

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B1)

(11) 特許番号

特許第6325760号
(P6325760)

(45) 発行日 平成30年5月16日(2018.5.16)

(24) 登録日 平成30年4月20日(2018.4.20)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 231/56 (2006.01)	C O 7 D 231/56 C S P D
C O 7 D 401/06 (2006.01)	C O 7 D 231/56 Z
C O 7 D 403/06 (2006.01)	C O 7 D 401/06
C O 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 403/06
C O 7 D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 401/14

請求項の数 43 (全 186 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-560920 (P2017-560920)
 (86) (22) 出願日 平成28年5月27日 (2016.5.27)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/034782
 (87) 国際公開番号 W02016/196346
 (87) 国際公開日 平成28年12月8日 (2016.12.8)
 審査請求日 平成30年2月13日 (2018.2.13)
 (31) 優先権主張番号 62/168, 529
 (32) 優先日 平成27年5月29日 (2015.5.29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/168, 581
 (32) 優先日 平成27年5月29日 (2015.5.29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/269, 745
 (32) 優先日 平成27年12月18日 (2015.12.18)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 506137147
 エーザイ・アール・アンド・ディー・マネ
 ジメント株式会社
 東京都文京区小石川四丁目6番10号
 (74) 代理人 100088155
 弁理士 長谷川 芳樹
 (74) 代理人 100128381
 弁理士 清水 義憲
 (74) 代理人 100126653
 弁理士 木元 克輔
 (72) 発明者 ボック, マーク
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ州,
 ボストン, ナンバー704, コロン
 バス アヴェニュー 285

最終頁に続く

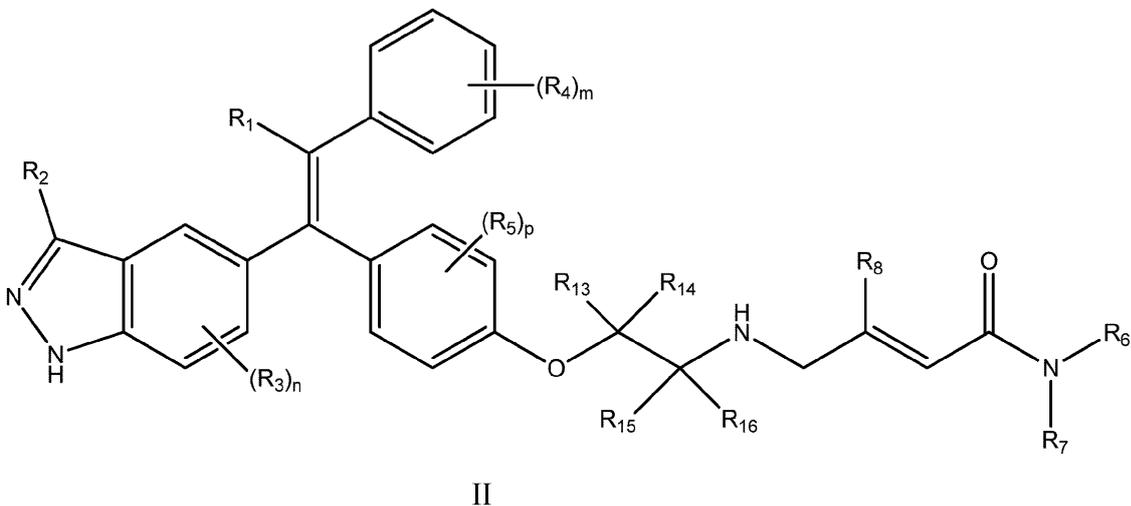
(54) 【発明の名称】 四置換アルケン化合物及びその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I I で表される化合物：

【化1】



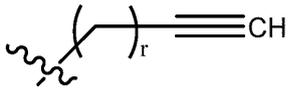
10

[式中、

20

- R_1 は、メチル、エチル、シクロブチル、シクロプロピル、プロピル、イソプロピル、
 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、及び $-CH_2CH_2Cl$ からなる群から選択され；
 R_2 は、H及びFからなる群から選択され；
 n は、0～1であり；
 R_3 は、 $n = 1$ の場合、Fであり；
 m は、0～2であり；
 R_4 は、同一であるか異なっており、F、 CF_3 、Cl、イソプロピル、 $-OCH_3$ 、
 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、エチル及びメチルからなる群から独立して選択され；
 p は、0～1であり；
 R_5 は、 $p = 1$ の場合、Fであり；
 R_6 及び R_7 は、同一であるか異なっており、メチル、エチル、プロピル、 $-CH_2CH_2OH$ 、及び

【化2】



(式中、 r は、1若しくは2である)

からなる群から独立して選択されるか；又は、

R_6 及び R_7 は、それらが結合されているNと一緒に4～6員複素環を形成し、ここで
 前記複素環は、酸素原子を任意選択で含み、ここで前記複素環は、F若しくは $-CH_2F$
 によって任意選択で置換されており；

R_8 は、H及び $-CH_3$ からなる群から選択され；

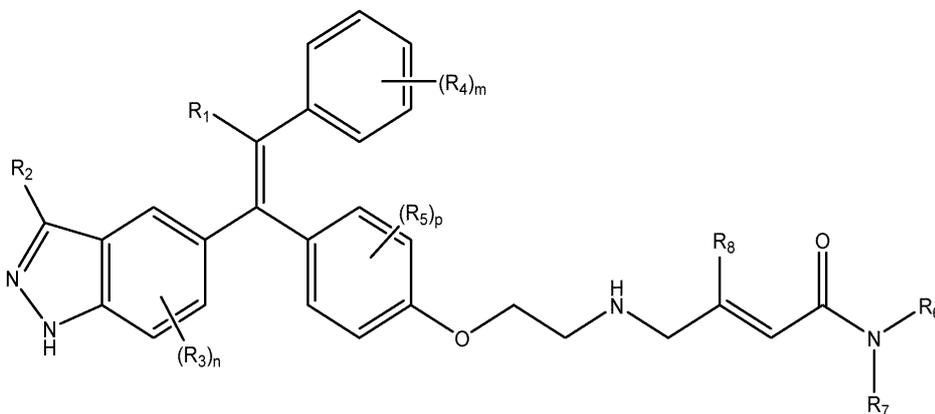
R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 及び R_{16} は、 $-H$ 又は $-CH_3$ からなる群から独立して選択
 される]；

或いはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

式I：

【化3】



I

[式中、

R_1 は、メチル、エチル、シクロブチル、シクロプロピル及び $-CH_2CH_2Cl$ から
 なるから選択され；

R_2 は、H及びFからなる群から選択され；

n は、0～1であり；

R_3 は、 $n = 1$ の場合、Fであり；

m は、0～2であり；

10

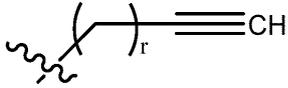
20

30

40

50

R_4 は、同一であるか異なっており、F、 CF_3 、Cl、イソプロピル、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、エチル及びメチルからなる群から独立して選択され；
 p は、0 ~ 1 であり；
 R_5 は、 $p = 1$ の場合、F であり；
 R_6 及び R_7 は、同一であるか異なっており、メチル、エチル、プロピル、 $-CH_2CH_2OH$ 、及び
 【化 4】



10

(式中、 r は、1 若しくは 2 である)

からなる群から独立して選択されるか；又は、

R_6 及び R_7 は、それらが結合されている N と一緒に 4 ~ 6 員複素環を形成し、ここで前記複素環は、酸素原子を任意選択で含み、ここで前記複素環は、F 若しくは $-CH_2F$ によって任意選択で置換されており；

R_8 は、H 及び $-CH_3$ からなる群から選択される]；或いは、その薬学的に許容される塩

によって表される、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

20

R_1 がエチルである、請求項 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R_1 がシクロブチルである、請求項 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R_6 及び R_7 が両方ともメチルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

R_8 が H である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

30

R_2 が F である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R_2 が H である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

m が 2 であり、 R_4 のうちの 1 つが F であり、他の R_4 が Cl である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

m が 2 であり、 R_4 の両方が F である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 11】

m が 0 である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

n が 1 であり、 R_3 が F である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

n が 0 である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

50

【請求項14】

pが1であり、R₅がFである、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項15】

pが0である、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項16】

(E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル)フェノキシ)エチル)アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル)フェノキシ)エチル)アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル)ブタ - 1 - エン - 1 - イル)フェノキシ)エチル)アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル)フェノキシ)エチル)アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (1H - インダゾール - 5 - イル)ブタ - 1 - エン - 1 - イル)フェノキシ)エチル)アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - (1H - インダゾール - 5 - イル)ブタ - 1 - エン - 1 - イル)フェノキシ)エチル)アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 2 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 1 - (1H - インダゾール - 5 - イル)ブタ - 1 - エン - 1 - イル)フェノキシ)エチル)アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル)フェノキシ)エチル)アミノ) - N - メチル - N - (プロパ - 2 - イン - 1 - イル)ブタ - 2 - エンアミド; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル)フェノキシ)エチル)アミノ) - N - (ブタ - 3 - イン - 1 - イル) - N - メチルブタ - 2 - エンアミド; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル)フェノキシ)エチル)アミノ) - 1 - (アゼチジン - 1 - イル)ブタ - 2 - エン - 1 - オン; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル)フェノキシ)エチル)アミノ) - 1 - (ピロリジン - 1 - イル)ブタ - 2 - エン - 1 - オン; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル)フェノキシ)エチル)アミノ) - 1 - (ピペリジン - 1 - イル)ブタ - 2 - エン - 1 - オン; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (1H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル)フェノキシ)エチル)アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル)フェノキシ)エチル)アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド2, 2, 2 - トリフルオロアセテート; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル)フェノキシ)エチル)アミノ) - 1 - モルホリノブタ - 2 - エン - 1 - オン; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル)フェノキシ)エチル)アミノ) - N - エチル - N - メチルブタ - 2 - エンアミド; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル)フェノキシ)エチル)アミノ) - N - メチル - N - プロピルブタ - 2 - エンアミド; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1H - イ

10

20

30

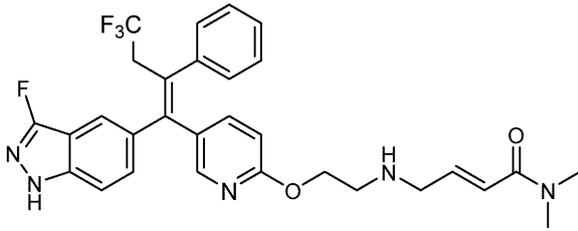
40

50

ンダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル
) アミノ) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルブタ - 2 - エンアミド; (E)
 - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3
 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ)
 エチル) アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド; (E) - 4 - ((2 - (4
 - ((E) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1
 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N, N, 3 - トリメチルブタ - 2 - エンアミド
 ; (Z) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 -
 フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N, N - ジメチル
 ブタ - 2 - エンアミド; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - 10
 (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルピニル) フェノキシ) エチル) アミノ
) - 1 - モルホリノブタ - 2 - エン - 1 - オン; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) -
 2 - シクロブチル - 1 - (4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェ
 ニルピニル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド; (E)
 - 4 - ((2 - ((5 - ((Z) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェ
 ニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) エチル) アミノ) - N
 , N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1
 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (o - トリル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェ
 ノ
 キシ) エチル) アミノ) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルブタ - 2 - エンア
 ミド; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル
) - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) 20
 フェノキシ) エチル) アミノ) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルブタ - 2 -
 エンアミド; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イ
 ル) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチ
 ル) アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E)
 - 4 - クロロ - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 -
 エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミ
 ド; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2
 - (4 - イソプロピルフェニル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミ
 ノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 30
 2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル)
 ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2
 - エンアミド; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 -
 イル) - 2 - (2 - (トリフルオロ - メトキシ) フェニル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル)
 フェノキシ) エチル) アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド; (E) - 4 -
 ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (2 - イソプロ
 ピルフェニル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N, N - ジ
 メチルブタ - 2 - エンアミド; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 2 - (2 - エチル
 フェニル) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェ
 ノ
 キシ) エチル) アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド; (E) - 4 - ((2
 - (4 - ((E) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (o - トリル) ブタ -
 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エン
 アミド; (E) - 4 - ((2 - ((5 - ((Z) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル)
) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) オキシ) エチル)
 アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド; (E) - 1 - (アゼチジン - 1 - イ
 ル) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (1 H - インダゾール - 5
 - イル) - 2 - フェニルピニル) フェノキシ) エチル) アミノ) ブタ - 2 - エン - 1 - オン;
 (E) - 1 - (アゼチジン - 1 - イル) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 2 - シクロ
 ブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルピニル)
 フェノキシ) エチル) アミノ) ブタ - 2 - エン - 1 - オン; (E) - 4 - ((2 - (4 - 40
) - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルピニル)

((E)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビ
 ニル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N-(2-ヒドロキシアチル)-N-メチルブタ
 -2-エンアミド; (E)-1-(アゼチジン-1-イル)-4-((2-(4-(E)
)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-(o-トリル)ピ
 ニル)フェノキシ)エチル)アミノ)ブタ-2-エン-1-オン; (E)-4-((2-
 (4-(E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-フル
 オロフェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-
 ジメチルブタ-2-エンアミド; (E)-4-((2-(4-(E)-1-(3-フル
 オロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-フルオロフェニル)ブタ-1-エン
 -1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド; 10
 (E)-4-((2-(4-(E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-
 イル)-2-(3-フルオロフェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル
)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド; (E)-4-((2-(4-(E)
)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フル
 オロ-1H-インダゾール-5-イル)ピニル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N
 -ジメチルブタ-2-エンアミド; (E)-4-((2-(2-フルオロ-4-(Z)
)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン
 -1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド; 20
 (E)-4-((2-(4-(E)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-(3-
 フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)
 エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド; (E)-4-((2-(4-
 -(E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(ピリジン-
 3-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチ
 ルブタ-2-エンアミド; (E)-4-((2-(4-(E)-1-(3-フルオロ-
 1H-インダゾール-5-イル)-2-(ピリジン-4-イル)ブタ-1-エン-1-イ
 ル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド; (E)-
 4-((2-(4-(E)-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブ
 ロパ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2
 -エンアミド; (E)-4-((2-(4-(E)-2-シクロプロピル-1-(1H
 -インダゾール-5-イル)-2-フェニルピニル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N 30
 ,N-ジメチルブタ-2-エンアミド; (E)-4-((2-(4-(E)-2-(2-
 クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イ
 ル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ
 -2-エンアミド; (E)-4-((2-(5-(Z)-2-(2-クロロ-4-フル
 オロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン
 -1-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-
 2-エンアミド; (E)-4-((2-(5-(Z)-2-(2-クロロ-4-フル
 オロフェニル)-4,4,4-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール
 -5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)エチル)アミノ 40
)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド; (E)-N,N-ジメチル-4-((2-
 ((5-(Z)-4,4,4-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール
 -5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)オキシ
)エチル)アミノ)ブタ-2-エンアミド; (E)-N,N-ジメチル-4-((2-(
 4-(E)-4,4,4-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-
 5-イル)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェ
 ノキシ)エチル)アミノ)ブタ-2-エンアミド; (E)-N,N-ジメチル-4-((
 2-(5-(Z)-4,4,4-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-1H-インダ
 ゴール-5-イル)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)ブタ-1-エン-1-イ
 ル)ピリジン-2-イル)オキシ)エチル)アミノ)ブタ-2-エンアミド; (E)-N 50

【化6】



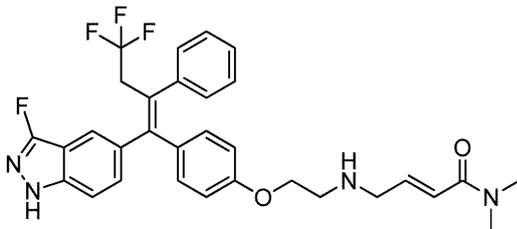
を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項19】

次式：

【化7】



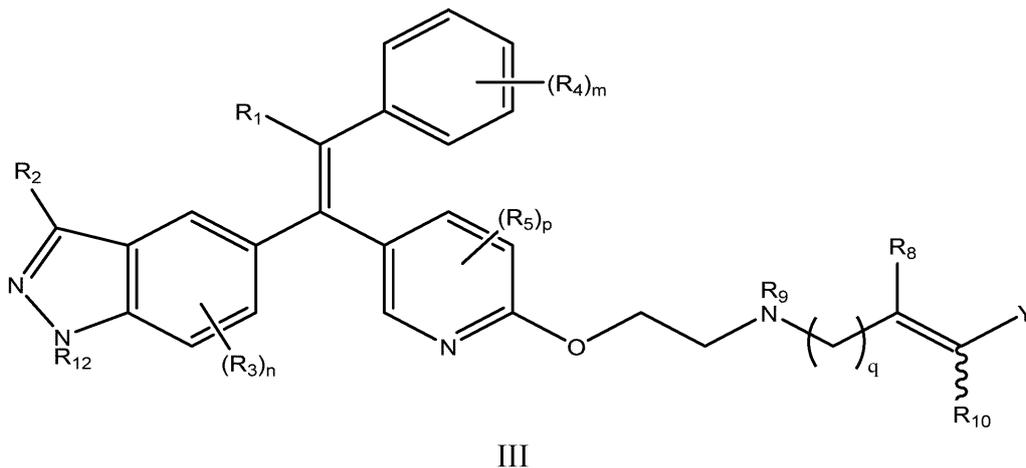
20

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項20】

式IIIで表される化合物：

【化8】



30

[式中、

40

R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-CH_2CF_3$ 及び 4 ~ 6 員複素環からなる群から選択され；

R_2 は、H、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル、及び C_4 複素環からなる群から選択され；

n が 0 でない場合、 R_3 は、同一であるか異なっており、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び少なくとも 1 個のハロゲンによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から独立して選択され；

n は、0 ~ 3 であり；

m がゼロでない場合、 R_4 は、同一であるか異なっており、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び OR_{11} からなる群から独立して選択され、ここで R_{11} は、 $C_3 \sim C_6$ シ

50

クロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール及び4～6員複素環からなる群から選択され；

m は、0～5であり；

p が0でない場合、 R_5 は、同一であるか異なっており、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ、及び C_4 複素環からなる群から独立して選択され；

p は、0～3であり；

q は、1～2であり；

R_8 及び R_{10} は、同一であるか異なっており、ハロゲン、H及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から独立して選択され；

R_9 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され；

Y は、 $-S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_6R_7$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $-CN$ からなる群から選択されるか；又は、 Y 及び R_{10} の両方は $-CF_3$ を表し；

R_6 及び R_7 は、同一であるか異なっており、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及び4～6員複素環からなる群から独立して選択され、ここで前記アルキルは、飽和若しくは不飽和であるか、又は、 R_6 及び R_7 は、それらが結合されているNと一緒に、任意選択でO原子も含有する、4～6員複素環を形成し；

R_{12} は、H、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；ここで $R_1 \sim R_{12}$ の任意の炭素含有部分は、1つ又は複数のハロゲン原子及びフルオロメタン、ジフルオロメタン若しくはトリフルオロメタン、又は-OHによって任意選択で置換されていていてもよい]；

或いはその薬学的に許容される塩。

【請求項21】

R_1 が $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び4～6員複素環からなる群から選択される、請求項20に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項22】

R_2 がH、ハロゲン、メチル及びエチルからなる群から選択され；

R_3 が同一であるか異なっており、H、ハロゲン、メチル及びエチルからなる群から独立して選択され；

R_4 が同一であるか異なっており、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群から独立して選択され；

R_5 が同一であるか異なっており、H、ハロゲン、メチル及びエチルからなる群から独立して選択され；

R_8 及び R_{10} が同一であるか異なっており、H及びメチルからなる群から独立して選択され；

R_9 がH、メチル及びエチルからなる群から選択され；

R_6 及び R_7 が同一であるか異なっており、H及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択されるか、又は R_6 及び R_7 は、それらが結合されているNと一緒に、任意選択でO原子も含有する、4～6員複素環を形成する、
請求項20又は請求項21に記載の化合物或いはその薬学的に許容される塩。

【請求項23】

Y が $-C(O)NR_6R_7$ である、請求項20～22のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項24】

R_6 及び R_7 がメチルである、請求項23に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項25】

10

20

30

40

50

R_8 及び R_{10} が両方とも H である、請求項 23 又は請求項 24 に記載の化合物 或いはその薬学的に許容される塩。

【請求項 26】

R_1 がエチルである、請求項 23 ~ 25 のいずれか一項に記載の化合物 又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 27】

R_1 がシクロブチルである、請求項 23 ~ 25 のいずれか一項に記載の化合物 又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 28】

R_9 が H である、請求項 23 ~ 27 のいずれか一項に記載の化合物 又はその薬学的に許容される塩。 10

【請求項 29】

R_2 が F である、請求項 23 ~ 28 のいずれか一項に記載の化合物 又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 30】

R_2 が H である、請求項 23 ~ 28 のいずれか一項に記載の化合物 又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 31】

m が 2 であり、 R_4 のうちの 1 つが F であり、他の R_4 が C1 である、請求項 23 ~ 30 のいずれか一項に記載の化合物 又はその薬学的に許容される塩。 20

【請求項 32】

m が 2 であり、 R_4 の両方が F である、請求項 23 ~ 30 のいずれか一項に記載の化合物 又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 33】

m が 0 である、請求項 23 ~ 30 のいずれか一項に記載の化合物 又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 34】

n が 1 であり、 R_3 が F である、請求項 23 ~ 30 のいずれか一項に記載の化合物 又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 35】

n が 0 である、請求項 23 ~ 30 のいずれか一項に記載の化合物 又はその薬学的に許容される塩。 30

【請求項 36】

p が 1 であり、 R_5 が F である、請求項 23 ~ 30 のいずれか一項に記載の化合物 又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 37】

p が 0 である、請求項 23 ~ 30 のいずれか一項に記載の化合物 又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 38】

乳がんの治療における使用のための、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の化合物 又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。 40

【請求項 39】

前記乳がんが ER 陽性乳がんである、請求項 38 に記載の 医薬組成物。

【請求項 40】

ER 陽性乳がん が変異 ER - タンパク質を発現する、請求項 39 に記載の 医薬組成物。

【請求項 41】

乳がんを治療するための 医薬の製造における 請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の化合物 又はその薬学的に許容される塩 の使用。

【請求項 42】

前記乳がんがER陽性乳がんである、請求項41に記載の使用。

【請求項43】

ER陽性乳がんが変異ER-タンパク質を発現する、請求項42に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0001】

本願は、2015年5月29日に出願した米国特許仮出願第62/168,581号、2015年5月29日に出願した米国特許仮出願第62/168,529号、及び2015年12月18日に出願した米国特許仮出願第62/269,745号への優先権を主張する。 10

【背景】

【0002】

乳がんは、現在、女性において最もよく診断されている悪性腫瘍であり、約200,000症例/170万人の新規症例がそれぞれ毎年、米国/世界中で診断されている。乳房腫瘍の約70%がエストロゲン受容体アルファ(ER) (腫瘍のこのサブセットにおける重要な発癌性ドライバー) に対して陽性であるため、治療のいくつかのクラスは、1)フルベストラントが一例である、選択的エストロゲン受容体ダウンレギュレーター(SERD)、2)タモキシフェンが一例である、選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)、及び3)エストロゲンの全身レベルを低下させるアロマトーゼ阻害剤を含め、ER機能をアンタゴニズするように開発されてきた。これらの治療は、ER+乳房腫瘍の発生及び進行を低減し、臨床において大部分は有効であった。しかし、標的に対する不利な点がこれらの様々なクラスの化合物に関連して存在する。例えば、タモキシフェンは、子宮内膜のシグナル伝達活性を活性化することが明らかになっており、臨床における子宮内膜がんのリスクが増大する(Fisherら, (1994) J Natl Cancer Inst. Apr 6; 86(7): 527-37; van Leeuwenら, (1994) Lancet Feb 19; 343(8895): 448-52)。反対に、フルベストラントは純粋なアンタゴニストであるため、ER活性が骨形成に重要であることから、閉経後女性の骨密度が喪失する可能性がある。標的に対する副作用に加えて、臨床耐性もまたERアンタゴニストのこれらのクラスに発生し始めており、次世代化合物を開発する必要性が強調されている。 20 30

【0003】

耐性のいくつかの機序が、様々な内分泌療法に対する耐性の*in vitro*モデル及び*in vivo*モデルを使用して同定されている。これらには、ER/HER2「クレストーク」の増加(Shouら, (2004) J Natl Cancer Inst. Jun 16; 96(12): 926-35)、ERコアクチベーター/コレプレッサーの異常発現(Osborneら, (2003) J Natl Cancer Inst. Mar 5; 95(5): 353-61)、又はER非依存性増殖を可能にするER全体の喪失(Osborne CK, Schiff R (2011) Annu Rev Med 62: 233-47)が含まれる。 40

【0004】

耐性の臨床関連する機序を同定することを期待し、近年、患者から単離された内分泌療法耐性転移の遺伝学を深く特徴付けることに対して多大な努力がなされてきた。いくつかの独立の研究所から、最近、原発腫瘍に対する耐性で観察された多数の遺伝子病変が発表されている(Liら, (2013) Cell Rep. Sep 26; 4(6): 1116-30; Robinsonら, (2013) Nat Genet. Dec; 45(12): 1446-51; Toyら, (2013) Nat Genet. 2013 Dec; 45(12): 1439-45)。これらのうち、ESR1のリガンド結合ドメイン(ERタンパク質をコードする遺伝子)で高度に頻発する突然変異が、内分泌療法を受けたことが無い腫瘍に対し耐性腫瘍の約20%で有意に増えるこ 50

とが観察され (Jeselsonら, (2014) Clin Cancer Res. Apr 1; 20(7): 1757-67; Toyら, (2013) Nat Genet. 2013 Dec; 45(12): 1439-45; Robinsonら, (2013) Nat Genet. Dec; 45(12): 1446-51; Merenbakh-Laminら, (2013) Cancer Res. Dec 1; 73(23): 6856-64; Yuら, (2014) Science Jul 11; 345(6193): 216-20; Segal and Dowslett (2014), Clin Cancer Res Apr 1; 20(7): 1724-6)、このことは、これらの変異が臨床上的耐性を機能的にドライブする可能性を示唆している。治療耐性腫瘍で観察された ESR1 変異の増加とは反対に、他の癌関連遺伝子での変異は、耐性を促進する上での ER 変異の重要性を強く意味するこのような極端な増加は示されなかった (Jeselsonら, (2014) Clin Cancer Res. Apr 1; 20(7): 1757-67)。

10

【0005】

ER+乳がん患者は平均して、化学療法並びにタモキシフェン、フルベストラント及びアロマターゼ阻害剤などの様々な抗エストロゲン治療を含む、7つの独立した治療により処置される。最新のゲノムプロファイリングからは、ER に活性化変異が発生するので、ER 経路が耐性環境における腫瘍増殖の決定的なドライバーであることが明らかになっている。したがって、臨床環境における耐性を解消することができる、より有効な ER 処方療法が開発されることが重要である。このため、野生型 (WT) 及び ER 変異陽性腫瘍の両方の増殖を強力に抑制することができる新規の化合物が必要とされている。

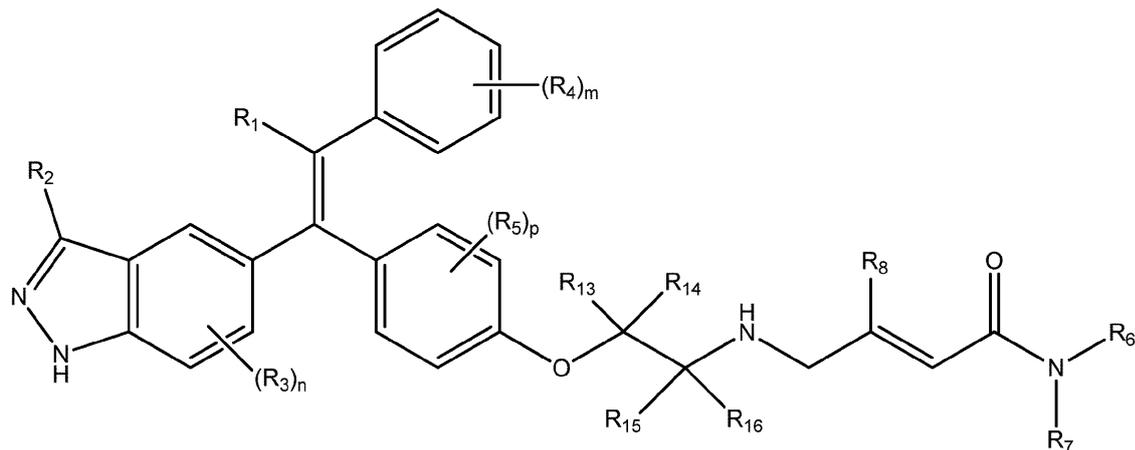
20

【概要】

【0006】

本明細書には、がんの治療に有用な新規化合物が開示されている。実施形態において、このような新規化合物は、式 II :

【化1】



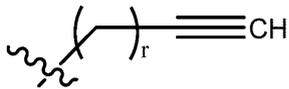
30

II

40

[式中、 R_1 は、メチル、エチル、シクロブチル、シクロプロピル及び $-CH_2CH_2Cl$ 、プロピル、イソプロピル、 $-CH_2CF_3$ 及び $-CH_2CH_2F$ からなる群から選択され； R_2 は、H 及び F からなる群から選択され； n は、0 ~ 1 であり； R_3 は、F であり； m は、0 ~ 2 であり； R_4 は、同一であるか異なっており、F、 CF_3 、 Cl 、イソプロピル、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、エチル及びメチルからなる群から独立して選択され； p は、0 ~ 1 であり； R_5 は、F であり； R_6 及び R_7 は、同一であるか異なっており、メチル、エチル、プロピル、 $-CH_2CH_2OH$ 、及び

【化2】



(式中、rは、1若しくは2である)

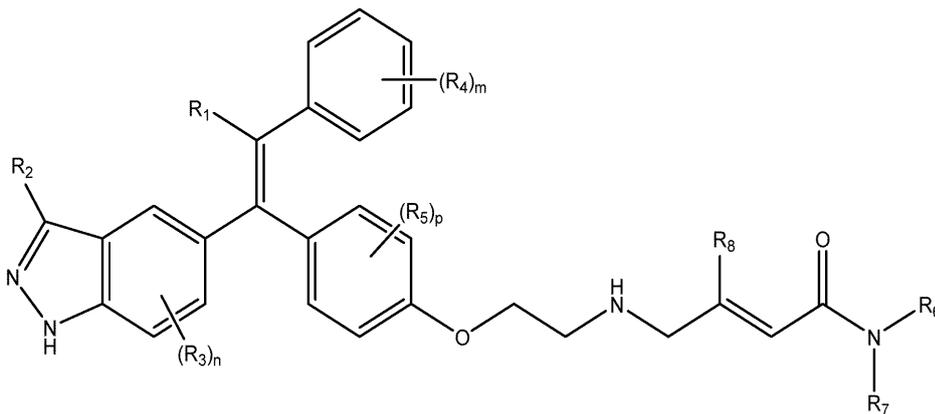
からなる群から独立して選択されるか；又は、 R_6 及び R_7 は、それらが結合されているNと一緒に4～6員複素環を形成し、ここで前記複素環は、酸素原子を任意選択で含み、ここで前記複素環は、F若しくは $-CH_2F$ によって任意選択で置換されており； R_8 は、H及び $-CH_3$ からなる群から選択され； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 及び R_{16} は、 $-H$ 又は $-CH_3$ からなる群から独立して選択される]；或いはその薬学的に許容される塩によって表される。

10

【0007】

さらなる実施形態において、このような新規化合物は、式I：

【化3】



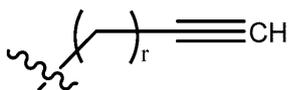
20

I

[式中、 R_1 は、メチル、エチル、シクロブチル、シクロプロピル及び $-CH_2CH_2C1$ からなる群から選択され； R_2 は、H及びFからなる群から選択され；nは、0～1であり； R_3 は、Fであり；mは、0～2であり； R_4 は、同一であるか異なっており、F、 CF_3 、 $C1$ 、イソプロピル、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、エチル及びメチルからなる群から独立して選択され；pは、0～1であり； R_5 は、Fであり； R_6 及び R_7 は、同一であるか異なっており、メチル、エチル、プロピル、 $-CH_2CH_2OH$ 、及び

30

【化4】



(式中、rは、1若しくは2である)

からなる群から独立して選択されるか； R_6 及び R_7 は、それらが結合されているNと一緒に4～6員複素環を形成し、ここで前記複素環は、酸素原子を任意選択で含み、ここで前記複素環は、F、又は $-CH_2F$ によって任意選択で置換されており； R_8 は、H及び $-CH_3$ からなる群から選択される]；或いはその薬学的に許容される塩によって表される。

40

【0008】

実施形態において、式Iの化合物は、以下の好ましい置き換え、又は置き換への好ましい組合せを有していてもよい： R_1 は、エチル又はシクロブチルである； R_6 及び R_7 は

50

、両方ともメチルである； R_8 はHである； R_2 は、H又はFである； m は2であり、 R_4 のうちの一つはFであり、他の R_4 はClである； m は2であり、 R_4 は両方ともFである； m は0である； R_3 はFである； n は0である； p は1であり、 R_5 はFである； p は0である。

【0009】

実施形態において、式Iの化合物は、以下の置き換えを有する： R_1 はエチルである； R_2 はHである； n は0である； m は0である； p は0である； R_6 及び R_7 は同一であり、メチルである； R_8 はHである；又はその薬学的に許容される塩。

【0010】

実施形態において、式Iの化合物は、以下の置き換えを有する： R_1 はエチルである； R_2 はFである； n は0である； m は2であり、一つの R_4 はFであり、一つの R_4 はClである； p は0である； R_6 及び R_7 は同一であり、メチルである； R_8 はHである；又はその薬学的に許容される塩。

【0011】

実施形態において、式Iの化合物は、(E)-4-(2-(4-(E)-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド；(E)-4-(2-(4-(E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド；(E)-4-(2-(4-(E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド；(E)-4-(2-(4-(E)-1-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド；(E)-4-(2-(4-(E)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド；(E)-4-(2-(4-(E)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド；(E)-4-(2-(4-(E)-2-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-1-(1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド；(E)-4-(2-(4-(E)-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)ブタ-2-エンアミド；(E)-4-(2-(4-(E)-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N-(ブタ-3-イン-1-イル)-N-メチルブタ-2-エンアミド；(E)-4-(2-(4-(E)-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-1-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-オン；(E)-4-(2-(4-(E)-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-1-(ピロリジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-オン；(E)-4-(2-(4-(E)-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-1-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-オン；(E)-4-(2-(4-(E)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド；(E)-4-(2-(4-(E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート；(E)-4-

10

20

30

40

50

((2 - (4 - ((E) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ -
 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - 1 - モルホリノブタ - 2 - エン -
 1 - オン ; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル)
) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N - エチ
 ル - N - メチルブタ - 2 - エンアミド ; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1
 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ)
 エチル) アミノ) - N - メチル - N - プロピルブタ - 2 - エンアミド ; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1
 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N -
 メチルブタ - 2 - エンアミド ; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロ
 - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ブタ
 - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N , N - ジメチルブタ - 2 - エ
 ンアミド ; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル)
) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N , N ,
 3 - トリメチルブタ - 2 - エンアミド ; (Z) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1
 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ)
 エチル) アミノ) - N , N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド ; (E) - 4 - ((2 - (4 -
 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニル
 ビニル) フェノキシ) エチル) アミノ) - 1 - モルホリノブタ - 2 - エン - 1 - オン ; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (4 - フルオロ - 1 H - イン
 ダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N , N
 - ジメチルブタ - 2 - エンアミド ; (E) - 4 - ((2 - ((5 - ((Z) - 1 - (1 H
 - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 -
 イル) オキシ) エチル) アミノ) - N , N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド ; (E) - 4
 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (o - トリル)
) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N - (2 - ヒドロキシエ
 チル) - N - メチルブタ - 2 - エンアミド ; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 2 -
 (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5
 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N - (2 - ヒドロ
 キシエチル) - N - メチルブタ - 2 - エンアミド ; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E)
 - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) ブタ - 1
 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N , N - ジメチルブタ - 2 - エンア
 ミド ; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 4 - クロロ - 1 - (1 H - インダゾール -
 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) -
 N , N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド ; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1
 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) ブタ - 1 - エン -
 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N , N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド ; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 1
 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル)
 アミノ) - N , N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド ; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E)
) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (2 - (トリフルオロ - メトキシ) フ
 エニル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N , N - ジメチル
 ブタ - 2 - エンアミド ; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1 H - インダゾ
 ール - 5 - イル) - 2 - (2 - イソプロピルフェニル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェ
 ノ
 キシ) エチル) アミノ) - N , N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド ; (E) - 4 - ((2
 - (4 - ((E) - 2 - (2 - エチルフェニル) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル)
) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N , N - ジメチルブタ -
 2 - エンアミド ; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1 H - インダゾール - 5
 - イル) - 2 - (o - トリル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ)
) - N , N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド ; (E) - 4 - ((2 - ((5 - ((Z) -

1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) ピリ
 ミジン - 2 - イル) オキシ) エチル) アミノ) - N , N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド
 ; (E) - 1 - (アゼチジン - 1 - イル) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 2 - シクロブ
 チル - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) フェノキシ) エチ
 ル) アミノ) ブタ - 2 - エン - 1 - オン ; (E) - 1 - (アゼチジン - 1 - イル) - 4 -
 ((2 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール
 - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) フェノキシ) エチル) アミノ) ブタ - 2 - エン - 1
 - オン ; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (1 H - インダ
 ザール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N - (2 -
 ヒドロキシエチル) - N - メチルブタ - 2 - エンアミド ; (E) - 1 - (アゼチジン - 1
 - イル) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (1 H - インダゾール
 - 5 - イル) - 2 - (o - トリル) ビニル) フェノキシ) エチル) アミノ) ブタ - 2 - エ
 ン - 1 - オン ; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - イン
 ダゾール - 5 - イル) - 2 - (2 - フルオロフェニル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェ
 ノキシ) エチル) アミノ) - N , N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド ; (E) - 4 - ((2
 - (4 - ((E) - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (3
 - フルオロフェニル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N ,
 N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド ; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (3 -
 フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (3 - フルオロフェニル) ブタ - 1 -
 エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N , N - ジメチルブタ - 2 - エンアミ
 ド ; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)
 - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェ
 ノキシ) エチル) アミノ) - N , N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド ; (E) - 4 - ((2
 - (2 - フルオロ - 4 - ((Z) - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 -
 イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N ,
 N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド ; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 2 - (2 ,
 6 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ブタ
 - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N , N - ジメチルブタ - 2 - エ
 ンアミド ; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾ
 ール - 5 - イル) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ
) エチル) アミノ) - N , N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド ; (E) - 4 - ((2 - (4
 - ((E) - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (ピリジン
 - 4 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N , N - ジメ
 チルブタ - 2 - エンアミド ; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1 H - インダ
 ザール - 5 - イル) - 2 - フェニルプロパ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル)
 アミノ) - N , N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド ; (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E)
) - 2 - シクロプロピル - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル)
 フェノキシ) エチル) アミノ) - N , N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド ; (E) - 4
 - ((2 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - フ
 ルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチ
 ル) アミノ) - N , N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド ; (E) - 4 - ((2 - ((5 -
 ((Z) - 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - イン
 ン
 ダゾール - 5 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) エチル)
 アミノ) - N , N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド ; (E) - 4 - ((2 - ((5 - ((Z)
 - 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 1 -
 (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン
 - 2 - イル) オキシ) エチル) アミノ) - N , N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド ; (E)
) - N , N - ジメチル - 4 - ((2 - ((5 - ((Z) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 1
 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1

10

20

30

40

50

-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)エチル)アミノ)ブタ-2-エンアミド;(E)-N,N-ジメチル-4-(2-(4-(E)-4,4,4-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)ブタ-2-エンアミド;(E)-N,N-ジメチル-4-(2-(5-(Z)-4,4,4-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)ブタ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)エチル)アミノ)ブタ-2-エンアミド;(E)-N,N-ジメチル-4-(2-(4-(E)-2-フェニル-1-(1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)ブタ-2-エンアミド;(E)-4-(2-(3-フルオロ-4-(Z)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチル)ブタ-2-エンアミド;(E)-4-(2-(4-(E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチル)ブタ-2-エンアミド;(E)-4-(2-(4-(E)-1-(3,6-ジフルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチル)ブタ-2-エンアミド;(E)-4-(2-(4-(E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(ピリジン-2-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチル)ブタ-2-エンアミド;(E)-4-(2-(5-(Z)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニル)ブタ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチル)ブタ-2-エンアミド;(E)-N,N-ジメチル-4-(2-(4-(E)-4,4,4-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)ブタ-2-エンアミド;(E)-4-(2-(5-(Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニル)ピリジン-2-イル)オキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチル)ブタ-2-エンアミド;(E)-4-(2-(4-(E)-2-(2-クロロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチル)ブタ-2-エンアミド;(E)-4-(2-(4-(E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチル)ブタ-2-エンアミド;(E)-4-(2-(4-(E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(ピリジン-4-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル)ブタ-2-エンアミド;(E)-4-(2-(4-(E)-1-(7-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチル)ブタ-2-エンアミド;(E)-4-(2-(4-(E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニル)ペンタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチル)ブタ-2-エンアミド;(E)-4-(2-(4-(E)-1-(3,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチル)ブタ-2-エンアミド;(E)-4-(2-(4-(E)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチル)ブタ-2-エンアミド;(E)-4-(2-(4-(E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチル)ブタ-2-エンアミド;(E)-4-(2-(4-(E)-1-(3-フルオロ-1H-インダ

ザール - 5 - イル) - 3 - メチル - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ
) エチル) アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド; (E) - 5 - ((2 - (4 - (E) - 4 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N, N - ジメチルペンタ - 2 - エンアミド; (E) - 5 - ((2 - (4 - (E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N, N - ジメチルペンタ - 2 - エンアミド; (E) - 4 - ((2 - (4 - (E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N, N, 2 - トリメチルブタ - 2 - エンアミド; (E) - 4 - ((2 - (4 - (E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド; (E) - 4 - ((2 - (4 - (E) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (フェニル - d5) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド; (E) - 4 - ((2 - (4 - (E) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N, N - ジメチルペンタ - 2 - エンアミド; (E) - 4 - ((2 - (4 - (E) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) プロピル) アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド; (E) - 4 - ((1 - (4 - (E) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド; (E) - 4 - ((2 - ((6 - (Z) - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド; (E) - 4 - ((3 - (4 - (E) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) プロピル) アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド; (E) - 4 - ((3 - (4 - (E) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) ブタン - 2 - イル) アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド; (E) - 4 - ((1 - (4 - (E) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド; (E) - 4 - ((2 - (4 - (E) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) - 2 - メチルプロピル) アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド; 及び (E) - 4 - ((2 - (4 - (E) - 2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルブタ - 2 - エンアミド、並びにその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

10

20

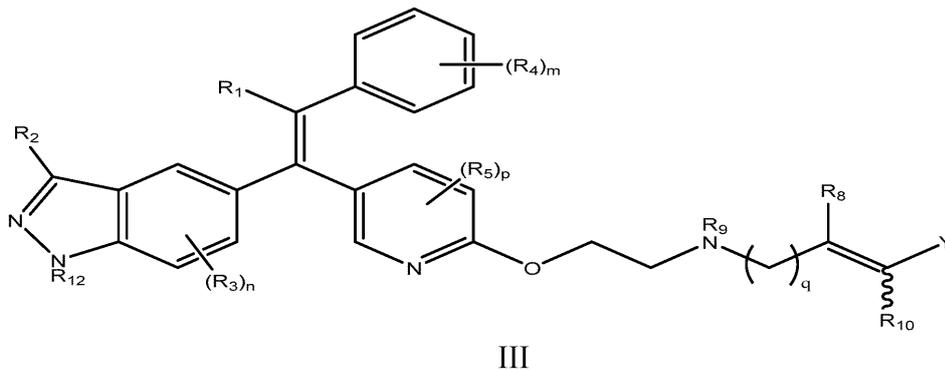
30

【0012】

40

いくつかの実施形態において、このような新規化合物は、式 III :

【化5】



III

10

[式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CH_2CF_3$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び 4 ~ 6 員複素環からなる群から選択され； R_2 は、H、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル及び C_4 複素環からなる群から選択され； R_3 は、同一であるか異なっており、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び少なくとも 1 個のハロゲンによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から独立して選択され； n は、0 ~ 3 であり； R_4 は、同一であるか異なっており、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び OR_{11} からなる群から独立して選択され、ここで R_{11} は、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール及び 4 ~ 6 員複素環からなる群から選択され； m は、0 ~ 5 であり； R_5 は、同一であるか異なっており、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ、及び C_4 複素環からなる群から独立して選択され； p は、0 ~ 3 であり； q は、1 ~ 2 であり； R_8 及び R_{10} は、同一であるか異なっており、ハロゲン、H 及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から独立して選択され； R_9 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され； Y は、 $-S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_6R_7$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $-CN$ からなる群から選択されるか；又は、 Y 及び R_{10} は両方とも $-CF_3$ を表し； R_6 及び R_7 は、同一であるか異なっており、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及び 4 ~ 6 員複素環からなる群から独立して選択され、ここで前記アルキルは、飽和若しくは不飽和であるか、又は、 R_6 及び R_7 は、それらが結合されている N と一緒に、任意選択で O 原子も含有する、4 ~ 6 員複素環を形成し、； R_{12} は、H、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；ここで $R_1 \sim R_{12}$ の任意の炭素含有部分は、1 つ又は複数のハロゲン原子、フルオロメタン、ジフルオロメタン若しくはトリフルオロメタン、又は $-OH$ によって任意選択で置換されていてよい]；或いはその薬学的に許容される塩によって表される。

20

30

【0013】

さらなる実施形態において、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び 4 ~ 6 員複素環からなる群から選択される。さらなる実施形態において、 R_1 は $-CH_2CF_3$ である。より詳細な実施形態において、このような新規化合物は、 R_2 が H、ハロゲン、メチル及びエチルからなる群から選択され； R_3 が同一であるか異なっており、H、ハロゲン、メチル及びエチルからなる群から独立して選択され； R_4 が同一であるか異なっており、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群から独立して選択され； R_5 が同一であるか異なっており、H、ハロゲン、メチル及びエチルからなる群から独立して選択され； R_8 及び R_{10} が同一であるか異なっており、H 及びメチルからなる群から独立して選択され； R_9 が H、メチル及びエチルからなる群から選択され； R_6 及び R_7 が同一であるか異なっており、H 及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択されるか、 R_6 及び R_7 は、それらが結合されている N と一緒に、任意選択で O 原子も含有する、4 ~ 6 員複素環を形成し、式 III によって表される

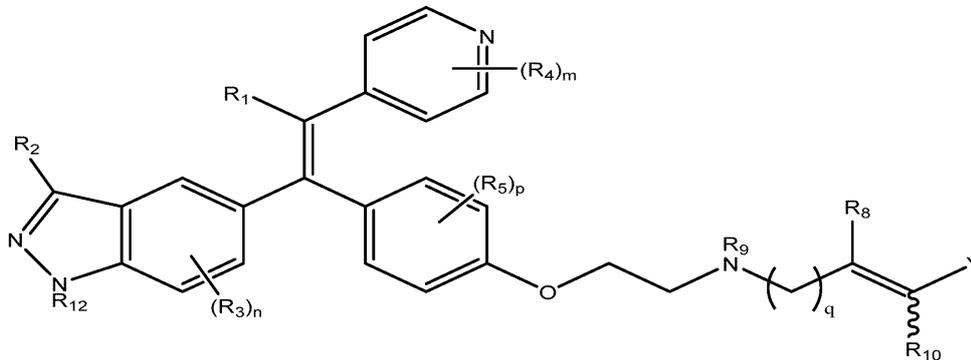
40

50

。さらなる実施形態において、 R_1 は、シクロブチル、エチル又は $-CH_2CF_3$ であり； R_2 は、 $-H$ 又は $-F$ であり； n は 0 であり； m は 0 又は 2 であり、 m が 2 である場合、そのとき 1 つの R_4 は $-Cl$ であり、他の R_4 は $-F$ であり； p は 0 であり； Y は $-CON(CH_3)_2$ であり、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12} は、全部 $-H$ である。

【0014】

いくつかの実施形態において、このような新規化合物は式 IV：
【化 6】



IV

[式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び 4 ~ 6 員複素環からなる群から選択され； R_2 は、 H 、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル及び C_4 複素環からなる群から選択され； R_3 は同一であるか異なっており、 H 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び少なくとも 1 つのハロゲンによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から独立して選択され； n は 0 ~ 3 であり； R_4 は同一であるか異なっており、 H 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び OR_{11} からなる群から独立して選択され、ここで R_{11} は、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール及び 4 ~ 6 員複素環からなる群から選択され； m は 0 ~ 4 であり； R_5 は同一であるか異なっており、 H 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ及び C_4 複素環からなる群から独立して選択され； p は 0 ~ 4 であり； q は 1 ~ 2 であり； R_8 及び R_{10} は同一であるか異なっており、ハロゲン、 H 及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から独立して選択され； R_9 は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され； Y は、 $-S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_6R_7$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $-CN$ からなる群から選択されるか； Y 及び R_{10} は、両方とも $-CF_3$ を表し； R_6 及び R_7 は、同一であるか異なっており、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及び 4 ~ 6 員複素環からなる群から独立して選択され、ここで前記アルキルは飽和若しくは不飽和であるか、又は、式中、 R_6 及び R_7 は、それらが結合されている N と一緒に、任意選択で O 原子も含有する、4 ~ 6 員複素環を形成し、； R_{12} は、 H 、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；ここで $R_1 \sim R_{12}$ の任意の炭素含有部分は、1 つ又は複数のハロゲン原子、フルオロメタン、ジフルオロメタン若しくはトリフルオロメタン、又は $-OH$ によって任意選択で置換されていてもよい]；或いはその薬学的に許容される塩によって表される。

【0015】

より詳細な実施形態において、このような新規化合物は、 R_2 が H 、ハロゲン、メチル及びエチルからなる群から選択され； R_3 が同一であるか異なっており、 H 、ハロゲン、メチル及びエチルからなる群から独立して選択され； R_4 が同一であるか異なっており、 H 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群から独立して選択され； R_5 が同一であるか異なっており、 H 、ハロゲン、メチル及びエチルからなる群から独立して選択され； R_8 及び R_{10} が同一であるか異なっており、 H 及びメチルから

10

20

30

40

50

なる群から独立して選択され； R_9 が H、メチル及びエチルからなる群から選択され； R_6 及び R_7 が同一であるか異なっており、H 及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択されるか、 R_6 及び R_7 が、それらが結合されている N と一緒に 4 ~ 6 員複素環を形成し、任意選択で O 原子を含有する、式 I V によって表される。

【0016】

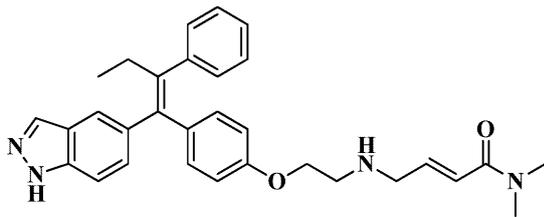
いくつかの実施形態において、式 I I I の化合物又は式 I V の化合物は、以下の置き換え、又は置き換えるの組合せを有する：Y は $-C(O)NR_6R_7$ であり； R_6 及び R_7 は、メチルであり； R_8 及び R_{10} は、両方とも H であり； R_1 は、エチル又はシクロブチルであり； R_9 は H であり； R_2 は、F 又は H であり；m は 2 であり、 R_4 のうちの 1 つは F であり、他の R_4 は Cl であり；m は 2 であり、 R_4 は両方とも F であり；m は 0 であり；n は 1 であり、 R_3 は F であり；n は 0 であり；p は 1 であり、 R_5 は F であり；又は、p は 0 である。

10

【0017】

実施形態は、次式を有する化合物：

【化7】



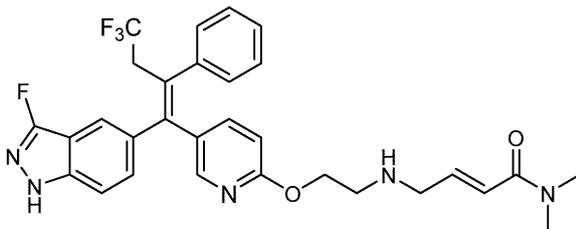
20

、又はその薬学的に許容される塩を提供することができる。

【0018】

実施形態は、次式を有する化合物：

【化8】



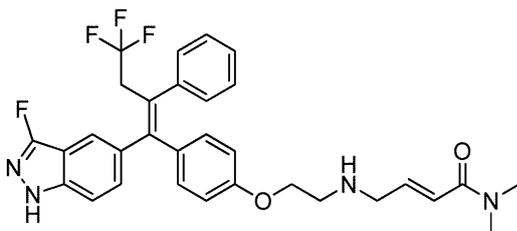
30

、又はその薬学的に許容される塩を提供することができる。

【0019】

実施形態は、次式を有する化合物：

【化9】



40

、又はその薬学的に許容される塩を提供することができる。

【0020】

さらなる実施形態は、前パラグラフのうちのいずれか 1 つに記載の化合物を対象に投与することを含む、乳がんを治療する方法を提供することができる。乳がんは、ER 陽性乳

50

がんであり得る。対象は、変異ER - タンパク質を発現し得る。実施形態は、乳がんの治療における上記パラグラフ内の化合物の使用を提供し得る。いくつかの実施形態において、乳がんはER陽性乳がんである。いくつかの実施形態において、前記対象は、変異ER - タンパク質を発現する。いくつかの実施形態において、上記で示した化合物は、乳がんを治療するための医薬品の調製において使用される。

【0021】

実施形態において、本明細書で開示した化合物は、MCF7 ER - アルファ（野生型）細胞及びMCF7 ER - アルファ（Y537S変異体）細胞の細胞培養増殖を阻害するのに有用である。MCF7 ER - アルファ（野生型）細胞の細胞培養増殖を阻害することが知られている他の化合物（例えば、タモキシフェン、ラロキシフェン及びフルベストラント）は、現在、ヒト患者の乳がんの治療に使用されている。したがって、本明細書で開示した化合物は、ヒト患者におけるER - アルファ発現乳がんを治療するのに有用であり、またヒト患者におけるY537S変異ER - アルファ発現乳がんを治療するのに有用である。

10

【0022】

実施形態において、本明細書で開示した化合物は、乳がんを治療するのに有用である。実施形態において、乳がんはER - +である。実施形態において、乳がんはER - 変異を発現するが、その変異はL536Q (Robinson *Nat Genet.* 2013 Dec; 45(12))、L536R (Toy *Nat Genet.* 2013 Dec; 45(12): 1439 - 45)、Y537S (Toy *Nat Genet.* 2013 Dec; 45(12): 1439 - 45; Robinson *Nat Genet.* 2013 Dec; 45(12); Jeselsohn *Clin Cancer Res.* 2014 Apr 1; 20(7): 1757 - 67)、Y537N (Toy *Nat Genet.* 2013 Dec; 45(12): 1439 - 45; Jeselsohn *Clin Cancer Res.* 2014 Apr 1; 20(7): 1757 - 67)、Y537C (Toy *Nat Genet.* 2013 Dec; 45(12): 1439 - 45; Jeselsohn *Clin Cancer Res.* 2014 Apr 1; 20(7): 1757 - 67)、及びD538G (Toy *Nat Genet.* 2013 Dec; 45(12): 1439 - 45; Robinson *Nat Genet.* 2013 Dec; 45(12); Jeselsohn *Clin Cancer Res.* 2014 Apr 1; 20(7): 1757 - 67; Merenbakh - Lam *Cancer Res.* 2013 Dec 1; 73(23): 6856 - 64); 及びYu, (2014) *Science* Jul 11; 345(6193): 216 - 20であり、そのすべては、ER - 変異のそれらの教示に関してそれら全体を参照により援用する。

