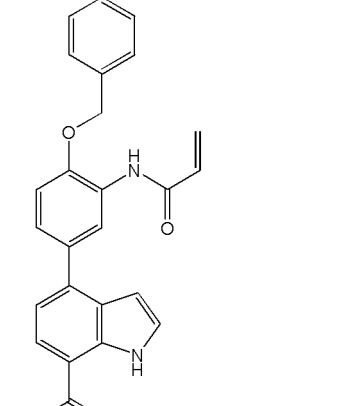
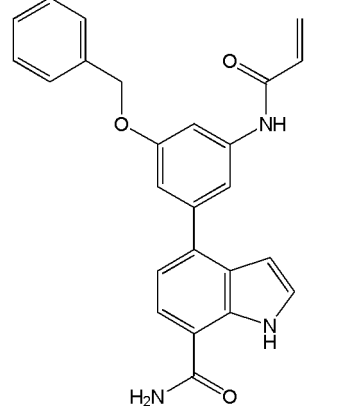
<p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキسامイド</p>	<p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキسامイド</p>	<p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-(4-シアノフェニル)-1H-インドール-7-カルボキسامイド</p>	10
<p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-(2-メトキシフェニル)-1H-インドール-7-カルボキسامイド</p>	<p>N-(3-(7-カルバモイル-3-(2-シアノアセトアミド)-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキسامイド</p>	<p>4-(2-アクリルアミドフェニル)-1H-インドール-7-カルボキسامイド</p>	20

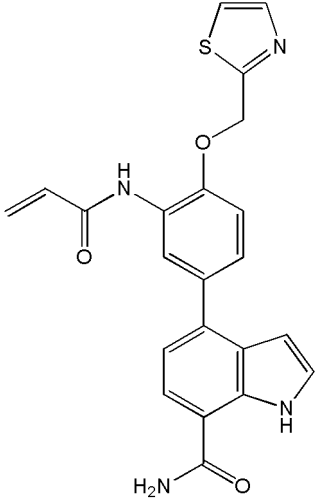
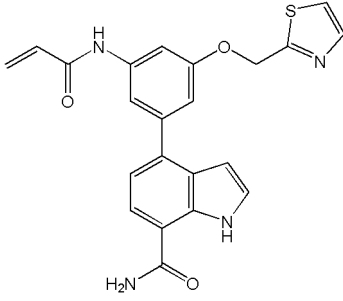
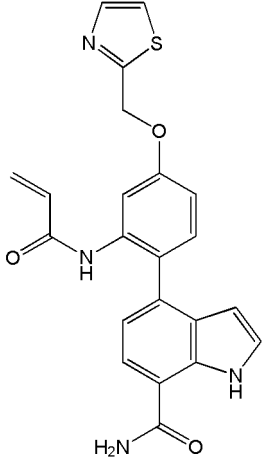
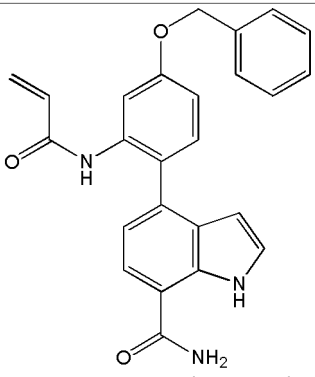
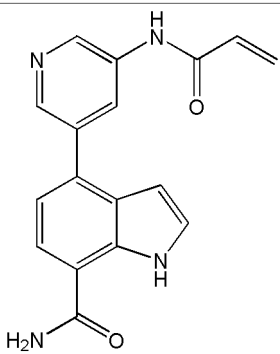
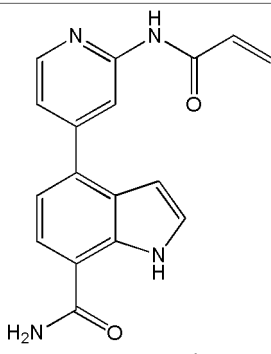
 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-(4-(モルホリノメチル)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メチルフェニル)-2-(4-カルバモイルフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-5-(チアゾール-2-イルメチルアミノ)フェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒトピロリジン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	10
 <p>4-(2-メチル-3-(N-メチルアクリルアミド)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-(メチルアミノ)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-(N-メチルアクリルアミド)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	

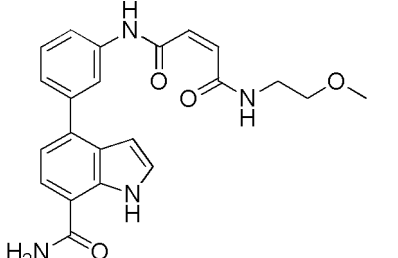
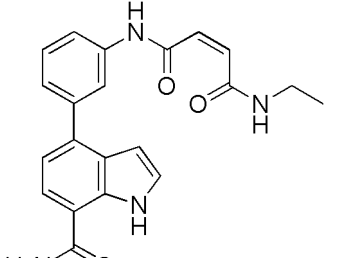
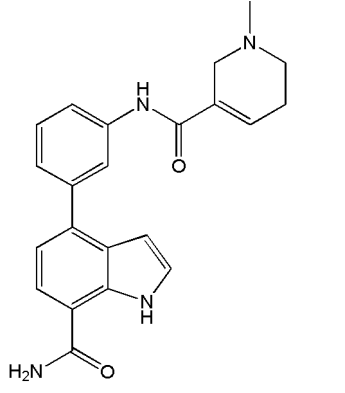
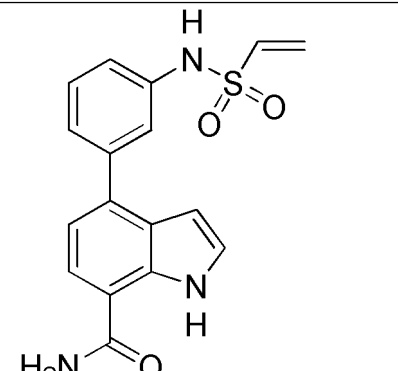
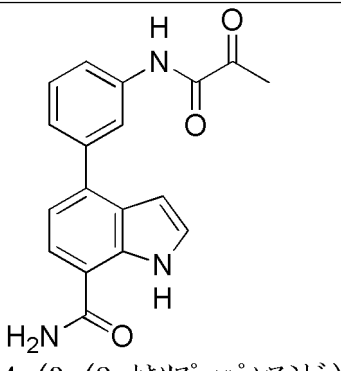
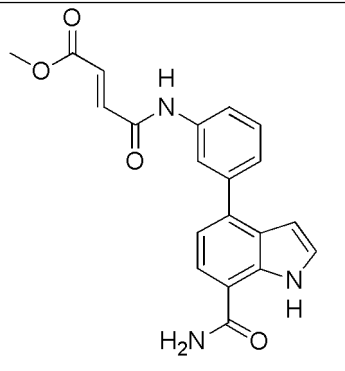
 <p>4-(2-メチル-3-(2-メチルブタンアミド)フェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(2-メチル-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロパンアミド)フェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-メタクリルアミド)-2-メチルフェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	10
 <p>(<i>E</i>)-4-(3-(3-シクロプロピルアクリルアミド)-2-メチルフェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>(<i>E</i>)-4-(2-メチル-3-(3-(ピリジン-2-イル)アクリルアミド)フェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>(<i>E</i>)-4-(2-メチル-3-(3-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)アクリルアミド)フェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	20

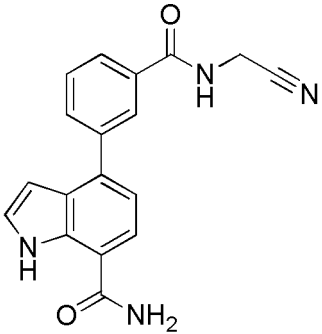
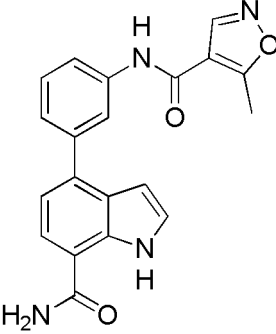
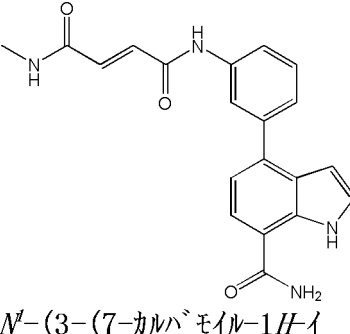
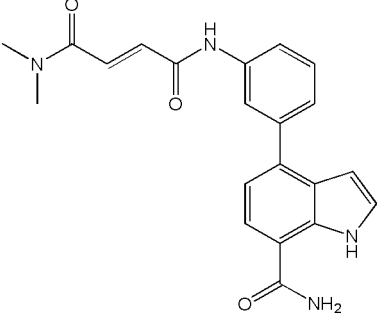
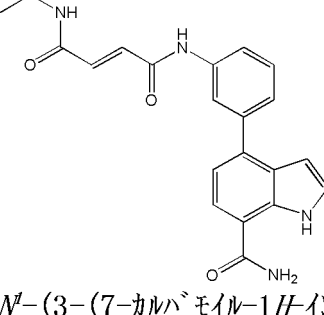
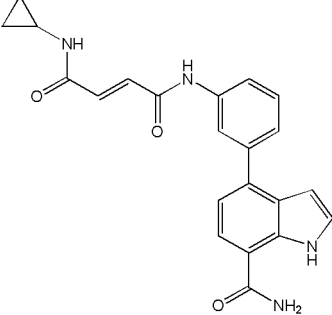
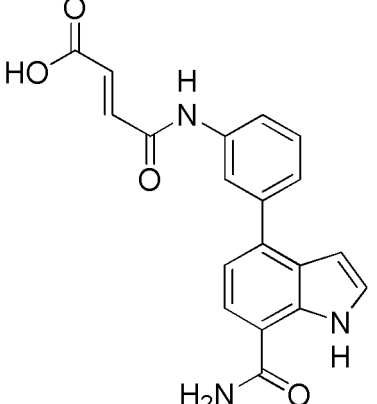
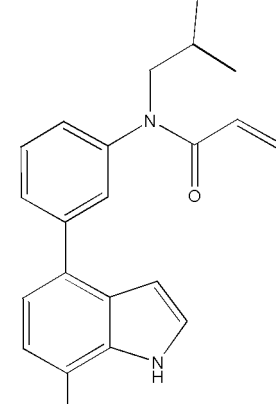
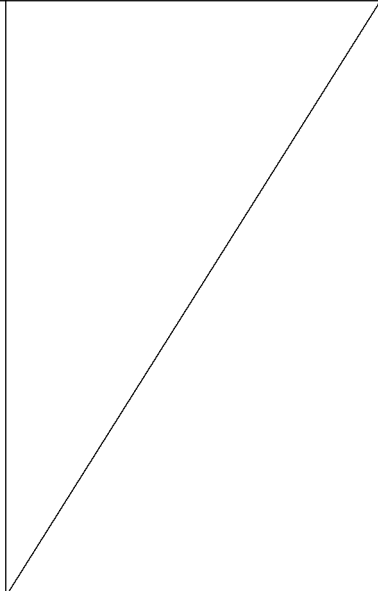
 <p>(E)-エチル 4-(3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)-2-メチルフェニルアミノ)-4-オキソブタ-2-エノエート</p>	 <p>(E)-4-(3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)-2-メチルフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>(E)-4-(2-メチル-3-(3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	<p>10</p>
 <p>(E)-4-(2-メチル-3-(4-メチルペンタ-2-エンアミド)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>N-(3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)-2-メチルフェニル)-N-エチルマレアミド</p>	 <p>4-(3-アセトアミド-2-メチルフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	<p>20</p>
			<p>30</p>

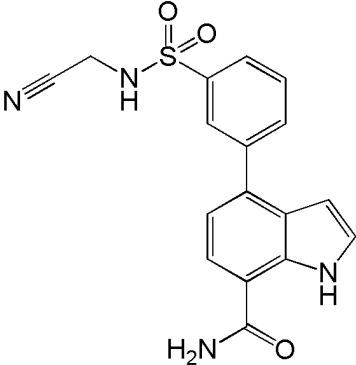
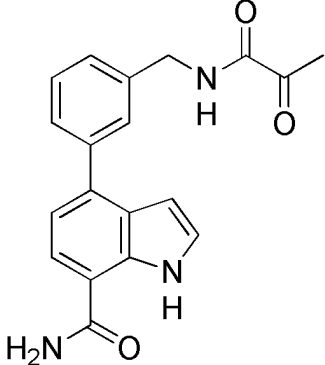
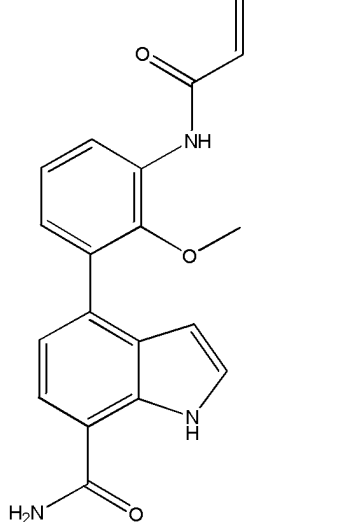
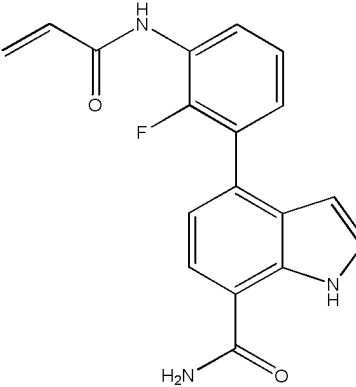
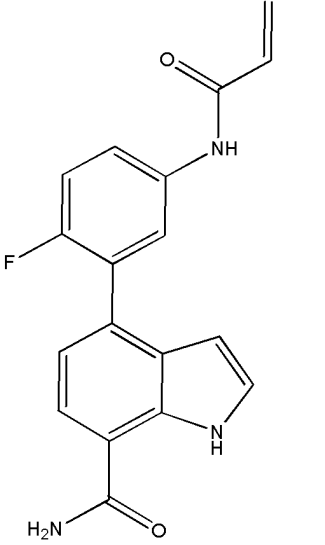
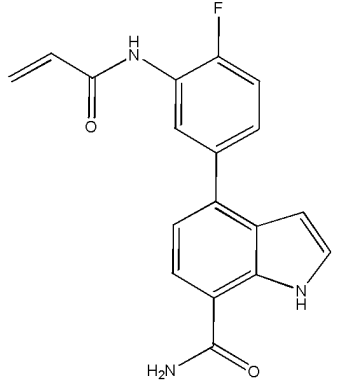
 <p>(E)-4-(3-ブ^テラ-2-エンアミド^ド-2-メチルフェニル)-1H-イン^ドール-7-カルボ^キキサミ^ド</p>	 <p>4-(2-メチル-3-(3-モルホリノプロパンアミド^ド)フェニル)-1H-イン^ドール-7-カルボ^キキサミ^ド</p>	 <p>(E)-4-(2-メチル-3-(3-(チアゾール-2-イル)アクリルアミド^ド)フェニル)-1H-イン^ドール-7-カルボ^キキサミ^ド</p>	10
 <p>4-(2-メチル-3-(2-フェニルアクリルアミド^ド)フェニル)-1H-イン^ドール-7-カルボ^キキサミ^ド</p>	 <p>(E)-4-(2-メチル-3-(4-(ピペリジン-1-イル)ブ^テラ-1-エンアミド^ド)フェニル)-1H-イン^ドール-7-カルボ^キキサミ^ド</p>	 <p>(E)-4-(2-メチル-3-(4-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチルアミノ)ブ^テラ-1-エンアミド^ド)フェニル)-1H-イン^ドール-7-カルボ^キキサミ^ド</p>	20

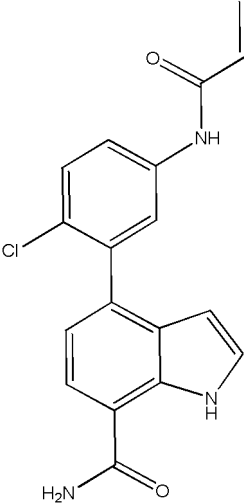
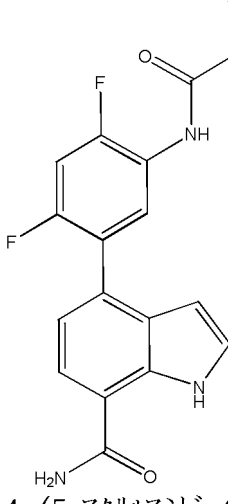
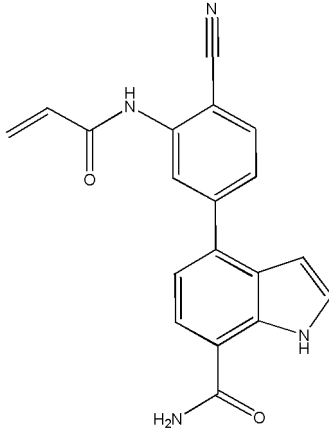
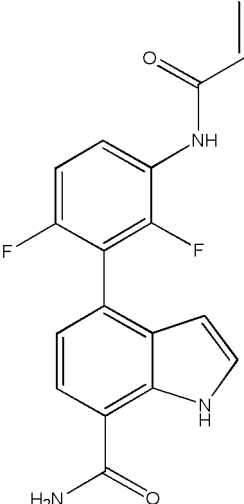
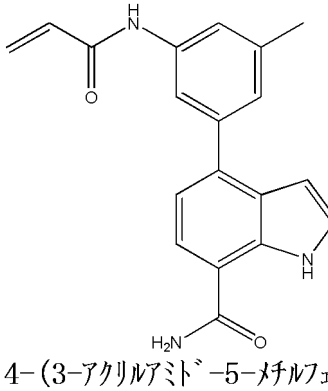
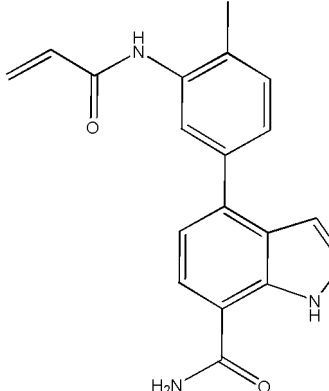
 <p>(E)-4-(3-(4-(2-メトキシエチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)-2-メチルフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>(E)-4-(3-(4-(シクロプロピルアミノ)ブタ-2-エンアミド)-2-メチルフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>(E)-4-(2-メチル-3-(4-モルホリノブタ-2-エンアミド)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	10
 <p>(E)-4-(2-メチル-3-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-4-(ベンジルオキシ)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-5-(ベンジルオキシ)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	20
			30

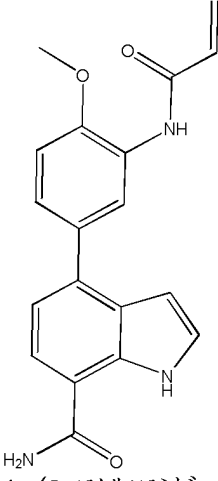
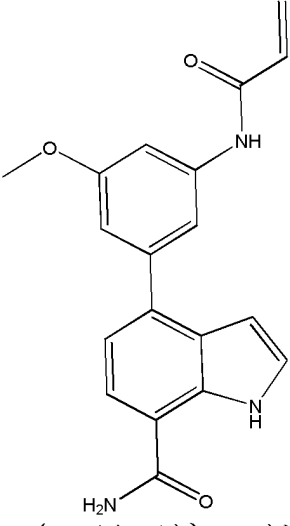
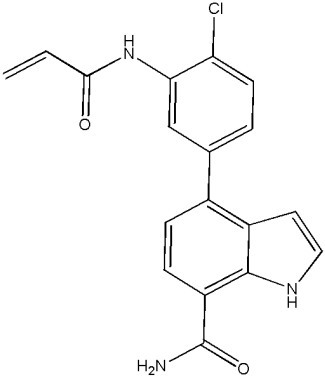
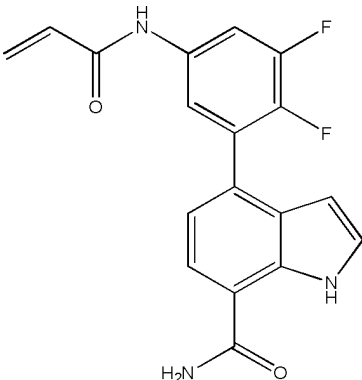
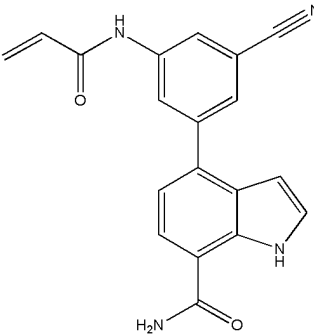
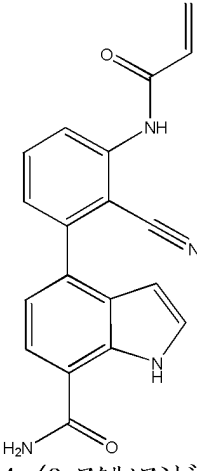
 <p>4-(3-アクリルアミド-4-(チアゾール-2-イルメトキシ)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-5-(チアゾール-2-イルメトキシ)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(2-アクリルアミド-4-(チアゾール-2-イルメトキシ)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	10
 <p>4-(2-アクリルアミド-4-(ベンジルオキシ)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(5-アクリルアミドピリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(2-アクリルアミドピリジン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	20
			30

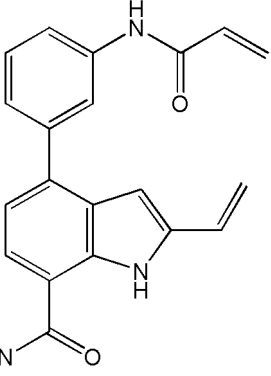
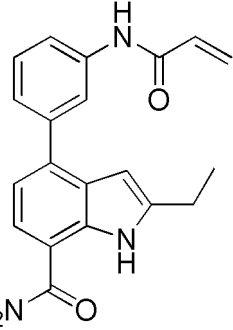
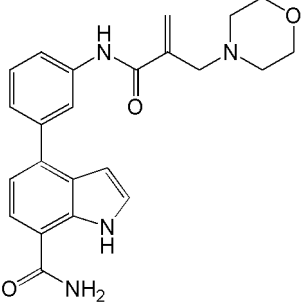
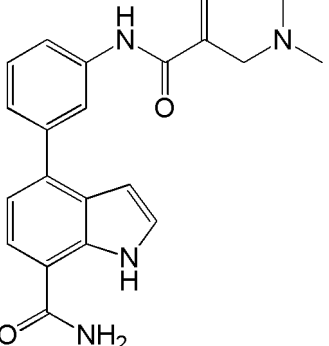
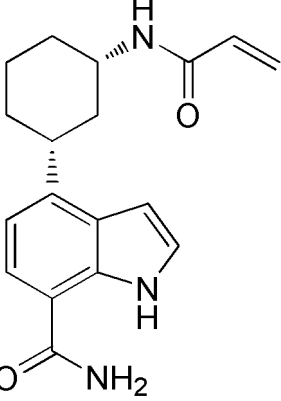
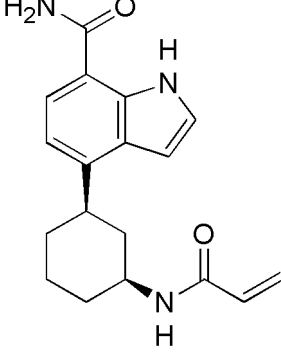
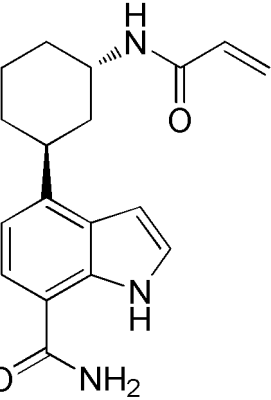
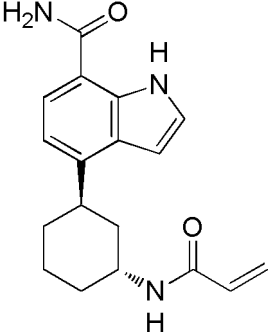
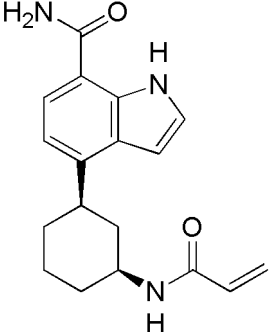
 <p>N^{\prime}-(3-(7-カルバモイル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)フェニル)-N^{\prime}-(2-メトキシエチル)マレアミド</p>	 <p>N^{\prime}-(3-(7-カルバモイル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)フェニル)-N^{\prime}-エチルマレアミド</p>	 <p>4-(3-(1-メチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-カルボキسامイト)フェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキسامイト</p>	10
 <p>4-(3-(ビニルスルホンアミド)フェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキسامイト</p>	 <p>4-(3-(2-オキソプロパニオンアミド)フェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキسامイト</p>	 <p>(<i>E</i>)-メチル 4-(3-(7-カルバモイル-1<i>H</i>-インドール-4-イル)フェニルアミノ)-4-オキソペンタ-2-エノエート</p>	20
			30

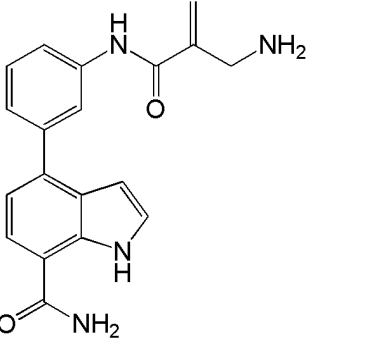
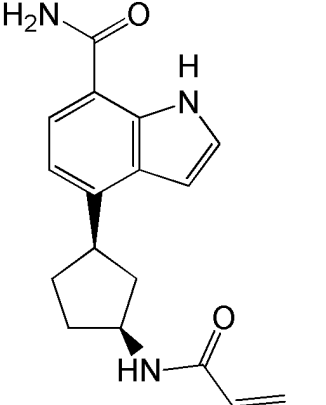
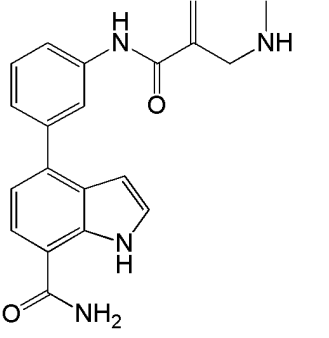
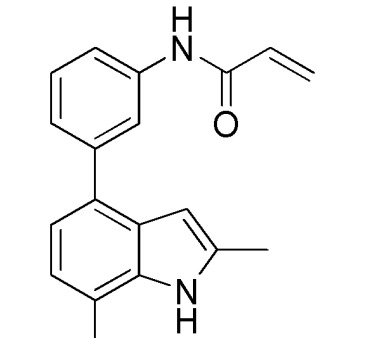
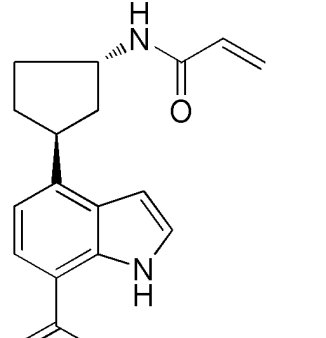
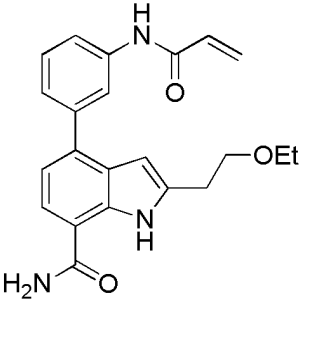
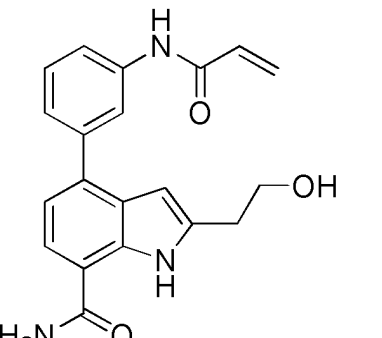
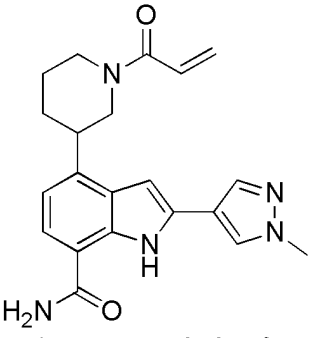
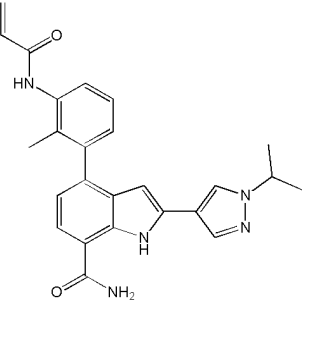
 <p>4-(3-(シアノメチルカルバモイル)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>N-(3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)フェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド</p>	 <p>N-(3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)フェニル)-N-メチルホルムアミド</p>	10
 <p>N-(3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)フェニル)-N,N-ジメチルホルムアミド</p>	 <p>N-(3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)フェニル)-N-エチルホルムアミド</p>	 <p>N-(3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)フェニル)-N-シクロプロピルホルムアミド</p>	20
 <p>(E)-4-(3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)フェニルアミノ)-4-オキソブタン-2-エン酸</p>	 <p>4-(3-(N-イソプロピルアクリルアミド)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>		30
40			

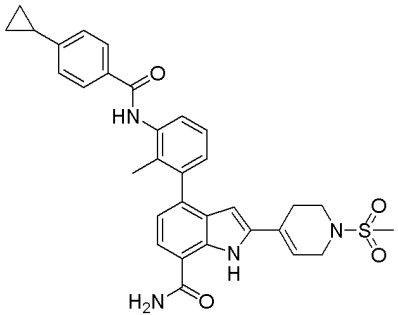
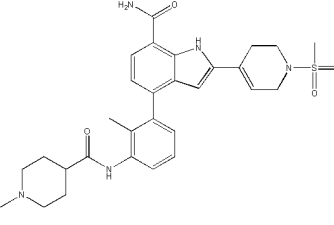
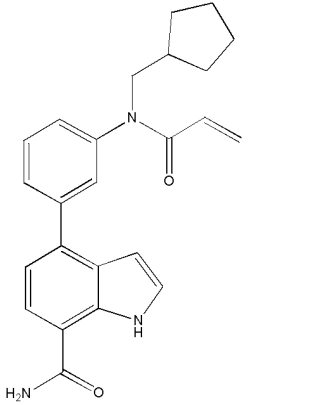
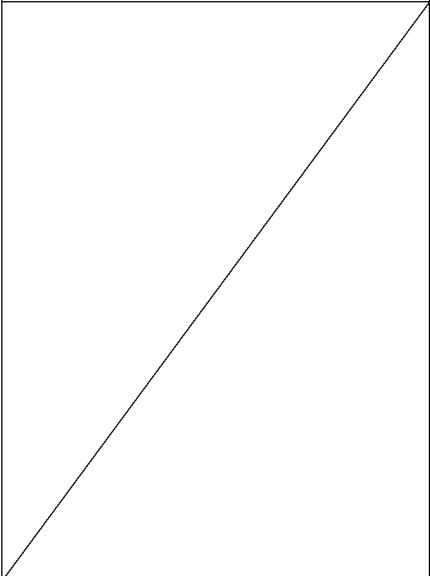
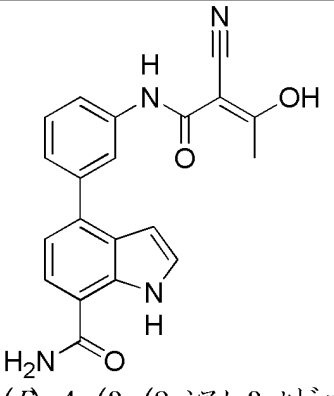
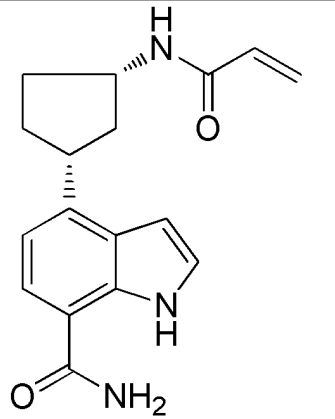
 <p>4-(3-(<i>N</i>-(シアノメチル)スルファモイル)フェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-((2-オキソプロパミド)メチル)フェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-2-メトキシフェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	<p>10</p>
 <p>4-(3-アクリルアミド-2-フルオロフェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(5-アクリルアミド-2-フルオロフェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-4-フルオロフェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	<p>20</p>
			<p>30</p>

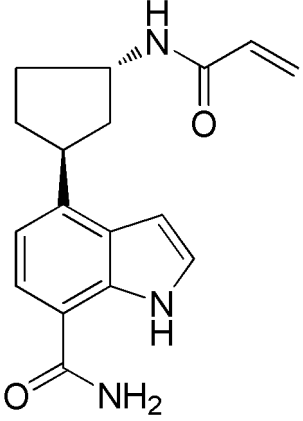
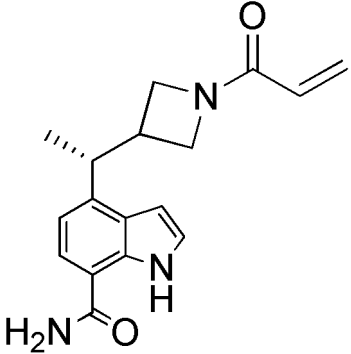
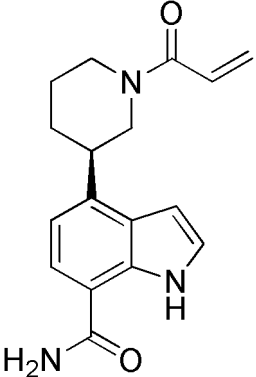
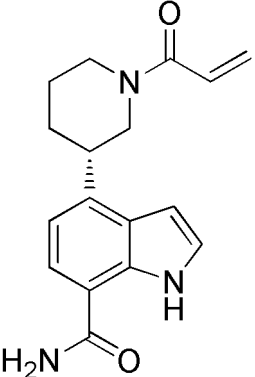
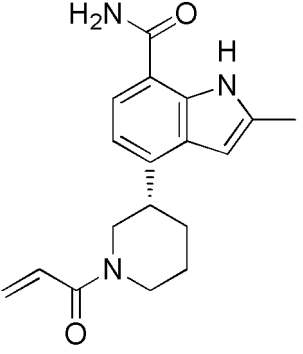
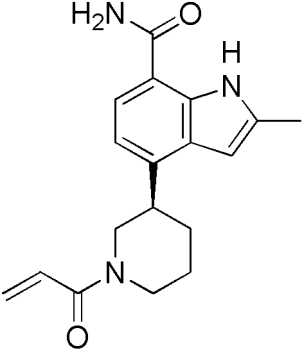
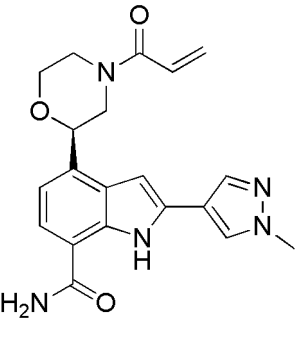
 <p>4-(5-アクリルアミド-2-クロロフェニル)-1H-インドール-7-カルボキسامイド</p>	 <p>4-(5-アクリルアミド-2,4-ジフルオロフェニル)-1H-インドール-7-カルボキسامイド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-4-シアノフェニル)-1H-インドール-7-カルボキسامイド</p>	10
 <p>4-(3-アクリルアミド-2,6-ジフルオロフェニル)-1H-インドール-7-カルボキسامイド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-5-メチルフェニル)-1H-インドール-7-カルボキسامイド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド-4-メチルフェニル)-1H-インドール-7-カルボキسامイド</p>	20
			30

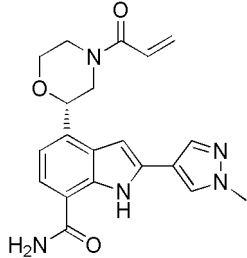
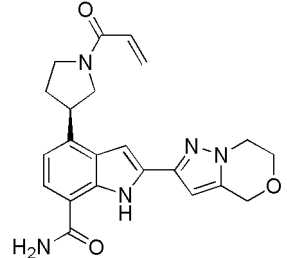
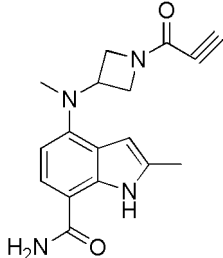
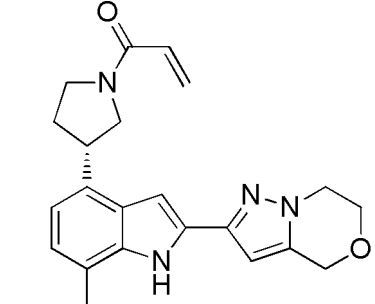
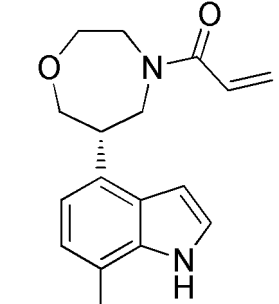
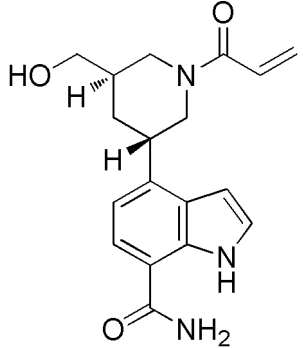
 <p>4-(3-アクリルアミド[®]-4-メトキシフェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド[®]</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド[®]-5-メトキシフェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド[®]</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド[®]-4-クロロフェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド[®]</p>	10
 <p>4-(5-アクリルアミド[®]-2,3-ジフルオロフェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド[®]</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド[®]-5-シアノフェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド[®]</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド[®]-2-シアノフェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド[®]</p>	20
			30

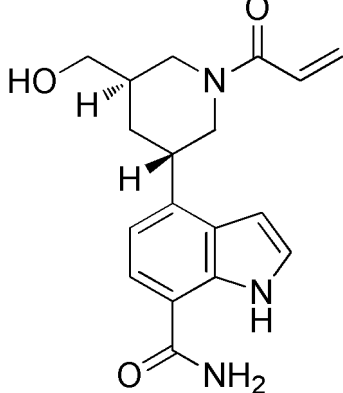
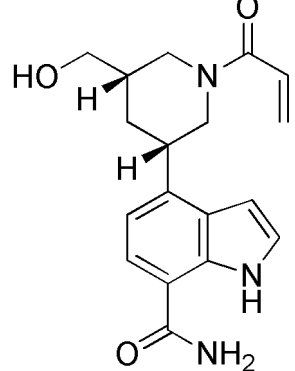
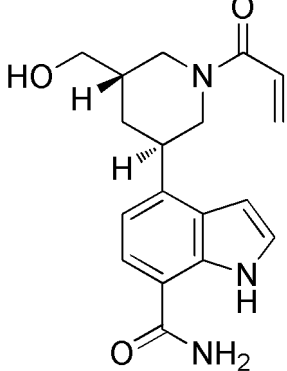
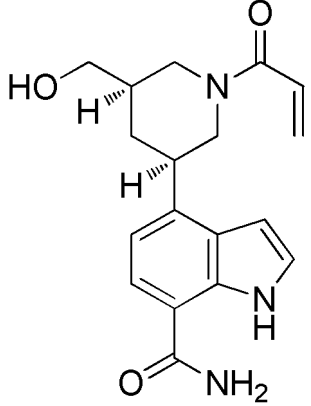
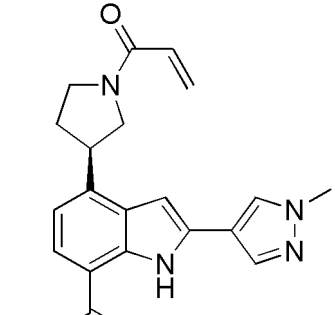
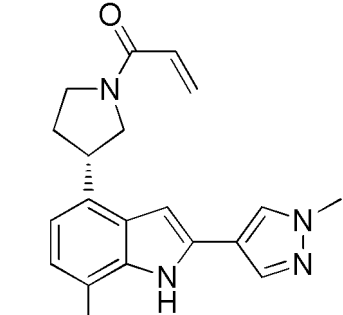
 <p>4-(3-アクリルアミドフェニル)-2-ビニル-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミドフェニル)-2-エチル-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-(2-(4-(3-(2-(モルホリノメチル)アクリルアミド)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	10
 <p>4-(3-(2-((ジメチルアミノ)メチル)アクリルアミド)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-((1R,3S)-3-アクリルアミドシクロヘキシル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(シス-3-アクリルアミドシクロヘキシル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	20
 <p>4-((1S,3S)-3-アクリルアミドシクロヘキシル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(トランス-3-アクリルアミドシクロヘキシル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(シス-3-アクリルアミドシクロヘキシル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	30
			40

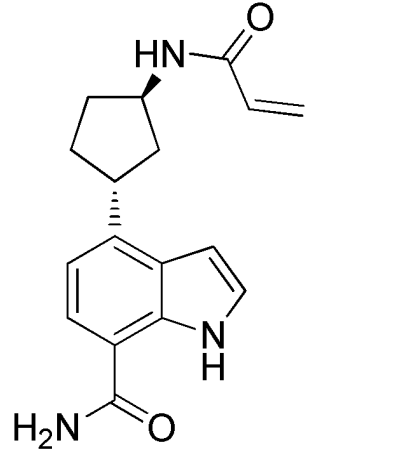
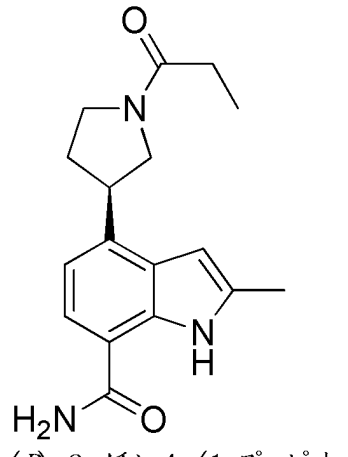
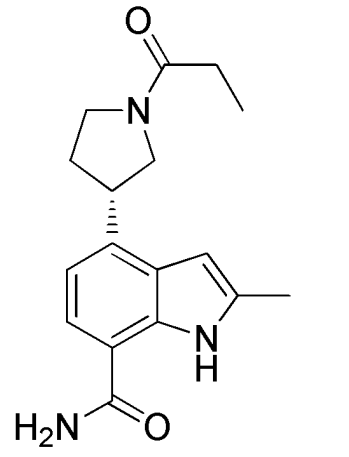
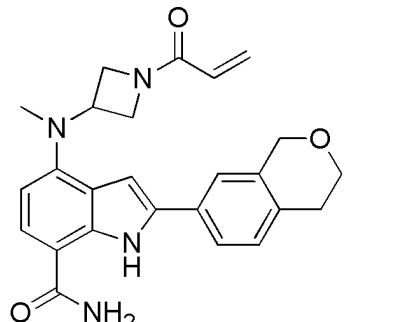
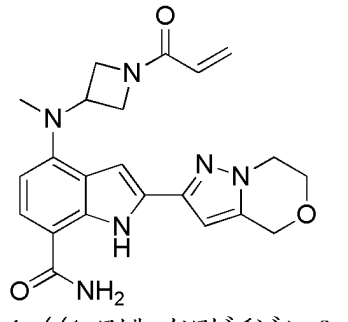
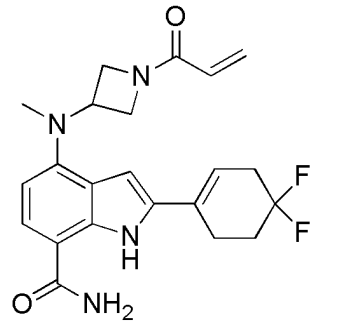
 <p>4-(3-(2-(アミノメチル)アクリルアミド)フェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-((1<i>R</i>, 3<i>S</i>)-3-アクリルアミドシクロペンチル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-(2-((メチルアミノ)メチル)アクリルアミド)フェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	<p>10</p>
 <p>4-(3-アクリルアミド)フェニル)-2-メチル-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-((1<i>S</i>, 3<i>S</i>)-3-アクリルアミドシクロペンチル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド)フェニル)-2-(2-エトキシエチル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	<p>20</p>
 <p>4-(3-アクリルアミド)フェニル)-2-(2-(2-ヒドロキシエチル)-1<i>H</i>-ピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(1-アクリロイルピロリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-アクリルアミド)-2-メチルフェニル)-2-(1-イソプロピル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	<p>30</p>
			<p>40</p>

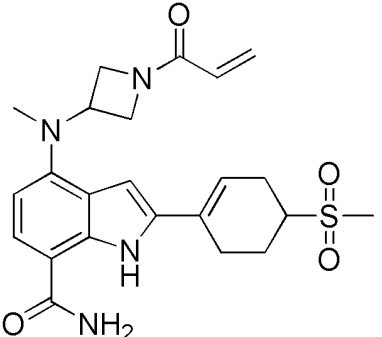
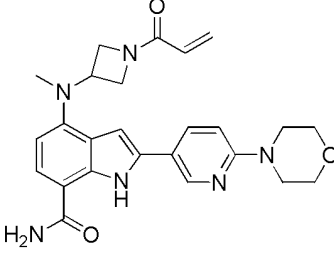
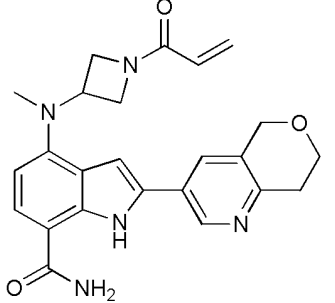
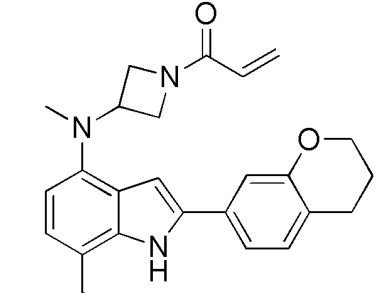
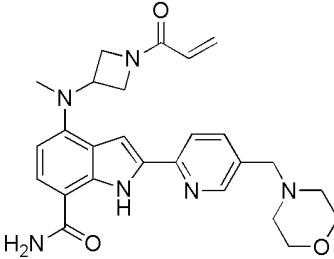
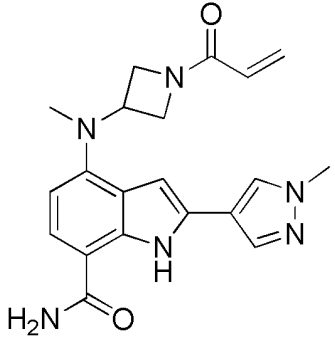
 <p>4-(3-(4-(シクロプロピルフェニル)プロパミド)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(2-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-(メチルスルホニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(3-(<i>N</i>-(シクロペンチルメチル)アクリルアミド)フェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	<p>10</p>
	 <p>(<i>E</i>)-4-(3-(2-シアノ-3-ヒドロキシアセトアミド)フェニル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(シス-3-アクリルアミドシクロペンチル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	<p>20</p>

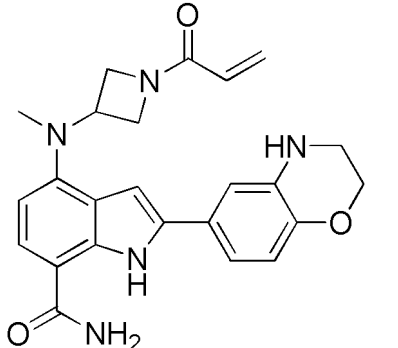
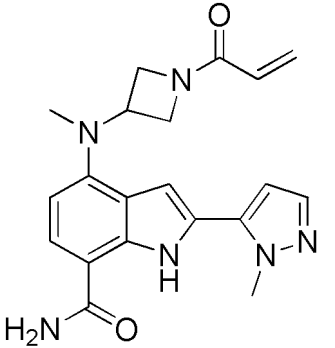
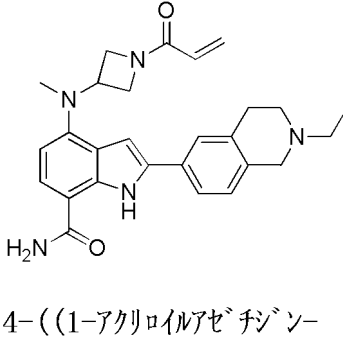
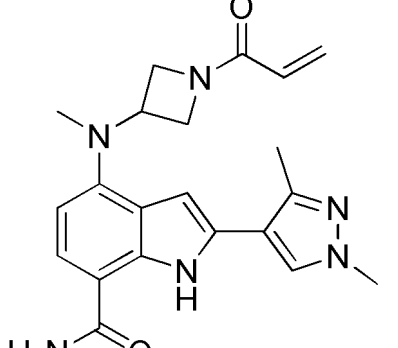
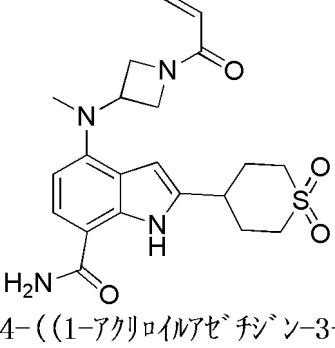
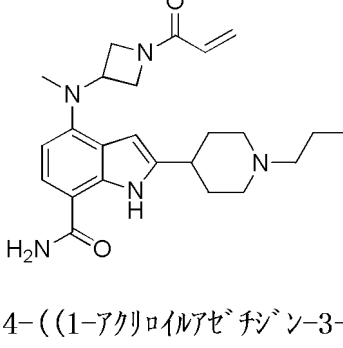
 <p>4-(トランス-3-アクリルアミトシクロペンチル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	/	/	10
 <p>(<i>R</i>)-4-(1-(1-アクリロイルアセチジン-3-イル)エチル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>(<i>R</i>)-4-(1-アクリロイルピロリジン-3-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>(<i>S</i>)-4-(1-アクリロイルピロリジン-3-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	20
 <p>(<i>S</i>)-4-(1-アクリロイルピロリジン-3-イル)-2-メチル-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>(<i>R</i>)-4-(1-アクリロイルピロリジン-3-イル)-2-メチル-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>(<i>R</i>)-4-(4-アクリロイルモルホリン-2-イル)-2-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	30
			40

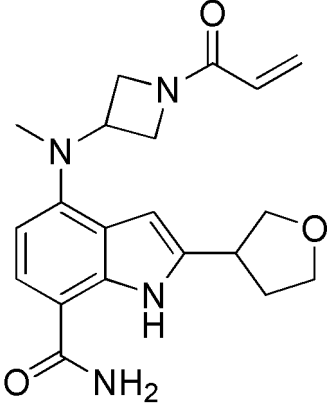
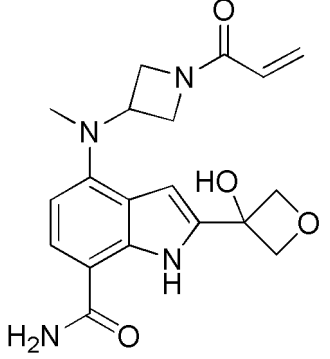
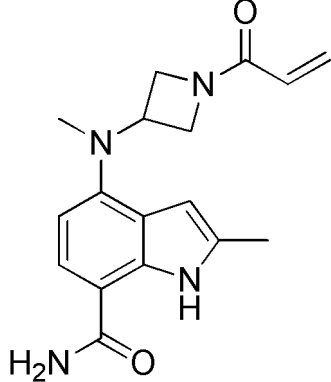
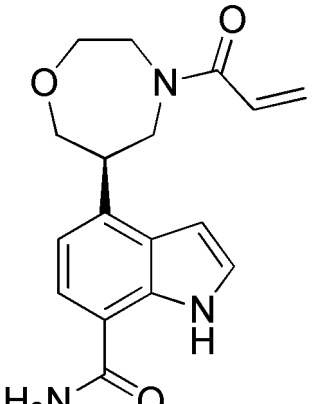
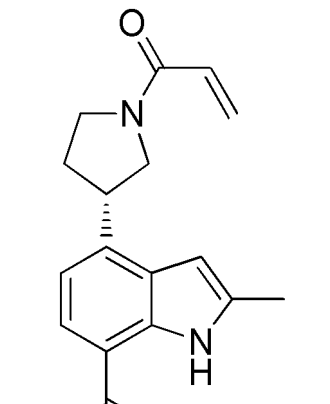
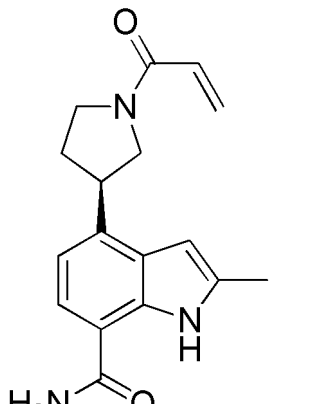
 <p>(<i>S</i>)-4-(4-アクリロイルモルホリン-2-イル)-2-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>(<i>R</i>)-4-(1-アクリロイルピロリジン-3-イル)-2-(6,7-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピラゾロ[5,1-<i>c</i>][1,4]オキサジン-2-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>2-メチル-4-(メチル(1-プロピル)オロイルアセチジン-3-イル)アミノ-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	10
 <p>(<i>S</i>)-4-(1-アクリロイルピロリジン-3-イル)-2-(6,7-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピラゾロ[5,1-<i>c</i>][1,4]オキサジン-2-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>(<i>S</i>)-4-(4-アクリロイル-1,4-オキサゼパン-6-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-((3<i>S</i>,5<i>R</i>)-1-アクリロイル-5-(プロピルメチル)ピロリジン-3-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	20

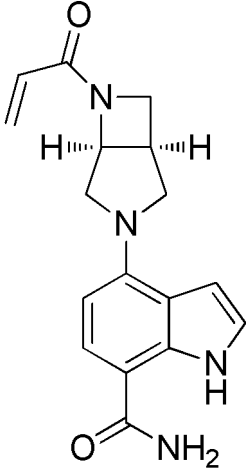
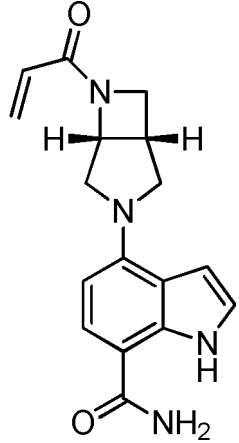
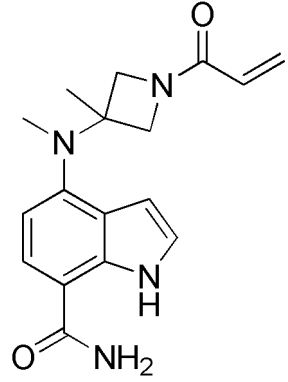
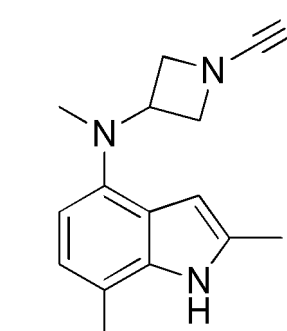
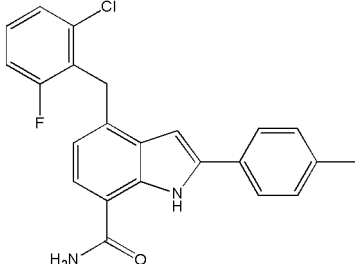
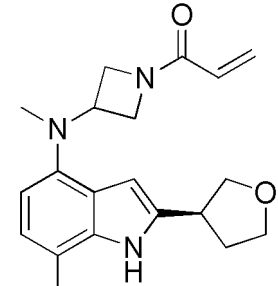
 <p>4-((3<i>S</i>, 5<i>R</i>)-1-アクリロイル-5-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキسامイド</p>	 <p>4-((3<i>S</i>, 5<i>S</i>)-1-アクリロイル-5-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキسامイド</p>	 <p>4-((3<i>R</i>, 5<i>S</i>)-1-アクリロイル-5-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキسامイド</p>	10
 <p>4-((3<i>R</i>, 5<i>R</i>)-1-アクリロイル-5-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキسامイド</p>	 <p>(<i>R</i>)-4-(1-アクリロイルピロリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1<i>H</i>-イミダゾール-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキسامイド</p>	 <p>(<i>S</i>)-4-(1-アクリロイルピロリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1<i>H</i>-イミダゾール-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキسامイド</p>	20
			30

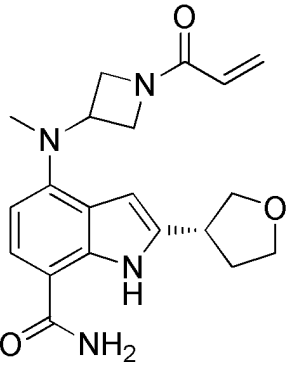
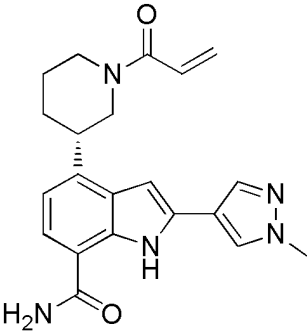
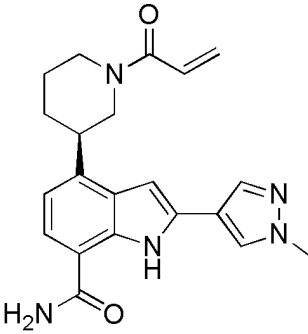
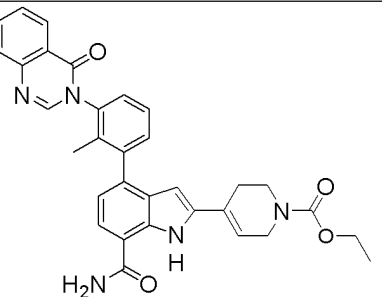
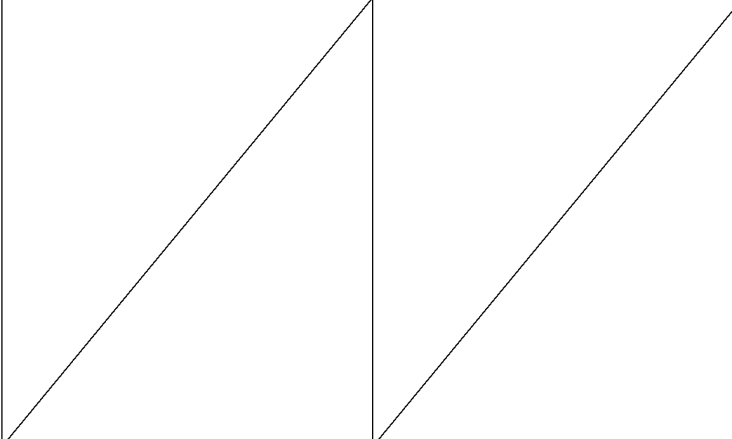
 <p>4-((1<i>R</i>, 3<i>R</i>)-3-アクリルアミドシクロペンチル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>(<i>R</i>)-2-メチル-4-(1-プロピオニルピロリジン-3-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>(<i>S</i>)-2-メチル-4-(1-プロピオニルピロリジン-3-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	10
 <p>4-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-(イソクroman-7-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-(6,7-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピラゾロ[5,1-<i>c</i>][1,4]オキサジン-2-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	20
			30

 <p>4-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-(4-(メチルスルホニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-(6-モルホリノピリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-(7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	<p>10</p>
 <p>4-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-(クロマン-7-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-(5-(モルホリノメチル)ピリジン-2-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	<p>20</p>
			<p>30</p>

 <p>H₂N</p> <p>4-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリジン[b][1,4]オキサジン-6-イル)-1H-インドル-7-カルボキサミド</p>	 <p>H₂N</p> <p>4-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インドル-7-カルボキサミド</p>	 <p>H₂N</p> <p>4-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-(2-(2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-6-イル)ピリジン-6-イル)-1H-インドル-7-カルボキサミド</p>	10
 <p>H₂N</p> <p>4-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドル-7-カルボキサミド</p>	 <p>H₂N</p> <p>4-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-(1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-インドル-7-カルボキサミド</p>	 <p>H₂N</p> <p>4-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-(1-プロピルピペリジン-4-イル)-1H-インドル-7-カルボキサミド</p>	20

 <p>4-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>H₂N 4-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-(3-ヒドロキシオキサetan-3-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>H₂N 4-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-メチル-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	10
 <p>H₂N (<i>R</i>)-4-(4-アクリロイル-1,4-オキサゼパン-6-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>H₂N (<i>S</i>)-4-(1-アクリロイルピロリジン-3-イル)-2-メチル-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>H₂N (<i>R</i>)-4-(1-アクリロイルピロリジン-3-イル)-2-メチル-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	20
			30

 <p>4-((1<i>R</i>, 5<i>S</i>)-6-アクリロイル-3,6-ジアザスピロ[3.2.0]ヘプタン-3-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-((1<i>S</i>, 5<i>R</i>)-6-アクリロイル-3,6-ジアザスピロ[3.2.0]ヘプタン-3-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-((1-アクリロイル-3-メチルアゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	10
 <p>4-((1-シアノアゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-メチル-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>4-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-2-<i>p</i>-トリル-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>(<i>S</i>)-4-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-カルボキサミド</p>	20
			30

 <p>(R)-4-((1-アクリロイルピペリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>(S)-4-((1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>(R)-4-((1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド</p>	<p>10</p>
 <p>エチル 4-(7-カルボモイル-4-(2-メチル-3-(4-オキソキノザリン-3(4H)-イル)フェニル)-1H-インドール-2-イル)-3,6-ジヒドロトリアジン-1(2H)-カルボキシレート</p>			<p>20</p>

である請求項 1 に記載の化合物、または該化合物の医薬として許容される塩。

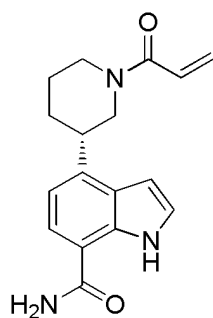
【請求項 4】

- X が NR^2 であり、 R^2 が H であり；
- Y が CR^1 であり、 R^1 が H であり；
- Z が CR^1 であり、 R^1 が H であり；
- E が CR^5 であり、 R^5 が H であり；
- R^3 が $-R^{301} - L - R^{302}$ であり、
 R^{301} が結合であり；
- L が、ピペリジニルであり；
- R^{302} が $-C(O)CH=CH_2$ である請求項 2 に記載の化合物。

30

【請求項 5】

【化 2】



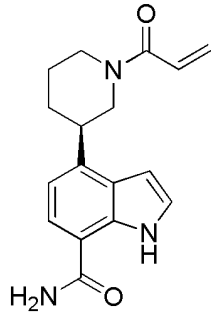
40

である化合物、または該化合物の医薬として許容される塩。

【請求項 6】

50

【化 3】

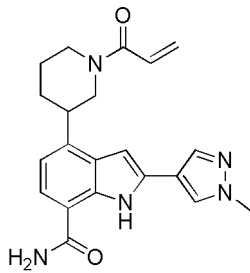


10

である化合物、または該化合物の医薬として許容される塩。

【請求項 7】

【化 4】

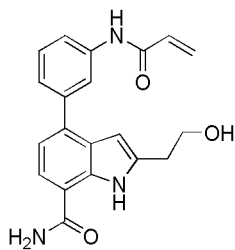


20

である化合物、または該化合物の医薬として許容される塩。

【請求項 8】

【化 5】

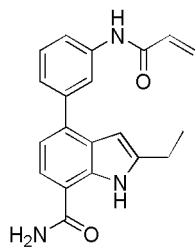


30

である化合物、または該化合物の医薬として許容される塩。

【請求項 9】

【化 6】



40

である化合物、または該化合物の医薬として許容される塩。

【請求項 10】

疾患を治療するための医薬の製造における、請求項 1 から 9 のいずれか一項の化合物の使用であって、前記疾患が、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、骨関節炎、クローン病

50

、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、乾癬性関節炎、乾癬、強直性脊椎炎、間質性膀胱炎、喘息、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、B細胞性慢性リンパ球性リンパ腫、多発性硬化症、慢性リンパ球性白血病、小リンパ球性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、B細胞性非ホジキンリンパ腫、活性化B細胞様びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、多発性骨髄腫、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリー細胞白血病またはリンパ芽球性リンパ腫である、使用。

【請求項 1 1】

自己免疫障害治療のための請求項 1 から 9 のいずれか一項の化合物と使用説明書とを含む、パッケージ製品を具備するキット。

【請求項 1 2】

疾患に使用するための医薬組成物であって、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物および 1 以上の医薬として許容される賦形剤を含み、前記疾患が、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、骨関節炎、クローン病、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、乾癬性関節炎、乾癬、強直性脊椎炎、間質性膀胱炎、喘息、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、B細胞性慢性リンパ球性リンパ腫、多発性硬化症、慢性リンパ球性白血病、小リンパ球性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、B細胞性非ホジキンリンパ腫、活性化B細胞様びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、多発性骨髄腫、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリー細胞白血病またはリンパ芽球性リンパ腫である、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、2013年6月26日出願の米国暫定特許出願第61/839,729号および2013年10月30日出願の米国暫定特許出願第61/897,577号(それぞれの全内容が、参照によって本明細書に組み込まれる。)に対する優先権およびその出願日の恩恵を主張するものである。

【背景技術】

【0002】

タンパク質キナーゼ類は、非常に態様な細胞プロセスの調節および細胞機能の維持において中心的な役割を果たすタンパク質の大きいファミリーを代表するものである。これらキナーゼの一部を挙げると、Tecファミリー(BTK、ITK、Tec、ETK/BMXおよびRLK/TXK)、ヤヌスキナーゼファミリー(Jak1、Jak2、Jak3およびTyk2)などの非受容体チロシンキナーゼ類；BCR-Ab1、焦点接着キナーゼ(FAK)、Fes、LckおよびSykなどの融合キナーゼ類；上皮細胞増殖因子受容体(EGFR)、血小板由来増殖因子受容体キナーゼ(PDGFR)、幹細胞因子に対する受容体キナーゼ、c-kit、肝細胞成長因子受容体、c-Metおよび線維芽細胞成長因子受容体、FGFR3などの受容体チロシンキナーゼ類；およびb-RAF、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ類(例：MKK6)およびSAPK2などのセリン/トレオニンキナーゼなどがあるが、これらに限定されるものではない。良性および悪性の増殖性障害ならびに免疫系および神経系の不適切な活性化によって生じる疾患などの多くの疾患状態で、異常なキナーゼ活性が認められている。本発明の新規化合物は、1以上のタンパク質キナーゼの活性を阻害することから、キナーゼが介在する疾患の治療において有用であることが期待される。

【0003】

ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)は、B細胞、血小板、肥満細胞、好塩基球、好酸球、大食細胞および好中球などの多くの造血細胞ならびに骨破壊に關与する破骨細胞における免疫受容体シグナル伝達において主要な役割を有する非受容体チロシンキナーゼ(BCR、FcR、FcR、DAP12、デクチン-1、GPVIなど)である(総覧に関しては、Brunner et al., 2005 Histol. Histo pathol., 20:945, Mohamed et al., 2009 Im

10

20

30

40

50

munol. Rev., 228:58参照)。BTKにおける突然変異は、B細胞産生制限および抗体低下を特徴とするヒトにおけるX連鎖ガンマグロブリン欠乏症(XLA)およびマウスにおけるX連鎖免疫不全症(Xid)を生じることが知られている(Lindvall et al., 2005 Immunol. Rev., 203:200)。複数の細胞型におけるBTKの組み合わせ作用により、それは自己免疫疾患の有望な標的となる。BTKは、配列相同性により他のTecファミリーキナーゼ類(ITK、Tec、ETK/BMXおよびRLK/TXK)と関連する。

【0004】

Bリンパ球において、BTKはB細胞成長およびB細胞受容体(BCR)結合後のCa²⁺動員に必要であり(Khan et al., 1995 Immunity 3:283; Geneviev et al., 1997 Clin. Exp. Immun., 110:286)、それはSrcファミリーキナーゼ類(Lynなど)、SykおよびPI3Kの下流であると考えられている。BTKは、抗体に対する胸腺依存性および胸腺非依存性の両方の2型応答に重要であることが明らかになっている(Khan et al., Immunity 1995; 3; 283)。肥満細胞において、BTKノックアウトマウスを用いる試験(Hata et al., 1998 J. Exp. Med., 187:1235; Schmidt et al., 2009 Eur. J. Immun., 39:3228)で、FcERI誘発シグナル伝達、ヒスタミン放出、ならびにTNF、IL-2およびIL-4などのサイトカイン産生におけるBTKの役割が示されている。血小板において、BTKは、コラーゲンに反応し、血小板凝集を促進し、線維芽細胞様滑膜細胞からのサイトカイン産生に寄与することが示されている糖タンパク質VI(GPVI)受容体を介するシグナル伝達に重要である(Hsu et al., 2013 Immun. Letters, 150:97)。単球および大食細胞では、FcRI誘発シグナル伝達でBTKの作用が誘発され、それがTLR2、TLR4、TLR8およびTLR9などのToll様受容体誘発サイトカイン応答においても役割を果たし得る(Horwood et al., 2003 J. Exp. Med., 197:1603; Horwood et al., 2006 J. Immunol., 176:3635; Perez de Diego et al., 2006 Allerg. Clin. Immun., 117:1462; Doyle et al., 2007 J. Biol. Chem., 282:36959, Hasan et al., 2007 Immunology, 123:239; Sochorava et al., 2007 Blood, 109:2553; Lee et al., 2008, J. Biol. Chem., 283:11189)。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Brunner et al., 2005 Histol. Histochem., 20:945

【非特許文献2】Mohamed et al., 2009 Immunol. Rev., 228:58

【非特許文献3】Lindvall et al., 2005 Immunol. Rev., 203:200

【非特許文献4】Khan et al., 1995 Immunity 3:283

【非特許文献5】Geneviev et al., 1997 Clin. Exp. Immun., 110:286

【非特許文献6】Khan et al., Immunity 1995; 3; 283

【非特許文献7】Hata et al., 1998 J. Exp. Med., 187:1235

【非特許文献8】Schmidt et al., 2009 Eur. J. Immunol., 39:3228

10

20

30

40

50

un., 39:3228

【非特許文献9】Hsu et al., 2013 Immun. Letters, 150:97

【非特許文献10】Horwood et al., 2003 J. Exp. Med., 197:1603

【非特許文献11】Horwood et al., 2006 J. Immunol., 176:3635

【非特許文献12】Perez de Diego et al., 2006 Allerg. Clin. Imm., 117:1462

【非特許文献13】Doyle et al., 2007 J. Biol. Chem., 282:36959 10

【非特許文献14】Hasan et al., 2007 Immunology, 123:239

【非特許文献15】Sochorava et al., 2007 Blood, 109:2553

【非特許文献16】Lee et al., 2008, J. Biol. Chem., 283:11189

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】 20

従って、BTKの阻害は、炎症反応のいくつかの非常に重要な分岐点で介在して、自己免疫応答の有効な抑制を生じるものと予想される。従って、BTK阻害薬で処理することで、B細胞受容体活性化、抗体-Fc受容体相互作用およびGPVI受容体シグナル伝達に関与する疾患を調節することができる。BTK阻害も同様に、BCRシグナル伝達を遮断することによる自己免疫疾患の開始および大食細胞、好中球、好塩基球および肥満細胞でのFcRシグナル伝達の抑止によるエフェクター相の両方に作用する。さらに、BTKの遮断により、破骨細胞成熟の阻害を介して別の利点を提供することから、関節リウマチ関連の骨侵食および全体的な関節破壊を弱めるものと考えられる。BTKの阻害は、多くの炎症疾患およびアレルギー疾患 - 例えば、関節リウマチ(RA)、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性硬化症(MS)ならびにアレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー性喘息および全身性アナフィラキシーなどのI型過敏性反応(これらに限定されるものではない)の治療において有用である可能性がある。炎症性障害および自己免疫ならびに白血病およびリンパ腫における治療としてのBTK標的に関する総覧については、Uckun & Qazi, 2010 Expert Opin. Ther. Pat., 20:1457を参照する。BTKが造血系の癌において高度に発現され、BTK依存性シグナル伝達はそこで調節不全されと考えられることから、BTK阻害薬は、B細胞リンパ腫/白血病および他の腫瘍疾患 - 例えば急性リンパ性白血病(ALL)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、非ホジキンリンパ腫(NHL)、小リンパ球性リンパ腫(SLL)および急性骨髄性白血病など(これらに限定されるものではない)における有用な治療であることが予想される(総覧については、Buggy & Elias 2012 Int Rev Immunol, 31:119参照) 40

。総合すると、BTK阻害薬は、多くの炎症疾患および免疫障害ならびに血液癌を治療する強力な方法を提供する。

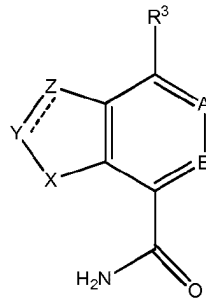
【課題を解決するための手段】

【0007】

第1の実施形態において、本発明は、下記式(I)の化合物またはその医薬として許容される塩、プロドラッグ、生理活性代謝物、異性体もしくは立体異性体を提供する。

【0008】

【化1】



式(I)

10

式中、

Xは NR^2 またはSであり；

YはNまたは CR^1 であり、且つZはNまたは CR^1 であるか；または、Yは CR^1R^2 であり、且つZは CR^1R^2 であり；

AはNまたは CR^4 であり；

EはNまたは CR^5 であり；

R^1 は独立に、H、重水素、CN、ハロゲン、 CF_3 、 $-\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、置換されていても良い $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、置換されていても良い $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ アルケニル、置換されていても良いアリール、置換されていても良い $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$ シクロアルキル、置換されていても良い $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$ シクロアルケニル、置換されていても良いヘテロアリール、または置換されていても良い飽和もしくは部分飽和複素環であり；

20

R^2 は独立に、H、重水素、または置換されていても良い $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキルであり；

R^3 は、ハロゲン、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、置換されていても良いアリール、置換されていても良い $(\text{C}_3 - \text{C}_7)$ シクロアルキル、置換されていても良い飽和もしくは部分飽和複素環、または置換されていても良いヘテロアリールであり；または

R^3 は $-\text{R}^{301} - \text{L} - \text{R}^{302}$ であり、

R^{301} は、結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{NR}^d-$ 、または置換されていても良い $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキレンであり、

30

Lは、置換されていても良いフェニル、置換されていても良い $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$ シクロアルキル、置換されていても良いヘテロアリールまたは1以上のヘテロ原子を含みそのうちの 하나가窒素である飽和もしくは部分飽和複素環であるか；または

Lは $-\text{L}^1 - \text{L}^2$ であり、 L^1 は R^{301} に結合しており、且つ

L^1 は、置換されていても良いフェニル、置換されていても良いヘテロアリールまたは置換されていても良い飽和もしくは部分飽和炭素環、または飽和もしくは部分飽和複素環であり；

L^2 は、結合、 CH_2 、 NR^d 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{H})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})$ 、または $-\text{O}-$ であり；

40

R^{302} は、CN、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、置換されていても良い $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{302a}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n$ - 置換されていても良い飽和もしくは部分飽和複素環、または置換されていても良い $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_2)$ アルケニルであり；

R^{302a} は、置換されていても良い $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、置換されていても良い $(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ アルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ アルキニル、 $-\text{C}(\text{O}) - (\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、置換されていても良い飽和もしくは部分不飽和 $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$ シクロアルキル、置換されていても良いアリール、置換されていても良いヘテロアリール、 $-\text{N}(\text{H})$ - 置換されていても良いヘテロアリール、または $-(\text{CH}_2)_n$ - 置換されていても良い不飽和もしくは部分飽和複素環であり；

R^4 は、H、重水素、CN、置換されていても良い $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキル、置換され

50

ていても良い ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、または置換されていても良い飽和もしくは部分飽和複素環、または置換されていても良いヘテロアリアルであり；

前記置換されていても良い飽和もしくは部分飽和複素環および置換されていても良いヘテロアリアルは、少なくとも1個の窒素原子を含むか；または

R^3 および R^4 が、それらが結合している炭素原子とともに、置換されていても良い、飽和、不飽和もしくは部分不飽和5員もしくは6員炭素環、またはN、SおよびOから選択されるヘテロ原子を1以上含む置換されていても良い飽和もしくは部分不飽和5員もしくは6員複素環を形成しており；

R^5 は、H、重水素、ハロゲン、または置換されていても良い ($C_1 - C_3$) アルキルであり；

R^a は独立に、H、 $-C(O)-$ 置換されていても良い ($C_2 - C_6$) アルケニル、置換されていても良い ($C_1 - C_6$) アルキル、 $-(CH_2)_n-$ 置換されていても良い ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、 $-(CH_2)_n-$ 置換されていても良い複素環、または $-(CH_2)_n-$ 置換されていても良いヘテロアリアルから選択され；

R^b は、H、置換されていても良い ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されていても良い ($C_2 - C_6$) アルケニル、置換されていても良い ($C_2 - C_6$) アルキニル、 $-CH_2-O-$ 置換されていても良いアリアル、または $-CH_2-O-$ 置換されていても良いヘテロアリアルであり；

R^c は独立に、H、置換されていても良い ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されていても良い ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、置換されていても良い飽和もしくは部分飽和複素環、置換されていても良いアリアル、または置換されていても良いヘテロアリアルであり；

R^d は、H、置換されていても良い複素環、 $-(CH_2)-$ 置換されていても良い ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、 $-(CH_2)-$ 置換されていても良いヘテロアリアル、または置換されていても良い ($C_1 - C_3$) アルキルであり；

R^f は、置換されていても良い ($C_1 - C_3$) アルキル、置換されていても良い ($C_2 - C_4$) アルケニル、または置換されていても良い ($C_2 - C_4$) アルキニルであり；

nは独立に0または1である。

【0009】

第2の実施形態において、本発明は、Yが CR^1 であり、Yの R^1 がH、置換されていても良いエチニル、置換されていても良いエチル、置換されていても良いメチル、置換されていても良い2,3-ジヒドロベンゾフラニル、置換されていても良い1,4-ジオキサニル、置換されていても良い3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジニル、置換されていても良い6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジニル、置換されていても良いクロマニル、置換されていても良いシクロヘキサニル、置換されていても良いシクロプロピル、置換されていても良いテトラヒドロフラニル、置換されていても良いイソクロマニル、置換されていても良い1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリニル、置換されていても良いイソオキサゾリル、置換されていても良いモルホリニル、置換されていても良いオキサタニル、置換されていても良いフェニル、置換されていても良いピペリジニル、置換されていても良いピペラジニル、置換されていても良い3,6-ジヒドロ-2H-ピラニル、置換されていても良いピラノ[4,3-b]ピリジニル、置換されていても良いピラゾリル、置換されていても良いピリジニル、置換されていても良い3H-ピリジン-1-オン、置換されていても良い1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、置換されていても良いピリミジニル、置換されていても良いピロリジニル、置換されていても良い2,5-ジヒドロピロリル、置換されていても良いテトラヒドロピラニル、または置換されていても良いテトラヒドロ-2H-チオピラニルである第1の実施形態による化合物を提供する。

【0010】

第3の実施形態において、本発明は、 R^1 がHであるか、または R^1 が、CN、OH、=O、ハロゲン、($C_1 - C_4$) アルキル、($C_1 - C_4$) アルコキシ、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-CH=CH_2$

10

20

30

40

50

、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2N(H)C(O)R^e$ 、 $-C(O)(C_1-C_4)$ アルキル、 $-C(O)(C_1-C_4)$ アルコキシ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)$ -置換されていても良い複素環、 $-N(H)C(O)CH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_4)$ アルキル、 $-S(O)_2$ -ピロリジニル、 (C_1-C_4) アルコキシ、 $-CH_2$ -モルホリニル、 $-CH_2CH_2$ -モルホリニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニルからなる群から独立に選択される1以上の置換基によって置換されていても良く；

R^e が、 (C_1-C_3) アルキル、 $-CH_2Cl$ 、 $-C(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)CH_2$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_3$ 、 $-C(=CH_2)CH_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2$ -ピペリジニル、 $-CH_2O$ -置換されていても良いフェニルである前記実施形態のいずれかによる化合物を提供する。

10

【0011】

第4の実施形態において、本発明は、 R^3 が $-N(H)C(O)CH=CH_2$ 、置換されていても良いイソオキサゾリル、置換されていても良いフェニル、置換されていても良いピラゾリル、置換されていても良いピリジニル、置換されていても良いピリミジニル、置換されていても良いチアゾリル、または置換されていても良いチエニルである前記実施形態のいずれかによる化合物を提供する。

【0012】

第5の実施形態において、本発明は、 R^3 が $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 (C_1-C_4) アルキルおよび $-C(O)(C_2-C_4)$ アルケニルから独立に選択される1以上の置換基によって置換されていても良い請求項4による前記実施形態のいずれかによる化合物を提供する。

20

【0013】

第6の実施形態において、本発明は、 X が NR^2 であり、 R^2 が H である前記実施形態のいずれかによる化合物を提供する。

【0014】

第7の実施形態において、本発明は、 Y が CR^1 であり、 Y の R^1 が H 、置換されていても良いフェニル、置換されていても良いピペラジニル、置換されていても良いピラゾリル、または置換されていても良い1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニルである前記実施形態のいずれかによる化合物を提供する。

30

【0015】

第8の実施形態において、本発明は、 Y が CR^1 であり、 Y の R^1 がハロゲン、 (C_1-C_4) アルキル、 $-C(O)(C_1-C_4)$ アルキルおよび $-S(O)_2(C_1-C_4)$ アルキルから独立に選択される1以上の置換基によって置換されていても良い前記実施形態のいずれかによる化合物を提供する。

【0016】

第9の実施形態において、本発明は、

Z が N であり、または Z が CR^1 であり、 Z の R^1 が H であり；

A が CR^4 であり、 R^4 が H または $-C(O)CH=CH_2$ で置換されたアゼチジニルである前記実施形態のいずれかによる化合物を提供する。

40

【0017】

第10の実施形態において、本発明は、前記化合物が、

4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド；

2-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド；

4-(ピリジン-3-イル)-2-p-トリル-1H-インドール-7-カルボキサミド；

2-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)-1H-インドール-7

50

- カルボキサミド ;
- 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - p - トリル - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 2 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - アミノ - 2 - メチルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - p - トリル - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (チオフェン - 2 - イル) - 2 - p - トリル - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (2 - アミノフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - アミノ - 2 - メチルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (5 - アミノピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (2 - アミノエチルアミノ) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (2 - アミノエチルアミノ) - 2 - p - トリル - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (ピリミジン - 5 - イル) - 2 - p - トリル - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - p - トリル - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - p - トリル - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (ピリミジン - 5 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (チアゾール - 2 - イル) - 2 - p - トリル - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 - p - トリル - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (チオフェン - 3 - イル) - 2 - p - トリル - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - p - トリル - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - p - トリル - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (2 - アミノフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - アミノ - 2 - メチルフェニル) - 2 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキサ - 1 - エニル) 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - アミノ - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (2 - アミノエチルアミノ) - 2 - p - トリル - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;

サミド；

4 - ((1 R , 2 R) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド * ；

4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イルアミノ) - 2 - p - トリル - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ；

4 - ヨード - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ；

4 - (3 - アミノ - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ；

4 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ； 10

4 - (2 - アミノフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ； または

2 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - アミノ - 2 - メチルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド

である前記実施形態のいずれかによる化合物を提供する。

【 0 0 1 8 】

第 1 1 の実施形態において、本発明は、 R^3 が $-R^{301} - L - R^{302}$ であり、 R^{301} が結合、 $N(H)$ 、 $N(CH_3)$ 、 CH_2 、 $C(H)$ (置換されていても良い ($C_1 - C_3$) アルキル)、 O 、または OCH_2 である第 1 から第 3 の実施形態のいずれかによる化合物を提供する。 20

【 0 0 1 9 】

第 1 2 の実施形態において、本発明は、

L が、置換されていても良いアゼチジニル、置換されていても良いシクロペンチル、置換されていても良い 3 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタニル、置換されていても良い 1 , 4 - ジオキサニル、置換されていても良いモルホリニル、置換されていても良い [1 , 4] オキセパニル、置換されていても良いフェニル、置換されていても良いピペリジニル、または置換されていても良いピロリジニルであるか；または

L が $L^1 - L^2$ であり、

L^1 が、置換されていても良いシクロヘキシル、置換されていても良いシクロペンチル、置換されていても良いフェニル、置換されていても良いピペリジニル、置換されていても良いピリジニルであり； 30

L^2 が、 $N(H)$ 、 $N(CH_3)$ 、 $N(CH_2CH_2OH)$ 、 $N(CH_2CH(CH_3)_2)$ 、 $N(オキセタニル)$ 、 $N(CH_2 - シクロペンチル)$ 、 $N(CH_2 - チアゾリル)$ 、 O 、 $S(O)_2N(H)$ 、または $CH_2N(H)$ である第 1 から第 3 または第 1 1 の実施形態のいずれかによる化合物を提供する。

【 0 0 2 0 】

第 1 3 の実施形態において、本発明は、 L または L^1 が、ハロゲン、 CN 、 OH 、($C_1 - C_4$) アルコキシ、($C_1 - C_4$) アルキル、 $-CH_2OH$ 、 $-N(H)CH_2 -$ ヘテロアリール、ベンジルオキシおよび $-OCH_2 -$ ヘテロアリールから独立に選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い第 1 から第 3 および第 1 1 および第 1 2 の実施形態のいずれかによる化合物を提供する。 40

【 0 0 2 1 】

第 1 4 の実施形態において、本発明は、 R^{302} が $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_2(Cl)$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-C(O)CH_2CN$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_2F$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O) - CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH(CH_3)(Cl)$ 、 $-C(O)CH_2CH(CH_3)CH_3$ 、 $-C(O)CH(Cl)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-C(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH=CH_2$ 、 $-C(O)C - CH$ 、 $-C(O)CH=CHCl$ 、 $-C(O)CH=CHCH_3$ 、 50

- C (O) C (= C H ₂) C H ₃、 - C (O) C (C H ₂ C H ₃) = C H ₂、 - C (O) C H = C H C H (C H ₃) ₂、 - C (O) C H = C H C (O) O H、 - C (O) C H = C H C (O) N (H) C H ₂ C H ₃、 - C (O) C H = C H C H ₂ N (C H ₃) ₂、 - C (O) C H = C H C (O) O C H ₃、 - C (O) C H = C H C (O) O C H ₂ C H ₃、 - C (O) C H = C H C (O) N (H) C H ₃、 - C (O) C H = C H C (O) C H ₂ C H ₂ O C H ₃、 - C (O) C H = C H C (O) N (C H ₃) ₂、 - C (O) C H = C H C (O) N (H) C H ₂ C H ₂ O C H ₃、 - C (O) C H = C H C H ₂ N (H) C H ₂ C H ₂ O C H ₃、 - C (O) C (C N) = C (O H) (C H ₃)、 - C (O) C H = C H - 置換されていても良いピラゾリル - C (O) C H = C H C H ₂ N (H) - 置換されていても良いシクロプロピル、 - C (O) C H = C H C H ₂ N (H) C H ₂ - 置換されていても良いテトラヒドロフラニル、 - C (O) C H = C H C (O) N H ₂、 - C (O) C H = C H C (O) N (H) - 置換されていても良いシクロプロピル、 - C (O) C (C H ₃) = C H C H ₃、 - C (O) C (C H ₃) = C H C H ₂ C H ₃、 - C (O) C (= C H ₂) C H ₂ N (C H ₃) ₂、 - C (O) C (= C H ₂) C H ₂ N H ₂、 - C (O) C (= C H ₂) C H ₂ N (H) (C H ₃)、 - C (O) C (= C H ₂) C H ₃、 - C (O) C (= C H ₂) C H ₂ - 置換されていても良いホルニル、 - C (O) C (= C H ₂) - 置換されていても良いフェニル、 - C H ₂ - 置換されていても良いベンゾ [d] イソチアゾリル、 - C (O) - C H ₂ - O - 置換されていても良いフェニル、 - C H ₂ - 置換されていても良いチアゾリル、 - C H ₂ C H ₂ - 置換されていても良いホルニル、 - C (O) C H ₂ O - 置換されていても良いフェニル、 - C (O) C H ₂ C H ₂ - 置換されていても良いピペラジニル、 - C (O) C H ₂ C H ₂ - 置換されていても良いピペリジニル、 - C (O) C H ₂ O - 置換されていても良いピリジニル、 - C (O) C H ₂ C H ₂ 置換されていても良いピロリジニル、 - C (O) C H = C H 置換されていても良いシクロプロピル、 - C (O) C H = C H C H ₂ - 置換されていても良いホルニル、 - C (O) C H = C H C H ₂ - 置換されていても良いピペリジニル、 - C (O) C H = C H - 置換されていても良いピラゾリル、 - C (O) C H = C H - 置換されていても良いピリジニル、 - C (O) C H = C H - 置換されていても良いチアゾリル、 - C (O) - 置換されていても良いシクロヘキセニル、 - C (= O) - 置換されていても良いシクロヘキシル、 - C (O) - 置換されていても良いシクロペンテニル、 - C (O) - シクロペンチル、置換されていても良いイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジニル、置換されていても良いテトラヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジニル、置換されていても良いジヒドロ (d i h y d r -) イソインドリル、置換されていても良い 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリニル、置換されていても良いイソキノリニル、 - C (O) - 置換されていても良いイソオキサゾリル、 - C (O) - 置換されていても良いオキサゾリル、置換されていても良いオキセタニル、 - C (= O) - 置換されていても良いフェニル、置換されていても良いピペリジニル、 - C (O) - 置換されていても良いピペリジニル、置換されていても良いピラゾリル、 - C (O) C H ₂ O - 置換されていても良いピリダジニル、 - C (O) - 置換されていても良いピリジニル、置換されていても良いピリミジニル、置換されていても良いキナゾリニル、置換されていても良いジヒドロキノリニル、置換されていても良い - C (O) - テトラヒドロベンゾ [b] チオフェニル、 - C (O) - 置換されていても良いテトラヒドロピラニル、 - C (O) - 置換されていても良いテトラヒドロピリジニル、 - C (O) - チアゾリル、 - C (O) N (H) - チアゾリル、 - C (O) N H C H ₂ C N、または - S (O) ₂ C H = C H ₂ である第 1 から第 3 および第 1 から第 1 3 の実施形態のいずれかによる化合物を提供する。

【 0 0 2 2 】

第 1 5 の実施形態において、本発明は、X が N R ² であり、R ² が H である第 1 から第 3 または第 1 3 から第 1 4 の実施形態のいずれかによる化合物を提供する。

【 0 0 2 3 】

第 1 6 の実施形態において、本発明は、Y が C R ¹ であり、Y の R ¹ がハロゲン、C N、= O、(C ₁ - C ₄) アルキル、(C ₂ - C ₄) アルケニル、- C H ₂ N H ₂、- C H

10

20

30

40

50

$\text{-CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、
 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{-CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{-CH}_2\text{NHC}(\text{O})$
 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、 $\text{-CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $\text{-CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{C}$
 H_2CN 、 $\text{-CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{-CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{C}$
 $(=\text{CH}_2)\text{CH}_3$ 、 $\text{-CH}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ アルキニル、 $\text{-CH}_2\text{NHC}$
 $(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ -ピペリジニル、 $-(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル-モルホリニル、 -CH_2
 $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}$ -フェニル(前記フェニルはハロゲンで置換されていても良い。
)、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルコキシ、 $\text{-C}(\text{O})(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、 $\text{-C}(\text{O})(\text{C}_1$
 $-\text{C}_4)$ アルコキシ、 $\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{H})_2$ 、 $\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{-C}(\text{O})$ -
 モルホリニル、 $\text{-C}(\text{O})$ -ピロリジニル、 $\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{-NHC}(\text{O})(\text{C}_1 -$
 $\text{C}_4)$ アルキル、 $\text{-NHC}(\text{O})(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ アルケニル、 $\text{-NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$
 、 $\text{-S}(\text{O})_2(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、 $\text{-S}(\text{O})_2$ -ピロリジニル、モルホリニル、
 テトラヒドロピラニル、または4-メチルピペラジニカルボニルから独立に選択される1
 以上の置換基で置換されていても良い第1から第3または第13から第15の実施形態の
 いずれかによる化合物を提供する。

10

【0024】

第17の実施形態において、本発明は、Zが CR^1 であり、Zの R^1 がH、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$
 アルキル 、 $\text{-NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $\text{-NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{-NHC}(\text{O})$
 $(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ アルケニル、 $\text{-NHC}(\text{O})(\text{C}_2 - \text{C}_4)$ アルキニル、 $\text{-NHC}(\text{O})$
 $\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_3$ 、 $\text{-NHC}(\text{O})\text{CH}_2$ -フェニル(前記フェニルはハロゲンで置
 換されていても良い。)、または CH_3 で置換されたピラゾリルである第1から第3また
 は第13から第16の実施形態のいずれかによる化合物を提供する。

20

【0025】

第18の実施形態において、本発明は、 R^{302} が、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、=
 O 、 CHF_2 、 CN 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 OH 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$
 アルコキシ 、 $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$ シクロアルキル、 $-(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル CN 、 $-(\text{C}_1 -$
 $\text{C}_4)$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{-C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{C}_1 - \text{C}_4)$
 アルキル 、 $\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル $)_2$ 、 $\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{H})$ シクロプロピ
 ル 、 $\text{-C}(\text{O})(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルコキシ、 NH_2 、 $\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、
 または置換されていても良いベンジルから独立に選択される1以上の置換基で置換されて
 いても良い第1から第3または第13から第17の実施形態のいずれかによる化合物を提
 供する。

30

【0026】

第19の実施形態において、本発明は、
 X が NR^2 であり、 R^2 がHであり；
 Y が CR^1 であり、 R^1 がH、 CH_3 、置換されたピラゾリル、6,7-ジヒドロ-4
 H -ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジニル、またはテトラヒドロフラニルであ
 り；
 Z が CR^1 であり、 R^1 がHであり；
 E が CR^5 であり、 R^5 がHであり；
 R^3 が $\text{-R}^{301} - \text{L} - \text{R}^{302}$ であり、
 R^{301} が結合、 -O- 、 $\text{-N}(\text{H})-$ 、 $\text{-N}(\text{CH}_3)-$ 、または $\text{-C}(\text{H})(\text{C}$
 $\text{H}_3)-$ であり；
 L が、アゼチジニル、3,6-ジアザピシクロ[3.2.0]ヘプタニル、モルホリ
 ニル 、[1,4]オキセパニル、ピペリジニル、またはピロリジニルであり；
 前記アゼチジニルが CH_3 で置換されていても良く；
 前記ピペリジニルが $\text{-CH}_2\text{OH}$ で置換されていても良く；
 R^{302} が $\text{-C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ または $\text{-C}(\text{O})\text{C}=\text{CH}$ である第1から第3ま
 たは第13から第18の実施形態のいずれかによる化合物を提供する。

40

【0027】

50

第20の実施形態において、本発明は、前記化合物が、

- 4 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (5 - アセチルチオフェン - 2 - イル) - 2 - p - トリル - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルアミノ) - 2 - p - トリル - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - (6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) - 2 - メチルフェニル) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - (6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) - 2 - メチルフェニル) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (2 - メチル - 3 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (2 - メチル - 3 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド) フェニル) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (2 - メチル - 3 - (1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (2 - メチル - 3 - (6 - メチル - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - (6 - フルオロ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - (6 - フルオロ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (2 - メチル - 3 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- N - (3 - (7 - カルバモイル - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ;
- N - (3 - (7 - カルバモイル - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド ;
- (R) - 4 - (3 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド * ;
- (R) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (3 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド * ;
- (R) - 4 - (3 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド * ;
- (R) - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (3 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド * ;
- (R) - 4 - (3 - (6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド * ;
- 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (2 - メチル - 3 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (2 - メチル - 3 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 2 - (1 - アセチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 - (2

10

20

30

40

50

- メチル-3-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド;
 (R)-4-(3-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-2-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド*;
 (R)-4-(3-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド*;
 (R)-N-(1-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)ピペリジン-3-イル)-2-メチルオキサゾール-4-カルボキサミド*;
 (R)-4-(3-(3-チアゾール-2-イルウレイド)ピペリジン-1-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド*;
 4-(3-(4-tert-ブチルベンズアミド)-2-メチルフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド;
 4-(3-(7-シクロプロピル-5-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ピペリジン-1-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド;
 (R)-4-(3-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド*;
 (R)-4-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド*;
 (R)-5-tert-ブチル-N-(1-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)ピペリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド*;
 (R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(3-(4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド*;
 (R)-4-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド*;
 (R)-4-(3-(4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド*;
 (R)-4-(3-(4-(ジフルオロメチル)ベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド*;
 4-(3-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-メチルフェニル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド;
 2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(2-メチル-3-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド;
 2-(4-フルオロフェニル)-4-(2-メチル-3-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド;
 (R)-4-(3-(4-(1-アミノ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド*;
 (R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド*;
 2-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-メチル-3-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド;
 (R)-4-(3-(6-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール

10

20

30

40

50

- 7 - カルボキサミド* ;
 2 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 - (3 - (6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) - 2 - メチルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 2 - (1 - アセチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - (6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) - 2 - メチルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- N - (3 - (7 - カルバモイル - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - (6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (2 - メチル - 3 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (R) - 4 - (3 - (4 - シクロプロピルベンズアミド) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド* ;
- 2 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 4 - (2 - メチル - 3 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (2 - メチル - 3 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) - 2 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 2 - (1 - ((R) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (2 - メチル - 3 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド* ;
- N - (3 - (7 - カルバモイル - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド ;
- 2 - (1 - アセチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - (4 - tert - ブチルベンズアミド) - 2 - メチルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- N - (3 - (2 - (1 - アセチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド ;
- 2 - (1 - アセチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 - (2 - メチル - 3 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 2 - (1 - アセチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - (4 - シクロプロピルベンズアミド) - 2 - メチルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (2 - メチル - 3 - (1 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) フェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 2 - (1 - メチル - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 4 - (2 - メチル - 3 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 2 - (1 - アセチル - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 4 - (2 - メ

10

20

30

40

50

チル - 3 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;

エチル 3 - (7 - カルバモイル - 4 - (2 - メチル - 3 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボキシレート ;

2 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 - (2 - メチル - 3 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;

4 - (2 - メチル - 3 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;

10

N - (3 - (7 - カルバモイル - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド ;

N - (3 - (7 - カルバモイル - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド ;

2 - (1 - (S) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (2 - メチル - 3 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;

20

N - (3 - (7 - カルバモイル - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) - N - メチルチアゾール - 2 - カルボキサミド ;

N - (3 - (7 - カルバモイル - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) - N - (オキセタン - 3 - イル) チアゾール - 2 - カルボキサミド ;

2 - (1 - アセチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - (4 - (2 - シアノプロパン - 2 - イル) ベンズアミド) - 2 - メチルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;

4 - (2 - メチル - 3 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) - 2 - (ピリミジン - 5 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;

30

4 - (3 - (6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) - 2 - メチルフェニル) - 2 - (ピリミジン - 5 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;

4 - (3 - (4 - (ジフルオロメチル) ベンズアミド) - 2 - メチルフェニル) - 2 - (ピリミジン - 5 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;

4 - (3 - (4 - シクロプロピルベンズアミド) - 2 - メチルフェニル) - 2 - (ピリミジン - 5 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;

4 - (3 - (6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;

40

(R) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - (8 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド * ;

(R) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - (8 - オキソイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド * ;

4 - (2 - メチル - 3 - (オキセタン - 3 - イルアミノ) フェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;

50

4 - (2 - メチル - 3 - (1 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル)フェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド;

4 - (3 - (4 - (ジフルオロメチル)ベンズアミド) - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド;

4 - (3 - (4 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルボキサミド) - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド;

(R) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - (1 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル)ピペリジン - 1 - イル) - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド*;

2 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - (4 - シクロプロピルベンズアミド) - 2 - メチルフェニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド;

(R) - N - (1 - (7 - カルバモイル - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イル) - 2 - メチルオキサゾール - 4 - カルボキサミド*;

(R) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 - (2 - オキソ - 1, 3 - ビペリジン - 1 - イル) - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド*;

2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (2 - メチル - 3 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル)フェニル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 7 - カルボキサミド;

4 - (3 - (4 - (ジフルオロメチル) - N - (オキセタン - 3 - イル)ベンズアミド) - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド;

4 - (2 - メチル - 3 - (オキセタン - 3 - イルアミノ)フェニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド;

4 - (3 - (4 - (ジフルオロメチル)ベンズアミド) - 2 - メチルフェニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド;

4 - (3 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド;

(R) - N - (1 - (7 - カルバモイル - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イル)チアゾール - 2 - カルボキサミド*;

4 - (3 - (シクロヘキサンカルボキサミド) - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド;

4 - (3 - (4 - (ジフルオロメチル) - N - (2 - ヒドロキシエチル)ベンズアミド) - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド;

N - (3 - (7 - カルバモイル - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル)イソチアゾール - 4 - カルボキサミド;

4 - (2 - メチル - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボキサミド)フェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド;

4 - (2 - メチル - 3 - (1 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド)フェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル)

10

20

30

40

50

- 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
 4 - (2 - メチル - 3 - (1 - メチルピペリジン - 4 - カルボキサミド) フェニル) -
 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル)
 - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
 4 - (3 - (シクロペンタンカルボキサミド) - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
 N - (3 - (7 - カルバモイル - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド ; 10
 4 - (3 - (3 - メトキシシクロヘキサンカルボキサミド) - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
 4 - (2 - メチル - 3 - (3 - メチルブタンアミド) フェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
 4 - (3 - イソブチルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
 4 - (2 - メチル - 3 - (ニコチンアミド) フェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ; 20
 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
 N - (3 - (7 - カルバモイル - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 5 - メチルチアゾール - 2 - カルボキサミド ;
 N - (3 - (7 - カルバモイル - 2 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド ; 30
 N - ((3 R , 4 R) - 1 - (7 - カルバモイル - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - カルボキサミド ;
 (R) - 4 - (3 - アクリルアミドピペリジン - 1 - イル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド * ;
 4 - (2 - メチル - 3 - (チアゾール - 2 - イルメチルアミノ) フェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ; 40
 4 - (2 - メチル - 3 - (N - (チアゾール - 2 - イルメチル) アクリルアミド) フェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
 (Z) - 4 - (2 - メチル - 3 - (2 - メチルブタ - 2 - エンアミド) フェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
 (E) - 4 - (3 - (4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エンアミド) - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
 4 - (2 - メチル - 3 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロパンアミド) フェニル) 50

- 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - (2 - シアノアセトアミド) - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (2 - メチル - 3 - プロピオンアミドフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - メタクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - (2 - クロロ - 2, 2 - ジフルオロアセトアミド) - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - (2 - クロロプロパンアミド) - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (E) - 4 - (3 - ブタ - 2 - エンアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- N 1 - (3 - (7 - カルバモイル - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) ;
- 4 - (3 - (2 - (4 - フルオロフェノキシ) アセトアミド) - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (2 - メチル - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパンアミド) フェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - (2 - (4 - シアノフェノキシ) アセトアミド) - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (2 - メチル - 3 - (2 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) アセトアミド) フェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - (シクロペンタ - 1 - エンカルボキサミド) - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (E) - 4 - (2 - メチル - 3 - (2 - メチルペンタ - 2 - エンアミド) フェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (Z) - 4 - (3 - (3 - クロロアクリルアミド) - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (E) - メチル 4 - (3 - (7 - カルバモイル - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニルアミノ) - 4 - オキソブタ - 2 - エノエート ;
- 4 - (3 - (シクロヘキサ - 1 - エンカルボキサミド) - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

- (E) - エチル 4 - (3 - (7 - カルバモイル - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニルアミノ) - 4 - オキソブタ - 2 - エノエート ;
- 4 - (2 - メチル - 3 - (2 - フェノキシアセトアミド) フェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - (2 - フルオロアセトアミド) - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキサ - 1 - エニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (2 - (アクリルアミドメチル) フェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - (3 - (ジメチルアミノ) プロパンアミド) - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (2 - アクリルアミドフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - (アクリルアミドメチル) フェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - (アクリルアミドメチル) フェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - (2 - シアノピリミジン - 4 - イルアミノ) フェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - (6 - シクロプロピル - 8 - フルオロ - 1 - オキソイソキノリン - 2 (1 H) - イル) - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - アクリルアミドフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (2 - メチル - 3 - (2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) アセトアミド) フェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- N 1 - (3 - (7 - カルバモイル - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) フマルアミド ;
- 4 - (3 - (2 - クロロブタンアミド) - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (2 - メチル - 3 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド) フェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (2 - メチル - 3 - (2 - (ピリダジン - 3 - イルオキシ) アセトアミド) フェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 -

- イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - (チアゾール - 2 - イルメトキシ)フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
 メチル 3 - (4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 2 - イル) ベンゾエート ;
 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ; 10
 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (3 - カルバモイルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
 N - (3 - (7 - カルバモイル - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド ;
 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ; 20
 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - イソブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ; 30
 (E) - N - (3 - (3 - ブタ - 2 - エンアミド - 7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド ;
 N - (3 - (7 - カルバモイル - 3 - メタクリルアミド - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド ;
 N - (3 - (3 - ブタ - 2 - インアミド - 7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド ;
 N - (3 - (7 - カルバモイル - 3 - (2 - (4 - フルオロフェノキシ) アセトアミド) - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド ; 40
 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
 2 - (3 - アセトアミドフェニル) - 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (3 - シアノフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ; 50

- メチル 4 - (4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 2 - イル) ベンゾエート ;
- 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (3 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (2 - (2 - クロロアセトアミド) フェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (2 - アセトアミドフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (2 - メチル - 5 - (ピロリジン - 1 - イルスルホニル) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (2 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- N - (3 - (3 - アクリルアミド - 7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド ;
- N - (3 - (7 - カルバモイル - 3 - (2 - クロロアセトアミド) - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (6 - モルホリノピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- N - (3 - (2 - (2 - (アクリルアミドメチル) フェニル) - 7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド ;
- N - (3 - (2 - (2 - (アセトアミドメチル) フェニル) - 7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド ;
- N - (3 - (7 - カルバモイル - 2 - (2 - (プロピオンアミドメチル) フェニル) - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド ;
- N - (3 - (2 - (2 - (ブチルアミドメチル) フェニル) - 7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド ;
- (E) - N - (3 - (2 - (2 - (ブタ - 2 - エンアミドメチル) フェニル) - 7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド ;
- N - (3 - (7 - カルバモイル - 2 - (2 - (メタクリルアミドメチル) フェニル) - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド ;
- N - (3 - (7 - カルバモイル - 2 - (2 - (プロピオールアミドメチル) フェニル) - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド ;
- N - (3 - (2 - (2 - (ブタ - 2 - インアミドメチル) フェニル) - 7 - カルバモイ

ル - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド ;

N - (3 - (7 - カルバモイル - 2 - (2 - ((2 - シアノアセトアミド) メチル) フェニル) - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド ;

N - (3 - (7 - カルバモイル - 2 - (2 - ((3 - (ジメチルアミノ) プロパンアミド) メチル) フェニル) - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド ;

N - (3 - (7 - カルバモイル - 2 - (2 - ((3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロパンアミド) メチル) フェニル) - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド ;

N - (3 - (7 - カルバモイル - 2 - (2 - ((2 - フェノキシアセトアミド) メチル) フェニル) - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド ;

N - (3 - (7 - カルバモイル - 2 - (2 - ((2 - (4 - フルオロフェノキシ) アセトアミド) メチル) フェニル) - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド ;

N - (3 - (7 - カルバモイル - 2 - (2 - ((2 - クロロアセトアミド) メチル) フェニル) - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド ;

N - (3 - (2 - (2 - (アミノメチル) フェニル) - 7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド ;

4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;

4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - フェニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;

4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (2 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;

4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (4 - (ジメチルカルバモイル) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;

4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (ピリミジン - 5 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;

4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;

4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;

4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;

4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;

4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;

4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;

4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (4 - シアノフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;

4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;

N - (3 - (7 - カルバモイル - 3 - (2 - シアノアセトアミド) - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

- 4 - (2 - アクリルアミドフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (4 - (モルホリノメチル)
フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (4 - カルバモイルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - アクリルアミド - 5 - (チアゾール - 2 - イルメチルアミノ) フェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (2 - メチル - 3 - (N - メチルアクリルアミド) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ; 10
- 4 - (3 - (メチルアミノ) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - (N - メチルアクリルアミド) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (2 - メチル - 3 - (2 - メチレンブタンアミド) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (2 - メチル - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパンアミド) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - メタクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (E) - 4 - (3 - (3 - シクロプロピルアクリルアミド) - 2 - メチルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ; 20
- (E) - 4 - (2 - メチル - 3 - (3 - (ピリジン - 2 - イル) アクリルアミド) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (E) - 4 - (2 - メチル - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アクリルアミド) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (E) - エチル 4 - (3 - (7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニルアミノ) - 4 - オキソブタ - 2 - エノエート ;
- (E) - 4 - (3 - (4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エンアミド) - 2 - メチルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (E) - 4 - (2 - メチル - 3 - (3 - (ピリジン - 3 - イル) アクリルアミド) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ; 30
- (E) - 4 - (2 - メチル - 3 - (4 - メチルペンタ - 2 - エンアミド) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- N 1 - (3 - (7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) - N 4 - エチルマレアミド ;
- 4 - (3 - アセトアミド - 2 - メチルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (E) - 4 - (3 - ブタ - 2 - エンアミド - 2 - メチルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (2 - メチル - 3 - (3 - モルホリノプロパンアミド) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ; 40
- (E) - 4 - (2 - メチル - 3 - (3 - (チアゾール - 2 - イル) アクリルアミド) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (2 - メチル - 3 - (2 - フェニルアクリルアミド) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (E) - 4 - (2 - メチル - 3 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) ブタ - 2 - エンアミド) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (E) - 4 - (2 - メチル - 3 - (4 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチルアミノ) ブタ - 2 - エンアミド) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (E) - 4 - (3 - (4 - (2 - メトキシエチルアミノ) ブタ - 2 - エンアミド) - 2 50

- メチルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (E) - 4 - (3 - (4 - (シクロプロピルアミノ) ブタ - 2 - エンアミド) - 2 - メチルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (E) - 4 - (2 - メチル - 3 - (4 - モルホリノブタ - 2 - エンアミド) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (E) - 4 - (2 - メチル - 3 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ブタ - 2 - エンアミド) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - アクリルアミド - 4 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - アクリルアミド - 5 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - アクリルアミド - 4 - (チアゾール - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - アクリルアミド - 5 - (チアゾール - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (2 - アクリルアミド - 4 - (チアゾール - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (2 - アクリルアミド - 4 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (5 - アクリルアミドピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (2 - アクリルアミドピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- N 1 - (3 - (7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) フェニル) - N 4 - (2 - メトキシエチル) マレアミド ;
- N 1 - (3 - (7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) フェニル) - N 4 - エチルマレアミド ;
- 4 - (3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - (ビニルスルホンアミド) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - (2 - オキソプロパンアミド) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (E) - メチル 4 - (3 - (7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) フェニルアミノ) - 4 - オキソブタ - 2 - エノエート ;
- 4 - (3 - (シアノメチルカルバモイル) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- N - (3 - (7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) フェニル) - 5 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N 1 - (3 - (7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) フェニル) - N 4 - メチルフマルアミド ;
- N 1 - (3 - (7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) フェニル) - N 4 , N 4 - ジメチルフマルアミド ;
- N 1 - (3 - (7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) フェニル) - N 4 - エチルフマルアミド ;
- N 1 - (3 - (7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) フェニル) - N 4 - シクロプロピルフマルアミド ;
- (E) - 4 - (3 - (7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) フェニルアミ

10

20

30

40

50

- ノ) - 4 - オキソブタ - 2 - エン酸 ;
 4 - (3 - (N - イソブチルアクリルアミド) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カ
 ルボキサミド ;
 1 - アクリロイル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピロロ [2 , 3 - e] インドール
 - 5 - カルボン酸アミド ;
 4 - アクリルアミド - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
 4 - (3 - (N - (シアノメチル) スルファモイル) フェニル) - 1 H - インドール -
 7 - カルボキサミド ;
 4 - (3 - アクリルアミドフェニル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カ
 ルボキサミド ;
 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリ
 ジン - 7 - カルボキサミド ;
 4 - (3 - ((2 - オキソプロパンアミド) メチル) フェニル) - 1 H - インドール -
 7 - カルボキサミド ;
 4 - (3 - アクリルアミドフェニル) - 1 H - インダゾール - 7 - カルボキサミド ;
 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メトキシフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボ
 キキサミド ;
 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボ
 キキサミド ;
 4 - (5 - アクリルアミド - 2 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボ
 キキサミド ;
 4 - (3 - アクリルアミド - 4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボ
 キキサミド ;
 4 - (5 - アクリルアミド - 2 - クロロフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキ
 サミド ;
 4 - (5 - アクリルアミド - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 H - インドール - 7 -
 カルボキサミド ;
 4 - (3 - アクリルアミド - 4 - シアノフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキ
 サミド ;
 4 - (3 - アクリルアミド - 2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 1 H - インドール - 7 -
 カルボキサミド ;
 4 - (3 - アクリルアミド - 5 - メチルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキ
 サミド ;
 4 - (3 - アクリルアミド - 4 - メチルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキ
 サミド ;
 4 - (3 - アクリルアミド - 4 - メトキシフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボ
 キキサミド ;
 4 - (3 - アクリルアミド - 5 - メトキシフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボ
 キキサミド ;
 4 - (3 - アクリルアミド - 4 - クロロフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキ
 サミド ;
 4 - (5 - アクリルアミド - 2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 1 H - インドール - 7 -
 カルボキサミド ;
 4 - (3 - アクリルアミド - 5 - シアノフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキ
 サミド ;
 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - シアノフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキ
 サミド ;
 4 - (3 - アクリルアミドフェニル) - 2 - ビニル - 1 H - インドール - 7 - カルボキ
 サミド ;
 4 - (3 - アクリルアミドフェニル) - 2 - エチル - 1 H - インドール - 7 - カルボキ

10

20

30

40

50

サミド；

4 - (3 - (2 - (モルホリノメチル) アクリルアミド) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド；

4 - (3 - (2 - ((ジメチルアミノ) メチル) アクリルアミド) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド；

(E) - 4 - (3 - (4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エンアミド) - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - カルボキサミド；

4 - ((1 R , 3 S) - 3 - アクリルアミドシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド；

4 - (シス - 3 - アクリルアミドシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド； 10

4 - ((1 S , 3 S) - 3 - アクリルアミドシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド；

4 - (トランス - 3 - アクリルアミドシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド；

4 - (シス - 3 - アクリルアミドシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド；

4 - (3 - (2 - (アミノメチル) アクリルアミド) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド；

4 - ((1 R , 3 S) - 3 - アクリルアミドシクロペンチル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド； 20

4 - (3 - (2 - ((メチルアミノ) メチル) アクリルアミド) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド；

4 - (3 - アクリルアミドフェニル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド；

4 - ((1 S , 3 S) - 3 - アクリルアミドシクロペンチル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド；

4 - (3 - アクリルアミドフェニル) - 2 - (2 - エトキシエチル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド；

4 - (3 - アクリルアミドフェニル) - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド； 30

4 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド；

4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド；

4 - (3 - (4 - シクロプロピルベンズアミド) - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド；

4 - (2 - メチル - 3 - (1 - メチルピペリジン - 4 - カルボキサミド) フェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド； 40

4 - (3 - (N - (シクロペンチルメチル) アクリルアミド) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド；

エチル 4 - (7 - カルバモイル - 4 - (2 - メチル - 3 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) - 1 H - インドール - 2 - イル) 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート；

(R) - 4 - (3 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボニトリル；

4 - (2 , 6 - ジクロロベンジル) - 2 - (p - トリル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド； 50

- (E) - 4 - (3 - (2 - シアノ - 3 - ヒドロキシブタ - 2 - エンアミド) フェニル)
- 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (シス - 3 - アクリルアミドシクロペンチル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (トランス - 3 - アクリルアミドシクロペンチル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (トランス - 3 - アクリルアミドシクロペンチル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (S) - 4 - (1 - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (R) - 4 - (1 - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド * ;
- 4 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - カルボキサミド ;
- (R) - 4 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド * ;
- (S) - 4 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド * ;
- (S) - 4 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (R) - 4 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (R) - 4 - (4 - アクリロイルモルホリン - 2 - イル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (S) - 4 - (4 - アクリロイルモルホリン - 2 - イル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (R) - 4 - (1 - アクリロイルピロリジン - 3 - イル) - 2 - (6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 2 - メチル - 4 - (メチル (1 - プロピオロイルアゼチジン - 3 - イル) アミノ) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (S) - 4 - (1 - アクリロイルピロリジン - 3 - イル) - 2 - (6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (R) - 4 - (4 - アクリロイル - 1 , 4 - オキシアゼパン - 6 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボキサミド ;
- (S) - 4 - (4 - アクリロイル - 1 , 4 - オキシアゼパン - 6 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボキサミド ;
- (R) - 4 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボキサミド ;
- (S) - 4 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボキサミド ;
- (R) - 7 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;
- (S) - 7 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;
- (S) - 4 - (4 - アクリロイル - 1 , 4 - オキシアゼパン - 6 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;

- 4 - ((3 S , 5 R) - 1 - アクリロイル - 5 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - ((3 S , 5 S) - 1 - アクリロイル - 5 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - ((3 R , 5 S) - 1 - アクリロイル - 5 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - ((3 R , 5 R) - 1 - アクリロイル - 5 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (R) - 4 - (1 - アクリロイルピロリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ; 10
- (S) - 4 - (1 - アクリロイルピロリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - ((1 R , 3 R) - 3 - アクリルアミドシクロペンチル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (S) - 4 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - カルボキサミド ;
- (R) - 4 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - カルボキサミド ;
- (R) - 2 - メチル - 4 - (1 - プロピオニルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ; 20
- (S) - 2 - メチル - 4 - (1 - プロピオニルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - (イソクroman - 7 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - (6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ; 30
- 4 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - (4 - (メチルスルホニル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - (6 - モルホリノピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - (7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピラノ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - (クロマン - 7 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ; 40
- 4 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - (5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - (2 - エ 50

- チル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 1 H - インドール - 7
 - カルボキサミド ;
- 4 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - (1, 3
 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - (1, 1
 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カ
 ルボキサミド ;
- 4 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - (1 - プ
 ロピルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - (テトラ 10
 ヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - (3 - ヒ
 ドロキシオキサタン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - メチル -
 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (R) - 4 - (4 - アクリロイル - 1, 4 - オキシアゼパン - 6 - イル) - 1 H - イン
 ドール - 7 - カルボキサミド ;
- (S) - 4 - (1 - アクリロイルピロリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 1 H - イン
 ドール - 7 - カルボキサミド * ;
- (R) - 4 - (1 - アクリロイルピロリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 1 H - イン
 ドール - 7 - カルボキサミド * ; 20
- 4 - ((1 R, 5 S) - 6 - アクリロイル - 3, 6 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘ
 プタン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - ((1 S, 5 R) - 6 - アクリロイル - 3, 6 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘ
 プタン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (R) - 4 - (1 - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) エチル) - 1 H - ピロ
 ロ [3, 2 - c] ピリジン - 7 - カルボキサミド ;
- (S) - 4 - (1 - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) エチル) - 1 H - ピロ
 ロ [3, 2 - c] ピリジン - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) アミノ) - 1 H - ピロロ [2, 3 - 30
 c] ピリジン - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - ((1 - アクリロイル - 3 - メチルアゼチジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) -
 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - ((1 - シアノアゼチジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - メチル - 1 H -
 インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 4 - (2 - クロロ - 6 - フルオロベンジル) - 2 - p - トリル - 1 H - インドール - 7
 - カルボキサミド ;
- (S) - 4 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 -
 (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (R) - 4 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - 40
 (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (S) - 4 - (4 - アクリロイル - 1, 4 - オキシアゼパン - 6 - イル) - 1 H - ピロ
 ロ [2, 3 - c] ピリジン - 7 - カルボキサミド ;
- (R) - 4 - (4 - アクリロイル - 1, 4 - オキシアゼパン - 6 - イル) - 1 H - ピロ
 ロ [2, 3 - c] ピリジン - 7 - カルボキサミド ;
- (S) - 4 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - メチル - 1 H -
 ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ; または
- (R) - 4 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - メチル - 1 H -
 ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド
- である第 1 から第 3 または第 13 から第 19 の実施形態のいずれかによる化合物を提供す 50

る。

【0028】

第21の実施形態において、本発明は、疾患の治療方法であって、それを必要とする患者に対して治療上有効量の請求項1の化合物を投与することを含む、方法を提供する。

【0029】

第22の実施形態において、本発明は、前記疾患が、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、骨関節炎、クローン病、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、乾癬性関節炎、乾癬、強直性脊椎炎、間質性膀胱炎、喘息、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、B細胞性慢性リンパ球性リンパ腫、多発性硬化症、慢性リンパ球性白血病、小リンパ球性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、B細胞性非ホジキンリンパ腫、活性化B細胞様びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、多発性骨髄腫、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリー細胞白血病またはリンパ芽球性リンパ腫である、前記実施形態のいずれかによる化合物を提供する。

10

【0030】

第23の実施形態において、本発明は、自己免疫障害治療のための、前記実施形態のいずれかによる化合物を投与する構成要素を含むパッケージ製品を含むキットを提供する。

【0031】

第24の実施形態において、本発明は、前記パッケージ製品が請求項1の化合物および使用説明書を含む、第23の実施形態によるキットを提供する。

【0032】

第25の実施形態において、本発明は、第1から第20の実施形態のいずれかによる化合物および1以上の医薬として許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

20

【発明を実施するための形態】

【0033】

タンパク質キナーゼ類は、広く多様な種類の500を超える酵素であり、それには腫瘍遺伝子、増殖因子受容体、信号伝達中間体、アポトーシス関連キナーゼ類およびサイクリン依存性キナーゼ類などがある。それらは、特定のチロシン、セリンまたはトレオニンアミノ酸残基へのリン酸基の転移を担当し、基質特異性の結果としてチロシンおよびセリン/トレオニンキナーゼ類に広く分類される。

【0034】

タンパク質キナーゼ類は、非常に態様な細胞プロセスの調節および細胞機能の維持において中心的な役割を果たすタンパク質の大きいファミリーを代表するものである。これらキナーゼの一部を挙げると、Tecファミリー(BTK、ITK、Tec、ETK/BMXおよびRLK/TXK)、ヤヌスキナーゼファミリー(Jak1、Jak2、Jak3およびTyk2)などの非受容体チロシンキナーゼ類；BCR-Ab1、焦点接着キナーゼ(FAK)、Fes、LckおよびSykなどの融合キナーゼ類；上皮細胞増殖因子受容体(EGFR)、血小板由来増殖因子受容体キナーゼ(PDGFR)、幹細胞因子に対する受容体キナーゼ、c-kit、肝細胞成長因子受容体、c-Metおよび線維芽細胞成長因子受容体、FGFR3などの受容体チロシンキナーゼ類；およびb-RAF、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ類(例：MKK6)およびSAPK2などのセリン/トレオニンキナーゼなどがあるが、これらに限定されるものではない。良性および悪性の増殖性障害ならびに免疫系および神経系の不適切な活性化によって生じる疾患などの多くの疾患状態で、異常なキナーゼ活性が認められている。本発明の新規化合物は、1以上のタンパク質キナーゼの活性を阻害することから、キナーゼが介在する疾患の治療において有用であることが期待される。

30

【0035】

ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)は、B細胞、血小板、肥満細胞、好塩基球、好酸球、大食細胞および好中球などの多くの造血細胞ならびに骨破壊に關与する破骨細胞における免疫受容体シグナル伝達において主要な役割を有する非受容体チロシンキナーゼ(BCR、FcR、FcR、DAP12、デクチン-1、GPVIなど)である(総覽

40

50

に関しては、Brunner et al., 2005 *Histol. Histo-
pathol.*, 20:945, Mohamed et al., 2009 *Im-
munol. Rev.*, 228:58参照)。BTKにおける突然変異は、B細胞産
生制限および抗体低下を特徴とするヒトにおけるX連鎖ガンマグロブリン欠乏症(XLA)
およびマウスにおけるX連鎖免疫不全症(Xid)を生じることが知られている(Lindvall
et al., 2005 *Immunol. Rev.*, 203:
200)。複数の細胞型におけるBTKの組み合わせ作用により、それは自己免疫疾患の
有望な標的となる。BTKは、他のTecファミリーキナーゼ類(ITK、Tec、ETK/
BMXおよびRLK/TXK)に対する配列相同性と関連する。

【0036】

Bリンパ球において、BTKはB細胞成長およびB細胞受容体(BCR)結合後のCa²⁺
動員に必要であり(Khan et al., 1995 *Immunity* 3:
283; Geneviev et al., 1997 *Clin. Exp. Imm-
un.*, 110:286)、それはSrcファミリーキナーゼ類(Lynなど)、Syk
およびPI3Kの下流であると考えられている。BTKは、抗体に対する胸腺依存性お
よび胸腺非依存性の両方の2型応答に重要であることが明らかになっている(Khan
et al., *Immunity* 1995; 3; 283)。肥満細胞において、BTK
ノックアウトマウスを用いる試験(Hata et al., 1998 *J. Ex-
p. Med.*, 187:1235; Schmidt et al., 2009
Eur. J. Immun., 39:3228)で、FcεRI誘発シグナル伝達、
ヒスタミン放出、ならびにTNF、IL-2およびIL-4などのサイトカイン産生にお
けるBTKの役割が示されている。血小板において、BTKは、コラーゲンに
応答し、血小板凝集を促進し、線維芽細胞様滑膜細胞からのサイトカイン産生に寄与
することが示されている糖タンパク質VI(GPVI)受容体を介するシグナル伝達に重要
である(Hsu et al., 2013 *Immun. Letters*, 150:97)。単
球および大食細胞では、FcγRI誘発シグナル伝達でBTKの作用が誘発され、それが
TLR2、TLR4、TLR8およびTLR9などのToll様受容体誘発サイトカイン
応答においても役割を果たし得る(Horwood et al., 2003 *J.
Exp. Med.*, 197:1603; Horwood et al., 200
6 *J. Immunol.*, 176:3635; Perez de Diego
et al., 2006 *Allerg. Clin. Imm.*, 117:146
2; Doyle et al., 2007 *J. Biol. Chem.*, 28
2:36959, Hasan et al., 2007 *Immunology*,
123:239; Sochorava et al., 2007 *Blood*, 1
09:2553; Lee et al., 2008, *J. Biol. Chem.*
, 283:11189)。

【0037】

従って、BTKの阻害は、炎症反応のいくつかの非常に重要な分岐点で介在して、自己
免疫応答の有効な抑制を生じるものと予想される。従って、BTK阻害薬で処理すること
で、B細胞受容体活性化、抗体-Fc受容体相互作用およびGPVI受容体シグナル伝達
が関与する疾患を調節することができる。BTK阻害も同様に、BCRシグナル伝達を遮
断することによる自己免疫疾患の開始および大食細胞、好中球、好塩基球および肥満細胞
でのFcRシグナル伝達の抑止によるエフェクター相の両方に作用する。さらに、BTK
の遮断により、破骨細胞成熟の阻害を介して別の利点を提供し、従って関節リウマチ関連
の骨侵食および全体的な関節破壊を弱めるものと考えられる。BTKの阻害は、多くの炎
症疾患およびアレルギー疾患 - 例えば、関節リウマチ(RA)、全身性エリテマトーデス
(SLE)、多発性硬化症(MS)ならびにアレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、ア
トピー性皮膚炎、アレルギー性喘息および全身性アナフィラキシーなどのI型過敏性反応
(これらに限定されるものではない)の治療において有用である可能性がある。炎症性障
害および自己免疫ならびに白血病およびリンパ腫における治療としてのBTK標的に関す

10

20

30

40

50

る総覧については、Uckun & Qazi, 2010 Expert Opin. Ther. Pat., 20:1457を参照する。BTKが造血系の癌において高度に発現され、BTK依存性シグナル伝達はそこで調節不全されると考えられることから、BTK阻害薬は、B細胞リンパ腫/白血病および他の腫瘍疾患 - 例えば急性リンパ性白血病(ALL)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、非ホジキンリンパ腫(NHL)、小リンパ球性リンパ腫(SLL)および急性骨髄性白血病など(これらに限定されるものではない)における有用な治療であることが予想される(総覧については、Buggy & Elias 2012 Int Rev Immunol, 31:119参照)。総合すると、BTK阻害薬は、多くの炎症疾患および免疫障害ならびに血液癌を治療する強力な方法を提供する。

10

【0038】

全てのキナーゼが共通の分子ATPに結合していることから、構造的に同様の結合ポケットを有する。従って、キナーゼ阻害薬にとっての問題の一つは、結合ポケットの相同性のために、その薬剤が複数のキナーゼを阻害する傾向があるという点である。例えば、特性が良くわかっている無差別(promiscuous)のキナーゼ阻害薬であるスタウロスポリンは、ヒトキノームからの少なくとも253種類の $k_d < 3 \mu M$ のキナーゼを阻害することが明らかになっている(Nature Biotechnology, 2008, 26, p.127参照)。さらに、いくつかの市販されているキナーゼ阻害薬が、複数の所期のキナーゼを阻害することが知られており、例えばイマチニブ(Gleevec(R))はABL、ARG、PDGFR- / およびc-KITキナーゼを標的とし、ソラフェニブ(Nexavar(R))はB-RAF、VEGFR類、PDGFR- / 、FLT3およびc-KITを標的とし、スニチニブ(Sutent(R))はVEGFR、PDGFR、CSF1R、FLT3およびc-KITを標的とする(Nature Reviews Drug Discovery 2011, 10, 111)。

20

【0039】

ヒトキノームにおけるある種のキナーゼ類の阻害が、薬品治療として用いられる場合に望ましくない効果を有することが知られている。例えば、多くのキナーゼ標的が、現在市販されているキナーゼ阻害薬についての心臓毒性での役割において示唆されている。これらのキナーゼには、VEGFR2、PI3K、AKT、PDGFR- / 、AMPK、GSK3、ERK類、CDK2、オーロラ、PLK、JNK、CAMKII<PDK1、mTOR、LKB1、CAMKK、MEK1/2、PKA、PKC、RAF1、B-RAF、EGFR、ERBB2、c-Kit、ABL、ARG、JAK2、FAK、DMPK、LTK、ROCK、LKB1、LDB3、PIM、GRK2、GRK5、ASK1、およびPTENなどがあり得るが、これらに限定されるものではない(Nature Reviews Drug Discovery 2011, 10:111参照)。市販されているキナーゼ阻害薬からの一つの例は、スニチニブでの臨床試験において、患者が高血圧のリスクが高くなることが認められたというものである(The Lancet 2006, 368:1329およびJ. Clin. Oncol. 2009, 27:3584参照)。高血圧亢進の機序についてのその後の研究で、PDGFRおよびVEGFRが働いている可能性がある一方で、AMPKなどの非特異的阻害もスニチニブによる高血圧リスク上昇に寄与している可能性があることが示唆されている(Curr. Hypertens. Rep. 2011, 13:436)。さらに、CSF1R、KIT、FYN、PDGFR、FGR、LCK、エフリン受容体B2、FRK、ABL1、PDGFR1、HCK、ABL2、LYN、ZAK、YES1、MAP4K4、PKN1、BRAF、DDR2、MAP4K5およびSTK24などの一連のキナーゼに対する活性に基づく心臓毒性の予測方法である特許出願US2011/0212461が出願されている。従って、選択的プロファイルBtkキナーゼを有するキナーゼ阻害薬を確認することが望ましい。本発明の化合物は、他のキナーゼよりBtkの阻害に選択的である。

30

40

50

【 0 0 4 0 】

受容体または非受容体のチロシンキナーゼまたはS/Tキナーゼであるか否かに拘わらず、キナーゼ類の多くが、免疫調節、炎症または癌などの増殖障害等の多くの病的状態に關与する細胞シグナル伝達経路に關与していることが認められている。