20

30

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】臨床療法4 - ヒドロキシタモキシフェン（4 - OHT）、ラロキシフェン及びフルベストラントに対する野生型MCF7株及び変異ERを担持するMCF7株の*in vitro*での増殖影響を示す図であり、既存の臨床化合物に対する対照株に比べ、表現型耐性が変異担持株で観察され、それにより、様々なER^{MUT}を過剰発現するように操作したMCF7細胞は、様々な内分泌療法に対する部分的耐性を示した。

40

【図2】MCF7異種移植片を担持する雌のbalb/cヌードマウスにおける経口化合物1の抗腫瘍効果及び体重効果を示す図である。

【図3】PDX - Y537S異種移植片を担持する無胸腺ヌード（Cr1:NU(NCr) - Foxnl nu)雌マウスにおける経口化合物1の抗腫瘍効果及び体重効果を示す図である。

【図4】WHUM20異種移植片を担持するSCID - b g雌マウスにおける経口化合物1の抗腫瘍効果及び体重効果を示す図である。

50

【図5】MCF7異種移植片を担持する雌Balb/cヌードマウスにおける経口化合物60の抗腫瘍効果及び体重効果を示す図である。

【図6】PDX-Y537S異種移植片を担持する無胸腺ヌード(Cr1:NU(NCr)-Foxn1nu)雌マウスにおける経口化合物60の抗腫瘍効果及び体重効果を示す図である。

【図7】MCF7異種移植片を担持する雌Balb/cヌードマウスにおける経口化合物69の抗腫瘍効果及び体重効果を示す図である。

【図8】PDX-Y537S異種移植片を担持する無胸腺ヌード(Cr1:NU(NCr)-Foxn1nu)雌マウスにおける経口化合物69の抗腫瘍効果及び体重効果を示す図である。

【図9】ホモ接合性Y537S変異を担持するER+WHIM20PDXモデルにおける化合物60の抗腫瘍効果及び体重効果を示す図である。

【詳細な説明】

【0024】

本明細書において引用されたすべての刊行物及び特許文献は、そのような各刊行物又は文献が参照することによって本明細書に援用されたことを具体的且つ個別に示すかのように、参照により本明細書に援用する。本開示の文章及び参照により援用された1つ又は複数の文献の文章が矛盾する場合、本開示が統制する。刊行物と特許文献の引用は、いずれかが関連する先行技術であるということを経済的に容認するものではなく、同一物の内容又は日付に関するいかなる容認も与えるものでない。本明細書に記載した実施形態は、書面の明細書によってここに説明されているが、本明細書に記載した実施形態が様々な実施形態において実施され得ること、また本明細書で提供された説明及び実施例は例示目的であって特許請求の範囲を限定するものでないことは、当業者には理解されよう。

【0025】

本明細書で使用される場合、「アルキル」、「C₁、C₂、C₃、C₄、C₅若しくはC₆アルキル」又は「C₁~C₆アルキル」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅又はC₆直鎖状(線状)脂肪族飽和炭化水素基及びC₃、C₄、C₅又はC₆分枝状脂肪族飽和炭化水素基を含むものとする。例えば、C₁~C₆アルキルは、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅及びC₆アルキル基を含むものとする。アルキルの例としては、1~6個の炭素原子を有する部分、例えば、限定するものではないが、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、s-ペンチル又はn-ヘキシルが挙げられる。

【0026】

特定の実施形態において、直鎖状又は分枝状アルキルは6個以下の炭素原子を有し(例えば、直鎖についてはC₁~C₆、分枝鎖についてはC₃~C₆)、別の実施形態においては、直鎖状又は分枝状アルキルは4個以下の炭素原子を有する。

【0027】

本明細書で使用される場合、用語「シクロアルキル」とは、3~7個の炭素原子(例えばC₃~C₇)を有する飽和又は不飽和の非芳香族炭化水素環を意味する。シクロアルキルの例としては、限定するものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル及びシクロヘプテニルが挙げられる。

【0028】

用語「ヘテロシクロアルキル」とは、特段の指示のない限り、1個又は複数のヘテロ原子(例えば、O、N又はS)を有する、飽和又は不飽和の非芳香族3~8員単環式基、7~10員縮合二環式基を意味する。ヘテロシクロアルキル基の例としては、限定するものではないが、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、イソインドリル、インドリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トリアゾリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロ

10

20

30

40

50

ピラニル、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロピラニル、ピラニル、モルホリニル、1, 4 - ジアゼパニル、1, 4 - オキサゼパニル等が挙げられる。

【0029】

ヘテロシクロアルキル基のさらなる例としては、限定するものではないが、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリニル、カルバゾリル、4 a H - カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2 H, 6 H - 1, 5, 2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3 - b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1 H - インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3 H - インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾール5(4H) - オン、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキシンドリル、プリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4 - ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2 H - ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4 H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、6 H - 1, 2, 5 - チアジアジニル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフエニル、トリアジニル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 5 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル及びキサントニルが挙げられる。

【0030】

用語の「任意選択で置換されているアルキル」とは、無置換アルキル、又は炭化水素骨格の1個若しくは複数の炭素上の1個若しくは複数の水素原子に置き換わっている指定の置換基を有するアルキルを意味する。このような置換基としては、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ及びアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル及びウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、又は芳香族部分若しくは複素環式芳香族部分が挙げられる。

【0031】

「アリールアルキル」又は「アラルキル」部分は、アリールで置換されているアルキル(例えばフェニルメチル(ベンジル))である。「アルキルアリール」部分は、アルキル

10

20

30

40

50

で置換されているアリール（例えばメチルフェニル）である。

【0032】

「アルケニル」は、上記のアルキルに長さ及び可能な置換が類似しているが、少なくとも1つの二重結合を含有する、不飽和脂肪族基を含む。例えば、用語「アルケニル」は、直鎖状アルケニル基（例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル）、及び分枝状アルケニル基を含む。特定の実施形態において、直鎖状又は分枝状アルケニル基は、その骨格中に6個以下の炭素原子を有する（例えば、直鎖については $C_2 \sim C_6$ 、分枝鎖については $C_3 \sim C_6$ ）。用語「 $C_2 \sim C_6$ 」は、2～6個の炭素原子を含有するアルケニル基を含む。用語「 $C_3 \sim C_6$ 」は、3～6個の炭素原子を含有するアルケニル基を含む。

10

【0033】

用語「任意選択で置換されているアルケニル」とは、無置換アルケニルを意味するか、又は1個若しくは複数の炭化水素骨格炭素原子上の1個若しくは複数の水素原子に置きかわっている指定の置換基を有するアルケニルを意味する。このような置換基としては、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ及びアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル及びウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、ヘテロシクリル、アルキルアリール、又は芳香族部分若しくは複素環式芳香族部分が挙げられる。

20

【0034】

「アルキニル」は、上記のアルキルに長さ及び可能な置換が類似しているが、少なくとも1つの三重結合を含有する、不飽和脂肪族基を含む。例えば、「アルキニル」は、直鎖状アルキニル基（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル）、及び分枝状アルキニル基を含む。特定の実施形態において、直鎖状又は分枝状アルキニル基は、その骨格中に6個以下の炭素原子を有する（例えば、直鎖については $C_2 \sim C_6$ 、分枝鎖状については $C_3 \sim C_6$ ）。用語「 $C_2 \sim C_6$ 」は、2～6個の炭素原子を含有するアルキニル基を含む。用語「 $C_3 \sim C_6$ 」は、3～6個の炭素原子を含有するアルキニル基を含む。

30

【0035】

用語「任意選択で置換されているアルキニル」とは、無置換アルキニルを意味するか、又は1個若しくは複数の炭化水素骨格炭素原子上の1個若しくは複数の水素原子に置きかわっている指定の置換基を有するアルキニルを意味する。このような置換基としては、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ及びアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル及びウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、ホスフェート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、又は芳香族部分若

40

50

しくは複素環式芳香族部分が挙げられる。

【0036】

他の任意選択で置換されている部分（例えば、任意選択で置換されているシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール）は、無置換部分、並びに1個及び複数の指定の置換基を有する部分の両方を含む。例えば、置換ヘテロシクロアルキルは、1個又は複数のアルキル基で置換されているもの、例えば、2, 2, 6, 6-テトラメチル-ピペリジニル、及び2, 2, 6, 6-テトラメチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニルを含む。

【0037】

「アリール」は、少なくとも1つの芳香族環を有するが、環状構造中にいかなるヘテロ原子も含有しない、「共役した」系又は多重環系を含む、芳香族性を有する基を含む。例としては、フェニル、ベンジル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニルなどが挙げられる。

【0038】

「ヘテロアリール」基は、環状構造中に1~4個のヘテロ原子を有することを除けば、上記で定義したアリール基であって、「アリール複素環」又は「複素環式芳香族」と呼ぶこともできる。本明細書で使用される場合、用語「ヘテロアリール」とは、炭素原子と、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1個又は複数のヘテロ原子、例えば、1若しくは1~2若しくは1~3若しくは1~4若しくは1~5若しくは1~6個のヘテロ原子、又は例えば、1, 2, 3, 4, 5若しくは6個のヘテロ原子からなる、安定な5員、6員若しくは7員単環式芳香族複素環、又は7員、8員、9員、10員、11員若しくは12員二環式芳香族複素環を含むものとする。窒素原子は、置換されていても、無置換であってもよい（すなわち、N又はNR'であり、式中、R'は、H又は定義した他の置換基である）。窒素及び硫黄のヘテロ原子は、任意選択で酸化されていてもよい（すなわち、N=O及びS(O)_pであり、式中、p=1又は2）。芳香族複素環中のS原子及びO原子の総数は、1以下であることに留意されたい。

【0039】

ヘテロアリール基の例としては、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジンなどが挙げられる。

【0040】

更に、用語「アリール」及び「ヘテロアリール」は、多環式アリール基及びヘテロアリール基、例えば、二環式を含む。このようなアリール基の非限定的な例としては、例えばナフタレン、ベンゾオキサゾール、ベンゾジオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフェン、メチレンジオキシフェニル、キノリン、イソキノリン、ナフチリジン、インドール、ベンゾフラン、プリン、ベンゾフラン、デアザプリン、インドリジンが挙げられる。

【0041】

多環式芳香族環の場合には、環のうちの1個の環だけが芳香族である必要があるが（例えば2, 3-ジヒドロインドール）、環の全部が芳香族であってもよい（例えばキノリン）。

【0042】

シクロアルキル環、ヘテロシクロアルキル環、アリール環又はヘテロアリール環は、1つ又は複数の環位置（例えば、環を形成する炭素、又はNなどのヘテロ原子）で、上記のこうした置換基、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフ

10

20

30

40

50

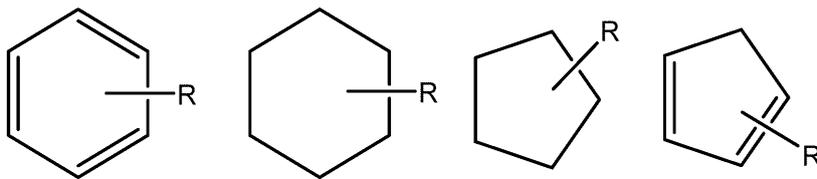
エート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ及びアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル及びウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、又は芳香族部分若しくは複素環式芳香族部分で置換されていてもよい。アリール基及びヘテロアリール基は、多環式系（例えばテトラリン、メチレンジオキシフェニル）を形成するように、芳香族ではない脂環式環又は複素環と縮合させることもできる。

【0043】

10

置換基への結合が、（置換基Rを有する以下の例によって示したように）環の2個の原子を連結する結合とクロスするように示されている場合、このとき、このような置換基は環の任意の原子に結合され得る。

【化10】



【0044】

20

任意の変数部（例えばR₁）が化合物に関する任意の構成要素又は式において2回以上存在する場合、各存在におけるその定義は、他のいずれの存在におけるその定義とも無関係である。したがって、例えば、基が0～2個のR₁部分で置換されていることが示されている場合、このとき、その基は、2個以下のR₁部分によって任意選択で置換されていてもよく、各存在におけるR₁は、R₁の定義から独立して選択される。

【0045】

用語「ヒドロキシ」又は「ヒドロキシル」は、-OH又は-O-を有する基を含む。

【0046】

本明細書で使用される場合、「ハロ」又は「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを意味する。用語「過ハロゲン化」とは、一般に、すべての水素原子がハロゲン原子によって置き換えられた部分を意味する。用語「ハロアルキル」又は「ハロアルコキシル」とは、1個又は複数のハロゲン原子で置換されているアルキル又はアルコキシルを意味する。

30

【0047】

「アルコキシアルキル」、「アルキルアミノアルキル」及び「チオアルコキシアルキル」は、酸素、窒素又は硫黄原子が1個又は複数の炭化水素骨格炭素原子に置き換わっている上記のようなアルキル基を含む。

【0048】

用語「アルコキシ」又は「アルコキシル」とは、酸素原子に共有結合されている、置換及び無置換のアルキル基、アルケニル基及びアルキニル基を含む。アルコキシ基又はアルコキシルラジカルの例としては、限定するものではないが、メトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基及びペントキシ基が挙げられる。置換アルコキシ基の例としては、ハロゲン化アルコキシ基が挙げられる。アルコキシ基は、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ及びアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルア

40

50

ミノ、カルバモイル及びウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、又は芳香族部分若しくは複素環式芳香族部分などの基で置換され得る。ハロゲン置換されたアルコキシ基の例としては、限定するものではないが、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ及びトリクロロメトキシが挙げられる。

【0049】

「異性」は、同一の分子式を有するが、それらの原子の結合の順序又は空間におけるそれらの原子の配置が異なる、化合物を意味する。空間におけるそれらの原子の配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。互いに鏡像ではない立体異性体は「ジアステレオ異性体」と呼ばれ、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は「鏡像異性体」又は時に光学異性体と呼ばれる。逆のキラリティーの個々の鏡像異性体形態を当量含有する混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。4つの非同一置換基に結合した炭素原子は、「キラル中心」と呼ばれる。

10

【0050】

「キラル異性体」は、少なくとも1個のキラル中心を有する化合物を意味する。2個以上のキラル中心を有する化合物は、個々のジアステレオ異性体として、又は「ジアステレオ異性体混合物」と呼ばれるジアステレオ異性体の混合物として存在し得る。1個のキラル中心が存在する場合、立体異性体は、そのキラル中心の絶対配置(R又はS)によって特徴付けることができる。絶対配置は、キラル中心に結合した置換基の空間配置を意味する。検討下のキラル中心に結合した置換基は、Cahn, Ingold and Prelogの順位規則に従って位置付けされる(Calmã, Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahnã, Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612; Calmã, Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116)。

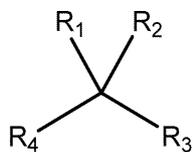
20

【0051】

本明細書において、例えば、ここに示した非限定的な例：

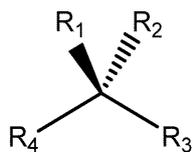
30

【化11】



などの構造式内でのキラル中心の各事象は、あらゆる可能性の立体異性体を示すことを意味する。反対に、例えば、ここに示した非限定的な例：

【化12】



40

などの陰影形及びくさび形により描かれたキラル中心は、示したような立体異性体を示すものとする(ここで、この sp^3 ハイブリダイズされた炭素キラル中心においては、 R_3 及び R_4 は紙平面にあり、 R_1 は紙平面上方にあり、 R_2 は紙平面の下方にある)。

【0052】

「幾何異性体」とは、二重結合又はシクロアルキルリンカー(例えば1,3-シクロブチル)のまわりで回転制約があるためにそれらの存在する、ジアステレオ異性体を意味す

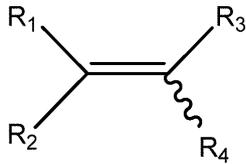
50

る。これらの配置は、Cahn-Ingold-Prelog規則に従って、基が分子中の二重結合の同一側又は反対側にあることを示す、接頭辞のシス及びトランス、又はZ及びEを付けることによってそれらの名称が区別される。

【0053】

本明細書においては、

【化13】



10

に示したような二重結合に隣接する波状線を含む構造式内での各事象は、両方の幾何異性体を示すことを意味する。反対に、波状線なしで描かれたこのような構造は、描かれたような幾何学構造を有する化合物を示すことを意味する。

【0054】

「互変異性体」は、平衡状態で存在する2つ以上の構造異性体のうちの1つであり、1つの異性体から別の異性体へと容易に変換される。この変換は、隣接する共役二重結合の切り換えを伴った、水素原子の形式上の移動をもたらす。互変異性体は、溶液中で互変異性体のセットの混合物として存在する。互変異性化が可能な溶液で、互変異性体の化学平衡に到達する。互変異性体の正確な比は、温度、溶媒及びpHを含む、いくつかの要因に依存する。互変異性化によって相互交換することができる互変異性体の概念は、互変異性と呼ばれる。

20

【0055】

本明細書が、互変異性化傾向のある化合物を示すが、互変異性体のうちの1つしか示さない場合、すべての互変異性体が示した化学物質の意味の一部として含まれることを理解されたい。本明細書に開示した化合物は、異なる互変異性体として示され得ることを理解されたい。また、化合物が互変異性型を有する場合、すべての互変異性型が含まれるものとし、化合物の命名はいずれの互変異性体型も除外しないことも理解されたい。

【0056】

可能性のある様々なタイプの互変異性のうち、一般に2つのものが観察される。ケト-エノール互変異性では、電子及び水素原子の同時シフトが生じる。糖鎖分子中のアルデヒド基(-CHO)が同一分子中のヒドロキシ基(-OH)のうちの1つと反応し、グルコースによって示されるような環状(リング状)形態をもたらす結果として、環-鎖互変異性が生じる。一般的な互変異性の対は、ケトン-エノール、アミド-ニトリル、ラクタム-ラクチム、複素環における(例えば、グアニン、チミン及びシトシンなどの核酸塩基における)アミド-イミド酸互変異性、イミン-エナミン及びエナミン-エナミンである。

30

【0057】

更に、本明細書で開示した構造及び他の化合物は、それらのすべてのアトロプ異性体を含むが、すべてのアトロプ異性体が同一活性レベルを有するとは限らないことは理解されよう。「アトロプ異性体」は、2つの異性体の原子が空間中で異なって配置される、一種の立体異性体である。アトロプ異性体は、中心結合のまわりの大きな基の回転の障害によって引き起こされる回転制限のためにそれらが存在する。このようなアトロプ異性体は、典型的には混合物として存在するが、クロマトグラフィー技術の近年の進歩の結果、選択事例において2つのアトロプ異性体の混合物を分離することが可能となった。

40

【0058】

用語「結晶多形体」、「多形体」又は「結晶形」とは、化合物(又はそれらの塩若しくは溶媒和物)が異なる結晶体を挿入する配置において結晶化され得る結晶構造を意味し、その全部が同じ元素組成を有する。異なる結晶形は、通常、異なるX線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度硬度、結晶形状、光学的性質及び電気的性質、安定性及び溶

50

解性を有する。再結晶溶媒、結晶速度、保存温度及び他の要因が1つの結晶形を左右する場合がある。化合物の結晶多形体は、異なる条件下での結晶化によって調製することができる。本明細書で開示した化合物は、結晶性形態、結晶形混合物、又はそれらの無水物若しくは水和物で存在し得ることを理解されたい。

【0059】

本明細書で開示した化合物は、本化合物自体、並びに、適用可能な場合、それらの塩及び溶媒和物を含む。塩は、例えば、アリール置換又はヘテロアリール置換されたベンゼン化合物上で、アニオンと正荷電基（例えばアミノ）との間で形成され得る。適切なアニオンとしては、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、硫酸イオン、硫酸水素イオン、スルファミン酸イオン、硝酸イオン、リン酸イオン、クエン酸イオン、メタンスルホン酸イオン、トリフルオロ酢酸イオン、グルタミン酸イオン、グルクロン酸イオン、グルタル酸イオン、リンゴ酸イオン、マレイン酸イオン、コハク酸イオン、フマル酸イオン、酒石酸イオン、トシル酸イオン、サリチル酸イオン、乳酸イオン、ナフタレンスルホン酸イオン、及び酢酸イオン（例えばトリフルオロ酢酸イオン）が挙げられる。用語「薬学的に許容されるアニオン」とは、薬学的に許容される塩を形成するのに適したアニオンを意味する。同様に、塩はまた、アリール置換又はヘテロアリール置換されたベンゼン化合物上で、カチオンと負荷電基（例えばカルボキシレート）との間で形成され得る。適切なカチオンとしては、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、及びテトラメチルアンモニウムイオンなどのアンモニウムカチオンが挙げられる。また、アリール置換又はヘテロアリール置換されたベンゼン化合物は、第四級窒素原子を含有する塩を含む。

10

20

【0060】

更に、本明細書で開示した化合物、例えば、本化合物の塩は、水和形態若しくは非水和（無水）形態で、又は他の溶媒分子との溶媒和物として存在し得る。水和物の非限定的な例としては、一水和物、二水和物などが挙げられる。溶媒和物の非限定的な例としては、エタノール溶媒和物、アセトン溶媒和物などが挙げられる。

【0061】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」とは、親化合物がそれらの酸又は塩基の塩を作ることにより修飾された、本明細書で開示した化合物の誘導体を意味する。薬学的に許容される塩の例としては、限定するものではないが、アミンなどの塩基性残基の無機塩又は有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩又は有機塩などが挙げられる。薬学的に許容される塩は、例えば、非毒性の無機酸若しくは有機酸から形成される、親化合物の従来の非毒性塩又は第四級アンモニウム塩を含む。例えば、従来の非毒性の塩としては、限定するものではないが、2-アセトキシ安息香酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重炭酸、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、1,2-エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリコリアルサニル（glycollyarsanilic）酸、ヘキシルレソルシン酸（hexylresorcinic）、ヒドラバム（hydrabamic）酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフトエ酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ナブシル酸、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、ポリガラクトロン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、スバセチン酸、コハク酸、スルファミン酸、スルファニル酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、及び一般に存在するアミン酸、例えば、グリシン、アラニン、フェニルアラニン、アルギニンなどから選択される無機酸及び有機酸から誘導されるものが挙げられる。

30

40

【0062】

薬学的に許容される塩の他の例としては、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ピルピン酸、マロン酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンフ

50

アースルホン酸、4-メチルピシクロ-[2.2.2]-オクタ-2-エン-1-カルボン酸、3-フェニルプルピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、ムコン酸などが挙げられる。本開示はまた、親化合物中に存在する酸性プロトンが金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、若しくはアルミニウムイオンによって置き換えられる場合；又は、有機塩基、例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなどと配位結合する場合に形成される塩も包含する。塩形態において、化合物と塩のカチオン又はアニオンの比は、1：1、又は1：1以外の任意の比、例えば3：1、2：1、1：2若しくは1：3であり得ると理解されたい。

【0063】

薬学的に許容される塩についてのすべての言及は、同じ塩の本明細書で定義した溶媒付加形態（溶媒和物）又は結晶形態（多形体）を含むことは理解されよう。

【0064】

「溶媒和物」とは、化学量論的量又は非化学量論的量のいずれかの溶媒を含有する溶媒付加形態を意味する。いくつかの化合物は、一定のモル比の溶媒分子を結晶性固体状態中に捕捉し、それにより溶媒和物を形成する傾向を有する。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は水和物である；溶媒がアルコールである場合、形成される溶媒和物はアルコールートである。水和物は、1個又は複数の水分子と、水がH₂Oとしてその分子状態を保持する物質の1個の分子との組合せによって形成される。

【0065】

命名した又は提示した化学物質は、本化合物中に存在する原子の天然に存在するアイソトープをすべて含むものとする。アイソトープは、同じ原子番号を有するが、異なる質量数を有するそれらの原子を含む。限定されない一般的な例として、¹H水素のアイソトープはトリチウム及びジュウテリウムを含み、¹²C炭素のアイソトープは¹³C及び¹⁴Cを含む。

【0066】

本明細書で開示した化合物のいくつかの化合物及び異性体、それらの塩、エステル及び溶媒和物は、他のものよりも高い*in vivo*活性又は*in vitro*活性を示し得ることは理解されよう。いくつかのがんが、本明細書で開示した化合物のいくつかの化合物及び異性体、それらの塩、エステル及び溶媒和物を使用して、他のものよりも効果的に治療され、また、ある種の対象において他のものよりも効果的に治療され得ることも認識されよう。

【0067】

本明細書で使用される場合、「治療する」とは、医薬組成物を対象に投与し、疾患の症状を改善、軽減又は緩和することを意味する。本明細書で使用される場合、「治療する」又は「治療」は、疾患、状態又は障害と戦う目的で対象の管理及びケアを記載し、疾患、状態若しくは障害の症状若しくは合併症を軽減するため、又は疾患、状態又は障害を除去するための、本明細書で開示した化合物又はそれらの薬学的に許容される塩、多形体若しくは溶媒和物の投与を含む。また用語「治療」は、*in vitro*での細胞又は動物モデルの治療も含み得る。

【0068】

がんの治療は、腫瘍のサイズの縮小をもたらすことができる。腫瘍のサイズの縮小は「腫瘍退縮」と呼ばれることもあり得る。治療後、腫瘍サイズがその治療前のサイズと比較して5%以上縮小されるのが好ましく、腫瘍サイズが10%以上縮小されるのがより好ましく；20%以上縮小されるのがより好ましく；30%以上縮小されるのがより好ましく；40%以上縮小されるのがより好ましく；50%以上縮小されるのが更により好ましく；75%以上縮小されるのが最も好ましい。腫瘍のサイズは、任意の再現可能な測定手段によって測定することができる。腫瘍のサイズは、腫瘍の直径として測定することができる。

【0069】

がんの治療は、腫瘍体積の縮小をもたらすことができる。治療後、腫瘍体積がその治療前のサイズと比較して5%以上縮小されるのが好ましく、腫瘍体積が10%以上縮小されるのがより好ましく；20%以上縮小されるのがより好ましく；30%以上縮小されるのがより好ましく；40%以上縮小されるのがより好ましく；50%以上縮小されるのが更により好ましく；75%以上縮小されるのが最も好ましい。腫瘍体積は、任意の再現可能な測定手段によって測定することができる。

【0070】

がんの治療は、腫瘍の数の減少をもたらすことができる。治療後、腫瘍の数がその治療前の数と比較して5%以上減少されるのが好ましく、腫瘍の数が10%以上減少されるのがより好ましく；20%以上減少されるのがより好ましく；30%以上減少されるのがより好ましく；40%以上減少されるのがより好ましく；50%以上減少されるのが更により好ましく；75%以上減少されるのが最も好ましい。腫瘍の数は、任意の再現可能な測定手段によって測定することができる。腫瘍の数は、肉眼で、又は特定の倍率で見える腫瘍を数えることにより測定することができる。特定の倍率は、2x、3x、4x、5x、10x又は50xであるのが好ましい。

10

【0071】

がんの治療は、原発腫瘍部位から離れた他の組織又は臓器における転移性病巣の数の減少をもたらすことができる。治療後、転移性病巣の数がその治療前の数と比較して5%以上減少されるのが好ましく、転移性病巣の数が10%以上減少されるのがより好ましく；20%以上減少されるのがより好ましく；30%以上減少されるのがより好ましく；40%以上減少されるのがより好ましく；50%以上減少されるのが更により好ましく；75%以上減少されるのが最も好ましい。転移性病巣の数は、任意の再現可能な測定手段によって測定することができる。転移性病巣の数は、肉眼で、又は特定の倍率で見える転移性病巣を数えることにより測定することができる。特定の倍率は、2x、3x、4x、5x、10x又は50xであるのが好ましい。

20

【0072】

本明細書で使用される場合、「対象」又は「対象(複数)」は、任意の動物、例えば、齧歯類(例えばマウス又はラット)、イヌ、霊長類、キツネザル又はヒトを含む哺乳動物を意味する。

【0073】

がんの治療は、キャリア単独を受け入れた群と比較して、治療した対象の群の平均生存期間の増大をもたらすことができる。平均生存期間は30日を超えて増大されるのが好ましく；60日を超えて増大されるのがより好ましく；90日を超えて増大されるのがより好ましく；120日を超えて増大されるのが最も好ましい。群の平均生存期間の増大は、任意の再現可能な手段により測定することができる。群の平均生存期間の増大は、例えば、活性化化合物による治療を開始した後の生存の長さの平均を群について計算することにより測定することができる。また群の平均生存期間の増大は、例えば、活性化化合物による初回の治療が完了した後の生存の長さの平均を群について計算することにより測定することもできる。

30

【0074】

がんの治療は、未治療の対象群と比較して、治療した対象群の平均生存期間の増大をもたらすことができる。平均生存期間は30日を超えて増大されるのが好ましく；60日を超えて増大されるのがより好ましく；90日を超えて増大されるのがより好ましく；120日を超えて増大されるのが最も好ましい。群の平均生存期間の増大は、任意の再現可能な手段により測定することができる。群の平均生存期間の増大は、例えば、活性化化合物による治療を開始した後の生存の長さの平均を群について計算することにより測定することができる。また群の平均生存期間の増大は、例えば、活性化化合物による初回の治療が完了した後の生存の長さの平均を群について計算することにより測定することもできる。

40

【0075】

がんの治療は、本明細書で開示した化合物又はそれらの薬学的に許容される塩ではない

50

薬物による単独療法を受けた群と比較して、治療した対象群の平均生存期間の増大をもたらす得る。平均生存期間は30日を超えて増大されるのが好ましく；60日を超えて増大されるのがより好ましく；90日を超えて増大されるのがより好ましく；120日を超えて増大されるのが最も好ましい。群の平均生存期間の増大は、任意の再現可能な手段により測定することができる。群の平均生存期間の増大は、例えば、活性化化合物による治療を開始した後の生存の長さの平均を群について計算することにより測定することができる。また群の平均生存期間の増大は、例えば、活性化化合物による初回の治療が完了した後の生存の長さの平均を群について計算することにより測定することもできる。

【0076】

がんの治療は、キャリア単独を受け入れた群と比較して、治療した対象群の死亡率の低下をもたらす得る。がんの治療は、未治療の群と比較して、治療した対象群の死亡率の低下をもたらす得る。がんの治療は、本明細書で開示した化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝産物、類似体若しくは誘導体ではない薬物による単独療法を受けた群と比較して、治療した対象群の死亡率の低下をもたらす得る。死亡率は2%を超えて低下されるのが好ましく；5%を超えて低下されるのがより好ましく；10%を超えて低下されるのがより好ましく；25%を超えて低下されるのが最も好ましい。治療した対象群の死亡率の低下は、任意の再現可能な手段により測定することができる。群の死亡率の低下は、例えば、活性化化合物による治療を開始した後の単位時間あたりの疾患関連平均死亡数を群について計算することにより測定することができる。また群の死亡率の低下は、例えば、活性化化合物による初回の治療が完了した後の単位時間あたりの疾患関連平均死亡数を群について計算することにより測定することもできる。

【0077】

がんの治療は、腫瘍増殖率の低下をもたらす得る。治療後、腫瘍増殖率は、治療前の値と比較して少なくとも5%低下されるのが好ましく；腫瘍増殖速度は少なくとも10%低下されるのがより好ましく；少なくとも20%低下されるのがより好ましく；少なくとも30%低下されるのがより好ましく；少なくとも40%低下されるのがより好ましく；少なくとも50%低下されるのがより好ましく；少なくとも75%低下されるのが最も好ましい。腫瘍増殖率は、任意の再現可能な測定手段により測定することができる。腫瘍増殖率は、単位時間あたりの腫瘍直径の変化によって測定することができる。

【0078】

がんの治療は、例えば、それを外科手術で切除する試みの後の腫瘍再増殖の減少をもたらす得る。治療後、腫瘍再増殖は5%未満であるのが好ましく；腫瘍再増殖は10%未満であるのがより好ましく；20%未満であるのがより好ましく；30%未満であるのがより好ましく；40%未満であるのがより好ましく；50%未満であるのがより好ましく；50%未満であるのが更により好ましく；75%未満であるのが最も好ましい。腫瘍再増殖は、任意の再現可能な測定手段により測定することができる。腫瘍再増殖は、例えば、治療の後に前の腫瘍が収縮した後、腫瘍の直径の増大を測定することにより測定することができる。腫瘍再増殖の減少は、治療を終えた後に、腫瘍の再発が起こらないことにより示される。

【0079】

細胞増殖性障害の治療又は予防は、細胞増殖率の低下をもたらす得る。治療後、細胞増殖率は、少なくとも5%低下されるのが好ましく；少なくとも10%低下されるのがより好ましく；少なくとも20%低下されるのがより好ましく；少なくとも30%低下されるのがより好ましく；少なくとも40%低下されるのがより好ましく；少なくとも50%低下されるのがより好ましく；少なくとも75%低下されるのが最も好ましい。細胞増殖率は、任意の再現可能な測定手段により測定することができる。細胞増殖率は、例えば、単位時間あたりの組織試料の分裂細胞数を測定することにより測定することができる。

【0080】

細胞増殖性障害の治療又は予防は、増殖性細胞の割合の減少をもたらし得る。治療後、増殖性細胞の割合は少なくとも5%減少されるのが好ましく；少なくとも10%減少されるのがより好ましく；少なくとも20%減少されるのがより好ましく；少なくとも30%減少されるのがより好ましく；少なくとも40%減少されるのがより好ましく；少なくとも50%減少されるのがより好ましく；少なくとも50%減少されるのが更により好ましく；少なくとも75%減少されるのが最も好ましい。増殖性細胞の割合は、任意の再現可能な測定手段により測定することができる。増殖性細胞の割合は、例えば、組織試料の非分裂細胞数に対して分裂細胞数を定量することにより測定されるのが好ましい。増殖性細胞の割合は、分裂指数と同等であり得る。

【0081】

10

細胞増殖性障害の治療又は予防は、細胞増殖の領域又は区域のサイズの減少をもたらし得る。治療後、細胞増殖の領域又は区域のサイズは、その治療前のサイズと比較して少なくとも5%減少されるのが好ましく；少なくとも10%減少されるのがより好ましく；少なくとも20%減少されるのがより好ましく；少なくとも30%減少されるのがより好ましく；少なくとも40%減少されるのがより好ましく；少なくとも50%減少されるのがより好ましく；少なくとも50%減少されるのが更により好ましく；少なくとも75%減少されるのが最も好ましい。細胞増殖の領域又は区域のサイズは、任意の再現可能な測定手段により測定することができる。細胞増殖の領域又は区域のサイズは、細胞増殖の領域又はゾーンの直径又は幅として測定することができる。

【0082】

20

細胞増殖性障害の治療又は予防は、異常外観又は異常形態を有する細胞の数又は割合の減少をもたらし得る。治療後、異常形態を有する細胞の数は、治療前のサイズと比較して少なくとも5%減少されるのが好ましく；少なくとも10%減少されるのがより好ましく；少なくとも20%減少されるのがより好ましく；少なくとも30%減少されるのがより好ましく；少なくとも40%減少されるのがより好ましく；少なくとも50%減少されるのがより好ましく；少なくとも50%減少されるのが更により好ましく；少なくとも75%減少されるのが最も好ましい。異常な細胞の外観又は形態は、任意の再現可能な測定手段により測定することができる。異常な細胞の形態は、顕微鏡、例えば、組織培養用倒立顕微鏡を用いることにより測定することができる。異常な細胞の形態は、核多態性の形態をとり得る。

30

【0083】

本明細書で使用される場合、用語「軽減する」とは、障害の徴候又は症状の重症度が減少するプロセスを説明するものとする。重要なことには、徴候又は症状は、取り除かれることなく軽減され得る。好ましい実施形態において、本明細書で開示した医薬組成物の投与は、徴候又は症状が取り除かれるようになるが、取り除かれることは必須ではない。有効量は、徴候又は症状の重症度を低下させることが期待される。例えば、複数の位置に生じ得るがんなどの障害の徴候又は症状は、がんの重症度が複数の位置のうち少なくとも1つの位置内で低下する場合、軽減される。

【0084】

本明細書で使用される場合、用語「重症度」とは、前癌性の、又は良性の状態から悪性の状態に転換するがんの可能性を説明するものとする。或いは、又は更に、重症度は、例えば、TNMシステム(International Union Against Cancer)(UICC)及びAmerimay Joint Committee on Cancer(AJCC)により承認されているシステム)に従って、又は当該分野で認められている他の方法によって、がんのステージを説明するものとする。がんのステージは、原発腫瘍の位置、腫瘍サイズ、腫瘍の数、及びリンパ節の併発(リンパ節へのがんの広がり)などの因子に基づいた、がんの程度又は重症度を意味する。或いは、又は更に、重症度は、当該分野で認められている方法(National Cancer Institute, www.cancer.govを参照されたい)により腫瘍グレードを説明するものとする。腫瘍グレードは、顕微鏡下でどのように異常に見えるか、及び腫瘍

40

50

がどの程度速く増殖し広がる可能性があるかという点において、がん細胞を分類するのに使用されるシステムである。細胞の構造及び増殖パターンを含め、多くの因子が腫瘍グレードを判定する場合に考慮される。腫瘍グレードの決定に使用される特定の因子は、がんの各タイプによって異なる。また重症度は、分化とも呼ばれる組織学的グレードを説明し、これは、腫瘍細胞が同じ組織型の正常細胞にどの程度類似しているかを意味する(National Cancer Institute, www.cancer.govを参照されたい)。更に、重症度は、核グレードを説明し、これは、腫瘍細胞の核のサイズ及び形状、並びに分裂している腫瘍細胞の割合を意味する(National Cancer Institute, www.cancer.govを参照されたい)。

【0085】

本明細書で開示した実施形態の別の態様において、重症度は、腫瘍が増殖因子を分泌し、細胞外マトリックスを分解し、血管新生されるようにし、並置された組織への接着を喪失し、又は転移した程度を説明する。更に、重症度は、原発腫瘍が転移した部位の数を説明する。最後に、重症度は、様々なタイプ及び部位の腫瘍を治療する困難性を含む。例えば、手術不可能な腫瘍、複数の体組織により広く到達するがん(血液系及び免疫学の腫瘍)、及び従来の治療に対して最も耐性のあるがんは、最も重症であると考えられる。これらの状況において、対象の平均寿命の延長及び/又は疼痛の低減、癌細胞の割合の低減、又は1つの系への細胞の制限、及び癌ステージ/腫瘍グレード/組織学的グレード/核グレードの改善は、がんの徴候又は症状を軽減すると考えられる。

【0086】

本明細書で使用される場合、用語「症状」とは、疾患、病気、損傷、又は体内で何か正常でないことを示すものとして定義される。症状は、症状を経験している個人によって感じられるか気づかれるが、医療専門家以外によっては容易に気づかれにくい。

【0087】

「医薬組成物」は、対象への投与に適した形態の本明細書で開示した化合物を含有する製剤である。一実施形態において、医薬組成物は、バルク又は単位剤形である。単位剤形は、例えば、カプセル剤、点滴バッグ、錠剤、エアロゾル吸入器のシングルポンプ又はバイアルを含む、様々な剤形のいずれかである。組成物の単位投与用量中の活性成分(例えば、開示した化合物又はそれらの塩、水和物、溶媒和物若しくは異性体の製剤)の量は有効量であり、関与する特定の治療によって変動する。当業者には、患者の年齢及び状態に応じて、投与量に慣例の変更を行うことが時々必要となることは理解されよう。また投与量は、投与経路にも依存し得る。経口、経肺、直腸、非経口、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、吸入、口内、舌下、胸膜腔内、髄腔内、鼻腔内などを含む様々な経路が考えられる。本明細書で開示した化合物の局所投与又は経皮投与用の剤形には、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチ及び吸入剤が含まれる。一実施形態において、活性化合物は、無菌条件下で薬学的に許容される担体と、また必要とされる任意の保存剤、緩衝液又は噴射剤と混合される。

【0088】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」という句は、合理的な利益/リスク比と相応した、過度の毒性、刺激、アレルギー反応又は他の問題若しくは合併症のない、適切な医学的判断の範囲内でヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに適した、それらの化合物、アニオン、カチオン、物質、組成物、担体及び/又は剤形を意味する。

【0089】

「薬学的に許容される賦形剤」とは、一般に安全で非毒性であり、生物学的にも、それ以外でも望ましくないものではない医薬組成物の調製に有用である賦形剤を意味し、獣医学での使用並びにヒトでの薬学的使用に許容される賦形剤を含む。本明細書及び特許請求の範囲において使用される場合の「薬学的に許容される賦形剤」は、1つ及び複数のこのような賦形剤を含む。

【0090】

また本開示は、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤又は担体と組み合わせた、

10

20

30

40

50

本明細書で開示した任意の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0091】

本明細書で開示した医薬組成物は、その意図した投与経路と適合するように製剤化される。投与経路の例としては、非経口、例えば、静脈内、皮内、皮下、経口（例えば吸入）、経皮（局所）、及び経粘膜投与が挙げられる。非経口、皮内又は皮下適用に使用される溶液又は懸濁液としては、以下の成分：無菌希釈剤、例えば、注射用水、生理食塩水、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール又は他の合成溶媒など；抗菌剤、例えば、ベンジルアルコール又はメチルパラベンなど；酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸又は重亜硫酸ナトリウムなど；キレート剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸など；緩衝液、例えば、酢酸、クエン酸又はリン酸など、及び浸透圧調整剤、例えば、塩化ナトリウム又はデキストロースなどを挙げることができる。pHは、塩酸又は水酸化ナトリウムなどの酸又は塩基を用いて調整することができる。非経口調製物は、アンプル、使い捨て注射器、又はガラス若しくはプラスチック製の多数回用量バイアル内に封入することができる。

10

【0092】

本明細書で開示した化合物又は医薬組成物は、化学療法の治療で現在使用されている周知の多くの方法で、対象に投与することができる。例えば、がんの治療においては、本明細書で開示した化合物は、腫瘍に直接注射され得るか、血流若しくは体腔内に注射され得るか、経口摂取され得るか、又はパッチにより皮膚を介して適用され得る。選択される用量は、効果的治療を構成するのに十分でなければならないが、許容できない副作用を引き起こすほど高くはない。患者の病態（例えば、がん、前がんなど）及び健康の状態は、治療中及び治療後の合理的な期間に、厳密にモニタリングされるべきであるのが好ましい。

20

【0093】

用語「治療有効量」とは、本明細書で使用される場合、同定された疾患又は状態を治療、改善若しくは予防するための、又は検出可能な治療効果若しくは阻害効果を示すための薬剤の量を意味する。効果は、当技術分野で公知の任意のアッセイ方法により検出することができる。対象のための正確な有効量は、対象の体重、サイズ及び健康；状態の性質及び程度；並びに投与のために選択した治療薬又は治療薬の組合せに依存する。所定の状況に対する治療有効量は、臨床医の技術及び判断の範囲内である日常の実験によって決定することができる。好ましい態様において、治療しようとする疾患又は状態はがんである。別の態様において、治療しようとする疾患又は状態は、細胞増殖性障害である。

30

【0094】

任意の化合物に関して、治療有効量は、まず、例えば腫瘍細胞の細胞培養アッセイ、又は動物モデル、通常、ラット、マウス、ウサギ、イヌ若しくはブタのいずれかにおいて推定することができる。また動物モデルは、適切な濃度範囲及び投与経路を決定するためにも使用することができる。次いで、このような情報を使用して、ヒトにおける投与に対する有用な用量及び経路を決定することができる。治療効力/予防効力及び毒性は、細胞培養物又は実験動物における標準的な製薬手順、例えばED₅₀（個体群の50%において治療的に有効な用量）及びLD₅₀（個体群の50%への致死用量）によって決定することができる。毒性作用と治療効果の間の用量比は治療係数であり、比率（LD₅₀/ED₅₀）として示すことができる。大きな治療指数を示す医薬組成物が好ましい。投与量は、使用される剤形、患者の感受性、及び投与経路に応じ、この範囲内で変動し得る。

40

【0095】

用量及び経路は、十分なレベルの活性剤（複数可）を提供するため、又は所望の効果を維持するために調整される。考慮され得る因子としては、病態の重症度、対象の全身的健康、対象の年齢、体重及び性別、食事、投与の時間及び頻度、薬物の組合せ（複数可）、反応感度、並びに治療に対する耐性/応答が挙げられる。長時間作用性医薬組成物は、特定の製剤の半減期及びクリアランス率に応じて、毎週3～4日毎に投与されてもよく、又は2週間毎に1回投与されてもよい。

【0096】

50

本明細書で開示した活性化合物を含有する医薬組成物は、一般に知られている方法で、例えば、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠調製、細粉化、乳化、カプセル化、封入、又は凍結乾燥プロセスによって製造することができる。医薬組成物は、活性化合物の薬学的に使用可能な調製物への加工を容易にする賦形剤及び/又は助剤を含む、1つ又は複数の薬学的に許容される担体を使用し、従来の方法で製剤化することができる。言うまでもなく、適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。

【0097】

注射用に適した医薬組成物には、無菌水溶液（水溶性である場合）又は分散液、及び注射用無菌溶液又は分散液の即時調製用無菌粉末が含まれる。静脈内投与に関しては、適切な担体としては、生理食塩水、静菌水、Cremophor EL（商標）（BASF, Parsippany, N.J.）又はリン酸緩衝食塩水（PBS）が挙げられる。すべての場合において、組成物は無菌でなければならず、容易にシリンジで使用できる程度まで流動性がなければならない。組成物は、製造条件及び保存条件下で安定していなければならない。また細菌及び真菌などの微生物の汚染作用に対して保護されなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコールなど）、並びにこれらの適切な混合物を含有する溶媒又は分散媒体であってよい。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングを使用することにより、分散液の場合には必要な粒径を維持することにより、界面活性剤を使用することにより、維持することができる。微生物作用の防止は、様々な抗細菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどによって達成することができる。多くの場合において、組成物中に等張剤、例えば、糖、ポリアルコール、例えば、マンニトール及びソルビトールなど、並びに塩化ナトリウムを含むのが好ましい。注射用組成物の持続性吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを組成物に含有させることによって達成することができる。

【0098】

無菌注射用溶液は、上記に列挙した成分の1つ又は組合せと共に、適切な溶媒中に必要な量の活性化合物を加え、必要に応じ、その後濾過滅菌することにより調製することができる。一般に、分散体は、基本分散媒及び上記に列挙したのものの中から必要とされる他の成分を含有する無菌ビヒクルに活性化合物を加えることにより調製される。無菌注射用溶液を調製するための無菌粉末の場合には、調製方法は、事前に滅菌濾過したそれらの溶液から活性成分と任意の追加の所望成分との粉末が得られる、真空乾燥及び凍結乾燥である。

【0099】

経口組成物は、一般に、不活性希釈剤又は薬学的に許容される可食担体を含む。これらはゼラチンカプセルに封入されていてもよく、又は錠剤に圧縮されてもよい。経口治療投与の目的で、活性化合物は、賦形剤と共に加えられ、錠剤、トローチ又はカプセル剤の剤形で使用することができる。また経口組成物は、口内洗浄液として使用するために液体担体を使用して調製することができる。この場合、液体担体中の化合物は経口的に適用され、すすいで吐き出されるか、飲み込まれる。薬学的に適合する結合剤及び/又はアジュバント物質は、組成物の一部として含むことができる。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチなどは、以下の成分又は類似した性質の化合物のいずれかを含有することができる：結合剤、例えば微結晶性セルロース、トラガカントガム又はゼラチンなど；賦形剤、例えばデンプン若しくはラクトースなど、崩壊剤、例えばアルギン酸、Primogel、若しくはコーンスターチなど；潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム若しくはSterotesなど；滑沢剤、例えばコロイド状二酸化ケイ素など；甘味剤、例えばスクロース若しくはサッカリンなど；又はフレーバー剤、例えばペパーミント、サリチル酸メチル、若しくはオレンジフレーバー剤など。

【0100】

活性化合物は、インプラント及びマイクロカプセル化送達系を含む、制御放出剤などの

10

20

30

40

50

身体からの速やかに排出に対して化合物を保護する薬学的に許容される担体と共に調製することができる。生物分解性の生体適合性ポリマー、例えば、エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、及びポリ乳酸などを使用することができる。このような製剤の調製方法は、当業者には明白である。

【0101】

投与の容易性及び投与量の均一性のために、経口組成物又は非経口組成物を投与単位形で製剤化することが特に有利である。本明細書で使用される場合の投与単位剤形は、治療しようとする対象のための単位投与量として適した物理的に別々の単位を意味し；各単位は、必要とされた医薬担体と共に所望の治療効果が得られる計算された所定の量の活性化合物を含有する。本明細書で開示した化合物の投与単位剤形に関する詳細は、達成しようとする活性化合物の固有の特性及び特定の治療効果によって、また直接的に決定される。

10

【0102】

治療用途において、本明細書で開示した実施形態に従って使用される医薬組成物の投与量は、薬剤、服用患者の年齢、体重及び臨床状態、並びに選択した投与量に影響を及ぼす他の因子のうち、治療を施す臨床医又は医療従事者の経験及び判断に応じて変動する。一般的に、用量は、腫瘍増殖の緩和化、好ましくは退縮をもたらすのに十分でなければならず、また、好ましくはがんの完全な退縮をもたらすのに十分でなければならない。投与量は、約0.01mg/kg/日～約5000mg/kg/日の範囲であってよい。好ましい態様においては、投与量は、約1mg/kg/日～約1000mg/kg/日の範囲であってよい。一態様において、用量は、単回投与、分割投与又は連続投与において、約0.1mg/日～約50g/日；約0.1mg/日～約25g/日；約0.1mg/日～約10g/日；約0.1mg～約3g/日；又は約0.1mg～約1g/日の範囲であり得る（用量は、患者の体重（kg）、体表面積（m²）及び年齢（才）に対して調整することができる）。医薬品の有効量は、臨床医又は他の資格のある観察者によって言及されるような、客観的に識別可能な改善を提供するものである。例えば、患者の腫瘍の退縮は、腫瘍の直径を基準として測定することができる。腫瘍の直径の縮小は退縮を示す。また退縮は、腫瘍の治療を止めた後に、腫瘍が再発しないことによって示される。本明細書で使用される場合、用語「投与有効方式（dosage effective manner）」とは、対象又は細胞において所望の生物学的効果を得るための活性化合物の量を意味する。

20

30

【0103】

医薬組成物は、投与のための説明書と共に、容器、パック又はディスペンサー内に含めることができる。

【0104】

本明細書で開示した化合物の製剤及び投与に関する技術は、Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1995)で確認することができる。実施形態において、本明細書で開示した化合物及びそれらの薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される担体又は希釈剤と組み合わせて医薬品中で使用することができる。適切な薬学的に許容される担体は、不活性固体充填剤又は希釈剤及び無菌水溶液若しくは有機溶液を含む。化合物は、本明細書で開示した範囲内の所望の投与量を提供するのに十分な量で、このような医薬組成物中に存在する。

40

【0105】

本明細書に開示した1つ又は複数の化合物を使用して治療され得る例示的ながんとしては、限定するものではないが、乳がん、子宮内膜癌腫、卵巣癌腫、肉腫、甲状腺癌腫、前立腺がん、肺腺癌腫、及び肝細胞癌腫が挙げられる。

【0106】

実施形態において、本明細書で開示した化合物は、乳がんの治療に有用であり得る。実

50

施形態において、乳がんはER - +である。実施形態において、乳がんはER - 変異を発現し、変異は、L536Q (Robinsonら Nat Genet. 2013 Dec; 45(12))、L536R (Toyら Nat Genet. 2013 Dec; 45(12): 1439-45)、Y537S (Toyら Nat Genet. 2013 Dec; 45(12): 1439-45; Robinsonら Nat Genet. 2013 Dec; 45(12); Jeselsohnら Clin Cancer Res. 2014 Apr 1; 20(7): 1757-67)、Y537N (Toyら Nat Genet. 2013 Dec; 45(12): 1439-45; Jeselsohnら Clin Cancer Res. 2014 Apr 1; 20(7): 1757-67)、Y537C (Toyら Nat Genet. 2013 Dec; 45(12): 1439-45; Jeselsohn et al. Clin Cancer Res. 2014 Apr 1; 20(7): 1757-67)、及びD538G (Toyら Nat Genet. 2013 Dec; 45(12): 1439-45; Robinsonら Nat Genet. 2013 Dec; 45(12); Jeselsohnら Clin Cancer Res. 2014 Apr 1; 20(7): 1757-67; Merenbakh-Laminら Cancer Res. 2013 Dec 1; 73(23): 6856-64)であってもよく、そのすべては、ER - 変異のそれらの教示に関してそれら全体を参照により援用する。

10

【0107】

20

したがって、本明細書で開示した化合物はまた、さらなる適応症及び遺伝子型に有用であり得る。ESR1変異(Y537C/N)は、子宮内膜がんの373症例のうち4症例で近年発見された(Kandothら Nature 2013 May 2; 497(7447): 67-73; Robinsonら Nat Genet. 2013 Dec; 45(12))。ESR1変異Y537C/Nは、現在市販されているSOC療法に対する耐性を有意にドライブすることが明らかになっているので、本明細書で開示した化合物は、ER^{MUT}子宮内膜がんの治療に有用であり得る。

【0108】

本明細書で開示した1つ又は複数の化合物を使用して治療され得る例示的な細胞増殖性障害としては、限定するものではないが、乳がん、乳房の前がん又は前癌腫状態、乳房の良性の増殖又は病変、及び乳房の悪性の増殖又は病変、並びに乳房以外の身体の組織及び臓器における転移性病巣が挙げられる。乳房の細胞増殖性障害は、乳房の過形成、化生及び異形成を含み得る。

30

【0109】

治療しようとする乳がんは、男性又は女性の対象において発生し得る。治療しようとする乳がんは、閉経前女性の対象又は閉経後女性の対象において発生し得る。治療しようとする乳がんは、30才以上の対象又は30才未満の対象において発生し得る。治療しようとする乳がんは、50才以上の対象又は50才未満の対象において発生し得る。治療しようとする乳がんは、70才以上の対象又は70才未満の対象において発生し得る。

【0110】

40

本明細書で開示した化合物又はそれらの薬学的に許容される塩は、一般の群に比べて乳がんを発症するリスクが高い対象における乳房の細胞増殖性障害の治療若しくは予防に、又は乳がんの治療若しくは予防に使用することができるか、或いは、このような目的において適切な候補を同定するために使用することができる。一般の群に比べて乳がんを発症するリスクが高い対象は、乳がんの家族歴又は個人歴のある女性の対象である。一般の群に比べて乳がんを発症するリスクが高い対象は、30歳以上、40歳以上、50歳以上、60歳以上、70歳以上、80歳以上、又は90歳以上である女性である。

【0111】

治療しようとするがんは、直径が約2センチメートル以下であることが決定された腫瘍を含み得る。治療しようとするがんは、直径が約2~約5センチメートルであることが決

50

定された腫瘍を含み得る。治療しようとするがんは、直径が約3センチメートル以上であることが決定された腫瘍を含み得る。治療しようとするがんは、直径が約5センチメートル以上であることが決定された腫瘍を含み得る。治療しようとするがんは、高度に分化、中程度に分化、軽度に分化、又は未分化のように顕微鏡的外観によって分類され得る。治療しようとするがんは、有糸分裂数（例えば細胞分裂の量）又は核多態性（例えば細胞の変化）に関する顕微鏡的外観によって分類することができる。治療しようとするがんは、壊死の領域（例えば、死滅細胞又は変性細胞の領域）に関連しているような顕微鏡的外観によって分類することができる。治療しようとするがんは、異常な核型を有するもの、染色体の異常な数を有するもの、又は外観に異常がある1つ又は複数の染色体を有するものとして分類することができる。治療しようとするがんは、異数体、三倍体、四倍体であるものとして、又は変化した倍数性を有するものとして分類することができる。治療しようとするがんは、染色体転座、又は全染色体の欠失若しくは重複、又は染色体の一部の欠失、重複若しくは増幅の領域を有するものとして、分類することができる。

10

【0112】

本化合物又はそれらの薬学的に許容される塩は、経口、鼻腔、経皮、経肺、吸入、口腔、舌下、腹腔内、皮下、筋肉、静脈内、直腸、胸膜腔内、髄腔内及び非経口的に投与することができる。一実施形態において、化合物は経口で投与される。ある特定の投与経路の利点は、当業者には理解されるであろう。

【0113】

本化合物を利用する投与計画は、患者のタイプ、人種、年齢、体重、性別及び病態；治療しようとする状態の重症度；投与経路；患者の腎機能及び肝機能；並びに使用される特定の化合物又はそれらの塩を含む、様々な因子に従って選択され得る。当業者の医師又は獣医は、状態の進行を防止、対抗又は阻止するために必要とされる薬物の有効量を容易に決定し、処方することができる。

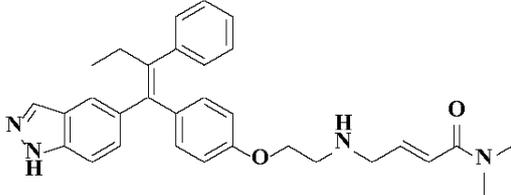
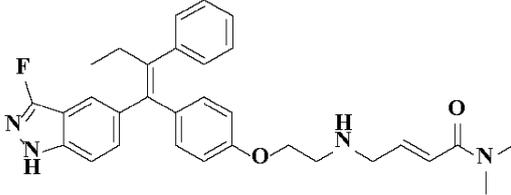
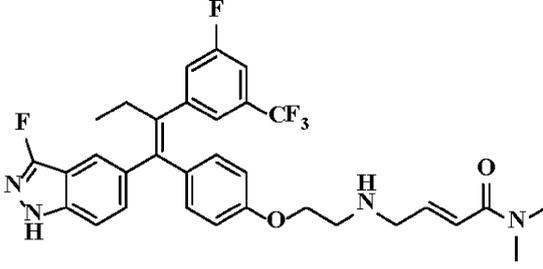
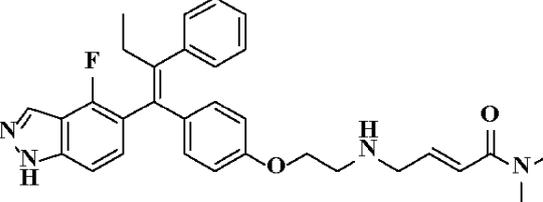
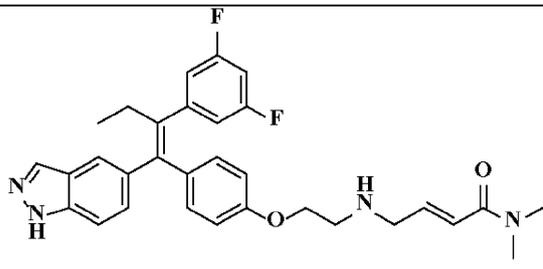
20

【実施例】**【0114】**

ここに本明細書に記載した化合物の実施形態の非限定例を提供する。記載した化合物の化学構造とその化学名との間に何らかの齟齬がある場合、記載した化学構造が正である。

【表 1】

表 1 : 実施可能なスクリーン結果 (以下の実施例 101 参照)

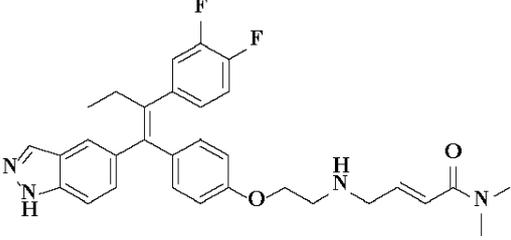
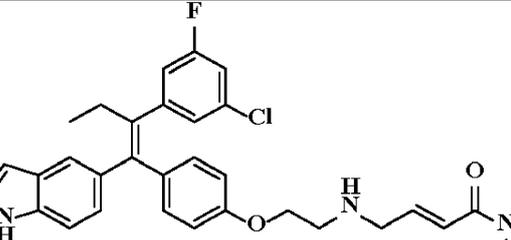
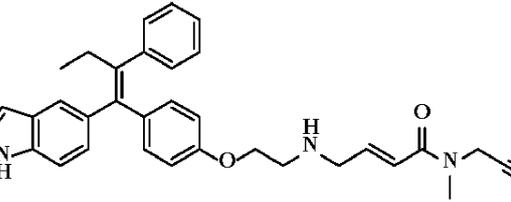
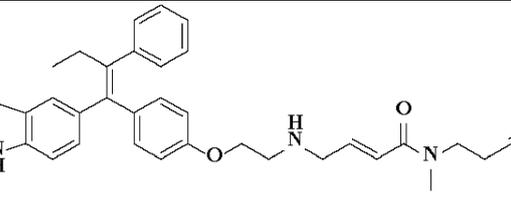
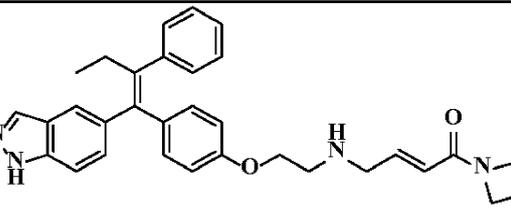
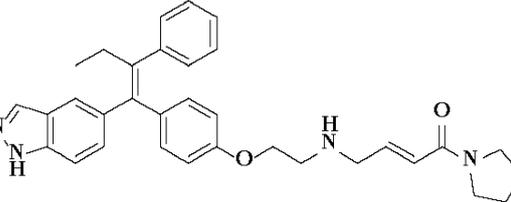
化合物番号	構造	GI50 WT (nM)	GI50 MUT (Y537S) (nM)
1		1.69 ± 0.54 (2)	20.59 ± 7.01 (2)
2		5.56 ± 2.84 (2)	64.85 ± 37.24 (2)
3		6.95 ± 2.47 (2)	159.04 ± 91.80 (2)
4		4.55 ± 3.34 (2)	36.29 ± 15.99 (2)
5		8.44 ± 3.87 (2)	81.42 ± 45.75 (2)

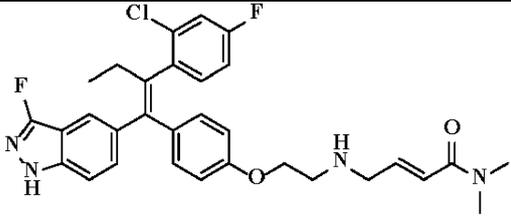
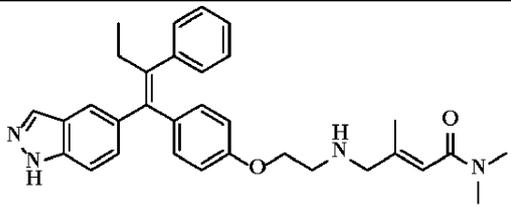
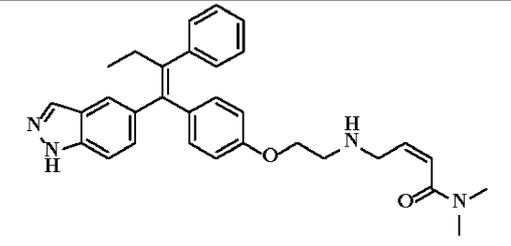
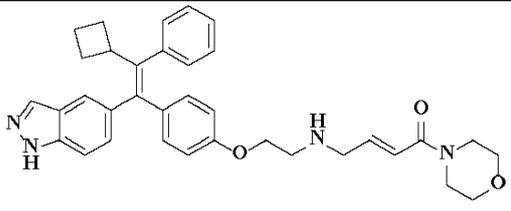
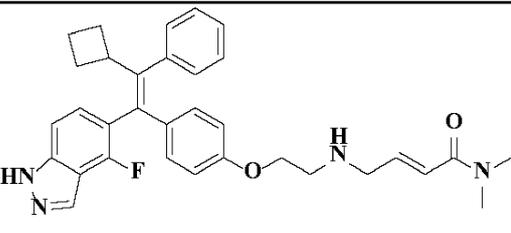
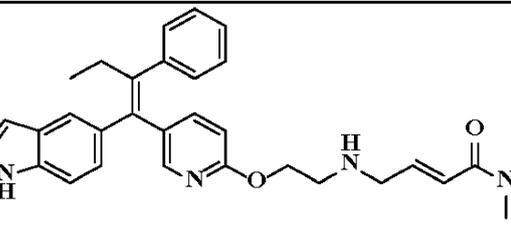
10

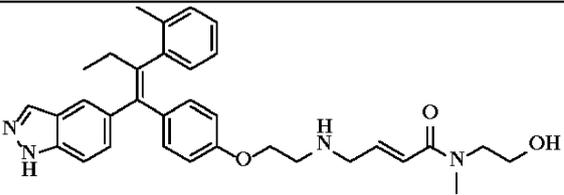
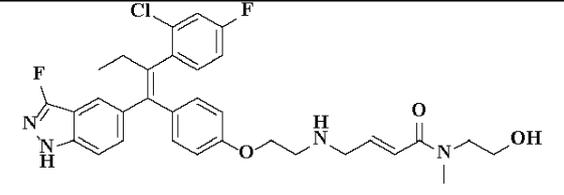
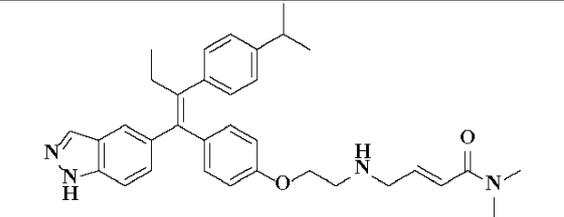
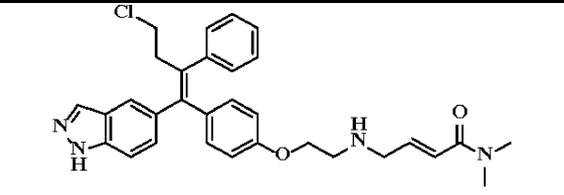
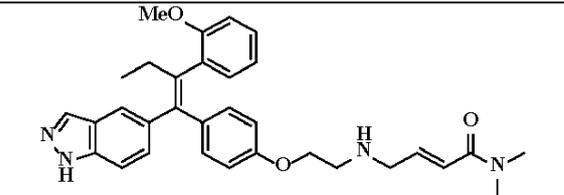
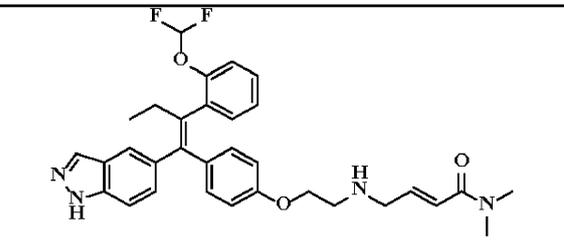
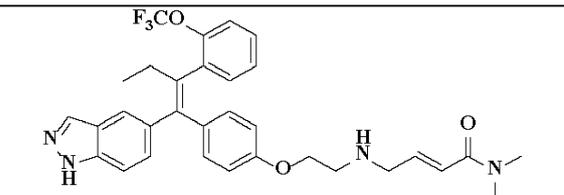
20

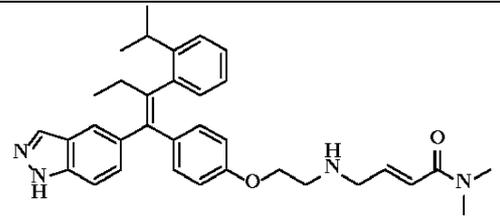
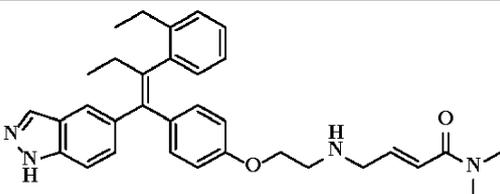
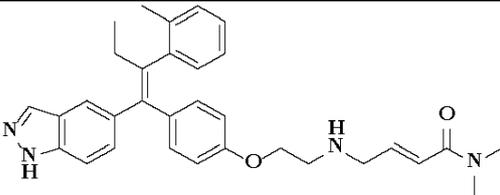
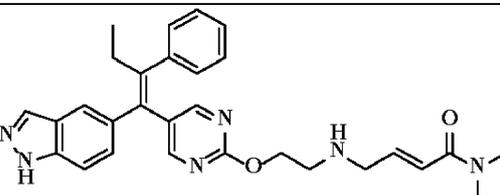
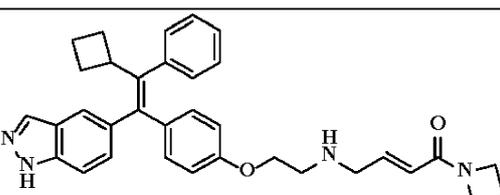
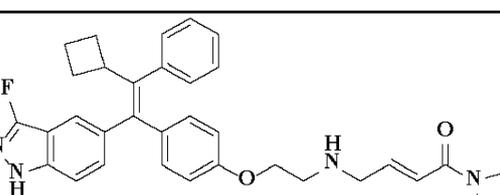
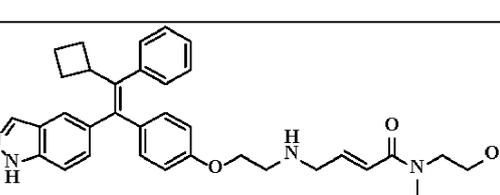
30

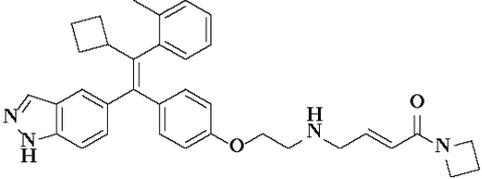
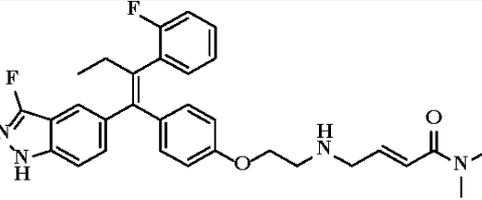
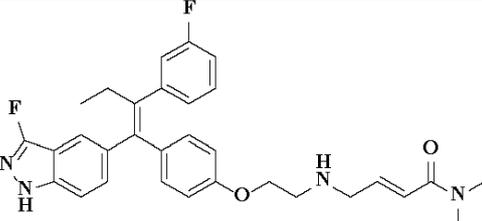
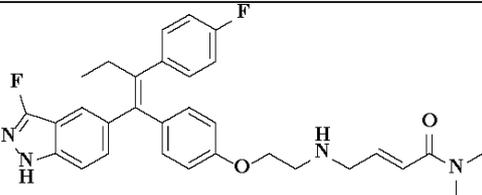
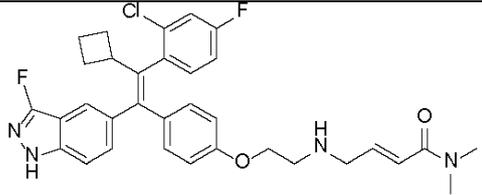
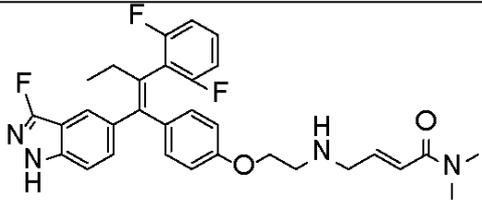
40

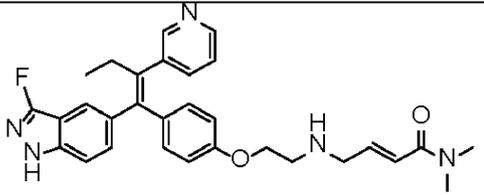
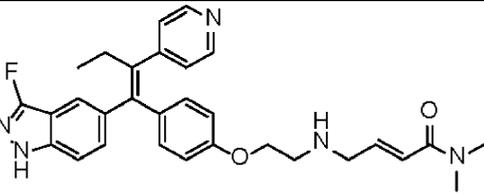
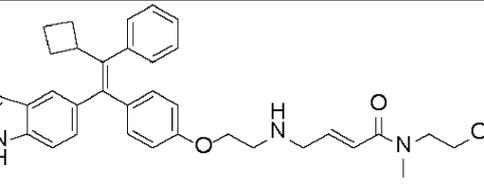
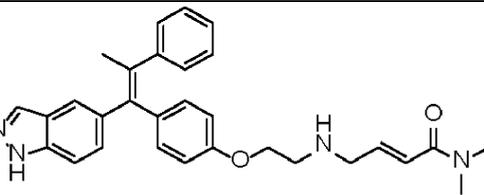
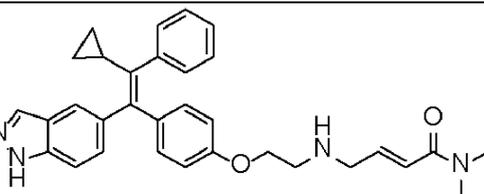
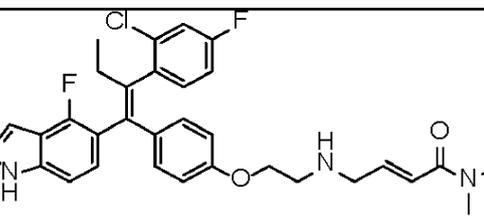
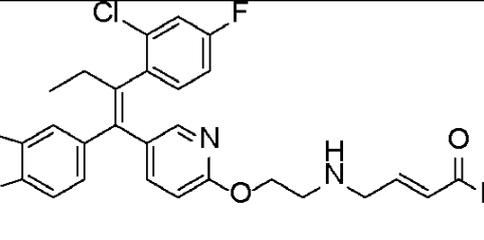
6		2.93 ± 2.83 (2)	111.21 ± 124.43 (2)	
7		1.92	74.09 ± 55.2 (2)	10
8		1.59	22.31	20
9		5.57	117.8	
10		2.22 ± 2.34 (3)	21.22 ± 17.22 (3)	30
11		0.76	13.97	40

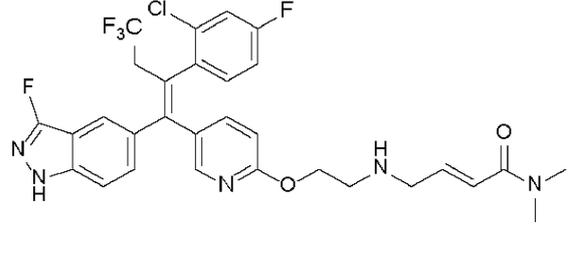
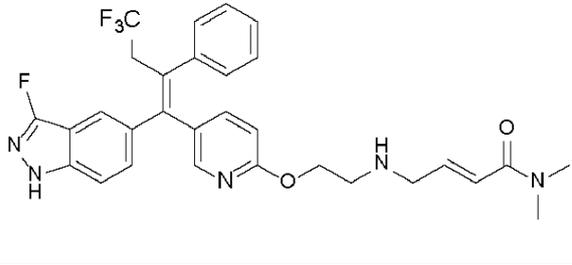
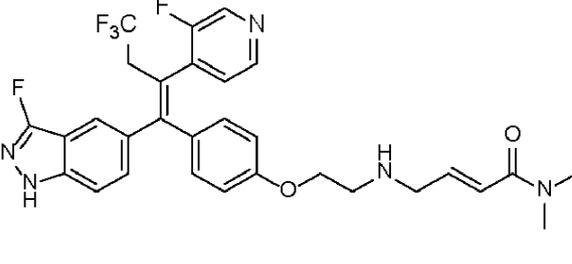
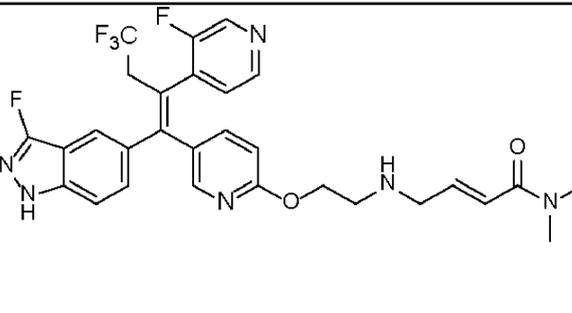
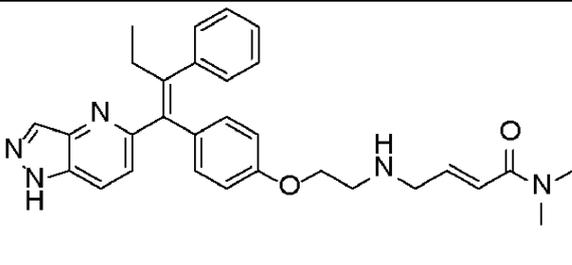
19		1.58	18.57	
21		26.57 ± 21.84 (2)	153.62 ± 51.68 (2)	10
22		2.42 ± 1.95 (2)	21.64 ± 0.26 (2)	20
23		1.52 ± 1.05 (2)	24.23 ± 6.57 (2)	
24		1.05 ± 0.30 (2)	19.86 ± 3.58 (2)	30
25		1.15 ± 0.30 (2)	19.64 ± 4.26 (2)	40

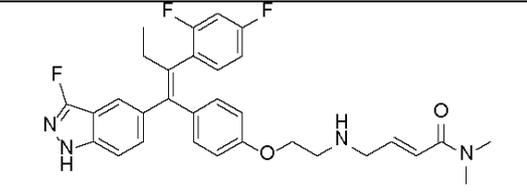
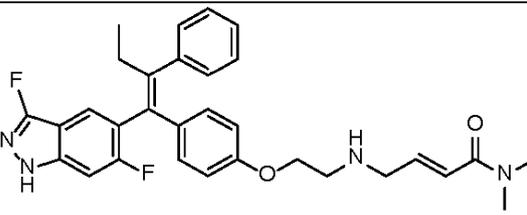
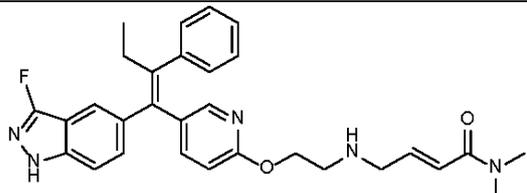
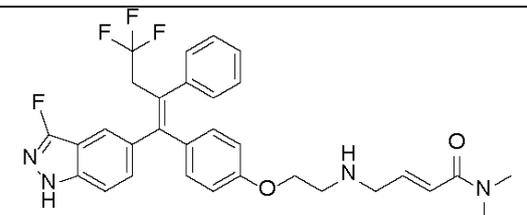
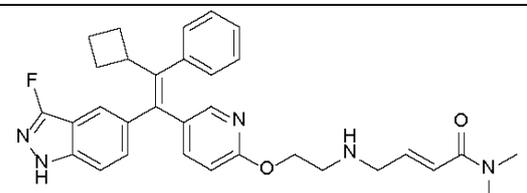
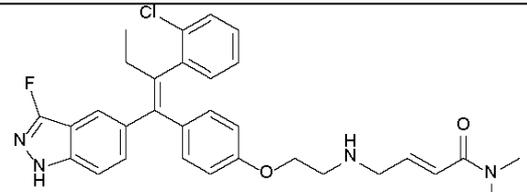
26		2.18 ± 0.87 (2)	32.48 ± 16.72 (2)	
28		3.16	69.7	10
29		3.37	58.66	
30		2.74 ± 1.06 (2)	61.26 ± 9.98 (2)	20
31		0.83	13.09	30
32		1.28	22.89	
33		2.5	29.3	40

34		10.52	93.62	
35		6.22 ± 0.58 (2)	47.82 ± 15.58 (2)	10
36		4.96 ± 3.10 (3)	25.04 ± 21.87 (3)	20
38		8.23 ± 5.32 (3)	158.56 ± 127.8 (3)	
39		1.79 ± 0.47 (2)	31.82 ± 4.85 (2)	30
40		7.52 ± 4.52 (3)	94.55 ± 20.82 (3)	
41		3.84	66.31	40

42		2.68 ± 1.66 (2)	69.43 ± 29.08 (2)	
43		1.94	47.31	10
44		4.91	179.86	20
45		4.14	103.76	
46		0.95	12.36	30
49		5.4	288.09	
50		2.46	67.53	40

51		20.89	347	
52		2.9	85.75	10
53		3.59	76.55	
54		7.97 ± 1.65 (2)	160.02 ± 39.63 (2)	20
56		3.78 ± 1.75 (2)	63.59 ± 18.38 (2)	30
57		1.9	36.2	
58		1.3±0.4 (n=2)	17.9±4.5 (n=2)	40

59		0.33±0.1 8 (n=2)	15.24±3.7 (n=2)	
60		0.34	4.26	10
61		0.30±0.1 (n=2)	4.0±1.5 (n=2)	20
62		0.3	1.3	30
63		2.8	65.7	
64		3.1	58.3	40

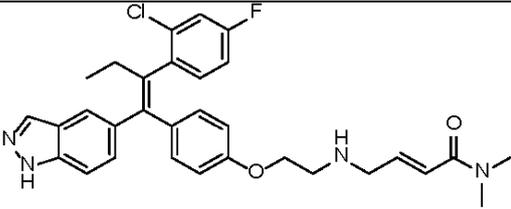
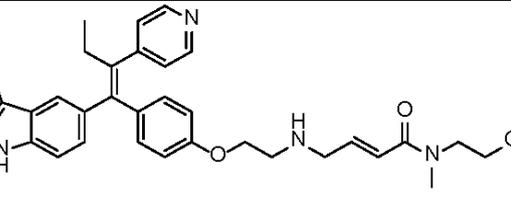
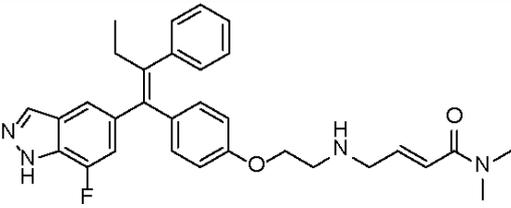
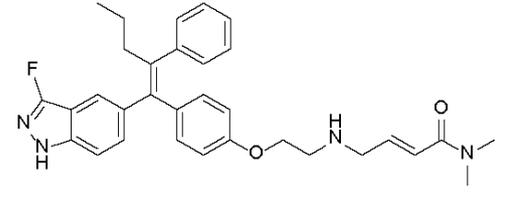
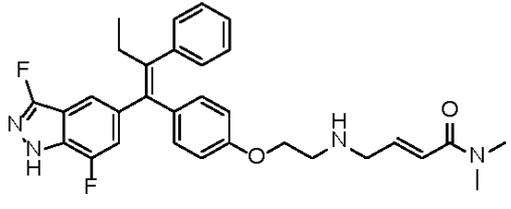
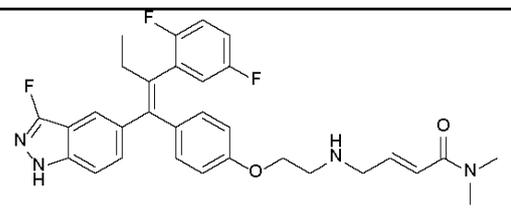
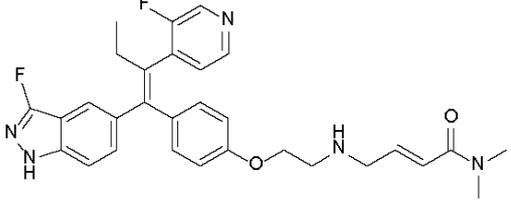
65		4.0	66.0
66		32.1	826.8
67		10.5	192.9
68		2.8	30.3
69		1.0	16.2
72		2.0	32.7
73		1.7	40.5

10

20

30

40

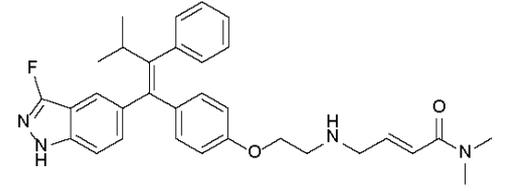
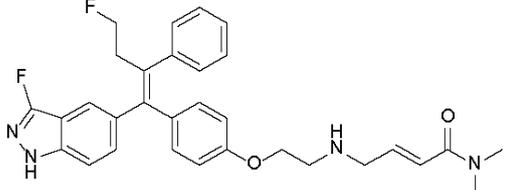
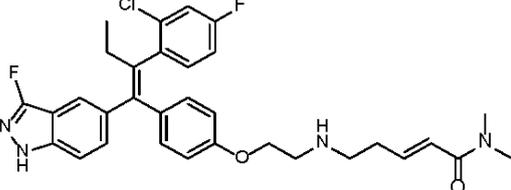
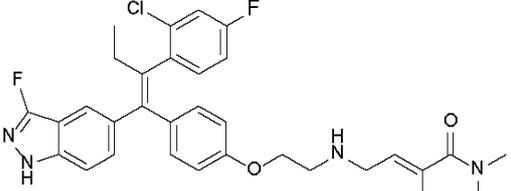
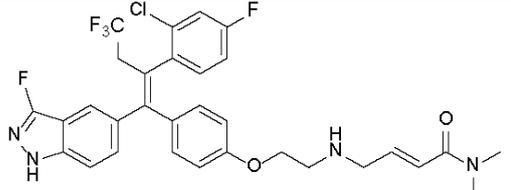
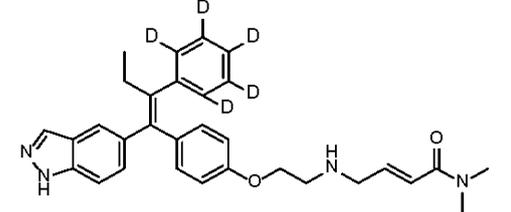
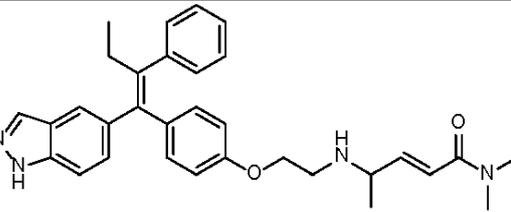
74		1.8±0.5 (n=2)	28.8±14.0 (n=2)
75		3.2	72.2
76		1.2	32.2
77		2.4	35.0
79		6.9	92.5
80		2	33.6
81		0.3	13.0

10

20

30

40

82		4.65±2.9 (n=2)	93.66±6.3 (n=2)
84		2.15±0.1 5 (n=2)	34.93±1.5 (n=2)
85		1.56±0.5 6 (n=2)	28.40±2.9 (n=2)
86		1.73±1.0 (n=2)	29.43±4.7 (n=2)
87		0.25	21.91
88		0.7	12.5
89		2.8	35

10

20

30

40

90		2.5	22.7	
92		2.3	26.9	10
93		12.4	368.9	20
95		1.8	32.4	
96		2	27.2	30
98		0.4	13.4	
99		2.7	81.4	40

【 0 1 1 5 】

一般的手順

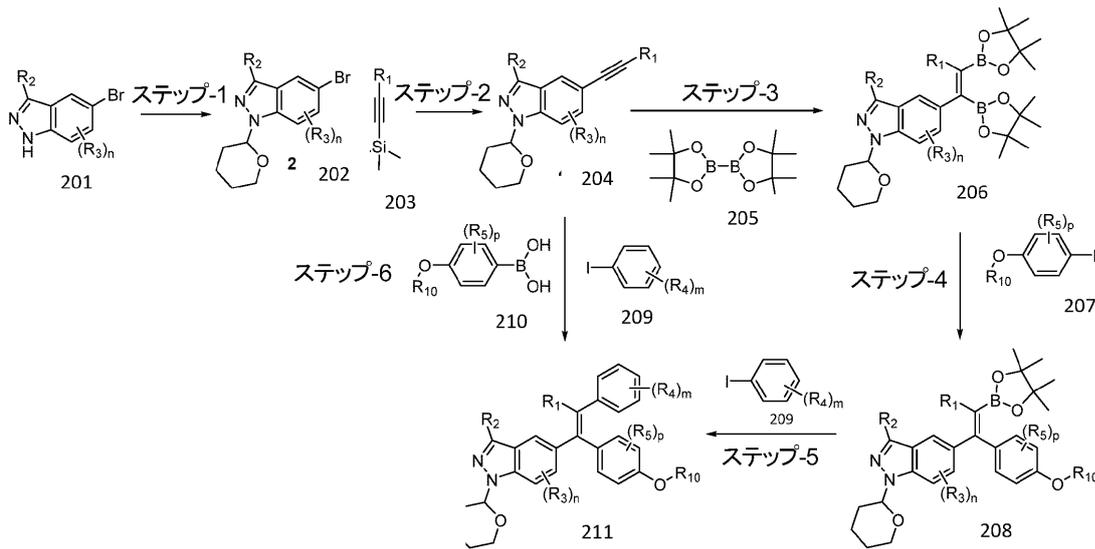
以下の略語を本明細書に使用することができる：

A C N : アセトニトリル

B O C : tert - ブチルオキシカルボニル

CAN	: 硝酸セリウムアンモニウム	
Conc.	: 濃	
Cs ₂ CO ₃	: 炭酸セシウム	
DABCO	: 1, 4 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン	
DCM	: ジクロロメタン	
DHP	: ジヒドロピラン	
DIPEA	: N, N - ジイソプロピルエチルアミン、ヒューニッヒ塩基	
DMA	: ジメチルアセトアミド	
DMF	: ジメチルホルムアミド	
DMSO	: ジメチルスルホキシド	10
DPEphos	: (オキシジ - 2 , 1 - フェニレン) ビス (ジフェニルホスフィン)	
EDCI · HCl	: N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N - エチルカルボジイミド塩酸塩	
EtOH	: エタノール	
EtOAc	: 酢酸エチル	
Et ₃ N	: トリエチルアミン	
Ex.	: 実施例	
h	: 時間	
HATU	: 1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート	20
HCl	: 塩酸	
HMPA	: ヘキサメチルホスホルアミド	
HPLC	: 高速液体クロマトグラフィー	
H ₂ SO ₄	: 硫酸	
IPA	: イソプロピルアルコール	
K ₂ CO ₃	: 炭酸カリウム	
KOH	: 水酸化カリウム	
LCMS	: 液体クロマトグラフィー - 質量分析	
MeOH	: メタノール	
Na ₂ CO ₃	: 炭酸ナトリウム	30
NBS	: n - プロモスクシンイミド	
nBuLi	: n - ブチルリチウム	
NH ₄ Cl	: 塩化アンモニウム	
NH ₄ OH	: 水酸化アンモニウム	
NMR	: 核磁気共鳴	
on 又は o.n.	: 終夜	
Pd/C	: 炭素担持パラジウム (0)	
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)	
PPTS	: ピリジニウム p - トルエンスルホネート	
PTSA	: p - トルエンスルホン酸	40
RT 又は r.t.	: 室温	
TBAF	: テトラブチルアンモニウムフルオリド	
TEA	: トリエチルアミン	
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	
Pt/C	: 炭素担持白金 (0)	
他に示さない限り、 ¹ H NMR スペクトルは <u>Varian Mercury Plus 400 MHz NMR</u> にて取得した。		
【 0 1 1 6 】		50

スキーム 1 :
【化 1 4】



10

【0117】

ステップ - 1 : 5 - ブロモ - 1 H - インダゾール (2 0 1 、 2 3 . 5 m m o l) の乾燥ジクロロメタン (5 0 m L) 中攪拌溶液に、2 3 でジヒドロピラン (9 . 9 g 、 1 1 8 m m o l) を加え、続いてピリジニウム p - トルエンスルホネート (0 . 6 g 、 2 . 4 m m o l) を加えた。得られた混合物を室温 2 3 で 1 6 時間攪拌した。T L C により完結した時点で、反応混合物を水 (5 0 m L) でクエンチし、ジクロロメタン (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。粗製物をヘキサン中 4 ~ 5 % 酢酸エチルを用いる 2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュのシリカ上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、5 - ブロモ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (2 0 2 、 2 0 m m o l 、 8 6 %) を淡黄色油状物として得た。

20

【0118】

ステップ - 2 a : 5 - ブロモ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (2 0 2 、 3 . 6 m m o l) の Me O H : D M A : H ₂ O (1 : 1 : 1) 1 0 m L 中攪拌溶液に、密封管中 2 3 でヨウ化銅 (0 . 0 6 8 g 、 0 . 3 m m o l) 及び炭酸セシウム (1 . 6 2 g 、 4 . 9 m m o l) を加えた。この混合物を 3 回の真空 / N ₂ サイクルで脱気し、次いでブタ - 1 - イン - 1 - イルトリメチルシラン (2 0 3 、 0 . 8 9 9 g 、 7 . 1 m m o l) を、続いて P d (P P h ₃) ₂ C l ₂ (0 . 1 2 5 g 、 0 . 1 m m o l) を加えた。圧力管を密封し、8 0 で 1 ~ 1 2 時間加熱した。T L C により完結した時点で、反応混合物を水 (1 0 m L) でクエンチし、酢酸エチル (2 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。粗生成物をヘキサン中 4 ~ 5 % 酢酸エチルを用いる 2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュのシリカカラムクロマトグラフィー上で精製して、2 0 4 (1 . 4 m m o l 、 5 5 %) を淡黄色油状物として得た。

30

40

【0119】

ステップ - 2 b : 5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (2 0 2 、 2 . 5 g 、 8 . 3 m m o l) の D M A (3 0 m L) 中攪拌溶液に、密封管中室温でヨウ化銅 (7 9 m g 、 0 . 4 1 m m o l) 及び炭酸セシウム (4 g 、 1 2 . 4 m m o l) を加えた。反応混合物を 3 回の真空 / N ₂ サイクルで脱気し、(シクロプロピルエチニル) トリメチルシラン (2 0 3 、 1 . 7 8 g 、 1 1 . 7 4 m m o l) を、続いて P d (O A c) ₂ (9 2 m g 、 0 . 4 1 m m o l) 及び d p p f (2 2 8 m g 、 0 . 0 4 1 m m o l) を加えた。圧力管を密封し、9 0 で 2 時間加熱した。T L C により完結した時点で、反応混合物を室温に冷却し、水 (2 5 m L) で希釈し、酢

50

酸エチル(100 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水続いてブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗生成物を溶出液としてn-ヘキサン中10%酢酸エチルを用いる230~400メッシュのシリカカラムクロマトグラフィー上で精製して、5-(シクロブチルエチニル)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(204、2.15 g、86%)を得た。

【0120】

ステップ-3: 204(39.37 mmol)の2-メチルTHF(80 mL)中搅拌溶液に、窒素雰囲気下でビス(ピナコラト)ジボロン(10.09 g、39.76 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)白金(0)(372 mg、0.299 mmol)を加え、反応混合物を6時間還流した。反応完結後、反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗製物を更には精製せずに茶褐色油状物として次のステップに使用した(206、39 mmol、定量的)。

10

【0121】

ステップ-4: 207(2.34 g、10.61 mmol)の搅拌溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(372 mg、0.530 mmol)、炭酸セシウム(6.9 g、21.23 mmol)及び2-メチルTHF(60 mL)を加えた。この混合物を窒素で脱気し、水(5 mL)を加えた。この混合物を室温で12時間搅拌した。反応完結後、反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗製物を、ジクロロメタン中MeOH(1.6:98.4)を用いる230~400メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、208(5.5 mmol、43%)を得た。

20

【0122】

ステップ-5: 208(1.8 mmol)の2-メチルTHF(30 mL)中搅拌溶液に、ヨードベンゼン(209、1.8 mmol)、4M KOH水溶液(5 mL)及びPd(PPh₃)₂Cl₂(63 mg、0.09 mmol)を加え、混合物を窒素で15分間脱気し、80~90 °Cで8~12時間加熱した。完結した時点で、反応混合物をEtOAcで希釈した。有機層を水続いてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(2:8 n-ヘキサン中EtOAc)により精製して、所望の生成物(211、0.74 mmol、41%)を得た。

30

【0123】

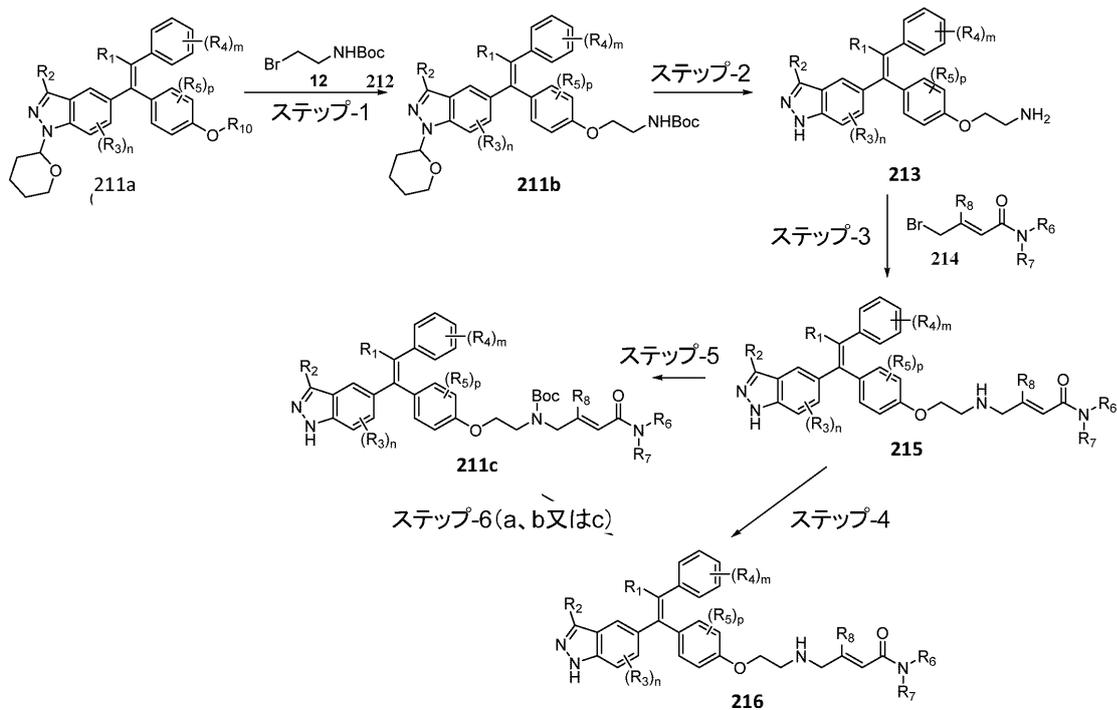
ステップ-6: 5-(ブタ-1-イン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(204、27.5 mmol)、ヨードベンゼン(209、17 g、82.7 mmol)、4-ヒドロキシフェニルボロン酸(210、11.4 g、82.7 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド/水(2:1、50 mL)中溶液に、K₂CO₃(11.4 g、82.7 mmol)を加えた。内容物を3回の真空/N₂サイクルで脱気し、次いで溶液が均一になるまで45 °Cで1時間加熱した。Pd(PPhCN)₂Cl₂(0.528 g、1.4 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)中溶液を加え、得られた混合物を45 °Cで16時間搅拌した。TLCにより完結した時点で、反応混合物を水(500 mL)でクエンチし、酢酸エチル(2×500 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。粗製物をヘキサン中20%酢酸エチルを用いる230~400メッシュのシリカカラムクロマトグラフィー上で精製して、所望の化合物(211、11.8 mmol、43%)を淡黄色油状物として得た。

40

【0124】

スキーム2:

【化15】



10

20

【0125】

ステップ-1: 211a (3.4 mmol) の DMF (30 mL) 中溶液に、0 で炭酸カリウム (1.4 g、10.1 mmol) 及び tert-ブチル(2-プロモエチル)-カルバメート (212、8.5 mmol) を順次加えた。反応混合物を 80 で 16 時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗製物を n-ヘキサン中 15% 酢酸エチルを用いる 230 ~ 400 メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 (211b、1.8 mmol、53%) を薄茶褐色ゴム状物として得た。

【0126】

ステップ-2a: 211b (2.5 mmol) のエタノール (10 mL) 中攪拌溶液に、0 でエーテル中 2M HCl (10 mL) を加えた。反応混合物を 23 で 16 ~ 24 時間攪拌した。反応完結後、反応混合物を飽和 NaHCO₃ で塩基性化し、ジクロロメタン中 10% MeOH で抽出した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物を DCM 中 (4 ~ 5%) MeOH を用いる 230 ~ 400 メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 (13、1.25 mmol、50%) を茶褐色半固体として得た。

30

【0127】

ステップ-2b: 211 (1.5 g、2.3 mmol) のエタノール (3 mL) 中攪拌溶液に、0 でジエチルエーテル中 2M HCl (15 mL) を加えた。反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。反応完結後、反応混合物を飽和 NaHCO₃ で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下で濃縮して、粗製の所望生成物 (213、1.1 g、粗製物) を得た。

40

【0128】

ステップ-3a: 213 (1.24 mmol) の DMF (5 mL) 中攪拌溶液に、0 で (E)-4-プロモ-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド (214、1.24 mmol) 及び DIPEA (0.321 g、2.49 mmol) を加えた。反応混合物を 23 で 12 ~ 48 時間攪拌し、冷水 (50 mL) で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水続いてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、215 の粗製混合物を得た。

50

【0129】

ステップ - 3 b : 213 (1 . 1 g、2 mmol) の DMF (22 mL) 中攪拌溶液に、室温で DIPEA (0 . 62 g、4 mmol) を加え、同一温度で 15 分間攪拌した。(E) - 4 - ブロモ - N , N - ジメチルプタ - 2 - エンアミドと (E) - 4 - クロロ - N , N - ジメチルプタ - 2 - エンアミドとの混合物 (214、0 . 41 g、2 mmol) の DMF (5 mL) 中溶液を滴下添加し、反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、反応完結後 (TLC により監視)、反応混合物を冷水 (50 mL) で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水続いて飽和 NaCl 溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗生成物 215 (1 . 8 g) を得た。

【0130】

ステップ - 4 : 前ステップから得られた粗製物を分取 HPLC により精製して、純粋な異性体 216 (0 . 06 mmol、5%) を白色固体として得た。¹H NMR、HPLC 及び MS データを取得した。

【0131】

ステップ - 5 : 215 (1 . 25 mmol) の DCM (10 mL) 中攪拌溶液に、ジ - tert - ブチルジカルボネート (0 . 546 g、2 . 5 mmol) を加えた。反応混合物を 23 で 1 時間攪拌し、反応完結後、反応混合物を冷水 (50 mL) で希釈し、ジクロロメタン (100 mL) で抽出した。有機層を水続いてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗製の化合物を DCM 中 2% MeOH を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、211c (0 . 63 mmol、50%) を薄茶褐色半固体として得た。

【0132】

ステップ - 6 a : 211c (0 . 622 mmol) の MeOH (5 mL) 中攪拌溶液に、0 でエーテル中 2M HCl (10 mL) を加えた。反応混合物を 23 で 16 時間攪拌した。反応完結後、反応混合物を飽和 NaHCO₃ で塩基性化し、DCM 中 10% MeOH で抽出した。有機層を減圧下で濃縮して、粗製の化合物 (215、0 . 07 mmol) を灰白色固体として得た。粗製の化合物を分取 HPLC により精製して、所望の純粋な異性体 (216、0 . 03 mmol、4 . 1%) を白色固体として得た。¹H NMR、HPLC 及び MS データを取得した。

【0133】

ステップ - 6 b : 211c (0 . 081 mmol) のジクロロメタン (1 . 2 mL) 中攪拌溶液に、0 で TFA (0 . 3 mL) を加えた。反応混合物を 23 で 30 分から 2 時間攪拌した。反応完結後、溶液を飽和 NaHCO₃ 溶液で塩基性化し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗製物を分取 HPLC により精製して、所望の純粋な異性体 (216、0 . 12 mmol、33 . 3%) を白色固体として得た。¹H NMR、HPLC 及び MS データを取得した。

【0134】

ステップ - 6 c : 211c (0 . 504 mmol) の EtOH (3 mL) 中攪拌溶液に、0 でジエチルエーテル中 2M HCl (5 mL) を加えた。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応完結後 (TLC により監視)、反応混合物を 0 にて飽和 NaHCO₃ 溶液で塩基性化し、ジクロロメタン中 10% MeOH で抽出した。有機層を水、飽和 NaCl 溶液で洗浄し、減圧下で濃縮して粗製の化合物を得、粗製の化合物を分取 TLC により精製して、所望の化合物 216 (74 mg、27%) を得た。

【0135】

スキーム 3 :

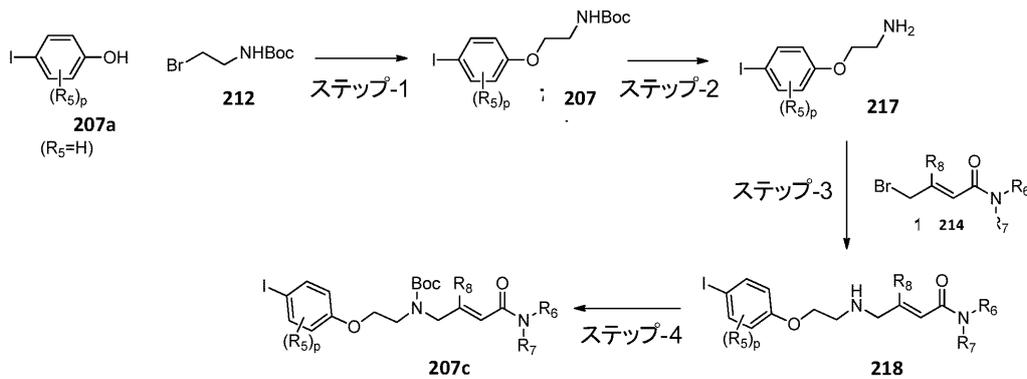
10

20

30

40

【化16】



10

【0136】

ステップ-1: 4-ヨードフェノール (207a、227 mmol) の DMF (750 mL) 中攪拌溶液に、炭酸カリウム (188 g、1.363 mol) を加え、23 で30分間攪拌し、上記混合物に tert-ブチル (2-ブロモエチル) カルバメート (212、71.27 g、318 mmol) を加えた。内容物を70 で12時間攪拌した。反応完結後、反応混合物を氷冷水上に注ぎ入れ、分離した固体を濾過し、減圧下で乾燥して、所望の化合物 tert-ブチル (2-(4-ヨードフェノキシ) - エチル) カルバメートを灰白色固体として得た (207b、220 mmol、97%)。

20

【0137】

ステップ-2: tert-ブチル (2-(4-ヨードフェノキシ) エチル) カルバメート (207b、68.6 mmol) のエタノール (50 mL) 中攪拌溶液に、0 でエーテル中2M HCl (250 mL) を加えた。反応混合物を23 で12時間攪拌した。反応完結後、反応混合物を飽和 NaHCO₃ で塩基性化し、DCM中10% MeOHで抽出した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物を更には精製せずに次のステップに使用した (217、60 mmol、88%)。

【0138】

ステップ-3: 2-(4-ヨードフェノキシ) エタン-1-アミン (217、60.6 mmol) の DMF (65 mL) 中攪拌溶液に、0 で4-プロモ-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド (214、42.4 mmol) 及び DIPEA (11.72 g、90.9 mmol) を加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌し、冷水 (250 mL) で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水続いてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗製物を更には精製せずに次のステップに使用した (218、50 mmol、83%、粗製物)。

30

【0139】

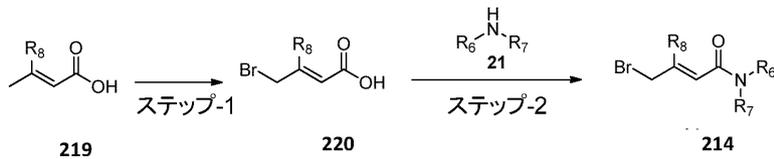
ステップ-4: 218 (50.26 mmol) の乾燥ジクロロメタン (150 mL) 中攪拌溶液に、0 で DIPEA (6.4 g、50.2 mmol) を加え、0 で15分間攪拌した。上記反応混合物にジ-tert-ブチルジカルボネート (13.1 g、60.3 mmol) を加え、得られた混合物を23 で12時間攪拌した。TLCにより完結した時点で、反応混合物を0 に冷却し、氷冷水 (500 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (500 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水続いてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗製物を溶出液としてジクロロメタン中3% MeOHを用いる230~400メッシュのシリカ上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、207c (19 mmol、37.8%) を得た。

40

【0140】

スキーム4:

【化17】



【0141】

ステップ-1: ブタ-2-エン酸(219、116.0mmol)のベンゼン(150mL)中撹拌溶液に、23 でN-ブロモスクシンアミド(31.4g、120.0mmol)を、続いて過酸化ベンゾイル(0.200g、1.4mmol)を加えた。反応混合物を4時間加熱還流すると、スクシンアミドの結晶が沈澱した。結晶物を濾別し、濾液を濃縮した。粗製物を最少量のヘキサンで再結晶化し、ヘキサンで洗浄して、4-プロモブタ-2-エン酸(220、42.5mmol、37%)を白色固体として得た。

10

【0142】

ステップ-2: プロモブタ-2-エン酸(220、9mmol)をジクロロメタン(30mL)に溶解し、0 に冷却した。この溶液に塩化オキサリル(1.6mL、18mmol)、DMF(0.1mL)を加え、23 で0.5時間撹拌した。反応混合物を窒素雰囲気下濃縮し、残留物をTHF(30mL)で希釈し、0 に冷却し、DIPEA(3.1mL、18mmol)で塩基性化した。この混合物に、アミン(221、9mmol)をジクロロメタン中溶液としてゆっくり加え、内容物を23 で1時間撹拌した。揮発物を減圧下で濃縮することにより除去し、残留物を水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。粗製物をヘキサン中3~7%酢酸エチルを用いる230~400メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望のアミド(214、0.85mmol、9.4%)を茶褐色液体として得た。

20

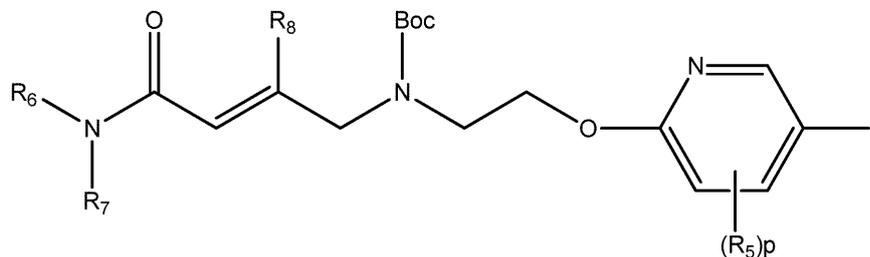
【0143】

スキーム5:

スキーム1のステップ-4において、以下の化合物を化合物207の代わりに用いることにより、式IIIの化合物が調製できる:

30

【化18】



【0144】

適切なピリジルを化合物207aの代わりに用いることにより、スキーム3に概説した通りのプロセスを用いることにより、スキーム5に示した化合物が調製できる。

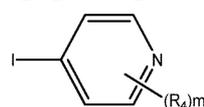
40

【0145】

スキーム6:

スキーム1のステップ-5又はステップ-6において、以下の化合物を化合物209の代わりに用いることにより、式IVの化合物が調製できる:

【化19】



【0146】

50

実施例 1 : (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルプタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N , N - ジメチルプタ - 2 - エンアミド (化合物 1) の合成

【 0 1 4 7 】

ステップ - 1 : 5 - ブロモ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾールの合成

【 化 2 0 】



10

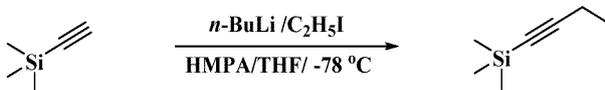
【 0 1 4 8 】

5 - ブロモ - 1 H - インダゾール (5 g 、 23.5 mmol) を化合物 201 の代わりに用いることにより、スキーム 1、ステップ - 1 に従って反応を行った。粗製物をヘキサン中 4 ~ 5 % 酢酸エチルを用いる 230 ~ 400 メッシュのシリカ上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、実施例 1 ステップ - 1 の標題化合物 (12.6 g 、 86 %) を淡黄色油状物として得た。