【 0 0 4 1 】

多くの自己免疫疾患および慢性炎症を伴う疾患ならびに急性応答が、1以上のサイトカインの過剰または制御されない産生または活性に關連付けられている。

【 0 0 4 2 】

本発明の化合物は、關節リウマチ、喘息、アレルギー性喘息、骨關節炎、若年性關節炎、狼瘡、ループス腎炎、全身性エリテマトーデス(SLE)、強直性脊椎炎、眼球状態、間質性膀胱炎、癌、固形腫瘍、肉腫、線維肉腫、骨腫、メラノーマ、網膜芽腫、横紋筋肉腫、膠芽細胞腫、神経膠腫、奇形癌、過敏反応、多動性障害、過敏性肺炎、高血圧、運動低下性障害、大動脈性および末梢性動脈瘤、視床下部-下垂体-副腎皮質系評価、大動脈解離、動脈性高血圧、動脈硬化症、動静脈ろう、運動失調、脊髄小脳変性症、連鎖球菌性筋炎、小脳の構造的病変、亜急性硬化性全脳炎、失神、心血管系の梅毒、全身アナフィラキシー、全身性炎症反応症候群、全身発症型若年性關節リウマチ、T細胞またはFAB ALL、末梢血管拡張、閉塞性血栓血管炎、移植片、外傷/出血、III型過敏反応、IV型過敏症、不安定狭心症、尿毒症、尿路性敗血症、じんま疹、心臓弁膜症、静脈瘤、血管炎、静脈疾患、静脈血栓症、心室細動、ウイルスおよび真菌感染、致命的な脳炎/無菌性髄膜炎、生命に關連する血球貪食症候群、ウェルニッケ-コルサコフ症候群、ウィルソン病、任意の臓器もしくは組織の異種移植片拒絶、心臓移植拒絶、血色素症、血液透析、溶血性尿毒症症候群/血栓溶解性血小板減少性紫斑病、出血、特発性肺線維症、抗体介在性細胞傷害性、無力症、乳児脊髄性筋萎縮症、大動脈の炎症、A型インフルエンザ、電離放射線曝露、虹彩毛様体炎/ブドウ膜炎/視神経炎、若年性脊髄性筋萎縮症、リンパ腫、骨髄腫、白血病、悪性腹水、造血系の癌、インシュリン依存型糖尿病性緑内障、糖尿病性網膜症または細小血管障害などの糖尿病状態、鎌状赤血球貧血、慢性炎症、糸球体腎炎、移植片拒絶、ライム病、フォンリッペル・リングウ病、類天疱瘡、ページェット病、線維症、類肉腫症、肝硬変、甲状腺炎、過粘稠度症候群、オスラー・ウィーバー・レンズ病、慢性閉塞性肺疾患、喘息もしくは火傷後の浮腫、外傷、放射線、卒中、低酸素症、虚血、卵巣過剰刺激症候群、灌流後症候群、循環後症候群、心筋梗塞後の開心術症候群、子癩前症、機能性子宮出血、子宮内膜症、肺高血圧、小児性血管腫または単純疱疹、帯状疱疹、ヒト免疫不全ウイルス、パラポックス・ウイルス、原虫もしくはトキソプラズマ症による感染、進行性核上性麻痺、原発性肺高血圧症、放射線療法、レイノー現象、レイノー病、レフスム病、規則正しい幅の狭いQRS頻拍、腎血管性高血圧、拘束型心筋症、肉腫、老人性舞踏病、レヴィー小体型老年認知症、ショック、皮膚同種移植片、皮膚変化症候群、眼球もしくは黄斑浮腫、眼球血管新生疾患、強膜炎、放射状角膜切除術、ブドウ膜炎、硝子体炎、近視、視窩、慢性網膜剥離、レーザー治療後合併症、結膜炎、スタルガルト病、イールズ病、網膜症、黄斑変性、再狭窄、虚血/再灌流損傷、虚血性脳卒中、血管閉塞、頸動脈閉塞疾患、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、糖尿病、真性糖尿病、インシュリン依存型糖尿病、アレルギー疾患、皮膚炎、強皮症、移植片対宿主病、臓器移植拒絶(骨髄および固形臓器拒絶など(それらに限定されるものではない))、臓器移植に關連する急性もしくは慢性免疫疾患、サルコイドーシス、播種性血管内凝固症候群、カワサキ病、ネフローゼ症候群、慢性疲労症候群、ヴェグナー肉芽腫症、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、腎臓の微細脈管炎、慢性活動性肝炎、敗血症ショック、毒素性ショック症候群、敗血症症候群、悪液質、感染疾患、寄生虫疾患、後天性免疫不全症候群、急性横断性脊髄炎、ハンチントン舞踏病、卒中、原発性胆汁性肝硬変、溶血性貧血、悪性腫瘍、アジソン病、特発性アジソン病、散発性疾患、I型多分泌腺機能低下およびII型多分泌腺機能低下、シュミット症候群、成人(急性)呼吸促進症候群、脱毛症、円形脱毛症、血清陰性關節症、關節症、ライター病、乾癬性關節症、潰瘍性丘關節症、腸性滑膜炎、クラミジア、エルジニアおよびサルモネラに關連する關節症、アテローム性疾患/動脈硬化症、アトピー性アレ

10

20

30

40

50

ルギー、自己免疫性水泡性疾患、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、類天疱瘡、線状IgA疾患、自己免疫性溶血性貧血、クーン陽性溶血性貧血、後天性悪性貧血、若年性悪性貧血、末梢血管障害、腹膜炎、悪性貧血、筋肉痛脳炎/ロイヤルフリー病、慢性粘膜皮膚カンジダ症、巨細胞性動脈炎、原発性硬化性肝炎、原因不明の自己免疫性肝炎、後天性免疫不全疾患症候群、後天性免疫不全に関連する疾病、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、ヒス束不整脈、HIV感染/HIV神経障害、分類不能型免疫不全(分類不能型低ガンマグロブリン血症)、拡張型心筋症、女性の不妊症、卵巣不全、早発性卵巣不全、線維性肺疾患、慢性創傷治癒、原因不明の線維化肺炎、ポスト炎症性間隙性肺疾患、間隙性肺炎、ニューモシスティス・カリニ肺炎、肺炎、結合組織病に伴う間隙性肺疾患、混合結合組織病に伴う肺疾患、全身性硬化症に伴う間隙性肺疾患、関節リウマチに伴う間隙性肺疾患、全身性エリテマトーデスに伴う肺疾患、皮膚筋炎/多発性筋炎に伴う肺疾患、シェーグレン病に伴う肺疾患、強直性脊椎炎に伴う肺疾患、脈管性びまん性肺疾患、ヘモジデリン沈着症に伴う肺疾患、薬物誘発性の間隙性肺疾患、放射線線維症、閉塞性細気管支炎、慢性好酸性肺炎、リンパ球浸潤性肺疾患、感染後間隙性肺疾患、通風性関節炎、自己免疫性肝炎、1型自己免疫性肝炎(古典的な自己免疫性またはルポイド肝炎)、2型自己免疫性肝炎(抗LKM抗体肝炎)、自己免疫媒介型低血糖症、インシュリン耐性、黒色表皮症を伴うB型インスリン抵抗性、上皮小体低下症、臓器移植に伴う急性免疫疾患、臓器移植に伴う慢性免疫疾患、変形性関節症、原発性硬化性胆管炎、1型乾癬、2型乾癬、特発性白血球減少症、自己免疫性好中球減少症、腎疾患NOS、糸球体腎炎、腎臓の顕微鏡的脈管炎、ライム病、ジスコイドエリテマトーデス、特発性またはNOSの男性不妊症、精子自己免疫、多発性硬化症(全てのサブタイプ)、交感性眼炎、結合組織疾患に続発する肺高血症、急性および慢性疼痛(各種形態の疼痛)、グッドパスチャー症候群、結節性多発性動脈炎の肺発現、急性リウマチ熱、リウマチ様脊椎炎、スティル病、全身性硬化症、シェーグレン症候群、高安病/動脈炎、自己免疫性血小板減少症、毒性、移植片、ならびに例えば、ヒトでの糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、加齢性黄斑変性による脈絡膜新血管形成および幼児性血管腫などの不適切な血管形成が関与する疾患の治療においても有用である。さらにそのような化合物は、例えば、黄斑浮腫、脳浮腫、急性肺損傷および成人呼吸窮迫症候群(ARDS)を含む、腹水症、遊出および滲出などの障害、再狭窄などの増殖障害;肝硬変およびアテローム性動脈硬化などの線維性障害;糖尿病性腎症、悪性の腎硬化症、血栓性細小血管症症候群および腎糸球体症などのメサングウム細胞の増殖性障害;心筋血管形成、冠状動脈および脳の側副枝、虚血性四肢血管形成、虚血/再灌流損傷、消化性潰瘍、ヘリコバクター関連疾患、ウイルス誘発性血管形成性障害、子癇前症、月経性子宮出血、ネコひっかき熱、ルベオーシス、血管新生緑内障および網膜障害(例えば、糖尿病網膜症、未熟児網膜症または加齢性黄斑変性に関連する網膜障害など)の治療において有用である可能性がある。さらに、これら化合物は、疾患が成長および/または転移のために血管細胞の増殖を必要とするものであることから、甲状腺過形成(特に、グレーヴズ病)および嚢腫(多嚢胞性卵巣症候群(スタイン・レベンタール症候群)に特徴的な卵巣間質の血管過多および腎多嚢胞性疾患の血管過多など)などの過増殖性障害に対する活性化薬剤として使用することができる。

【0043】

さらに別の実施形態において、本明細書に記載の化合物は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫/ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、脾性辺縁帯リンパ腫、形質細胞性骨髄腫、プラズマ細胞腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、縦隔(胸腺)大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、パーキットリンパ腫/白血病、リンパ腫様肉芽腫症、膵臓癌、固形もしくは血液腫瘍、良性もしくは悪性腫瘍、脳の癌、腎臓癌(例えば、腎細胞癌(RCC))、扁平上皮癌、唾液腺癌、肝臓癌、副腎癌、膀胱癌、乳癌、胃癌、胃腫瘍、卵巣癌、結腸癌、直腸癌、前立腺癌、膵臓癌、肺癌、膣癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、精巣癌、泌尿生殖器癌、食道癌、喉頭癌、皮膚癌、骨肉

10

20

30

40

50

腫または甲状腺癌、肉腫、グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、多発性骨髄腫または消化管癌、特に結腸癌もしくは結腸直腸腺腫または頸部および頭部の腫瘍、表皮過剰増殖、乾癬、前立腺肥大、新形成、上皮性新形成 (neoplasia of epithelial character)、腺腫、腺癌、角化棘細胞腫、表皮癌、大細胞癌、非小細胞肺癌、リンパ腫 (例えば非ホジキンリンパ腫 (NHL) およびホジキンリンパ腫 (ホジキンまたはホジキン病とも称される) など)、乳癌、濾胞腺癌、未分化癌、乳頭癌、精上皮腫、メラノーマまたは白血病など (これらに限定されるものではない) の癌、例えば B 細胞増殖性障害を治療するのに用いることができる。

【0044】

さらに別の実施形態において、本明細書に記載の化合物を用いて、ベーチェット病、骨粗鬆症、骨肉腫および骨への転移、全身性硬化症、接触性皮膚炎および他の湿疹様皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、表皮水泡症、血管皮膚炎 (angiodermas)、脈管炎、皮膚性好酸球増加症 (cutaneous eosinophilias)、または春季カタルを治療することができる。

10

【0045】

さらに別の実施形態において、本明細書に記載の化合物を用いて、急性鼻炎、アレルギー性鼻炎、萎縮性鼻炎 (atrophic rhinitis) などの鼻粘膜の炎症を特徴とする状態および乾酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化膿性鼻炎 (rhinitis purulenta)、乾燥性鼻炎および薬物性鼻炎などの慢性鼻炎；クループ性鼻炎、線維索性鼻炎および偽膜性鼻炎および腺病性鼻炎などの膜性鼻炎、神経性鼻炎 (花粉症) および血管運動神経性鼻炎などの季節性鼻炎、サルコイドーシス、農夫肺および関連疾患、肺線維症、および特発性間質性肺炎を治療することができる。

20

【0046】

本発明の式 (I) の化合物は、単独で、またはそのような疾患を治療するための別の薬剤、例えば治療薬との併用で使用することができ、前記他薬剤はその所期の目的のため当業者によって選択されるものである。例えば、他薬剤は、本発明の化合物により治療される疾患または状態を治療するのに有用であることが当技術分野で理解されている治療薬であることができる。他薬剤は、治療組成物に有益な性質を与える薬剤、例えば組成物に粘性をもたらす薬剤であってもよい。

【0047】

さらに理解すべき点として、本発明に含まれることになる組合せは、その所期の目的に有用な組合せのものである。以下に述べる薬剤は例示を目的とするものであり、これらに限定するものではない。本発明の一部であるその組合せは、本発明の化合物と、下記のリストから選択された少なくとも1種類の薬剤とすることができる。組合せは、複数の他薬剤を含むこともでき、例えば、形成される組成物がその所期の機能を発揮できるような組合せである場合には2種または3種の他薬剤を含むことができる。

30

【0048】

好ましい組み合わせは、イブプロフェンなどの薬剤を含む NSAID 類とも称される非ステロイド系抗炎症薬である。他の好ましい組み合わせは、プレドニゾロンなどのコルチコステロイド類があり、本発明の化合物と併用して患者の処置を行う場合に要求されるステロイド用量を徐々に減らすことで、ステロイド使用の場合に知られている副作用を軽減または回避することができる。本発明の式 (I) の化合物と併用可能な関節リウマチの治療薬の例には、サイトカイン抑制性抗炎症薬 (CSAID 類)、他のヒトサイトカインもしくは増殖因子に対する抗体またはそれらの拮抗薬 (TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-21、IL-23、インターフェロン類、EMAP-II、GM-CSF、FGF、MMP-13 および PDGF など) などがあるが、これらに限定されるものではない。本発明の化合物は、CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80 (B7.1)、CD86 (B7.2)、CD90、CTLA または CD154 (gp39 または CD40L) などの

40

50

それらのリガンドなどの細胞表面分子に対する抗体と組み合わせることができる。

【0049】

治療薬の好ましい組み合わせは、自己免疫およびその後の炎症カスケードにおける各種個所で妨害を行い得る。好ましい例には、キメリック (chimeric)、ヒト化もしくはヒトTNF抗体、D2E7 (米国特許第6090382号、HUMIRA (商標名))、CA2 (REMICADE (商標名))、SIMPONI (商標名) (ゴリムマブ)、CIMZIA (商標名)、ACTEMRA (商標名)、CDP571および可溶性p55もしくはp75TNF受容体、それらの誘導体、(p75TNFRIGG (ENBRELL (商標名))またはp55TNFRIGG (レネルセプト)、さらにはTNF変換酵素 (TACE) 阻害薬などがあり、同様にIL-1阻害薬 (インターロイキン-1-変換酵素阻害薬、IL-1RAなど) が同じ理由で有効となり得る。他の好ましい組み合わせには、インターロイキン11などがある。さらに別の組み合わせは、IL-18機能と平行して、それに依存して、またはそれと協調して作用し得る自己免疫応答で重要な役割を果たすものであり、特に好ましいものはIL-12抗体または可溶性IL-12受容体もしくはIL-12結合タンパク質などのIL-12拮抗薬である。IL-12およびIL-18が、重複するが異なる機能を有し、その両者に対する拮抗薬の組み合わせが最も有効となり得ることが明らかになっている。さらに別の好ましい組み合わせは、非欠失抗CD4阻害薬である。さらに別の好ましい組み合わせには、共刺激経路CD80 (B7.1) またはCD86 (B7.2) の拮抗薬 (抗体、可溶性受容体または拮抗性リガンドなど) などがある。

【0050】

本発明の式 (I) の化合物は、メトトレキサート、6-メルカプトプリン、アザチオプリン、スルファサラジン、メサラジン、オルサラジククロキニン/ヒドロキシクロキニン、ペンシルアミン、金チオマレート (筋肉および経口)、アザチオプリン、コチシン、コルチコステロイド (経口、吸入、および局所注射)、 α 2アドレナリン作用性受容体作動薬 (サルブタモール、テルブタリン、サルメテラル)、キサンチン (テオフィリン、アミノフィリン)、クロモグリケート、ネドクロミル、ケトチフェン、イプラトロピウムおよびオキシトロピウム、シクロスポリン、FK506、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、レフルノミド、例えばイブプロフェンなどのNSAID、プレドニゾロンなどのコルチコステロイド、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アデノシン作動薬、抗血栓薬、補体阻害剤、アドレナリン作用性の薬剤、TNFやIL-1など、炎症誘発性サイトカインからのシグナルを妨げる薬剤 (例えばNIK、IKK、JAK1、JAK2、JAK3、p38またはMAPキナーゼ阻害剤)、IL-1変換酵素阻害剤、キナーゼ阻害剤などのT細胞シグナル阻害剤、メタロプロテイナーゼ阻害剤、スルファサラジン、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、可溶性サイトカイン受容体およびその誘導体 (例えば可溶性p55またはp75TNF受容体および誘導体p75TNFRIGG (Enbrel (商標名)) およびp55TNFRIGG (Lenorecept)、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R)、および抗炎症性サイトカイン (例えばIL-4、IL-10、IL-11、IL-13およびTGF β)、セレコキシブ、葉酸、硫酸ヒドロキシクロキニン、ロフェコキシブ、エタネルセプト、インフリキシマブ、ナプロキセン、バルデコキシブ、スルファサラジン、メチルプレドニゾロン、メロキシカム、酢酸メチルプレドニゾロン、チオリンゴ酸金ナトリウム、アスピリン、トリアムシノロンアセトニド、プロボキシフェンナブシレート/apap、葉酸塩、ナブメトン、ジクロフェナク、ピロキシカム、エトドラク、ジクロフェナクナトリウム、オキサプロジン、オキシコドンHCl、酒石酸水素ヒドロコドン/apap、ジクロフェナクナトリウム/ミソプロストール、フェンタニル、アナキンラ、トラマドールHCl、サルサラート、スリダク、シアノコバラミン/fap/ピリドキシン、アセトアミノフェン、アレンドロン酸ナトリウム、プレドニゾロン、硫酸モルヒネ、塩酸リドカイン、インドメタシン、硫酸グルコサミン/コンドロイチン、アミトリプチリンHCl、スルファジアジン、オキシコドンHCl/アセトアミノフェン、オロパタジンHCl、ミソプロスト

10

20

30

40

50

ール、ナプロキセンナトリウム、オメプラゾール、シクロホスファミド、リツキシマブ、IL-1 TRAP、MRA、CTLA4-IG、IL-18BP、抗-IL-12、抗-IL15、BIRB-796、SCIO-469、VX-702、AMG-548、VX-740、ロフルミラスト、IC-485、CDC-801、S1P1作働薬（FTY720など）、PKCファミリー阻害薬（ルボキシスタウリン（Ruboxistaurin）またはAEB-071など）およびメソプラムなどの薬剤と組み合わせることもできる。好ましい組合せには、メトトレキサートまたはレフルノミドなどがあり、中等度または重度の関節リウマチの場合にはシクロスポリンおよび上記の抗TNF抗体などがある。

【0051】

本発明の式（I）の化合物を組み合わせることができる炎症性腸疾患用治療薬の例には、
 ブデソニド；表皮成長因子；コルチコステロイド；シクロスポリン、スルファサラジン；
 アミノサリチレート；6-メルカプトプリン；アザチオプリン；メトロニダゾール；リボ
 キシゲナーゼ阻害剤；メサラミン；オルサラジン；バルサラジン；抗酸化薬；トロンボキ
 サン阻害剤；IL-1受容体拮抗薬；抗IL-モノクローナル抗体；抗IL-6モノク
 ローナル抗体；成長因子；エラスターゼ阻害剤；ピリジニル-イミダゾール化合物；その
 他のヒトサイトカインまたは成長因子に対する抗体または拮抗薬、例えばTNF、LT、
 IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-
 16、EMAP-II、GM-CSF、FGFおよびPDGF；CD2、CD3、CD4
 、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD90ま
 たはそれらのリガンドなどの細胞表面分子；メトトレキサート、シクロスポリン、FK5
 06、ラパマイシン、マイコフェノラートモフェチル、レフルノミド、NSAID（例え
 ばイブプロフェン）、プレドニゾロンなどのコルチコステロイド、ホスホジエステラーゼ
 阻害剤、アデノシン作働薬、抗血栓薬、補体阻害剤、アドレナリン作用性の薬剤、TNF
 やIL-1など、炎症誘発性サイトカインからのシグナルを妨げる薬剤（例えばNIK
 、IKK、p38またはMAPキナーゼ阻害剤）、IL-1変換酵素阻害剤、TNF
 変換酵素阻害剤、キナーゼ阻害剤などのT細胞シグナル阻害剤、メタロプロテイナーゼ阻
 害剤、スルファサラジン、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、アンギオテンシン変
 換酵素阻害剤、可溶性サイトカイン受容体およびその誘導体（例えば可溶性p55または
 p75 TNF受容体、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R）、および抗
 炎症性サイトカイン（例えばIL-4、IL-10、IL-11、IL-13およびTG
 F）などがあるが、これらに限定されるものではない。式（I）の化合物と組み合わせ
 ることができるクローン病治療薬の好ましい例には、以下のものなどがある。すなわち、T
 NF拮抗薬、例えば、抗TNF抗体、D2E7（米国特許第6090382号；HUMI
 RA（商標名））、CA2（REMICADE（商標名））、CDP571、TNFR-
 Ig構造体、（p75TNFRIGG（ENBREX（商標名））またはp55TNFR
 IG（Lenercept（商標名）））阻害剤およびPDE4阻害剤である。式（I）
 の化合物の化合物は、コルチコステロイド、例えばブデソニドやデキサメタゾン；スル
 ファサアジン、5-アミノサリチル酸；オルサラジン；IL-1などのプロ炎症性サイト
 カイン、例えばIL-1変換酵素阻害剤、およびIL-1raの合成または作用を妨げ
 る薬剤；T細胞シグナル阻害剤、例えばチロシンキナーゼ阻害剤6-メルカプトプリン；
 IL-11；メサラミン、プレドニゾン、アザチオプリン、メルカプトプリン、インフリ
 キシマブ、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、ジフェノキシレート/アトロブ硫
 酸塩、ロペラミド塩酸塩、メトトレキサート、オメプラゾール、葉酸塩、シプロフロキサ
 シン/デキストロース-水、酒石酸水素ヒドロコドン/apap、テトラサイクリン塩酸
 塩、フルオシノニド、メトロニダゾール、チメロアール/ホウ酸、コレステラミン/ショ
 糖、シプロフロキサシン塩酸塩、ヒヨスチアミン硫酸塩、メペリジン塩酸塩、ミダゾラム
 塩酸塩、オキシコドンHCl/アセトアミノフェン、プロメタジン塩酸塩、リン酸ナトリ
 ウム、スルファメトキサゾール/トリメトプリム、セレコキシブ、ポリカルボフィル、ナ
 プシル酸プロボキシフェン、ヒドロコルチゾン、総合ビタミン剤、バルサラジド・2ナト
 リウム、リン酸コデイン/apap、コレセベラムHCl、シアノコバラミン、葉酸、レ

10

20

30

40

50

ボフロキサシン、メチルプレドニゾロン、ナタリズマブおよびインターフェロン - と組み合わせることができる。

【0052】

式(I)の化合物と組み合わせることができる多発性硬化症用治療薬の例には、コルチコステロイド；プレドニゾロン；メチルプレドニゾロン；アザチオプリン；シクロホスファミド；シクロスポリン；メトトレキサート；4-アミノピリジン；チザニジン；インターフェロン 1a (Avonex (R)；Biogen)；インターフェロン 1b (Betaseron (R)；Chiron/Berlex)；インターフェロン 1A-IF (Serono/Inhale Therapeutics)、Pegインターフェロン 2b (Enzon/Schering-Plough)、コポリマー1 (Cop-1；Copaxone (R)；Teva Pharmaceutical Industries, Inc.)；高圧酸素；静脈免疫グロブリン；クラブリピン；その他のヒトサイトカインまたは成長因子およびそれらの受容体に対する抗体または拮抗薬、例えばTNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-23、IL-15、IL-16、EMAP-II、GM-CSF、FGFおよびPDGFなどがあるが、それらに限定されるものではない。式(I)の化合物は、CD2、CD3、CD4、CD8、CD19、CD20、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80、CD86、CD90またはこれらのリガンドなどの細胞表面分子に対する抗体と組み合わせることができる。式(I)の化合物は、メトトレキサート、シクロスポリン、FK506、ラパマイシン、マイコフェノラートモフェチル、レフルノミド、S1P1作働薬、NSAID (例えばイブプロフェン)、プレドニゾロンなどのコルチコステロイド、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アデノシン作働薬、抗血栓薬、補体阻害剤、アドレナリン作用性の薬剤、TNF やIL-1など、炎症誘発性サイトカインからのシグナルを妨げる薬剤 (例えばNIK、IKK、p38またはMAPキナーゼ阻害剤)、IL-1 変換酵素阻害剤、TACE阻害剤、キナーゼ阻害剤などのT細胞シグナル阻害剤、メタロプロテイナーゼ阻害剤、スルファサラジン、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、可溶性サイトカイン受容体およびその誘導体 (例えば可溶性p55またはp75 TNF受容体、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R) および抗炎症性サイトカイン (例えばIL-4、IL-10、IL-13およびTGF) などの薬剤と組み合わせることもできる。

【0053】

式(I)の化合物を組み合わせることができる多発性硬化症用治療薬の好ましい例には、インターフェロン、例えばIFN 1aおよびIFN 1b；コパクソン、コルチコステロイド、カスパーゼ阻害薬 (例えば、カスパーゼ-1阻害薬)、IL-1阻害剤、TNF阻害剤およびCD40リガンドおよびCD80に対する抗体などがある。

【0054】

式(I)の化合物は、アテムツツマブ、ドロナビノール、ダクリツマブ、ミトキサントロン、キサリプロデン塩酸塩、ファミプリジン、酢酸グラチラマー、ナタリツマブ、シンナビドール (sinnabidol)、 α -イムノカイン (α -immunokine) NNS03、ABR-215062、アレ르기 (Anergi) X.MS、ケモカイン受容体拮抗薬、BBR-2778、カラグアリン (calagualine)、CPI-1189、LEM (リポソーム封入ミトキサントロン)、THC.CBD (カンナビノイド作働薬) MBP-8298、メソプラム (PDE4阻害薬)、MNA-715、抗-IL-6受容体抗体、ニューロバクス (neurovax)、パーフェミドン・アロトラップ (allotrap) 1258 (RDP-1258)、sTNF-R1、タラミパネル (talampanel)、テリフルノミド (teriflunomide)、TGF-2、チプリモチド (tipolimotide)、VLA-4拮抗薬 (例えば、TR-14035、VLA4ウルトラヘイラー (Ultrahaler)、アンテグラン (Antegran) - ELAN/バイオゲン (Biogen)、インターフェロン 拮抗薬およびIL-4作働薬などの薬剤と組み合わせることもできる。

【 0 0 5 5 】

式 (I) の化合物を組み合わせることができる強直性脊椎炎の治療薬の例としては、イブプロフェン、ジクロフェナク、ミソプロストール、ナプロキセン、メロキシカム、インドメタシン、ジクロフェナク、セレコキシブ、ロフェコキシブ、スルファサラジン、メトトレキセート、アザチオプリン、ミノサイクリン、プレドニゾン、ならびに抗 TNF 抗体、D 2 E 7 (米国特許第 6 0 9 0 3 8 2 号 ; H U M I R A (商標名))、C A 2 (R E M I C A D E (商標名))、C D P 5 7 1、T N F R - I g 構築物、(p 7 5 T N F R 1 g G (E N B R E L (商標名)) および p 5 5 T N F R I g G (L e n e r c e p t (商標名)) などがあがるが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 5 6 】

式 (I) の化合物を組み合わせることができる喘息の治療薬の例としては、アルブテロール、サルメテロール / フルチカゾン、モンテルカストナトリウム、プロピオン酸フルチカゾン、ブデゾニド、プレドニゾン、キシナホ酸サルメテロール、レボ - アルブテロール H C 1、硫酸アルブテロール / イプラトロピウム、リン酸プレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロンアセトニド、2 プロピオン酸ベクロメタゾン、イプラトロピウムプロマイド、アジスロマイシン、酢酸ピルブテロール、プレドニゾン、無水テオフィリン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、クラリスロマイシン、ザフィルルカスト、フマル酸フォルモテロール、インフルエンザウイルスワクチン、アモキシシリン・3 水和物、フルニソリド、アレルギー注射、クロモリンナトリウム、塩酸フェキソフェナジン、フルニソリド / メントール、アモキシシリン / クラブラン酸塩、レボフロキサシン、吸入支援機器、グアイフェネシン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、モキシフロキサシン H C 1、ドキシサイクリンヒクラー、グアイフェネシン / d - メトルファン、p - エフェドリン / c o d / クロルフェニル、ガチフロキサシン、セチリジン H C 1、フロ酸モメタゾン、キシナホ酸サルメテロール、ベンゾナテート、セファレキシン、p e / ヒドロコドン / クロルフェニル、セチリジン塩酸塩 / プソイドエフェド (p s e u d o e p h e d)、フェニレフリン / c o d / プロメタジン、コデイン / プロメタジン、セフプロジル、デクサメタゾン、グアイフェネシン / プソイドエフェドリン、クロルフェニラミン / ヒドロコドン、ネドクロミルナトリウム、硫酸テルブタリン、エピネフリン、メチルプレドニゾン、抗 I L - 1 3 抗体、および硫酸メタプロテレノールなどがあがるが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 5 7 】

式 (I) の化合物を組み合わせることができる C O P D の治療薬の例としては、硫酸アルブテロール / イプラトロピウム、イプラトロピウムプロマイド、サルメテロール / フルチカゾン、アルブテロール、キシナホ酸サルメテロール、プロピオン酸フルチカゾン、プレドニゾン、無水テオフィリン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、モンテルカストナトリウム、ブデゾニド、フマル酸フォルモテロール、トリアムシノロンアセトニド、レボフロキサシン、グアイフェネシン、アジスロマイシン、2 プロピオン酸ベクロメタゾン、レボアルブテロール H C 1、フルニソリド、セフトリアキソンナトリウム、アモキシシリン・3 水和物、ガチフロキサシン、ザフィルルカスト、アモキシシリン / クラブラン酸塩、フルニソリド / メントール、クロルフェニラミン / ヒドロコドン、硫酸メタプロテレノール、メチルプレドニゾン、フロ酸モメタゾン、p - エフェドリン / c o d / クロルフェニル、酢酸ピルブテロール、p - エフェドリン / ロラタジン、硫酸テルブタリン、チオトロピウムプロマイド、(R , R) - フォルモテロール、T g A A T、シロミラストおよびロフルミラストなどがあがるが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 5 8 】

式 (I) の化合物を組み合わせることができる H C V の治療薬の例としては、インターフェロン - 2、インターフェロン - 2、インターフェロン - c o n 1、インターフェロン - n 1、P E G 化インターフェロン - 2、P E G 化インターフェロン - 2、リバビリン、P E G インターフェロン - 2 b + リバビリン、ウルソデオキシコール酸、グリチルリジン酸、チマルファシン、マキサミン (M a x a m i n e

10

20

30

40

50

)、VX-497およびHCVポリメラーゼ、HCVプロテアーゼ、HCVヘリカーゼ、HCV IRES (内部リボソーム侵入部位)という標的に介入することでHCVを治療するのに用いられる化合物などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0059】

式(I)の化合物を組み合わせることができる特発性肺線維症の治療薬の例としては、プレドニゾン、アザチオプリン、アルブテロール、コルヒチン、硫酸アルブテロール、ジゴキシン、 α -インターフェロン、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム、ロラゼパム、フロセמיד、リシノプリル、ニトログリセリン、スピロノラクトン、シクロホスファミド、イプラトロピウムプロマイド、アクチノマイシンd、アルテプラゼ、プロピオン酸フルチカゾン、レボフロキサシン、硫酸メタプロテレノール、硫酸モルヒネ、オキシコドン塩酸塩、塩化カリウム、トリアムシノロンアセトニド、無水タクロリムス、カルシウム、インターフェロン- β 、メトトレキセート、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン- γ などがあるが、これらに限定されるものではない。

10

【0060】

式(I)の化合物を組み合わせることができる心筋梗塞の治療薬の例としては、アスピリン、ニトログリセリン、酒石酸メトプロロール、エノキサパリンナトリウム、ヘパリンナトリウム、重硫酸クロピドグレル、カルベジロール、アテノロール、硫酸モルヒネ、コハク酸メトプロロール、ワーファリンナトリウム、リシノプリル、1硝酸イソソルビド、ジゴキシン、フロセמיד、シンバスタチン、ラミプリル、テネクテプラゼ、マレイン酸エナラプリル、トルセמיד、レタバーゼ (retavase)、ロサルタンカリウム、キナプリル塩酸塩/炭酸マグネシウム、ブメタニド、アルテプラゼ、エナラプリラート、アミオダロン塩酸塩、チロフィバンHClm-水和物、ジルチアゼム塩酸塩、カプトプリル、イルベサルタン、バルサルタン、プロプラノロール塩酸塩、フォシノプリルナトリウム、リドカイン塩酸塩、エブチフィバチド、セファゾリンナトリウム、硫酸アトロピン、アミノカブロン酸、スピロノラクトン、インターフェロン、ソタロール塩酸塩、塩化カリウム、ドキュセートナトリウム、ドブタミンHCl、アルブラゾラム、プラバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム、ミダゾラム塩酸塩、メペリジン塩酸塩、2硝酸イソソルビド、エピネフリン、ドーパミン塩酸塩、ピバリルジン、ロスバスタチン、エゼチミベ/シンバスタチン、アバシミベ (avasimibe) およびカリポリドなどがあるが、これらに限定されるものではない。

20

30

【0061】

式(I)の化合物を組み合わせることができる乾癬の治療薬の例としては、カルシポトリエン、プロピオン酸クロベタゾール、トリアムシノロンアセトニド、プロピオン酸ハロベタゾール、タザロテン、メトトレキセート、フルオシノニド、ベタメタゾン・2プロピオン酸塩増量 (augmented)、フルオシノロンアセトニド、アシトレチン、タールシャンプー、吉草酸ベタメタゾン、フロ酸モメタゾン、ケトコナゾール、プラモキシノ/フルオシノロン、吉草酸ヒドロコルチゾン、フルランドレノリド、尿素、ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール/エモル (emollient)、プロピオン酸フルチカゾン、アジスロマイシン、ヒドロコルチゾン、保湿剤、葉酸、デソニド (desonide)、ピメクロリムス、コールタール、2酢酸ジフロラゾン、葉酸エタネルセプト、乳酸、メトキサレン、hc/次没食子酸ビスマス/znox/resor、酢酸メチルプレドニゾン、プレドニゾン、日焼け止め、ハルシノニド、サリチル酸、アントラリン、ピバリン酸クロコルトロン、石炭抽出物、コールタール/サリチル酸、コールタール/サリチル酸/硫黄、デソキシメタゾン、ジアゼパム、緩和薬、フルオシノニド/緩和薬、鉱油/ヒマシ油/乳酸ナトリウム (nalact)、鉱油/落花生油、石油/ミリスチン酸イソプロピル、ソラレン、サリチル酸、石鹼/トリブロンサラン、チメロサル/ホウ酸、セレコキシブ、インフリキシマブ、シクロスポリン、アレファセプト、エファリズマブ、タクロリムス、ピメクロリムス、PUVA、WB、スルファサラジン、ABT-874およびウステキナマブ (ustekinumab) などがあるが、これらに限定されるものではない。

40

50

【 0 0 6 2 】

式 (I) の化合物を組み合わせることができる乾癬性関節炎の治療薬の例としては、メトトレキセート、エタネルセプト、ロフェコキシブ、セレコキシブ、葉酸、スルファサラジン、ナプロキセン、レフルノミド、酢酸メチルプレドニゾロン、インドメタシン、硫酸ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、スリンダク、ベタメタゾン・2プロピオン酸塩増量 (a u g m e n t e d)、インフリキシマブ、メトトレキセート、葉酸塩、トリアムシノロンアセトニド、ジクロフェナク、ジメチルスルホキシド、ピロキシカム、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、メロキシカム、メチルプレドニゾロン、ナブメトン、トルメチンナトリウム、カルシポトリエン、シクロスポリン、ジクロフェナクナトリウム / ミソプロストール、フルオシノニド、硫酸グルコサミン、チオリンゴ酸金ナトリウム、酒石酸水素ヒドロコドン / a p a p、イブプロフェン、リセドロン酸ナトリウム、スルファジアジン、チオグアニン、バルデコキシブ、アレファセプト、D 2 E 7 (米国特許第 6 0 9 0 3 8 2 号、H U M I R A (商標名)) およびエファリズマブなどがあるが、これらに限定されるものではない。

10

【 0 0 6 3 】

式 (I) の化合物を組み合わせることができる再狭窄の治療薬の例としては、シロリムス、パクリタキセル、エベロリムス、タクロリムス、A B T - 5 7 8 およびアセトアミノフェンなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 6 4 】

式 (I) の化合物を組み合わせることができる坐骨神経痛の治療薬の例としては、酒石酸水素ヒドロコドン / a p a p、ロフェコキシブ、シクロベンザプリン H C 1、メチルプレドニゾロン、ナプロキセン、イブプロフェン、オキシコドン H C 1 / アセトアミノフェン、セレコキシブ、バルデコキシブ、酢酸メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、リン酸コデイン / a p a p、トラマドール H C 1 / アセトアミノフェン、メタキサロン、メロキシカム、メトカルバモール、リドカイン塩酸塩、ジクロフェナクナトリウム、ガバペンチン、デクサメタゾン、カリソプロドール、ケトロラクトロメタミン、インドメタシン、アセトアミノフェン、ジアゼパム、ナブメトン、オキシコドン H C 1、チザニジン H C 1、ジクロフェナクナトリウム / ミソプロストール、ナブシル酸プロポキシフェン - p a p、a s a / オキシコドン / オキシコドン t e r、イブプロフェン / ヒドロコドン b i t、トラマドール H C 1、エトドラク、プロポキシフェン H C 1、アミトリプチリン H C 1、カリソプロドール / リン酸コデイン / a s a、硫酸モルヒネ、総合ビタミン剤、ナプロキセンナトリウム、クエン酸オルフェナドリンおよびテマゼパムなどがあるが、これらに限定されるものではない。

20

30

【 0 0 6 5 】

式 (I) の化合物と組み合わせることができる S L E (狼瘡) の治療薬の好ましい例としては、ジクロフェナク、ナプロキセン、イブプロフェン、ピロキシカム、インドメタシンなどの N S A I D 類 ; セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブなどの C O X 2 阻害薬 ; ヒドロキシクロロキンなどの抗マラリア剤 ; プレドニゾン、プレドニゾロン、ブデノシド (b u d e n o s i d e)、デクサメタゾンなどのステロイド類 ; アザチオプリン、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキセートなどの細胞傷害剤 ; C e l l c e p t (R) などの P D E 4 の阻害薬またはプリン合成阻害薬などがある。式 (I) の化合物は、スルファサラジン、5 - アミノサリチル酸、オルサラジン、I m u r a n (R) および I L - 1 などの炎症誘発性サイトカインの合成、産生または作用を妨害する薬剤 (例えば、I L - 1 変換酵素阻害薬および I L - 1 r a などのカスパーゼ阻害薬) のような薬剤と組み合わせることもできる。式 (I) の化合物は、例えばチロシンキナーゼ阻害薬などの T 細胞信号伝達阻害薬 ; あるいは例えば C T L A - 4 - I g G または抗 B 7 ファミリー抗体、抗 P D - 1 ファミリー抗体などの T 細胞活性化分子を標的とする分子とともに用いることもできる。式 (I) の化合物は、I L - 1 1 または例えばフォノトリズマブ (f o n o t o l i z u m a b) (抗 I F N g 抗体) などの抗サイトカイン抗体、または例えば抗 I L - 6 受容体抗体および B 細胞表面分子に対する抗体などの

40

50

抗 - 受容体受容体抗体と組み合わせることができる。式 (I) の化合物は、L J P 3 9 4 (アベチムス (a b e t i m u s))、例えばリツキシマブ (抗 C D 2 0 抗体)、リンフォスタット (l y m p h o s t a t) - B (抗 B l y 5 抗体) などの B 細胞を枯渇または失活させる薬剤、例えば抗 T N F 抗体、D 2 E 7 ヒュミラ (米国特許第 6 0 9 0 3 8 2 号 ; H U M I R A (商標名))、C A 2 (R E M I C A D E (商標名))、C D P 5 7 1、T N F R - I g 構造体、(p 7 5 T N F R I g G (E M B R E L (商標名)) または p 5 5 T N F R I g G (L E N E R C E P T (商標名))) などの T N F 拮抗薬とともに用いることもできる。

【 0 0 6 6 】

本発明において、以下の定義を適用することができる。

10

【 0 0 6 7 】

「治療上有効量」とは、前記状態の進行を完全または部分的に阻害するか、あるいは、前記状態の 1 以上の症状を少なくとも部分的に緩和する、式 (I) の化合物の量または 2 種類以上のそのような化合物の組合せの量である。治療上有効量はまた、予防的に有効である量であり得る。治療的に有効である量は、患者の大きさおよび性別、処置される状態、状態の重度、ならびに求められている結果によって決まる。所定の患者について、治療上有効量は、当業者に知られている方法によって決定することができる。

【 0 0 6 8 】

「医薬として許容される塩」は、遊離塩基の生物学的有効性および生物学的性質を保持し、かつ、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸、または、スルホン酸、カルボン酸、有機リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、安息香酸、サリチル酸、乳酸、酒石酸 (例えば、(+) または (-) - 酒石酸、またはそれらの混合物)、アミノ酸 (例 : および、(+) または (-) - アミノ酸またはそれらの混合物) などの有機酸との反応によって得られる塩を指す。これらの塩は、当業者に公知の方法によって製造することができる。

20

【 0 0 6 9 】

酸性置換基を有する式 (I) のある種の化合物は、医薬として許容される塩基との塩として存在する場合がある。本発明はそのような塩を包含する。そのような塩の例には、ナトリウム塩、カリウム塩、リシン塩およびアルギニン塩が含まれる。これらの塩は、当業者に知られている方法によって製造することができる。

30

【 0 0 7 0 】

式 (I) のある種の化合物およびその塩は 2 以上の結晶形で存在する場合がある。本発明はそれぞれの結晶形およびその混合物を包含する。

【 0 0 7 1 】

式 (I) のある種の化合物およびその塩はまた、溶媒和物 (例えば、水和物) の形態で存在する場合がある。本発明はそれぞれの溶媒和物およびその混合物を包含する。

【 0 0 7 2 】

式 (I) のある種の化合物は 2 以上のキラル中心を含有する場合があり、従って、異なる光学活性形態で存在する場合がある。式 (I) の化合物が 1 個のキラル中心を含有するとき、化合物は 2 種類のエナンチオマー形態で存在する。本発明は両方のエナンチオマーおよびエナンチオマーの混合物 (例えば、ラセミ混合物など) を包含する。エナンチオマーは、当業者に知られている方法によって、例えば、ジアステレオマー塩の形成、例えば、結晶化によって分離され得るジアステレオマー塩の形成によって ; ジアステレオマーの誘導体または複合体の形成、例えば、結晶化、ガスクロマトグラフィーまたは液体クロマトグラフィーによって分離され得るジアステレオマーの誘導体または錯体の形成によって ; 一方のエナンチオマーをエナンチオマー特異的な試薬と選択的に反応すること (例えば、酵素によるエステル化) によって ; あるいは、キラルな環境でのガスクロマトグラフィーまたは液体クロマトグラフィー、例えば、キラルな担体 (例えば、キラル配位子を結合させたシリカ) またはキラルな溶媒の存在下でのガスクロマトグラフィーまたは液体クロ

40

50

マトグラフィーによって分割することができる。所望するエナンチオマーは、上記に記載された分離手順のいずれかによって別の化学成分に変換される場合、さらなる工程が、所望するエナンチオマー形態を遊離させるために必要とされることが理解される。あるいは、特定のエナンチオマーを、光学活性な試薬、基質、触媒もしくは溶媒を使用する不斉合成によって、または、一方のエナンチオマーを不斉変換によりもう一方のエナンチオマーに変換することによって合成することができる。

【0073】

式(I)の化合物が2以上のキラル中心を含有するとき、化合物はジアステレオマー形態で存在する場合がある。ジアステレオマー化合物は、当業者に知られている方法によって、例えば、クロマトグラフィーまたは結晶化によって分離することができ、そして個々のエナンチオマーを上記に記載されたように分離することができる。本発明は、式(I)の化合物のそれぞれのジアステレオマー、およびその混合物を包含する。

10

【0074】

式(I)のある種の化合物は、異なる互変異型で、または、異なる幾何異性体として存在する場合がある。本発明は、式(I)の化合物のそれぞれの互変異体および/または幾何異性体、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0075】

式(I)のある種の化合物は、分離可能であり得る異なる安定な立体配座形態で存在する場合がある。非対称な単結合の周りでの回転が、例えば、立体障害または環の変形のために制限されたことによる回転非対称性は、異なる配座異性体の分離を可能にし得る。本発明は、式(I)の化合物のそれぞれの立体配座異性体、およびその混合物を包含する。

20

【0076】

式(I)のある種の化合物は両性イオン形態で存在する場合がある。本発明は、式(I)の化合物のそれぞれの両性イオン形態、およびその混合物を包含する。

【0077】

本明細書で使用される場合、「プロ-ドラッグ」という用語は、何らかの生理的薬学プロセスによってイン・ビボで親薬剤に変換される薬剤を指す(例えば、プロドラッグは、生理的pHにされると、所望の薬剤型に変換される。)。プロドラッグは、状況によっては、親薬剤より投与が容易である場合があることから有用であることが多い。それらは例えば、経口投与によって生理的に利用可能である場合があり、親薬剤はそうではない場合がある。プロドラッグは、親薬剤より薬理組成物での溶解度が改善されている場合もある。限定されるものではないが、プロドラッグの例としては、水溶解性が有利ではない細胞膜を通過しての送達を促進するためのエステル(「プロドラッグ」)として投与される本発明の化合物があると考えられるが、それは水溶解性が有利である細胞内に入ると代謝的に加水分解されてカルボン酸となる。

30

【0078】

プロドラッグは多くの有用な特性を有する。例えば、プロドラッグは、最終的な薬剤より水溶性が高いものとするので、薬剤の静脈投与を容易にすることができる。プロドラッグは、最終的な薬剤より経口での生物学的利用能レベルが高いものとすることもできる。投与後、プロドラッグは酵素的または化学的に開裂されて、血液または組織中で最終薬剤を送達する。

40

【0079】

開裂時に本発明の化合物の相当する遊離酸およびそのような加水分解可能なエステル形成残基を放出するプロドラッグの例には、遊離水素が(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₁₂)アルカノイルオキシメチル、(C₄-C₉)1-(アルカノイルオキシ)エチル、5から10個の炭素原子を有する1-メチル-1-(アルカノイルオキシ)-エチル、3から6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4から7個の炭素原子を有する1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、5から8個の炭素原子を有する1-メチル-1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、3から9個の炭素原子を有するN-(アルコキシカルボニル)アミノメチル、4から10個の炭素原子を有する1-(

50

N - (アルコキシカルボニル)アミノ)エチル、3 - フタリジル、4 - クロトノラクトニル、 - ブチロラクトン - 4 - イル、ジ - N, N - (C₁ - C₂)アルキルアミノ(C₂ - C₃)アルキル(- ジメチルアミノエチルなど)、カルバモイル - (C₁ - C₂)アルキル、N, N - ジ(C₁ - C₂) - アルキルカルバモイル - (C₁ - C₂)アルキルおよびピペリジノ - 、ピロリジノ - またはモルホリノ(C₂ - C₃)アルキルによって置き換わっているカルボン酸置換基などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0080】

他のプロドラッグの例は、ヒドロキシル置換基の遊離水素(例えば、R¹がヒドロキシを含む。)が、(C₁ - C₆)アルカノイルオキシメチル、1 - ((C₁ - C₆)アルカノイルオキシ)エチル、1 - メチル - 1 - ((C₁ - C₆)アルカノイルオキシ)エチル、(C₁ - C₆)アルコキシカルボニルオキシメチル、N - (C₁ - C₆)アルコキシカルボニルアミノ - メチル、スクシノイル、(C₁ - C₆)アルカノイル、 - アミノ(C₁ - C₄)アルカノイル、アリールアシルおよび - アミノアシル、または - アミノアシル - - アミノアシルによって置き換わっており;前記 - アミノアシル部分が独立に、タンパク質で認められる天然L - アミノ酸、P(O)(OH)₂、 - P(O)(O(C₁ - C₆)アルキル)₂またはグリコシル(炭水化物のヘミアセタールのヒドロキシルの脱離によって生じる基)のいずれかである式(I)のアルコールを放出する。

【0081】

本明細書で使用される「架橋(C₅ - C₁₂)シクロアルキル基」という用語は、2もしくは3個のC₃ - C₁₀シクロアルキル環を有する飽和もしくは不飽和で二環式もしくは多環式架橋炭化水素基を意味する。非架橋シクロアルキルは除外される。架橋環状炭化水素には、ビシクロ[2.1.1]ヘキシル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、ビシクロ[4.3.1]デシル、ビシクロ[3.3.1]ノニル、ボルニル、ボルネニル、ノルボルニル、ノルボルネニル、6,6 - ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプチル、トリシクロブチルおよびアダマンチルなどがあり得る。

【0082】

本明細書で使用される「架橋(C₂ - C₁₀)複素環」という用語は、二環式もしくは多環式のアザ架橋炭化水素基を意味し、それにはアザノルボルニル、キヌクリジニル、イソキヌクリジニル、トロパニル、アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2 - アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、アザビシクロ[3.2.2]ノナニル、アザビシクロ[3.3.0]ノナニルおよびアザビシクロ[3.3.1]ノナニルなどがあり得る。

【0083】

本明細書で使用される「複素環式」、「複素環」または「ヘテロシクリレン」という用語は、完全に飽和しているか、1以上の不飽和単位を有することができ(誤解を避けるため、不飽和度は芳香族環系を生じないものである)、窒素、酸素もしくは硫黄などの少なくとも1個のヘテロ原子を含む5から12個の原子を有する単環式、二環式、三環式およびスピロ環式の環など(これらに限定されるものではない)の非芳香族環系を含むものである。例(本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない)を挙げると、アゼピニル、アゼチジニル、インドリニル、イソインドリニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、キヌクリジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロインドリル、チオモルホリニルおよびトロパニルが複素環の例としてある。

【0084】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」または「ヘテロアリーレン」という用語は、単環式、二環式および三環式の環(これらに限定されるものではない)などの芳香族環系を含み、窒素、酸素もしくは硫黄などの少なくとも1個のヘテロ原子を含む5から12個の原子を有する。例を挙げると(本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない)、アザインドリル、ベンゾ(b)チエニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾ

10

20

30

40

50

オキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、フラニル、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、インドリル、インダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピロロ[2, 3 - d]ピリミジニル、ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジニル、キノリニル、キナゾリニル、トリアゾリル、チアゾリル、チオフェニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チエニル、6H - ピロロ[2, 3 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジニル、6H - イミダゾ[1, 5 - a]ピロロ[2, 3 - e]ピラジニル、1, 6 - ジヒドロピラゾロ[3, 4 - d]ピロロ[2, 3 - b]ピリジン、3H - 3, 4, 6, 8a - テトラアザ - a s - インダセニル、3H - イミダゾ[1, 2 - a]ピロロ[2, 3 - e]ピラジニル、ピラゾロ[3, 4 - d]ピロロ[2, 3 - b]ピリジニル、1, 6 - ジヒドロ - 1, 2, 5, 6 - テトラアザ - a s - インダセニル、3H - 3, 4, 8a - トリアザ - a s - インダセニル、6H - 3 - オキサ - 2, 5, 6 - トリアザ - a s - インダセニル、3, 6 - ジヒドロ - 2, 3, 6 - テトラアザ - a s - インダセニル、1, 6 - ジヒドロ - ジピロロ[2, 3 - b; 2, 3 - d]ピリジニル、6H - 3 - チア - 2, 5, 6 - トリアザ - a s - インダセニルまたは1, 6 - ジヒドロイミダゾ[4, 5 - d]ピロロ[2, 3 - b]ピリジンである。

10

【0085】

本明細書で使用される「アルキル」、「アルキレン」または「(C₁ - C₈)」などの表示は、完全に飽和している直鎖もしくは分岐の炭化水素を含むものである。アルキルの例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルおよびそれらの異性体である。本明細書で使用される「アルケニル」、「アルケニレン」、「アルキニレン」および「アルキニル」はC₂ - C₈を意味し、それには1以上の不飽和単位、1以上のアルケニルにおける二重結合および1以上のアルキニルにおける三重結合を含む直鎖もしくは分岐の炭化水素などがある。

20

【0086】

本明細書で使用される場合、「芳香族」基（または「アリール」もしくは「アリーレン」基）には、芳香族炭素環系（例：フェニル）および縮合多環芳香族環系（例：ナフチル、ピフェニルおよび1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル）などがある。

【0087】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」または「シクロアルキレン」は、完全に飽和しているC₃ - C₁₂単環式もしくは多環式（例：二環式、三環式、スピロ環式など）の炭化水素を意味する。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルがある。

30

【0088】

本明細書で使用される場合、「シクロアルケニル」は、1以上の不飽和結合を有するが、芳香族基にはならないC₃ - C₁₂単環式もしくは多環式（例：二環式、三環式、スピロ環式など）炭化水素を意味する。シクロアルケニル基の例には、シクロペンテニルおよびシクロヘキセニルがある。

【0089】

本明細書で使用される場合、多くの部分または置換基が、「置換された」または「置換されていても良い」と表現されている。ある部分がこれらの用語の一方で修飾されている場合、別段の断りがない限りそれは、置換に使用可能であることが当業者には公知であるその部分のいずれかの箇所が置換されていることが可能であることを示すものであり、それは1以上の置換基を含むものであって、複数の置換基がある場合は各置換基は独立に選択される。置換に関するそのような意味は、当業界においては公知であるか、ないしは本開示によって示されるものである。例（本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない。）に関して、置換基である基の例をいくつか挙げると、(C₁ - C₈)アルキル基、(C₂ - C₈)アルケニル基、(C₂ - C₈)アルキニル基、(C₃ - C₁₀)シクロアルキル基、ハロゲン(F、Cl、BrまたはI)、ハロゲン化(C₁ - C₈)アルキル基

40

50

(例えば、 $-CF_3$ などがあるが、それに限定されるものではない。)、 $-O-(C_1-C_8)$ アルキル基、 $=O$ 、 $=CH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 (C_1-C_4) アルキル $-OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-S-(C_1-C_8)$ アルキル基、 $-SH$ 、 $-NH(C_1-C_8)$ アルキル基、 $-N((C_1-C_8)$ アルキル) $_2$ 基、 $-NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2NHC(O)(C_1-C_4)$ アルキル、 $-CH_2NHC(O)CH_2Cl$ 、 $-CH_2NHC(O)CH_2CN$ 、 $-CH_2NHC(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2NHC(O)C(=CH_2)CH_3$ 、 $-CH_2NHC(O)(C_2-C_4)$ アルキニル、 $-CH_2NHC(O)CH_2CH_2$ -ピペリジニル、 $-(C_1-C_4)$ アルキル-モルホリニル、 $-CH_2NHC(O)CH_2O$ -フェニル(そのフェニルはハロゲンで置換されていても良い。)、 (C_1-C_4) アルコキシ、 $-C(O)(C_1-C_4)$ アルキル、 $-C(O)(C_1-C_4)$ アルコキシ、 $-C(O)N(H)_2$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6)$ ヘテロアリアル、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_4)$ アルキル、 $-NHC(O)(C_2-C_4)$ アルケニル、 $-NHC(O)CH_2CN$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_4)$ アルキル、 $-S(O)_2(C_1-C_6)$ ヘテロアリアル、 $-S(O)_2(C_1-C_6)(C_1-C_6)$ 複素環、4-メチルピペラジニカルボニル、 $-(C_1-C_4)$ アルキル $C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_8)$ アルキル基、 $-C(O)N((C_1-C_8)$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)N(H)(C_3-C_8)$ シクロアルキル基、 $-C(O)(C_1-C_4)$ アルコキシ、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_8)$ アルキル基、 $-NHC(O)(C_3-C_8)$ シクロアルキル基、 $-N((C_1-C_8)$ アルキル) $C(O)H$ 、 $-N((C_1-C_8)$ アルキル) $C(O)(C_1-C_8)$ アルキル基、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_1-C_8)$ アルキル基、 $-N((C_1-C_8)$ アルキル) $C(O)NH_2$ 基、 $-NHC(O)N((C_1-C_8)$ アルキル) $_2$ 基、 $-N((C_1-C_8)$ アルキル) $C(O)N((C_1-C_8)$ アルキル) $_2$ 基、 $-N((C_1-C_8)$ アルキル) $C(O)NH(C_1-C_8)$ アルキル)、 $-NHCH_2$ -ヘテロアリアル、ベンジル、 $-OCH_2$ -ヘテロアリアル、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)(C_1-C_8)$ アルキル基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)(C_1-C_8)$ アルキル基、 $-S(O)_2(C_1-C_8)$ アルキル基、 $-S(O)_2N((C_1-C_8)$ アルキル) $_2$ 基、 $-S(O)_2NH(C_1-C_8)$ アルキル基、 $-S(O)_2NH(C_3-C_8)$ シクロアルキル基、 $-S(O)_2NH_2$ 基、 $-NHS(O)_2(C_1-C_8)$ アルキル基、 $-N((C_1-C_8)$ アルキル) $S(O)_2(C_1-C_8)$ アルキル基、 $-(C_1-C_8)$ アルキル $-O-(C_1-C_8)$ アルキル基、 $-O-(C_1-C_8)$ アルキル $-O-(C_1-C_8)$ アルキル基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1-C_8)$ アルキル基、 $NHOH$ 、 $NHO(C_1-C_8)$ アルキル基、 $-O$ -ハロゲン化 (C_1-C_8) アルキル基(例えば、 $-OCF_3$ などがあるが、これに限定されるものではない。)、 $-S(O)_2$ -ハロゲン化 (C_1-C_8) アルキル基(例えば $-S(O)_2CF_3$ などがあるが、これに限定されるものではない。)、 $-S$ -ハロゲン化 (C_1-C_8) アルキル基(例えば $-SCF_3$ などがあるが、これに限定されるものではない。)、 $-(C_1-C_6)$ 複素環(例えばピロリジン、テトラヒドロフラン、ピランまたはモルホリンなどがあるが、これらに限定されるものではない。)、 $-(C_1-C_6)$ ヘテロアリアル(例えばテトラゾール、イミダゾール、フラン、ピラジンまたはピラゾールなどがあるが、これらに限定されるものではない。)、 $-$ フェニル、置換されていても良いベンジル、 $-NHC(O)O-(C_1-C_6)$ アルキル基、 $-N((C_1-C_6)$ アルキル) $C(O)O-(C_1-C_6)$ アルキル基、 $-C(=NH)-(C_1-C_6)$ アルキル基、 $-C(=NOH)-(C_1-C_6)$ アルキル基、または $-C(=NO-(C_1-C_6)$ アルキル) $-(C_1-C_6)$ アルキル基である。

【0090】

本明細書で使用される「キット」という用語は、自己免疫障害の治療のための、本発明の式(I)の化合物を投与する構成要素を含むパッケージ製品を指す。キットは好ましくは、キットの構成要素を入れる箱または容器を含む。その箱または容器には、ラベルまたは食品医薬品局承認済みプロトコールが貼ってある。その箱または容器には、好ましくは

10

20

30

40

50

プラスチック、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレンもしくはプロピレン製の器に入った本発明の構成要素が入っている。その器は、キャップを施した管または瓶であることができる。キットには、式(I)の化合物の投与に関する説明書が入っていても良い。

【0091】

1以上の本発明の化合物は、単独で、または、本発明の化合物が、本明細書に記載の疾患または状態を処置または改善するための用量で生理的に好適な担体もしくは賦形剤と混合されている医薬組成物でヒト患者に投与することができる。本発明の化合物の混合物もまた、単純な混合物として、または好適な製剤された医薬組成物で患者に投与することができる。治療有効用量はさらに、本明細書に記載の疾患または状態の予防または軽減をもたらす上で十分な化合物(1つまたは複数)の量を示す。本出願の化合物の製剤および投与に関する様々な技術は、レミングトンの著作(Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 最新版)に記載されている。

10

【0092】

好適な投与経路には、例えば、経口投与、点眼投与、直腸投与、経粘膜投与、局所投与または経腸投与; 筋肉注射、皮下注射、髄内注射、ならびに、くも膜下注射、直接的な脳室(心室)内注射、静脈注射、腹腔内注射、鼻腔注射または眼内注射を含む非経口投与などがあり得る。

【0093】

あるいは、本発明の化合物は、全身の様式ではなく、むしろ局所の様式で、例えば、デポー製剤または持続放出製剤においてであることが多いが、化合物を浮腫部位内に直接注入することによって投与することができる。

20

【0094】

さらに、薬物を、標的化された薬物送達系で、例えば、内皮細胞特異的抗体で被覆されたリポソームで投与することができる。

【0095】

本発明の医薬組成物は、それ自体が知られている様式で、例えば、混合、溶解、造粒、糖衣錠作製、研和、乳化、カプセル化、包括化または凍結乾燥の従来のプロセスによって製造することができる。

【0096】

従って、本発明に従って使用される医薬組成物は、活性化化合物を、製薬上使用され得る製剤に加工することを容易にする賦形剤および補助剤を含む1以上の生理的に許容され得る担体を使用して従来の様式で製剤することができる。適正な製剤は、選ばれた投与経路によって決まる。

30

【0097】

注射の場合、本発明の薬剤は、水溶液剤において、好ましくは、生理的に適合し得る緩衝液(例えば、ハンクス溶液、リンゲル溶液、または生理的な生理的食塩水緩衝液など)で製剤し得る。経粘膜投与の場合、透過される障壁に対して適切な浸透剤が製剤において使用される。そのような浸透剤はこの分野では一般に知られている。

【0098】

経口投与の場合、本発明の化合物は、活性化化合物を、この分野で広く知られている医薬として許容される担体と組み合わせることによって容易に製剤され得る。そのような担体により、本発明の化合物を、処置される患者によって経口摂取される錠剤、丸薬、糖衣剤、カプセル、液剤、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液などとして製剤可能となる。経口使用される医薬製剤は、活性化化合物を固体の賦形剤と一緒にし、得られた混合物を場合により粉碎し、その後、錠剤または糖衣剤コアを得るために、所望の場合には好適な補助剤を加えた後、顆粒の混合物を加工することによって得ることができる。好適な賦形剤は、具体的には、乳糖、ショ糖、マンニトールまたはソルビトールなどの糖; セルロース調製物、例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントガム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロ

40

50

ース、ナトリウムカルボメチルセルロースなど；および/またはポリビニルピロリドン（PVP）などの充填剤である。所望の場合、架橋されたポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはその塩（アルギン酸ナトリウムなど）などの崩壊剤を加えることができる。

【0099】

糖衣剤コアには、好適なコーティングが施される。このために、高濃度の糖溶液を使用することができ、この場合、糖溶液は、アラビアガム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、および/または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに好適な有機溶媒または溶媒混合物を含んでいても良い。色素または顔料が、活性化化合物の量を明らかにするために、または活性化化合物の量の種々の組合せの特徴を示すために、錠剤または糖衣剤コーティングに添加され得る。

10

【0100】

経口使用され得る医薬製剤には、ゼラチンから作製されたプッシュ・フィット型カプセル、ならびにゼラチンおよび可塑剤（グリセロールまたはソルビトールなど）から作製された柔らかい密封カプセルが含まれる。プッシュ・フィット型カプセルは、充填剤（ラクトースなど）、結合剤（デンプンなど）、および/または滑剤（タルクまたはステアリン酸マグネシウムなど）、ならびに場合により安定化剤との混合で有効成分を含有し得る。軟カプセルでは、活性化化合物を好適な液体（脂肪油、流動パラフィンまたは液状のポリエチレングリコールなど）に溶解または懸濁させることができる。さらに、安定化剤を加えることができる。経口投与される製剤はすべて、そのような投与のために好適な投薬形態でなければならない。

20

【0101】

口内投与の場合、組成物は、従来の様式で製剤された錠剤またはトローチの形態を取ることができる。

【0102】

吸入による投与の場合、本発明に従って使用される化合物は、好適な噴射剤、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、二酸化炭素または他の好適なガスの使用により加圧パックまたはネブライザーからのエアロゾルスプレーの形態で簡便に送達される。加圧されたエアロゾルの場合、用量単位は、計量された量を送達するためのバルブを備えることによって決定することができる。吸入器または通気装置において使用される、例えば、ゼラチン製のカプセルおよびカートリッジで、本発明の化合物および好適な粉末基剤（ラクトースまたはデンプンなど）の粉末混合物を含有するカプセルおよびカートリッジを製剤することができる。

30

【0103】

本発明の化合物は、注射による非経口投与のために、例えば、ボラス注射または連続注入による非経口投与のために製剤することができる。注射用製剤は、保存剤が添加された、単位製剤、例えばアンプルで、または複数用量容器で提供され得る。組成物は、油性媒体または水性媒体における懸濁液または溶液または乳濁液のような形態を取ることができ、そして懸濁剤、安定剤および/または分散剤などの製剤を含有することができる。

【0104】

非経口投与される医薬製剤には、水溶性形態での活性化化合物の水溶液が含まれる。さらに、活性化化合物の懸濁液を適切な油性の注射用懸濁液として調製することができる。好適な親油性の溶媒または媒体には、脂肪油（ゴマ油など）、または合成脂肪酸エステル（オレイン酸エチルなど）、またはトリグリセリド、またはリポソームなどがある。水系の注射用懸濁液は、懸濁液の粘度を増大させる物質、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトールまたはデキストランなどを含有することができる。場合により、懸濁液はまた、高濃度溶液の調製ができるように化合物の溶解性を増大させる好適な安定化剤または薬剤を含有することができる。

40

【0105】

あるいは、有効成分は、使用前に好適な媒体（例えば、滅菌された発熱物質を含まない

50

水)を用いて構成される粉末形態にすることができる。

【0106】

本発明の化合物はまた、例えば、従来の坐薬基剤(カカオ脂または他のグリセリドなど)を含有する坐薬または停留浣腸剤などの直腸用組成物に製剤することができる。

【0107】

前記に記載された製剤に加えて、本発明の化合物はまた、デポー製剤として製剤することができる。そのような長期間作用する製剤は、(例えば、皮下または筋肉内に、あるいは筋肉注射による)埋め込みによって投与することができる。従って、例えば、本発明の化合物は、好適なポリマー物質または疎水性物質(例えば、許容されるオイル中の乳濁液として)またはイオン交換樹脂とともに、あるいは難溶性の誘導体として、例えば、難溶性の塩として製剤することができる。

10

【0108】

本発明の疎水性化合物に対する医薬担体の例には、ベンジルアルコール、非極性界面活性剤、水混和性有機ポリマーおよび水相を含む共溶媒系がある。この共溶媒系はVPD共溶媒系であり得る。VPDは、無水エタノールにおいて所定体積にされた、3%(w/v)のベンジルアルコール、8%(w/v)の非極性界面活性剤ポリソルベート80、および65%(w/v)のポリエチレングリコール300からなる溶液である。このVPD共溶媒系(VPD:5W)は、5%デキストロス水溶液で1:1希釈されたVPDからなる。この共溶媒系は疎水性化合物を十分に溶解し、自身は、全身投与時にもたらす毒性は低い。当然のことではあるが、共溶媒系の割合は、その溶解性特性および毒性特性を消失させない限りにおいて、かなりの範囲で変動させることができる。さらに、共溶媒の構成成分を変化させることができる。例えば、他の低毒性の非極性界面活性剤をポリソルベート80の代わりに使用することができる;ポリエチレングリコールの分画サイズを変化させることができる;他の生体適合性ポリマー(例えば、ポリビニルピロリドン)がポリエチレングリコールの代わりになり得る;また、他の糖または多糖類がデキストロスの代用になり得る。

20

【0109】

あるいは、疎水性の医薬化合物に対する他の送達システムを用いることができる。リポソームおよび乳濁液が、疎水性薬物に対する送達媒体または送達担体の広く知られている例である。毒性がより大きいという代償を通常の場合には払うが、ある種の有機溶媒(例えば、ジメチルスルホキシドなど)もまた用いることができる。さらに、本発明の化合物は、治療剤を含有する固体の疎水性ポリマーの半透過性マトリックスなどの持続放出システムを使用して送達することができる。様々な持続放出物質が当業者によって明らかにされ、かつ広く知られている。持続放出カプセルは、その化学的性質に応じて、100日超までの数週間にわたって化合物を放出することができる。治療試薬の化学的性質および生物学的安定性に応じて、タンパク質安定化のためのさらなる方法を用いることができる。

30

【0110】

医薬組成物はまた、好適な固相またはゲル相の担体または賦形剤を含むことができる。そのような担体または賦形剤の例には、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチンおよびポリマー(ポリエチレングリコールなど)が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0111】

本発明の化合物の多くは、医薬として適合し得る対イオンとの塩として提供され得る。医薬として適合し得る塩は、塩酸、硫酸、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸など(これらに限定されない)を含む多くの酸を用いて形成され得る。塩は、その対応する遊離塩基形態よりも、水性溶媒または他のプロトン性溶媒において大きな溶解性を有する傾向がある。

【0112】

本発明での使用に好適な医薬組成物には、有効成分が、その所期の目的を達成するための効果的な量で含有される組成物が含まれる。より詳細には、治療有効量は、処置されて

50

いる対象者にある症状の進行を予防するために、またはそのような症状を緩和するために効果的である量を意味する。有効量の決定は十分に当業者の能力の範囲内である。

【0113】

本発明の方法において使用される化合物について、治療有効用量は、最初に、細胞アッセイから推算することができる。例えば、用量は、細胞アッセイで決定されるような IC_{50} （例えば、所定のタンパク質キナーゼ活性の半最大阻害を達成する試験化合物の濃度）を含む循環濃度範囲を達成するために、細胞モデルおよび動物モデルにおいて定めることができる。場合により、3%から5%の血清アルブミンの存在下で IC_{50} を決定することは適切である。これは、そのような測定により、化合物に対する血漿タンパク質の結合効果が近似されるからである。そのような情報は、ヒトにおける有用な用量をより正確に決定するために使用することができる。さらに、全身投与される最も好ましい化合物は、血漿中で安全に達成され得るレベルで無傷な細胞におけるタンパク質キナーゼシグナル伝達を効果的に阻害する。

10

【0114】

治療上有効用量は、患者における症状の改善をもたらす化合物のそのような量を示す。そのような化合物の毒性および治療効力は、例えば、最大耐容量（MTD）および ED_{50} （50%最大応答のための有効用量）を決定するための細胞培養または実験動物における標準的な製薬手順によって求めることができる。毒性作用と治療効果との間の用量比が治療指数であり、これはMTDと ED_{50} との間の比として表すことができる。大きい治療指数を示す化合物が好ましい。これらの細胞アッセイおよび動物研究から得られたデータは、ヒトにおいて使用される用量の範囲を定める際に使用することができる。そのような化合物の用量は、好ましくは、毒性をほとんど伴わない ED_{50} を含む循環濃度の範囲内にある。用量は、用いられる投薬形態および使用される投与経路に応じてこの範囲内で変動し得る。正確な製剤、投与経路および用量は、患者の状態を考慮して個々の医師が選ぶことができる（例えば、Fingl et al., 1975, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ch. p. 1参照）。危機的状況の処置では、MTDに近い急激なボラス剤または注入剤の投与が、迅速な応答を得るために要求される場合がある。

20

【0115】

用量および投薬間隔は、キナーゼ調節効果を維持する上で十分な活性部分の血漿レベル、すなわち最小有効濃度（MEC）を提供するよう個々に調節することができる。MECは、それぞれの化合物について変化するが、イン・ビトロデータから、例えば、本明細書中に記載されるアッセイを使用してタンパク質キナーゼの50%から90%阻害を達成するために必要な濃度から推定することができる。MECを達成するために必要な用量は個々の特性および投与経路によって決まる。しかしながら、HPLCアッセイまたはバイオアッセイを使用して、血漿濃度を測定することができる。

30

【0116】

投薬間隔もまた、MEC値を使用して決定することができる。化合物は、症状の所望される改善が達成されるまで、時間の10%から90%について、好ましくは30%から90%の間について、最も好ましくは50%から90%の間についてMECを超える血漿レベルを維持する療法を使用して投与されなければならない。局所投与または選択的取り込みの場合、薬物の有効局所濃度は血漿濃度と関連づけられなくてもよい。

40

【0117】

組成物の投与量は、当然のことではあるが、処置されている対象者、対象者の体重、病気の重度、投与様式、および処方医の判断によって決まる。

【0118】

組成物は、所望される場合、有効成分を含有する単位製剤を1以上含有するパックまたは投薬装置で提供され得る。パックは、例えば、プリスターパックなどの金属ホイルまたはプラスチックホイルを含むことができる。パックまたは投薬装置には、投与のための説明書が添付されていても良い。適合性の医薬担体で製剤された本発明の化合物を含む組成

50

物はまた、製剤され、適切な容器に入れ、適応状態の処置に関してラベル表示することができる。

【0119】

一部の製剤では、例えば、流体エネルギー粉砕によって得られるような非常に小さい粒径の粒子の形態で本発明の化合物を使用することが有益であり得る。

【0120】

医薬組成物を製造する際の本発明の化合物の使用が下記の説明によって例示される。この説明において、用語「活性化化合物」は、本発明の化合物を表しているが、具体的には、下記の実施例のいずれかの最終生成物である化合物を表している。

【0121】

a) カプセル剤

カプセル剤の調製において、10重量部の活性化化合物および240重量部のラクトースを粉砕し、混合することができる。混合物は、活性化化合物の単位用量または単位用量の一部を各カプセルが含有する硬ゼラチンカプセルに充填することができる。

【0122】

b) 錠剤

錠剤を、下記の成分から調製することができる。

活性化化合物：10重量部

ラクトース：190重量部

トウモロコシデンプン：22重量部

ポリビニルピロリドン：10重量部

ステアリン酸マグネシウム：3重量部。

【0123】

活性化化合物、ラクトース、およびデンプンの一部を粉砕し、混合することができる。得られた混合物をポリビニルピロリドンのエタノール溶液とともに造粒することができる。乾燥顆粒を、ステアリン酸マグネシウムおよび残りのデンプンと混合することができる。次いで、混合物を打錠機で圧縮成形して、活性化化合物の単位用量または単位用量の一部をそれぞれが含有する錠剤を得る。

【0124】

c) 腸溶コーティング錠

錠剤は、上記の(b)に記載される方法によって調製することができる。錠剤は、20%酢酸フタル酸セルロースおよび3%フタル酸ジエチルをエタノール：ジクロロメタン(1:1)に含む溶液を使用して従来の様式で腸溶コーティングすることができる。

【0125】

d) 坐薬

坐薬の調製において、100重量部の活性化化合物を1300重量部のトリグリセリド坐薬基剤に組み込むことができる。この混合物は、治療上有効量の活性化化合物をそれぞれが含有する坐薬に成形することができる。

【0126】

本発明の組成物において、活性化化合物は、所望される場合、他の適合し得る薬理活性成分と組み合わせることができる。例えば、本発明の化合物は、本明細書に記載の疾患または状態を治療することが知られている別の治療薬との併用で投与することができる。例えば、VEGFまたはアンジオポイエチン類の産生を阻害または防止するか、あるいは、VEGFまたはアンジオポイエチン類に対する細胞内応答を弱めるか、あるいは、細胞内のシグナル伝達を阻止するか、あるいは、血管の過透過性を阻害するか、あるいは、炎症を軽減させるか、あるいは、浮腫または血管新生の形成を阻害または防止する1以上の別の医薬との併用である。本発明の化合物は、どの投与経過が適切であるとしても、別の医薬の前に、または別の医薬に続いて、または別の医薬と同時に投与することができる。さらなる医薬には、抗浮腫性ステロイド、NSAIDs、ras阻害剤、抗TNF剤、抗IL-1剤、抗ヒスタミン剤、PAF拮抗剤、COX-1阻害剤、COX-2阻害剤、NO合

10

20

30

40

50

成酵素阻害剤、Akt/PKB阻害剤、IGF-1R阻害剤、PKC阻害剤、PI3阻害剤、カルシノイリン阻害剤および免疫抑制剤などがあるが、これらに限定されない。本発明の化合物および別の医薬は相加的または相乗的のいずれかで作用する。従って、血管形成、血管過透過性を阻害し、および/または浮腫の形成を阻害する物質のそのような組合せを投与することにより、いずれかの物質を単独で投与するよりも大きな軽減が、過増殖性障害、血管形成、血管過透過性または浮腫の有害な作用からもたらされ得る。悪性障害の処置では、抗増殖性もしくは細胞傷害性の化学療法剤または放射線との組合せが、本発明の範囲に含まれる。

【0127】

本発明はまた、医薬品としての式(I)の化合物の使用を含む。

10

【0128】

本発明のさらに別の態様により、哺乳動物(特にヒト)における血管過透過性、血管形成に依存した障害、増殖性疾患および/または免疫系の障害を処置するための医薬品を製造する際の式(I)の化合物またはその塩の使用が提供される。

【0129】

本発明はまた、式(I)の化合物の治療有効量を哺乳動物(特にヒト)に投与することを含む、血管過透過性、不適切な血管新生、増殖性疾患および/または免疫系の障害を処置する方法を提供する。

【0130】

略称

20

Ac: アセチル

AcOH: 氷酢酸

Bn: ベンジル

BnBr: 臭化ベンジル

Boc: t-ブトキシカルボニル

Boc₂O: ジ-tert-ブチルジカーボネート

BPO: 過酸化ベンゾイル

br: 広い

t-BuOH: tert-ブタノール

(CH₂O)_n: パラホルムアルデヒド

30

d: 二重線

dba: ジベンジリデンアセトン

DCAD(E)-ビス(4-クロロベンジル)ジアゼン-1,2-ジカルボキシレート

DCE: 1,2-ジクロロエタン

DCMジクロロメタン(メチレンクロライド)

dd: 二重線の二重線

DIEA: N,N-ジイソプロピルエチルアミン

DMA: ジメチルアセトアミド

DMAP: 4-ジメチルアミノピリジン

DME: 1,2-ジメトキシエタン

40

DMF: N,N-ジメチルホルムアミド

DMSOジメチルスルホキシド

dppf: 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン

EDC: 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド

EDC·HCl: N1-((エチルイミノ)メチレン)-N3,N3-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン塩酸塩

equiv: 当量

EtOAc: 酢酸エチル

Et₂O: ジエチルエーテル

EtOH: エタノール

50

Fmoc	: フルオレニルメチルオキシカルボニル	
g	: グラム	
h	: 時間	
HATU	: 4 - (3 - アクリルアミドフェニル) - 2 - エチル - 1 H - インドール - 7	
- カルボキサミド		
HOBt	: 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - オール水和物	
HPLC	: 高速液体クロマトグラフィー	
IPA	: イソプロピルアルコール	
KHMDS	: カリウムビス (トリメチルシリル) アミド	
KOAc	: 酢酸カリウム	10
KOt - Bu	: カリウム tert - ブトキシド	
LC / MS	: 液体クロマトグラフィー / 質量分析	
LDA	: リチウムジイソプロピルアミド	
LiHMDS	: リチウムビス (トリメチルシリル) アミド	
m	: 多重線	
M	: モル濃度	
MeCN	: アセトニトリル	
MeOH	: メチルアルコール	
min	: 分	
mmol	: ミリモル	20
MS	: 質量分析	
MsCl	: メタンスルホニルクロライド	
MTBE	: tert - ブチルメチルエーテル	
n -	: ノルマル (非分岐)	
N	: 規定度	
NaBH (OAc) ₃	: ナトリウムトリアセトキシヒドロボレート	
NaHMDS	: ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド	
n - BuLi	: n - ブチルリチウム	
NaOt - Bu	: ナトリウム tert - ブトキシド	
NBS	: N - ブロモコハク酸イミド	30
NCS	: N - クロロコハク酸イミド	
NH ₄ OAc	: 酢酸アンモニウム	
NMP	: N - メチルピロリジノン	
NMR	: 核磁気共鳴	
Pd ₂ dba ₃	: トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)	
Pd (OAc) ₂	: 酢酸パラジウム (II)	
Pet	エーテル: 石油エーテル	
pH	: - log [H ⁺]	
Pd (PPh ₃) ₄	: テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)	
Pd (PPh ₃) ₂ Cl ₂	: ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロ	40
ライド		
PMB	: パラ - メトキシベンジル	
PPh ₃	: トリフェニルホスフィン	
ppm	: 百万分率	
PrOH	: プロパノール	
psi	: ポンド / 平方インチ	
PyBOP	: ((1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル) オキシ	
) トリ (ピロリジン - 1 - イル) ホスホニウム ・ ヘキサフルオロホスフェート (V)		
R _t	: 保持時間	
rt	: 室温	50

- s : 一重線
SEM : 2 - (トリメチルシリル) エトキシメチル
SEMCl : 2 - (トリメチルシリル) エトキシメチルクロライド
SFC : 超臨界流体クロマトグラフィー
SPE : 固相抽出
t : 三重線
t - : ターシャリー
TBAF : フッ化テトラブチルアンモニウム
TBME : tert - ブチルメチルエーテル
TBDMS : tert - ブチルジメチルシラン 10
TBSCl : tert - ブチルジメチルシリルクロライド
TBTU : 2 - (1H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル) - 1 ,
1 , 3 , 3 - テトラメチルイソウロニウム ・ テトラフルオロボレート
TEA : トリエチルアミン
tert - : ターシャリー
tert - ブチル X - Phos : 2 - ジ - tert - ブチルホスフィノ - 2 , 4 ,
6 - トリイソプロピルピフェニル
TFA : トリフルオロ酢酸
THF : テトラヒドロフラン
TLC : 薄層クロマトグラフィー 20
TMS : トリメチルシリル
TMSCl : トリメチルシリルクロライド
TMSI : トリメチルシリルヨージド
TsCl : p - トルエンシルホニルクロライド
UV : 紫外線
wt % : 重量パーセント
X - Phos : 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 , 4 , 6 - トリイソプロピ
ルピフェニル。
【 0 1 3 1 】
一般合成図式 30
本発明の化合物は、図式 I から X V I I I に示した合成変換を用いて製造することができる。原料は市販されているか、本明細書に記載の手順によって、文献手順によって、または有機化学業界の当業者に公知と考えられる手順によって製造することができる。
【 0 1 3 2 】
本発明の 1H - インドール - 7 - カルボキサミド化合物 9 の製造方法を図式 I に示してある。図式 I 段階 a において、市販の 4 - プロモ - 2 - ニトロ安息香酸 1 を当業者に公知の方法を用いてバトリンドール合成を介してビニルマグネシウムプロマイドと反応させて (例えば、製造番号 1 段階 A)、インドール 2 を得る。インドール 2 を、当業者に公知の方法を用いてヨウ化メチルでアルキル化して (図式 I、段階 b)、メチル 1H - イ
ンドール - 7 - カルボキシレート 3 を得る (例えば製造番号 1、段階 B)。得られたインド
ール 3 は、Greene, T. W. and Wuts, P. G. M. P
rotective Groups in Organic Synthesis, 3
rd Edition, 1999, Wiley-Interscience; L
arock, R. C. Comprehensive Organic Tran
sformations: A Guide to Functional Group
Preparations, 2nd edition, 1999, Wiley
- VCH に記載の条件などの条件を用いて、トシル (Ts) 保護することができる (図式
I、段階 c)。段階 d において、メチル 4 - プロモ - 1 - トシル - 1H - インドール - 7
- カルボキシレート 4 の指向性リチウム化とそれに続くヨウ素によるアニオンの捕捉によ
って、製造番号 1 段階 D に記載の条件を用いて、メチル 4 - プロモ - 2 - ヨード - 1H - 40
50

インドール - 7 - カルボキシレート 5 を得る。製造番号 1 段階 E に記載の条件または当業者に公知の条件（例えば、上記で参照した Larock, R. C. または Greene, T. W. and Wuts, P. G. M. からの本）などの条件を用いて、トシル保護したメチル 4 - プロモ - 2 - ヨード - 1 H - インドール - 7 - カルボキシレート 5 を、1 段階 e で水系塩基条件下に加水分解および脱保護して、4 - プロモ - 2 - ヨード - 1 H - インドール - 7 - カルボン酸 6 を得ることができる。段階 f において、一般手順 D に記載の条件などの条件を用いて示した方法に従って、4 - プロモ - 2 - ヨード - 1 H - インドール - 7 - カルボン酸 6 を 1 級アミド 7 に変換することができる。その 4 - プロモ - 2 - ヨード - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド 7 について、一般手順 A および実施例番号 2 2 段階 A に記載の反応などのスズキカップリングまたはスティールカップリングなど（これらに限定されるものではない）の当業者に公知の各種反応（例えば、上記で参照の Larock, R. C.）を行うことができる。あるいは、段階 i において、トシル保護されたインドール 5 について、一般手順 A によって記載のスズキまたはスティールカップリング反応など（これらに限定されるものではない）の当業者に公知の各種反応（例えば、上記で参照の Larock, R. C.）を行うことができる（例えば製造番号 1 5 段階 A）。製造番号 1 5 段階 B または一般手順 C に記載の条件などの公知の条件を用い、エステル 1 0 の加水分解により、酸 1 1 を得る（図式 I、段階 j）。段階 k において、一般手順 D に記載の条件などの条件を用いて示した方法に従い、カルボン酸 1 1 を 1 級アミド 1 2 に変換することができる。一般手順 N に記載の条件などの条件を用い、または当業者に公知の方法（例えば、上記で参照した Larock, R. C. または Greene, T. W. and Wuts, P. G. M.）によってインドール 1 2 のスルホンアミド保護基の除去を行って、インドール 8 を得ることができる（図式 I、段階 l）。一般手順 A によって記載の条件などのスズキカップリング条件を用いて、インドール 8 を、市販されているか当業者に公知の方法（例えば、Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd edition, 1999, Wiley-VCH または一般手順 P 参照）によって製造されたボロン酸エステルまたはボロン酸と反応させて、1 H - インドール - 7 - カルボキサミド化合物 9 を得る。あるいは、段階 h において、インドール 8 について、一般手順 T および U によって記載のブッフパルトまたはネギシカップリング条件など（これらに限定されるものではない）の当業者に公知の各種反応（例えば、上記で参照の Larock, R. C.）を行うことができる。所望に応じて、当業者に公知の反応（例えば、上記で参照の Larock, R. C.）を用い、インドール 9 における R 基のさらなる官能化を行うことができる。例えば、一般手順 L に記載の条件などの水素化条件を用いて、二重結合を含むインドール 9 を飽和系に還元することができる。エーテル類は、一般手順 Q に記載の条件などの条件を用いて、アルコールを含むインドール 9 から製造することができる。さらに、アミド類、尿素類、スルホンアミド類、アリールアミン類、ヘテロアリールアミン類、またはスルホニル尿素類は、1 級アミンまたは 2 級アミンを含むインドール類 9 から製造することができる（例えば一般手順 D、E、I、H および J）。さらに、R または R に保護基を含むインドール 9 の脱保護は、上記で参照の Greene, T. W. and Wuts, P. G. M. または一般手順 G、M もしくは N に記載の条件などの条件を用いて行うことができる。例えば、TBDMs 保護されたアルコールを含む R の場合、その保護基を除去して、保護されないアルコールを得ることができ（例えば一般手順 M）、次に、脱保護された化合物 9 を上記の方法に従ってさらに反応させることができる。あるいは、最初に、化合物 4 について、段階 m で、一般手順 A、T および U によって記載の条件を用いてスズキ、ブッフパルトもしくはネギシなど（これらに限定されるものではない）のカップリング反応を行って化合物 1 0 7 を得て、次に一般手順 Y に示したヨード化反応を行って化合物 1 0 8 を得ることができる（段階 n）。インドール 1 0 8 について、一般手順 A に記載のものなどのスズキまたはスティールカップリング反応など（これらに限定されるものではない）の当

10

20

30

40

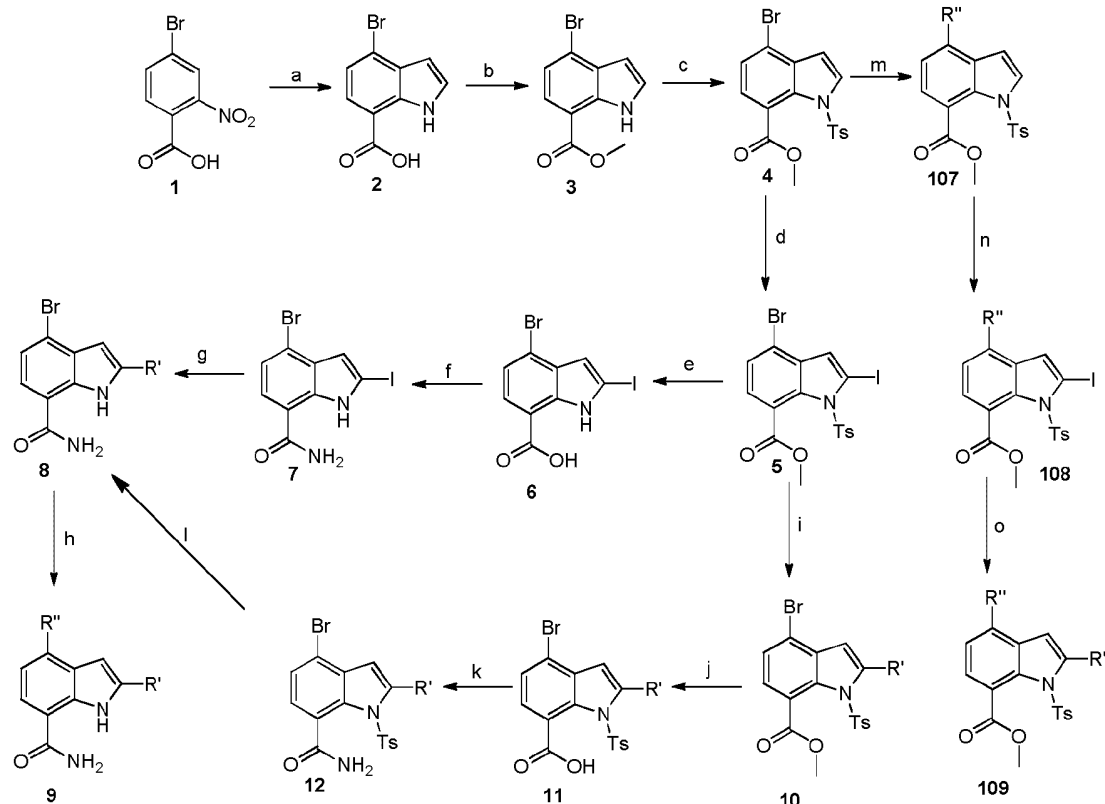
50

業者に公知の各種反応（例えば、上記で参照の L a r o c k , R . C .）を行って、化合物 109 を得ることができる。そして、化合物 109 について、段階 j、k および I と同様の加水分解、アミド化および脱トシル化反応を行って、化合物 9 に到達し得ることが想到され得る。

【 0 1 3 3 】

【 化 2 】

図式 I



10

20

30

【 0 1 3 4 】

本発明の 1H-インドール-7-カルボキサミド化合物 9 の別途製造方法を図式 I I に示している。段階 a において、上記で参照の G r e e n e , T . W . a n d W u t s , P . G . M . に記載のものまたは製造番号 10 段階 A に記載のものなどの文献で公知の条件を用いて、図式 I からのインドール 3 を SEM 基で保護することができる。得られた SEM 保護インドール 13 について、指向性リチウム化を行ってから、実施例番号 19 段階 A に記載の条件を用いて段階 b に示した方法でアニオンを求核剤（例えばヨードメタン）で捕捉してインドール 14 を得るか、または製造番号 10 段階 B に記載の条件などの条件を用いて段階 g に示した方法でアニオンをヨウ素で捕捉することでメチル 4-プロモ-2-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボキシレート 17 を得ることができる。段階 h では、インドール 14 について、上記で参照の L a r o c k , R . C .、一般手順 A、および製造番号 10 段階 C に記載のものなどのスズキまたはスティルカップリング反応など（これらに限定されるものではない）の当業者に公知の各種反応を行うことができる。製造番号 10 段階 D、または一般手順 C に記載の条件などの公知の条件を用い、エステル 14 の加水分解によって、酸 15 を得る（段階 c）。一般手順 D に記載の条件などの条件を用いて示した方法に従い、インドールカルボン酸 15 を 1 級アミド 16 に変換することができる。製造番号 10 段階 E に記載の方法などの方法により、または上記で参照の G r e e n e , T . W . a n d W u t s , P . G . M . に記載のものなどの条件を用いて、1H-インドール-7-カルボキサミド化合物 16 の SEM 保護基を除去して、1H-インド

40

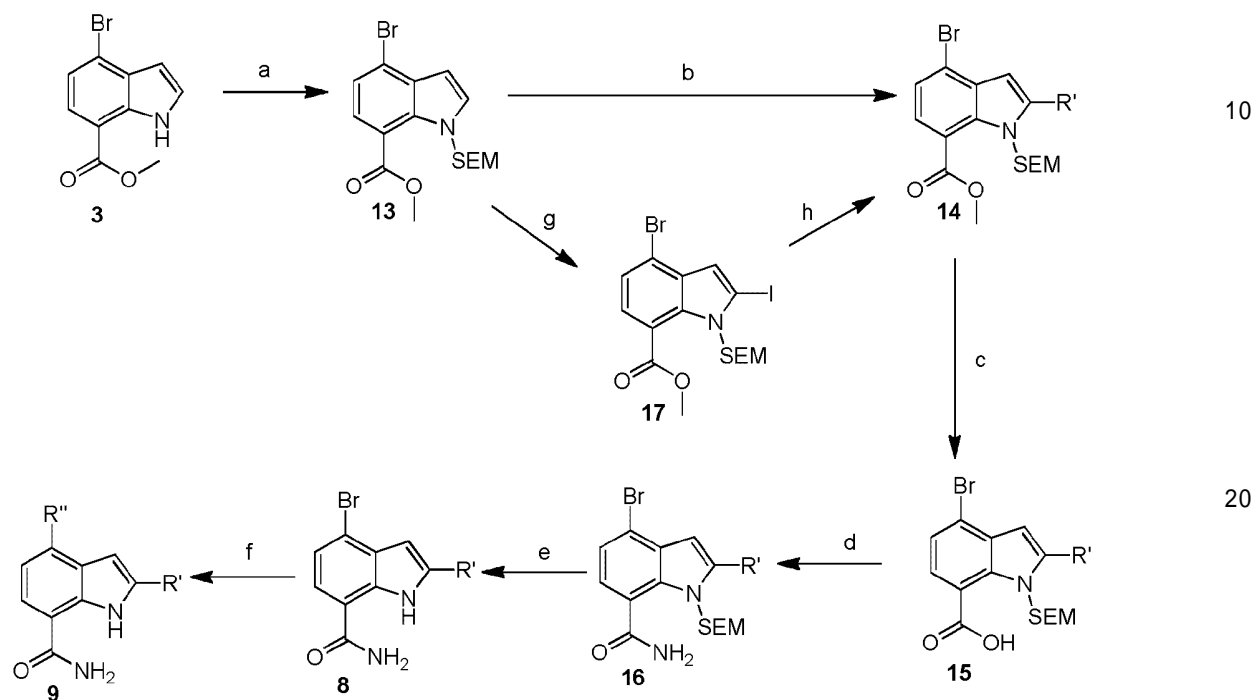
50

ール - 7 - カルボキサミド 8 を得ることができる。次に、インドール 8 を上記の方法によってさらに反応させて (図式 I)、標的の 1H - インドール - 7 - カルボキサミド化合物 9 を得ることができる。

【 0 1 3 5 】

【 化 3 】

図式II



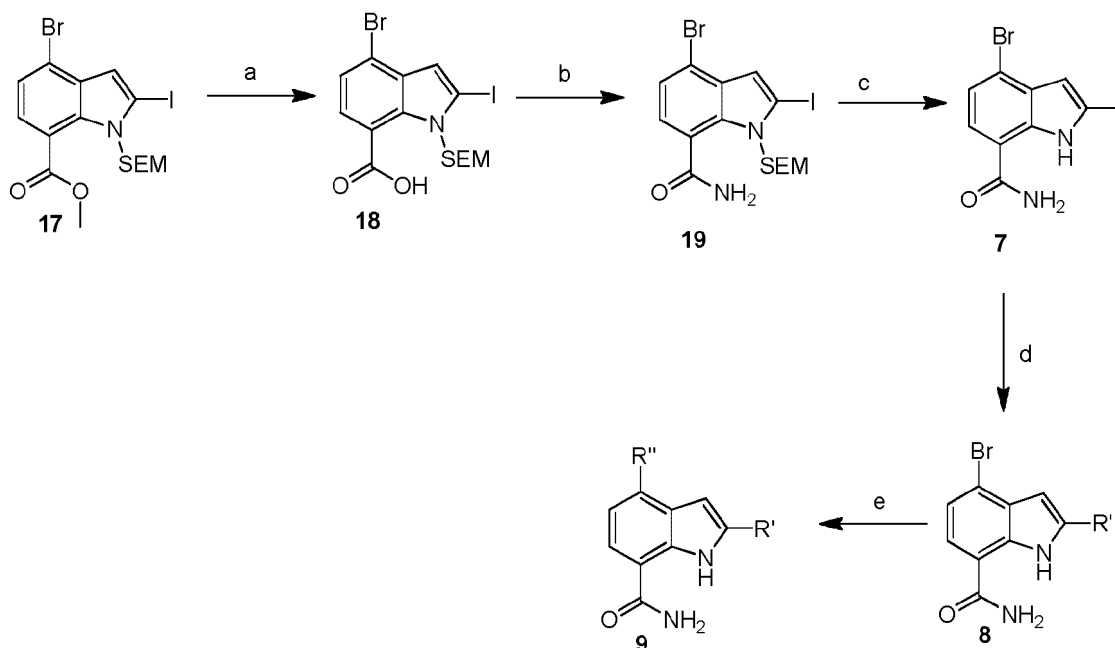
【 0 1 3 6 】

本発明のインドール - 7 - カルボキサミド化合物 9 の別の製造方法を図式 I I I に示してある。製造番号 10 段階 D または一般手順 C に記載の条件などの公知の条件を用い、エステル 17 の加水分解によって、酸 18 を得る (段階 a)。一般手順 D に記載の条件などの条件を用いて示した方法に従い、酸 18 を 1 級アミド 19 に変換することができる。実施例番号 19 段階 D に記載の方法などの方法により、または上記で参照の Greene, T. W. and Wuts, P. G. M. に記載のものなどの条件を用いて、インドール 19 の SEM 保護基を除去して、1H - インドール - 7 - カルボキサミド 7 を得ることができる。次に、インドール 7 を上記の方法に従ってさらに反応させて、標的の 1H - インドール - 7 - カルボキサミド化合物 9 を得ることができる。

【 0 1 3 7 】

【化4】

図式III



【0138】

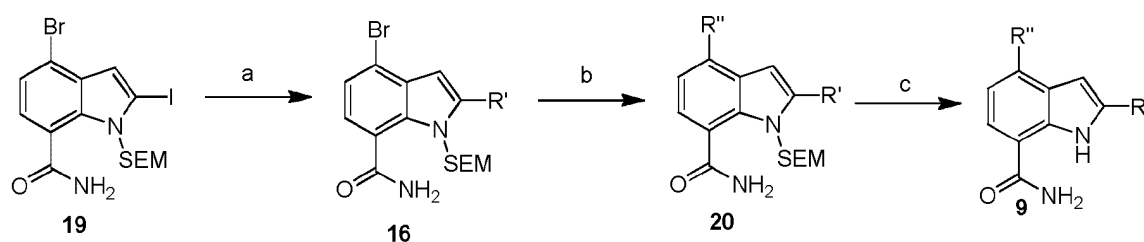
本発明の1H-インドール-7-カルボキサミド化合物9の別途製造方法を図式IVに示している。インドール19について、実施例番号22段階Aに記載のものなどのスティルカップリング反応または一般手順Aに記載のものなどのスズキカップリング反応など（これらに限定されるものではない）の当業者に公知の各種反応（例えば、上記で参照のLarock, R. C.）を行うことができる。段階bにおいて、スズキカップリング条件（例えば、実施例番号19または一般手順A）を用い、インドール-7-カルボキサミド16を、市販されているか当業者に公知の方法（例えば、実施例番号22、段階B; Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd edition, 1999, Wiley-VCH; または一般手順A参照）によって製造することができるボロン酸エステルまたはボロン酸と反応させる。実施例番号22段階Dに記載のものなどの方法により、または上記で参照のGreene, T. W. and Wuts, P. G. M.に記載のものなどの条件を用いて、インドール20のSEM保護基を除去して、1H-インドール-7-カルボキサミド9を得ることができる。次に、インドール9を上記のようにさらに反応させることができる。

30

【0139】

【化5】

図式IV



【0140】

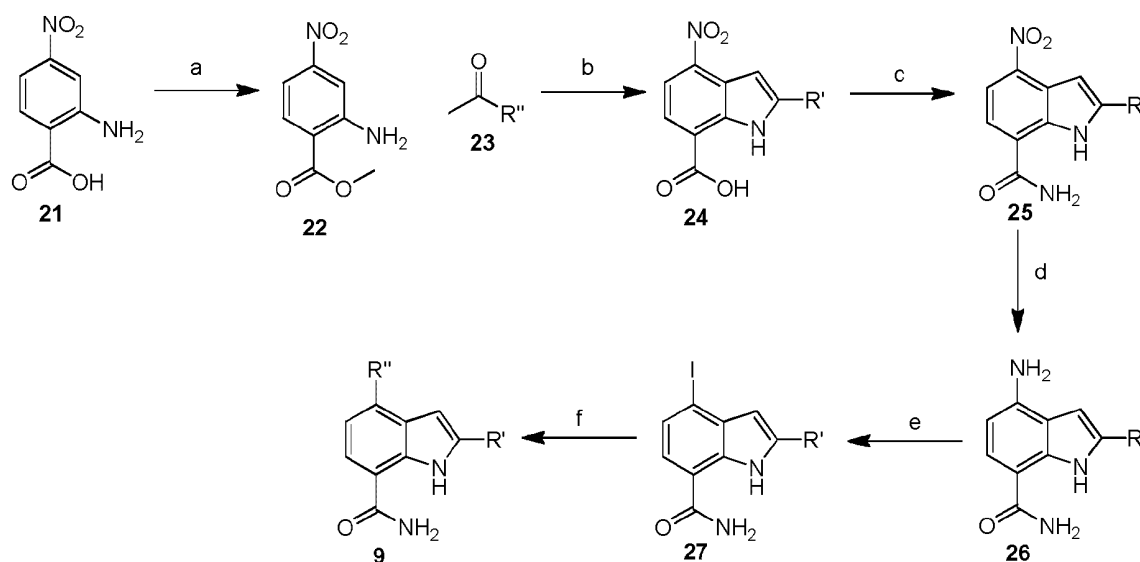
本発明のインドール-7-カルボキサミド化合物9は、図式Vに示した経路を用いて製造することもできる。段階aにおいて、一般手順F、または上記で参照のLarock, R. C.に記載のものなどの標準的な条件を用いてメチルエステル21を製造する。一般手順FまたはTetrahedron, 2004, 60(2), 347に記載の条件などの標準的な条件を用いて、エノール化可能なケトン23をm-ニトロアニリン22と反応させて、4-ニトロインドール24(段階b)を得る。段階cにおいて、一般手順DまたはFに記載の条件などの条件を用いて示した方法に従い、酸24を1級アミド25に変換することができる。当業者に公知の方法(例えば、一般手順F、または上記で参照のLarock, R. C.)を用いて、1級アミド25のニトロ基の還元によって、アミノインドール26を製造する。26のジアゾ化とそれに続くヨード化により、一般手順Fまたは上記で参照のLarock, R. C.に記載の条件などの標準的な条件を用いて27を得る。段階fにおいて、インドール27について、一般手順A、TおよびUによって記載のスズキ、ブッフバルトもしくはネギシカップリング条件など(これらに限定されるものではない)の当業者に公知の各種反応(例えば、上記で参照のLarock, R. C.)を行うことができる。次に、上記の方法に従って、インドール9をさらに反応させることができる。

10

【0141】

【化6】

図式V



20

30

【0142】

本発明の1H-インドール-7-カルボキサミド化合物30の製造方法を図式VIに示してある。図式VI段階aにおいて、製造番号2に記載の条件または当業者に公知の条件(例えば、上記で参照したLarock, R. C.またはGreene, T. W. and Wuts, P. G. M.からの本)などの条件を用いて、市販の4-ブロモ-1H-インドール-7-カルボニトリル[Sinova]28を加水分解して、1級アミド29を得る。段階bにおいて、インドール29について、一般手順A、TおよびUによって記載のようなスズキ、ブッフバルトもしくはネギシカップリング条件など(これらに限定されるものではない)の当業者に公知の各種反応(例えば、上記で参照のLarock, R. C.)を行うことができる。あるいは、一般手順Pに記載のものなどの反応を用い、インドール29をボロネートエステル31に変換することができる。インドール31について、一般手順Aに記載の条件または当業者に公知の条件(例えば、上記で参照のLarock, R. C.)などの条件を用いて、スズキカップリングを行うことができる。所望に応じて、当業者に公知の反応(例えば、上記で参照のLarock, R. C.)を用いて、インドール30におけるR基のさらなる官能化を行うこ

40

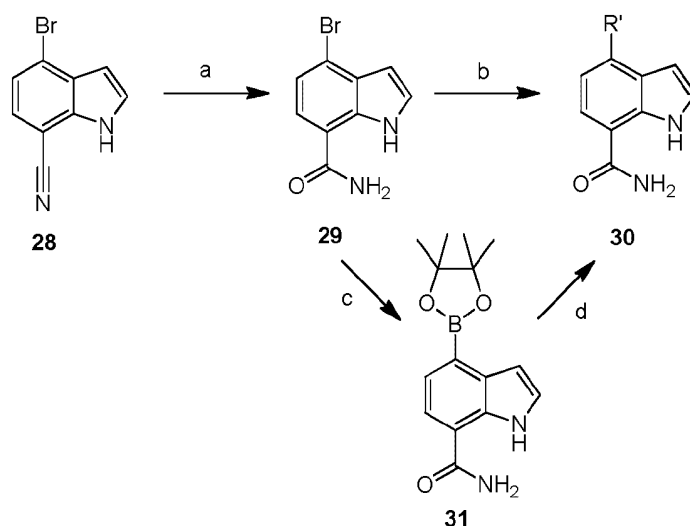
50

とができる。例えば、一般手順 L に記載の水素化条件などの条件を用い、二重結合を含むインドール 30 を還元して飽和系とすることができる。エーテル類は、一般手順 Q に記載の条件などの条件を用いて、アルコールを含むインドール 30 から製造することができる。さらに、アミド類、尿素類、スルホンアミド類、アリアルアミン類、ヘテロアリアルアミン類またはスルホニル尿素類は、1 級もしくは 2 級アミンを含む R を有するインドール 30 から製造することができる（例えば、一般手順 D、E、I、H および J）。さらに、上記で参照の Greene, T. W. and Wuts, P. G. M. に記載の条件または一般手順 G、M もしくは N における条件などの条件を用いて、1H-インドール-7-カルボキサミド化合物 30 における R 基の脱保護による保護されていない化合物の取得を行うことができる。例えば、Boc 基などの保護基を保護されたアミンから除去して、保護されていないアミンを得ることができ（例えば一般手順 G）、得られた脱保護された化合物 30 を上記の方法に従ってさらに反応させることができる。

【0143】

【化7】

図式VI



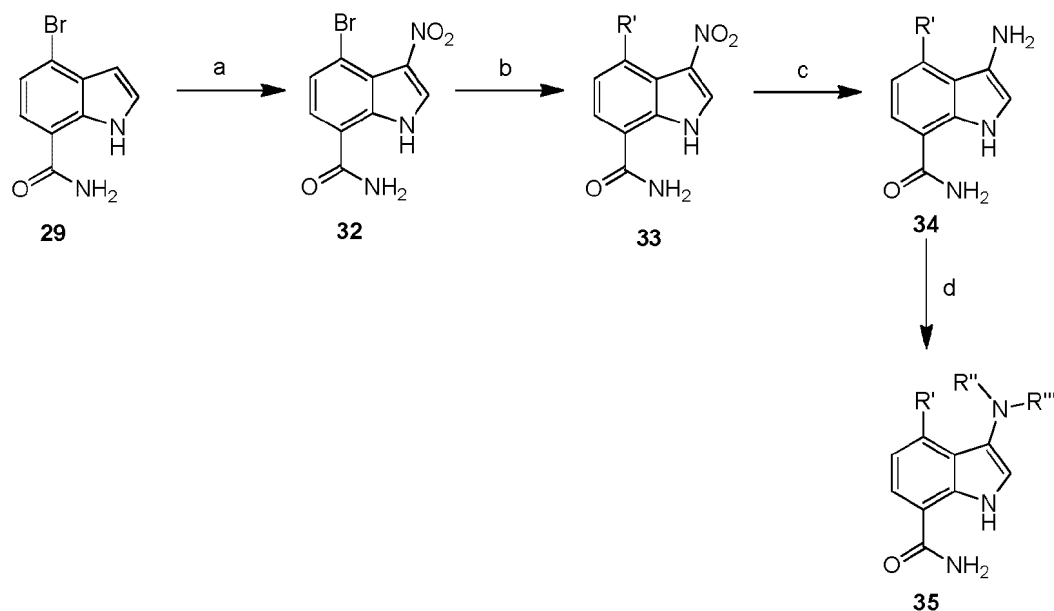
【0144】

製造番号 7 段階 C に記載の条件または当業者に公知の条件（例えば、上記で参照の Larock, R. C.）などの条件を用いて、本発明の 1H-インドール-7-カルボキサミド化合物 35 の製造方法を図式 VII に示している。インドール 29 のニトロ化（図式 VII 段階 a）を行うことができる。段階 b において、インドール 32 について、一般手順 A、T および U によって記載のスズキ、ブッフバルトもしくはネギシカップリング条件など（これらに限定されるものではない）の当業者に公知の各種反応（例えば、上記で参照の Larock, R. C.）を行うことができる。アミノインドール 34 は、当業者に公知の方法（例えば、製造番号 7 段階 E、または上記で参照の Larock, R. C.）を用い、ニトロインドール 33 の還元から製造される。一般手順 D または E に記載の条件などの条件を用い、段階 d に示した方法に従って、アミノインドール 34 の変換を行って、アミド 35 を得ることができる。

【0145】

【化 8】

図式VII



10

20

【 0 1 4 6 】

本発明の1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキサミド39の製造方法を図式VIIに示している。図式VII段階aにおいて、当業者に公知の方法（例えば製造番号9、段階A）を用いるパートリンドール合成を介して、6-プロモ-4-ニトロニコチン酸 [European Journal of Medicinal chemistry 1977, 12(6), 541] 36を、ビニルマグネシウムブロマイドと反応させて、ピロロ[3,2-c]ピリジン37を得る。段階bにおいて、一般手順Dに記載の条件などの条件を用いて示した方法に従い、化合物37の酸を1級アミド38に変換することができる。ピロロ[3,2-c]ピリジン38について、一般手順A、TおよびUによって記載のようなスズキ、ブッフバルトもしくはネグシカップリング条件など（これらに限定されるものではない）の当業者に公知の各種反応（例えば、上記で参照のLarock, R. C.）を行うことができる。所望に応じて当業者に公知の反応を用いて、ピロロ[3,2-c]ピリジン39におけるR'基のさらなる官能化を行うことができる（例えば、上記で参照のLarock, R. C.）。例えば、一般手順Lに記載の水素化条件などの条件を用い、二重結合を含むインドール39を還元して飽和系とすることができる。エーテルは、一般手順Qに記載の条件などの条件を用いて、アルコールを含むインドール39から製造することができる。さらに、アミド類、尿素類、スルホンアミド類、アリアルアミン類、ヘテロアリアルアミン類またはスルホニル尿素類は、1級または2級アミンを含むインドール39から製造することができる（例えば一般手順D、E、I、HおよびJ）。さらに、上記で参照のGreene, T. W. and Wuts, P. G. M.に記載の条件または一般手順G、MもしくはNにおける条件などの条件を用い、R'における保護基を含むインドール39の脱保護を行うことができる。例えば、TBDMS保護されたアルコールを含むR'に関して、保護基を除去して、保護されていないアルコールを得ることができ（例えば一般手順M）、次に脱保護された化合物39を上記のようにさらに反応させることができる。

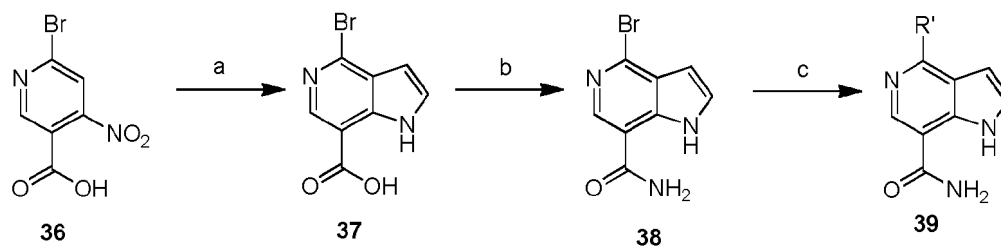
30

40

【 0 1 4 7 】

【化 9】

図式VIII



10

【0148】

本発明の1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-カルボキサミド44の製造方法を図式IXに示している。図式IX段階aにおいて、当業者に公知の方法(例えば、実施例番号2、段階A)を用いるパートリンドール合成を介して、5-ブromo-2-クロロ-3-ニトロピリジン40をビニルマグネシウムブロマイドと反応させて、ピロロ[2,3-c]ピリジン41を得る。段階bにおいて、ピロロ[2,3-c]ピリジン41について、一般手順A、TおよびUによって記載のスズキ、ブッフバルトもしくはネギシカップリング条件など(これらに限定されるものではない)の当業者に公知の各種反応(例えば、上記で参照のLarock, R. C.)を行って、ピロロ[2,3-c]ピリジン42を得ることができる。段階cにおいて、実施例番号2段階Cに記載のものなどの当業者に公知の方法を用い、ピロロ[2,3-c]ピリジン42のPdを介したカルボニル化によって、エステル43を得る。エステル43について、実施例番号2段階Dに記載のものまたは当業者に公知のもの(例えば、上記で参照のLarock, R. C.)などのアンモノリシスを行って、化合物44を得ることができる。所望に応じて、当業者に公知の反応(例えば、上記で参照のLarock, R. C.)を用い、ピロロ[2,3-c]ピリジン44におけるR基のさらなる官能化を行うことができる。例えば、一般手順Lに記載の水素化条件などの条件を用い、二重結合を含むインドール44を還元して、飽和系とすることができる。エーテルは、一般手順Qに記載の条件などの条件を用いて、アルコールを含むインドール44から製造することができる。さらに、上記で参照のGreene, T. W. and Wuts, P. G. M.に記載の条件または一般手順Mにおける条件などの条件を用い、保護されたアルコールを含むインドール44の脱保護を行うことができる。さらに、アミド類、尿素類、スルホンアミド類、アリアルアミン類、ヘテロアリアルアミン類またはスルホニル尿素類は、1級または2級アミンを含むRを有するインドール44から製造することができる(例えば一般手順D、E、I、HおよびJ)。さらに、上記で参照のGreene, T. W. and Wuts, P. G. M.に記載の条件または一般手順G、MもしくはNにおける条件などの条件を用いて、1H-インドール-7-カルボキサミド化合物44におけるR基の脱保護による保護されていない化合物の取得を得ることができる。例えば、Boc基などの保護基を保護されたアミンから除去して保護されていないアミン(例えば一般手順G)を得

20

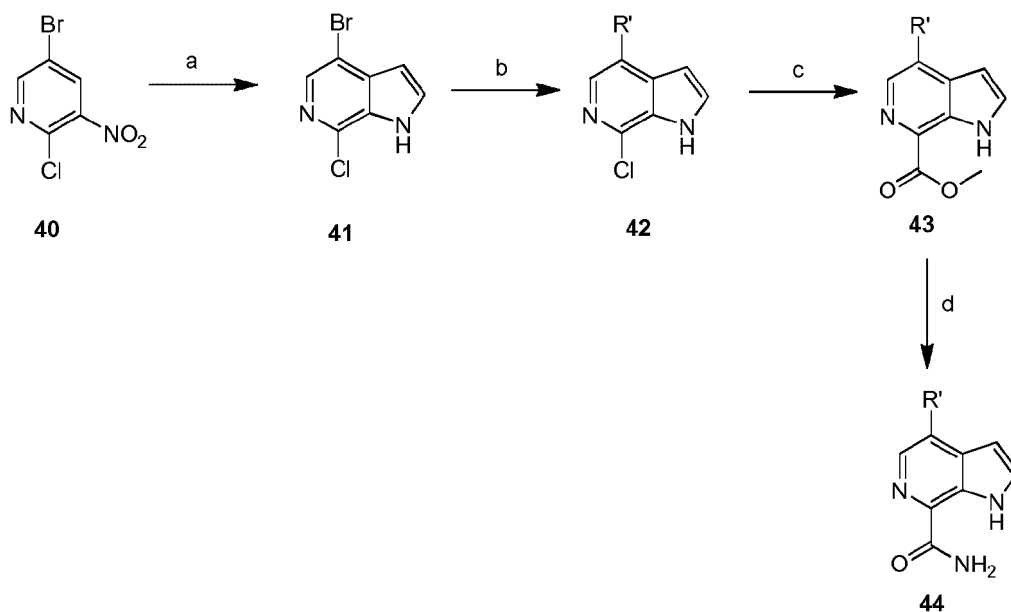
30

40

【0149】

【化10】

図式IX



10

20

【0150】

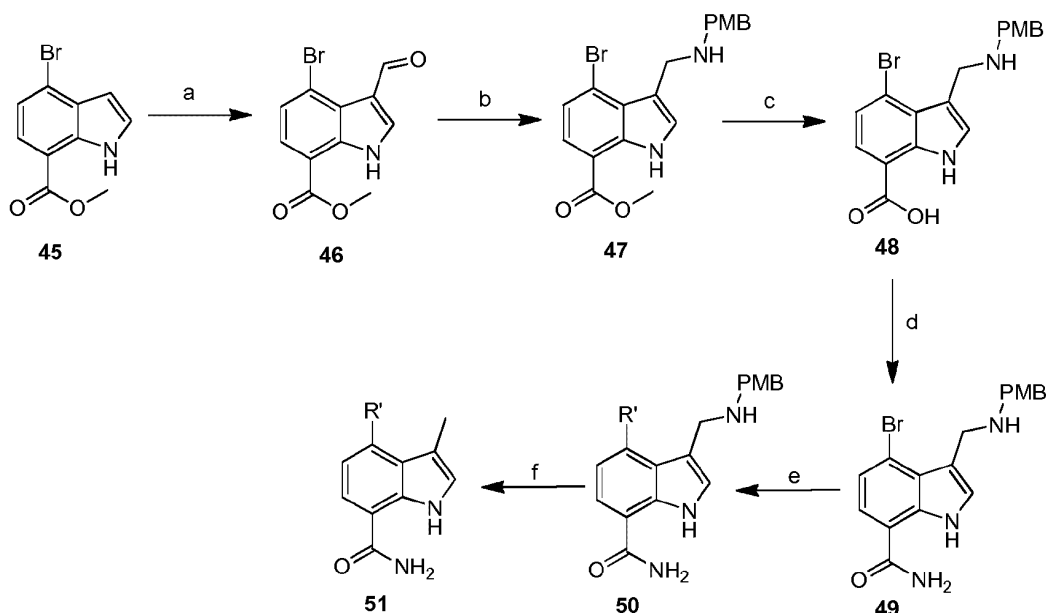
本発明の1H-インドール-7-カルボキサミド51の製造方法を図式Xに示してある。図式X段階aにおいて、インドール45について、当業者に公知の方法(例えば、実施例番号3、段階A)を用いて、ビルスマイヤー-ハーク反応を行って、アルデヒド46を得る。一般手順Hに記載の条件などの条件を用いるアルデヒド46の4-メトキシベンジルアミン(PMB)による還元的アミノ化によって、アミン47を得る(図式X、段階b)。実施例番号3段階Cまたは一般手順Cに記載の条件などの公知の条件を用い、エステル47の加水分解によって酸48を得る(段階c)。一般手順Dに記載の条件などの条件を用いて示した方法に従い、酸48を1級アミド49に変換することができる。インドール49について、一般手順A、TおよびUによって記載のようなスズキ、ブッフバルトもしくはネグシカップリング条件など(これらに限定されるものではない)の当業者に公知の各種反応(例えば、上記で参照のLarock, R. C.)を行うことができる。実施例番号3段階Fに記載の条件などの条件を用い、インドール50を変換して、メチルインドール51を得ることができる。

30

【0151】

【化 1 1】

図式X



10

20

【 0 1 5 2】

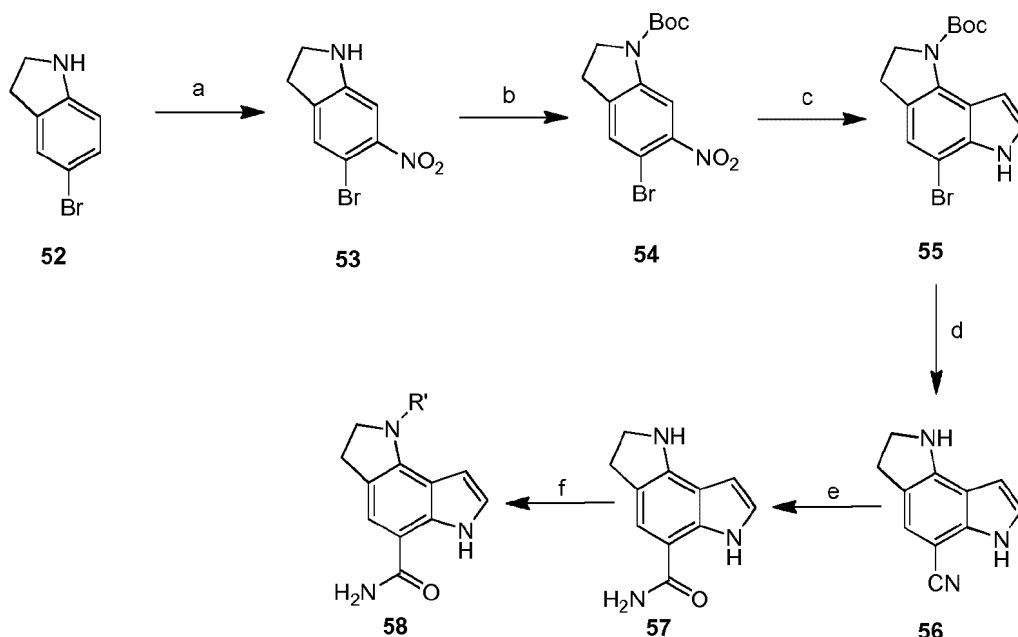
本発明の 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピロロ [2, 3 - e] インドール - 5 - カルボキサミド 5 8 の製造方法を図式 X I に示してある。実施例番号 4 段階 A に記載の条件または当業者に公知の条件などの条件 (例えば、上記で参照の L a r o c k , R . C .) を用い、5 - プロモインドリン 5 2 のニトロ化 (図式 X I、段階 a) を行うことができる。上記で参照の G r e e n e , T . W . a n d W u t s , P . G . M . に記載の条件を用いて、得られたインドリン 5 3 を保護することができる (図式 X I、段階 b) (例えば、実施例番号 4 段階 B に記載の条件または上記で参照の G r e e n e , T . W . a n d W u t s , P . G . M . に記載の条件などの条件を用いて B o c 保護基)。図式 X I 段階 c において、実施例番号 4 段階 C に記載の条件を用い、当業者に公知の方法を用いるパートリンドール合成を介して、インドリン 5 4 をビニルマグネシウムプロマイドと反応させて、インドール 5 5 を得る。段階 d において、プロマイド 5 5 の P d 介在のシアノ化によって、相当するニトリル 5 6 を得る (例えば実施例番号 4 段階 D または T e t r a h e d r o n L e t t e r s 1 9 9 9 , 4 0 (4 7) , 8 1 9 3 - 8 1 9 5)。その後、当業者に公知の方法 (例えば、一般手順 O) を用い、ニトリル 5 6 を加水分解することで 1 級アミド 5 7 を得る (図式 X I、段階 e)。一般手順 D または E に記載の条件などの条件を用い、段階 f で示したように、1 級アミド 5 7 を変換して、アミド 5 8 を得ることができる。

30

【 0 1 5 3】

【化 1 2】

図式XI



10

20

【 0 1 5 4】

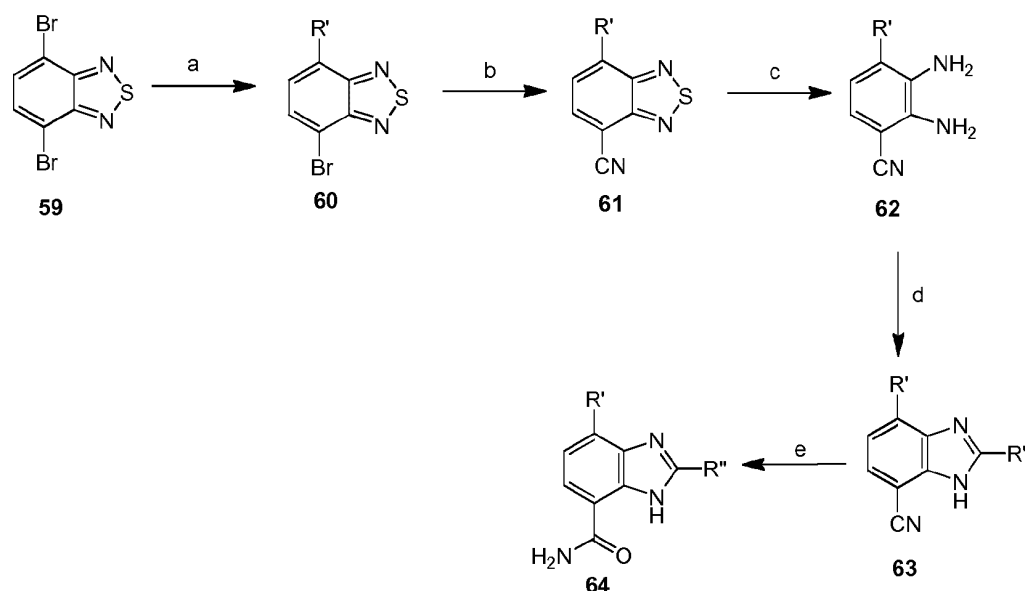
本発明のベンズイミダゾール64の製造方法を図式XIIに示してある。段階aにおいて、4,7-ジブロモベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール59について、一般手順A、TおよびUによって記載のようにスズキ、ブッフバルトもしくはネグシカップリング条件など（これらに限定されるものではない）の当業者に公知の各種反応（例えば、上記で参照のLarock, R. C.）を行うことができる。段階bにおいて、プロマイド60のPd介在シアノ化によって、相当するニトリル61を得る（例えば、Tetrahydro Letters 1999, 40(47), 8193-8195）。ニトリル61について、実施例番号14段階Cに記載の条件などの条件を用いて開環を行って、ジアミン62を得ることができる。図式XII段階dに示したように、アルデヒドと反応させることで、ジアミン62の環化を行うことができる（例えば、実施例番号14、段階D）。一般手順Oに記載のものなどの当業者に公知の方法を用い、ニトリル63の加水分解によって、ベンズイミダゾール64を得る（図式XII、段階e）。

30

【 0 1 5 5】

【化 1 3】

図式XII



10

【 0 1 5 6 】

20

本発明のインダゾール70の製造方法を図式XIIIに示してある。図式XIII段階aにおいて、一般手順Fまたは上記で参照のLarock, R. C.に記載の条件などの標準的な条件を用い、2-アミノ-4-クロロ-3-メチル安息香酸[Enamine]65をエステル化する。段階bにおいて、当業者に公知の方法(例えば、実施例番号18、段階BまたはWO2007/113596)を用い、エステル66の環化によりインダゾール67を得る。一般手順Cに記載の条件などの公知の条件を用い、エステル67の加水分解によって酸68を得る(図式XIII、段階c)。一般手順Dに記載の条件などの条件を用い、段階dで示したように、酸68をアミド69に変換することができる。インドール69について、一般手順A、TおよびUによって記載のようなスズキ、ブッフバルトもしくはネグシカップリング条件など(これらに限定されるものではない)の当業者に公知の各種反応(例えば、上記で参照のLarock, R. C.)を行うことができる。所望に応じて、当業者に公知の反応(例えば、上記で参照のLarock, R. C.)を用い、インドール70におけるR基のさらなる官能化を行うことができる。例えば、一般手順Lに記載の水素化条件などの条件を用い、二重結合を含むインドール70を還元して飽和系とすることができる。エーテルは、一般手順Qに記載の条件などの条件を用い、アルコールを含むインドール70から製造することができる。さらに、アミド類、尿素類、スルホンアミド類、アリールアミン類、ヘテロアリールアミン類またはスルホニル尿素類は、1級または2級アミンを含むRを有するインドール70から製造することができる(例えば一般手順D、E、I、HおよびJ)。さらに、上記で参照のGreene, T. W. and Wuts, P. G. M.に記載の条件または一般手順G、MもしくはNにおける条件などの条件を用い、1H-インドール-7-カルボキサミド化合物70におけるR基の脱保護による保護されていない化合物の取得を行うことができる。例えば、Boc基などの保護基を保護されたアミンから除去して、保護されていないアミンを得ることができ(例えば一般手順G)、次に脱保護された化合物70を上記のようにさらに反応させることができる。