【 0 1 4 9 】

ステップ - 2 : プタ - 1 - イン - 1 - イルトリメチルシランの合成 :

【 化 2 1 】



【 0 1 5 0 】

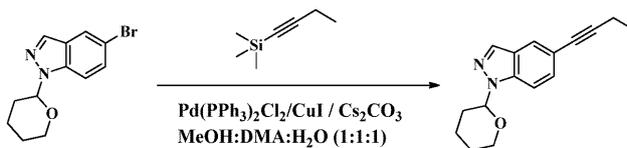
(トリメチルシリル) アセチレン (116 g 、 1.19 mol) の乾燥 THF (400 mL) 中攪拌溶液に、-78 で 2 時間かけて n - BuLi (THF 中 2.5 M 、 500 mL) を加えた。得られた混合物を 10 分間 0 に加温した。反応混合物を -78 に再度冷却し、HMPA (234 g 、 1.13 mol) を上記混合物に加え、-78 で 30 分間攪拌した。上記反応混合物にヨードエタン (200 g 、 1.28 mol) を加え、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応完結後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチル (1000 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。生成物 プタ - 1 - イン - 1 - イルトリメチルシランを 125 ~ 135 の間で蒸留して、実施例 1 ステップ - 2 の標題化合物 (91 g 、 61 %) を無色液体として得た。

30

【 0 1 5 1 】

ステップ - 3 : 5 - (プタ - 1 - イン - 1 - イル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾールの合成

【 化 2 2 】



40

【 0 1 5 2 】

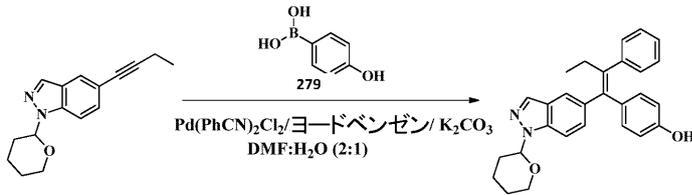
5 - ブロモ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (1 g 、 3.6 mmol) を化合物 202 として用い、スキーム 1、ステップ - 2 a に従って反応を行った。粗生成物をヘキサン中 4 ~ 5 % 酢酸エチルを用いる 230 ~ 400 メッシュのシリカカラムクロマトグラフィー上で精製して、実施例 1 ステップ - 3 の標題化合物 (0.5 g 、 55 %) を淡黄色油状物として得た。

【 0 1 5 3 】

50

ステップ - 4 : (E) - 4 - (2 - フェニル - 1 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノールの合成

【化 2 3】



10

【 0 1 5 4】

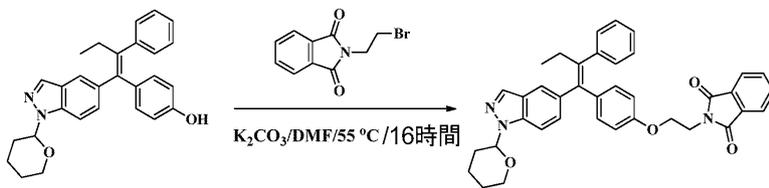
5 - (ブタ - 1 - イン - 1 - イル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (7 g、27.5 mmol) を化合物 204 として、ヨードベンゼン (17 g、82.7 mmol) 及び 4 - ヒドロキシフェニルボロン酸 (11.4 g、82.7 mmol) を化合物 210 として用い、スキーム 1、ステップ - 6 に従って反応を行った。粗製物をヘキサン中 20% 酢酸エチルを用いる 230 ~ 400 メッシュのシリカカラムクロマトグラフィー上で精製して、実施例 1 ステップ - 4 の標題化合物 (5 g、43%) を淡黄色油状物として得た。

【 0 1 5 5】

ステップ - 5 : (E) - 2 - (2 - (4 - (2 - フェニル - 1 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンの合成

20

【化 2 4】



【 0 1 5 6】

(E) - 4 - (2 - フェニル - 1 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノール (1 g、2.3 mmol) を化合物 211 a の代わりに、2 - (2 - ブロモエチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (6 g、23.5 mmol) を化合物 212 の代わりに用い、スキーム 2、ステップ - 1 に従って反応を行った。反応混合物を 55 で 16 時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗製物を n - ヘキサン中 30 ~ 35% 酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、実施例 1 ステップ - 5 の標題化合物 (0.5 g、36%) を薄茶褐色ゴム状物として得た。

30

【 0 1 5 7】

ステップ - 6 : (E) - 2 - (4 - (2 - フェニル - 1 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エタン - 1 - アミンの合成

40

【化 2 5】



【 0 1 5 8】

(E) - 2 - (2 - (4 - (2 - フェニル - 1 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン

50

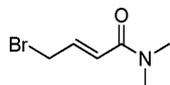
- 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (1 g、1.6 mmol) の MeOH / DCM (1 : 2、20 mL) 中溶液に、室温でヒドラジン水和物 (14 mL) を加えた。反応混合物を 55 で 4 時間攪拌し、NH₄OH でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗製物を DCM 中 3% メタノールを用いる 100 ~ 200 メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、実施例 1 ステップ - 6 の標題化合物 (0.500 g、64%) をゴム状化合物として得た。

【0159】

ステップ - 7 : (E) - 4 - ブロモ - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミドの合成

10

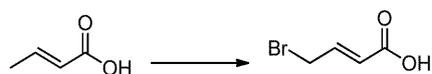
【化26】



【0160】

ステップ - 7 . 1 : (E) - 4 - ブロモブタ - 2 - エン酸の合成

【化27】



【0161】

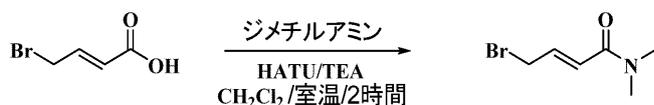
20

(E) - ブタ - 2 - エン酸 (10.0 g、116.0 mmol) のベンゼン (150 mL) 中攪拌溶液に、23 で N - ブロモスクシンアミド (31.4 g、120.0 mmol) を、続いて過酸化ベンゾイル (0.200 g、1.4 mmol) を加えた。反応混合物を 4 時間加熱還流すると、スクシンアミドの結晶が沈澱した。結晶物を濾別し、濾液を濃縮した。粗製物を最少量のヘキサンで再結晶化し、ヘキサンで洗浄して、(E) - 4 - ブロモブタ - 2 - エン酸 (6.97 g、37%) を白色固体として得た。

【0162】

ステップ - 7 . 2 : (E) - 4 - ブロモ - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミドの合成

【化28】



30

【0163】

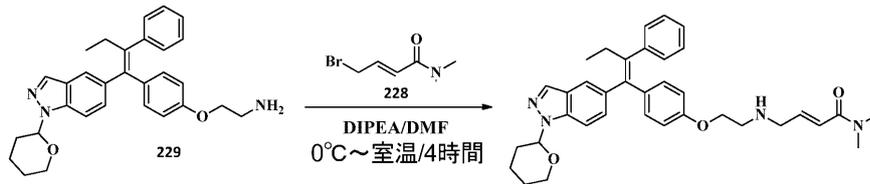
(E) - 4 - ブロモブタ - 2 - エン酸 (2 g、12.2 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、0 で HATU (5.5 g、14 mmol)、トリエチルアミン (2.56 mL、18.4 mmol) を加え、室温で 10 分間攪拌した。この混合物に N, N - ジメチルアミン (9.2 mL、18 mmol) をゆっくり加え、内容物を室温で 2 時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去し、残留物を水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。粗製物を n - ヘキサン中 20% 酢酸エチルを用いる 100 ~ 200 のシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、(E) - 4 - ブロモ - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド (0.4 g、17%) を淡緑色液体として得た。

40

【0164】

ステップ - 8 : (E) - N, N - ジメチル - 4 - ((2 - ((4 - ((E) - 2 - フェニル - 1 - ((1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) ブタ - 2 - エンアミド) の合成

【化29】



【0165】

2 - (4 - (2 - フェニル - 1 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エタン - 1 - アミン (0 . 4 5 0 g , 0 . 9 6 m m o l) を化合物 2 1 3 として使い、スキーム 2、ステップ - 3 a に従って反応を行った。反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、冷水 (5 0 m L) で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水続いてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗製物をジクロロメタン中 1 % メタノールを用いる 2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、実施例 1 ステップ - 8 の標題化合物 (0 . 2 0 0 g , 3 6 %) をゴム状固体として得た。

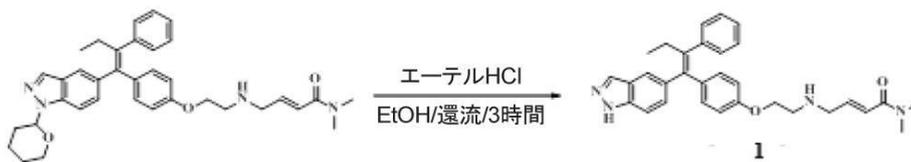
10

【0166】

ステップ - 9 : (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N , N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド (化合物 1) の合成

20

【化30】



【0167】

(E) - N , N - ジメチル - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 2 - フェニル - 1 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) ブタ - 2 - エンアミド (0 . 1 8 0 g , 0 . 3 1 m m o l) のエタノール (1 0 m L) 中攪拌溶液に、0 でエーテル中 2 M H C l (1 0 m L) を加えた。反応混合物を還流温度で 3 時間攪拌し、冷水 (5 0 m L) で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水続いてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗製物を D C M 中 3 ~ 4 % メタノールを用いる 2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 1 (0 . 0 3 5 g , 2 3 %) を無色固体として得た。

30

化合物 1 : $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 0 . 1 6 (b s , 1 H) , 8 . 0 7 (s , 1 H) , 7 . 6 6 (s , 1 H) , 7 . 5 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 2 6 ~ 7 . 1 1 (m , 6 H) , 6 . 9 3 ~ 6 . 8 7 (m , 1 H) , 6 . 7 8 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 6 . 5 6 (d , J = 8 . 8 , 2 H) , 6 . 4 2 (d , J = 1 5 . 2 H z , 1 H) , 3 . 9 4 8 (t , J = 4 . 9 H z 2 H) , 3 . 4 5 (m , 2 H) , 3 . 0 6 (s , 3 H) , 2 . 9 9 (s , 3 H) , 2 . 5 0 ~ 2 . 4 5 (m , 2 H) , 0 . 9 5 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) 。 L C M S : 5 2 6 . 3 [M + H] ⁺ 。

40

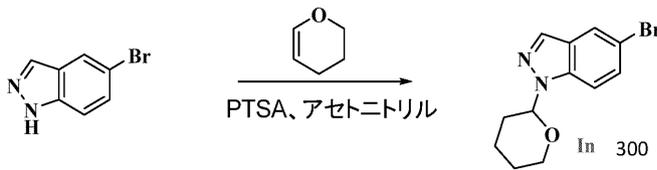
【0168】

実施例 1 A - 化合物 1 の塩酸塩の合成

【0169】

ステップ - 1 A : 5 - ブロモ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール) の合成

【化31】



【0170】

洗浄乾燥し窒素でフラッシュした200 lガラス製反応器に、5-ブロモインダゾール (11.0 Kg、0.055 mol)、アセトニトリル (110リットル) 及びPTSA (1.0 Kg、0.055 mol) を入れ、反応混合物を28~30 で30分間撹拌した。上記溶液に、ジヒドロピラン (7.03 Kg、2.55 mol) を20分間かけて滴下添加した。得られた混合物を室温で16時間撹拌した。TLCにより完結した時点で、反応混合物を水 (500 mL) でクエンチし、アセトニトリルを減圧下で濃縮した。得られた生成物を酢酸エチル (25 l x 3) で抽出し、合わせた有機抽出物を水続いてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して所望の化合物を得、これを更には精製せずに次のステージにそのまま使用した (14 Kg、収率89%、HPLC純度93.93%)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.95 (s, 1H)、7.85 (s, 1H)、7.45~7.55 (d, 2H)、5.62~5.82 (d, 1H)、3.95~4.05 (d, 1H)、3.75~3.85 (d, 1H)、2.55~2.65 (t, 1H)、2.1~2.2 (m, 2H)、1.65~1.85 (m, 4H)、HPLC: 93.93%、210 nmで。

【0171】

ステップ-2A: (E)-4-ブロモブタ-2-エン酸の合成

【化32】



【0172】

(E)-ブタ-2-エン酸 (5.0 Kg、59.52 mol) のベンゼン (50.0リットル) 中撹拌溶液に、室温でN-プロモスクシニアミド (10.58 Kg、59.52 mol) を、続いて過酸化ベンゾイル (144 g、0.595 mol) を加えた。反応混合物を10時間加熱還流すると、スクシニアミドの結晶が沈澱した。結晶物を濾別し、濾液を濃縮した。粗製物をヘキサンを用いて結晶化することにより精製して、(E)-4-ブロモブタ-2-エン酸 (2.5 Kg、収率26.5%) を白色固体として得た。

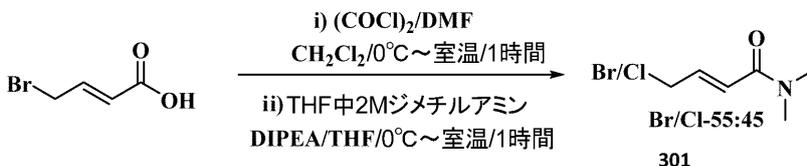
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.07~7.17 (m, 1H)、6.05~6.8 (d, 1H)、4.05~4.1 (d, 2H)

HPLC; 84.1%、210 nmで

【0173】

ステップ-3A: (E)-4-ブロモ-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミドの合成

【化33】



【0174】

(E)-4-ブロモブタ-2-エン酸 (5.0 Kg、0.030 mol) をジクロロメタン (600 mL) に溶解し、0 に冷却した。この溶液に塩化オキサリル (5.1 Kg

、0.039 mol)、触媒量のDMF(500 mL)を同一温度で加え、室温で2時間攪拌した。これを0 に冷却し、炭酸ナトリウム(5.79 Kg、0.054 mol)で塩基性化した。この混合物にTHF中2 Mジメチルアミン(15 L、2 M溶液)をゆっくり加え(6~8時間)、内容物を室温で1~2時間攪拌した。揮発物を減圧下で濃縮することにより除去し、残留物を水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。粗製物をヘキサン中3~7%酢酸エチルを用いる230~400メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、(E)-4-プロモ(クロロ)-N,N-ジメチルプタ-2-エンアミド(301、55:45/Br:Cl、2.5 Kg、73%)を茶褐色液体として得た。

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): 6.84~6.94(m, 1H)、6.4~6.5(m, 1H)、4.15~4.2(d, 1H)、3.95~4.0(d, 1H)、2.9~2.95(s, 3H)、2.95~3.0(s, 3H)、HPLC: 68.23及び25.7%、210 nmで。

【0175】

ステップ-4A: 2-フェノキシエチルクロリドの合成

【化34】



【0176】

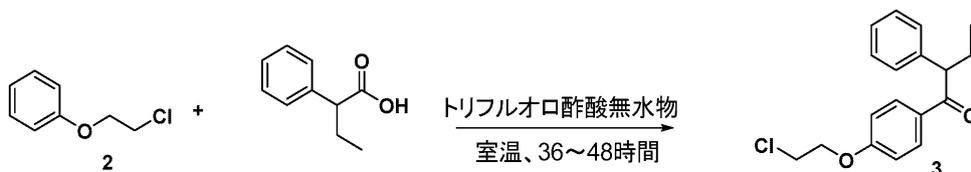
洗浄乾燥し窒素でフラッシュした750 L GLRに、トルエン(150 L)、2-フェノキシエタノール(15 kg、0.108 mol)及びピリジン(1.2 kg、0.162 mol、0.15当量)を入れた。反応物を10~15 に冷却し、塩化チオニル(19.3 kg、0.162 mol、1.5当量)を90分かけて加えた。次いで反応混合物を加熱還流し、10~12時間維持した。反応完結後、これを10~15 に冷却し、水(500 L)でクエンチした。水相を分離し、廃棄した。洗浄手順をもう1回繰り返した後、容器を真空蒸留に装着し、トルエン(500 L)が除去されるまで60 を超えないように加熱した。次いで残留物を30~35 に冷却した後、より小さい容器に移した(16 kg、94%、HPLC純度95.89%)。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 7.27~7.31(t, 2H)、6.94~6.96(t, 3H)、4.22~4.25(t, 2H)、3.95~4.0(t, 2H); HPLC: 95.89%、210 nmで。

【0177】

ステップ-5A: 1-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-2-フェニル-1-ブタノンの合成

【化35】



【0178】

洗浄乾燥し窒素でフラッシュした200 L ガラス製反応器に、2-フェノキシエチルクロリド(17.0 kg、100%にて69.94 kg、1035 mol)及びトリフルオロ酢酸無水物(13 Lt kg)を入れ、これを20~25 で30分間攪拌した。2-フェニル酪酸(98.7%にて17.8 kg、100%にて17.9 kg、1038 mol)を加えた。反応混合物を25~30 で3日間維持し、反応完結後、これを水でクエンチし、炭酸カリウムで塩基性化した。得られた生成物をDCM(25 l x 3)で抽出し、

10

20

30

40

50

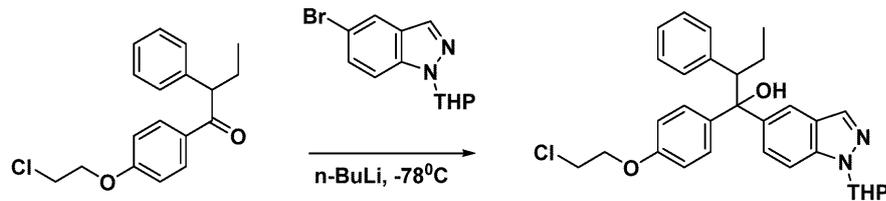
これを水(25 l × 2)で、続いてブライン(25 l)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。溶液を20 ℃に冷却し、ヘキサン(25 l)を加えた。懸濁液を5 ℃に冷却し、0~5 ℃で1時間攪拌した。生成物を濾取し、冷ヘキサン(5 l)で洗浄した。水を含む生成物を空気乾燥して、ケトン(24 kg、収率78%、HPLC純度98.82%)を得た。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 7.95~7.97(d, 2H)、7.286~7.28(m, 4H)、7.18~7.22(m, 1H)、6.86~6.88(d, 2H)、4.38~4.40(t, 1H)、4.22~4.25(t, 2H)、3.78~3.85(t, 2H)、2.18~2.22(m, 1H)、1.85~1.90(m, 1H)、0.95~0.98(t, 3H)、HPLC; 98.83%、210 nmで、LCMS: 303 [M+H]⁺。

【0179】

ステップ-6A: 1-(4-(2-クロロエトキシ)フェニル)-2-フェニル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ブタン-1-オール

【化36】



【0180】

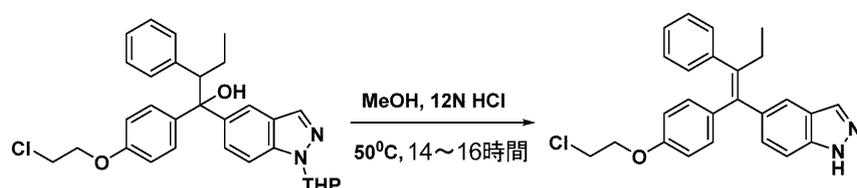
洗浄乾燥し窒素でフラッシュした200 lガラス製反応器に、1-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-2-フェニル-1-ブタン(化合物3)(11 kg、0.0364 mol、1当量)、化合物300(10.2 kg、0.0364 mol、1.0当量)、THF(110 L)を入れ、-78 ℃に冷却した。6~7時間でn-BuLi(19 L、2.5 mol濃度、13.当量)を加えた。反応物を-78 ℃で2時間維持し、反応完結後、これを飽和塩化アンモニウム(4~5 l)で同時に2~3時間クエンチし、反応物を室温に徐々に加熱した(8~10時間)。水25 lを加え、生成物を酢酸エチル25 lで抽出し、有機層を分離し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物をヘキサン中0~20%酢酸エチルを用いる60~120のシリカゲルに通して精製して、純粋な化合物4(6.7 kg、収率36.5%、HPLC純度97.83%)を得た。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 8.10(s, 1H)、7.69~7.72(d, 1H)、7.65~7.70(s, 1H)、7.10~7.23(m, 6H)、6.72~6.74(d, 2H)、6.55~6.59(d, 2H)、5.82~5.86(d, 1H)、3.85~3.90(s, 1H)、3.75~3.8(t, 3H)、2.75~2.80(t, 2H)、1.35~1.40(m, 3H)、1.95~2.0(t, 2H)、1.2~2.0(m, 7H)、0.85~0.90(t, 3H)。HPLC; 97.83%、210 nmで

【0181】

ステップ-7A: (E)-5-(1-(4-(2-クロロエトキシ)フェニル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)-1H-インダゾールの合成

【化37】



【0182】

10

20

30

40

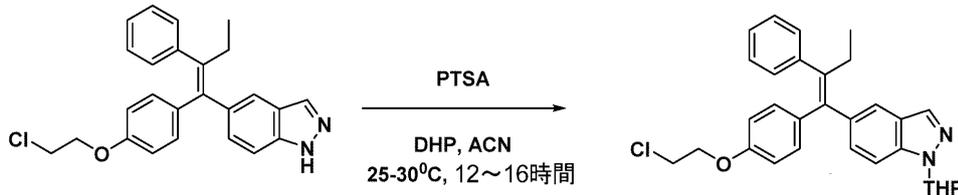
50

洗浄した200Lガラス製反応器に、化合物4(6.4Kg、12.67mol)、メタノール(64L、10容量)及び11N HCl(13L、2.5容量)を入れ、反応混合物を50で14~16時間維持した。反応完結後、メタノールを減圧下で濃縮し、得られた生成物を酢酸エチル(25L×3)で抽出し、有機層を水(25L)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。得られた生成物をヘキサン(10L)でスラリー洗浄して、純粋な化合物5を灰白色固体として得た(4.4kg、収率86.37%、52.92:46.5異性体比)

【0183】

ステップ-8A:(E)-5-(1-(4-(2-クロロエトキシ)フェニル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾールの合成

【化38】



【0184】

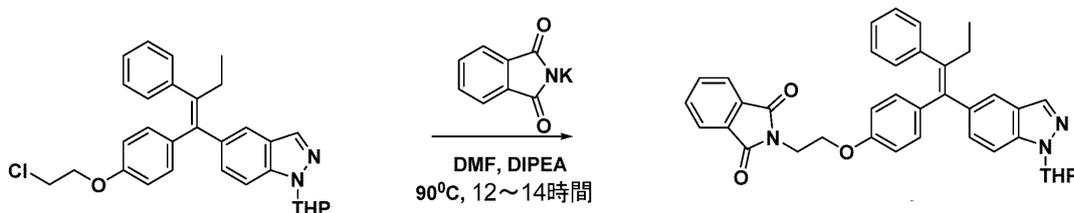
洗浄乾燥し窒素でフラッシュした200Lガラス製反応器に、化合物5(5.1Kg、12.686mol)、アセトニトリル(5リットル)及びPTSA(241g、1.268mol)を入れ、反応混合物を28~30で30分間撹拌した。上記溶液に、ジヒドロピラン(1.6Kg、19.03mol)を20分間かけて滴下添加した。得られた混合物を室温で16時間撹拌した。TLCにより完結した時点で、反応混合物を水(500mL)でクエンチし、アセトニトリルを減圧下で濃縮した。得られた生成物を酢酸エチル(25L×3)で抽出し、合わせた有機抽出物を水続いてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、化合物6(6.Kg、収率97%)を淡黄色ゴム状物として得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):化合物は39.2:50.4の比で幾何異性体の両方を持っている。

【0185】

ステップ-9A:(E)-2-(2-(4-(2-フェニル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオンの合成

【化39】



【0186】

洗浄乾燥し窒素でフラッシュした200Lガラス製反応器に、化合物6(5.8Kg、11.9mol、1.1当量)、DMF(6L)、カリウムフタルアミド(2.42Kg、13.11mol)、DIPEA(4.6Kg、35.7mol、3.0当量)を入れ、反応物を90に加熱し、12~14時間維持した。反応完結後、これを30に冷却し、水50Lでクエンチし、得られた生成物を酢酸エチルで抽出し、水20Lで洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。得られた固体を1:1酢酸エチル及びヘキサン25Lと共に5~6時間撹拌し、溶解しないZ異性体を濾過し、濾液を濃縮し、異性体純度がHPLCにより>80%になるまでプロセスを繰り返した(4.0

10

20

30

40

50

kg、所望の異性体50%)。

【0187】

ステップ-10A: (E)-2-(4-(2-フェニル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エタン-1-アミンの合成

【化40】



10

【0188】

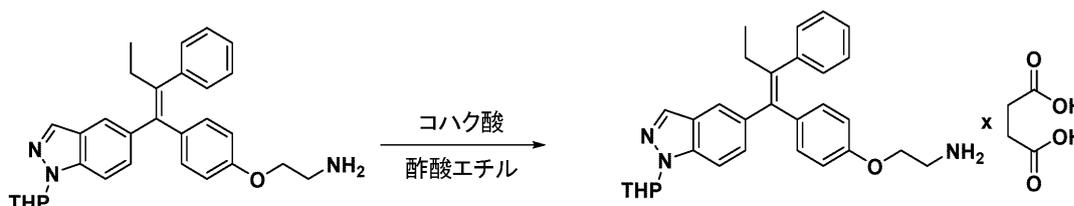
洗浄乾燥し窒素でフラッシュした200Lガラス製反応器に、化合物7(6.0Kg、10.04mol)、メタノール(6L)、IPA(60L)を入れ、5~10℃に冷却し、ヒドラジン水和物(10L、1.5容量)を加え、その後反応物を30℃で14~16時間撹拌した。反応完結後、これを濾過してスクシニアミドを除去し、濾液を水10Lでクエンチし、アルコールを減圧下で濃縮した。得られた生成物を酢酸エチル(25L×2)で抽出し、有機層を分離し、水25Lで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、化合物8(4.5Kg、所望の異性体純度59.45%。他の異性体15%)を得た。

20

【0189】

ステップ-11A: (E)-2-(4-(2-フェニル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エタン-1-アミンコハク酸塩の合成

【化41】



30

【0190】

洗浄乾燥し窒素でフラッシュした200Lガラス製反応器に、コハク酸(1.2Kg、10.3mol)、酢酸エチル(15L、3容量)を加え、加熱還流し、20~30分酢酸エチル(20L、4容量)に溶解した化合物8(4.8Kg、10.3mol)を加え、更に30分間還流を続け、反応物を30~40℃に冷却し、固体を濾過し、酢酸エチル(25L)で洗浄し、乾燥して、所望の化合物2.1KgをHPLC純度93.6%で得た(所望しない幾何異性体2%)。

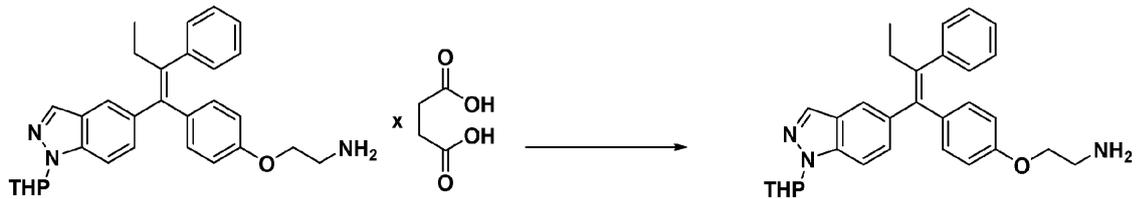
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): 8.10 (s, 1H)、7.65~7.72 (m, 2H)、7.13~7.21 (m, 6H)、6.75~6.78 (d, 2H)、6.62~6.64 (d, 2H)、3.87~4.01 (m, 4H)、3.69~3.73 (m, 4H)、3.04~3.05 (t, 3H)、2.27~2.38 (m, 5H)、1.98~2.0 (d, 1H)、1.6 (s, 1H)、0.85~0.90 (t, 2H)。HPLC; 93.6%、210nmで

40

【0191】

ステップ-12A: (E)-2-(4-(2-フェニル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エタン-1-アミンの合成

【化42】



【0192】

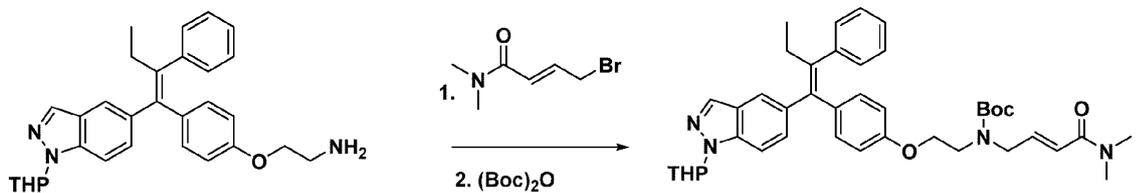
洗浄した20lの4ツ口丸底フラスコに、機械攪拌器を装備し、水1、化合物9(2.1kg、3.58mol)を加え、10~15に冷却し、pHが9~10になるまで炭酸カリウム溶液を加え、得られた塩基をDCM(5l x 3)で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、所望の化合物(1.5kg、収率89%、HPLC90%、他の異性体2.5%)を得た。

10

【0193】

ステップ-13A: (E)-N,N-ジメチル-4-(2-(4-(2-(E)-2-フェニル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)ブタ-2-エンアミドの合成

【化43】



20

【0194】

洗浄乾燥し窒素でフラッシュした10lの4ツ口丸底フラスコに、機械攪拌器を装備し、化合物10(1.5kg、3.211mol)、DCM(9L)、DIPEA(1.24kg、9.63mol、3.0当量)を加え、反応混合物を0~5に冷却した。滴下漏斗を用いて30~40分でDCM(2L)に溶解した(E)-4-プロモ(クロロ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(0.616kg、3.2mol)を加え、ステップにて調製した通りの(E)-4-プロモ(クロロ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド及び反応物を室温にゆっくり加温し、攪拌下24時間維持した。これを0~5に冷却し、DCM(2L)中のBoc無水物(1.05kg、4.81mol、1.5当量)を加え、4~5時間攪拌した。反応完結後、これを水でクエンチし、DCM層を分離し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して所望の粗製の化合物を得、これをヘキサン中0~20%酢酸エチルを用いる60~120メッシュのシリカゲルにより精製して、所望の生成物(1.23kg、収率55.3%、HPLC94.3%)及び他の異性体2.1%を得た。

30

【0195】

ステップ-14A: tert-ブチル((E)-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-(4-(2-(E)-2-フェニル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)カルバメートの合成

40

【化44】



【0196】

洗浄乾燥し窒素でフラッシュした10 lの4ツ口丸底フラスコに、機械攪拌器及び還流冷却器を装備し、メタノール(12 L)及び化合物11(1.2 Kg、1.76 mol)を加え、反応混合物を0~5℃に冷却し、滴下漏斗を用い30分で濃HCl(2.4 L、2容量)を加え、反応混合物を室温に、続いて50℃にゆっくり加温した。これを同一温度で4~6時間維持し、反応完結後、メタノールを減圧下で濃縮した。反応混合物を炭酸ナトリウム溶液で10~15℃にて塩基性化し、得られた生成物を酢酸エチル2 l×3で抽出し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、所望の生成物(1.0 Kg、収率80%、HPLC純度98.22%)を得た。

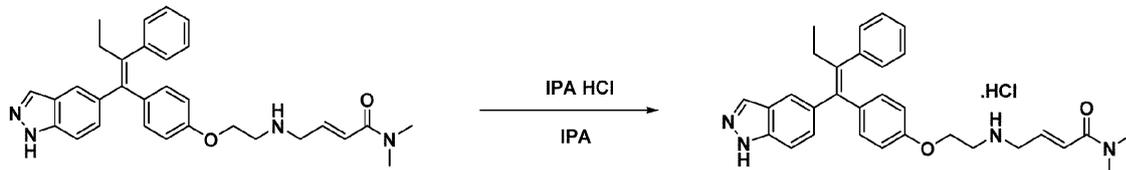
10

【0197】

ステップ-15A:(E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド塩酸塩の合成

20

【化45】



【0198】

洗浄乾燥し窒素でフラッシュした5 lの4ツ口丸底フラスコに、機械攪拌器を装備し、IPA(9 L)に溶解した化合物11(600 g、1.21 mol)を加えた。これを5~10℃に冷却し、pHが2.5~3になるまでIPA·HClを加え、同一温度で30分間攪拌し、生成した固体を濾過し、冷IPA(3 L)で洗浄し、十分に乾燥して、所望の化合物の550 g(収率85%)(HPLC98.07%)を得た。

30

HPLC:98.07%(210 nm)、LCMS(ESI, m/z)、494.5[M+H]⁺、融点:220~221

化合物1(塩酸塩):¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): 13.05(s, 1H)、9.28(s, 2H)、8.07(s, 1H)、7.60(s, 1H)、7.5~7.52(d, J=8.8 Hz, 1H)、7.1~7.22(m, 6H)、6.78~6.84(m, 3H)、6.52~6.66(m, 3H)、4.11~4.13(t, J=4.4 Hz, 2H)、3.76~3.80(m, 2H)、3.26~3.3(m, 2H)、3.03(s, 3H)、2.86(s, 3H)、2.40~2.41(m, 2H)、0.86~0.89(t, J=7.4 Hz, 3H)。HPLC; 210 nmで98.07%。

40

【0199】

実施例2:(E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物2)の合成

【0200】

ステップ-1:5-プロモ-3-フルオロ-1H-インダゾールの合成

【化46】



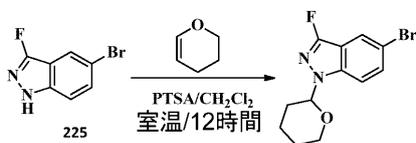
【0201】

5 - プロモ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (10 g、35.7 mmol、実施例 1、ステップ - 1 にて調製した通り) のアセトニトリル 100 mL 中 攪拌 溶液 に、室温 で 酢酸 (4 mL) 及 び セレクトフルオール (25.2 g、71.4 mmol) を 加 えた。反 応 混 合 物 を 1 時 間 還 流 し た。T L C に よ り 完 結 し た 時 点
10
で、反 応 混 合 物 を 水 (100 mL) で 希 釈 し、酢 酸 エチル (200 mL) で 抽 出 し た。合 わ せ た 有 機 抽 出 物 を 水、プ ラ イ ン で 洗 浄 し、無 水 硫 酸 ナ ト リ ウ ム で 脱 水 し、減 圧 下 で 濃 縮 し た。粗 生 成 物 を n - ヘ キ サ ン 中 1 % 酢 酸 エチル を 用 い る 230 ~ 400 メ ッ シ ュ の シ リ カ カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー 上 で 精 製 し て、5 - プ ロ モ - 3 - フ ル オ ロ - 1 H - インダゾール (6 g、78%) を 茶 褐 色 油 状 物 と し て 得 た。

【0202】

ステップ - 2 : 5 - プロモ - 3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾールの合成

【化47】



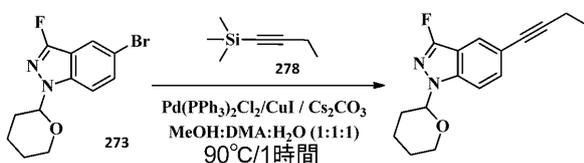
【0203】

スキーム 1、ステップ - 1 に従い反応を行って粗生成物を得、これを n - ヘキサン中 1 % 酢酸エチルを用いる 230 ~ 400 メッシュのシリカカラムクロマトグラフィー上で精製して、実施例 2 ステップ - 2 の標題化合物 (5 g、60%) を茶褐色油状物として得た。

【0204】

ステップ - 3 : 5 - (ブタ - 1 - イン - 1 - イル) - 3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾールの合成
30

【化48】



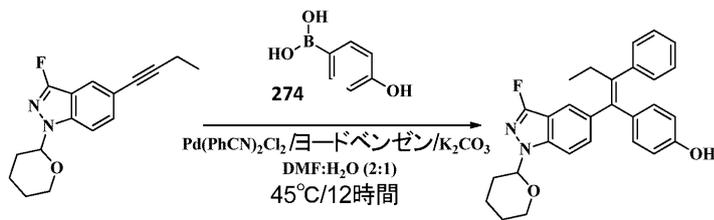
【0205】

スキーム 1、ステップ - 2 a に従い反応を行って、実施例 2 ステップ - 3 の標題化合物 (4.2 g、99%) を茶褐色油状物として得た。
40

【0206】

ステップ - 4 : (E) - 4 - (1 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノールの合成

【化49】



【0207】

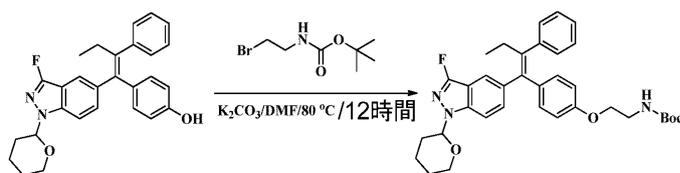
スキーム1、ステップ-6に従い反応を行って、実施例2ステップ-4の標題化合物(1g、22%)を得た。

10

【0208】

ステップ-5: tert-ブチル(E)-(2-(4-(1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルプタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)カルバメートの合成

【化50】



20

【0209】

スキーム2、ステップ-1に従い反応を行って粗生成物を得、これをn-ヘキサン中10%酢酸エチルを用いる230~400メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、実施例2ステップ-5の標題化合物(1g、75%)を薄茶褐色ゴム状物として得た。

【0210】

ステップ-6: (E)-2-(4-(1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルプタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エタンアミンの合成

【化51】



30

【0211】

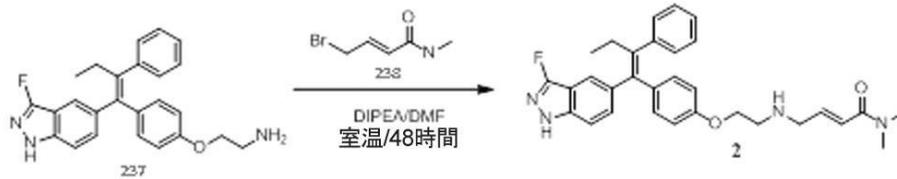
(E)-(2-(4-(1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルプタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)カルバメート(0.8g、1.61mmol)を化合物211bとして使い、スキーム2、ステップ-2aに従って反応を行った。粗製物を(2:98)DCM中MeOHを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、実施例2ステップ-6の標題化合物(0.23g)を白色固体として得た。

40

【0212】

ステップ-7: (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルプタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルプタ-2-エンアミド(化合物2)の合成

【化52】



【0213】

スキーム2、ステップ-3aに従い反応を行って、実施例2ステップ-7の標題化合物(0.13g、粗製物)を得、これをHPLCにより精製して、純粋な異性体(0.07g、37%)を灰白色固体として得た。

化合物2：¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 12.57(s, 1H)、7.50(s, 1H)、7.47(dd, J1=8.8Hz, J2=2.0Hz, 1H)、7.22~7.19(m, 6H)、6.77(s, 1H)、6.74(s, 1H)、6.74~6.58(m, 3H)、6.51~6.48(m, 1H)、3.87(t, J=5.6Hz, 2H)、2.98(s, 3H)、2.79(s, 3H)、2.73(t, J=5.6Hz, 2H)、2.49~2.38(m, 2H)、0.87(t, J=7.2Hz, 3H)。ES(MS) 513.2[M+H]⁺。

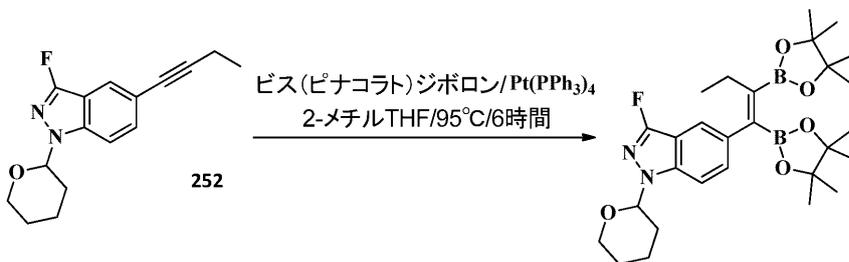
【0214】

実施例3：(E)-4-(2-(4-(E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物3)の合成

【0215】

ステップ-1：(Z)-5-(1,2-ビス(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ブタ-1-エン-1-イル)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾールの合成

【化53】



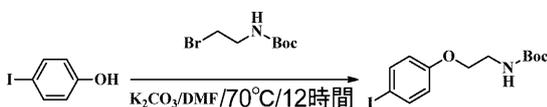
【0216】

5-(ブタ-1-イン-1-イル)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(2.0g、7.29mmol、実施例2、ステップ-3にて調製した通り)を化合物204として用い、スキーム1、ステップ-3に従って反応を行った。粗製物をn-ヘキサン中2%EtOAcを用いる230~400メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、実施例3、ステップ-1の標題化合物(2.5g、65%)を得た。

【0217】

ステップ-2：tert-ブチル(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)カルバメートの合成

【化54】



【0218】

スキーム3、ステップ-1に従い反応を行って、実施例3ステップ-2の標題化合物を

10

20

30

40

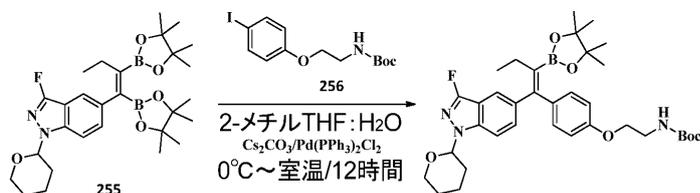
50

灰白色固体として得た (80 g、97%)。

【0219】

ステップ - 3 : tert - ブチル (Z) - (2 - (4 - (1 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 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) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) カルバメートの合成

【化55】



10

【0220】

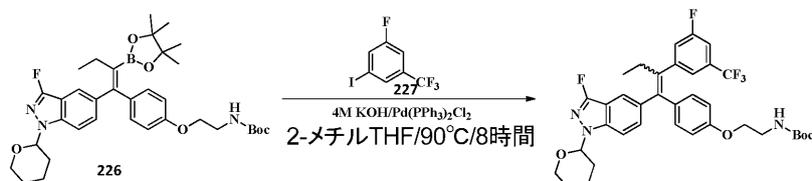
(Z) - 5 - (1 , 2 - ビス (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) - 3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (1.5 g、2.85 mmol) を化合物 206 として、tert - ブチル (2 - (4 - ヨードフェノキシ) エチル) カルバメート (1.03 g、2.85 mmol) を化合物 207 として用い、スキーム 1、ステップ - 4 に従って反応を行った。実施例 3、ステップ - 3 の標題化合物を含む粗生成物を更には精製せずに次のステップに使用した (2 g)。

20

【0221】

ステップ - 4 : tert - ブチル (E) - (2 - (4 - (1 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) カルバメートの合成

【化56】



30

【0222】

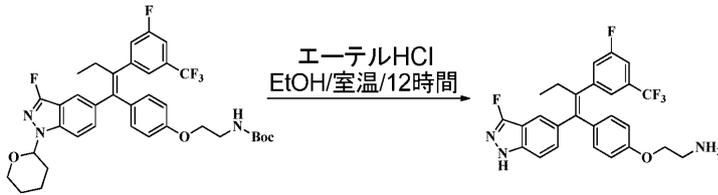
tert - ブチル (Z) - (2 - (4 - (1 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) - フェノキシ) エチル) カルバメート (950 mg、1.8 mmol) を化合物 208 として、1 - フルオロ - 3 - ヨード - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (523 mg、1.8 mmol) を化合物 209 として用い、スキーム 1、ステップ - 5 に従って反応を行った。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (2 : 8 n - ヘキサン中 EtOAc) により精製して、実施例 3、ステップ - 4 の標題化合物 (0.5 g、41%) を得た。

40

【0223】

ステップ - 5 : (E) - 2 - (4 - (1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロ - メチル) フェニル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エタン - 1 - アミンの合成

【化57】



【0224】

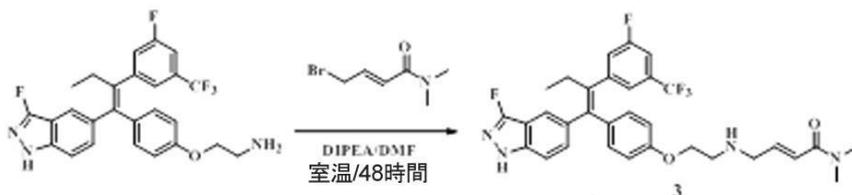
スキーム2、ステップ-2aに従い反応を行って、実施例3、ステップ-5の標題化合物(0.24g、66%)を茶褐色半固体として得た。

10

【0225】

ステップ-6：(E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物3)の合成

【化58】



20

【0226】

スキーム2、ステップ-3aに従い反応を行って、実施例3、ステップ-6の標題化合物(0.1g、29%)を白色固体として得た。

化合物3：¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 12.60(s, 1H)、7.57(s, 1H)、7.48(dd, J₁=8.8Hz, J₂=6.8Hz, 1H)、7.41(t, J=8.8Hz, 2H)、7.27(s, 1H)、7.23(dd, J₁=8.4Hz, J₂=0.8Hz, 1H)、6.80(d, J=8.8Hz, 2H)、6.68~6.47(m, 4H)、3.89(t, J=5.2Hz, 2H)、2.99(s, 3H)、2.84(s, 3H)、2.77(t, J=5.6Hz, 2H)、2.49~2.42(m, 2H)、0.89(t, J=7.2Hz, 3H)。ES(MS): 599.3[M+H]⁺。

30

【0227】

実施例4：(E)-4-((2-(4-((E)-1-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物4)の合成

【0228】

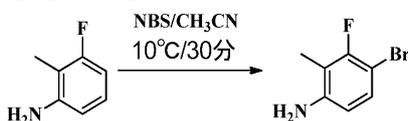
ステップ-2において5-プロモ-4-フルオロ-1H-インダゾール(以下実施例4ステップ1~2に示した調製)を化合物225の代わりに用いることにより、実施例2に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物4(0.03g、5%)を白色固体として得た。

40

【0229】

ステップ-1：4-プロモ-3-フルオロ-2-メチルアニリンの合成

【化59】



【0230】

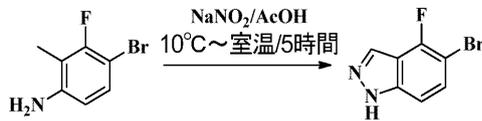
50

3 - フルオロ - 2 - メチルアニリン (15 g、0.1199 mol) のアセトニトリル (300 mL) 中攪拌溶液に、0 で N - プロモスクシニアミド (23.5 g、0.131 mol) を加えた。反応混合物を 10 で 30 分間攪拌し、反応完結後 (TLC により監視)、反応混合物を EtOAc で希釈した。有機層を水続いてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を更には精製せずに次のステップに使用して、4 - プロモ - 3 - フルオロ - 2 - メチルアニリン (25 g、粗製物) を白色固体として得た。

【 0 2 3 1 】

ステップ - 2 : 5 - プロモ - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾールの合成

【 化 6 0 】



【 0 2 3 2 】

4 - プロモ - 3 - フルオロ - 2 - メチルアニリン (20 g、98 mmol) の酢酸中攪拌溶液に、10 で亜硝酸ナトリウム (8.1 g、117 mmol) を加え、内容物を室温で 5 時間攪拌した。反応完結後 (TLC により監視)、反応混合物を 0 に冷却し、溶液の pH が 9 になるまで 50% NaOH 溶液を滴下添加した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水続いてブラインで洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。粗製の化合物を溶出液として n - ヘキサン中 (10 ~ 15%) 酢酸エチルを用いる 230 ~ 400 メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、実施例 4 ステップ - 2 の標題化合物 (6.1 g、29%) を黄色固体として得た。

化合物 4 : ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 13.39 (s, 1 H)、8.17 (s, 1 H)、7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)、7.24 ~ 7.2 (m, 2 H)、7.18 ~ 7.15 (m, 4 H)、6.77 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)、6.62 ~ 6.57 (m, 3 H)、6.51 ~ 6.47 (m, 1 H)、3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2 H)、3.31 (m, 2 H)、2.98 (s, 3 H)、2.83 (s, 3 H)、2.77 (t, J = 5.4 Hz, 2 H)、2.33 ~ 2.30 (m, 2 H)、0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3 H)。ES (MS) : 513.3 [M + H]⁺。

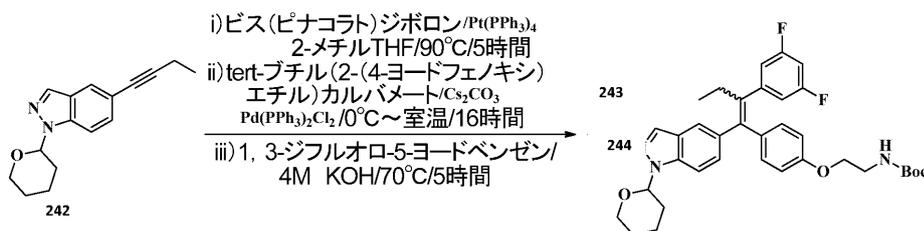
【 0 2 3 3 】

実施例 5 : (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル))))) - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N, N - ジメチルプタ - 2 - エンアミド (化合物 5) の合成

【 0 2 3 4 】

ステップ - 1 : tert - ブチル (E) - (2 - (4 - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル)))) - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) カルバメートの合成

【 化 6 1 】



【 0 2 3 5 】

5 - (プタ - 1 - イン - 1 - イル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (0.4 g、1.574 mmol、実施例 1、ステップ - 3) の 2

10

20

30

40

50

-メチルTHF(5 mL)中攪拌溶液に、窒素雰囲気下でビス(ピナコラト)ジボロン(0.44 g、1.732 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)白金(0)(14.6 mg、0.0118 mmol)を加え、反応混合物を90 °Cで5時間加熱した。反応完結後(TLCにより監視)、反応混合物を4 °Cに冷却し、tert-ブチル(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)カルバメート(571 mg、1.574 mmol、実施例3、ステップ-2)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(55 mg、0.078 mmol)、炭酸セシウム(1.023 g、3.140 mmol)及び2-メチルTHF(5 mL)を加えた。この混合物を窒素で脱気し、水(1.2 mL)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応完結後(TLCにより監視)、1,3-ジフルオロ-5-ヨードベンゼン(528 mg、2.20 mmol)及び4 M KOH水溶液(3 mL)を加え、混合物を窒素で脱気し、70 °Cで5時間加熱した。完結した時点で、反応混合物をセライト/シリカゲルパッドに通して濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(2:8 n-ヘキサン中EtOAc)により精製して、実施例5ステップ-1の標題化合物(500 mg、54%)を得た。

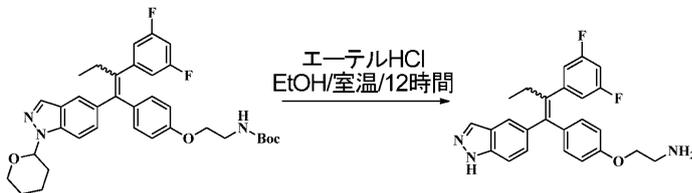
10

【0236】

ステップ-2:(E)-2-(4-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エタン-1-アミンの合成

20

【化62】



【0237】

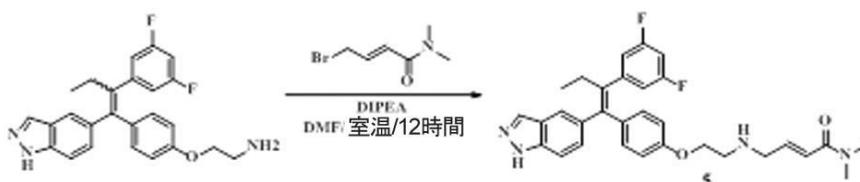
tert-ブチル(E)-(2-(4-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)カルバメートを化合物211bの代わりに用いることにより、スキーム2、ステップ-2aに従い反応を行って、実施例5ステップ-2の標題化合物(0.340 g、97%)を白色固体として得た。

30

【0238】

ステップ-3:(E)-4-((2-(4-((E)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物5)の合成

【化63】



40

【0239】

(E)-2-(4-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エタン-1-アミンを化合物213の代わりに用いることにより、スキーム2、ステップ-3aに従い化合物を調製して、化合物5(60 mg、14%)を白色固体として得た。

化合物5: ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 13.08(s, 1H)

50

、 8.07 (s, 1H)、7.61 (s, 1H)、7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.99 (m, 1H)、6.868 (m, 1H)、6.795 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.63 ~ 6.58 (m, 1H)、3.9 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、3.31 (m, 2H)、2.99 (s, 3H)、2.84 (s, 3H)、2.79 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。LCMS: 531.3 [M+H]⁺。

【0240】

実施例6: (E)-4-(2-(4-(E)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物6)の合成

10

【0241】

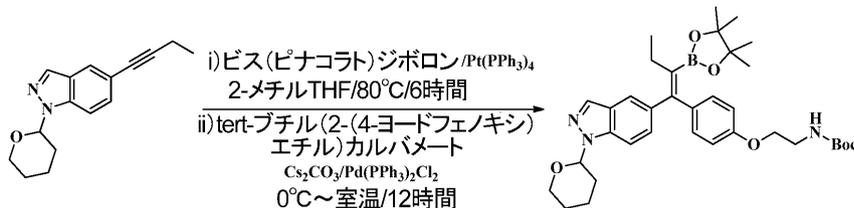
ステップ-4においてtert-ブチル(E)-(2-(4-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)カルバメートを化合物226(以下実施例6、ステップ-1に示した調製)の代わりに、1,2-ジフルオロ-5-ヨードベンゼンを化合物227の代わりに用い、実施例3に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物6(50mg、8%)を白色固体として得た。

【0242】

ステップ-1: tert-ブチル(E)-(2-(4-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)カルバメートの合成

20

【化64】



【0243】

5-(ブタ-1-イン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(2.5g、9.84mmol、実施例1、ステップ-3にて調製した通り)の2-メチルTHF(20mL)中攪拌溶液に、窒素雰囲気下でビス(ピナコラト)ジボロン(2.52g、9.94mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)白金(0)(93mg、0.0748mmol)を加え、反応混合物を80で6時間加熱した。溶液を4に冷却し、tert-ブチル(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)カルバメート(3.57g、9.84mmol、実施例3、ステップ-2にて調製した通り)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(345mg、0.492mmol)、炭酸セシウム(6.4g、19.68mmol)及び2-メチルTHF(10mL)を加えた。この混合物を窒素で脱気し、水(6mL)を加えた。この混合物を室温で12時間攪拌した。反応完結後、反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗製物をn-ヘキサン中EtOAc(3:7)を用いる230~400メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、実施例6ステップ-1の標題化合物(3.85g、64%)をゴム状固体として得た。

30

40

化合物6: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 13.09(s, 1H)、8.07(s, 1H)、7.60(s, 1H)、7.51(d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.29~7.20(m, 2H)、7.11(d, J = 8.8 Hz, 1H)、6.94(bs, 1H)、6.77(d, J = 8.80 Hz, 2H)、6.65(d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.63~6.48(m, 2H)、3.71(t, J = 5.6 Hz, 2

50

H)、2.99 (s, 3H)、2.84 (s, 3H)、2.78 (t, J = 5.2 Hz, 2H)、2.43 ~ 2.32 (m, 2H)、0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS: 531.3 [M+H]⁺。

【0244】

実施例7: (E)-4-(2-(4-(E)-2-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-1-(1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミドの合成

【0245】

ステップ-4においてtert-ブチル(Z)-(2-(4-(1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-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)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)-エチル)カルバメート(1.5g、2.43mmol、実施例6、ステップ-1にて調製した通り)を化合物226の代わりに、ステップ4において1-クロロ-3-フルオロ-5-ヨードベンゼンを化合物227の代わりにの代わりに用いることにより、実施例3に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、標題化合物(50mg、9%)を白色固体として得た。

化合物7: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 13.10 (s, 1H)、8.08 (s, 1H)、7.61 (s, 1H)、7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.05 (s, 2H)、7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.63 ~ 6.58 (m, 1H)、6.52 ~ 6.48 (m, 1H)、3.9 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、3.33 ~ 3.31 (m, 2H)、2.99 (s, 3H)、2.84 (s, 3H)、2.79 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.44 ~ 2.32 (m, 2H)、0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。ESMS: 547.3 [M+H]⁺。

【0246】

実施例8: (E)-4-(2-(4-(E)-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N-メチル-N-(プロパ-2-イン-1-イル)ブタ-2-エンアミド(化合物8)の合成

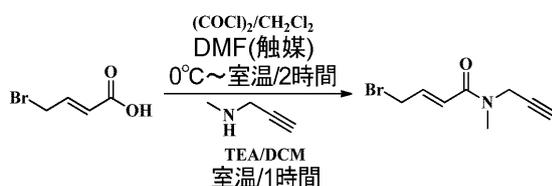
【0247】

ステップ-8において(E)-4-ブロモ-N-メチル-N-(プロパ-2-イン-1-イル)ブタ-2-エンアミド(以下実施例8ステップ-1に示した調製)を化合物228の代わりに、2-(4-(1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エタン-1-アミン(以下実施例9、ステップ4~5に示した調製)を化合物229の代わりに用いることにより、実施例1に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物8(4mg、収率: 5%)を薄緑色固体として得た。

【0248】

ステップ-1: (E)-4-ブロモ-N-メチル-N-(プロパ-2-イン-1-イル)ブタ-2-エンアミドの合成

【化65】



【0249】

N-メチルプロパ-2-イン-1-アミンを化合物221として用い、スキーム4、ステップ-2に従い反応を行って、(E)-4-ブロモ-N-メチル-N-(プロパ-2-イン-1-イル)ブタ-2-エンアミドの混合物(0.5g、19%)を茶褐色液体とし

て得た。

化合物 8 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 13.06 (s, 1H)、8.06 (s, 1H)、7.61 (s, 1H)、7.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H)、7.22 ~ 7.10 (m, 6H)、6.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)、6.60 ~ 6.52 (m, 4H)、4.22 ~ 4.16 (m, 2H)、3.87 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H)、3.02 (s, 2H)、2.87 (bs, 1H)、2.78 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、2.43 ~ 2.37 (m, 2H)、0.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。ESMS : 519.2 [M+H] $^+$ 。

【0250】

実施例 9 : (E)-4-(2-(4-(E)-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N-(ブタ-3-イン-1-イル)-N-メチルブタ-2-エンアミド(化合物 9)の合成

10

【0251】

ステップ - 1 : ブタ - 3 - イン - 1 - イル 4 - メチルベンゼンスルホネートの合成

【化 6 6】



【0252】

ブタ - 3 - イン - 1 - オール (5 g、0.0714 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 中攪拌溶液に、0 でトリエチルアミン (10.82 g、0.107 mmol) 及び塩化トシル (13.61 g、0.0714 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 12 時間攪拌し、反応完結後 (TLC により監視)、反応混合物をジクロロメタンで希釈した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、減圧下で濃縮して、ブタ - 3 - イン - 1 - イル 4 - メチルベンゼンスルホネート (13 g、81%) を得た。

20

【0253】

ステップ - 2 : N - メチルブタ - 3 - イン - 1 - アミンの合成

【化 6 7】



30

【0254】

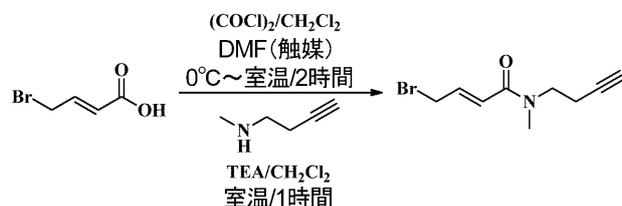
ブタ - 3 - イン - 1 - イル 4 - メチルベンゼンスルホネート (10 g、44.6 mmol) を 40% メチルアミン水溶液 (30 mL) に加えた。内容物を窒素下 70 で 2 時間加熱した。反応完結後、反応混合物を室温に冷却し、揮発物を真空下で除去し、ジクロロメタン (250 mL) で抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。有機層を減圧下で乾燥して、N - メチルブタ - 3 - イン - 1 - アミン (3.7 g、粗製物) を得た。

【0255】

ステップ - 3 : (E)-4-ブロモ-N-(ブタ-3-イン-1-イル)-N-メチルブタ-2-エンアミドの合成

40

【化 6 8】



【0256】

N - メチルブタ - 3 - イン - 1 - アミンを化合物 221 として用い、スキーム 4、ステ

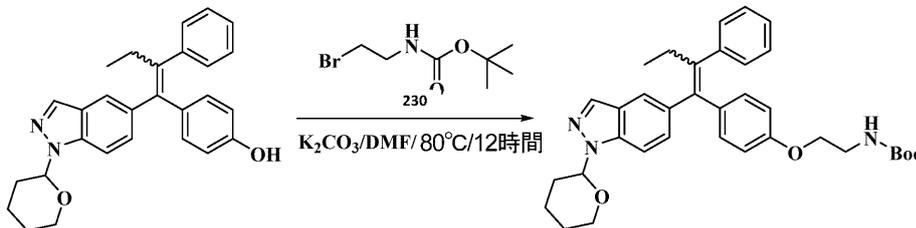
50

ップ - 2 に従い反応を行って、(E) - 4 - ブロモ - N - (ブタ - 3 - イン - 1 - イル) - N - メチルプタ - 2 - エンアミドの混合物 (1.8 g、粗製物) を茶褐色液体として得た。

【0257】

ステップ - 4 : tert - ブチル (2 - (4 - (2 - フェニル - 1 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) プタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) カルバメートの合成

【化69】



10

【0258】

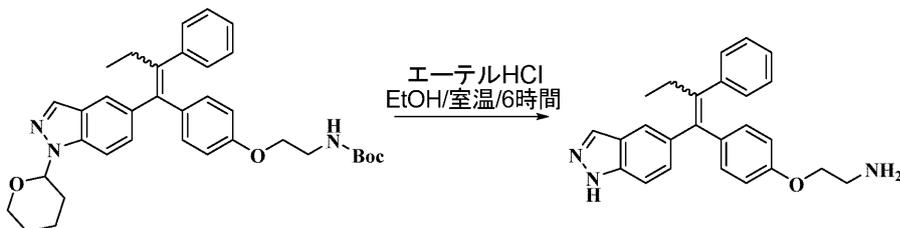
(E) - 4 - (2 - フェニル - 1 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) プタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノール (3 g、7.0 mmol、実施例 1、ステップ - 4 にて調製した通り) の DMF (30 mL) 中溶液に、炭酸カリウム (4.8 g、35.3 mmol) 及び tert - ブチル (2 - ブロモエチル) カルバメート (3.16 g、14.1 mmol) を順次加えた。反応混合物を 80 で 12 時間攪拌し、反応完結後、反応混合物を氷冷水上に注ぎ入れた。分離した固体を濾過し、減圧下で乾燥して、実施例 9 ステップ - 4 の標題化合物 (2.5 g、64%) を灰白色固体として得た。

20

【0259】

ステップ - 5 : 2 - (4 - (1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルプタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エタン - 1 - アミンの合成

【化70】



30

【0260】

tert - ブチル (2 - (4 - (2 - フェニル - 1 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) プタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) カルバメート (2.5 g、4.4 mmol) を化合物 211b として用い、スキーム 2、ステップ - 2 a に従い反応を行って、実施例 9 ステップ - 5 の標題化合物 (0.8 g、47%) を灰白色固体として得た。

40

化合物 9 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : 13.07 (s, 1H)、8.06 (s, 1H)、7.61 (s, 1H)、7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)、7.20 ~ 7.11 (m, 6H)、6.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)、6.60 ~ 6.57 (m, 4H)、3.86 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H)、3.49 ~ 3.38 (m, 3H)、3.03 (s, 2H)、2.86 ~ 2.84 (m, 3H)、2.77 (t, $J = 6.40$ Hz, 2H)、2.43 ~ 2.32 (m, 4H)、0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。LCMS : 533.4 [M + H] $^+$ 。

【0261】

実施例 10 : (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イ

50

ル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - 1 - (アゼチジン - 1 - イル) ブタ - 2 - エン - 1 - オン (化合物 10) の合成

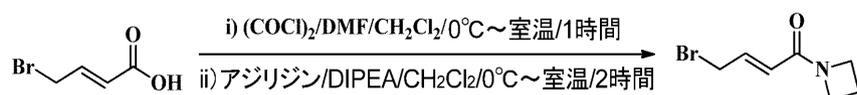
【0262】

ステップ - 4 において (E) - 1 - (アゼチジン - 1 - イル) - 4 - プロモブタ - 2 - エン - 1 - オン (以下実施例 10 ステップ - 1 に示した調製) を化合物 230 の代わりに用いることにより、実施例 9 に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物 10 (22 mg、4.1%) を白色固体として得た。

【0263】

ステップ - 1 : (E) - 1 - (アゼチジン - 1 - イル) - 4 - プロモブタ - 2 - エン - 1 - オンの合成

【化71】



【0264】

アゼチジン を化合物 221 として用い、スキーム 4、ステップ - 2 に従い反応を行って、(E) - 1 - (アゼチジン - 1 - イル) - 4 - プロモブタ - 2 - エン - 1 - オン (1 g、27%) を茶褐色液体として得た。

化合物 10 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : 13.08 (s, 1H)、8.07 (s, 1H)、7.6 (s, 1H)、7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、7.2 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H)、7.15 ~ 7.11 (m, 4H)、6.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)、6.61 ~ 6.57 (m, 3H)、6.04 (d, $J = 16$ Hz, 1H)、4.12 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H)、3.88 ~ 3.84 (m, 4H)、3.32 ~ 3.3 (m, 2H)、2.77 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、2.42 ~ 2.4 (m, 2H)、2.19 ~ 2.15 (m, 2H)、0.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。LCMS : 507.1 [M+H] $^+$ 。

【0265】

実施例 11 : (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) ブタ - 2 - エン - 1 - オン (化合物 11) の合成

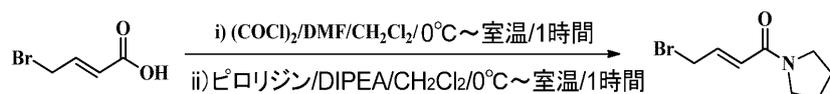
【0266】

ステップ - 4 において (E) - 4 - プロモ - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) ブタ - 2 - エン - 1 - オン (以下実施例 9 ステップ - 1 に示した調製) を化合物 230 の代わりに用いることにより、実施例 9 に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、標題化合物 11 (7.5 mg、6.6%) を白色固体として得た。

【0267】

ステップ - 1 : (E) - 4 - プロモ - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) ブタ - 2 - エン - 1 - オンの合成

【化72】



【0268】

ピロリジン を用い、スキーム 4、ステップ - 2 に従い反応を行って、(E) - 4 - プロモ - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) ブタ - 2 - エン - 1 - オン (0.31 g、6%) を茶褐色液体として得た。

化合物 11 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : 13.06 (s, 1H)、8.07 (s, 1H)、7.61 (s, 1H)、7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)、7.22 ~ 7.11 (m, 6H)、6.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)、6.65 ~ 6.58 (m, 3H)、6.31 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H)、3.86 (t

10

20

30

40

50

, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 2 H), 3.45 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2 H), 2.77 (t, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 2 H), $2.43 \sim 2.38$ (m, 2 H), $1.9 \sim 1.73$ (m, 6 H), 0.88 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 5 H). LCMS: 521.3 [M+H]⁺.

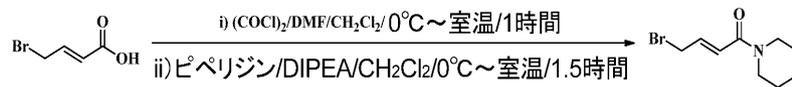
【0269】

実施例12: (E)-4-(2-(4-(1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-1-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-オン(化合物12)の合成

【0270】

ステップ-1: (E)-4-ブロモ-1-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-オンの合成

【化73】



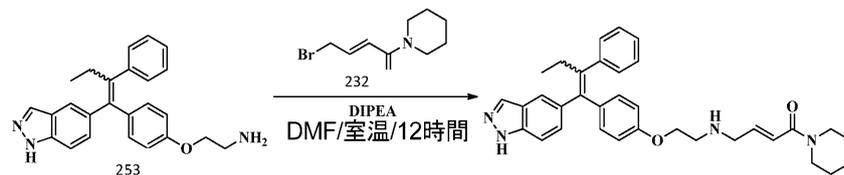
【0271】

ピペリジンを化合物221として用い、スキーム4、ステップ-2に従い反応を行って、(E)-4-ブロモ-1-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-オン(3.9 g、55%)を茶褐色液体として得た。

【0272】

ステップ-2: (2E)-4-(2-(4-(1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-1-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-オンの合成

【化74】



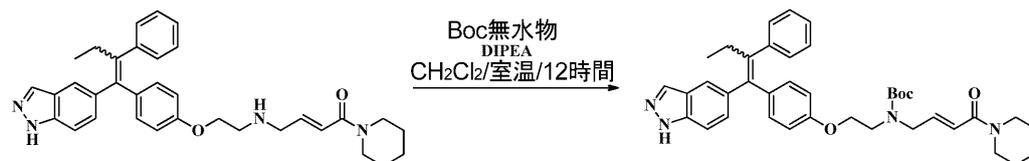
【0273】

2-(4-(1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エタン-1-アミン(実施例9、ステップ4~5にて調製した通り)を化合物213として用い、スキーム2、ステップ-3aに従い反応を行って粗製物を得、これを更には精製せずに次のステップに使用した(716 mg、粗製物)。

【0274】

ステップ-3: tert-ブチル(2-(4-(1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)((E)-4-オキシ-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-イル)カルバメートの合成

【化75】



【0275】

(2E)-4-(2-(4-(1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-1-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-オン(0.716 g、1.34 mmol)を化合物215として用い、スキーム2、ステップ-5に従って反応を行った。粗製の化合物をジクロロメタン中4% MeOHを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、実施例12ステップ-3の標題化合物(0.32 g、37%)を得た。

10

20

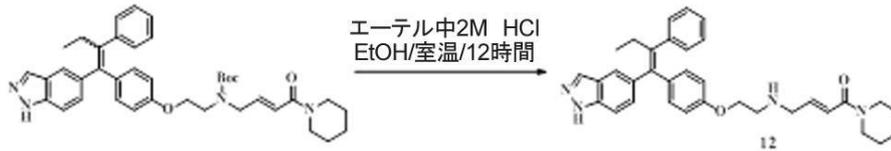
30

40

50

【0276】

ステップ - 4 : (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - 1 - (ピペリジン - 1 - イル) ブタ - 2 - エン - 1 - オン (化合物 1 2) の合成
【化 7 6】



10

【0277】

tert - ブチル (2 - (4 - (1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) ((E) - 4 - オキソ - 4 - (ピペリジン - 1 - イル) ブタ - 2 - エン - 1 - イル) カルバメート (0 . 3 2 g 、 0 . 5 0 4 mmol) を化合物 2 1 1 c として用い、スキーム 2、ステップ - 6 c に従い反応を行って粗製の化合物を得、これを分取 TLC により精製して、化合物 1 2 (7 4 mg 、 2 7 %) を得た。

化合物 1 2 : $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 MHz , DMSO - d_6) : 1 3 . 0 6 (s , 1 H) 、 8 . 0 6 (s , 1 H) 、 7 . 6 1 (s , 1 H) 、 7 . 5 1 (d , J = 8 . 8 Hz , 1 H) 、 7 . 2 (d , J = 7 . 6 Hz , 2 H) 、 7 . 1 5 ~ 7 . 1 (m , 4 H) 、 6 . 7 5 (d , J = 8 . 4 Hz , 2 H) 、 6 . 6 ~ 6 . 5 (m , 4 H) 、 3 . 8 6 (t , J = 6 Hz , 2 H) 、 3 . 4 2 (t , J = 5 . 6 Hz , 4 H) 、 2 . 7 7 (t , J = 5 . 6 Hz , 2 H) 、 2 . 5 (m , 3 H) 、 2 . 4 3 ~ 2 . 3 8 (m , 2 H) 、 1 . 5 8 ~ 1 . 5 3 (m , 2 H) 、 1 . 4 2 (d , J = 3 . 6 Hz , 4 H) 、 0 . 8 7 (t , J = 7 . 2 Hz , 3 H) 。 LCMS : 5 3 5 . 3 [M + H] $^+$ 。

20

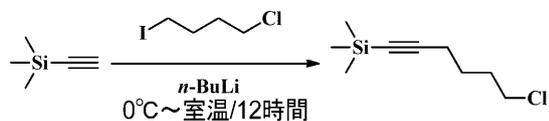
【0278】

実施例 1 3 : (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N , N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド (化合物 1 3) の合成

【0279】

ステップ - 1 : (6 - クロロヘキサ - 1 - イン - 1 - イル) トリメチルシランの合成

【化 7 7】



30

【0280】

トリメチルシリルアセチレン (1 0 g 、 1 0 1 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (9 0 mL) 中溶液を窒素雰囲気下 0 で攪拌し、n - BuLi (ヘキサン中 2 . 6 M 溶液 4 4 . 5 mL 、 1 1 1 . 2 mmol) を滴下添加した。溶液を 3 0 分間攪拌し、1 - クロロ - 4 - ヨードブタン (1 3 . 6 mL 、 1 1 1 . 2 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (3 0 mL) 中溶液を加えた。反応混合物を 2 0 に加温し、1 2 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ入れ、水性混合物をジエチルエーテルで抽出した。エーテル抽出物を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧下で除去して、6 - クロロ - 1 - トリメチルシリルヘキサ - 1 - イン (1 8 g) を黄色液体として得、更には精製せずに次のステップに使用した。

40

【0281】

ステップ - 2 : (シクロブチルエチニル) トリメチルシランの合成

【化78】



【0282】

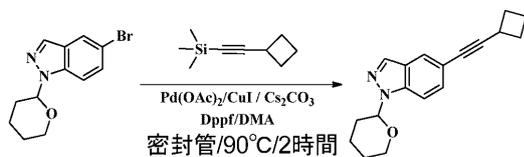
ジイソプロピルアミン (17 mL、95.7 mmol) の無水 THF (50 mL) 中溶液に、0 で *n*-BuLi (ヘキサン中 2.6 M、36.8 mL、95.7 mmol) を滴下添加した。混合物を 0 で 20 分間攪拌し、次いで -78 に冷却した。この混合物に、(6-クロロヘキサ-1-イン-1-イル)トリメチルシラン (9 g、47 mmol) の無水 THF (50 mL) 中溶液を滴下添加した。得られた混合物を室温に加熱し、12 時間攪拌した。反応混合物を室温にて飽和 NH₄Cl 水溶液 (100 mL) で注意深くクエンチし、ペンタン (200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物を 160~162 / 760 Torr で蒸留して、標題化合物を無色液体として得た (4 g、55%)。

10

【0283】

ステップ - 3 : 5 - (シクロブチルエチニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾールの合成

【化79】



20

【0284】

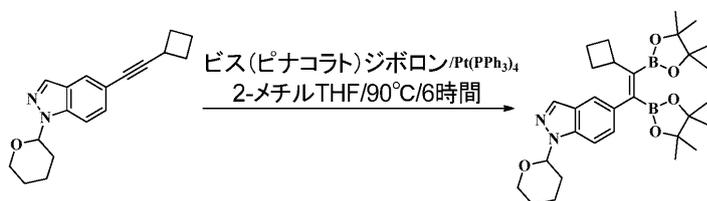
シクロブチルエチニル)トリメチルシランを化合物 203 として用い、スキーム 1、ステップ - 2 に従い反応を行って、実施例 13 ステップ - 3 の標題化合物 (450 mg、84%) を茶褐色油状物として得た。

【0285】

ステップ - 4 : (Z) - 5 - (2 - シクロブチル - 1, 2 - ビス(4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ビニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾールの合成

30

【化80】



【0286】

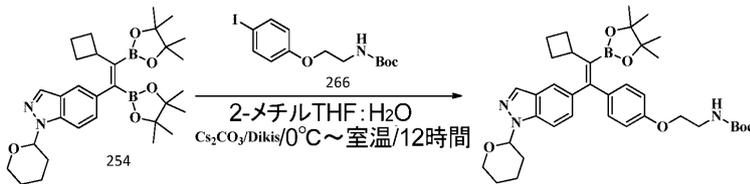
スキーム 1、ステップ - 3 に従い反応を行って、実施例 13 ステップ - 4 の標題化合物 (0.5 g、66%) を得た。

40

【0287】

ステップ - 5 : tert - ブチル (Z) - (2 - (4 - (2 - シクロブチル - 1 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 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)ビニル)フェノキシ) - エチル)カルバメートの合成

【化 8 1】



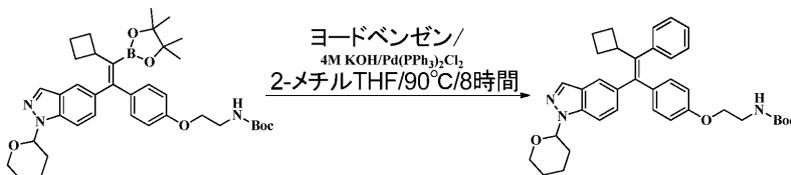
【 0 2 8 8 】

tert - ブチル (2 - (4 - ヨードフェノキシ) エチル) カルバメート (実施例 3、ステップ - 2 にて調製した通り) を化合物 2 0 7 として用い、スキーム 1、ステップ - 4 に従い反応を行って、実施例 1 3 ステップ - 5 の標題化合物 (0 . 3 6 g、5 0 %) を得た。

【 0 2 8 9 】

ステップ - 6 : tert - ブチル (E) - (2 - (4 - (2 - シクロブチル - 2 - フェニル - 1 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ビニル) フェノキシ) エチル) カルバメートの合成

【化 8 2】



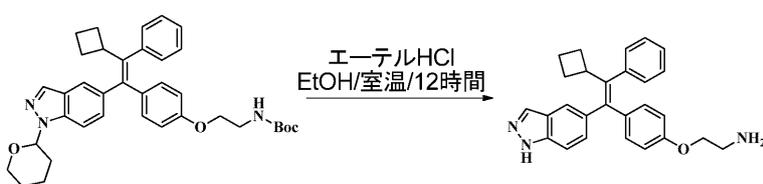
【 0 2 9 0 】

ヨードベンゼンを化合物 2 0 9 として用い、スキーム 1、ステップ - 5 に従い反応を行って、実施例 1 3 ステップ - 6 の標題化合物 (0 . 1 7 g、5 1 %) を得た。

【 0 2 9 1 】

ステップ - 7 : (E) - 2 - (4 - (2 - シクロブチル - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) フェノキシ) エタン - 1 - アミンの合成

【化 8 3】



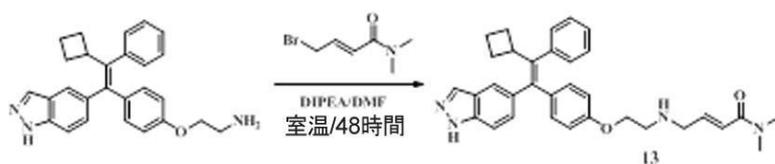
【 0 2 9 2 】

スキーム 2、ステップ - 2 a に従い反応を行って、実施例 1 3 ステップ - 7 の標題化合物 (0 . 0 4 g、3 4 %) を茶褐色半固体として得た。

【 0 2 9 3 】

ステップ - 8 : (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N , N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド (化合物 1 3) の合成

【化 8 4】



【 0 2 9 4 】

(E) - 4 - ブロモ - N , N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド (実施例 1、ステップ - 7 にて調製した通り) を化合物 2 1 4 として用い、スキーム 2、ステップ - 3 a に従い反応を行って、化合物 1 3 (0 . 2 g、4 0 %) を白色固体として得た。

10

20

30

40

50

化合物 13 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 13.06 (s, 1H)、8.07 (s, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H)、7.24 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H)、7.17~7.09 (m, 4H)、6.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H)、6.60~6.46 (m, 4H)、3.83 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H)、3.50~3.39 (m, 2H)、2.97 (s, 3H)、2.83 (s, 3H)、2.75 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H)、1.8~1.77 (m, 4H)、1.57~1.55 (m, 1H)、1.36~1.24 (m, 2H)。LC (MS) 521.3 [M+H] $^+$ 。

【0295】

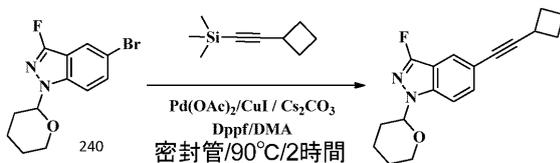
実施例 14 : (E)-4-(2-(4-(E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテート (化合物 14) の合成

10

【0296】

ステップ - 1 : 5-(シクロブチルエチニル)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾールの合成

【化 85】



20

【0297】

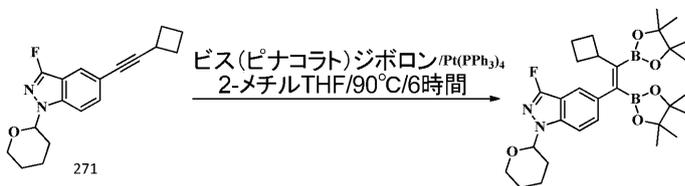
5-ブロモ-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール (実施例 2、ステップ - 2 にて調製した通り) を化合物 202 として、(シクロブチルエチニル)トリメチルシラン (実施例 13、ステップ - 3 にて調製した通り) を化合物 203 として用い、スキーム 1、ステップ - 2b に従い反応を行って、実施例 14 ステップ - 1 における標題化合物 (2.15 g、86%) を得た。

【0298】

ステップ - 2 : (Z)-5-(2-シクロブチル-1,2-ビス(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾールの合成

30

【化 86】



【0299】

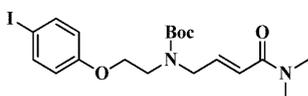
スキーム 1、ステップ - 3 に従い反応を行って、実施例 14 ステップ - 2 の標題化合物 (4.3 g、51.8%) を得た。

40

【0300】

ステップ - 3 : tert-ブチル (E)-(4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)カルバメートの合成

【化 87】

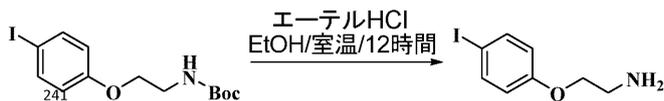


【0301】

ステップ - 3.1 : 2-(4-ヨードフェノキシ)エタン-1-アミンの合成

50

【化88】



【0302】

tert-ブチル(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)カルバメート(25g、68.6mmol、実施例3、ステップ-2)のエタノール(50mL)中攪拌溶液に、0でエーテル中2M HCl(250mL)を加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応完結後、反応混合物を飽和NaHCO₃で塩基性化し、DCM中10%MeOHで抽出した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物を更には精製せずに次のステップに使用した(16g、88%)。

10

【0303】

ステップ-3.2:(E)-4-((2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミドの合成

【化89】



【0304】

(E)-4-ブromo-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(実施例1、ステップ-7)を化合物214として用い、スキーム2、ステップ-3aに従い反応を行って粗生成物を得、これを更には精製せずに次のステップに使用した(18.8g、粗製物)。

20

【0305】

ステップ-3.3:tert-ブチル(E)-(4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)カルバメートの合成

【化90】



30

【0306】

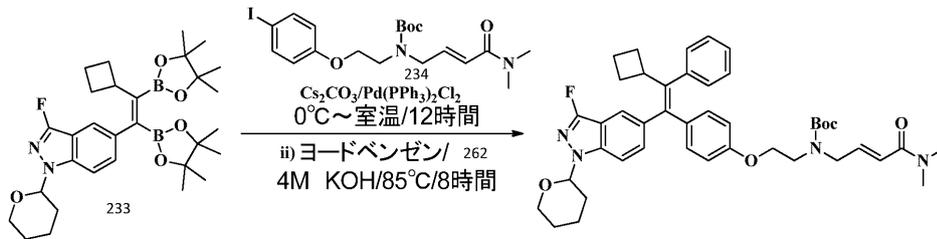
(E)-4-((2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(18.8g、50.26mmol)の乾燥ジクロロメタン(150mL)中攪拌溶液に、0でDIPEA(6.4g、50.2mmol)を加え、0で15分間攪拌した。上記反応混合物にBoc無水物(13.1g、60.3mmol)を加え、得られた混合物を室温で12時間攪拌した。TLCにより完結した時点で、反応混合物を0に冷却し、氷冷水(500mL)でクエンチし、ジクロロメタン(500mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水続いてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗製物を溶出液としてジクロロメタン中3%MeOHを用いる230~400メッシュのシリカ上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル(E)-(4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)カルバメート(9g、37.8%)を得た。

40

【0307】

ステップ-4:tert-ブチル(2-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェノキシ)エチル)((E)-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)カルバメートの合成

【化91】



【0308】

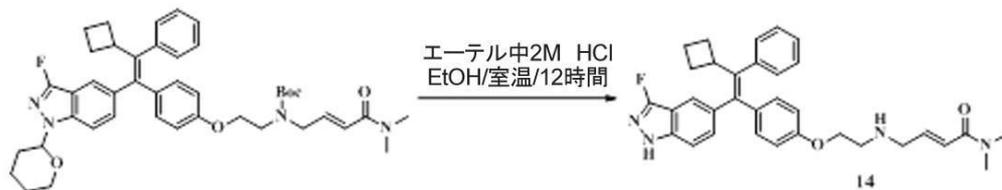
スキーム1、ステップ-4及びステップ-5に従い反応を行って、粗生成物を得た。実施例14ステップ-4の標題化合物を含む粗生成物、これを更には精製せずに次のステップに使用した(340mg、粗製物)。

10

【0309】

ステップ-5：(E)-4-((2-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート(化合物14)の合成

【化92】



20

【0310】

スキーム2、ステップ-6cに従い反応を行って粗製の化合物を得、これを分取HPLCにより精製して、化合物14(15mg、7%)を灰白色固体として得た。

化合物14：¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 12.59(s, 1H)、8.08(s, 1H)、7.49~7.27(m, 2H)、7.26~7.21(m, 3H)、7.2~7.16(m, 1H)、7.1(d, J=6.8Hz, 2H)、6.78(d, J=14.8Hz, 1H)、6.63(d, J=8.8Hz, 2H)、6.57~6.52(m, 2H)、4.05(t, J=4.8Hz, 2H)、3.78(d, J=6.0Hz, 2H)、3.38~3.36(m, 1H)、3.24(s, 2H)、3.02(s, 3H)、2.87(s, 3H)、1.8~1.76(m, 4H)、1.6~1.5(m, 1H)、1.35(m, 1H)。LCMS: 539.3[M+H]⁺。

30

【0311】

実施例15：(E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-1-モルホリノブタ-2-エン-1-オン(化合物15)の合成

【0312】

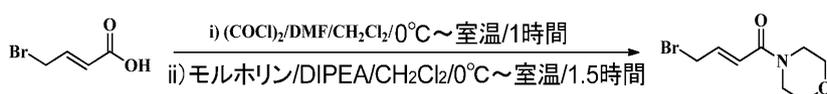
ステップ-4において(E)-4-プロモ-1-モルホリノブタ-2-エン-1-オン(以下実施例15ステップ-1に示した調製)を化合物230の代わりに用いることにより、実施例9に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物15(15mg、3.2%)を白色固体として得た。

40

【0313】

ステップ-1：(E)-4-プロモ-1-モルホリノブタ-2-エン-1-オンの合成

【化93】



50

【0314】

モルホリンを化合物221として用い、スキーム4、ステップ-2に従い反応を行って、(E)-4-ブロモ-1-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-オン(2.1g、29.6%)を茶褐色液体として得た。

化合物15: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 13.08(s, 1H)、8.07(s, 1H)、7.61(s, 1H)、7.51(d, J=6.8Hz, 1H)、7.21~7.11(m, 6H)、6.74(d, J=8.8Hz, 2H)、6.7~6.62(m, 1H)、6.59(d, J=8.4Hz, 2H)、6.51(d, J=15.2Hz, 1H)、3.86(t, J=5.2Hz, 2H)、3.58~3.4(m, 10H)、2.77(t, J=5.2Hz, 2H)、2.41~2.39(m, 2H)、0.88(t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS: 537.1[M+H]⁺。

10

【0315】

実施例16: (E)-4-(2-(4-(E)-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N-エチル-N-メチルブタ-2-エンアミド(化合物16)の合成

【0316】

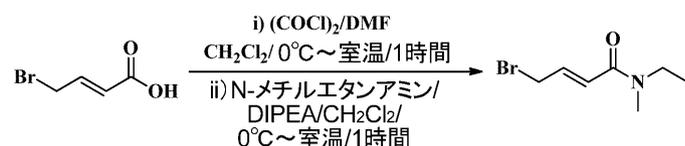
ステップ-2において(E)-4-ブロモ-N-エチル-N-メチルブタ-2-エンアミド(以下実施例16ステップ-1に示した調製)を化合物232の代わりに用いることにより、実施例12に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物16(0.147g、96%)を得た。

20

【0317】

ステップ-1: (E)-4-ブロモ-N-エチル-N-メチルブタ-2-エンアミドの合成

【化94】



【0318】

(E)-4-ブロモブタ-2-エン酸(実施例1、ステップ-7)及びN-メチルエチルアミンを用い、スキーム4、ステップ-2に従い反応を行って粗製物を得、これをn-ヘキサン中15%酢酸エチルを用いる230~400メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、(E)-4-ブロモ-N-エチル-N-メチルブタ-2-エンアミド(2.8g、44%)を得た。

30

化合物16: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 13.06(s, 1H)、8.06(s, 1H)、7.61(s, 1H)、7.51(d, J=8.8Hz, 1H)、7.22~7.1(m, 6H)、6.74(d, J=8.8Hz, 2H)、6.6~6.65(m, 3H)、6.46(d, J=15.2Hz, 1H)、3.87(t, J=5.6Hz, 2H)、3.36~3.35(m, 3H)、2.96(s, 2H)、2.82(s, 2H)、2.79~2.76(t, J=5.6Hz, 2H)、2.43~2.38(m, 2H)、1.06~0.97(m, 3H)、0.88(t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS: 509.4[M+H]⁺。

40

【0319】

実施例17: (E)-4-(2-(4-(E)-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N-メチル-N-プロピルブタ-2-エンアミド(化合物17)の合成

【0320】

ステップ-4において(E)-4-ブロモ-N-メチル-N-プロピルブタ-2-エンアミド(以下実施例17ステップ-2に示した調製)を化合物230の代わりに用いるこ

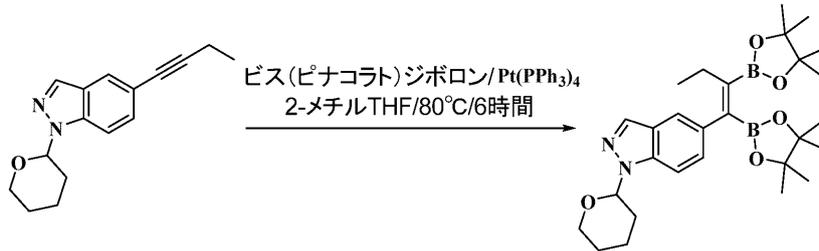
50

とにより、実施例 9 に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物 17 (0.015 g、3.1%) を得た。

【0321】

ステップ - 1 : (Z) - 5 - (1, 2 - ビス(4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ブタ - 1 - エン - 1 - イル) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾールの合成

【化95】



10

【0322】

5 - (ブタ - 1 - イン - 1 - イル) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール (実施例 1、ステップ - 3 にて調製した通り) を化合物 204 として用い、スキーム 1、ステップ - 3 に従い反応を行った。実施例 17 ステップ - 1 の標題化合物を含む粗製物を更には精製せずに茶褐色油状物として次のステップに使用した (20 g)。

20

【0323】

ステップ - 2 : (E) - 4 - ブロモ - N - メチル - N - プロピルブタ - 2 - エンアミドの合成

【化96】



【0324】

(E) - 4 - ブロモブタ - 2 - エン酸 (実施例 1、ステップ - 7.1 にて調製した通り) を化合物 204 として及び N - メチルプロピルアミンを用いることにより、スキーム 4、ステップ - 2 に従い反応を行って粗製物を得、これを n - ヘキサン中 15% 酢酸エチルを用いる 230 ~ 400 メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、(E) - 4 - ブロモ - N - メチル - N - プロピルブタ - 2 - エンアミド (0.536 g、23%) を得た。

30

化合物 17 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : 13.08 (s, 1H)、8.07 (s, 1H)、7.61 (s, 1H)、7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、7.22 ~ 7.19 (m, 2H)、7.18 ~ 7.11 (m, 4H)、6.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)、6.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H)、7.5 ~ 7.44 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H)、3.86 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、3.32 ~ 3.30 (m, 4H)、2.96 (s, 1H)、2.83 (s, 2H)、2.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H)、2.44 ~ 2.38 (m, 2H)、1.49 ~ 1.45 (m, 2H)、0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)、0.80 (t, 7.2 Hz, 3H)。LCMS : 523.2 [M + H]⁺。

40

【0325】

実施例 18 : (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル)フェノキシ)エチル)アミノ) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルブタ - 2 - エンアミド (化合物 18) の合成

【0326】

ステップ - 4 において (E) - 4 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチ

50

ルブタ - 2 - エンアミド (以下実施例 18 ステップ - 1 に示した調製) を化合物 230 の代わりに用いることにより、実施例 9 に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物 18 (0.017 g、3.1%) を得た。

【0327】

ステップ - 1 : (E) - 4 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルブタ - 2 - エンアミドの合成

【化97】



10

【0328】

(E) - 4 - ブロモブタ - 2 - エン酸 (実施例 1、ステップ - 7) を化合物 220 として、2 - (メチルアミノ)エタン - 1 - オールを化合物 221 として用い、スキーム 4、ステップ - 2 に従い反応を行って粗製物を得、これを n - ヘキサン中 30% 酢酸エチルを用いる 230 ~ 400 メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、(E) - 4 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルブタ - 2 - エンアミド (1 g、25%) を得た。

化合物 18 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : 13.08 (s, 1H)、8.06 (s, 1H)、7.61 (s, 1H)、7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)、7.21 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H)、7.19 ~ 7.11 (m, 4H)、6.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)、6.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H)、6.53 ~ 6.51 (m, 1H)、4.79 ~ 4.66 (m, 1H)、3.86 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H)、3.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)、3.39 ~ 3.35 (m, 2H)、3.03 (s, 1H)、2.86 (s, 2H)、2.77 (s, 2H)、2.40 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H)、0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。LCMS : 525.2 [M + H]⁺。

20

【0329】

実施例 19 : (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - フルオロ - 1H - インダゾール - 5 - イル)ブタ - 1 - エン - 1 - イル)フェノキシ)エチル)アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド (実施例 19) の合成

30

【0330】

ステップ - 4 において (Z) - 5 - (1, 2 - ビス (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ブタ - 1 - エン - 1 - イル) - 3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール (実施例 3、ステップ - 1 にて調製した通り) を化合物 233 の代わりに及び 2 - クロロ - 4 - フルオロ - 1 - ヨードベンゼンを用いることにより、実施例 14 に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物 19 (0.11 g、12%) を灰白色固体として得た。

40

化合物 19 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : 12.6 (s, 1H)、7.6 (s, 1H)、7.5 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H)、7.35 ~ 7.31 (m, 2H)、7.25 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H)、7.14 ~ 7.10 (m, 1H)、6.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H)、6.63 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H)、6.59 (t, $J = 4$ Hz, 1H)、6.5 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)、3.87 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H)、2.99 (s, 3H)、2.84 (s, 3H)、2.77 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H)、3.3 (m, 2H)、2.4 (q, $J = 6$ Hz, 2H)、0.88 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H)。LCMS : 565.3 [M + H]⁺。

【0331】

実施例 20 : 実施例 20 は無し。

50

【0332】

実施例21：(E)-4-(2-(4-(E)-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N,3-トリメチルブタ-2-エンアミド(化合物21)の合成

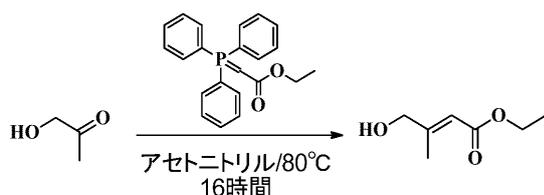
【0333】

ステップ-4において(Z)-5-(1,2-ビス(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ブタ-1-エン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(実施例17、ステップ-1にて調製した通り)を化合物233の代わりに、tert-ブチル(E)-(4-(ジメチルアミノ)-2-メチル-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)カルバメート(以下ステップ1~6に示した調製)を化合物234の代わりに用いることにより、実施例14に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物21(35mg、10%)を得た。

10

【0334】

ステップ-1：エチル(E)-4-ヒドロキシ-3-メチルブタ-2-エノエートの合成【化98】



20

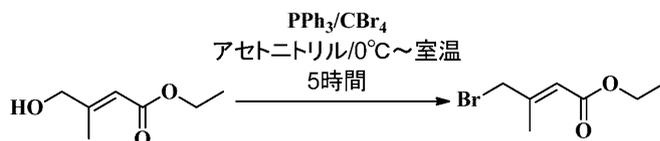
【0335】

1-ヒドロキシプロパン-2-オン(10g、134mmol)のアセトニトリル(300mL)中攪拌溶液に、エチル2-(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート(56g、161mmol)を加え、反応物を80に16時間加熱した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、ジエチルエーテル(200mL)で希釈し、次いでフナー漏斗を用いることにより濾過し、固体をジエチルエーテル(2×100mL)で洗浄し、濾液を蒸発させて粗生成物を得、これをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー及び溶出液としてn-ヘキサン中15%EtOAcで溶出するカラムに通して精製して、実施例21ステップ-1の標題化合物を無色蠟状液体として得た(13.8g、71%)。

30

【0336】

ステップ-2：エチル(E)-4-ブロモ-3-メチルブタ-2-エノエートの合成【化99】



【0337】

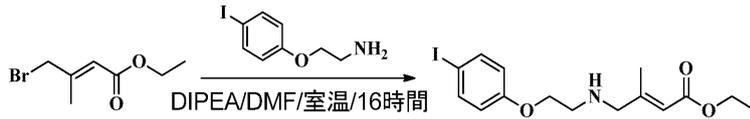
エチル(E)-4-ヒドロキシ-3-メチルブタ-2-エノエート(10g、6.9mmol)のアセトニトリル(20mL)中氷冷溶液に、トリフェニルホスフィン(18.2g、6.9mmol)及び四臭化炭素(23g、6.9mmol)を加え、反応物を5時間室温にした。反応混合物を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー及び溶出液としてn-ヘキサン中10%EtOAcで溶出するカラムに通して精製して、実施例21ステップ-2の標題化合物を無色油状物として得た(8.5g、59%)。

40

【0338】

ステップ-3：エチル(E)-4-((2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)アミノ)-3-メチルブタ-2-エノエートの合成

【化100】



【0339】

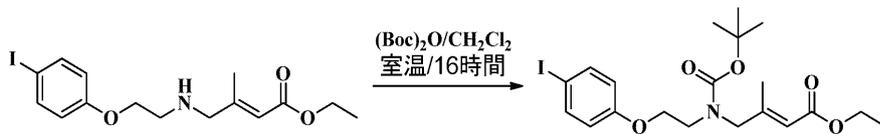
スキーム3、ステップ-3に従い反応を行って粗生成物を得、これをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーに通して精製し、カラムを溶出液としてn-ヘキサン中30% EtOAcで溶出して、実施例21ステップ-3の標題化合物(3.1g、42%)を得た。

10

【0340】

ステップ-4: エチル(E)-4-((tert-ブトキシカルボニル)(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)アミノ)ブタ-2-エノエートの合成

【化101】



【0341】

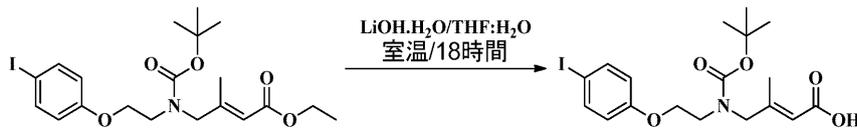
スキーム3、ステップ-4に従い反応を行って粗生成物を得、これをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー及び溶出液としてn-ヘキサン中20% EtOAcで溶出するカラムに通して精製して、実施例21ステップ-4の標題化合物を無色油状物として得た(3.8g、97%)。

20

【0342】

ステップ-5: (E)-4-((tert-ブトキシカルボニル)(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)アミノ)-3-メチルブタ-2-エン酸の合成

【化102】



30

【0343】

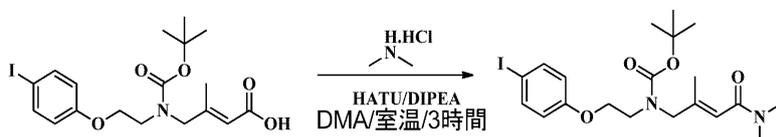
エチル(E)-4-((tert-ブトキシカルボニル)(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)アミノ)ブタ-2-エノエート(3.8g、7.7mmol)のTHF:H₂O(40:10mL)中攪拌溶液に、水酸化リチウム1水和物(0.65g、15.5mmol)を加え、反応物を室温で18時間攪拌した。水を反応混合物に加え、ジエチルエーテル(100mL)で洗浄し、水層を10%クエン酸を用いることによりpHを2~3に調節し、次いでジクロロメタン(2x100mL)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、実施例21ステップ-5の標題化合物(1.7g、48%)を得た。

40

【0344】

ステップ-6: tert-ブチル(E)-(4-(ジメチルアミノ)-2-メチル-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)カルバメートの合成

【化103】



【0345】

50

ステップ - 7 . 2 において (E) - 4 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) (2 - (4 - ヨードフェノキシ) エチル) アミノ) - 3 - メチルブタ - 2 - エン酸を化合物 2 3 5 の代わりに用い、溶媒として D M A を C H ₂ C l ₂ の代わりに用いることにより、実施例 1 に記載した通りに反応を行って、実施例 2 1 ステップ - 6 の標題化合物 (2 . 5 g、粗製物) を得た。

化合物 2 1 : ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1 3 . 0 8 (s , 1 H)、8 . 0 7 (s , 1 H)、7 . 6 1 (s , 1 H)、7 . 5 1 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H)、7 . 2 2 ~ 7 . 2 1 (m , 2 H)、7 . 1 9 ~ 7 . 1 1 (m , 4 H)、6 . 7 4 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H)、6 . 5 9 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H)、6 . 0 4 (s , 1 H)、3 . 8 7 (t , J = 5 . 2 H z , 2 H)、3 . 1 4 (s , 2 H)、2 . 9 (s , 3 H)、2 . 8 (s , 3 H)、2 . 7 4 (t , J = 5 . 2 H z , 2 H)、2 . 4 3 ~ 2 . 3 8 (m , 2 H)、1 . 7 5 (s , 3 H)、0 . 8 8 (t , J = 6 . 8 H z , 3 H)。L C M S : 5 0 9 . 3 [M + H] ⁺。

10

【 0 3 4 6 】

実施例 2 2 : (Z) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N , N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド (化合物 2 2) の合成

【 0 3 4 7 】

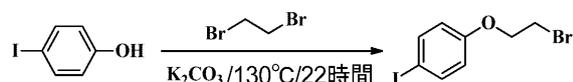
ステップ - 4 において (Z) - 5 - (1 , 2 - ビス (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (実施例 1 7、ステップ - 1 にて調製した通り) を化合物 2 3 3 の代わりに、t e r t - ブチル (Z) - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキソブタ - 2 - エン - 1 - イル) (2 - (4 - ヨードフェノキシ) エチル) カルバメート (以下実施例 2 2 ステップ 1 ~ 7 に示した調製) を化合物 2 3 4 の代わりに用いることにより、実施例 1 4 に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物 2 2 (0 . 2 7 g、3 8 %) を得た。

20

【 0 3 4 8 】

ステップ - 1 : 1 - (2 - プロモエトキシ) - 4 - ヨードベンゼンの合成

【 化 1 0 4 】



30

【 0 3 4 9 】

4 - ヨードフェノール (2 0 g、9 0 m m o l) の攪拌溶液に、炭酸カリウム (9 . 4 g、1 3 6 m m o l) を加え、0 で 1 0 分間攪拌し、上記混合物に 1 , 2 - ジブromoエタン (1 4 5 g、7 7 2 m m o l) を加えた。内容物を 1 3 0 で 2 2 時間攪拌した。反応完結後、反応混合物を氷冷水上に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水続いて飽和 N a C l 溶液で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。粗製物を溶出液として n - ヘキサン中 3 % E t O A c を用いる 2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュのシリカ上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物 1 - (2 - プロモエトキシ) - 4 - ヨードベンゼン (2 0 . 1 g、6 7 . 6 %) を得た。

40

【 0 3 5 0 】

ステップ - 2 : 2 - ((2 - (4 - ヨードフェノキシ) エチル) アミノ) エタン - 1 - オールの合成

【 化 1 0 5 】



【 0 3 5 1 】

1 - (2 - プロモエトキシ) - 4 - ヨードベンゼン (2 0 g、6 1 m m o l) の D M F

50

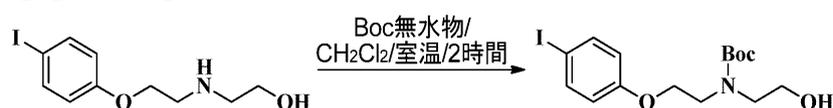
(100 mL) 中攪拌溶液に、2 - アミノエタン - 1 - オール (37.36 g、610 mmol) を加えた。反応混合物を 60 で 1 時間攪拌し、反応完結後 (TLC により監視)、反応混合物を冷水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水続いて飽和 NaCl 溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。粗製物を溶出液としてジクロロメタン中 20% MeOH を用いる 230 ~ 400 メッシュのシリカ上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物 2 - ((2 - (4 - ヨードフェノキシ)エチル)アミノ)エタン - 1 - オール (13.2 g、70.58%) を得た。

【0352】

ステップ - 3 : tert - ブチル (2 - ヒドロキシエチル) (2 - (4 - ヨードフェノキシ)エチル) カルバメートの合成

10

【化106】



【0353】

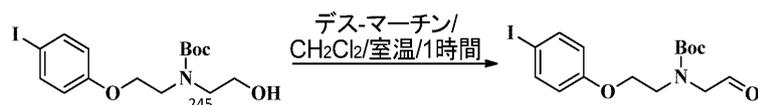
スキーム 4、ステップ - 4 に従い反応を行って粗製物を得、これを溶出液としてジクロロメタン中 7% MeOH を用いる 230 ~ 400 メッシュのシリカ上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物 tert - ブチル (2 - ヒドロキシエチル) (2 - (4 - ヨードフェノキシ)エチル) カルバメート (16.7 g、95.9%) を得た。

20

【0354】

ステップ - 4 : tert - ブチル (2 - (4 - ヨードフェノキシ)エチル) (2 - オキシエチル) カルバメートの合成

【化107】



【0355】

tert - ブチル (2 - ヒドロキシエチル) (2 - (4 - ヨードフェノキシ)エチル) カルバメート (6.7 g、16.4 mmol) のジクロロメタン (150 mL) 中攪拌溶液に、デス - マーチンペルヨージナン (10.46 g、24.6 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、反応完結後 (TLC により監視)、反応混合物をチオ硫酸ナトリウムと NaHCO₃ 溶液との 1 : 1 混合物で希釈し、ジクロロメタン (100 mL) で抽出した。有機層を水続いて飽和 NaCl 溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。粗生成物を更には精製せずに次のステップに使用した (5.9 g、89.9%)。

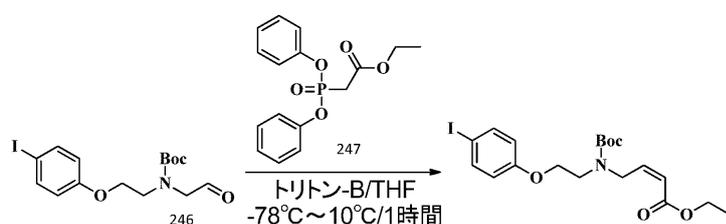
30

【0356】

ステップ - 5 : エチル (Z) - 4 - ((tert - ブトキシカルボニル) (2 - (4 - ヨードフェノキシ)エチル)アミノ)ブタ - 2 - エノエートの合成

40

【化108】



【0357】

エチル 2 - (ジフェノキシホスホリル) アセテート (4.71 g、14.7 mmol) 及びトリトン - B (9.39 mL、17.7 mmol) の THF (70 mL) 中攪拌溶液

50

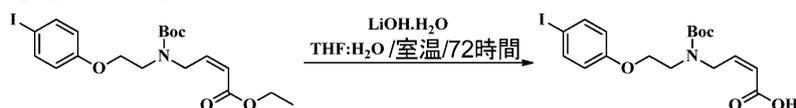
に、-78 でTHF (30 mL)中のtert-ブチル(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)(2-オキソエチル)カルバメート(5.97 g, 14.7 mmol)を滴下添加した。反応混合物を10 で1時間攪拌し、反応完結後(TLCにより監視)、反応混合物を塩化アンモニウム溶液で希釈し、EtOAc(100 mL)で抽出した。有機層を水続いて飽和NaCl溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下で濃縮した。粗生成物をn-ヘキサン中9%EtOAcで溶出することによる230~400メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、実施例22ステップ-5の標題化合物(0.82 g, 11.7%)を得た。

【0358】

ステップ-6:(Z)-4-((tert-ブトキシカルボニル)(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)アミノ)ブタ-2-エン酸の合成

10

【化109】



【0359】

エチル(Z)-4-((tert-ブトキシカルボニル)(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)アミノ)ブタ-2-エノエート(0.8 g, 1.6 mmol)のTHF(10 mL)中攪拌溶液に、LiOH·H₂O(0.353 g, 8.4 mmol)及び水(5 mL)を加えた。反応混合物を室温で72時間攪拌し、反応完結後(TLCにより監視)、反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタン(100 mL)で抽出した。有機層を水続いて飽和NaCl溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下で濃縮した。粗生成物を更には精製せずに次のステップに使用した(0.705 g, 93.7%)。

20

【0360】

ステップ-7:tert-ブチル(Z)-(4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)カルバメートの合成

【化110】



30

【0361】

(Z)-4-((tert-ブトキシカルボニル)(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)アミノ)ブタ-2-エン酸を化合物235の代わりに用い、溶媒としてDMFをCH₂Cl₂の代わりに用いることにより、実施例1、ステップ-7.2に記載した通りに反応を行って粗生成物を得、これをn-ヘキサン中40~70%EtOAcで溶出することによる230~400メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、実施例22ステップ-7の標題化合物(0.97 g, 70.8%)を得た。

化合物22:¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 13.06(s, 1H)、8.06(s, 1H)、7.61(s, 1H)、7.51(d, J=8.8 Hz, 2H)、7.12~7.10(m, 4H)、6.74(d, J=8.8 Hz, 2H)、6.58(d, J=8.8 Hz, 2H)、6.15(d, J=11.6 Hz, 2H)、5.93~5.86(m, 1H)、3.84(t, J=5.4 Hz, 2H)、3.40(dd, J₁=6.4 Hz, J₂=1.6 Hz, 2H)、2.93(s, 3H)、2.80(s, 3H)、2.77(t, J=5.6 Hz, 2H)、2.40(q, J=7.3 Hz, 2H)、0.88(t, J=7.2 Hz, 3H)。LCMS: 495.3[M+H]⁺。