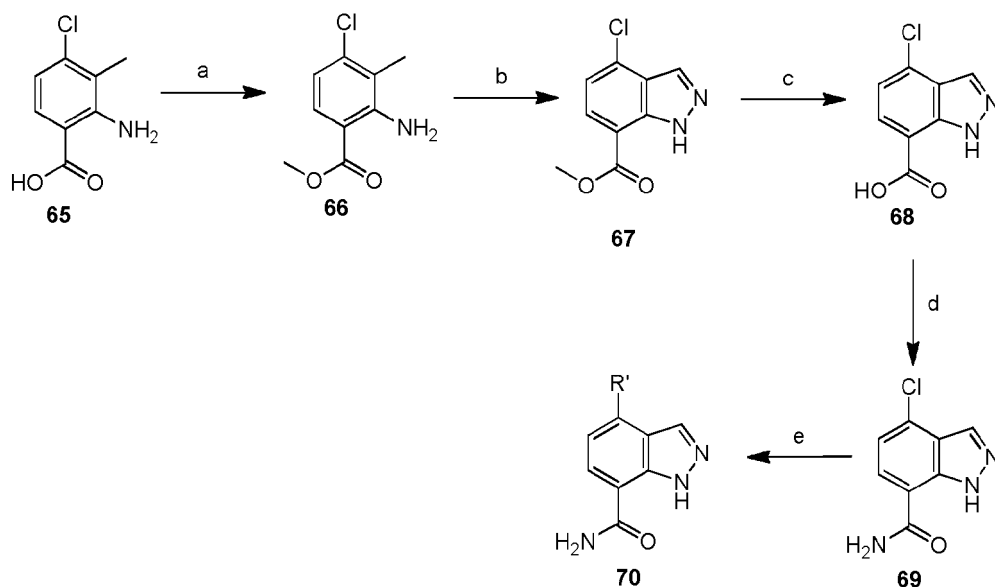
30

40

【 0 1 5 7 】

【化14】

図式XIII



10

20

【0158】

本発明の1H-インドール-7-カルボキサミド化合物77の製造方法を図式XIVに示してある。図式XIV段階aにおいて、製造番号1段階Cに記載の条件などの条件またはGreene, T. W. and Wuts, P. G. M.または上記で参照のLarock, R. C.に記載の条件を用い、インドール71をトシル(Ts)保護することができる(図式I、段階c)。段階bにおいて、製造番号1段階Dに記載の条件などの条件を用い、4-フルオロ-1-トシル-1H-インドール-7-カルボニトリル72の指向的リチウム化とそれに続くヨウ素によるアニオンの捕捉によって、インドール73を得る。4-フルオロ-2-ヨード-1-トシル-1H-インドール-7-カルボニトリル73について、一般手順Aに記載のものなどのスズキカップリング反応など(これらに限定されるものではない)の当業者に公知の各種反応(例えば、上記で参照のLarock, R. C.)を行うことができる。所望に応じて、当業者に公知の反応(例えば、上記で参照のLarock, R. C.)を用い、トシル保護カルボニトリル74におけるR基のさらなる官能化を行うことができる。例えば、アミド類、エーテル類、尿素類、スルホンアミド類、アリールアミン類、ヘテロアリールアミン類またはスルホニル尿素類の形成は、1級または2級アミンを含むRを有する化合物74から行うことができる(例えば一般手順D、E、I、HおよびJ)。さらに、上記で参照のGreene, T. W. and Wuts, P. G. M.に記載の条件または一般手順G、MもしくはNにおける条件などの条件を用い、化合物74におけるR基の脱保護による保護されていない化合物の取得を行うことができる。例えば、Boc基などの保護基を、保護されたアミンから除去して保護されていないアミンを得ることができ(例えば製造番号27、段階Dまたは一般手順G)、次に、脱保護化合物74を上記アミンのようにさらに反応させることができる。段階dに示したインドールカルボニトリル74を、一般手順Bに記載のものなどの当業者に公知の条件を用いる置換化学を介してアミンと反応させて、化合物75を得ることができる。実施例番号12段階Bに記載の条件または当業者に公知の条件(例えば、上記で参照したLarock, R. C.またはGreene, T. W. and Wuts, P. G. M.からの本)などの条件を用い、1段階で水系塩基条件下にトシル保護された1H-インドール-7-カルボニトリル75を脱保護して、化合物76を得ることができる。段階fにおいて、製造番号2に記載の条件または当業者に公知の条件(例えば、上記で参照したLarock, R. C.ま

30

40

50

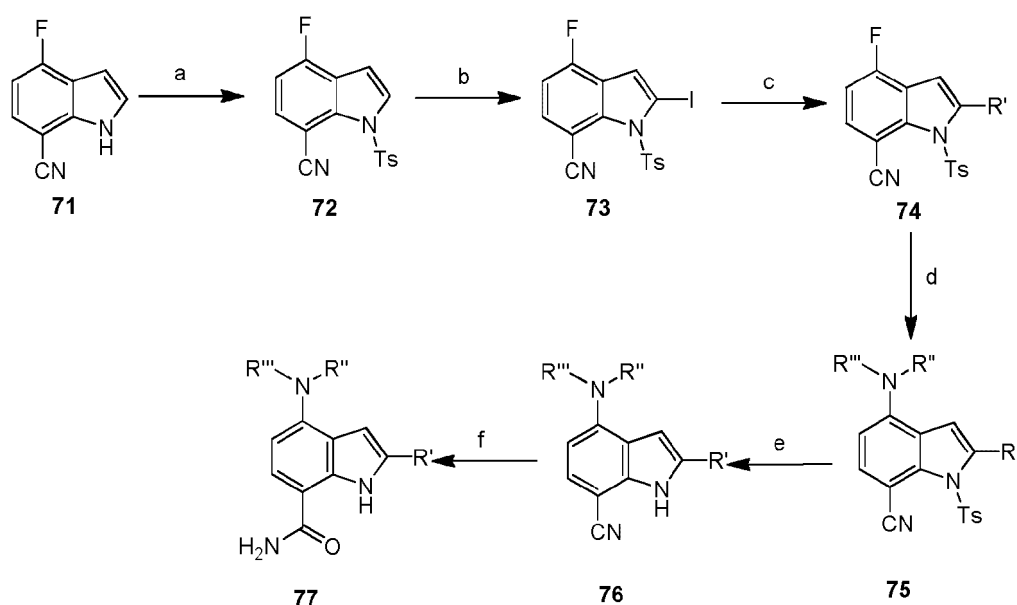
たは Greene, T. W. and Wuts, P. G. M. からの本) などの条件を用い、1H-インドール-7-カルボニトリル76を加水分解して、1級アミド77を得る。さらに、アミド類、カーバメート類、尿素類または置換されたアミン類は、1級または2級アミンを含む1H-インドール-7-カルボキサミド化合物77から製造することができる(例えば一般手順)。さらに、上記で参照の Greene, T. W. and Wuts, P. G. M. に記載の条件または一般手順における条件などの条件を用い、保護された1級もしくは2級アミンを含む1H-インドール-7-カルボキサミド化合物77の脱保護を行うことができる。例えば、保護基(例えばBoc基)を含むR' またはR'' の場合、保護基を除去して、保護されていないアミンを得ることができ(例えば一般手順G)、次に、脱保護された化合物3を上記に記載の方法に従ってさらに反応させることができる。

10

【0159】

【化15】

図式XIV



20

30

【0160】

本発明の7-クロロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-カルボキサミド87の製造方法を図式XVに示している。製造番号46段階Aまたは上記で参照の Larock, R. C. に記載のものなどの当業者に公知の標準的な条件を用い、トリフェニルホスホニウムイリドを用いて、アルデヒド78のウィティッヒ反応(段階a)を行って、 α,β -不飽和メチルエステル79を得る。製造番号46段階Bに示した条件などの条件を用い、段階bでスズキ反応を介して、この中間体をボロン酸エステルもしくはボロン酸と反応させる。製造番号46段階Bに示したように、中間体80を加水分解して酸を得る(段階c)。段階dにおいて、製造番号46段階DまたはWO2012/035039に記載のものなどの標準的な条件を用い、アシルクロライドのイン・サイト形成を介して、その酸をアシルアジドに変換する。次に、アシルアジド中間体について、高温下で段階eでクルチウス転位を行い、環化させて、ピリドン83を得ることができる(例えば、製造番号46段階EまたはWO2012/035039)。POCl₃で処理すると、段階fで、ピリジン-2-クロライドを形成し(例えば、製造番号46段階FまたはWO2012/035039)、それを次に、製造番号46段階Gに示したように、段階gにおいてNCSで処理して、4-プロモ-7-クロロチアゾロ[5,4-c]ピリジン中間体85を得ることができる。Pd触媒シアン化反応を介して、85におけるプロモ基のシアノ官能基への変換を行い、次に製造番号46段階Hに示した方法に従ってシアノ基の加水分解によって7-クロロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-カルボキサミドを得る。段階jにお

40

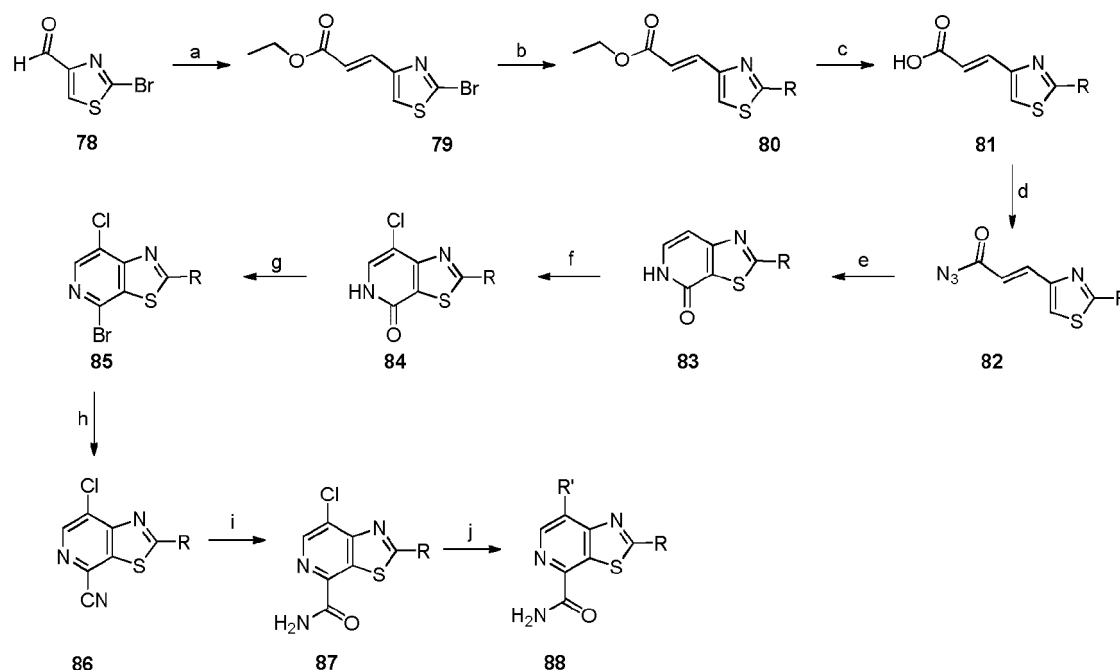
50

いて、チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-カルボキサミド87について、一般手順A、TおよびUによって記載のようなスズキ、ブッフバルトもしくはネギシカップリング条件など(これらに限定されるものではない)の当業者に公知の各種反応(例えば、上記で参照のLarock, R. C.)を行って、チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-カルボキサミド88を得ることができる。

【0161】

【化16】

図式XV



10

20

【0162】

図式VII Iに示した経路に対する1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキサミド39製造の第2の別法を図式XVIに示しており、その方法においては、一般手順AHに示したような当業者に公知の標準的な条件を用いて、段階aで最初にトシル化して、市販のメチル1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキシレート89から1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキサミド39を製造することもできる。次に、一般手順ACに記載の条件などの条件を用いてトシル化中間体90を酸化して(段階b)、N-オキサイド中間体91を得る。段階cでは、取得物を製造番号45段階Cに示した方法に従ってハロゲン化し、次に一般手順Xに記載の条件などの条件を用い、塩基を用いる加水分解およびエステルの酸への加水分解の両方を行う。次に、その酸について、段階eで、一般手順Dに示した標準的なアミンカップリング反応を行うことで、アミドを得ることができる。ピロロ[3,2-c]ピリジン94について、一般手順A、TおよびUによって記載のスズキ、ブッフバルトもしくはネギシカップリング条件など(これらに限定されるものではない)の当業者に公知の各種反応(例えば、上記で参照のLarock, R. C.)を行うことで、化合物39を得ることができる。所望に応じて、当業者に公知の反応を用いて(例えば、上記で参照のLarock, R. C.)、ピロロ[3,2-c]ピリジン39におけるR基のさらなる官能化を行うことができる。例えば、一般手順Lに記載の水素化条件などの条件を用い、二重結合を含むピロロ[3,2-c]ピリジン39を還元して飽和系とすることができる。エーテルは、一般手順Qに記載の条件などの条件を用い、アルコールを含むインドール39から製造することができる。さらに、アミド類、尿素類、スルホンアミド類、アリアルアミン類、ヘテロアリアルアミン類またはスルホニル尿素類は、1級または2級アミンを含むインドール39から製

30

40

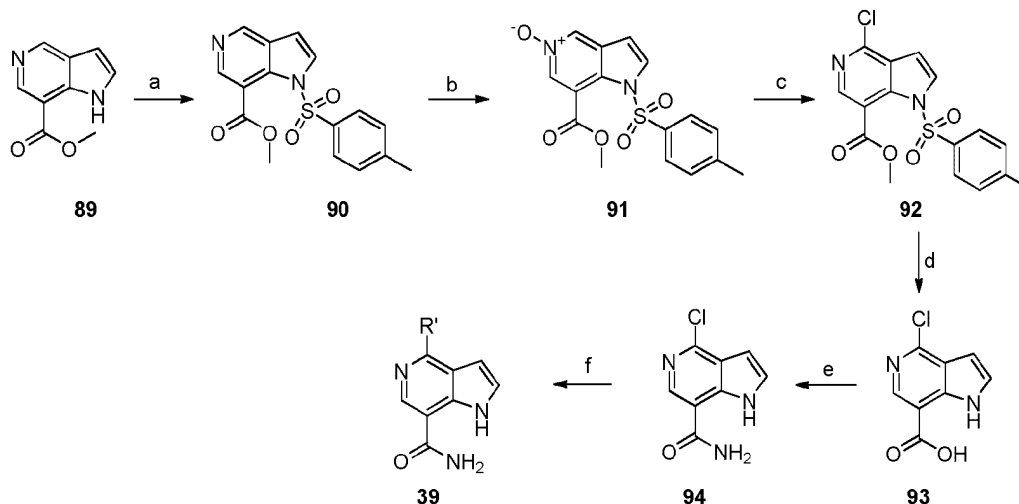
50

造することができる（例えば一般手順D、E、I、HおよびJ）。さらに、上記で参照の Greene, T. W. and Wuts, P. G. M.に記載の条件または一般手順G、MもしくはNにおける条件などの条件を用いて、R における保護基を含むインドール39の脱保護を行うことができる。例えば、TBDMS保護されたアルコールを含むR の場合、保護基を除去して保護されていないアルコールを得ることができ（例えば一般手順M）、次に、脱保護された化合物39を上記で記載のようにさらに反応させることができる。

【0163】

【化17】

図式XVI



【0164】

1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキサミド39の製造についての図式VIIおよびXVIに示した経路に対する第3の別法を図式XVIIに示してある。段階aにおいて、ジメチル(4-メトキシフェニル)メタンアミンを3-オキソペンタンジオエートで処理して、中間体96を得て、それは単離されない。段階bにおいて、製造番号37段階AまたはWO2005121140に示された条件を用い、クロロアセトアルデヒドによる処理を介してそれをイン・サイトで環化させる。段階cで、当業者に公知の方法（例えば製造番号37、段階B、またはWO2005121140）を用いて、97の酸性水素の脱プロトン化およびギ酸メチルとの反応を行って、中間体98を得る。段階dにおいて、製造番号37、段階CまたはWO2005121140に示された条件を用いて、中間体98の環化を行って、ピリジノン中間体99を得る。次に、段階eで、公知の条件（例えば製造番号37段階DまたはWO2005121140）を用い、ピリジノン中間体99の芳香族化およびハロゲン化を行って、ピロロ[3,2-c]ピリジン100を得る。一般手順Cに記載の条件などの標準的な条件を用い、100におけるエステル官能基の加水分解によって、酸93（段階f）を得る。次に、その酸について、一般手順Dに示したアミンカップリング反応を行って、段階eでアミドを得ることができる。ピロロ[3,2-c]ピリジン94について、一般手順A、TおよびUによって記載のスズキ、ブッフバルトもしくはネギシカップリング条件など（これらに限定されるものではない）の当業者に公知の各種反応（例えば、上記で参照のLarock, R. C.）を行って、化合物39を得ることができる。所望に応じて、当業者に公知の反応（例えば、上記で参照のLarock, R. C.）を用い、ピロロ[3,2-c]ピリジン39におけるR 基のさらなる官能化を行うことができる。例えば、一般手順Lに記載の水素化条件などの条件を用い、二重結合を含むピロロ[3,2-c]ピリジン39を還元して飽和系とすることができる。エーテルは、一般手順Qに記載の条件などの条件を用いて、アルコールを含むインドール39から製造することができる。さらに、アミド類、尿素類、スルホンアミド類、アリーールアミン類、ヘテロアリーールアミン類またはスルホニル尿素類

10

20

30

40

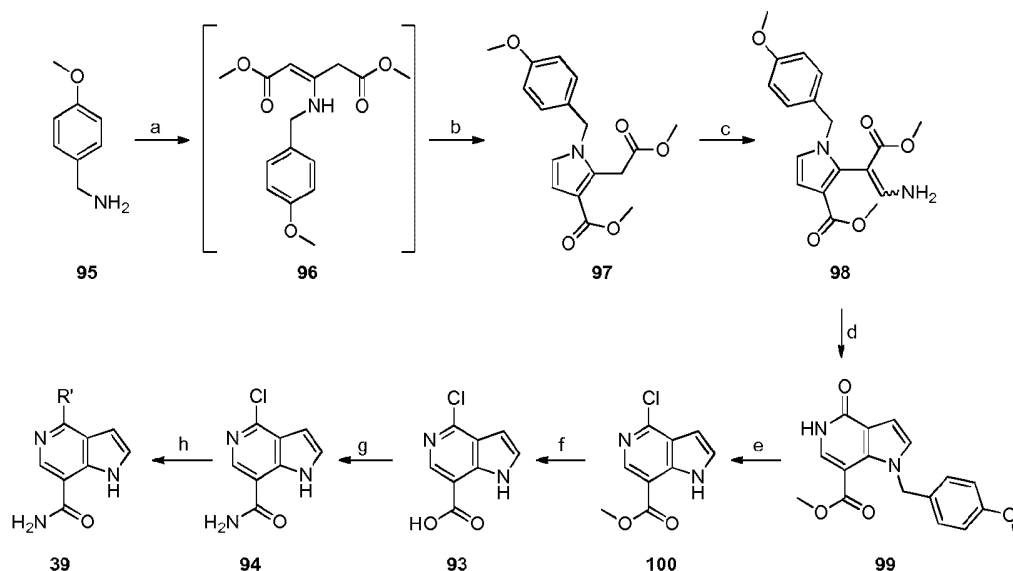
50

は、1級もしくは2級アミンを含むインドール39から製造することができる(例えば一般手順D、E、I、HおよびJ)。さらに、上記で参照のGreene, T. W. and Wuts, P. G. M.に記載の条件または一般手順G、MもしくはNにおける条件などの条件を用い、Rにおける保護基を含むインドール39の脱保護を行うことができる。例えば、TBDMs保護されたアルコールを含むRの場合、保護基を除去して保護されていないアルコールを得ることができ(例えば一般手順M)、次に、脱保護された化合物39を上記のようにさらに反応させることができる。

【0165】

【化18】

図式XVII



【0166】

本発明の1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-カルボキサミド44の別途製造方法を図式XVIIIIに示してある。当業者に公知の方法(例えば一般手順AC)を用い、4-プロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン101を酸化してN-オキサイド中間体とする。一般手順ADに示した条件などの条件を用い、段階bにおけるN-オキサイド102のシアノ化を行って、カルボニトリル103を得る。カルボニトリル103について、一般手順A、TおよびUによって記載のスズキ、ブッフバルトもしくはネグシカップリング条件など(これらに限定されるものではない)の当業者に公知の各種反応(例えば、上記で参照のLarock, R. C.)を行って、ピロロ[2,3-c]ピリジン106を得ることができる。次に、標準的な条件(例えば一般手順O)を用い、段階fでピロロ[2,3-c]ピリジン106の加水分解を行って、化合物44を得る。あるいは、最初に、カルボニトリル103について、段階cに示したように加水分解を行って、公知の条件(例えば一般手順O)に従った場合にアミド104を得ることができる。次に、アミド104について、一般手順A、TおよびUによって記載のスズキ、ブッフバルトもしくはネグシカップリング条件など(これらに限定されるものではない)の当業者に公知の各種反応(例えば、上記で参照のLarock, R. C.)を行って、化合物44を得ることができる。所望に応じて、当業者に公知の反応(例えば、上記で参照のLarock, R. C.)を用い、ピロロ[2,3-c]ピリジン44におけるR基のさらなる官能化を行うことができる。例えば、一般手順Lに記載の水素化条件などの条件を用い、二重結合を含むピロロ[2,3-c]ピリジン44を還元して、飽和系とすることができる。エーテルは、一般手順Qに記載の条件などの条件を用い、アルコールを含むピロロ[2,3-c]ピリジン44から製造することができる。さらに、アミド類、尿素類、スルホンアミド類、アリールアミン類、ヘテロアリールアミン類またはスルホニル尿素

10

20

30

40

50

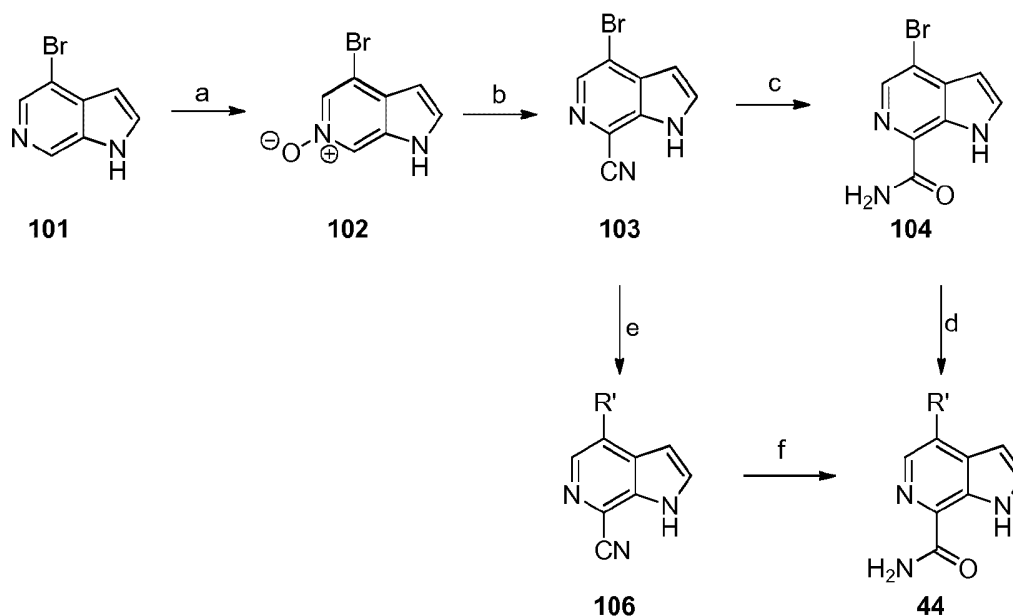
類は、1級もしくは2級アミンを含むピロロ[2,3-c]ピリジン44から製造することができる(例えば一般手順D、E、I、HおよびJ)。さらに、上記で参照のGreene, T. W. and Wuts, P. G. M.に記載の条件または一般手順G、MもしくはNにおける条件などの条件を用い、Rにおいて保護基を含むピロロ[2,3-c]ピリジン44の脱保護を行うことができる。例えば、TBDMSP保護アルコールを含むRの場合、保護基を除去して保護されていないアルコールを得ることができる(例えば一般手順M)、次に、脱保護された化合物44を上記のようにさらに反応させることができる。

【0167】

【化19】

10

図式XVIII



20

【0168】

所望に応じて、キラル分取HPLC、キラルSFCまたはジアステレオマー塩の結晶化などの当業者に公知の方法を用い、図式IからXVII Iにおけるいずれかのキラル化合物のキラル分離を行うことができる。

【0169】

一般手順および実施例

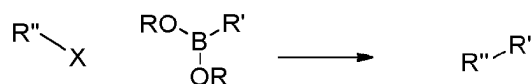
本願に開示の大半の化合物を構築するのに用いられた一般合成図式を、下記にて図式1から34で説明する。これらの図式は説明のみを目的として提供されるものであって、本発明の範囲を限定すると解釈すべきではない。

【0170】

図式1. アリールまたはヘテロアリールハライドのアリールまたはヘテロアリールボロン酸またはボロン酸エステルとのスズキ反応(一般手順A)

【0171】

【化20】



【0172】

図式2. アリールハライドのアミンとの求核置換(一般手順B)

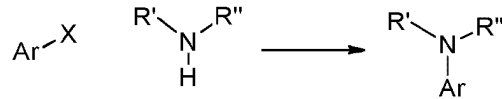
【0173】

30

40

50

【化 2 1】

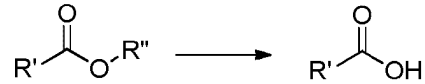


【0 1 7 4】

図式 3 . エステルのカルボン酸への加水分解 (一般手順 C)

【0 1 7 5】

【化 2 2】



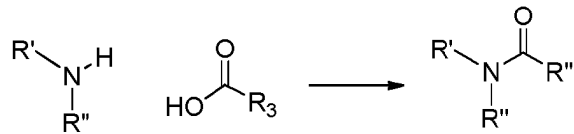
10

【0 1 7 6】

図式 4 . アミンおよびカルボン酸からのアミドの形成 (一般手順 D)

【0 1 7 7】

【化 2 3】



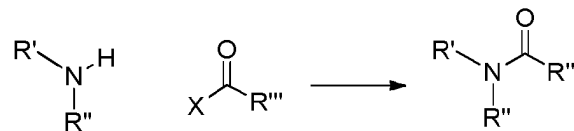
20

【0 1 7 8】

図式 5 . アミンおよび酸ハライドもしくは無水物からのアミドの形成 (一般手順 E)

【0 1 7 9】

【化 2 4】

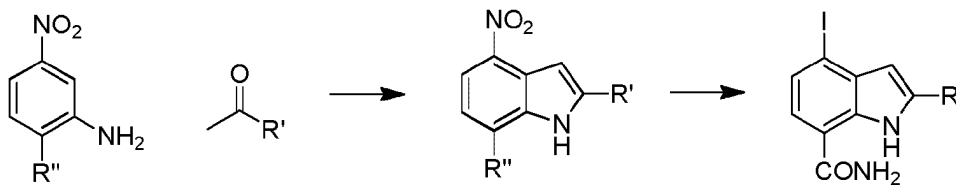


【0 1 8 0】

図式 6 . 4 - ヨードインドール - 7 - カルボキサミドの形成 (一般手順 F)

【0 1 8 1】

【化 2 5】



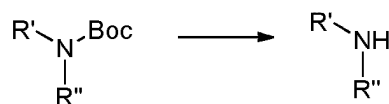
30

【0 1 8 2】

図式 7 . Boc 保護アミンの酸性開裂 (一般手順 G)

【0 1 8 3】

【化 2 6】



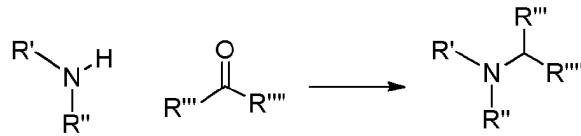
【0 1 8 4】

図式 8 . アルデヒドまたはケトンの 1 級もしくは 2 級アミンによる還元的アミノ化 (一般手順 H)

50

【 0 1 8 5 】

【 化 2 7 】



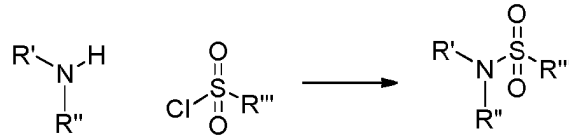
【 0 1 8 6 】

図式 9 . アミンおよびスルホニルクロライドからのスルホンアミドの形成 (一般手順 I)

【 0 1 8 7 】

10

【 化 2 8 】

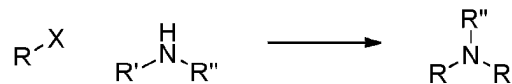


【 0 1 8 8 】

図式 10 . アルキルハライドのアミン求核剤による置換 (一般手順 J)

【 0 1 8 9 】

【 化 2 9 】



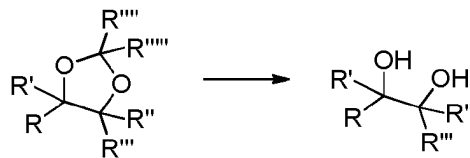
20

【 0 1 9 0 】

図式 11 . アセトニドの加水分解 (一般手順 K)

【 0 1 9 1 】

【 化 3 0 】



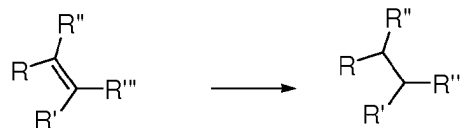
30

【 0 1 9 2 】

図式 12 . アルケンの水素化 (一般手順 L)

【 0 1 9 3 】

【 化 3 1 】



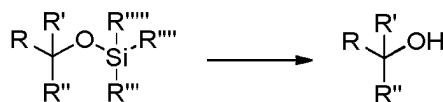
40

【 0 1 9 4 】

図式 13 . O - シリルエーテルからのシリル基の除去 (一般手順 M)

【 0 1 9 5 】

【 化 3 2 】



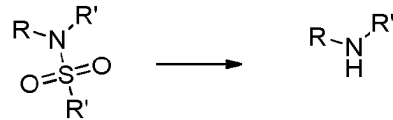
【 0 1 9 6 】

図式 14 . スルホンアミドの加水分解 (一般手順 N)

【 0 1 9 7 】

50

【化33】

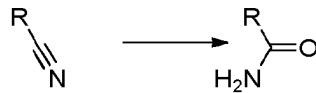


【0198】

図式15. ニトリルの1級アミドへの加水分解(一般手順O)

【0199】

【化34】



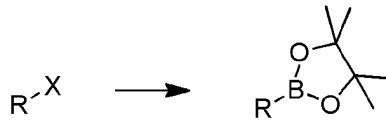
10

【0200】

図式16. アリールハライドまたはヘテロアリールハライドからボロン酸エステル形成(一般手順P)

【0201】

【化35】



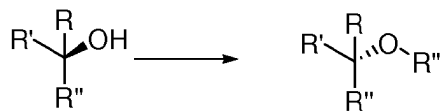
20

【0202】

図式17. アルコールのミツノブ反応(一般手順Q)

【0203】

【化36】



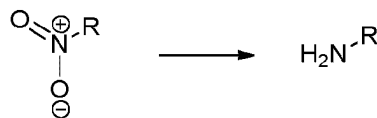
30

【0204】

図式18. Feを用いるニトロ基のアミンへの還元(一般手順R)

【0205】

【化37】

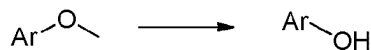


【0206】

図式19. アリールメチルエーテルの脱メチル化(一般手順S)

【0207】

【化38】



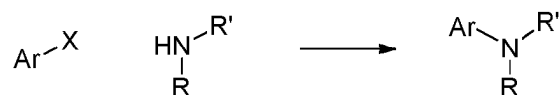
40

【0208】

図式20. アリールハライドまたはヘテロアリールハライドのアミンとのブッフバルト反応(一般手順T)

【0209】

【化 3 9】

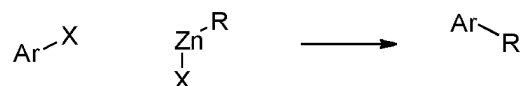


【0 2 1 0】

図式 2 1 . アリールハライドまたはヘテロアリールハライドの有機亜鉛とのネギシ交差カップリング反応 (一般手順 U)

【0 2 1 1】

【化 4 0】



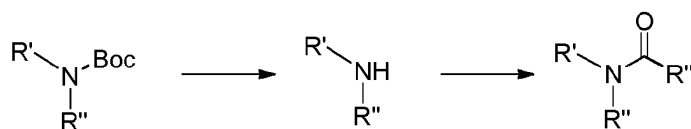
10

【0 2 1 2】

図式 2 2 . Boc 保護アミンおよびカルボン酸からのアミドの形成 (一般手順 V)

【0 2 1 3】

【化 4 1】



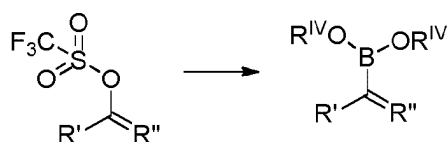
20

【0 2 1 4】

図式 2 3 . ビニルトリフレートの変換によるビニルボロン酸エステルまたはボロン酸への変換 (一般手順 W)

【0 2 1 5】

【化 4 2】



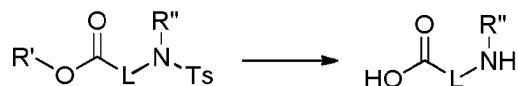
30

【0 2 1 6】

図式 2 4 . 塩基性条件下でのエステルのカルボン酸への加水分解および N - トシル保護ヘテロアリール環からのトシル基の除去 (一般手順 X)

【0 2 1 7】

【化 4 3】



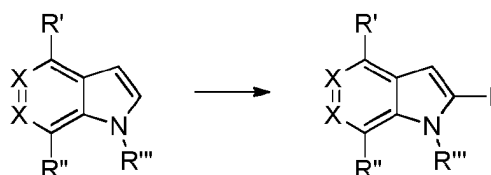
【0 2 1 8】

図式 2 5 . 1 H - インドールまたは 1 H - アザインドール環のヨウ素化による 2 - ヨード - 1 H - インドールまたは 2 - ヨード - 1 H - アザインドール環の取得 (一般手順 Y)

40

【0 2 1 9】

【化 4 4】



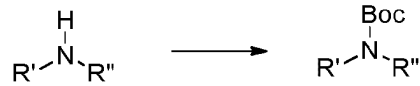
【0 2 2 0】

50

図式 26 . N - B o c 保護アミンの形成 (一般手順 Z)

【 0 2 2 1 】

【 化 4 5 】

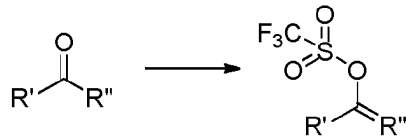


【 0 2 2 2 】

図式 27 . ケトンのビニルトリフレートへの変換 (一般手順 A A)

【 0 2 2 3 】

【 化 4 6 】



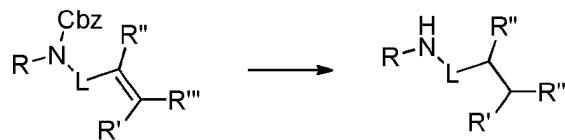
10

【 0 2 2 4 】

図式 28 . 二重結合の還元および C B Z 保護アミンからの C B Z 基の除去 (一般手順 A B)

【 0 2 2 5 】

【 化 4 7 】



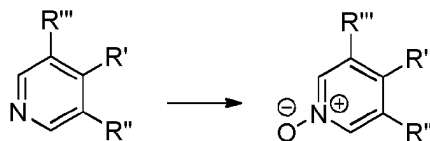
20

【 0 2 2 6 】

図式 29 . N 含有ヘテロ芳香環の N - 酸化 (一般手順 A C)

【 0 2 2 7 】

【 化 4 8 】



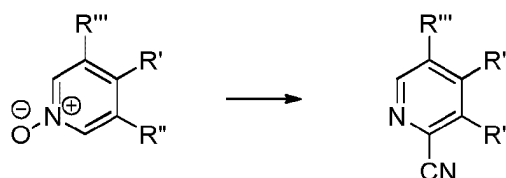
30

【 0 2 2 8 】

図式 30 . N - オキサイド含有ヘテロアリアル環の環化 (一般手順 A D)

【 0 2 2 9 】

【 化 4 9 】



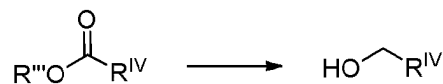
40

【 0 2 3 0 】

図式 31 . エステルの還元によるアルコールの形成 (一般手順 A E)

【 0 2 3 1 】

【 化 5 0 】



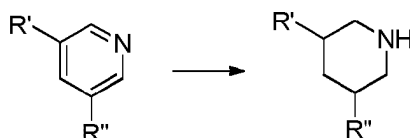
【 0 2 3 2 】

図式 32 . ピリジン環のピペリジン環への還元 (一般手順 A F)

50

【 0 2 3 3 】

【 化 5 1 】

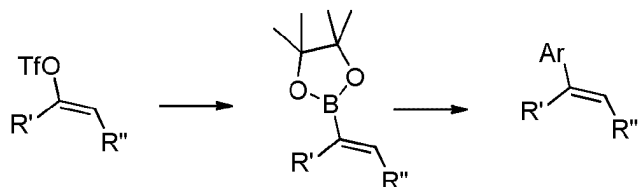


【 0 2 3 4 】

図式 3 3 . ビニルトリフレートのホウ素化およびイン・サイトで形成されたボロン酸エステルのアリールハライドとのスズキ反応 (一般手順 A G)

【 0 2 3 5 】

【 化 5 2 】

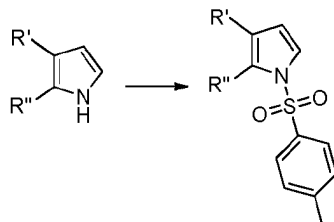


【 0 2 3 6 】

図式 3 4 . N - トシル保護ヘテロ芳香環の形成 (一般手順 A H)

【 0 2 3 7 】

【 化 5 3 】



【 0 2 3 8 】

一般手順のリスト

一般手順 A : アリールまたはヘテロアリールハライドのアリールまたはヘテロアリールボロン酸またはボロン酸エステルとのスズキ反応

一般手順 B : アリールハライドのアミンとの求核置換

一般手順 C : エステルのカルボン酸への加水分解

一般手順 D : アミンおよびカルボン酸からのアミドの形成

一般手順 E : アミンおよび酸ハライドもしくは無水物からのアミドの形成

一般手順 F : 4 - ヨードインドール - 7 - カルボキサミドの形成

一般手順 G : Boc 保護アミンの酸性開裂

一般手順 H : アルデヒドまたはケトンの 1 級もしくは 2 級アミンによる還元的アミノ化

一般手順 I : アミンおよびスルホンクロライドからのスルホンアミドの形成

一般手順 J : アルキルハライドのアミン求核剤による置換

一般手順 K : アセトニドの加水分解

一般手順 L : アルケンの水素化

一般手順 M : O - シリルエーテルからのシリル基の除去

一般手順 N : スルホンアミドの加水分解

一般手順 O : ニトリルの 1 級アミドへの加水分解

一般手順 P : アリールハライドまたはヘテロアリールハライドからボロン酸エステルの形成

一般手順 Q : アルコールの Mitsunobu 反応

一般手順 R : Fe を用いるニトロ基のアミンへの還元

10

20

30

40

50

- 一般手順 S : アリールメチルエーテルの脱メチル化
- 一般手順 T : アリールハライドまたはヘテロアリールハライドのアミンとのブッフバルト反応
- 一般手順 U : アリールハライドまたはヘテロアリールハライドの有機亜鉛とのネギシ交差カップリング反応
- 一般手順 V : B o c 保護アミンおよびカルボン酸からのアミドの形成
- 一般手順 W : ビニルトリフレートの変換
- 一般手順 X : 塩基性条件下でのエステルの変換
- 一般手順 Y : 1 H - インドールまたは 1 H - アザインドール環のヨウ素化による 2 - ヨード - 1 H - インドールまたは 2 - ヨード - 1 H - アザインドール環の取得
- 一般手順 Z : N - B o c 保護アミンの形成
- 一般手順 A A : ケトンの変換
- 一般手順 A B : 二重結合の還元および C B Z 保護アミンからの C B Z 基の除去
- 一般手順 A C : N 含有ヘテロ芳香環の N - 酸化
- 一般手順 A D : N - オキサイド含有ヘテロアリール環の環化
- 一般手順 A E : エステルの還元によるアルコールの形成
- 一般手順 A F : ピリジン環のピペリジン環への還元
- 一般手順 A G : ビニルトリフレートの変換および新たに形成されたボロン酸エステルのアリールハライドとのスズキ反応
- 一般手順 A H : N - トシル保護ヘテロ芳香環の形成。

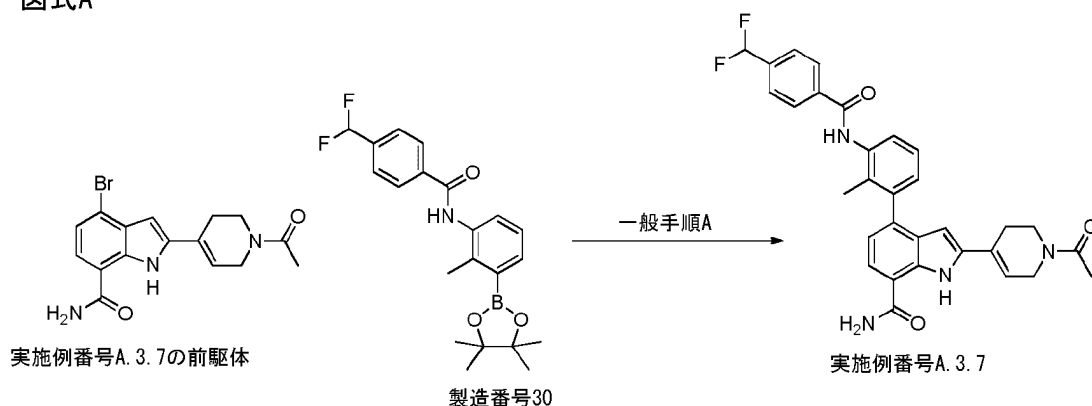
【 0 2 3 9 】

下記の実施例の順序は、それらの製造で使用される最終一般手順に従っている。いずれか新規の中間体を得るための合成経路は、適宜に追加の反応物もしくは試薬とともにその名称後に括弧内に一般手順（文字コード）を順次列記することで詳細に説明される。このプロトコルの作業例を、非限定的な例として実施例番号 A . 3 . 7 を用いて次に提供する。実施例番号 A . 3 . 7 は 2 - (1 - アセチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - (4 - (ジフルオロメチル) ベンズアミド) - 2 - メチルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミドであり、それは図式 A で表したように 4 - (ジフルオロメチル) - N - (2 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) ベンズアミドを用い、一般手順 A を用いて 2 - (1 - アセチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 - プロモ - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミドから製造したものである。

【 0 2 4 0 】

【 化 5 4 】

図式 A



【 0 2 4 1 】

実施例番号 A . 3 . 7 への前駆体である 2 - (1 - アセチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラ

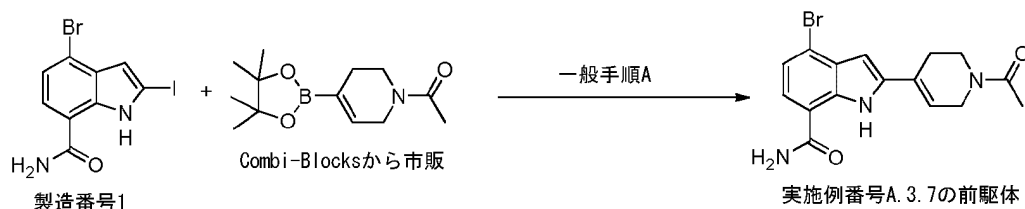
ヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 - ブロモ - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミドは、一般手順 A に示した条件に従って 4 - ブロモ - 2 - ヨード - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド (製造番号 1) を 1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル) エタノン (市販、Combi - Blocks) と反応させることで製造した (図式 B に示した方法で)。従って、実施例番号 A . 3 . 7 は、一般手順 A を用いて 4 - (ジフルオロメチル) - N - (2 - メチル - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) ベンズアミド (製造番号 29) および 2 - (1 - アセチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 - ブロモ - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミドから実施例番号 A . 3 . 7 を製造した (4 - ブロモ - 2 - ヨード - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド [製造番号 1] および 1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル) エタノン [Combi - Blocks] を用い、A を用いて製造) と記述されるものと考えられる。ある一般手順後の表では、これは、表のタイトル中の一つの反応物および生成物としての同じ列中の別の欄中のものを有することで表される。

10

【0242】

【化55】

図式B



20

【0243】

時間分解蛍光共鳴エネルギー移動 (trFRET) によって測定されるイン・ビトロ BTK キナーゼ活性

30

社内 BTK は、N 末端 his タグを有する SF9 細胞で発現され、固定化金属アフィニティクロマトグラフィーによって精製した組換えヒト触媒ドメイン (aa 393 から 659) に相当する。BTK を、反応緩衝液: 50 mM MOPS pH 6.5、10 mM $MgCl_2$ 、2 mM $MnCl_2$ 、2.5 mM DTT、0.01% BSA、0.1 mM Na_3VO_4 および 0.001 mM ATP 中にて各種阻害薬濃度で、ペプチド基質 (ピオチン - TYR1、配列: ピオチン - (Ahx) - GAEEEIYAAFFA - COOH、最終 0.2 μM) と混合した。室温で約 60 分間のインキュベーション後、EDTA (最終濃度: 100 mM) を加えることで反応停止し、検出試薬 (大体の最終濃度: 30 mM HEPES pH 7.0、0.06% BSA、0.006% Tween - 20、0.24 M KF、80 ng/mL PT66K (ユーロピウム標識抗ホスホチロシン抗体カタログ番号 61T66KLB Cisbio, Bedford, MA) および 0.6 $\mu g/mL$ SAXL (フィコリンク (Phycolink) ストレプトアビジン - アロフィコシアニンアクセプター、カタログ番号 PJ52S, Prozyme, San Leandro, CA) を加えることで現像した。現像した反応液を暗所で室温にて約 60 分間インキュベートし、次に 665 nm の励起およびモニタリング発光波長について、337 nm レーザーを用いる時間分解蛍光検出器 (Rubystar, BMG) によって読み取った。そのアッセイの線形範囲内で、665 nm で観察されるシグナルは、リン酸化生成物と直接の関係にあり、 IC_{50} 値を計算するのに用いることができる。

40

【0244】

下記の表および実施例に関して、各化合物の Btk IC_{50} は、 $A = 0.1 \mu M$ 未満

50

の IC_{50} を有する化合物、 $B = 0.1 \mu M$ から $1 \mu M$ の範囲内の IC_{50} を有する化合物、および $C = 1 \mu M$ から $10 \mu M$ の範囲内の Btk IC_{50} を有する化合物と表される。

【0245】

分析方法

分析データを、下記の手順内、一般手順の説明、または実施例の表に含めた。別段の断りがない限り、全ての 1H NMR データは Varian 400 MHz Mercury Plus, Inova または 400-MR 装置で収集し、化学シフトは百万分率 (ppm) で引用している。LC/MS および HPLC データでは、表 1 で示した小文字の方法文字を用いて、LC/MS および HPLC 条件の表について言及している。

【0246】

【表 1】

表1. LC/MSおよびHPLC方法

方法	条件	
a	LC/MS : 勾配は、5%から60%Bで1.5分、次に2.5分まで60%から95%B、そして95%Bで1.2分維持（流量1.3mL/分）とした。移動相Aは10mM NH ₄ OAcであり、移動相BはHPLC用MeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、4.6×50mm MAC-MOD Halo C18カラム（2.7μm粒子）である。検出方法は、ダイオードアレイ（DAD）および蒸発光散乱（ELSD）検出ならびに陽性/陰性エレクトロスプレーイオン化である。	10
b	LC/MS : 勾配は、30%から60%Bで1.50分、次に2.5分まで60%から95%B、95%Bで1.2分維持（流量1.3mL/分）とした。移動相Aは10mM NH ₄ OAcであり、移動相BはHPLC用MeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、4.6×50mm MAC-MOD Halo C8カラム（2.7μm粒子）である。検出方法は、ダイオードアレイ（DAD）および蒸発光散乱（ELSD）検出ならびに陽性/陰性エレクトロスプレーイオン化であった。	20
c	LC/MS : 勾配は、5%Bで0.1分、5.5%から100%Bで1分、100%Bで0.5分維持、100%から5%Bで0.3分（流量2.0mL/分）とした。移動相Aは0.1%TFA/水であり、移動相BはHPLC用MeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、55℃の温度の2.1×50mm Phenomenex Luna Combi-HTS C8（2）カラム（5μm粒子）であった。検出方法は、陽性APCIイオン化条件下のダイオードアレイ（DAD）および蒸発光散乱（ELSD）検出である。	30
d	LC/MS : 勾配は、1%から90%Bで3.4分、90%から100%Bで0.45分、100%から1%Bで0.01分、次に1%Bで0.65分維持（流量0.8mL/分）とした。移動相Aは0.0375%TFA/水であり、移動相Bは0.018%TFA/MeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、2.1×50mm Venusil XBP-C18カラム（5μm粒子）であった。検出方法は、ダイオードアレイ（DAD）および蒸発光散乱（ELSD）検出ならびに陽性/陰性エレクトロスプレ	40

	ーイオン化である。	
e	LC/MS : 勾配は、10%Bで0.1分、10%から100%Bで1.0分、100%Bで0.2分維持、100%から10%Bで0.1分（流量1.0mL/分）とした。移動相Aは0.1%TFA/水であり、移動相BはHPLC用MeOHであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、55℃の温度の2.1×30mm Waters BEH C8カラム（1.7μm粒子）であった。検出方法は、陽性APCIイオン化条件下のダイオードアレイ（DAD）および蒸発光散乱（ELSD）検出である。	10
f	LC/MS : 勾配は、5%Bで0.1分、5%から100%で2.5分B、100%Bで0.3分維持、次に100%から5%Bで0.1分（流量2.0mL/分）とした。移動相Aは0.1%TFA/水であり、移動相BはHPLC用MeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、55℃の温度の2.1mm×50mm Phenomenex Luna Comb i-HTSC8（2）カラム（5μm粒子）であった。検出方法は、陽性APCIイオン化条件下のダイオードアレイ（DAD）および蒸発光散乱（ELSD）検出である。	20
g	LC/MS : 勾配は、5%Bで0.1分、5%から100%Bで2.5分、100%Bで0.3分維持、次に100%から5%Bで0.1分（流量2.0mL/分）とした。移動相Aは0.1%TFA/水であり、移動相BはHPLC用MeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、65℃の温度の2.1×50mm Phenomenex Luna Comb i-HTSC8（2）カラム（5μm粒子）であった。検出方法は、陽性APCIイオン化条件下のダイオードアレイ（DAD）および蒸発光散乱（ELSD）検出である。	30
h	LC/MS : 勾配は、流量1.0mL/分で10%から100%MeCN（A）および10mM酢酸アンモニウム水溶液（B）を用いた（0から0.1分10%A、0.1から1.1分10%から100%A、1.1から1.3分100%A、1.3から1.4分100%から10%A）。クロマトグラフィーに使用したカラムは、55℃の温度の2.1×30mm Waters BEHC8カラム（1.7μm粒子）であった。検出方法は、陽性APCIイオン化条件下のダイオードアレイ（DAD）および蒸発光散乱（EL	40

	SD) 検出である。	
i	HPLC: 勾配は、約10分かけての5%から95%Bとした(流量25mL/分)。移動相Aは0.1%TFA/水であり、移動相BはHPLC用MeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、250×21.2mm Phenomenex Luna C18(2) 100Å AXIAカラム(10μm粒子)であった。検出方法は、波長220nmおよび254nmのUVである。	10
j	LC/MS: 勾配は、5%から100%Bで3.4分、100%Bで0.45分維持、100%から5%Bで0.01分、次に5%Bで0.65分維持とした(流量0.8mL/分)。移動相Aは10mM NH ₄ HCO ₃ であり、移動相BはHPLC用MeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、2.1×50mm Xbridge Shield RPC18カラム(5μm粒子)である。検出方法は、ダイオードアレイ(DAD)および蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに陽性/陰性エレクトロスプレーイオン化である。	20
k	LC/MS: 勾配は、0%から60%Bで2.1分、次に60%から100%Bで2.5分、最後に0.02分以内に0%Bに変えて、その条件下で0.5分(流量1mL/分)とした。移動相Aは、0.0375%TFA含有H ₂ Oであり、移動相Bは0.018%TFA含有MeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、である。2.1×30mm Halo C18カラム(2.7μm粒子)。検出方法は、ダイオードアレイ(DAD)および蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに陽性/陰性エレクトロスプレーイオン化)である。	30
l	LC/MS: 勾配は、10%から90%Bで1.15分、90%Bで0.4分維持、90%から10%Bで0.01分、次に10%Bで0.54分維持とした(流量1mL/分)。移動相Aは0.0375%TFA/水であり、移動相Bは0.018%TFA/MeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、2.1×30mm Halo C18カラム(2.7μm粒子)である。検出方法は、ダイオードアレイ(DAD)および陽性/陰性エレクトロスプレーイオン化である。	40
m	LC/MS: 勾配は、10%から80%Bで2.0分、次に80%から80%	

	<p>Bで0.48分、最後に0.02分以内に10%Bに変え、この条件下で0.5分（流量1.0mL/分）とした。移動相Aは、0.0375%TFA含有H₂Oであり、移動相Bは0.018%TFA含有MeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、2.1×30mm Halo C18カラム（2.7μm粒子）である。検出方法は、ダイオードアレイ（DAD）および陽性/陰性エレクトロスプレーイオン化である。</p>	
n	<p>HPLC：勾配は、25分かけて0%から30%B（流量80mL/分）とした。移動相Aは0.09%TFA/水であり、移動相BはMeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、50×250mm Luna（2）C18カラム（10μm粒子）であった。検出方法はUVである。</p>	10
o	<p>LC/MS：勾配は、10%から100%Bで3.4分、100%Bで0.45分維持、100%から10%Bで0.01分、次に10%Bで0.65分維持（流量0.8mL/分）とした。移動相Aは0.0375%TFA/水であり、移動相Bは0.018%TFA/MeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、2.1×50mm Venusil XBP-C18カラム（5μm粒子）であった。検出方法は、ダイオードアレイ（DAD）および蒸発光散乱（ELSD）検出ならびに陽性/陰性エレクトロスプレーイオン化である。</p>	20
p	<p>LC/MS：勾配は、5%から100%Bで3.4分、100%Bで0.45分維持、100%から5%Bで0.01分、次に5%Bで0.65分維持（流量0.8mL/分）とした。移動相Aは10mM NH₄HCO₃であり、移動相BはHPLC用MeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、2.1×50mm Xbridge Shield RPC18カラム（5μm粒子）であった。検出方法は、ダイオードアレイ（DAD）および蒸発光散乱（ELSD）検出ならびに陽性/陰性エレクトロスプレーイオン化である。</p>	30
q	<p>HPLC：勾配は、21%Bで1分維持、次に7分かけて21%から51%B、51%で4分維持（流量25.0mL/分）とした。移動相Aは0.075%TFA/水であり、移動相Bは0.075%TFA/MeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、30×100mm Luna</p>	40

	C18カラム (5 μ m粒子)であった。検出方法は、波長220nmおよび254nmのUVである。	
r	HPLC: 勾配は、25%Bで2分維持、次に12分かけて25%から55%B (流量25.0mL/分)とした。移動相Aは0.075%TFA/水であり、移動相Bは0.075%TFA/MeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、30 \times 100mm Luna C18カラム (5 μ m粒子)であった。検出方法は波長220nmおよび254nmのUVである。	10
s	HPLC: 勾配は、20分かけて10%から38%B (流量80mL/分)とした。移動相Aは0.09%TFA/水であり、移動相BはMeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、50 \times 250mm Luna (2) C18カラム (10 μ m粒子)であった。検出方法はUVである。	
t	HPLC: 勾配は、5%Bで1分維持、次に12分かけて5%から35%B (流量25.0mL/分)とした。移動相Aは0.075%TFA/水であり、移動相BはMeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、30 \times 100mm Luna C18カラム (5 μ m粒子)であった。検出方法は波長220nmおよび254nmのUVである。	20
u	HPLC: 勾配は、8分かけて7%から37%B、37%Bで2分維持 (流量25.0mL/分)とした。移動相Aは0.04%NH ₃ ·H ₂ O/水であり、移動相BはMeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、25 \times 150mm Waters Xbridgeカラム (5 μ m粒子)であった。検出方法は、波長220nmおよび254nmのUVである。	30
v	LC/MS: 勾配は、0%から80%Bで3.4分、80%から100%Bで0.45分、100%から0%Bで0.01分、次に0%Bで0.65分維持 (流量0.8mL/分)とした。移動相Aは0.0375%TFA/水であり、移動相Bは0.018%TFA/MeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、2.1 \times 50mm Venusil XBP-C18カラム (5 μ m粒子)であった。検出方法は、ダイオードアレイ (DAD) および蒸発光散乱 (ELSD) 検出ならびに陽性/陰性エレクトロスプレーイオン化である。	40
w	HPLC: 勾配は、18%Bで1分維持、次に12分かけて18%から48	

	%B (流量 25.0 mL/分) とした。移動相 A は 0.075% TFA/水であり、移動相 B は MeCN であった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、30×100mm Luna C18 カラム (5 μm 粒子) であった。検出方法は波長 220 nm および 254 nm の UV である。	
x	HPLC : 勾配は、23%B で 1 分維持、次に 12 分かけて 23% から 53%B (流量 25.0 mL/分) とした。移動相 A は 0.075% TFA/水であり、移動相 B は MeCN であった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、30×100mm Luna C18 カラム (5 μm 粒子) であった。検出方法は、波長 220 nm および 254 nm の UV である。	10
y	HPLC : 勾配は、20%B で 1 分維持、次に 12 分かけて 20% から 35%B (流量 25.0 mL/分) とした。移動相 A は 0.075% TFA/水であり、移動相 B は MeCN であった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、30×100mm Luna C18 カラム (5 μm 粒子) であった。検出方法は波長 220 nm および 254 nm の UV である。	20
z	HPLC : 勾配は、15%B で 1 分維持、次に 12 分かけて 15% から 45%B (流量 25.0 mL/分) とした。移動相 A は 0.075% TFA/水であり、移動相 B は MeCN であった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、30×100mm Luna C18 カラム (5 μm 粒子) であった。検出方法は、波長 220 nm および 254 nm の UV である。	
aa	HPLC : 勾配は、5%B で 0.2 分維持、1.7 分かけて 5% から 95%B、95%B で 1.3 分維持 (流量 2.5 mL/分) とした。移動相 A は 0.01% TFA/水であり、移動相 B は 0.01% TFA/MeCN であった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、50°C の温度の 4.6×50mm SunFire C18 カラム (3.5 μm 粒子) であった。検出方法は UV である。	30
ab	HPLC : 勾配は、5%B で 0.2 分維持、1.7 分かけて 5% から 95%B、95%B で 1.4 分維持 (流量 2.1 mL/分) とした。移動相 A は 0.01% TFA/水であり、移動相 B は 0.01% TFA/MeCN であった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、50°C の温度の 4.6×50mm XBridge C18 カラム (3.5 μm 粒子) であった。検出方法は UV である。	40

a c	H P L C : 勾配は、5 % B で 0 . 2 分 維 持、1 . 7 分 か け て 5 % か ら 9 5 % B、9 5 % B で 1 . 4 分 維 持 (流 量 2 . 1 m L / 分) と し た。移 動 相 A は 1 0 m M N H ₄ H C O ₃ で あ り、移 動 相 B は M e C N で あ っ た。ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に 使 用 し た カ ラ ム は、5 0 ° C の 4 . 6 × 5 0 m m X B r i d g e C 1 8 カ ラ ム (3 . 5 μ m 粒 子) で あ っ た。検 出 方 法 は U V で あ る。	
a d	H P L C : 勾 配 は、2 3 分 か け て 3 7 % か ら 6 7 % B (流 量 8 0 m L / 分) と し た。移 動 相 A は 0 . 0 4 % N H ₃ · H ₂ O / 水 で あ り、移 動 相 B は M e C N で あ っ た。ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に 使 用 し た カ ラ ム は、5 0 × 3 0 0 m m G e m i n i カ ラ ム (1 0 μ m 粒 子) で あ っ た。検 出 方 法 は、波 長 2 2 0 n m お よ び 2 5 4 n m の U V で あ る。	10
a e	L C / M S : 勾 配 は、1 0 % B で 0 . 1 分、1 0 % か ら 1 0 0 % B で 1 . 0 分、1 0 0 % B で 0 . 2 分 維 持、次 に 1 0 0 % か ら 1 0 % B で 0 . 1 分 (流 量 1 . 0 m L / 分) と し た。移 動 相 A は 0 . 1 % T F A / 水 で あ り、移 動 相 B は H P L C 用 M e C N で あ っ た。ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に 使 用 し た カ ラ ム は、5 5 ° C の 温 度 の 2 . 1 × 3 0 m m W a t e r s B E H C 8 カ ラ ム (1 . 7 μ m 粒 子) で あ っ た。検 出 方 法 は、陽 性 A P C I イ オ ン 化 条 件 下 の ダ イ オ ー ド ア レ イ (D A D) お よ び 蒸 発 光 散 乱 (E L S D) 検 出 で あ る。	20
a f	H P L C : 勾 配 は、1 0 % B で 0 . 5 分 維 持、6 . 5 分 か け て 2 0 % か ら 1 0 0 % B、9 5 % B で 3 分、次 に 2 分 か け て 9 5 % か ら 1 0 % B (流 量 5 0 . 0 m L / 分) と し た。移 動 相 A は 0 . 1 % T F A / 水 で あ り、移 動 相 B は H P L C 用 M e C N で あ っ た。ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に 使 用 し た カ ラ ム は、3 0 × 7 5 m m P h e n o m e n e x L u n a C 8 (2) 1 0 0 Å A X I A カ ラ ム (5 μ m 粒 子) で あ っ た。検 出 方 法 は、W a t e r s 9 9 6 ダ イ オ ー ド ア レ イ 検 出 器 お よ び A i l t e c h V a r e x I I I 蒸 発 光 散 乱 検 出 器 で あ っ た。	30
a g	H P L C : 勾 配 は、1 0 % B で 0 . 5 分 維 持、6 . 5 分 か け て 4 0 % か ら 7 5 % B、9 5 % B で 3 分、次 に 2 分 か け て 9 5 % か ら 1 0 % B (流 量 5 0 . 0 m L / 分) と し た。移 動 相 A は 0 . 1 % T F A / 水 で あ り、移 動 相 B は H P L C 用 M e C N で あ っ た。ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に 使 用 し た カ ラ ム は、3 0 × 7 5 m m P h e n o m e n e x L u n a C 8 (2) 1 0 0 Å A X I A カ ラ ム (5 μ m 粒 子) で あ っ た。検 出 方 法 は、W a t e r s 9 9 6 ダ イ	40

	オードアレイ検出器およびAlltech Varex III蒸発光散乱検出器であった。	
a h	装置：Gilson 281半分取HPLCシステム 移動相：A：TFA 15mL/H ₂ O 20L；B：MeCN カラム：Luna 100×30.0mm、5μ；流量：25mL/分； モニター波長：220&254nm 勾配：最初に21%Bで1分維持、21%から51%Bの勾配で12分	10
a i	装置：Shimadzu LC-20AP分取HPLC カラム：Synergi Max-RPC18250×80mm（内径）10μ 移動相：A：H ₂ O（0.09%TFA）およびB：CH ₃ CN 勾配：25分で15%から43%B 流量：40mL/分 注入量：50mg/注入	20
a j	装置：Gilson 281半分取HPLCシステム 移動相：A：TFA/H ₂ O=0.075体積%；B：MeCN カラム：Luna C18 100×30.0mm、5μ 流量：25mL/分 モニター波長：220&254nm 勾配： 時間 B% 0.00 10 12.0 40 14.0 40 14.2 100 16.2 100 16.4 10 18.0 10	30 40
a k	装置：Gilson 281半分取HPLCシステム 移動相：A：TFA/H ₂ O=0.075体積%；B：MeCN カラム：Luna C18 200×21.2mm、5μ	

	<p>流量：25mL/分</p> <p>モニター波長：220&254nm</p> <p>勾配：</p> <table> <thead> <tr> <th>時間</th> <th>B%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.00</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>12.0</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>14.0</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>14.2</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>16.2</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>16.4</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>18.0</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>	時間	B%	0.00	1	12.0	8	14.0	8	14.2	100	16.2	100	16.4	1	18.0	1	10
時間	B%																	
0.00	1																	
12.0	8																	
14.0	8																	
14.2	100																	
16.2	100																	
16.4	1																	
18.0	1																	
a l	<p>装置：Gilson 281半分取HPLCシステム</p> <p>移動相：A：TFA 15mL/H₂O 20L；B：MeCN</p> <p>カラム：Luna 100×30.0mm、5μ</p> <p>流量：25mL/分</p> <p>モニター波長：220&254nm</p> <p>勾配：最初に8%Bで1分維持、12分で8%から38%Bの勾配</p>	20																
a m	<p>装置：Gilson 281半分取HPLCシステム</p> <p>移動相：A：TFA/H₂O=0.075体積%；B：MeCN</p> <p>カラム：Luna C18 100×30.0mm、5μ</p> <p>流量：25mL/分</p> <p>モニター波長：220&254nm</p> <p>勾配：</p> <table> <thead> <tr> <th>時間</th> <th>B%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.00</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>8.00</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>12.0</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>12.1</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>13.6</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>13.7</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>14.7</td> <td>18</td> </tr> </tbody> </table>	時間	B%	0.00	18	8.00	48	12.0	48	12.1	100	13.6	100	13.7	18	14.7	18	30 40
時間	B%																	
0.00	18																	
8.00	48																	
12.0	48																	
12.1	100																	
13.6	100																	
13.7	18																	
14.7	18																	

a n	<p>装置：G i l s o n 281半分取HPLCシステム</p> <p>移動相：A：NH₃・H₂O 8mL/H₂O 20L；B：MeCN</p> <p>カラム：w a t e r s X b r i d g e 130×21.2mm、5μ</p> <p>流量：25mL/分</p> <p>モニター波長：220&254nm</p> <p>勾配：最初に27%Bで1分維持、12分で27%から57%Bの勾配</p>	
a o	<p>装置：S h i m a d z u LC-8A分取HPLC</p> <p>カラム：L u n a (2) C18 250×50mm (内径) 10μ</p> <p>移動相：A：H₂O (0.09%TFA) およびB：CH₃CN</p> <p>勾配：82%から82%B</p> <p>流量：100mL/分</p> <p>注入量：0.7g/注入</p>	10
a p	<p>HPLC：勾配は、10%Bで0.5分維持、6.5分かけて10%から50%B、5分かけて50%から80%、0.5分かけて80%から100%、100%Bで0.5分維持 (流量40mL/分) とした。移動相Aは0.01%TFA/水であり、移動相BはMeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、環境温度の30×75mmSunFire C8カラム (5μm粒子) であった。検出方法はUVである。</p>	20
a q	<p>HPLC：勾配は、とした。10%Bで0.5分維持、3.5分かけて10%から50%B、4分かけて50%から80%、1.0分かけて80%から100%、100%Bで2.0分維持 (流量40mL/分)。移動相Aは0.01%TFA/水であり、移動相BはMeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、環境温度の30×75mmSunFire C8カラム (5μm粒子) であった。検出方法はUVである。</p>	30
a r	<p>LC/MS：勾配は、5%Bで0.2分維持、1.7分かけて5%から95%B、95%Bで1.3分維持 (流量2.3mL/分) とした。移動相Aは0.01%TFA/水であり、移動相Bは0.01%TFA/MeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、50℃の温度の4.6×50mm X B r i d g e C18カラム (3.5μm粒子) であった。検出方法は、陽性APCIイオン化条件下のダイオードアレイ (DAD) である。</p>	40

a s	<p>LC/MS : 勾配は、5%から60%Bで1.50分、次に2.5分まで60%から95%B、95%Bで1.2分維持（流量1.3mL/分）とした。移動相Aはであり10mM NH₄OAc、移動相BはHPLC用MeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、4.6×50mm MAC-MOD Halo C8カラム（2.7μm粒子）であった。検出方法は、ダイオードアレイ（DAD）および蒸発光散乱（ELSD）検出ならびに陽性/陰性エレクトロスプレーイオン化であった。</p>	10
a t	<p>LC/MS : 勾配は、1.2分かけて5%から95%B、95%で1.3分維持、0.01分かけて5%に戻る（流量2.0mL/分）とした。移動相Aは0.01%TFA/水であり、移動相Bは0.01%TFA/MeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは50°Cの、4.6×50mm SunFire C18カラム（3.5μm粒子）であった。検出方法はUVである。</p>	20
a u	<p>LC/MS : 勾配は、1.3分かけて5%から95%B、95%で1.5分維持、0.01分かけて5%に戻る（流量1.8mL/分）とした。移動相Aは0.01%酢酸アンモニウム/水であり、移動相BはMeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、50°Cの4.6×50mm Xbridge C18カラム（3.5μm粒子）であった。検出方法はUVである。</p>	20
a v	<p>LC/MS : 勾配は、1.2分かけて5%から100%B、100%で1.3分維持（流量2.0mL/分）とした。移動相Aは0.01%TFA/水であり、移動相Bは0.01%TFA/MeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、50°Cの4.6×50mm Sunfire C18カラム（3.5μm粒子）であった。検出方法はUVおよびMSである。</p>	30
a w	<p>LC/MS : 勾配は、1.3分かけて5%から95%B、95%で1.5分維持（流量1.8mL/分）とした。移動相Aは0.01%酢酸アンモニウム/水であり、移動相BはMeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、50°Cの4.6×50mm Xbridge C18カラム（3.5μm粒子）であった。検出方法はUVおよびMSである。</p>	40
a x	<p>LC/MS : 勾配は、1.3分かけて5%から100%Bとした（流量2.0</p>	

	mL/分)。移動相Aは0.01%TFA/水であり、移動相Bは0.01%TFA/MeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、45°Cの4.6×50mm Sunfire C18カラム(3.5μm粒子)であった。検出方法はUVおよびMSである。	
a y	LC/MS: 勾配は、1.2分かけて5%から100%B、95%で1.3分維持(流量2.0mL/分)とした。移動相Aは0.01%TFA/水であり、移動相Bは0.01%TFA/MeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、50°Cの4.6×50mm Sunfire C18カラム(3.5μm粒子)であった。検出方法はUVおよびMSである。	10
a z	LC/MS: 勾配は、1.2分かけて5%から100%B、100%で1.3分維持(流量2.0mL/分)、次に0.01分かけて95%まで低下とした。移動相Aは0.01%TFA/水であり、移動相Bは0.01%TFA/MeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、50°Cの4.6×50mm Sunfire C18カラム(3.5μm粒子)であった。検出方法はUVおよびMSである。	20
b a	LC/MS: 勾配は、5%から60%Bで1.50分、次に2.5分まで60%から95%B、95%Bで1.2分維持(流量1.3mL/分)とした。移動相Aは0.1%ギ酸/水であり、移動相BはHPLC用MeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、4.6×50mm MAC-MOD Halo C18カラム(2.7μm粒子)であった。検出方法はダイオードアレイ(DAD)および蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに陽性/陰性エレクトロスプレーイオン化であった。	30
b b	LC/MS: 勾配は、とした。5%から60%Bで0.60分、次に1.00分まで60%から95%B、95%Bで0.30分維持(流量1.3mL/分)。移動相Aは10mM 酢酸アンモニウムであり、移動相BはHPLC用MeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、2.1×50mm ACE Excel 2 UHPLC C18カラム(2.0μm粒子)であった。検出方法はダイオードアレイ(DAD)および蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに陽性/陰性エレクトロスプレーイオン化であった。	40
b c	装置 Gilson 281 (PHG008)	

	<p>カラム：waters X-bridge ODS C 18 19×250mm、10μm</p> <p>移動相：A：水（10ppm NH₄HCO₃）；B：ACN</p> <p>流量：30mL／分</p> <p>モニター波長：220&254nm</p> <p>勾配：10%から60%Bで8分、15分で停止</p>	
b d	<p>HPLC：クロマトグラフィーに使用したカラムは、21.2×250mm Hypersil C18 HSカラム（8mm粒子）であった。勾配は、40%Bで4分、30分かけて40%から65%B（流量21mL／分）とした。移動相Aは0.05N NH₄OAc緩衝水溶液（pH4.5）であり、移動相BはHPLC用MeCNであった。検出方法はUV、λ=254nmである。</p>	10
b e	<p>LC/MS：勾配は、1.2分かけて5%から100%B、100%で1.3分維持、次に0.01分かけて5%に戻る（流量2.0mL／分）とした。移動相Aは0.01%TFA／水であり、移動相Bは0.01%TFA／MeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、50℃の4.6×50mm Sunfire C18カラム（3.5μm粒子）であった。検出方法はUVおよびMSである。</p>	20

【 0 2 4 7 】

【表 2】

表 2. キラルHPLC方法

方法	条件	
1	勾配は、20%Bで15.25分、次に20%から65%Bで0.05分、65%Bで6.70分維持とした。。次に、20%に平衡を戻し、4分間維持した（流量20mL/分）。移動相Bは1:1EtOH/MeOHであり、移動相Aは0.12%ジエチルアミンを加えたHPLC用ヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Dai-ice I A、20×250mmカラム（5μm粒子）であった。検出方法はUV（λ=264nm）であった。	10
2	方法は、定組成25%Bで25分であった（流量20mL/分）。移動相BはEtOHであり、移動相Aは調節剤を加えないHPLC用ヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Dai-ice I A、20×250mmカラム（5μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ELSD）検出およびUV（λ=312nm）であった。	20
3	（LC）勾配は、40%から65%Bで14.75分、次に98%Bとし、5.2分維持（流量20mL/分）とした。移動相BはEtOH（200プルーフ）であり、移動相Aは、HPLC用ヘプタン（0.2%ジエチルアミン添加）であった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Regis TechnologiesからのWheilkO1 R, R 21×250mmカラム（5μm粒子）であった。	30
4	（SFC）定組成、50%共溶媒B（80mL/分、100バルシステム圧、40°C）。共溶媒Bは、1:1HPLC用EtOH:MeCN（0.1%トリエチルアミン添加）であった。溶媒AはSFC用CO ₂ であった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、30×250mmDai-ice I Chiralpak AS-H（5μm粒子）であった。	
5	（LC）定組成18%Bで20分、次に18%から30%Bで7分、30%Bで6分維持（流量20mL/分）。移動相BはEtOH（200プルーフ）であり、移動相Aは、HPLC用ヘプタン（0.2%ジエチルアミン添加）であった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Regi	40

	s TechnologiesからのWhe l k O 1 R, R 2 1 × 2 5 0mmカラム (5 μm粒子)であった。	
6	(LC) 定組成9%Bで37.5分、次に40%Bとして、第2の立体異性体を溶出(流量20mL/分)。移動相BはEtOH(200プルーフ)であり、移動相AはHPLC用ヘプタン(0.2%ジエチルアミン添加)であった。クロマトグラフィーでは、Da i c e l I A、21×250mmカラム(5μm粒子)を使用した。	10
7	(LC) 定組成22%Bで19分、次に35%Bとし、3分維持(流量20mL/分)。移動相BはEtOH(200プルーフ)であり、移動相AはHPLC用ヘプタン(0.2%ジエチルアミン添加)であった。クロマトグラフィーでは、Da i c e l I E、20×250mmカラム(5μm粒子)を使用した。	
8	(LC) 定組成30%Bで15分、次に30%から33%Bで9分、次に45%Bとし、4分維持(流量20mL/分)。移動相BはEtOH(200プルーフ)であり、移動相AはHPLC用ヘプタン(0.2%ジエチルアミン添加)であった。クロマトグラフィーでは、Da i c e l I E、20×250mmカラム(5μm粒子)を使用した。	20
9	(LC) 定組成15%Bで17分、次に55%Bとし、11分維持(流量20mL/分)。移動相BはEtOH(200プルーフ)であり、移動相AはHPLC用ヘプタン(0.2%ジエチルアミン添加)であった。クロマトグラフィーでは、Da i c e l I C、20×250mmカラム(5μm粒子)を使用した。	30
10	(LC) 定組成20%Bで42分(流量20mL/分)。移動相BはであったEtOH(200プルーフ)、移動相Aは、HPLC用ヘプタン(0.2%ジエチルアミン添加)であった。クロマトグラフィーではDa i c e l I C、20×250mmカラム(5μm粒子)を使用した。	
11	(LC) 定組成25%Bで18.5分、次に60%Bとし、4分維持(流量20mL/分)。移動相Bは200プルーフEtOHであり、移動相Aは、HPLC用ヘプタン(0.2%ジエチルアミン添加)であった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Whe l k O 1 S, S 2 1 × 2 5 0mmカラム R e g i s Technologiesからの(5	40

	μm 粒子)であった。	
12	LC) 定組成 25%B で 15分、次に 45%B とし、維持 12分 (流量 20mL/分)。移動相 B は HPLC 用 IPA であり、移動相 A は HPLC 用ヘプタン (0.2% ジエチルアミン添加) であった。クロマトグラフィーではに使用したカラムは、Daciel IC20×250mm カラム (5 μm 粒子) であった。	10
13	LC) 定組成 30%B で 15.5分、次に 35%B とし、維持 20分 (流量 20mL/分)。移動相 B は HPLC 用 IPA であり、移動相 A は HPLC 用ヘプタン (0.2% ジエチルアミン添加) であった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daciel IF20×250mm カラム (5 μm 粒子) であった。	10
14	(LC) 定組成 25%B で 25分 (流量 20mL/分)。移動相 B は EtOH (200プルーフ) であり、移動相 A は HPLC 用ヘプタン (0.2% ジエチルアミン添加) であった。クロマトグラフィーでは Daciel IB、20×250mm カラム (5 μm 粒子) を使用した。	20
15	(LC) 40% から 45%B で 5分、45%B で 23分維持、次に 65%B とし、10分維持 (流量 20mL/分)。移動相 B はであり EtOH (200プルーフ)、移動相 A は調節剤を加えない HPLC 用ヘプタンである。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Regis Technologies からの WheelkO1 S, S 21×250mm カラム (5 μm 粒子) であった。	30
16	(LC) 定組成 19%B で 35分 (流量 25mL/分)。移動相 B は HPLC 用 MeCN であり、移動相 A は調節剤を加えない HPLC 用水であった。クロマトグラフィーでは、Astec、Chirobiotic T 21.2×250mm カラム (5 μm 粒子) を使用した。	
17	(LC) 定組成 25%B で 18.5分、次に 50%B とし、5.5分維持 (流量 20mL/分)。移動相 B は 200プルーフ EtOH であり、移動相 A は HPLC 用ヘプタン (0.2% ジエチルアミン添加) であった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daciel IF、20×250mm カラム (5 μm 粒子) であった。	40
18	(LC) 定組成 5%B で 37.5分 (流量 20mL/分)。移動相 B は 2	

	00プルーフEtOHであり、移動相AはHPLC用ヘプタン（0.2%ジエチルアミン添加）であった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IB、20×250mmカラム（5μm粒子）であった。
19	（LC）定組成20%Bで30分（流量20mL/分）。移動相Bは200プルーフEtOHであり、移動相AはHPLC用ヘプタン（0.2%ジエチルアミン添加）であった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IF、20×250mmカラム（5μm粒子）であった。

10

【0248】

一般的精製方法

一般手順に関して、最終化合物は、当業者に公知の技術または技術の組み合わせによって精製することができる。いくつかの例には、固相（すなわち、シリカゲル、アルミナなど）および所望の化合物を溶離する溶媒（または溶媒の組み合わせ）（すなわち、ヘキサン、ヘプタン、EtOAc、DCM、MeOH、EtOH、MeCN、水など）を用いるカラムクロマトグラフィー；固相（すなわち、シリカゲル、アルミナなど）および所望の化合物を溶離する溶媒（または溶媒の組み合わせ）（すなわち、ヘキサン、ヘプタン、EtOAc、DCM、MeOH、EtOH、MeCN、水など）を用いる分取TLC；逆相HPLC（いくつかの非限定的条件については表1参照）；適切な溶媒（すなわちMeOH、EtOH、IPA、EtOAc、トルエンなど）または溶媒の組み合わせ（すなわちEtOAc/ヘプタン、EtOAc/MeOHなど）からの再結晶；固相および所望の化合物を溶離するための適切な溶媒（すなわち、ジエチルアミン、TFA、などの調整剤を含むもしくは含まないEtOH/ヘプタン、MeOH/ヘプタン、IPA/ヘプタンなど）を用いるキラルLC；適切な調整剤（すなわち、ジエチルアミン、TFAなどの別の調整剤を含むもしくは含まないMeOH、EtOH、IPA）を含む固相およびCO₂を用いるキラルSFC；溶媒（すなわちDMF/水、DMSO/DCM、EtOAc/ヘプタンなど）の組み合わせからの沈澱；適切な溶媒（すなわちEtOAc、DCM、MeCN、MeOH、EtOH、IPA、n-PrOHなど）を用いる磨砕；適切に非混和性液体を含む液体および洗浄液（すなわちDCM/水、EtOAc/水、DCM/飽和NaHCO₃、EtOAc/飽和NaHCO₃、DCM/10%HCl水溶液、EtOAc/10%HCl水溶液など）に化合物を溶かすことによる抽出；蒸留（すなわち、単蒸留、分別蒸留、クーゲルロール蒸留など）；適切な温度、キャリアガスおよび流量を用いるガスクロマトグラフィー；適切な温度および圧力での昇華；溶媒（すなわちヘプタン、ヘキサン、EtOAc、DCM、MeOHなど）または溶媒の組み合わせを用いる媒体（すなわちFlorosil(R)、アルミナ、セライト(R)、シリカゲルなど）による濾過；固体支持体（樹脂系、すなわちイオン交換）を用いるまたは用いない塩形成などがあるが、これらに限定されるものではない。これらの技術についてのいくつかの説明が、次の参考文献：Gordon, A. J. and Ford, R. A. The Chemists Companion, 1972; Palleros, D. R. Experimental Organic Chemistry, 2000; Still, W. C., Kahn, M. and Mitra, A. J. Org. Chem. 1978, 43, 2923; Yan, B. Analysis and Purification Methods in Combinatorial Chemistry 2003; Harwood, L. M., Moody, C. J. and Percy, J. M. Experim

20

30

40

50

ental Organic Chemistry: Standard and Microscale, 2nd Edition, 1999; Stichlmair, J. G. and Fair, J. R. Distillation; Principles and Practices 1998; Beesley T. E. and Scott, R. P. W. Chiral Chromatography, 1999; Landgrebe, J. A. Theory and Practice in the Organic Laboratory, 4th Edition, 1993; Skoog, D. A. and Leary, J. J. Principles of Instrumental Analysis, 4th Edition 1992; Subramanian, G. Chiral Separation Techniques 3rd Edition 2007; Kazakevich, Y. and Lobrutto, R. HPLC for Pharmaceutical Scientists 2007にある。下記の一般手順のいずれかを介して製造される最終化合物または中間体化合物は、上記の精製方法の1以上を用いて精製しても良い。

10

【実施例】

【0249】

製造および実施例

各一般手順で用いた一般合成方法を下記に示すが、それには指定の一般手順を用いて合成した化合物の説明を含めている。本明細書に記載されている具体的な条件および試薬で本発明の範囲を限定するものと解釈すべきものではなく、それらは例示のみを目的として提供されるものである。化学名の後に別段の断りがない限り、全ての原料がシグマ-アルドリッチ (Sigma-Aldrich) (フルカ (Fluka) およびディスカバリー (Discovery) CPRを含む) から市販されたものである。示した試薬/反応物の名称は、市販の瓶上に名称を記載されているか、IUPAC会議、CambridgeSoft (R) ChemDraw Ultra 9.0.7、CambridgeSoft (R) Chemistry E-Notebook v9.0.127もしくはv11.0.3.68またはAutoNom 2000によって作成されたものである。塩 (例えば、塩酸塩、酢酸塩) と表される化合物は、その塩の複数当量を含んでいても良い。市販のエナンチオマー的に純粋な原料または立体化学的に定義された中間体を使用することで、またはX線回折によって絶対立体化学を決定されている本発明の化合物は、実施例番号後に星印によって示される。

20

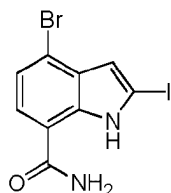
30

【0250】

製造番号 1.4-ブロモ-2-ヨード-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0251】

【化56】



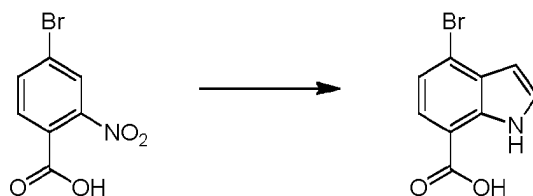
40

【0252】

段階 A: 4-ブロモ-1H-インドール-7-カルボン酸

【0253】

【化57】



【0254】

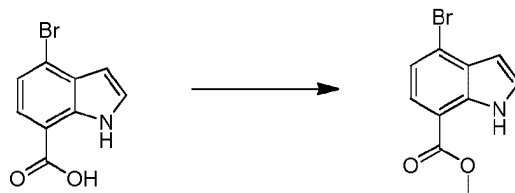
4-ブromo-2-ニトロ安息香酸(30g、122mmol)の脱水THF(500mL)中溶液に、ビニルマグネシウムブロマイド(51.2mL、512mmol、1N)のTHF中溶液を約-30から-50で滴下した。反応混合物を約-30から-40で約2時間攪拌した。次に、反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液に投入し、混合物をEtOAcで抽出した(200mLで2回)。合わせた有機層をラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して4-ブromo-1H-インドール-7-カルボン酸(33g粗取得物)を得て、それをそれ以上精製せずに次の段階に用いた。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 11.42(m、1H)、8.11(bs、1H)、7.63(dd、J=17.4、8.0Hz、1H)、7.45(dt、J=14.2、2.8Hz、1H)、7.32(dd、J=21.9、8.0Hz、1H)、6.47(ddd、J=25.5、3.1、2.1Hz、1H)。

【0255】

段階B：メチル4-ブromo-1H-インドール-7-カルボキシレート

【0256】

【化58】



【0257】

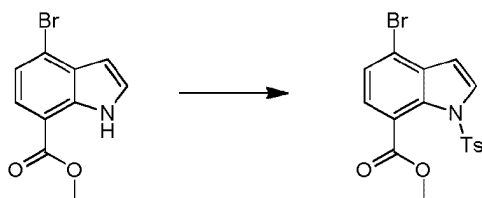
4-ブromo-1H-インドール-7-カルボン酸(33g、137mmol)のDMF(300mL)中溶液に、Cs₂CO₃(90g、276mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。次に、ヨードメタン(29.3g、206mmol)を約0で滴下した。反応混合物を昇温させて室温として約3時間経過させた。混合物を水に投入し、EtOAcで抽出した(200mLで2回)。合わせた有機層をラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル4-ブromo-1H-インドール-7-カルボキシレートを得た(13.8g、20%)：¹H NMR(CDCl₃) 9.98(s、1H)、7.76-7.74(d、J=8、1H)、7.39-7.34(m、2H)、6.68-6.66(m、1H)、4.00(s、3H)。

【0258】

段階C：メチル4-ブromo-1-トシル-1H-インドール-7-カルボキシレート

【0259】

【化59】



10

20

30

40

50

【0260】

メチル4-ブロモ-1H-インドール-7-カルボキシレート(130g、512mmol)の脱水THF(1500mL)中溶液に、約0℃でNaH(18.4g、767mmol)を少量ずつ加え、0℃で約1時間撹拌した。TsCl(117g、614mmol)を約0℃で少量ずつ加えた。反応混合物を昇温させて室温として約2時間経過させた。反応混合物を氷水に投入し、EtOAcで抽出した(1000mLで2回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮し、残留物を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、メチル4-ブロモ-1-トシル-1H-インドール-7-カルボキシレートを得た(150g、72%)。¹H NMR(CDCl₃) 7.60-7.58(d、J=8.4、2H)、7.54-7.53(d、J=3.6、1H)、7.46-7.44(d、J=8、1H)、7.37-7.35(d、J=8.4、1H)、7.21-7.18(d、J=8.4、2H)、6.77-6.76(m、1H)、3.93(s、3H)、2.35(s、3H)。

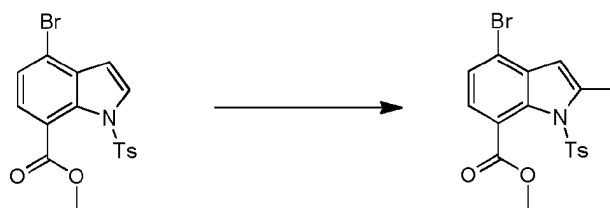
10

【0261】

段階D：メチル4-ブロモ-2-ヨード-1-トシル-1H-インドール-7-カルボキシレート

【0262】

【化60】



20

【0263】

ジソプロピルアミン(6.2g、61.2mmol)の脱水THF(100mL)中溶液に、撹拌下に、ペンタン中のt-BuLi(3.92g、61.2mmol)を約0℃でN₂雰囲気下に加え、混合物を約10分撹拌した。メチル4-ブロモ-1-トシル-1H-インドール-7-カルボキシレート(10g、24.49mmol)の脱水THF(100mL)中溶液をN₂雰囲気下で約-70℃に加えた。約30分後、I₂(9.33g、36.7mmol)の脱水THF(50mL)中溶液を加えた。約30分後、冷却浴を外し、混合物をさらに約1時間撹拌した。混合物を飽和Na₂S₂O₃水溶液で反応停止した。水およびEtOAcを混合物に加えた。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した(300mLで2回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮し、残留物を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、メチル4-ブロモ-2-ヨード-1-トシル-1H-インドール-7-カルボキシレートを得た(7.5g、38%)。¹H NMR(CDCl₃): 7.64-7.59(m、2H)、7.55-7.53(m、2H)、7.30-7.27(m、2H)、7.17-7.17(m、1H)、4.06-4.05(d、J=1.2、3H)、2.49(s、3H)。

30

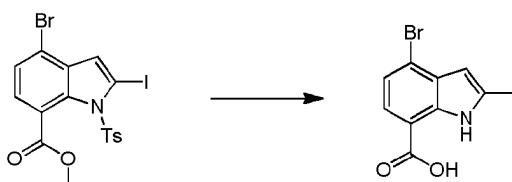
40

【0264】

段階E：4-ブロモ-2-ヨード-1H-インドール-7-カルボン酸

【0265】

【化61】



50

【0266】

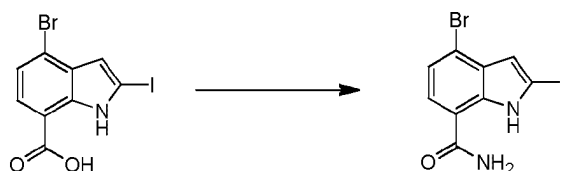
メチル4-ブロモ-2-ヨード-1-トシル-1H-インドール-7-カルボキシレート(75g、23.4mmol)のMeOH(750mL)、THF(1500mL)および水(750mL)中溶液に、LiOH(67g、280mmol)を加え、反応混合物を約45℃で約3時間加熱した。得られた溶液を減圧下に濃縮してMeOHおよびTHFを除去し、溶液をHCl(1N)でpH=6から7に調節し、沈澱を濾過し、高真空下に乾燥して、4-ブロモ-2-ヨード-1H-インドール-7-カルボン酸を得た(45g、88%)。¹H NMR(DMSO-d₆) 11.60(s、1H)、7.56(d、J=8.0、1H)、7.31(m、J=8.0、1H)、6.72(s、1H)。

【0267】

段階F：4-ブロモ-2-ヨード-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0268】

【化62】



【0269】

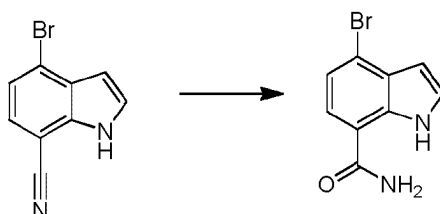
4-ブロモ-2-ヨード-1H-インドール-7-カルボン酸(45g、123mmol)のDMF(450mL)中溶液に、HOBt(28.2g、184mmol)、PyBOP(96g、184mmol)、NH₄Cl(10g、184.5mmol)およびDIEA(63.6g、492mmol)を加えた。反応混合物を室温で約2時間撹拌した。水を加え、反応混合物をEtOAcで抽出し(1000mLで2回)、有機相を無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下に濃縮し、残留物を石油エーテル：EtOAc(20：1から1：1)を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-ブロモ-2-ヨード-1H-インドール-7-カルボキサミドを得た(25g、56%)。¹H NMR(DMSO-d₆) 11.62(s、1H)、8.24(s、1H)、7.62-7.60(d、J=8、2H)、7.38-7.36(d、J=8、1H)、6.77(s、1H)；LC/MS(表1、方法d)R_t=3.07分；MS m/z：366(M-H)⁻。

【0270】

製造番号2：4-ブロモ-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0271】

【化63】



【0272】

4-ブロモ-1H-インドール-7-カルボニトリル(3g、13.57mmol、Sinova)のEtOH(36.2mL)/DMSO(9.05mL)中溶液に、過酸化水素(28.0mL、274mmol)およびNaOH(28.0mL、28.0mmol)をゆっくり加えた。反応混合物を室温で約1時間撹拌した。水を加え、沈澱を濾過によって回収し、水で洗浄し、真空乾燥して、4-ブロモ-1H-インドール-7-カルボキサミド(2.85g、88%)を得た。LC/MS(表1、方法f)R_t=1.42分；MS m/z：280(M+MeCN)⁺。

10

20

30

40

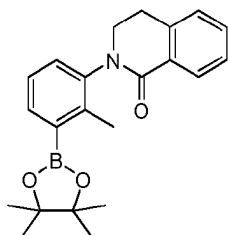
50

【0273】

製造番号 3 - 2 - (2 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン

【0274】

【化64】



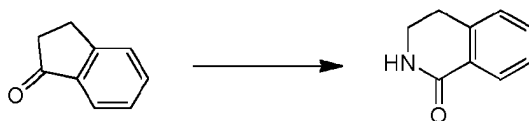
10

【0275】

段階 A : 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン

【0276】

【化65】



20

【0277】

2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オン (30 g 、 227 mmol) の DCM (300 mL) 中溶液にメタンスルホン酸 (300 mL) を加え、溶液を冷却して約 0 とした。溶液に約 0 で、アジ化ナトリウム (30 g 、 461 mmol) を少量ずつ加え、反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を 20 % NaOH 水溶液で中和し、DCM で抽出した (1 L で 2 回) 。有機相を無水 Na₂SO₄ で脱水し、濃縮して残留物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オンを得た (5 g 、 15 %) 。¹H NMR (MeOD) 7 . 93 - 7 . 91 (m , 1 H) 、 7 . 49 - 7 . 45 (m , 1 H) 、 7 . 36 - 7 . 45 (m , 1 H) 、 7 . 28 - 7 . 26 (d , 1 H) 、 3 . 50 - 3 . 46 (t , 2 H) 、 2 . 97 - 2 . 94 (t , 2 H) 。

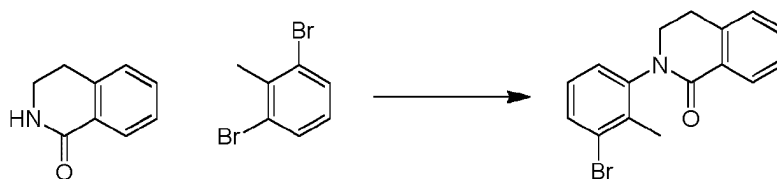
30

【0278】

段階 B : 2 - (3 - ブロモ - 2 - メチルフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン

【0279】

【化66】



40

【0280】

3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (3 . 5 g 、 13 . 6 mmol) 、 1 , 3 - ジブromo - 2 - メチルベンゼン (17 . 5 g 、 70 . 5 mmol) および K₂CO₃ (9 . 85 g 、 71 . 3 mmol) の DMSO (40 mL) 中混合物を N₂ でパージし、CuI (1 . 75 g 、 9 mmol) で処理し、加熱して約 160 として約 4 時間経過させた。反応混合物を DCM で希釈し、セライト (R) で濾過した。濾液を 5 % 水酸化アンモニウムで洗浄し、脱水し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラ

50

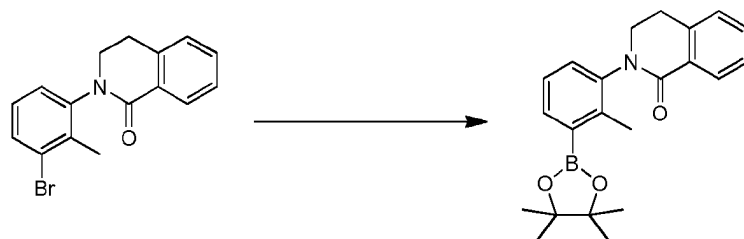
フィーによって精製して、2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オンを得た(6g、80%)。¹H NMR(CDC1₃) 8.16-8.14(d、1H)、7.56-7.54(d、2H)、7.49-7.41(t、1H)、7.26(d、1H)、7.25-7.18(d、1H)、7.15-7.13(d、1H)、3.98-3.92(m、1H)、3.76-3.70(m、1H)、3.30-3.22(m、1H)、3.13-3.07(m、1H) 2.36(s、3H)。

【0281】

段階C: 2-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

【0282】

【化67】



【0283】

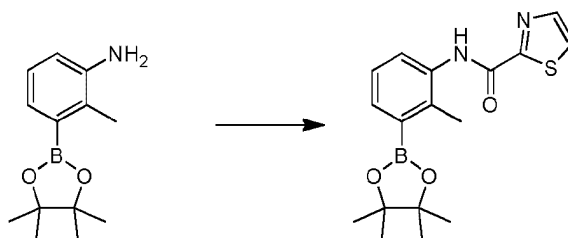
2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(4.6g、14.6mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(8.8g、34.6mmol)およびCH₃COOK(9g、91.8mmol)の1,4-ジオキサン(100mL)およびDMSO(20mL)中混合物に、PdCl₂(dppf)(1g、1.4mmol)を加えた。反応混合物をN₂保護下に約120℃で終夜加熱した。冷却して環境温度とした後、反応混合物をセライト(R)で濾過し、固体をEtOAcで洗浄し、濾液を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮し、残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オンを得た(1.5g、28%)。¹H NMR(CDC1₃) 8.19-8.17(dd、1H)、7.80-7.78(dd、1H)、7.51-7.47(t、1H)、7.42-7.38(t、1H)、7.32-7.25(m、3H)、3.96-3.89(m、1H)、3.77-3.71(m、1H)、3.27-3.23(m、1H)、3.14-3.08(m、1H)、2.50(s、3H)、1.36(s、12H); LC/MS(表1、方法o)R_t=3.34分; MS m/z: 364(M+H)⁺。

【0284】

製造番号4: N-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)チアゾール-2-カルボキサミド

【0285】

【化68】



10

20

30

40

50

【0286】

2 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリン (1 . 9 g 、 8 . 1 5 m m o l 、 C o m b i B l o c k s) の D C M (5 0 m L) 中溶液に、D I E A (2 . 1 g 、 1 6 . 3 m m o l) および H A T U (4 . 0 3 g 、 1 0 . 6 m m o l) を室温で加えた。約 5 分後、チアゾール - 2 - カルボン酸 (1 . 9 g 、 8 . 1 5 m m o l) を加え、溶液を室温で約 3 時間攪拌した。反応混合物を水に投入し、D C M で抽出し (1 0 0 m L で 2 回) 、有機相をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : E t O A c = 1 0 : 1 から 3 : 1 で溶離) によって精製して、N - (2 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 -

10

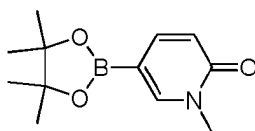
【0287】

製造番号 5 . 1 - 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) ピリジン - 2 (1 H) - オン

【0288】

【化69】

20



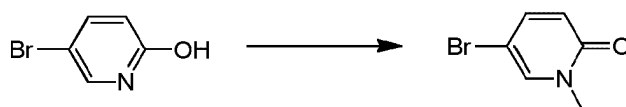
【0289】

段階 A : 5 - ブロモ - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン

【0290】

【化70】

30



【0291】

5 - ブロモピリジン - 2 - オール (4 g 、 2 3 m m o l) の T H F (2 0 0 m L) 中溶液に約 0 で、 NaH (0 . 8 3 g 、 3 4 . 7 m m o l) を少量ずつ加えた。反応混合物を室温で約 1 5 分間攪拌し、次にヨードメタン (9 . 8 g 、 6 9 m m o l) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。反応完結後 (T L C モニタリング) 、反応混合物を冷却して約 0 とし、水を加え、E t O A c で抽出した (1 0 0 m L で 2 回) 。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、5 - ブロモ - 1 - メチルピリジン - 2 - (1 H) - オンを得た (3 g 、 6 9 %) 。 ^1H N M R (M e O D) 7 . 8 7 (s 、 1 H) 、 7 . 5 8 - 7 . 5 5 (m 、 1 H) 、 6 . 4 7 (d 、 $J = 9 . 6$ H z 、 1 H) 、 3 . 5 3 (s 、 3 H) 。

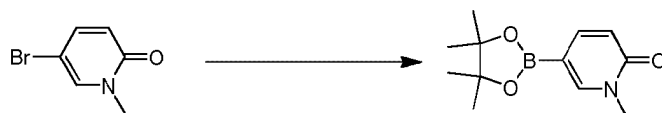
40

【0292】

段階 B : 1 - 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) ピリジン - 2 (1 H) - オン

【0293】

【化71】



【0294】

5 - プロモ - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (1 . 0 g 、 5 . 3 2 m m o l) 、 K O H (0 . 7 8 g 、 7 . 9 8 m m o l) およびビス (ピナコラト) ジボロン (0 . 1 6 2 g 、 6 . 3 8 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (2 0 m L) 中混合物に、トリシクロヘキシルホスフィン (1 4 9 m g 、 0 . 5 3 2 m m o l) 、 P d ₂ d b a ₃ (4 8 7 m g 、 0 . 5 3 2 m m o l) を N₂ 雰囲気下に加えた。混合物を約 8 0 °C で約 5 時間攪拌した。次に、水を加え、水層を E t O A c で抽出し (5 0 m L で 2 回) 、有機層を無水 N a₂ S O₄ で脱水し、減圧下に濃縮し、残留物を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、1 - 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) ピリジン - 2 (1 H) - オンを得た (0 . 8 0 g 、 6 4 %) 。¹ H N M R (C D C l ₃) 7 . 7 0 (s 、 1 H) 、 7 . 5 4 (d 、 J = 8 . 8 H z 、 1 H) 、 6 . 4 7 (d 、 J = 8 . 8 H z 、 1 H) 、 3 . 4 9 (s 、 3 H) 、 1 . 2 4 (s 、 1 2 H) 。

10

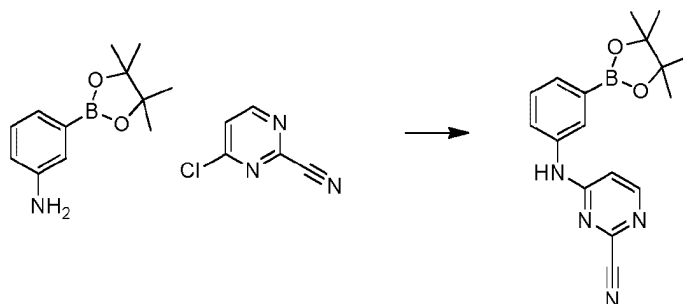
【0295】

製造番号 6 . 4 - (3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニルアミノ) ピリミジン - 2 - カルボニトリル

20

【0296】

【化72】



30

【0297】

マイクロ波バイアルに、MeCN (7 m L) 中の 4 - クロロピリミジン - 2 - カルボニトリル (1 0 0 m g 、 0 . 7 1 7 m m o l 、 C o m b i P h o s) 、 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリン (3 1 4 m g 、 1 . 4 3 3 m m o l) および N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (0 . 2 5 0 m L 、 1 . 4 3 3 m m o l) を加えた。そのバイアルを密閉し、マイクロ波装置において攪拌しながら約 1 5 0 °C で約 2 0 分間加熱した。反応混合物を冷却して室温とし、溶媒を窒素の暖気流下に除去した。残留物を D C M (1 0 m L) に溶かし、水 (1 0 m L) で洗浄した。Biotage 相分離装置を用いて混合物を分離し、有機層を減圧下に濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムに加え、10% から 60% E t A c O / ヘプタンで溶離して、4 - (3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニルアミノ) ピリミジン - 2 - カルボニトリルを得た (0 . 1 1 g 、 4 8 %) 。 L C / M S (表 1 、 方法 f) R_t = 1 . 8 9 分 ; M S m / z : 3 2 3 (M + H)⁺ 。

40

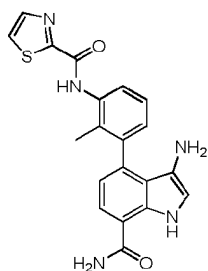
【0298】

製造番号 7 . N - (3 - (3 - アミノ - 7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド

【0299】

50

【化73】



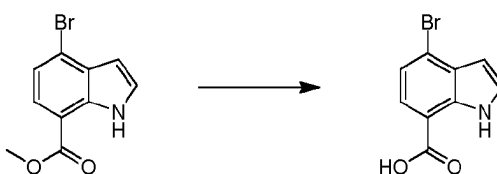
10

【0300】

段階A：4 - ブロモ - 1 H - インドール - 7 - カルボン酸

【0301】

【化74】



20

【0302】

メチル4 - ブロモ - 1 H - インドール - 7 - カルボキシレート (6 g、23 mmol、製造番号1段階B) のTHF (300 mL)、水 (60 mL) およびMeOH (60 mL) 中溶液に、水酸化リチウム (2.83 g、118 mmol) を加えた。次に、混合物を終夜加熱還流した。冷却して室温とした後、溶媒を減圧下に除去し、水層を4 N HClを加えることで約pH6の酸性とした。沈澱を濾過し、固体を乾燥させて、4 - ブロモ - 1 H - インドール - 7 - カルボン酸を得た (5.5 g、97%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 11.39 (br、1H)、7.65 - 7.63 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.46 - 7.44 (m、1H)、7.33 - 7.31 (d、J = 8.0 Hz、1H)、6.49 - 6.48 (m、1H)。

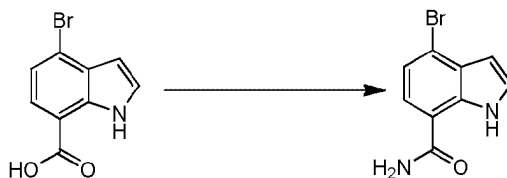
30

【0303】

段階B：4 - ブロモ - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド

【0304】

【化75】



40

【0305】

4 - ブロモ - 1 H - インドール - 7 - カルボン酸 (5.5 g、22.91 mmol)、EDC (6.59 g、34.4 mmol) およびHOBT (5.26 g、34.4 mmol) のTHF (150 mL) およびDCM (180 mL) 中溶液を室温で1時間攪拌した。混合物にNH₃ガスを約15分間吹き込み、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。水を加えることで混合物を希釈し、DCMで抽出した。有機相をラインで洗浄し、脱水し、濃縮して残留物を得て、それをエーテルに懸濁させ、濾過して、4 - ブロモ - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミドを得た (5.3 g、97%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 11.40 (br、1H)、8.08 (br、1H)、7.29 - 7.57 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.43 - 7.42 (m、2H)、7.28 - 7.26 (d、J = 7.6 Hz、1H)、6.43 - 6.42 (m、1H)。

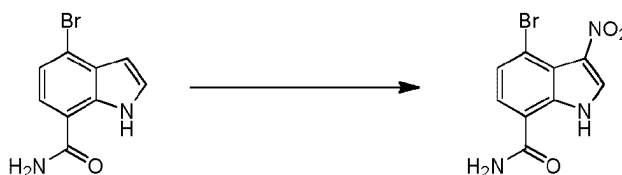
50

【0306】

段階C：4-ブロモ-3-ニトロ-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0307】

【化76】



10

【0308】

4-ブロモ-1H-インドール-7-カルボキサミド(5.3g、22.17mmol)およびAgNO₃(11.30g、66.5mmol)のCH₃CN(100mL)中溶液に、CH₃CN(20mL)中のベンゾイルクロライド(9.35g、66.5mmol)を約0℃で加え、混合物を暗所にて約0℃で1時間撹拌した。水およびEtOAcを加えた。有機相を濃縮して残留物を得て、それをDCMで洗浄して、4-ブロモ-3-ニトロ-1H-インドール-7-カルボキサミドを得た(2.6g、41%)。¹H NMR(DMSO-d₆) 12.46(br, 1H)、8.39-8.38(d, J=3.6Hz, 1H)、8.33(br, 1H)、7.77-7.73(m, 2H)、7.67-7.62(m, 1H)。LC/MS(表1、方法1)。R_t=2.41分; MS m/z: 285(M+H)⁺。

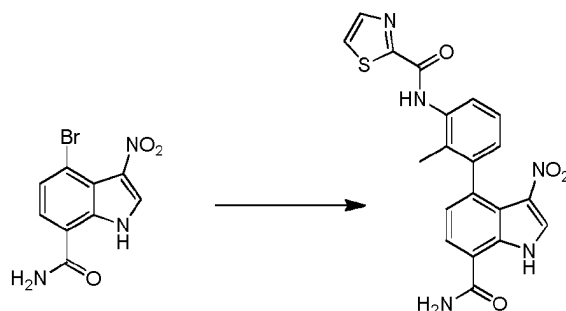
20

【0309】

段階D：N-(3-(7-カルバモイル-3-ニトロ-1H-インドール-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキサミド

【0310】

【化77】



30

【0311】

4-ブロモ-3-ニトロ-1H-インドール-7-カルボキサミド(4g、14mmol)、N-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)チアゾール-2-カルボキサミド(5.8g、16.9mmol、製造番号4)の1,4-ジオキサソ(100mL)および水(25mL)中溶液に、Pd(PPh₃)₄(0.81g、0.7mmol)およびCsF(6.4g、42mmol)を加え、混合物をN₂下に約120℃で終夜撹拌した。冷却して室温とした後、水を加えることで混合物を希釈し、EtOAcで抽出した。有機相を脱水し、減圧下に濃縮して残留物を得て、それを分取HPLC(表1、方法ah)によって精製して、粗N-(3-(7-カルバモイル-3-ニトロ-1H-インドール-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキサミドを得た(2g、33%)。LC/MS(表1、方法1)R_t=1.44分; MS m/z: 422(M+H)⁺。

40

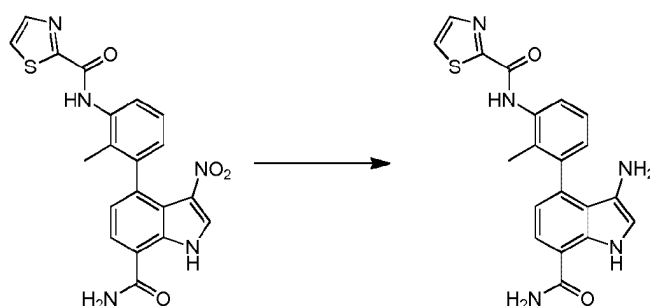
【0312】

段階E：N-(3-(3-アミノ-7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキサミド

50

【0313】

【化78】



10

【0314】

N - (3 - (7 - カルバモイル - 3 - ニトロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド (0 . 2 0 g , 0 . 4 8 m m o l) の E t O H (2 0 m L) 中溶液に、ラネー N i (0 . 1 0 g) を加え、混合物を約 0 . 3 4 M P a (5 0 p s i) の H ₂ 下に室温で約 6 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、粗 N - (3 - (3 - アミノ - 7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド (0 . 1 1 g , 5 9 %) を得て、それをそれ以上精製せずに用いた。L C / M S (表 1 、 方法 1) R _t = 1 . 5 4 分 ; M S m / z : 3 9 2 (M + H) ⁺。

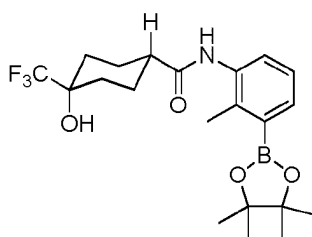
20

【0315】

製造番号 8 . 4 - ヒドロキシ - N - (2 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサンカルボキサミド

【0316】

【化79】



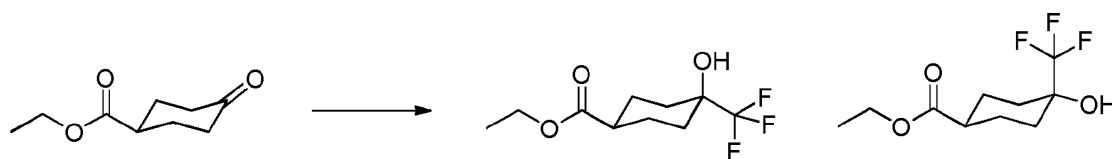
30

【0317】

段階 A : エチル 4 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサンカルボキサミド

【0318】

【化80】



40

【0319】

丸底フラスコに、約 2 3 で D M E (1 0 0 m L) 中のエチル 4 - オキソシクロヘキサンカルボキサミド (1 0 . 0 g , 5 8 . 8 m m o l) および C s F (8 . 9 2 g , 5 8 . 8 m m o l) を入れた。反応液を氷浴で冷却して約 5 とし、トリメチル (トリフルオロメチル) シラン (8 . 3 5 g , 5 8 . 8 m m o l) を反応温度を 8 以下に維持するような速度で滴下した。反応液を約 2 3 で約 1 8 時間攪拌した。T B A F (1 9 . 4 m L

50

、1 M THF中溶液、19.39 mmol)を滴下し、混合物を約20分間攪拌した。混合物をEtOAc(200 mL)で希釈し、水で洗浄した(200 mLで3回)。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、勾配10%から50% EtOAc/ヘプタンを用いるシリカゲルで精製して、エチル4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルボキシレートを得た(9.27 g、67%)。生成物を、異性体の混合物として、それ以上精製せずに次の段階に用いた。¹H NMR(DMSO-d₆) 5.73(s、0.5 H)、5.72(s、0.5 H)、4.13-4.01(m、2 H)、2.70-2.64(m、0.55 H)、2.37-2.27(m、0.45 H)、1.90-1.45(m、8 H)、1.21-1.14(m、3 H)。

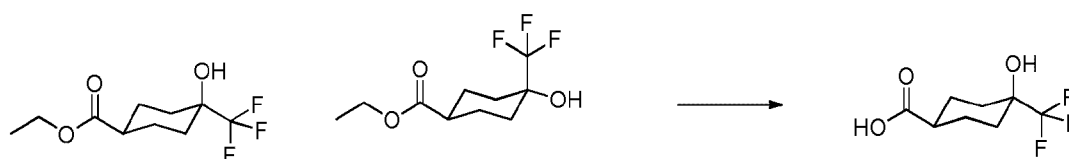
10

【0320】

段階B：(1 s, 4 s) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルボン酸

【0321】

【化81】



20

【0322】

脱水EtOH(90 mL)を室温でナトリウム(1.03 g、45.0 mmol)で処理し、ナトリウムが溶解するまで混合物を攪拌した。エチル4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルボキシレート(9.00 g、37.5 mmol)のEtOH(90 mL)中溶液を加え、混合物を窒素下に約70℃で約18時間加熱した。その混合物に、2 N NaOH水溶液(18.7 mL、37.5 mmol)を加え、混合物を加熱しながら約70℃で約4時間攪拌した。反応液を冷却して室温とし、濃縮してほとんどのEtOHを除去した。得られた懸濁液を水(50 mL)で希釈して、透明溶液を得た。その溶液を濃HClでpH = 2の酸性とした。溶液を濃縮して体積を約50 mLとし、沈澱した生成物を濾過によって回収した。沈澱を水で洗い(8 mLで2回)、約18時間真空乾燥して、(1 s, 4 s) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルボン酸を白色固体として得た(5.99 g、75%)。LC/MS(表1、方法a) R_t = 1.35分; MS m/z 211 (M - H)⁻、¹H NMR(DMSO-d₆) 12.10(s、1 H)、5.69(s、1 H)、2.26-2.16(m、1 H)、1.79-1.69(m、4 H)、1.69-1.56(m、2 H)、1.55-1.44(m、2 H)。

30

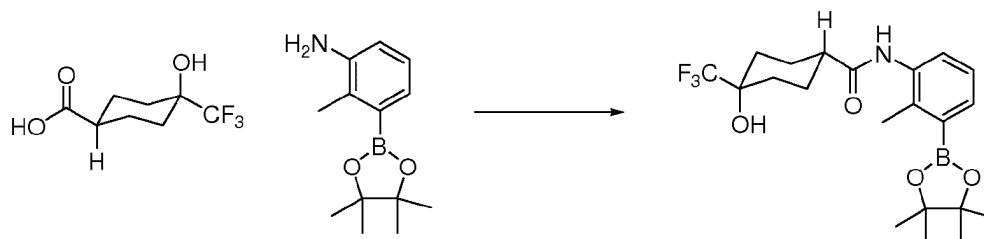
【0323】

段階C：(1 s, 4 s) - 4 - ヒドロキシ - N - (2 - メチル - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルボキサミド

40

【0324】

【化82】



【0325】

50

(1s, 4s) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルボン酸 (100 mg, 0.471 mmol) および 2 - メチル - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリン (110 mg, 0.471 mmol, CombiBlocks) を含む DMF (2.0 mL) 中溶液を DIEA (0.082 mL, 0.471 mmol) および 2 - (3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート (V) (179 mg, 0.471 mmol) で処理し、混合物を室温で約 1 時間攪拌した。混合物を水 (5 mL) で希釈し、磨砕し、上清を傾斜法で除去した。残留物を EtOAc (10 mL) に溶かし、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、25% から 75% EtOAc / ヘプタンの勾配を用いてシリカゲルで精製した。生成物分画を合わせ、濃縮し、真空乾燥して固体として、(1s, 4s) - 4 - ヒドロキシ - N - (2 - メチル - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルボキサミドを固体として得た (135 mg, 67%)。LC/MS (表 1、方法 b) R_t = 1.56 分; MS m/z 428 (M+H)⁺、¹H NMR (DMSO - d₆) 9.23 (s, 1H)、7.46 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H)、7.35 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H)、7.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H)、5.74 (s, 1H)、2.44 - 2.34 (m, 1H)、2.32 (s, 3H)、1.90 - 1.67 (m, 6H)、1.60 - 1.42 (m, 2H)、1.30 (s, 12H)。

10

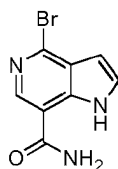
20

【0326】

製造番号 9 : 4 - ブロモ - 1H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 7 - カルボキサミド

【0327】

【化 8 3】

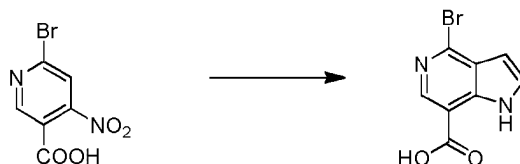


【0328】

段階 A : 4 - ブロモ - 1H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 7 - カルボン酸

【0329】

【化 8 4】



30

【0330】

6 - ブロモ - 4 - ニトロニコチン酸 (3.8 g, 15.4 mmol, Eur. J. Med. Chem. 1977, 12(6), 541) の脱水 THF (100 mL) 中溶液を約 -40 から -50 で約 5 分間攪拌した。次に、ビニルマグネシウムブロマイド (1N THF 中溶液、69.2 mL, 69.2 mmol) を滴下した。混合物を約 -40 から -50 で約 4 時間攪拌した。混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (2 mL) で反応停止した。溶媒を減圧下に除去して残留物を得て、それを分取 HPLC (表 1、方法 w) によって精製して、4 - ブロモ - 1H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 7 - カルボン酸を得た (1 g, 27%)。¹H NMR (DMSO - d₆) 11.90 (brs, 1H)、8.46 (s, 1H)、7.54 (t, J = 2.65 Hz, 1H)、6.56 (br, 1H)。

40

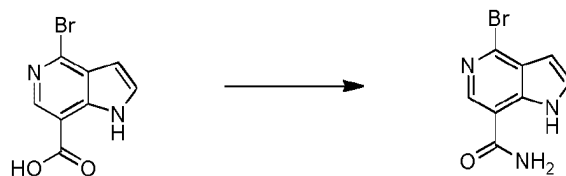
50

【0331】

段階B：4 - ブロモ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボキサミド

【0332】

【化85】



10

【0333】

4 - ブロモ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボン酸 (1 0 0 m g 、 0 . 4 2 m m o l) の DMF (2 m L) 中溶液に、H O B t (9 5 m g 、 0 . 6 2 m m o l) および E D C I (1 1 9 m g 、 0 . 6 2 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で約 1 時間攪拌した後、NH₃ / THF (1 0 m L) を加え、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。次に、懸濁液を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。水を加え、E t O A c で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、4 - ブロモ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボキサミドを得た (6 0 m g 、 4 2 %) 。生成物を、それ以上精製せずに用いた。¹H NMR (DMSO - d₆) 1 1 . 8 9 (b r 、 1 H) 、 8 . 5 1 (s 、 1 H) 、 8 . 2 7 (b r 、 1 H) 、 7 . 6 8 (b r 、 1 H) 、 7 . 5 2 - 7 . 5 1 (d 、 J = 2 . 8 H z 、 1 H) 、 6 . 5 2 - 6 . 5 1 (d 、 J = 3 . 2 H z 、 1 H) 。

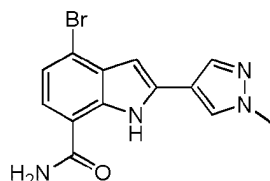
20

【0334】

製造番号 1 0 . 4 - ブロモ - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド

【0335】

【化86】



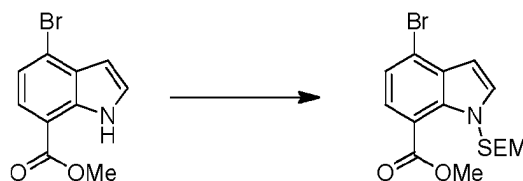
30

【0336】

段階A：メチル 4 - ブロモ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシレート

【0337】

【化87】



40

【0338】

メチル 4 - ブロモ - 1 H - インドール - 7 - カルボキシレート (3 5 g 、 1 3 8 m m o l 、 製造番号 1 段階 B) の脱水 THF (1 5 0 0 m L) 中溶液に、約 0 ° で NaH (1 0 g 、 2 5 0 m m o l) を少量ずつ加え、約 0 ° で 1 時間攪拌した。次に、SEMCl (3 1 . 9 m L 、 1 8 0 m m o l) を約 0 ° で少量ずつ加えた。反応混合物を昇温させて室温とし、約 1 2 時間攪拌した。次に、反応混合物に、飽和 NH₄Cl 水溶液を加え、E t O

50

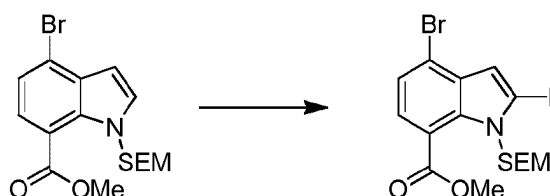
Acで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して残留物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル4-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボキシレートを得た(32g、60%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.62-7.60(d、 $J=8.4\text{ Hz}$ 、1H)、7.46-7.44(d、 $J=8.0\text{ Hz}$ 、1H)、7.36-7.35(d、 $J=3.2\text{ Hz}$ 、1H)、6.77-6.76(d、 $J=3.6\text{ Hz}$ 、1H)、5.80(s、2H)、4.06(s、3H)、3.32-3.28(t、 $J=8.0\text{ Hz}$ 、2H)、0.89-0.85(t、 $J=8.0\text{ Hz}$ 、2H)、0.00(s、9H)。

【0339】

段階B：メチル4-ブロモ-2-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボキシレート

【0340】

【化88】



【0341】

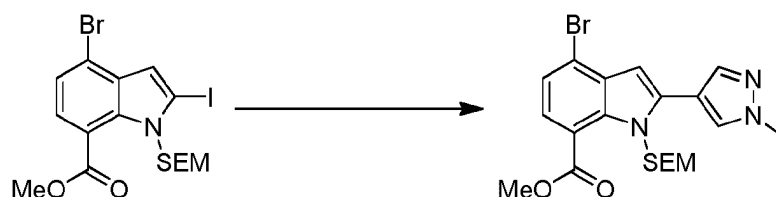
メチル4-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボキシレート(10g、26mmol、製造番号1段階B)の脱水THF(200mL)中溶液に、約-70でリチウムジイソプロピルアミド(18mL、36mmol)を加え、約2時間撹拌した。 I_2 (10g、39mmol)の脱水THF(50mL)中溶液を、上記溶液に約-70で滴下し、約2時間撹拌した。混合物を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液に投入し、EtOAcで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、加圧下に濃縮して残留物を得て、それをカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：EtOAc=200：1で溶離)によって精製して、メチル4-ブロモ-2-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボキシレートを得た(6.2g、47%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.50-7.48(d、 $J=8.0\text{ Hz}$ 、1H)、7.42-7.40(d、 $J=8.0\text{ Hz}$ 、1H)、7.10(s、1H)、5.90(s、2H)、4.06(s、3H)、3.29-3.25(t、 $J=8.0\text{ Hz}$ 、2H)、0.87-0.83(t、 $J=8.0\text{ Hz}$ 、2H)、0.00(s、9H)。

【0342】

段階C：メチル4-ブロモ-2-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボキシレート

【0343】

【化89】



【0344】

メチル4-ブロモ-2-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボキシレート(1.1g、2.2mmol)のDME(20mL)および水(5mL)中溶液に、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメ

10

20

30

40

50

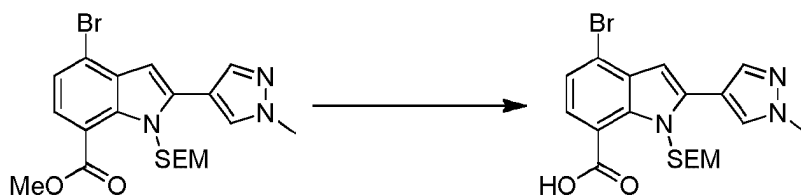
チル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (0 . 4 9 g 、 2 . 3 7 m m o l) 、 P d C l ₂ (d p p f) (0 . 1 7 6 g 、 0 . 2 1 6 m m o l) および N a ₂ C O ₃ (0 . 8 9 4 g 、 6 . 4 7 m m o l) を加えた。混合物を約 3 時間加熱還流した。冷却して室温とした後、溶液に水 (2 0 m L) を加え、E t O A c (5 0 m L) で抽出した。有機相を N a ₂ S O ₄ で脱水し、減圧下に濃縮して粗生成物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : E t O A c = 1 0 : 1 で溶離) によって精製して、メチル 4 - ブロモ - 2 - ヨード - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシレートを得た (0 . 6 5 g 、 6 5 %) 。 ¹ H N M R (C D C l ₃) 7 . 8 4 (s , 1 H) 、 7 . 7 7 (s , 1 H) 、 7 . 6 1 - 7 . 5 9 (d , J = 7 . 2 H z , 1 H) 、 7 . 4 9 - 7 . 4 0 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) 、 6 . 7 9 (s , 1 H) 、 5 . 8 4 (s , 2 H) 、 4 . 1 4 (s , 3 H) 、 4 . 1 1 (s , 3 H) 、 3 . 2 0 - 3 . 1 6 (t , J = 8 . 4 H z , 2 H) 、 0 . 8 2 - 0 . 7 8 (t , J = 8 . 4 H z , 2 H) 、 0 . 0 0 (s , 9 H) 。

【 0 3 4 5 】

段階 D : 4 - ブロモ - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インドール - 7 - カルボン酸

【 0 3 4 6 】

【 化 9 0 】



【 0 3 4 7 】

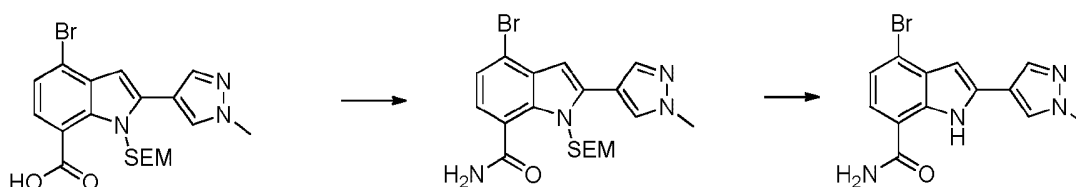
メチル 4 - ブロモ - 2 - ヨード - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキシレート (0 . 6 5 m g 、 1 . 4 1 m m o l) の T H F (1 0 m L) 、 M e O H (2 m L) および水 (2 m L) 中溶液に L i O H (0 . 1 7 m g 、 7 . 0 4 m m o l) を加えた。混合物を約 4 時間加熱還流した。冷却して室温とした後、溶媒を減圧下に除去し、水層を H C l 水溶液 (1 N) で p H = 4 の酸性とし、E t O A c (1 0 m L) で抽出し、N a ₂ S O ₄ で脱水し、減圧下に濃縮して、4 - ブロモ - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インドール - 7 - カルボン酸を得た (0 . 6 3 g 、 9 9 %) 。 ¹ H N M R (C D C l ₃) 7 . 9 0 (s , 1 H) 、 7 . 8 1 (s , 1 H) 、 7 . 8 0 - 7 . 7 9 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) 、 7 . 5 4 - 7 . 5 2 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) 、 6 . 8 4 (s , 1 H) 、 5 . 9 5 (s , 2 H) 、 4 . 1 8 (s , 3 H) 、 3 . 2 5 - 3 . 2 0 (t , J = 7 . 2 H z , 2 H) 、 0 . 8 2 - 0 . 7 8 (t , J = 7 . 2 H z , 2 H) 、 0 . 0 0 (s , 9 H) 。

【 0 3 4 8 】

段階 E : 4 - ブロモ - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド

【 0 3 4 9 】

【 化 9 1 】



【 0 3 5 0 】

10

20

30

40

50

4 - ブロモ - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インドール - 7 - カルボン酸 (0 . 6 3 g 、 1 . 4 m m o l) の DMF (1 0 m L) 中溶液に、PyBOP (1 . 4 6 g 、 2 . 8 0 m m o l) 、 HOBt (0 . 4 3 g 、 2 . 8 0 m m o l) 、 NH_4Cl (0 . 1 1 g 、 2 . 1 0 m m o l) および DIEA (0 . 7 2 g 、 5 . 6 0 m m o l) を加えた。混合物を室温で約 2 時間攪拌した。混合物に水 (2 0 m L) を加え、EtOAc (3 0 m L) で抽出した。有機相を Na_2SO_4 で脱水し、減圧下に濃縮して粗生成物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : EtOAc = 3 : 1 で溶離) によって精製して、粗 4 - ブロモ - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミドを得た。それを脱水 THF (1 0 m L) に溶かし、(2 . 0 2 g 、 1 2 . 2 m m o l) およびエタン - 1 , 2 - ジアミン (2 . 2 0 g 、 3 6 . 7 m m o l) を加え、加熱して約 1 0 0 °C として約 2 時間経過させた。冷却して室温とした後、水を加えて混合物を希釈し、EtOAc で抽出し、有機相を Na_2SO_4 で脱水し、減圧下に濃縮して残留物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : EtOAc = 3 : 1 で溶離) によって精製して、4 - ブロモ - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミドを得た (0 . 2 0 g 、 5 1 %) 。 ^1H NMR (CDCl_3) 1 0 . 4 0 (br , 1 H) 、 7 . 8 7 (s , 1 H) 、 7 . 7 5 (s , 1 H) 、 7 . 3 0 - 7 . 2 8 (d , J = 8 , 1 H) 、 7 . 2 0 - 7 . 1 8 (d , J = 8 , 1 H) 、 6 . 6 4 (s , 1 H) 、 6 . 0 5 (br , 2 H) 、 3 . 9 9 (s , 3 H) 。

10

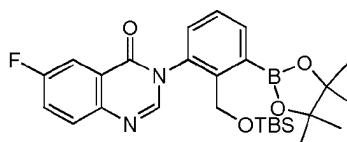
20

【 0 3 5 1 】

製造番号 1 1 . 3 - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 6 - フルオロキナゾリン - 4 (3 H) - オン

【 0 3 5 2 】

【 化 9 2 】



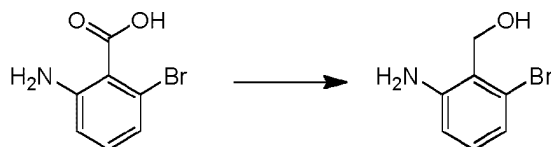
30

【 0 3 5 3 】

段階 A : (2 - アミノ - 6 - ブロモフェニル) メタノール

【 0 3 5 4 】

【 化 9 3 】



40

【 0 3 5 5 】

2 - アミノ - 6 - ブロモ安息香酸 (1 9 . 8 g 、 9 1 . 7 m m o l) の THF (1 9 0 m L) 中溶液を、 LiAlH_4 (7 . 0 0 g 、 1 8 3 m m o l) の THF (1 9 0 m L) 中懸濁液に約 0 °C で滴下した。添加完了後、混合物を室温で約 4 時間攪拌した。次に、混合物を EtOAc (1 8 0 m L) で反応停止した。混合物を H_2O (1 . 1 L) に投入し、濾過した。濾液を EtOAc で抽出した (9 0 0 m L で 3 回) 。合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : EtOAc = 5 0 : 1 から 5 : 1 で溶離) によって精製して、(2 - アミノ - 6 - ブロモフェニル) メタノールを得た (1 0 g 、 5 4 %) 。 ^1H NMR (CDCl_3) 1 . 7 7 (s , 1 H) 、 4 . 3 4 (s , 2 H) 、 4 . 9 2 (s , 2 H) 、 6

50

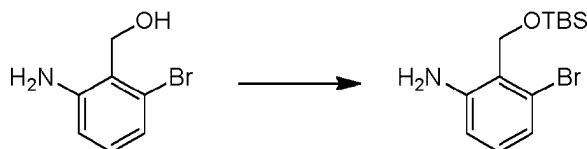
. 64 (m, 1H)、6.95 (m, 2H)。

【0356】

段階B：3-ブロモ-2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)アニリン

【0357】

【化94】



10

【0358】

(2-アミノ-6-ブロモフェニル)メタノール(3.02g、15mmol)およびイミダゾール(1.83g、27mmol)のDMF(40mL)中溶液に、約0℃でTBSCl(3.39g、22.5mmol)を少量ずつ加えた。次に、得られた混合物を室温で終夜撹拌した。混合物をH₂O(80mL)に投入し、MTBEで抽出した(80mLで3回)。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：EtOAc=15：1で溶離)によって精製して、3-ブロモ-2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)アニリンを得た(4.2g、89%)。¹H NMR(CDCl₃) 0.00(s、6H)、0.80(s、9H)、4.38(s、2H)、4.85(s、2H)、6.48(m、1H)、6.79(m、2H)。

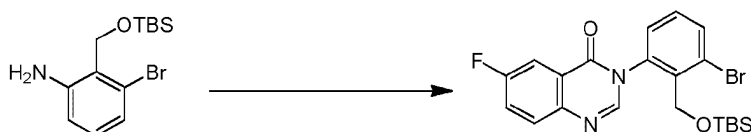
20

【0359】

段階C：3-(3-ブロモ-2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)フェニル)-6-フルオロキナゾリン-4(3H)-オン

【0360】

【化95】



30

【0361】

封管中、3-ブロモ-2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)アニリン(3.5g、11mmol)、2-アミノ-5-フルオロ安息香酸(1.7g、11mmol)およびCH(OMe)₃(1.8g、16.5mmol)のTHF(30mL)中混合物を約120℃で終夜加熱した。混合物を冷却して室温とし、減圧下に濃縮した。残留物をEtOAcで洗浄して、3-(3-ブロモ-2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)フェニル)-6-フルオロキナゾリン-4(3H)-オンを得た(1.3g、25%)。¹H NMR(CDCl₃) 0.00(d、J=8Hz、6H)、0.85(s、9H)、4.57(d、J=11.6Hz、1H)、4.98(d、J=11.6Hz、1H)、7.35(m、1H)、7.43(t、J=8Hz、1H)、7.62(m、1H)、7.83(m、2H)、8.06(m、2H)。

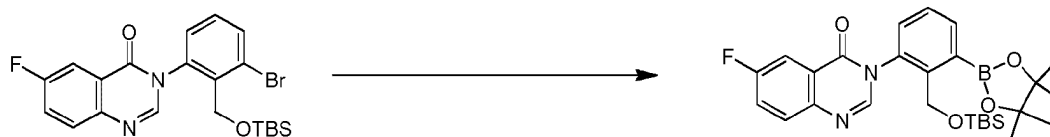
40

【0362】

段階D：3-(2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-6-フルオロキナゾリン-4(3H)-オン

【0363】

【化96】



【0364】

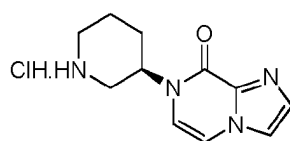
N₂雰囲気下に3-(3-ブロモ-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)フェニル)-6-フルオロキナゾリン-4(3H)-オン(4g、8.6mmol)、4,4,5,5,4,4,5,5-オクタメチル-[2,2]ピ[1,3,2]ジオキサポロラニル(2.6g、10.4mmol)、KOAc(1.7g、17.2mmol)およびPd(dppf)Cl₂(0.8g)のDMSO/1,4-ジオキサン(8mL:40mL)中混合物を加熱して約110℃として約2時間経過させた。混合物を冷却して室温とし、EtOAc(100mL)で希釈し、濾過し、濾液をH₂O(30mL)およびブライン(30mL)の順で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc、30:1から5:1)によって精製して、3-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサポロラン-2-イル)フェニル)-6-フルオロキナゾリン-4(3H)-オンを得た(1.7g、38%)。¹H NMR(CDCl₃) 0.00(d, J=2Hz, 6H)、0.92(s, 9H)、1.52(s, 12H)、4.70(d, J=1.6Hz, 1H)、5.43(d, J=1.6Hz, 1H)、7.63(m, 1H)、7.70(m, 2H)、7.93(m, 1H)、8.16(m, 3H)。

【0365】

製造番号12:(R)-7-(ピペリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8(7H)-オン塩酸塩

【0366】

【化97】

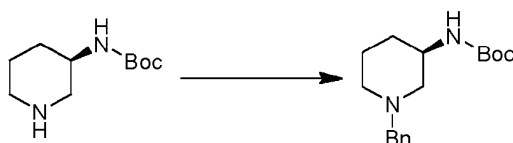


【0367】

段階A:(R)-tert-ブチル(1-ベンジルピペリジン-3-イル)カーバメート

【0368】

【化98】



【0369】

(R)-tert-ブチルピペリジン-3-イルカーバメート(40.0g、0.2mol、1.0当量)およびTEA(22.22g、0.22mol、1.1当量)のDCM(500mL)中溶液に、0℃でプロモメチル-ベンゼン(37.62g、0.22mol、1.1当量)を滴下した。約25℃で終夜攪拌後、溶液をDCMで希釈し、水で洗浄した。有機層を脱水し、溶媒留去して(R)-tert-ブチル(1-ベンジルピペリジン-3-イル)カーバメート(58.0g、100%)を得て、それをそれ以上精製せ

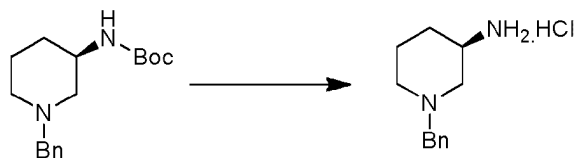
ずに次の段階に用いた。 ^1H NMR (CDCl₃) 7.15 - 7.26 (m, 5H)、4.92 (s, 1H)、3.67 (s, 1H)、3.39 (s, 2H)、2.16 - 2.45 (m, 4H)、1.41 - 1.61 (m, 4H)、1.37 (s, 9H)。

【0370】

段階B：(R)-1-ベンジルピペリジン-3-アミン塩酸塩

【0371】

【化99】



10

【0372】

(R)-tert-ブチル(1-ベンジルピペリジン-3-イル)カーバメート(58.0g、0.2mol、1.0当量)のMeOH(200mL)中溶液に、HCl/MeOH(4.0M、200mL)を加え、混合物を約2時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去して、(R)-1-ベンジルピペリジン-3-アミン塩酸塩を得た(50g)。 ^1H NMR (MeOD) 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 2H)、7.50 (s, 3H)、4.42 - 4.52 (q, 2H)、3.64 - 3.66 (d, J = 10.8 Hz, 2H)、3.51 - 3.54 (d, J = 12 Hz, 1H)、3.01 - 3.16 (m, 2H)、2.20 - 2.22 (d, J = 11.2 Hz, 1H)、2.00 - 2.11 (m, 2H)、1.66 - 1.74 (m, 1H)。

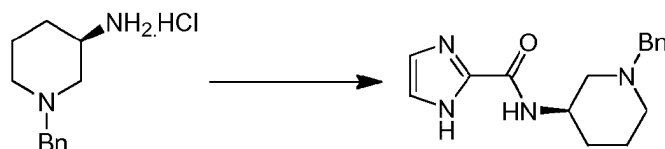
20

【0373】

段階C：(R)-N-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド

【0374】

【化100】



30

【0375】

1H-イミダゾール-2-カルボン酸(16.8g、0.15mol)のDMF(500mL)中溶液に、HATU(57g、0.15mol)を加え、混合物を室温で約2時間撹拌した。次に、その溶液に(R)-tert-ブチル(1-ベンジルピペリジン-3-イル)カーバメート(39.45g、0.15mol)を加え、混合物を終夜撹拌した。追加の1H-イミダゾール-2-カルボン酸(5.2g、46mmol)およびHATU(17.6g、46mmol、0.3当量)を加え、混合物を室温で3日間撹拌した。溶媒を除去し、残留物をEtOAcに溶かし、水で洗浄し、脱水し、濃縮した。残留物を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、粗(R)-N-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミドを得た(50g)。LC/MS(表1、方法k)。R_t = 1.15分; MS m/z : 285 (M+H)⁺。

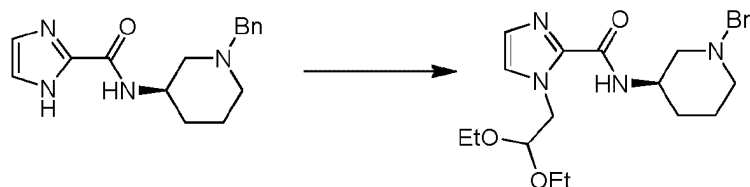
40

【0376】

段階D：(R)-N-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド

【0377】

【化101】



【0378】

(R)-7-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8(7H)-オン(73.0g、150mmol、粗)、2-ブロモ-1,1-ジエトキシ-エタン(30g、150mmol)、 K_2CO_3 (41.4g、300mmol)およびKI(1g)のDMF(500mL)中混合物を加熱して約120℃として3日間経過させた。溶媒を除去した。残留物をDCMに溶かし、水で洗浄し、脱水し、溶媒留去して、(R)-N-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド(30g、75mmol)を油状物として得た。LC/MS(表1、方法k)。 $R_t = 1.81$ 分; MS m/z : 401 ($M+H$)⁺。

10

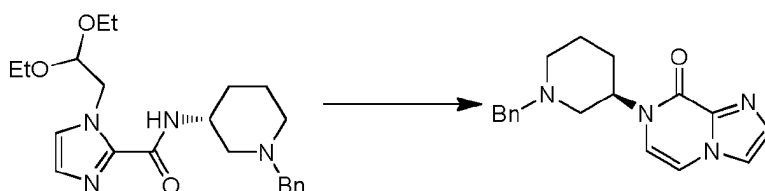
【0379】

段階E:(R)-7-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8(7H)-オン

20

【0380】

【化102】



【0381】

(R)-N-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド(30.0g、75mmol、粗)の2N HCl(200mL)中混合物を終夜加熱還流した。溶媒を除去し、残留物を水(50mL)で希釈し、それを飽和 Na_2CO_3 によってpH10の塩基性とした。水相をDCMで抽出し、脱水し、溶媒留去した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、(R)-7-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8(7H)-オンを得た(3.0g、9.7mmol)。¹H NMR(CDCl₃) 7.44(s、1H)、7.17-7.24(m、7H)、7.01-7.02(d、 $J = 6$ Hz、1H)、5.00-5.05(m、1H)、3.45-3.47(d、 $J = 5.6$ Hz、2H)、2.78-2.80(m、1H)、2.55-2.58(m、1H)、2.31-2.36(m、1H)、2.25(s、1H)、1.81(s、1H)、1.16-1.69(m、3H)。

30

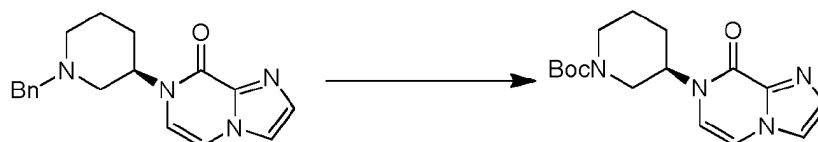
40

【0382】

段階F:(R)-tert-ブチル3-(8-オキソイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0383】

【化103】



【0384】

(R)-7-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8(7H)-オン(2.13g、6.9mmol)のMeOH(40mL)中溶液に(Boc)₂O(3.09g、13.8mmol)およびPd/C(1.5g)を加えた。混合物をH₂風船下に終夜水素化し、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、(R)-tert-ブチル3-(8-オキソイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートを得た(1.4g、64%)。¹H NMR(MeOD) 7.69-7.70(d、J=1.2Hz、1H)、7.52-7.54(d、J=6.4Hz、1H)、7.50(s、1H)、7.12-7.14(d、J=6Hz、1H)、4.74-4.82(m、1H)、4.12-4.15(d、J=11.6Hz、1H)、4.04-4.05(m、1H)、3.05-3.11(m、1H)、2.83(s、1H)、1.91-2.02(m、2H)、1.86-1.90(m、1H)、1.60-1.71(m、1H)、1.46(s、9H)。

10

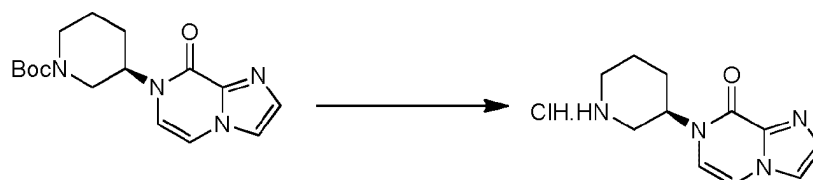
20

【0385】

段階G：(R)-7-(ピペリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8(7H)-オン塩酸塩

【0386】

【化104】



30

【0387】

(R)-tert-ブチル3-(8-オキソイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.4g、4.4mmol)のMeOH(10mL)中溶液に、HCl/MeOH(4M、10mL)を加え、混合物を室温で約1時間攪拌した。溶媒を除去して、(R)-7-(ピペリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8(7H)-オン塩酸塩を得た(1.35g、100%)。¹H NMR(DMSO-d₆) 10.06(s、1H)、9.67(s、1H)、8.18-8.21(m、1H)、8.00-8.03(m、1H)、7.89-7.93(m、1H)、7.69-7.74(m、1H)、5.12-5.18(m、1H)、3.20-3.34(m、3H)、2.82-2.90(m、1H)、2.02-2.08(m、1H)、1.84-1.93(m、3H)。

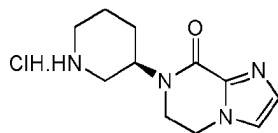
40

【0388】

製造番号13：(R)-7-(ピペリジン-3-イル)-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8(5H)-オン塩酸塩

【0389】

【化105】



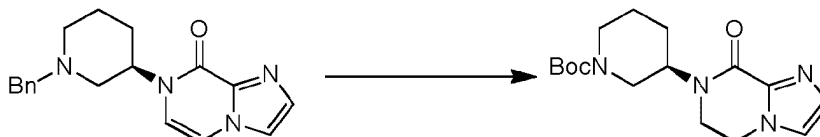
【0390】

段階A：(R)-tert-ブチル3-(8-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0391】

10

【化106】



【0392】

(R)-7-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8(7H)-オン(0.77g、2.5mmol)のMeOH(20mL)中溶液に、(Boc)₂O(1.09g、5.0mmol)およびPd(OH)₂(0.5g)を加えた。混合物をH₂風船下に終夜水素化して、濾過した。濾液を溶媒留去し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、(R)-tert-ブチル3-(8-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートを得た(0.5g、60%)。¹H NMR(MeOD) 7.16(s、1H)、7.06(s、1H)、4.22-4.33(m、1H)、4.19-4.20(m、2H)、3.93-3.96(m、2H)、3.64-3.78(m、2H)、2.86-2.89(m、1H)、2.61(s、1H)、1.68-1.79(m、3H)、1.47-1.53(m、1H)、1.46(s、9H)。

20

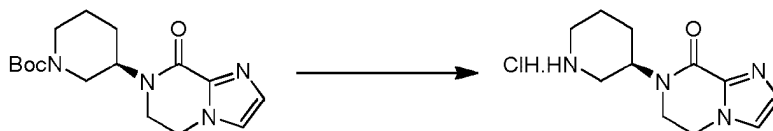
【0393】

段階B：(R)-7-(ピペリジン-3-イル)-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8(5H)-オン塩酸塩

30

【0394】

【化107】



【0395】

(R)-tert-ブチル3-(8-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.5g、1.5mmol、1当量)のMeOH(5mL)中溶液に、HCl/MeOH(4.0M、5mL)を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を除去して、(R)-7-(ピペリジン-3-イル)-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8(5H)-オン塩酸塩を得た(0.45g、100%)。¹H NMR(MeOD) 7.75-7.78(q、J=9.6Hz、2H)、4.66-4.74(m、1H)、4.56-4.59(q、J=7.2Hz、2H)、3.99-4.03(t、J=6Hz、2H)、3.32-3.45(m、3H)、2.96-3.03(m、1H)、1.85-2.14(m、4H)。

40

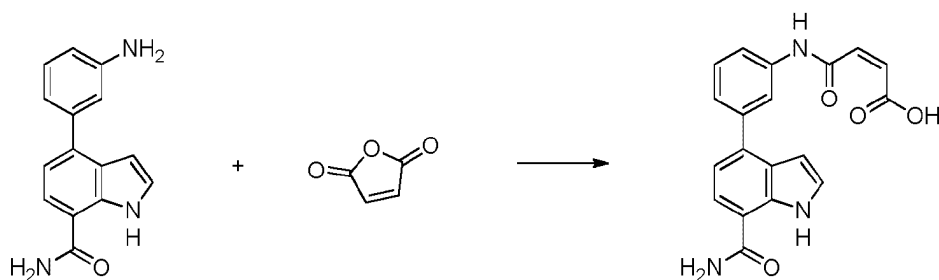
【0396】

50

製造番号14：(Z)-4-((3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)フェニル)アミノ)-4-オキソブタ-2-エン酸

【0397】

【化108】



10

【0398】

4-(3-アミノフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(0.25g、0.995mmol、製造番号A.1)、フラン-2,5-ジオン(0.117g、1.19mmol)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.521mL、2.98mmol)のDMF(10.0mL)中溶液に加えた。混合物を室温で終夜撹拌する。溶媒を高真空下に除去し、残留物を分取HPLC(表2、方法y)によって精製して、(Z)-4-((3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)フェニル)アミノ)-4-オキソブタ-2-エン酸(0.32g、92%)を固体として得た。LC/MS(表1、方法g) $R_t = 1.37$ 分; MS m/z 350 ($M+H$)⁺。

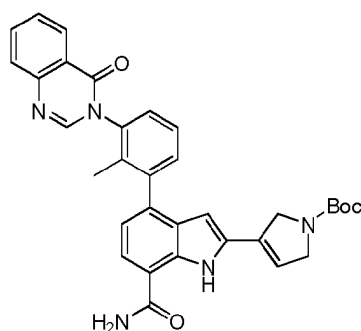
20

【0399】

製造番号15. tert-ブチル3-(7-カルバモイル-4-(2-メチル-3-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-1H-インドール-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート

【0400】

【化109】



30

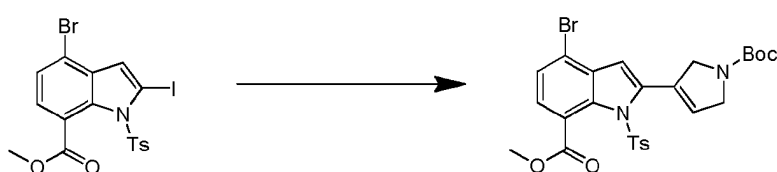
【0401】

段階A. メチル4-ブロモ-2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-1-トシル-1H-インドール-7-カルボキシレート

40

【0402】

【化110】



【0403】

メチル4-ブロモ-2-ヨード-1-トシル-1H-インドール-7-カルボキシレー

50

ト (1 g、1.9 mmol、製造番号 1、段階 D) の DME (20 mL) / 水 (5 mL) 中混合物に tert-ブチル 3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート (0.72 g、2.4 mmol)、Na₂CO₃ (0.6 g、5.6 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (0.2 g、0.28 mmol) を加えた。反応混合物を、N₂ 雰囲気下に室温で 10 時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧下に濃縮して残留物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 5:1 で溶離) によって精製して、メチル 4-プロモ-2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-1-トシル-1H-インドール-7-カルボキシレート (0.6 g、56%) を黄色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃)

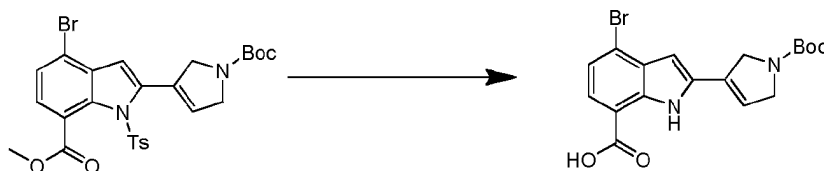
10

【0404】

段階 B: 4-プロモ-2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-1H-インドール-7-カルボン酸

【0405】

【化111】



20

【0406】

メチル 4-プロモ-2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-1-トシル-1H-インドール-7-カルボキシレート (2.5 g、4.34 mmol) の THF (20 mL) / MeOH (5 mL) / 水 (5 mL) 中溶液に、室温で LiOH·H₂O (2.5 g、59.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温で約 3 時間攪拌した。反応液を濃縮し、2N HCl を加えることで残留物を約 pH 5 の酸性とし、EtOAc で抽出した (50 mL で 3 回)。合わせた有機層を脱水し、濃縮して固体を得て、それを EtOAc および MTBE で洗浄して、4-プロモ-2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-1H-インドール-7-カルボン酸 (1 g、56.5%) を白色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃) 9.84 (m、1H)、7.77-7.75 (t、J = 5.6 Hz、1H)、7.34-7.32 (d、J = 8 Hz、1H)、6.54-6.49 (d、J = 16.8 Hz、1H)、6.18-6.14 (d、J = 18 Hz、1H)、4.58-4.51 (d、J = 30.4 Hz、2H)、4.38-4.32 (d、J = 2.2 Hz、2H)、1.54 (s、9H)。

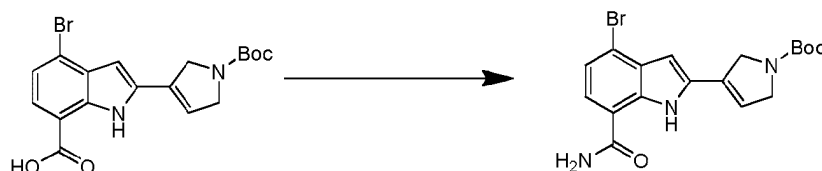
30

【0407】

段階 C: tert-ブチル 3-(4-プロモ-7-カルバモイル-1H-インドール-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート

【0408】

【化112】



40

【0409】

50

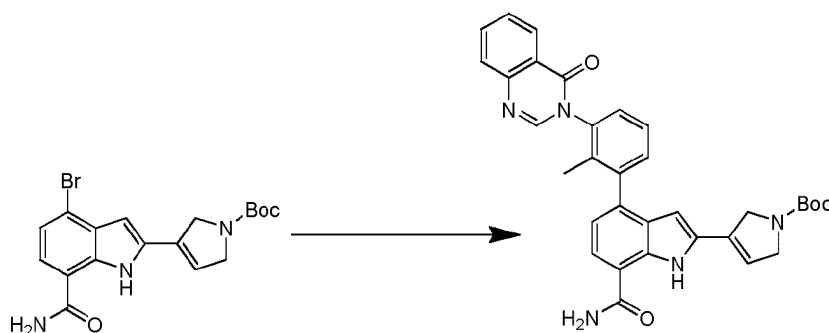
4 - ブロモ - 2 - (1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボン酸 (1 g , 2 . 5 m m o l) の DMF (6 m L) 中溶液に PyBOP (2 . 6 g , 4 . 9 m m o l) 、 HOBt (0 . 7 5 g , 4 . 9 1 m m o l) 、 DIEA (1 . 7 m L , 9 . 8 2 m m o l) および NH₄Cl (0 . 2 g , 3 . 7 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。水で反応停止した後、水層を EtOAc で抽出した (2 5 m L で 3 回) 。合わせた有機層を脱水し、減圧下に濃縮して残留物を得て、それを分取 HPLC (表 1 、 方法 a d) によって精製して、t e r t - ブチル 3 - (4 - ブロモ - 7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボキシレート (0 . 6 g , 5 4 %) を白色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃) 1 0 . 4 2 (s , 1 H) 、 7 . 2 6 - 7 . 2 5 (m , 2 H) 、 6 . 4 8 (s , 1 H) 、 6 . 1 9 - 6 . 1 3 (d , J = 2 2 . 4 H z , 1 H) 、 4 . 5 5 - 4 . 5 1 (d , J = 1 6 H z , 2 H) 、 4 . 3 7 - 4 . 3 2 (d , J = 1 8 H z , 2 H) 、 1 . 5 4 (s , 9 H) 。

【 0 4 1 0 】

段階 D : t e r t - ブチル 3 - (7 - カルバモイル - 4 - (2 - メチル - 3 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボキシレート

【 0 4 1 1 】

【 化 1 1 3 】



【 0 4 1 2 】

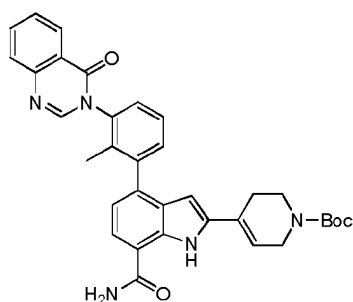
t e r t - ブチル 3 - (4 - ブロモ - 7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボキシレート (0 . 6 g , 1 . 4 8 m m o l) 、 3 - (2 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (1 g , 2 . 9 5 m m o l 、 WO2011159857) 、 K₂CO₃ (0 . 8 1 6 g , 5 . 9 1 m m o l) および Pd (d p p f) Cl₂ (0 . 2 2 g , 0 . 3 m m o l) の THF (2 0 m L) / MeOH (5 m L) / 水 (5 m L) 中溶液を、N₂ 雰囲気下に約 6 0 °C で約 2 時間撹拌した。溶媒を除去して残留物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 2 : 1 で溶離) によって精製して、t e r t - ブチル 3 - (7 - カルバモイル - 4 - (2 - メチル - 3 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボキシレート (0 . 6 g , 7 2 %) を固体として得た。¹H NMR (MeOD) 1 0 . 4 4 (s , 1 H) 、 8 . 4 0 - 8 . 3 8 (d , J = 8 H z , 1 H) 、 8 . 1 5 - 8 . 1 0 (s , J = 2 1 . 6 H z , 1 H) 、 7 . 8 3 - 7 . 8 1 (m , 2 H) 、 7 . 5 9 - 7 . 3 5 (m , 5 H) 、 7 . 0 9 - 6 . 9 8 (m , 1 H) 、 6 . 3 1 - 6 . 1 1 (m , 4 H) 、 4 . 4 9 - 4 . 3 6 (m , 4 H) 、 2 . 0 4 (s , 3 H) 、 1 . 5 1 (s , 9 H) 。

【 0 4 1 3 】

製造番号 1 6 . t e r t - ブチル 4 - (7 - カルバモイル - 4 - (2 - メチル - 3 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート

【0414】

【化114】



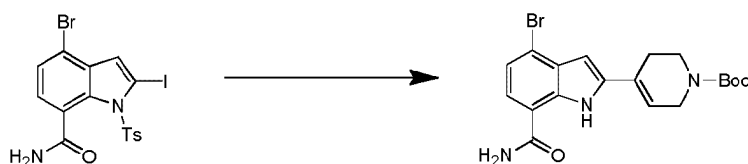
10

【0415】

段階A: tert-ブチル 2-(4-ブロモ-7-カルバモイル-1H-インドール-2-イル)ベンジルカーバメート

【0416】

【化115】



20

【0417】

化合物メチル 4-ブロモ-2-ヨード-1-トシル-1H-インドール-7-カルボキシレート (2.4 g、6.58 mmol、製造番号1) および tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (2.0 g、6.58 mmol) の THF (50 mL)、MeOH (10 mL) および水 (10 mL) 中溶液に、Na₂CO₃ (2.1 g、19.73 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (0.481 g、0.658 mmol) を加え、混合物を加熱して約 80 °C として約 3 時間経過させた。得られた溶液を EtOAc (100 mL) で希釈し、水 (30 mL) で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で脱水し、減圧下に濃縮して粗生成物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (で溶離石油エーテル: EtOAc = 1:1) によって精製して、tert-ブチル 4-(4-ブロモ-7-カルバモイル-1H-インドール-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (2 g、72%) を固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 10.87 (s、1H)、8.15 (s、1H)、7.59 - 7.57 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.52 (s、1H)、7.27 - 7.25 (d、J = 8.0 Hz、1H)、6.47 (s、1H)、6.42 (s、1H)、4.03 (s、2H)、3.55 (s、2H)、2.52 (s、2H)、1.41 (s、9H)。

30

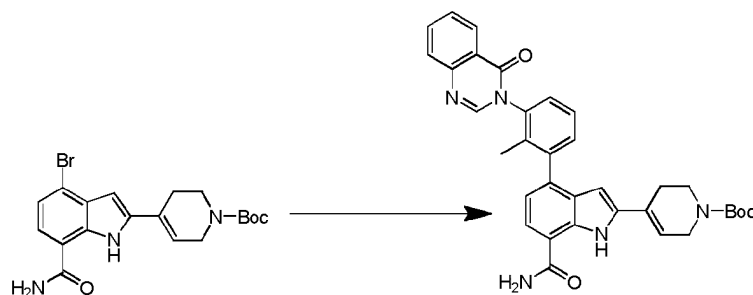
【0418】

段階B: tert-ブチル 4-(7-カルバモイル-4-(2-メチル-3-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-1H-インドール-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

40

【0419】

【化116】



【0420】

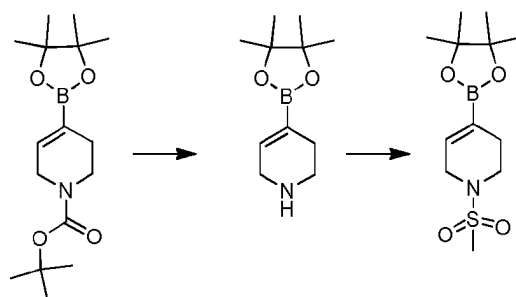
tert-ブチル4-(4-プロモ-7-カルバモイル-1H-インドール-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(2g、4.76mmol)および3-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(2.59g、7.14mmol、WO2011159857)のTHF(40mL)、MeOH(10mL)および水(10mL)中溶液に、 Na_2CO_3 (1.513g、14.28mmol)およびPd(dppf) Cl_2 (0.348g、0.476mmol)を加えた。混合物を加熱して約80℃として約4時間経過させた。得られた溶液をEtOAc(100mL)で希釈し、水およびブラインで洗浄した(それぞれ30mL)。有機相を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮して粗生成物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc=1:1で溶離)によって精製して、tert-ブチル4-(7-カルバモイル-4-(2-メチル-3-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-1H-インドール-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(1.4g、51%)を固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 10.43(s, 1H)、8.42-8.40(d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H)、8.15(s, 1H)、7.85-7.83(m, 2H)、7.61-7.59(m, 1H)、7.49-7.45(m, 3H)、7.37-7.34(m, 1H)、7.04-7.01(m, 1H)、6.20(s, 2H)、3.65(s, 2H)、2.55(s, 2H)、2.00(s, 3H)、1.76(s, 2H)、1.50(s, 9H)。

【0421】

製造番号17:1-(メチルスルホニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

【0422】

【化117】



【0423】

tert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(4.03g、13.03mmol、Carbocore)のHCl(4Mジオキサン中溶液、19.55mL、78mmol)中溶液を環境温度で約2時間攪拌した。その溶液を減圧下に濃縮し、DCM(20.05mL)に溶かし、TEAを加えた(12.72mL、91mmol)。混合物を冷却して約0℃とし、メタンスルホニルクロライド(1.83mL、

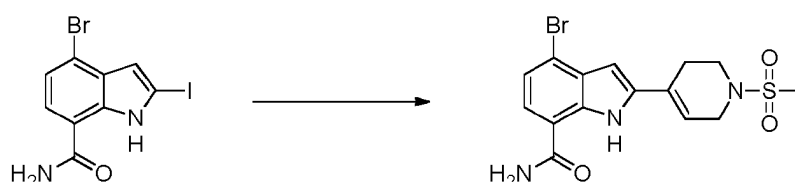
23.5 mmol) を滴下した。混合物を環境温度で約2時間攪拌した。その混合物に、1N HCl (60 mL) を加え、有機層を抽出した。有機層を飽和重碳酸ナトリウム水溶液 (60 mL) で (洗浄し)、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を EtOAc およびヘプタンの混合物で磨砕し、濾過し、乾燥させた (1.477 g)。濾液を濃縮し、残留物を EtOAc およびヘプタンの混合物で磨砕し、濾過し、乾燥させて第2のロットを得た (0.940 g)。ロットを合わせて、1-(メチルスルホニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンを得た (2.41 g, 64%)。LC/MS (表1、方法 a)。R_t = 2.18 分: MS m/z : 288 (M+H)⁺。

【0424】

製造番号18: 4-ブromo-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0425】

【化118】



10

20

【0426】

1-(メチルスルホニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (0.446 g, 1.55 mmol, 製造番号17)、4-ブromo-2-ヨード-1H-インドール-7-カルボキサミド (0.54 g, 1.48 mmol, 製造番号1)、炭酸ナトリウム (0.470 g, 4.44 mmol) および 1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.108 g, 0.148 mmol) の入ったフラスコを窒素でパージした。THF (15.0 mL)、MeOH (2.10 mL) および水 (2.10 mL) の混合物を加えた。混合物を約70°C で約2時間攪拌した。混合物をセライト(R) で濾過し、EtOAc で洗い、減圧下に濃縮した。残留物を DCM で磨砕し、濾過し、DCM および EtOAc で洗浄して固体を得た (0.315 g)。濾液を濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (40% から 100% EtOAc / ヘプタン) によって精製した。得られた残留物を DCM で磨砕し、濾過し、乾燥させて固体を得た (0.125 g)。固体を合わせて、4-ブromo-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミドを得た (0.44 g, 75%)。LC/MS (表1、方法 a) R_t = 1.92 分: MS m/z : 400 (M+H)⁺。

30

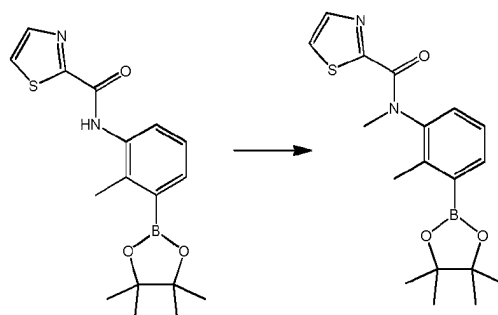
【0427】

製造番号19: N-メチル-N-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)チアゾール-2-カルボキサミド

40

【0428】

【化119】



10

【0429】

THF (10 mL) 中の N-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)チアゾール-2-カルボキサミド (502 mg、1.46 mmol、製造番号4) に、約 0 で水素化ナトリウム (70.0 mg、1.75 mmol) を加え、約 25 分間攪拌した。その混合物に、約 0 でヨードメタン (0.363 mL、5.83 mmol) を加えた。反応混合物を室温とし、室温で約 18 時間攪拌した。混合物に水を加え、DCM で 2 回抽出し、層を分離した。合わせた有機層を溶媒留去し、残留物を順相クロマトグラフィーを用いて精製して、N-メチル-N-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)チアゾール-2-カルボキサミドを得た (0.406 g、59%)。LC/MS (表1、方法 f) $R_t = 1.97$ 分; MS $m/z : 359 (M+H)^+$ 。

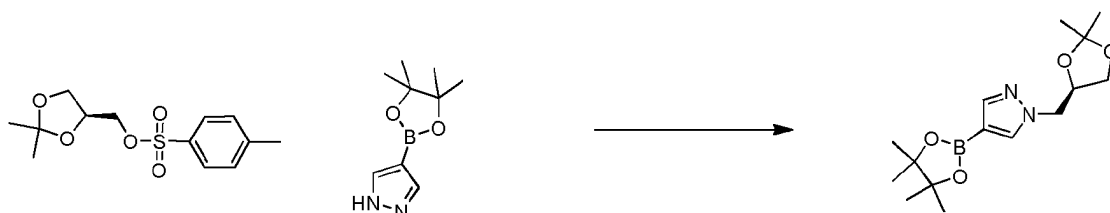
20

【0430】

製造番号20. (R)-1-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソラン-4-イル)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

【0431】

【化120】



30

【0432】

4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (1 g、5.15 mmol) の DMF (25.8 mL) 中混合物に水素化ナトリウム (0.206 g、5.15 mmol) を加えた。その混合物を窒素下に室温で約 10 分間攪拌した。(S)-(+)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソラン-4-イルメチル p-トルエンスルホネート (1.62 g、5.67 mmol) を加え、混合物を窒素雰囲気下に約 90 で終夜攪拌した。反応液を冷却して室温とし、EtOAc と水との間で分配した。水層を EtOAc で再抽出し (2 回)、有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、無水 $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、EtOAc/ヘキサン (30% から 75%) を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、(R)-1-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソラン-4-イル)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを得た (0.66 g、42%)。LC/MS (表1、方法 f) $R_t = 1.41$ 分; MS $m/z : 309 (M+H)^+$ 。

40

【0433】

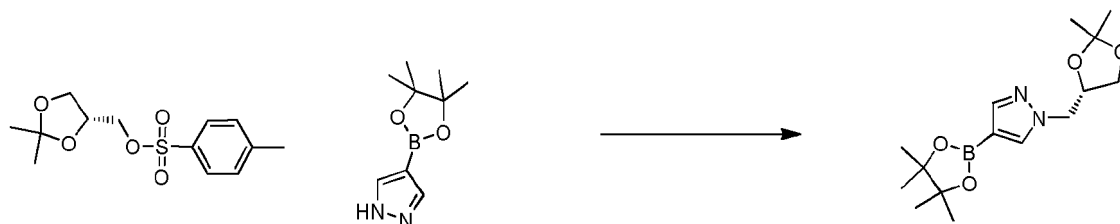
製造番号21. (S)-1-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソラン-4-イル

50

)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

【0434】

【化121】



10

【0435】

4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(1.0g、5.2mmol)のDMF(25.8mL)中混合物に水素化ナトリウム(0.206g、5.15mmol)を加えた。混合物を、窒素下に室温で約10分間攪拌した。(R)-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソラン-4-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホネート(1.62g、5.67mmol)を加え、混合物を窒素雰囲気下に約90で終夜攪拌した。反応を冷却して室温とし、EtOAcと水との間で分配した。水層をEtOAc(2回)で再抽出し、有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をEtOAc/ヘキサン(30%から75%)を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S)-1-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソラン-4-イル)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを得た(0.83g、52%)。LC/MS(表1、方法f)R_t=1.35分;MS m/z:251(M-(CH₃)₂CHO+H)⁺。

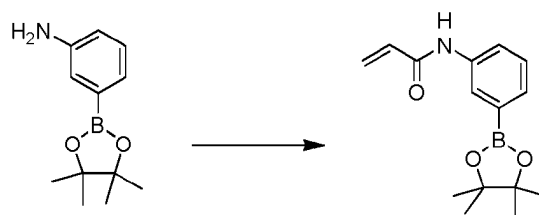
20

【0436】

製造番号22:N-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)アクリルアミド

【0437】

【化122】



30

【0438】

バイアルに、DCM(10mL)中の3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(0.30g、1.37mmol)およびDIEA(0.72mL、4.11mmol)を加えた。混合物を冷却して約0とし、攪拌しながらアクリロイルクロライド(0.122mL、1.51mmol)を加えた。混合物を約20分間攪拌しながら、昇温させて室温とした。混合物を追加のDCM(10mL)で希釈し、水で洗浄し(10mLで2回)、Biotage相分離装置で濾過し、窒素の暖気流下に濃縮して、N-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)アクリルアミドを得た(0.375g、100%)。LC/MS(表1、方法f)R_t=1.70分;MS m/z:274(M+H)⁺。

40

【0439】

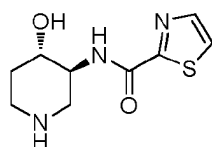
製造番号23:N-(トランス-4-ヒドロキシピペリジン-3-イル)チアゾール-

50

2 - カルボキサミド

【0440】

【化123】



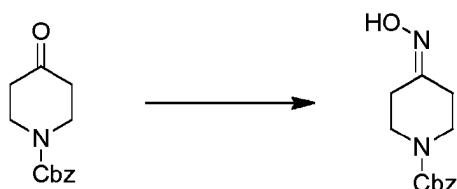
トランス異性体の混合物

【0441】

段階A．ベンジル4-(ヒドロキシイミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0442】

【化124】



【0443】

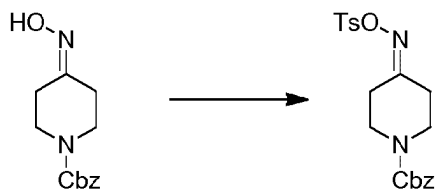
ベンジル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(10g、42.9mmol)、 NH_2OHHCl (5.9g、86mmol)および K_2CO_3 (11.8g、86mmol)のEtOH(45mL)中混合物を約50℃で約0.5時間加熱した。次に、溶媒を減圧下に除去した。残留物に水およびEtOAcを加えた。水相をEtOAcで抽出した(75mLで3回)。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、ベンジル4-(ヒドロキシイミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを得た(10g、94%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 2.36(br、2H)、2.63(br、2H)、3.63-3.58(m、4H)、5.15(s、2H)、7.36-7.35(m、5H)、9.05(br、1H)。

【0444】

段階B．ベンジル4-(トシルオキシ)イミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0445】

【化125】



【0446】

ベンジル4-(ヒドロキシイミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(12.2g、49.1mmol)のピリジン(75mL)中溶液に、約0℃でTsCl(12.2g、64mmol)をゆっくり加えた。反応混合物をこの温度で約0.5時間攪拌し、室温でさらに2時間攪拌した。次に、溶媒を減圧下に除去した。残留物に水およびEtOAcを加えた。水相をEtOAcで抽出した(125mLで3回)。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。溶媒を濃縮して粗生成物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc=15:1)によって精製して、ベンジル4-(トシルオキシ)イミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを得た(5g、25.3%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 2.37(br、2H)、2.44(s、3H)、2.63(br、2H)、3.62-3.55(m、4H)、5.13(s、2

10

20

30

40

50

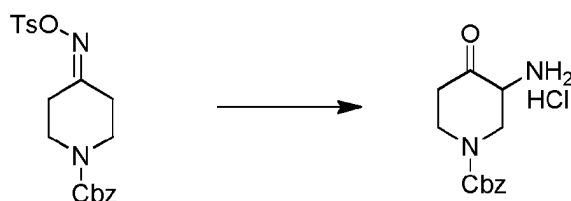
H)、7.35 - 7.32 (m、7H)、7.85 (d、J = 8.0 Hz、2H)。

【0447】

段階C．ベンジル3-アミノ-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート塩酸塩

【0448】

【化126】



10

【0449】

Na (28.6 mg、1.243 mmol) を EtOH (6.5 mL) に加え、Na が完全に溶解するまで混合物を撹拌した。その溶液に MgSO₄ (0.98 g) を加え、次にその溶液に約 0 でベンジル4-((トシルオキシ)イミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.5 g、1.242 mmol) を加えた。反応混合物を約 30 で約 2 時間加熱した後、混合物を濾過し、濾液に 1 N HCl (6.5 mL) を加えた。濾過を室温で約 0.5 時間撹拌し、濃縮した。残留物を EtOH (3 mL) と混合し、濾過した。濾液を濃縮して、粗ベンジル3-アミノ-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート塩酸塩を得た (200 mg、0.702 mmol)。¹H NMR (MeOD) = 7.33 (m、5H)、5.12 (br s、2H)、3.75 - 3.95 (m、1H)、3.6 - 3.7 (m、1H)、3.5 (m、2H)、3.1 - 3.2 (m、1H)、1.95 - 2.10 (m、1H)、1.7 - 1.8 (m、1H)。

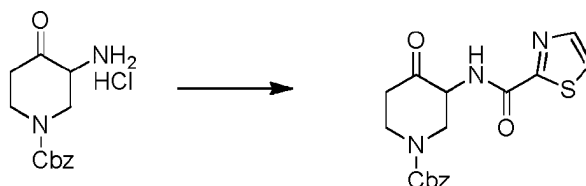
20

【0450】

段階D．ベンジル4-オキソ-3-(チアゾール-2-カルボキサミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0451】

【化127】



30

【0452】

チアゾール-2-カルボン酸 (189 mg、1.46 mmol) および HATU (723 mg、1.9 mmol) の DMF (20 mL) 中溶液を室温で 0.5 時間撹拌し、混合物に DIEA (945 mg、7.31 mmol) およびベンジル3-アミノ-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート塩酸塩 (500 mg、1.76 mmol) を加えた。反応溶液を室温で約 4 時間撹拌した。混合物に水を加え、EtOAc で抽出した (45 mL で 3 回)。合わせた有機層をブラインで数回洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、それを分取 HPLC (表 1、方法 a i) によって精製して、ベンジル4-オキソ-3-(チアゾール-2-カルボキサミド)ピペリジン-1-カルボキシレートを得た (82 mg、12%)。¹H NMR (CDCl₃) 2.68 - 2.62 (br、2H)、2.93 - 2.86 (m、1H)、3.16 (br、1H)、4.7 - 5.9 (br、2H)、5.08 - 5.05 (m、1H)、5.31 - 5.22 (m、2H)、7.43 - 7.38 (m、5H)、7.60 (q、J = 1.2 Hz、1H)、7.92 - 7.90 (m、1H)、8.08 (s、1H)。

40

【0453】

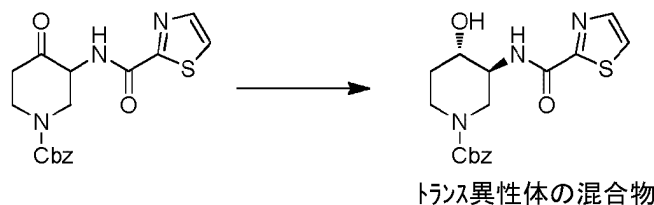
段階E．トランス-ベンジル4-ヒドロキシ-3-(チアゾール-2-カルボキサミド)

50

) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 4 5 4 】

【 化 1 2 8 】



10

【 0 4 5 5 】

ベンジル 4 - オキシ - 3 - (チアゾール - 2 - カルボキサミド) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (6.9 g、19.2 mmol) の MeOH (50 mL) 中溶液に、NaBH₄ (0.726 g、0.019 mmol) を数回に分けて加え、混合物を室温で約 0.5 時間攪拌した。次に、反応混合物に水 (50 mL) を加え、DCM で抽出した (60 mL で 3 回)。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して粗生成物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、トランス - ベンジル 4 - ヒドロキシ - 3 - (チアゾール - 2 - カルボキサミド) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを得た (3 g、43%)。¹H NMR (MeOD) 1.56 - 1.51 (m、1H)、2.00 (t、J = 5.2 Hz、1H)、3.10 - 2.97 (m、2H)、3.85 - 3.75 (m、2H)、4.16 - 3.99 (m、1H)、4.21 - 4.20 (m、1H)、5.12 (s、2H)、7.34 - 7.31 (m、5H)、7.85 (q、J = 3.2 Hz、1H)、7.94 (t、J = 3.2 Hz、1H)。

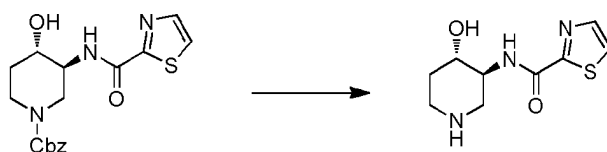
20

【 0 4 5 6 】

段階 F . N - (トランス - 4 - ヒドロキシピペリジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - カルボキサミド

【 0 4 5 7 】

【 化 1 2 9 】



30

【 0 4 5 8 】

トランス - ベンジル 4 - ヒドロキシ - 3 - (チアゾール - 2 - カルボキサミド) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0.7 g、1.937 mmol) の MeCN (15 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに約 0 で TMSI (1.55 g、775 mmol) をゆっくり加え、次に混合物を室温で約 1 時間攪拌した。水を混合物に投入し、MeCN を減圧下に除去した。残留物に 1N HCl を加え、混合物を MTBE で抽出した (30 mL で 3 回)。次に、水相を NaOH (3N) で約 pH = 12 の塩基性と、DCM で抽出した (45 mL で 6 回)。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、それを分取 TLC (1 : 1 MeOH / DCM) によって精製して、N - (トランス - 4 - ヒドロキシピペリジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - カルボキサミドを得た (50 mg、11%)。¹H NMR (MeOD) 1.86 - 1.77 (m、1H)、2.28 - 2.22 (m、1H)、3.29 - 3.09 (m、2H)、3.56 - 3.44 (m、2H)、4.84 - 3.90 (m、2H)、7.88 (q、J = 3.2 Hz、1H)、7.97 (q、J = 3.2 Hz、1H)。

40

【 0 4 5 9 】

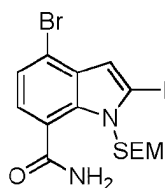
製造番号 24 : 4 - ブロモ - 2 - ヨード - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ

50

)メチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0460】

【化130】

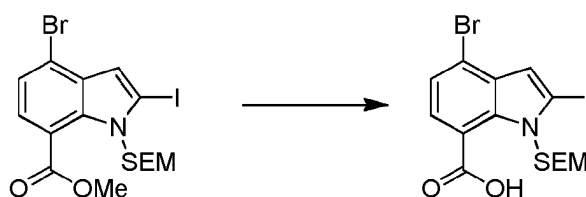


【0461】

段階A. 4-ブロモ-2-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボン酸

【0462】

【化131】



【0463】

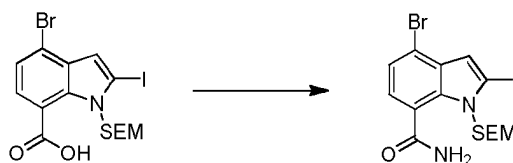
メチル4-ブロモ-2-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボキシレート(10g、19.6mmol、製造番号10、段階B)のMeOH(150mL)、THF(300mL)および水(150mL)中溶液に水酸化リチウム水和物(12g、286mmol)を加えた。得られた混合物を約45℃で約3時間加熱した。次に、混合物を減圧下に濃縮して、ほとんどの溶媒を除去し、残留物を水に溶かした。得られた水系混合物を、HCl水溶液(1N)を加えることで約pH6の酸性とした。沈澱を濾過し、固体を乾燥させて、4-ブロモ-2-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボン酸(9.1g、94%)を固体として得た。¹H NMR(CDCl₃) 13.44 (br, 1H)、7.57-7.51 (m, 2H)、7.09 (s, 1H)、5.95 (s, 2H)、3.35-3.11 (t, J=8.0Hz, 2H)、0.87-0.83 (t, J=8.0Hz, 2H)、0.00 (s, 9H)。

【0464】

段階B. 4-ブロモ-2-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0465】

【化132】



【0466】

4-ブロモ-2-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボン酸(8g、16mmol)、EDCI(4.6g、24mmol)およびHOBT(3.7g、24mmol)のTHF(240mL)およびDCM(280mL)中溶液を室温で約1時間撹拌した。反応混合物にNH₃ガスを15分間吹き込み、室温で終夜撹拌した。次に、混合物を濃縮し、NaHCO₃水溶液とEtOAcとの間で分配した。有機相をブラインで洗浄し、脱水し、濃縮して残留物を得て、それ

10

20

30

40

50

を石油エーテルに懸濁させ、固体を濾過によって回収して、4 - ブロモ - 2 - ヨード - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド (7 . 2 g 、 9 0 %) を白色固体として得た。¹ H NMR (C D C l ₃) 7 . 3 6 - 7 . 3 3 (m 、 1 H) 、 7 . 2 6 - 7 . 2 4 (d 、 J = 8 . 0 H z 、 1 H) 、 7 . 0 5 (s 、 1 H) 、 6 . 0 8 (b r 、 1 H) 、 5 . 8 2 (b r 、 1 H) 5 . 8 2 (s 、 2 H) 、 3 . 4 8 - 3 . 4 1 (m 、 2 H) 、 0 . 9 0 - 0 . 8 6 (m 、 2 H) 、 0 . 0 0 (s 、 9 H) 。

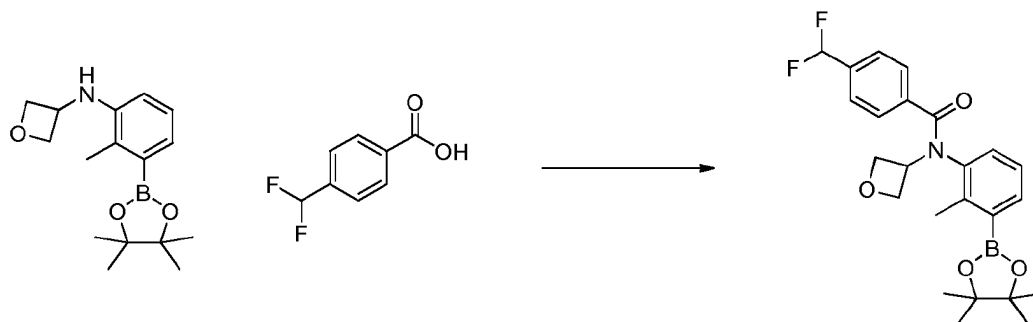
【 0 4 6 7 】

製造番号 2 5 : 4 - (ジフルオロメチル) - N - (2 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - N - (オキセタン - 3 - イル) ベンズアミド

10

【 0 4 6 8 】

【 化 1 3 3 】



20

【 0 4 6 9 】

4 - (ジフルオロメチル) 安息香酸 (0 . 0 8 9 g 、 0 . 5 1 9 m m o l 、 O a k w o o d) の D C M (3 . 4 6 m L) 中溶液を窒素下に、二塩化スルフリル (0 . 0 7 5 m L 、 1 . 0 3 7 m m o l) および D M F 1 滴で処理した。混合物を約 3 5 ° で約 1 6 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残留物をヘプタンで磨砕し、濃縮した。残留物を D C M (3 . 4 6 m L) に溶かし、N - (2 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) オキセタン - 3 - アミン (0 . 1 0 0 g 、 0 . 3 4 6 m m o l 、 2 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリン [C o m b i - B l o c k s] および 3 - オキセタノン [(M o l b r i d g e) から H を用いて製造) および T E A (0 . 1 9 3 m L 、 1 . 3 8 3 m m o l) を加えた。混合物を環境温度で約 4 時間攪拌し、D C M (1 0 m L) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1 0 m L) で反応停止した。有機層を合わせ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 3 0 m L で洗浄した。有機層を M g S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して粗生成物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (0 % から 4 0 % E t O A c / ヘプタン) によって精製して黄色オイルを得て、それは静置していると固化して、4 - (ジフルオロメチル) - N - (2 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - N - (オキセタン - 3 - イル) ベンズアミドが得られた (0 . 0 9 2 g 、 6 0 %) 。

30

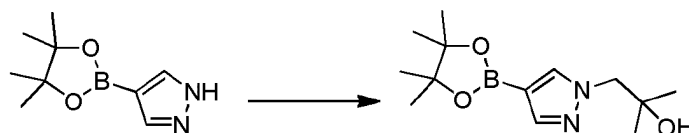
40

【 0 4 7 0 】

製造番号 2 6 : 2 - メチル - 1 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール

【 0 4 7 1 】

【化134】



【0472】

30 mL マイクロ波バイアルに入った4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(2.0 g、10.31 mmol)の2,2-ジメチルオキシラン(11.96 mL、134 mmol)中溶液に、炭酸セシウム(0.521 g、1.60 mmol)を加えた。混合物を、マイクロ波オーブンにて約120 で約30分間加熱した。反応液を冷却し、濾過した。得られた溶液を溶媒留去して乾固させて、2-メチル-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オールを白色固体として得た(2.7 g、99%) (表1、方法g)。R_t = 1.34分; MS m/z : 267 (M+H)⁺。

10

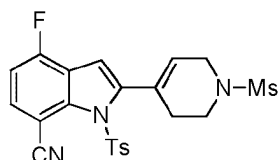
【0473】

製造番号27: 4-フルオロ-2-ヨード-1-トシル-1H-インドール-7-カルボニトリル

20

【0474】

【化135】

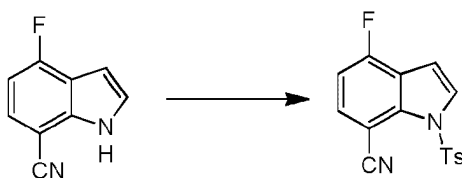


【0475】

段階A: 4-フルオロ-1-トシル-1H-インドール-7-カルボニトリル

【0476】

【化136】



【0477】

4-フルオロ-1H-インドール-7-カルボニトリル(5.3 g、33.1 mmol、Sinova)のDMF(92 mL)中溶液に、0 でN₂雰囲気下にNaH(2.0 g、49.6 mmol)を加え、約30分間撹拌した。次に、上記混合物にTsCl(9.46 g、49.6 mmol)を加え、室温で約5時間撹拌した。混合物を飽和NH₄Cl水溶液(200 mL)に投入し、EtOAcで抽出した(100 mLで3回)。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、それをMTBEで洗浄して、4-フルオロ-1-トシル-1H-インドール-7-カルボニトリル(7 g、67.3%)を固体として得た。¹H NMR(CDC1₃) 2.39(s, 3H)、6.86(d, J = 4 Hz, 1H)、6.99(t, J = 8.4 Hz, 1H)、7.33(d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.62(m, 1H)、7.84(d, J = 3.6 Hz, 1H)、7.92(d, J = 8.4 Hz, 2H)。

40

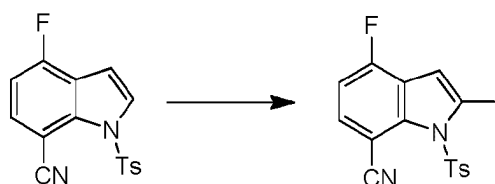
【0478】

50

段階B . 4 - フルオロ - 2 - ヨード - 1 - トシル - 1 H - インドール - 7 - カルボニトリル

【 0 4 7 9 】

【 化 1 3 7 】



10

【 0 4 8 0 】

4 - フルオロ - 1 - トシル - 1 H - インドール - 7 - カルボニトリル (1 0 g 、 3 1 . 8 m m o l) の T H F (5 0 m L) 中溶液に約 - 7 8 ° で、調製したばかりの L D A (6 7 m L 、 3 8 . 2 m m o l) を滴下した。添加完了後、混合物をさらに 4 5 分間攪拌した。次に、その混合物に約 - 7 8 ° で、I₂ (9 . 6 9 g 、 3 8 . 2 m m o l) の T H F (5 0 m L) 中溶液を滴下した。添加後、混合物をさらに約 1 時間攪拌した。溶液を飽和 N a₂S₂O₃ 水溶液 (4 0 0 m L) に投入し、E t O A c で抽出した (1 0 0 m L で 3 回) 。合わせた有機相をブラインで洗浄し、N a₂S O₄ で脱水し、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、それを E t O A c で洗浄して、4 - フルオロ - 2 - ヨード - 1 - トシル - 1 H - インドール - 7 - カルボニトリル (8 . 5 g 、 6 1 %) を固体として得た。¹H N M R (C D C l₃) 2 . 4 5 (s 、 3 H) 、 7 . 0 1 (t 、 J = 8 . 4 H z 、 1 H) 、 7 . 2 0 (s 、 1 H) 、 7 . 3 3 (d 、 J = 8 . 4 H z 、 2 H) 、 7 . 6 4 (m 、 1 H) 、 8 . 0 5 (d 、 J = 8 . 4 H z 、 2 H) 。

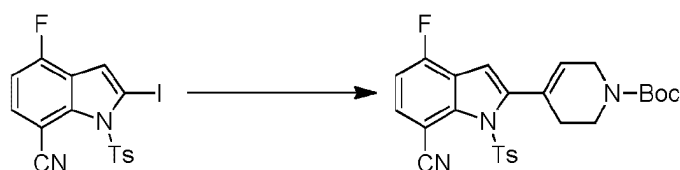
20

【 0 4 8 1 】

段階C . tert - ブチル 4 - (7 - シアノ - 4 - フルオロ - 1 - トシル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート

【 0 4 8 2 】

【 化 1 3 8 】



30

【 0 4 8 3 】

4 - フルオロ - 2 - ヨード - 1 - トシル - 1 H - インドール - 7 - カルボニトリル (2 . 9 2 g 、 6 . 6 3 m m o l) および tert - ブチル 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート (2 . 0 5 g 、 6 . 6 3 m m o l) の T H F (2 0 m L) 、 M e O H (4 m L) および水 (4 m L) の混合物中溶液に、N a₂C O₃ (2 . 1 0 8 g 、 1 9 . 8 9 m m o l) および P d C l₂ (d p p f) D C M (0 . 5 4 1 g 、 0 . 6 6 3 m m o l) を加えた。混合物を約 8 0 ° で約 3 時間加熱した。次に、反応液を冷却し、E t O A c (3 0 m L) で希釈し、水で洗浄した (1 0 m L で 3 回) 。有機相を N a₂S O₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して粗生成物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : E t O A c = 1 0 : 1 で溶離) によって精製して、tert - ブチル 4 - (7 - シアノ - 4 - フルオロ - 1 - トシル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレートを得た (2 . 5 g 、 7 6 %) 。¹H N M R (C D C l₃) 1 . 2 5 (s 、 2 H) 、 1 . 5 2 (s 、 9 H) 、 2 . 3 8 (s 、 3 H) 、 3 . 6 3 (t 、 J = 5 . 6 H z 、 2 H) 、 4 . 0 9 (d 、 J = 2 . 8 H z 、 2 H) 、 5 . 8 3 (d 、 J = 2 . 8 H z 、 1 H) 、 6 . 5 6 (s 、 1 H) 、 7

40

50

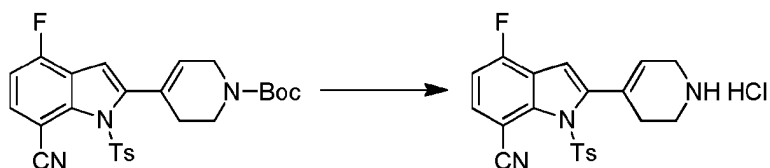
. 04 (t、 $J = 8.4$ Hz、1 H)、7.20 (d、 $J = 8.0$ Hz、2 H)、7.48 (s、2 H)、7.68 (q、 $J = 5.2$ Hz、1 H)。

【0484】

段階D. 4-フルオロ-2-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1-トシル-1H-インドール-7-カルボニトリル塩酸塩

【0485】

【化139】



10

【0486】

tert-ブチル4-(7-シアノ-4-フルオロ-1-トシル-1H-インドール-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(2.7g、5.45mmol)のEtOAc(30mL)中溶液に、約0.5でHCl/EtOAc(30mL)を滴下し、反応液を室温で約3時間撹拌した。混合物を濾過し、フィルターケーキをEtOAcで洗浄して、4-フルオロ-2-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1-トシル-1H-インドール-7-カルボニトリル塩酸塩を得た(1.96g、83%)。¹H NMR(MeOD) 2.35(s、3H)、2.78(s、2H)、3.48(t、 $J = 5.6$ Hz、2H)、3.94(s、2H)、6.04(s、1H)、6.86(s、1H)、7.23-7.29(m、3H)、7.43(d、 $J = 8.0$ Hz、2H)、7.84(t、 $J = 5.2$ Hz、1H)。

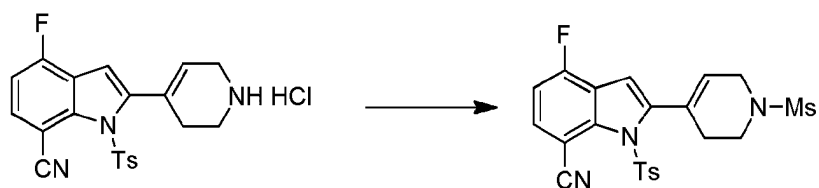
20

【0487】

段階E. 4-フルオロ-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1-トシル-1H-インドール-7-カルボニトリル

【0488】

【化140】



30

【0489】

tert-ブチル4-(7-シアノ-4-フルオロ-1-トシル-1H-インドール-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(1.96g、4.54mmol)およびTEA(1.84g、18.2mmol)のDCM(30mL)中溶液に、MsCl(0.623g、5.44mmol)を加え、次に混合物を室温で約24時間撹拌した。次に、混合物に水を加え、反応混合物をDCMで抽出した(30mLで3回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して4-フルオロ-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1-トシル-1H-インドール-7-カルボニトリル(1.35g、63%)を得て、それをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。LC/MS(表1、方法f)。R_t = 2.15分; MS m/z: 474 (M+H)⁺。

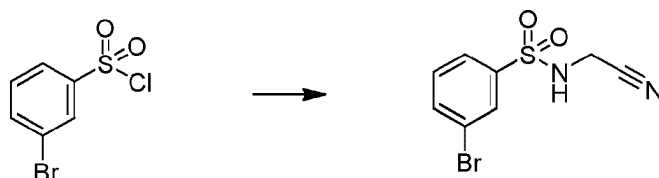
40

【0490】

製造番号28: 3-ブromo-N-(シアノメチル)ベンゼンスルホンアミド

【0491】

【化141】



【0492】

2 - アミノアセトニトリル塩酸塩 (0.50 g、5.40 mmol) のピリジン (27.0 mL) 中溶液を冷却し (0)、それに 3 - プロモベンゼン - 1 - スルホニルクロライド (0.779 mL、5.40 mmol) をゆっくり加えた。混合物をゆっくり昇温させて室温とし、約 16 時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、残留物を DCM に溶かし、1 N HCl、飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、各洗浄段階後に Biotage 相分離装置で濾過した。有機層を減圧下に濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を EtOAc / ヘプタン (0% から 40%) で溶離を行うシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、3 - プロモ - N - (シアノメチル) ベンゼンスルホンアミドを得た (0.61 g、41%)。¹H NMR (DMSO - d₆) : 8.73 (br, 1H)、7.98 (t, J = 1.79, 1H)、7.91 (d, J = 8.02, 1H)、7.84 (d, J = 8.02, 1H)、7.60 (t, J = 7.92, 1H)、4.18 (s、2H)。

10

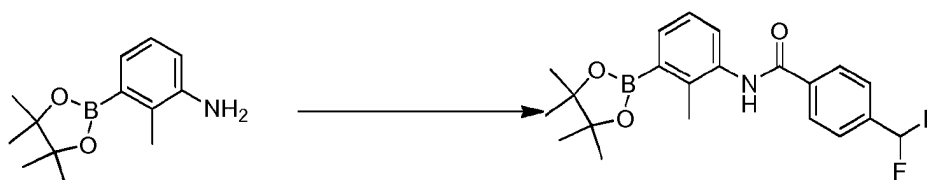
20

【0493】

製造番号 29 : 4 - シクロプロピル - N - (2 - メチル - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) ベンズアミド

【0494】

【化142】



30

【0495】

2 - メチル - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリン (0.350 g、1.501 mmol) および HATU (0.856 g、2.252 mmol) の DCM (2 mL) 中溶液に、TEA (0.628 mL、4.50 mmol) および 4 - (ジフルオロメチル) 安息香酸 (0.336 g、1.952 mmol) を加えた。混合物をほぼ室温で約 18 時間攪拌した。混合物を溶媒留去し、得られた残留物を 30% から 50% EtOAc / ヘキサンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、4 - シクロプロピル - N - (2 - メチル - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) ベンズアミドを得た (0.52、89%)。LC / MS (表 1、方法 c) R_t = 2.10 分; MS m / z : 388 (M + H)⁺。

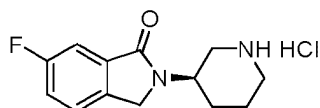
40

【0496】

製造番号 30 : (R) - 6 - フルオロ - 2 - (ピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 - オン塩酸塩

【0497】

【化143】

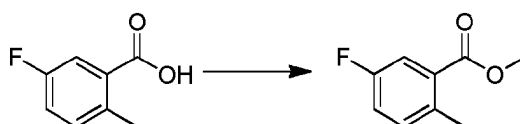


【0498】

段階A：メチル5-フルオロ-2-メチルベンゾエート

【0499】

【化144】



10

【0500】

5-フルオロ-2-メチル安息香酸(20g、0.13mol)の脱水MeOH(200mL)中溶液に、SOCl₂(38.9g、0.33mol)を滴下した。得られた混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒留去して乾固させて、メチル5-フルオロ-2-メチルベンゾエート(24g、99%)を油状物として得た。¹H NMR(CDCl₃): 7.62-7.59(d、J=9.6Hz、1H)、7.21-7.18(d、J=8.4Hz、1H)、7.12-7.09(d、J=8.0Hz、1H)、3.89(s、3H)、2.55(s、3H)。

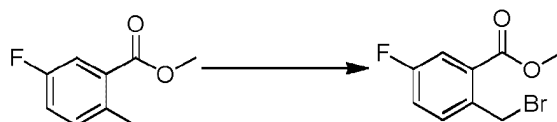
20

【0501】

段階B：メチル2-(プロモメチル)-5-フルオロベンゾエート

【0502】

【化145】



30

【0503】

メチル5-フルオロ-2-メチルベンゾエート(24g、0.14mol)のCCl₄(250mL)中溶液に、NBS(28g、0.16mol)およびBPO(1.7g、7.2mmol)を加えた。反応混合物を約18時間加熱還流した。熱反応混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮してメチル2-(プロモメチル)-5-フルオロベンゾエート(35g、粗)を得て、それをそれ以上精製せずに直接次の段階の反応に用いた。¹H NMR(DMSO-d₆): 7.67-7.60(m、2H)、7.48-7.45(d、J=8.4Hz、1H)、4.98(s、2H)、3.86(s、3H)。

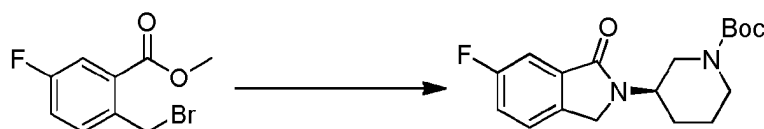
【0504】

段階C：(R)-tert-ブチル3-(6-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

40

【0505】

【化146】



【0506】

メチル2-(プロモメチル)-5-フルオロベンゾエート(35g)のMeCN(400mL)中溶液に、K₂CO₃(39g、0.29mol)および3-(R)-アミノ-

50

ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (20 g、0.10 mol) を加えた。反応混合物を約 3 時間加熱還流し、室温で終夜撹拌した。得られた懸濁液を濾過し、濾液を減圧下に濃縮して残留物を得て、それを EtOAc (300 mL) に溶かし、ブラインで洗浄した (100 mL で 2 回)。有機相を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (15 : 1 石油エーテル : EtOAc で溶離) によって精製して、(R) - *tert* - ブチル 3 - (6 - フルオロ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (12 g、25%) を固体として得た。¹H NMR (CDCl_3) : 7.46 - 7.43 (d、J = 7.6 Hz、1 H)、7.35 - 7.32 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、7.20 - 7.14 (m、1 H)、4.36 - 4.26 (m、2 H)、4.18 (m、1 H)、4.06 - 3.89 (m、2 H)、2.99 - 2.93 (m、1 H)、2.75 (s、1 H)、1.95 - 1.92 (m、1 H)、1.74 - 1.65 (m、2 H)、1.56 - 1.54 (m、1 H)、1.39 (s、9 H)。

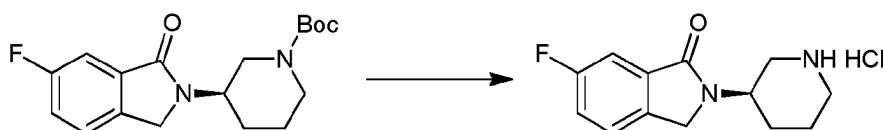
10

【0507】

段階 D : (R) - 6 - フルオロ - 2 - (ピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 - オン塩酸塩

【0508】

【化147】



20

【0509】

(R) - *tert* - ブチル 3 - (6 - フルオロ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (12 g、0.036 mol) の DCM (100 mL) 中溶液に 1 M HCl / MeOH (150 mL) を加えた。得られた混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して、(R) - 6 - フルオロ - 2 - (ピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 - オン塩酸塩 B (9.0 g、100%) を固体として得た。LCMS (ESI+) : m/z 235 (M+H)⁺、R_t : 1.90 分 ; ¹H NMR (D_2O) : 7.43 - 7.40 (m、1 H)、7.28 - 7.21 (m、2 H)、4.39 - 4.37 (d、J = 5.6 Hz、2 H)、4.33 - 4.31 (m、1 H)、3.38 - 3.34 (m、2 H)、3.12 - 3.06 (t、J = 12.0 Hz、1 H)、2.88 - 2.85 (m、1 H)、2.00 - 1.95 (m、2 H)、1.87 - 1.77 (m、2 H)。

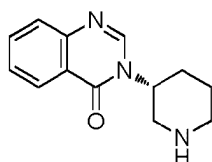
30

【0510】

製造番号 31 : (R) - 3 - (ピペリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3H) - オン

【0511】

【化148】



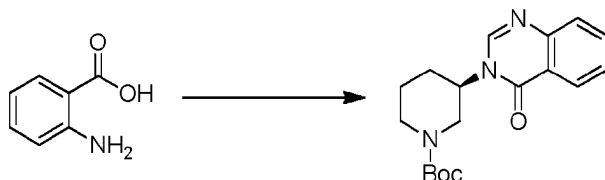
40

【0512】

段階 A : (R) - *tert* - ブチル 3 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【0513】

【化149】



【0514】

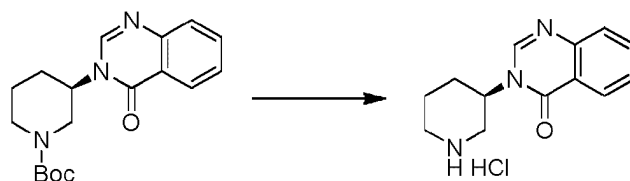
2-アミノ安息香酸(7.5g、54.7mmol)および3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(10.9g、54.7mmol)のTHF(20mL)中溶液に、オルトギ酸トリエチル(8.1g、54.7mmol)を加えた。封管中、反応混合物を加熱して約110℃として終夜経過させた。冷却して室温とした後、混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下に濃縮して残留物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(10:1石油エーテル:EtOAcで溶離)によって精製して、(R)-tert-ブチル3-(4-オキソキノゾリン-3(4H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(7.5g、42%)を黄色固体として得た。¹H NMR(CDCl₃): 8.34-8.32(m、1H)、8.11(s、1H)、7.80-7.71(m、2H)、7.55-7.51(m、1H)、4.75(br、1H)、4.23-4.11(br、2H)、3.24-3.18(t、1H)、2.87(br、1H)、2.18-1.98(m、2H)、1.91-1.87(br、1H)、1.77-1.71(m、1H)、1.48(s、9H)。

【0515】

段階B:(R)-3-(ピペリジン-3-イル)キノゾリン-4(3H)-オン

【0516】

【化150】



【0517】

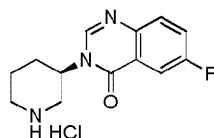
(R)-tert-ブチル3-(4-オキソキノゾリン-3(4H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(12.5g、36mmol)の1M HCl/MeOH(150mL)中反応溶液を、ほぼ室温で約2.5時間攪拌した。混合物を濾過した。固体をEtOAcで洗浄し、乾燥させて、(R)-3-(ピペリジン-3-イル)キノゾリン-4(3H)-オン(10g、98%)を白色固体として得た。LCMS(ESI+): m/z 248(M+H)⁺、RT: 1.90分。¹H NMR(D₂O): 8.55-8.54(d、J=2.8Hz、1H)、7.80-7.77(dd、J=3.2Hz、J=2.8Hz、1H)、7.68-7.60(m、2H)、4.95-4.89(m、1H)、3.61-3.57(m、1H)、3.46-3.43(d、J=12.4Hz、1H)、3.37-3.31(t、1H)、3.04-2.97(m、1H)、2.24-2.14(m、3H)、1.94-1.87(m、1H)。

【0518】

製造番号32:(R)-6-フルオロ-3-(ピペリジン-3-イル)キノゾリン-4(3H)-オン塩酸塩

【0519】

【化151】



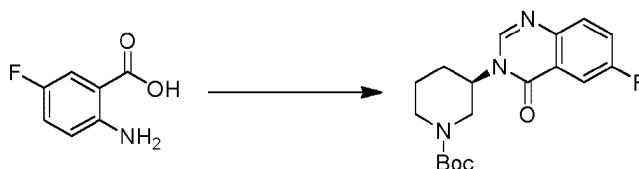
【0520】

段階A：(R)-tert-ブチル3-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0521】

10

【化152】



【0522】

封管中、2-アミノ-5-フルオロ安息香酸(7.5g、48.4mmol)、3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(9.68g、48.4mmol)およびオルトギ酸トリエチル(7.2g、48.4mmol)のTHF(20mL)中反応溶液を加熱して約110℃として終夜経過させた。冷却して室温とした後、混合物を水で希釈した。水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下に濃縮して残留物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(10:1石油エーテル:EtOAcで溶離)によって精製して、(R)-tert-ブチル3-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(6.25g、37%)を固体として得た。¹H NMR(CDCl₃): 8.08(s、1H)、7.97-7.95(m、1H)、7.76-7.72(m、1H)、7.53-7.48(m、1H)、4.74(br、1H)、4.24-4.12(br、2H)、3.24-3.19(t、1H)、2.89(br、1H)、2.14-2.10(m、2H)、2.04-2.01(m、1H)、1.91-1.71(m、1H)、1.49(s、9H)。

20

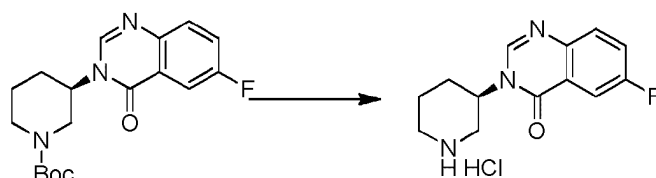
30

【0523】

段階B：(R)-6-フルオロ-3-(ピペリジン-3-イル)キナゾリン-4(3H)-オン塩酸塩

【0524】

【化153】



40

【0525】

(R)-tert-ブチル3-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(12.5g、36mmol)の1M HCl/MeOH(150mL)中溶液を、ほぼ室温で約2.5時間攪拌した。混合物を濾過し、固体をEtOAcで洗浄し、乾燥させて、(R)-6-フルオロ-3-(ピペリジン-3-イル)キナゾリン-4(3H)-オン塩酸塩(10g、98%)を固体として得た。LC/MS(ESI⁺): m/z 248(M+H)⁺、RT: 1.90分。¹H NMR(D₂O): 8.55-8.54(d、J=2.8Hz、1H)、7.80-7.77(dd、J=3.2Hz、J=2.8Hz、1H)、7.68-7.60(m、2H)、

50

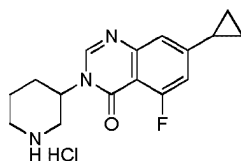
4.95 - 4.89 (m, 1H)、3.61 - 3.57 (m, 1H)、3.46 - 3.43 (d, J = 12.4 Hz, 1H)、3.37 - 3.31 (t, 1H)、3.04 - 2.97 (m, 1H)、2.24 - 2.14 (m, 3H)、1.94 - 1.87 (m, 1H)。

【0526】

製造番号33：7-シクロプロピル-5-フルオロ-3-(ピペリジン-3-イル)キナゾリン-4(3H)-オン塩酸塩

【0527】

【化154】



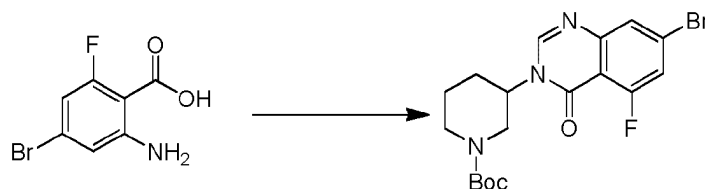
10

【0528】

段階A：tert-ブチル3-(7-ブromo-5-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0529】

【化155】



20

【0530】

2-アミノ-4-ブromo-6-フルオロ安息香酸(7g、0.03mol、WO2011075699に従って製造)および3-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(6.6g、0.033mol)のTHF(50mL)中溶液に、オルトギ酸トリエチル(6.6g、0.044mol)を加えた。封管中、反応混合物を加熱して約110℃として終夜経過させた。冷却してほぼ室温とした後、混合物を水で希釈した。水溶液をEtOAcで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下に濃縮して残留物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(50:1石油エーテル:EtOAcで溶離)によって精製して、tert-ブチル3-(7-ブromo-5-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(6.4g、50%)を固体として得た。¹H NMR(CDCl₃): 8.1(s, 1H)、7.54 - 7.52(dd, J = 2.4 Hz, 1H)、7.35 - 7.32(dd, J = 2.8 Hz, 1H)、4.7(br, 1H)、4.2 - 4.16(br, 1H)、4.07 - 4.03(br, 1H)、3.24 - 3.18(t, 1H)、2.92 - 2.89(br, 1H)、2.11 - 2.09(br, 1H)、1.98 - 1.96(br, 1H)、1.89 - 1.85(br, 1H)、1.74 - 1.64(br, 1H)、1.45(s, 9H)。

30

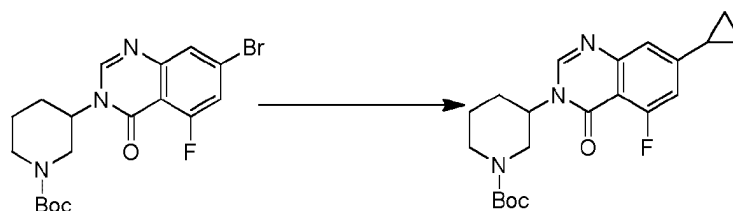
40

【0531】

段階B：tert-ブチル3-(7-シクロプロピル-5-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0532】

【化156】



【0533】

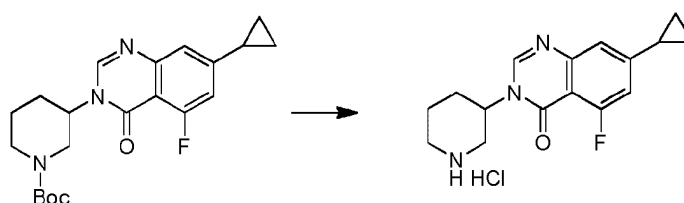
tert-ブチル3-(7-ブロモ-5-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(20g、0.047mol)、Pd(OAc)₂(0.526g、0.002mol)、トリシクロヘキシルホスフィン(1.31g、0.005mol)、脱水K₃PO₄(50g、0.236mol)および水(40mL)のトルエン(200mL)中混合物に、シクロプロピルボロン酸(6.06g、0.07mol)を加えた。反応混合物を、N₂下に終夜加熱還流した。冷却して室温とした後、混合物を水で希釈した。水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機相をラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下に濃縮して残留物を得て、それシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(50:1石油エーテル:EtOAcで溶離)をよって精製して、tert-ブチル3-(7-シクロプロピル-5-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(15g、83%)を固体として得た。¹H NMR(CDCl₃): 7.96(s、1H)、7.07-7.04(dd、J=2.4Hz、1H)、6.71-6.67(dd、J=2.4Hz、1H)、4.68-4.65(br、1H)、4.16(br、1H)、4.06-4.02(br、1H)、3.37-3.33(m、1H)、3.08-3.02(m、1H)、2.82-2.76(br、1H)、2.06-2.01(m、1H)、1.90-1.69(m、2H)、1.64-1.60(m、1H)、1.40(s、9H)、1.20-1.06(m、2H)、0.712-0.608(m、2H)。

【0534】

段階C: 7-シクロプロピル-5-フルオロ-3-(ピペリジン-3-イル)キナゾリン-4-(3H)-オン塩酸塩

【0535】

【化157】



【0536】

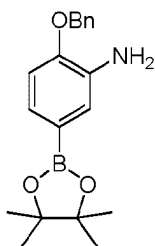
tert-ブチル3-(7-シクロプロピル-5-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(15g、0.039mmol)の1M HCl/MeOH(150mL)中溶液をほぼ室温で約2.5時間攪拌した。混合物を濾過し、固体をEtOAcで洗浄し、乾燥させて、7-シクロプロピル-5-フルオロ-3-(ピペリジン-3-イル)キナゾリン-4(3H)-オン塩酸塩(10g、91%)を固体として得た。LCMS(ESI+): m/z 288(M+H)⁺、R_t: 2.916分。¹H NMR(D₂O): 8.56(s、1H)、6.99-6.96(m、1H)、6.85-6.82(dd、J=1.6Hz、1H)、4.87-4.83(m、1H)、3.54-3.51(m、1H)、3.41-3.38(d、1H)、3.24-3.18(t、1H)、2.96-2.89(t、1H)、2.84-2.81(m、1H)、2.13-2.09(m、3H)、1.89-1.82(m、1H)、0.96-0.94(br、2H)、0.61(br、2H)。

【0537】

製造番号34：2-(ベンジルオキシ)-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)アニリン

【0538】

【化158】



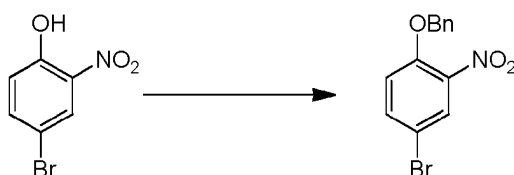
10

【0539】

段階A：1-(ベンジルオキシ)-4-ブromo-2-ニトロベンゼン

【0540】

【化159】



20

【0541】

4-ブromo-2-ニトロフェノール(5g、22.9mmol)のアセトン(100mL)中溶液に、(ブromoメチル)ベンゼン(4.7g、27.5mmol)および K_2CO_3 (6.3g、45.9mmol)を加えた。混合物を終夜還流させた。冷却して室温とした後、混合物を濾過した。濾液を減圧下に濃縮して残留物を得て、それをTBMEで洗淨して、1-(ベンジルオキシ)-4-ブromo-2-ニトロベンゼンを得た(6.3g、89%)。 1H NMR(CDC $_3$) 8.00(d、J=2.2Hz、1H)、7.60(dd、J=2.6、8.8Hz、1H)、7.49-7.31(m、5H)、7.03(d、J=8.8Hz、1H)、5.24(s、2H)。

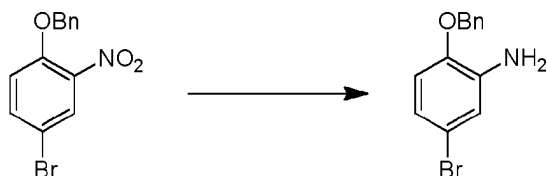
30

【0542】

段階B：2-(ベンジルオキシ)-5-ブromoアニリン

【0543】

【化160】



40

【0544】

1-(ベンジルオキシ)-4-ブromo-2-ニトロベンゼン(2g、6.5mmol)のEtOH(80mL)および水(20mL)中溶液に、鉄(1.8g、32.5mmol)および NH_4Cl (1.7g、32.5mmol)を加えた。得られた混合物を3時間還流させた。混合物を濾過した。濾液を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を濃縮して、2-(ベンジルオキシ)-5-ブromoアニリンを得た(1.6g、89%)。 1H NMR(CDC $_3$) 7.51-7.30(m、5H)、6.86(d、J=2.2Hz、1H)、6.83-6.76(m、1H)、6.74-6.66(m、1H)、5.07(s、2H)、3.91(br、2H)。

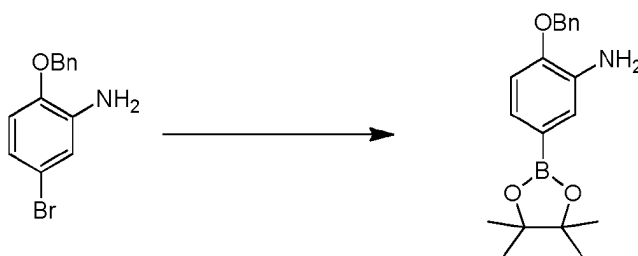
50

【0545】

段階C：2-(ベンジルオキシ)-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)アニリン

【0546】

【化161】



10

【0547】

2-(ベンジルオキシ)-5-ブロモアニリン(2.0g、7.19mmol)のDM SO(30mL)中溶液に、4,4,4,4,5,5,5,5-オクタメチル-2,2-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(2.2g、8.6mmol)、Pd(dppf)Cl₂(0.53g、0.72mmol)および酢酸カリウム(2.1g、21.6mmol)を加えた。混合物をN₂下に80℃で終夜撹拌した。冷却して室温とした後、混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を濃縮し、カラムによって精製して、2-(ベンジルオキシ)-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)アニリンを得た(1.5g、64%)。¹H NMR(CDCl₃) 7.55-7.29(m、5H)、7.23-7.12(m、2H)、6.86(d、J=7.9Hz、1H)、5.11(s、2H)、3.80(br、2H)、1.32(s、12H)。

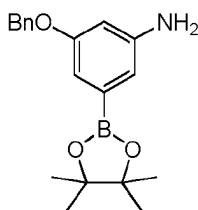
20

【0548】

製造番号35：3-(ベンジルオキシ)-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)アニリン

【0549】

【化162】



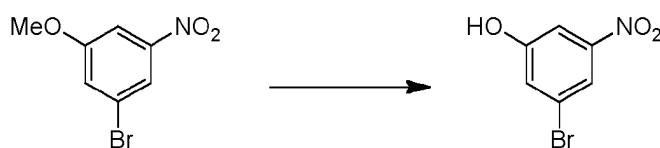
30

【0550】

段階A：3-ブロモ-5-ニトロフェノール

【0551】

【化163】



40

【0552】

1-ブロモ-3-メトキシ-5-ニトロベンゼン(19g、82mmol)のDCM(800mL)中溶液に、DCM(120mL)中のBBr₃(27.9mL、295mmol)を滴下した。得られた混合物を終夜加熱還流した。氷浴で冷却した後、水を加えることで混合物を希釈した。次に、混合物をブラインで洗浄した。有機相をNa₂SO₄

50

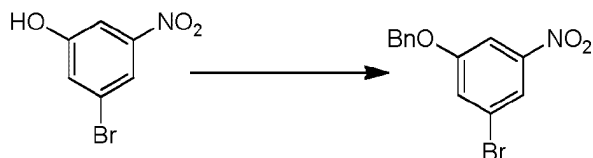
で脱水し、減圧下に濃縮して残留物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、3-ブロモ-5-ニトロフェノール(8g、44%)を固体として得た。¹H NMR(CDC1₃) 7.89(s、1H)、7.57(s、1H)、7.27(s、1H)、5.27(s、1H)。

【0553】

段階B：1-(ベンジルオキシ)-3-ブロモ-5-ニトロベンゼン

【0554】

【化164】



10

【0555】

3-ブロモ-5-ニトロフェノールのアセトン(50mL)中溶液に、(ブロモメチル)ベンゼン(2.4g、13.8mmol)およびK₂CO₃(3.2g、22.9mmol)を加えた。得られた混合物を終夜加熱還流した。混合物を濾過した。濾液を減圧下に濃縮して残留物を得て、それをTBMEで洗浄して、1-(ベンジルオキシ)-3-ブロモ-5-ニトロベンゼン(1.3g、37%)を固体として得た。¹H NMR(CDC1₃) 8.00(s、1H)、7.78-7.77(m、1H)、7.64-7.40(m、6H)、5.15(s、2H)。

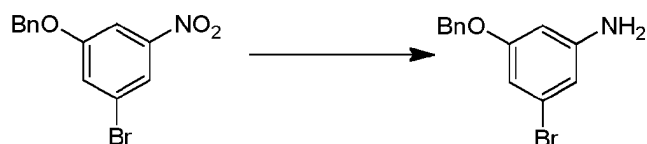
20

【0556】

段階C：3-(ベンジルオキシ)-5-ブロモアニリン

【0557】

【化165】



30

【0558】

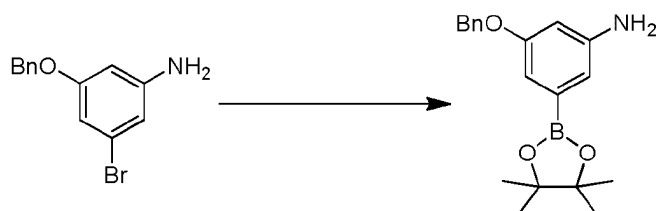
1-(ベンジルオキシ)-3-ブロモ-5-ニトロベンゼン(1.3g、4.2mmol)のEtOH(30mL)および水(7.5mL)中溶液に、鉄(1.2g、21.1mmol)およびNH₄Cl(1.1g、21.1mmol)を加えた。混合物を終夜加熱還流した。混合物を濾過した。濾液を減圧下に濃縮して残留物を得て、水を加えることでそれを希釈し、EtOAcによって抽出した。有機層を減圧下に濃縮して、3-(ベンジルオキシ)-5-ブロモアニリンを得た(1g、85%)。¹H NMR(CDC1₃) 7.33-7.31(m、5H)、6.48(s、1H)、6.39(s、1H)、6.14(s、1H)、4.92(s、2H)、3.63(br、2H)。

【0559】

段階D：3-(ベンジルオキシ)-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)アニリン

【0560】

【化166】



50

【0561】

3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモアニリン (1 g、3.6 mmol) および 4, 4, 4, 5, 5, 5 - オクタメチル - 2, 2 - ビ (1, 3, 2 - ジオキサボロラン) (1.1 g、4.3 mmol) の DMSO (1 mL) 中溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (0.26 g、0.36 mmol) および酢酸カリウム (1.1 g、10.8 mmol) を加えた。混合物を N₂ 下に加熱して約 80 °C として終夜経過させた。冷却して室温とした後、水を加えることで混合物を希釈し、EtOAc によって抽出した。有機層を減圧下に濃縮して残留物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、3 - (ベンジルオキシ) - 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) アニリン (1 g、86%) を固体として得た。¹H NMR (CDCl₃) 7.43 - 7.31 (m, 5H)、6.87 (s, 1H)、6.77 (s, 1H)、6.43 - 6.42 (m, 1H)、5.05 (s, 2H)、3.64 (br, 2H)、1.34 (s, 12H)。

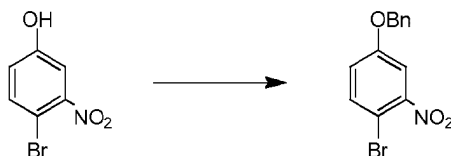
10

【0562】

製造番号 36 : 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - ブロモ - 2 - ニトロベンゼン

【0563】

【化167】



20

【0564】

4 - ブロモ - 3 - ニトロフェノール (2 g、9.17 mmol、製造番号 S.1) のアセトン (50 mL) 中溶液に、BnBr (1.9 g、11.0 mmol) および K₂CO₃ (2.5 g、18.4 mmol) を加えた。混合物を濾過した。濾液を減圧下に濃縮して残留物を得て、それを TBME で洗浄して、4 - (ベンジルオキシ) - 1 - ブロモ - 2 - ニトロベンゼン を得た (2.6 g、92%)。¹H NMR (CDCl₃) 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.48 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.45 - 7.35 (m, 5H)、7.07 (dd, J = 2.9, 9.0 Hz, 1H)、5.12 (s, 2H)。

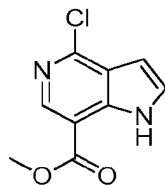
30

【0565】

製造番号 37 : 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - ブロモ - 2 - ニトロベンゼン

【0566】

【化168】



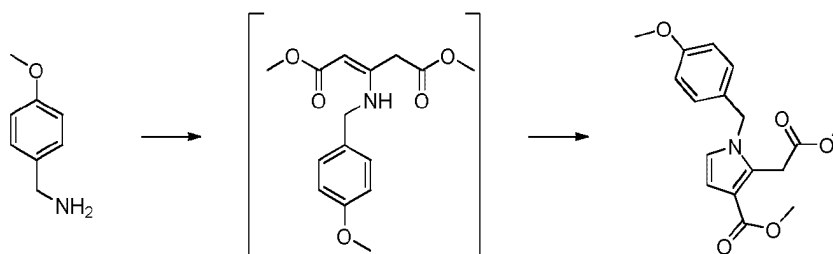
40

【0567】

段階 A : メチル 2 - (2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1H - ピロール - 3 - カルボキシレート

【0568】

【化169】



【0569】

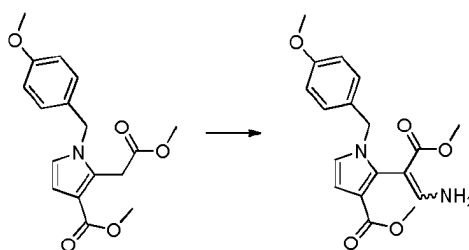
フラスコに、ジオキサン（100 mL）中のジメチル3-オキソペンタンジオエート（77.0 g、442 mmol）、（4-メトキシフェニル）メタンアミン（60.1 mL、460 mmol）および無水NaOAc（72.5 g、884 mmol）を入れた。反応混合物をほぼ室温で約30分攪拌し、加熱して約50とし、約16時間攪拌した。反応混合物を冷却して室温とし、ジオキサン（250 mL）を加えた。2-クロロアセトアルデヒド（51.9 mL、442 mmol）を滴下漏斗によって加えた。約7時間後、追加の2-クロロアセトアルデヒド（17.4 g、221 mmol）を加え、約16時間攪拌した。追加の2-クロロアセトアルデヒド（17.4 g、221 mmol）を加え、約5時間攪拌し、追加の2-クロロアセトアルデヒドを加え（25.9 mL、221 mmol）、約2時間後に最後の2-クロロアセトアルデヒド（25.9 mL、221 mmol）を加え、約72時間攪拌状態とした。NaOAc（36.3 g、442 mmol）を加え、溶液を約16時間攪拌した。反応混合物を氷浴下に冷却し、氷水をそれに加えた（約500 mL）。混合物をDCM（850 mL）で抽出した。有機層を水で洗浄した（700 mLで4回）。有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して粘稠油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー（3カラム体積をヘプタン、4カラム体積にわたり0%から25% EtOAc / ヘプタン、4カラム体積にわたり20%から35%を使用）によって粗取得物を精製した。純粋な分画を合わせ、濃縮し、最小量のEt₂Oを加えて第1の生成物バッチを沈澱させ、それを濾過によって回収した。その濾液を純度の低い分画と合わせ、減圧下に濃縮し、イソプロパノールから再結晶して固体を得て、それを濾過によって回収し、第1の生成物バッチと合わせた。その取得物を真空乾燥機で約70で約16時間乾燥させて、メチル2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロール-3-カルボキシレートを得た（28.5 g、20%）。LC/MS（表1、方法a s）R_t = 2.20分；MS m/z : 318 (M+H)⁺。

【0570】

段階B：メチル2-(1-アミノ-3-メトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-2-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロール-3-カルボキシレート

【0571】

【化170】



【0572】

フラスコにNaH（23.3 g、582 mmol）およびTHF（500 mL）を入れた。混合物を冷却して約0とし、メチル2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロール-3-カルボキシレート（28 g、88 m

10

20

30

40

50

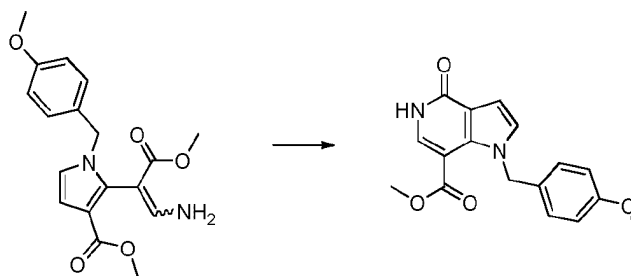
mol)を少量ずつ加えた。内部温度を測定して、添加中は10とした。懸濁液を約0で約1時間攪拌した。ギ酸メチル(7.62 mL、124 mmol)を加えた。反応混合物を昇温させて室温とし、約16時間攪拌した。追加のギ酸メチル(1.09 mL、17.6 mmol)を加え、混合物を室温で約4から5時間攪拌し、その時点で全ての原料が消費された。反応液を氷上で冷却し、MeOH(5 mL)を加えることで反応停止し、沸騰が停止するまで水を注意深く加えた。次に、フラスコを氷浴上に維持しながら、混合物を6N HCl水溶液でpH約1の酸性とした。反応混合物をEtOAc(100 mL)および水(100 mL)で希釈した。水層を分離し、EtOAcで抽出した(50 mLで3回)。合わせた有機層をMgSO₄で脱水し、濾過した。溶媒留去して、2層からなる油状物を得た。相対的に薄い上層は透明であり、ピペットを用いて分離し、廃棄した。残った下層は、粗中間体、メチル2-(1-ヒドロキシ-3-メトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-2-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロール-3-カルボキシレートであった。フラスコにこの粗メチル2-(1-ヒドロキシ-3-メトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-2-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロール-3-カルボキシレート(30 g、87 mmol)およびMeOH(300 mL)を入れた。酢酸アンモニウム(33.5 g、434 mmol)を加え、反応混合物を約4時間還流させ、約60で約72時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、水(200 mL)およびEtOAc(200 mL)で希釈した。生成物の一部が沈澱し、それを濾過によって回収した。有機層を分離した。水層をEtOAcで再度抽出した(80 mLで2回)。合わせた有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をEt₂O(200 mL)に懸濁させ、約10分間攪拌し、濾過して生成物を回収した。このバッチを前出の沈澱と合わせ、約70の真空乾燥機で約4時間乾燥させて、メチル2-(1-アミノ-3-メトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-2-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロール-3-カルボキシレートを得た(25.7 g、82%)。LC/MS(表1、方法a s) R_t = 1.88分; MS m/z : 345 (M+H)⁺。

【0573】

段階C:メチル1-(4-メトキシベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキシレート

【0574】

【化171】



【0575】

フラスコに、DMA(100 mL)中のメチル2-(1-アミノ-3-メトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-2-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロール-3-カルボキシレート(24.6 g、71.4 mmol)およびt-BuONa(6.87 g、71.4 mmol)を入れた。溶液を約150で約10分間加熱し、冷却して室温とした。溶液を氷水(250 mL)に投入し、EtOAc(200 mL)で希釈した。混合物を室温で約45分間攪拌した。生成した沈澱を濾過し、水で洗浄し、約70の真空乾燥機で約16時間乾燥させて、メチル1-(4-メトキシベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキシレートを得た(18.9 g、85%)。LC/MS(表1、方法a s) R_t = 1.76分; MS m/z : 313 (M+H)⁺。

【0576】

10

20

30

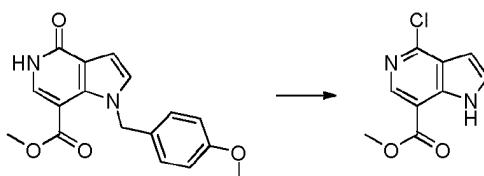
40

50

段階D：メチル4-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキシレート

【0577】

【化172】



10

【0578】

メチル1-(4-メトキシベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキシレート(24g、76mmol)のフェニルホスホロジクロリド(30.8mL、206mmol)中混合物を約150℃で約30分間加熱した。LCMSにより、エステルおよび酸の混合物への変換が完了していることが示された。反応混合物を冷却して約0℃とし、50%NaOH水溶液をpH約7となるまでゆっくり加えた。反応混合物をDCMで抽出した(100mLで3回)。有機層を合わせ、減圧下に濃縮した。残留物をEt₂O(100mL)に懸濁させ、約30℃で約1時間攪拌し、冷却して室温とし、濾過した。濾液を濃縮して、粗メチル4-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキシレート(22.5g、75%)を黒色油状物として得た。この粗メチル4-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキシレート(21.76g、65.8mmol)およびトリフ酸無水物(7.50mL、44.4mmol)のTFA(50mL)中混合物を、約50℃で約16時間攪拌した。反応混合物を冷却して室温とし、氷冷NaHCO₃溶液に加えた。NaOH水溶液をゆっくり加えて、pHを約9に調節した。固体を濾過し、Et₂O中で超音波処理した。沈澱を濾過し、濾液を濃縮して、メチル4-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキシレートを得た(9.4g、68%)。LCMS(表1、方法a)R_t=1.83分;MS m/z:211(M+H)⁺。

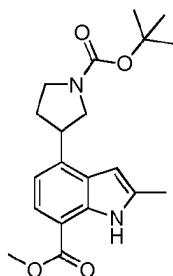
20

【0579】

製造番号38：メチル4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキシレート

【0580】

【化173】



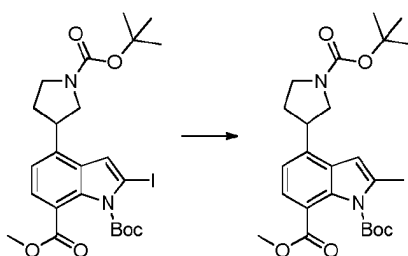
40

【0581】

段階A：1-tert-ブチル7-メチル4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-2-メチル-1H-インドール-1,7-ジカルボキシレート

【0582】

【化174】



【0583】

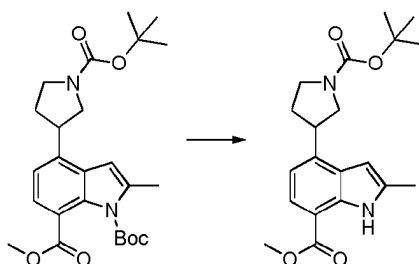
1-tert-ブチル7-メチル4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-2-ヨード-1H-インドール-1,7-ジカルボキシレート(2.0g、3.5mmol、製造番号Y.1)のTHF(35mL)中溶液に、Zn(Me)₂(1Mヘキサン中溶液、21.04mL、21.04mmol)を加えた。混合物を、窒素を用いて脱気し、Pd(dppf)Cl₂(0.257g、0.351mmol)を1回に加え、室温で約19時間撹拌した。反応液を昇温させて約45℃とし、約22時間撹拌した。飽和NaHCO₃水溶液(50mL)を加えることで反応混合物を注意深く反応停止し、EtOAc(50mL)およびブライン(20mL)で希釈した。層を分離し、水相をEtOAcで抽出した(50mLで2回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(0%から50%EtOAc/ヘプタン)によって精製して、1-tert-ブチル7-メチル4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-2-メチル-1H-インドール-1,7-ジカルボキシレートを得た(1.45g、79%)。LCMS(表1、方法ba)R_t=3.02分;MS m/z:476(M+H)⁺。

【0584】

段階B:メチル4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキシレート

【0585】

【化175】



【0586】

1-tert-ブチル7-メチル4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-2-メチル-1H-インドール-1,7-ジカルボキシレート(1.40g、3.05mmol)のMeOH(7mL)中溶液をマイクロ波反応バイアルに加え、溶液を加熱して約120℃として約30分経過させた。反応混合物をシリカゲルに吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィー(0%から50%EtOAc/ヘプタン)を用いて精製して、メチル4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキシレートを得た(1g、86%)。LCMS(表1、方法as)R_t=2.58分;MS m/z:359(M+NH₄)⁺。

【0587】

製造番号39:メチル4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,5,6

10

20

30

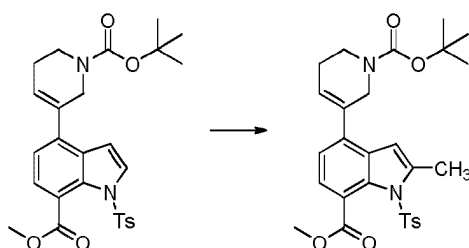
40

50

- テトラヒドロピリジン - 3 - イル) - 1 - トシル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシレート

【 0 5 8 8 】

【 化 1 7 6 】



10

【 0 5 8 9 】

フラスコに、THF (3 9 . 2 m L) 中のメチル 4 - (1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル) - 1 - トシル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシレート (2 . 0 0 g 、 3 . 9 2 m m o l 、 t e r t - ブチル 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレートを用い、製造番号 1 段階 B から A を用いて製造) を入れた。溶液を冷却して約 - 7 1 とした。温度を - 6 5 以下に維持しながら、LDA (1 M ヘキサン / THF 中溶液、5 . 8 8 m L 、 5 . 8 8 m m o l) を約 5 分間かけて滴下した。溶液を約 - 7 2 で約 4 5 分間攪拌した。CH₃I (0 . 3 6 7 m L 、 5 . 8 8 m m o l) を加えた。混合物を約 - 7 0 でさらに 2 . 5 時間攪拌し、飽和 Na₂CO₃ 水溶液 (1 5 0 m L) で反応停止した。混合物を EtOAc (2 0 0 m L で 2 回) および DCM (1 0 0 m L で 1 回) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (2 5 % から 7 5 % EtOAc / ヘプタン) によって精製して、メチル 4 - (1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル) - 1 - トシル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシレートを得た (1 . 6 7 g 、 5 7 % 、 純度 7 0 %) 。 LCMS (表 1 、 方法 a s) R_t = 2 . 8 8 分 ; MS m / z : 5 4 2 (M + NH₄⁺)⁺。

20

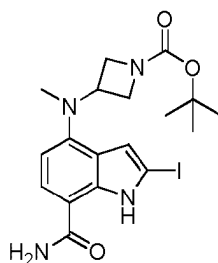
30

【 0 5 9 0 】

製造番号 4 0 : t e r t - ブチル 3 - ((7 - カルバモイル - 2 - ヨード - 1 H - インドール - 4 - イル) (メチル) アミノ) アゼチジン - 1 - カルボキシレート

【 0 5 9 1 】

【 化 1 7 7 】



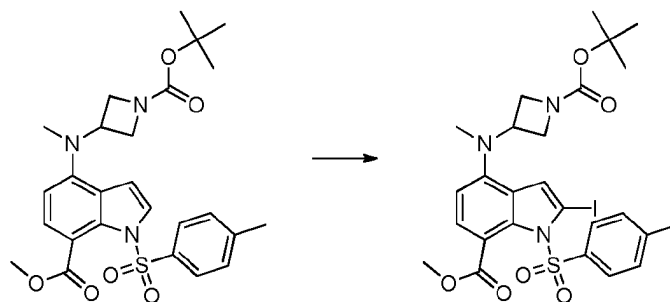
40

【 0 5 9 2 】

段階 A : メチル 4 - ((1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - ヨード - 1 - トシル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシレート

【 0 5 9 3 】

【化178】



10

【0594】

メチル4-((1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-1-トシル-1H-インドール-7-カルボキシレート(4.00g、7.79mmol、tert-ブチル-3-アミノアゼチジン-1-カルボキシレートを用いて製造番号1段階CからTを用い、CH₃Iを用いてJを用い製造)のTHF(60mL)中溶液に約-78で、ゆっくりLDA(2M THF中溶液、5.84mL、11.7mmol)を加えた。反応液を約-78で約1時間攪拌し、I₂(2.97g、11.7mmol)のTHF(10mL)中溶液をゆっくり加え、反応液を約-78で約4時間攪拌した。冷却浴を外して昇温させて反応液を室温とし、飽和Na₂S₂O₃水溶液(120mL)を加えることで反応停止し、追加のEtOAcで抽出し(150mLで2回)、ブラインで洗浄した(150mLで2回)。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して粗生成物、メチル4-((1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-ヨード-1-トシル-1H-インドール-7-カルボキシレートを得た(4.1g、80%)。LC/MS(表1、方法aa)R_t=1.87分;MS m/z:640(M+H)⁺。

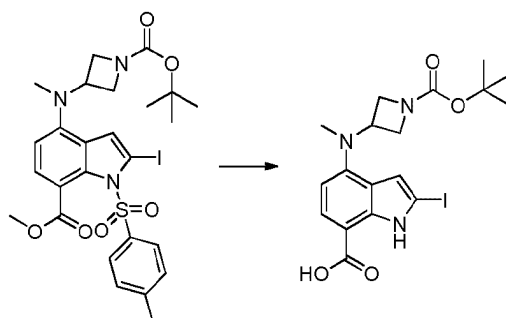
20

【0595】

段階B:4-((1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-ヨード-1H-インドール-7-カルボン酸

【0596】

【化179】



30

【0597】

メチル4-((1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-ヨード-1-トシル-1H-インドール-7-カルボキシレート(15.5g、24.2mmol)のMeOH(75mL):THF(75mL):水(30mL)中溶液に、KOH(9.52g、170mmol)を加えた。混合物を約60で約16時間攪拌し、冷却し、2N HCl水溶液で酸性とした。それをEtOAcで抽出し(350mLで2回)、ブラインで洗浄した(300mLで2回)。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗生成物4-((1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-ヨード-1H-インドール-7-カルボン酸を得た(11.4g、99%)。LC/MS(表1、方法aa)R_t=1.86分;MS m/z:416(M+H-tBu)⁺。

40

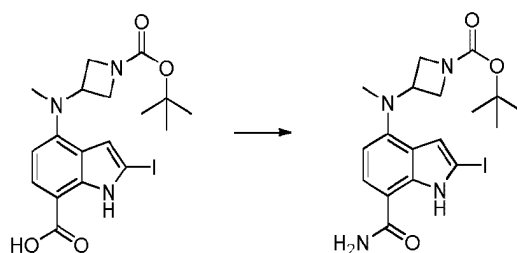
50

【0598】

段階C: tert-ブチル3-((7-カルバモイル-2-ヨード-1H-インドール-4-イル)(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレート

【0599】

【化180】



10

【0600】

4-((1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-ヨード-1H-インドール-7-カルボン酸(13.7g、29.1mmol)、HOBt(8.90g、58.1mmol)およびEDC(11.2g、58.1mmol)をDMF(260mL)に溶かし、DIEA(25.4mL、145mmol)を加えた。混合物を室温で約10分間攪拌し、NH₄Cl(12.4g、233mmol)を加えた。混合物を室温で約16時間攪拌し、飽和NH₄Cl水溶液(1リットル)を加えた。固体を濾過によって回収し、水で洗浄し、乾燥させて、粗生成物tert-ブチル3-((7-カルバモイル-2-ヨード-1H-インドール-4-イル)(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレートを得た(13.4g、97%)。LC/MS(表1、方法aa)R_t=1.81分;MS m/z:471(M+H)⁺。

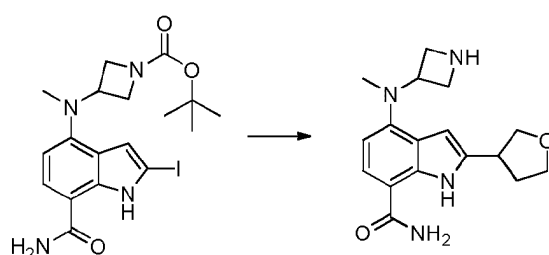
20

【0601】

製造番号41: 4-(アゼチジン-3-イル(メチル)アミノ)-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0602】

【化181】



30

【0603】

反応バイアルに、NMP(1.2mL)中のtert-ブチル3-((7-カルバモイル-2-ヨード-1H-インドール-4-イル)(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.050g、0.11mmol、製造番号40)、(Z)-ブタ-2-エン-1,4-ジオール(0.014g、0.16mmol)、NaHCO₃(10.7mg、0.128mmol)およびPdCl₂(1.885mg、10.63μmol)を入れた。混合物を窒素でバージし、約130℃で約1時間加熱した。それをEtOAcで抽出し(20mLで2回)、ブラインで洗浄した(20mLで2回)。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮し、分取TLC(EtOAc)によって精製して、粗tert-ブチル3-((7-カルバモイル-2-(2,3-ジヒドロフラン-3-イル)-1H-インドール-4-イル)(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレートを得た(0.028g、39%)。tert-ブチル3-((7-カルバモイル-2-(2,3-ジヒドロフラン-3-イル)-1H-インドール-4-イル)(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.055g、0.081

40

50

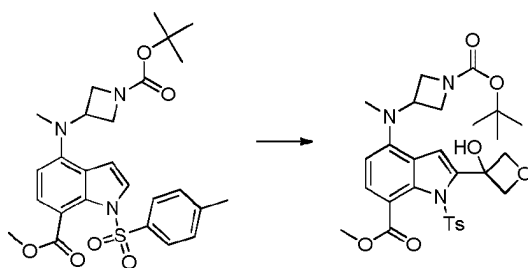
mmol)のDCM(1.5mL)中混合物を、氷浴にて約0℃で撹拌した。トリエチルシラン(0.014g、0.12mmol)を加え、BF₃・OEt₂(0.015mL、0.122mmol)を滴下した。混合物を約0℃で約1時間撹拌し、飽和Na₂CO₃水溶液でpH約8として反応停止し、濾過した。濾液を分取HPLC(表1、方法bc)によって精製して、4-(アゼチジン-3-イル(メチル)アミノ)-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミドを得た(0.008mg、28%)。LC/MS(表1、方法av)R_t=1.03分;MS m/z:315(M+H)⁺。

【0604】

製造番号42:メチル4-((1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)-1-トシル-1H-インドール-7-カルボキシレート

【0605】

【化182】



【0606】

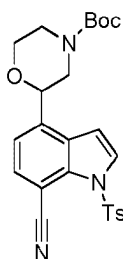
メチル4-((1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-1-トシル-1H-インドール-7-カルボキシレート(0.80g、1.56mmol、tert-ブチル-3-アミノアゼチジン-1-カルボキシレートを用いて製造番号1段階CからTを用い、CH₃Iを用いてJを用いて製造)のTHF(12mL)中冷溶液に約-78℃で、LDA(2M THF中溶液、1.168mL、2.336mmol)をゆっくり加えた。反応液を約-78℃で約1時間撹拌し、オキセタン-3-オン(0.168g、2.34mmol)のTHF(1mL)中溶液をゆっくり加え、反応混合物を約-78℃で約4時間撹拌した。冷却浴を外し、飽和NH₄Cl水溶液で反応停止した。混合物をEtOAcで抽出し(50mLで2回)、ブラインで洗浄した(50mLで2回)。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮し、分取TLC(1:1EtOAc/石油Et₂O)によって精製して、メチル4-((1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)-1-トシル-1H-インドール-7-カルボキシレートを得た(0.55g、59%)。LC/MS(表1、方法av)R_t=1.67分;MS m/z:586(M+H)⁺。

【0607】

製造番号43:tert-ブチル2-(7-シアノ-1-トシル-1H-インドール-4-イル)モルホリン-4-カルボキシレート

【0608】

【化183】



10

20

30

40

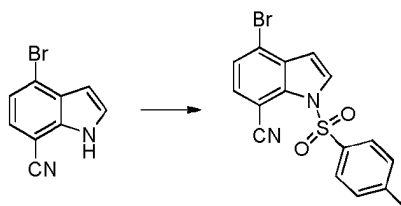
50

【0609】

段階A：4-ブロモ-1-トシル-1H-インドール-7-カルボニトリル

【0610】

【化184】



10

【0611】

丸底フラスコに4-ブロモ-1H-インドール-7-カルボニトリル(4.50g、20.4mmol)およびTHF(75mL)を入れた。溶液を冷却して約0とし、次にNaH(鉱油中60%分散品、1.22g、30.5mmol)を加えた。溶液を約0で約40分間攪拌し、次に4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロライド(4.66g、24.4mmol)を加えた。氷浴を外し、混合物を室温で約15時間攪拌した。混合物を氷水(約150mL)に投入し、生成物をEtOAcで抽出した(75mLで4回)。合わせた抽出液を水(75mL)で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、4-ブロモ-1-トシル-1H-インドール-7-カルボニトリルを得た(5.74g、75%)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 8.21(d、J = 3.9Hz、1H)、7.97-7.89(m、2H)、7.80-7.64(m、2H)、7.56-7.42(m、2H)、7.00(d、J = 3.8Hz、1H)、2.38(s、3H)。

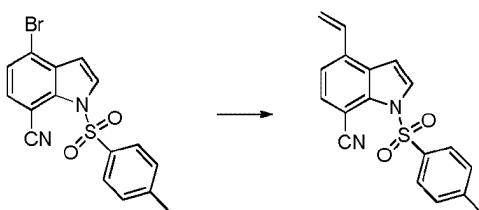
20

【0612】

段階B：1-トシル-4-ビニル-1H-インドール-7-カルボニトリル

【0613】

【化185】



30

【0614】

丸底フラスコに、4-ブロモ-1-トシル-1H-インドール-7-カルボニトリル(8.54g、22.8mmol)、Na₂CO₃(7.24g、68.3mmol)およびPdCl₂(dppf)(1.665g、2.276mmol)を入れ、次にTHF(70.2mL)：MeOH(10.03mL)：水(10.03mL)を加えた。反応混合物をN₂で約15分間パージし、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン(4.63mL、27.3mmol)を加え、混合物を加熱して約70として約5時間経過させた。混合物を冷却して室温とし、DCM(75mL)および水(50mL)を加えた。層を分離し、水層をDCM(50mL)で抽出した。合わせた抽出液をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮し、DCMで溶離しながらシリカゲル層を通過させ、減圧下に濃縮した。残留物をEt₂O/EtOAcの混合物に懸濁させ、濾過し、沈澱を少量のEtOAc/Et₂Oで洗浄した。そうして得られた取得物を真空乾燥機で乾燥させて、1-トシル-4-ビニル-1H-インドール-7-カルボニトリルを得た(5.62g、77%)。LC/MS(表1、方法as)R_t = 2.57分；MS m/z : 323 (M+H)⁺。

40

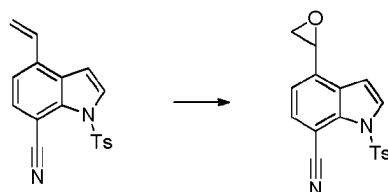
【0615】

50

段階C：4 - (オキシラン - 2 - イル) - 1 - トシル - 1 H - インドール - 7 - カルボ
ニトリル

【0616】

【化186】



10

【0617】

1 - トシル - 4 - ビニル - 1 H - インドール - 7 - カルボニトリル (0.40 g、1.241 mmol) のジオキサン (16 mL) および水 (8 mL) 中懸濁液に、AcOH (0.0710 mL、1.24 mmol) を加えた。混合物を冷却して約 0 ° とした。NBS (0.243 g、1.36 mmol) を 1 回で加えた。反応液を昇温させて室温とし、約 2 時間攪拌した。NaOH (2 M 水溶液、8.0 mL、16 mmol) を 1 回で加えた。生成した固体を濾過によって回収し、水で洗浄し、約 60 ° で真空乾燥機で約 16 時間乾燥させて、4 - (オキシラン - 2 - イル) - 1 - トシル - 1 H - インドール - 7 - カルボニトリルを得た (0.29 g、68%)。LC/MS (表 1、方法 a s) $R_t = 2.36$ 分; MS m/z : 339 (M+H)⁺。

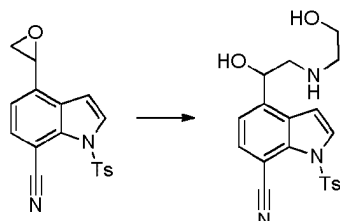
20

【0618】

段階C：4 - (1 - ヒドロキシ - 2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) エチル) - 1 - トシル - 1 H - インドール - 7 - カルボニトリル

【0619】

【化187】



30

【0620】

4 - (オキシラン - 2 - イル) - 1 - トシル - 1 H - インドール - 7 - カルボニトリル (0.285 g、0.841 mmol) の IPA (8 mL) 中懸濁液に、TEA (0.586 mL、4.21 mmol) と、次に 2 - アミノエタノール (0.253 mL、4.21 mmol) を加えた。混合物を約 75 ° で約 3 時間加熱し、減圧下に濃縮した。残留物を EtOAc と水との間で分配した。混合物を EtOAc で抽出した (10 mL で 2 回)。合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮し、真空ポンプ下に乾燥させて、4 - (1 - ヒドロキシ - 2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) エチル) - 1 - トシル - 1 H - インドール - 7 - カルボニトリルを得た (0.39 g、94%)。LC/MS (表 1、方法 a s) $R_t = 1.53$ 分; MS m/z : 400 (M+H)⁺。

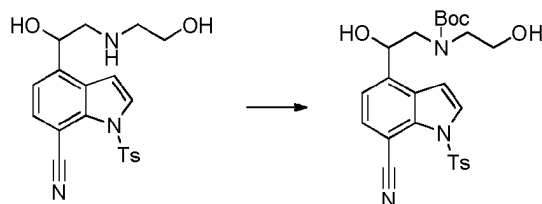
40

【0621】

段階D：tert - ブチル (2 - (7 - シアノ - 1 - トシル - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル) (2 - ヒドロキシエチル) カーバメート

【0622】

【化188】



【0623】

4 - (1 - ヒドロキシ - 2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) エチル) - 1 - トシル - 1H - インドール - 7 - カルボニトリル (0.336 g, 0.673 mmol) の EtOAc (3 mL) 中溶液に、DIEA (0.176 mL, 1.01 mmol) を加え、次に *tert* - ブチルジカーボネート (0.220 g, 1.01 mmol) の EtOAc (1 mL) 中溶液を室温で滴下した。THF (1 mL) を加えて混合物の可溶化を助け、室温で約 2 時間撹拌した。追加の DIEA (0.060 mL, 0.34 mmol) および *tert* - ブチルジカーボネート (0.073 g, 0.34 mmol) を加えた。混合物を室温でさらに約 2 時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、フラッシュクロマトグラフィー (25% から 50% EtOAc / ヘプタン) と次に HPLC (表 1、方法 bd) によって精製して、*tert* - ブチル (2 - (7 - シアノ - 1 - トシル - 1H - インドール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル) (2 - ヒドロキシエチル) カーバメートを得た (0.25 g, 74%)。LC / MS (表 1、方法 as) $R_t = 2.22$ 分; MS $m/z : 500 (M+H)^+$ 。

10

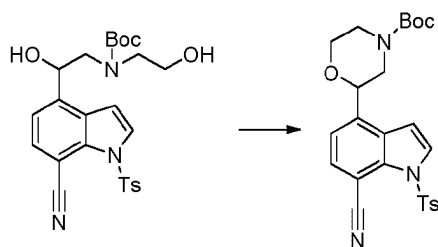
20

【0624】

段階 E: *tert* - ブチル 2 - (7 - シアノ - 1 - トシル - 1H - インドール - 4 - イル) モルホリン - 4 - カルボキシレート

【0625】

【化189】



30

【0626】

トルエン (10 mL) 中の *tert* - ブチル - (2 - (7 - シアノ - 1 - トシル - 1H - インドール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル) (2 - ヒドロキシエチル) カーバメート (0.50 g, 1.0 mmol) および PPh_3 (0.315 g, 1.20 mmol) を入れたバイアルに約 0 で、TEA (0.367 mL, 2.63 mmol) を加え、次に DCAD (0.441 g, 1.20 mmol) を加えた。その溶液を約 0 で約 5 分間撹拌し、ほぼ室温で約 16 時間撹拌した。追加の PPh_3 (0.131 g, 0.500 mmol) および DCAD (0.184 g, 0.500 mmol) を室温で加え、混合物をほぼ室温で約 6 時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (0% から 30% EtOAc / ヘプタン) によって精製して、*tert* - ブチル 2 - (7 - シアノ - 1 - トシル - 1H - インドール - 4 - イル) モルホリン - 4 - カルボキシレートを得た (0.41 g, 84%)。LC / MS (表 1、方法 as) $R_t = 2.72$ 分; MS $m/z : 499 (M+H_2O)^+$ 。

40

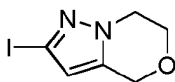
【0627】

製造番号 44: 2 - ヨード - 6, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [5, 1-c] [1, 4] オキサジン

50

【0628】

【化190】



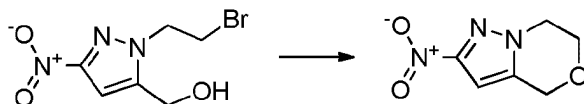
【0629】

段階A：2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン

【0630】

【化191】

10



【0631】

(1-(2-ブロモエチル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール (4.0 g、12 mmol) [Princeton] の NMP (7.7 mL) 中混合物を約 130 で約 16 時間加熱した。混合物を DCM で希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を脱水し、濃縮し、シリカゲルでのクロマトグラフィー (0% から 5% MeOH / DCM) によって精製して、2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジンを得た (1 g、49%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 6.88 (s、1H)、4.83 (s、2H)、4.24 (t、J = 5.2 Hz、2H)、4.13 (dd、J = 5.9、4.6 Hz、2H)。

20

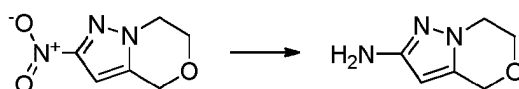
【0632】

段階B：6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-アミン

【0633】

【化192】

30



【0634】

フラスコに、窒素下に Pd/C (10 重量%、0.755 g、0.709 mmol) を入れてから、2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン (4.0 g、24 mmol) の EtOAc (59.1 mL) および MeOH (59.1 mL) 中溶液を加えた。反応液を室温で約 16 時間攪拌した。反応混合物をセライト (R) 層で濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-アミンを得た (3.2 g、97%)。LC/MS (表1、方法 a s) R_t = 0.61 分; MS m/z: 140 (M+H)⁺。

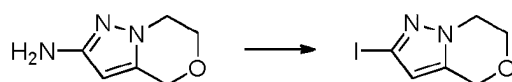
40

【0635】

段階C：2-ヨード-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン

【0636】

【化193】



50

【0637】

50 mL 丸底フラスコに6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-アミン(1.5 g、11 mmol)および濃HCl(2.43 mL、29.6 mmol)を入れた。混合物を冷却して約0とした。NaNO₂(0.707 g、10.2 mmol)の水溶液(水10 mL)を加え、反応液を約15分間攪拌した。KI(2.86 g、17.3 mmol)の水溶液(水10 mL)を注意深く加え、反応液を約0で約1時間攪拌し、室温で約30分間攪拌した。反応混合物をEtOAc(20 mL)および水(20 mL)で希釈し、水層から分離した。溶液をシリカゲルでのクロマトグラフィー(0%から50% EtOAc/ヘプタン)によって精製して、2-ヨード-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジンを得た(0.996 g、37%)。LC/MS(表1、方法as) R_t = 1.58分; MS m/z: 251 (M+H)⁺。

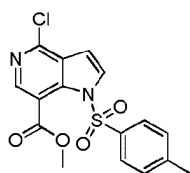
10

【0638】

製造番号45:メチル4-クロロ-1-トシル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキシレート

【0639】

【化194】



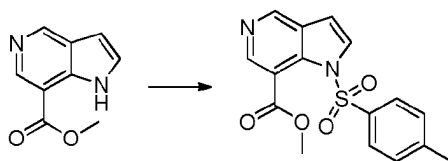
20

【0640】

段階A:メチル1-トシル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキシレート

【0641】

【化195】



30

【0642】

丸底フラスコにメチル1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキシレート(14 g、79 mmol)およびTHF(225 mL)[Pharmablock]を入れ、溶液を冷却して約5とし、次にKHMDS(1M THF中溶液、79 mL、79 mmol)を加えた。溶液を約1時間攪拌し、次に4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロライド(15.2 g、79.0 mmol)のTHF(25 mL)中溶液を加えた。混合物を約0から5で約2時間攪拌し、次に飽和NH₄Cl水溶液およびDCMを加えた。層を分離し、有機溶液をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0%から50% EtOAc/DCM)によって精製して、メチル1-トシル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキシレートを得た(18.8 g、72%)。LC/MS(表1、方法as) R_t = 2.10分; MS m/z: 331 (M+H)⁺。

40

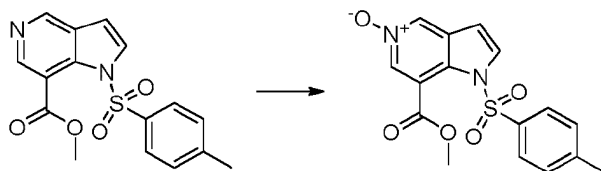
【0643】

段階B:7-(メトキシカルボニル)-1-トシル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン5-オキサイド

【0644】

50

【化196】



【0645】

丸底フラスコに、メチル1-トシル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキシレート(16.0g、48.4mmol)およびEtOAc(150mL)を入れた。その反応溶液に、3-クロロ過安息香酸(14.2g、82mmol)のEtOAc(80mL)中溶液を加え、室温で約16時間撹拌した。反応混合物に、飽和Na₂CO₃水溶液(50mL)を加え、層を分離した。水層をEtOAc(30mLで2回)およびDCM(30mLで2回)で抽出した。合わせた抽出液をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して粘稠油状物を得て、それを真空ポンプで乾燥させて、7-(メトキシカルボニル)-1-トシル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン5-オキサイドを得た(11.6g、69%)。LC/MS(表1、方法as)R_t=1.73分;MS m/z:347(M+H)⁺。