40

【0362】

実施例23:(E)-4-((2-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェノキシ)エチル)アミノ)-1-ホルホリノブタ-2-エン-1-オン(化合物23)の合成

50

【0363】

実施例2、ステップ-7において(E)-2-(4-(2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-5-イル))-2-フェニルビニル)フェノキシ)エタンアミン(実施例13、ステップ-7にて調製した通り)を化合物237の代わりに、(E)-4-プロモ-1-モルホリノブタ-2-エン-1-オン(実施例15、ステップ-1にて調製した通り)を化合物238の代わりに用いることにより、実施例2、ステップ-7により概説した通りの方法に従い反応を行って、化合物23(0.045g、5%)を得た。

化合物23: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 13.06 (s, 1H)、8.07 (s, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.27~7.23 (m, 2H)、7.17~7.13 (m, 2H)、7.11~7.08 (m, 2H)、6.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.66~6.61 (m, 1H)、6.53 (d, J = 8.8 Hz, 3H)、3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、3.51~3.49 (m, 8H)、3.40 (t, J = 8.5 Hz, 1H)、3.29 (s, 2H)、2.74 (t, J = 5.7 Hz, 2H)、1.82~1.76 (m, 4H)、1.57~1.54 (m, 1H)、1.23 (m, 1H)。LCMS: 563.3 [M+H] $^+$ 。

10

【0364】

実施例24: (E)-4-((2-(4-((E)-2-シクロブチル-1-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル))-2-フェニルビニル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物24)の合成

20

【0365】

ステップ-1において5-プロモ-4-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(以下実施例24ステップ-1に示した調製)を化合物240の代わりに用いることにより、実施例14に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物24(0.03g、5%)を得た。

【0366】

ステップ-1: 5-プロモ-4-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾールの合成

【化111】



30

【0367】

スキーム1、ステップ-1に従い反応を行って粗製物を得、これをn-ヘキサン中3~4%酢酸エチルを用いる230~400メッシュのシリカ上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-プロモ-4-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(5g、72%)を茶褐色油状物として得た。

化合物24: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 13.4 (s, 1H)、8.2 (s, 1H)、7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.29~7.26 (m, 2H)、7.2~7.16 (m, 2H)、7.11 (d, J = 7.2 Hz, 2H)、6.8 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.6~6.54 (m, 3H)、6.52 (d, J = 16.0 Hz, 1H)、3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、3.3~3.26 (m, 3H)、2.97 (s, 3H)、2.83 (s, 3H)、2.76 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、1.8~1.7 (m, 4H)、1.56~1.5 (m, 1H)、1.34~1.3 (m, 1H)。LCMS: 539.3 [M+H] $^+$ 。

40

【0368】

実施例25: (E)-4-((2-((5-((Z)-1-(1H-インダゾール-5-イル))-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)エチル

50

) アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミドの合成

【0369】

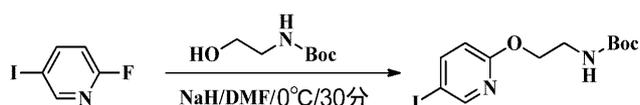
ステップ - 4において(Z) - 5 - (1, 2 - ビス(4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ブタ - 1 - エン - 1 - イル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール(実施例17、ステップ - 1にて調製した通り)を化合物233の代わりに、tert - ブチル(E) - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキソブタ - 2 - エン - 1 - イル)(2 - ((5 - ヨードピリジン - 2 - イル)オキシ)エチル)カルバメート(以下実施例25ステップ1~2に示した調製)を化合物234の代わりに用いることにより、実施例14に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物25(80mg、18%)を灰白色固体として得た。

10

【0370】

ステップ - 1: tert - ブチル(2 - ((5 - ヨードピリジン - 2 - イル)オキシ)エチル)カルバメートの合成

【化112】



【0371】

2 - フルオロ - 5 - ヨードピリジン(5g、22.4mmol)のDMF(25mL)中攪拌溶液に、水素化ナトリウム(0.7g、33.5mmol)を加え、0で10分間攪拌し、上記混合物にtert - ブチル(2 - ヒドロキシエチル)カルバメート(1.8g、11.2mmol)を加えた。内容物を0で30分間攪拌した。反応完結後、反応混合物を氷冷水上に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水続いて飽和NaCl溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下で濃縮した。粗製物を溶出液としてn - ヘキサン中15%EtOAcを用いる230~400メッシュのシリカ上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物tert - ブチル(2 - ((5 - ヨードピリジン - 2 - イル)オキシ)エチル)カルバメートを灰白色固体として得た(3.5g、43%)。

20

【0372】

ステップ - 2: tert - ブチル(E) - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキソブタ - 2 - エン - 1 - イル)(2 - ((5 - ヨードピリジン - 2 - イル)オキシ)エチル)カルバメートの合成

30

【化113】



【0373】

実施例14、ステップ - 3.1においてtert - ブチル(2 - ((5 - ヨードピリジン - 2 - イル)オキシ)エチル)カルバメートを化合物241の代わりに用いることにより、実施例14、ステップ - 3.1により概説した通りの方法に従い反応を行って、実施例25ステップ - 2の標題化合物(3.6g、47%)を得た。

40

化合物25: ¹H NMR(400MHz, DMSO - d₆): 13.1(s, 1H)、8.1(s, 1H)、7.65(s, 1H)、7.58(d, J = 2.0Hz, 1H)、7.54(d, J = 8.0Hz, 1H)、7.23(d, J = 6.8Hz, 2H)、7.17~7.12(m, 5H)、6.6~6.5(m, 1H)、6.5~6.47(m, 2H)、4.1(t, J = 5.6Hz, 2H)、3.3(m, 2H)、2.98(s, 3H)、2.84(s, 3H)、2.75(t, J = 5.6Hz, 2H)、2.46~2.40(m, 2H)、0.89(t, J = 7.2Hz, 3H)。LCMS: 496.3[M + H]⁺。

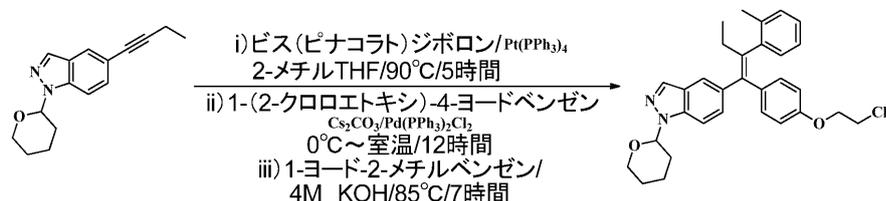
50

【0374】

実施例26：(E)-4-(2-(4-(E)-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-(o-トリル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルブタ-2-エンアミド(化合物26)の合成
【0375】

ステップ-1：(E)-5-(1-(4-(2-クロロエトキシ)フェニル)-2-(o-トリル)ブタ-1-エン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾールの合成

【化114】



10

【0376】

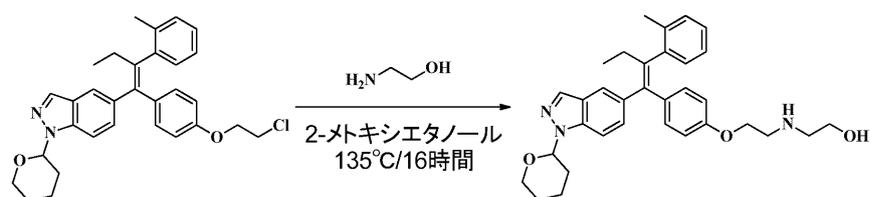
ステップ-1において(i)5-(ブタ-1-イン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(実施例1、ステップ-3にて調製した通り)を化合物242の代わりに、(ii)1-(2-クロロ-エトキシ)-4-ヨードベンゼンを化合物243の代わりに、(iii)1-ヨード-2-メチルベンゼンを化合物244の代わりに用いることにより、実施例5にて記載した手順と同様の手順を行って粗製物を得、これをn-ヘキサン中5%EtOAcを用いる230~400メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、実施例26ステップ-1の標題化合物(2.9g、29.8%)を灰白色固体として得た。

20

【0377】

ステップ-2：(E)-2-(2-(4-(1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(o-トリル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)エタン-1-オール

【化115】



30

【0378】

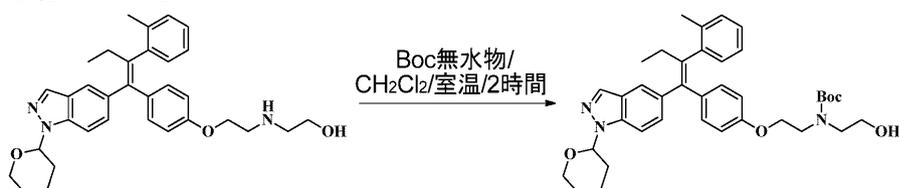
(E)-5-(1-(4-(2-クロロエトキシ)フェニル)-2-(o-トリル)ブタ-1-エン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(2.8g、5.6mmol)の2-メトキシエタノール(28mL)中攪拌溶液に、2-アミノエタン-1-オール(3.3mL、56mmol)を加えた。反応混合物を135で16時間攪拌し、反応完結後(TLCにより監視)、反応混合物を冷水(50mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水続いて飽和NaCl溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下で濃縮した。粗生成物を更には精製せずに次のステップに使用した(3.2g、粗製物)。

40

【0379】

ステップ-3：tert-ブチル(E)-(2-ヒドロキシエチル)(2-(4-(1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(o-トリル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)カルバメートの合成

【化116】



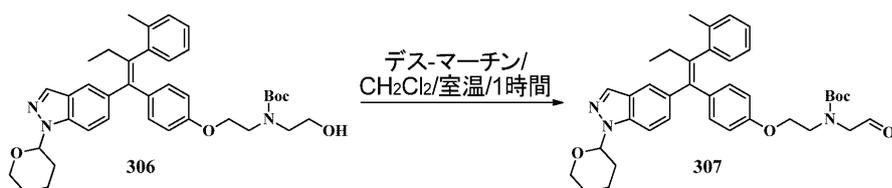
【0380】

スキーム3、ステップ-4に従い反応を行って粗生成物を得、これを更には精製せずに次のステップに使用した(3.8g、粗製物)。

【0381】

ステップ-4: tert-ブチル(E)-(2-オキソエチル)(2-(4-(1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(o-トリル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)カルバメートの合成

【化117】



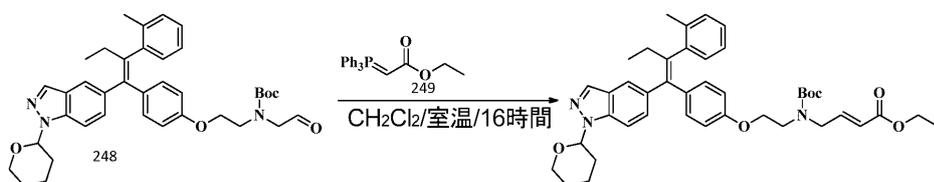
【0382】

化合物306を化合物245の代わりに用い、実施例22、ステップ-4に記載した通りに反応を行って粗生成物を得、これをn-ヘキサン中30% EtOAcで溶出することによる100~200メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、実施例26ステップ-4の標題化合物(1.5g、40%)を得た。

【0383】

ステップ-5: エチル(E)-4-((tert-ブトキシカルボニル)(2-(4-((E)-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(o-トリル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)ブタ-2-エノエートの合成

【化118】



【0384】

化合物248を化合物246の代わりに用い、化合物249を化合物247の代わりに用い、実施例22、ステップ-5に記載した通りに反応を行って粗生成物を得、これをn-ヘキサン中20% EtOAcで溶出することによる230~400メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、実施例26ステップ-5の標題化合物(1.37g、82%)を得た。

【0385】

ステップ-6: (E)-4-((tert-ブトキシカルボニル)(2-(4-((E)-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(o-トリル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)ブタ-2-エン酸の合成

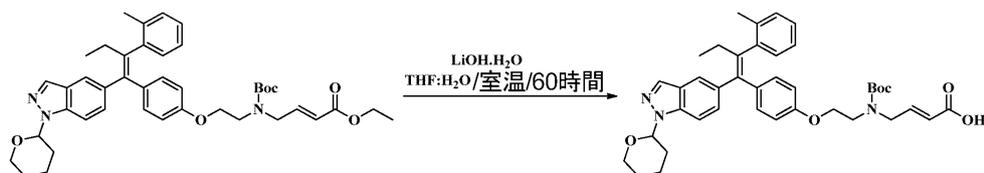
10

20

30

40

【化119】



【0386】

エチル(E)-4-((tert-ブトキシカルボニル)(2-(4-(1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(o-トリル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)ブタ-2-エノエート(0.38g、0.54mmol)のTHF(16mL)中撹拌溶液に、LiOH·H₂O(0.15g、3.78mmol)及び水(4mL)を加えた。反応混合物を室温で60時間撹拌し、反応完結後(TLCにより監視)、反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタン(100mL)で抽出した。有機層を水続いて飽和NaCl溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下で濃縮した。粗生成物をコンビフラッシュにより精製して、実施例26ステップ-7の標題化合物(0.33g、91%)を得た。

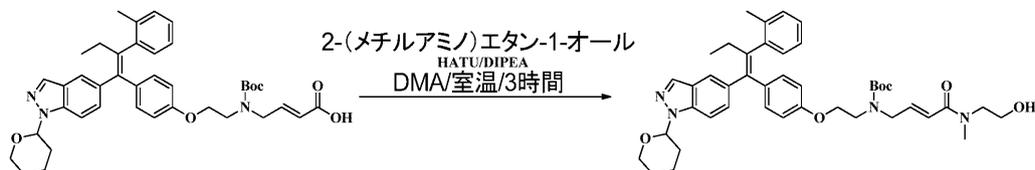
10

【0387】

ステップ-8: tert-ブチル((E)-4-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-(4-(1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(o-トリル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)カルバメートの合成

20

【化120】



【0388】

(E)-4-((tert-ブトキシカルボニル)(2-(4-(1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(o-トリル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)ブタ-2-エン酸(0.33g、0.49mmol)のDMA(14mL)中撹拌溶液に、DIPEA(0.25mL、1.47mmol)、HATU(0.18g、0.49mmol)及び2-(メチルアミノ)エタン-1-オール(0.036g、0.49mmol)を加えた。反応混合物を室温で3時間撹拌し、反応完結後(TLCにより監視)、反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタン(100mL)で抽出した。有機層を水続いて飽和NaCl溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下で濃縮した。粗生成物をジクロロメタン中3%MeOHで溶出することによる230~400メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、実施例26ステップ-8の標題化合物(0.4g、粗製物)を得た。

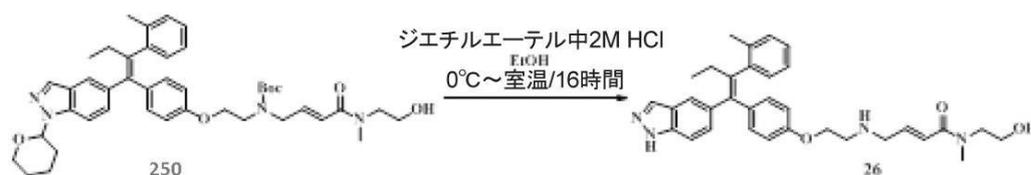
30

40

【0389】

ステップ-9: (E)-4-((2-(4-(1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-(o-トリル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルブタ-2-エンアミド(化合物26)の合成

【化121】



【0390】

化合物250を化合物211cの代わりに用い、スキーム2、ステップ-6cに従い反応を行って粗生成物を得、これを分取HPLCにより精製して、化合物26(20mg)を得た。

化合物26: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 13.07 (s, 1H)、8.08 (s, 1H)、7.65 (s, 1H)、7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、7.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)、7.16~7.12 (m, 2H)、7.09~7.03 (m, 3H)、6.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)、6.63~6.46 (m, 4H)、4.76~4.64 (m, 1H)、3.84 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H)、3.50~3.47 (m, 2H)、3.39~3.36 (m, 2H)、3.02 (s, 4H)、2.86 (s, 1H)、2.75~2.67 (m, 1H)、2.33~2.30 (m, 2H)、2.10 (s, 3H)、2.0 (bs, 1H)、0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。LCMS: 539.4 [M+H] $^+$ 。

【0391】

実施例27: 実施例27は無し。

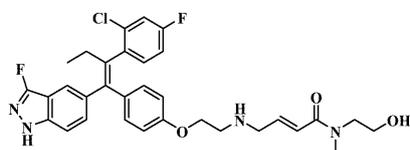
【0392】

実施例28: (E)-4-(2-(4-(E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルブタ-2-エンアミド(化合物28)の合成

【0393】

ステップ-1: (E)-4-(2-(4-(E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルブタ-2-エンアミドの合成

【化122】



【0394】

(i)ステップ-4において2-クロロ-4-フルオロ-1-ヨードベンゼンを化合物227の代わりに用い、(ii)実施例3のステップ-6において(E)-4-プロモ-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルブタ-2-エンアミド(実施例18、ステップ-1にて調製した通り)を化合物251の代わりに用いることにより、実施例3に概説した通りの方法に従うことにより化合物を合成して、標題化合物を粗製物(0.5g)として得、更には精製せずに使用した。

【0395】

ステップ-2: tert-ブチル(2-(4-(E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)((E)-4-(2-ヒドロキシエチル)(メチル)-アミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)カルバメートの合成

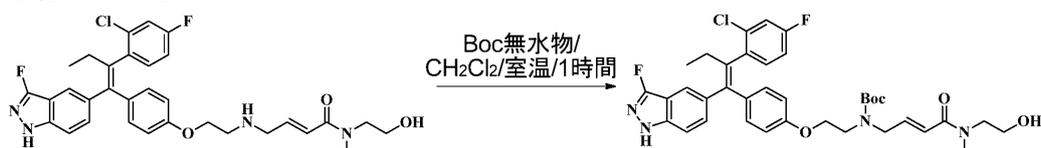
10

20

30

40

【化123】



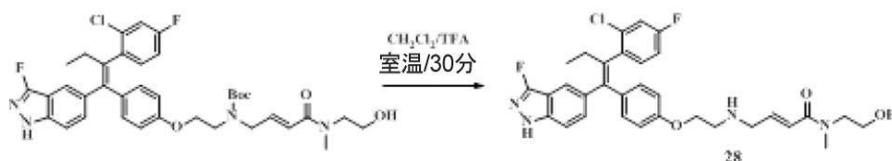
【0396】

スキーム2、ステップ-5に従い反応を行って粗生成物を得、これを分取HPLCにより精製して、実施例28ステップ-2の純粋な標題化合物(0.28g、48%)を得た。

【0397】

ステップ-3：(E)-4-((2-(4-(E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルブタ-2-エンアミド(化合物28)の合成

【化124】



【0398】

スキーム2、ステップ-6bに従い反応を行って粗生成物を得、これを分取HPLCにより精製して、化合物28(0.025g、11%)を得た。

化合物28：¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 12.59(s, 1H)、7.54(s, 1H)、7.49(d, J=8.8Hz, 1H)、7.34~7.31(m, 2H)、7.24(d, J=8.8Hz, 1H)、7.14~7.11(m, 1H)、6.83(d, J=8.4Hz, 2H)、6.63(d, J=8.3Hz, 2H)、6.59~6.52(m, 2H)、4.76~4.64(m, 1H)、3.87(t, J=4.7Hz, 2H)、3.50~3.46(m, 2H)、3.40~3.38(m, 4H)、3.03(s, 1H)、2.86~2.81(m, 4H)、2.36~2.33(m, 2H)、0.88(t, J=7.3Hz, 3H)。LCMS: 595.2[M+H]⁺。

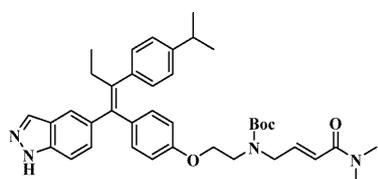
【0399】

実施例29：(E)-4-((2-(4-(E)-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-イソプロピルフェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物29)の合成

【0400】

ステップ-1：tert-ブチル(2-(4-(E)-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-イソプロピルフェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル((E)-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)カルバメートの合成

【化125】



【0401】

(i)ステップ-1において5-(ブタ-1-イン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(実施例1、ステップ-3にて調製)

10

20

30

40

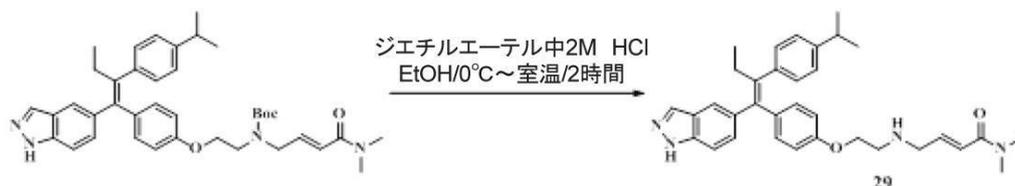
50

を化合物 252 の代わりに、(ii) ステップ - 4 において 4 - イソプロピルヨードベンゼンを化合物 227 の代わりに用いることにより、実施例 3 に概説した通りの方法に従い化合物を合成した。得られた中間体をスキーム 2、ステップ - 5 に記載した反応条件に供して粗生成物を得、これを 230 ~ 400 メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーに通して精製し、カラムを溶出液としてジクロロメタン中 2% MeOH で溶出して、実施例 29 ステップ - 1 の標題化合物 (0.096 g、29%) を得た。

【0402】

ステップ - 2 : (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド (化合物 29) の合成

【化 126】



【0403】

スキーム 2、ステップ - 6 c に従い反応を行って粗製の化合物を得、これを分取 HPLC により精製して、化合物 29 (0.010 g、12%) を得た。

化合物 29 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 13.05 (s, 1H)、8.06 (s, 1H)、7.6 (s, 1H)、7.5 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)、7.1 ~ 7.05 (m, 5H)、6.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)、6.63 ~ 6.58 (m, 3H)、6.5 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H)、3.66 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、3.31 (m, 2H)、2.98 (s, 3H)、2.84 (s, 3H)、2.82 ~ 2.76 (m, 3H)、2.4 ~ 2.35 (m, 2H)、1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)、0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。LCMS : 537.4 [M + H] $^+$ 。

【0404】

実施例 30 : (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 4 - クロロ - 1 - (1H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド (化合物 30) の合成

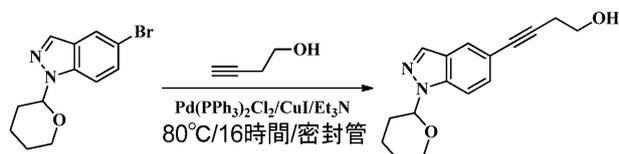
【0405】

ステップ - 1 において 5 - (4 - クロロブタ - 1 - イン - 1 - イル) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール (以下実施例 30 ステップ 1 ~ 2 に示した調製) を化合物 242 の代わりに、tert - ブチル (E) - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキソブタ - 2 - エン - 1 - イル) (2 - (4 - ヨードフェノキシ) エチル) カルバメート (実施例 14、ステップ - 3 にて調製した通り) を化合物 243 の代わりに、ヨードベンゼンを化合物 244 の代わりに用い、実施例 5 ステップ - 2 を続けることにより、実施例 5 に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物 30 (0.04 g、6%) を得た。

【0406】

ステップ - 1 : 4 - (1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) ブタ - 3 - イン - 1 - オールの合成

【化 127】



10

20

30

40

50

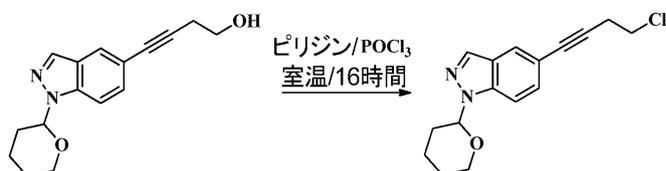
【0407】

5 - プロモ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (実施例 1、ステップ - 3) を化合物 202 として、ブタ - 3 - イン - 1 - オールを化合物 203 として用い、スキーム 1、ステップ - 2 に従い反応を行って粗生成物を得、これを n - ヘキサン中 15 % 酢酸エチルを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー上で精製して、実施例 30 ステップ - 1 の標題化合物 (1.3 g、54%) を得た。

【0408】

ステップ - 2 : 5 - (4 - クロロブタ - 1 - イン - 1 - イル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾールの合成

【化 128】



【0409】

4 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ブタ - 3 - イン - 1 - オール (2.6 g、9.6 mmol) のピリジン (36 mL) 中氷冷溶液に、POCl₃ を加えた。反応混合物を 16 時間室温にした。反応が完結した時点で、過剰の POCl₃ を真空下で除去し、重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。有機層を濃縮乾固して粗生成物を得、これをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製し、カラムを n - ヘキサン中 10 % EtOAc で溶出して、実施例 30 ステップ - 2 の標題化合物 (1.5 g、54%) を得た。

化合物 30 : ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 13.1 (s, 1H)、8.08 (s, 1H)、7.7 (s, 1H)、7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.26 ~ 7.16 (m, 6H)、6.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.6 (d, J = 8.0 Hz, 3H)、6.5 (t, J = 5.2 Hz, 1H)、3.87 (d, J = 5.6 Hz, 2H)、3.46 (t, J = 6.8 Hz, 2H)、3.3 (m, 2H)、2.98 (s, 3H)、2.89 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.84 (s, 3H)、2.77 (t, J = 5.2 Hz, 2H)。LCMS : 529.3 [M + H]⁺。

【0410】

実施例 31 : (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1H - インダゾール - 5 - イル) - 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) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド (化合物 31) の合成

【0411】

ステップ - 4 において (Z) - tert - ブチル (2 - (4 - (1 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 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) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) カルバメート (実施例 6、ステップ - 1 にて調製した通り) を化合物 226 の代わりに、2 - ヨード - 1 - メトキシベンゼンを化合物 227 の代わりに用いることにより、実施例 3 に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物 31 (0.014 g、3%) を得た。

化合物 31 : ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 13.05 (s, 1H)、8.07 (s, 1H)、7.6 (s, 1H)、7.5 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.15 ~ 7.11 (m, 2H)、6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、6.78 ~ 6.72 (m, 3H)、6.58 ~ 6.54 (m, 3H)、6.5 (d, J = 15.2 Hz, 1H)、3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、3.77 (s, 3H)、3.31 (m, 2H)、2.98 (s, 3H)、2.84 (s, 3H)、2.76 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.33 (s, 2H)、0

10

20

30

40

50

. 88 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS: 525.3 [M+H]⁺。

【0412】

実施例32: (E)-4-(2-(4-(E)-2-(2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-1-(1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物32)の合成

【0413】

ステップ-4において(Z)-tert-ブチル(2-(4-(1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-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)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)カルバメート(実施例6、ステップ-1にて調製した通り)を化合物226の代わりに、2-ヨード-1-ジフルオロメトキシベンゼンを化合物227の代わりに用いることにより、実施例3に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物32(0.022g、4%)を得た。

化合物32: ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): 13.08(s, 1H)、8.09(s, 1H)、7.62(s, 1H)、7.53(d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.25~7.23(m, 1H)、7.22~7.08(m, 5H)、6.78(d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.62~6.57(m, 3H)、6.5(d, J = 15.2 Hz, 1H)、3.85(t, J = 5.2 Hz, 2H)、3.32~3.3(m, 2H)、2.98(s, 3H)、2.84(s, 3H)、2.77(t, J = 5.2 Hz, 2H)、2.33(m, 2H)、0.87(t, J = 7.2 Hz, 3H)、LC-MS: 561.3 [M+H]⁺。

【0414】

実施例33: (E)-4-(2-(4-(E)-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物33)の合成

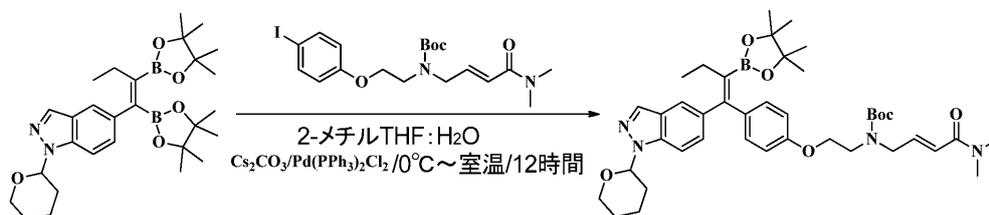
【0415】

ステップ-4においてtert-ブチル((E)-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-(4-(Z)-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-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)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)カルバメート(以下実施例33ステップ-1に示した調製)を化合物226の代わりに、2-ヨード-1-トリフルオロメトキシベンゼンを化合物227の代わりに用い、実施例3ステップ-5を続けることにより、実施例3に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物33(0.030g、26%)を得た。

【0416】

ステップ-1: tert-ブチル((E)-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-(4-(Z)-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-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)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)カルバメートの合成

【化129】



【0417】

(Z)-5-(1,2-ビス(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサ

10

20

30

40

50

ボロラン - 2 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (実施例 17、ステップ - 1 にて調製した通り) を化合物 206 として、tert - ブチル (E) - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキソブタ - 2 - エン - 1 - イル) (2 - (4 - ヨードフェノキシ) エチル) カルバメート (実施例 14、ステップ - 3 にて調製した通り) を化合物 207 として用い、スキーム 1、ステップ - 4 に従い反応を行って粗製物を得、これをジクロロメタン中 MeOH (1.6 : 98.4) を用いる 230 ~ 400 メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、実施例 33 ステップ - 1 の標題化合物 (4.04 g、43%) を得た。化合物 33 : ¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 13.10 (s, 1H)、8.1 (s, 1H)、7.6 (s, 1H)、7.5 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.42 ~ 7.39 (m, 1H)、7.38 ~ 7.26 (m, 2H)、7.22 ~ 7.18 (m, 1H)、7.13 ~ 7.11 (m, 1H)、6.74 (d, J = 8.80 Hz, 2H)、6.62 ~ 6.58 (m, 3H)、6.51 ~ 6.48 (d, J = 15.2 Hz, 1H)、3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、3.31 ~ 3.3 (m, 2H)、2.98 (s, 3H)、2.84 (s, 3H)、2.76 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.43 ~ 2.42 (m, 2H)、0.86 (t, J = 7.60 Hz, 3H)。LCMS : 579.0 [M + H]⁺。

10

【0418】

実施例 34 : (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (2 - イソプロピルフェニル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド (化合物 34) の合成

20

【0419】

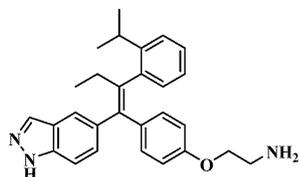
ステップ - 2 において (E) - 2 - (4 - (1 - (1H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (2 - イソプロピルフェニル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エタン - 1 - アミン (以下実施例 34 ステップ - 1 に示した調製) を化合物 253 の代わりに、(E) - 4 - プロモ - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド (実施例 1、ステップ - 7 にて調製した通り) を化合物 232 の代わりに用いることにより、実施例 12 に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物 34 (0.010 g、6%) を得た。

【0420】

ステップ - 1 : tert - ブチル (E) - (2 - (4 - (2 - (2 - イソプロピルフェニル) - 1 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) カルバメートの合成

30

【化130】



【0421】

ステップ - 1 において 2 - ヨード - 1 - イオスプロピルベンゼンを代わりに用い、ステップ - 2 を続け、ステップ 4 に直接繋げることにより、実施例 7 に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、標題化合物 (0.5 g、98%) を得た。

40

化合物 34 : ¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 13.07 (s, 1H)、8.10 (s, 1H)、7.64 (s, 1H)、7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.24 (d, J = 6.8 Hz, 1H)、7.19 ~ 7.14 (m, 4H)、6.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.6 ~ 6.46 (m, 4H)、3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、3.30 (m, 2H)、3.17 (t, J = 6.80 Hz, 1H)、2.98 (s, 3H)、2.84 (s, 3H)、2.75 (t, J = 5.6 Hz, 1H)、2.67 (t, J = 6.0 Hz, 1H)、2.36 ~ 2.30 (m, 2H)、1.13 (d, J = 6.8 Hz, 3H)、0.86 (t, J = 7.60 Hz, 3H)、0.6

50

1 (d, J = 6.80 Hz, 3H)、LC-MS: 537.3 [M+H]⁺。

【0422】

実施例35: (E)-4-(2-(4-(E)-2-(2-エチルフェニル)-1-(1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物35)の合成

【0423】

ステップ-1においてtert-ブチル(E)-(4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)カルバメート(実施例14、ステップ-3にて調製した通り)を化合物243の代わりに、2-ヨード-1-メチルベンゼンを化合物244の代わりに用い、ステップ-2を続けることにより、実施例5に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物35(0.079g、10%)を得た。

化合物35: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 13.06(s, 1H)、8.08(s, 1H)、7.64(s, 1H)、7.53(d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.2~7.13(m, 5H)、6.73(d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.6~6.47(m, 4H)、3.84(t, J = 5.6 Hz, 2H)、3.3~3.29(m, 2H)、2.98(s, 3H)、2.84(s, 3H)、2.75(t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.67~2.63(m, 1H)、2.41~2.26(m, 3H)、1.02(t, J = 7.6 Hz, 3H)、0.86(t, J = 7.6 Hz, 3H) LCMS: 523.3 [M+H]⁺。

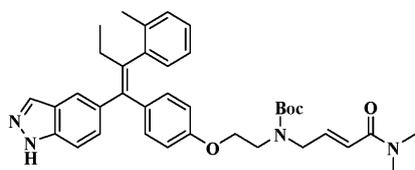
【0424】

実施例36: (E)-4-(2-(4-(E)-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-(o-トリル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物36)の合成

【0425】

ステップ-1: tert-ブチル(2-(4-(E)-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-(o-トリル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)(E)-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)カルバメートの合成

【化131】



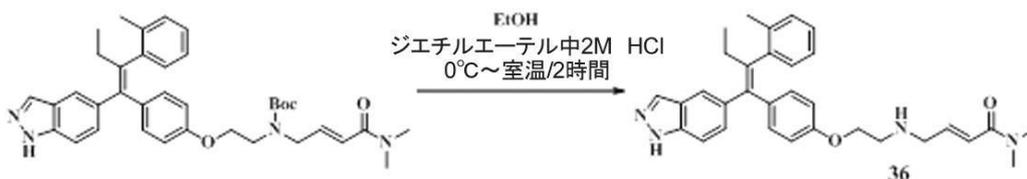
【0426】

ステップ-4において(Z)-tert-ブチル(2-(4-(1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-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)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)カルバメート(実施例6、ステップ-1にて調製した通り)を化合物226の代わりに、2-ヨード-1-メチルベンゼンを化合物227の代わりに用いることにより、実施例3に概説した通りの方法に従い化合物を合成した。得られた中間体をスキーム2、ステップ-5に記載した反応条件に供して粗生成物を得、これを溶出液としてジクロロメタン中2% MeOHを用いるシリカゲルクロマトグラフィーに通して精製して、実施例36ステップ-1の標題化合物(0.12g、27%)を得た。

【0427】

ステップ-2: (E)-4-(2-(4-(E)-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-(o-トリル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物36)の合成

【化132】



【0428】

スキーム2、ステップ-6cに従い反応を行って粗生成物を得、これを分取TLCにより精製して、実施例36ステップ-2の標題化合物(0.015g、15%)を得た。

化合物36: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 13.08 (s, 1H)、8.08 (s, 1H)、7.65 (s, 1H)、7.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)、7.4 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H)、7.16 ~ 7.13 (m, 2H)、7.1 ~ 7.03 (m, 2H)、6.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)、6.6 ~ 6.47 (m, 4H)、3.84 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、3.29 ~ 3.1 (m, 2H)、2.98 (s, 3H)、2.84 (s, 3H)、2.76 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、2.33 ~ 2.31 (m, 2H)、2.1 (s, 3H)、0.86 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。LCMS: 509.3 [M+H] $^+$ 。

【0429】

実施例37: 実施例37は無し。

【0430】

実施例38: (E)-4-((2-((5-(Z)-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルプタ-1-エン-1-イル)ピリミジン-2-イル)オキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルプタ-2-エンアミド(化合物38)の合成

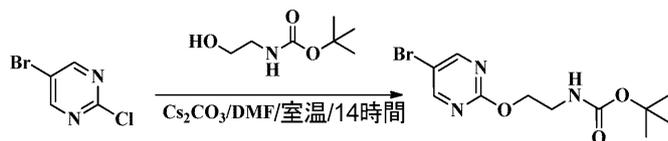
【0431】

ステップ-2において(E)-4-((2-((5-(Z)-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルプタ-1-エン-1-イル)ピリミジン-2-イル)オキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルプタ-2-エンアミド(以下実施例38ステップ1~4に示した調製)を化合物253の代わりに、(E)-4-プロモ-N,N-ジメチルプタ-2-エンアミド(実施例1、ステップ-7にて調製した通り)を化合物232の代わりに用いることにより、実施例12に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物38(0.11g、13%)を得た。

【0432】

ステップ-1: tert-ブチル(2-((5-プロモピリミジン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメートの合成

【化133】



【0433】

tert-ブチル(2-ヒドロキシエチル)カルバメート(3.25g、20.2 mmol)のDMF(90 mL)中攪拌溶液に、炭酸セシウム(7.57g、23.3 mmol)を加えた。反応混合物を室温で約15分間攪拌し、5-プロモ-2-クロロピリミジン(3.0g、15.5 mmol)を反応混合物に加え、14時間攪拌した。完結した時点で、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水続いてラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮乾固した。粗生成物をn-ヘキサン中15~20% EtOAcで溶出するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーに通して精製して、標題化合物(4.5g、55%)を得た。

【0434】

ステップ-2: tert-ブチル(2-((5-ヨードピリミジン-2-イル)オキシ)

10

20

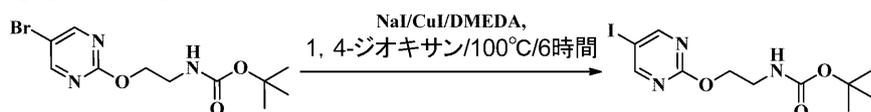
30

40

50

エチル)カルバメートの合成

【化134】



【0435】

tert-ブチル(2-(5-プロモピリミジン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート(4.0g、12.6mmol)の1,4-ジオキサン(80mL)中攪拌溶液に、NaI(3.78g、25.2mmol)、CuI(2.4g、12.6mmol)及びN,N'-ジメチルエチレンジアミン(2.2g、25.2mmol)を加えた。反応混合物を100に6時間加熱した。完結した時点で、反応混合物を室温に冷却し、セライトパッドに通して濾過し、セライトパッドを酢酸エチル(200mL)で洗浄した。得られた濾液を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮乾固した。粗生成物をn-ヘキサン中15%EtOAcで溶出するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーを通して精製して、実施例38ステップ-1の標題化合物(3.2g、69%)を得た。

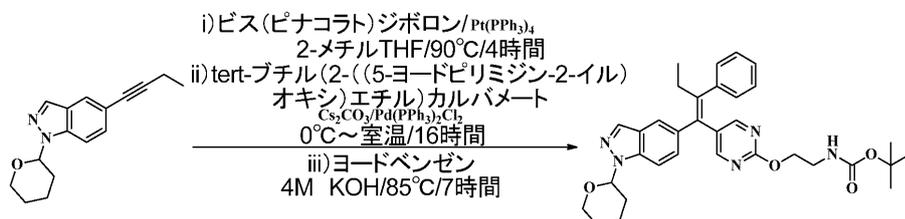
10

【0436】

ステップ-3: tert-ブチル(Z)-(2-(5-(2-フェニル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)プタ-1-エン-1-イル)ピリミジン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメートの合成

20

【化135】



【0437】

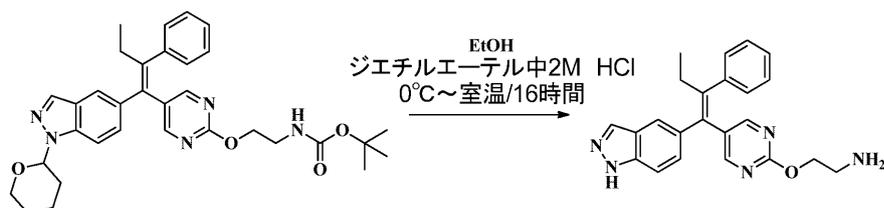
5-(プタ-1-イン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(実施例1、ステップ-3)を用い、ヨードベンゼンを化合物244の代わりに用いて、実施例5、ステップ-1に記載した通りに反応を行って粗生成物を得、これをn-ヘキサン中25~30%EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、実施例38ステップ-3の標題化合物(2.9g、粗製物)を得た。

30

【0438】

ステップ-4: (Z)-2-(5-(1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルプタ-1-エン-1-イル)ピリミジン-2-イル)オキシ)エタン-1-アミンの合成

【化136】



40

【0439】

スキーム2、ステップ-2bに従い反応を行って、実施例38ステップ-4の標題化合物(1.6g、85%)を得た。

化合物38: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): 13.12(s, 1H)、8.09(s, 1H)、7.99(s, 2H)、7.69(s, 1H)、7.56(s, 1H)

50

d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.3 ~ 7.17 (m, 6H)、6.62 ~ 6.47 (m, 2H)、4.18 (t, J = 6 Hz, 2H)、3.30 ~ 3.28 (m, 2H)、2.98 (s, 3H)、2.83 (s, 3H)、2.68 (t, J = 6 Hz, 2H)、2.46 ~ 2.42 (m, 2H)、0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS: 497.3 [M+H]⁺。

【0440】

実施例39: (E)-1-(アゼチジン-1-イル)-4-(2-(4-(E)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェノキシ)エチル)アミノ)ブタ-2-エン-1-オン(化合物39)の合成

【0441】

ステップ-2において(E)-2-(4-(2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェノキシ)エタン-1-アミン(実施例13、ステップ-7にて調製した通り)を化合物253の代わりに、(E)-1-(アゼチジン-1-イル)-4-プロモブタ-2-エン-1-オン(実施例10、ステップ-1にて調製した通り)を化合物232の代わりに用いることにより、実施例12に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物39(0.030g、4%)を得た。

化合物39: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 13.06(s, 1H)、8.07(s, 1H)、7.58(s, 1H)、7.51(d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.27 ~ 7.23(m, 2H)、7.17 ~ 7.08(m, 5H)、6.79 ~ 6.76(m, 2H)、6.59(t, J = 5.2 Hz, 1H)、6.57 ~ 6.53(m, 2H)、6.04 ~ 5.75(m, 1H)、4.11(t, J = 7.6 Hz, 2H)、3.87 ~ 3.80(m, 4H)、3.41(t, J = 8.8 Hz, 1H)、3.29 ~ 3.27(m, 2H)、2.74(t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.17(t, J = 7.6 Hz, 2H)、1.82 ~ 1.76(m, 4H)、1.59 ~ 1.55(m, 1H)、1.36 ~ 1.32(m, 1H)。LCMS: 533.3 [M+H]⁺。

【0442】

実施例40: (E)-1-(アゼチジン-1-イル)-4-(2-(4-(E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェノキシ)エチル)アミノ)ブタ-2-エン-1-オン(化合物40)の合成

【0443】

ステップ-4において(Z)-5-(1,2-ビス(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ブタ-1-エン-1-イル)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(実施例3、ステップ-1にて調製した通り)を化合物226の代わりに、ヨードベンゼンを化合物227の代わりに用い、(ii)ステップ-6において(E)-1-(アゼチジン-1-イル)-4-プロモブタ-2-エン-1-オン(実施例10、ステップ-1にて調製した通り)を化合物251の代わりに用いることにより、実施例3に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、標題化合物(0.007g、3%)を得た。

化合物40: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 12.57(s, 1H)、7.49(s, 1H)、7.46(d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.27 ~ 7.1(m, 6H)、6.8(d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.6(t, J = 5.2 Hz, 1H)、6.55(d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.02(d, J = 15.6 Hz, 1H)、4.12(t, J = 7.4 Hz, 2H)、3.87 ~ 3.83(m, 4H)、3.4 ~ 3.37(m, 1H)、3.29 ~ 3.27(m, 2H)、2.74(t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.2 ~ 2.1(m, 2H)、1.83 ~ 1.75(m, 4H)、1.6 ~ 1.56(m, 1H)、1.34 ~ 1.24(m, 1H)。LCMS: 551.3 [M+H]⁺。

【0444】

実施例41: (E)-4-(2-(4-(E)-2-シクロブチル-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N-(

10

20

30

40

50

2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルプタ - 2 - エンアミド (化合物 4 1) の合成

【0445】

ステップ - 2 において (E) - 2 - (4 - (2 - シクロブチル - 1 - (1H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル)フェノキシ)エタン - 1 - アミン (実施例 13、ステップ - 7 にて調製した通り) を化合物 253 の代わりに、(E) - 4 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルプタ - 2 - エンアミド (実施例 18、ステップ - 1 にて調製した通り) を化合物 232 の代わりに用いることにより、実施例 12 に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物 41 (0.012 g、9%) を得た。

化合物 41: ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6): 13.06 (s, 1H)、8.08 (s, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.27 ~ 7.24 (m, 2H)、7.17 ~ 7.09 (m, 4H)、7.78 (d, J = 7.6 Hz, 2H)、6.58 ~ 6.52 (m, 4H)、4.77 ~ 4.64 (m, 1H)、3.85 (t, J = 5.2 Hz, 2H)、3.51 ~ 3.41 (m, 2H)、3.39 ~ 3.34 (m, 5H)、3.03 (s, 1H)、2.86 (s, 2H)、2.80 ~ 2.79 (m, 2H)、1.82 ~ 1.76 (m, 4H)、1.57 ~ 1.55 (m, 1H)、1.35 ~ 1.32 (m, 1H)、LCMS: 551.3 [M+H]⁺。

10

【0446】

実施例 42: (E) - 1 - (アゼチジン - 1 - イル) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 2 - シクロブチル - 1 - (1H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (o - トリル)ビニル)フェノキシ)エチル)アミノ)プタ - 2 - エン - 1 - オン (化合物 42) の合成

20

【0447】

(i) ステップ - 4 において (Z) - tert - ブチル (2 - (4 - (2 - シクロブチル - 1 - (1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 5 - イル) - 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)ビニル)フェノキシ)エチル)カルバメート (実施例 13、ステップ - 5 にて調製した通り) を化合物 226 の代わりに、1 - ヨード - 2 - メチルベンゼンを化合物 227 の代わりに用い、(ii) ステップ - 6 において (E) - 1 - (アゼチジン - 1 - イル) - 4 - ブロモプタ - 2 - エン - 1 - オン (実施例 10、ステップ - 1 にて調製した通り) を化合物 251 の代わりに用いることにより、実施例 3 に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物 42 (0.05 g、4.5%) を得た。

30

化合物 42: ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6): 13.07 (s, 1H)、8.09 (s, 1H)、7.60 (s, 1H)、7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.16 ~ 7.08 (m, 5H)、6.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.61 ~ 6.57 (m, 1H)、6.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.03 (d, J = 15.6 Hz, 1H)、4.11 (t, J = 7.6 Hz, 2H)、3.87 ~ 3.82 (m, 4H)、3.43 ~ 3.39 (m, 1H)、3.31 (s, 2H)、2.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.19 ~ 2.15 (m, 2H)、2.12 (s, 3H)、1.89 ~ 1.73 (m, 3H)、1.61 ~ 1.53 (m, 2H)、1.36 ~ 1.32 (m, 1H)。LCMS: 547.3 [M+H]⁺。

【0448】

40

実施例 43: (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (3 - フルオロ - 1H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (2 - フルオロフェニル)プタ - 1 - エン - 1 - イル)フェノキシ)エチル)アミノ) - N, N - ジメチルプタ - 2 - エンアミド (化合物 43) の合成

【0449】

ステップ - 4 において 1 - ヨード - 2 - フルオロベンゼンを化合物 227 の代わりに用いることにより、実施例 3 に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物 43 (0.025 g、10%) を得た。

化合物 43: ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6): 12.59 (s, 1H)、7.52 (s, 1H)、7.48 (dd, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 2.0 Hz, 1H)、7.24 ~ 7.18 (m, 3H)、7.08 ~ 7.03 (m, 2H)、6.80 (

50

d, J = 8.4 Hz, 2H)、6.63 ~ 6.57 (m, 3H)、6.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、3.33 ~ 3.31 (m, 2H)、2.98 (s, 3H)、2.84 (s, 3H)、2.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.37 ~ 2.32 (m, 2H)、0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS: 531.3 [M+H]⁺。

【0450】

実施例44: (E)-4-(2-(4-(E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-フルオロフェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物44)の合成
【0451】

ステップ-4において1-ヨード-3-フルオロベンゼンを化合物227の代わりに用いることにより、実施例3に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物44(0.010g、4%)を得た。

化合物44: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 12.60(s, 1H)、7.52(s, 1H)、7.47(d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.25 ~ 7.19(m, 2H)、6.99 ~ 6.94(m, 3H)、6.78(d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.64(d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.59(t, J = 5.2 Hz, 1H)、6.50(d, J = 15.2 Hz, 1H)、3.88(d, J = 5.6 Hz, 2H)、3.33 ~ 3.31(m, 2H)、2.99(s, 3H)、2.84(s, 3H)、2.78(t, J = 5.2 Hz, 2H)、2.42 ~ 2.38(m, 2H)、0.88(t, J = 7.6 Hz, 3H)。LCMS: 531.3 [M+H]⁺。

【0452】

実施例45: (E)-4-(2-(4-(E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-フルオロフェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物45)の合成
【0453】

ステップ-4において1-ヨード-4-フルオロベンゼンを化合物227の代わりに用いることにより、実施例3に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物45(0.008g、3.8%)を得た。

化合物45: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 12.60(s, 1H)、7.51(s, 1H)、7.47(dd, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 1.6 Hz, 1H)、7.21 ~ 7.19(m, 3H)、7.18 ~ 7.02(m, 2H)、6.75(d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.64 ~ 6.58(m, 3H)、6.51(d, J = 15.2 Hz, 1H)、3.88(t, J = 5.6 Hz, 2H)、3.31(d, J = 4.4 Hz, 2H)、2.99(s, 3H)、2.84(s, 3H)、2.78(t, J = 5.2 Hz, 2H)、2.39 ~ 2.37(m, 2H)、0.87(t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS: 531.3 [M+H]⁺。

【0454】

実施例46: (E)-4-(2-(4-(E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ピニル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物46)の合成
【0455】

ステップ-3において(Z)-5-(2-シクロブチル-1,2-ビス(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピニル)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(実施例14、ステップ-2にて調製した通り)を化合物255の代わりに、(E)-tert-ブチル(4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)-カルバメート(実施例14、ステップ-3にて調製した通り)を化合物256の代わりに用い、(ii)ステップ-4において2-クロロ-4-フルオロ

10

20

30

40

50

- 1 - ヨードベンゼンを化合物 227 の代わりに用い、(i i i) ステップ - 5 を続けることにより、実施例 3 に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物 46 (0 . 02 g、10%) を得た。

化合物 46 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 12.6 (s, 1 H)、7.49 (d, $J = 5.2$ Hz, 2 H)、7.37 ~ 7.31 (m, 2 H)、7.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H)、7.18 ~ 7.15 (m, 1 H)、6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H)、6.63 ~ 6.57 (m, 3 H)、6.5 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H)、3.87 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H)、3.51 (s, 1 H)、3.39 ~ 3.33 (m, 2 H)、2.98 (s, 3 H)、2.84 (s, 3 H)、2.79 (t, $J = 5.4$ Hz, 2 H)、1.87 ~ 1.78 (m, 3 H)、1.68 ~ 1.58 (m, 2 H)、1.38 ~ 1.36 (m, 1 H)。LCMS : 591.2 [M + H]⁺。

【 0456 】

実施例 47 : 実施例 47 は無し。

【 0457 】

実施例 48 : 実施例 48 は無し。

【 0458 】

実施例 49 : (E) - 4 - ((2 - (2 - フルオロ - 4 - ((Z) - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド (化合物 49) の合成

【 0459 】

ステップ - 2 において (Z) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エタン - 1 - アミン (以下実施例 49 ステップ 1 ~ 3 に示した調製) を化合物 253 の代わりに、(E) - 4 - ブロモ - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミドと (E) - 4 - クロロ - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミドとの混合物 (以下実施例 49 ステップ 4 に示した調製) を化合物 232 の代わりに用いることにより、実施例 12 に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物 49 (0.03 g、7%) を得た。

【 0460 】

ステップ - 1 : 2 - フルオロ - 4 - ヨードフェノールの合成

【 化 137 】



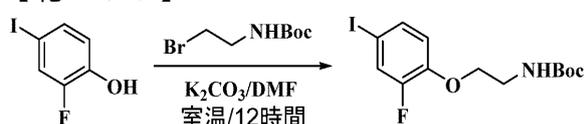
【 0461 】

2 - フルオロフェノール (5 g、44 mmol) 及びヨウ化カリウム (8.14 g、49 mmol) のメタノール (150 mL) 中混合物に、tert - ブチルヒドロペルオキシド (6.43 mL、66.9 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応完結後、反応混合物をチオ硫酸ナトリウムでクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を水続いてブラインで洗浄し、減圧下で濃縮して、粗製の化合物を得た。粗製物を n - ヘキサン中 15% EtOAc を用いる 230 ~ 400 メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (5.7 g) を得た。

【 0462 】

ステップ - 2 : tert - ブチル (2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェノキシ) エチル) カルバメートの合成

【 化 138 】



【 0463 】

10

20

30

40

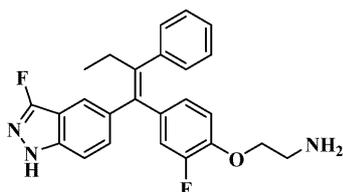
50

2 - フルオロ - 4 - ヨードフェノール (4 . 6 g , 2 1 m m o l) の DMF (4 0 m L) 中溶液に、炭酸カリウム (1 6 g , 1 1 6 m m o l) 及び tert - ブチル (2 - ブロモエチル) カルバメート (8 . 6 2 g , 3 8 . 6 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチル (2 5 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗製物を n - ヘキサン中 3 0 % 酢酸エチルを用いる 2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert - ブチル (2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェノキシ) エチル) カルバメート (4 . 5 3 g , 6 1 %) を得た。

【 0 4 6 4 】

ステップ - 3 : (Z) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エタン - 1 - アミンの合成

【 化 1 3 9 】



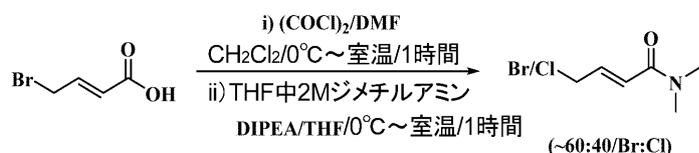
【 0 4 6 5 】

ステップ - 3 において tert - ブチル (2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェノキシ) エチル) カルバメートを化合物 2 5 6 の代わりに用い、ステップ - 4 においてヨードベンゼンを化合物 2 2 7 の代わりに用いることにより、実施例 3 に概説した通りの方法に従い化合物を合成した。粗製物を更には精製せずに次のステップに使用した (2 . 1 g) 。

【 0 4 6 6 】

ステップ - 4 : (E) - 4 - ブロモ - N , N - ジメチルブタ - 2 - エンアミドと (E) - 4 - クロロ - N , N - ジメチルブタ - 2 - エンアミドとの混合物の合成 :