10

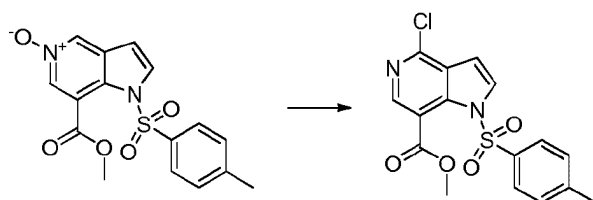
【0646】

段階C:メチル4-クロロ-1-トシル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキシレート

20

【0647】

【化197】



【0648】

丸底フラスコに7-(メトキシカルボニル)-1-トシル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン5-オキサイド(11.6g、33.5mmol)およびPCl₃(26.5mL、285mmol)を入れ、加熱して約60℃として約2時間経過させた。溶液を冷却して室温とし、氷水に撹拌しながらゆっくり投入し、得られた混合物を飽和Na₂CO₃水溶液を加えることで中和した。その水系混合物をEtOAcで抽出し(40mLで3回)、合わせた抽出液をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、メチル4-クロロ-1-トシル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキシレートを得た(8.47g、69%)。LC/MS(表1、方法as)R_t=2.46分;MS m/z:365(M+H)⁺。

30

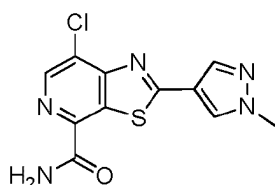
【0649】

製造番号46:7-クロロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-カルボキサミド

40

【0650】

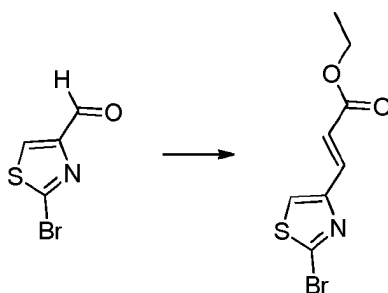
【化198】



【0651】

50

段階 A : (E) - エチル 3 - (2 - ブロモチアゾール - 4 - イル) アクリレート
 【 0 6 5 2 】
 【 化 1 9 9 】



10

【 0 6 5 3 】

1 リットル丸底フラスコに、DCM (1 3 0 m L) 中のエチル 2 - (トリフェニルホスホラニリデン) アセテート (3 7 . 2 g 、 1 0 7 m m o l) を入れて、無色溶液を得た。その溶液を冷却して約 0 とし、2 - ブロモチアゾール - 4 - カルボアルデヒド (2 0 . 5 g 、 1 0 7 m m o l) [A r k P h a r m] の D C M (5 0 0 m L) 中溶液を滴下漏斗を介して滴下した。反応混合物をゆっくり昇温させて室温とし、約 2 時間攪拌し、減圧下に濃縮した。混合物を E t ₂ O (3 0 0 m L) に取り、約 4 0 で約 3 0 分間攪拌した。それを冷却し、濾過し、E t ₂ O (5 0 m L) で洗浄した。沈澱を廃棄し、濾液を濃縮して半量とした。生成した沈澱を濾過によって回収して、第 1 の生成物バッチを得た。濾液を濃縮し、E t ₂ O を加え (6 0 m L) 、混合物を室温で約 2 0 分間攪拌し、新たに生成した沈澱を再度濾過して、第 2 の生成物バッチを回収した。このバッチからの濾液を減圧下に濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0 % から 1 0 % E t O A c / ヘプタン) で精製した。そうして得られた取得物を E t ₂ O から再結晶して、第 3 および最後の生成物バッチを得た。全てのバッチを合わせて、白色結晶物 (E) - エチル 3 - (2 - ブロモチアゾール - 4 - イル) アクリレートを得た (2 0 . 1 g 、 7 2 %) 。 L C / M S (表 1 、 方法 a s) R _t = 2 . 2 6 分 ; M S m / z : 2 6 2 、 2 6 4 (M + H) ⁺。

20

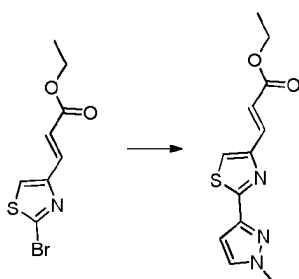
【 0 6 5 4 】

段階 B : (E) - エチル 3 - (2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) チアゾール - 4 - イル) アクリレート

30

【 0 6 5 5 】

【 化 2 0 0 】



40

【 0 6 5 6 】

5 0 0 m L 丸底フラスコに、1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (2 0 . 7 g 、 1 0 0 m m o l) 、 (E) - エチル 3 - (2 - ブロモチアゾール - 4 - イル) アクリレート (2 0 . 1 g 、 7 7 . 0 m m o l) 、 N a ₂ C O ₃ (2 4 . 4 g 、 2 3 0 m m o l) 、 P d C l ₂ (d p p f) (5 . 6 1 g 、 7 . 6 7 m m o l) および (E) - エチル 3 - (2 - ブロモチアゾール - 4 - イル) アクリレート (2 0 . 1 g 、 7 7 . 0 m m o l) を入れた。固体混合物に、T H F (1 5 0 m L) : M e O H (2 1 . 0 0 m L) : 水 (2 1 m L) を加え、

50

懸濁液を脱気し、 N_2 で約20分間パージした。反応混合物を約75℃で約15時間加熱した。反応液を濾過し、EtOAc(100mL)で洗浄し、濾液を水(70mL)で洗浄した。水層をEtOAcで抽出し(70mLで2回)、合わせた有機層を $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物に、DCM(50mL)およびヘプタン(150mL)を加えた。懸濁液全体を濾過し、アセトンおよびイソプロパノールで洗浄し、真空乾燥機で乾燥させて、第1の生成物バッチを得た。濾液を濃縮し、DCM(40mL)に溶かし、シリカゲル層を通過させた(溶離液:50%EtOAc/ヘプタン)。濾液を濃縮し、アセトン(35mL)中で還流させ、冷却した。沈澱を濾過し、イソプロパノールで洗浄し、第1のバッチと合わせ、真空乾燥機にて約70℃で約16時間乾燥させて、(E)-エチル3-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)チアゾール-4-イル)アクリレートを得た(15.2g、75%)。LC/MS(表1、方法a s) $R_t = 1.94$ 分; MS m/z: 264 (M+H)⁺。

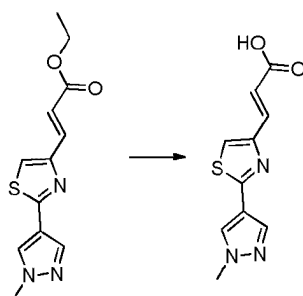
10

【0657】

段階C: (E)-3-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-イル)アクリル酸

【0658】

【化201】



20

【0659】

20mL反応バイアル中、MeOH(60mL):水(12mL)中の(E)-エチル3-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-イル)アクリレート(15.2g、57.7mmol)およびLiOH(4.15g、173mmol)を加えた。反応混合物を約40℃で約2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水(50mL)で希釈し、DCMで洗浄した(50×3mL)。水層を、沈澱がそれ以上生成しなくなるまで1N HClで酸性とした。沈澱を濾過によって回収し、真空乾燥機にて約60℃で約16時間乾燥させて、(E)-3-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-イル)アクリル酸を得た(12.3g、91%)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 12.42(s、1H)、8.38(s、1H)、7.94(s、2H)、7.56(s、1H)、6.56(s、1H)、3.90(s、3H)。

30

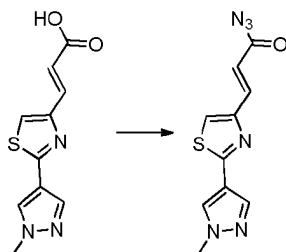
【0660】

段階D: (E)-3-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-イル)アクリロイルアジド

40

【0661】

【化202】



【0662】

(E)-3-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-イル)アクリル酸(11.2g、47.4mmol)のアセトン(170mL)中懸濁液にTEA(6.61mL、47.4mmol)を加え、混合物を氷浴で冷却した。クロルギ酸イソブチル(6.22mL、47.4mmol)を滴下した。約3.5時間後、NaN₃(3.85g、59.2mmol)の水溶液(水15mL)を注意深く加え、反応液を約0℃で約3時間撹拌した。反応混合物を氷上に注ぎ、約5分間撹拌し、濾過し、水(50mL)で洗浄した。沈澱を真空乾燥機にて約60℃で約16時間乾燥させて、(E)-3-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-イル)アクリロイルアジドを得た(9.6g、78%)。LC/MS(表1、方法a s)R_t=1.91分;MS m/z:261(M+H)⁺。

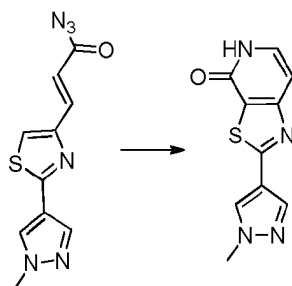
10

【0663】

段階E:2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4(5H)-オン

【0664】

【化203】



30

【0665】

250mL三頸丸底フラスコに、ジフェニルエーテル(30mL)中のトリブチルアミン(6.10mL、25.6mmol)を入れた。反応混合物を加熱して約190℃とし、(E)-3-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-イル)アクリロイルアジド(5.60g、21.5mmol)のジフェニルエーテル(80mL)中溶液を注意深く加え、反応液を約190℃で約5時間撹拌した。反応混合物を冷却し、石油エーテル(300mL)に投入し、約5分間撹拌し、濾過した。沈澱を真空乾燥機にて約70℃で約30分間乾燥させた。取得物をEt₂O(100mL)に懸濁させ、約50℃で約20分間加熱した。次に、それを濾過し、冷Et₂Oで洗浄した。沈澱を真空乾燥機にて約70℃で約10時間乾燥させて、2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4(5H)-オンを得た(3.8g、76%)。LC/MS(表1、方法a s)R_t=1.13分;MS m/z:233(M+H)⁺。

40

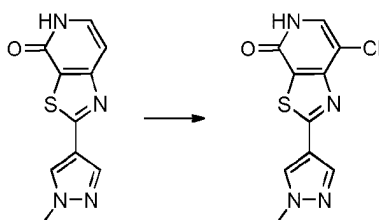
【0666】

段階F:7-クロロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4(5H)-オン

【0667】

50

【化204】



【0668】

250 mL 丸底フラスコ中、MeCN (80 mL) 中の 2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4(5H)-オン (3.7 g、16 mmol) を加えて、懸濁液を得た。反応混合物を攪拌しながら加熱して約 80 °C とした。NCS (3.19 g、23.9 mmol) の MeCN (25 mL) 中溶液を滴下漏斗を介して滴下し、反応液を約 80 °C で約 5 時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) で希釈し、濾過し、水 (40 mL) で洗浄した。沈澱を真空乾燥機にて約 70 °C で約 16 時間乾燥させて、7-クロロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4(5H)-オンを得た (3.55 g、84%)。LC/MS (表1、方法 a s) $R_t = 1.27$ 分; MS $m/z : 267 (M+H)^+$ 。

10

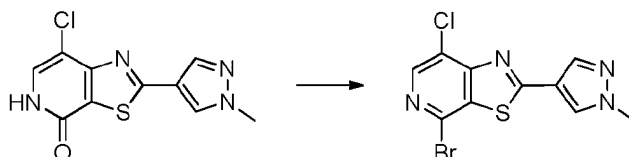
【0669】

段階 G: 4-プロモ-7-クロロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾロ[5,4-c]ピリジン

20

【0670】

【化205】



【0671】

100 mL 三頸丸底フラスコ中、7-クロロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4(5H)-オン (1.30 g、4.87 mmol) および $POBr_3$ (3.91 g、13.6 mmol) の混合物を加熱して約 70 °C とし約 10 分間経過させ、次に加熱して約 120 °C とし約 45 分間経過させた。追加の $POBr_3$ (1.40 g、4.87 mmol) を加え、約 50 分間加熱した。混合物を氷浴で冷却し、それに砕いた氷および水 (40 mL) の混合物を注意深く加えた。混合物を室温で約 16 時間攪拌した。その懸濁液に、DCM (60 mL) を加え、約 30 分攪拌し、濾過して、いくつかの黒色固体を除去した。DCM 層を分離し、水層を DCM で抽出した (20 mL で 2 回)。合わせた有機層を $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、シリカゲル (4 から 6 g) に吸着させた。取得物をシリカゲルクロマトグラフィー (1% から 3% EtOAc / ヘプタン) によって精製して、4-プロモ-7-クロロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾロ[5,4-c]ピリジンを得た (0.85 g、53%)。LC/MS (表1、方法 a s) $R_t = 2.20$ 分; MS $m/z : 331 (M+H)^+$ 。

30

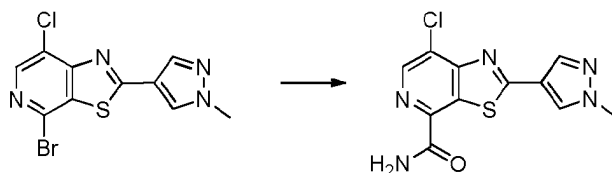
40

【0672】

段階 H: 7-クロロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-カルボニトリル

【0673】

【化206】



【0674】

50 mL 丸底フラスコ中、DMF (10 mL) 中の4-ブromo-7-クロロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾロ[5,4-c]ピリジン(0.770 g、2.13 mmol)、Zn(CN)₂(0.168 g、1.44 mmol)およびPd(PPh₃)₄(0.174 g、0.151 mmol)を加えた。フラスコを脱気し、窒素でパージし、窒素下に約110 から120 で約50分間加熱した。反応混合物を水(25 mL)で希釈し、約5分間攪拌し、濾過し、水(6 mL)で洗浄した。沈澱を真空乾燥機にて約70 で約16時間乾燥させて、粗7-クロロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-カルボニトリルを得た(0.67 g、98%)。MeOH(12 mL)中のNaOH(1 M水溶液、7.29 mL、7.29 mmol)を入れたフラスコに、H₂O₂(30%水溶液、1.24 mL、12.2 mmol)を加えた。この溶液を、7-クロロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-カルボニトリル(0.670 g、2.43 mmol)の入ったフラスコに加え、約30 で約5分間攪拌した。反応混合物を水(51 mL)で希釈し、室温で約5分間攪拌し、濾過した。沈澱をEt₂Oで磨砕し、濾過し、真空乾燥機で約16時間乾燥させて、7-クロロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-カルボキサミドを得た(0.597 g、84%)。LC/MS(表1、方法as)R_t=1.58分; MS m/z: 294 (M+H)⁺。

10

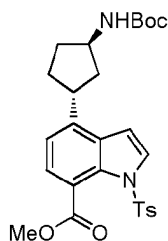
20

【0675】

製造番号47:メチル4-((1R,3R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロペンチル)-1-トシル-1H-インドール-7-カルボキシレート

【0676】

【化207】



【0677】

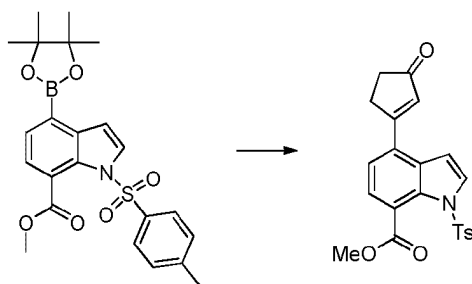
段階A:メチル4-(3-オキソシクロペンタ-1-エン-1-イル)-1-トシル-1H-インドール-7-カルボキシレート

【0678】

30

40

【化208】



【0679】

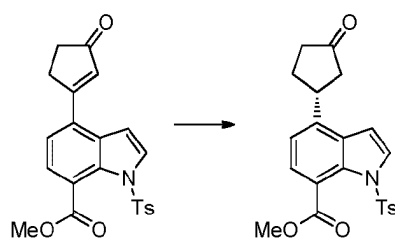
フラスコに、2-メチル-THF (18.64 mL) および水 (12.43 mL) 中のメチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサスピロラン-2-イル)-1-トシル-1H-インドール-7-カルボキシレート (1.74 g、3.82 mmol)、ピス(ピナコラト)ジボロンを用い製造番号1段階CからAを用いて製造)を入れた。混合物を冷水浴で冷却して約10℃とした。NaIO₄ (1.23 g、5.73 mmol)を加え、反応液を約30分間攪拌し、1M HCl水溶液 (8.41 mL、8.41 mmol)を滴下した。混合物を室温で約16時間攪拌した。追加の2-メチル-THF (50 mL)を加え、水層を分離し、有機層を10% Na₂S₂O₃水溶液 (30 mLで2回)、飽和NaHCO₃水溶液 (30 mL) およびブライン (20 mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、粗(7-(メトキシカルボニル)-1-トシル-1H-インドール-4-イル)ボロン酸を得た。100 mL丸底フラスコ中、ジオキサン (17 mL)中の粗(7-(メトキシカルボニル)-1-トシル-1H-インドール-4-イル)ボロン酸 (1.59 g、4.26 mmol)を加えた。Cs₂CO₃ (3.47 g、10.7 mmol)の水 (4.26 mL)中溶液を加え、混合物を窒素で脱気し、次に不活性雰囲気下にPdCl₂(PPh₃)₂ (0.209 g、0.298 mmol)および3-プロモシクロペンタ-2-エンオン (1.4 mL、12.8 mmol)を加えた。混合物を約80℃で約3時間加熱し、冷却して室温とし、DCM (100 mL)および水 (50 mL)を加えた。層を分離し、水層をDCMで抽出した (50 mLで2回)。合わせた有機層をMgSO₄で脱水した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (0%から60% EtOAc/ヘプタン)を用いて精製して、メチル4-(3-オキシシクロペンタ-1-エン-1-イル)-1-トシル-1H-インドール-7-カルボキシレートを得た (1.2 g、69%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.92 (d, J = 3.9 Hz, 1H)、7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.67 - 7.62 (m, 2H)、7.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.39 - 7.31 (m, 2H)、7.23 (d, J = 3.9 Hz, 1H)、6.67 (t, J = 1.8 Hz, 1H)、3.83 (s, 3H)、3.12 (dt, J = 6.9, 1.9 Hz, 2H)、2.47 (dd, J = 4.9, 2.5 Hz, 2H)、2.33 (s, 3H)。

【0680】

段階B: (R)-メチル4-(3-オキシシクロペンチル)-1-トシル-1H-インドール-7-カルボキシレート

【0681】

【化209】



10

20

30

40

50

【0682】

40 mL 反応バイアル中、THF (5.67 mL) 中の (2S, 5S) - 5 - ベンジル - 3 - メチル - 2 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) イミダゾリジン - 4 - オン (0.190 g、0.703 mmol) およびメチル 4 - (3 - オキソシクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル) - 1 - トシル - 1H - インドール - 7 - カルボキシレート (3.05 g、7.45 mmol) を加えた。混合物を冷却して約 0 とし、窒素で脱気した。ジ - tert - ブチル 2, 6 - ジメチル - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3, 5 - ジカルボキシレート (1.05 g、3.40 mmol) およびトリクロロ酢酸 (0.071 mL、0.70 mmol) を不活性雰囲気下に加えた。反応混合物を約 4 で約 16 時間攪拌した。追加のジ - tert - ブチル 2, 6 - ジメチル - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3, 5 - ジカルボキシレート (0.420 g、1.36 mmol) を加え、反応液を冷却しながら約 72 時間攪拌した。粗取得物をシリカゲルに吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィー (0% から 45% EtOAc / ヘプタン) によって精製して、(R) - メチル 4 - (3 - オキソシクロペンチル) - 1 - トシル - 1H - インドール - 7 - カルボキシレートを得た (1 g、79%)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃-d) 7.67 - 7.58 (m、2 H)、7.58 - 7.45 (m、2 H)、7.23 - 7.10 (m、3 H)、6.75 (d、J = 4.2 Hz、1 H)、3.91 (s、3 H)、3.73 (tdd、J = 10.1、7.6、6.0 Hz、1 H)、2.73 - 2.61 (m、1 H)、2.51 - 2.24 (m、7 H)、2.16 - 1.98 (m、1 H)。

10

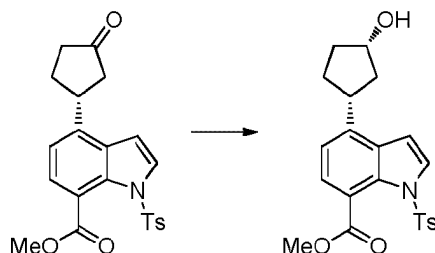
【0683】

段階 C : メチル 4 - ((1R, 3S) - 3 - ヒドロキシシクロペンチル) - 1 - トシル - 1H - インドール - 7 - カルボキシレート

20

【0684】

【化210】



30

【0685】

200 mL 丸底フラスコ中、THF (32.4 mL) 中の (R) - メチル 4 - (3 - オキソシクロペンチル) - 1 - トシル - 1H - インドール - 7 - カルボキシレート (1.60 g、3.89 mmol) を加えた。溶液を冷却して約 -78 とした。L - Selectride (7.78 mL、7.78 mmol) を約 20 分かけて滴下し、混合物を約 16 時間攪拌した。反応混合物を氷浴で冷却し、飽和 NH₄Cl 水溶液 (60 mL) を滴下し、EtOAc (100 mL) および水 (20 mL) を加えた。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0% から 65% EtOAc / ヘプタン) によって精製した。得られた残留物を、キラルクロマトグラフィー (表 2、方法 19) を用いて精製して、メチル 4 - ((1R, 3S) - 3 - ヒドロキシシクロペンチル) - 1 - トシル - 1H - インドール - 7 - カルボキシレートを得た (0.36 g、22%)。LC / MS (表 1、方法 a) R_t = 2.21 分; MS m / z : 431 (M + H₂O)⁺。

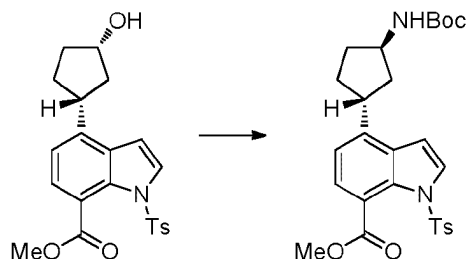
40

【0686】

段階 D : メチル 4 - ((1R, 3R) - 3 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) シクロペンチル) - 1 - トシル - 1H - インドール - 7 - カルボキシレート

【0687】

【化211】



【0688】

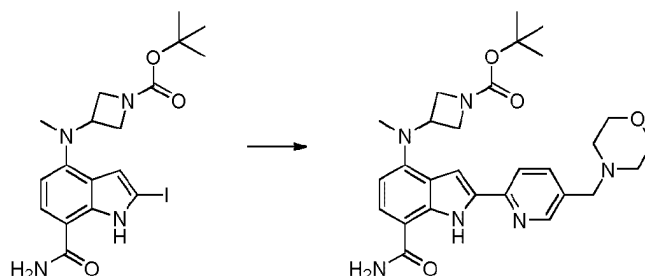
40 mL 反応バイアル中、THF (3.4 mL) 中のメチル4-((1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル)-1-トシル-1H-インドール-7-カルボキシレート (0.35 g、0.85 mmol) および PPh₃ (0.266 g、1.02 mmol) を加えた。溶液を冷却して約 10 とし、DIEA (0.148 mL、0.846 mmol) を加え、次に DIAD (0.197 mL、1.02 mmol) を滴下し、反応混合物を約 30 分間攪拌した。ジフェニルホスホルアジデート (0.219 mL、1.02 mmol) を滴下し、室温で約 3 時間攪拌した。PPh₃ (0.289 g、1.10 mmol) の THF (0.6 mL) 中溶液を滴下し、混合物を約 18 時間攪拌した。水 (0.183 mL、10.2 mmol) を加え、混合物を約 45 で約 72 時間加熱した。その反応混合物に、DCM (10.7 mL、166 mmol) およびリン酸水素カリウム (0.737 g、4.23 mmol) の水溶液 (水 2.14 mL、119 mmol) を加えた。ジ-tert-ブチルジカーボネート (0.393 mL、1.69 mmol) の DCM (2.14 mL、33.2 mmol) 中溶液を滴下し、室温で約 1 時間攪拌した。ブライン (2 mL) を加え、有機層を分離し、ブライン (3 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0% から 40% EtOAc / ヘプタン) によって精製して、メチル4-((1R, 3R)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロペンチル)-1-トシル-1H-インドール-7-カルボキシレートを得た (0.396 g、59%)。LC/MS (表1、方法a) R_t = 2.72 分; MS m/z : 530 (M+H₂O)⁺。

【0689】

製造番号 48 : tert-ブチル3-((7-カルバモイル-2-(5-(モルホリノメチル)ピリジン-2-イル)-1H-インドール-4-イル)(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレート

【0690】

【化212】



【0691】

4-((6-ブロモピリジン-3-イル)メチル)モルホリン (0.300 g、1.17 mmol) の THF (5 mL) 中混合物に n-BuLi (1.17 mL、2.92 mmol) を加えた。混合物を約 -78 で約 1 時間攪拌し、次にトリブチルクロロスタナン (0.949 g、2.92 mmol) をゆっくり加えた。混合物を約 1 時間かけて昇温させて室温とし、飽和 NH₄Cl 溶液を加えた。混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗 4-((6-(トリブチ

ルスタンニル)ピリジン-3-イル)メチル)モルホリンを得た。DMF(2 mL)中の *tert*-ブチル3-(7-カルバモイル-2-ヨード-1H-インドール-4-イル)(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.300 g、0.638 mmol、製造番号40)を含む溶液をLiCl(0.270 g、6.38 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(0.156 g、0.191 mmol)および4-(6-(トリブチルスタンニル)ピリジン-3-イル)メチル)モルホリン(0.894 g、1.91 mmol)で処理した。混合物を約100 で約16時間加熱し、冷却し、セライト(R)で濾過し、EtOAcと水との間で分配した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(0%から5% MeOH/DCM)によって精製して、*tert*-ブチル3-(7-カルバモイル-2-(5-(モルホリノメチル)ピリジン-2-イル)-1H-インドール-4-イル)(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレートを得た(0.172 g、11%)。LCMS(表1、方法av) R_t = 1.24分; MS m/z : 521 (M+H)⁺。

10

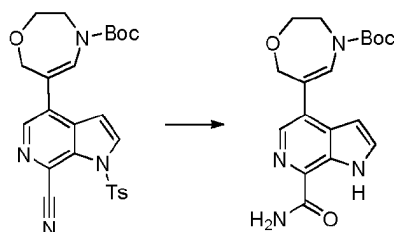
【0692】

製造番号49: *tert*-ブチル6-(7-カルバモイル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1,4-オキサゼピン-4(7H)-カルボキシレート

【0693】

【化213】

20



【0694】

tert-ブチル6-(7-シアノ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1,4-オキサゼピン-4(7H)-カルボキシレート(0.973 g、1.97 mmol、4,4,4,4,5,5,5,5-オクタメチル-2,2-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)および製造番号AH.1とともに*tert*-ブチル6-(6-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1,4-オキサゼピン-4(7H)-カルボキシレート(製造番号W.1)からAGを用いて製造)のEtOH(3.93 mL)中溶液に約0 で、NaOH(1N水溶液、7.87 mL、7.87 mmol)を加え、次にH₂O₂(30%水溶液、1.12 mL、9.84 mmol)を加えた。約10分後、氷浴を外した。約1時間後、追加のNaOH(1N水溶液、7 mL、7 mmol)およびH₂O₂(30%水溶液、1.00 mL、8.82 mmol)およびDCM(3 mL)を加えた。反応混合物を約1時間攪拌し、濃縮して約15 mLとし、水(10 mL)およびDCM(20 mL)で希釈した。懸濁液を濾過して固体を除去した。DCM層を分離し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、*tert*-ブチル6-(7-カルバモイル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1,4-オキサゼピン-4(7H)-カルボキシレートを得た(0.138 g、20%)。LC/MS(表1、方法as) R_t = 1.90分; MS m/z : 359 (M+H)⁺。

30

40

【0695】

一般手順A: アリールまたはヘテロアリールハライドのアリールまたはヘテロアリールボロン酸またはボロン酸エステルとのスズキ反応

アリールハライド(好ましくは1当量)、ボロン酸またはボロン酸エステル(1から2

50

当量、好ましくは1.1当量)および無機塩基(KF、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 または Cs_2CO_3 、好ましくは Na_2CO_3 または Cs_2CO_3 など)(1.1から16当量、好ましくは2当量)の溶媒(例えば、THF、DME、DMF、1,4-ジオキサン、1,4-ジオキサン/水、DME/水、1,4-ジオキサン/水、トルエン/EtOH/水、1,4-ジオキサン/EtOH/水またはTHF/MeOH/水好ましくはTHF/MeOH/水、1,4-ジオキサン/水、DME/水または1,4-ジオキサン/EtOH/水)中混合物に、パラジウム触媒(例えば $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 Pd_2dba_3 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、ビス(アセトナト)トリフェニルホスフィンパラジウム(II)、ポリマー結合FibreCat(商標名)1032、SilicaCat DPP-Pd、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)、または $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$;好ましくは $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)、またはSilicaCat DPP-Pd 0.01から0.20当量、好ましくは0.1当量)を加え、適宜に配位子(例えばトリシクロヘキシルホスフィン、トリ-tert-ブチル-ホスフィン;好ましくは「なし」またはトリシクロヘキシルホスフィン;0.01から1.0当量、好ましくは0.16当量)を加える。その混合物を、約40から120(好ましくは約70から85)で約1から48時間(好ましくは約24時間)加熱し、またはマイクロ波装置において約100から200(好ましくは約120から150)で約5から60分間(好ましくは約20から45分間)(好ましくは5分間ランプ時間、300ワット最大電力、250psi最大圧)加熱する。混合物を冷却して室温とし、下記の方法の一つを用いて後処理する。方法1.水を含む反応液の場合、混合物を有機溶媒(DCMまたはEtOAcなど)で希釈しても良い。層を分離し、有機溶液を水および/またはブラインで洗浄しても良く、無水 MgSO_4 または Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、所望の化合物を得る。方法2.混合物を減圧下に濃縮する。方法3.触媒を濾過によって除去し、濾液を減圧下に濃縮する。

10

20

【0696】

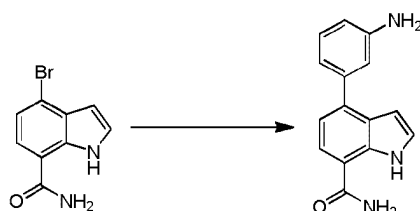
一般手順Aの説明

製造番号A.1:4-(3-アミノフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0697】

30

【化214】



【0698】

容器に4-ブromo-1H-インドール-7-カルボキサミド(2.08g、8.70mmol、製造番号2)、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(2.10g、9.57mmol)、炭酸ナトリウム(2.77g、26.1mmol)、[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0.637g、0.870mmol)を入れ、窒素でパージした。THF(71.4mL)、MeOH(10mL)、および水(10mL)の混合物を加え、反応液を約70で約24時間撹拌した。混合物をセライト(R)で濾過し、溶媒を減圧下に除去し、残留物をMeOH/DCM(0%から10%)で溶離を行うシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、固体を得た。その固体をエーテルで磨砕して、4-(3-アミノフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミドを得た(1.37g、63%)。LC/MS(表1、方法f) $R_t = 0.76$ 分;MS m

40

50

/ z : 293 (M + MeCN + H)⁺。

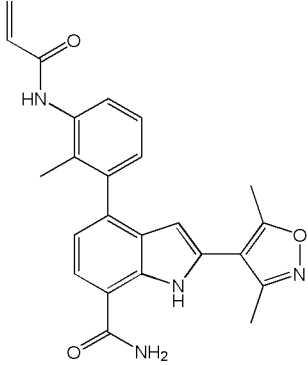
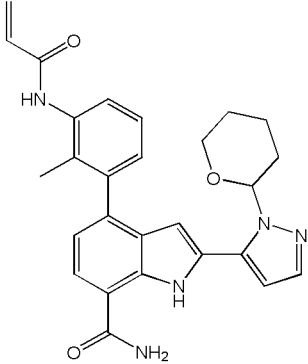
【 0699 】

【 表 3 】

表A. 1 : 一般手順Aを用いてN-(2-メチル3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)

フェニル)アクリルアミドから製造された実施例(2-メチル3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロ

ラン-2-イル)アニリンおよびアクリロイルクロライドからEを用いて製造)

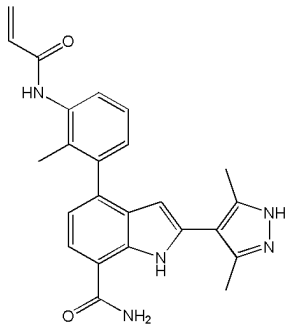
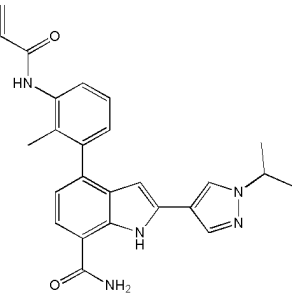
アリルブロマイド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-ブromo-2-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1および3,5-ジメチルイソキサゾール-4-ボロン酸ピナコールエステルからAを用いて製造)		A. 1. 1	2. 84 (d)	415	B
4-ブromo-2-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1および1-(2-テトラヒドロピラニル)-1H-ピラゾ		A. 1. 2	2. 87 (p)	470	A

10

20

30

40

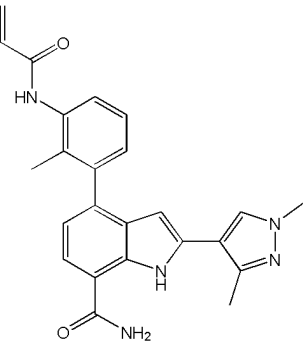
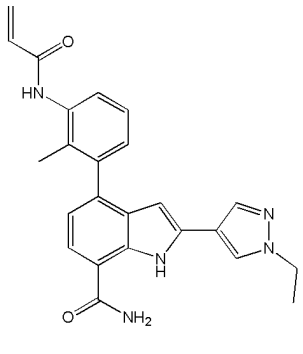
アリルブロマイド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
ル-5-ボロン酸 ピナコールエ ステルからAを用いて製造)					
4-ブromo-2-(3,5-ジメチル -1H-ピラゾール-4-イル)-1H- インドール-7-カルボキサミ ド(製造番号1および3,5-ジ メチルピラゾール-4-ボロン 酸、ピナコールエステルから Aを用いて製造)		A. 1. 3	2. 51 (d)	414	B
4-ブromo-2-(1-イソプロピル -1H-ピラゾール-4-イル)-1H- インドール-7-カルボキサミ ド(製造番号1および1-イソ プロピル-1H-ピラゾール-4- ボロン酸ピナコールエステル からAを用いて製造)		A. 1. 4	2. 85 (d)	428	A

10

20

30

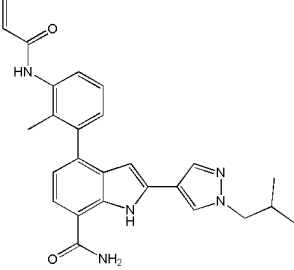
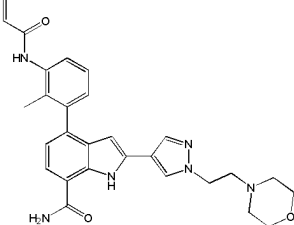
40

アリルブロマイド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-ブロモ-2-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1および1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-ボロン酸、ピナコールエステルからAを用いて製造)		A. 1.5	2.66(d)	414	A
4-ブロモ-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1および1-エチル-1H-ピラゾール-4-ボロン酸、ピナコールエステルからAを用いて製造)		A. 1.6	2.74(d)	414	A

10

20

30

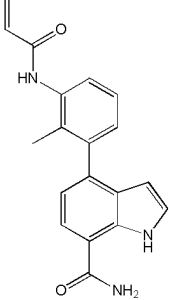
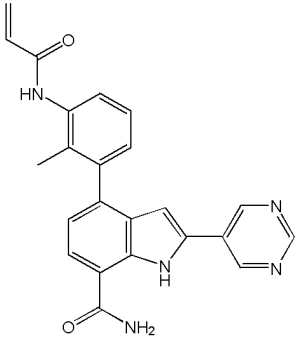
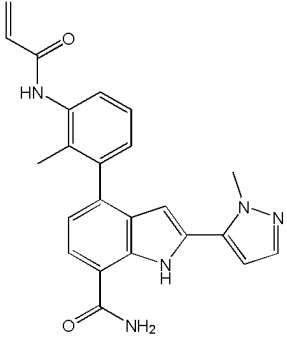
アリールブロマイド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-ブロモ-2-(1-イソブチル -1H-ピラゾール-4-イル)-1H- インドール-7-カルボキサミ ド(製造番号1および1-イソ ブチル-4-(4,4,5,5-テトラメ チル-1,3,2-ジオキサボロラ ン-2-イル)-1H-ピラゾールか らAを用いて製造)		A. 1. 7	2. 98 (d)	442	A
4-ブロモ-2-(1-(2-モルホリ ノエチル)-1H-ピラゾール-4- イル)-1H-インドール-7-カル ボキサミド(製造製造番号1 および1-(2-モルホリノエチ ル)-1H-ピラゾール-4-ボロン 酸、ピナコールエステルから Aを用いて)		A. 1. 8	2. 28 (d)	499	A

10

20

30

40

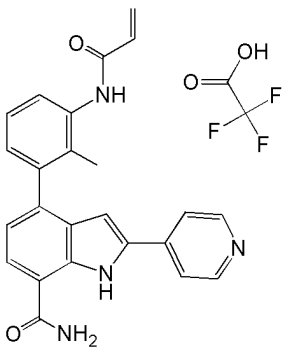
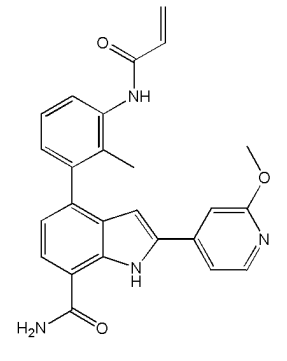
アリルブロマイド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-ブロモ-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号2)		A. 1. 9	1. 31 (f)	320	B
4-ブロモ-2-(ピリミジン-5-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1およびピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステルからAを用いて製造)		A. 1. 10	2. 56 (d)	398	A
4-ブロモ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1および1-メチル-1H-ピラゾール-5-ボロン酸ピナコールエステルからAを用いて製造)		A. 1. 11	2. 66 (d)	400	A

10

20

30

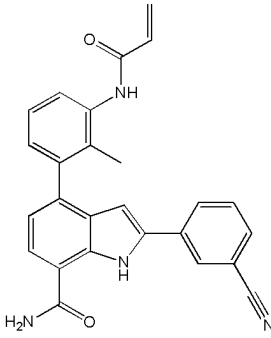
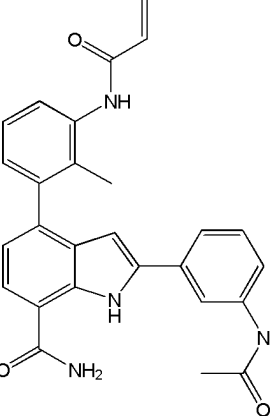
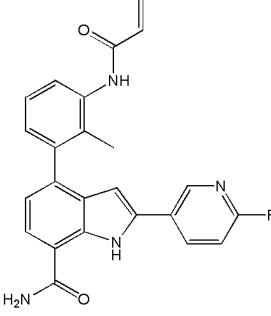
40

アリルブロマイド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
製造)					
4-ブロモ-2-(ピリジン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1および4-ピリジンボロン酸ピナコールエステルからAを用いて製造)		A. 1. 12	2. 22 (d)	397	A
4-ブロモ-2-(2-メトキシピリジン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1および2-メトキシピリジン-4-ボロン酸からAを用いて製造)		A. 1. 13	2. 70 (d)	427	A

10

20

30

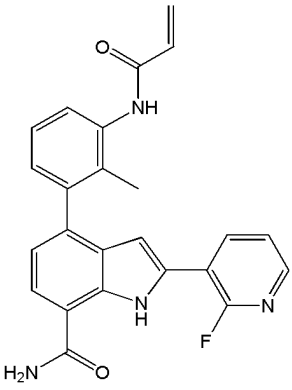
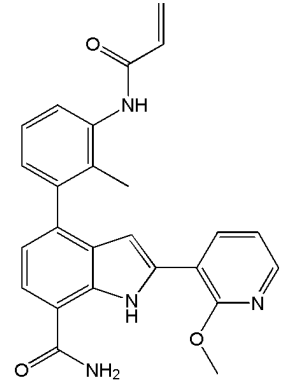
アリルブロマイド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-ブロモ-2-(3-シアノフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1および3-シアノフェニル-ポロン酸からAを用いて製造)		A. 1. 14	3. 03 (d)	421	A
2-(3-アセトアミドフェニル)-4-ブロモ-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1および3-アセトアミドフェニル-ポロン酸からAを用いて製造)		A. 1. 15	2. 79 (d)	453	A
4-ブロモ-2-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1および2-フルオロピリジン-5-ポロン酸からAを用いて)		A. 1. 16	2. 87 (d)	415	A

10

20

30

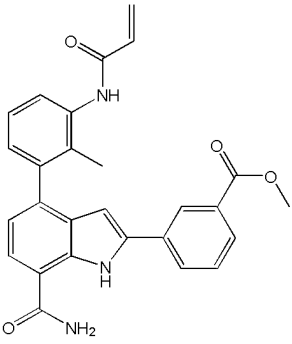
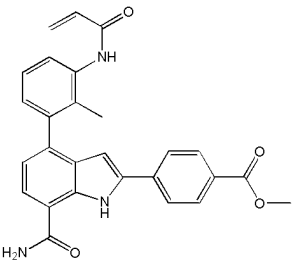
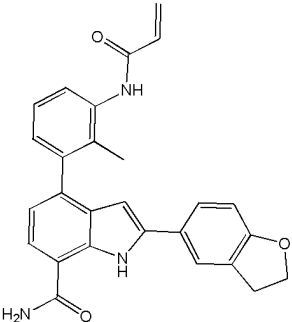
40

アリルブロマイド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
製造)					
4-ブロモ-2-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1および2-フルオロピリジン-3-ボロン酸からAを用いて製造)		A. 1. 17	2. 86 (d)	415	A
4-ブロモ-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1および2-メトキシピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルからAを用いて製造)		A. 1. 18	2. 97 (d)	427	A

10

20

30

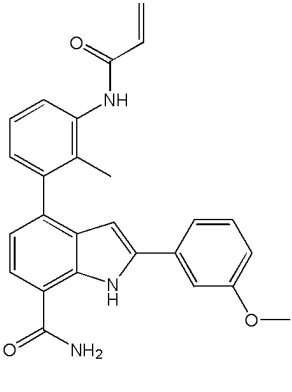
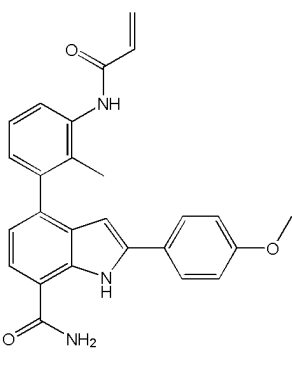
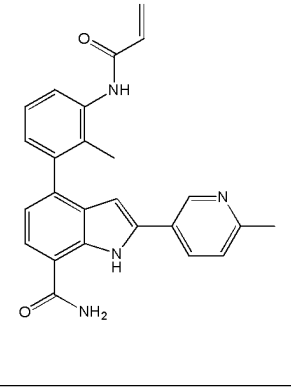
アリルブロマイド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
メチル3-(4-ブロモ-7-カルバ モイル-1H-インドール-2-イ ル)ベンゾエート(製造番号1 および3-メトキシカルボニル フェニルボロン酸からAを用 いて製造)		A. 1. 19	2. 77 (o)	454	A
メチル4-(4-ブロモ-7-カルバ モイル-1H-インドール-2-イ ル)ベンゾエート(製造番号1 および4-メトキシカルボニル フェニルボロン酸からAを用 いて製造)		A. 1. 20	2. 77 (o)	454	A
4-ブロモ-2-(2,3-ジヒドロベ ンゾフラン-5-イル)-1H-イン ドール-7-カルボキサミド(製 造番号1 および2,3-ジヒドロ ベンゾフラン-5-ボロン酸か		A. 1. 21	2. 75 (o)	438	A

10

20

30

40

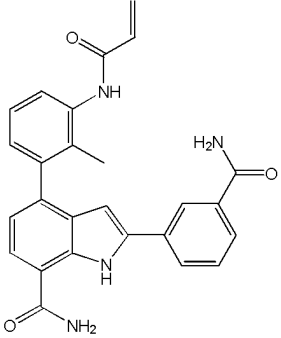
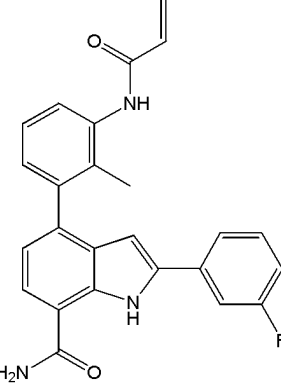
アリルブロマイド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
らAを用いて製造)					
4-ブロモ-2-(3-メトキシフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1および3-メトキシフェニルボロン酸からAを用いて製造)		A. 1. 22	2. 78 (o)	426	A
4-ブロモ-2-(4-メトキシフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1および4-メトキシフェニルボロン酸からAを用いて製造)		A. 1. 23	2. 76 (o)	426	A
4-ブロモ-2-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1および6-メチルピリジン-3-ボロン酸からAを用いて		A. 1. 24	2. 36 (d)	411	A

10

20

30

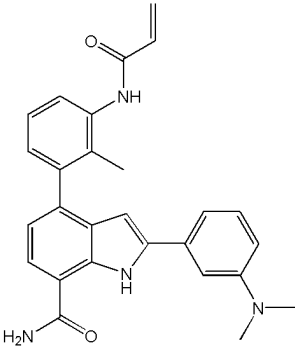
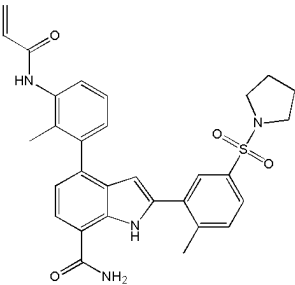
40

アリルブロマイド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
製造)					
4-ブロモ-2-(3-カルバモイル フェニル)-1H-インドール-7- カルボキサミド(製造番号1 および3-アミノカルボニルフ ェニルボロン酸からAを用い て製造)	 <p>The structure shows a 1H-indole ring system. At the 2-position, there is a 3-carbamoylphenyl group (a benzene ring with a carbonyl group at the 3-position and an NH group at the 1-position). At the 7-position, there is a carbonyl group with an amino group (NH₂). A bromine atom is attached to the 4-position of the indole ring.</p>	A. 1. 25	2. 68 (d)	439	A
4-ブロモ-2-(3-フルオロフェ ニル)-1H-インドール-7-カル ボキサミド(製造番号1およ び3-フルオロフェニルボロン 酸からAを用いて製造)	 <p>The structure is similar to the previous one, but the bromine atom is replaced by a fluorine atom (F) at the 4-position of the indole ring.</p>	A. 1. 26	2. 82 (o)	414	A

10

20

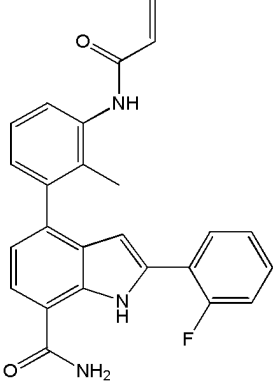
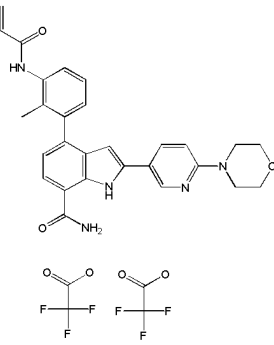
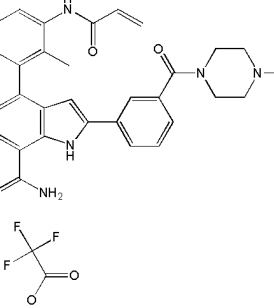
30

アリルブロマイド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-ブロモ-2-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1および3-(N,N-ジメチルアミノ)フェニルボロン酸からAを用いて製造)		A. 1. 27	2. 24(o)	439	A
4-ブロモ-2-(2-メチル-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1および2-メチル-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)フェニルボロン酸からAを用いて製造)		A. 1. 28	2. 76(o)	543	B

10

20

30

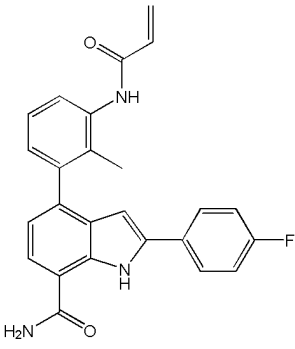
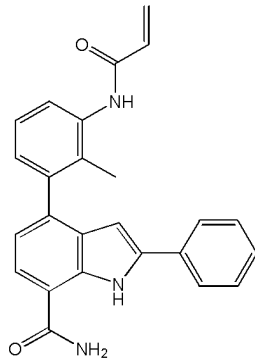
アリルブロマイド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-ブロモ-2-(2-フルオロフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1および2-フルオロフェニルボロン酸からAを用いて製造)		A. 1. 29	2. 80(o)	414	A
4-ブロモ-2-(6-モルホリノピリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1および6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルからAを用いて製造)		A. 1. 30	2. 64(d)	482	A
4-ブロモ-2-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1および2-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)ボロン酸ピナコールエステルからAを用いて製造)		A. 1. 31	2. 34(d)	522	A

10

20

30

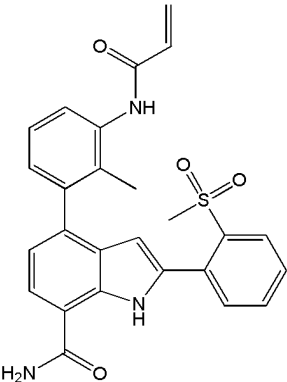
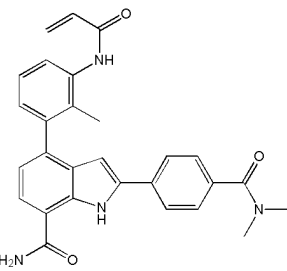
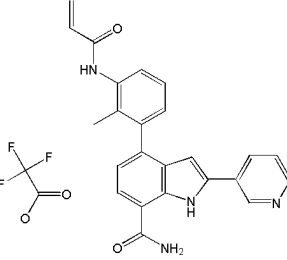
40

アリルブロマイド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
び3-(4-メチル-1-ピペラジニ ルカルボニル)ベンゼンボロ ン酸ピナコールエステルから Aを用いて製造)					
4-ブromo-2-(4-フルオロフェ ニル)-1H-インドール-7-カル ボキサミド(製造番号1およ び4-フルオロフェニルボロン 酸からAを用いて製造)	 <p>The structure shows an indole ring system. At position 7, there is a carboxamide group (-C(=O)NH₂). At position 2, there is a 4-fluorophenyl group (-C₆H₄-F). At position 4, there is a bromine atom (Br).</p>	A. 1. 32	2. 80 (o)	414	A
4-ブromo-2-フェニル-1H-イ ンドール-7-カルボキサミド (製造番号1およびフェニル ボロン酸ピナコールエステル からAを用いて製造)	 <p>The structure shows an indole ring system. At position 7, there is a carboxamide group (-C(=O)NH₂). At position 2, there is a phenyl group (-C₆H₅). At position 4, there is a bromine atom (Br).</p>	A. 1. 33	2. 77 (o)	396	A

10

20

30

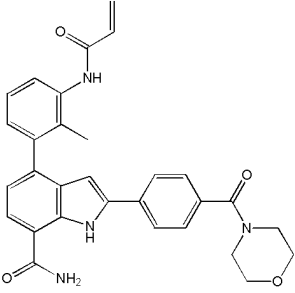
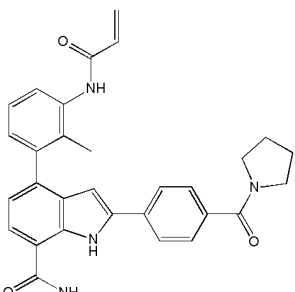
アリルブロマイド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-ブromo-2-(2-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1および2-(メチルスルホニル)フェニルボロン酸からAを用いて製造)		A. 1. 34	2. 85 (d)	474	B
4-ブromo-2-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1および4-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)フェニルボロン酸からAを用いて製造)		A. 1. 35	2. 76 (d)	467	A
4-ブromo-2-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1および3-ピリジンボロン酸ピナコール)		A. 1. 36	1. 71 (a)	397	A

10

20

30

40

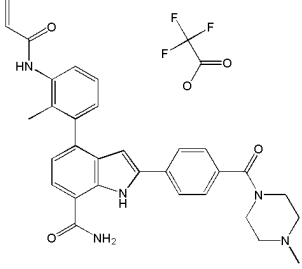
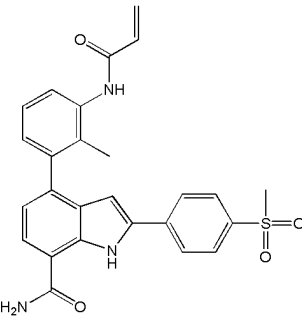
アリルブロマイド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
ルエステルからAを用いて製造)					
4-ブromo-2-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1および4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルボロン酸ピナコールエステルからAを用いて製造)		A. 1. 37	2. 74 (d)	509	A
4-ブromo-2-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1および4-(1-ピロリジニルカルボニル)ベンゼンボロン酸ピナコールエステルからAを用いて		A. 1. 38	2. 87 (d)	493	A

10

20

30

40

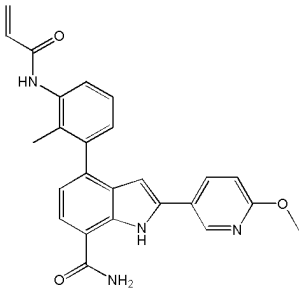
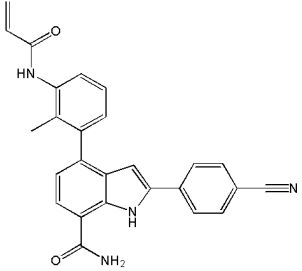
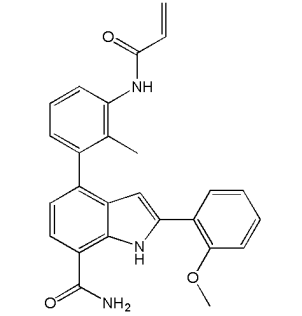
アリルブロマイド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
製造)					
4-ブロモ-2-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1および4-(4-メチル-1-ピペラジニルカルボニル)ベンゼンボロン酸ピナコールエステルからAを用いて製造)		A. 1. 39	2. 31 (d)	522	A
4-ブロモ-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1および4-(メチルスルホニル)フェニルボロン酸からAを用いて製造)		A. 1. 40	2. 49 (o)	474	A

10

20

30

40

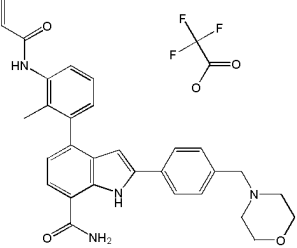
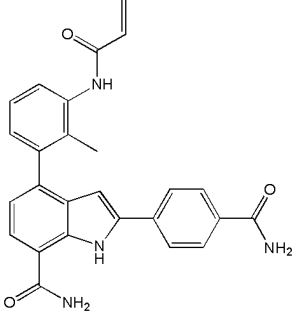
アリルブロマイド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-ブロモ-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1および2-メトキシ-5-ピリジンボロン酸からAを用いて製造)		A. 1. 41	2. 89 (d)	427	A
4-ブロモ-2-(4-シアノフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1および4-シアノフェニルボロン酸からAを用いて製造)		A. 1. 42	3. 01 (d)	421	A
4-ブロモ-2-(2-メトキシフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1および2-メトキシフェニルボロン酸からAを用いて製造)		A. 1. 43	3. 10 (d)	426	A

10

20

30

40

アリルブロマイド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-ブromo-2-(4-(モルホリノ メチル)フェニル)-1H-インド ール-7-カルボキサミド(製造 番号 1 および 4-(4-モルホリ ニルメチル)-ベンゼンボロン 酸ピナコールエステルから A を用いて製造)		A. 1. 44	2. 37 (d)	495	A
4-ブromo-2-(4-カルバモイル フェニル)-1H-インドール-7- カルボキサミド(製造番号 1 および 4-アミノカルボニル フェニルボロン酸から A を用い て製造)		A. 1. 45	2. 61 (d)	439	A

10

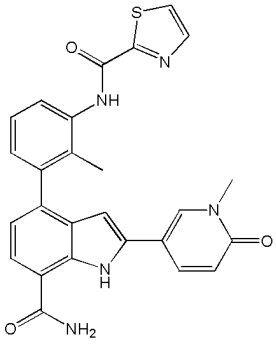
20

30

【 0 7 0 0 】

【表4】

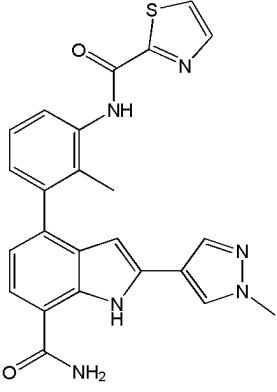
表A. 2 : 一般手順Aを用いてN-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)チアゾール-2-カルボキサミド(製造番号4)から製造された実施例

アリルブロマイド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-ブromo-2-(1-メチル -6-オキソ-1,6-ジヒドロ ピリジン-3-イル)-1H-イ ンドール-7-カルボキサ ミド(製造番号1および 1-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)ピ リジン-2(1H)-オンから Aを用いて製造) (製造 番号5)		A. 2. 1	2. 90 (d)	484	A

10

20

30

アリルブロマイド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-ブロモ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号10)		A. 2. 2	2. 87 (d)	457	A

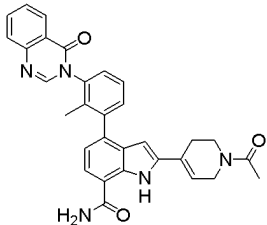
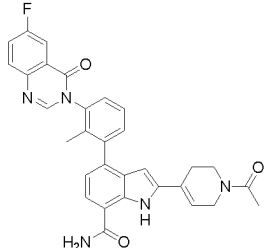
10

【 0 7 0 1 】

20

【表 5】

表A. 3 : 一般手順Aを用いて2-(1-アセチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4-ブromo-1H-イン
 ドール-7-カルボキサミドから製造された実施例(4-ブromo-2-ヨード-1H-インドール-7-カルボキサミド(製
 造番号1)および1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン
 -1(2H)-イル)エタノン[Combi-Blocks]を用い、Aを用いて製造)

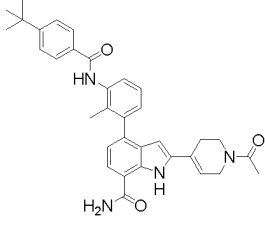
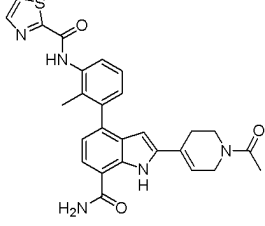
ボロネート	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
3-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テ ラメチル-1,3,2-ジオキサボ ロラン-2-イル)フェニル)キナゾ リン-4(3H)-オン[WO 2011159857]		A. 3. 1	1. 89 (g)	518	A
6-フルオロ-3-(2-メチル -3-(4,4,5,5-テトラメチル -1,3,2-ジオキサボロラン-2-イ ル)フェニル)キナゾリン -4(3H)-オン[WO 2011159857]		A. 3. 2	1. 52 (g)	536	A

10

20

30

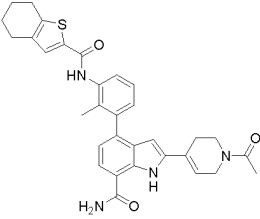
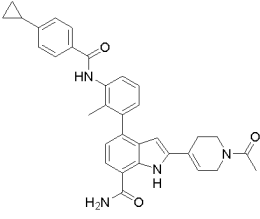
40

ボロネート	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-tert-ブチル-N-(2-メチル -3-(4,4,5,5-テトラメチル -1,3,2-ジオキサボロラン-2-イ ル)フェニル)ベンズアミド [WO2006/099075]		A. 3. 3	1. 84 (g)	549	A
N-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テト ラメチル-1,3,2-ジオキサボロ ラン-2-イル)フェニル)チアゾ ール-2-カルボキサミド(製造番 号4)		A. 3. 4	1. 51 (g)	500	A

10

20

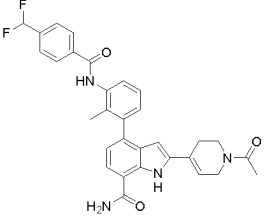
30

ボロネート	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
N-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド [WO2006/099075]		A. 3. 5	1. 76 (g)	553	A
4-シクロプロピル-N-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ベンズアミド [US20090105209]		A. 3. 6	1. 68 (g)	533	A

10

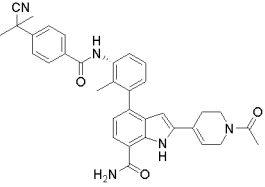
20

30

ボロネート	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表 1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(ジフルオロメチル)-N-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ベンズアミド(製造番号 29)		A. 3. 7	1. 59 (g)	543	A

10

20

ポロネート	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
<p>4-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ベンズアミド(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン [Combi-Block]および4-(2-シアノプロパン-2-イル)安息香酸からDを用いて製造)</p>		A. 3. 8	1. 69 (g)	560	A

10

20

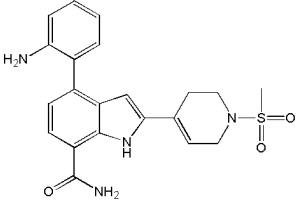
30

【 0 7 0 2 】

【表 6】

表A. 4 : 一般手順Aを用いて4-ブromo-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イ

ル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号 18) から製造された実施例

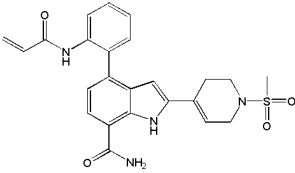
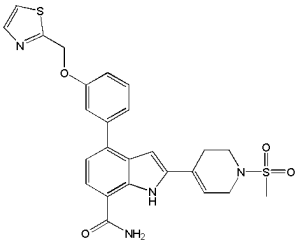
ボロネート	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
N-(3-(4,4,5,5-テトラメ チル-1,3,2-ジオキサボ ロラン-2-イル)ベンジ ル)アクリルアミド ((3-(4,4,5,5-テトラメ チル-1,3,2-ジオキサボ ロラン-2-イル)フェニ ル)メタンアミン [ChemMaker]およびアク リロイルクロライドから Eを用いて製造)		A. 4. 1	1. 59 (g)	479	A
2-(4,4,5,5-テトラメチ ル-1,3,2-ジオキサボロ		A. 4. 2	1. 27 (f)	411	A

10

20

30

40

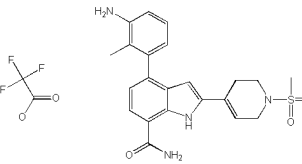
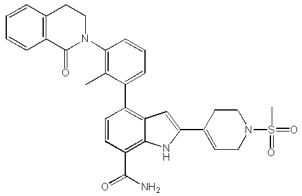
ボロネート	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
ラン-2-イル)アニリン					
N-(2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)アクリルアミド(2-アミノフェニルボロン酸ピナコールエステルおよびアクリロイルクロライドからEを用いて製造)		A. 4. 3	1. 62 (g)	465	A
2-(3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)メチル)チアゾール(3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロ		A. 4. 4	1. 83 (g)	509	A

10

20

30

40

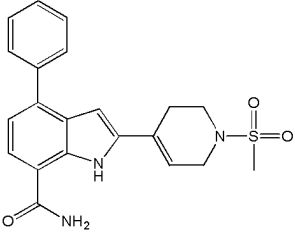
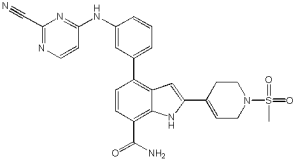
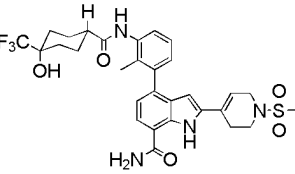
ボロネート	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
ラン-2-イル)フェノール およびチアゾール-2-イ ルメタノールからQを用 いて製造)					
2-メチル-3-(4,4,5,5-テ トラメチル-1,3,2-ジオ キサボロラン-2-イル)ア ニリン [CombiBlocks]		A. 4. 5	1. 15 (f)	425	A
2-(2-メチル -3-(4,4,5,5-テトラメチ ル-1,3,2-ジオキサボロ ラン-2-イル)フェニ ル)-3,4-ジヒドロイソキ ノリン-1(2H)-オン(製造 番号3)		A. 4. 6	1. 79 (f)	555	A

10

20

30

40

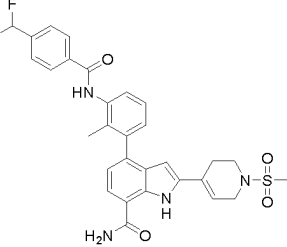
ボロネート	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
フェニルボロン酸		A. 4. 7	1. 72 (f)	396	A
4-(3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-カルボニトリル(製造番号 6)		A. 4. 8	1. 60 (f)	514	A
(1s, 4s)-4-ヒドロキシ-N-(2-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサンカ		A. 4. 9	1. 56 (a)	619	A

10

20

30

40

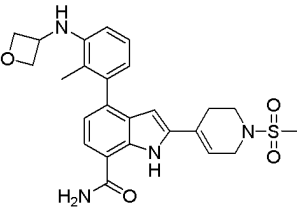
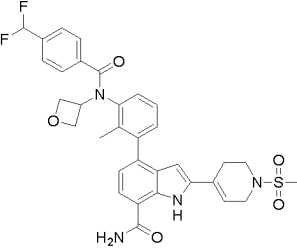
ボロネート	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
ルボキサミド(製造番号 8)					
4-(ジフルオロメチ ル)-N-(2-メチ ル-3-(4,4,5,5-テトラメチ ル-1,3,2-ジオキサボ ロラン-2-イル)フェニル) ベンズアミド(4-(ジフル オロメチル)安息香酸 [Oakwood]および2-メチ ル-3-(4,4,5,5-テトラメ チル-1,3,2-ジオキサボ ロラン-2-イル)アニリン [Combi-Blocks]からDを 用いて製造)		A. 4. 10	2. 06(a)	579	A

10

20

30

40

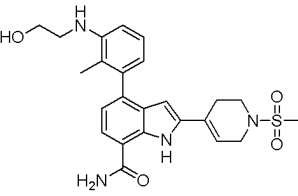
ボロネート	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
<p>N-(2-メチル -3-(4,4,5,5-テトラメチ ル-1,3,2-ジオキサボロ ラン-2-イル)フェニル) オキセタン-3-アミン(2- メチル-3-(4,4,5,5-テト ラメチル-1,3,2-ジオキ サボロラン-2-イル)アニ リン[Combi-Blocks]およ び3-オキセタノン [Molbridge]からHを用 いて製造)</p>		A. 4. 11	1. 84 (a)	481	A
<p>4-(ジフルオロメチ ル)-N-(2-メチル -3-(4,4,5,5-テトラメチ ル-1,3,2-ジオキサボロ ラン-2-イル)フェニ</p>		A. 4. 12	1. 94 (a)	635	A

10

20

30

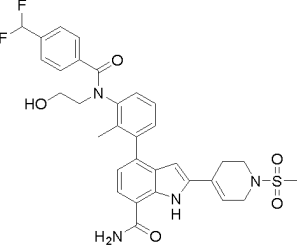
40

ボロネート	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
ル)-N-(オキセタン-3-イ ル)ベンズアミド(製造番 号 25)					
2-(2-メチル -3-(4, 4, 5, 5-テトラメ ル-1, 3, 2-ジオキサボ ラン-2-イル)フェニルア ミノ)エタノール(2-メチ ル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメ チル-1, 3, 2-ジオキサボ ロラン-2-イル)アニリン [Combi-Blocks]および2- ヨードエタノールから Jを用いて製造)		A. 4. 13	1. 72(a)	469	A

10

20

30

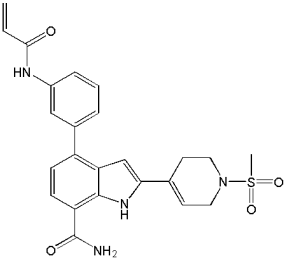
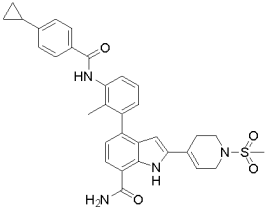
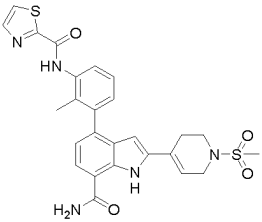
ポロネート	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
<p>4-(ジフルオロメチル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ベンズアミド(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン [Combi-Blocks] および2-ヨードエタノールから J を用い、4-(ジフルオロメチル)安息香酸 [Oakwood] から D を用いて製造)</p>		A. 4. 14	1. 82 (a)	623	A

10

20

30

40

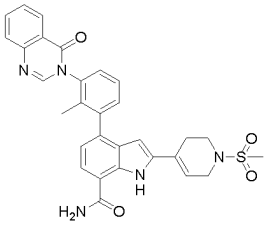
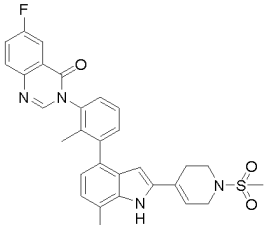
ポロネート	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
N-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)アクリルアミド(製造番号22)		A. 4. 15	1. 63 (g)	465	A
4-シクロプロピル-N-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ベンズアミド [US20090105209]		A. 4. 16	1. 85 (g)	569	A
N-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)チアゾール-2-カルボキ		A. 4. 17	1. 68 (g)	536	A

10

20

30

40

ボロネート	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
サミド(製造番号 4)					
3-(2-メチル -3-(4,4,5,5-テトラメチ ル-1,3,2-ジオキサボロ ラン-2-イル)フェニル) キナゾリン-4(3H)-オン [WO 2011159857]		A. 4. 18	1. 66 (g)	554	A
6-フルオロ-3-(2-メチル -3-(4,4,5,5-テトラメチ ル-1,3,2-ジオキサボロ ラン-2-イル)フェニル) キナゾリン-4(3H)-オン [WO 2011159857]		A. 4. 19	1. 71 (g)	572	A

10

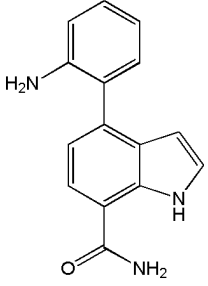
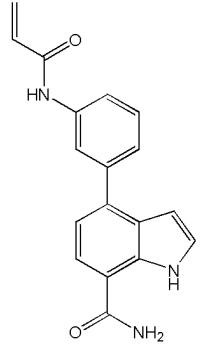
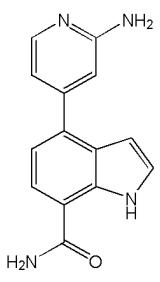
20

30

40

【表 7】

表A. 5 : 一般手順Aを用いて4-ブromo-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号2)から製造された実施例

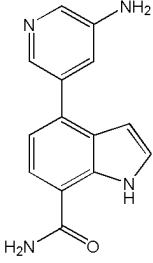
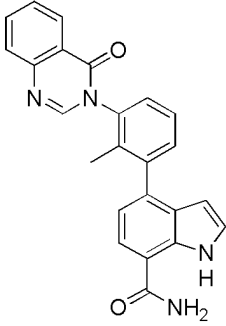
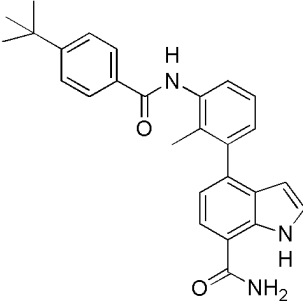
ボロネート	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン		A. 5. 1	1. 04 (f)	252	C
N-(3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)アクリルアミド(製造番号22)		A. 5. 2	1. 36 (f)	306	B
4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン		A. 5. 3	0. 45 (f)	253	C

10

20

30

40

ポロネート	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
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)ピリジン-3-アミン [Maybridge]		A. 5. 4	0. 31 (f)	253	C
3-(2-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン [US 20100160303]		A. 5. 5	1. 82 (a)	395	B
4-(tert-ブチル)-N-(2-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ベンズアミド [WO2006/099075]		A. 5. 6	2. 28 (a)	426	C

10

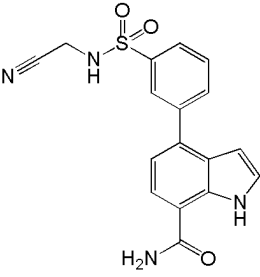
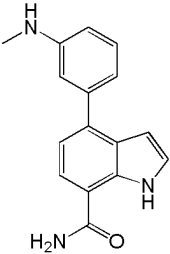
20

30

40

【表 8】

表A. 6 : 一般手順Aを用いて 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール
-7-カルボキサミド(製造番号 P. 1)から製造された実施例

アリールブロマイド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z ESI+(M+MeC Btk IC ₅₀ N+H) ⁺	
3-ブロモ-N-(シアノメチ ル)ベンゼンスルホンア ミド (製造番号 29)		A. 6. 1	1. 32 (f)	396	C
3-ブロモ-N-メチルアニ リン		A. 6. 2	0. 95 (f)	307	C

【 0 7 0 5 】

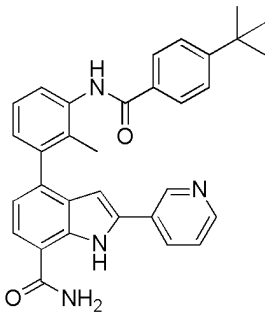
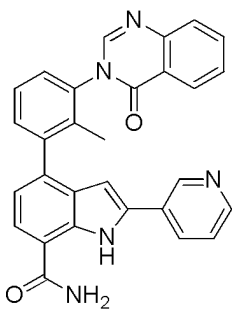
10

20

30

【表 9】

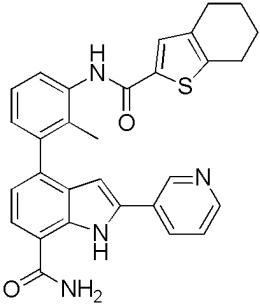
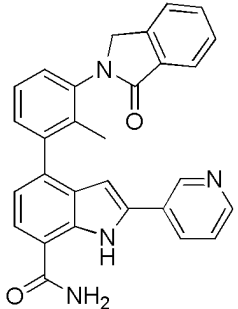
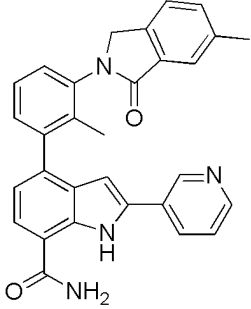
表A. 7 : 一般手順Aを用いて4-ヨード-2-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(実施例番号F.1)から製造された実施例

ボロネート	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z APCI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(tert-ブチル)-N-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ベンズアミド [WO2006/099075]		A. 7.1	1.93 (aa)	503	A
3-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン [WO2011159857]		A. 7.2	1.88 (ac)	472	A

10

20

30

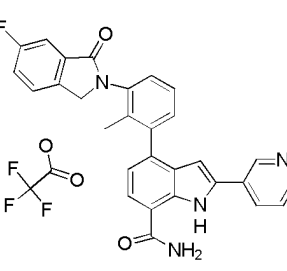
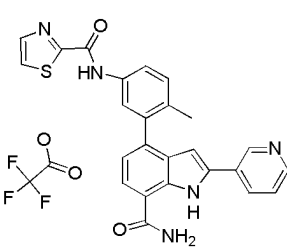
ボロネート	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z APCI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
N-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テ トラメチル-1,3,2-ジオキサ ボロラン-2-イル)フェニ ル)-4,5,6,7-テトラヒドロ ベンゾ[b]チオフェン-2-カ ルボキサミド [WO 2006/099075]		A. 7. 3	1. 85 (ab)	507	A
2-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テ トラメチル-1,3,2-ジオキサ ボロラン-2-イル)フェニル) イソインドリン-1-オン [U. S. 20100160303]		A. 7. 4	1. 90 (ac)	459	A
6-メチル-2-(2-メチル -3-(4,4,5,5-テトラメチル -1,3,2-ジオキサボロラン -2-イル)フェニル)イソイン		A. 7. 5	1. 99 (ac)	473	A

10

20

30

40

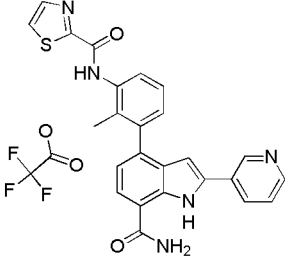
ポロネート	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z APCI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
ドリン-1-オン [U. S. 2010/0160303]					
6-フルオロ-2-(2-メチル -3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル -1, 3, 2-ジオキサボロラン -2-イル)フェニル)イソイン ドリン-1-オン [WO2011/159857A1]		A. 7. 6	1. 98 (a)	477	A
N-(4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テ トラメチル-1, 3, 2-ジオキサ ボロラン-2-イル)フェニル) チアゾール-2-カルボキサミ ド(5-アミノ-2-メチルフェ ニル)ボロン酸、ピナコールエ ステルおよび1, 3-チアゾ ール-2-カルボニルクロライド		A. 7. 7	1. 65 (f)	454	C

10

20

30

40

ボロネート	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z APCI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
[Maybridge-International] からEを用いて製造					
N-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テ トラメチル-1,3,2-ジオキサ ボロラン-2-イル)フェニル) チアゾール-2-カルボキサミ ド(製造番号4)		A. 7. 8	1. 87 (a)	454	A

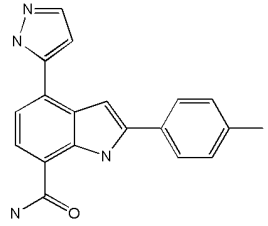
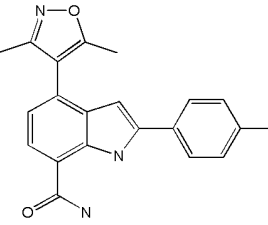
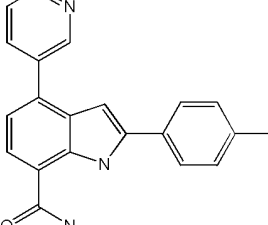
10

20

【 0 7 0 6 】

【表 10】

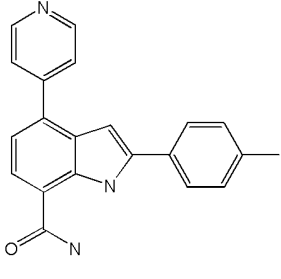
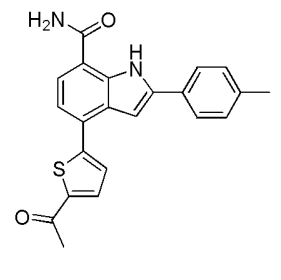
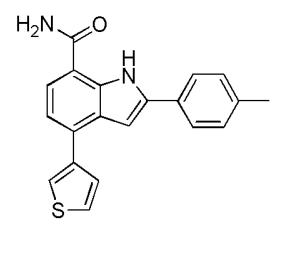
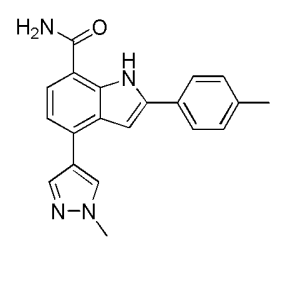
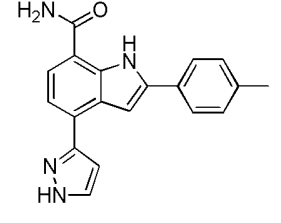
表A. 8 : 一般手順Aを用いて4-ヨード-2-(p-トリル)-1H-インドール-7-カルボキサミドから製造された実施例(1-(p-トリル)エタノンからFを用いて製造)

ボロン酸またはボロン酸エステル	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z APCI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
ピラゾール-3-ボロン酸		A. 8. 1	1. 93 (a)	317	B
3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル		A. 8. 2	2. 27 (a)	346	B
ピリジン-3-ボロン酸		A. 8. 3	2. 15 (a)	328	B

10

20

30

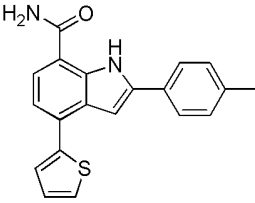
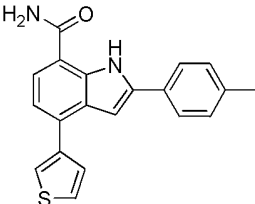
ボロン酸またはボロン酸エステル	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z APCI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
ピリジン-4-ボロン酸		A. 8. 4	2. 27 (a)	328	B
5-アセチルチオフェン-2-イルボロン酸		A. 8. 5	0. 92 (e)	375	B
4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(チオフェン-3-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン		A. 8. 6	0. 97 (e)	333	B
1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール		A. 8. 7	0. 83 (e)	331	B
1H-ピラゾール-3-イルボロン酸		A. 8. 8	0. 81 (e)	317	B

10

20

30

40

ボロン酸またはボロン酸エステル	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z APCI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
チオフェン-2-イルボロン酸		A. 8. 9	0. 97 (e)	333	B
チオフェン-3-イルボロン酸		A. 8. 10	0. 97 (e)	333	B

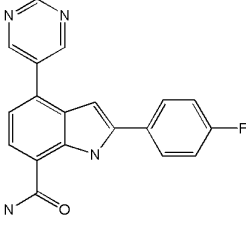
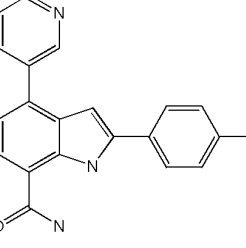
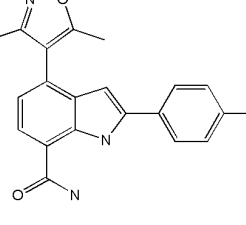
10

20

【 0 7 0 7 】

【表 1 1】

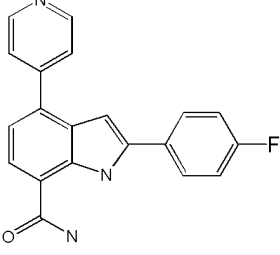
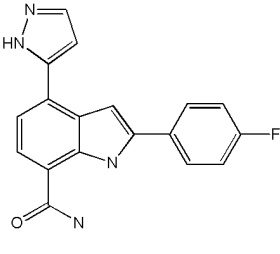
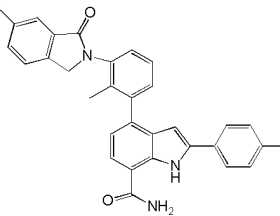
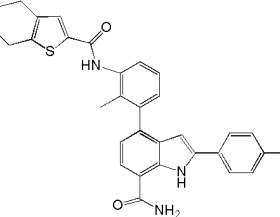
表A. 9 : 一般手順Aを用いて4-ヨード-2-(p-トリル)-1H-インドール-7-カルボキサミドから製造された実施例(1-(4-フルオロフェニル)エタノンを用いてFで製造)

ボロン酸またはボロン酸エステル	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z APCI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
ピリミジン-5-ボロン酸		A. 9. 1	1. 82 (a)	333	B
ピリジン-3-ボロン酸		A. 9. 2	2. 05 (a)	332	A
3,5-ジメチルイソキサゾール-4- ボロン酸ピナコールエステル		A. 9. 3	2. 18 (a)	350	B

10

20

30

ボロン酸またはボロン酸エステル	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z APCI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
ピリジン4-ボロン酸		A. 9. 4	2. 15 (a)	332	B
ピラゾール3-ボロン酸		A. 9. 5	1. 87 (a)	321	B
6-フルオロ-2-(2-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)イソインドリン-1-オン [WO2011/159857]		A. 9. 6	2. 37 (a)	494	A
N-(2-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-カル		A. 9. 7	2. 66 (a)	524	C

10

20

30

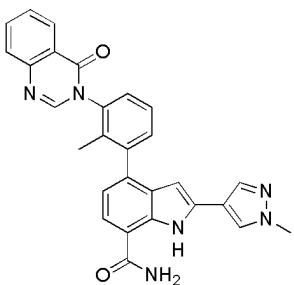
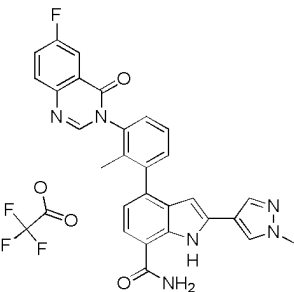
40

ボロン酸またはボロン酸エステル	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z APCI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
ボキサミド [WO2006/099075]					

【 0 7 0 8 】

【表 1 2】

表A. 10 : 一般手順Aを用いて4-ブromo-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミドから製造された実施例(1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを用いて4-ブromo-2-ヨード-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1)からAを用いて製造)

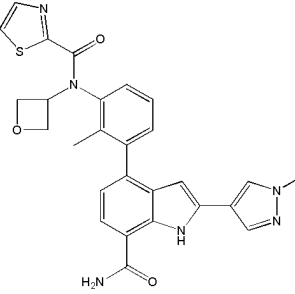
ボロン酸エステル	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z APCI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
3-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン[WO 2011159857]		A. 10. 1	2. 11(c)	475	A
6-フルオロ-3-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン[US 2010/0160303]		A. 10. 2	1. 90(a)	493	A

10

20

30

40

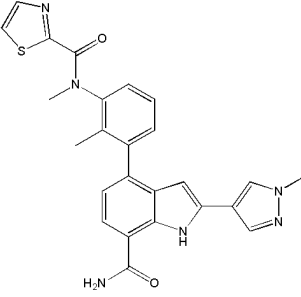
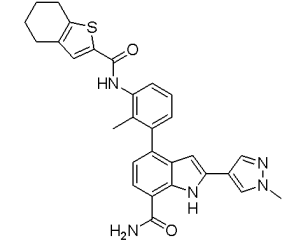
ボロン酸エステル	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z APCI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
<p>N-(3-(7-カルバモイル -2-(1-メチル-1H-ピラゾー ル-4-イル)-1H-インドール -4-イル)-2-メチルフェニ ル)-N-(オキサタン-3-イル) チアゾール-2-カルボキサミ ド(2-メチル-3-(4,4,5,5-テ トラメチル-1,3,2-ジオキサ ボロラン-2-イル)アニリン [Combi-Blocks]および3-オ キサタノン [Molbridge])か らHを用い、チアゾール-2- カルボニルクロライド [Maybridge]でEを用いて製 造)</p>		A. 10. 3	1. 48 (g)	513	A

10

20

30

40

ボロン酸エステル	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z APCI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
<p>N-メチル-N-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)チアゾール-2-カルボキサミド(製造番号19)</p>		A. 10. 4	1. 52 (f)	471	B
<p>N-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド[WO 2006/099075]</p>		A. 10. 5	1. 84 (g)	510	A

10

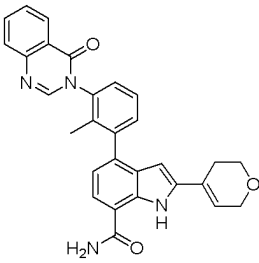
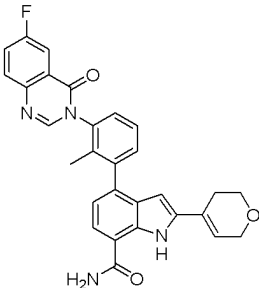
20

30

【 0 7 0 9 】

【表 1 3】

表A. 1 1 : 一般手順Aを用いて4-ブromo-2-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミドから製造された実施例(4-ブromo-2-ヨード-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号 1)および2-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランからAを用いて製造)

ボロン酸エステル	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
3-(2-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン[WO 2011159857]		A. 11. 1	1. 51 (g)	477	A
6-フルオロ-3-(2-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン[WO 2011159857]		A. 11. 2	1. 55 (g)	495	A

【 0 7 1 0 】

10

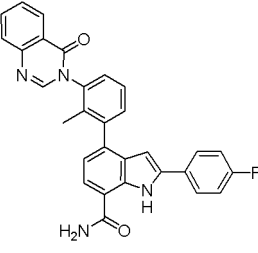
20

30

40

【表 1 4】

表A. 12 : 一般手順Aを用いて4-ブromo-2-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミドから製造された実施例(4-ブromo-2-ヨード-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1)および2-(4-フルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランからAを用いて製造)

ボロン酸エステル	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
3-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン [WO 2011159857]		A. 12. 1	1. 78 (g)	489	A

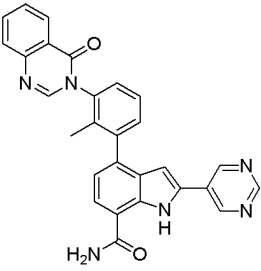
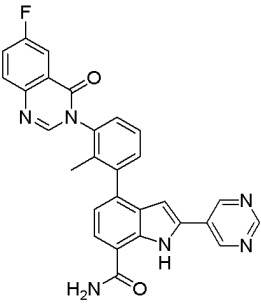
10

20

【 0 7 1 1 】

【表 15】

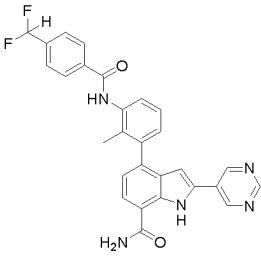
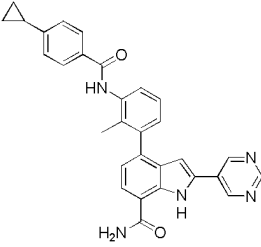
表 A. 13: 一般手順 A を用いて 4-ブromo-2-(ピリミジン-5-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミドから製造された実施例 (4-ブromo-2-ヨード-1H-インドール-7-カルボキサミド (製造番号 1) および 5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジンから A を用いて製造)

ボロン酸エステル	生成物	実施例 番号	R _f 分 (表 1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
3-(2-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン [WO 2011159857]		A. 13. 1	1. 52 (g)	473	B
6-フルオロ-3-(2-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン [WO 2011159857]		A. 13. 2	1. 59 (g)	491	B

10

20

30

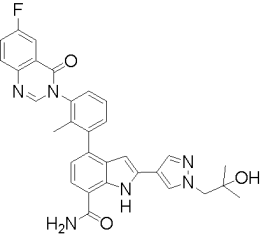
<p>4-(ジフルオロメチル)-N-(2-メチル -3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジ オキサボロラン-2-イル)フェニル)ベ ンズアミド(製造番号 29)</p>		A. 13. 3	1. 64 (g)	498	B
<p>4-シクロプロピル-N-(2-メチル -3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジ オキサボロラン-2-イル)フェニル)ベ ンズアミド(2-メチル-3-(4,4,5,5-テ トラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン -2-イル)アニリンおよび4-(2-シアノ プロパン-2-イル)安息香酸でBを用い て製造)</p>		A. 13. 4	1. 73 (g)	488	B

10

20

【表 16】

表A. 14 : 一般手順Aを用いて4-ブromo-2-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミドから製造された実施例(4-ブromo-2-ヨード-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号1)および2-メチル-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール(製造番号26)からAを用いて製造)

ボロン酸エステル	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
6-フルオロ-3-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン [WO 2011159857]		A. 14. 1	1.65 (g)	551	A

10

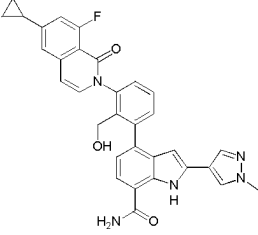
20

【0713】

30

【表 17】

表A. 15 : 一般手順Aを用いて2-(3-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-6-シクロプロピル-8-フル
オロイソキノリン-1(2H)-オン[U. S. 20100222325]から製造された実施例

ボロン酸エステル	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イ ル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2- ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インド ール-7-カルボキサミド(1-メチル -4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジ オキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾ ールを用いて製造番号1からAを用い、 4,4,4',4',5,5,5'-オクタメチル -2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)を 用いてPを用い製造)		A. 15. 1	2. 77(o)	548	A

【0714】

一般手順B : アミンによるアリールハライドの求核置換

アリールハライドまたはヘテロアリールハライドおよび適切な有機溶媒 (DMSO、1,4-ジオキサン、n-ブタノール、THF、ピリジン、好ましくはDMSOまたはピリジンなど) の溶液に、アミン (1から10当量、好ましくは1当量) および塩基 (TEA、ピリジン、DIEA、K₂CO₃、好ましくはTEAなど ; 1から5当量、好ましくは1当量) を加えた。得られた溶液を、約20 から150 (好ましくは約130 から150) で1時間から72時間 (好ましくは約24時間) の期間にわたり加熱攪拌するか、マイクロ波装置において約5分から2時間 (好ましくは約30分間) 攪拌する。混合物を、減圧下にまたは温室素気流下に濃縮して、中間体または標的化合物を得るか、媒体 (SiCO₃ またはセライト (R) など) を通して濾過しても良く、その媒体を適切な溶媒 (EtOAc、1,4-ジオキサン、THF、MeCN、DCM、Et₂O、MeOH、EtOH、DMSO、1:1 MeOH/DMSO、2:1 MeOH/DMSOなど) で

10

20

30

40

50

洗い、そして適宜に減圧下にまたは温室素気流下に濃縮して、標的化合物を得る。

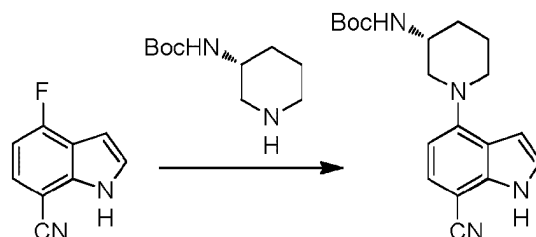
【0715】

一般手順Bの説明

製造番号B.1: (R)-tert-ブチル1-(7-シアノ-1H-インドール-4-イル)ピペリジン-3-イルカーバメート

【0716】

【化215】



10

【0717】

(R)-tert-ブチルピペリジン-3-イルカーバメート(1.501g、7.49mmol)および4-フルオロ-1H-インドール-7-カルボニトリル(0.6g、3.75mmol)のピリジン(3.02mL、37.5mmol)中混合物をマイクロ波オープンにて約150で約30分間加熱した。混合物を溶媒留去して乾固させ、得られた残留物を、勾配30%から100%EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、(R)-tert-ブチル1-(7-シアノ-1H-インドール-4-イル)ピペリジン-3-イルカーバメートを得た(0.4g、31%)。LC/MS(表1、方法g)R_t=1.69分;MS m/z:341(M+H)⁺。

20

【0718】

一般手順C: エステルのカルボン酸への加水分解

無希釈または有機溶媒(1,4-ジオキサン、MeOH、またはTHF/MeOH、好ましくは1,4-ジオキサンなど)中のエステル(好ましくは1当量)の入ったフラスコに、水系塩基(NaOHまたはLiOH水溶液など;1から10当量、好ましくは2から6当量)を加える。その混合物を約0から100(好ましくは約25から60)で約1から48時間(好ましくは約4から24時間)撹拌する。有機溶媒を減圧下に濃縮しても良い。好適な水系酸(HCl水溶液など)を加えることで混合物を酸性とする。沈澱が生成する場合、濾過によってそれを回収して生成物を得ても良い。固体が生成物ではない場合、混合物または濾液を減圧下に濃縮して、標的化合物をカルボン酸塩として得ても良い。別法として、混合物を、媒体(シリカゲルまたはセライト(R)など)を通過させて濾過しても良く、その媒体を適切な溶媒(EtOAc、1,4-ジオキサン、THF、MeCN、DCM、Et₂O、MeOH、EtOHなど)で洗い、そして適宜に減圧下に濃縮して、標的化合物としての残留物を得る。残留物または溶液を水と有機溶媒(EtOAc、Et₂OまたはDCMなど)との間で分配しても良い。有機層を単離し、順序は特定されないが、水および/または酸(HCl、AcOHまたはNH₄Clなど)を含む水溶液および/または塩基(NaHCO₃、Na₂CO₃、NaOH、KOHまたはNH₄OHなど)を含む水溶液および/または無機塩(NaCl、Na₂SO₃またはNa₂S₂O₃など)水溶液で洗浄しても良い。次に、その有機溶液を乾燥剤(無水MgSO₄またはNa₂SO₄など)で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得ても良い。

30

40

【0719】

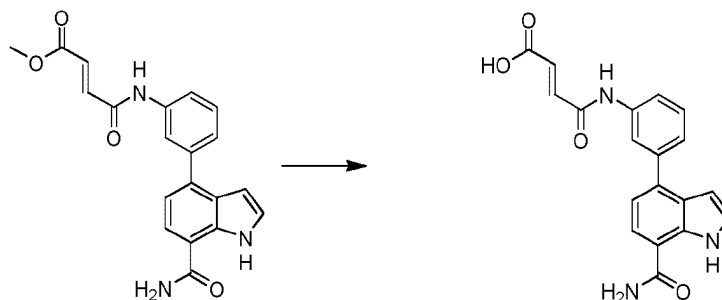
一般手順Cの説明

実施例番号C.1: (E)-4-((3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)フェニル)アミノ)-4-オキソブタ-2-エン酸

【0720】

50

【化 2 1 6】



10

【0721】

(E)-メチル4-((3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)フェニル)アミノ)-4-オキソブタ-2-エノエート(0.610g、1.68mmol、実施例番号D.1)を1,4-ジオキサン(8.39mL)に懸濁させた。水酸化リチウム(1M水溶液、8.39mL、8.39mmol)を加え、混合物を約60℃で約1時間攪拌した。反応液を濃縮して約8mLとし、水(10mL)で希釈した。1N HClを用いてpHを約4に調節した。固体を回収し、水で洗浄し、真空乾燥して、(E)-4-((3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)フェニル)アミノ)-4-オキソブタ-2-エン酸(0.45g、77%)を固体として得た。粗生成物50mgを分取HPLC(表1、方法af)によって精製して30.9mgを得て、分析的に純粋な(E)-4-((3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)フェニル)アミノ)-4-オキソブタ-2-エン酸を得た。LC/MS(表1、方法f)R_t=1.64分;MS m/z:350(M+H)⁺(Btk IC₅₀=C)。

20

【0722】

一般手順D:アミンおよびカルボン酸からのアミドの形成

フラスコに、順序は特定されないが、カルボン酸またはカルボン酸塩(1から5当量、好ましくは1.1から1.5当量)、アミン(1から5当量、好ましくは1から1.5当量)、有機溶媒(DCM、DCE、THF、または1,4-ジオキサン、DMF、DMF/ピリジン好ましくはDCMまたはDMF/ピリジンなど)、ペプチドカップリング試薬(BOP-Cl、HATU、EDC、DCI、PyBOP、またはEDC·HCl、好ましくはHATUまたはEDCなど;1から10当量、好ましくは1から2.5当量)、塩基(TEA、DIEA、ピリジンまたはDIEA、好ましくはDIEAなど;1から20当量、好ましくは1から5当量)および適宜にHOBT(0から5当量、好ましくは0から1当量)を加える。次に、混合物を約10から60℃(好ましくは約25から50℃)で約5分から48時間(好ましくは約5分から24時間)攪拌した。適宜に、追加量の上記試薬を加えて、反応が完結するようにすることができる。得られた混合物は、減圧下に濃縮して、標的化合物を得ても良い。混合物を、媒体(シリカゲルまたはセライト(R)など)を通過して濾過しても良く、その媒体を適切な溶媒(EtOAc、1,4-ジオキサン、THF、MeCN、DCM、Et₂O、MeOH、EtOHなど)で洗い、そして適宜に減圧下に濃縮して、残留物を得る。残留物または溶液を、水と有機溶媒(EtOAc、Et₂OまたはDCMなど)との間で分配しても良い。生成物が分配されない場合、混合物を5分から1時間(好ましくは30分間)攪拌することができ、減圧濾過によって固体を回収することができる。別法として、有機層を単離し、順序は特定されないが、水および/または酸(HCl、AcOHまたはNH₄Clなど)を含む水溶液および/または塩基(NaHCO₃、Na₂CO₃、NaOH、KOHまたはNH₄OHなど)を含む水溶液および/または無機塩(NaCl、Na₂SO₃またはNa₂S₂O₃など)を含む水溶液で洗浄しても良い。有機溶液は次に、乾燥剤(無水MgSO₄またはNa₂SO₄など)で脱水しても良く、濾過し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。

30

40

【0723】

一般手順Dの説明:

50

実施例番号 D . 1 : (E) - メチル 4 - ((3 - (7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) フェニル) アミノ) - 4 - オキソブタ - 2 - エノエート

【 0 7 2 4 】

【 化 2 1 7 】



10

【 0 7 2 5 】

(E) - 4 - メトキシ - 4 - オキソブタ - 2 - エン酸 (0 . 4 3 g 、 3 . 2 8 m m o l) の D C M (4 0 m L) および D I E A (0 . 5 9 m L 、 3 . 5 8 m m o l) 中溶液に、 H A T U (1 . 3 6 2 g 、 3 . 5 8 m m o l) を加えた。混合物を室温で 5 分間攪拌し、次に 4 - (3 - アミノフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド (0 . 7 5 g 、 2 . 9 8 m m o l 、 製造番号 A . 1) を加えた。混合物を室温で約 3 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を水と E t O A c との間で懸濁させた。混合物を室温で約 3 0 分攪拌し、濾過して固体を回収し、それを水および E t O A c で洗浄し、真空乾燥して、(E) - メチル 4 - ((3 - (7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) フェニル) アミノ) - 4 - オキソブタ - 2 - エノエート (0 . 6 4 g 、 5 9 %) を得た。LC / MS (表 1 、 方法 f) $R_t = 1.45$ 分 ; MS $m/z : 364 (M+H)^+$ (B t k I C ₅₀ = A)。

20

【 0 7 2 6 】

【表 18】

表D. 1 : 一般手順Dを用いてN-(3-(2-(2-(アミノメチル)フェニル)-7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキサミド(実施例番号1)から製造された実施例

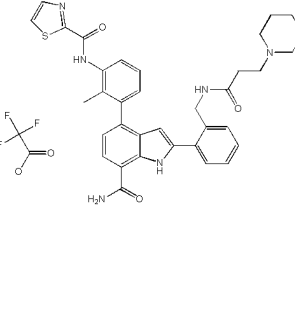
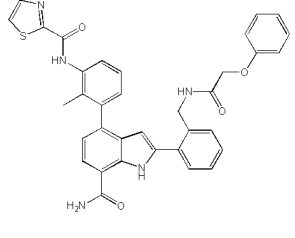
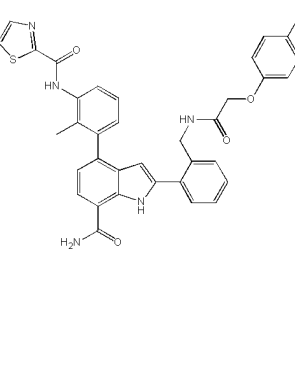
酸	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
ブタ-2-イン酸		D. 1.1	3.13(d)	548	C
アクリル酸		D. 1.2	3.10(d)	536	C
2-シアノ酢酸		D. 1.3	3.05(d)	549	B
3-(ジメチルアミノ)プロパン酸 HCl		D. 1.4	2.64(d)	581	B

10

20

30

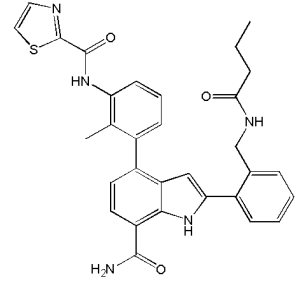
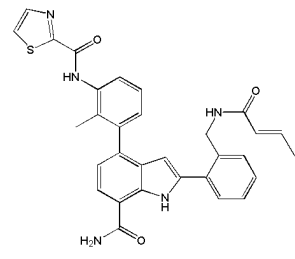
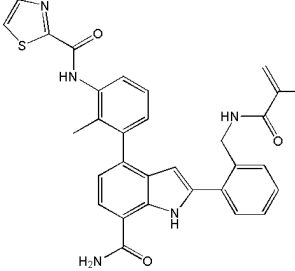
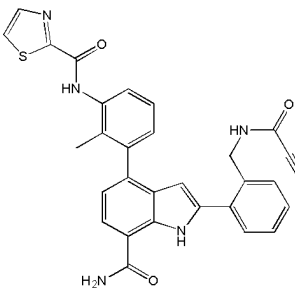
40

酸	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
3-(ピペリジン-1-イル) プロパン酸		D. 1. 5	2. 38 (o)	621	C
2-フェノキシ酢酸		D. 1. 6	3. 06 (o)	616	C
2-(4-フルオロフェノキシ)酢酸		D. 1. 7	3. 08 (o)	634	C

10

20

30

酸	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
酪酸		D. 1. 8	2. 87(o)	552	C
(E)-ブタ-2-エン酸		D. 1. 9	2. 84(o)	550	C
メタクリル酸		D. 1. 10	3. 20(d)	550	C
プロピオール酸		D. 1. 11	3. 10(d)	534	B

10

20

30

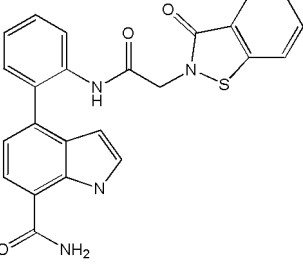
40

【 0 7 2 7 】

【表 19】

表D. 2 : 一般手順Dを用いてアミンおよび2-(3-オキソベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)酢酸

[Matrix]から製造された実施例

アミン	生成物	実施例番号	R _f 分 (表 1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(2-アミノフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド (4-ブromo-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号2)および 2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリンからAを用いて製造)		D. 2. 1	1. 42 (f)	443	C

10

20

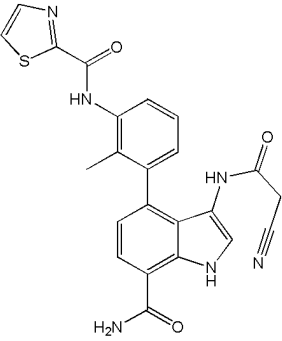
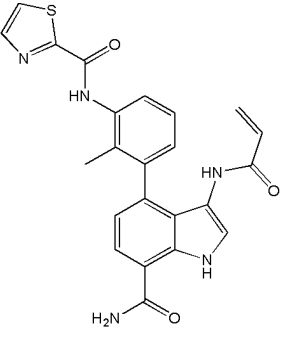
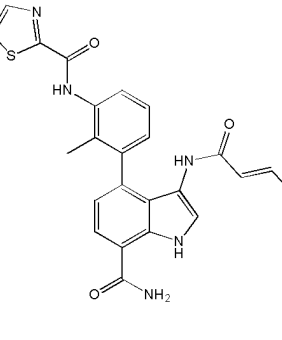
30

【 0 7 2 8 】

【表 20】

表D. 3:一般手順Dを用いてN-(3-(3-アミノ-7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)-2-メチルフェニル)

チアゾール-2-カルボキサミド(製造番号 7)から製造された実施例

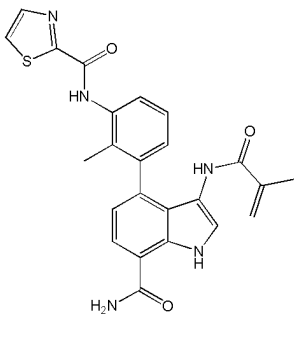
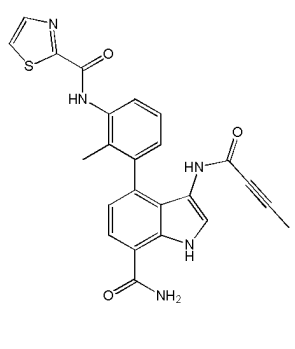
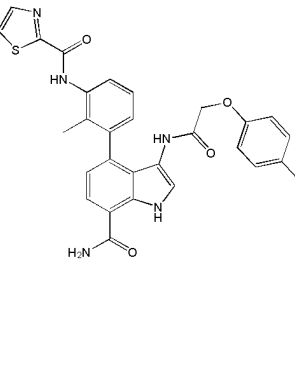
酸	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
2-シアノ酢酸		D. 3. 1	2. 58 (d)	459	C
アクリル酸		D. 3. 2	2. 69 (d)	446	C
(E)-ブタ-2-エン酸		D. 3. 3	2. 82 (d)	460	C

10

20

30

40

酸	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
メタクリル酸		D. 3. 4	2. 89 (d)	460	C
ブタ-2-イン酸		D. 3. 5	2. 52 (d)	458	C
2-(4-フルオロフェノキシ)酢酸		D. 3. 6	3. 09 (d)	544	C

10

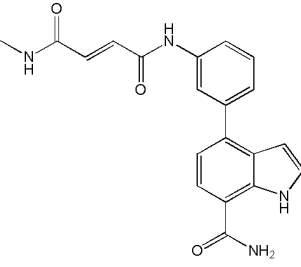
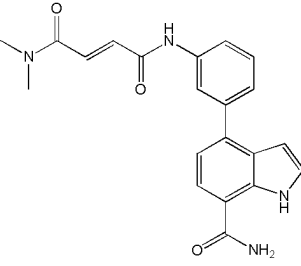
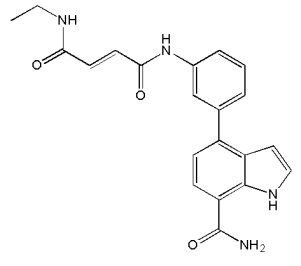
20

30

【 0 7 2 9 】

【表 2 1】

表D. 4 : 一般手順Dを用いて(E)-4-((3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)フェニル)アミノ)-4-オキソブタ-2-エン酸(実施例番号C.1)から製造された実施例

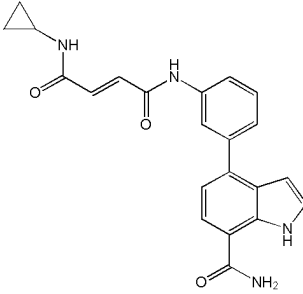
アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
メチルアミン		D. 4. 1	1. 60 (f)	363	C
ジメチルアミン		D. 4. 2	1. 66 (f)	377	C
エタンアミン		D. 4. 3	1. 68 (f)	377	C

10

20

30

40

アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
シクロプロパンアミン		D. 4. 4	1. 70 (f)	389	C

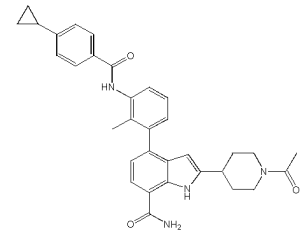
10

【 0 7 3 0 】

20

【 表 2 2 】

表D. 5 : 一般手順Dを用いて酸および2-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(実施例番号L. 1)から製造された実施例

酸	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-シクロプロピル安息香酸 [Astra tech]		D. 5. 1	1. 77 (f)	535	B

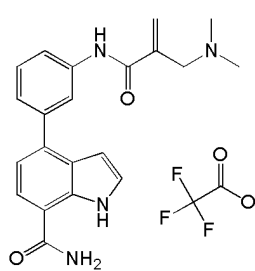
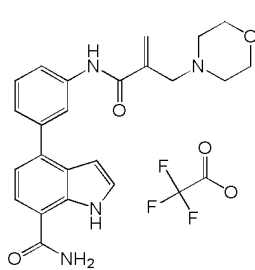
30

40

【 0 7 3 1 】

【表 2 3】

表D. 6 : 一般手順Bを用いて4-(3-アミノフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号A.1)から製造された実施例

酸	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
2-((ジメチルアミノ)メチル)アクリル酸(2-(ブロモメチル)アクリル酸およびジメチルアミン塩酸塩からJを用いて製造)		D. 6. 1	2. 24(d)	363	A
2-((ジメチルアミノ)メチル)アクリル酸(2-(ブロモメチル)アクリル酸およびモルホリンからJを用いて製造)		D. 6. 2	2. 27(d)	405	A

【 0 7 3 2 】

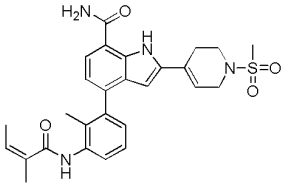
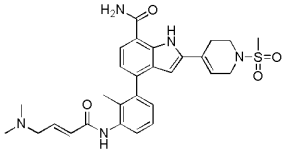
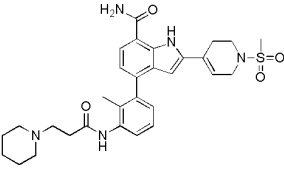
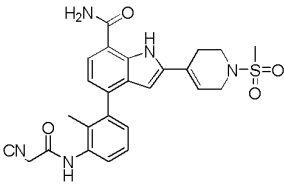
10

20

30

【表 2 4】

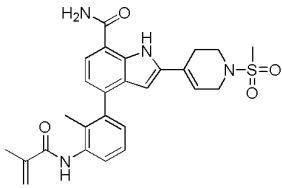
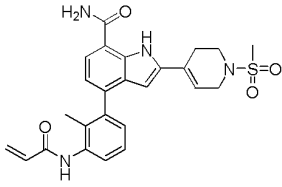
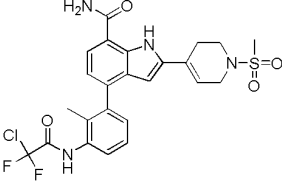
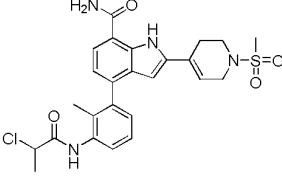
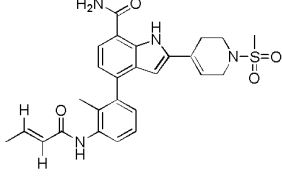
表D. 7: 一般手順Dを用いて4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(実施例番号A. 4. 5)から製造された実施例

酸	生成物	実施例番号	R _t 分	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
(Z)-2-メチルブタ-2-エン酸		D. 7. 1	0. 73 (e)	507	A
(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン酸塩酸塩		D. 7. 2	0. 57 (e)	536	A
3-(ピペリジン-1-イル)プロパン酸		D. 7. 3	0. 59 (e)	564	B
2-シアノ酢酸		D. 7. 4	0. 66 (e)	492	A

10

20

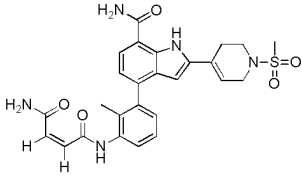
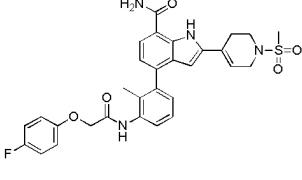
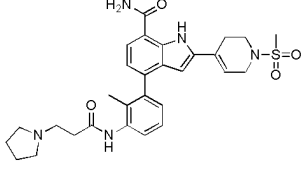
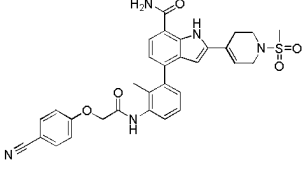
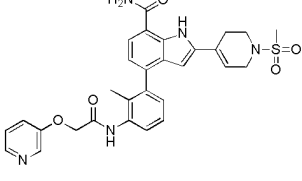
30

酸	生成物	実施例番号	R _t 分	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
メタクリル酸		D. 7. 5	0. 71 (e)	493	A
アクリル酸		D. 7. 6	0. 68 (e)	479	A
2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸		D. 7. 7	0. 77 (e)	537	A
2-クロロプロパン酸		D. 7. 8	0. 72 (e)	515	A
(E)-ブタ-2-エン酸		D. 7. 9	0. 71 (e)	493	A

10

20

30

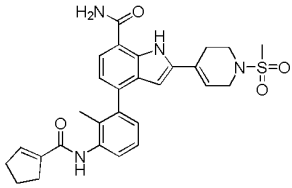
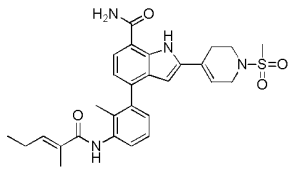
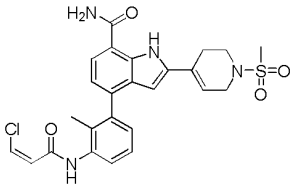
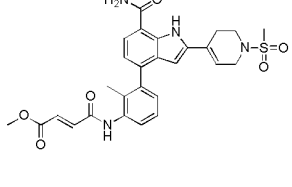
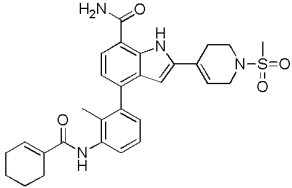
酸	生成物	実施例番号	R _t 分	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
(Z)-4-アミノ-4-オキソブタ -2-エン酸		D. 7. 10	0. 62 (e)	522	A
2-(4-フルオロフェノキシ)酢 酸		D. 7. 11	0. 78 (e)	577	A
3-(ピロリジン-1-イル)プロ パン酸		D. 7. 12	0. 58 (e)	550	A
2-(4-シアノフェノキシ)酢酸		D. 7. 13	0. 75 (e)	584	A
2-(ピリジン-3-イルオキシ) 酢酸		D. 7. 14	0. 58 (e)	560	A

10

20

30

40

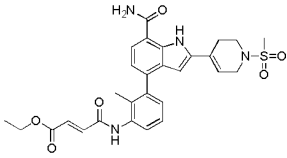
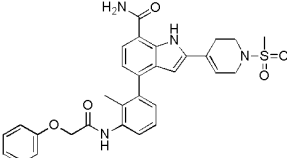
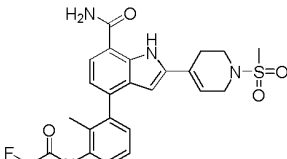
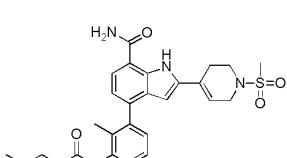
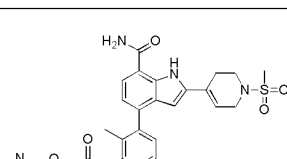
酸	生成物	実施例番号	R _t 分	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
シクロペンタ-1-エンカルボ ン酸		D. 7. 15	0. 75 (e)	519	A
(E)-2-メチルペンタ-2-エン 酸		D. 7. 16	0. 78 (e)	521	A
(Z)-3-クロロアクリル酸		D. 7. 17	0. 70 (e)	513	A
(E)-4-メトキシ-4-オキシブ タ-2-エン酸		D. 7. 18	0. 72 (e)	537	A
シクロヘキサ-1-エンカルボ ン酸		D. 7. 19	0. 78 (e)	533	A

10

20

30

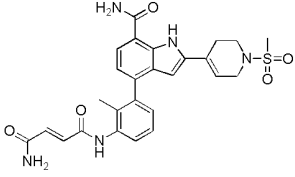
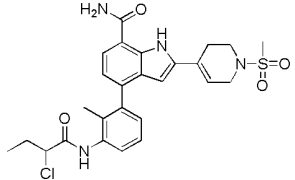
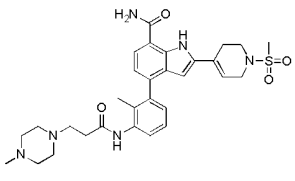
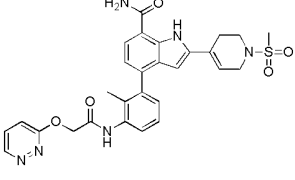
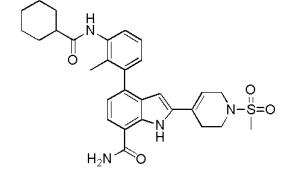
40

酸	生成物	実施例番号	R _t 分	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
(E)-4-エトキシ-4-オキソブ タ-2-エン酸		D. 7. 20	0. 75 (e)	551	A
2-フェノキシ酢酸		D. 7. 21	0. 79 (e)	559	A
2-フルオロ酢酸		D. 7. 22	0. 66 (e)	485	A
3-(ジメチルアミノ)プロパン 酸		D. 7. 23	0. 58 (h)	524	A
2-(ピリジン-2-イルオキシ) 酢酸		D. 7. 24	0. 69 (e)	560	A

10

20

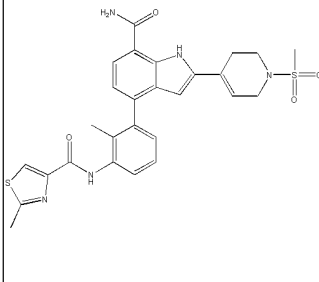
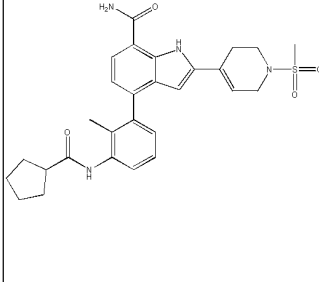
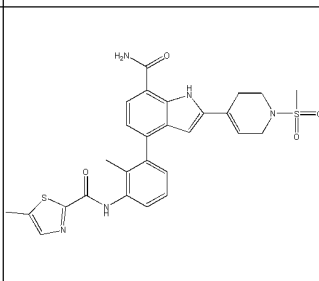
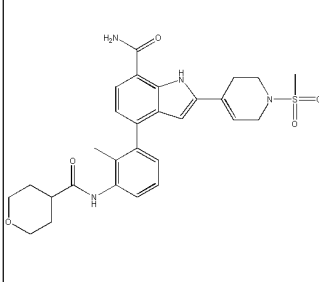
30

酸	生成物	実施例番号	R _t 分	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
(E)-4-アミノ-4-オキソブタ -2-エン酸		D. 7. 25	0. 59 (e)	522	A
2-クロロブタン酸		D. 7. 26	0. 74 (e)	529	A
3-(4-メチルピペラジン-1-イ ル)プロパン酸		D. 7. 27	0. 52 (e)	579	A
2-(ピリダジン-3-イルオキ シ)酢酸		D. 7. 28	0. 61 (e)	561	A
シクロヘキサンカルボン酸		D. 7. 29	1. 75 (e)	535	A

10

20

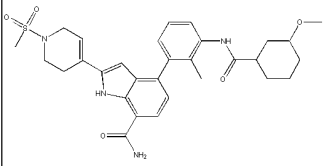
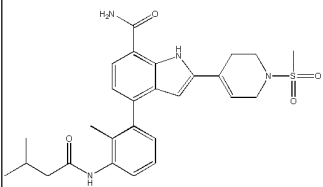
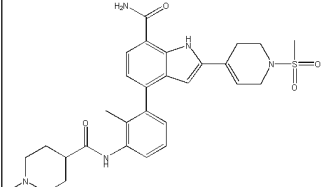
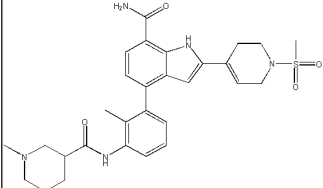
30

酸	生成物	実施例番号	R _t 分	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
2-メチルチアゾール-4-カルボン酸		D. 7. 30	0. 75 (ae)	550	A
シクロペンタンカルボン酸		D. 7. 31	0. 75 (ae)	521	A
5-メチルチアゾール-2-カルボン酸		D. 7. 32	0. 77 (ae)	550	A
テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸		D. 7. 33	0. 65 (ae)	537	A

10

20

30

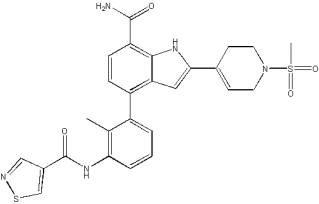
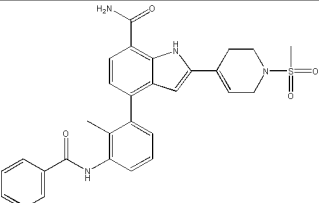
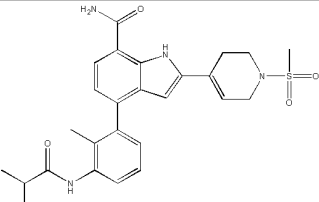
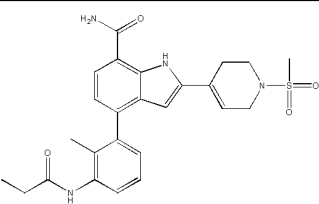
酸	生成物	実施例番号	R _t 分	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
3-メトキシシクロヘキサノールボン酸		D. 7. 34	0. 71 (ae)	565	A
3-メチルブタン酸		D. 7. 35	0. 73 (ae)	509	A
1-メチルピペリジン-4-カルボン酸		D. 7. 36	0. 56 (ae)	550	A
1-メチルピペリジン-3-カルボン酸		D. 7. 37	0. 57 (ae)	550	B

10

20

30

40

酸	生成物	実施例番号	R _t 分	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
イソチアゾール-4-カルボン酸		D. 7. 38	0. 67 (ae)	536	A
ニコチン酸		D. 7. 39	0. 59 (ae)	530	A
イソ酪酸		D. 7. 40	0. 69 (ae)	495	A
プロピオン酸		D. 7. 41	0. 67 (e)	481	A

10

20

30

【 0 7 3 3 】

【表 2 5】

表D. 8 : 一般手順Dを用いて4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(実施例番号 16)から製造した化合物

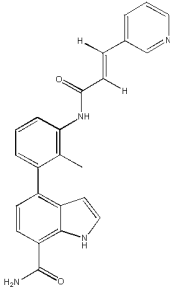
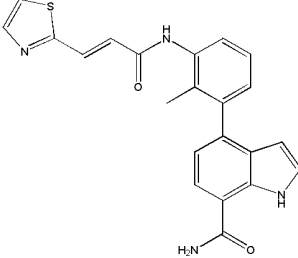
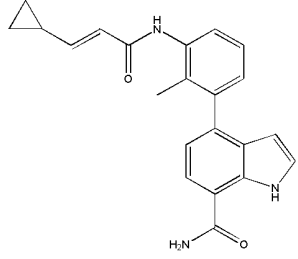
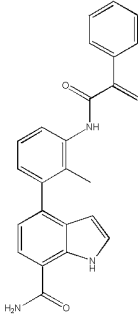
酸	生成物	実施例番号	R _t 分	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
(E)-4-エトキシ-4-オキソブ タ-2-エン酸		D. 8. 1	0. 69 (ae)	392	A
(E)-3-(1-メチル-1H-ピラゾ ール-4-イル)アクリル酸		D. 8. 2	0. 62 (ae)	400	B
(E)-3-(ピリジン-2-イル)ア クリル酸		D. 8. 3	0. 55 (ae)	397	B

10

20

30

40

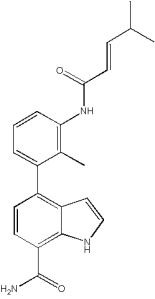
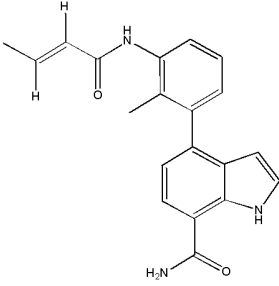
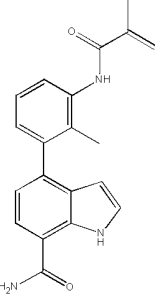
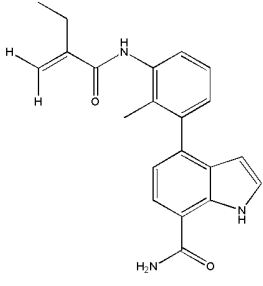
酸	生成物	実施例番号	R _t 分	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
(E)-3-(ピリジン-3-イル)アクリル酸		D. 8. 4	0. 53 (ae)	397	B
(E)-3-(チアゾール-2-イル)アクリル酸		D. 8. 5	0. 65 (ae)	403	B
(E)-3-シクロプロピルアクリル酸		D. 8. 6	0. 69 (ae)	360	B
2-フェニルアクリル酸		D. 8. 7	0. 75 (ae)	396	B

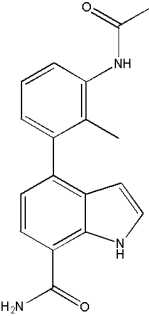
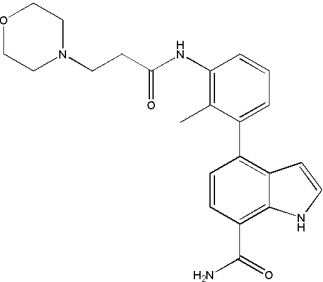
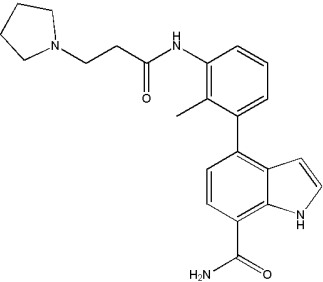
10

20

30

40

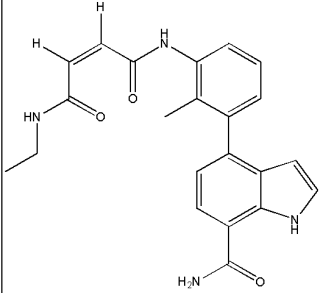
酸	生成物	実施例番号	R _t 分	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀	
(E)-4-メチルペンタ-2-エン酸 酸		D. 8. 8	0. 74 (ae)	362	B	10
(E)-ブタ-2-エン酸		D. 8. 9	0. 64 (ae)	334	B	20
メタクリル酸		D. 8. 10	0. 65 (ae)	334	C	30
2-メチレンブタン酸		D. 8. 11	0. 69 (ae)	348	C	40

酸	生成物	実施例番号	R _t 分	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
酢酸		D. 8. 12	0. 56 (ae)	308	C
3-モルホリノプロパン酸		D. 8. 13	0. 50 (ae)	407	C
3-(ピロリジン-1-イル)プロパン酸		D. 8. 14	0. 51 (ae)	391	C

10

20

30

酸	生成物	実施例番号	R _t 分	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
(Z)-4-(エチルアミノ)-4-オキソプタ-2-エン酸		D. 8. 15	0. 62 (ae)	391	A

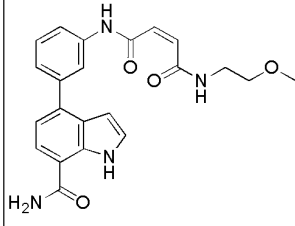
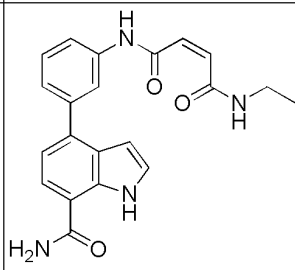
10

【 0 7 3 4 】

【 表 2 6 】

表D. 9 : 一般手順Dを用いて (Z)-4-((3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)フェニル)アミノ)-4-オキソプタ-2-エン酸(製造番号 14) から製造された実施例

20

アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
2-メトキシエチルアミン		D. 9. 1	1. 42 (g)	407	B
エタンアミン		D. 9. 2	1. 41 (g)	377	A

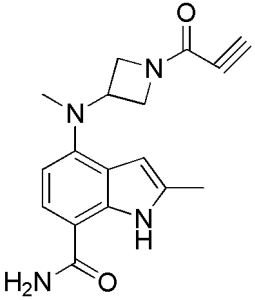
30

40

【 0 7 3 5 】

【表 27】

表D. 10 : 一般手順Dを用いてアミンを用いてプロピオール酸から製造された実施例

アミン	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+(M+H) +	Btk IC ₅₀
4-(アゼチジン-3-イル(メチル)アミノ)-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド 塩酸塩(メチルポロン酸を用いて製造番号 40 からAを用い、HClを用いてGを用い製造)		D. 10. 1	1. 35 (at)	311	A

10

20

【0736】

一般手順 E : アミンおよび酸ハライドまたは無水物からのアミドの形成

適宜に塩酸塩としてのアミン(1から3当量、好ましくは1から3当量)の有機溶媒(DCM、DCE、DMF、DMA、NMP、THF、Et₂Oまたは1,4-ジオキサン、好ましくはDMF、DMA、またはDCMなど)中溶液に、塩基(TEA、DIEAまたはピリジンなど; 1から4当量、好ましくはTEAまたはDIEA 1から3当量)および酸ハライドまたは無水物(1から4当量、好ましくは1から4当量)を加えた。混合物を適宜に冷却して約0℃としてから、酸ハライドまたは無水物を加える。混合物を約0℃から60℃(好ましくは約0℃から50℃)で約5分から20時間(好ましくは約20分から2時間)撹拌する。混合物をAcOHで中和しても良い。混合物を減圧下に濃縮して、最終化合物を得ても良い。混合物を、媒体(シリカゲルまたはセライト(R)など)で濾過しても良く、その媒体を適切な溶媒(EtOAc、1,4-ジオキサン、THF、MeCN、DCM、Et₂O、MeOH、EtOHなど)で洗い、そして適宜に減圧下に濃縮して残留物を得る。残留物または溶液を水と有機溶媒(EtOAc、Et₂OまたはDCMなど)との間で分配しても良い。有機層を単離し、順序は特定されないが、水および/または酸(HCl、AcOHまたはNH₄Clなど)を含む水溶液および/または塩基(NaHCO₃、Na₂CO₃、NaOH、KOHまたはNH₄OHなど)を含む水溶液および/または無機塩(NaCl、Na₂SO₃またはNa₂S₂O₃など)を含む水溶液で洗浄しても良い。有機溶液は次に、乾燥剤(無水MgSO₄またはNa₂SO₄など)で脱水しても良く、濾過し、減圧下に濃縮して標的化合物を得る。あるいは、反応液の濃縮からの残留物を水に懸濁させ、超音波処理し、減圧濾過によって回収する。

30

40

【0737】

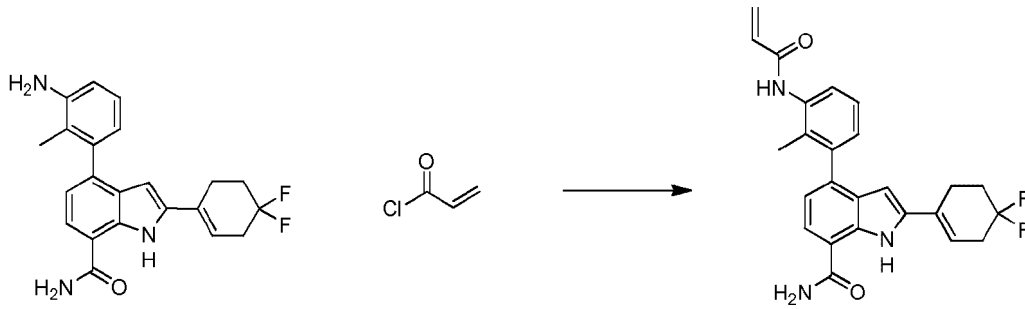
一般手順 E の説明 :

実施例番号 E . 1 . 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 2 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド

50

【 0 7 3 8 】

【 化 2 1 8 】



10

【 0 7 3 9 】

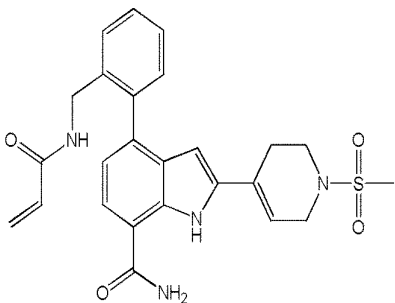
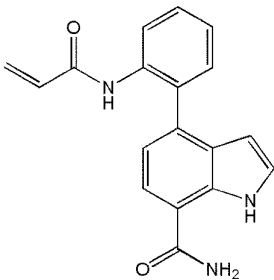
バイアルに、DCM (5 mL) 中の 4 - (3 - アミノ - 2 - メチルフェニル) - 2 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド (0 . 1 8 9 g 、 0 . 4 9 6 mmol 、 実施例番号 2 1) および DIEA (0 . 1 2 9 mL 、 0 . 7 4 3 mmol) を加えた。混合物を冷却して約 0 ° とし、アクリロイルクロライド (0 . 0 4 4 mL 、 0 . 5 4 5 mmol) を攪拌しながら加えた。混合物を約 2 0 分かけて昇温させて室温とし、濃縮し、残留物を水 (3 0 mL) に懸濁させた。懸濁液を約 5 分間超音波処理し、濾過し、水、エーテルで洗浄し、真空乾燥した。粗生成物をシリカゲルカラムに加え、ヘプタン / EtOAc (0 % から 1 0 0 %) で溶離して、

20

【 0 7 4 0 】

【表 2 8】

表E. 1：一般手順Eを用いてアクリロイルクロライドから製造された実施例

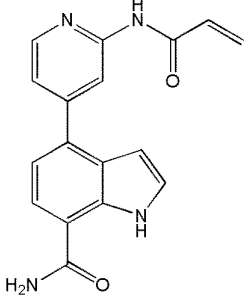
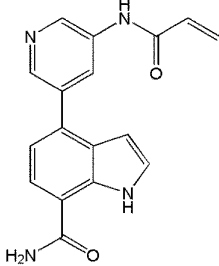
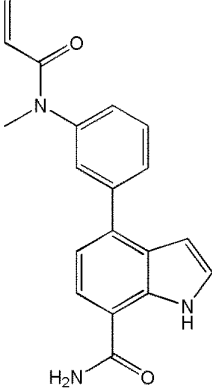
アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(2-(アミノメチル)フェニ ル)-2-(1-(メチルスルホニ ル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジ ン-4-イル)-1H-インドール-7-カ ルボキサミド塩酸塩(製造番号 18 および tert-ブチル 2-(4,4,5,5- テトラメチル-1,3,2-ジオキサボ ロラン-2-イル)ベンジルカーバメ ート[JW]からAを用い、HCl を用 いてGを用いて製造)		E. 1. 1	1. 47 (f)	479	A
4-(2-アミノフェニル)-1H-インド ール-7-カルボキサミド(実施例番 号 A. 5. 1)		E. 1. 2	1. 32 (f)	306	C

10

20

30

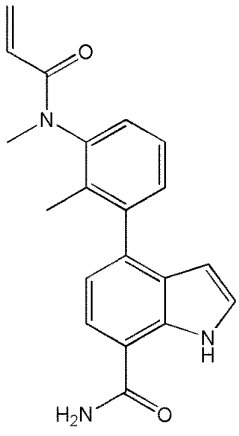
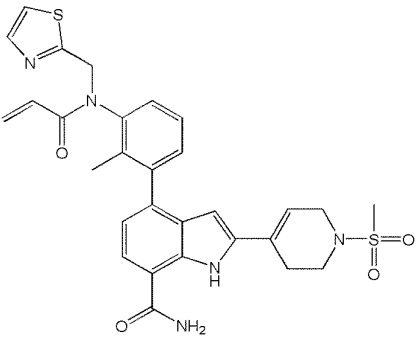
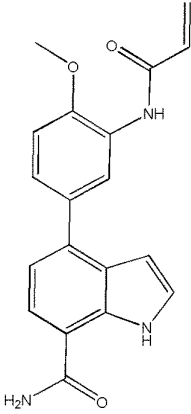
40

アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(2-アミノピリジン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(実施例番号A.5.3)		E. 1. 3	0. 96 (f)	307	A
4-(5-アミノピリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(実施例番号A.5.4)		E. 1. 4	0. 90 (f)	307	A
4-(3-(メチルアミノ)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号P.1 および3-プロモ-N-メチルアニリンからAを用いて製造)		E. 1. 5	1. 41 (f)	320	A

10

20

30

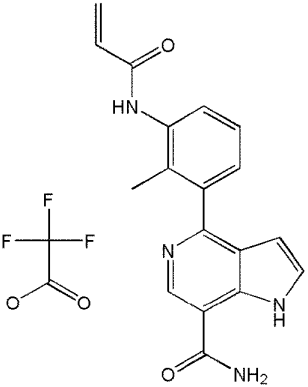
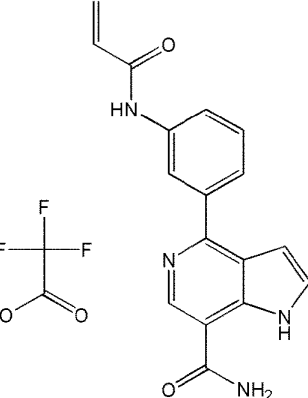
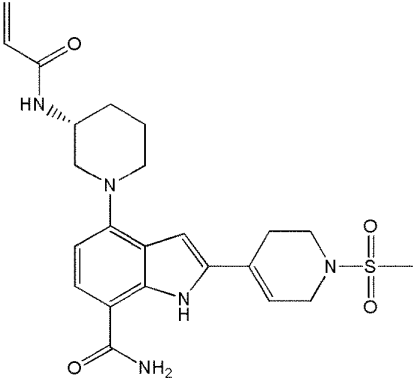
アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(2-メチル-3-(メチルアミノ)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号P.1および3-ブロモ-N,2-ジメチルアニリン[Beta Pharm]からAを用いて製造)		E. 1.6	1.45 (f)	334	B
4-(2-メチル-3-(チアゾール-2-イルメチルアミノ)フェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(実施例番号H.2.1)		E. 1.7	1.75 (g)	576	A
4-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号P.1および5-ブロモ-2-メトキシアニリンからAを用いて製造)		E. 1.8	0.63 (ae)	336	B

10

20

30

40

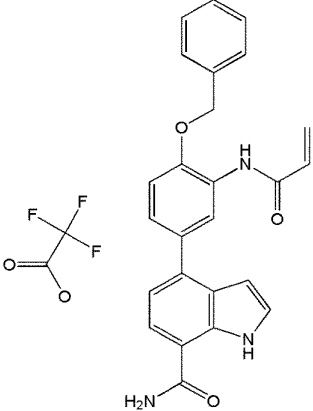
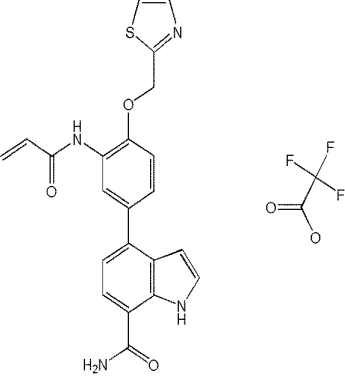
アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキサミド(製造番号9および2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン [CombiBlocks] からAを用いて製造)		E. 1. 9	1. 94(d)	321	A
4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキサミド(製造番号9および3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリンからAを用いて製造)		E. 1. 10	2. 04(d)	307	A
(R)-4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号27および(R)-tert-ブチルピペリジン-3-イ		E. 1. 11*	1. 27(f)	472	A

10

20

30

40

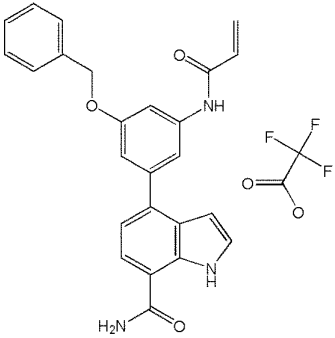
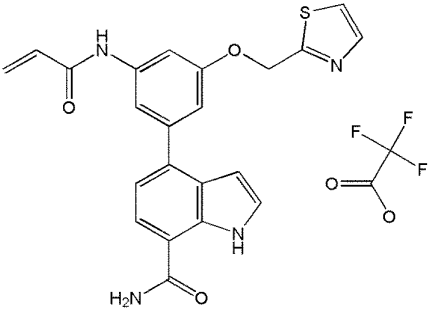
アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
ルカーバメートからBを用い、 Cs ₂ CO ₃ を用いてNを用い、HClを用 いてGを用い、そしてOを用いて 製造)					
4-(3-アミノ-4-(ベンジルオキシ) フェニル)-1H-インドール-7-カル ボキサミド(製造番号2および製 造番号34からAを用いて製造)		E. 1. 12	3. 18(d)	412	C
4-(3-アミノ-4-(チアゾール-2-イ ルメトキシ)フェニル)-1H-インド ール-7-カルボキサミド(製造番号 Q. 1からRを用い、製造番号P. 1 からAを用いて製造)		E. 1. 13	2. 79(d)	419	B

10

20

30

40

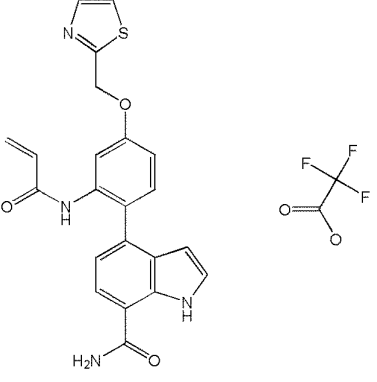
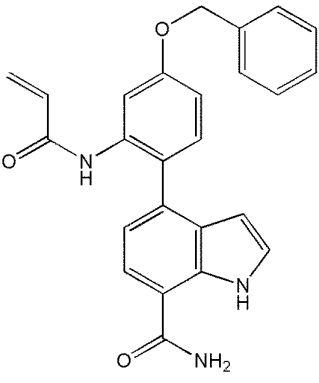
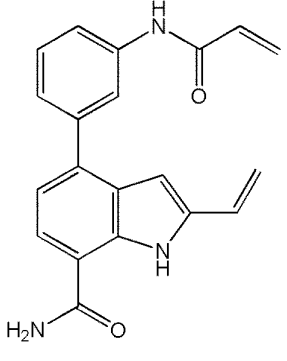
アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(3-アミノ-5-(チアゾール-2-イルメトキシ)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号2および製造番号35からAを用いて製造)		E. 1. 14	2. 80(o)	412	C
4-(3-アミノ-5-(チアゾール-2-イルメトキシ)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(BBr ₃ を用いて1-ブロモ-3-メトキシ-5-ニトロベンゼンからSを用い、チアゾール-2-イルメタノールからQを用い、Feを用いてRを用い、4,4',4',5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)を用いてPを用い、製造番号2からAを用いて製造)		E. 1. 15	2. 77(d)	419	B

10

20

30

40

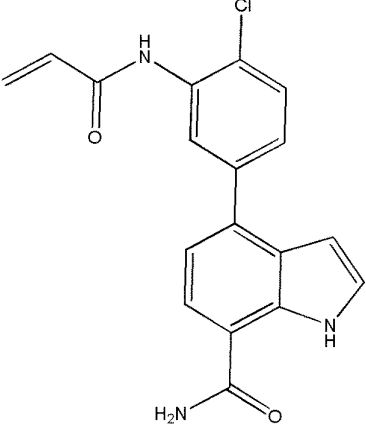
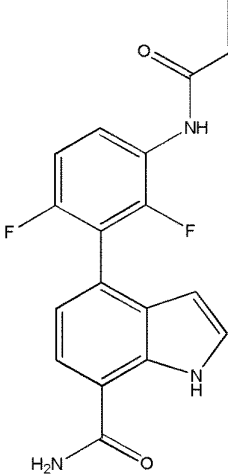
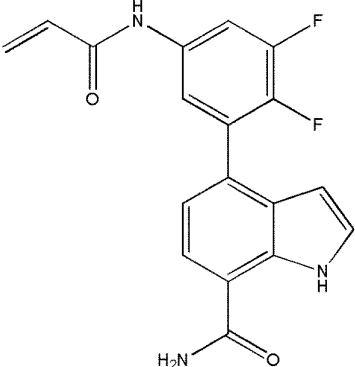
アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(2-アミノ-4-(チアゾール2-イルメトキシ)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号P.1および製造番号R.1からAを用いて製造)		E. 1. 16	2. 77 (d)	419	C
4-(2-アミノ-4-(ベンジルオキシ)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(Feを用いて製造番号36からRを用い、製造番号P.1からAを用いて製造)		E. 1. 17	3. 29 (d)	412	C
4-(3-アミノフェニル)-2-エチル-1H-インドール-7-カルボキサミド(実施例番号20段階C)		E. 1. 18	2. 93 (d)	332	A

10

20

30

40

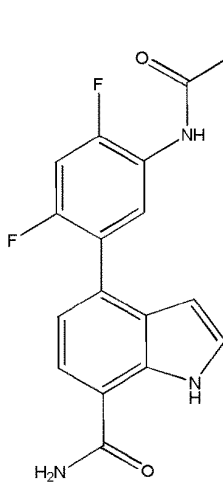
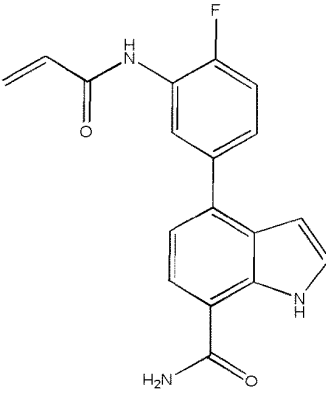
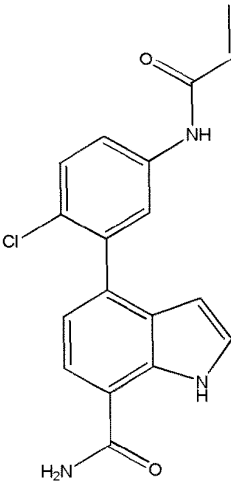
アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(3-アミノ-4-クロロフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号P.1および5-プロモ-2-クロロアニリンからAを用いて製造)		E. 1. 19	0. 67 (ae)	340	A
4-(3-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号P.1および3-プロモ-2,4-ジフルオロアニリンからAを用いて製造)		E. 1. 20	0. 62 (ae)	342	A
4-(5-アミノ-2,3-ジフルオロフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号P.1および3-プロモ-4,5-ジフルオロアニリンからAを用いて製造)		E. 1. 21	0. 66 (ae)	342	A

10

20

30

40

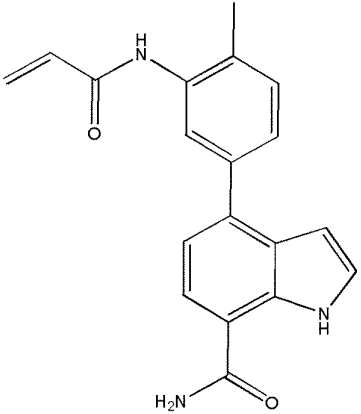
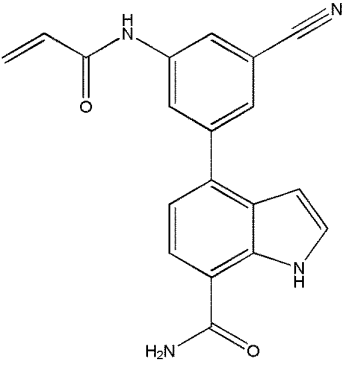
アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号P.1および5-ブromo-2,4-ジフルオロアニリンからAを用いて製造)		E. 1. 22	0. 62(ae)	342	A
4-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号P.1および5-ブromo-2-フルオロアニリンからAを用いて製造)		E. 1. 23	0. 62(ae)	324	A
4-(5-アミノ-2-クロロフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号P.1および3-ブromo-4-クロロアニリンからAを用いて製造)		E. 1. 24	0. 65(ae)	340	A

10

20

30

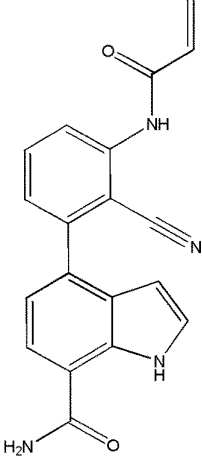
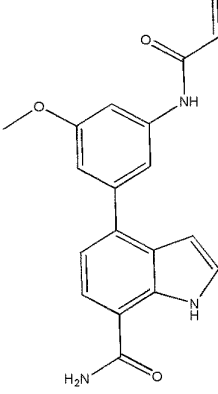
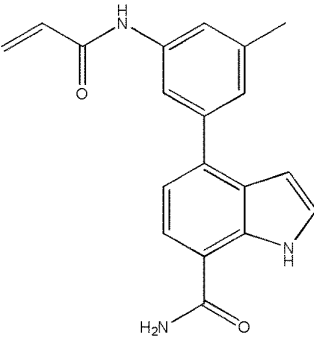
40

アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(3-アミノ-4-メチルフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号P.1 および5-プロモ-2-メチルアニリンからAを用いて製造)		E. 1. 25	0. 63 (ae)	320	A
4-(3-アミノ-5-シアノフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号P.1 および3-プロモ-3-シアノアニリンからAを用いて製造)		E. 1. 26	0. 63 (ae)	331	B

10

20

30

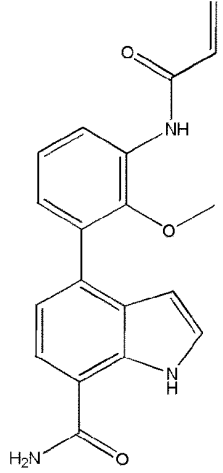
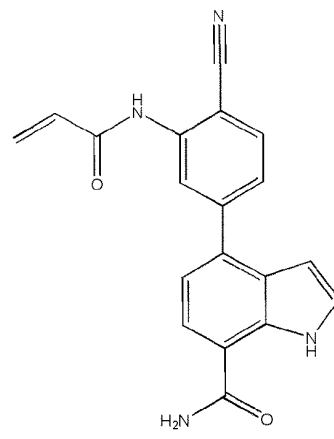
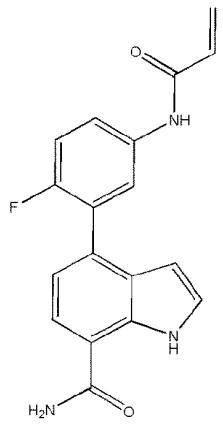
アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(3-アミノ-2-シアノフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号 P.1 および 3-プロモ-2-シアノアニリンから A を用いて製造)		E. 1.27	0.58 (ae)	331	B
4-(3-アミノ-5-メトキシフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号 P.1 および 3-プロモ-5-メトキシアニリンから A を用いて製造)		E. 1.28	0.63 (ae)	336	B
4-(3-アミノ-5-メチルフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号 P.1 および 3-プロモ-5-メチルアニリンから A を用いて製造)		E. 1.29	0.65 (ae)	320	B

10

20

30

40

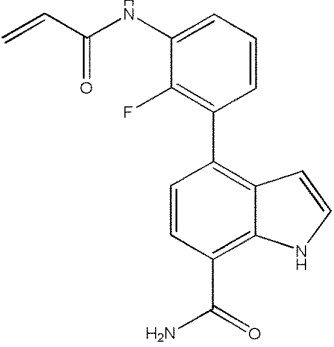
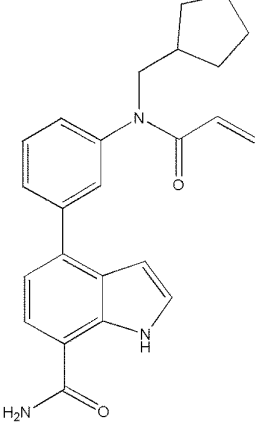
アミン	生成物	実施例番号	R _f 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(3-アミノ-2-メトキシフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド 2 (製造番号 P.1 および 3-ブromo-2-メトキシアニリンから A を用いて製造)		E. 1. 30	0. 63 (ae)	336	B
4-(3-アミノ-4-シアノフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド (製造番号 P.1 および 2-アミノ-4-ブロモベンゾニトリルから A を用いて製造)		E. 1. 31	0. 59 (ae)	331	A
4-(5-アミノ-2-フルオロフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド (製造番号 P.1 および 3-ブromo-4-フルオロアニリンから A を用いて製造)		E. 1. 32	0. 63 (ae)	324	B

10

20

30

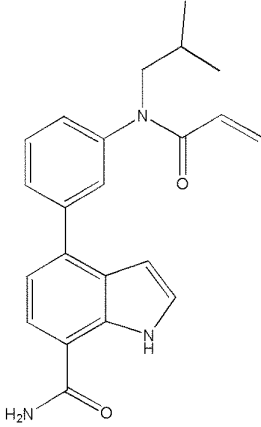
40

アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(3-アミノ-2-フルオロフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号P.1および3-プロモ-2-フルオロアニリンからAを用いて製造)		E. 1. 33	0. 62 (ae)	324	A
4-(3-(N-(シクロペンチルメチル)アクリルアミド)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号A.1およびシクロペンタンカルボアルデヒドからHを用いて製造)		E. 1. 34	0. 79 (ae)	388	C

10

20

30

アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(3-(N-イソブチルアクリルアミド)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号A.1およびイソブチルアルデヒドからHを用いて製造)		E. 1.35	0.75(ae)	362	B

10

20

【 0 7 4 1 】

【表 2 9】

表E. 2：一般手順Eを用いて4-(3-アミノフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号A.1)

から製造された実施例

酸クロライド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
5-メチルイソオキサゾール-4-カルボニルクロライド		E. 2.1	2.61 (c)	361	C
1-メチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-カルボニルクロライド塩酸塩 [J. Med. Chem., 1980k 23(8) 865]		E. 2.2	1.36 (f)	375	C

10

20

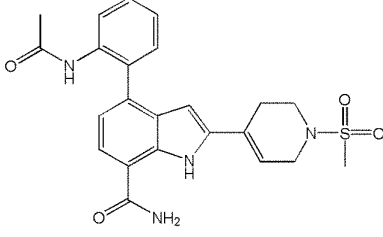
30

【 0 7 4 2 】

【表 3 0】

表E. 3 : 一般手順Eを用いて4-(2-アミノフェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)

-1H-インドール-7-カルボキサミド(実施例番号 A. 4. 2)から製造された実施例

酸クロライド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
アセチルクロライド		E. 3. 1	1. 41 (f)	453	B

10

20

【 0 7 4 3 】

【表 3 1】

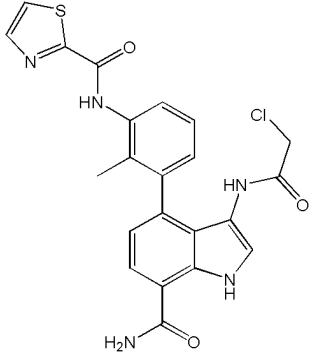
表E. 4 : 一般手順Eを用いてN-(3-(2-(2-(アミノメチル)フェニル)-7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキサミド(実施例番号1)から製造された実施例

酸クロライドまたは無水物	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀	
2-クロロアセチルクロライド		E. 4.1	3.17 (d)	558	B	10
プロピオニルクロライド		E. 4.2	3.10 (d)	538	C	20
無水酢酸		E. 4.3	3.01 (d)	524	B	30
						40

【 0 7 4 4 】

【表 3 2】

表E. 5 : 一般手順Eを用いてN-(3-(3-アミノ-7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキサミド(製造番号 7)から製造された実施例

酸クロライドまたは 無水物	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
2-クロロアセチルクロライド		E. 5. 1	2. 79 (d)	468	C

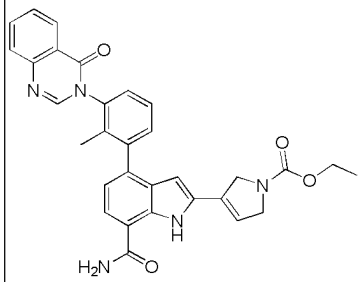
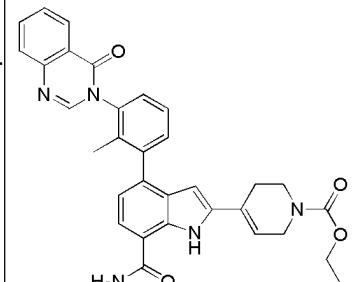
10

20

【 0 7 4 5 】

【表 3 3】

表E. 6 : 一般手順Eを用いてエチルカルボノクロリデートから製造された実施例

アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
2-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロ ール-3-イル)-4-(2-メチ ル-3-(4-オキシキナゾリ ン-3(4H)-イル)フェニ ル)-1H-インドール-7-カ ルボキサミド(実施例番号 G.1)		E. 6.1	2.74(o)	534	A
4-(2-メチル-3-(4-オキシ キナゾリン-3(4H)-イル) フェニル)-2-(1,2,3,6-テ トラヒドロピリジン-4-イ ル)-1H-インドール-7-カ ルボキサミド(実施例番号 G.1.1)		E. 6.2	2.82(o)	548	A

10

20

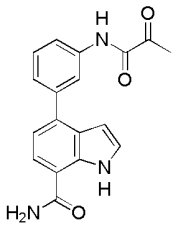
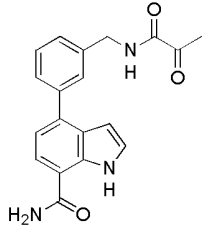
30

40

【 0 7 4 6 】

【表 3 4】

表E. 7：一般手順Eを用いて2-オキソプロパノイルクロライド(ピルビン酸および1,1-ジクロロジメチル
エーテル[Synthesis, 1975, 3 163-164]から製造)から製造された実施例

アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(3-アミノフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号 A.1)		E. 7.1	1.47 (g)	322	B
4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(4-ブロモ-1H-インドール-7-カルボキサミド[製造番号2]を用いて(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタンアミン塩酸塩からAを用いて製造)		E. 7.2	1.41 (g)	336	B

10

20

30

【 0 7 4 7 】

【表 3 5】

表E. 8 : 一般手順Eを用いてアセチルクロライドから製造された実施例

酸クロライド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
2-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-4-(2-メチル-3-(4-オキシキノズリン-3(4H)-イル)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(実施例番号 G. 1)		E. 8. 1	2. 72 (d)	504	A
4-(2-メチル-3-(4-オキシキノズリン-3(4H)-イル)フェニル)-2-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(実施例番号 G. 1. 1)		E. 8. 2	1. 78 (a)	518	A

10

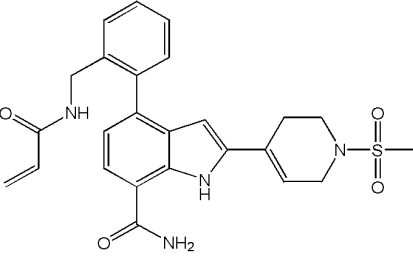
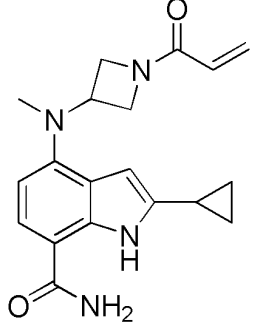
20

30

【 0 7 4 8 】

【表 3 6】

表E. 9 : 一般手順Eを用いてアミンを用いてアクリロイルクロライドから製造された実施例

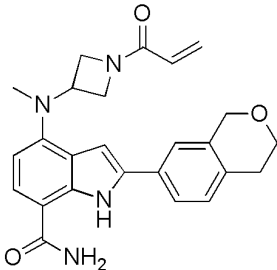
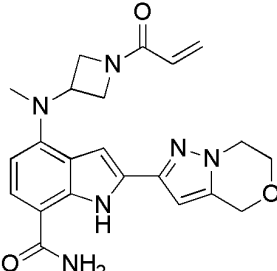
アミン	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(2-(アミノメチル)フェニ ル)-2-(1-(メチルスルホニ ル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン -4-イル)-1H-インドール-7-カルボ キサミド塩酸塩(tert-ブチル 2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジ オキサボロラン-2-イル)ベンジルカ ーバメート[JW]を用いて製造番号 18からAを用い、HClを用いてGを 用い製造)		E. 9. 1	1. 47 (f)	479	A
4-(アゼチジン-3-イル(メチル)アミ ノ)-2-シクロプロピル-1H-インド ル-7-カルボキサミド(シクロプロピ ルボロン酸[SCRC]を用いて製造番号 40からAを用い、HClを用いてGを		E. 9. 2	1. 38 (aa)	339	A

10

20

30

40

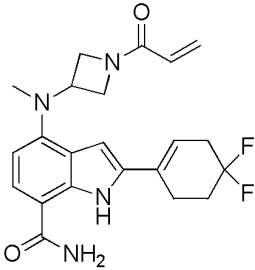
アミン	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
用い製造)					
4-(アゼチジン-3-イル(メチル)アミノ)-2-(イソクロマン-7-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド (2-(イソクロマン-7-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン[Pおよび7-プロモイソクロマンを用いて製造]を用いて製造番号40からAを用い、HClを用いてGを用い製造)		E. 9. 3	1. 44 (aa)	431	A
4-(アゼチジン-3-イル(メチル)アミノ)-2-(6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジ		E. 9. 4	1. 46 (a)	421	A

10

20

30

40

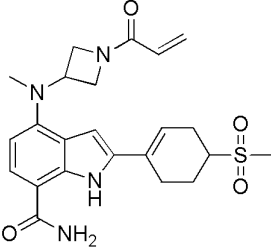
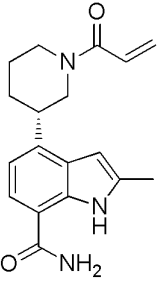
アミン	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
オキサボロランを用いて製造番号40段階AからPを用い、製造番号44を用いてAを用い、LiOHを用いてCを用い、NH ₄ Clを用いてDを用い、HClを用いてGを用い製造)					
4-(アゼチジン-3-イル(メチル)アミノ)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン[Syngene]を用いて製造番号40からAを用い、HClを用いてGを用い製造)		E. 9. 5	1. 53(aa)	415	A

10

20

30

40

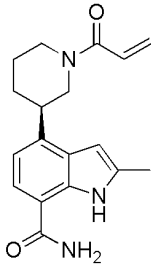
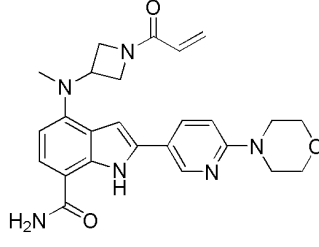
アミン	生成物	実施例 番号	R _f 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
<p>4-(アゼチジン-3-イル(メチル)アミノ)-2-(4-(メチルスルホニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩</p> <p>(4,4,5,5-テトラメチル-2-(4-(メチルスルホニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (WO2005/73206A1) を用いて製造番号40 からAを用い、HCl を用いてGを用い製造)</p>		E. 9. 6	1. 44 (ab)	457	A
<p>(S)-2-メチル-4-(ピペリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩 (LiOH を用いて製造番号39 からXを用い、NH₄Cl を用いてDを用い、Pd/C を用いてLを用い、キラール分離(表2、方法5)を用い、HCl を用いてGを用い製造)</p>		E. 9. 7	1. 58 (a)	312	A

10

20

30

40

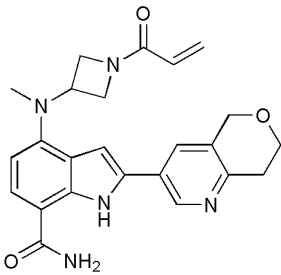
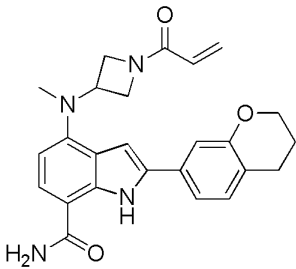
アミン	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表 1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
<p>(R)-2-メチル-4-(ピペリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩 (LiOH を用いて製造番号 39 から X を用い、NH₄Cl を用いて D を用い、Pd/C を用いて L を用い、キラール分離 (表 2、方法 5) を用い、HCl を用いて G を用い製造)</p>		E. 9. 8	1. 64 (a)	312	A
<p>4-(アゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ-2-(6-モルホリノピリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(4-(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)ピリジン-2-イル)モルホリンを用いて製造番号 40 から A を用い、HCl を用いて G を用い製造)</p>		E. 9. 10	1. 22 (at)	461	A

10

20

30

40

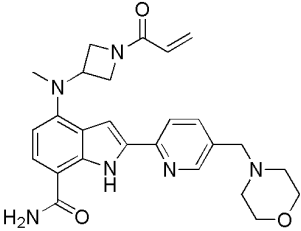
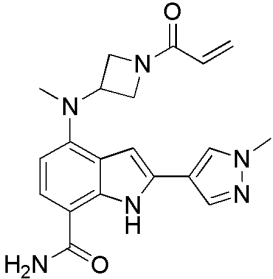
アミン	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表 1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
<p>4-(アゼチジン-3-イル(メチル)アミノ)-2-(7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩 ((7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4,3-b]ピリジン-3-イル)ボロン酸 [Anichem]) を用いて製造番号 40 から A を用い、HCl を用いて G を用い製造)</p>		E. 9. 11	1. 48 (au)	432	A
<p>4-(アゼチジン-3-イル(メチル)アミノ)-2-(クロマン-7-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩(ピナコラト)ジボロンを用いて7-ブロモクロマン[Arkpharm]からPを用い、製造番号 40 を用いて A を用い、HCl を用いて G を用い製造)</p>		E. 9. 12	1. 51 (av)	431	A

10

20

30

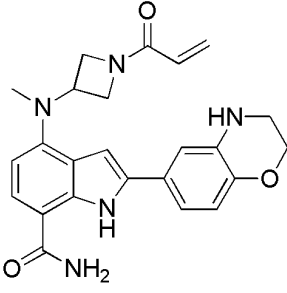
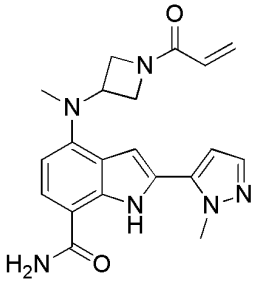
40

アミン	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(アゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-(5-(モルホリノメチル)ピリジン-2-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(HCl を用いて製造番号 48 から G を用いて製造)		E. 9. 13	1. 60 (aw)	475	A
4-(アゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩(1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを用いて製造番号 40 から A を用い、HCl を用いて G を用い製造)		E. 9. 14	1. 51 (aw)	379	A

10

20

30

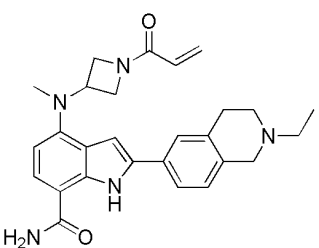
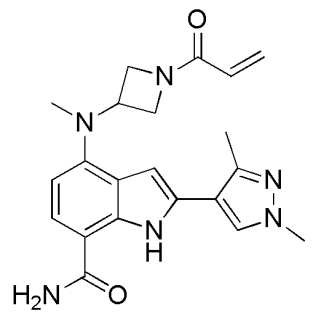
アミン	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
<p>4-(アゼチジン-3-イル(メチル)アミノ)-2-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミドジヒドロクロライド</p> <p>(tert-ブチル 3-((7-カルバモイル-2-ヨード-1H-インドール-4-イル)(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレート [Arkpharminc] を用い製造番号 40 から A を用い、HCl を用いて G を用い製造)</p>		E. 9. 15	1. 37 (av)	432	A
<p>4-(アゼチジン-3-イル(メチル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩 (1-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)-1H-ピラゾールを用い</p>		E. 9. 16	1. 28 (be)	379	A

10

20

30

40

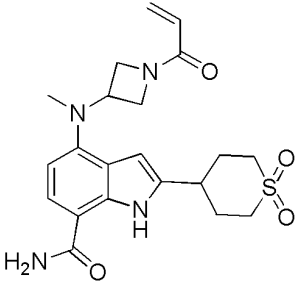
アミン	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
て製造番号40からAを用い、HClを用いてGを用い製造					
4-(アゼチジン-3-イル(メチル)アミノ)-2-(2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩(1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを用いて製造番号40からAを用い、HClを用いてGを用い製造)		E. 9. 17	1. 12(av)	458	A
4-(アゼチジン-3-イル(メチル)アミノ)-2-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩(1,3-ジメチル		E. 9. 18	1. 29(av)	393	A

10

20

30

40

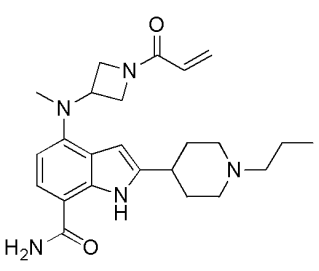
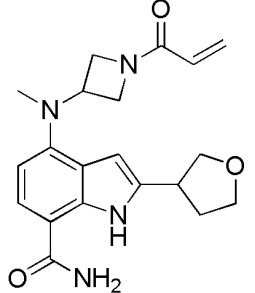
アミン	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを用いて製造番号40からAを用い、HClを用いてGを用い製造)					
4-(アゼチジン-3-イル(メチル)アミノ)-2-(1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-thioピラン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩 (4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキソシド[JWpharmlab]を用いて製造番号40からAを用い、Pd/Cを用いてLを用い、HClを用いてGを用い製造)		E. 9. 19	1. 41 (aw)	431	A

10

20

30

40

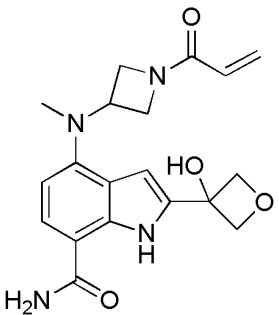
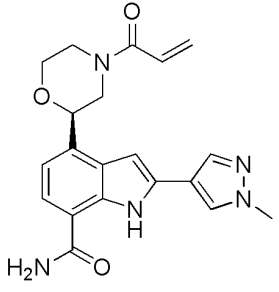
アミン	生成物	実施例 番号	R _f 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(アゼチジン-3-イル)(メチル)ア ミノ)-2-(1-プロピルピペリジン-4- イル)-1H-インドール-7-カルボキサ ミド(4-(4,4,5,5-テトラメチル -1,3,2-ジオキサボロラン-2-イ ル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン [Arkpharminc]を用いて1-ヨードブ ロパンからJを用い、製造番号40 を用いてAを用い、Pd/Cを用いてL を用い、HClを用いてGを用いを用 いてGを用い製造)		E. 9. 20	1. 10 (av)	424	A
4-(アゼチジン-3-イル)(メチル)ア ミノ)-2-(テトラヒドロフラン-3-イ ル)-1H-インドール-7-カルボキサミ ド(製造番号41)		E. 9. 21	1. 28 (av)	369	A

10

20

30

40

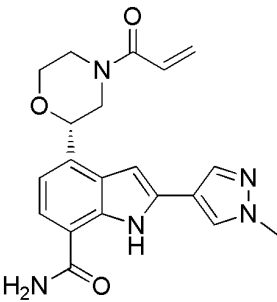
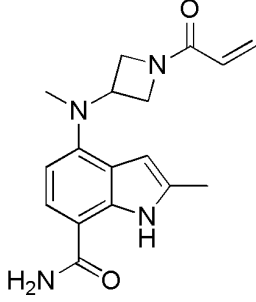
アミン	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
<p>4-(アゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド 2,2,2-トリフルオロアセテート (KOH を用いて製造番号 42 から X を用い、NH₄Cl を用いて D を用い、TFA を用いて G を用い製造)</p>		E. 9. 22	1. 18 (ay)	372	B
<p>(R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(モルホリン-2-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩 (製造番号 43 から Y を用い、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール [Arkpharm] を用いて A を用い、O を用い、キラル分離 (表 2、方法 4) を用い、HCl を用</p>		E. 9. 23	1. 40 (a)	380	A

10

20

30

40

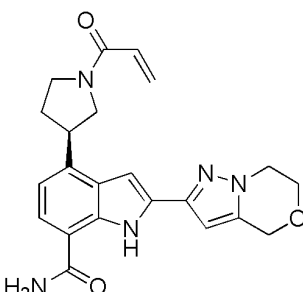
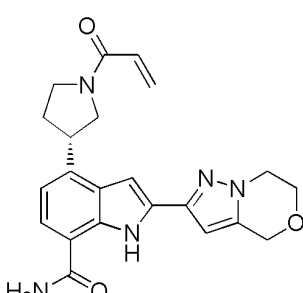
アミン	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
いてGを用い製造)					
<p>(S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(モルホリン-2-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩</p> <p>塩</p> <p>(製造番号 43 から Y を用い、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール[Arkpharm]を用いてAを用い、Oを用い、キラル分離(表2、方法4)を用い、HClを用いてGを用い製造)</p>		E. 9. 24	1. 36 (a)	380	A
<p>4-(アゼチジン-3-イル(メチル)アミノ)-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩(メチルピロロン酸を用いて製造番号 40 から A を用</p>		E. 9. 25	1. 30 (az)	313	A

10

20

30

40

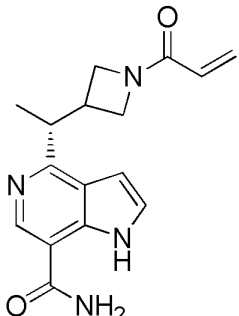
アミン	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
い、HCl を用いてGを用い製造)					
(R)-2-(6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [5, 1-c][1, 4]オキサジン-2-イ ル)-4-(ピロリジン-3-イル)-1H-イ ンドール-7-カルボキサミド (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオ キサボロランを用いて製造番号 Y. 1 からPを用い、製造番号 44 を用いて Aを用い、キラル分離(表2、方法6) を用い、LiOHを用いてCを用い、NH ₃ を用いてDを用い、HCl を用いてG を用い製造)		E. 9. 26	1. 58 (ba)	406	A
(S)-2-(6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [5, 1-c][1, 4]オキサジン-2-イ ル)-4-(ピロリジン-3-イル)-1H-イ ンドール-7-カルボキサミド (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオ		E. 9. 27	1. 58 (ba)	406	A

10

20

30

40

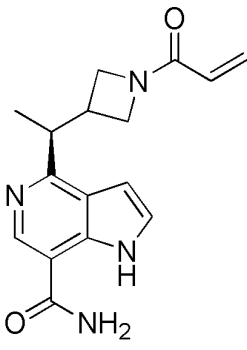
アミン	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表 1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
キサボロランを用いて製造番号 Y. 1 から P を用い、製造番号 44 を用いて A を用い、キラル分離 (表 2、方法 6) を用い、LiOH を用いて C を用い、NH ₃ を用いて D を用い、HCl を用いて G を用い製造)					
(R)-4-(1-(アゼチジン-3-イル)エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキサミド (N-(5-クロロピリジン-2-イル)-1,1,1-トリフルオロ-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミドを用いて tert-ブチル 3-アセチルアゼチジン-1-カルボキシレート [JWpharm] から A を用い、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)]を用いて W を用い、製		E. 9. 28	1. 03 (a)	299	A

10

20

30

40

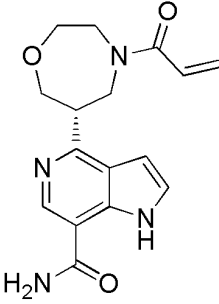
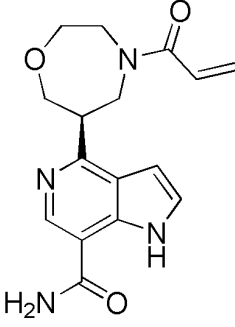
アミン	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表 1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
<p>造番号 37 を用いて A を用い、Pd/C を用いて L を用い、LiOH を用いて C を用い、NH₄Cl を用いて D を用い、キラル分離 (表 2、方法 7) を用い、HCl を用いて G を用い製造</p>					
<p>(S)-4-(1-(アゼチジン-3-イル)エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキサミド (N-(5-クロロピリジン-2-イル)-1,1,1-トリフルオロ-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミドを用いて tert-ブチル 3-アセチルアゼチジン-1-カルボキシレート [JWpharm] から A を用い、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)] を用いて W を用い、製造番号 37 を用いて A を用い、Pd/C</p>		E. 9. 29	0. 99 (a)	299	B

10

20

30

40

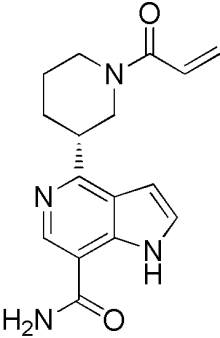
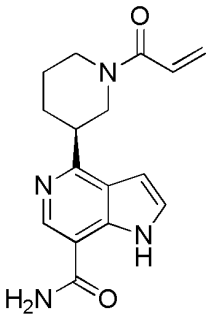
アミン	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
を用いてLを用い、LiOHを用いてCを用い、NH ₄ Clを用いてDを用い、キラル分離(表2、方法7)を用い、HClを用いてGを用い製造)					
4-((R)-1,4-オキサゼパン-6-イル)-7,7a-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキサミド (LiOHを用いて製造番号AH.1からCを用い、NH ₄ Clを用いてDを用い、Pd(OH) ₂ を用いてLを用い、キラル分離(表2、方法8)を用い、HClを用いてGを用い製造)		E. 9.30	0.97	315 (a)	A
4-((S)-1,4-オキサゼパン-6-イル)-7,7a-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキサミド (LiOHを用いて製造番号AH.1からCを用い、NH ₄ Clを用いてDを用い、		E. 9.31	0.97 (as)	315	C

10

20

30

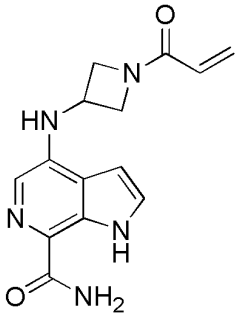
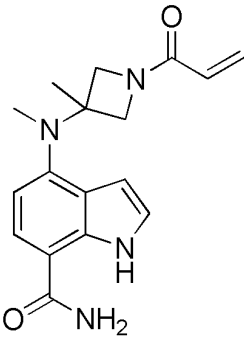
40

アミン	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Pd(OH) ₂ を用いてLを用い、キラル分離(表2、方法8)を用い、HClを用いてGを用い製造)					
(R)-4-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキサミド 塩酸塩(製造番号 AB.1 から Z)を用い、キラル分離(表2、方法9)を用い、HClを用いてGを用い製造)		E. 9. 32	1. 04 (as)	299	A
(S)-4-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキサミド 塩酸塩(製造番号 AB.1 から Z)を用い、キラル分離(表2、方法9)を用い、HClを用いてGを用い製造)		E. 9. 33	1. 04 (a)	299	B

10

20

30

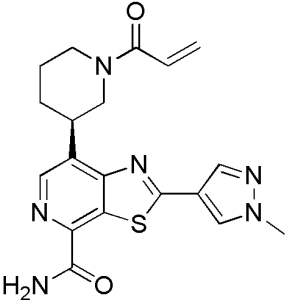
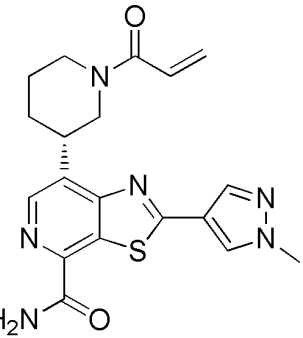
アミン	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
<p>4-(アゼチジン-3-イルアミノ)-1H- ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-カルボキ サミド(製造番号AD.1からOを用 い、tert-ブチル3-アミノアゼチジ ン-1-カルボキシレート[arkpharm] を用いてTを用い、HClを用いてG を用い製造)</p>		E. 9. 34	1. 10 (ba)	286	A
<p>tert-ブチル3-((7-カルバモイル -1H-インドール-4-イル)(メチル)ア ミノ)-3-メチルアゼチジン-1-カル ボキシレート(製造番号1段階Cおよ びtert-ブチル3-アミノ-3-メチル アゼチジン-1-カルボキシレート [AKSCI]からTを用い、CH₃Iを用い てJを用い、LiOHを用いてXを用 い、NH₄Clを用いてDを用い、HClを 用いてGを用い製造)</p>		E. 9. 35	1. 47 (a)	313	A

10

20

30

40

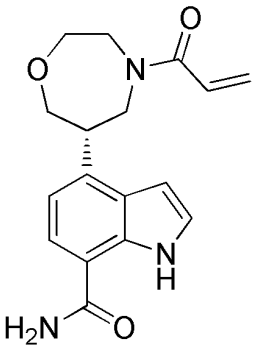
アミン	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
<p>(R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(ピペリジン-3-イル)チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-カルボキサミド(tert-ブチル 3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートを用いて製造番号46からAを用い、Pd/Cを用いてLを用い、キラル分離(表2、方法10)を用い、HClを用いてGを用い製造)</p>		E. 9. 36	1. 62 (as)	397	A
<p>(S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(ピペリジン-3-イル)チアゾロ[5,4-c]ピリジン-4-カルボキサミド(tert-ブチル 3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン</p>		E. 9. 37	1. 60 (as)	397	A

10

20

30

40

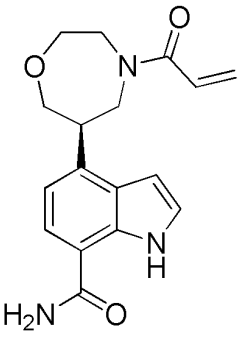
アミン	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表 1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
-1(2H)-カルボキシレートを用いて製造番号 46 から A を用い、Pd/C を用いて L を用い、キラル分離(表 2、方法 10)を用い、HCl を用いて G を用い製造)					
<p>(S)-4-(1,4-オキサゼパン-6-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(tert-ブチル 6-オキソ-1,4-オキサゼパン-4-カルボキシレート [Arkpharm] および</p> <p>1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホンイル)メタンスルホンアミドを用い、製造番号 P.1 を用いて A を用い、Pd/C を用いて L を用い、キラル分離(表 2、方法 11)を用い、HCl を用いて G</p>		E. 9. 38	1. 34(a)	314	A

10

20

30

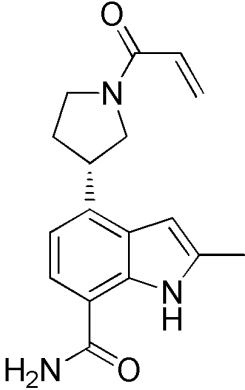
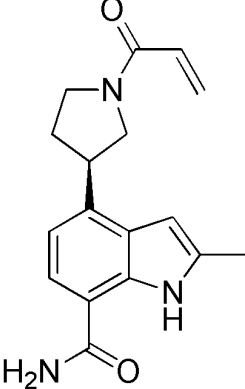
40

アミン	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
を用い製造)					
<p>(R)-4-(1,4-オキサゼパン-6-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(tert-ブチル 6-オキソ-1,4-オキサゼパン-4-カルボキシレート [Arkpharm]および1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミドを用いてAを用い、製造番号P.1を用いてAを用い、Pd/Cを用いてLを用い、キラル分離(表2、方法11)を用い、HClを用いてGを用い製造)</p>		E. 9. 39	1. 33(a)	314	C

10

20

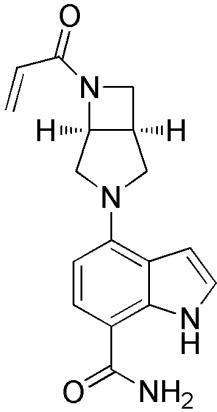
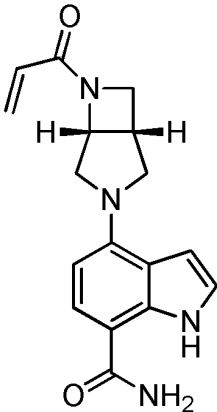
30

アミン	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
<p>(S)-2-メチル-4-(ピロリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号 38 からキラル分離(表2、方法3)を用い、LiOHを用いてCを用い、NH₃を用いてDを用い、HClを用いてGを用い製造)</p>		E. 9. 40*	1. 52 (ba)	298	B
<p>(R)-2-メチル-4-(ピロリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号 38 からキラル分離(表2、方法3)を用い、LiOHを用いてCを用い、NH₃を用いてDを用い、HClを用いてGを用い製造)</p>		E. 9. 41*	1. 60 (ba)	298	B

10

20

30

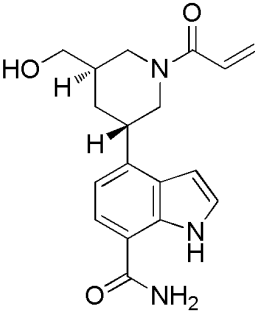
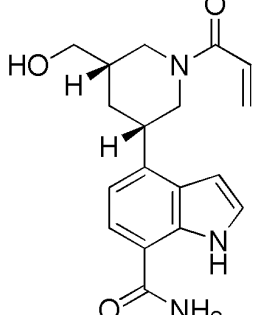
アミン	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表 1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
<p>4-((1S, 5S)-3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0]ヘプタン-3-イル)-1H-イン ドール-7-カルボキサミド(tert-ブ チル 3, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 0]ヘ プタン-6-カルボキシレート [Arkpharm]を用いて 4-ブromo-1H- インドール-7-カルボキサミド [Anthem]からAを用い、キラル分離 (表 2、方法 13)を用い、HCl を用い てGを用い製造)</p>		E. 9. 42	1. 39 (ba)	311	B
<p>4-((1R, 5R)-3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0]ヘプタン-3-イル)-1H-イン ドール-7-カルボキサミド(tert-ブ チル 3, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 0]ヘ プタン-6-カルボキシレート [Arkpharm]を用いて 4-ブromo-1H- インドール-7-カルボキサミド</p>		E. 9. 43	1. 40 (ba)	311	B

10

20

30

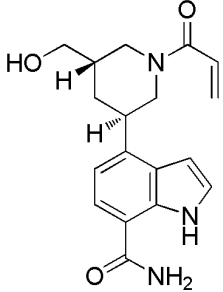
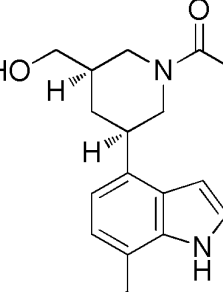
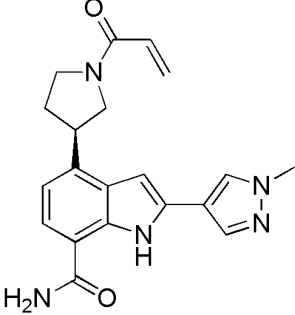
40

アミン	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
[Anthem]からAを用い、キラル分離 (表2、方法13)を用い、HClを用い てGを用い製造)					
4-((3S, 5R)-5-(ヒドロキシメチル) ピペリジン-3-イル)-1H-インドール -7-カルボキサミド(製造番号 AE.1 からキラル分離(表2、方法14)を用 い、HClを用いてGを用い製造)		E. 9. 44	1. 31 (ba)	328	B
4-((3S, 5S)-5-(ヒドロキシメチル) ピペリジン-3-イル)-1H-インドール -7-カルボキサミド(製造番号 AE.1 からキラル分離(表2、方法14)を用 い、HClを用いてGを用い製造)		E. 9. 45	1. 29 (ba)	328	C

10

20

30

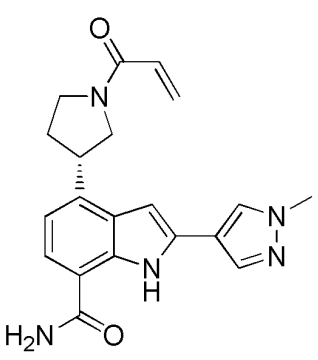
アミン	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(5-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号 AE.1 からキラル分離(表2、方法14)を用い、HClを用いてGを用い製造)		E. 9. 46	1. 34 (ba)	328	C
4-(5-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号 AE.1 からキラル分離(表2、方法14)を用い、HClを用いてGを用い製造)		E. 9. 47	1. 30 (ba)	328	B
(R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(ピロリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩(1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール[arkpharm]を用いて製造番号 Y.1 からAを用い、キ		E. 9. 48	1. 39 (a)	364	A

10

20

30

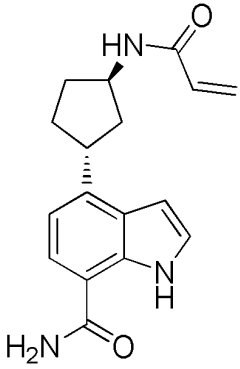
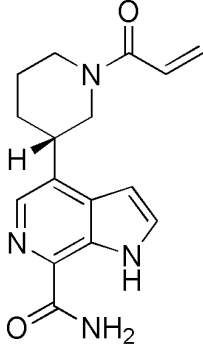
40

アミン	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
ラル分離(表2、方法17)を用い、LiOHを用いてCを用い、NH ₃ を用いてDを用い、HClを用いてGを用い製造)					
(S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(ピロリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール[arkpharm]を用いて製造番号Y.1からAを用い、キラル分離(表2、方法17)を用い、LiOHを用いてCを用い、NH ₃ を用いてDを用い、HClを用いてGを用い製造)		E. 9. 49	1. 50 (ba)	364	B

10

20

30

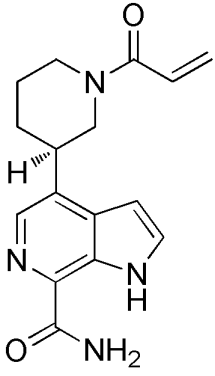
アミン	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-((1R, 3R)-3-アミノシクロペンチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド 塩酸塩 (LiOH を用いて製造番号 47 から C を用い、NH ₄ Cl を用いて D を用い、HCl を用いて G を用い製造)		E. 9. 50	1. 43 (a)	298	A
(S)-4-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-7-カルボキサミド (tert-ブチル 3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート を用いて 実施例番号 29 段階 A から A を用い、O を用い、Pd/C を用いて L を用い、キラル分離 (表 2、方法 18) を用い、アセチルクロライド を用いて G を用い製造)		E. 9. 51	1. 42 (ba)	299	B

10

20

30

40

アミン	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
<p>(R)-4-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-カルボキサミド(tert-ブチル3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートを用いて実施例番号29段階AからAを用い、Oを用い、Pd/Cを用いてLを用い、キラル分離(表2、方法18)を用い、アセチルクロライドを用いてGを用い製造)</p>		E. 9. 52	1. 43 (ba)	299	B

10

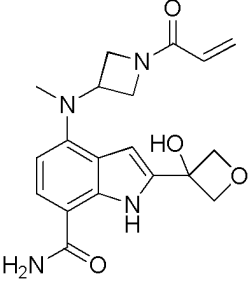
20

30

【 0 7 4 9 】

【表 3 7】

表E. 9. 1 : 一般手順Eを用いてアミンとアクリロイルクロライドから製造された実施例

アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、 方法)	m/z ESI+(M+H ₂ O +H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(アゼチジン-3-イル(メ チル)アミノ)-2-(3-ヒドロ キシオキセタン-3-イ ル)-1H-インドール-7-カル ボキサミド 2,2,2-トリフ ルオロアセテート (KOH を 用いて製造番号 42 からX を用い、NH ₄ Cl を用いてD を用い、TFA を用いてGを 用い製造)		E. 9. 1. 1	1. 18 (ay)	353	B

10

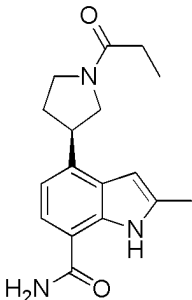
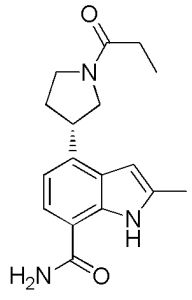
20

30

【 0 7 5 0 】

【表 3 8】

表E. 10. : 一般手順Eを用いてアミンとともにプロピオニルクロライドから製造された実施例

アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
(R)-2-メチル-4-(ピロリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号38)からキラル分離(表2、方法12)を用い、LiOHを用いてCを用い、NH ₃ を用いてDを用い、HClを用いてGを用い製造)		E. 10. 1	1. 64 (ba)	300	B
(S)-2-メチル-4-(ピロリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(製造番号38)からキラル分離(表2、方法12)を用い、LiOHを用いてCを用い、NH ₃ を用いてDを用い、HClを用いてGを用い製造)		E. 10. 2	1. 63 (ba)	300	B

【0751】

一般手順F: 4-ヨードインドール-7-カルボキサミドの形成

2-アミノ-4-ニトロ安息香酸(好ましくは1当量)のMeOH中溶液に、濃硫酸(好ましくは1当量)をゆっくり加える。得られた溶液を約75で約3日間加熱する。冷却後、pH約10となるまでNaOH水溶液を加えることで反応液を中和する。反応液をEtOAcで抽出し、脱水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮する。この中間体(好ましくは1当量)に、メチルケトン(1から2当量、好ましくは2当量)および有機溶媒(好ましくはジメチルスルホキシド)を加える。反応液を冷却して約-15とする。塩基(好ましくはカリウムtert-ブトキシド2当量)を加える。約2.5時間室温で攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応停止し、室温で約1時間攪拌する。得られた懸濁液を濾過し、水で洗浄し、固体を高真空下に乾燥させる。この中間体(好ましくは1当量)に、((1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)オキシ)トリ(ピロリジン-1-イル)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(好ましくは2当量)、ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(好ましくは2当量)および塩化アンモ

10

20

30

40

50

ニウム（好ましくは1.5当量）および有機溶媒（好ましくはDMF）を加える。有機塩基（好ましくはジイソプロピルエチルアミン、4当量）を加える。反応混合物を室温で終夜撹拌する。混合物を水に投入し、得られた沈澱を濾過し、水およびEtOAcで洗浄し、回収する。この中間体（好ましくは1当量）に、有機溶媒（好ましくはMeOH）を加え、溶液を窒素でパーズする。この溶液に、10%パラジウム/炭素（好ましくは0.1当量）を加える。得られた懸濁液を水素（約0.21MPa（30psi））で処理する。室温で終夜撹拌後、反応液を濾過し、固体をMeOHで洗う。濾液を濃縮する。この中間体（好ましくは1当量）の有機溶媒（好ましくはMeCN）中氷冷懸濁液および2NHCl（好ましくは5.4当量）に、撹拌しながら、温度を約-5に維持しながら、亜硝酸ナトリウム（好ましくは2.2当量）の水溶液を加える。約30分撹拌後、冷ヨウ化カリウム水溶液（好ましくは2.5当量）を反応液に加え、得られた混合物を室温で約30分間撹拌する。反応液を加熱して約85として約5分間経過させる。反応液を冷却して室温とし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で中和してpH8とする。混合物をDCMで抽出する。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（好ましくはシリカゲル、石油エーテル）によって精製して、標的化合物を得る。

10

【0752】

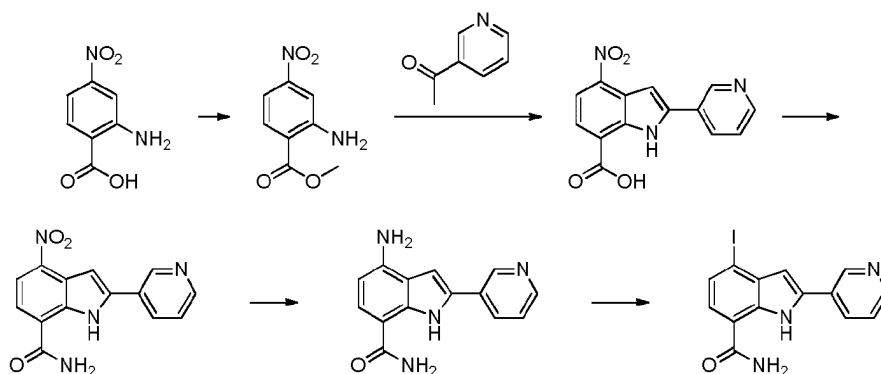
一般手順Fの説明

実施例番号F.1: 4-ヨード-2-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

20

【0753】

【化219】



30

【0754】

2-アミノ-4-ニトロ安息香酸（102g、560mmol）のMeOH（1.5リットル）中溶液に、濃硫酸（0.030リットル、560mmol）をゆっくり加える。得られた溶液を約75で約3日間加熱する。冷却後、pH約10までNaOH水溶液を加えることで生成物を中和する。粗生成物をEtOAcで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、メチル2-アミノ-4-ニトロベンゾエートを得た（100g、91%）。LC/MS（表1、方法ar） $R_t = 1.85$ 分；MS m/z 197.1 (M+H)⁺。ジメチルスルホキシド（150mL）中のこの取得物の一部（25g、127mmol）および1-(ピリジン-3-イル)エタノン（30.9g、255mmol）に約-15で、カリウムtert-ブトキシド（28.6g、255mmol）を加えた。室温で約2.5時間撹拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液（100mL）で反応停止し、室温で約1時間撹拌する。得られた懸濁液を濾過し、水で洗浄し、高真空下に乾燥させて、4-ニトロ-2-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボン酸を得た（22.4g、34%）。LC/MS（表1、方法ab）。 $R_t = 1.50$ 分；MS m/z 284.1 (M+H)⁺。この取得物（26.9g、95mmol）、（(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)オキシ)トリ(ピロリジン-1-イル)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(V)（99g、190mmol）

40

50

1)、ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(29.1g、190mmol)および塩化アンモニウム(7.62g、142mmol)のDMF(150mL)中混合物に、ジイソプロピルエチルアミン(66.3mL、380mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を水1000mLに投入し、沈澱を濾過し、水およびEtOAcで洗浄し、回収して、4-ニトロ-2-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミドを得た(17.48g、56%)。LC/MS(表1、方法ar) $R_t = 1.44$ 分; MS m/z 283.1 (M+H)⁺。この取得物(17.5g、52.6mmol)のMeOH(1.5L)中溶液を窒素パージ下に撹拌しながら、それに10%パラジウム/炭素(5.60g、5.26mmol)を加えた。得られた懸濁液を水素(約0.21MPa(30psi))で処理した。室温で終夜撹拌後、反応液を濾過し、固体をMeOHで洗った。濾液を濃縮して、4-アミノ-2-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミドを得た(10g、75%)。LC/MS(表1、方法ar) $R_t = 1.10$ 分; MS m/z 253.1 (M+H)⁺。この取得物(13g、51.5mmol)のMeCN(150mL)および2N塩化水素(188mL、376mmol)中懸濁液を氷冷し、撹拌しながら、温度を約-5以下に維持しながら、それに亜硝酸ナトリウム(7.82g、113mmol)の水溶液(水20mL)を加えた。約30分撹拌後、冷ヨウ化カリウム水溶液(21.4g、129mmol)を反応液に加え、得られた混合物を室温で約30分間撹拌した。反応液を水浴(85)上で5分間加熱した。反応液を冷却して室温とし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で中和してpH8とした。混合物をDCMで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル)によって精製して、4-ヨード-2-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミドを得た(2.0g、9%)。LC/MS(表1、方法ab) $R_t = 1.88$ 分; MS m/z 364.0 (M+H)⁺。(Btk IC₅₀ = B)。

【0755】

一般手順G: Boc保護アミンの酸性開裂

N-Bocアミン(1当量)の有機溶媒(DCM、DCE、1,4-ジオキサン、EtOAcまたはMeOH、好ましくはDCM、EtOAcまたは1,4-ジオキサンなど)中溶液に、酸(TFAまたはHCl、好ましくはTFAなど; 2から35当量、好ましくは15から25当量)を加える。その混合物を約0から100(好ましくは約20から60)で約1から24時間(好ましくは約1から6時間)撹拌する。適宜に、追加の酸(2から35当量、好ましくは20から25当量)を加えることができ、混合物を約0から100(好ましくは約15から60)で約1から24時間(好ましくは約1から6時間)撹拌する。固体が混合物中に存在する場合、混合物を濾過しても良く、固体を1,4-ジオキサンまたはEt₂Oなどの有機溶媒で洗浄する。得られた固体を真空乾燥して、標的化合物を得ても良い。あるいは、その混合物を減圧下に濃縮して、最終化合物を得ても良い。あるいは、その混合物を媒体(シリカゲルまたはセライト(R)など)で濾過しても良く、その媒体を適切な溶媒(EtOAc、1,4-ジオキサン、THF、MeCN、DCM、Et₂O、MeOH、EtOHなど)で洗い、そして適宜に減圧下に濃縮して残留物を得る。残留物または溶液を水と有機溶媒(EtOAc、Et₂OまたはDCMなど)との間で分配しても良い。有機層を単離し、順序は特定されないが、水および/または酸(HCl、AcOHまたはNH₄Clなど)を含む水溶液および/または塩基(NaHCO₃、Na₂CO₃、NaOH、KOHまたはNH₄OHなど)を含む水溶液および/または無機塩(NaClNa₂SO₃またはNa₂S₂O₃など)を含む水溶液で洗浄しても良い。有機溶液は次に、乾燥剤(無水MgSO₄またはNa₂SO₄など)で脱水しても良く、濾過し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。

【0756】

一般手順Gの説明

実施例番号G.1.2-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-4-(2-メチル-3-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-1H-インド

10

20

30

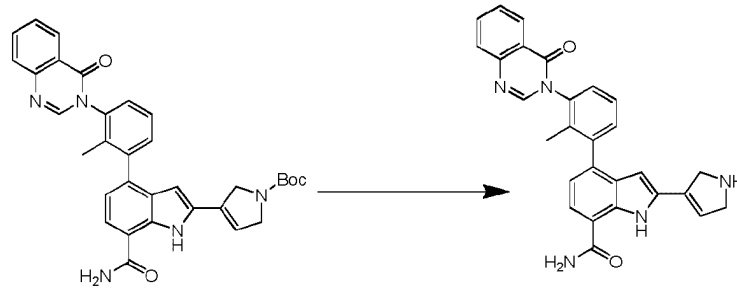
40

50

ール - 7 - カルボキサミド

【 0 7 5 7 】

【 化 2 2 0 】



10

【 0 7 5 8 】

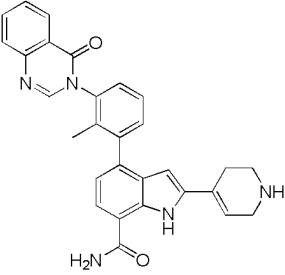
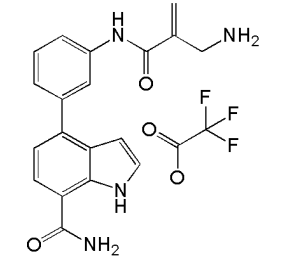
tert - ブチル 3 - (7 - カルバモイル - 4 - (2 - メチル - 3 - (4 - オキソキナ
ゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2 , 5 - ジヒ
ドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボキシレート (0 . 6 g , 1 m m o l , 製造番号 1 5)
の EtOAc (2 0 m L) 中溶液に、室温で HCl / EtOAc を加えた。反応混合物を
室温で 1 時間攪拌した。固体を、濾過によって塩として回収し、乾燥させて、2 - (2 ,
5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 4 - (2 - メチル - 3 - (4 - オキソキナ
ゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド塩酸塩
を得た (0 . 5 g , 9 4 %) 。 LC / MS (表 1 , 方法 d) R_t = 2 . 3 9 分 ; MS m
/ z : 4 6 2 (M + H)⁺ (B t k I C₅₀ = A) 。

20

【 0 7 5 9 】

【表 3 9】

表G. 1 : 一般手順Gを用いて製造した実施例

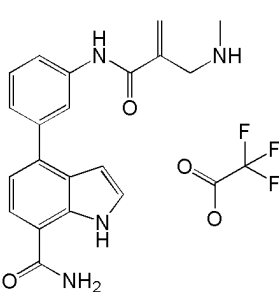
N-Boc アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
tert-ブチル 4-(7-カルバモイル-4-(2-メチル-3-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-1H-インドール-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (製造番号 2)		G. 1. 1	2. 13 (o)	476	A
ジ-tert-ブチル (2-((3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)フェニル)カルバモイル)アリル)カーバメート (2-(プロモメチル)アクリル酸およびジ-tert-ブチルイミノジカルボキシレートから J を用い、製造番		G. 1. 2	2. 17 (d)	335	A

10

20

30

40

N-Boc アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
号A.1からDを用いて製造)					
tert-ブチル(2-((3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)フェニル)カルバモイル)アリル)-(メチル)カーバメート(2-(ブロモチル)アクリル酸およびtert-ブチルメチルカーバメートからJを用い、製造番号A.1からDを用いて製造)		G.1.3	2.20(d)	349	A

10

20

30

【0760】

一般手順H：1級もしくは2級アミンによるアルデヒドまたはケトンの還元的アミノ化
 アルデヒドまたはケトン（好ましくは1.0当量から1.3当量）およびアミンもしくは
 アミン塩（好ましくは1.0から2.2当量）を、ほぼ室温から約80（好ましくは
 、ほぼ室温）で有機溶媒または有機溶媒の混合物（DCM、DCEまたはMeOH、または
 DCEおよびMeOHの混合物、好ましくはDCE、MeOH、または1:1MeOH
 /DCMなど）に加える。アミン塩を用いる場合、アミン塩基（TEAまたはDIEAな
 ど、1.0から2.2当量）を加えても良い。AcOH（0.1当量から5.0当量）を
 加えても良い。混合物を、室温で約1から90分間（好ましくは5から30分間）攪拌す
 る。還元剤（NaBH(OAc)₃、Na(CN)BH₃、NaBH₄、Biotage
 （商標名）からのMP-シアノホウ素水素化物など、0.5から5.0当量、好ましくは
 2.5から3.0当量のNaBH(OAc)₃）を、固体としてまたは有機溶媒（DCM

40

50

、DCEまたはMeOH、またはDCEおよびMeOHの混合物など)中溶液として加える。混合物を室温で約30分から72時間(好ましくは1から24時間)攪拌する。粗混合物を、減圧下に濃縮するか、水と有機溶媒(EtOAc、Et₂OまたはDCMなど)との間で分配しても良い。有機層を単離し、水および/または酸(HCl、AcOHまたはNH₄Clなど)を含む水溶液および/または塩基(NaHCO₃、Na₂CO₃、NaOH、KOHまたはNH₄OHなど)を含む水溶液および/または無機塩(NaClまたはNa₂SO₃など)を含む水溶液で洗浄しても良い。有機溶液は次に、乾燥剤(MgSO₄またはNa₂SO₄など)で脱水しても良く、濾過し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。

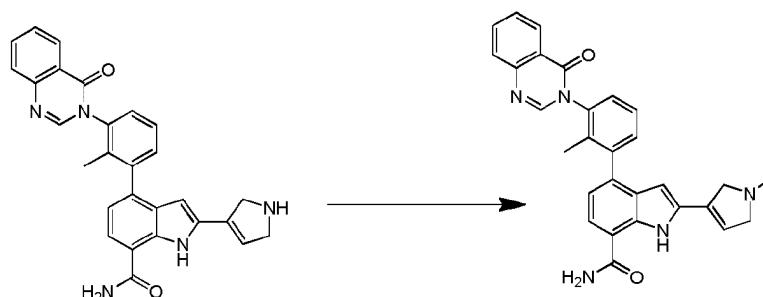
【0761】

一般手順Hの説明

実施例番号H.1.2-(1-メチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-4-(2-メチル-3-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0762】

【化221】



【0763】

2-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-4-(2-メチル-3-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(50mg、0.1mmol、実施例番号G.1)のMeOH(1mL)中溶液に、室温で(CH₂O)_n(1.6mg、0.054mmol)を加えた。N₂雰囲気下に室温で1時間攪拌後、NaBH(OAc)₃(60mg、0.27mmol)を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去して残留物を得て、それを分取HPLCによって精製して、2-(1-メチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-4-(2-メチル-3-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミドを得た(15mg、32%)。LC/MS(表1、方法o)R_t=2.05分;MS m/z:476(M+H)⁺(Btk IC₅₀A)。

【0764】

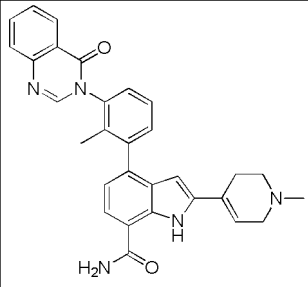
10

20

30

【表 4 0】

表H. 1 : 一般手順Hを用いて4-(2-メチル3-(4-オキシキノゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-2-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(実施例番号G.1.1)から製造された実施例

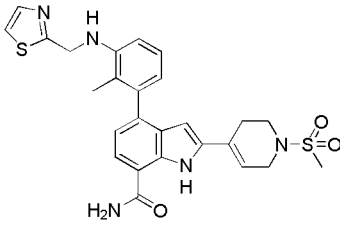
アルデヒド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
パラホルムアルデヒド		H.1.1	2.08(o)	490	A

10

【0765】

【表 4 1】

表H. 2 : 一般手順Hを用いて4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(実施例番号A.4.5)から製造された実施例

アルデヒド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
チアゾール2-カルボアルデヒド		H.2.1	1.74(g)	522	A

20

30

【0766】

一般手順I : アミンおよびスルホニルクロライドからのスルホンアミドの形成

フラスコに、適宜に塩酸塩としてのアミン(1.0当量)、溶媒もしくは溶媒混合物(DCM、DCE、EtOAc、THF、1,4-ジオキサン、ピリジン、DME、またはピリジン/DCMなど、好ましくはTHF)を、適宜に塩基(TEA、DIEA、好ましくはDIEAなど; 1から5当量、好ましくは1から2当量)およびスルホニルクロライド(0.9から2.0当量、好ましくは1.0から1.25当量)とともに加える。混合物を約0から80(好ましくは約0から35)で約1時間から24時間(好ましくは5時間から16時間)攪拌する。混合物を減圧下に濃縮して、残留物を標的化合物として得ても良い。残留物または溶液を、水と有機溶媒(EtOAc、Et₂OまたはDCMなど)との間で分配しても良い。有機層を単離し、順序は特定されないが、水および/または酸(HCl、AcOHまたはNH₄Clなど)を含む水溶液および/または塩基(NaHCO₃、Na₂CO₃、NaOH、KOHまたはNH₄OHなど)を含む水溶液および

40

50

／または無機塩（ NaCl 、 Na_2SO_3 または $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ など）を含む水溶液で洗浄しても良い。有機溶液は次に、乾燥剤（無水 MgSO_4 または Na_2SO_4 など）で脱水しても良く、濾過し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。

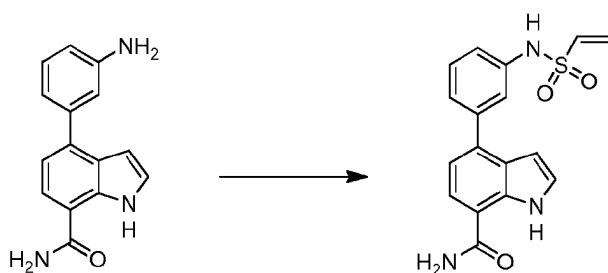
【0767】

一般手順Iの説明

実施例番号I . 1 : 4 - (3 - (ビニルスルホンアミド) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド

【0768】

【化222】



10

【0769】

4 - (3 - アミノフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド (0 . 1 1 g 、 0 . 4 3 8 m m o l 、 製造番号 A . 1) 、 T H F (4 m L) および D I E A (0 . 1 5 2 m L 、 0 . 8 7 6 m m o l) の混合物に約 0 (氷浴) で、エテンスルホニルクロライド (0 . 0 5 8 g 、 0 . 4 6 0 m m o l 、 F C H G r o u p) を加えた。氷浴を外し、混合物を室温で約 6 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を D C M に溶かし、水 (2 回) 、ブラインで洗浄し、B i o t a g e 相分離装置を通過させた。混合物を減圧下に濃縮し、残留物を、0 % から 1 0 % M e O H / D C M の勾配を用いてシリカゲルで精製して固体を得た。固体をエーテルで磨砕した (3 回、各エーテル添加後に超音波処理) 。固体を減圧下に 7 5 で終夜乾燥させて、4 - (3 - (ビニルスルホンアミド) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミドを得た (2 9 m g 、 1 9 %) 。 L C / M S (表 1 、方法 c) $R_t = 2 . 3 4$ 分 ; M S m/z 3 4 2 (M + H) $^+$ 。 (B t k I C $_{50} = A$) 。

20

30

【0770】

一般手順J : アミン求核剤によるアルキルハライドの置換

フラスコにアルキルハライド (好ましくは 1 当量) および有機溶媒 (T H F 、 M e C N 、 D M F 、 D M A 、 N M P または D M S O など ; 好ましくは T H F または M e C N) を入れる。そのフラスコに、順序は特定されないがアミン求核剤 (1 から 2 5 当量、好ましくは 1 . 2 から 2 0 当量) および適宜に塩基 (L i H M D S 、 N a H 、 K_2CO_3 、 N a H M D S 、 N a O t - B u 、 K H M D S または K O t - B u など、好ましくは「なし」、N a H または K_2CO_3 ; 1 から 5 当量、好ましくは 1 から 3 当量) を加える。混合物を約 0 から 1 0 0 (好ましくは約 0 から 4 0) で約 1 から 2 4 時間 (好ましくは約 3 から 2 0 時間) 攪拌する。混合物を減圧下に濃縮して、残留物を標的化合物として得ても良い。残留物または溶液を水と有機溶媒 (E t O A c 、 E t $_2$ O または D C M など) との間で分配しても良い。有機層を単離し、順序は特定されないが、水および / または酸 (H C l 、 A c O H または N H $_4$ C l など) を含む水溶液および / または塩基 (N a H C O $_3$ 、 N a $_2$ C O $_3$ 、 N a O H 、 K O H または N H $_4$ O H など) を含む水溶液および / または無機塩 (N a C l 、 N a $_2$ S O $_3$ または N a $_2$ S $_2$ O $_3$ など) を含む水溶液で洗浄しても良い。有機溶液は次に、乾燥剤 (無水 $MgSO_4$ または Na_2SO_4 など) で脱水しても良く、濾過しおよび減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。あるいは、反応混合物の濃縮からの残留物を水に懸濁させ、超音波処理し、減圧濾過によって回収することができる。

40

【0771】

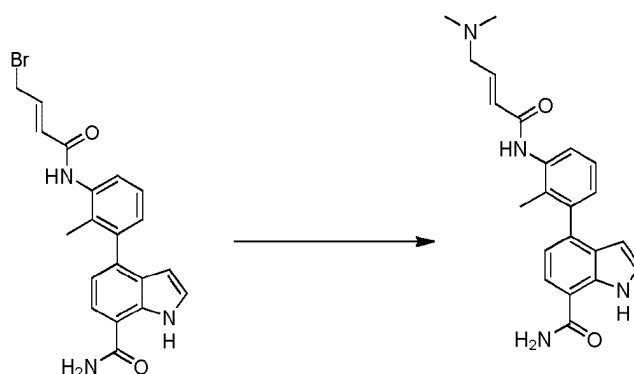
一般手順Jの説明

50

実施例番号 J . 1 : (E) - 4 - (3 - (4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エンアミド) - 2 - メチルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド

【 0 7 7 2 】

【 化 2 2 3 】



10

【 0 7 7 3 】

(E) - 4 - (3 - (4 - ブロモブタ - 2 - エンアミド) - 2 - メチルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド (1 . 4 g 、 3 . 4 0 m m o l 、 から E を用いて製造 4 - (3 - アミノ - 2 - メチルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド (実施例番号 1 6) および (E) - 4 - ブロモブタ - 2 - エノイルクロライド [J . O r g . C h e m . 2 0 1 1 , 7 6 , 4 4 6 7]) の T H F (2 4 m L) 中溶液に 0 で、 2 M ジメチルアミン / T H F (3 4 . 0 m L 、 6 7 . 9 m m o l) を加えた。混合物を 3 時間攪拌しながら、昇温させて室温とした。混合物を減圧下に濃縮し、残留物に水 (1 5 m L) を加えた。混合物を室温で約 2 0 分間超音波処理し、濾過し、水で洗浄し、真空乾燥した。残留物をシリカゲルカラムに加え、 M e O H / D C M (0 % から 1 5 %) で溶離して、粗生成物を得た (0 . 6 5 0 g) 。粗生成物を D M A (5 m L) に溶かし、室温で 2 0 分間攪拌しながら水 (1 0 0 m L) を加えた。混合物を濾過し、水で洗浄し (5 0 m L で 3 回) 、真空乾燥して、 (E) - 4 - (3 - (4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エンアミド) - 2 - メチルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミドを得た (0 . 4 0 g 、 3 1 %) 。 L C / M S (表 1 、 方法 f) R _t = 1 . 0 5 分 ; M S m / z 3 7 7 (M + H) ⁺ 。 (B t k I C _{5 0} B) 。

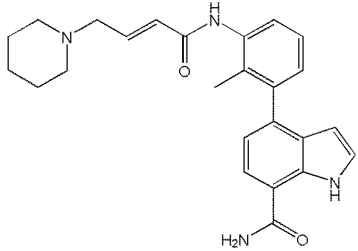
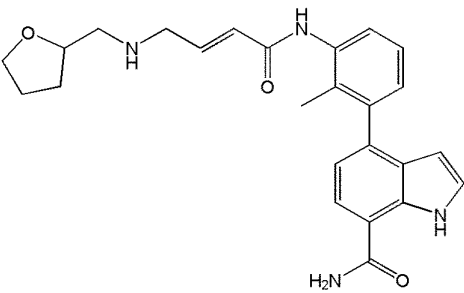
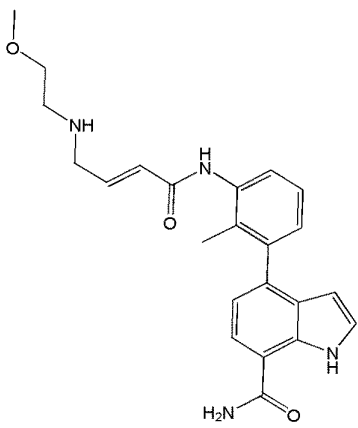
20

30

【 0 7 7 4 】

【表 4 2】

表 J. 1 : 一般手順 J を用いて (E)-4-(3-(4-ブロモブタ-2-エンアミド)-2-メチルフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド から製造された実施例 (4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド (実施例番号 16) および (E)-4-ブロモブタ-2-エノイルクロライド [J. Org. Chem. 2011, 76, 4467] から E を用いて製造

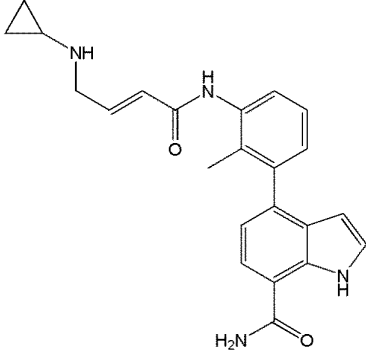
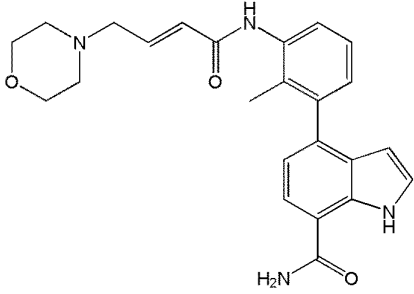
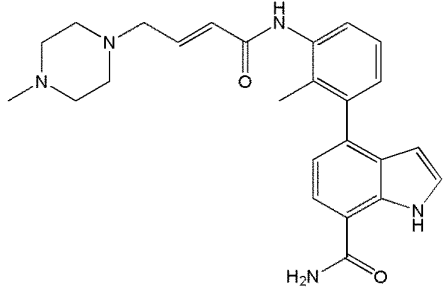
アミン	生成物	実施例 番号	R _f 分 (表 1、 方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
ピペリジン		J. 1. 1	1. 13 (f)	417	B
(テトラヒドロフラン-2-イル) メタンアミン		J. 1. 2	1. 13 (f)	433	B
2-メトキシエタンアミン		J. 1. 3	1. 09 (f)	407	C

10

20

30

40

アミン	生成物	実施例 番号	R _f 分 (表1、 方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
シクロプロパンアミン		J. 1. 4	1. 09 (f)	389	B
モルホリン		J. 1. 5	1. 06 (f)	419	C
1-メチルピペラジン		J. 1. 6	1. 14 (f)	432	C

10

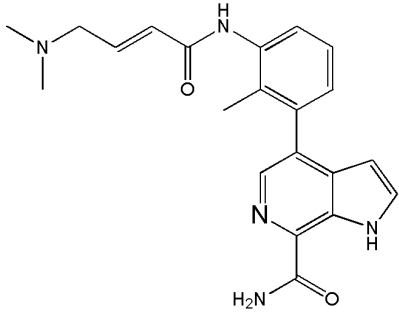
20

30

【 0 7 7 5 】

【表 4 3】

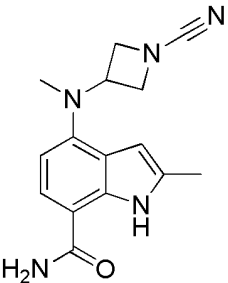
表 J. 2 : 一般手順 J を用いて (E)-4-(3-(4-ブロモブタ-2-エンアミド)-2-メチルフェニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-カルボキサミドから製造された実施例 (4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-カルボキサミド (実施例番号 2) および (E)-4-ブロモブタ-2-エノイルクロライド [J. Org. Chem. 2011, 76, 4467] から E を用いて製造)

アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、 方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
ジメチルアミン		J. 2. 1	0. 70(g)	378	B

【 0 7 7 6 】

【表 4 4】

表 J. 3 : 一般手順 J を用いてアミンとともにシアン酸ブロマイドから製造された実施例

アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、方 法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(アゼチジン-3-イル(メチル)アミノ)-2- メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド 塩酸塩(メチルボロン酸を用いて製造番号 40 から A を用い、HCl を用いて G を用いて 製造)		J. 3. 1	1. 39(at)	284	B

【 0 7 7 7 】

一般手順 K : アセトニドの加水分解

アセトニド (好ましくは 1 当量) の有機溶媒 (1, 4 - ジオキサンおよび THF など、
好ましくは THF) 中溶液に、4 M HCl / 1, 4 - ジオキサンなどの酸 (3 から 10

10

20

30

40

50

0当量、好ましくは30から40当量)を加える。反応混合物を、約20から120 (好ましくは、従来の加熱を用いてほぼ室温;マイクロ波照射を用いて約120)で約0.25から24時間(好ましくは、従来の加熱を用いて約4時間;マイクロ波照射を用いて約20分間)加熱する。反応混合物を放冷して環境温度としてから、それを有機溶媒(EtOAcまたはDCMなど)と水系塩基(NaHCO₃、Na₂CO₃またはNaOHなど、好ましくはNaHCO₃)との間で分配しても良く、水層を追加の有機溶媒(EtOAcまたはDCMなど)で抽出しても良い。有機層を無水MgSO₄またはNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。あるいは、溶媒を減圧下に除去して、所望の化合物を得る。

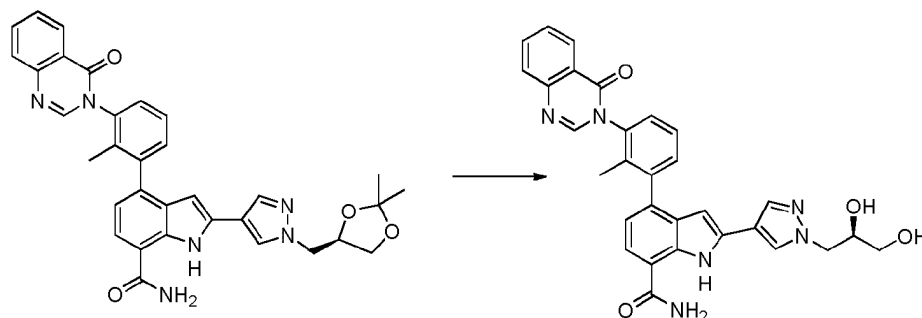
【0778】

一般手順Kの説明:

実施例番号K.1*: 2-(1-((R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-メチル-3-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0779】

【化224】



【0780】

2-(1-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-メチル-3-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(0.047g、0.082mmol、4-プロモ-2-ヨード-1H-インドール-7-カルボキサミドおよび(R)-1-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(製造番号20)からAを用い、3-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン[PCT Int. Appl., WO2011159857]からAを用いて製造)のTHF(5mL)中溶液に、4M HCl/1,4-ジオキサン(0.5mL)を加えた。混合物を室温で約4時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を分取HPLC(表1、方法af)によって精製して、2-(1-((R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-メチル-3-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミドを得た(0.035g、80%)。LC/MS(表1、方法a)R_t=1.65分;MS m/z 535.(Btk IC₅₀=A)

【0781】

10

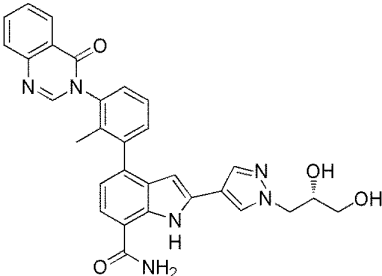
20

30

40

【表 4 5】

表K. 1 : 一般手順Kを用いてアセトニドから製造された実施例

アセトニド	生成物	実施例番号	R _f 分 (表 1、 方法)	m/z ESI + (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
2-(1-(((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサ ラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4- イル)-4-(2-メチル-3-(4-オキソキナゾ リン-3(4H)-イル)フェニル)-1H-インド ール-7-カルボキサミド(4-ブロモ-2-ヨ ード-1H-インドール-7-カルボキサミド および製造番号 21 から A を用い、3-(2- メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル -1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェ ニル)キナゾリン-4(3H)-オン [WO2011159857] から A を用いて製造)		K. 1. 1	1. 64 (a)	535	A

10

20

30

【 0 7 8 2 】

一般手順 L : アルケンの水素化

丸底フラスコに、Pd/CまたはPd(OH)₂(10または20重量%、約0.005から1.0当量、好ましくは0.5から1.0当量)などのパラジウム触媒を入れる。フラスコの排気とそれに続く窒素導入を2から5回(好ましくは3回)行ってから、窒素雰囲気下に有機溶媒または溶媒混合物(EtOAc、MeOH、EtOHまたはMeOH/AcOHなど、好ましくはMeOH/AcOH)を加える。その混合物に、アルケン(好ましくは1当量)を、無希釈または適宜に有機溶媒または溶媒混合物(EtOAc、MeOH、EtOHまたはMeOH/AcOHなど、好ましくはMeOH)中の溶液として加える。混合物を、水素雰囲気(約0.21MPaから0.34MPa(約30から50psi))下に約1から60時間(好ましくは約4から5時間)攪拌する。適宜に、Pd/CまたはPd(OH)₂カートリッジ(10または20重量%)とともに反応H-cube装置を用いて行うことができ、原料は、好ましい溶媒中の溶液としてその系を通過させる。TLC、LC/MSまたはHPLCによってモニタリングして反応が進行・完了しない場合、混合物を加熱して約30から80(好ましくは約50)として約1から24時間(好ましくは約16時間)経過させても良く、H-cubeを用いて反応を行う場合は、圧力を上昇させることができる(25から50バール、好ましくは40から50バ

40

50

ール)。次に、混合物を濾過し、フィルターケーキを有機溶媒（EtOAc、MeOHまたはEtOHなど、好ましくは反応溶媒）で洗い、濾液を減圧下に濃縮して、粗生成物を得る。

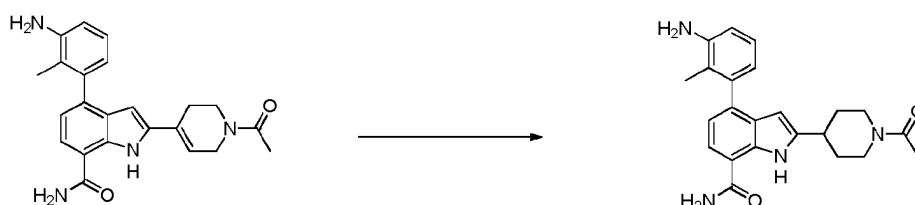
【0783】

一般手順Lの説明

実施例番号L：1：2 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - アミノ - 2 - メチルフェニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド

【0784】

【化225】



10

【0785】

2 - (1 - アセチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - アミノ - 2 - メチルフェニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド (300 mg、0.772 mmol)、4 - ブロモ - 2 - ヨード - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド (製造番号1) および 1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - イル) エタノン [Combi - Blocks] を用いてAを用い、3 - アミノ - 2 - メチルフェニルボロン酸、ピナコールエステル [Combi - Blocks] を用いてAを用い製造) および溶媒 MeOH (72 mL) を、250 mL ステンレス製圧力瓶中の 20 重量% Pd/C (60.0 mg、0.564 mmol) に加え、約 0.21 MPa (30 psi) で約 4.5 時間攪拌し、次に約 50 で約 16 時間攪拌する。反応液を濾過し、減圧下に濃縮し、残留物を、0% から 10% MeOH / DCM の勾配を用いてシリカゲルで精製して、2 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - アミノ - 2 - メチルフェニル) - 1H - インドール - 7 - カルボキサミドを得る (77.1 mg、0.197 mmol)。LC / MS (表1、方法 f) $R_t = 1.06$ 分; MS m/z 391. (Btk IC₅₀ = B)。

20

30

【0786】

一般手順M：O - シリルエーテルからのシリル基の除去

方法1：

O - シリル - エーテル (1 当量) の有機溶媒 (DMF、1, 4 - ジオキサン、または DCM など、好ましくは DCM) 中溶液に、酸 (TFA または HCl など、5 から 50 当量、好ましくは 30 当量) を加え、混合物を約 0 から 50 (好ましくは約 15 から 25) で約 1 から 48 時間 (好ましくは約 4 から 16 時間) 攪拌する。あるいは、追加の酸 (5 から 20 当量、好ましくは 10 当量) を加えることができ、その混合物を加熱して約 30 から 100 (好ましくは約 50 から 80) として約 0.5 から 10 時間 (好ましくは約 1 から 5 時間) 経過させる。

40

【0787】

方法2：

O - シリルエーテル (1 当量) の有機溶媒 (DMF、1, 4 - ジオキサンまたは DCM など、好ましくは DMF) 中溶液に、HF、TBAF などのフッ素源 (1 から 10 当量、好ましくは 4 当量) を加え、混合物を約 20 から 110 (好ましくは約 25 から 60) で約 1 から 20 時間 (好ましくは約 2 から 8 時間) 攪拌する。

【0788】

いずれの方法においても、混合物を冷却し、沈澱を濾過することで、標的化合物を単離しても良い。あるいは、混合物を減圧下に濃縮して標的化合物を得ても良い。あるいは、

50

混合物を媒体（シリカゲルまたはセライト（R）など）で濾過しても良く、その媒体を適切な溶媒（EtOAc、1,4-ジオキサン、THF、MeCN、DCM、Et₂O、MeOH、またはEtOHなど）で洗い、そして適宜に減圧下に濃縮して残留物を得る。残留物または溶液を水と有機溶媒（EtOAc、Et₂OまたはDCMなど）との間で分配しても良い。有機層を単離し、順序は特定されないが、水および/または酸（HCl、AcOHまたはNH₄Clなど）を含む水溶液および/または塩基（NaHCO₃、Na₂CO₃、NaOH、KOHまたはNH₄OHなど）を含む水溶液および/または無機塩（NaCl、Na₂SO₃またはNa₂S₂O₃など）を含む水溶液で洗浄しても良い。有機溶液は次に、乾燥剤（無水MgSO₄またはNa₂SO₄など）で脱水しても良く、濾過し、減圧下に濃縮して標的化合物を得る。

10

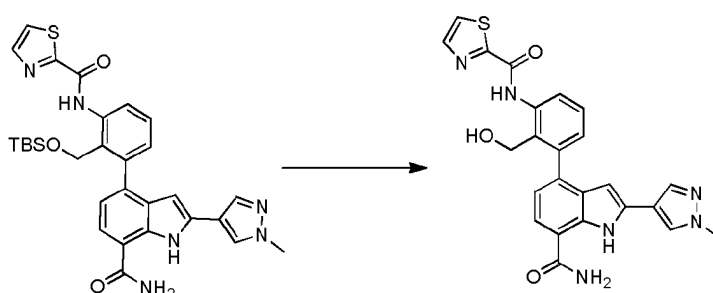
【0789】

一般手順Mの説明：

実施例番号M.1：N-（3-（7-カルバモイル-2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-1H-インドール-4-イル）-2-（ヒドロキシメチル）フェニル）チアゾール-2-カルボキサミド

【0790】

【化226】



20

【0791】

N-（2-（（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）-3-（7-カルバモイル-2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-1H-インドール-4-イル）フェニル）チアゾール-2-カルボキサミド（100mg、0.170mmol、チアゾール-2-カルボン酸および2-（（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）-3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）アニリン[Matrix]、Aおよび製造番号10からDを用いて製造）の1,4-ジオキサン（2mL）中溶液に、3N HCl水溶液（2mL、6.00mmol）を加え、次に混合物を約25℃で約3時間攪拌する。得られた溶液をEtOAc（5mL）で希釈し、水（3mL）で洗浄する。有機相をNa₂SO₄で脱水し、濃縮して粗生成物を得て、それを分取TLC（DCM：MeOH=20：1）によって精製して、N-（3-（7-カルバモイル-2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-1H-インドール-4-イル）-2-（ヒドロキシメチル）フェニル）チアゾール-2-カルボキサミドを得る（36mg、45%）。¹H NMR（DMSO-d₆） 11.16（s、1H）、10.92（s、1H）、8.32（s、1H）、8.27-8.25（d、J=8.4Hz、1H）、8.14-8.07（m、3H）、7.94（s、1H）、7.67-7.65（d、J=6.4Hz、1H）、7.46-7.43（m、2H）、7.14-7.12（d、J=7.6Hz、1H）、6.96-6.94（d、J=7.6Hz、1H）、6.31（s、1H）、5.78（s、1H）、4.54-4.47（m、2H）、3.82（s、3H）。LC/MS（表1、方法o）R_t=2.73分；MS m/z：473（M-H）⁺。（Btk IC₅₀=A）。

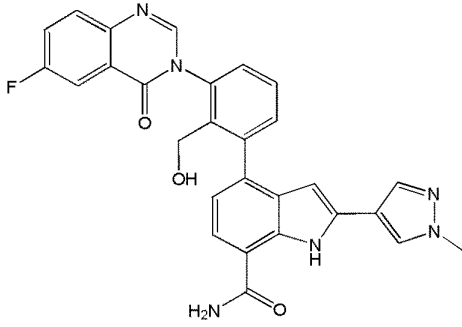
30

40

【0792】

【表 4 6】

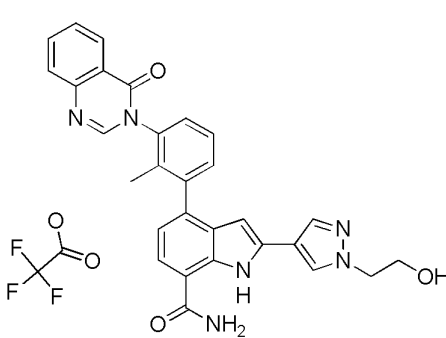
表M. 1：一般手順Mを用いてO-シリルエーテルから製造された実施例

O-シリルエーテル	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表 1、方 法)	m/z ESI+(M+ H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド (製造番号 10 および製造番号 11 から A を用いて製造)		M. 1. 1	3. 22 (v)	509	A

10

20

30

<p>4-ブロモ-2-(1-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールからJを用い、(2-ブロモエトキシ)-tert-ブチルジメチルシリル、4-ブロモ-2-ヨード-1H-インドール-7-カルボキサミドを用いてAを用い、3-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン[WO2011159857]を用いてAを用い製造)</p>		M. 1. 2	1. 70(a)	505	A
--	--	---------	----------	-----	---

10

20

30

【 0 7 9 3 】

一般手順 N : スルホンアミドの加水分解

有機溶媒 (1 , 4 - ジオキサン、MeOH または THF / MeOH など、好ましくは 1 , 4 - ジオキサン) 中のスルホンアミド、例えば、スルホニル保護インドール (好ましくは 1 当量) の入ったフラスコに、塩基 (K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 Na_2CO_3 水溶液 または $NaOH$ 水溶液 など、1 から 30 当量 ; 好ましくは Cs_2CO_3 の場合に 1 から 5 当量) を加える。混合物を約 25 から 100 (好ましくは約 60) で約 1 から 72 時間 (好ましくは約 1 から 18 時間) 攪拌する。TLC、LC/MS または HPLC によるモニタリングで反応が進行・完結しない場合は、追加の塩基 (K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 Na_2CO_3 水溶液 または $NaOH$ 水溶液 など、好ましくは Cs_2CO_3 の場合に 1 から 5 当量) および / または共溶媒 (EtOH など) を加える。約 25 から 100 (好ましくは約 60) で約 0.25 から 3 時間 (好ましくは約 1 から 2 時間) 反応を続ける。別の塩基不安定基 (例えば、エステルまたはシアノ基) が存在する場合はいずれも、その

40

50

基を加水分解しても良い。下記の方法の一つを用いて反応の後処理を行う。方法1．有機溶媒を減圧下に除去しても良く、その水溶液を好適な水系酸（HCl水溶液など）を加えることで中和する。好適な有機溶媒（EtOAcまたはDCMなど）および水を加え、層を分離し、有機溶液を無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固させて、標的化合物を得る。方法2．有機溶媒を減圧下に除去しても良く、好適な有機溶媒（EtOAcまたはDCMなど）および水を加え、層を分離し、有機溶液を無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固させて、標的化合物を得る。方法3．反応混合物を減圧下に濃縮し、後述の方法のいずれかによって直接精製する。

【0794】

一般手順Nの説明：

製造番号N. 1：：(R)-4-(3-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ピペリジン-1-イル)-1H-インドール-7-カルボニトリル。

【0795】

【化227】



【0796】

(R)-4-(3-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ピペリジン-1-イル)-1-トシル-1H-インドール-7-カルボニトリル(0.12g、0.229mmol、4-フルオロ-1-トシル-1H-インドール-7-カルボニトリル(製造番号27、段階A)および(R)-3-(ピペリジン-3-イル)キナゾリン-4(3H)-オン(製造番号31)からBを用いて製造)のTHF(2mL)およびMeOH(1mL)中混合物に炭酸セシウム(0.128mL、1.60mmol)を加え、室温で約18時間攪拌した。反応液を水(60mL)で希釈し、さらに20分間攪拌した。混合物をDCMで抽出し、Biotage相分離装置を通過させることで脱水して残留水分を除去し、溶媒留去して乾固させて、(R)-4-(3-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ピペリジン-1-イル)-1H-インドール-7-カルボニトリルを得た(0.044g、52%)。LC/MS(表1、方法g)R_t = 1.50分；MS m/z：370(M+H)⁺。

【0797】

一般手順O：ニトリルの1級アミドへの加水分解

有機溶媒(MeOH、EtOH、DMSO、DMSO/MeOH、またはDMSO/EtOHなど、好ましくはDMSO/EtOH)中のニトリル(nitrile)(好ましくは1当量)の入ったフラスコに、塩基(KOH、KOH水溶液またはNaOH水溶液など、1から30当量、好ましくはKOHの場合3から5当量、好ましくはNaOH水溶液の場合10から15当量)を加える。混合物をほぼ室温で約1から30分間(好ましくは約1から10分間)攪拌し、次に混合物に30% H₂O₂(5から30当量、好ましくは9から27当量)をゆっくり加え、反応混合物を室温で約10から30分間攪拌する。TLC、LC/MSまたはHPLCによるモニタリングで反応が進行・完了しない場合、その反応を室温で約0.25から1時間(好ましくは約0.25から0.5時間)続ける。次の方法の一つを用いて反応の後処理を行う。方法1．その混合物を飽和NH₄Clおよび水で希釈し、ほぼ室温で約1から30分間攪拌する。得られた懸濁液を濾過によって回収し、好適な溶媒(MeOH、EtOH、または水など)で洗浄し、フィルターケーキを真

10

20

30

40

50

空乾燥して、標的化合物を得る。方法2．適宜に有機溶媒を減圧下に除去し、好適な有機溶媒（EtOAcまたはDCMなど）および水を加え、層を分離し、有機溶液を無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固して、標的化合物を得る。方法3．反応混合物を減圧下に濃縮し、後述の方法のいずれかによって精製する。

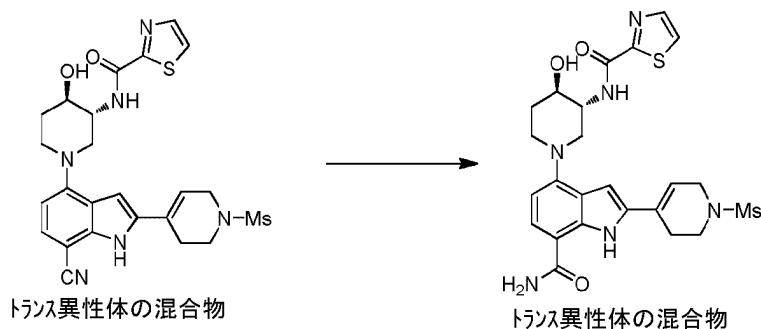
【0798】

一般手順Oの説明：

実施例番号O．1：N-（トランス-1-（7-カルバモイル-2-（1-（メチルスルホニル）-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル）-1H-インドール-4-イル）-4-ヒドロキシピペリジン-3-イル）チアゾール-2-カルボキサミド

【0799】

【化228】



10

20

【0800】

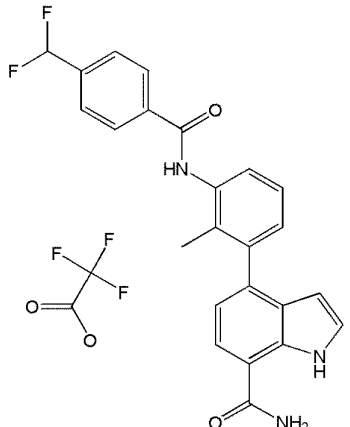
N-（トランス-1-（7-シアノ-2-（1-（メチルスルホニル）-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル）-1H-インドール-4-イル）-4-ヒドロキシピペリジン-3-イル）チアゾール-2-カルボキサミド（36mg、0.068mmol、B製造番号27および製造番号23を用い、Cs₂CO₃を用いてNを用いて製造）のDMSO（0.8mL）中溶液を攪拌しながら、それにEtOH（4.8mL）およびKOH（12.81mg、0.228mmol）を加えた。混合物を室温で約10分攪拌し、混合物に30% H₂O₂（0.070mg、0.615μmol）をゆっくり加え、反応混合物を室温で約15分間攪拌した。次に、混合物に水（6mL）を加え、溶液をEtOAcで抽出した（20mLで3回）。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、それをフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、N-（トランス-1-（7-カルバモイル-2-（1-（メチルスルホニル）-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル）-1H-インドール-4-イル）-4-ヒドロキシピペリジン-3-イル）チアゾール-2-カルボキサミドを得た（15mg、40%）。LC/MS（表1、方法d）R_t = 2.52分；MS m/z：545（M+H）⁺。（Btk IC₅₀ = A）。

【0801】

30

【表 4 7】

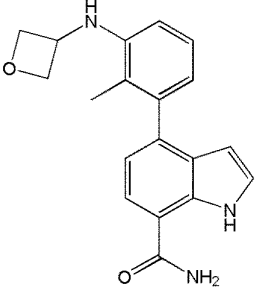
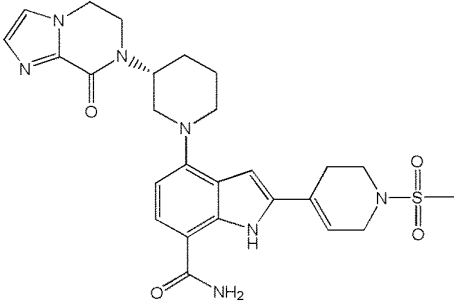
表O. 1 : 一般手順Oを用いて製造した実施例

ニトリル	生成物	実施例 番号	R _f 分 (表 1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
N-(3-(7-シアノ-1H-イン ドール-4-イル)-2-メチ ルフェニル)-4-(ジフル オロメチル)ベンズアミ ド(4-ブromo-1H-インド ール-7-カルボニトリル および2-メチル -3-(4,4,5,5-テトラメチ ル-1,3,2-ジオキサボロ ラン-2-イル)アニリン [Combi-Blocks]からAを 用い、Cs ₂ CO ₃ を用いてNを 用い製造)		0.1.1	1.69(f)	420	B

10

20

30

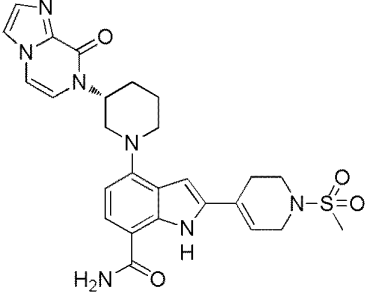
ニトリル	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表 1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(2-メチル-3-(オキセ タン-3-イルアミノ)フェ ニル)-1H-インドール-7- カルボニトリル(4-プロ モ-1H-インドール-7-カ ルボニトリルおよび2-メ チル-3-(4,4,5,5-テトラ メチル-1,3,2-ジオキサ ボロラン-2-イル)アニリ ン[CombiBlocks]からA を用い、オキセタン-3-オ ンからHを用い、Cs ₂ CO ₃ を用いてNを用い製造)		0.1.2	1.72(f)	322	C
(R)-2-(1-(メチルスルホ ニル)-1,2,3,6-テトラヒ ドロピリジン-4-イ ル)-4-(3-(8-オキシ -5,6-ジヒドロイミダゾ		0.1.3*	0.99(f)	538	A

10

20

30

40

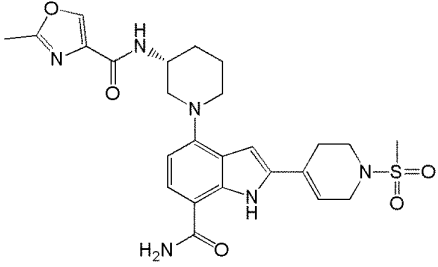
ニトリル	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表 1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
[1, 2-a]ピラジン-7(8H)- イル)ピペリジン-1-イ ル)-1H-インドール-7-カ ルボニトリル(製造番号 27および製造番号13から Bを用い、Cs ₂ CO ₃ を用いて Nを用い製造)					
(R)-2-(1-(メチルスルホ ニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒ ドロピリジン-4-イ ル)-4-(3-(8-オキソイミ ダゾ[1, 2-a]ピラジン -7(8H)-イル)ピペリジン -1-イル)-1H-インドール -7-カルボニトリル(製造 番号 27 および 製造番号 12 から B を用い、 Cs ₂ CO ₃		0.1.4*	1.18(f)	536	A

10

20

30

40

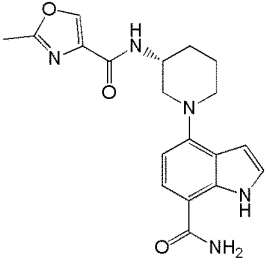
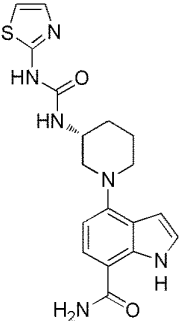
ニトリル	生成物	実施例 番号	R _f 分 (表 1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
を用いてNを用い製造)					
<p>(R)-N-(1-(7-シアノ -2-(1-(メチルスルホニ ル)-1, 2, 3, 6-テトラヒド ロピリジン-4-イル)-1H- インドール-4-イル)ピペ リジン-3-イル)-2-メチ ルオキサゾール-4-カル ボキサミド(製造番号 27 および(R)-tert-ブチル ピペリジン-3-イルカー バメートからBを用い、 HCl を用いてGを用い、2- メチルオキサゾール-4- カルボン酸を用いてDを 用い、Cs₂CO₃を用いてNを 用い製造)</p>		0.1.5*	1.43(f)	527	A

10

20

30

40

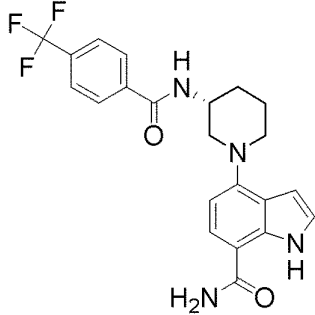
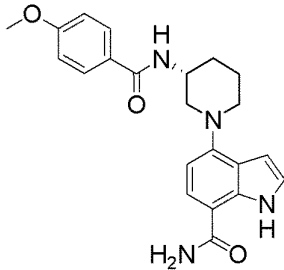
ニトリル	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
(R)-N-(1-(7-シアノ-1H-インドール-4-イル)ピペリジン-3-イル)-2-メチルオキサゾール-4-カルボキサミド(製造番号 V.1)、Cs ₂ CO ₃ を用いてN		0.1.6*	1.08(g)	368	
(R)-1-(1-(7-シアノ-1H-インドール-4-イル)ピペリジン-3-イル)-3-(チアゾール-2-イル)尿素(チアゾール-2-イルカルバミン酸および製造番号 B.1を用いてVを用い、Cs ₂ CO ₃ を用いてNを用い製造)		0.1.7*	0.72(g)	385	C

10

20

30

40

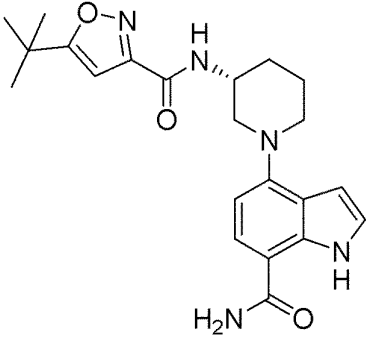
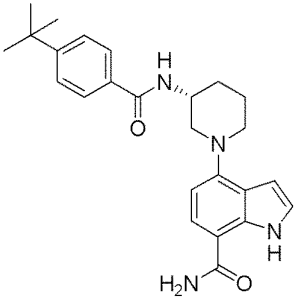
ニトリル	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
<p>(R)-N-(1-(7-シアノ-1H-インドール-4-イル)ピペリジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(4-(トリフルオロメチル)安息香酸および製造番号B.1を用いてVを用い、Cs₂CO₃を用いてNを用い製造)</p>		0.1.8*	1.62(g)	431	C
<p>(R)-N-(1-(7-シアノ-1H-インドール-4-イル)ピペリジン-3-イル)-4-メトキシベンズアミド(4-メトキシ安息香酸および製造番号B.1を用いてVを用い、Cs₂CO₃を用いてNを用い製造)</p>		0.1.9*	1.30(g)	393	C

10

20

30

40

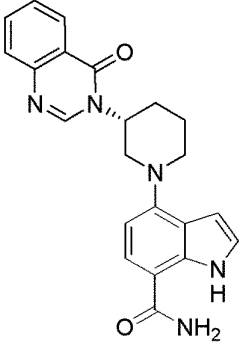
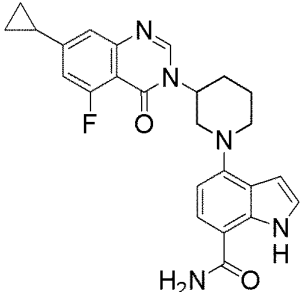
ニトリル	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表 1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
<p>(R)-5-tert-ブチル -N-(1-(7-シアノ-1H-イン ドール-4-イル)ピペリ ジン-3-イル)イソキサ ゾール-3-カルボキサミ ド(5-tert-ブチルイソオ キサゾール-3-カルボン 酸および製造番号 B.1 を 用いてVを用い、Cs₂CO₃ を用いてNを用い製造)</p>		0.1.10*	1.70(g)	410	C
<p>(R)-4-(3-アミノピペリ ジン-1-イル)-1H-インド ール-7-カルボキサミド (4-tert-ブチル安息香酸 および製造番号 B.1 を用 いてVを用い、Cs₂CO₃を用 いてNを用い製造)</p>		0.1.11*	1.55(g)	419	C

10

20

30

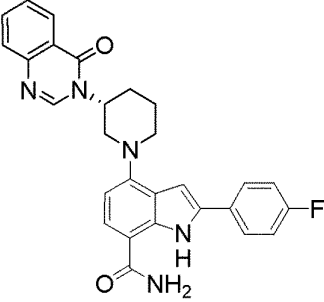
40

ニトリル	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
(R)-4-(3-(4-オキソキナ ゾリン-3(4H)-イル)ピペ リジン-1-イル)-1H-イン ドール-7-カルボニトリ ル(製造番号N.1)		0.1.12*	1.28(g)	388	C
4-(3-(7-シクロプロピル -5-フルオロ-4-オキソキ ナゾリン-3(4H)-イル)ピ ペリジン-1-イル)-1H-イ ンドール-7-カルボニト リル(製造番号27 段階A および製造番号33からB を用い、Cs ₂ CO ₃ を用いてN を用い製造)		0.1.13	1.63(g)	446	C

10

20

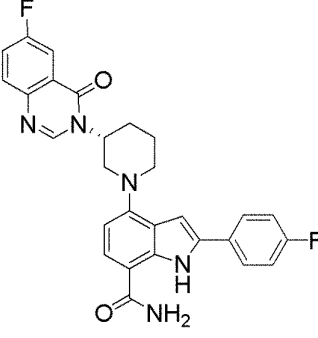
30

ニトリル	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
(R)-2-(4-フルオロフェ ニル)-4-(3-(4-オキソキ ナゾリン-3(4H)-イル)ピ ペリジン-1-イル)-1H-イ ンドール-7-カルボニト リル(製造番号27段階B および2-(4-フルオロフ エニル)-4,4,5,5-テトラ メチル-1,3,2-ジオキサ ポロランからAを用い、 製造番号31からBを用 い、Cs ₂ CO ₃ を用いてNを用 い製造)		0.1.14*	1.69(g)	482	B

10

20

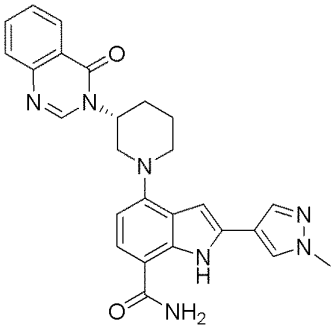
30

ニトリル	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
(R)-4-(3-(6-フルオロ -4-オキシキナゾリン -3(4H)-イル)ピペリジン -1-イル)-2-(4-フルオロ フェニル)-1H-インドー ル-7-カルボニトリル(製 造番号27 段階Bおよび 2-(4-フルオロフェニ ル)-4,4,5,5-テトラメチ ル-1,3,2-ジオキサボロ ランからAを用、製造番 号32からBを用い、Cs ₂ CO ₃ を用いてNを用い製造)		0.1.15*	1.75(g)	500	C

10

20

30

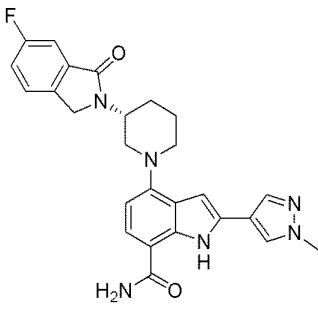
ニトリル	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表 1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
<p>(R)-2-(1-メチル-1H-ピ ラゾール-4-イ ル)-4-(3-(4-オキソキナ ゾリン-3(4H)-イル)ピペ リジン-1-イル)-1H-イン ドール-7-カルボニトリ ル(製造番号 27 段階Bお よび1-メチル -4-(4, 4, 5, 5-テトラメチ ル-1, 3, 2-ジオキサボロ ラン-2-イル)-1H-ピラゾ ールからAを用い、製造 番号 31 からBを用い、 Cs₂CO₃を用いてNを用い 製造)</p>		0. 1. 16*	1. 39 (g)	468	B

10

20

30

40

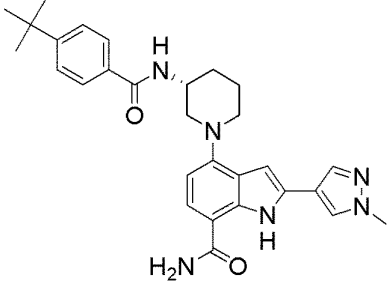
ニトリル	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表 1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
(R)-4-(3-(6-フルオロ -1-オキソイソインドリ ン-2-イル)ピペリジン -1-イル)-2-(1-メチル -1H-ピラゾール-4-イ ル)-1H-インドール-7-カ ルボニトリル(製造番号 27 段階 B および 1-メチル -4-(4, 4, 5, 5-テトラメチ ル-1, 3, 2-ジオキサポロ ラン-2-イル)-1H-ピラゾ ールから A を用い、製造 番号 30 から B を用い、 Cs ₂ CO ₃ を用いて N を用い 製造)		0.1. 18*	1.48(g)	473	C

10

20

30

40

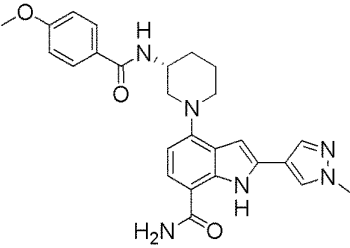
ニトリル	生成物	実施例 番号	R _f 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
<p>(R)-4-tert-ブチル -N-(1-(7-シアノ-2-(1- メチル-1H-ピラゾール -4-イル)-1H-インドール -4-イル)ピペリジン-3- イル)ベンズアミド(製造 番号 27 段階 B および 1- メチル-4-(4, 4, 5, 5-テト ラメチル-1, 3, 2-ジオキ サボロラン-2-イル)-1H- ピラゾールから A を用 い、 (R)-tert-ブチルピ ペリジン-3-イルカーバ メートから B を用い、 4-tert-ブチル安息香酸 を用いて V を用い、 Cs₂CO₃ を用いて N を用い製造)</p>		0. 1. 19*	1. 73 (g)	499	A

10

20

30

40

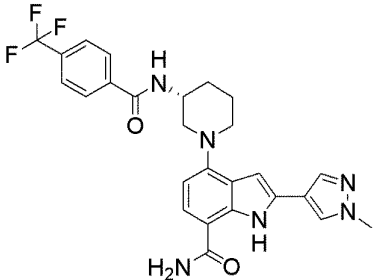
ニトリル	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
<p>(R)-N-(1-(7-シアノ -2-(1-メチル-1H-ピラゾ ール-4-イル)-1H-インド ール-4-イル)ピペリジン -3-イル)-4-メトキシベ ンズアミド(製造番号27 段階Bおよび1-メチル -4-(4,4,5,5-テトラメチ ル-1,3,2-ジオキサボロ ラン-2-イル)-1H-ピラゾ ールからAを用い、 (R)-tert-ブチルピペリ ジン-3-イルカーバメー トを用いてBを用い、4- メトキシ安息香酸を用い てVを用い、Cs₂CO₃を用い てNを用い製造)</p>		0.1.20*	1.32(g)	473	B

10

20

30

40

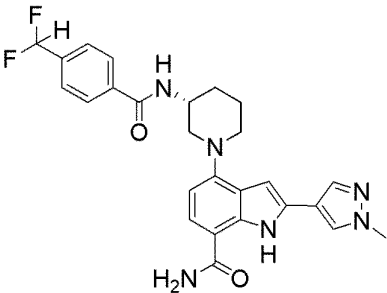
ニトリル	生成物	実施例 番号	R _f 分 (表 1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
<p>(R)-N-(1-(7-シアノ -2-(1-メチル-1H-ピラゾ ール-4-イル)-1H-インド ール-4-イル)ピペリジン -3-イル)-4-(トリフルオ ロメチル)ベンズアミド メトキシベンズアミド (製造番号 27 段階 B およ び 1-メチル-4-(4, 4, 5, 5- テトラメチル-1, 3, 2-ジ オキサボロラン-2-イ ル)-1H-ピラゾールから A を用い、(R)-tert-ブチ ルピペリジン-3-イルカ ーバメートを用いて B を 用い、4-(トリフルオロメ チル)安息香酸を用いて V を用い、Cs₂CO₃ を用いて</p>		0. 1. 21*	1. 65 (g)	511	B

10

20

30

40

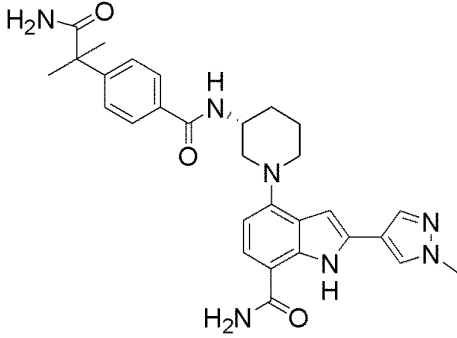
ニトリル	生成物	実施例 番号	R _f 分 (表 1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Nを用い製造)					
<p>(R)-N-(1-(7-シアノ -2-(1-メチル-1H-ピラゾ ール-4-イル)-1H-インド ール-4-イル)ピペリジン -3-イル)-4-(ジフルオロ メチル)ベンズアミド(製 造番号 27 段階 B および 1- メチル-4-(4, 4, 5, 5-テト ラメチル-1, 3, 2-ジオキ サボロラン-2-イル)-1H- ピラゾールから A を用 い、(R)-tert-ブチルピ ペリジン-3-イルカーバ メートを用いて B を用 い、4-(ジフルオロメチ ル)安息香酸を用いて V を用い、Cs₂CO₃ を用いて N</p>		0. 1. 22*	1. 51 (g)	493	B

10

20

30

40

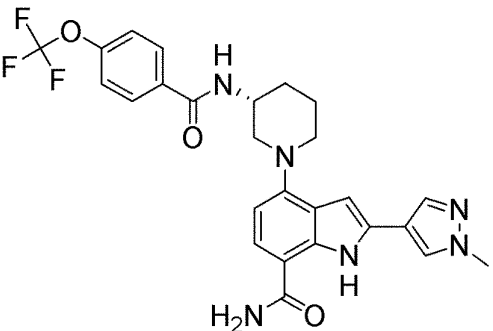
ニトリル	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
を用い製造)					
<p>(R)-N-(1-(7-シアノ -2-(1-メチル-1H-ピラゾ -ル-4-イル)-1H-インド -ル-4-イル)ピペリジン -3-イル)-4-(2-シアノプロ パン-2-イル)ベンズア ミド(製造番号 27 段階 B および 1-メチル -4-(4, 4, 5, 5-テトラメチ ル-1, 3, 2-ジオキサボロ ラン-2-イル)-1H-ピラゾ -ルから A を用い、 (R)-tert-ブチルピペリ ジン-3-イルカーバメー トを用いて B を用い、 4-(1-アミノ-2-メチル -1-オキソプロパン-2-イ</p>		0.1. 23*	1. 28 (g)	528	B