【 化 1 4 0 】



【 0 4 6 7 】

(E) - 4 - ブロモブタ - 2 - エン酸 (実施例 1 、 ステップ - 7 . 1) 及びジメチルアミンを用い、スキーム 4 、 ステップ - 2 に従い反応を行って粗製物を得、これをシリカカラムクロマトグラフィーにより精製して、(E) - 4 - ブロモ - N , N - ジメチルブタ - 2 - エンアミドと (E) - 4 - クロロ - N , N - ジメチルブタ - 2 - エンアミドとの混合物 (約 6 0 : 4 0 / B r : C l 、 1 8 g 、 5 1 %) を茶褐色液体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 6 . 9 5 ~ 6 . 8 6 (m , 1 H) 、 6 . 5 7 ~ 6 . 4 6 (m , 1 H) 、 4 . 1 9 ~ 4 . 1 8 (m , 1 H) 、 4 . 0 5 ~ 4 . 0 3 (m , 1 H) 、 3 . 0 9 ~ 3 . 0 5 (m , 3 H) 、 3 . 0 ~ 2 . 9 8 (m , 3 H) 。 LCMS : 1 9 4 . 0 及び 1 4 8 . 1 [M + H] ⁺

化合物 4 9 : $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1 2 . 5 9 (s , 1 H) 、 7 . 5 4 (s , 1 H) 、 7 . 4 8 (d , J = 7 . 2 H z , 1 H) 、 7 . 2 5 ~ 7 . 2 2 (m , 3 H) 、 7 . 1 7 ~ 7 . 1 5 (m , 3 H) 、 6 . 8 4 (t , J = 8 . 6 H z , 1 H) 、 6 . 6 4 ~ 6 . 4 7 (m , 4 H) 、 3 . 9 4 (t , J = 5 . 4 H z , 2 H) 、 3 . 3 1 ~ 3 . 2 0 (m , 2 H) 、 2 . 9 8 (s , 3 H) 、 2 . 8 4 (s , 3 H) 、 2 . 7 9 (t , J = 5 . 8 H z , 2 H) 、 2 . 4 1 (q , J = 6 . 8 H z , 2 H) 、 0 . 8 6 (t , J = 7 . 6 H z , 3 H) 。 LCMS : 5 3 1 . 3 [M + H] ⁺

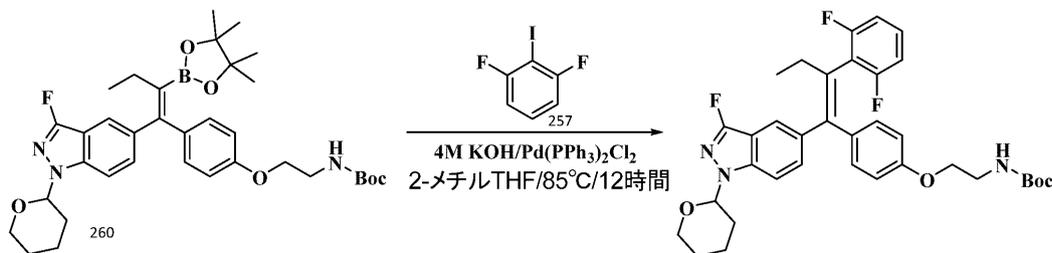
【0468】

実施例50：(E)-4-((2-(4-(E)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物50)の合成

【0469】

ステップ-1：tert-ブチル(E)-(2-(4-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)カルバメートの合成

【化141】



【0470】

tert-ブチル(Z)-(2-(4-(1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-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)ブタ-1-エン-1-イル)-フェノキシ)エチル)カルバメート(2.79g、4.39mmol、実施例3、ステップ-3にて調製した通り)を化合物208として用い、スキーム1、ステップ-5に従い反応を行った。粗生成物をn-ヘキサン中5~15%EtOAcを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、実施例50ステップ-1の標題化合物(2.1g、77.2%)を得た。

【0471】

ステップ-2：(E)-2-(4-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エタン-1-アミンの合成

【化142】



【0472】

tert-ブチル(E)-(2-(4-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)カルバメート(2.1g、3.38mmol、実施例50、ステップ1にて調製した通り)を用い、スキーム2、ステップ-2bに従い反応を行った。粗製物を更には精製せずに次のステップに使用した(1.2g、粗製物)。

【0473】

ステップ-3：(E)-4-((2-(4-(E)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミドの合成

10

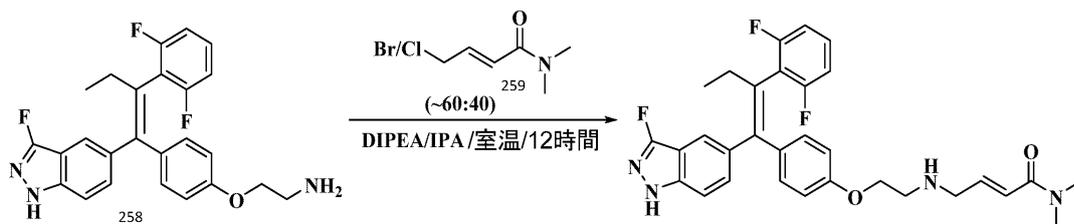
20

30

40

50

【化143】



【0474】

(E)-2-(4-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エタン-1-アミン(1.2g、2.7mmol)及び(E)-4-ブromo-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミドを化合物213として、(E)-4-クロロ-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド混合物(実施例49、ステップ-4にて調製した通り)を化合物214として用い、スキーム2、ステップ-3bに従い反応を行って粗生成物を得、これを更には精製せずに次のステップに使用した(1.15g、粗製物)。

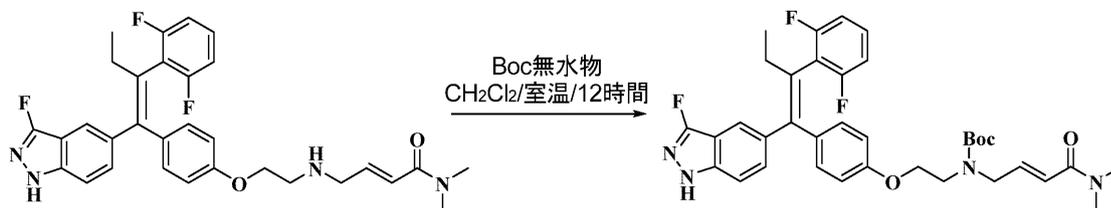
10

【0475】

ステップ-4: tert-ブチル(2-(4-(E)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)((E)-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)カルバメートの合成

20

【化144】



【0476】

(E)-4-((2-(4-(E)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(1.15g、2.13mmol)を化合物215として用い、スキーム2、ステップ-5に従い反応を行った。粗製物をジクロロメタン中(2.5%)MeOHを用いる230~400メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、実施例50ステップ-4の標題化合物(0.3g、22.2%)を得た。

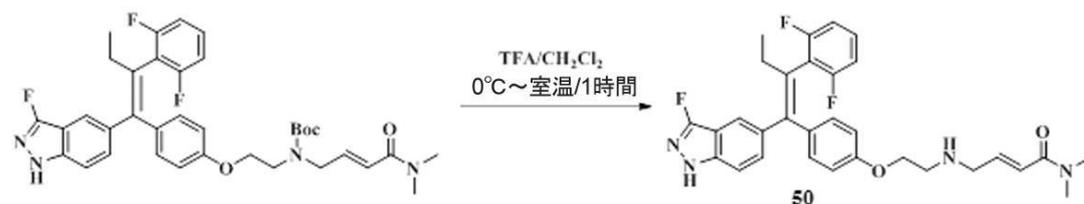
30

【0477】

ステップ-5:(E)-4-((2-(4-(E)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミドの合成

40

【化145】



【0478】

tert-ブチル(2-(4-(E)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキ

50

シ)エチル)(E)-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)カルバメート(0.3g、0.462mmol)を化合物211cとして用い、スキーム2、ステップ-6bに従い反応を行った。粗製の化合物を分取HPLCにより精製して、化合物50(0.065g、25.6%)を得た。

化合物50: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): 12.60 (s, 1H)、7.52 (s, 1H)、7.49 (dd, $J_1 = 8.8\text{ Hz}$, $J_2 = 1.2\text{ Hz}$, 1H)、7.23~7.12 (m, 1H)、7.11~7.02 (m, 3H)、6.83 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H)、6.65 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H)、6.62~6.48 (m, 2H)、3.88 (t, $J = 5.6\text{ Hz}$, 2H)、3.32~3.31 (m, 2H)、2.99 (s, 3H)、2.84 (s, 3H)、2.79 (t, $J = 5.4\text{ Hz}$, 2H)、2.35 (q, $J = 7.0\text{ Hz}$, 2H)、0.91 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 3H)。LCMS: 549.3 [M+H] $^+$

【0479】

実施例51: (E)-4-(2-(4-(E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(ピリジン-3-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物51)の合成

【0480】

ステップ-1において3-ヨードピリジンを化合物257の代わりに用いることにより、実施例50に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物51(0.02g、10%)を得た。

化合物51: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): 12.59 (s, 1H)、8.31~8.30 (m, 1H)、8.26 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H)、7.62 (dd, $J_1 = 6.0\text{ Hz}$, $J_2 = 2.0\text{ Hz}$, 1H)、7.54 (s, 1H)、7.48 (dd, $J_1 = 8.0\text{ Hz}$, $J_2 = 2.0\text{ Hz}$, 1H)、7.28~7.24 (m, 1H)、7.22 (dd, $J_1 = 8.8\text{ Hz}$, $J_2 = 1.2\text{ Hz}$, 1H)、6.79~6.77 (m, 2H)、6.65~6.60 (m, 3H)、6.58~6.48 (m, 1H)、3.89 (t, $J = 5.4\text{ Hz}$, 2H)、3.32~3.31 (m, 2H)、2.99 (s, 3H)、2.84 (s, 3H)、2.79 (t, $J = 5.4\text{ Hz}$, 2H)、2.42 (q, $J = 7.4\text{ Hz}$, 2H)、0.88 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 3H)。LCMS: 514.3 [M+H] $^+$

【0481】

実施例52: (E)-4-(2-(4-(E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(ピリジン-4-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物52)の合成

【0482】

ステップ-1において4-ヨードピリジンを化合物257の代わりに用いることにより、実施例50に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、標題化合物52(0.05g、19.9%)を得た。

化合物52: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMS- d_6): 12.60 (s, 1H)、8.39~8.37 (m, 2H)、7.53 (s, 1H)、7.50~7.47 (m, 1H)、7.21 (dd, $J_1 = 8.6\text{ Hz}$, $J_2 = 1.4\text{ Hz}$, 1H)、7.14~7.13 (m, 2H)、6.80~6.78 (m, 2H)、6.66~6.60 (m, 2H)、6.59~6.48 (m, 2H)、3.89 (t, $J = 5.4\text{ Hz}$, 2H)、3.33~3.31 (m, 2H)、2.99 (s, 3H)、2.84 (s, 3H)、2.79 (t, $J = 5.8\text{ Hz}$, 2H)、2.42 (q, $J = 7.4\text{ Hz}$, 2H)、0.87 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H)。LCMS: 514.3 [M+H] $^+$

【0483】

実施例53: (E)-4-(2-(4-(E)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルブタ-2-エンアミド(化合物53

10

20

30

40

50

)の合成

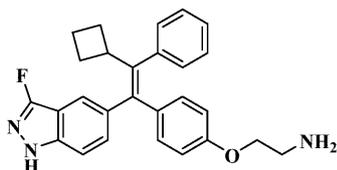
【0484】

ステップ - 3において(E) - 2 - (4 - (2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル)フェノキシ)エタン - 1 - アミン(以下実施例53ステップ - 1に示した調製)を化合物258の代わりに、(E) - 4 - プロモ - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルプタ - 2 - エンアミド(実施例18、ステップ - 1にて調製した通り)を化合物259の代わりに用いることにより、実施例50に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物53(0.011g、5%)を得た。

【0485】

ステップ - 1 : (E) - 2 - (4 - (2 - シクロブチル - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルビニル)フェノキシ)エタン - 1 - アミンの合成

【化146】



【0486】

ステップ - 4においてtert - ブチル(Z) - (2 - (4 - (2 - シクロブチル - 1 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 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)ビニル)フェノキシ) - エチル)カルバメート(実施例13、ステップ - 5にて調製した通り)を化合物226の代わりに、ヨードベンゼンを化合物227の代わりに用い、ステップ - 5を続けることにより、実施例3に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、標題化合物(0.85、粗製物)を得た。

化合物53 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : 12.56 (s, 1H)、7.48 (s, 2H)、7.46 ~ 7.23 (m, 4H)、7.21 (dd, $J_1 = 8.8\text{ Hz}$, $J_2 = 1.6\text{ Hz}$, 2H)、6.80 ~ 6.78 (m, 2H)、6.60 ~ 6.47 (m, 4H)、4.77 ~ 4.64 (m, 1H)、3.85 (t, $J = 5.2\text{ Hz}$, 2H)、3.51 ~ 3.41 (m, 2H)、3.39 ~ 3.34 (m, 4H)、3.03 (s, 1H)、2.86 (s, 2H)、2.80 ~ 2.79 (m, 2H)、1.82 ~ 1.76 (m, 4H)、1.57 ~ 1.55 (m, 1H)、1.35 ~ 1.32 (m, 1H)。LCMS : 569.3 [M + H] $^+$

【0487】

実施例54 : (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルプロパ - 1 - エン - 1 - イル)フェノキシ)エチル)アミノ) - N, N - ジメチルプタ - 2 - エンアミド(化合物54)の合成

【0488】

実施例1に概説した通りの方法に従って、標題化合物を合成した。如何なる理論にも拘束されることを望むものではないが、化合物54はヨウ化メチルが実施例1のステップ - 2にて使用したヨウ化エチルに包含されるための結果であると考えられる。

化合物54 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : 13.05 (s, 1H)、8.05 (s, 1H)、7.6 (s, 1H)、7.50 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H)、7.21 ~ 7.09 (m, 6H)、6.75 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H)、6.62 ~ 6.48 (m, 4H)、3.88 (t, $J = 5.2\text{ Hz}$, 2H)、3.31 (d, $J = 4.8\text{ Hz}$, 2H)、2.99 (s, 3H)、2.84 (s, 3H)、2.79 ~ 2.77 (m, 2H)、2.07 (s, 3H)。LCMS : 481.3 [M + H] $^+$

【0489】

実施例55 : 実施例55は無し。

10

20

30

40

50

【0490】

実施例56：(E)-4-(2-(4-(2-シクロプロピル-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルプタ-2-エンアミド(化合物56)の合成

【0491】

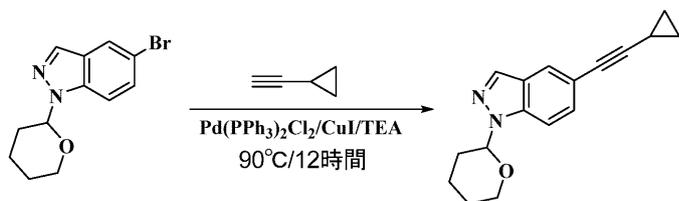
ステップ-1においてtert-ブチル(Z)-(2-(4-(2-シクロプロピル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル)フェノキシ)エチル)カルバメート(以下ステップ1~2に示した調製)を化合物260の代わりに、ヨードベンゼンを化合物257の代わりに用いることにより、実施例50に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物56(0.12g)を得た。

10

【0492】

ステップ-1：5-(シクロプロピルエチニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾールの合成

【化147】



20

【0493】

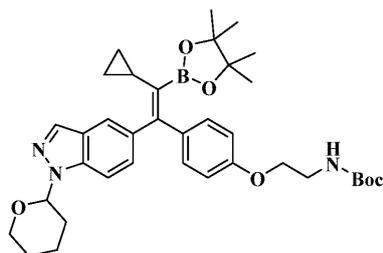
トリエチルアミン88mL中の5-ブromo-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(5.5g、19.57mmol)及びエチニルシクロプロパン(2.5g、39.14mmol)を代わりに用い、スキーム1、ステップ-2に従って反応を行い、90で12時間加熱した。TLCにより完結した時点で、反応混合物を水(10mL)でクエンチし、酢酸エチル(2x50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。粗生成物をn-ヘキサン中5%酢酸エチルを用いる230~400メッシュのシリカカラムクロマトグラフィー上で精製して、5-(シクロプロピルエチニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(4.5g、86%)を得た。

30

【0494】

ステップ-2：tert-ブチル(Z)-(2-(4-(2-シクロプロピル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-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)ビニル)フェノキシ)エチル)カルバメートの合成

【化148】



40

【0495】

ステップ-1において5-(シクロプロピルエチニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾールを化合物252の代わりに用い、ステップ2~3を続けることにより、実施例3に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、実施例56ステップ-2の標題化合物を含む粗製物を得、これを更には精製せずに次のステップ

50

に使用した(6 g、粗製物)。

化合物56: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 13.04 (s, 1H)、8.06 (s, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)、7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、7.21~7.04 (m, 5H)、6.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)、6.61~6.46 (m, 4H)、3.83 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、3.31~3.29 (m, 2H)、2.98 (s, 3H)、2.83 (s, 3H)、2.75 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H)、2.0~2.30 (m, 1H)、1.74~1.71 (m, 1H)、0.58~0.56 (m, 2H)、0.21~0.20 (m, 2H)。LCMS: 507.4 [M+H] $^+$

【0496】

10

実施例57: (E)-4-(2-(4-(E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物57)の合成

【0497】

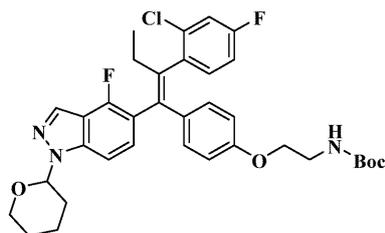
ステップ-2においてtert-ブチル(E)-(2-(4-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)カルバメート(以下ステップ-1に示した調製)を化合物261の代わりに用いることにより、実施例50に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物57(0.04 g、15.7%)を得た。

20

【0498】

ステップ-1: tert-ブチル(E)-(2-(4-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)カルバメートの合成

【化149】



30

【0499】

ステップ-1において5-(ブタ-1-エン-1-イル)-4-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(実施例4、ステップ-4)を化合物252の代わりに用い、ステップ-3に直接繋げ、ステップ-4において2-クロロ-4-フルオロ-1-ヨードベンゼンを化合物227の代わりに用いることにより、実施例3に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、このステップの標題化合物を得た。粗生成物をジクロロメタン中2% MeOHで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物(1.3 g、16%)を得た。

40

化合物57: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 13.42 (s, 1H)、8.18 (s, 1H)、7.42 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H)、7.36 (dd, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H)、7.31 (dd, $J_1 = 6.8$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz, 1H)、7.25~7.22 (m, 1H)、7.14 (dt, $J_1 = 6.8$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz, 1H)、6.84 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H)、6.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H)、6.61~6.57 (m, 1H)、6.49 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H)、3.87 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H)、3.33~3.31 (m, 2H)、2.97 (s, 3H)、2.84 (s, 3H)、2.78 (t, $J = 4.$

50

4 Hz, 2 H)、2.30 ~ 2.25 (m, 2 H)、0.82 (t, J = 6.2 Hz, 3 H)。LCMS: 565.3 [M + H]⁺

【0500】

実施例58: (E)-4-(2-(5-(Z)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物58)の合成

【0501】

ステップ-4において(i)(Z)-5-(1,2-ビス(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ブタ-1-エン-1-イル)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(実施例3、ステップ-1にて調製した通り)を化合物233の代わりに、(ii)tert-ブチル(E)-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-(5-ヨードピリジン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート(実施例25、ステップ-2にて調製した通り)を化合物234の代わりに、(iii)2-クロロ-4-フルオロ-1-ヨードベンゼンを化合物262の代わりに用いることにより、実施例14に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物58(0.115g、10%)を得た。

化合物58: ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 12.63(s, 1H)、7.69(d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.59(s, 1H)、7.51(dd, J₁ = 8.6 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 1H)、7.43 ~ 7.35(m, 2H)、7.29(d, J = 1.4 Hz, 1H)、7.27 ~ 7.15(m, 2H)、6.62 ~ 6.47(m, 3H)、4.14(t, J = 5.9 Hz, 2H)、2.93(s, 3H)、2.84(s, 3H)、2.78(t, J = 5.8 Hz, 2H)、2.37(q, J = 7.3 Hz, 2H)、0.89(t, J = 7.3 Hz, 3H)。LCMS: 566.3 [M + H]⁺。

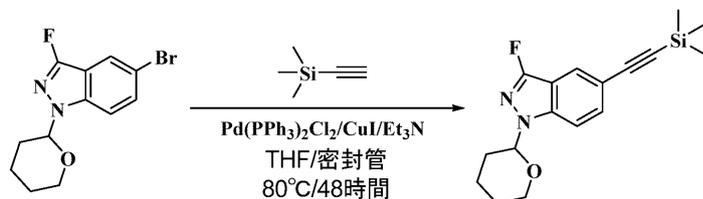
【0502】

実施例59: (E)-4-(2-(5-(Z)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,4,4-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物59)の合成

【0503】

ステップ-1: 3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(トリメチルシリル)エチニルの合成

【化150】



【0504】

密封管中の5-プロモ-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(4.5g、15mmol、実施例2、ステップ-2にて調製した通り)のTHF:Et₃N(5:1)35mL中攪拌溶液に、室温でヨウ化銅(0.288g、1.5mmol)を加えた。この混合物を3回の真空/N₂サイクルで脱気し、エチニルトリメチルシラン(2.22g、22mmol)を、続いてPd(PPh₃)₂Cl₂(0.5g、0.7mmol)を加えた。圧力管を密封し、80で48時間加熱した。TLCにより完結した時点で、反応混合物を水(250mL)で希釈し、EtOAc(2x100mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、無水硫

10

20

30

40

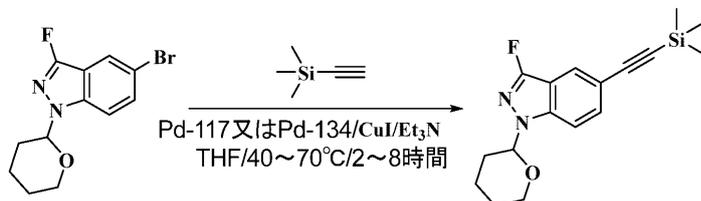
50

酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗生成物を *n*-ヘキサン中 5% EtOAc を用いるコンボフラッシュにより精製して、3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-((トリメチルシリル)エチニル)-1H-インダゾール(3.2 g、72%)を得た。

【0505】

ステップ-1A: 3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-((トリメチルシリル)エチニル)-1H-インダゾールの代替合成

【化151】



Pd-117 = PdCl₂ (DPEPhos)

Pd-134 = PdCl₂ (Xant-Phos)

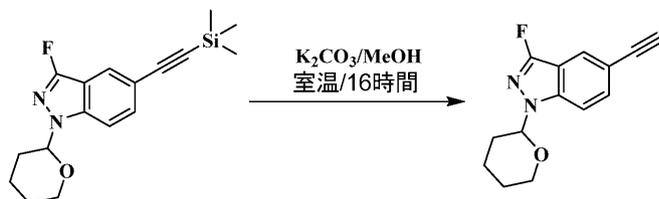
【0506】

ステップ-1Aは、3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-((トリメチルシリル)エチニル)-1H-インダゾールの可能性ある調製として、実施例59のステップ-1への代替案を示し、これはこの化合物を含む更なる合成ルート用の中間体として使用することができる。100 mLの丸底フラスコ中の5-プロモ-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(5 g、16.71 mmol)の2-メチルTHF(6 V)30 mL中撹拌溶液に、室温でトリエチルアミン(5.07 g、50 mmol)、ヨウ化銅(0.16 g、0.84 mmol)を加えた。この混合物を3回の真空/N₂サイクルで脱気し、エチニルトリメチルシリル(4.10 g、41.74 mmol)を、続いてPd-134(0.31 g、0.41 mmol)又はPd-117を加えた。反応混合物を40~75℃で3~8時間加熱した。TLCにより完結した時点で、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、2-メチルTHF(30 mL)で洗浄した。濾液をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮して、3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-((トリメチルシリル)エチニル)-1H-インダゾール粗製物(6.1 g)を得、収率100%と想定して次のステージに使用した。

【0507】

ステップ-2: 5-エチニル-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾールの合成

【化152】



【0508】

3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-((トリメチルシリル)エチニル)-1H-インダゾール(3.2 g、10 mmol)のメタノール32 mL中撹拌溶液に、炭酸カリウム(0.151 g、mmol)を加え、反応混合物を室温で16時間撹拌した。反応完結後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水続いてブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下で濃縮して、実施例59ステップ-2の標題化合物(2.8 g、粗製物)を得た。

【0509】

ステップ-3: 3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-((

10

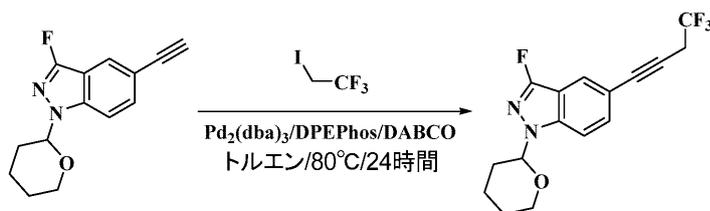
20

30

40

50

4,4,4-トリフルオロブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾールの合成
【化153】



【0510】

5-エチニル-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(2.6g、10.6mmol)のトルエン20mL中攪拌溶液に、室温で1,1,1-トリフルオロ-2-ヨードエタン(4.47g、21.3mmol)を加えた。この混合物を3回の真空/N₂サイクルで脱気し、Pd₂(dba)₃(0.487g、0.5mmol)を、続いてDPEphos(1.14g、2.1mmol)及びDABCO(2.39g、21.3mmol)を加えた。反応混合物を80で24時間加熱した。TLCにより完結した時点で、反応混合物を水(250mL)で希釈し、EtOAc(2×100mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗生成物をn-ヘキサン中5%EtOAcを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(4,4,4-トリフルオロブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール(1.6g、46%)を得た。

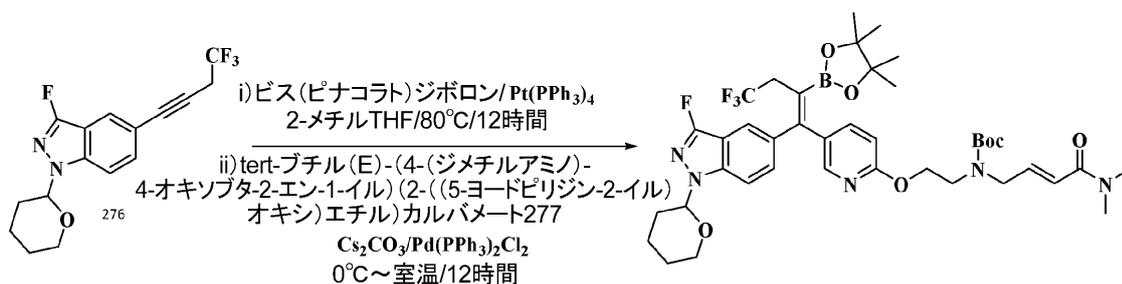
10

20

【0511】

ステップ-4: tert-ブチル((E)-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-(5-(4,4,4-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-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)ブタ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメートの合成

【化154】



30

【0512】

3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(4,4,4-トリフルオロブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール(1g、3.06mmol)の2-メチルTHF(20mL)中攪拌溶液に、窒素雰囲気下でビス(ピナコラト)ジボロン(0.934g、3.68mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)白金(0)(0.026g、0.02mmol)を加え、反応混合物を80で12時間攪拌した。溶液を室温に冷却し、tert-ブチル((E)-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-(5-ヨードピリジン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート(1.12g、2.37mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(0.092g、0.13mmol)、炭酸セシウム(1.7g、5.26mmol)及び2-メチルTHF(20mL)を加えた。この混合物を窒素で脱気し、水(0.3mL)を加えた。この混合物を室温で12時間攪拌した。反応完結後、反応混合物を水で希釈し、続いて酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫

40

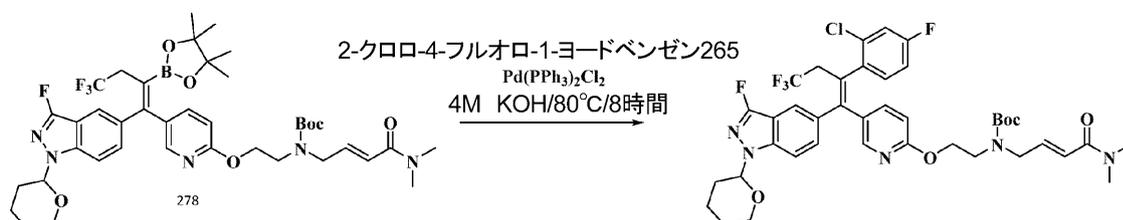
50

酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製の化合物を得た。粗製の化合物をジクロロメタン中3% MeOHを用いるコンビフラッシュにより精製して、実施例59ステップ-4の標題化合物(1.2g)を得た。

【0513】

ステップ-5: tert-ブチル(2-(5-(Z)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,4,4-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)プタ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)エチル)((E)-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソプタ-2-エン-1-イル)カルバメートの合成

【化155】



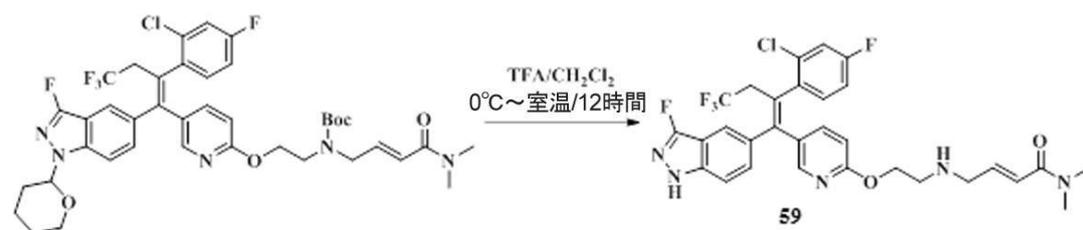
【0514】

2-mにおいてtert-ブチル((E)-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソプタ-2-エン-1-イル)(2-(5-(E)-4,4,4-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-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)プタ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート(1.2g、1.49mmol)を化合物208として、2-クロロ-4-フルオロ-1-ヨードベンゼン(0.383g、1.49mmol)を化合物209として用い、スキーム1、ステップ-5に従い反応を行った。反応混合物を80で8時間攪拌した。粗製物をジクロロメタン中3% MeOHを用いるコンビフラッシュにより精製して、実施例59ステップ-5の標題化合物(0.92g、76%)を得た。

【0515】

ステップ-6: (E)-4-(2-(5-(Z)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,4,4-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)プタ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルプタ-2-エンアミドの合成

【化156】



【0516】

tert-ブチル(2-(5-(Z)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,4,4-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)プタ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)エチル)((E)-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソプタ-2-エン-1-イル)カルバメート(0.92g、1.14mmol)を化合物211cとして用い、スキーム2、ステップ-6bに従い反応を行って粗製の化合物を得、これを分取HPLCにより精製して、化合物59(0.27g、38%)を遊離塩基として得た。

化合物59: ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): 12.71(s, 1H)、7.71(d, J = 2Hz, 2H)、7.65(m, 2H)、7.57~7.52(

10

20

30

40

50

m, 2 H)、7.37 (dd, $J_1 = 8.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H)、7.28 ~ 7.19 (m, 3 H)、6.62 ~ 6.46 (m, 3 H)、4.15 (t, $J = 4.1 \text{ Hz}$, 2 H)、3.54 ~ 3.40 (m, 2 H)、3.37 ~ 3.28 (m, 2 H)、2.98 (s, 3 H)、2.84 (s, 3 H)、2.76 (t, $J = 4.1 \text{ Hz}$, 2 H)。LCMS: 620.2 [M+H]⁺。

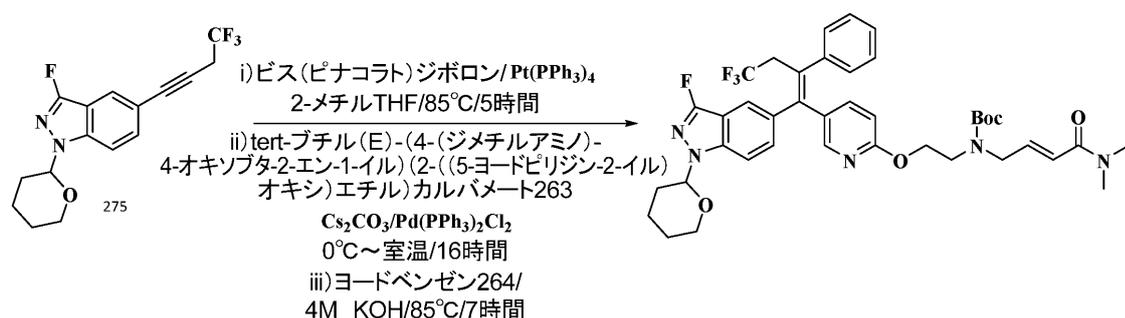
【0517】

実施例60: (E)-N,N-ジメチル-4-(2-(5-(4,4,4-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)エチル)アミノ)ブタ-2-エンアミド(化合物60)の合成

【0518】

ステップ-1: tert-ブチル((E)-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-(5-(4,4,4-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメートの合成

【化157】



【0519】

3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(4,4,4-トリフルオロブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール(0.66g、2.02 mmol、実施例59、ステップ-1からステップ-3に概説した通りに調製)の2-メチルTHF(10mL)中攪拌溶液に、窒素雰囲気下でビス(ピナコラト)ジボロン(0.566g、2.22 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)白金(0)(0.025g、0.02 mmol)を加え、反応混合物を85で5時間攪拌した。溶液を室温に冷却し、tert-ブチル((E)-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-(5-ヨードピリジン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート(0.72g、1.51 mmol、実施例25、ステップ-2にて調製した通り)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(0.071g、0.1 mmol)、炭酸セシウム(1.3g、4.04 mmol)及び2-メチルTHF(10mL)を加えた。この混合物を窒素で脱気し、水(0.12mL)を加えた。この混合物を室温で16時間攪拌した。反応完結後、上記反応混合物に4M KOH(2.78mL、11.13 mmol)及びヨードベンゼン(0.33g、1.61 mmol)を加えた。反応混合物を85で7時間攪拌した。反応完結後、反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗製物を溶出液として100%酢酸エチルを用いるコンビフラッシュにより精製して、tert-ブチル((E)-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-(5-(4,4,4-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート(0.35g、23%)を得た。

【0520】

10

20

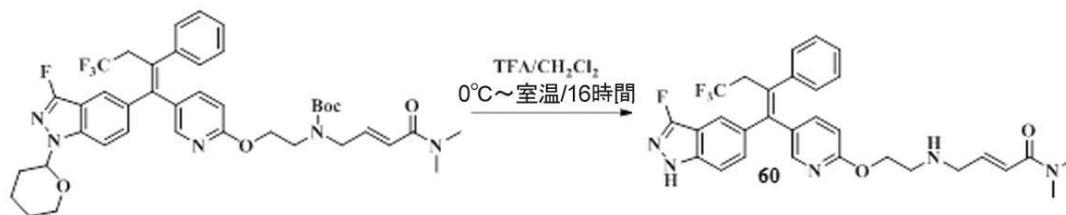
30

40

50

ステップ - 2 : (E) - N , N - ジメチル - 4 - ((2 - ((5 - ((Z) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) エチル) アミノ) ブタ - 2 - エンアミドの合成

【化 1 5 8】



10

【 0 5 2 1】

tert - ブチル ((E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキソブタ - 2 - エン - 1 - イル) (2 - ((5 - ((Z) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) エチル) カルバメート (0 . 3 5 g , 0 . 4 6 m m o l) のジクロロメタン (1 0 m L) 中攪拌溶液に、0 で T F A (1 m L) を加えた。反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応完結後、反応混合物を飽和 N a H C O ₃ で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下で濃縮して粗製の化合物を得、これを分取 H P L C により精製して、所望の化合物 (E) - N , N - ジメチル - 4 - ((2 - ((5 - ((Z) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) エチル) アミノ) ブタ - 2 - エンアミド (0 . 0 3 g , 1 1 %) を得た。

20

化合物 6 0 : ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1 2 . 7 1 (s , 1 H) , 7 . 6 3 (s , 2 H) , 7 . 5 4 (m , 1 H) , 7 . 2 6 ~ 7 . 1 8 (m , 7 H) , 6 . 6 2 ~ 6 . 4 6 (m , 3 H) , 4 . 1 3 (t , J = 5 . 8 H z , 2 H) , 3 . 5 1 ~ 3 . 4 3 (m , 2 H) , 3 . 3 4 ~ 3 . 2 8 (m , 2 H) , 2 . 9 8 (s , 3 H) , 2 . 8 3 (s , 3 H) , 2 . 7 5 (t , J = 5 . 8 H z , 2 H) 。 L C M S : 5 6 8 . 2 [M + H] ⁺。

30

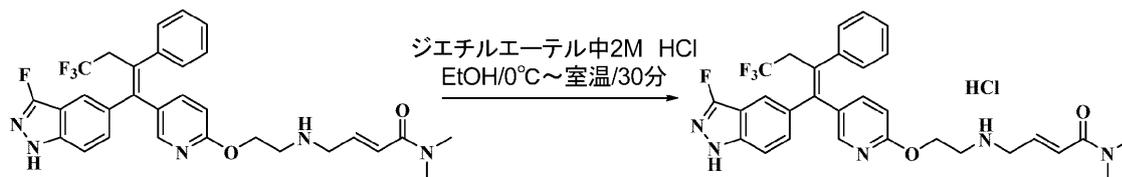
【 0 5 2 2】

実施例 6 0 A : 化合物 6 0 の塩酸塩の合成

【 0 5 2 3】

ステップ - 1 : (E) - N , N - ジメチル - 4 - ((2 - ((5 - ((Z) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) エチル) アミノ) ブタ - 2 - エンアミド塩酸塩の合成

【化 1 5 9】



40

【 0 5 2 4】

(E) - N , N - ジメチル - 4 - ((2 - ((5 - ((Z) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) エチル) アミノ) ブタ - 2 - エンアミド (4 . 1 g , 7 . 2 3 m m o l) のエタノール (2 4 m L) 中攪拌溶液に、0 でジエチルエーテル中 2 M H C l (7 . 5 m L) を加えた。室温で 3 0 分間攪拌した後、白色固体が反応混合物中に観察された。反応混合物を真空下 3 5 で濃縮し、得られた固体を真空

50

下45 でジクロロメタンと共蒸留した。得られた固体をn-ペンタンで洗浄し、50 で4時間真空乾燥して、標題化合物(E)-N,N-ジメチル-4-((2-((5-((Z)-4,4,4-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)エチル)アミノ)ブタ-2-エンアミド塩酸塩(4.3g、98%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 12.74(s, 1H)、9.26(bs, 2H)、7.69~7.34(m, 3H)、7.28~7.17(m, 7H)、6.81(d, J=15.2Hz, 1H)、6.62~6.53(m, 2H)、4.37(t, J=4.4Hz, 2H)、3.77~3.76(m, 2H)、3.51~3.43(m, 2H)、3.23(bs, 2H)、3.03(s, 3H)、2.86(s, 3H)。LCMS: 568.3[M+H]⁺

10

【0525】

実施例60B: 化合物60の塩酸塩の合成

【0526】

(E)-N,N-ジメチル-4-((2-((5-((Z)-4,4,4-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)エチル)アミノ)ブタ-2-エンアミド(0.200g、0.35mmol)のエタノール(0.6mL)中攪拌溶液に、0 でジエチルエーテル中2M HCl(0.88mL)を加えた。室温で30分間攪拌した後、白色固体が反応混合物中に観察された。反応混合物を真空下35 で濃縮し、得られた固体を真空下45 でジクロロメタンと共蒸留した。得られた固体をn-ペンタンで洗浄し、50 で4時間真空乾燥して、標題化合物(E)-N,N-ジメチル-4-((2-((5-((Z)-4,4,4-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)エチル)アミノ)ブタ-2-エンアミド塩酸塩(.150g、67%)を得た。

20

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 12.71(s, 1H)、9.07(bs, 2H)、7.69~7.54(m, 3H)、7.26~7.18(m, 7H)、6.80(d, J=15.2Hz, 1H)、6.62~6.46(m, 2H)、4.35(m, 2H)、3.75(m, 2H)、3.51~3.43(m, 2H)、3.34~3.28(m, 2H)、2.98(s, 3H)、2.83(s, 3H)。LCMS: 568.2[M+H]⁺。

30

【0527】

実施例61: (E)-N,N-ジメチル-4-((2-(4-((E)-4,4,4-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)ブタ-2-エンアミド(化合物61)の合成

【0528】

ステップ-1においてtert-ブチル(E)-(4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)カルバメート(実施例14、ステップ-3にて調製した通り)を化合物263の代わりに、3-フルオロ-4-ヨードピリジンを化合物264の代わりに用いることにより、実施例60に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物61(0.02g、5.8%)を得た。

40

化合物61: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 12.71(s, 1H)、8.39(s, 1H)、8.34(d, J=2Hz, 1H)、7.59(s, 1H)、7.56~7.49(m, 2H)、7.20(d, J=2.4Hz, 1H)、6.85(d, J=8.9Hz, 2H)、6.85(d, 1H)、6.68(d, J=8.9Hz, 2H)、6.63~6.47(m, 1H)、4.15(m, 2H)、3.79(t, J=5.7Hz, 2H)、3.45(q, J=10.8Hz, 2H)、3.25(m, 2H)、2.98(s, 3H)、2.84(s, 3H)。LCMS: 586.2[M+H]⁺

50

【0529】

実施例62：(E)-N,N-ジメチル-4-(2-(5-(Z)-4,4,4-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)ブタ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)エチル)アミノ)ブタ-2-エンアミド(化合物62)の合成

【0530】

ステップ-5において3-フルオロ-4-ヨードピリジンを化合物265の代わりに用いることにより、実施例59に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物62(0.07g、12%)を得た。

化合物62：¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 12.76(s, 1H)、8.43~8.39(m, 2H)、7.72~7.56(m, 4H)、7.28~7.24(m, 2H)、6.62~6.48(m, 3H)、4.15(t, J=5.8Hz, 2H)、4.15(m, 2H)、3.51~3.46(m, 2H)、3.38~3.31(m, 2H)、2.98(s, 3H)、2.84(s, 3H)。LCMS: 587.2 [M+H]⁺

10

【0531】

実施例63：(E)-N,N-ジメチル-4-(2-(4-(E)-2-フェニル-1-(1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)ブタ-2-エンアミド(化合物63)の合成

【0532】

ステップ-2においてtert-ブチル(E)-(2-(4-(2-フェニル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)カルバメート(以下実施例63ステップ1~6に示した調製)を化合物261の代わりに用いることにより、実施例50に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物63(0.013g、5.2%)を得た。

20

【0533】

ステップ-1：6-ブロモ-2-メチルピリジン-3-アミンの合成

【化160】



30

【0534】

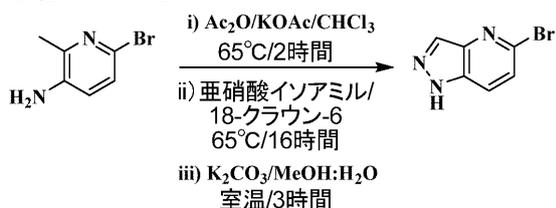
6-ブロモ-2-メチル-3-ニトロピリジン(15g、69.12mmol)のエタノール(280mL)中攪拌溶液に、鉄粉(57.9g、1036mmol)を、続いて濃HCl(30mL)を加えた。反応混合物を100で6時間攪拌し、反応完結後(TLCにより監視)、反応混合物を室温に冷却し、セライトに通して濾過した。濾液を飽和NaHCO₃溶液で塩基性化し、EtOAcで抽出した。有機層を水続いてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を更には精製せず

40

【0535】

ステップ-2：5-ブロモ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンの合成

【化161】



【0536】

6-プロモ-2-メチル-3-ニトロピリジン(5g、26.73mmol)のクロロホルム中攪拌溶液に、10 で酢酸カリウム(3.14g、32.08mmol)及び無水酢酸(10.9g、106mmol)を加え、内容物を65 温度で2時間攪拌した。反応完結後(TLCにより監視)、反応混合物を室温に冷却し、亜硝酸イソアミル(3.75g、32.06mmol)を15分間かけて滴下添加し、続いて18-クラウン-6(0.7g、2.67mmol)を加え、反応混合物を65 で16時間攪拌した。反応完結後(TLCにより監視)、反応混合物を室温に冷却し、メタノールと水との混合物(1:1)120mLを反応混合物に、続いて炭酸カリウム(34.48g、24.99mmol)及びKOH(4.2g、74.97mmol)を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応完結後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水続いてブラインで洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、減圧下で濃縮して、この標題化合物(5g)を灰白色固体として得た。

10

20

【0537】

ステップ-3: 5-プロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンの合成

【化162】



【0538】

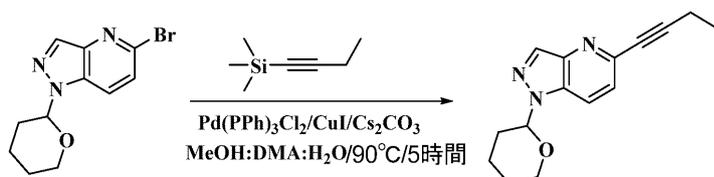
スキーム1、ステップ-1に従い反応を行って粗製物を得、これをn-ヘキサン中10~15%酢酸エチルを用いる230~400メッシュのシリカ上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-プロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(5g、78%)を得た。

30

【0539】

ステップ-4: 5-(ブタ-1-イン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンの合成

【化163】



40

【0540】

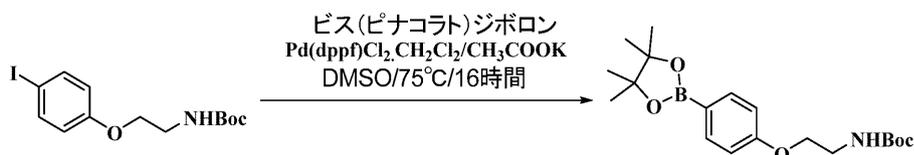
スキーム1、ステップ-2に従い反応を行って粗製物を得、これをn-ヘキサン中10~15%酢酸エチルを用いる230~400メッシュのシリカカラムクロマトグラフィー上で精製して、実施例63ステップ-4の標題化合物(3.5g、77.7%)を茶褐色油状物として得た。

【0541】

ステップ-5: tert-ブチル(2-(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)フェノキシ)エチル)カルバメートの合成

50

【化164】



【0542】

tert-ブチル(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)カルバメート(25 g、68.87 mmol)のDMSO(200 mL)中溶液に、酢酸カリウム(20.24 g、206.6 mmol)及びビス(ピナコラト)ジボロン(34.98 g、137.74 mmol)を加えた。内容物を3回の真空/N₂サイクルで脱気し、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(2.8 g、3.44 mmol)を加え、得られた混合物を75°Cで16時間撹拌した。TLCにより完結した時点で、反応混合物を水(500 mL)でクエンチし、酢酸エチル(2×250 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗製物をn-ヘキサン中10~15%酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、実施例63ステップ-5の標題化合物(50 g、ビス(ピナコラト)ジボロンとの混合物)を得た。

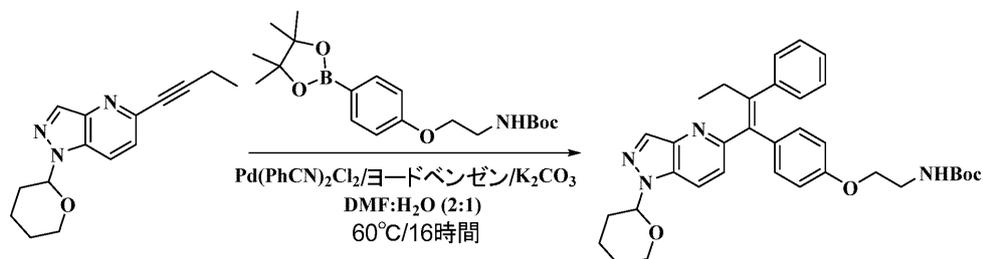
10

【0543】

ステップ-6: tert-ブチル(E)-(2-(4-(2-フェニル-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)カルバメートの合成

20

【化165】



【0544】

5-(ブタ-1-イン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(化合物204)として、ヨードベンゼンを化合物209として、tert-ブチル(2-(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)フェノキシ)エチル)カルバメートを化合物210として用い、スキーム1、ステップ-6に従い反応を行って粗製物を得、これをシリカカラムクロマトグラフィーにより精製して、実施例63ステップ-6の標題化合物(4 g、粗製物)を得た。

30

化合物63: ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 13.29(s, 1H)、8.26(s, 1H)、7.97(s, J=8.8 Hz, 1H)、7.24~7.13(m, 6H)、6.75(d, J=8.8 Hz, 2H)、6.62~6.57(m, 3H)、6.50(d, J=15.2 Hz, 1H)、3.87(t, J=5.6 Hz, 2H)、3.3~3.29(m, 2H)、2.98(s, 3H)、2.84(s, 3H)、2.78(t, J=5.4 Hz, 2H)、2.37~2.30(m, 2H)、0.86(t, J=7.6 Hz, 3H)。LCMS: 496.4[M+H]⁺。

40

【0545】

実施例64: (E)-4-((2-(3-フルオロ-4-((Z)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物64)の合成

【0546】

ステップ-2においてtert-ブチル(Z)-(2-(3-フルオロ-4-(1-(

50

3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルプタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) カルバメート (以下ステップ 1 ~ 4 に示した調製) を化合物 2 6 1 の代わりに用いることにより、実施例 5 0 に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物 6 4 (0 . 1 6 g、1 7 . 4 %) を得た。

【 0 5 4 7 】

ステップ - 1 : 4 - アミノ - 3 - フルオロフェノールの合成

【 化 1 6 6 】



10

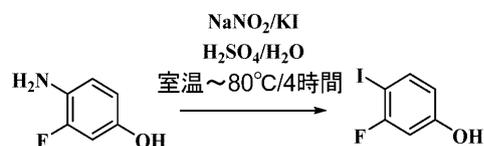
【 0 5 4 8 】

3 - フルオロ - 4 - ニトロフェノール (6 g、3 8 . 4 m m o l) 及び 1 0 % P d / C (1 . 8 g) の E t O H (6 0 m L) 及び T H F (3 6 m L) 中混合物を、 H_2 (1 a t m) 下 1 6 時間攪拌した。濾過後、濾液を濃縮して、4 - アミノ - 3 - フルオロフェノール 4 . 6 8 g (9 6 . 5 %) を得た。

【 0 5 4 9 】

ステップ - 2 : 3 - フルオロ - 4 - ヨードフェノールの合成

【 化 1 6 7 】



20

【 0 5 5 0 】

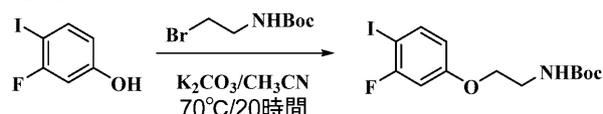
4 - アミノ - 3 - フルオロフェノール (5 g、3 9 . 4 m m o l) を水 1 5 m L 及び H_2SO_4 (4 . 6 2 g) 中で懸濁し、混合物を氷塩浴中 - 5 に冷却した。この混合物に亜硝酸ナトリウム (2 . 7 1 g、3 9 . 4 m m o l) の水 1 5 m L 中溶液を滴下添加した。内温を + 2 以下で維持した。得られた茶褐色溶液を - 5 で更に 1 5 分間攪拌し、次いでヨウ化カリウム (7 . 8 7 g、4 7 . 2 m m o l) の水 3 0 m L 中溶液をゆっくり滴下添加した。添加完了後、反応物を室温で 4 時間攪拌した。完結した時点で、反応混合物を E t O A c で希釈した。有機層を水続いてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、実施例 6 4 ステップ - 2 の標題化合物 (5 g、5 3 . 3 %) を得た。

30

【 0 5 5 1 】

ステップ - 3 : tert - ブチル (2 - (3 - フルオロ - 4 - ヨードフェノキシ) エチル) カルバメートの合成

【 化 1 6 8 】



40

【 0 5 5 2 】

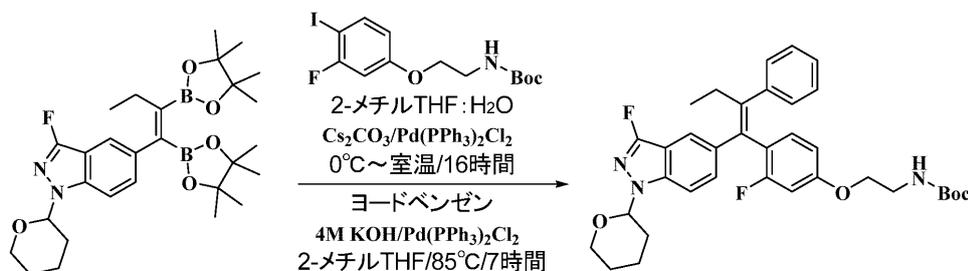
3 - フルオロ - 4 - ヨードフェノール及び tert - ブチル (2 - ブロモエチル) カルバメートを用い、スキーム 3、ステップ - 1 に従い反応を行って粗製物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert - ブチル (2 - (3 - フルオロ - 4 - ヨードフェノキシ) エチル) カルバメート (5 g) を得た。

【 0 5 5 3 】

ステップ - 4 : tert - ブチル (Z) - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (1 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルプタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) カルバメートの合成

50

【化169】



【0554】

(Z)-5-(1,2-ビス(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ブタ-1-エン-1-イル)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(8g、15.19mmol)を化合物260の代わりに、tert-ブチル(2-(3-フルオロ-4-ヨードフェノキシ)エチル)カルバメート(5.4g、14.43mmol)を化合物257の代わりに用いることにより、実施例50、ステップ-1により概説した通りの方法に従い反応を行って、粗製物を得た。これをn-ヘキサン中15%EtOAcを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、実施例64ステップ-4の標題化合物(3.5g、38%)を得た。

化合物64: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 12.57(s, 1H)、7.49(s, 1H)、7.46(d, J=2.0Hz, 1H)、7.27(dd, J₁=8.5Hz, J₂=1.2Hz, 1H)、7.21~7.09(m, 3H)、6.92(t, J=8.6Hz, 1H)、6.62~6.47(m, 4H)、3.88(t, J=5.6Hz, 2H)、3.30(s, 2H)、2.98(s, 3H)、2.83(s, 3H)、2.76(t, J=5.6Hz, 2H)、2.44(q, J=7.8Hz, 2H)、2.10(bs, 1H)、0.89(t, J=7.3Hz, 3H)。LCMS: 531.3[M+H]⁺。

【0555】

実施例65: (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物65)の合成

【0556】

ステップ-1において2,4-ジフルオロ-1-ヨードベンゼンを代わりに用いることにより、実施例50に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物65(0.06g、23.7%)を得た。

化合物65: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 12.59(s, 1H)、7.52(s, 1H)、7.49(dd, J₁=8.8Hz, J₂=1.2Hz, 1H)、7.28~7.21(m, 2H)、7.09(dd, J₁=10Hz, J₂=2.4Hz, 1H)、6.97(dd, J₁=8.4Hz, J₂=2.4Hz, 1H)、6.80(d, J=8.4Hz, 2H)、6.64(d, J=8.8Hz, 2H)、6.63~6.58(m, 1H)、6.50(d, J=15.2Hz, 1H)、3.88(t, J=5.6Hz, 2H)、3.32~3.31(m, 2H)、2.98(s, 3H)、2.84(s, 3H)、2.78(t, J=5.4Hz, 2H)、2.34(q, J=7.6Hz, 2H)、0.89(t, J=7.6Hz, 3H)。LCMS: 549.3[M+H]⁺。

【0557】

実施例66: (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3,6-ジフルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物66)の合成