10

20

30

40

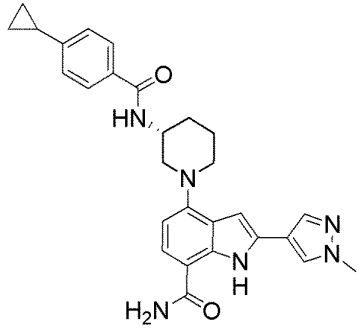
ニトリル	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
ル)安息香酸を用いてV を用い、Cs ₂ CO ₃ を用いてN を用い製造)					
<p>(R)-N-(1-(7-シアノ -2-(1-メチル-1H-ピラゾ ール-4-イル)-1H-インド ール-4-イル)ピペリジン -3-イル)-4-(トリフルオ ロメトキシ)ベンズアミ ド</p> <p>(製造番号 27 段階 B およ び 1-メチル-4-(4,4,5,5- テトラメチル-1,3,2-ジ オキサボロラン-2-イ ル)-1H-ピラゾールから Aを用い、(R)-tert-ブ チルピペリジン-3-イル</p>		0.1. 24*	1.68 (g)	527	B

10

20

30

40

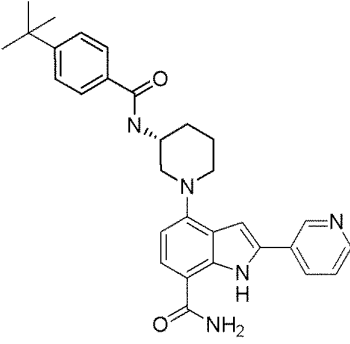
ニトリル	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
カーバメートを用いてB を用い、4-(トリフルオロ メトキシ)安息香酸を用 いてVを用い、Cs ₂ CO ₃ を用 いてNを用い製造)					
(R)-N-(1-(7-シアノ -2-(1-メチル-1H-ピラゾ ール-4-イル)-1H-インド ール-4-イル)ピペリジン -3-イル)-4-シクロプロ ピルベンズアミド(製造 番号 27 段階B および1- メチル-4-(4,4,5,5-テト ラメチル-1,3,2-ジオキ サボロラン-2-イル)-1H- ピラゾールからAを用 い、(R)-tert-ブチルピ ペリジン-3-イルカーバ		0.1.25*	1.40(g)	483	A

10

20

30

40

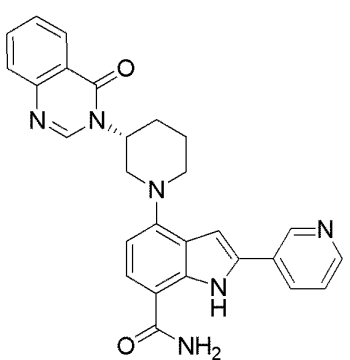
ニトリル	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
メートを用いてBを用 い、4-シクロプロピル安 息香酸を用いてVを用 い、Cs ₂ CO ₃ を用いてNを用 い製造					
(R)-4-tert-ブチル -N-(1-(7-シアノ-2-(ピ リジン-3-イル)-1H-イン ドール-4-イル)ピペリジ ン-3-イル)ベンズアミド (製造番号 27 段階B およ びピリジン-3-イルポロ ン酸からAを用い、 (R)-tert-ブチルピペリ ジン-3-イルカーバメー トを用いてBを用い、 4-tert-ブチル安息香酸 を用いてVを用い、Cs ₂ CO ₃		0.1.26	1.56(g)	496	A

10

20

30

40

ニトリル	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
を用いてNを用い製造					
(R)-4-(3-(4-オキシキノ ゴリン-3(4H)-イル)ピペ リジン-1-イル)-2-(ピリ ジン-3-イル)-1H-インド ール-7-カルボニトリル (Cs ₂ CO ₃ とともに製造番号 27 段階Bおよびピリジン -3-イルボロン酸からA を用い、製造番号31 から Bを用い、Cs ₂ CO ₃ を用いて Nを用い製造)		0.1.27*	1.22	465	B

10

20

30

【0802】

一般手順P：アリールハライドまたはヘテロアリールハライドからのボロネートの形成ハライド、例えばプロモインドール（好ましくは1当量）、4,4,4,4,5,5,5-オクタメチル-2,2-ビス(1,3,2-ジオキサボロラン)（1から3当量、好ましくは1.2当量）、酢酸カリウム（2から5当量、好ましくは3当量）の溶媒（THFまたは1,4-ジオキサンなど；好ましくは1,4-ジオキサン）中混合物に、パラジウム触媒（例えばPd₂daba₃もしくは(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)のDCMとの錯体；好ましくは1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)のDCMとの錯体、0.01から0.20当量、好ましくは0.1当量)を加える。混合物を約40から120（好ましくは約80）で約1から24時間（好ましくは約16時間）加熱する。混合物を放冷して室温とし、次の方法のうちの一つを用いて後処理する。方法1．混合物を有機溶媒（DCMまたはEtOAcなど）で希釈しても良く、有機溶液を水および/またはブラインで洗浄しても良く、無水MgSO₄またはNa₂SO₄で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、所望の化合物を得る。方法2．混合物を減圧下に濃縮し、適宜に上記の精製方法のうち1以上を用いて精製して、所望の化合物を得る。方法

40

50

3. 触媒を濾過によって除去し、濾液を減圧下に濃縮する。

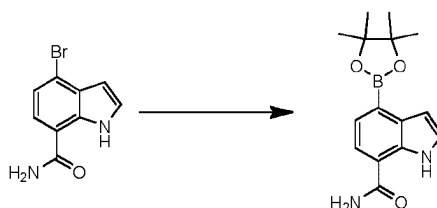
【0803】

一般手順Pの説明

製造番号P.1: 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0804】

【化229】



10

【0805】

4-ブromo-1H-インドール-7-カルボキサミド(5g、20.9mmol、製造番号2)、4,4,4,4,5,5,5,5-オクタメチル-2,2-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(6.37g、25.1mmol)、酢酸カリウム(6.16g、62.7mmol)およびPd(dppf)Cl₂-DCM(0.85g、1.05mmol)の1,4-ジオキサン(2mL)中混合物をN₂下に約80℃で終夜加熱した。溶媒を減圧下に除去して残留物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミドを得た(3g、50%)。¹H NMR(CDCl₃) 10.30(br, 1H)、7.64-7.62(d, J=8Hz, 1H)、7.40-7.38(m, 2H)、7.08-7.07(m, 1H)、1.42(s, 12H)。

20

【0806】

一般手順Q: アルコールのミツノブ反応

有機溶媒(THF、ベンゼン、トルエン、または1,4-ジオキサンなど、好ましくはトルエンまたは1,4-ジオキサン)中のアルコール(好ましくは1当量)に、好適に酸性の反応物(カルボン酸、フェノール化合物またはヘテロアリアルアルコールなど、1から3当量、好ましくは1当量)を加え、次にトリ-n-ブチルホスフィン、トリフェニルホスフィンまたはポリマー結合トリフェニルホスフィン(好ましくはトリフェニルホスフィン、1から3当量、好ましくは1.2当量)を加え、TMAD、1,1-(アゾジカルボニル)ジピペリジン、DIADまたはDEAD(好ましくはDEAD、1から3当量、好ましくは1.2当量)を約0℃から120℃(好ましくは0℃から25℃)で滴下する。反応混合物を、約25℃から120℃で約5から48時間(好ましくは約16時間)攪拌する。あるいは、約0.1から24時間後に、追加のホスフィン試薬(0.2から2当量)およびTMAD、1,1-(アゾジカルボニル)ジピペリジン、DIADまたはDEAD(0.2から1当量)を加えて、反応を促進して完了させる。方法1. ポリマー結合試薬を用いる場合、反応混合物を濾過し、DCM、EtOAcおよびMeOHなどの溶媒の混合物で洗浄する(好ましくはDCMと次にMeOH)。濾液を減圧下に濃縮する。方法2. ポリマー結合試薬を用いない場合、反応混合物をDCMまたはEtOAcなどの有機溶媒で希釈しても良く、次に水、飽和NaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。あるいは、反応混合物を減圧下に直接濃縮する。

30

40

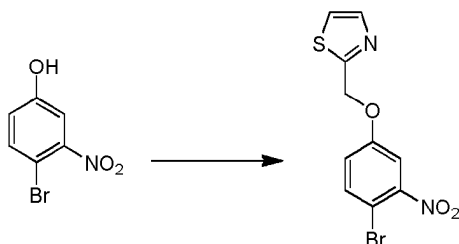
【0807】

一般手順Qの説明

製造番号Q.1: 2-((4-ブromo-3-ニトロフェノキシ)メチル)チアゾール

【0808】

【化230】



【0809】

4 - ブロモ - 3 - ニトロフェノール (2 g、9 . 17 mmol、製造番号 S . 1)、チアゾール - 2 - イルメタノール (1 . 01 g、9 . 17 mmol) およびトリフェニルホスフィン (2 . 9 g、11 . 01 mmol) の脱水トルエン (50 mL) 中溶液に、約 0 で N_2 下に DEAD (1 . 7 mL、11 . 01 mmol) を加えた。次に、混合物を overnight 加熱還流した。冷却して室温とした後、混合物を減圧下に濃縮して残留物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、2 - ((4 - ブロモ - 3 - ニトロフェノキシ) メチル) チアゾールを得た (2 g、69%)。 1H NMR ($CDCl_3$) 7 . 83 (d、 $J = 3 . 1$ Hz、1 H)、7 . 63 (d、 $J = 8 . 8$ Hz、1 H)、7 . 53 (d、 $J = 3 . 1$ Hz、1 H)、7 . 42 (d、 $J = 3 . 1$ Hz、1 H)、7 . 12 (dd、 $J = 3 . 1、8 . 8$ Hz、1 H)、5 . 43 (s、2 H)。

10

【0810】

一般手順 R : Fe を用いるニトロ基のアミンへの還元

ニトロ含有化合物の溶媒 (MeOH、EtOH、MeOH / 水または EtOH / 水など、好ましくは EtOH / 水) 中混合物に、Fe (3 から 5 当量、好ましくは 5 当量) および NH_4Cl (3 から 5 当量、好ましくは 5 当量) を加える。混合物を、約 40 から 100 (好ましくは約 80) で約 2 から 24 時間 (好ましくは約 16 時間) 加熱する。混合物を放冷して室温とし、次の方法のいずれかを用いて後処理する。方法 1 . 混合物を有機溶媒 (DCM または EtOAc など) で希釈しても良く、有機溶液を水および / またはブラインで洗浄しても良く、無水 $MgSO_4$ または Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、所望の化合物を得る。方法 2 . その混合物を減圧下に濃縮し、適宜に、上記の精製方法の 1 以上を用いて精製して、所望の化合物を得る。方法 3 . 触媒を濾過によって除去し、濾液を減圧下に濃縮する。この一般手順によって製造した中間体および最終化合物は、上記の精製方法の 1 以上を用いて精製しても良い。

20

30

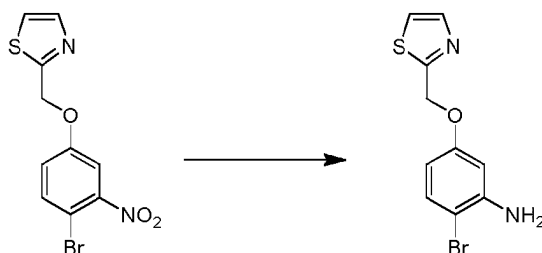
【0811】

一般手順 R の説明

製造番号 R . 1 : 2 - ブロモ - 5 - (チアゾール - 2 - イルメトキシ) アニリン

【0812】

【化231】



40

【0813】

2 - ((4 - ブロモ - 3 - ニトロフェノキシ) メチル) チアゾール (1 g、3 . 2 mmol) の EtOH (40 mL) および水 (20 mL) 中溶液に、鉄 (0 . 88 g、15 . 8 mmol) および NH_4Cl (0 . 85 g、15 . 8 mmol) を加えた。混合物を overnight 加熱還流した。冷却して室温とした後、混合物を減圧下に濃縮して残留物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、2 - ((4 - ブロモ - 3 - アミノフェノキシ) メチル) チアゾールを得た (0 . 8 g、80%)。

50

夜加熱還流した。混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮して残留物を得て、水を加えることでそれを希釈し、EtOAcによって抽出した。有機層を減圧下に濃縮して、2-ブロモ-5-(チアゾール-2-イルメトキシ)アニリンを得た(0.7g、77%)。LC/MS(表1、方法1) $R_t = 1.46$ 分; MS m/z 285 (M+H)⁺。

【0814】

一般手順S: アリールメチルエーテルの脱メチル化

メトキシ化合物の溶媒(DCM、DCE、THF、ベンゼン、トルエン、または1,4-ジオキサンなど、好ましくはDCM)中混合物に、 BBr_3 (2から24当量、好ましくは2.5当量)をゆっくり加える。混合物を、約30から110(好ましくは約45)で約2から24時間(好ましくは約4から24時間)加熱する。混合物を放冷して0から10(好ましくは約0)とし、水で希釈する。その混合物を有機溶媒(DCMまたはEtOAcなど)で希釈しても良く、有機溶液を水および/または飽和 $NaHCO_3$ および/またはブラインで洗浄しても良く、無水 $MgSO_4$ または Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、所望の化合物を得る。

10

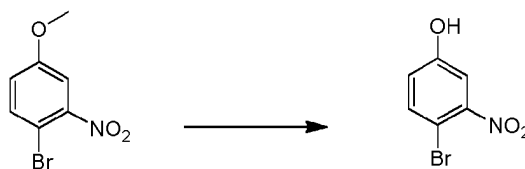
【0815】

一般手順Sの説明

製造番号S.1: 4-ブロモ-3-ニトロフェノール

【0816】

【化232】



20

【0817】

1-ブロモ-4-メトキシ-2-ニトロベンゼン(20g、82mmol)のDCM(800mL)中溶液に、DCM(120mL)中の BBr_3 (19mL、207mmol)を滴下した。得られた混合物を終夜加熱還流した。混合物を氷水で冷却し、水を加えることで希釈する。次に、混合物を飽和 $NaHCO_3$ およびブラインで洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で脱水し、減圧下に濃縮して残留物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-ブロモ-3-ニトロフェノール(6g、31%)を固体として得た。¹H NMR(CDCl₃): 7.57(d、J=8.8Hz、1H)、7.35(d、J=2.6Hz、1H)、6.94(dd、J=2.9、8.6Hz、1H)、5.90(br、1H)。

30

【0818】

一般手順T: アリールハライドまたはヘテロアリールハライドのアミンとのブッフバルト反応

アリールハライドまたはヘテロアリールハライド(1.0当量)、アミン(1から2.2当量、好ましくは1から1.2当量)、パラジウム触媒(Pd_2dba_3 または $Pd(OAc)_2$ など、好ましくは Pd_2dba_3 ; 0.01から1.0当量、好ましくは0.04から0.1当量)、配位子(X-phos、Xanthphosまたはtert-ブチル-X-phosなど、好ましくはtert-ブチル-X-phosまたはX-Phos、0.01から2.0当量、好ましくは0.04から0.1当量)および塩基(K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 K_3PO_4 、 $NaOt-Bu$ 、 $KOt-Bu$ 、 $KOAc$ 、 KOH など、好ましくは K_2CO_3 ; 1から5当量、好ましくは1から3当量)の混合物を、溶媒(1,4-ジオキサン、t-BuOHなど、好ましくはt-BuOH)に加える。混合物を不活性雰囲気(窒素またはアルゴンなど、好ましくは窒素)下に脱気し、従来の加熱によって約80から100(好ましくは約85から95)で約2から24時間(好ましくは約18時間)、または約100から150で加熱を行うマイクロ波

40

50

加熱によって約30分から2時間加熱する。混合物を冷却して室温とする。混合物を媒体（シリカゲルまたはセライト（R）など）によって濾過しても良く、その媒体を適切な溶媒（EtOAc、1,4-ジオキサン、THF、MeCN、DCM、Et₂O、MeOH、EtOH、DMSO、1:1 MeOH/DMSOまたは2:1 MeOH/DMSOなど、好ましくはMeOH/DMSO）で洗い、次に濾液を減圧下または温室素気流下に濃縮して、残留物を得ても良い。

【0819】

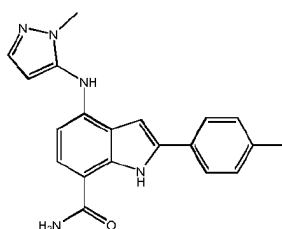
一般手順Tの説明

製造番号T.1: 4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イルアミノ)-2-p-トリル-1H-インドール-7-カルボキサミド

10

【0820】

【化233】



【0821】

密閉マイクロ波管中、4-ヨード-2-(p-トリル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(99 mg、0.26 mmol、1-(p-トリル)エタノンを用いてFを用い製造)、1-メチル-1H-ピラゾール-5-イルアミン(27 mg、0.26 mmol、Maybridge-Int)、X-Phos(7.53 mg、0.016 mmol)、K₂CO₃(44 mg、0.316 mmol)およびPd₂dba₃(14 mg、0.016 mmol)をt-BuOH(1.32 mL)中で合わせた。管を脱気し、N₂でパージし、約85 °Cで18時間加熱した。反応液を冷却して室温とし、セライト(R)で濾過した。濾液をDCMで2回抽出した。合わせた有機層を濃縮した。残留生成物を順相カラム(18 mg、20%)で精製した。LC/MS(表1、方法f)R_t = 1.48分; MS m/z 346 (M+H)⁺。(Btk IC₅₀ = B)。

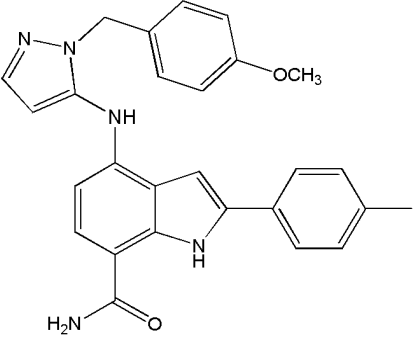
20

30

【0822】

【表 48】

表 T. 1 : 一般手順 T を用いて 4-ヨード-2-(p-トリル)-1H-インドール-7-カルボキサミドから製造された実施例 (1-(p-トリル)エタノンを用いて F を用い製造)

アミン	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表 1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
1-(4-メトキシベンジ ル)-1H-ピラゾール-5- アミン		T. 1.1	1.77 (f)	452	B

10

20

【0823】

一般手順 U : アリールハライドまたはヘテロアリールハライドの有機亜鉛とのネギシ交差カップリング反応

アリールハライドまたはヘテロアリールハライド (好ましくは 1.0 当量)、有機溶媒または溶媒混合物 (THF、Et₂O または 1,4-ジオキサンなど、好ましくは THF)、有機亜鉛化合物 (0.67 から 1.5 当量、好ましくは 0.9 から 1.2 当量)、パラジウム触媒 (Pd(PPh₃)₄ など、0.01 から 1.0 当量、好ましくは 0.025 から 0.10 当量) の混合物を、ほぼ室温から 90 (好ましくは約 85) で約 1 から 24 時間 (好ましくは約 18 時間) 攪拌する。混合物を冷却して室温とする。混合物を媒体 (シリカゲルまたはセライト (R) など) によって濾過しても良く、その媒体を適切な溶媒 (EtOAc、1,4-ジオキサン、THF、MeCN、DCM、Et₂O、MeOH、EtOH など) で洗い、次に適宜に減圧下に濃縮して残留物を得る。残留物または溶液を、水と有機溶媒 (EtOAc、Et₂O または DCM など) との間で分配しても良い。有機層を単離し、順序は特定されないが、水および / または酸 (HCl、AcOH または NH₄Cl など) を含む水溶液および / または塩基 (NaHCO₃、Na₂CO₃、NaOH、KOH または NH₄OH など) を含む水溶液および / または無機塩 (NaCl、Na₂SO₃ または Na₂S₂O₃ など) を含む水溶液で洗浄しても良い。有機溶液は次に、乾燥剤 (無水 MgSO₄ または Na₂SO₄ など) で脱水しても良く、濾過し、減圧下に濃縮して標的化合物を得る。

30

40

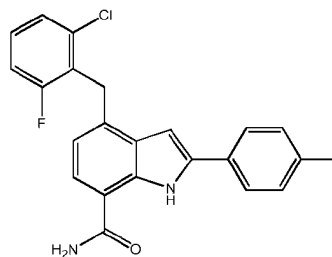
【0824】

一般手順 U の説明

製造番号 U. 1 : 4-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-2-p-トリル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0825】

【化 2 3 4】



【0826】

4 - ヨード - 2 - (p - トリル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド (97 mg、0.258 mmol、1 - (p - トリル) エタノンから F を用いて製造)、(2 - クロロ - 6 - フルオロベンジル) 亜鉛 (II) プロマイド (0.77 mL、0.387 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (15 mg、0.013 mmol) を、密閉マイクロ波管中 THF (0.82 mL) に溶かし、85 で約 18 時間加熱した。反応液を冷却して室温とし、セライト (R) で濾過した。濾液を濃縮して残留物を得た。残留物を EtOAc / ヘキサンで溶離を行う順相カラムで精製して、4 - (2 - クロロ - 6 - フルオロベンジル) - 2 - p - トリル - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミドを得た (30 mg、30%)。LC / MS (表 1、方法 f) $R_t = 2.09$ 分 ; MS $m/z 393 (M+H)^+$ 。

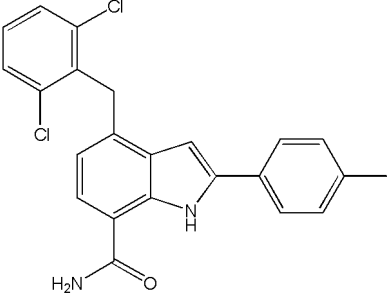
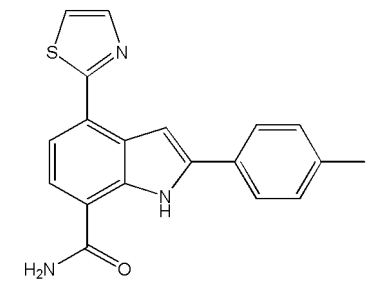
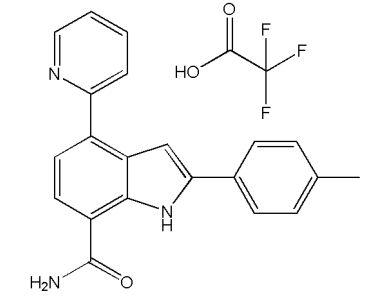
10

20

【0827】

【表 49】

表U. 1 : 一般手順Uを用いて4-ヨード-2-(p-トリル)-1H-インドール-7-カルボキサミドから製造された実施例(1-(p-トリル)エタノンを用いてFを用い製造)

有機亜鉛	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表1、方 法)	m/z ESI+(M+ H) ⁺	Btk IC ₅₀
(2,6-ジクロロベンジル)亜鉛 (II)ブロマイド		U.1.1	2.13(f)	409	C
2-チアゾリル亜鉛 ブロマイド		U.1.2	1.76(f)	334	A
2-ピリジル亜鉛ブロマイド		U.1.3	1.34(g)	328	B

【0828】

一般手順V : Boc保護アミンおよびカルボン酸からのアミドの生成

N-Bocアミン(1当量)の有機溶媒(DCM、DCE、1,4-ジオキサンまたはMeOHなど、好ましくはDCMまたは1,4-ジオキサン)中溶液に、酸(TFAまたはHClなど、好ましくはTFA; 2から100当量、好ましくは25から50当量)を加える。混合物を約0から100(好ましくは約20から60)で約0.5から24時間(好ましくは約0.5から6時間)撹拌する。適宜に、追加の酸(2から35当量、好ましくは20から25当量)を加えても良く、混合物を約0から100(好ましくは約20から60)で約1から24時間(好ましくは約1から6時間)撹拌する。混合物中に固体が存在する場合、混合物を濾過しても良く、固体を1,4-ジオキサンまた

10

20

30

40

50

はEt₂Oなどの有機溶媒で洗浄する。次に、得られた固体を真空乾燥しても良い。あるいは、反応混合物(mixture)を減圧下に濃縮する。フラスコ中の残留物に、順序は特定されないが、カルボン酸またはカルボン酸塩(1から5当量、好ましくは1.1から1.5当量)、有機溶媒(DCM、DCE、DMF、THF、または1,4-ジオキサンなど、好ましくはDCMまたはDMF)、ペプチドカップリング試薬(BOP-Cl、IBCF、HATU、DCI、PyBOP、またはEDC·HClなど、好ましくはHATU; 1から10当量、好ましくは1から2当量)、塩基(TEA、DIEA、ピリジンまたはDIEAなど、好ましくはDIEA; 1から20当量、好ましくは1から5当量)および適宜にHOBt(0から5当量、好ましくは0から1当量)を加える。次に、混合物を約10から60(好ましくは約25から50)で約15分から48時間(好ましくは約15分から24時間)撹拌する。適宜に、追加量の上記試薬を加えて、反応を促進して完了させることができる。適宜に、混合物を減圧下に濃縮して標的化合物を得る。混合物を媒体(シリカゲルまたはセライト(R)など)によって濾過しても良く、その媒体を適切な溶媒(EtOAc、1,4-ジオキサン、THF、MeCN、DCM、Et₂O、MeOH、EtOHなど)で洗い、適宜に減圧下に濃縮して残留物を得る。残留物または溶液を、水と有機溶媒(EtOAc、Et₂OまたはDCMなど)との間で分配しても良い。有機層を単離し、順序は特定されないが、水および/または酸(HCl、AcOHまたはNH₄Clなど)を含む水溶液および/または塩基(NaHCO₃、Na₂CO₃、NaOH、KOHまたはNH₄OHなど)を含む水溶液および/または無機塩(NaCl、Na₂SO₃またはNa₂S₂O₃など)を含む水溶液で洗浄しても良い。有機溶液は次に、乾燥剤(無水MgSO₄またはNa₂SO₄など)で脱水しても良く、濾過し、減圧下に濃縮して標的化合物を得る。

10

20

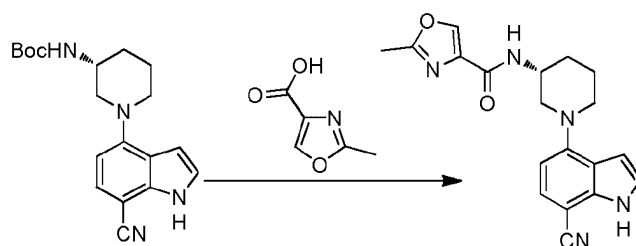
【0829】

一般手順Vの説明

製造番号V.1:(R)-N-(1-(7-シアノ-1H-インドール-4-イル)ピペリジン-3-イル)-2-メチルオキサゾール-4-カルボキサミド

【0830】

【化235】



30

【0831】

(R)-tert-ブチル1-(7-シアノ-1H-インドール-4-イル)ピペリジン-3-イルカーバメート(0.11g、0.333mmol、製造番号B.1)のDCM(1mL)中溶液にTFA(1mL)を加え、溶液を約25で約30分間撹拌した。混合物を溶媒留去して乾固させ、次にDMF(2mL)、TEA(0.139mL、0.999mmol)、HATU(190mg、0.499mmol)および2-メチルオキサゾール-4-カルボン酸(0.055g、0.433mmol)を加えた。混合物をほぼ室温で約18時間撹拌した。反応液を溶媒留去し、得られた残留物を30%から100%EtOAc/ヘキサンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、(R)-N-(1-(7-シアノ-1H-インドール-4-イル)ピペリジン-3-イル)-2-メチルオキサゾール-4-カルボキサミドを得た(0.092g、79%)。LC/MS(表1、方法g)R_t=1.35分;MS m/z:350(M+H)⁺。

40

【0832】

50

一般手順W：ビニルトリフレート¹のビニルボロン酸エステルまたはボロン酸への変換
 ボロン酸またはボロン酸エステル（1から2当量、好ましくは1.1当量）、パラジウム触媒（例えばPd(OAc)₂、Pd₂dba₃、Pd(PPh₃)₄、ビス(アセトナト)トリフェニルホスフィンパラジウム(II)、PdCl₂(dppf)、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)、またはPd(PPh₃)₂Cl₂；好ましくはPdCl₂(dppf)またはPd(PPh₃)₂Cl₂；0.01から0.20当量、好ましくは0.05から0.1当量)、塩基(KF、KOAc、Na₂CO₃、K₂CO₃またはCs₂CO₃など、好ましくはK₂CO₃またはKOAc)（1.1から16当量、好ましくは1.5から2当量)および適宜にホスフィン添加剤（好ましくはPPh₃；0.01から0.1当量、好ましくは0.06当量)の有機溶媒(ジオキサン、DMEまたはDCEなど、好ましくはジオキサン)中混合物に、ビニルトリフレート(1当量)を加える。混合物を不活性雰囲気下に約60から90(好ましくは70から80)で約1から20時間(好ましくは8から16時間)加熱する。適宜に、混合物を減圧下に濃縮して標的化合物を得る。あるいは、混合物を媒体(シリカゲルまたはセライト(R)など)によって濾過しても良く、その媒体を適切な溶媒(EtOAc、1,4-ジオキサン、THF、ACN、DCM、Et₂O、MeOH、またはEtOHなど)で洗い、そして適宜に減圧下に濃縮して残留物を得る。残留物または溶液を、水と有機溶媒(EtOAc、Et₂OまたはDCMなど)との間で分配しても良い。有機層を単離し、順序は特定されないが、水および/または酸(HCl、AcOHまたはNH₄Clなど)を含む水溶液および/または塩基(NaHCO₃、Na₂CO₃、NaOH、KOHまたはNH₄OHなど)を含む水溶液および/または無機塩(NaCl、Na₂SO₃またはNa₂S₂O₃など)を含む水溶液で洗浄しても良い。有機溶液は次に、乾燥剤(無水MgSO₄またはNa₂SO₄など)で脱水しても良く、濾過し、減圧下に濃縮して標的化合物を得る。

10

20

【0833】

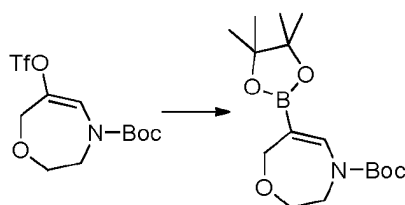
一般手順Wの説明

製造番号W.1：tert-ブチル6-(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-1,4-オキサゼピン-4(7H)-カルボキシレート

【0834】

30

【化236】



【0835】

100 mL 三頸丸底フラスコに、4,4,4,4,5,5,5,5-オクタメチル-2,2-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(1.10 g、4.34 mmol、製造番号AA.1)、PPh₃(0.062 g、0.24 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.138 g、0.197 mmol)およびK₂CO₃(0.818 g、5.92 mmol)を入れた。この混合物に、tert-ブチル6-(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-1,4-オキサゼピン-4(7H)-カルボキシレート(1.37 g、3.94 mmol)のジオキサン(30 mL)中溶液を加えた。混合物全体を約5分間脱気し、窒素でパージした。混合物を約75で約15時間加熱した。混合物をEtOAc(30 mL)および水(30 mL)で希釈した。有機層を分離し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。得られた混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(10%から40% EtOAc/ヘプタン)で精製して、tert-ブチル6-(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

40

50

, 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - オキサゼピン - 4 (7 H) - カルボキシレートを得た (0 . 5 7 g , 4 4 %) 。 LC / MS (表 1 , 方法 a s) $R_t = 2 . 6 5$ 分 ; MS $m/z : 2 2 6 (M + H - Boc) ^+$ 。

【 0 8 3 6 】

一般手順 X : 塩基性条件下でのエステルカルボン酸への加水分解および N - トシル保護されたヘテロアリアル環からのトシル基の除去

無希釈または有機溶媒 (1 , 4 - ジオキサン、MeOH または THF / MeOH、THF / 水 / MeOH など、好ましくは THF / 水 / MeOH) 中のエステル官能基およびトシル保護されたヘテロ芳香環を有する化合物 (1 当量) の入ったフラスコに、塩基または塩基の組み合わせ (水溶液または固体の Na_2CO_3 、KOH、 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 、NaOH または LiOH など、好ましくは LiOH または KOH ; 1 から 10 当量、好ましくは 5 から 10 当量) を加える。混合物を約 0 から 100 (好ましくは約 40 から 85) で約 1 から 4 8 時間 (好ましくは約 1 から 2 4 時間) 撹拌する。適宜に、追加の塩基を加え (水溶液または固体の Na_2CO_3 、KOH、 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 、NaOH または LiOH など、好ましくは LiOH または NaOH、1 から 10 当量、好ましくは 2 から 6 当量)、混合物を約 0 から 100 (好ましくは約 10 から 100) で約 1 から 4 8 時間 (好ましくは約 4 から 2 4 時間) 撹拌する。好適な水系酸 (水溶液の HCl、AcOH またはクエン酸など、好ましくはクエン酸) を加えることで、混合物を酸性とする。適宜に、混合物を減圧下に濃縮して標的化合物を得る。あるいは、混合物を媒体 (シリカゲルまたはセライト (R) など) によって濾過しても良く、その媒体を適切な溶媒 (EtOAc、1,4 - ジオキサン、THF、ACN、DCM、Et₂O、MeOH、または EtOH など) で洗い、適宜に減圧下に濃縮して残留物を得る。残留物または溶液を、水と有機溶媒 (EtOAc、Et₂O または DCM など) との間で分配しても良い。有機層を単離し、順序は特定されないが、水および / または酸 (HCl、AcOH または NH_4Cl など) を含む水溶液および / または塩基 ($NaHCO_3$ 、 Na_2CO_3 、NaOH、KOH または NH_4OH など) を含む水溶液および / または無機塩 (NaCl、 Na_2SO_3 または $Na_2S_2O_3$ など) を含む水溶液で洗浄しても良い。有機溶液は次に、乾燥剤 (無水 $MgSO_4$ または Na_2SO_4 など) で脱水しても良く、濾過し、減圧下に濃縮して標的化合物を得る。

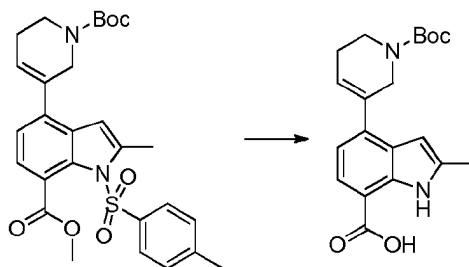
【 0 8 3 7 】

一般手順 X の説明

製造番号 X . 1 : 4 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 7 - カルボン酸

【 0 8 3 8 】

【 化 2 3 7 】



【 0 8 3 9 】

丸底フラスコに THF (1 2 mL)、水 (4 mL) および MeOH (4 mL) 中のメチル 4 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 1 - トシル - 1 H - インドール - 7 - カルボキシレート (1 . 6 7 g、2 . 3 0 mmol、製造番号 3 9) を入れる。LiOH (1 水和物、0 . 4 6 8 g、1 1 . 1 mmol) を加える。混合物を約 6 0 で撹拌する。約 7 時間後、追加の LiOH (1 水和物、0 . 2 3 4 g、5 . 5 7 mmol) を加え、混合物を約 6 0 で

約 24 時間攪拌した。混合物を 5% クエン酸 (200 mL) で希釈し、DCM (100 mL で 2 回) および 3 : 1、 CHCl_3 : イソプロパノール (100 mL) で抽出する。合わせた有機層を水 (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、4 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピロリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 1H - インドール - 7 - カルボン酸を得る (1.16 g、93%)。LC/MS (表 1、方法 a s) $R_t = 2.33$ 分; MS $m/z : 355$ (M - H)⁻。

【0840】

一般手順 Y : 1H - インドールまたは 1H - アザインドール環のヨウ素化による 2 - ヨード - 1H - インドールまたは 2 - ヨード - 1H - アザインドール環の取得

約 - 60 から - 78 (好ましくは約 - 70 から - 78) のインドールまたはアザインドール (1 当量) の有機溶媒 (THF または Et_2O など、好ましくは THF) 中溶液に、塩基 (BuLi または LDA など、好ましくは LDA ; 1 から 2 当量、好ましくは 1.1 から 1.5 当量) を加える。反応混合物を約 30 から 45 分間攪拌し、ヨウ素 (1 から 2 当量、好ましくは 1.4 から 1.6 当量) を加える。反応混合物を約 10 から 60 分 (好ましくは約 10 から 30 分) 攪拌する。適宜に、混合物を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ で反応停止する。適宜に、混合物を減圧下に濃縮して標的化合物を得る。残留物または溶液を、水と有機溶媒 (EtOAc 、 Et_2O または DCM など) との間で分配しても良い。有機層を単離し、順序は特定されないが、水および / または酸 (HCl、AcOH または NH_4Cl など) を含む水溶液および / または塩基 (NaHCO_3 、 Na_2CO_3 、NaOH、KOH または NH_4OH など) を含む水溶液および / または無機塩 (NaCl 、 Na_2SO_3 または $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ など) を含む水溶液で洗浄しても良い。有機溶液は次に、乾燥剤 (無水 MgSO_4 または Na_2SO_4 など) で脱水しても良く、濾過し、減圧下に濃縮して標的化合物を得る。

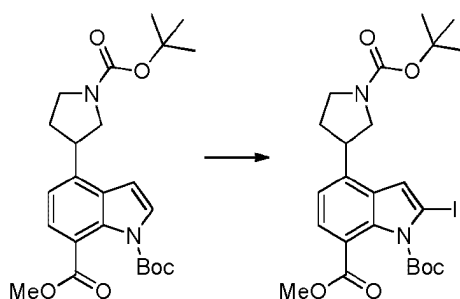
【0841】

一般手順 Y の説明

製造番号 Y . 1 : 1 - tert - ブチル 7 - メチル 4 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 3 - イル) - 2 - ヨード - 1H - インドール - 1, 7 - ジカルボキシレート

【0842】

【化 238】



【0843】

脱水 1 - tert - ブチル 7 - メチル 4 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 3 - イル) - 1H - インドール - 1, 7 - ジカルボキシレート (10.0 g、22.5 mmol、(製造番号 Z . 1) の THF (136 mL) 中溶液を冷却して約 - 78 とし、LDA (1 M THF 中溶液、33.7 mL、33.7 mmol) を滴下する。約 45 分後、温度を約 - 71 に維持しながら、ヨウ素 (7.99 g、31.5 mmol) の THF (15 mL) 中溶液を滴下する。 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ および NaHCO_3 の水溶液 (10 : 1、150 mL) に投入することで、反応混合物を反応停止した。混合物を EtOAc で希釈し、層を分離した。水相を EtOAc で抽出した (50 mL で 3 回)。合

わせた有機層をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で脱水し、濾過した。溶媒を減圧下に除去して、メチル4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキシレートを得た(10.4g、97%)。LC/MS(表1、方法a s) $R_t = 2.90$ 分; MS m/z: 588 ($M + NH_4$)⁺。

【0844】

一般手順Z: N-Boc保護アミンの生成

アミンまたはアミン塩(好ましくは1当量)の有機溶媒(ACN、1,4-ジオキサン、DCM、DMFまたはTHFなど、好ましくはDCM)中溶液に、 Na_2CO_3 、NaOH、 K_2CO_3 または $NaHCO_3$ 、好ましくは Na_2CO_3 などの水系塩基(2から20当量、好ましくは2から10当量)またはTEAまたはDIEA、好ましくはTEAなどの有機塩基(1から5当量、好ましくは1から2当量)を加え、次に Boc_2O 、 $BocON$ 、 Boc -アジドまたは $Boc-OSu$ 、好ましくは Boc_2O などのBoc移動試薬(1から4当量、好ましくは1から2当量)を加える。適宜に、DMAPなどの添加剤(0.01から0.1当量、好ましくは0.05当量)を加えることができる。アミン塩を用いない場合は、塩基の添加は適宜である。混合物を約0 から40 (好ましくは約0 から25)で約2から24時間(好ましくは約2から16時間)撹拌する。適宜に、混合物を減圧下に濃縮して、標的化合物を得ることができる。あるいは、混合物を媒体(シリカゲルまたはセライト(R)など)によって濾過しても良く、その媒体を適切な溶媒(EtOAc、1,4-ジオキサン、THF、ACN、DCM、 Et_2O 、MeOH、EtOHなど)で洗い、次に適宜に減圧下に濃縮して、残留物を標的化合物として得る。残留物または溶液を、水と有機溶媒(EtOAc、 Et_2O またはDCMなど)との間で分配しても良い。有機層を単離し、順序は特定されないが、水および/または酸(HCl、AcOHまたは NH_4Cl など)を含む水溶液および/または塩基($NaHCO_3$ 、 Na_2CO_3 、NaOH、KOHまたは NH_4OH など)を含む水溶液および/または無機塩($NaCl$ 、 Na_2SO_3 または $Na_2S_2O_3$ など)を含む水溶液で洗浄しても良い。有機溶液は次に、乾燥剤(無水 $MgSO_4$ または Na_2SO_4 など)で脱水しても良く、濾過し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。

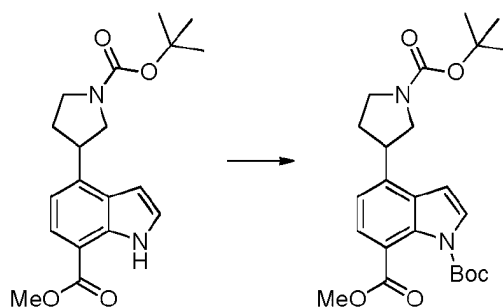
【0845】

一般手順Zの説明

製造番号Z.1: 1-tert-ブチル7-メチル4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-1H-インドール-1,7-ジカルボキシレート

【0846】

【化239】



【0847】

200mL丸底フラスコ中、ACN(100mL)中のメチル4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキシレート(12.4g、36.0mmol、tert-ブチル3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート[AKSCI])を用いてメチル4-ブromo-1H-インドール-

7 - カルボキシレート [Anthem] から A を用い、Pd / C を用いて L を用いて製造) およびジ - tert - ブチルジカーボネート (9 . 43 g、43 . 2 mmol) を加えた。DMA P (0 . 22 g、1 . 8 mmol) を加え、反応混合物を室温で約 18 時間攪拌し、TEA (10 mL、72 mmol) およびジ - tert - ブチルジカーボネート (1 . 60 mL、6 . 87 mmol) を加えた。反応混合物を室温で約 16 時間攪拌した。混合物を希酢酸および EtOAc で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で脱水し、減圧下に濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0 % から 25 % EtOAc / ヘプタン) を用いて精製して、1 - tert - ブチル 7 - メチル 4 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 , 7 - ジカルボキシレートを得た (12 . 5 g、70 %、純度 89 %)。LC / MS (表 1、方法 a s) R_t = 2 . 79 分 ; MS m / z : 462 (M + NH₄)⁺。

10

【 0848 】

一般手順 AA : 環状ケトンの環状ビニルトリフレートへの変換

ケトン (1 当量) の有機溶媒 (THF、ジオキサンまたはエーテルなど、好ましくは THF) 中溶液を冷却して約 - 60 から - 78 (好ましくは約 - 65 から - 75) とする。次に、塩基 (LiHMDS、KHMDS または NaHMDS など、好ましくは KHMDS) をゆっくり加える。約 20 から 60 分 (好ましくは 60 分) 後、THF 中の N - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) ビス (トリフルオロメタン スルホン イミド) または 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - N - フェニル - N - ((トリフルオロメチル) スルホニル) メタン スルホン アミド などのトリフレート化試薬溶液を加える。次に、反応混合物を約 1 から 1 . 5 時間かけて昇温させて室温とする。次に、反応混合物を飽和 NH₄Cl 溶液または水で反応停止し、有機溶媒 (DCM または EtOAc など) で希釈することができる。層を分離し、有機溶液を水および / または ブラインで洗浄しても良く、無水 MgSO₄ または Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、所望の化合物を得る。

20

【 0849 】

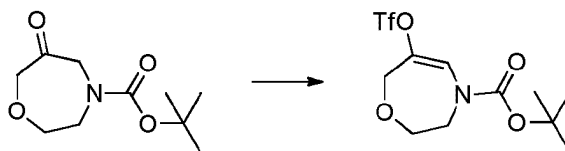
一般手順 AA の説明

製造番号 AA . 1 : tert - ブチル 6 - (((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - オキサゼピン - 4 (7 H) - カルボキシレート

【 0850 】

【 化 240 】

30



【 0851 】

tert - ブチル 6 - オキシ - 1 , 4 - オキサゼピン - 4 - カルボキシレート (5 . 00 g、23 . 2 mmol) [Arkpharm] の THF (51 . 6 mL) 中溶液に約 - 78 で、内部温度を約 - 72 から - 74 に維持しながら、KHMDS (1 M THF 中溶液、30 . 2 mL、30 . 2 mmol) を滴下した。混合物を約 - 77 で約 1 時間攪拌した。1 , 1 , 1 - トリフルオロ - N - フェニル - N - ((トリフルオロメチル) スルホニル) メタン スルホン アミド (7 . 88 g、22 . 1 mmol) の THF (25 . 8 mL) 中溶液を滴下した。混合物を約 1 から 2 時間かけて徐々に昇温させて約 0 とした。反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液で反応停止し、EtOAc で抽出した (75 mL で 2 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮し、中性アルミナ層を通過させて (溶離液として EtOAc / ヘプタン)、((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - オキサゼピン - 4 (7 H) - カルボキシレートを得た (5 . 1 g、63 . 2 %)。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 7 . 17 (s、1 H)、4 . 41 (s、2 H)、3 . 77 (q、J = 2 . 3 Hz、4 H)、1 . 45 (s、9 H)。

40

50

【0852】

一般手順A B：二重結合の還元およびC B Z保護アミンからのC B Z基の除去

丸底フラスコに、Pd/CまたはPd(OH)₂(10または20重量%、約0.005から1.0当量、好ましくは0.5から1.0当量)などのパラジウム触媒を入れる。フラスコの排気と次に窒素導入を2から5回(好ましくは3回)行ってから、窒素雰囲気下に有機溶媒または溶媒混合物(EtOAc、MeOH、EtOHまたはMeOH/AcOHなど、好ましくはMeOH/AcOH)を加える。その混合物に、無希釈または適宜に有機溶媒または溶媒混合物(EtOAc、MeOH、EtOHまたはMeOH/AcOHなど、好ましくはMeOH)中の溶液としてアルケン官能基およびN-CBZ保護アミンを有する化合物(好ましくは1当量)を加える。混合物を、水素雰囲気(約0.21から0.34MPa(約30から50psi)下に約1から60時間(好ましくは約4から5時間)攪拌する。適宜に、その反応は、Pd/CまたはPd(OH)₂カートリッジ(10または20重量%)を有するH-cube装置を用いて行うことができ、原料を、好ましい溶媒(複数)中の溶液としてそのシステムに通過させる。TLC、LC/MSまたはHPLCによるモニタリングで反応が進行・完了しない場合、混合物を加熱してとして約30から80(好ましくは約50)として約1から24時間(好ましくは約16時間)経過させても良く、H-cubeを用いてその反応を行う場合、圧力を上昇させることができる(25から50bar、好ましくは40から50bar)。次に、その混合物を濾過し、フィルターケーキを有機溶媒(EtOAc、MeOHまたはEtOHなど、好ましくは反応溶媒)で洗い、濾液を減圧下に濃縮して粗生成物を得る。

10

20

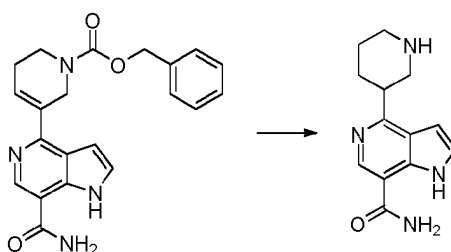
【0853】

一般手順A Bの説明

製造番号A B：1：4-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキサミド

【0854】

【化241】



30

【0855】

丸底フラスコにPd(OH)₂(20重量%、0.336g、0.478mmol)を入れ、次にベンジル3-(7-カルバモイル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(1.8g、4.8mmol、製造番号45およびベンジル3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート[Arkpharm]からAを用い、LiOHを用いてYを用い、NH₄Clを用いてDを用いて製造)のMeOH(30mL)およびAcOH(10mL)中溶液をゆっくり加えた。フラスコをN₂でパージし、風船を用いてH₂を充填した。反応混合物を約45で約3時間加熱した。反応混合物を冷却して室温とし、セライト(R)層で濾過し、MeOHで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮し、MeOHに溶かし、次に室温で攪拌することでMP-カーボネートビーズで約2時間処理した。ビーズを濾去し、濾液を減圧下に濃縮して、4-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキサミドを得た(0.84g、72%)。LC/MS(表1、方法as)R_t=0.58分;MS m/z:245(M+H)⁺。

40

【0856】

一般手順A C：N含有ヘテロ芳香環のN酸化

50

N含有ヘテロ芳香族化合物(1当量)の有機溶媒(DCE、DME、DCMまたはEtOAcなど、好ましくはDCM)中溶液を冷却して約0とし、3-クロロ過安息香酸またはモノ過フタル酸マグネシウム・6水和物(1から3当量、好ましくは2当量)などの酸化試薬。溶液を室温で約2から24時間(好ましくは約10から16時間)攪拌する。混合物を濾過して所望の生成物を得ても良く、または減圧下に濃縮して残留物を得て、その残留物または溶液を水と有機溶媒(EtOAc、Et₂OまたはDCMなど)との間で分配しても良い。有機層を単離し、順序は特定されないが、水および/または酸(HCl、AcOHまたはNH₄Clなど)を含む水溶液および/または塩基(NaHCO₃、Na₂CO₃、NaOH、KOHまたはNH₄OHなど)を含む水溶液および/または無機塩(NaCl、Na₂SO₃またはNa₂S₂O₃など)を含む水溶液で洗浄しても良い。有機溶液は次に、乾燥剤(無水MgSO₄またはNa₂SO₄など)で脱水しても良く、濾過し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。

10

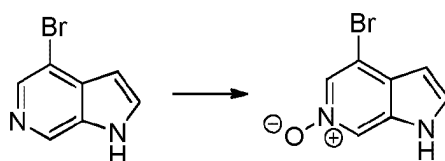
【0857】

一般手順ACの説明

製造番号AC.1: 4-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン6-オキサイド

【0858】

【化242】



20

【0859】

フラスコに4-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン(10.0g、50.8mmol)[CombiBlocks]を入れ、EtOAc(254mL)に溶かした。フラスコを冷却して約0とし、3-クロロ過安息香酸(10.5g、60.9mmol)のEtOAc(254mL)中溶液をゆっくり加えた。反応液を攪拌しながら昇温させて室温として約16時間経過させた。生成していた沈澱を濾過によって回収し、真空乾燥機で乾燥させて、4-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン6-オキサイドを得た(0.85g、79%)。LC/MS(表1、方法as)R_t=1.18分;MS m/z: 213, 215(M+H)⁺。

30

【0860】

一般手順AD: N-オキサイド含有ヘテロアリアル環のシアノ化

フラスコに、ACNなどの適切な有機溶媒中のN-オキサイドヘテロ芳香族化合物(1当量)を入れる。TEAを加える(1から2当量、好ましくは1.5当量)。TMSCN(2から5当量、好ましくは3から4当量)を、注射器を用いて加える。TLCまたはLC/MSによって原料の完全な消費が認められるまで、反応混合物を還流させる。反応混合物を冷却して室温とし、好ましくはNaOH水溶液で適切に反応停止し、DCMまたはEtOAcなどの有機溶媒で抽出する。有機層を単離し、順序は特定されないが、水および/または酸(HCl、AcOHまたはNH₄Clなど)を含む水溶液および/または塩基(NaHCO₃、Na₂CO₃、NaOH、KOHまたはNH₄OHなど)を含む水溶液および/または無機塩(NaCl、Na₂SO₃またはNa₂S₂O₃など)を含む水溶液で洗浄しても良い。有機溶液は次に、乾燥剤(無水MgSO₄またはNa₂SO₄など)で脱水しても良く、濾過し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。

40

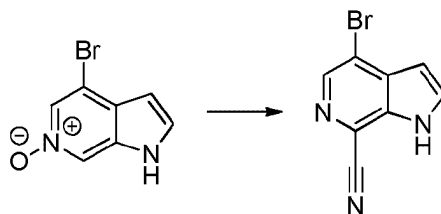
【0861】

一般手順ADの説明

製造番号AD.1: 4-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-カルボニトリル

【0862】

【化243】



【0863】

フラスコに、ACN (97 mL) および TEA (3.56 mL、25.4 mmol) 中の 4-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-6-オキサド3-クロロベンゾエート (6.25 g、16.91 mmol、製造番号 AC.1) を入れた。TMSCN (9.02 mL、67.6 mmol) を、注射器によって1回で加え、混合物を約45分間還流させた。1M NaOH水溶液50 mLを注意深く加えることで反応停止し、分液漏斗に移し入れ、1M NaOH水溶液 (200 mL) および EtOAc (200 mL) で希釈した。層を分離し、有機相を1M NaOH水溶液50 mLで再度洗浄した。合わせた水系抽出液をEtOAc (75 mLで4回)、次に1M NaOH (20 mLで2回) およびブライン (50 mLで1回) で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、溶媒を除去して、4-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-カルボニトリルを得た (3.84 g、93%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.27 (s、1H)、7.90 (d、J = 2.8 Hz、1H)、6.60 (d、J = 2.8 Hz、1H)。

10

20

【0864】

一般手順 A E : エステルの還元によるアルコールの生成

エステルの適切な有機溶媒 (THF、ジオキサン、DCMまたはEtOAcなど、好ましくはTHF) 中溶液に、適宜に水 (1から4当量、好ましくは2当量) を加える。混合物を冷却して約0 °Cとし、還元剤を加える (LiBH₄またはLAHなど、好ましくはLiBH₄; 2から12当量、好ましくは6当量)。エステルが完全に消費されるまで、反応混合物を約5から24時間攪拌する。必要に応じて、追加の還元剤を加えても良い。反応混合物をNH₄Cl水溶液で反応停止する。有機層を単離し、順序は特定されないが、水および/または酸 (HCl、AcOHまたはNH₄Clなど) を含む水溶液および/または塩基 (NaHCO₃、Na₂CO₃、NaOH、KOHまたはNH₄OHなど) を含む水溶液および/または無機塩 (NaCl、Na₂SO₃またはNa₂S₂O₃など) を含む水溶液で洗浄しても良い。有機溶液は次に、乾燥剤 (無水MgSO₄またはNa₂SO₄など) で脱水しても良く、濾過し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。

30

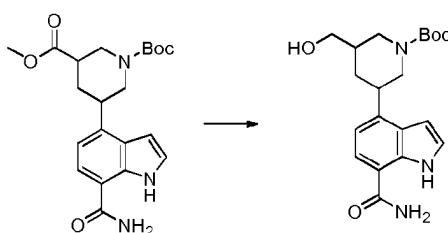
【0865】

一般手順 A E の説明

製造番号 A E . 1 : tert-ブチル 3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)-5-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0866】

【化244】



40

【0867】

50

500 mL 丸底フラスコに、THF (150 mL) 中の 1-tert-ブチル 3-メチル 5-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)ピペリジン-1,3-ジカルボキシレート (6.75 g、16.8 mmol、製造番号 AF.1 から Z を用いて製造) を加えた。反応混合物を冷却して約 0 ° とし、水 (0.606 mL、33.6 mmol) を加えた。LiBH₄ (2.93 g、135 mmol) を加え、反応混合物を室温で約 12 時間攪拌した。追加の LiBH₄ (2.93 g、135 mmol) を加え、反応混合物を約 3 時間攪拌した。反応混合物を、飽和 NH₄Cl 水溶液 (800 mL) に約 -10 ° で注意深く加えた。混合物を DCM (500 mL) で抽出した。DCM 層を MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、粗 tert-ブチル 3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)-5-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレートを得た (6.35 g、101%)。LC/MS (表 1、方法 a) R_t = 1.74 分; MS m/z: 374 (M+H)⁺。

10

【0868】

一般手順 AF: ピリジン環のピペリジン (piperiding) 環への還元

ピリジン化合物 (1 当量) の酢酸中溶液に、還元試薬 (PtO₂、Pd(OH)₂ または Pd/C など、好ましくは PtO₂; 0.05 から 0.5 当量、好ましくは 0.1 から 0.2 当量) を加える。反応混合物を、約 50 °、約 0.14 から約 0.34 MPa (約 20 から 50 psi) (好ましくは約 0.21 MPa (約 30 psi)) で約 6 から 12 時間 (好ましくは約 10 時間) 加熱する。反応混合物を減圧下に濃縮して、所望の化合物を得る。

20

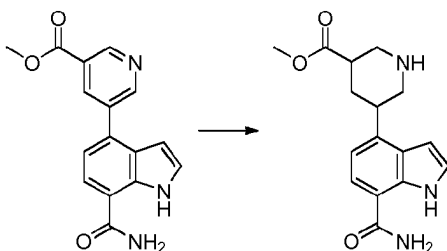
【0869】

一般手順 AF の説明

製造番号 AF.1: メチル 5-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)ピペリジン-3-カルボキシレート

【0870】

【化 245】



30

【0871】

メチル 5-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)ニコチネート (6.25 g、23.7 mmol、メチル 5-ブロモニコチネートを用いて製造番号 P.1 から A を用いて製造) および AcOH (70 mL) を、50 mL 圧力瓶中の PtO₂ (1.26 g、5.55 mmol) に加え、約 50 °、約 0.21 MPa (約 30 psi) で約 10 時間振盪した。得られた黒色溶液を減圧下に濃縮し、セライト (R) 層で濾過し、DCM で洗浄した。濾液を濃縮して濃厚な粘稠黒色油状残留物を得た。この取得物を 15% MeOH/EtOAc に溶かし、大きいシリカゲル層に通過させた。その層を 10% MeOH/EtOAc (250 mL)、次に 35% から 40% MeOH/EtOAc (1.5 L) で流して、メチル 5-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)ピペリジン-3-カルボキシレートを得た (6.3 g、79%)。LC/MS (表 1、方法 a) R_t = 0.96 分; MS m/z: 302 (M+H)⁺。

40

【0872】

一般手順 AG: イン・サイツで生成したボロネートのアリールハライドとのトリフレートおよびスズキ反応のワンポットホウ素化

ビニルトリフレート (好ましくは 1 当量)、ボロン酸またはボロン酸エステル (1 から 2 当量、好ましくは 1.1 当量)、および無機塩基 (KF、Na₂CO₃、K₂CO₃ ま

50

たはCs₂CO₃など、好ましくはNa₂CO₃またはCs₂CO₃；1.1から16当量、好ましくは2当量)の溶媒(THF、DME、DMF、1,4-ジオキサン、1,4-ジオキサンなど、好ましくはジオキサン)中混合物に、パラジウム触媒(例えばPd(OAc)₂、Pd₂dba₃、Pd(PPh₃)₄、ビス(アセトナト)トリフェニルホスフィンパラジウム(II)、ポリマー結合FibreCat(商標名)1032、SiliaCat DPP-Pd、PdCl₂(dppf)またはPd(PPh₃)₂Cl₂；好ましくはPdCl₂(dppf)またはPd(PPh₃)₂Cl₂；0.01から0.20当量、好ましくは0.05から0.1当量)を加え、配位子(例えばトリシクロヘキシルホスフィン、トリ-tert-ブチル-ホスフィン；好ましくは「なし」またはPPh₃；0.01から1.0当量、好ましくは0.01から0.03当量)を加えても良い。混合物を約40 から120 (好ましくは約70 から85)で約1から48時間(好ましくは約2から4時間)、またはマイクロ波装置(好ましくは、5分ランプ時間、300ワット最大パワー、約1.72MPa(250psi)最大圧)において約100 から200 (好ましくは約120 から150)で約5から60分(好ましくは約20から45分)加熱する。適宜に、混合物を放冷して室温とし、濾過する。反応混合物に、アリアルハライド(1から2当量)、水(使用した最初の有機溶媒の約1/3から1/4体積)を加え、適宜の追加の触媒、塩基および配位子を加え(好ましくは、最初の反応で使用したものと同一)、同じ温度で約3から24時間(好ましくは約8から10時間)加熱し、次の方法のうちの一つを用いて後処理する。方法1.水を含む反応液の場合、混合物を有機溶媒(DCMまたはEtOAcなど)で希釈しても良い。層を分離し、有機溶液を水および/またはブラインで洗浄しても良く、無水MgSO₄またはNa₂SO₄で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、所望の化合物を得る。方法2.混合物を減圧下に濃縮する。方法3.触媒を濾過によって除去し、濾液を減圧下に濃縮する。

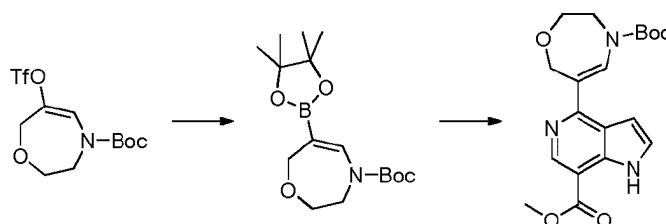
【0873】

一般手順AGの説明

製造番号AG.1: tert-ブチル6-(7-(メトキシカルボニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1,4-オキサゼピン-4(7H)-カルボキシレート

【0874】

【化246】



【0875】

40 mLマイクロ波反応バイアルに、4,4,4,4,5,5,5,5-オクタメチル-2,2-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(0.995 g、3.92 mmol)、PPh₃(0.056 g、0.214 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.125 g、0.178 mmol)およびK₂CO₃(0.738 g、5.34 mmol)を入れた。この混合物に、tert-ブチル6-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1,4-オキサゼピン-4(7H)-カルボキシレート(1.24 g、3.56 mmol、製造番号AA.1)のジオキサン(13 mL)中溶液を加えた。混合物全体を約5分間脱気し、窒素でパージした。混合物を約75 で約2時間加熱した。その反応混合物に、メチル4-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボキシレート(0.600 g、2.85 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(125 mg、0.178 mmol)、K₂CO₃(0.492 g、3.56 mmol)および水(3.25 mL)を加えた。懸濁液全体を窒素で約10分間脱気し、

約75 で約8時間加熱した。反応混合物を冷却し、セライト(R)層およびMgSO₄で濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0%から40%EtOAc/ヘプタン)によって精製して、tert-ブチル6-(7-(メトキシカルボニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1,4-オキサゼピン-4(7H)-カルボキシレートを得た(0.3g、23%)。LC/MS(表1、方法as)R_t=2.04分;MS m/z:374(M+H)⁺。

【0876】

一般手順AH:N-トシル保護されたヘテロ芳香環の生成

適宜にインドールまたはアザインドールなどのN-ヘテロ芳香環を有する化合物(1当量)の適切な有機溶媒(THF、DMF、DCE、トルエンまたはジオキサンなど、好ましくはTHF)中溶液を冷却して約0 とし、塩基(NaH、KOHまたはNaOHなど、好ましくはNaH;1から2当量、好ましくは1.1から1.3当量)を加える。反応混合物を約10から30分間攪拌し、4-メチル-ベンゼンスルホニルクロライド(1から3当量、好ましくは1から1.5当量)を加える。適宜に、反応混合物を、冷却している場合は昇温させて室温とし、または原料のN-ヘテロ芳香族化合物が完全に消費されるまで約30から90 で加熱しても良い。必要に応じて、追加の塩基およびトシル化試薬加えても良い。水を加えることで反応混合物を反応停止し、有機溶媒(EtOAcまたはDCMなど)で抽出する。有機層を単離し、順序は特定されないが、水および/または酸(HCl、AcOHまたはNH₄Clなど)を含む水溶液および/または塩基(NaHCO₃、Na₂CO₃、NaOH、KOHまたはNH₄OHなど)を含む水溶液および/または無機塩(NaCl、Na₂SO₃またはNa₂S₂O₃など)を含む水溶液で洗浄しても良い。有機溶液は次に、乾燥剤(無水MgSO₄またはNa₂SO₄など)で脱水しても良く、濾過し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。

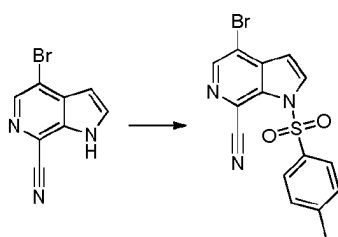
【0877】

一般手順AHの説明

製造番号AH.1:4-ブromo-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-カルボニトリル

【0878】

【化247】



【0879】

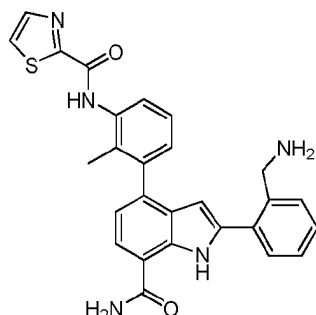
フラスコに、THF(30mL)中の4-ブromo-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-カルボニトリル(0.985g、4.44mmol、製造番号AD.1)を入れる。NaH(鉱油中60%分散品、0.213g、5.32mmol)を約0 で少量ずつ加えた。混合物を約15分間攪拌し、次に4-メチル-ベンゼンスルホニルクロライド(0.930g、4.88mmol)を1回で加え、反応液を昇温させて室温とし、約16時間攪拌した。追加のNaH(鉱油中60%分散品、0.355g、0.89mmol)および4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロライド(0.254g、1.33mmol)をその順で加え、室温で約1時間攪拌した。反応混合物を水(30mL)で希釈し、EtOAc(60mL)で抽出した。有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0%から35%EtOAc/ヘプタン)を用いて精製して、4-ブromo-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-カルボニトリルを得た(1.35g、81%)。LC/MS(表1、方法as)R_t=2.51分;MS m/z:376、378(M+H)⁺。

【0880】

実施例番号1: tert-ブチル2-(4-プロモ-7-カルバモイル-1H-インドール-2-イル)ベンジルカーバメート
メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキサミド

【0881】

【化248】



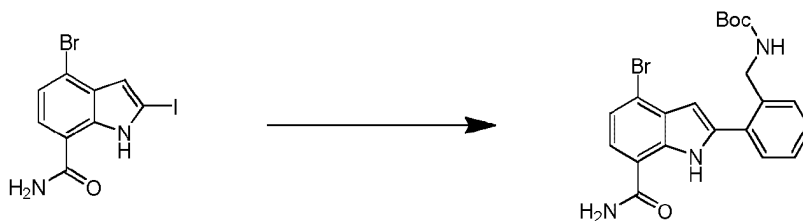
10

【0882】

段階A: tert-ブチル2-(4-プロモ-7-カルバモイル-1H-インドール-2-イル)ベンジルカーバメート

【0883】

【化249】



20

【0884】

4-プロモ-2-ヨード-1H-インドール-7-カルボキサミド(2.5g、6.8 mmol、製造番号1)のTHF(185mL)、MeOH(25mL)および水(25 mL)中溶液に、tert-ブチル2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジルカーバメート(2.7g、8.2 mmol、JW)、Pd(dppf)Cl₂(0.5g、0.7 mmol)およびNa₂CO₃(2.2 g、20.6 mmol)を加えた。混合物を窒素下に約80℃で終夜撹拌した。溶媒を減圧下に除去して残留物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、粗tert-ブチル2-(4-プロモ-7-カルバモイル-1H-インドール-2-イル)ベンジルカーバメートを得た(2.5g、5.6 mmol)。

30

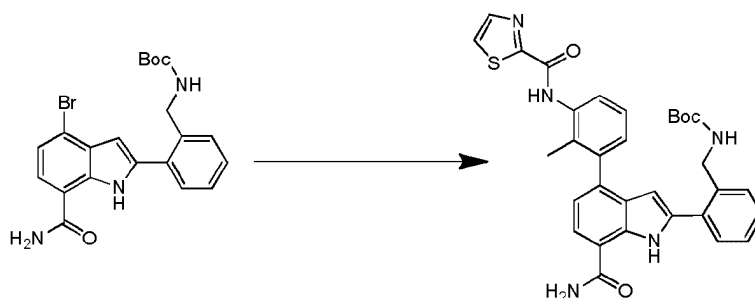
【0885】

段階B: tert-ブチル2-(7-カルバモイル-4-(2-メチル-3-(チアゾール-2-カルボキサミド)フェニル)-1H-インドール-2-イル)ベンジルカーバメート

40

【0886】

【化250】



10

【0887】

2-(4-ブromo-7-カルバモイル-1H-インドール-2-イル)ベンジルカーバメート(2.5g、5.6mmol)のTHF(185mL)、MeOH(25mL)および水(25mL)中溶液に、N-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)チアゾール-2-カルボキサミド(2.3g、6.8mmol、製造番号4)、Pd(dppf)Cl₂(0.4g、0.6mmol)およびNa₂CO₃(1.8g、16.9mmol)を加えた。混合物を窒素下に約80℃で終夜撹拌した。溶媒を減圧下に除去して残留物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル2-(7-カルバモイル-4-(2-メチル-3-(2-オキソ-2-(チアゾール-2-イル)エチル)フェニル)-1H-インドール-2-イル)ベンジルカーバメートを得た(3g、92%)。¹H NMR(CDCl₃) 10.57(s、1H)、9.25(s、1H)、8.22-8.20(d、J=7.6Hz、1H)、7.92-7.91(d、J=3.2Hz、1H)、7.64-7.63(d、J=3.2Hz、1H)、7.50-7.45(m、3H)、7.37-7.35(m、3H)、7.26-7.24(m、2H)、7.04-7.02(d、J=3.6Hz、1H)、6.32(s、1H)、4.43(s、2H)、2.25(s、3H)、1.38(s、9H)。

20

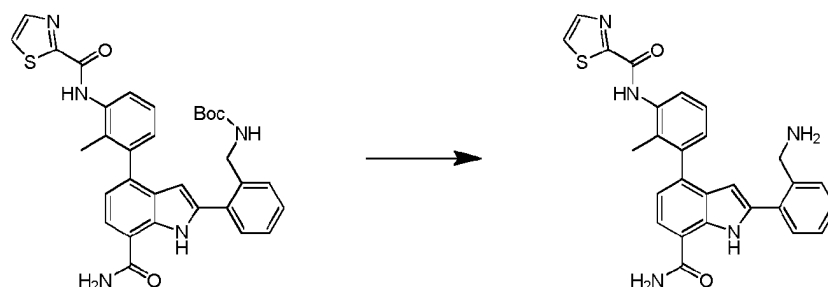
【0888】

段階C：N-(3-(2-(2-(アミノメチル)フェニル)-7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキサミド

30

【0889】

【化251】



40

【0890】

tert-ブチル2-(7-カルバモイル-4-(2-メチル-3-(2-オキソ-2-(チアゾール-2-イル)エチル)フェニル)-1H-インドール-2-イル)ベンジルカーバメート(3g、5.2mmol)のDCM(50mL)およびTFA(10mL)中溶液を約25℃で約6時間撹拌した。溶媒を減圧によって除去した。水を加え、飽和NaHCO₃水溶液を加えることで溶液をpH9の塩基性とした。混合物をEtOAcで抽出した。有機相を濃縮して、N-(3-(2-(2-(アミノメチル)フェニル)-7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキサミドを得た(2.2g、89%)。LC/MS(表1、方法b)R_t=2.

50

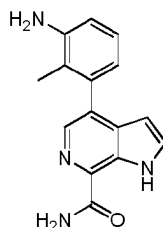
53分; MS m/z : 482 (M+H)⁺。(Btk IC₅₀=B)。

【0891】

実施例番号2: 4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-カルボキサミド

【0892】

【化252】



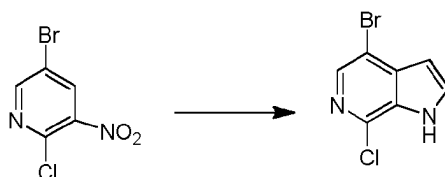
10

【0893】

段階A: 4-ブロモ-7-クロロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン

【0894】

【化253】



20

【0895】

5-ブロモ-2-クロロ-3-ニトロピリジン(10g、0.042mol)の脱水THF(150mL)中溶液に、ビニルマグネシウムブロマイド(17g、0.127mol)のTHF中溶液を-30から-50で滴下した。反応混合物を-30から-40で2時間撹拌した。次に、反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液に投入し、混合物をEtOAcで抽出した(50mLで3回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-ブロモ-7-クロロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジンを得た(3g、31%)。¹H NMR:(DMSO-d₆) 12.45(s、1H)、8.04(s、1H)、7.79-7.78(m、1H)、6.59-6.58(d、J=2.0、1H)。

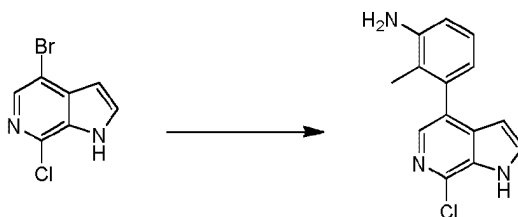
30

【0896】

段階B: 3-(7-クロロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-2-メチルアニリン

【0897】

【化254】



40

【0898】

4-ブロモ-7-クロロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン[Matrix](5g、21.6mmol)、2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(7.55g、32.4mmol、Comb

50

i B l o c k s) および炭酸ナトリウム (1 . 6 g 、 6 4 . 8 m m o l) の T H F (8 0 m L) 、 M e O H (8 0 m L) および水 (2 0 m L) 中混合物に、 P d (d p p f) C l ₂ (1 . 6 g 、 2 . 1 6 m m o l) を加え、混合物を数回脱気し、 N ₂ 下に加熱して約 7 0 として終夜経過させた。反応混合物をセライト (R) で濾過し、減圧下に濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、 3 - (7 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 2 - メチルアニリンを得た (2 . 2 g 、 4 0 %) 。
¹ H N M R (D M S O - d ₆) 1 2 . 0 5 (s 、 1 H) 、 7 . 7 1 (s 、 1 H) 、 7 . 6 4 (d 、 J = 2 . 4 、 1 H) 、 6 . 9 9 - 6 . 9 6 (m 、 1 H) 、 6 . 7 2 - 6 . 7 0 (d 、 J = 8 . 0 、 1 H) 、 6 . 4 8 (d 、 J = 6 . 8 、 1 H) 、 6 . 2 (d 、 J = 2 . 8 、 1 H) 、 4 . 9 5 (s 、 2 H) 、 1 . 8 2 (s 、 3 H) 。

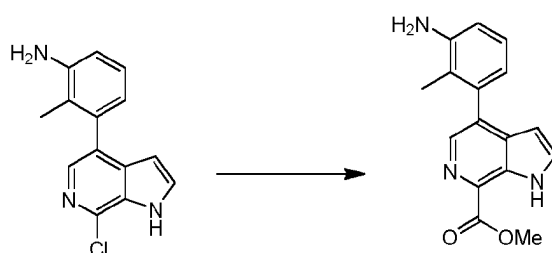
10

【 0 8 9 9 】

段階 C : メチル 4 - (3 - アミノ - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - カルボキシレート

【 0 9 0 0 】

【 化 2 5 5 】



20

【 0 9 0 1 】

3 - (7 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 2 - メチルアニリン (8 0 0 m g 、 3 . 1 m m o l) の脱水 M e O H (8 0 m L) 中溶液に、 E t ₃ N (3 . 1 g 、 3 1 m m o l) および P d (d p p f) C l ₂ (0 . 4 5 g 、 0 . 6 2 m m o l) を加え、反応混合物を C O 下に加熱して約 1 3 0 として約 2 4 時間経過させた。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムによって精製して、メチル 4 - (3 - アミノ - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - カルボキシレートを得た (0 . 6 0 g 、 6 9 %) 。
¹ H N M R (D M S O - d ₆) : 1 1 . 6 5 (b r s 、 1 H) 、 8 . 0 9 (s 、 1 H) 7 . 6 5 (s 、 1 H) 7 . 0 2 (t 、 J = 7 . 7 2 H z 、 1 H) 、 6 . 7 4 (d 、 J = 7 . 9 4 H z 、 1 H) 、 6 . 5 2 (d 、 J = 7 . 5 0 H z 、 1 H) 6 . 2 6 (d 、 J = 2 . 6 5 H z 、 1 H) 、 5 . 0 2 (s 、 2 H) 、 4 . 0 (s 、 3 H) 、 1 . 8 3 (s 、 3 H) 。

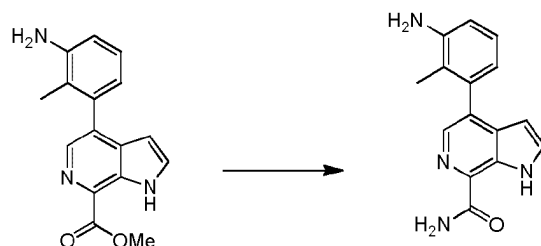
30

【 0 9 0 2 】

段階 D : 4 - (3 - アミノ - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - カルボキサミド

【 0 9 0 3 】

【 化 2 5 6 】



40

【 0 9 0 4 】

メチル 4 - (3 - アミノ - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジ

50

ン - 7 - カルボキシレート (600 mg、2.13 mmol) の MeOH (10 mL) 中溶液に、アンモニア (2 mL) を加え、反応混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を濃縮し、残留物を分取 TLC (30 : 1 DCM / MeOH) によって精製して、4 - (3 - アミノ - 2 - メチルフェニル) - 1H - ピロロ [2,3-c] ピリジン - 7 - カルボキサミドを得た (320 mg、56%)。¹H NMR (DMSO - d₆) : 11.56 (s、1H)、8.2 (s、1H)、7.97 (s、1H)、7.64 (s、1H)、7.55 (s、1H)、7.0 - 6.97 (m、1H)、6.71 (d、J = 7.6、1H)、6.50 (d、J = 4.4、1H)、6.17 (s、1H)、4.97 (s、2H)、1.82 (s、3H) ; (表1、方法d) R_t = 1.95分; MS m/z : 267 (M + H)⁺。(Btk IC₅₀ = C)。

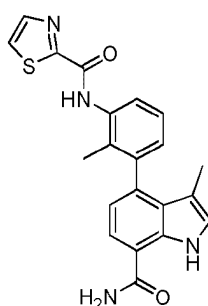
10

【0905】

実施例番号3 : N - (3 - (7 - カルバモイル - 3 - メチル - 1H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド

【0906】

【化257】



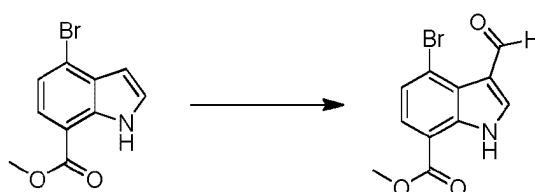
20

【0907】

段階A : メチル4 - ブロモ - 3 - ホルミル - 1H - インドール - 7 - カルボキシレート

【0908】

【化258】



30

【0909】

DMF (60 mL) 溶液に0 で POC1₃ (2.4 mL、26 mmol) を滴下し、約30分間撹拌した。次に、メチル4 - ブロモ - 1H - インドール - 7 - カルボキシレート (5 g、13 mmol、製造番号1、段階B) の DMF (60 mL) 中溶液を、上記反応混合物に約0 で滴下し、約20分間撹拌した。得られた反応混合物を加熱して約90 として約3時間経過させた。冷却して室温とした後、混合物を氷水に投入し、NaOH 水溶液を加えることでpH = 8から9の塩基性とした。得られた水系混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して残留物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル4 - ブロモ - 3 - ホルミル - 1H - インドール - 7 - カルボキシレートを得た (3.5 g、95%)。¹H NMR (DMSO - d₆) : 12.33 (br、1H)、10.69 (s、1H)、8.20 (d、J = 2.0 Hz、1H)、7.76 - 7.74 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.61 - 7.59 (d、J = 8.4 Hz、1H)、3.94 (s、3H)。

40

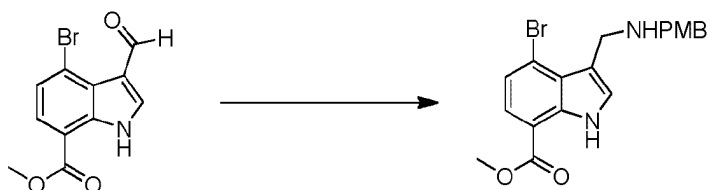
【0910】

50

段階B：メチル4-ブロモ-3-(((4-メトキシベンジル)アミノ)メチル)-1H-インドール-7-カルボキシレート

【0911】

【化259】



10

【0912】

メチル4-ブロモ-3-ホルミル-1H-インドール-7-カルボキシレート(3.5 g、12.4 mmol)の脱水DCE(50 mL)中溶液に、(4-メトキシフェニル)メタンアミン(2.6 g、18.6 mmol)および触媒量のAcOHを加えた。反応混合物を室温で約1時間撹拌した。次に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (13.2 g、62 mmol)を少量ずつ加え、室温で終夜撹拌した。反応が完了した時点で、水を加えて反応停止した。水相をDCMで抽出した。合わせた有機相を減圧下に濃縮して残留物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル4-ブロモ-3-(((4-メトキシベンジル)アミノ)メチル)-1H-インドール-7-カルボキシレートを得た(4 g、80%)。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 11.25(br、1H)、7.61-7.59(d、 $J=8.4\text{ Hz}$ 、1H)、7.41(s、1H)、7.30-7.23(m、3H)、6.85-6.83(d、 $J=8.4\text{ Hz}$ 、2H)、4.02(s、2H)、3.90(s、3H)、3.70-3.69(m、5H)、1.88(s、1H)。

20

【0913】

段階C：4-ブロモ-3-(((4-メトキシベンジル)アミノ)メチル)-1H-インドール-7-カルボン酸

【0914】

【化260】



30

【0915】

メチル4-ブロモ-3-(((4-メトキシベンジル)アミノ)メチル)-1H-インドール-7-カルボキシレート(5.4 g、13.4 mmol)のTHF(250 mL)、MeOH(50 mL)および水(50 mL)中溶液に、LiOH(1.6 g、67.0 mmol)を加え、約6時間加熱還流した。冷却して室温とした後、有機溶媒を減圧下に除去した。水相を1N HClでpH=5から6の酸性とした。次に、懸濁液を濾過し、フィルターケーキを水で洗浄し、乾燥して、4-ブロモ-3-(((4-メトキシベンジル)アミノ)メチル)-1H-インドール-7-カルボン酸を得た(4 g、77%)。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 11.40(br、1H)、7.58-7.56(d、 $J=8.0\text{ Hz}$ 、1H)、7.53(s、1H)、7.40-7.38(d、 $J=8.4\text{ Hz}$ 、2H)、7.27-7.25(d、 $J=8.0\text{ Hz}$ 、1H)、6.94-6.92(d、 $J=8.4\text{ Hz}$ 、2H)、4.31(s、2H)、3.98(s、2H)、3.74(s、3H)。

40

【0916】

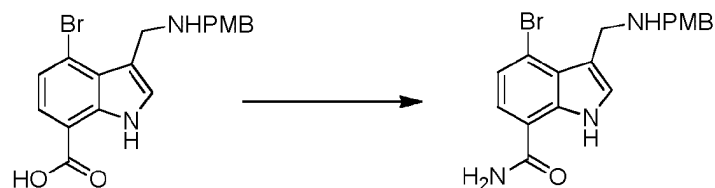
段階D：4-ブロモ-3-(((4-メトキシベンジル)アミノ)メチル)-1H-イ

50

ンドール - 7 - カルボキサミド

【 0 9 1 7 】

【 化 2 6 1 】



【 0 9 1 8 】

4 - ブロモ - 3 - (((4 - メトキシベンジル) アミノ) メチル) - 1 H - インドール - 7 - カルボン酸 (9 . 3 g 、 2 3 . 9 m m o l) 、 E D C I (5 . 5 g 、 2 8 . 7 m m o l) および H O B t (4 . 4 g 、 2 8 . 7 m m o l) の T H F (3 5 0 m L) および D C M (4 2 0 m L) 中混合物を室温で約 1 時間攪拌した。次に、反応混合物に約 - 6 0 でアンモニアガスを約 1 5 分間吹き込み、昇温させて室温とし、終夜攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、M e O H を加えた。懸濁液を濾過し、濾液を減圧下に濃縮して残留物を得て、それを分取 H P L C (表 1 、 方法 s) によって精製して、4 - ブロモ - 3 - (((4 - メトキシベンジル) アミノ) メチル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミドを得た (2 . 1 g 、 2 3 %) 。 L C / M S (表 1 、 方法 d) $R_t = 2 . 3 1$ 分 ; M S $m/z : 3 8 8 (M + H) ^ +$ 。

10

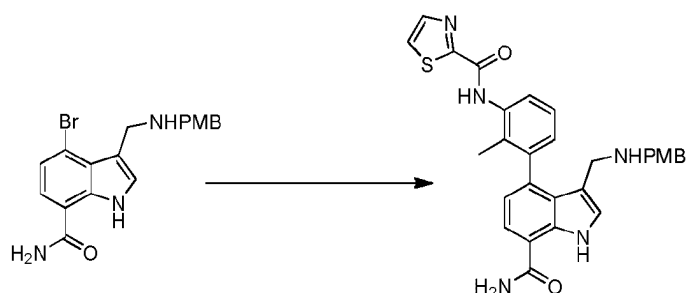
20

【 0 9 1 9 】

段階 E : N - (3 - (7 - カルバモイル - 3 - (((4 - メトキシベンジル) アミノ) メチル) - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド

【 0 9 2 0 】

【 化 2 6 2 】



30

【 0 9 2 1 】

4 - ブロモ - 3 - (((4 - メトキシベンジル) アミノ) メチル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド (1 0 0 m g 、 0 . 2 6 m m o l) 、 N - (2 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド (1 1 6 m g 、 0 . 3 9 m m o l 、 製造番号 4) および C s F (3 9 m g 、 0 . 2 6 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (2 m L) および水 (0 . 4 m L) 中溶液に、P d (P P h ₃) ₄ (2 9 . 8 m g 、 0 . 0 3 m m o l) を加えた。次に、反応混合物を窒素下に加熱して約 1 0 0 として約 1 2 時間経過させた。冷却して室温とした後、水を加え、E t O A c で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して粗生成物を得て、それを分取 H P L C (表 1 、 方法 r) によって精製して、N - (3 - (7 - カルバモイル - 3 - (((4 - メトキシベンジル) アミノ) メチル) - 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミドを得た (1 0 m g 、 8 %) 。 ¹ H N M R (D M S O - d ₆) : 1 1 . 0 5 (b r 、 1 H) 、 1 0 . 2 3 (b r 、 1 H) 、 8 . 1 4 - 8 . 1 0 (m 、 3 H) 、 7 . 7 2 - 7 . 6 5 (m 、 2 H) 、 7 . 2 7 (b r 、 1 H) 、 7 . 2 6 - 7 . 2 4 (m 、 2 H) 、 7 . 1 1 - 7 . 0 9 (m 、 1 H) 、 7 . 0 2 - 7 . 0 0 (d 、

40

50

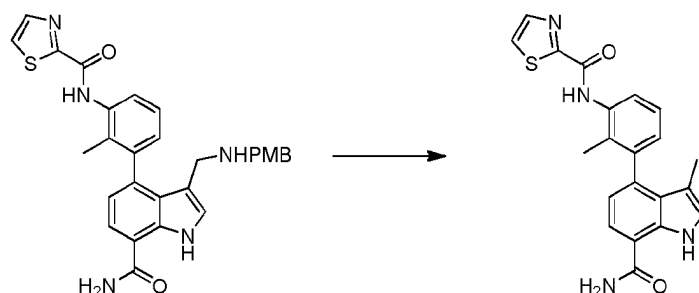
J = 8.8 Hz、2H)、6.77 - 6.71 (m、3H)、3.63 (s、3H)、3.24 - 3.21 (m、4H)、1.88 (s、3H)、1.83 (s、1H)。

【0922】

段階F：N-(3-(7-カルバモイル-3-メチル-1H-インドール-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキサミド

【0923】

【化263】



10

【0924】

N-(3-(7-カルバモイル-3-((4-メトキシベンジル)アミノ)メチル)-1H-インドール-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキサミド (10 mg、0.02 mmol) の脱水 MeOH (5 mL) 中溶液に、乾燥 Pd/C (5 mg) を加え、水素下に (約 0.34 MPa (50 psi)) 室温で終夜撹拌した。次に、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮して残留物を得て、それを分取 HPLC (表 1、方法 q) によって精製して、N-(3-(7-カルバモイル-3-メチル-1H-インドール-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキサミドを得た (1.1 mg、15%)。LC/MS (表 1、方法 j) $R_t = 3.05$ 分; MS $m/z : 391 (M+H)^+$ 。(Btk IC₅₀ = B)。

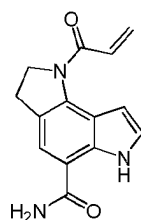
20

【0925】

実施例番号 4：N-(3-(7-カルバモイル-3-メチル-1H-インドール-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキサミド

【0926】

【化264】



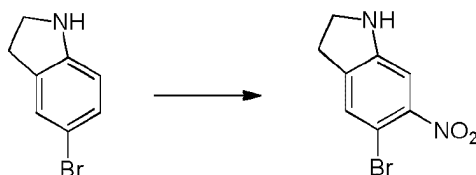
【0927】

段階A：5-ブロモ-6-ニトロインドリン

40

【0928】

【化265】



【0929】

5-ブロモインドリン (12.33 g、83 mmol) の H₂SO₄ (60 mL) 中溶

50

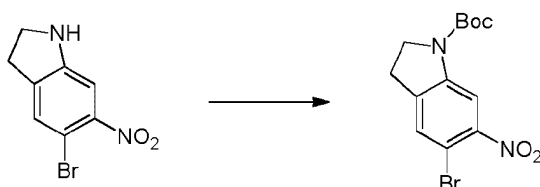
液に、約0 で KNO_3 (7.55 mL、74.7 mmol) を加えた。溶液を0 から10 で約1時間攪拌し、混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を氷水に投入し、 NaCO_3 で約pH8の塩基性とした。混合物をEtOAcで抽出し(300 mLで3回)、有機相を NaSO_4 で脱水し、減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc=20:1)によって精製して、5-ブロモ-6-ニトロインドリンを得た(12.3 g、81%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.25 (s、1H)、6.91 (s、1H)、3.98 (s、1H)、3.66 - 3.56 (m、2H)、3.08 - 2.96 (m、2H)。

【0930】

段階B: tert-ブチル5-ブロモ-6-ニトロインドリン-1-カルボキシレート 10

【0931】

【化266】



【0932】

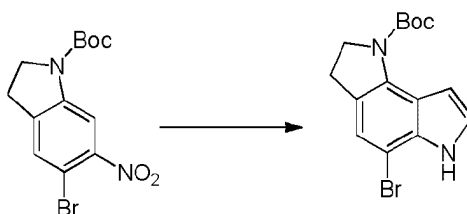
5-ブロモ-6-ニトロインドリン(7.5 g、30.9 mmol)のDCM(750 mL)中溶液に、0 で $(\text{Boc})_2\text{O}$ (13.47 g、61.7 mmol) を加えた。次に、混合物に Et_3N (9.37 g、93 mmol) およびDMAP (0.337 g、3.09 mmol) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を水に投入し、DCMで抽出し(300 mLで3回)、有機相を NaSO_4 で脱水し、減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc=30:1)によって精製して、tert-ブチル5-ブロモ-6-ニトロインドリン-1-カルボキシレートを得た(6.7 g、63%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 8.29 (s、1H)、7.42 (s、1H)、4.06 (s、2H)、3.18 - 3.13 (m、2H) 1.57 (s、9H)。

【0933】

段階C: tert-ブチル5-ブロモ-2,3-ジヒドロピロロ[2,3-e]インドール-1(6H)-カルボキシレート 30

【0934】

【化267】



【0935】

tert-ブチル5-ブロモ-6-ニトロインドリン-1-カルボキシレート(4 g、11.66 mmol)のTHF(60 mL)中混合物に、-40 から50 でビニルマグネシウムブロマイド(6.43 g、49.0 mmol)を加え、得られた混合物を-20 から-30 で約2時間攪拌し、室温で終夜攪拌した。混合物を飽和 NH_4Cl 溶液(solution)に投入し、EtOAcで抽出した(100 mLで3回)。有機相を NaSO_4 で脱水し、減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc=50:1)によって精製して、tert-ブチル5-ブロモ-2,3-ジヒドロピロロ[2,3-e]インドール-1(6H)-カルボキシレートを得た(0 50

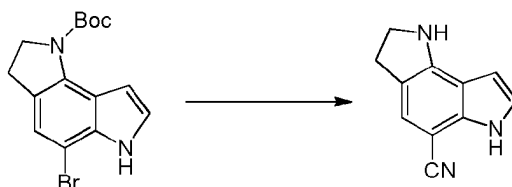
. 7 g、18%)。¹H NMR (CDCl₃) 8.17 (s、1H)、7.13 - 7.10 (m、2H)、7.07 (m、1H)、4.05 - 4.00 (t、J = 8.4 Hz、2H)、3.07 - 3.03 (t、J = 8.4 Hz、2H)、1.5 (s、9H)。

【0936】

段階D：1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピロロ [2, 3 - e] インドール - 5 - カルボニトリル

【0937】

【化268】



10

【0938】

tert - ブチル 5 - ブロモ - 2, 3 - ジヒドロピロロ [2, 3 - e] インドール - 1 (6H) - カルボキシレート (60 mg、0.178 mmol) の DMF (2 mL) 中溶液に Zn (CN)₂ (12.53 mg、0.107 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (20.56 mg、0.018 mmol) を加えた。溶液を N₂ 下にマイクロ波により約 145 で約 50 分間加熱した。混合物を減圧下に濃縮し、残留物を分取 HPLC によって精製して (表 1、方法 a j)、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピロロ [2, 3 - e] インドール - 5 - カルボニトリルを得た (20 mg、61%)。¹H NMR (MeOD) : 7.34 (s、1H)、7.30 (d、J = 3.2、1H)、6.51 (d、J = 3.2、1H)、3.82 - 3.78 (t、J = 8 Hz、2H)、3.23 - 3.18 (t、J = 8.4 Hz、2H)。

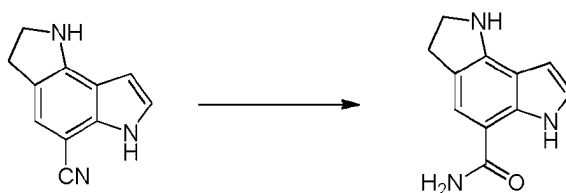
20

【0939】

段階E：1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピロロ [2, 3 - e] インドール - 5 - カルボキサミド

【0940】

【化269】



30

【0941】

1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピロロ [2, 3 - e] インドール - 5 - カルボニトリル (160 mg、0.873 mmol) の DMSO (4 mL) 中溶液に、K₂CO₃ (300 mg、2.171 mmol) を加え、次に H₂O₂ (4 mL、39.2 mmol) を室温で滴下した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を水に投入し、EtOAc で抽出し (20 mL で 3 回)、有機相を飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液によって洗浄し、脱水し、濃縮し、残留物を分取 HPLC によって精製して (表 1、方法 a k)、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピロロ [2, 3 - e] インドール - 5 - カルボキサミドを得た (70 mg、40%)。LC / MS (表 1、方法 d) R_t = 1.43 分; MS m/z : 202 (M + H)⁺。

40

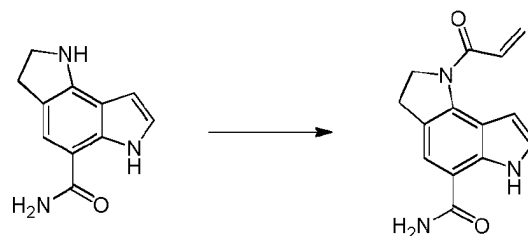
【0942】

段階F：1 - アクリロイル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピロロ [2, 3 - e] インドール - 5 - カルボキサミド

【0943】

50

【化270】



【0944】

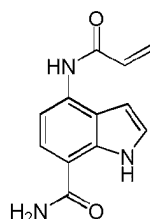
1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[2,3-e]インドール-5-カルボキサミド (15 mg、0.075 mmol) の DCM (10 mL) 中溶液に、Et₃N (1 mL、7.17 mmol) を加え、アクリロイルクロライド (10 mg、0.11 mmol) の DCM (0.5 mL) 中溶液を 0 で滴下した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応溶液を減圧下に濃縮し、残留物を分取 HPLC (表1、方法 t) によって精製して、1-アクリロイル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[2,3-e]インドール-5-カルボキサミドを得た (12 mg、63%)。¹H NMR: (DMSO-d₆) 11.13 (s、1H)、7.93 (s、1H)、7.61 (s、1H)、7.21 (s、2H)、6.8-6.73 (m、2H)、6.34-6.30 (m、1H)、5.84-5.82 (d、J = 10.4、1H)、4.25-4.21 (t、J = 8.0、2H)、3.21-3.13 (m、2H); LC/MS (表1、方法 d) R_t = 2.39 分; MS m/z: 256 (M+H)⁺。(Btk IC₅₀ = B)。

【0945】

実施例番号 5: 4-アクリルアミド-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0946】

【化271】

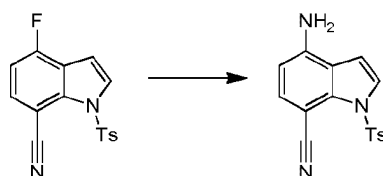


【0947】

段階 A: 4-アミノ-1-トシル-1H-インドール-7-カルボニトリル

【0948】

【化272】



【0949】

4-フルオロ-1-トシル-1H-インドール-7-カルボニトリル (500 mg、1.59 mmol、製造番号 27、段階 A) の 1,4-ジオキサソ (5 mL) 中溶液に、アンモニア (2.5 mL、116 mmol) を加えた。混合物を約 120 で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムによって精製して、4-アミノ-1-トシル-1H-インドール-7-カルボニトリルを得た (100 mg、20%)。¹H NMR (DMSO-d₆): 7.86-7.84 (m、2H)、7.77-7.76 (d、J = 4、1H)、7.46-7.44 (d、J = 8、2H)、7.37-7.35 (d、J = 8、1H)、7.12 (s、1H)、6.70 (s、2H)、6.46

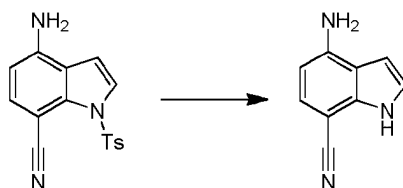
- 6.44 (d, J = 8, 1H)、2.37 (s, 3H)。

【0950】

段階B：4-アミノ-1H-インドール-7-カルボニトリル

【0951】

【化273】



10

【0952】

4-アミノ-1-トシル-1H-インドール-7-カルボニトリル(90mg、0.289mmol)のTHF(2mL)、MeOH(1mL)および水(1mL)中溶液に、LiOH(69mg、2.89mmol)を加えた。混合物を約40℃で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、水を加え、EtOAcで抽出した(20mLで3回)。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、4-アミノ-1H-インドール-7-カルボニトリルを得た(40mg、88%)。¹H NMR(DMSO-d₆): 11.43(s, 1H)、7.21-7.19(d, J = 8, 1H)、7.13-7.12(m, 1H)、6.67-6.62(m, 1H)、6.20-6.18(d, J = 8, 1H)。

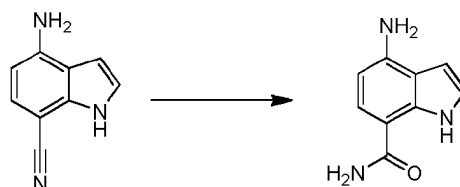
20

【0953】

段階C：4-アミノ-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0954】

【化274】



30

【0955】

4-アミノ-1H-インドール-7-カルボニトリル(40mg、0.254mmol)のDMSO(2mL)中溶液に、室温でK₂CO₃(52.8mg、0.382mmol)および30% H₂O₂(2mL)を加えた。反応混合物を室温で5時間撹拌した。反応混合物に水を加え、混合物をEtOAcで抽出し(20mLで3回)、有機相をNa₂SO₄で脱水し、減圧下に濃縮し、残留物を分取TLC(DCM:MeOH = 15:1)によって精製して、4-アミノ-1H-インドール-7-カルボキサミドを得た(30mg、67%)。¹H NMR(DMSO-d₆): 10.79(s, 1H)、7.43-7.41(d, J = 8, 1H)、7.04(s, 1H)、6.52(s, 1H)、6.10-6.08(d, J = 8, 1H)、5.83(s, 2H)。

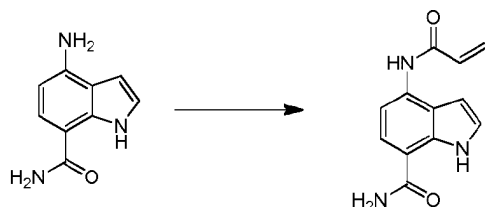
40

【0956】

段階D：4-アクリルアミド-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0957】

【化275】



【0958】

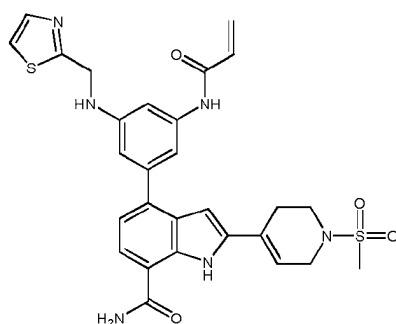
4 - アミノ - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド (30 mg、0.171 mmol) の DCM (3 mL) 中溶液に、DIEA (0.060 mL、0.342 mmol) およびアクリロイル (acryloyl) クロライド (18.60 mg、0.205 mmol) を加え、反応混合物を室温で終夜撹拌した。次に、反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を分取 HPLC によって精製して (表 1、方法 u)、4 - アクリルアミド - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミドを得た (17 mg、43%)。LC / MS (表 1、方法 d) $R_t = 2.10$ 分; MS $m/z : 230 (M+H)^+$ 。(Btk IC₅₀ = C)。

【0959】

実施例番号 6 : 4 - アクリルアミド - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド

【0960】

【化276】

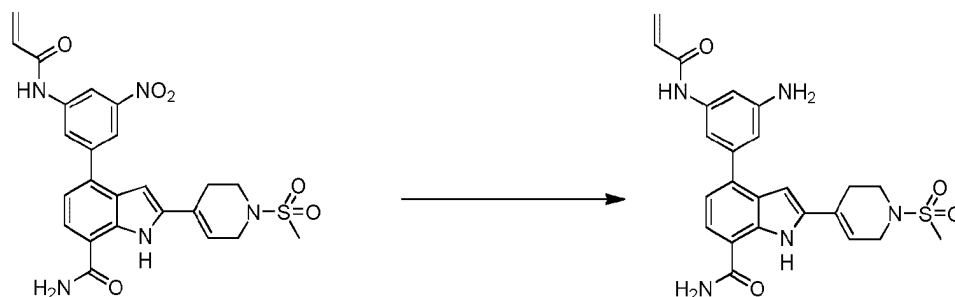


【0961】

段階 A : 4 - (3 - アクリルアミド - 5 - アミノフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド

【0962】

【化277】



【0963】

丸底フラスコに、NMP (2 mL) および HCl、37% (0.222 mL) 中の 4 - (3 - アクリルアミド - 5 - ニトロフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1,

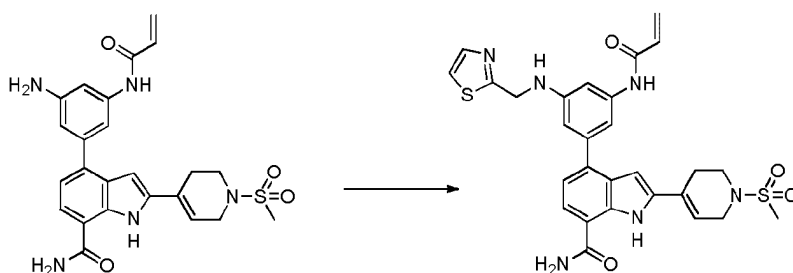
2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド (0.175 g, 0.343 mmol, 4 - ブロモ - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド (製造番号 18) および 3 - アミノ - 5 - ニトロフェニルボロン酸塩酸塩 [Combiblocks]、E および アクリロイルクロライド から A を用いて製造) を加えて、赤色懸濁液を得た。反応液を加熱して約 85 とし、塩化スズ (II) (0.600 g, 0.316 mmol) を加えた。反応液を約 85 で約 1.5 時間攪拌した。追加の塩化スズ (II) (2.39 g, 1.26 mmol) を加え、反応液を約 85 でさらに約 2 時間攪拌した。反応液を冷却して室温とし、DCM (30 mL)、MeOH (10 mL) および 1 N NaOH (15 mL) を加えた。混合物を約 2 時間高攪拌し、濾過し、濾液を DCM で抽出した (3 回)。有機層を合わせ、溶媒減圧下に除去した。水および EtOAc を残留物に加え、EtOAc で抽出した (4 回)。有機層を合わせ、水およびブラインで洗浄した。有機層を合わせ、溶媒を減圧下に除去した。粗生成物をシリカゲルカラムに加え、0% から 10% MeOH / DCM で溶離した。取得物を、分取 HPLC によってさらに精製して (表 1、方法 a g)、4 - (3 - アクリルアミド - 5 - アミノフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド を得た (20 mg, 12%)。LC / MS (表 1、方法 g) $R_t = 1.12$ 分; MS $m/z : 480 (M+H)^+$ 。

【0964】

段階 B: 4 - (3 - アクリルアミド - 5 - (チアゾール - 2 - イルメチルアミノ)フェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド

【0965】

【化 278】



【0966】

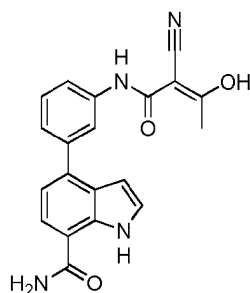
4 - (3 - アクリルアミド - 5 - アミノフェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド (20 mg, 0.042 mmol) および チアゾール - 2 - カルボアルデヒド (4.03 μ L, 0.046 mmol) の MeOH (1 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに MP - シアノホウ素水素化物 (88 mg, 0.167 mmol) および 酢酸 (9.55 μ L, 0.167 mmol) を加えた。得られたスラリーを約 40 で約 40 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、樹脂を DCM および MeOH で洗浄した。濾液を Si - カーボネート層に通した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物を分取 TLC (10% MeOH / DCM) によって精製し、次に分取 TLC (5% MeOH / DCM) による第 2 の精製を行って、4 - (3 - アクリルアミド - 5 - (チアゾール - 2 - イルメチルアミノ)フェニル) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド を得た (7.2 mg, 25%)。LC / MS (表 1、方法 g) $R_t = 1.56$ 分; MS $m/z : 577 (M+H)^+$ 。(Btk IC₅₀ = A)。

【0967】

実施例番号 7. (E) - 4 - (3 - (2 - シアノ - 3 - ヒドロキシブタ - 2 - エンアミド)フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド

【0968】

【化279】



10

【0969】

N - (3 - (7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) フェニル) - 5 - メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキサミド (0 . 0 6 0 g 、 0 . 1 6 6 m m o l 、 実施例番号 E . 2 . 1) および NaOH (0 . 0 0 8 g 、 0 . 2 0 0 m m o l) の MeOH (1 . 9 m L) 中混合物を、バイアル中にて約 60 で加熱した。約 2 時間後、反応液を冷却して室温とし、1 N HCl 水溶液を加えて酸性とした。得られた沈澱を真空炉かによって回収して、約 55 で真空乾燥した後に (E) - 4 - (3 - (2 - シアノ - 3 - ヒドロキシブタ - 2 - エンアミド) フェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド (0 . 0 4 7 g 、 7 8 %) を固体として得た。LC / MS (表 1 、 方法 c) $R_t = 2 . 7 9$ 分 ; MS $m/z : 3 6 1 (M + H) ^ +$ 。 (B t k I C _{5 0} = C) 。

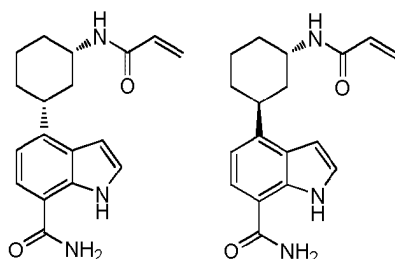
20

【0970】

実施例番号 8 . 4 - (シス - 3 - アクリルアミドシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミドおよび実施例番号 9 . 4 - (トランス - 3 - アクリルアミドシクロヘキシル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド

【0971】

【化280】



30

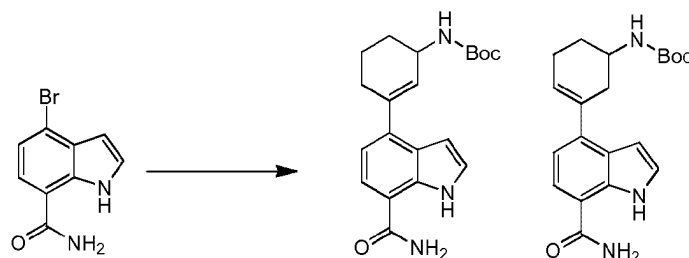
【0972】

段階 A : tert - ブチル (3 - (7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) シクロヘキサ - 2 - エン - 1 - イル) カーバメートおよび tert - ブチル (3 - (7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル) カーバメート

40

【0973】

【化281】



50

【0974】

4 - プロモ - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド (296 mg、1.237 mmol、製造番号2)、[3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - シクロヘキサ - 3 - エニル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステルおよび [3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - シクロヘキサ - 2 - エニル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステルの混合物 (400 mg、1.237 mmol、U.S. 2009/0197864)、Na₂CO₃ (328 mg、3.09 mmol)、PdCl₂(dppf) - DCM 付加物 (101 mg、0.124 mmol) の THF : MeOH : H₂O (比率 : 4 : 2 : 2、20 mL) 中溶液に N₂ 雰囲気下に、混合物を約 100 で終夜加熱した。反応混合物をセライト (R) 層で濾過した。得られた混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、H₂O で洗浄し (20 mL で 2 回)、Na₂SO₄ で脱水し、減圧下に濃縮し、残留物を分取 HPLC によって精製して (表 1、方法 x)、tert - ブチル (3 - (7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) シクロヘキサ - 2 - エン - 1 - イル) カーバメートおよび tert - ブチル (3 - (7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル) カーバメートの混合物を得た (300 mg、68%)。LC/MS (表 1、方法 1) R_t = 1.67 分; MS m/z : 356 (M + H)⁺。

10

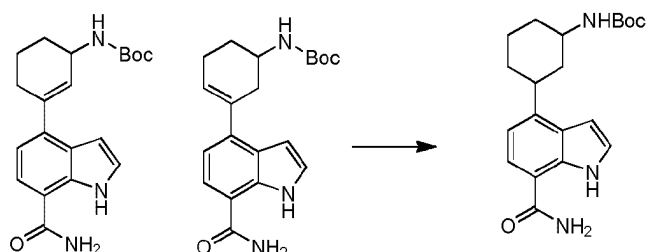
【0975】

段階 B : tert - ブチル (3 - (7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) シクロヘキサ - 2 - エン - 1 - イル) カーバメート

20

【0976】

【化 282】



30

【0977】

tert - ブチル (3 - (7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) シクロヘキサ - 2 - エン - 1 - イル) カーバメートおよび tert - ブチル (3 - (7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル) カーバメート (300 mg、0.844 mmol) の THF (20 mL) 中溶液に、Pd/C (44.9 mg、0.422 mmol) を加え、反応混合物を H₂ 雰囲気下に室温で約 3 時間撹拌した。混合物を濾過し、減圧下に濃縮して、粗生成物 tert - ブチル (3 - (7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) シクロヘキサ - 2 - エン - 1 - イル) カーバメート (290 mg、96%) を得て、それを次の段階に直接用いた。LC/MS (表 1、方法 1) R_t = 1.53 分; MS m/z : 358 (M + H)⁺。

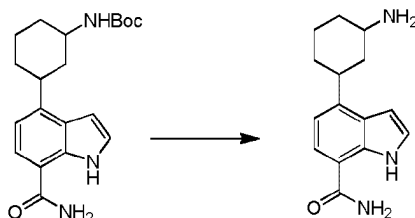
40

【0978】

段階 C : 4 - (3 - アミノシクロヘキサ - 1 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド

【0979】

【化283】



【0980】

tert-ブチル(3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)シクロヘキシル)カーバメート(220mg、0.615mmol)のMeOH(10mL)中溶液に、約0でMeOH/HCl(10mL)を加え、反応混合物を室温で約3時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して、粗生成物4-(3-アミノシクロヘキシル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(100mg、63%)を得て、それを次の段階に直接用いた。LC/MS(表1、方法1)R_t=0.54分;MS m/z:258(M+H)⁺。

10

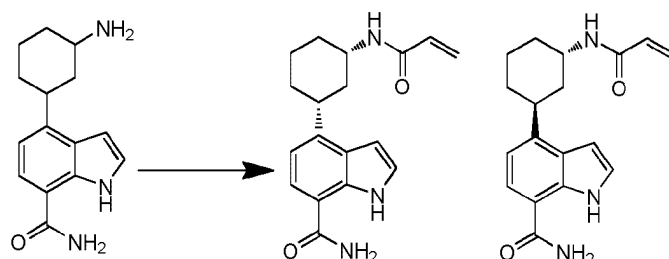
【0981】

段階D:4-(シス-3-アクリルアミドシクロヘキシル)-1H-インドール-7-カルボキサミドおよび4-(トランス-3-アクリルアミドシクロヘキシル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

20

【0982】

【化284】



30

【0983】

4-(3-アミノシクロヘキシル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(120mg、0.466mmol)のDCM(3mL)中溶液に、DIEA(120mg、0.933mmol)を加え、アクリロイルクロライド(42.2mg、0.466mmol)を約0で滴下し、混合物を約0で約10分間撹拌し、減圧下に濃縮し、残留物を分取HPLC(表1、方法y)によって精製して、4-(シス-3-アクリルアミドシクロヘキシル)-1H-インドール-7-カルボキサミドを得た(27mg、19%)。¹H NMR:(MeOD) 7.59(d、J=8、1H)、7.33(d、J=3.2、1H)、6.95(d、J=8、1H)、6.64(d、J=4、1H)、6.26-6.17(m、2H)、5.67-5.58(m、1H)、4.01-3.96(m、1H)、3.22-3.13(m、1H)、2.19-1.97(m、4H)、1.65-1.59(m、3H)、1.37-1.34(m、1H);LC/MS(表1、方法d)R_t=2.56分;MS m/z:312(M+H)⁺。(Btk IC₅₀=A)および4-(トランス-3-アクリルアミドシクロヘキシル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(33mg、23%):¹H NMR:(MeOD) 7.58(d、J=8、1H)、7.31(d、J=3.2、1H)、6.98(d、J=8、1H)、6.59(d、J=2.8、1H)、6.52-6.46(m、1H)、6.28-6.24(m、1H)、5.69-5.64(m、1H)、4.35(s、1H)、3.42-3.36(m、1H)、2.13-1.72(m、8H);LC/MS(表1、方法d)R_t=2.56分;MS m/z:312(M+H)⁺。(Btk IC₅₀=B)。

40

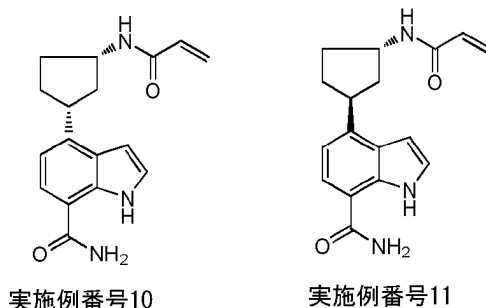
50

【0984】

実施例番号10および11：4-(シス-3-アクリルアミドシクロペンチル)-1H-インドール-7-カルボキサミドおよび4-(トランス-3-アクリルアミドシクロペンチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0985】

【化285】



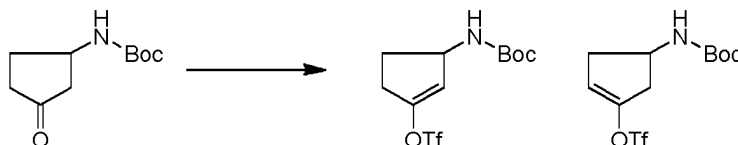
10

【0986】

段階A：3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロペンタ-1-エン-1-イルトリフルオロメタンスルホネートおよび4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロペンタ-1-エン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート

【0987】

【化286】



20

【0988】

調製したばかりのLDA溶液(2M THF中溶液、9.38mL)に、THF(4mL)中のtert-ブチル(3-オキシシクロペンチル)カーバメート(2.00g、10.0mmol)を約-78で滴下した。混合物を昇温させて室温として約30分間経過させ、再度冷却して約-78とした。1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミド(5.38g、15.1mmol)のTHF(10mL)中溶液を反応混合物に約-78で滴下した。得られた混合物を昇温させて室温とし、さらに3時間攪拌した。EtOAc(30mL)で処理し、混合物をH₂O(20mLで3回)およびブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロペンタ-1-エン-1-イルトリフルオロメタンスルホネートおよび4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロペンタ-1-エン-1-イルトリフルオロメタンスルホネートの混合物(0.82g、25%)を得て、それをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

30

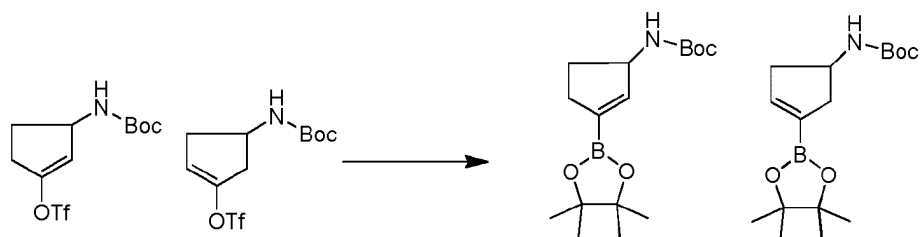
40

【0989】

段階B：tert-ブチル(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロペンタ-2-エン-1-イル)カーバメートおよびtert-ブチル(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロペンタ-3-エン-1-イル)カーバメート

【0990】

【化287】



【0991】

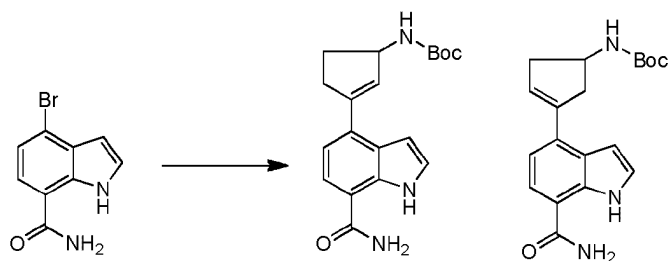
3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イルトリフルオロメタンスルホネートおよび4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イルトリフルオロメタンスルホネート (720 mg、2.173 mmol)、4,4,4,4,5,5,5,5 - オクタメチル - 2,2 - ビ (1,3,2 - ジオキサボロラン) (662 mg、2.61 mmol)、PdCl₂ (dppf) - DCM付加物 (177 mg、0.217 mmol) および KOAc (427 mg、4.35 mmol) の1,4 - ジオキサン (20 mL) 中混合物をN₂ 雰囲気下に約100 で終夜加熱した。得られた混合物をDCM (30 mL) で希釈し、H₂Oで洗浄し (20 mL で2回)、減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルによって精製して、tert - ブチル (3 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - イル) カーバメートおよびtert - ブチル (3 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) シクロペンタ - 3 - エン - 1 - イル) カーバメートの粗混合物 (0.42 g、63%) を得て、それをそれ以上精製せずに次の段階で直接用いた。

【0992】

段階C : tert - ブチル (3 - (7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - イル) カーバメートおよびtert - ブチル (3 - (7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) シクロペンタ - 3 - エン - 1 - イル) カーバメート

【0993】

【化288】



【0994】

4 - ブロモ - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド (325 mg、1.36 mmol、製造番号2)、tert - ブチル (3 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - イル) カーバメートおよびtert - ブチル (3 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) シクロペンタ - 3 - エン - 1 - イル) カーバメート (420 mg、1.36 mmol)、Na₂CO₃ (360 mg、3.4 mmol)、PdCl₂ (dppf) - DCM付加物 (111 mg、0.136 mmol) のTHF : MeOH : H₂O (比率 : 4 : 2 : 2、15 mL) 中溶液にN₂ 雰囲気下で、混合物を約100 で終夜撹拌した。反応混合物を濾過してPd 錯体を除去した。得られた混合物をEtOAc (30 mL) で希釈し、H₂Oで洗浄し (20 mL で2回)、Na₂SO₄で脱水し、濃縮し、分取

10

20

30

40

50

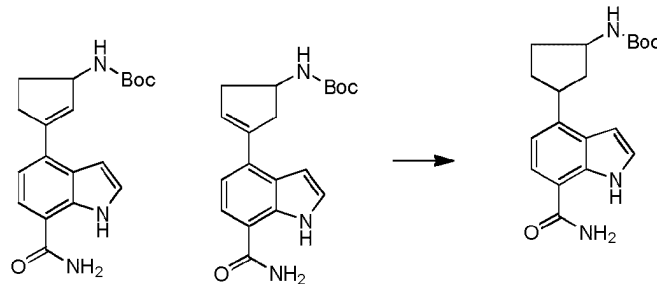
HPLC (表1、方法y) によって精製して、tert-ブチル(3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)シクロペンタ-2-エン-1-イル)カーバメートおよびtert-ブチル(3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)シクロペンタ-3-エン-1-イル)カーバメートの混合物を得た(0.32g、69%)。LC/MS (表1、方法1) $R_t = 1.65$ 分; MS $m/z : 342 (M+H)^+$ 。

【0995】

段階D: tert-ブチル(3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)シクロペンチル)カーバメート

【0996】

【化289】



10

【0997】

tert-ブチル(3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)シクロペンタ-2-エン-1-イル)カーバメートおよびtert-ブチル(3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)シクロペンタ-3-エン-1-イル)カーバメート(300mg、0.844mmol)のTHF(20mL)中溶液に、Pd/C(44.9mg、0.422mmol)を加え、混合物を H_2 下に室温で約3時間攪拌した。混合物を濾過し、減圧下に濃縮して、粗tert-ブチル(3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)シクロペンチル)カーバメート(0.29g、96%)を得て、それをそれ以上精製せずに次の段階に直接用いた。LC/MS (表1、方法1) $R_t = 1.50$ 分; MS $m/z : 344 (M+H)^+$ 。

20

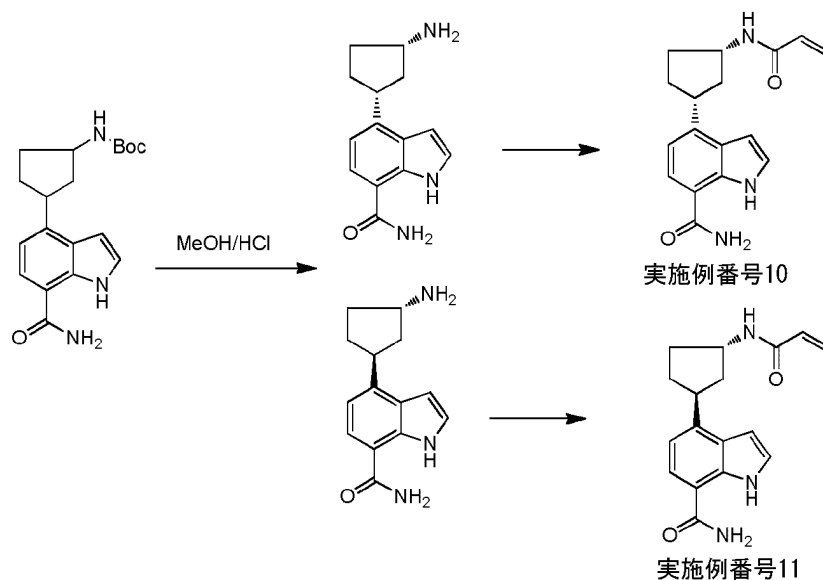
【0998】

段階E: 4-(シス-3-アミノシクロペンチル)-1H-インドール-7-カルボキサミドおよび4-(トランス-3-アミノシクロペンチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0999】

30

【化290】



10

【1000】

tert-ブチル(3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)シクロペンチル)カーバメート(250 mg、0.728 mmol)のMeOH(10 mL)中溶液に、MeOH/HCl(10 mL)を約0 で加え、混合物を室温で約3時間撹拌した。混合物を減圧下に濃縮し、残留物を分取HPLC(表1、方法t)によって精製して、4-(トランス-3-アミノシクロペンチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(10 mg、6%)および4-(シス-3-アミノシクロペンチル)-1H-インドール-7-カルボキサミドを得た(50 mg、28%)。4-(シス-3-アミノシクロペンチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(50 mg、0.206 mmol)のDCM(3 mL)中溶液に、DIEA(53 mg、0.411 mmol)を加え、次にアクリロイルクロライド(18.60 mg、0.206 mmol)を約0 で滴下し、混合物を約0 で約10分撹拌し、次に減圧下に濃縮し、残留物を分取HPLCによって精製して(表1、方法z)、4-(シス-3-アクリルアミドシクロペンチル)-1H-インドール-7-カルボキサミドを得た(20 mg、33%)。¹H NMR(MeOD) 7.59(d, J=7.2, 1H)、7.33(s, 1H)、7.02(d, J=8, 1H)、6.64(s, 1H)、6.30-6.20(m, 2H)、5.64(d, J=8.8, 1H)、4.51-4.40(m, 1H)、3.60-3.58(m, 1H)、2.56-2.51(m, 1H)、2.26-2.21(m, 2H)、2.07-2.02(m, 1H)、1.86-1.78(m, 2H); LC/MS(表1、方法d) R_t=2.48分; MS m/z: 298(M+H)⁺。(Btk IC₅₀=A)。4-(トランス-3-アミノシクロペンチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(10 mg、0.041 mmol)のDCM(1 mL)中溶液に、DIEA(11 mg、0.082 mmol)を加え、アクリロイルクロライド(3.72 mg、0.041 mmol)を滴下し、混合物を約0 で約10分撹拌し、濃縮し、分取HPLCによって精製して(表1、方法z)、4-(トランス-3-アクリルアミドシクロペンチル)-1H-インドール-7-カルボキサミドを得た(1.1 mg、9%)。¹H NMR(MeOD) 7.60(d, J=7.6, 1H)、7.33(d, J=2.8, 1H)、7.00(d, J=7.6, 1H)、6.62(d, J=3.2, 1H)、6.33-6.20(m, 2H)、5.67-5.64(m, 1H)、4.50-4.49(m, 1H)、3.81-3.72(m, 1H)、2.34-2.28(m, 3H)、2.26-2.23(m, 1H)、2.07-1.89(m, 1H)、1.88-1.74(m, 1H); LC/MS(表1、方法d) R_t=2.47分; MS m/z: 298(M+H)⁺。(Btk IC₅₀=A)。

20

30

40

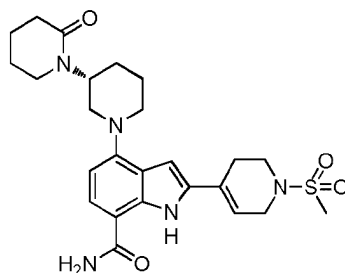
50

【1001】

実施例番号12* : (R)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4-(2-オキソ-1,3-ピペリジン-1-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

【1002】

【化291】



10

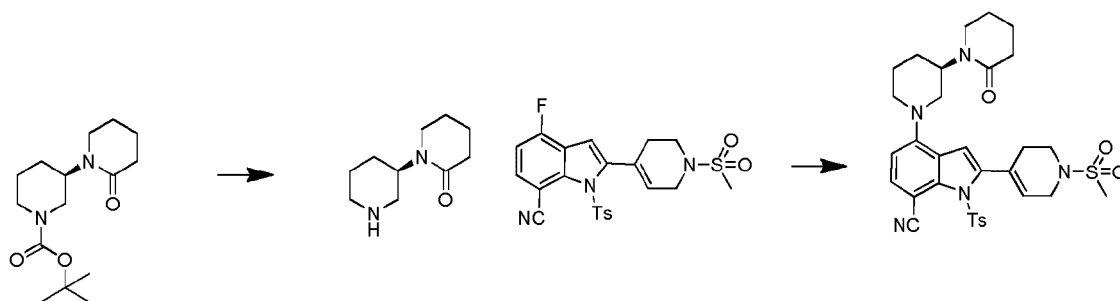
【1003】

段階A : (R)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4-(2-オキソ-1,3-ピペリジン-1-イル)-1-トシル-1H-インドール-7-カルボニトリル

【1004】

【化292】

20



【1005】

(R)-tert-ブチル2-オキソ-1,3-ピペリジン-1-カルボキシレート(100mg、0.354mmol、WO2011/029046)のDCM(4mL)中溶液に、TFA(1.000mL)を加えた。反応を室温で約4時間攪拌した。溶媒を除去し、4-フルオロ-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1-トシル-1H-インドール-7-カルボニトリル(168mg、0.354mmol、製造番号27)およびTEA(0.197mL、1.417mmol)のDMSO(2mL)中混合物を加えた。バイアルを密閉し、反応液をマイクロ波装置において約120で約30分間加熱した。水(20mL)を加え、DCMで抽出し、ブラインで洗浄し、相分離装置を通過させて残留水を除去した。溶媒留去および0%から100%EtOAc/ヘキサンの勾配で溶離を行うシリカでのクロマトグラフィーを行って、粗(R)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4-(2-オキソ-1,3-ピペリジン-1-イル)-1-トシル-1H-インドール-7-カルボニトリルを得た(0.041g、18.21%)。

30

40

【1006】

段階B : (R)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4-(2-オキソ-1,3-ピペリジン-1-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

【1007】

【化293】



10

【1008】

Cs₂CO₃ (20.50 mg、0.063 mmol) および (R)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4-(2-オキソ-1,3-ピペリジン-1-イル)-1-トシル-1H-インドール-7-カルボニトリル (40 mg、0.063 mmol) の THF (2 mL) および MeOH (1.000 mL) 中混合物を、室温で終夜撹拌した。溶液を水 (15 mL) で希釈し、約 20 分間撹拌した。DCM を加えて懸濁液を溶解させ、混合物を Biotage 相分離装置で濾過した。有機層を回収し、濃縮した。中間体を t-ブタノール (1 mL) および DMSO (0.500 mL) に溶かし、NaOH (0.377 mL、0.755 mmol) および過酸化水素 (0.175 mL、1.699 mmol) を加えた。混合物を室温で約 20 分間撹拌し、飽和 NH₄Cl (1 mL) を加えた。混合物を水 (15 mL) で希釈し、約 15 分間撹拌した。固体を濾過によって回収し、水で数回洗浄し、真空乾燥し、分取 HPLC によって精製した (表 1、方法 aq)。サンプルを戻し、DCM に溶かした。有機層を合わせ、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、Biotage 相分離装置で濾過し、濃縮して、(R)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4-(2-オキソ-1,3-ピペリジン-1-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミドを得た (3 mg、9.54%)。LC/MS (表 1、方法 f) R_t = 1.37 分; MS m/z: 500 (M+H)⁺。(Btk IC₅₀ = B)

20

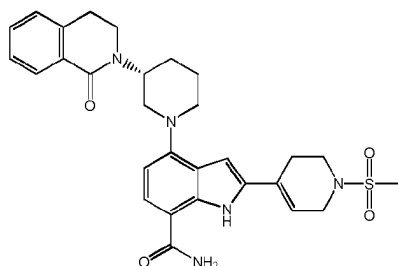
30

【1009】

実施例番号 13* : (R)-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4-(3-(1-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ピペリジン-1-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

【1010】

【化294】



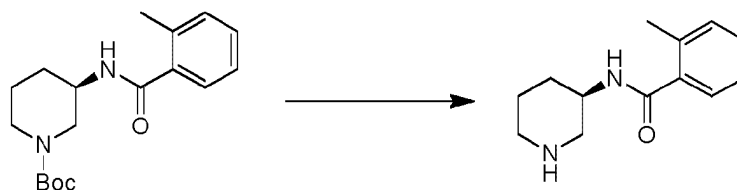
40

【1011】

段階 A : (R)-2-メチル-N-(ピペリジン-3-イル)ベンズアミド

【1012】

【化295】



【1013】

(R)-tert-ブチル3-(2-メチルベンズアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート(19.0g、59.7mmol、(R)-tert-ブチル3-アミノピペリジン-1-カルボキシレートおよび2-メチル安息香酸からDを用いて製造)のHCl(2N MeOH中溶液、300mL、600mmol)中混合物を室温で約4時間攪拌し、減圧下に濃縮して、粗(R)-2-メチル-N-(ピペリジン-3-イル)ベンズアミド(20.0g)を得て、それをそれ以上精製せずに次の段階で直接用いた。

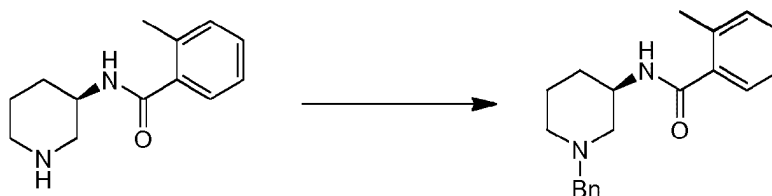
10

【1014】

段階B:(R)-N-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド

【1015】

【化296】



20

【1016】

(R)-2-メチル-N-(ピペリジン-3-イル)ベンズアミド(20.0g、粗)およびTEA(30.1g、298.5mmol)のDCM(260mL)中溶液に、室温でBnBr(11.2g、65.7mmol)を約30分間かけて滴下した。次に、混合物を室温で終夜攪拌した。完了後、DCM(1リットル)を加え、混合物をH₂Oで洗浄した(100mLで3回)。有機相を無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下に濃縮して、(R)-N-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミドを得た(12.0g、2段階で65%)。LC/MS(表1、方法1)R_t=0.91分;MS m/z:309(M+H)⁺。

30

【1017】

段階C:(R)-2-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)イソキノリン-1(2H)-オン

【1018】

【化297】



40

【1019】

(R)-N-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド(12.0g、38.9mmol)のTHF中溶液に、-22から-14でn-BuLi(2.5M、32.7mL)を約30分間かけて滴下した。得られた深赤色溶液を約-22で約30分間攪拌し、DMFを約-14(内部温度)以下で加えた。添加完了後、溶液

50

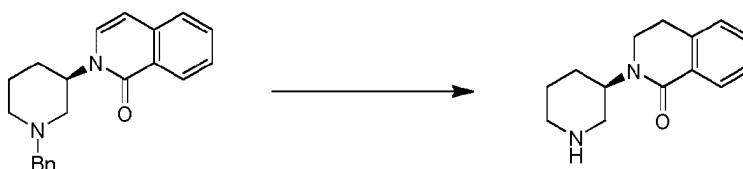
を約 - 22 で約 30 分間攪拌した。次に、温度を 5 以下に維持しながら、HCl (6 N 水溶液、25 mL、150 mmol) をゆっくり加えた。約 0 で飽和 NaOH を加えることで、混合物を pH 14 の塩基性とし、DCM で抽出した (500 mL で 3 回)。有機相を Na₂SO₄ で脱水し、減圧下に濃縮して、(R) - 2 - (1 - ベンジルピペリジン - 3 - イル) イソキノリン - 1 (2H) - オン (12.0 g、97%) を固体として得た。LC/MS (表 1、方法 1) R_t = 1.35 分; MS m/z : 319 (M+H)⁺。

【1020】

段階 D : (R) - 2 - (ピペリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2H) - オン

【1021】

【化 298】



【1022】

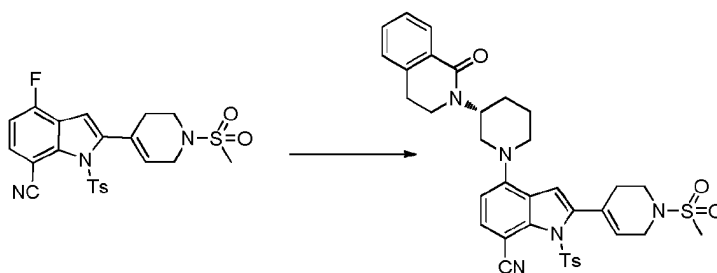
(R) - 2 - (1 - ベンジルピペリジン - 3 - イル) イソキノリン - 1 (2H) - オン (12 g、37.7 mmol) および Pd(OH)₂ (0.5 g) の MeOH 中混合物を H₂ 雰囲気 (約 0.34 MPa (50 psi)) 下に約 50 で終夜攪拌した。次に、混合物をセラライト (R) で濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、粗生成物 6.3 g を得て、それを MTBE (15 mL) および HCl/MeOH (5 mL) の混合物中で再結晶して、(R) - 2 - (ピペリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2H) - オン (HCl 塩) を固体として得た (2.1 g、21%)。¹H NMR (MeOD) 7.95 (d、J = 8、1H)、7.51 - 7.47 (m、1H)、7.38 - 7.34 (m、1H)、7.29 (d、J = 7.6、1H)、4.86 - 4.80 (m、1H)、3.61 - 3.58 (m、2H)、3.39 - 3.35 (m、2H)、3.28 - 3.22 (m、1H)、3.03 - 2.95 (m、3H)、2.12 - 1.87 (m、4H); LC/MS (表 1、方法 d) R_t = 2.05 分; MS m/z : 231 (M+H)⁺。

【1023】

段階 E : (R) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 - トシル - 1H - インドール - 7 - カルボニトリル

【1024】

【化 299】



4 - フルオロ - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 - トシル - 1H - インドール - 7 - カルボニトリル (318 mg、0.672 mmol、製造番号 27)、(R) - 2 - (ピペリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2H) - オン塩酸塩 (179 mg、0.672 mmol)

10

20

30

40

50

およびTEA (0.374 mL、2.69 mmol) のDMSO (4 mL) 中混合物をマイクロ波装置において約120 °Cで約20分間加熱した。反応液をマイクロ波装置において約120 °Cでさらに30分間加熱した。水 (50 mL) を加え、DCMで抽出した。溶液をブラインで洗浄し、相分離装置を通過させて、残留水を除去した。有機層を濃縮し、0%から100% EtOAc / ヘキサンの勾配で溶離を行うシリカでのクロマトグラフィーを行って、粗 (R) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - (1 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - トシル - 1 - インドール - 7 - カルボニトリルを得た (110 mg、24%)。取得物を、それ以上精製せずに用いた。

【1025】

10

段階F : (R) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - (1 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド

【1026】

【化300】



20

【1027】

Cs₂CO₃ (51.9 mg、0.159 mmol) および (R) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - (1 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - トシル - 1H - インドール - 7 - カルボニトリル (109 mg、0.159 mmol) のTHF (2 mL) およびMeOH (1.000 mL) 中混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を水 (15 mL) で希釈し、約20分間撹拌した。沈澱を濾過によって回収し、フィルターケーキを水で洗浄した。フィルターケーキをt-ブタノール (1 mL) およびDMSO (0.500 mL) に溶かし、NaOH (0.956 mL、1.91 mmol) および過酸化水素 (0.444 mL、4.30 mmol) を加えた。混合物を室温で約20分間撹拌し、飽和NH₄Cl (1 mL) を加えた。混合物を水 (15 mL) で希釈し、約15分間撹拌した。固体を濾過によって回収し、水で数回洗浄し、真空乾燥した。得られた固体を分取HPLC (表1、方法ap) によって精製した。サンプルを戻し、DCMに溶かした。有機層を合わせ、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、Biota相分離装置で濾過し、濃縮した。残留物をさらに、真空乾燥機で約50 °Cで約48時間乾燥させて、(R) - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - (1 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 1H - インドール - 7 - カルボキサミドを得た (30 mg、34%)。LC/MS (表1、方法f) R_t = 1.63分; MS m/z : 548 (M+H)⁺。(Btk IC₅₀ = A)。

30

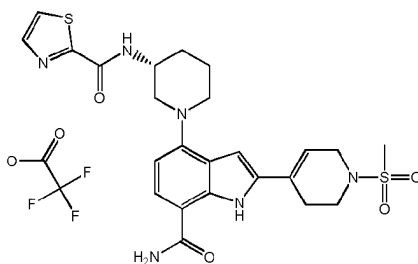
40

【1028】

実施例番号13A* : (R) - N - (1 - (7 - カルバモイル - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 4 - イル) ピペリジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - カルボキサミド

【1029】

【化301】



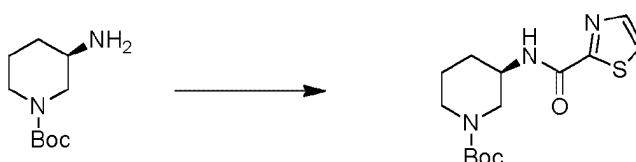
【1030】

10

段階A：(R)-tert-ブチル3-(チアゾール-2-カルボキサミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

【1031】

【化302】



【1032】

20

(R)-tert-ブチル3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート(2g、9.99mmol)およびチアゾール-2-カルボン酸(1.29g、9.99mmol)のDCM(40mL)中溶液に、HATU(4.85、12.5mmol)およびDIEA(3.87g、29.9mmol)を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。次に、混合物を水に投入し、DCMで抽出した(80mLで3回)。合わせた有機層を飽和NaHCO₃水溶液(80mL)およびブライン(80mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水した。溶媒を減圧下に濃縮して粗生成物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、(R)-tert-ブチル3-(チアゾール-2-カルボキサミド)ピペリジン-1-カルボキシレートを得た(2.2g、71%)。¹H NMR(CDCl₃) 1.45(s、9H)、1.78-1.73(m、2H)、1.94-1.91(m、1H)、2.80(s、2H)、3.42(br、2H)、3.66(d、J=13.2Hz、1H)、4.11(s、1H)、7.36(br、1H)、7.57(t、J=3.2Hz、1H)、7.84(t、J=3.2Hz、1H)。

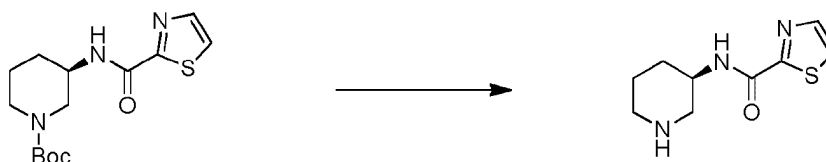
30

【1033】

段階B：(R)-N-(ピペリジン-3-イル)チアゾール-2-カルボキサミド

【1034】

【化303】



40

【1035】

(R)-tert-ブチル3-(チアゾール-2-カルボキサミド)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.9g、6.1mmol)のEtOAc(20mL)中溶液に、HCl/EtOAc(20mL)を約0で滴下し、反応液を室温で約3時間撹拌した。混合物を濾過したら、フィルターケーキは吸湿性であった。フィルターケーキを水および飽和NaHCO₃水溶液に溶かした。混合物をDCMで抽出し(50mLで3回)、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、(R)-N-(ピペリジン-3-イル)チアゾール-2-カルボキサミドを得た(1.2g、5.68

50

mmol、93%)。¹H NMR (CDCl₃) 1.79 - 1.66 (m、3H)、1.92 - 1.86 (m、1H)、2.04 (s、1H)、2.87 - 2.70 (m、3H)、3.15 - 2.88 (m、1H)、4.12 - 4.06 (m、1H)、7.54 - 7.53 (m、2H)、7.84 (t、J = 2.8 Hz、1H)。

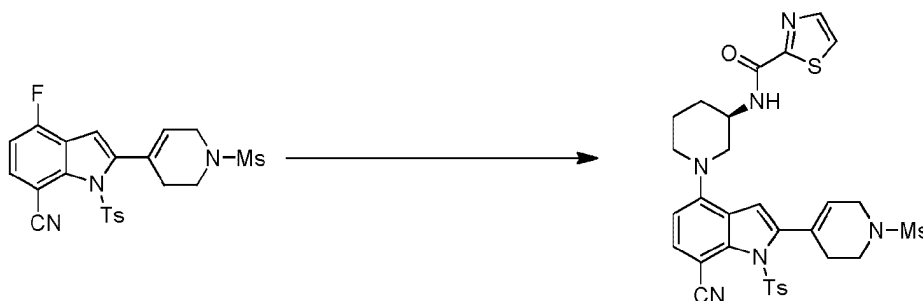
【1036】

段階C：(R)-N-(1-(7-シアノ-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1-トシル-1H-インドール-4-イル)ピペリジン-3-イル)チアゾール-2-カルボキサミド

【1037】

【化304】

10



【1038】

20

4-フルオロ-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1-トシル-1H-インドール-7-カルボニトリル(200mg、0.422mmol、製造番号27)、(R)-N-(ピペリジン-3-イル)チアゾール-2-カルボキサミド(178mg、0.842mmol)およびTEA(170mg、1.680mmol)のDMSO(2mL)中混合物をマイクロ波条件下に約1時間加熱した。混合物に水(10mL)を加え、DCMで抽出した(20mLで3回)。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して粗生成物を得て、それを分取TLC(DCM:MeOH=75:1)によって精製して、(R)-N-(1-(7-シアノ-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1-トシル-1H-インドール-4-イル)ピペリジン-3-イル)チアゾール-2-カルボキサミドを得た(20mg、7%)。LC/MS(表1、方法m)R_t=2.24分;MS m/z:665(M+H)⁺。

30

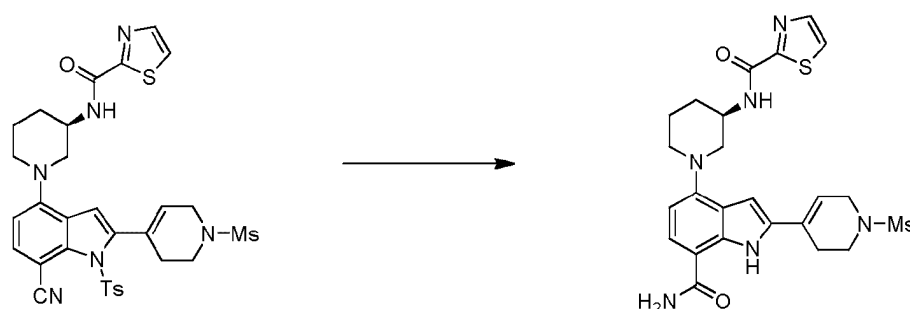
【1039】

段階D：(R)-N-(1-(7-カルバモイル-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-4-イル)ピペリジン-3-イル)チアゾール-2-カルボキサミド

【1040】

【化305】

40



【1041】

DMSO(1mL)およびn-ブタノール(2mL)混合液中の(R)-N-(1-(7-シアノ-2-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

50

- 4 - イル) - 1 - トシル - 1 H - インドール - 4 - イル) ピペリジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - カルボキサミド (76 mg、0.114 mmol)、NaOH (54.9 mg、1.37 mmol) および 30% H₂O₂ (350 mg、3.09 mmol) の混合物を室温で約 24 時間攪拌した。次に、飽和 NH₄Cl 水溶液 (2 mL) を加え、水 (30 mL) で希釈し、30 分間攪拌した。固体を濾過によって回収し、水で数回洗浄し、粗生成物を分取 TLC (50 : 1 DCM / MeOH) によって精製して、(R) - N - (1 - (7 - カルバモイル - 2 - (1 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) ピペリジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - カルボキサミドを得た (32 mg、53%)。LC / MS (表 1、方法 d) R_t = 2.90 分; MS m/z : 529 (M+H)⁺。(Btk IC₅₀ = A)。

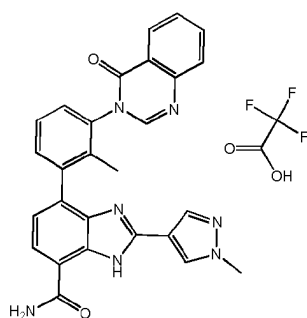
10

【1042】

実施例番号 14 : 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (2 - メチル - 3 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - カルボキサミド

【1043】

【化306】



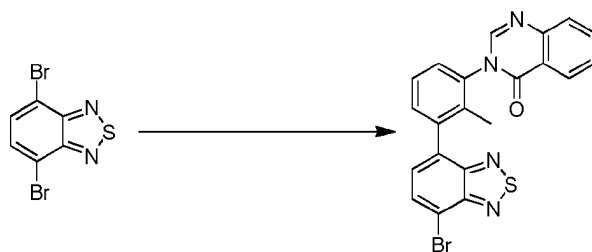
20

【1044】

段階 A : 3 - (3 - (7 - ブロモベンゾ [c] [1, 2, 5] チアジアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン

【1045】

【化307】



30

【1046】

4, 7 - ジブロモベンゾ [c] [1, 2, 5] チアジアゾール (1.029 g、3.5 mmol) および 3 - (2 - メチル - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (1.141 g、3.15 mmol、WO2011159857) のトルエン (40 mL)、MeOH (10 mL) および水 (10 mL) 混合物中溶液に、Na₂CO₃ (0.742 g、7.00 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (0.081 g、0.070 mmol) を加えた。混合物を加熱して約 100 °C として 24 時間経過させた。得られた溶液を冷却して室温とし、EtOAc で希釈し、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : EtOAc = 5 : 1 から 1 : 1 で溶離) によって精製して、3 - (3 - (7 - ブ

40

50

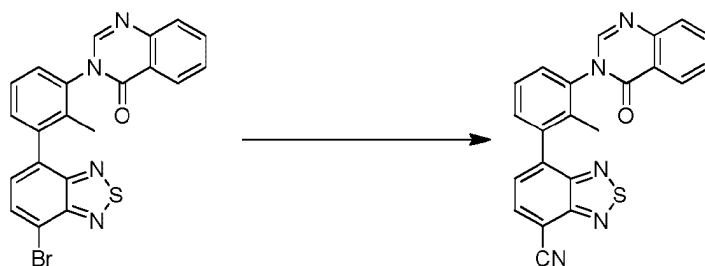
ロモベンゾ[*c*][1,2,5]チアジアゾール-4-イル)-2-メチルフェニル)キナゾリン-4(3H)-オンを得た(1.0g、64%)。¹H NMR(CDC1₃) 8.40-8.38(d、J=8.0Hz、1H)、8.13(s、1H)、7.95-7.93(d、J=7.6Hz、1H)、7.82-7.80(m、2H)、7.58-7.56(m、1H)、7.51-7.46(m、3H)、7.41-7.39(t、J=4.8Hz、1H)、1.95(s、3H)。

【1047】

段階B：7-(2-メチル-3-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)ベンゾ[*c*][1,2,5]チアジアゾール-4-カルボニトリル

【1048】

【化308】



【1049】

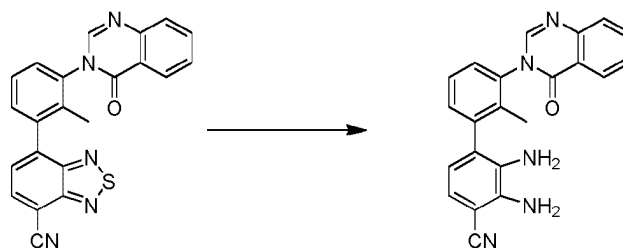
3-(3-(7-プロモベンゾ[*c*][1,2,5]チアジアゾール-4-イル)-2-メチルフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(0.449g、1mmol)のDMF(12mL)中溶液に、Zn(CN)₂(0.076g、0.650mmol)およびPd(PPh₃)₄(0.046g、0.040mmol)を加えた。マイクロ波リアクターにおいて、混合物をN₂雰囲気下に加熱して約160℃として約15分間経過させた。得られた溶液をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄した(4回)。有機相をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc=5:1から1:1で溶離)によって精製して、7-(2-メチル-3-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)ベンゾ[*c*][1,2,5]チアジアゾール-4-カルボニトリルを得た(0.3g、76%)。¹H NMR(CDC1₃) 8.33-8.03(d、J=8.0Hz、1H)、8.10-8.06(t、J=7.2Hz、2H)、7.77-7.74(m、2H)、7.63-7.61(t、J=7.2Hz、1H)、7.53-7.45(m、3H)、7.39-7.37(d、J=7.2Hz、1H)、1.90(s、3H)。

【1050】

段階C：2,3-ジアミノ-2-メチル-3-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-[1,1'-ピフェニル]-4-カルボニトリル

【1051】

【化309】



【1052】

2,3-ジアミノ-2-メチル-3-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-[1,1'-ピフェニル]-4-カルボニトリル(0.53mg、1.34mmol)

10

20

30

40

50

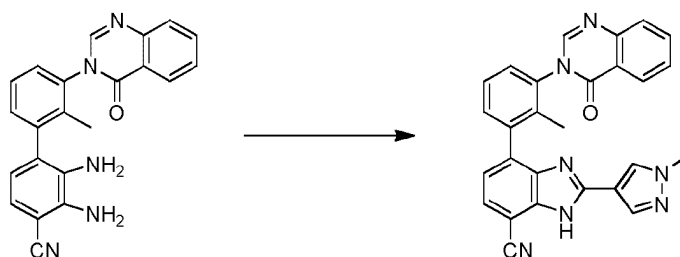
)のAcOH(50mL)中溶液に亜鉛(1.75g、26.8mmol)を加え、混合物を加熱して約120℃として約2時間経過させた。溶媒を濃縮し、残留物をEtOAcに取り、飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc=1:1から0:1で溶離)によって精製して、2,3-ジアミノ-2-メチル-3-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-[1,1-ピフェニル]-4-カルボニトリルを得た(0.4g、81%)。LC/MS(表1、方法l)R_t=1.33分;MS m/z:368(M+H)⁺。

【1053】

段階D:2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-メチル-3-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-カルボニトリル

【1054】

【化310】



【1055】

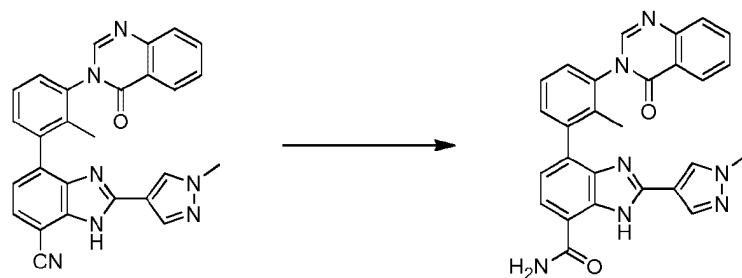
2,3-ジアミノ-2-メチル-3-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-[1,1-ピフェニル]-4-カルボニトリル(400mg、1.09mmol)のDMF(15mL)中溶液に、1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド(240mg、2.18mmol)およびTMSCl(0.417mL、3.27mmol)を加えた。混合物を、マイクロ波リアクターにおいて加熱して約100℃として約30分経過させた。得られた溶液をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄した(4回)。有機相をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、それをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc=1:1、次にEtOAc:MeOH=50:1で溶離)によって精製して、2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-メチル-3-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-カルボニトリルを得た(200mg、40%)。LC/MS(表1、方法m)R_t=1.78分;MS m/z:458(M+H)⁺。

【1056】

段階E:2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-メチル-3-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-カルボキサミド

【1057】

【化311】



【1058】

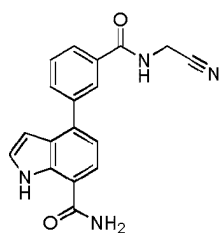
2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (2 - メチル - 3 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - カルボニトリル (278 mg、0.608 mmol) のブタノール (6 mL) および DMSO (3 mL) 混合物中溶液に、NaOH (292 mg、7.29 mmol) および H₂O₂ (1.68 mL、16.4 mmol) を加えた。混合物を約 25 °C で約 24 時間攪拌した。得られた溶液を飽和 NH₄Cl 水溶液で反応停止し、EtOAc で抽出した。有機相を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、それを分取 HPLC (表 1、方法 n) によって精製して、2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (2 - メチル - 3 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - カルボキサミドを得た (140 mg、48%)。LC MS (表 1、方法 d) R_t = 2.53 分; MS m/z : 476 (M + H)⁺。(Btk IC₅₀ = B)。

【1059】

実施例番号 15 : 4 - (3 - アクリルアミドフェニル) - 1 H - インダゾール - 7 - カルボキサミド

【1060】

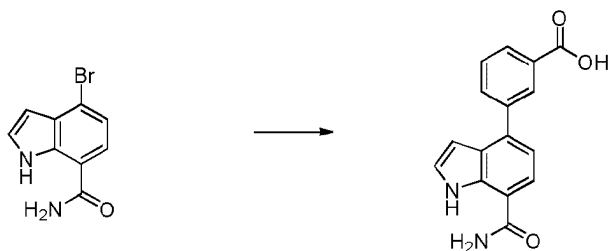
【化312】



段階 A : 3 - (7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) 安息香酸

【1061】

【化313】



【1062】

4 - プロモ - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド (0.5 g、2.091 mmol、製造番号 2)、(3 - (メトキシカルボニル) フェニル) ボロン酸 (0.565 g、3.14 mmol)、炭酸ナトリウム (2.61 mL、5.23 mmol) の DME (10.00 mL) 中混合物を脱気し、窒素で約 5 分間パージし、次にテトラキス (トリフェニ

10

20

30

40

50

ルホスフィン)パラジウム(0)(0.121g、0.105mmol)を加えた。反応容器を密閉し、マイクロ波(Biotage Initiator)によって約110で約45分間加熱した。混合物を冷却して室温とし、次に水約50mLを加えた。沈澱を濾過し、風乾し、それ以上精製せずに用いた。この粗取得物をTHF(25mL)に溶かし、水酸化リチウム(0.250g、10.46mmol)水溶液(水25mL)で処理した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。THFを除去し、水層をDCMで抽出して、トリフェニルホスフィンオキไซด์を除去した。水相を1N HCl溶液で約pH2の酸性とした。沈澱を濾過し、乾燥させて、粗3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)安息香酸0.58gを固体として得た。LC/MS(表1、方法g)R_t = 1.37分; MS m/z 281 (M+H)⁺。

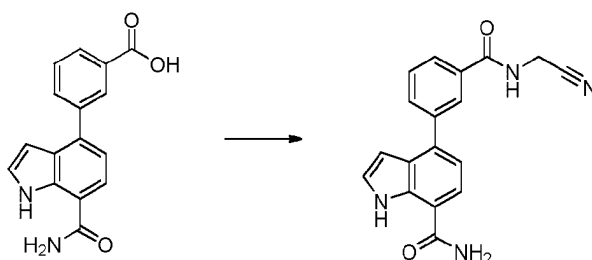
10

【1063】

段階B: 4-(3-(シアノメチル)カルバモイル)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

【1064】

【化314】



20

【1065】

3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)安息香酸(0.1g、0.357mmol)、TBTU(0.172g、0.535mmol)およびDIEA(0.249mL、1.43mmol)のDMF(5.0mL)中混合物を室温で約5分攪拌し、次に2-アミノアセトニトリル塩酸塩(0.040g、0.43mmol)を加えた。反応混合物を同じ温度で終夜攪拌した。水を加え、水相をEtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を脱水し、粗取得物を分取HPLC(表1、方法i)によって精製して、シアノメチル)カルバモイル)フェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(0.065g、57%)を固体として得た。LC/MS(表1、方法g)R_t = 1.30分; MS m/z 319 (M+H)⁺ (Btk IC₅₀ = C)。

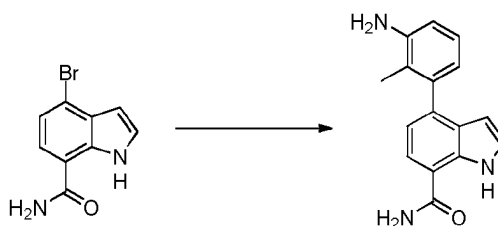
30

【1066】

実施例番号16: 4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

【1067】

【化315】



40

【1068】

4-プロモ-1H-インドール-7-カルボキサミド(1.28g、5.35mmol、製造番号2)、2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオ

50

キサボロラン - 2 - イル) アニリン (1 . 3 7 g、 5 . 8 9 m m o l、 C o m b i - B l o c k s)、 $N a_2 C O_3$ (1 . 7 0 g、 1 6 . 0 6 m m o l) および [1 , 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) (0 . 3 9 2 g、 0 . 5 3 5 m m o l) の T H F (4 1 . 8 m L)、 M e O H (5 . 8 6 L) および水 (5 . 8 6 m L) 中混合物を、窒素雰囲気下に約 7 0 ° で約 1 6 時間攪拌した。混合物をセライト (R) で濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、0 % から 1 0 % M e O H / D C M を用いるシリカゲルカラムによって精製して、粗生成物を得た。残留物を D C M で磨砕し (約 5 分間超音波処理しながら 2 回)、濾過し、D C M で洗浄し、真空乾燥して、4 - (3 - アミノ - 2 - メチルフェニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミドを得た (0 . 8 6 g、 6 1 %)。L C / M S (表 1、方法 g) $R_t = 1 . 0 3$ 分 ; M S $m/z : 2 6 6 (M + H)^+$ 。(B t k I C _{5 0} = C)。

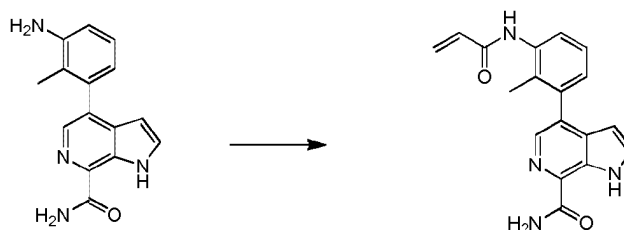
10

【 1 0 6 9 】

実施例番号 1 7 : 4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - カルボキサミド

【 1 0 7 0 】

【 化 3 1 6 】



20

【 1 0 7 1 】

4 - (3 - アミノ - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - カルボキサミド (3 . 0 g、 1 1 . 3 m m o l、 実施例番号 2) および T E A (3 . 1 4 m L、 2 2 . 5 m m o l) の T H F (1 1 3 m L) 中溶液に、0 ° でアクリロイルクロライド (1 . 0 1 m L、 1 2 . 4 m m o l) をゆっくり加えた。反応液を約 0 ° で約 2 0 分間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、水 (1 0 0 m L) を加え、懸濁液を 3 0 分間超音波処理し、濾過し、水 (1 0 0 m L)、エーテル (1 0 0 m L) で洗浄し、乾燥させて、4 - (3 - アクリルアミド - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - カルボキサミドを得た (3 . 0 5 g、 8 5 %)。L C / M S (表 1、方法 f) $R_t = 1 . 2 7$ 分 ; M S $m/z : 3 2 1 (M + H)^+$ 。(B t k I C _{5 0} = A)。

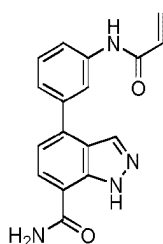
30

【 1 0 7 2 】

実施例番号 1 8 : 4 - (3 - アクリルアミドフェニル) - 1 H - インダゾール - 7 - カルボキサミド

【 1 0 7 3 】

【 化 3 1 7 】

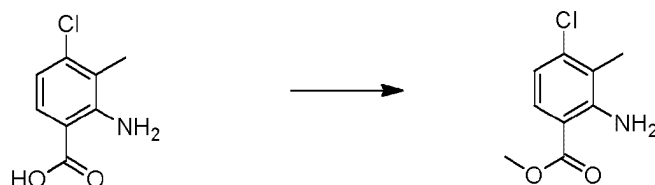


40

段階 A : メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 3 - メチルベンゾエート

【 1 0 7 4 】

【化318】



【1075】

2-アミノ-4-クロロ-3-メチル安息香酸(5.0g、26.9mmol、Enamine)および炭酸セシウム(13.2g、40.4mmol)のDMF(100mL)中混合物に、ヨードメタン(1.77mL、28.3mmol)を加えた。混合物を室温で約16時間攪拌した。水を加え、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルでのクロマトグラフィー(5%から60%EtOAc/ヘプタン)によって精製して、メチル2-アミノ-4-クロロ-3-メチルベンゾエート(4.48g)を固体として得た。LC/MS(表1、方法g) $R_t = 1.74$ 分; MS $m/z 200 (M+H)^+$ 。

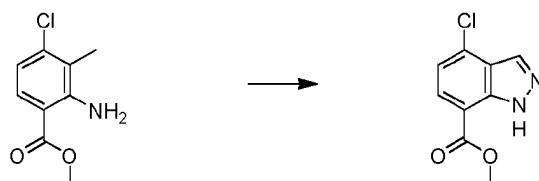
10

【1076】

段階B:メチル4-クロロ-1H-インダゾール-7-カルボキシレート

【1077】

【化319】



20

【1078】

メチル2-アミノ-4-クロロ-3-メチルベンゾエート(4.5g、22.5mmol)のCHCl₃(100mL)中溶液に、無水酢酸(4.89mL、51.8mmol)を加えた。混合物を室温で約2時間攪拌し、次に亜硝酸イソペンチル(6.68mL、49.6mmol)および酢酸カリウム(0.664g、6.76mmol)を加えた。反応混合物を約18時間加熱還流させた。反応液をDCMで希釈し、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水した。濾液を濃縮して、粗メチル4-クロロ-1H-インダゾール-7-カルボキシレートを得る(4.46g)。LC/MS(表1、方法g) $R_t = 1.47$ 分; MS $m/z 211 (M+H)^+$ 。

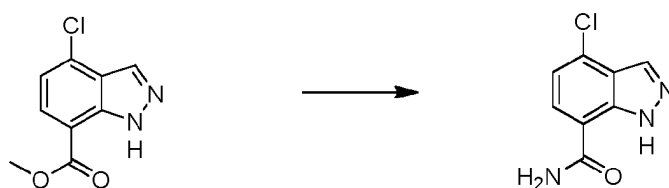
30

【1079】

段階C:4-クロロ-1H-インダゾール-7-カルボキサミド

【1080】

【化320】



40

【1081】

メチル4-クロロ-1H-インダゾール-7-カルボキシレート(4.3g、20.4mmol)の1,4-ジオキサン(75mL)中懸濁液に、KOH(1.69g、26.5mmol)の水溶液(水75mL)を加えた。反応混合物を室温で約16時間攪拌して透明溶液を得た。溶媒を除去し、残留物を1N HClで処理して粗酸を沈澱させ、それをそれ以上精製せずに用いた。この粗酸(0.5g、2.54mmol)、N1-(エ

50

チルイミノ)メチレン) - N3, N3 - ジメチルプロパン - 1, 3 - ジアミン塩酸塩 (0.731 g, 3.82 mmol) および HOBt (0.584 g, 3.82 mmol) の DMF (15 mL) 中混合物を室温で約 60 分間攪拌し、次にアンモニア (0.5 N, 1, 4 - ジオキサソ中溶液、50.9 mL, 25.4 mmol) を加えた。反応混合物を室温で約 6 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液を濃縮し、水で処理した。沈澱を濾過し、水で洗浄し、風乾して、4 - クロロ - 1H - インダゾール - 7 - カルボキサミド (0.43 g) を固体として得た。LC/MS (表 1、方法 g) $R_t = 1.00$ 分; MS $m/z 196 (M+H)^+$ 。

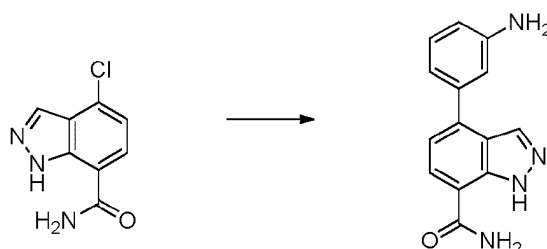
【1082】

段階 D: 4 - (3 - アミノフェニル) - 1H - インダゾール - 7 - カルボキサミド

10

【1083】

【化 3 2 1】



20

【1084】

4 - クロロ - 1H - インダゾール - 7 - カルボキサミド (0.15 g, 0.767 mmol)、tert - ブチル (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェニル)カーバメート (0.367 g, 1.15 mmol)、炭酸セシウム (0.75 g, 2.3 mmol) の DME (4.0 mL) および水 (2.0 mL) 中懸濁液を脱気し、窒素で 5 分間パージした。次に、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジバラジウム (0) (0.07 g, 0.077 mmol) および 2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) - 2, 4, 6 - トリイソプロピルピフェニル (0.037 g, 0.077 mmol) を加えた。反応容器を密閉し、Biotage Initiator を用いて約 140 °C で約 30 分間加熱した。混合物を冷却して室温とし、セライト (R) 層で濾過した。濾液を水と EtOAc との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルでのクロマトグラフィー (30% から 100% EtOAc / ヘプタン) によって精製した。この生成物を DCM (2 mL) に溶かし、TFA (5 mL, 64.9 mmol) で処理した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。過剰の TFA および溶媒を除去し、粗 4 - (3 - アミノフェニル) - 1H - インダゾール - 7 - カルボキサミド、トリフルオロ酢酸 (0.195 g) を固体として得た。LC/MS (表 1、方法 g) $R_t = 0.25$ 分; MS $m/z 253 (M+H)^+$ 。

30

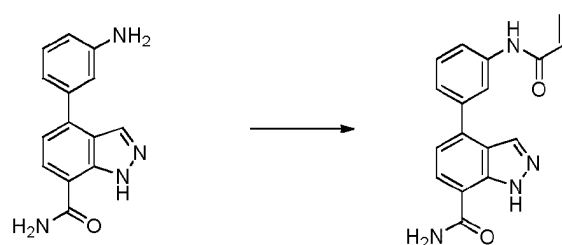
【1085】

段階 E: 4 - (3 - アクリルアミドフェニル) - 1H - インダゾール - 7 - カルボキサミド

40

【1086】

【化 3 2 2】



50

【1087】

氷浴で4-(3-アミノフェニル)-1H-インダゾール-7-カルボキサミド、TFA(0.1g、0.27mmol)、DIEA(0.143mL、0.819mmol)のTHF(2.5mL)中懸濁液を冷却し、アクリロイルクロライド(0.026mL、0.31mmol)をゆっくり加える。30分後、反応液をMeOHで処理し、約5分間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物をDCMで磨砕して、4-(3-アクリルアミドフェニル)-1H-インダゾール-7-カルボキサミド(56mg)を固体として得た。¹H NMR(d-DMSO-d₆) 13.17(s, 1H) 10.34(s, 1H) 8.28(s, 1H) 8.21(s, 1H) 8.17(s, 1H) 8.00(d, J = 7.48 Hz, 1H) 7.73(d, J = 7.70 Hz, 1H) 7.40-7.59(m, 3H) 7.30(d, J = 7.59 Hz, 1H) 6.39-6.58(m, 1H) 6.17-6.36(m, 1H) 5.60-5.97(m, 1H)。(Btk IC₅₀ = A)。

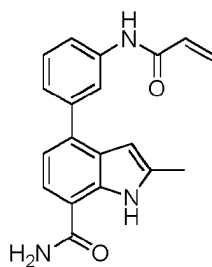
10

【1088】

実施例番号19: 4-(3-アクリルアミドフェニル)-1H-インダゾール-7-カルボキサミド

【1089】

【化323】



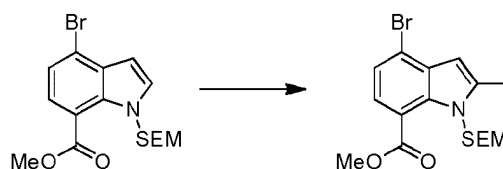
20

【1090】

段階A: メチル4-ブromo-2-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボキシレート

【1091】

【化324】



30

【1092】

ジイソプロピルアミン(1.45mL 10.1mmol)および脱水THF(30mL)の溶液に、t-BuLi(11mL、11.7mmol)のペンタン中溶液を、窒素下雰囲気にて約-78で反応混合物に加え、約30分間を攪拌した。次に、メチル4-ブromo-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボキシレート(3g、7.81mmol、製造番号10、段階A)の脱水THF(10mL)中溶液を約-78で加えた。約2時間後、ヨードメタン(2.216g、15.61mmol)の脱水THF(10mL)中溶液を約-78で加えた。混合物の攪拌を約-78で約2時間続けた。反応混合物をNH₄Cl水溶液で反応停止し、EtOAcで抽出した(500mLで3回)。有機相をNa₂SO₄で脱水し、減圧下に濃縮し、残留物を分取HPLCによって精製して(表1、方法a)、メチル4-ブromo-2-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボキシレート(1g、32%)を固体として得た。¹H NMR(CDC1₃) 7.51-7.49(d, J = 8.0, 1H)、7.39-7.37(d, J = 8, 1H)、6

40

50

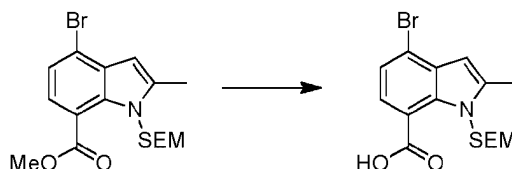
. 55 (s, 1H)、5.77 (s, 2H)、4.06 (s, 3H)、3.31 - 3.27 (m, 2H)、2.60 (s, 3H)、0.87 - 0.83 (m, 2H)、0.00 (s, 9H)。

【1093】

段階B：4-ブロモ-2-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボン酸

【1094】

【化325】



10

【1095】

メチル4-ブロモ-2-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボキシレート(0.6g、1.5mmol)のMeOH(3mL)、THF(6mL)および水(3mL)中溶液に、LiOH(0.361g、15.1mmol)を加え、反応混合物を加熱して約45℃として約3時間経過させた。1N HClを加えることで反応混合物をpH<3に調節し、EtOAcで抽出し(300mLで3回)、有機相を減圧下に濃縮して、4-ブロモ-2-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボン酸(0.5g、86%)を固体として得た。¹H NMR(DMSO-d₆) 13.32(s, 1H)、7.53 - 7.42(m, 2H)、6.56(s, 1H)、5.86(s, 2H)、3.36 - 3.32(m, 2H)、2.63(s, 3H)、0.90 - 0.82(m, 2H)、0.00(s, 9H)。

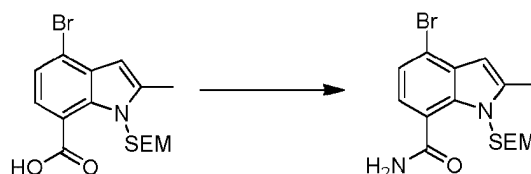
20

【1096】

段階C：4-ブロモ-2-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

【1097】

【化326】



30

【1098】

4-ブロモ-2-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボン酸(0.5g、1.30mmol)のTHF(10mL)およびDCM(12mL)中溶液に、HOBT(0.299g、1.95mmol)およびEDCI(0.374g、1.95mmol)を約0℃で加えた。次に、反応混合物を室温で約1時間攪拌し、NH₃ガスを約20分間吹き込み、攪拌を室温で終夜続けた。NaHCO₃水溶液を加え、混合物をEtOAcで抽出し(200mLで3回)、有機相をNa₂SO₄で脱水し、減圧下に濃縮して、4-ブロモ-2-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(0.45g、90%)を固体として得た。¹H NMR(DMSO-d₆) 8.10(s, 1H)、7.67(s, 1H)、7.36 - 7.34(d, J=8, 1H)、7.20 - 7.18(d, J=8, 1H)、6.46(s, 1H)、5.74(s, 2H)、3.46 - 3.38(m, 2H)、2.56(s, 3H)、0.90 - 0.83(m, 2H)、0

40

50

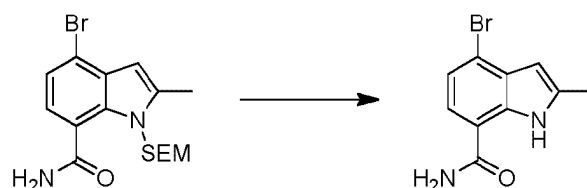
. 00 (s, 9H)。

【1099】

段階D：4-ブロモ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【1100】

【化327】



10

【1101】

4-ブロモ-2-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(350mg、0.913mmol)のTHF(15mL)中溶液に、TBAF(2.4g、9.13mmol)およびエタン-1,2-ジアミン(1.1g、18.3mmol)を加えた。混合物を終夜還流させた。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムによって精製して、4-ブロモ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド(180mg、78%)を固体として得た。¹H NMR(DMSO-d₆) 11.18(s, 1H)、8.05(s, 1H)、7.48-7.42(m, 2H)、7.20-7.18(d, J=8, 1H)、6.14(s, 1H)、2.41(s, 3H)。

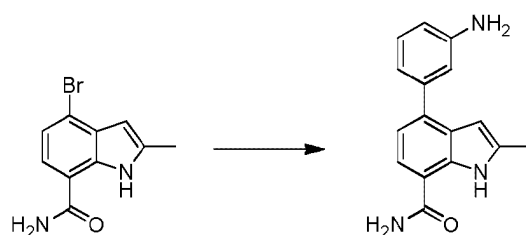
20

【1102】

段階E：4-(3-アミノフェニル)-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【1103】

【化328】



30

【1104】

4-ブロモ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド(180mg、0.711mmol)のTHF(8mL)および水(4mL)およびMeOH(4mL)中溶液に、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(187mg、0.853mmol)、Pd(dppf)Cl₂(104mg、0.142mmol)およびNa₂CO₃(226mg、2.13mmol)を加え、溶液を約90℃で約2時間加熱した。反応混合物を減圧下に濃縮し、シリカゲルカラムによって精製して、4-(3-アミノフェニル)-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド(80mg、42%)を固体として得た。¹H NMR(MeOD) 10.92(s, 1H)、7.99(s, 1H)、7.66-7.63(d, J=12, 2H)、7.61(s, 1H)、7.13-7.09(m, 1H)、6.99-6.97(d, J=8, 1H)、6.88(s, 1H)、6.78-6.73(m, 2H)、6.58-6.56(d, J=8, 1H)、6.29(s, 1H)、2.42(s, 3H)。

40

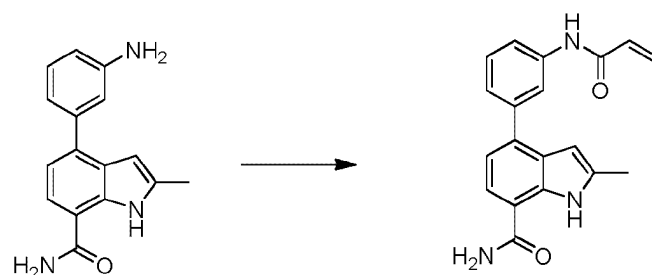
【1105】

段階F：4-(3-アクリルアミドフェニル)-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

50

【 1 1 0 6 】

【 化 3 2 9 】



10

【 1 1 0 7 】

4 - (3 - アミノフェニル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド (80 mg、0.302 mmol) の DCM (6 mL) 中溶液に、アクリロイルクロライド (40.9 mg、0.452 mmol) および DIEA (0.105 mL、0.603 mmol) を約 0 で加えた。混合物を室温で約 1 時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を分取 HPLC (表 1、方法 a n) によって精製して、4 - (3 - アクリルアミドフェニル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド (10 mg、11%) を固体として得た。LC / MS (表 1、方法 j) $R_t = 2.07$ 分 ; MS $m/z : 320 (M+H)^+$ 。 (B t k I C ₅₀ = A)。

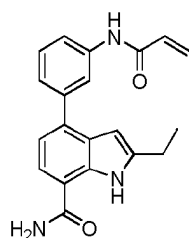
【 1 1 0 8 】

20

実施例番号 20 : 4 - (3 - アクリルアミドフェニル) - 2 - エチル - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド

【 1 1 0 9 】

【 化 3 3 0 】



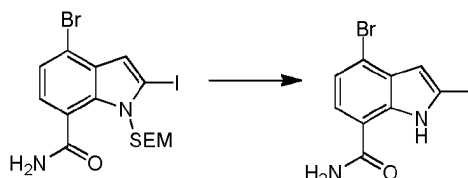
30

【 1 1 1 0 】

段階 A : 4 - ブロモ - 2 - ヨード - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド

【 1 1 1 1 】

【 化 3 3 1 】



40

【 1 1 1 2 】

4 - ブロモ - 2 - ヨード - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド ((1.5 g、3.03 mmol、製造番号 24) の THF (20 mL) 中溶液に、TBAF (15.84 g、60.6 mmol) およびエタン - 1, 2 - ジアミン (1.82 g、30.3 mmol) を加え、溶液を終夜加熱還流させた。溶液を減圧下に濃縮し、水 (30 mL) および EtOAc (30 mL) を加え、有機相を脱水し、減圧下に濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : EtOAc = 10 : 1 から 1 : 1) によって精製して、4 - ブロモ - 2 - ヨード - 1 H

50

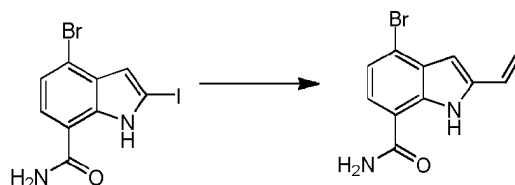
- インドール - 7 - カルボキサミドを得た (700 mg、63%)。LC / MS (表1、方法k) $R_t = 1.91$ 分; MS $m/z : 367 (M+H)^+$ 。

【1113】

段階B: 4 - ブロモ - 2 - ビニル - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド

【1114】

【化332】



10

【1115】

4 - ブロモ - 2 - ヨード - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド (0.630 g、1.726 mmol) の 1.4 - ジオキサン (4.5 mL) および水 (0.5 mL) 中溶液に、CsF (0.787 g、5.18 mmol)、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (0.242 g、0.345 mmol) およびカリウムトリフルオロ (ビニル) ボレート (254 mg、1.899 mmol) を加えた。反応混合物を N₂ 雰囲気下に加熱して約 90 °C として約 2 時間経過させた。混合物を減圧下に濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、4 - ブロモ - 2 - ビニル - 1H - インドール - 7 - カルボキサミドを得た (0.140 g、31%)。¹H NMR (CDCl₃) 10.36 (s、1H)、7.2 - 7.12 (m、2H)、6.72 - 6.65 (m、1H)、6.50 (s、1H)、6.25 - 5.78 (m、2H)、5.69 (d、J = 17.6、1H)、5.33 (d、J = 10.8、1H)。

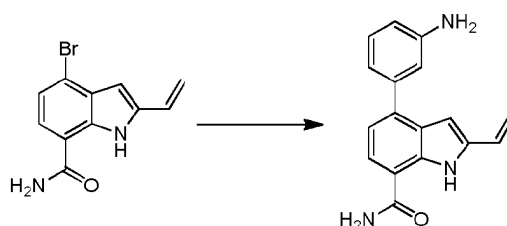
20

【1116】

段階C: 4 - (3 - アミノフェニル) - 2 - ビニル - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド

【1117】

【化333】



30

【1118】

4 - ブロモ - 2 - ビニル - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド (0.12 g、0.45 mmol) の THF (10 mL)、水 (5 mL) および MeOH (5 mL) 中溶液に、3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリン (119 mg、0.543 mmol)、PdCl₂ (dppf) (66.2 mg、0.091 mmol) および Na₂CO₃ (144 mg、1.358 mmol) を加えた。反応混合物を約 90 °C で約 2 時間加熱した。混合物を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、4 - (3 - アミノフェニル) - 2 - ビニル - 1H - インドール - 7 - カルボキサミドを得た (80 mg、75%)。LC / MS (表1、方法l) $R_t = 1.06$ 分; MS $m/z : 278 (M+H)^+$ 。

40

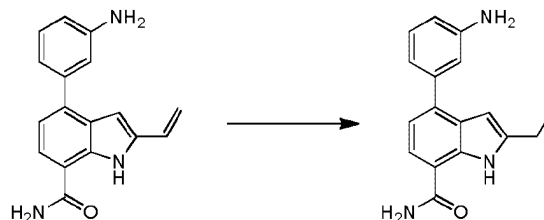
【1119】

段階C: 4 - (3 - アミノフェニル) - 2 - エチル - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド

【1120】

50

【化334】



【1121】

4-(3-アミノフェニル)-2-ビニル-1H-インドール-7-カルボキサミド (46 mg、0.116 mmol) の THF (10 mL) 中溶液に、Pd/C (10 mg、0.094 mmol) を加えた。混合物を室温で約 1.5 時間攪拌した。混合物をセライト (R) 層で濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、4-(3-アミノフェニル)-2-エチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (40 mg、70%) を得て、それを次の段階に直接用いた。LC/MS (表1、方法1) $R_t = 1.21$ 分; MS $m/z : 280 (M+H)^+$ 。

10

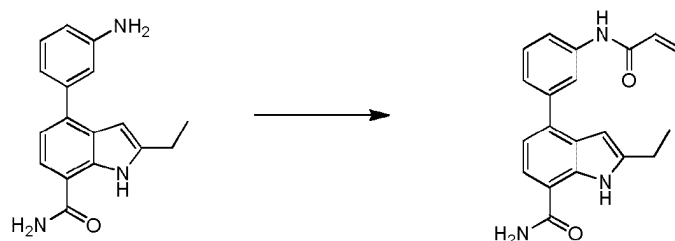
【1122】

段階 D: 4-(3-アクリルアミドフェニル)-2-エチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【1123】

【化335】

20



【1124】

4-(3-アミノフェニル)-2-エチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (20 mg、0.072 mmol) の DCM (15 mL) 中溶液に、約 0 で TEA (29 mg、0.288 mmol) および アクリロイルクロライド (13.05 mg、0.144 mmol) を加えた。溶液を室温で終夜攪拌した。溶液を減圧下に濃縮し、残留物を分取 HPLC (表1、方法 a) によって精製して、4-(3-アクリルアミドフェニル)-2-エチル-1H-インドール-7-カルボキサミドを得た (9 mg、38%)。LC/MS (表1、方法 d) $R_t = 2.91$ 分; MS $m/z : 334 (M+H)^+$ 。(Btk IC₅₀ = A)。

30

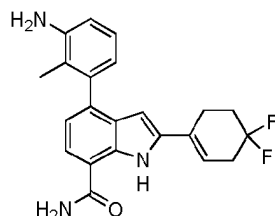
【1125】

実施例番号 21: 4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エニル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

40

【1126】

【化336】



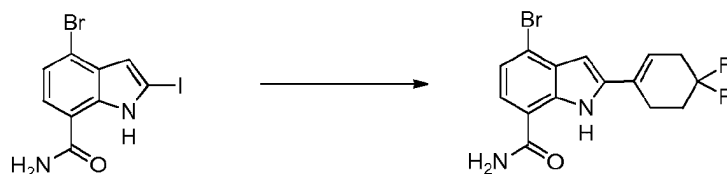
50

【 1 1 2 7 】

段階 A : 4 - ブロモ - 2 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド

【 1 1 2 8 】

【 化 3 3 7 】



10

【 1 1 2 9 】

2 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (0 . 2 6 7 g , 1 . 0 9 m m o l , S y n g e n e) 、 4 - ブロモ - 2 - ヨード - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド (0 . 3 6 3 g , 0 . 9 9 5 m m o l , 製造番号 1) 、 Na_2CO_3 (0 . 3 1 6 g , 2 . 9 8 m m o l) の THF (7 m L) 、 MeOH (0 . 9 8 m L) 、 および水 (0 . 9 8 m L) 中混合物に、[1 , 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (0 . 0 7 3 g , 0 . 0 9 9 m m o l) を加えた。混合物に窒素を吹き込み、容器を密閉し、約 8 0 ° で約 4 時間加熱した。反応液を冷却して室温とし、セライト (R) で濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を EtOAc / ヘキサン (3 0 % から 1 0 0 %) を用いるシリカゲルカラムによって精製して、粗生成物を得て、それを 3 0 % から 7 0 % EtOAc / ヘキサンの勾配で溶離を行うシリカゲルカラムによってさらに精製して、4 - ブロモ - 2 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミドを得た (0 . 2 5 g , 7 1 %) 。 LC / MS (表 1 、 方法 f) $R_t = 1 . 8 2$ 分 ; MS $m/z : 3 5 7 (M + H) ^ +$ 。

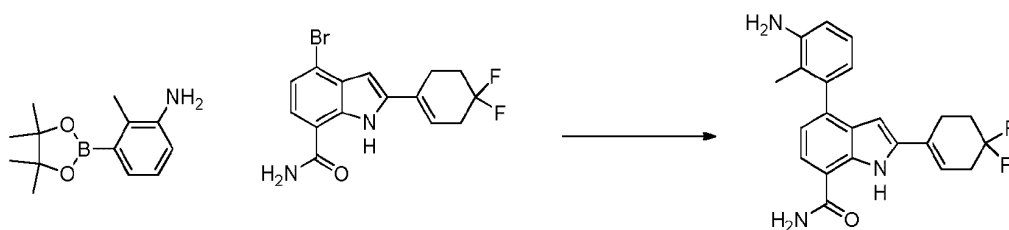
20

【 1 1 3 0 】

段階 B : 4 - (3 - アミノ - 2 - メチルフェニル) - 2 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキサ - 1 - エニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド

【 1 1 3 1 】

【 化 3 3 8 】



30

【 1 1 3 2 】

4 - ブロモ - 2 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキサ - 1 - エニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド (0 . 4 8 g , 0 . 6 2 2 m m o l) 、 2 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリン (0 . 2 0 3 g , 0 . 8 7 0 m m o l , C o m b i - B l o c k s) 、 Na_2CO_3 (0 . 1 9 8 g , 1 . 8 6 5 m m o l) および [1 , 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (0 . 0 4 5 g , 0 . 0 6 2 m m o l) の THF (5 m L) 、 MeOH (0 . 7 0 0 m L) および水 (0 . 7 0 0 m L) 中混合物を、窒素雰囲気下に約 7 0 ° で約 1 6 時間撹拌した。混合物をセライト (R) で濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、EtOAc / ヘプタン (5 0 % から 7 5 %) を用いてシリカゲルカラムを通過させて、粗生成物を得た。粗生成物を DCM で磨砕し (約 5 分間超音波処理を行って 2 回) 、濾過し、DCM で洗浄し、真空乾燥して、4 - (3 - アミノ - 2 - メチルフェニル) - 2 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキサ - 1 - エニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミドを得た (0 . 2 5 g , 7 1 %) 。 LC / MS (表 1 、 方法 f) $R_t = 1 . 8 2$ 分 ; MS $m/z : 3 5 7 (M + H) ^ +$ 。

40

50

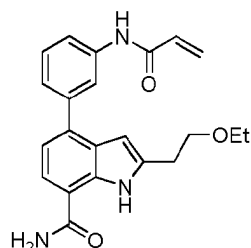
ル) - 2 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキサ - 1 - エニル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミドを得た (134 mg、57%)。LC/MS (表1、方法 f) $R_t = 1.36$ 分; MS $m/z : 382 (M+H)^+$ 。(Btk IC₅₀ = A)。

【1133】

実施例番号 22 : 4 - (3 - アクリルアミドフェニル) - 2 - (2 - エトキシエチル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド

【1134】

【化339】



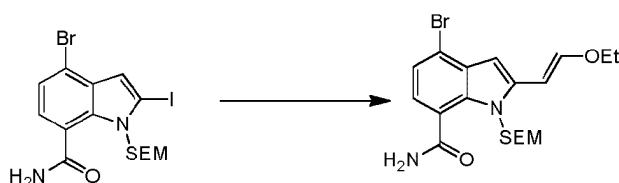
10

【1135】

段階 A : (E) - 4 - ブロモ - 2 - (2 - エトキシビニル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド

【1136】

【化340】



20

【1137】

5 個の反応容器に 4 - ブロモ - 2 - ヨード - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド (1 g、2.02 mmol、製造番号 24) のトルエン (100 mL) 中溶液を入れ、(E) - トリブチル (2 - エトキシビニル) スタンナン (1.09 g、3.03 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.142 g、0.202 mmol) および LiCl (0.428 g、10.1 mmol) を加えた。混合物を N₂ 雰囲気下に約 90 ° で終夜加熱した。五つ全ての反応混合物を合わせ、減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムによって精製して、(E) - 4 - ブロモ - 2 - (2 - エトキシビニル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド (2 g、45%) を黄色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 8.11 (s、1H)、7.69 (s、1H)、7.37 - 7.35 (d、J = 8、1H)、7.17 - 7.15 (d、J = 8、1H)、6.96 (s、1H)、6.78 - 6.76 (d、J = 8、1H)、5.80 - 5.78 (d、J = 8、2H)、5.69 - 5.68 (d、J = 4、1H)、4.24 - 4.08 (m、2H)、3.42 - 3.36 (m、2H)、1.43 - 1.34 (m、3H)、0.86 - 0.82 (m、2H)、0.00 (s、9H)。

30

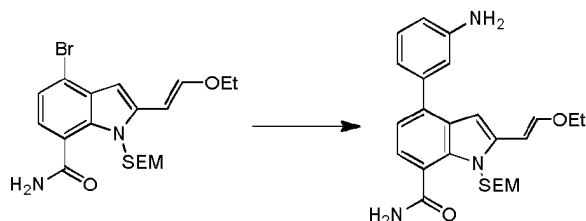
40

【1138】

段階 B : (E) - 4 - (3 - アミノフェニル) - 2 - (2 - エトキシビニル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド

【1139】

【化341】



【1140】

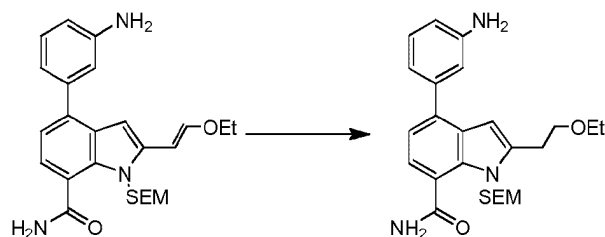
(E)-4-ブromo-2-(2-エトキシビニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド (1.5 g、3.41 mmol) の THF (20 mL)、水 (10 mL) および MeOH (10 mL) 中溶液に、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン (0.897 g、4.10 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.5 g、0.683 mmol) および Na₂CO₃ (1.085 g、10.24 mmol) を加えた。溶液を約 90 °C で約 2 時間加熱した。反応混合物を減圧下に濃縮し、シリカゲルカラムによって精製して、(E)-4-(3-アミノフェニル)-2-(2-エトキシビニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボキサミドを得た (0.80 g、52%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 8.06 (s、1H)、7.62 (s、1H)、7.30-7.22 (m、2H)、7.15 (s、1H)、7.10-7.08 (d、J = 8、1H)、6.93 (s、1H)、6.83-6.81 (d、J = 8、1H)、6.68-6.65 (m、2H)、5.82-5.80 (d、J = 8、2H)、5.67-5.66 (d、J = 4、1H)、5.28 (s、2H)、4.18-4.06 (m、2H)、3.43-3.37 (m、2H)、1.39-1.33 (m、3H)、0.86-0.82 (m、2H)、0.00 (s、9H)。

【1141】

段階 C : 4-(3-アミノフェニル)-2-(2-エトキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

【1142】

【化342】



【1143】

二つの反応容器に、(E)-4-(3-アミノフェニル)-2-(2-エトキシビニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド (400 mg、0.886 mmol) の MeOH (60 mL) 中溶液、および Pd/C (400 mg、10%) を入れた。それら混合物を H₂ (約 0.01 MPa (14 psi)) 雰囲気下に室温で約 1 時間攪拌した。二つの反応混合物を合わせ、濾過し、減圧下に濃縮して、4-(3-アミノフェニル)-2-(2-エトキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド (600 mg、75%) を固体として得て、それを次の段階に直接用いた。¹H NMR (DMSO-d₆) 8.05 (s、1H)、7.61 (s、1H)、7.32-7.31 (d、J = 4、1H)、7.23-7.09 (m、2H)、6.90 (s、1H)、6.81-6.79 (d、J = 8、1H)、6.68-6.66 (d、J = 8、1H)

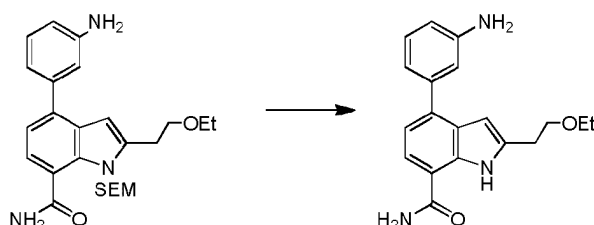
、6.58 (s, 1H)、5.78 (s, 2H)、5.26 (s, 2H)、3.79 - 3.76 (m, 2H)、3.55 - 3.52 (m, 2H)、3.45 - 3.41 (m, 2H)、3.15 - 3.12 (m, 2H)、1.26 - 1.15 (m, 3H)、0.87 - 0.83 (m, 2H)、0.01 (s, 9H)。

【1144】

段階D：4-(3-アミノフェニル)-2-(2-エトキシエチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

【1145】

【化343】



10

【1146】

4-(3-アミノフェニル)-2-(2-エトキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(500mg、1.10mmol)のTHF(20mL)中溶液に、TBAF(2.88g、11.0mmol)およびエタン-1,2-ジアミン(1.33g、22.0mmol)を加えた。混合物を約80℃で約5時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムによって精製して、4-(3-アミノフェニル)-2-(2-エトキシエチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(267mg、75%)を固体として得た。¹H NMR(DMSO-d₆) 11.09(s, 1H)、8.12(s, 1H)、7.76 - 7.74(d, J = 8, 1H)、7.46 - 7.44(d, J = 8, 1H)、7.24 - 7.19(m, 1H)、7.09 - 7.07(d, J = 8, 1H)、6.96(s, 1H)、6.87 - 6.85(d, J = 8, 1H)、6.67 - 6.66(d, J = 4, 1H)、6.45(s, 1H)、5.25(s, 2H)、3.76 - 3.73(m, 2H)、3.59 - 3.54(m, 2H)、3.13 - 3.09(m, 2H)、1.27 - 1.23(m, 3H)。

20

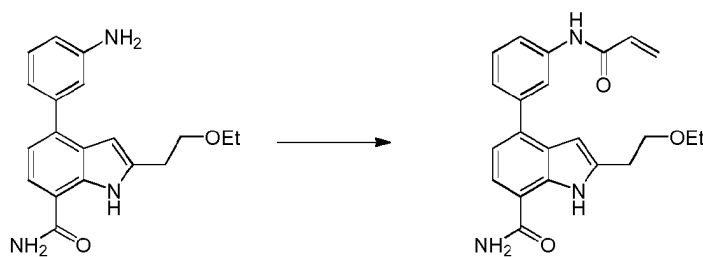
30

【1147】

段階E：4-(3-アクリルアミドフェニル)-2-(2-エトキシエチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

【1148】

【化344】



40

【1149】

二つの反応容器に、4-(3-アミノフェニル)-2-(2-エトキシエチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(60mg、0.186mmol)のDCM(2mL)中溶液を入れた。DIEA(0.065mL、0.371mmol)およびアクリロイルクロライド(25.2mg、0.278mmol)を加え、混合物を室温で約1時間撹拌した。その二つの反応混合物を合わせ、減圧下に濃縮し、残留物を分取HPLC(表1

50

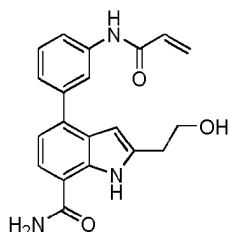
、方法 w) によって精製して、4 - (3 - アクリルアミドフェニル) - 2 - (2 - エトキシエチル) - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド (21.6 mg、26.4%) を固体として得た。LC/MS (表 1、方法 d) $R_t = 2.95$ 分; MS $m/z : 378$ (M - H)⁻。(Btk IC₅₀ = A)。

【1150】

実施例番号 23 : 4 - (3 - アクリルアミドフェニル) - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド

【1151】

【化 345】



10

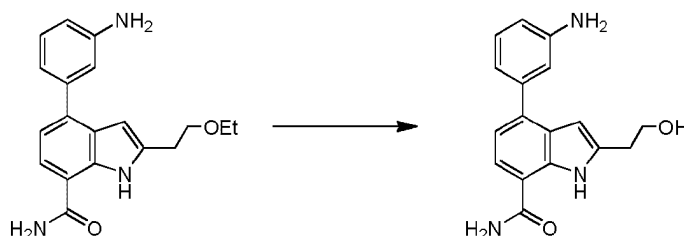
【1152】

段階 A : 4 - (3 - アミノフェニル) - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド

20

【1153】

【化 346】



【1154】

二つの反応容器に 4 - (3 - アミノフェニル) - 2 - (2 - エトキシエチル) - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド (100 mg、0.309 mmol、実施例番号 22、段階 D) の DCM (10 mL) 中溶液を入れ、約 78 でトリプロモボラン (387 mg、1.55 mmol) を滴下した。混合物を約 0 で約 2 時間攪拌した。その二つの反応混合物を合わせ、NaHCO₃ 水溶液を加え、混合物を DCM で抽出した (100 mL で 3 回)。有機相を Na₂SO₄ で脱水し、減圧下に濃縮して、4 - (3 - アミノフェニル) - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド (160 mg、88%) を黄色固体として得た。¹H NMR (DMSO - d₆) 10.96 (s、1H)、8.04 (s、1H)、7.67 - 7.65 (d、J = 8、1H)、7.38 - 7.34 (d、J = 16、1H)、7.16 - 7.12 (m、1H)、7.01 - 6.99 (d、J = 8、1H)、6.91 (s、1H)、6.81 - 6.80 (d、J = 4、1H)、6.62 - 6.59 (d、J = 12、1H)、6.36 (s、1H)、5.33 (s、2H)、4.87 (s、1H)、3.73 - 3.70 (m、2H)、2.96 - 2.93 (m、2H)。

30

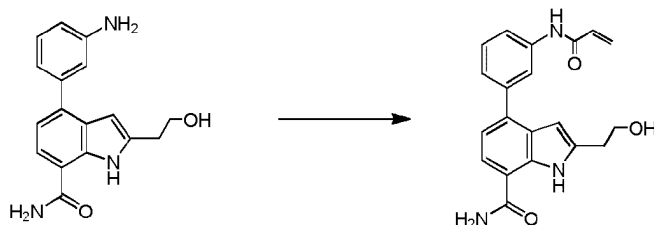
40

【1155】

段階 B : 4 - (3 - アミノフェニル) - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド

【1156】

【化347】



【1157】

4 - (3 - アミノフェニル) - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド (40 mg、0.135 mmol) のピリジン (4 mL) 中溶液に、EDCI (31 mg、0.163 mmol) およびアクリル酸 (9.8 mg、0.135 mmol) を加えた。混合物を約 110 で約 3 時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を分取 HPLC (表 1、方法 a1) によって精製して、4 - (3 - アクリルアミドフェニル) - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド (4.5 mg、10%) を固体として得た。LC/MS (表 1、方法 j) $R_t = 2.46$ 分; MS $m/z : 350 (M+H)^+$ 。(Btk IC₅₀ = A)。

10

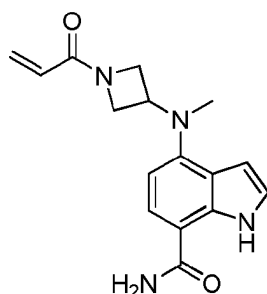
【1158】

実施例番号 24 : 4 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド

20

【1159】

【化348】



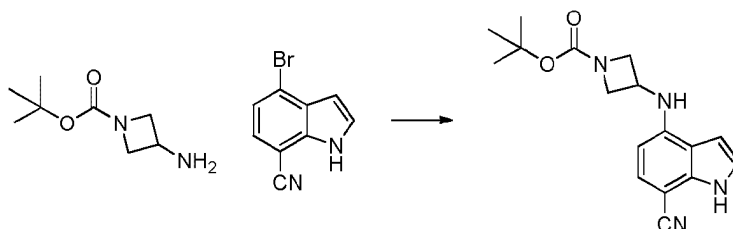
30

【1160】

段階 A : tert - ブチル - 3 - ((7 - シアノ - 1 H - インドール - 4 - イル) アミノ) アゼチジン - 1 - カルボキシレート

【1161】

【化349】



40

【1162】

4 mL 反応バイアル中、4 - ブロモ - 1 H - インドール - 7 - カルボニトリル (200 mg、0.905 mmol、Sinova)、クロロ [2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) - 3,6 - ジメトキシ - 2,4,6 - トリイソプロピル - 1,1 - ビフェニル] [2 - (2 - アミノ - エチル) フェニル] パラジウム (II) (9.03 mg、0.011 mmol)、およびジシクロヘキシル (2,4,6 - トリイソプロピル - 3,6 - ジメトキシ - [1,1 - ビフェニル] - 2 - イル) ホスフィン (6.07 mg、

50

0.011 mmol) を加えた。固体混合物を排気し、窒素を再充填した。リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(2.17 mL、2.17 mmol) を加え、次に *tert*-ブチル-3-アミノアゼチジン-1-カルボキシレート(170 μ L、1.09 mmol) を加えた。反応混合物を約 65 $^{\circ}$ C で約 2.5 時間加熱した。反応混合物を 1 N HCl 数滴で反応停止し、EtOAc(10 mL) で希釈した。EtOAc 層を飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗取得物を、5% から 40% EtOAc / ヘプタンの勾配を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、*tert*-ブチル-3-((7-シアノ-1H-インドール-4-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレートを得た(160 mg、57%)。LC/MS(表1、方法 a s) R_t = 2.13 分; MS m/z : 311 (M-H)⁻。

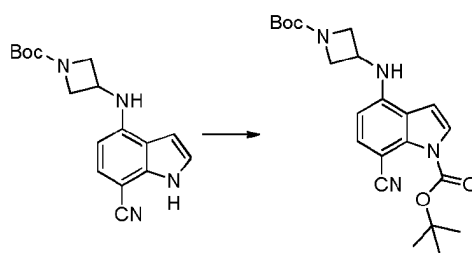
10

【1163】

段階 B : *tert*-ブチル 4-((1-(*tert*-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)アミノ)-7-シアノ-1H-インドール-1-カルボキシレート

【1164】

【化350】



20

【1165】

100 mL 丸底フラスコにおいて、MeCN(5 mL) 中の *tert*-ブチル 3-((7-シアノ-1H-インドール-4-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレート(200 mg、0.640 mmol) を加えて褐色溶液を得た。DMA P(15.6 mg、0.128 mmol) および BOC₂O(419 mg、1.92 mmol) を加えた。反応混合物を室温で約 18 時間撹拌した。反応混合物を水(2 mL) および EtOAc(3 mL) で希釈した。懸濁液全体を濾過し、EtOAc(5 mL) で洗浄した。回収した白色沈澱を真空乾燥機において約 70 $^{\circ}$ C で約 2 時間乾燥させて、*tert*-ブチル 4-((1-(*tert*-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)アミノ)-7-シアノ-1H-インドール-1-カルボキシレートを得た(154 mg、58.3%)。LC/MS(表1、方法 a s) R_t = 2.54 分; MS m/z : 411 (M-H)⁻。

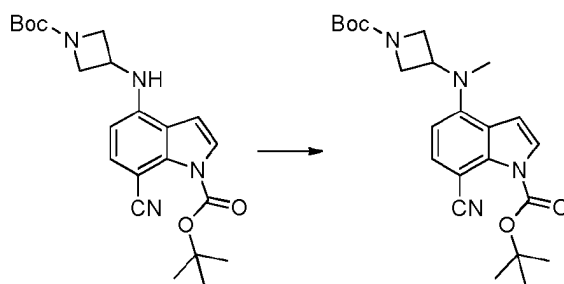
30

【1166】

段階 C : *tert*-ブチル-4-((1-(*tert*-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-7-シアノ-1H-インドール-1-カルボキシレート

【1167】

【化351】



40

【1168】

50

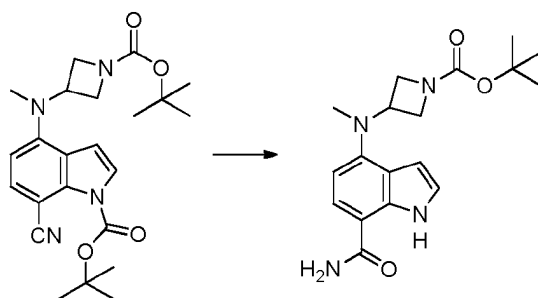
4 mL 反応バイアル中、DMF (1 mL) 中の水素化ナトリウム (23.9 mg、0.598 mmol、鉱油中60%分散品) を加えて、白色懸濁液を得た。反応混合物を冷却して約0℃とし、tert-ブチル4-((1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)アミノ)-7-シアノ-1H-インドール-1-カルボキシレート (145 mg、0.352 mmol) をDMF (4 mL) 中溶液として加えた。約30分後、ヨードメタン (33 µL、0.528 mmol) を加えた。攪拌を0℃で約1時間続けた。水 (15 mL) で反応停止し、EtOAc (20 mL) で抽出した。有機層をMgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。取得物を、5分かけて0%から25% EtOAc/ヘプタンの勾配を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、次に25% EtOAc/ヘプタンで5分間保持して、粗tert-ブチル-4-((1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-7-シアノ-1H-インドール-1-カルボキシレートを得た (148 mg、71.1%)。LC/MS (表1、方法as) R_t = 2.71分; MS m/z : 427 (M+H)⁺。

【1169】

段階D: tert-ブチル3-((7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレート

【1170】

【化352】



【1171】

tert-ブチル4-((1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-7-シアノ-1H-インドール-1-カルボキシレート (148 mg、0.250 mmol) のエタノール (2 mL) / DMSO (0.500 mL) 中溶液に、過酸化水素 (0.515 mL、5.04 mmol) およびNaOH (1 M、0.515 mL、0.515 mmol) を加えた。反応混合物を室温で約2時間攪拌した。反応混合物に、水 (5 mL) を加え、沈澱を濾過によって回収し、水 (5 mL) で洗浄し、真空乾燥機にて約70℃で約2時間乾燥させて、tert-ブチル3-((7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレートを得た (60 mg、52%)。LC/MS (表1、方法as) R_t = 1.97分; MS m/z : 345 (M+H)⁺。

【1172】

段階E: 4-(アゼチジン-3-イル(メチル)アミノ)-1H-インドール-7-カルボキサミド

【1173】

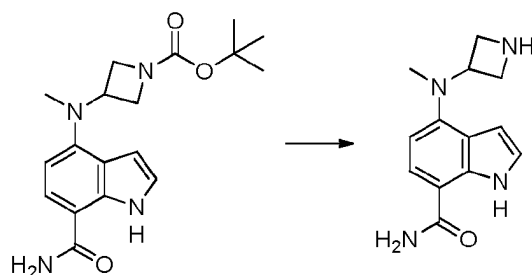
10

20

30

40

【化353】



【1174】

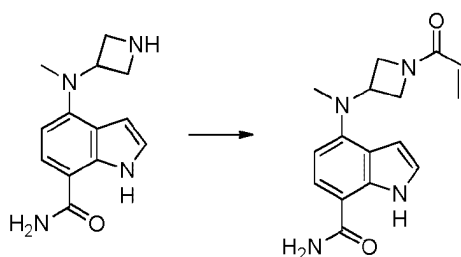
4 mL 反応バイアル中、1, 4 - ジオキサン (2 mL) 中の *tert* - ブチル 3 - ((7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) (メチル) アミノ) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (60 mg、0.129 mmol) を加えて、オフホワイト溶液を得た。4 M HCl / ジオキサン (0.129 mL、0.516 mmol) を加えた。反応液を室温で約 2 時間攪拌した。それを昇温させて約 50 °C として約 2 時間経過させた。追加の 4 M HCl / ジオキサン (0.129 mL、0.516 mmol) を加え、攪拌を約 50 °C で約 45 分続けた。反応混合物を濾過し、DCM で洗浄して沈澱を得た。沈澱を水 (2 mL) に溶かし、5 N NaOH 水溶液数滴で塩基性とした。次に、水層を DCM (7 mL で 2 回) および EtOAc (8 mL で 2 回) で抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、4 - (アゼチジン - 3 - イル (メチル) アミノ) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミドを得た (29 mg、66%)。LC / MS (表 1、方法 a) R_t = 0.73 分; MS m/z : 245 (M + H)⁺。

【1175】

段階 F : 4 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド

【1176】

【化354】



【1177】

フラスコに、DCM (5 mL) 中の 4 - (アゼチジン - 3 - イル (メチル) アミノ) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド (28 mg、0.083 mmol) および N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (65 μL、0.373 mmol) を入れた。混合物を氷浴で冷却して 0 °C とした。アクリロイルクロライド (7.38 μL、0.091 mmol) を加え、混合物を約 20 分間攪拌した。反応混合物を濃縮した。取得物を、7 分間かけて 1.0% から 3.3% MeOH / DCM の勾配を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、次に 3.3% で 5 分間保持して、4 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミドを得た (10.5 mg、43%)。LC / MS (表 1、方法 a) R_t = 1.31 分; MS m/z : 299 (M + H)⁺。(Btk IC₅₀ = A)。

【1178】

実施例番号 25 : 4 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド

【1179】

10

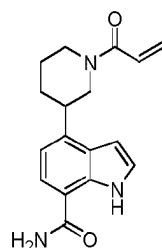
20

30

40

50

【化355】



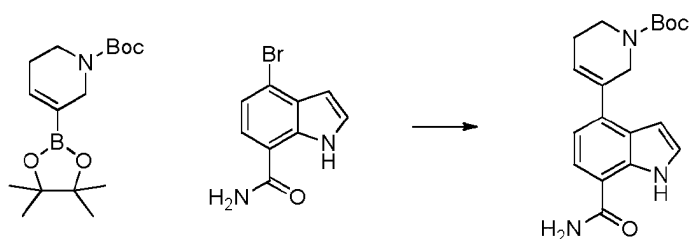
【1180】

10

段階A: tert-ブチル3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

【1181】

【化356】



20

【1182】

20 mLバイアルに、4-ブromo-1H-インドール-7-カルボキサミド(300 mg、1.255 mmol)、tert-ブチル3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(466 mg、1.506 mmol)、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(92 mg、0.125 mmol)および炭酸ナトリウム(399 mg、3.76 mmol)を入れた。固体混合物に、THF(6 mL): MeOH(0.840 mL): 水(0.840 mL)を加えた。懸濁液に窒素を約5分間吹き込んだ。反応混合物を約70°Cで終夜加熱した。反応混合物をセライト(R)層で濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム(30%から60% EtOAc/ヘプタン)によって精製して、tert-ブチル3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートを得た(355 mg、83%)。LC/MS(表1、方法as) $R_t = 2.14$ 分; MS $m/z: 340$ (M-H)⁻。

30

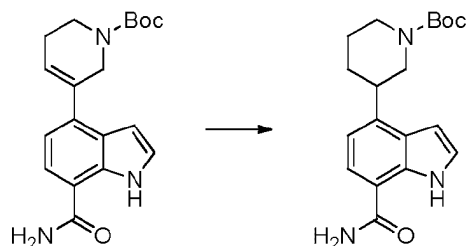
【1183】

段階B: tert-ブチル3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【1184】

【化357】

40



【1185】

フラスコに、tert-ブチル3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)

50

) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート (3 5 5 m g 、 1 . 0 4 m m o l) およびパラジウム (5 5 . 3 m g 、 0 . 5 2 0 m m o l) を入れた。酢酸エチル (1 0 m L) を減圧下に加え、混合物を H_2 風船下に室温で約 5 時間攪拌した。反応混合物をセライト (R) 層で濾過し、MeOH (2 0 m L) および EtOAc (3 0 m L) で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、tert - ブチル 3 - (7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを得た (3 5 7 m g 、 1 0 0 %) 。 LC / MS (表 1 、 方法 a s) $R_t = 2 . 1 4$ 分 ; MS $m/z : 3 4 2$ (M - H) $^-$ 。

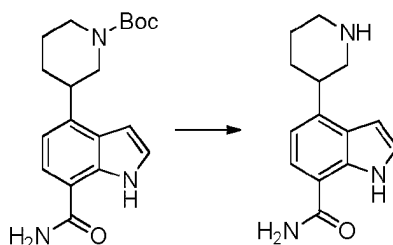
【 1 1 8 6 】

段階 C : 4 - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド

10

【 1 1 8 7 】

【 化 3 5 8 】



20

【 1 1 8 8 】

フラスコに、メタノール (5 m L) を入れ、冷却して 0 とした。アセチルクロライド (0 . 8 2 8 m L 、 1 1 . 6 m m o l) を滴下し、氷浴を外した。混合物を室温で約 2 5 分間攪拌した。溶液を tert - ブチル 3 - (7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 0 0 m g 、 0 . 2 9 1 m m o l) に加え、反応混合物を室温で約 4 時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮した。残留物を水 (1 0 m L) に溶かし、EtOAc (7 m L) で洗浄した。水層を 5 0 重量 % NaOH 溶液数滴で塩基性とし、EtOAc (1 2 m L) で抽出した。EtOAc 層を $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、濃縮して 4 - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミドを得た (4 0 m g 、 5 6 %) 。取得物を、それ以上特性決定せずに次の段階で粗生成物で使用した。

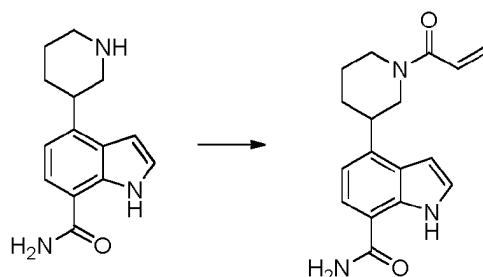
30

【 1 1 8 9 】

段階 D : 4 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド

【 1 1 9 0 】

【 化 3 5 9 】



40

【 1 1 9 1 】

フラスコに、DCM (5 m L) 中の 4 - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド (4 0 m g 、 0 . 1 6 4 m m o l) および N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (4 3 μ L 、 0 . 2 4 7 m m o l) を入れた。混合物を冷却して 0 とした。アクリロイルクロライド (1 4 . 6 9 μ L 、 0 . 1 8 1 m m o l) を加え、混合物を約 2 0 分間攪拌した。反応混合物を濃縮した。取得物を、1 0 分間かけて 1

50

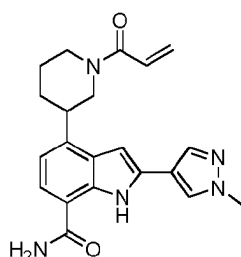
0%から5.5% MeOH / CH₂Cl₂の勾配を用いるシリカゲルカラムによって精製して、4-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミドを得た(41mg、84%)。LC/MS(表1、方法a) R_t = 1.53分; MS m/z : 298 (M+H)⁺。(Btk IC₅₀ = B)。

【1192】

実施例番号26 : 4-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

【1193】

【化360】



10

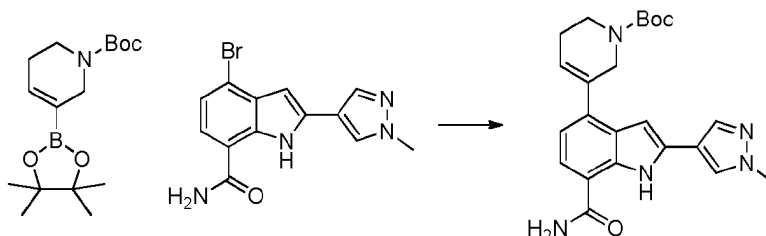
【1194】

段階A : tert-ブチル 3-(7-カルバモイル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-4-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

20

【1195】

【化361】



30

【1196】

20 mL バイアルに、4-ブromo-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(216mg、0.677mmol、製造番号10)、tert-ブチル 3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(251mg、0.812mmol)、DCMとの(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(1:1)錯体(55.3mg、0.068mmol)および炭酸ナトリウム(215mg、2.03mmol)を入れた。固体混合物に、THF(3mL):MeOH(0.420mL):水(0.420mL)を加えた。懸濁液にN₂を約5分間吹き込んだ。反応混合物を約70℃で終夜加熱した。反応混合物をセライト層で濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム(0%から2% MeOH / DCM)によって精製して、tert-ブチル 3-(7-カルバモイル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-4-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートを得た(227mg、80%)。LC/MS(表1、方法as) R_t = 2.09分; MS m/z : 422 (M+H)⁺。

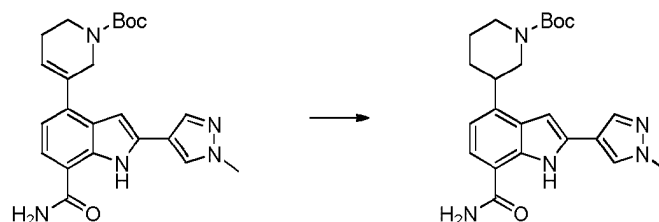
40

【1197】

段階B : tert-ブチル 3-(7-カルバモイル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-4-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【1198】

【化362】



【1199】

10

フラスコに、tert-ブチル3-(7-カルバモイル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-4-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(227mg、0.539mmol)および10%パラジウム/炭素(28.7mg、0.027mmol)を入れた。酢酸エチル(5mL)を減圧下に加え、混合物をH₂風船下に室温で約5時間撹拌した。反応混合物をセライト(R)層で濾過し、MeOH(20mL)およびEtOAc(30mL)で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を得た(177mg、78%)。LC/MS(方法as)R_t = 2.08分; MS m/z : 424 (M+H)⁺。

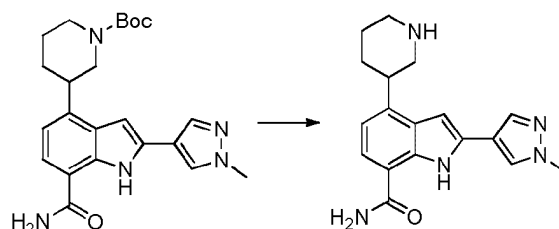
【1200】

段階C: 2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(ピペリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

20

【1201】

【化363】



30

【1202】

フラスコにMeOH(2mL)を入れ、冷却して0とした。アセチルクロライド(0.151mL、2.12mmol)を滴下し、氷浴を外した。混合物を室温で約25分間撹拌した。次に、溶液をtert-ブチル3-(7-カルバモイル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-4-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(30mg、0.071mmol)に加え、反応混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を減圧下に濃縮した。残留物を水(3mL)に溶かし、DCM(3mL)で洗浄した。水層を5N NaOH数滴で塩基性として懸濁液を得て、それにDCMを加えた。DCM層を分離した。水層で沈澱が生成し、それを濾過によって回収し、DCM/EtOAc/MeOHの混合物(1:1:1)(6mL)で洗浄した。この濾液をDCM層と合

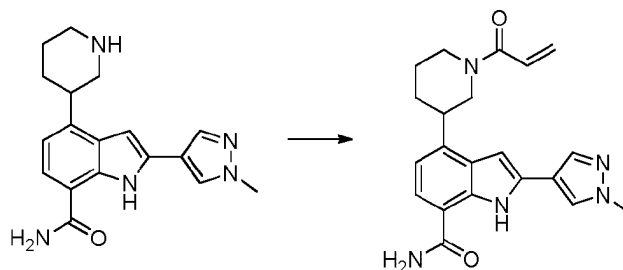
40

【1203】

段階D: 4-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

【1204】

【化364】



【1205】

10

フラスコに、DCM (5 mL) 中の 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド (18 mg、0.056 mmol) および N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (0.044 mL、0.250 mmol) を入れた。混合物を、氷浴で冷却して 0 とした。アクリロイルクロライド (4.97 μ L、0.061 mmol) を加え、混合物を約 20 分間攪拌した。反応混合物を濃縮した。取得物を、シリカゲルカラム (2.0% から 6.5% MeOH / DCM) によって精製して、4 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミドを得た (9 mg、43%)。LC / MS (表 1、方法 a) $R_t = 1.56$ 分 ; MS $m/z : 378 (M+H)^+$ 。(Btk IC₅₀ = A)。

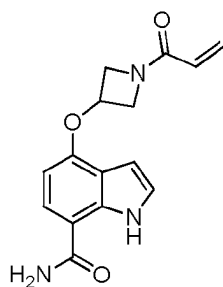
20

【1206】

実施例番号 27 : 4 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) オキシ) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド

【1207】

【化365】



30

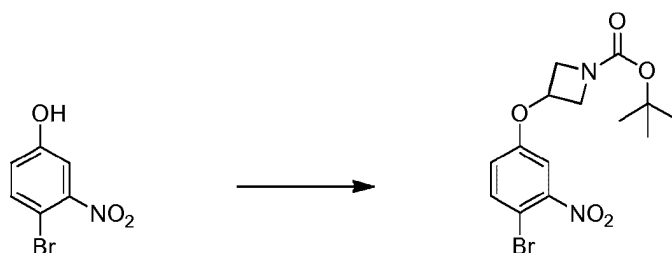
【1208】

段階 A : tert - ブチル 3 - (4 - プロモ - 3 - ニトロフェノキシ) アゼチジン - 1 - カルボキシレート

【1209】

【化366】

40



【1210】

炭酸セシウム (2.038 g、6.26 mmol) を DMF (12 mL) に加えて白色懸濁液を得た。モレキュラーシーブス (4、8 から 12 メッシュ、ビーズ、100 mg

50

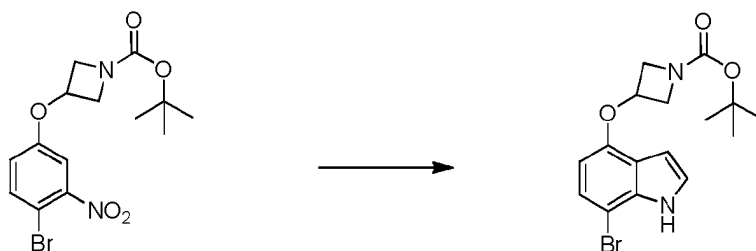
)、4-ブロモ-3-ニトロフェノール(1g、4.59mmol)およびtert-ブチル3-((メチルスルホニル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート(1.048g、4.17mmol)を加え、混合物を約85で約18時間加熱した。粗混合物をEtOAc(50mL)と飽和塩化アンモニウム水溶液(30mL)との間で分配した。有機層をブライン(30mL)によって洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、tert-ブチル3-(4-ブロモ-3-ニトロフェノキシ)アゼチジン-1-カルボキシレートを得た(0.799g、2.14mmol、収率46.7%)。LC/MS(表1、方法a)R_t=2.62分;MS m/z 373、375(M+H)⁺。

【1211】

段階B: tert-ブチル3-((7-ブロモ-1H-インドール-4-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート

【1212】

【化367】



10

20

【1213】

100mL丸底フラスコを窒素で脱気し、ドライアイス/アセトン浴で冷却して約-70とした。そのフラスコにビニルマグネシウムブロマイドのTHF(1.0M、21.59mL、21.59mmol)中溶液を加えた。次に、tert-ブチル3-(4-ブロモ-3-ニトロフェノキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート(2.65g、5.40mmol)の2-メチル-THF(18mL)中溶液を8分かけて滴下し、混合物を約-70で約1時間攪拌し、反応混合物を、約-60で飽和塩化アンモニウム水溶液(22mL)によって反応停止した。得られた混合物を昇温させて室温とし、EtOAc(50mL)および水(40mL)を加えた。層を分離し、水層をEtOAc(50mL)で抽出し、合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して橙赤色油状物を得て、それを0から40%EtOAc/ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル3-((7-ブロモ-1H-インドール-4-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシレートを得た(0.87g、2.37mmol、収率43.9%)。LC/MS(表1、方法a)R_t=2.52分;MS m/z 367、369(M+H)⁺。

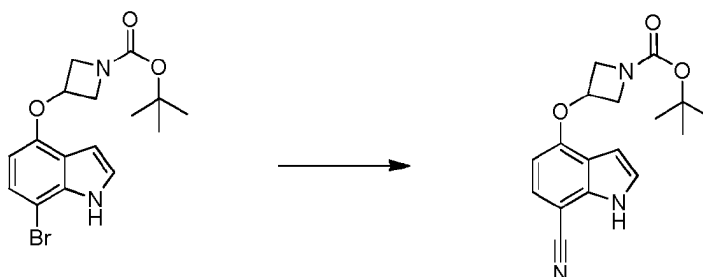
30

【1214】

段階C: tert-ブチル3-((7-シアノ-1H-インドール-4-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート

【1215】

【化368】



40

50

【1216】

20 mL マイクロ波反応バイアル中、tert-ブチル3-((7-プロモ-1H-インドール-4-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.8 g、2.178 mmol)、シアン化亜鉛(0.512 g、4.36 mmol)およびDMF(12 mL)を加えて黄色懸濁液を得た。そのバイアルを窒素で脱気し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.755 g、0.654 mmol)を加えた。混合物を窒素で脱気し、反応混合物を、Biotage(R)マイクロ波リアクター中にて約160 °Cで約30分間加熱した(約13.8 kPa(2 psi)最大圧、235最大ワット数)。得られた橙赤色懸濁液をセライト(R)で濾過し、DMF(10 mL)および2-メチル-THF(10 mLで3回)で洗浄し、濾液を減圧下に濃縮してほとんどのDMFを除去し、それを2-メチル-THF(50 mL)と飽和塩化アンモニウム水溶液(50 mL)との間で分配した。有機層を水(30 mL)およびブライン(30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して橙赤色油状物を得て、それを、0%から50% EtOAc / ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル3-((7-シアノ-1H-インドール-4-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシレートを得た(0.28 g、0.894 mmol、収率41.0%)。LC/MS(表1、方法a) $R_t = 2.29$ 分; MS $m/z 314 (M+H)^+$ 。

10

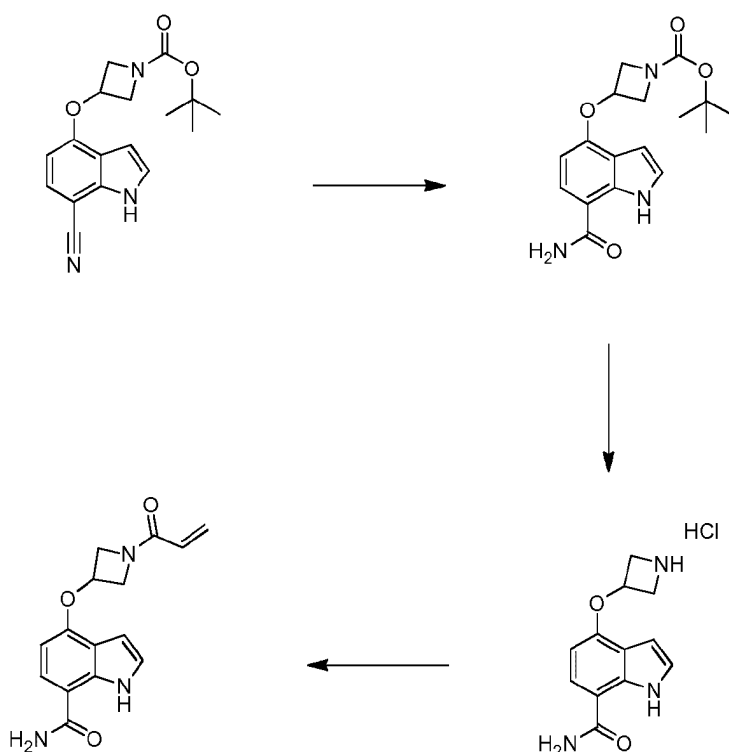
【1217】

段階D: 4-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)オキシ)-1H-インドール-7-カルボキサミド

20

【1218】

【化369】



30

40

【1219】

tert-ブチル3-((7-シアノ-1H-インドール-4-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.28 g、0.894 mmol)および炭酸カリウム(0.309 g、2.234 mmol)のDMSO(2.98 mL)中混合物を、氷冷水浴によって冷却して約10 °Cとし、次に過酸化水素(0.091 mL、0.894 mmol)

50

)を滴下した。反応混合物を室温で約18時間攪拌し、過酸化水素(0.023 mL、0.225 mmol)を加えた。反応混合物を室温でさらに約9時間攪拌した。反応混合物に水(30 mL)を加え、混合物をEtOAcで抽出し(30 mLで2回)、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して粗tert-ブチル3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシレートを得て、それを次の段階で直接用いた。

【1220】

tert-ブチル3-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.27 g、0.815 mmol)のMeOH(4.45 mL)中懸濁液に、塩化水素(4.0 Mジオキサン中溶液、4.07 mL、16.30 mmol)を滴下し、混合物を室温で約30分攪拌し、次に混合物を減圧下に濃縮して粗4-(アゼチジン-3-イルオキシ)-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩を得て、それを次の段階で直接用いた。

10

【1221】

4-(アゼチジン-3-イルオキシ)-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩(0.218 g、0.815 mmol)のDCM(13.0 mL)中懸濁液を氷/塩化ナトリウム浴で冷却して約-10とし、TEA(0.568 mL、4.08 mmol)を滴下し、次に中溶液アクリロイルクロライド(0.075 mL、0.897 mmol)のDCM(3.26 mL)を注射器によって滴下し、反応混合物を約30分間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、粗取得物を0%から10% MeOH/DCMの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、4-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)オキシ)-1H-インドール-7-カルボキサミド(0.16 g、0.555 mmol、収率68.1%)を得た。LC/MS(表1、方法a) $R_t = 1.37$ 分; MS m/z 286 (M+H)⁺。(Btk IC₅₀ = A)。

20

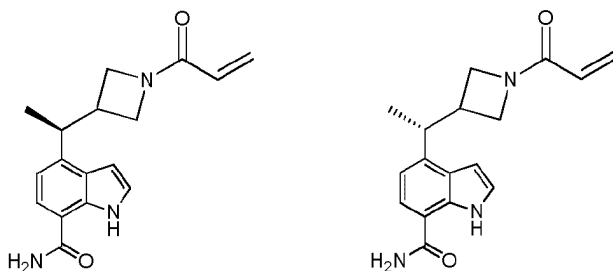
【1222】

実施例番号28* : (S)-4-(1-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)エチル)-1H-インドール-7-カルボキサミドおよび(R)-4-(1-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)エチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

【1223】

【化370】

30



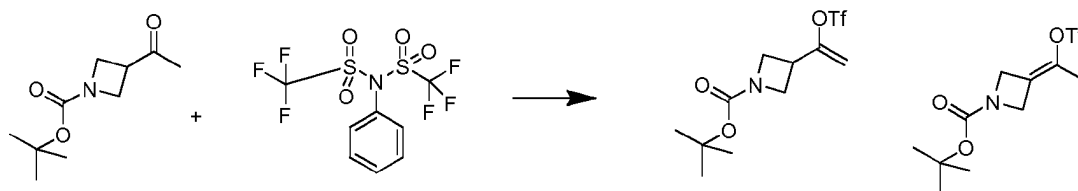
【1224】

段階A : tert-ブチル3-(1-(1-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ビニル)アゼチジン-1-カルボキシレートおよびtert-ブチル3-(1-(1-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)エチリデン)アゼチジン-1-カルボキシレート

40

【1225】

【化371】



【1226】

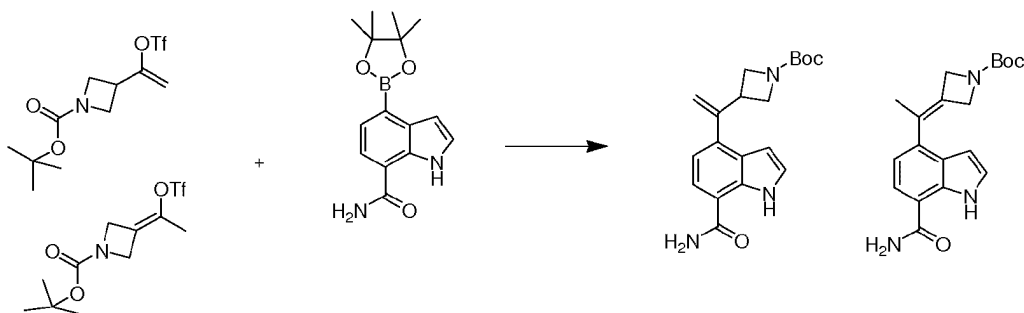
ジイソプロピルアミン (0.646 mL、4.57 mmol) の THF (3.8 mL) 中溶液に約 0 ° で、n-ブチルリチウムの溶液 (2 M ヘキサン中溶液) (2.28 mL、4.57 mmol) を滴下した (内部温度を約 3 ° 以下に維持)。反応混合物を約 0 ° で約 30 分間攪拌し、冷却して約 -78 ° とした。tert-ブチル 3-アゼチジン-1-カルボキシレート (0.758 g、3.81 mmol) の THF (7.6 mL) 中溶液を滴下し (内部温度を約 -70 ° 以下に維持)、反応混合物を約 -78 ° で約 30 分間攪拌した。1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミド (1.42 g、4.00 mmol) の THF (7.6 mL) 中溶液を滴下した (内部温度を約 -70 ° 以下に維持)。添加後、混合物を約 4 時間かけて昇温させて約 0 ° とし、反応混合物を飽和 NH₄Cl で反応停止し、EtOAc で抽出し (50 mL で 3 回)、濃縮し、0% から 15% EtOAc / ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 3-(1-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピニル)アゼチジン-1-カルボキシレートおよび tert-ブチル 3-(1-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)エチリデン)アゼチジン-1-カルボキシレートの混合物を黄色油状物として得た (0.398 g、31%)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) tert-ブチル 3-(1-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピニル)アゼチジン-1-カルボキシレート: 5.32 (d、J = 4.2 Hz、1 H)、5.16 (dd、J = 4.2、1.0 Hz、1 H)、4.15 (t、J = 8.8 Hz、2 H)、3.93 (dd、J = 8.8、6.1 Hz、2 H)、3.49 - 3.37 (m、1 H)、1.44 (s、9 H); tert-ブチル 3-(1-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)エチリデン)アゼチジン-1-カルボキシレート: 4.58 - 4.53 (m、2 H)、4.52 - 4.49 (m、2 H)、1.98 - 1.94 (m、3 H)、1.45 (s、9 H)。

【1227】

段階 B: tert-ブチル 3-(1-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)ピニル)アゼチジン-1-カルボキシレートおよび tert-ブチル 3-(1-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)エチリデン)アゼチジン-1-カルボキシレート

【1228】

【化372】



【1229】

10

20

30

40

50

tert-ブチル3-(1-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ビニル)アゼチジン-1-カルボキシレートおよびtert-ブチル3-(1-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)エチリデン)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.388g、1.17mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(0.279g、0.975mmol)、Pd(dppf)Cl₂(0.043g、0.059mmol)および炭酸ナトリウム(0.31g、2.93mmol)の混合物を入れたバイアルに、1,4-ジオキサン(3mL)および水(1mL)を加えた。反応混合物を排気し、窒素を充填した(3回繰り返した)。混合物を約80℃で約1時間加熱した。反応混合物を濃縮し、MeOH/DCMで希釈した。混合物を濾過し、MeOH/DCMで洗浄し、濾液を濃縮乾固した。粗生成物を0%から3%MeOH/DCMの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル3-(1-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)ビニル)アゼチジン-1-カルボキシレートおよびtert-ブチル3-(1-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)エチリデン)アゼチジン-1-カルボキシレートの混合物(0.277g、83%)を黄色油状物として得た。LC/MS(表1、方法a)R_t=2.08、2.13分;MS m/z:340(M-H)⁻。

10

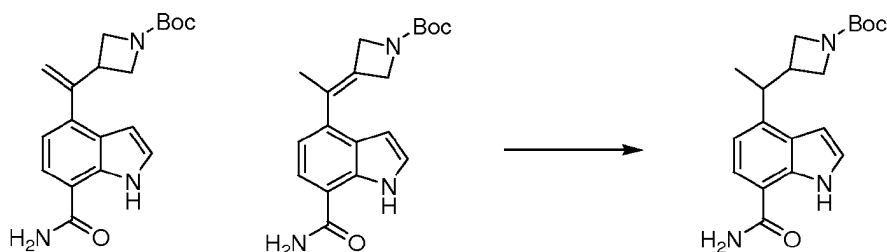
【1230】

段階C: tert-ブチル3-(1-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)エチル)アゼチジン-1-カルボキシレート

20

【1231】

【化373】



30

【1232】

10重量%Pd/C(0.026g、0.024mmol)を入れたフラスコに、tert-ブチル3-(1-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)ビニル)アゼチジン-1-カルボキシレートおよびtert-ブチル3-(1-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)エチリデン)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.26g、0.76mmol)のEtOAc(10mL)中溶液およびMeOH約2滴を加えた。混合物を、ほぼ室温で約2時間にわたり水素風船で水素化した。反応混合物をセライト(R)層で濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液を濃縮乾固させて、tert-ブチル3-(1-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)エチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.212g、81%)を明黄色泡状物として得た。LC/MS(表1、方法a)R_t=2.08分;MS m/z:342(M-H)⁻。

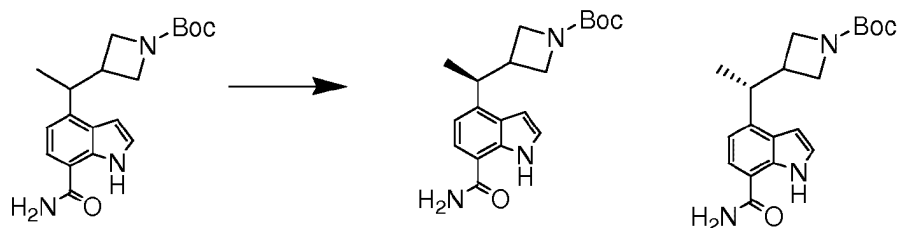
40

【1233】

段階D: (S)-4-(1-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)エチル)-1H-インドール-7-カルボキサミドおよび(R)-4-(1-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)エチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

【1234】

【化374】



【1235】

10

tert-ブチル3-(1-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)エチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.17g、0.495mmol)を分取キラルHPLC(表2、方法1)によって精製して、(S)-4-(1-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)エチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(0.063g、37%)($R_t = 12.339$ 分、または=正)および(R)-4-(1-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)エチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(0.066g、39%)($R_t = 18.959$ 分、または=負)を得た。

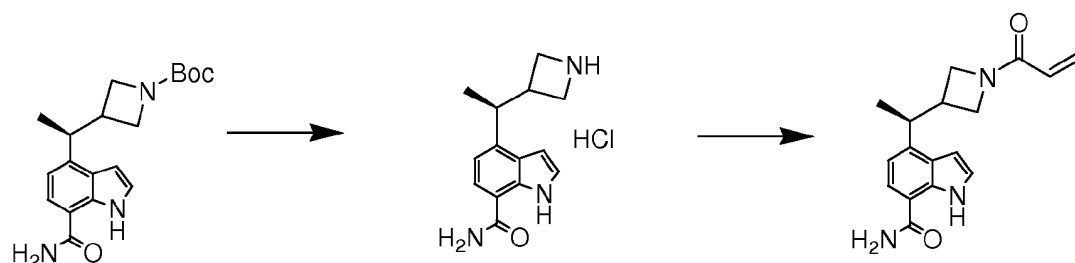
【1236】

段階E.1:(S)-4-(1-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)エチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

20

【1237】

【化375】



30

【1238】

(S)-tert-ブチル3-(1-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)エチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.063g、0.183mmol)およびMeOH(1mL)を入れたバイアルに、ほぼ室温で塩化水素(4Mジオキサン中溶液、0.92mL、3.67mmol)を加えた。混合物を約30分攪拌し、次に混合物を減圧下に濃縮して、粗(S)-tert-ブチル3-(1-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)エチル)アゼチジン-1-カルボキシレート塩酸塩を得て、それをそれ以上精製せずに用いた。

【1239】

(S)-4-(1-(アゼチジン-3-イル)エチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩(0.051g、0.183mmol)のTHF(2mL)およびDCM(1mL)中懸濁液に約0で、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.096mL、0.550mmol)と、次にアクリロイルクロライド(0.017mL、0.202mmol)を加えた。混合物を約0で約30分間攪拌した。混合物をMeOHで反応停止し、揮発分を減圧下に除去した。残留物をDCMと飽和NaHCO₃水溶液との間で分配した。有機層を濃縮し、粗生成物を0%から5%MeOH/DCMの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、(S)-4-(1-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)エチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(0.039g、69.9%)を白色固体として得た。LC/MS(表1、方法a) $R_t = 1.50$ 分; MS m/z: 298(M+H)⁺。(Btk IC₅₀ = B)。

40

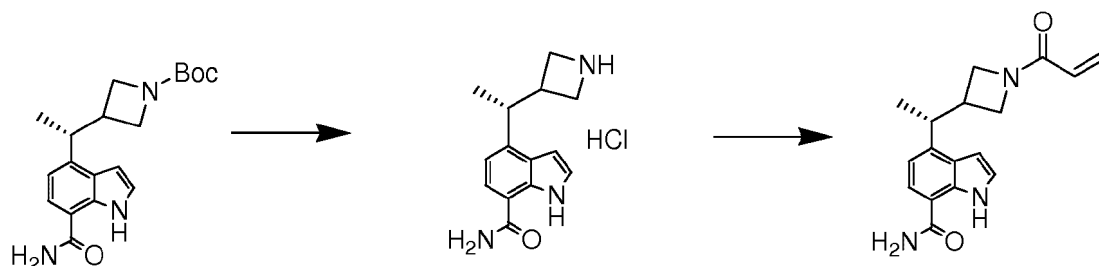
50

【1240】

段階E.2: (R)-4-(1-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)エチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

【1241】

【化376】



10

【1242】

(R)-tert-ブチル3-(1-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)エチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.066g、0.192mmol)およびMeOH(1mL)を入れたバイアルに、ほぼ室温で塩化水素(4Mジオキサン中溶液、0.96mL、3.84mmol)を加えた。混合物を室温で約1時間攪拌し、次に混合物を減圧下に濃縮して、粗(R)-tert-ブチル3-(1-(7-カルバモイル-1H-インドール-4-イル)エチル)アゼチジン-1-カルボキシレート塩酸塩を得て、それをそれ以上精製せずに用いた。

20

【1243】

(R)-4-(1-(アゼチジン-3-イル)エチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩(0.054g、0.192mmol)のTHF(2mL)およびDCM(1mL)中懸濁液に約0°Cで、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.1mL、0.577mmol)を加え、次にアクリロイルクロライド(0.018mL、0.212mmol)を滴下した。混合物を約0°Cで約30分間攪拌した。混合物をMeOHで反応停止し、揮発分を減圧下に除去した。残留物をDCMと飽和NaHCO₃水溶液との間で分配した。有機層を濃縮し、粗生成物を0%から5%MeOH/DCMの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、(R)-4-(1-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)エチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(0.042g、73.2%)を白色固体として得た。LC/MS(表1、方法a)R_t=1.50分;MS m/z:298(M+H)⁺。(Btk IC₅₀=A)。

30

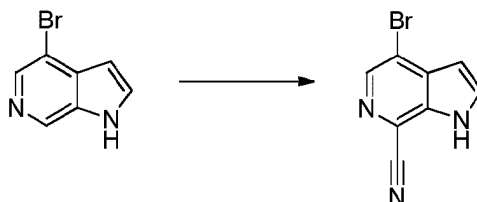
【1244】

実施例番号29:4-(1-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-カルボキサミド

段階A:4-プロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-カルボニトリル

【1245】

【化377】



40

【1246】

4-プロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン[ChemTec](10.4g、52.8mmol)のDCM(66.0mL)およびDME(66.0mL)中溶液に、3-クロロ過安息香酸(21.29g、95mmol、77重量%)を1回で加え、混合

50

物を約16時間撈拌した。有機溶媒を減圧下に除去し、固体をDCMで磨碎し、固体を濾過して、生成物および安息香酸の両方の混合物を得た。濾液にはさらに生成物が含まれており、それを減圧下でさらに濃縮して、2回目の濾過ができるようにした。合わせたフィルターケーキを乾燥させ、磁気撈拌バーの入った1リットル丸底フラスコに移し入れた。MeCN(264mL)およびTEA(14.8mL、106mmol)を加えて、オフホワイトスラリーを得た。トリメチルシリルシアニド(24.64mL、185mmol)を注射器によって1回で加え、混合物を加熱還流した。約2時間の加熱後、混合物を放冷して室温とした。1M NaOH 100mLを加えることで反応停止し、EtOAc 100mLで希釈し、分液漏斗に移し入れ、1M NaOH 100mLおよびEtOAc 100mLでさらに希釈した。層を分離し、水相をEtOAcで抽出した(150mLで3回)。合わせた有機抽出液をブラインおよび1M NaOHの1:1混合物で洗淨し(50mLで2回)、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、溶媒を除去して、4-プロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-カルボニトリルを褐色-黄色固体として得た(10.28g、80%)。¹H NMR(400MHz、DMSO) 8.44(s、1H)、7.96(d、J=3.1Hz、1H)、6.71(d、J=3.1Hz、1H)。

10

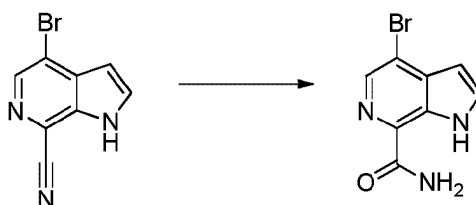
【1247】

段階B: 4-プロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-カルボキサミド

【1248】

【化378】

20



【1249】

4-プロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-カルボニトリル(10.2g、45.9mmol)のEtOH(104mL)中溶液に、1M NaOH水溶液(115mL、115mmol)および30%過酸化水素(80mL、781mmol)を加え、反応混合物を加熱して約45とし、約30分間撈拌した。有機溶媒を減圧下に除去した。混合物を水30mLで希釈し、濾過して、4-プロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-カルボキサミドを明黄色固体として得た(9.87g、83%)。LC/MS(表1、方法as): R_t = 1.81分; MS m/z: 240、242(M+H)⁺。

30

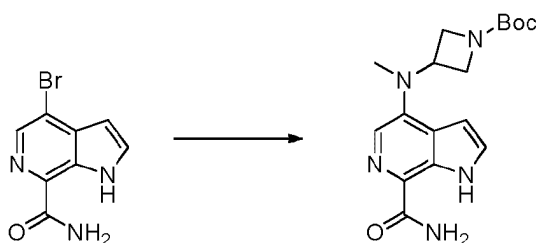
【1250】

段階C: tert-ブチル3-(7-カルバモイル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレート

【1251】

【化379】

40



【1252】

4-プロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-カルボキサミド(580mg

50

、2.416 mmol) を脱水ジオキサン 12 mL に溶かし、 Na_2SO_4 で約 1 時間脱水した。溶液を濾過して、乾燥機で乾燥した 75 mL 圧力容器に入れ、乾燥剤をジオキサン 3 mL を用いて洗浄した。その溶液を、アルゴン気流を用いて脱気し、tert-ブチル 3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-カルボキシレート塩酸塩 (0.969 g、4.35 mmol、Synthonix) を加え、次にクロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィン-2,4,6-トリイソプロピル-1,1-ビフェニル) [2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II) (0.089 g、0.12 mmol) および X-Phos (0.057 g、0.12 mmol) を加えた。混合物を約 10 分間脱気し、LiHMDS (1M THF 中溶液、10.87 mL、10.87 mmol) を注射器で滴下し、バイアルを密閉し、加熱して約 90 °C として約 19 時間経過させた。反応液を冷却して室温とし、 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) を加えることで反応停止し、EtOAc (50 mL) で希釈した。水 (10 mL) およびブライン (10 mL) を用いてさらに希釈することで溶解を完了させ、層を分離した。水相を EtOAc で抽出した (20 mL で 3 回)。合わせた有機抽出液を 1:1 ブラインおよび NaHCO_3 水溶液 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。粗取得物をシリカ上の乗せ、0% から 5% の MeOH / DCM で溶離を行うシリカカラム (40 g) を用いて精製した。生成物を含む分画を減圧下に濃縮して、tert-ブチル 3-(7-カルバモイル-1H-ピロロ [2,3-c]ピリジン-4-イル)(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレートを明黄色固体として得た (0.61 g、69%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 11.41 (bs、1H)、7.90 (bs、1H)、7.48 - 7.43 (m、1H)、7.43 - 7.39 (m、2H)、6.60 (dd、J = 3.1、2.0 Hz、1H)、4.61 - 4.51 (m、1H)、4.23 - 4.14 (m、2H)、3.86 (dd、J = 8.9、5.2 Hz、2H)、3.06 (s、3H)、1.38 (s、9H)。

10

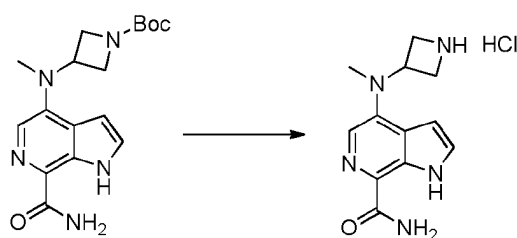
20

【1253】

段階 D: 4-(アゼチジン-3-イル(メチル)アミノ)-1H-ピロロ [2,3-c]ピリジン-7-カルボキサミド塩酸塩

【1254】

【化380】



30

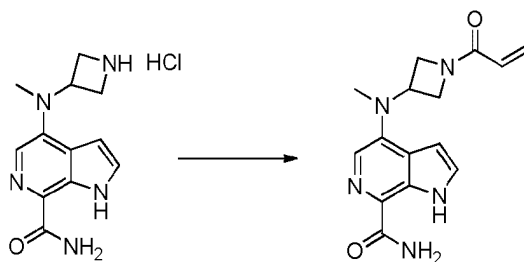
【1255】

磁気攪拌バーおよび MeOH (1.97 mL) の入った 50 mL 丸底フラスコに、約 0.5 mL で注射器によってアセチルクロライド (1307 μL、18.38 mmol) を加えた。約 10 分後、混合物を昇温させて室温とし、約 1 時間攪拌した。次に、tert-ブチル 3-(7-カルバモイル-1H-ピロロ [2,3-c]ピリジン-4-イル)(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレート (127 mg、0.368 mmol) の MeOH (1970 μL) および DCM (657 μL) 中溶液を注射器によって滴下し、反応液を室温で約 5 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去して、4-(アゼチジン-3-イル(メチル)アミノ)-1H-ピロロ [2,3-c]ピリジン-7-カルボキサミド塩酸塩を得た (128 mg、99%)。LC/MS (表 1、方法 a t): R_t = 0.93 分; MS m/z: 246 (M+H)⁺。

40

【1256】

【化381】



【1257】

10

段階E：4-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-カルボキサミド

4-(アゼチジン-3-イル(メチル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-カルボキサミド塩酸塩(101mg、0.36mL)のDCM(5760 μ L)およびエチルジイソプロピルアミン(258 μ L、1.440mmol)中溶液を冷却しながら、それに、内部温度を-4以下に維持しながら、アクリロイルクロライド(50mg、0.552mmol)のDCM(1440 μ L)中溶液を注射器で滴下した。混合物を15分間撹拌した。水0.3mLを加えることで反応停止し、溶媒体積を1.5mLまで減らし、混合物をシリカ4gの上に乗せた。24gシリカカラム、0%から10%MeOH/DCMを用いて取得物を精製した。生成物を含む分画を減圧下に濃縮して、4-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)(メチル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-カルボキサミドを白色固体として得た(89mg、78%)。¹H NMR(400MHz、DMSO) 11.43(bs、1H)、7.98-7.88(m、1H)、7.49-7.44(m、2H)、7.42(s、1H)、6.64-6.58(m、1H)、6.40-6.29(m、1H)、6.11(dd、J=17.0、2.2Hz、1H)、5.68(dd、J=10.2、2.2Hz、1H)、4.72-4.62(m、1H)、4.60-4.52(m、1H)、4.31-4.18(m、2H)、3.97(dd、J=10.5、5.2Hz、1H)、3.08(s、3H)；MS m/z：300(M+H)⁺。(Btk IC₅₀=A)。

20

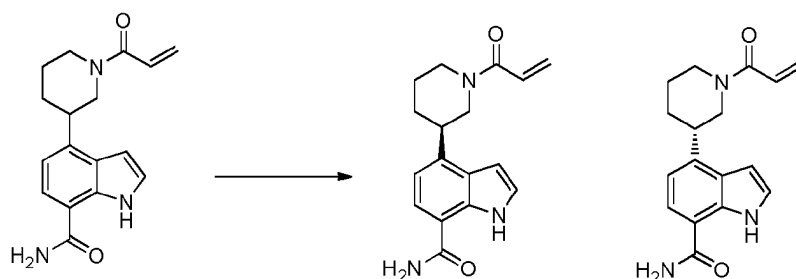
【1258】

30

実施例番号30*：(R)-4-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミドおよび(S)-4-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

【1259】

【化382】



40

【1260】

4-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミドのサンプル(0.03g、0.10mmol)を、分取キラルHPLC(表2、方法2)によって精製して、(R)-4-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(0.012g、40%)(R_t=17.14分、または=正)(Btk IC₅₀=B)および(S)-4-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(0.013g、43%)(R_t

50

= 20.46分、または=負)を得た。(Btk IC₅₀ = A) : LC/MS (表1、方法a) R_t = 1.47分; MS m/z : 298 (M+H)⁺。

【1261】

【表50】

表3 : キラル方法:表2、方法4を用いてアクリロイルアミドから製造された実施例

アクリロイルアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(アゼチジン-3-イル)(メチル) アミノ)-2-(テトラヒドロフラン -3-イル)-1H-インドール-7-カル ボキサミド(実施例番号 E. 9. 21)		5.1	1.37(ax)	369	A
4-(アゼチジン-3-イル)(メチル) アミノ)-2-(テトラヒドロフラン -3-イル)-1H-インドール-7-カル ボキサミド(実施例番号 E. 9. 21)		5.2	1.37(ax)	369	A

【1262】

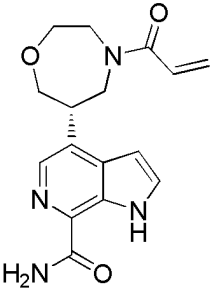
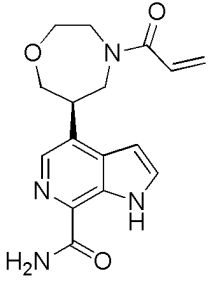
10

20

30

【表 5 1】

表 4 : キラル方法:表2方法 1 5 を用いてアクリロイルアミドから製造された実施例

アクリロイルアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(1,4-オキシアゼパン-6-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-カルボキサミド(製造番号 49 および Pd(OH) ₂ を用いて L を用い、HCl を用いて G を用い、アクリロイルクロライドを用いて E を用い製造)		3.1	1.27 (as)	315	B
4-(1,4-オキシアゼパン-6-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-カルボキサミド(製造番号 49 および Pd(OH) ₂ を用いて L を用い、HCl を用いて G を用い、アクリロイルクロライドを用いて E を用い製造)		3.2	1.26 (as)	315	B

【 1 2 6 3 】

10

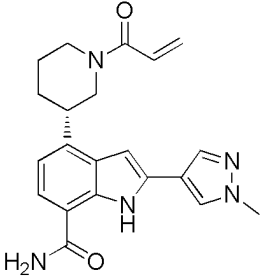
20

30

40

【表 5 2】

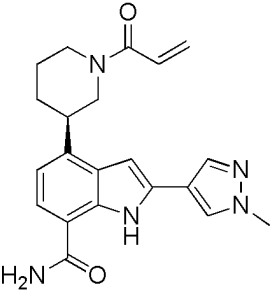
表 5 : キラル方法:表 2 方法 1 6 を用いてアクリロイルアミドから製造された実施例

アクリロイルアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(ピペリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド 塩 酸塩 (tert-ブチル 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)-3, 4-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート [Anisyn] と製造番号 10 から A を用い、Pd/C を用いて L を用い、アセチルクロライドを用いて G を用い、アクリロイルクロライドを用いて E を用い製造)		4.1	1.54 (ba)	378	A

10

20

30

アクリロイルアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
<p>2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(ピペリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド 塩 酸塩(tert-ブチル 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)-3, 4-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート [Anisyn]と製造番号 10 から A を 用い、Pd/C を用いて L を用い、アセチルクロライドを用いて G を用い、アクリロイルクロライドを用いて E を用い製造)</p>		4.2	1.58 (ba)	378	A

10

20

30

【配列表】

0006509838000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 0 7 D 401/14 (2006.01)
 C 0 7 D 403/04 (2006.01)
 C 0 7 D 403/12 (2006.01)
 C 0 7 D 405/04 (2006.01)
 C 0 7 D 405/14 (2006.01)
 C 0 7 D 409/04 (2006.01)
 C 0 7 D 409/14 (2006.01)
 C 0 7 D 413/04 (2006.01)
 C 0 7 D 413/14 (2006.01)
 C 0 7 D 417/12 (2006.01)
 C 0 7 D 417/14 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 C 0 7 D 487/04 (2006.01)
 C 0 7 D 491/052 (2006.01)
 C 0 7 D 498/04 (2006.01)
 C 0 7 D 513/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/422 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4155 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 K 31/404 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 A 6 1 K 31/427 (2006.01)
 A 6 1 K 31/517 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4725 (2006.01)
 A 6 1 K 31/428 (2006.01)
 A 6 1 K 31/437 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4545 (2006.01)
 A 6 1 K 31/436 (2006.01)
 A 6 1 K 31/538 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5383 (2006.01)
 A 6 1 K 31/553 (2006.01)
 A 6 1 K 31/407 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4985 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)
 A 6 1 P 19/00 (2006.01)
 A 6 1 P 13/10 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 37/00 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)

F I

C 0 7 D 401/14
 C 0 7 D 403/04
 C 0 7 D 403/12
 C 0 7 D 405/04
 C 0 7 D 405/14
 C 0 7 D 409/04
 C 0 7 D 409/14
 C 0 7 D 413/04 C S P
 C 0 7 D 413/14
 C 0 7 D 417/12
 C 0 7 D 417/14
 C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z
 C 0 7 D 487/04 1 3 3
 C 0 7 D 487/04 1 4 4
 C 0 7 D 491/052
 C 0 7 D 498/04 1 1 2 Q
 C 0 7 D 513/04 3 4 3
 A 6 1 K 31/422
 A 6 1 K 31/4155
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/404
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/427
 A 6 1 K 31/517
 A 6 1 K 31/4725
 A 6 1 K 31/428
 A 6 1 K 31/437
 A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 K 31/436
 A 6 1 K 31/538
 A 6 1 K 31/5383
 A 6 1 K 31/553
 A 6 1 K 31/407
 A 6 1 K 31/4985
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 19/00
 A 6 1 P 13/10
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 37/00
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 37/02 Z N A

- (72)発明者 フランク, クリスティン・イー
アメリカ合衆国、イリノイ・60030、グレイズレイク、ゲートウッド・レイン・364
- (72)発明者 フリードマン, マイケル・エム
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02445、ブルックライン、ギャリソン・ロード・34、
アパートメント・2
- (72)発明者 ヘロルド・ジュニア, マーティン
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02139、ケンブリッジ、グリーン・ストリート・515
、アパートメント・5
- (72)発明者 ホエマン, マイケル・ゼット
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01545、シュルーズベリー、サンドパイパー・ドライブ
・4
- (72)発明者 ハントレー, レイモンド
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01606、ウースター、ジュンベリー・レイン・2
- (72)発明者 オズマ, オーガスティン
アメリカ合衆国、イリノイ・60046、リンデンハースト、クロスウィンド・レイン・729
- (72)発明者 シェパード, ジョージ
アメリカ合衆国、イリノイ・60091、ウィルメット、ローカスト・ロード・807
- (72)発明者 ソマル, ガガンディーブ・ケイ
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01721、アッシュランド、キャプテン・イームズ・サー
クル・237
- (72)発明者 バン・キャンプ, ジェニファー
アメリカ合衆国、イリノイ・60045、レイク・フォレスト、ウェスト・ソールズベリー・レイ
ン・1961
- (72)発明者 バン・エプス, ステイシー・エイ
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01721、アッシュランド、キャリエッジ・ハウス・パス
・70
- (72)発明者 バスデバン, アニル
アメリカ合衆国、ウィスコンシン・53182、ユニオン・グローブ、サーティーンズ・アベニュー
・105
- (72)発明者 ウォレス, グリアー・エイ
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01564、スターリング、チェイス・ヒル・ロード・20
4
- (72)発明者 ワン, ルー
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01581、ウェストボロー、ニップマック・ドライブ・1
2
- (72)発明者 ワン, ルー
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01532、ノースボロー、ストラットン・ウェイ・14
- (72)発明者 ワン, ジー
アメリカ合衆国、イリノイ・60048、リパティビル、サウス・ワックスウィング・レイン・1
848
- (72)発明者 ウィルソン, ノエル・エス
アメリカ合衆国、ウィスコンシン・53142、ケノーシャ、ナインティセブンス・アベニュー・
6934
- (72)発明者 シウ, シアンドン
アメリカ合衆国、イリノイ・60089、パッフアロー・グローブ、リバー・オークス・サークル
・ウエスト・4

審査官 水島 英一郎

- (56)参考文献 特表2006-512313(JP,A)
特表2010-524950(JP,A)
米国特許出願公開第2013/0096118(US,A1)
特表2010-522238(JP,A)
国際公開第2012/080288(WO,A1)
欧州特許出願公開第02561759(EP,A1)
特表2010-525046(JP,A)
Journal of Medicinal Chemistry, 2013年 1月29日, 56, 1656-1669
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010年, 20, 7216-7221

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

C A p l u s (S T N)

R E G I S T R Y (S T N)