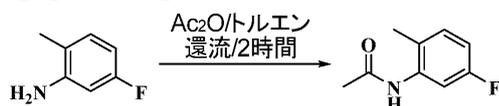
【0558】

ステップ - 1においてtert - ブチル (Z) - (2 - (4 - (1 - (3 , 6 - ジフルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 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) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) カルバメート (以下実施例 66 ステップ 1 ~ 7 に示した調製) を化合物 260 の代わりに、ヨードベンゼンを化合物 251 の代わりに用い、(i i) スキーム 2、ステップ - 6 b に記載した反応条件に従い実施例 50 のステップ - 5 を行うことにより、実施例 50 に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物 66 (0.012 g) を得た。

【0559】

ステップ - 1 : N - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) アセトアミドの合成

【化170】



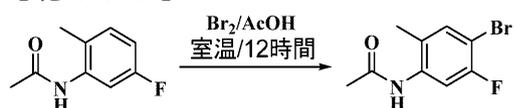
【0560】

5 - フルオロ - 2 - メチルアニリン (25 g、200 mmol) のトルエン中攪拌溶液に、10 で無水酢酸 (25 mL) を加え、内容物を還流温度で 2 時間攪拌した。反応結束後 (T L C により監視)、反応混合物を室温に冷却し、得られた固体を濾過し、ジエチルエーテル及びヘキサンで洗浄して、所望の化合物 (28 g、84%) を得た。

【0561】

ステップ - 2 : N - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) アセトアミドの合成

【化171】



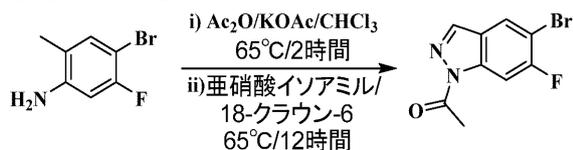
【0562】

N - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) アセトアミド (28 g、167 mmol) の酢酸 (150 mL) 中攪拌溶液に、10 で臭素 (9.6 mL、186 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 12 時間攪拌し、反応結束後 (T L C により監視)、分離した固体を濾過し、減圧下で乾燥した。粗生成物を更には精製せずに次のステップに使用して、N - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) アセトアミド (40 g、97%) を得た。

【0563】

ステップ - 3 : 1 - (5 - ブロモ - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) エタン - 1 - オンの合成

【化172】



【0564】

4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - メチルアニリン (40 g、163 mmol) のクロロホルム (400 mL) 中攪拌溶液に、10 で酢酸カリウム (32 g、326 mmol) 及び無水酢酸 (45 mL) を加え、内容物を 65 温度で 2 時間攪拌した。反応結束後 (T L C により監視)、反応混合物を室温に冷却し、亜硝酸イソアミル (50 mL、371 mmol) を 15 分間かけて滴下添加し、続いて 18 - クラウン - 6 (2.16 g、8.18 mmol) を加え、反応混合物を 65 で 12 時間攪拌した。反応結束後 (T L C により監視)、反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水続いてブラ

10

20

30

40

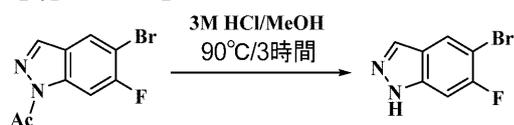
50

インで洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、減圧下で濃縮して、実施例 66 ステップ - 3 の標題化合物 (38.3 g、44%) を得た。

【0565】

ステップ - 4 : 5 - ブロモ - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾールの合成

【化173】



【0566】

1 - (5 - ブロモ - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル) エタン - 1 - オン (20 g、78.43 mmol) の 3 M HCl (400 mL) 中攪拌溶液に、メタノール (80 mL) を加え、反応混合物を 90 で 3 時間攪拌した。反応完結後 (TLC により監視)、反応混合物を室温に冷却し、1 M NaOH で塩基性化し、分離した固体を濾過し、減圧下で乾燥して、実施例 66 ステップ - 4 の標題化合物 (7.6 g、45%) を得た。

【0567】

ステップ - 5 : 5 - ブロモ - 6 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾールの合成

【化174】



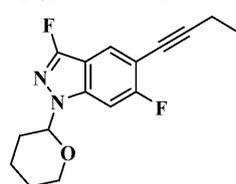
【0568】

5 - ブロモ - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール (7.6 g、35.34 mmol) を化合物 201 として用い、スキーム 1、ステップ - 1 に従って反応を行った。反応からの粗製物を n - ヘキサン中 4% 酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、5 - ブロモ - 6 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (8.83 g、84%) を得た。

【0569】

ステップ - 6 : 5 - (ブタ - 1 - イン - 1 - イル) - 3,6 - ジフルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾールの合成

【化175】



【0570】

(i) ステップ - 1 において 5 - ブロモ - 6 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾールを化合物 270 の代わりに用い、(ii) 実施例 2 のステップ 2 及び 3 の反応条件に従うことにより、実施例 2 に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、実施例 66 ステップ - 6 の標題化合物 (12.19 g、87%) を得た。

【0571】

ステップ - 7 : tert - ブチル (Z) - (2 - (4 - (1 - (3,6 - ジフルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 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) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) カルバメートの合成

10

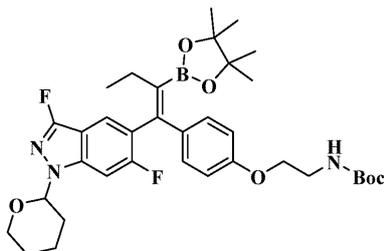
20

30

40

50

【化 176】



【0572】

ステップ - 2において5 - (ブタ - 1 - イン - 1 - イル) - 3 , 6 - ジフルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾールを化合物 271の代わりに用い、(i i)ステップ - 4においてtert - ブチル(2 - (4 - ヨードフェノキシ)エチル)カルバメート(実施例3、ステップ - 2にて調製した通り)を化合物 234の代わりに用いることにより、実施例14に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、実施例66ステップ - 7における標題化合物を得た。

化合物 66 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : 12.65 (s, 1H)、7.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H)、7.34 (dd, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H)、7.25 ~ 7.21 (m, 2H)、7.17 ~ 7.14 (m, 3H)、6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)、6.64 ~ 6.57 (m, 3H)、6.49 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H)、3.87 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、2.98 (s, 3H)、2.84 (s, 3H)、2.77 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、2.33 ~ 2.31 (m, 2H)、0.81 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。LCMS : 531.3 [M + H] $^+$ 。

【0573】

実施例 67 : (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル)ブタ - 1 - エン - 1 - イル)フェノキシ)エチル)アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド(化合物 67)の合成

【0574】

ステップ - 4において(Z) - 5 - (1, 2 - ビス(4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ブタ - 1 - エン - 1 - イル) - 3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール(実施例3、ステップ - 1にて調製した通り)を化合物 233の代わりに、2 - ヨードピリジンを化合物 262の代わりに用いることにより、実施例14に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物 67(0.010 g)を灰白色固体として得た。

化合物 67 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : 12.6 (s, 1H)、8.56 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H)、7.53 (s, 1H)、7.50 ~ 7.45 (m, 2H)、7.21 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 1.4$ Hz, 1H)、7.13 (dd, $J_1 = 4.9$ Hz, $J_2 = 6.9$ Hz, 1H)、6.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)、6.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)、6.64 ~ 6.57 (m, 3H)、6.50 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H)、3.88 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H)、3.32 ~ 3.21 (m, 2H)、2.99 (s, 3H)、2.84 (s, 3H)、2.78 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、2.54 ~ 2.52 (m, 2H)、0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。LCMS : 514.3 [M + H] $^+$ 。

【0575】

実施例 68 : (E) - 4 - ((2 - ((5 - ((Z) - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)エチル)アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド(化合物 68)の合成

【0576】

ステップ - 4において(Z) - 5 - (1, 2 - ビス(4, 4, 5, 5 - テトラメチル -

10

20

30

40

50

1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) - 3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (実施例 3、ステップ - 1 にて調製した通り) を化合物 233 の代わりに、tert - ブチル (E) - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキソブタ - 2 - エン - 1 - イル) (2 - ((5 - ヨードピリジン - 2 - イル) オキシ) エチル) カルバメート (実施例 25、ステップ - 2 にて調製した通り) を化合物 234 の代わりに用いることにより、実施例 14 に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物 68 (0.165 g、11%) を得た。

化合物 68: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 12.6 (s, 1H)、7.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、7.56 (s, 1H)、7.50 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H)、7.26 ~ 7.22 (m, 3H)、7.18 ~ 7.14 (m, 4H)、6.61 ~ 6.56 (m, 1H)、6.51 ~ 6.46 (m, 2H)、4.13 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、3.30 ~ 3.29 (m, 2H)、3.29 (s, 3H)、2.84 (s, 3H)、2.76 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H)、2.42 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H)、2.1 ~ 2.0 (bs, 1H)、0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。LCMS: 514.3 [M+H] $^+$ 。

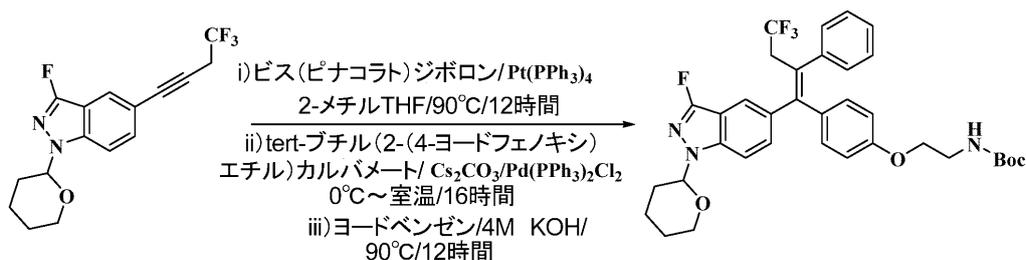
【0577】

実施例 69: (E) - N, N - ジメチル - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) ブタ - 2 - エンアミド (化合物 69) の合成

【0578】

ステップ - 1: tert - ブチル (E) - (2 - (4 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) カルバメートの合成

【化177】



【0579】

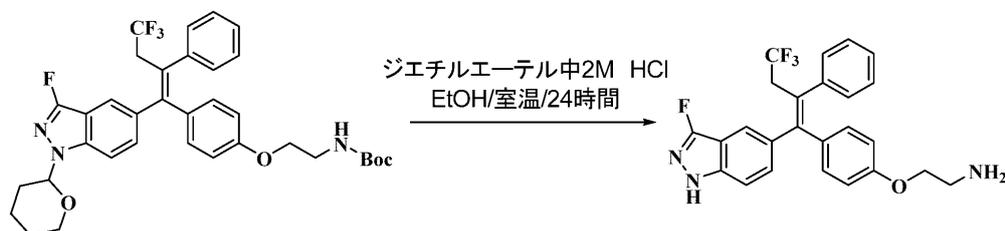
3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 5 - (4, 4, 4 - トリフルオロブタ - 1 - イン - 1 - イル) - 1 H - インダゾール (1.6 g、4 mmol、実施例 59、ステップ - 3) の 2 - メチル THF (30 mL) 中攪拌溶液に、窒素雰囲気下でビス(ピナコラト)ジボロン (1.24 g、4 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)白金(0) (0.06 g、0.04 mmol) を加え、反応混合物を 90 で 12 時間攪拌した。溶液を室温に冷却し、tert - ブチル (2 - (4 - ヨードフェノキシ) エチル) カルバメート (1.78 g、4 mmol、実施例 3、ステップ - 2)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリド (0.172 g、0.2 mmol)、炭酸セシウム (3.19 g、9 mmol) 及び 2 - メチル THF (30 mL) を加えた。この混合物を窒素で脱気し、水 (0.3 mL) を加えた。この混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応完結後、上記反応混合物に 4 M KOH (1.47 g、26 mmol) 及びヨードベンゼン (1.95 g、9 mmol) を加えた。反応混合物を 90 で 12 時間攪拌した。反応完結後、反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗製物を n - ヘキサン中 15% EtOAc を用いる 230 ~ 400 メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert - ブチル (E) - (2 - (4 - (4, 4,

4 - トリフルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) カルバメート (1 . 5 g 、 5 0 %) を得た。

【 0 5 8 0 】

ステップ - 2 : (E) - 2 - (4 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エタン - 1 - アミンの合成

【 化 1 7 8 】



10

【 0 5 8 1 】

tert - ブチル (E) - (2 - (4 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) カルバメート (1 . 5 g 、 2 . 3 m m o l) を用い、スキーム 2、ステップ - 2 に従い反応を行って、粗製の

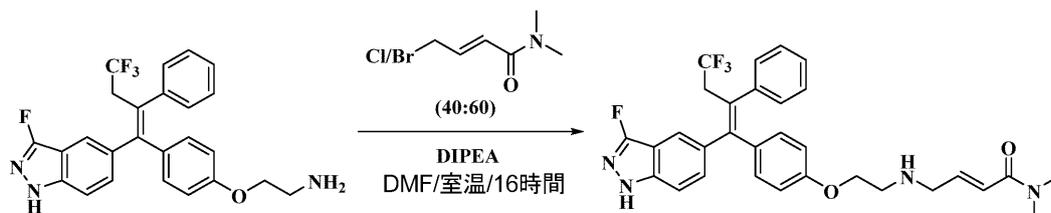
20

標題化合物 (1 . 1 g 粗製物) を得た。

【 0 5 8 2 】

ステップ - 3 : (E) - N , N - ジメチル - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) ブタ - 2 - エンアミドの合成

【 化 1 7 9 】



30

【 0 5 8 3 】

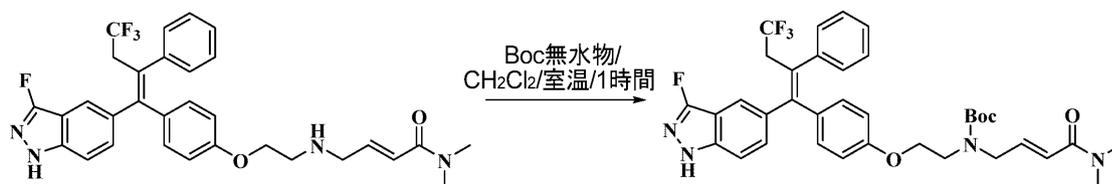
(E) - 2 - (4 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エタン - 1 - アミン (1 . 1 g 、 2 m m o l) 及び (E) - 4 - ブロモ - N , N - ジメチルブタ - 2 - エンアミドと (E) - 4 - クロロ - N , N - ジメチルブタ - 2 - エンアミドとの混合物 (0 . 4 1 g 、 2 m m o l 、 実施例 6 3 、 ステップ - 8) を用い、スキーム 2、ステップ - 3 に従い反応を行った。粗製物を更には精製せずに次のステップに使用した (1 . 8 g 、 粗製物) 。

40

【 0 5 8 4 】

ステップ - 4 : tert - ブチル ((E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキソブタ - 2 - エン - 1 - イル) (2 - (4 - ((E) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) カルバメートの合成

【化180】



【0585】

スキーム2、ステップ-5に記載した手順を、(E)-N,N-ジメチル-4-((2-(4-(4-(E)-4,4,4-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル))-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)ブタ-2-エンアミド(1.8g、3.18mmol)を用いて粗製物を得、これをジクロロメタン中(2%)MeOHを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル((E)-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-(4-(4-(E)-4,4,4-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル))-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)カルバメート(0.2g)を得た。

10

【0586】

ステップ-5:(E)-N,N-ジメチル-4-((2-(4-(4-(E)-4,4,4-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル))-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)ブタ-2-エンアミドの合成

20

【化181】



69

【0587】

tert-ブチル((E)-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-(4-(4-(E)-4,4,4-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル))-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)カルバメート(0.2g、0.3mmol)を用い、スキーム2、ステップ-6bに従い反応を行って粗製の化合物を得、これを分取TLCにより精製して、所望の化合物(E)-N,N-ジメチル-4-((2-(4-(4-(E)-4,4,4-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル))-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)ブタ-2-エンアミド(0.05g、29%)を得た。

30

化合物69:¹H NMR(400MHz,CDCl₃): 9.40(s,1H)、7.66(s,1H)、7.39~7.15(m,7H)、6.91~6.86(m,1H)、6.79(d,J=8.8Hz,2H)、6.56(d,J=8.8Hz,2H)、6.44(d,J=15.1Hz,1H)、3.95(t,J=5.7Hz,2H)、3.46(q,J=10.8Hz,2H)、3.32~3.29(m,2H)、3.06(s,3H)、3.00(s,3H)、2.95(t,J=5.4Hz,2H)。LCMS:567.3[M+H]⁺。

40

【0588】

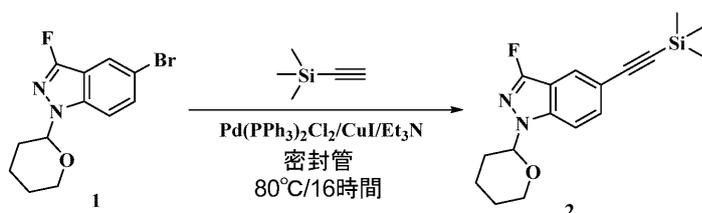
実施例69A:(E)-N,N-ジメチル-4-((2-(4-(4-(E)-4,4,4-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル))-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)ブタ-2-エンアミド塩酸塩の合成

【0589】

50

ステップ - 1 A : 3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 5 - ((トリメチルシリル) エチニル) - 1 H - インダゾールの合成

【化 1 8 2】



10

【 0 5 9 0】

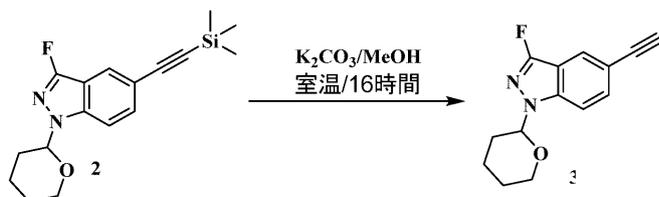
密封管中の 5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (1 . 5 K g , 5 . 0 1 4 m o l) の Et₃N (1 0 L) 中 攪拌 溶液に、室温でヨウ化銅 (9 5 . 5 g , 0 . 5 0 1 m o l) を加えた。この混合物を 3 回 の真空 / N₂ サイクルで脱気し、エチニルトリメチルシラン (0 . 7 3 K g , 7 . 5 2 m o l) を、続いて Pd (P P h₃)₂ C l₂ (1 7 5 g , 0 . 2 5 m o l) を加えた。圧力管を密封し、8 0 ° C で 1 6 時間加熱した。T L C により完結した時点で、反応混合物を Et O A c (1 0 L) で希釈し、水で洗浄した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗生成物 3 - フルオロ - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 5 - ((トリメチルシリル) エチニル) - 1 H - インダゾールを暗茶褐色油状物として得た (1 . 7 1 K g , 粗製物) 。 H P L C による純度 6 5 . 7 % 。

20

【 0 5 9 1】

ステップ - 2 A : 5 - エチニル - 3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾールの合成

【化 1 8 3】



30

【 0 5 9 2】

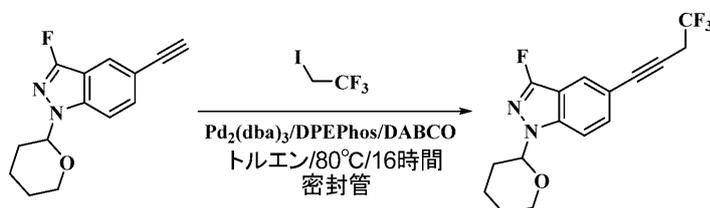
3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 5 - ((トリメチルシリル) エチニル) - 1 H - インダゾール (1 . 7 K g , 5 . 3 7 m o l) のメタノール 1 2 L 中 攪拌 溶液に、炭酸カリウム (7 4 . 6 g , 0 . 5 3 m o l) を加え、反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応完結後、メタノールを蒸発させ、残留物を酢酸エチル (6 L) で希釈し、有機層を水続いてブラインで洗浄した。合わせた有機層を無水 N a₂S O₄ で脱水し、減圧下で濃縮して、標題化合物 (1 . 5 K g 粗製物) を得た。H P L C による純度 7 2 . 3 % 。

40

【 0 5 9 3】

ステップ - 3 A : 3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 5 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロブタ - 1 - イン - 1 - イル) - 1 H - インダゾールの合成

【化 1 8 4】



50

【0594】

Pd₂(dba)₃ (0.187 Kg、0.204 mol)、DPEphos (0.44 Kg、0.818 mol) 及び DABCO (0.91 Kg、0.818 mol) のトルエン (5 L) 中混合物に、窒素雰囲気下で、5-エチニル-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール (1 Kg、4.093 mol) のトルエン (5 L) 中溶液を加えた。反応混合物を窒素で10分間脱気し、上記混合物に1,1,1-トリフルオロ-2-ヨードエタン (1.71 Kg、8.187 mol) を加えた。この混合物を3回の真空/N₂ サイクルで再度脱気し、80 で16時間加熱した。TLCにより完結した時点で、反応混合物を室温に冷却し、セライトに通して濾過した。濾液を水で希釈し、EtOAc (2×3 L) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗製物を溶出液としてn-ヘキサン中6%酢酸エチルを用いる60~120メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(4,4,4-トリフルオロブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール (1.1 Kg、収率82%、HPLCによる純度78%) を得た。

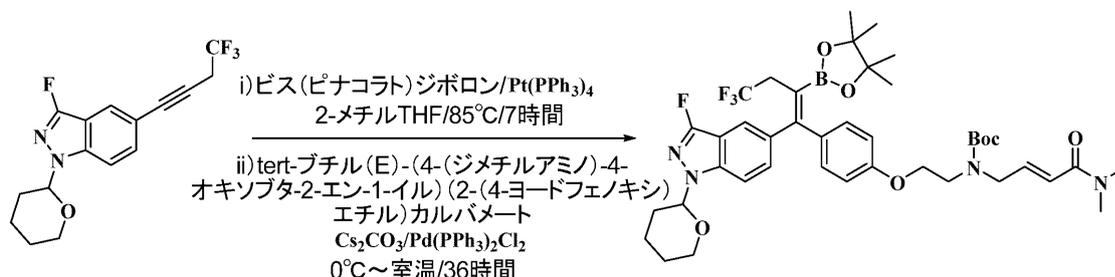
10

【0595】

ステップ-4A: tert-ブチル((E)-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-(4-((Z)-4,4,4-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-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)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)カルバメートの合成

20

【化185】



30

【0596】

3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(4,4,4-トリフルオロブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール (500 g、1.532 mol) の2-メチルTHF (2.5 L) 中攪拌溶液に、窒素雰囲気下でビス(ピナコラト)ジボロン (0.39 Kg、1.532 mol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)白金(0) (19 g、0.0153 mol) を加え、反応混合物を85 で7時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、tert-ブチル(E)-(4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)カルバメート (0.62 Kg、1.072 mol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (53.7 g、0.076 mol)、炭酸セシウム (0.6 Kg、3.064 mol)、2-メチルTHF (5 L) 及び水 (250 mL) を加えた。この混合物を窒素で15分間脱気し、室温で36時間攪拌した。反応完結後、反応混合物を室温に冷却し、セライトに通して濾過した。濾液を水で希釈し、EtOAc (2×3 L) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗製物を溶出液としてジクロロメタン中5%MeOHを用いる60~120メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル((E)-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-(4-((Z)-4,4,4-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-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)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)カルバ

40

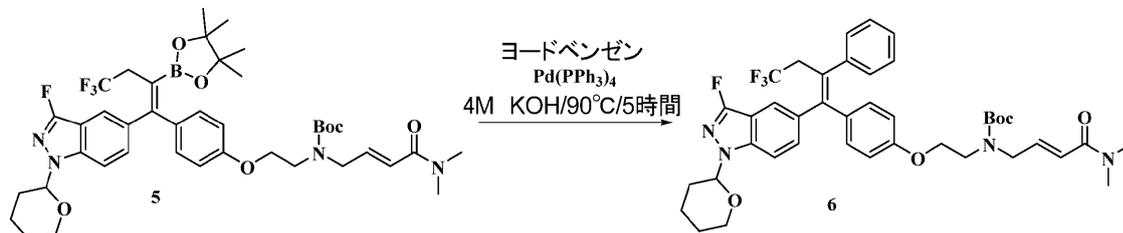
50

メート (600 g、49%) を得た、HPLC による純度 58%。

【0597】

ステップ - 5A: tert - ブチル ((E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキソブタ - 2 - エン - 1 - イル) (2 - (4 - ((E) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) カルバメートの合成

【化186】



10

【0598】

tert - ブチル ((E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキソブタ - 2 - エン - 1 - イル) (2 - (4 - ((Z) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 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) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) カルバメート (600 g、0.74 mol) の 2 - メチル THF (6 L) 中 攪拌 溶液 に、4 M KOH (1.2 L、2 容量)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (43 g、0.037 mol) 及びヨードベンゼン (128 g、0.62 mol) を加えた。反応混合物を 90 で 5 時間 攪拌 した。反応 完結 後、反応 混合物 を 室温 に 冷却 し、続い てセライト に通して 濾過 した。濾液 を水 で希釈 し、EtOAc (2 x 2 L) で抽出 した。有機層 を無水硫酸ナトリウム で脱水 し、減圧 下で濃縮 して、標 題 化 合 物 tert - ブチル ((E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキソブタ - 2 - エン - 1 - イル) (2 - (4 - ((E) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) カルバメート (700 g、粗製物) を得た。HPLC による純度 48%。

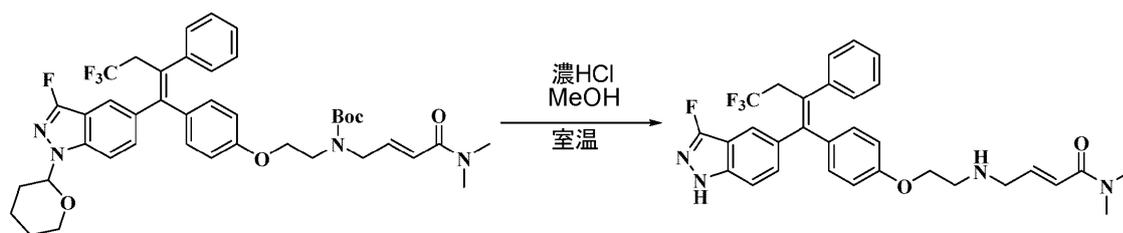
20

30

【0599】

ステップ - 6A: (E) - N , N - ジメチル - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) ブタ - 2 - エンアミドの合成

【化187】



40

【0600】

tert - ブチル ((E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキソブタ - 2 - エン - 1 - イル) (2 - (4 - ((E) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) カルバメート (700 g、0.93 mol) のメタノール (3.5 L) 中 攪拌 溶液 に、0 で濃 HCl (2.1 L、3 容量) を加えた。反応 混合物 を 室温 で 16 時間 攪拌 した。反応 完結 後、反応 混合物 を 減圧 下

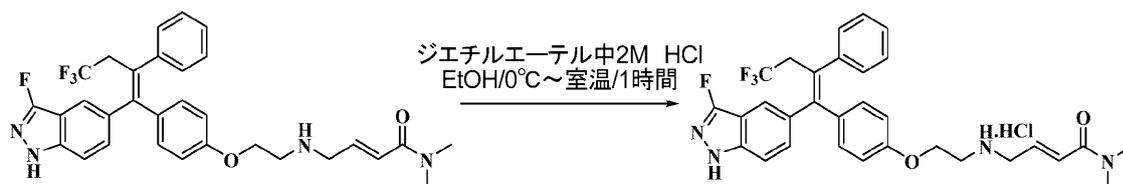
50

で濃縮した。ゴム状反応物を飽和 Na_2CO_3 で塩基性化し、ジクロロメタン (3 × 2 L) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して粗製の化合物を得、これをジクロロメタン中 5 ~ 7 % MeOH を用いる 60 ~ 120 メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物 (E) - N, N - ジメチル - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) ブタ - 2 - エンアミド (260 g,) を得た。HPLC による純度 65.3 %。得られた化合物をコンピフラッシュカラムクロマトグラフィーにより更に精製して、標題化合物を > 92 % HPLC で得た。

【0601】

ステップ - 7 A : (E) - N, N - ジメチル - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) ブタ - 2 - エンアミド塩酸塩の合成

【化188】



【0602】

(E) - N, N - ジメチル - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) ブタ - 2 - エンアミド (5.6 g, 9.88 mmol) のエタノール (6.6 mL) 中攪拌溶液に、0 でジエチルエーテル中 2 M HCl (56 mL) を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、白色固体が観察された。反応混合物を真空下 30 で濃縮して、過剰のエーテル HCl 及びエタノールを除去した。得られた固体を 50 で 1 時間乾燥し、残留物をジエチルエーテルで摩砕し、エーテル層をデカント除去した (500 mL × 3)。得られた固体を酢酸エチル (300 mL × 4) と共蒸留し、続いて酢酸エチル (500 mL) で摩砕し、濾過し、減圧下で乾燥して、標題化合物 (E) - N, N - ジメチル - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) ブタ - 2 - エンアミド塩酸塩 (5.4 g, 90 %) を得た。

化合物 69 (塩酸塩) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) : 12.70 (s, 1 H), 9.15 (s, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.54 (m, 2 H), 7.25 ~ 7.14 (m, 6 H), 6.86 ~ 6.79 (m, 3 H), 6.69 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 6.61 ~ 6.54 (m, 1 H), 4.13 (t, J = 4.4 Hz, 2 H), 3.79 (m, 2 H), 3.48 ~ 3.37 (m, 2 H), 3.26 (m, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H)。LCMS : 567.2 [M + H]⁺。

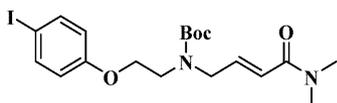
【0603】

ステップ 8 A ~ 12 A は、中間体 tert - ブチル (E) - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキソブタ - 2 - エン - 1 - イル) (2 - (4 - ヨードフェノキシ) エチル) カルバメートの合成を報告する。

【0604】

ステップ 8 A : tert - ブチル (E) - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキソブタ - 2 - エン - 1 - イル) (2 - (4 - ヨードフェノキシ) エチル) カルバメートの合成

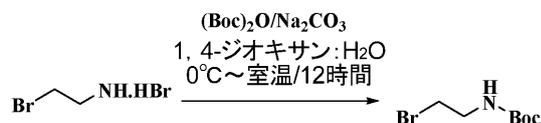
【化189】



【0605】

ステップ - 9 A : tert - ブチル (2 - プロモエチル) カルバメートの合成

【化190】



10

【0606】

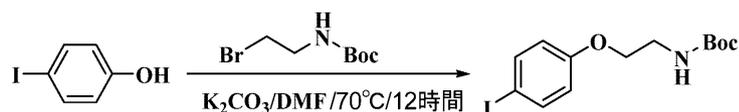
プロモエチルアミン臭化水素酸塩 (1 K g 、 4 . 8 8 m o l) を、0 で炭酸ナトリウム (1 . 5 5 K g 、 1 4 . 6 m o l) 、ジ - t - ブチルジカルボネート (1 . 6 K g 、 7 . 3 2 m o l) の 1 , 4 - ジオキサン - 水混合物 (2 : 1 、 3 L) 中攪拌溶液に加え、混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。反応完結後、過剰の 1 , 4 - ジオキサンを減圧下で除去した。反応混合物を酢酸エチル (2 × 4 L) で抽出し、有機層を水続いてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を更には精製せずに次のステップに使用した (1 . 1 K g 、 %) 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 7 . 0 7 (b s , 1 H) 、 3 . 4 2 (t , 2 H) 、 3 . 3 1 (t , 2 H) 、 1 . 3 8 (s , 9 H) 。

20

【0607】

ステップ - 1 0 A : tert - ブチル (2 - (4 - ヨードフェノキシ) エチル) カルバメートの合成

【化191】



【0608】

4 - ヨードフェノール (1 K g 、 4 . 5 4 m o l) の DMF (1 5 L) 中攪拌溶液に、炭酸カリウム (1 . 8 K g 、 1 3 . 6 m o l) を加え、室温で 3 0 分間攪拌し、上記混合物に tert - ブチル (2 - プロモエチル) カルバメート (1 . 4 8 K g 、 6 . 3 6 m o l) を加えた。内容物を 7 0 で 1 2 時間攪拌した。反応完結後、反応混合物を氷冷水上に注ぎ入れ、分離した固体を濾過し、減圧下で乾燥して、所望の化合物 tert - ブチル (2 - (4 - ヨードフェノキシ) エチル) カルバメートを灰白色固体として得た (1 . 4 K g 、 8 4 %) 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 7 . 5 8 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) 、 7 . 0 1 (t , J = 5 . 2 H z , 1 H) 、 7 . 7 8 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) 、 3 . 9 2 (t , J = 5 . 6 H z , 2 H) 、 1 . 3 7 (s , 9 H) 。

30

【0609】

ステップ - 1 1 A : 2 - (4 - ヨードフェノキシ) エタン - 1 - アミンの合成

【化192】



40

【0610】

tert - ブチル (2 - (4 - ヨードフェノキシ) エチル) カルバメート (1 . 4 K g 、 3 . 8 5 m o l) のメタノール (1 0 L) 中攪拌溶液に、0 で濃 H C l (2 . 8 L) を加えた。反応混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。反応完結後、メタノールを蒸発させ、残留物を飽和 N a ₂ C O ₃ で塩基性化し、DCM中 1 0 % M e O H で抽出した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物を更には精製せずに次のステップに使用した (7 0 0 g 、 収率 7

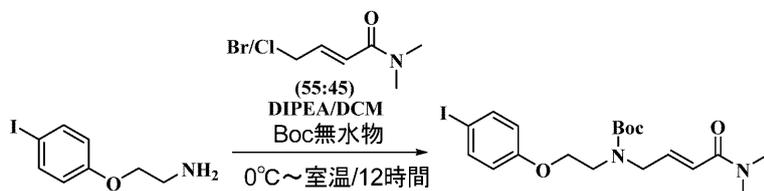
50

0%、HPLCによる純度98%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.59~7.55 (m, 2H)、6.80~6.76 (m, 2H)、3.88 (t, J = 5.8 Hz, 2H)、3.85 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、1.61 (bs, 2H)。

【0611】

ステップ-12A: (E)-4-((2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミドの合成

【化193】



10

【0612】

2-(4-ヨードフェノキシ)エタン-1-アミン(700g、2.66mol)のDCM(4L)中撹拌溶液に、DIPEA(1L、7.98mol)を加え、0℃に冷却した。次いで、DCM(2L)中の(E)-4-プロモ-(クロロ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(505g、2.66mol)を0℃で滴下添加した。反応混合物を室温で12時間撹拌した。その後、反応混合物を0℃に冷却し、DCM(2L)中のBoc無水物(870g、3.9mol)を滴下添加し、室温で12時間撹拌した。TLCにより完結した時点で、反応混合物を0℃に冷却し、氷冷水(5L)でクエンチし、ジクロロメタン(2L)で抽出した。合わせた有機抽出物を水続いてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗製物を溶出液としてヘキサン中20%EtOAcを用いる60~120メッシュのシリカ上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル(E)-(4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)カルバメート(480g、収率37%)を得た。HPLCによる純度69%。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.79 (d, J = 6.8 Hz, 2H)、6.51~6.39 (m, 2H)、4.0~3.99 (m, 2H)、3.95 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、3.38 (d, J = 5.6 Hz, 2H)、2.96 (s, 3H)、2.84 (s, 3H)、1.37 (s, 9H)。LCMS: 595.4 [M+H]⁺。

20

30

【0613】

実施例70: 実施例70は無し。

【0614】

実施例71: 実施例71は無し。

【0615】

実施例72: (E)-4-((2-((5-(Z)-2-シクロブチル-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルビニル)ピリジン-2-イル)オキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物72)の合成

40

【0616】

ステップ-4においてtert-ブチル(E)-(4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-((5-ヨードピリジン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート(実施例25、ステップ-2にて調製した通り)を化合物234の代わりに用い、ステップ-5の代わりにスキーム2、ステップ-6bに記載した反応条件を用いることにより、実施例14に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物72(0.09g、11%)を得た。

化合物72: ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 12.59 (s, 1H

50

)、7.67 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H)、7.54 (s, 1H)、7.49 (dd, $J_1 = 8.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.6 \text{ Hz}$, 1H)、7.28 ~ 7.12 (m, 7H)、6.61 ~ 6.44 (m, 3H)、4.09 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H)、3.42 ~ 3.38 (m, 1H)、3.28 ~ 3.27 (m, 2H)、2.97 (s, 3H)、2.83 (s, 3H)、2.73 (t, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 2H)、1.83 ~ 1.76 (m, 4H)、1.63 ~ 1.58 (m, 1H)、1.35 ~ 1.33 (m, 1H)。LCMS: 540.3 [M+H]⁺。

【0617】

実施例73: (E)-4-(2-(4-(E)-2-(2-クロロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物73)の合成

10

【0618】

ステップ-1において(i)5-(ブタ-1-イン-1-イル)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(実施例2、ステップ-3にて調製した通り)を化合物275の代わりに、(iii)tert-ブチル(E)-(4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)カルバメート(実施例14、ステップ-3にて調製した通り)を化合物263の代わりに、(iii)1-クロロ-2-ヨードベンゼンを化合物264の代わりに用いることにより、実施例60に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物73(0.23g、5.6%)を灰白色固体として得た。

20

化合物73: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 12.59 (s, 1H)、7.54 (s, 1H)、7.49 (dd, $J_1 = 8.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.0 \text{ Hz}$, 1H)、7.35 (dd, $J_1 = 7.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.4 \text{ Hz}$, 1H)、7.27 ~ 7.16 (m, 4H)、6.83 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H)、6.60 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H)、6.57 ~ 6.47 (m, 2H)、3.86 (t, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 2H)、2.98 (s, 3H)、2.84 (s, 3H)、2.77 (t, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 2H)、2.43 ~ 2.32 (m, 4H)、0.88 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 3H)。LCMS: 547.2 [M+H]⁺

【0619】

実施例74: (E)-4-(2-(4-(E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物74)の合成

30

【0620】

ステップ-1において(i)5-(ブタ-1-イン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(実施例1、ステップ-3にて調製した通り)を化合物275の代わりに、(iii)tert-ブチル(E)-(4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)カルバメート(実施例14、ステップ-3にて調製した通り)を化合物263の代わりに、(iii)2-クロロ-4-フルオロ-1-ヨードベンゼンを化合物264の代わりに用いることにより、実施例60に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物74(0.26g、31%)を単離した。

40

化合物74: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 13.08 (s, 1H)、8.08 (s, 1H)、7.65 (s, 1H)、7.53 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H)、7.34 ~ 7.17 (m, 2H)、7.16 ~ 7.10 (m, 2H)、6.81 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H)、6.62 ~ 6.47 (m, 4H)、3.86 (t, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 2H)、2.98 (s, 3H)、2.83 (s, 3H)、2.76 (t, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 2H)、2.38 ~ 2.33 (m, 3H)、0.88 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 3H)。LCMS: 547.3 [M+H]⁺。

【0621】

実施例75: (E)-4-(2-(4-(E)-1-(3-フルオロ-1H-インダ

50

ゾール - 5 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ブタ - 1 - エン - 1 - イル)フェノキシ)エチル)アミノ) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルブタ - 2 - エンアミド(化合物75)の合成

【0622】

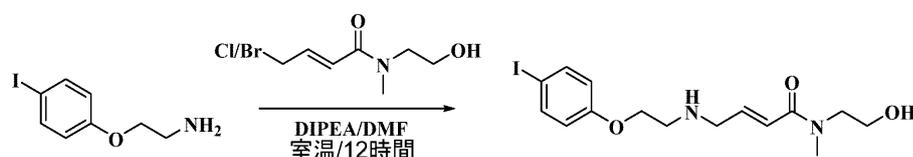
(a)ステップ - 4において(i)(Z) - 5 - (1, 2 - ビス(4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ブタ - 1 - エン - 1 - イル) - 3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール(実施例3、ステップ - 1にて調製した通り)を化合物233の代わりに、(ii)tert - ブチル(E) - (4 - ((2 - ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ) - 4 - オキソブタ - 2 - エン - 1 - イル)(2 - (4 - ヨードフェノキシ)エチル)カルバメート(以下実施例75ステップ1~2に示した調製)を化合物234の代わりに、(iii)4 - ヨードピリジンを化合物262の代わりに用い、(b)実施例14ステップ - 5においてスキーム2、ステップ - 6bに記載した反応条件を代わりに用いることにより、実施例14に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物75(0.1g、20.6%)を得た。

10

【0623】

ステップ - 1 : (E) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - ((2 - (4 - ヨードフェノキシ)エチル)アミノ) - N - メチルブタ - 2 - エンアミドの合成

【化194】



20

【0624】

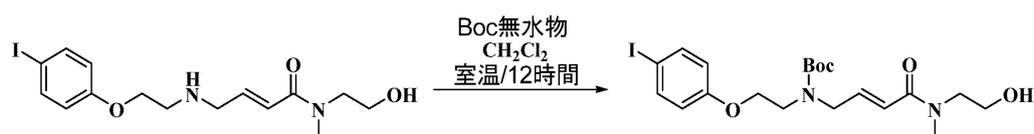
2 - (4 - ヨードフェノキシ)エタン - 1 - アミン(7.3g、27mmol、実施例14、ステップ - 3)を化合物217として、(E) - 4 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルブタ - 2 - エンアミドを化合物214として、(E) - 4 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルブタ - 2 - エンアミド(5g、27mmol、実施例50、ステップ - 1)を化合物214として用い、スキーム3、ステップ - 3に従い反応を行った。粗製物を更には精製せずに次のステップに使用した(9.5g、粗製物)。

30

【0625】

ステップ - 2 : tert - ブチル(E) - (4 - ((2 - ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ) - 4 - オキソブタ - 2 - エン - 1 - イル)(2 - (4 - ヨードフェノキシ)エチル)カルバメートの合成

【化195】



40

【0626】

(E) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - ((2 - (4 - ヨードフェノキシ)エチル)アミノ) - N - メチルブタ - 2 - エンアミド(9.5g、23.5mmol)を化合物218として用い、スキーム3、ステップ - 4に従い反応を行った。粗製物を溶出液としてジクロロメタン中3%MeOHを用いる230~400メッシュのシリカ上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、実施例75ステップ - 2の標題化合物(2.5g、21%)を得た。

化合物75 : ¹H NMR(400MHz, DMSO - d₆) : 12.60(s, 1H)、8.38(dd, J₁ = 4.4Hz, J₂ = 1.7Hz, 1H)、7.53(s, 1

50

H)、7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、7.13 (dd, J₁ = 4.2 Hz, J₂ = 1.4 Hz, 2H)、6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.60 ~ 6.51 (m, 2H)、3.88 (t, J = 5.4 Hz, 2H)、3.50 ~ 3.48 (m, 2H)、3.47 ~ 3.34 (m, 2H)、3.03 ~ 2.85 (m, 4H)、2.86 ~ 2.78 (m, 2H)、2.42 (q, J = 7.4 Hz, 2H)、0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS: 544.3 [M+H]⁺。

【0627】

実施例76: (E)-4-(2-(4-(E)-1-(7-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルプタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルプタ-2-エンアミド(化合物76)の合成

10

【0628】

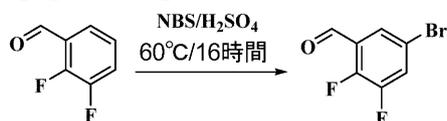
ステップ-2において5-(プタ-1-イン-1-イル)-7-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(以下実施例76ステップ1~5に示した調製)を化合物271の代わりに用い、ステップ-5の代わりにスキーム2、ステップ-6cにて概説した反応条件を用いることにより、実施例14に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物76(0.195g、17.7%)を灰白色固体として得た。

【0629】

20

ステップ-1: 5-ブromo-2,3-ジフルオロベンズアルデヒドの合成

【化196】



【0630】

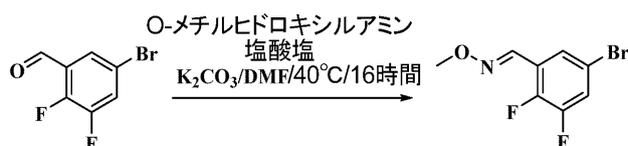
2,3-ジフルオロベンズアルデヒド(30g、211mmol)のH₂SO₄(120mL)中攪拌溶液に、0でN-ブromosuccinamide(45g、253mmol)を加えた。反応混合物を60で16時間攪拌し、反応完結後(TLCにより監視)、反応混合物をEtOAcで希釈した。有機層を水続いてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をn-ヘキサン中0.8%EtOAcを用いることによるカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-ブromo-2,3-ジフルオロベンズアルデヒド(11.7g、23.5%)を白色固体として得た。

30

【0631】

ステップ-2: (E)-5-ブromo-2,3-ジフルオロベンズアルデヒドO-メチルオキシムの合成

【化197】



40

【0632】

5-ブromo-2,3-ジフルオロベンズアルデヒド(2g、9mmol)のDMF(20mL)中攪拌溶液に、O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(1.51g、18mmol)及びK₂CO₃(2.75g、19.9mmol)を加え、内容物を40で16時間攪拌した。反応完結後(TLCにより監視)、反応混合物を0に冷却し、酢酸エチルで希釈し、有機層を水続いてブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下で濃縮した。粗製の化合物を溶出液としてn-ヘキサン中2%酢酸エチルを用いるコンビフラッシュにより精製して、実施例76ステップ-2の標題化合物(1g、44%)

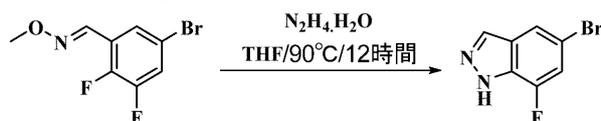
50

)を得た。

【0633】

ステップ - 3 : 5 - ブロモ - 7 - フルオロ - 1 H - インダゾールの合成

【化198】



【0634】

(E) - 5 - ブロモ - 2 , 3 - ジフルオロベンズアルデヒド O - メチルオキシム (1 g 、 4 mmol) の THF (10 mL) 中 攪拌 溶液 に 、 ヒドラジン 水 和 物 (4 mL) を 加 え 、 内 容 物 を 90 °C で 12 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 完 結 後 (TLC に よ り 監 視) 、 反 応 混 合 物 を 0 °C に 冷 却 し 、 酢 酸 エ チ ル で 希 釈 し 、 有 機 層 を 水 続 い て プ ラ イ ン で 洗 浄 し た 。 有 機 層 を 無 水 Na_2SO_4 で 脱 水 し 、 減 圧 下 で 濃 縮 し た 。 粗 製 の 化 合 物 を 溶 出 液 と し て n - ヘ キ サ ン 中 10 % 酢 酸 エ チ ル を 用 い る コ ン ビ フ ラ ッ シ ュ に よ り 精 製 し て 、 実 施 例 76 ス テ ッ プ - 3 の 標 題 化 合 物 (0.2 g 、 21 %) を 得 た 。

10

【0635】

ステップ - 4 : 5 - ブロモ - 7 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾールの合成

【化199】



20

【0636】

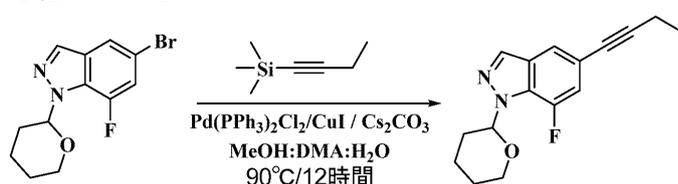
5 - ブロモ - 7 - フルオロ - 1 H - インダゾール (1.82 g 、 8.46 mmol) を 用 い 、 ス キーム 1 、 ス テ ッ プ - 1 に 従 い 反 応 を 行 っ た 。 粗 製 の 化 合 物 を 溶 出 液 と し て n - ヘ キ サ ン 中 5 % 酢 酸 エ チ ル を 用 い る コ ン ビ フ ラ ッ シ ュ に よ り 精 製 し て 、 実 施 例 76 ス テ ッ プ - 4 の 標 題 化 合 物 (2.39 g 、 94 %) を 得 た 。

30

【0637】

ステップ - 5 : 5 - (ブタ - 1 - イン - 1 - イル) - 7 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾールの合成

【化200】



【0638】

5 - ブロモ - 7 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (4.49 g 、 15 mmol) 及 び ブタ - 1 - イン - 1 - イルトリメチルシラン (3.8 g 、 30 mmol 、 実施例 1 、 ステップ - 2) を 用 い 、 ス キーム 1 、 ス テ ッ プ - 2 に 従 い 反 応 を 行 っ た 。 粗 生 成 物 を n - ヘ キ サ ン 中 20 % 酢 酸 エ チ ル を 用 い る 230 ~ 400 メ ッ シ ュ の シ リ カ カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー 上 で 精 製 し て 、 実 施 例 76 ス テ ッ プ - 5 の 標 題 化 合 物 (3.2 g) を 得 た 。

40

化 合 物 76 : ^1H NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) : 13.66 (s , 1 H) 、 8.19 (d , $J = 2.4$ Hz , 1 H) 、 7.48 (s , 1 H) 、 7.22 ~ 7.21 (m , 2 H) 、 7.19 ~ 7.11 (m , 3 H) 、 6.90 (d , $J = 12.0$ Hz , 1 H) 、 6.76 (d , $J = 8.4$ Hz , 2 H) 、 6.63 ~ 6.59 (m , 3 H) 、 6

50

. 57 ~ 6.47 (m, 1H)、3.87 (t, J = 5.4 Hz, 2H)、3.37 ~ 3.30 (m, 2H)、2.98 (s, 3H)、2.84 (s, 3H)、2.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、2.32 ~ 2.10 (m, 1H)、0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS: 513.3 [M+H]⁺。

【0639】

実施例77: (E)-4-(2-(4-(E)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルペンタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物77)の合成

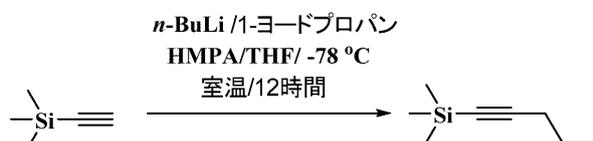
【0640】

(i)ステップ-4において3-フルオロ-5-(ペンタ-1-イン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(以下実施例77ステップ1~2に示した調製)を化合物276の代わりに、tert-ブチル(E)-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)カルバメート(実施例14、ステップ-3にて調製した通り)を化合物277の代わりに用い、(ii)ステップ-5においてヨードベンゼンを化合物265の代わりに用いることにより、実施例59に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物77(0.06g、19.3%)を灰白色固体として得た。

【0641】

ステップ-1: トリメチル(ペンタ-1-イン-1-イル)シランの合成

【化201】



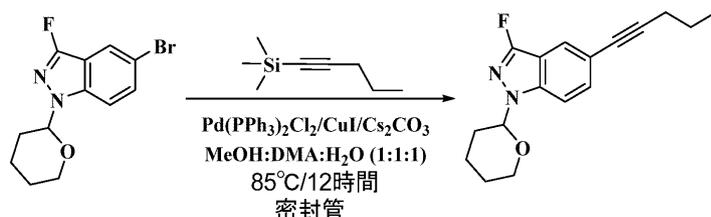
【0642】

(トリメチルシリル)アセチレン(29g、295mmol)の乾燥THF(100mL)中攪拌溶液に、-78で2時間かけてn-BuLi(THF中2.5M、125mL)を加えた。得られた混合物を0に加温し、10分間攪拌した。反応混合物を-78に再度冷却し、HMPA(58g、324mmol)を上記混合物に加え、-78で30分間攪拌した。上記反応混合物に1-ヨードプロパン(53g、315mmol)を加え、得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応完結後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチル(500mL)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。生成物ブタ-1-イン-1-イルトリメチルシランを110~160の間で蒸留して、所望の生成物(38g)を得た。

【0643】

ステップ-2: 3-フルオロ-5-(ペンタ-1-イン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾールの合成

【化202】



【0644】

5-プロモ-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(4g、13.4mmol、実施例2、ステップ-2)を化合物202として、トリメチル(ペンタ-1-イン-1-イル)シラン(2.8g、20.1mmol)を化合物203として用い、スキーム1、ステップ-2に従い反応を行った。粗生成物を

n - ヘキサン中5%酢酸エチルを用いる230-シリカゲルクロマトグラフィー上で精製して、3-フルオロ-5-(ペンタ-1-イン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(1.18g、30.8%)を得た。

化合物77: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): 12.56 (s, 1H)、7.49 (s, 1H)、7.47 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H)、7.46~7.11 (m, 6H)、6.77 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H)、6.62~6.48 (m, 4H)、3.87 (t, $J = 5.6\text{ Hz}$, 2H)、3.33~3.31 (m, 2H)、2.98 (s, 3H)、2.84 (s, 3H)、2.78 (t, $J = 5.6\text{ Hz}$, 2H)、2.36~2.32 (m, 2H)、1.29~1.23 (m, 2H)、0.74 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 3H)。LCMS: 527.3 [M+H] $^+$ 。

【0645】

実施例78: 実施例78は無し。

【0646】

実施例79: (E)-4-(2-(4-(E)-1-(3,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物79)の合成

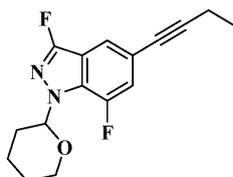
【0647】

ステップ-2において5-(ブタ-1-イン-1-イル)-3,7-ジフルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(以下実施例79ステップ-1に示した調製)を化合物271の代わりに用い、実施例14のステップ-5の代わりにスキーム2、ステップ-6bに記載した反応条件を用いることにより、実施例14に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物79(0.046g)を灰白色固体として単離した。

【0648】

ステップ-1: 5-(ブタ-1-イン-1-イル)-3,7-ジフルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾールの合成

【化203】



【0649】

ステップ-1において5-ブromo-7-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾールを化合物270の代わりに用い、実施例2のステップ2~3を続けることにより、実施例2に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、実施例79ステップ-1の標題化合物(0.78g、76%)を得た。

化合物79: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): 13.20 (s, 1H)、7.40 (s, 1H)、7.22~7.21 (m, 2H)、7.19~7.11 (m, 3H)、6.90 (d, $J = 12.0\text{ Hz}$, 1H)、6.8 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H)、6.63~6.59 (m, 3H)、6.57~6.47 (m, 1H)、3.87 (t, $J = 5.4\text{ Hz}$, 2H)、3.37~3.30 (m, 2H)、2.98 (s, 3H)、2.84 (s, 3H)、2.77 (t, $J = 5.6\text{ Hz}$, 2H)、2.41 (q, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H)、0.87 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H) LCMS: 531.3 [M+H] $^+$ 。

【0650】

実施例80: (E)-4-(2-(4-(E)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物80)の合成

10

20

30

40

50

【0651】

ステップ - 4において(i)(Z) - 5 - (1, 2 - ビス(4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ブタ - 1 - エン - 1 - イル) - 3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール(実施例 3、ステップ - 1にて調製した通り)を化合物 233の代わりに、(ii)tert - ブチル(E) - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキソブタ - 2 - エン - 1 - イル)(2 - (4 - ヨードフェノキシ)エチル)カルバメート(実施例 14、ステップ - 3にて調製した通り)を化合物 234の代わりに、(iii)1, 4 - ジフルオロ - 2 - ヨードベンゼンを化合物 262の代わりに用い、(iv)実施例 14ステップ - 5の代わりにスキーム 2、ステップ - 6bに記載した反応条件を用いることにより、実施例 14に概説した通り

10

の方法に従い化合物を合成して、化合物 80(0.16g、23.7%)を灰白色固体として単離した。
化合物 80: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): 12.60 (s, 1H)、7.52 (s, 1H)、7.49 (dd, $J_1 = 8.8\text{ Hz}$, $J_2 = 1.2\text{ Hz}$, 1H)、7.23 ~ 7.12 (m, 1H)、7.11 ~ 7.02 (m, 3H)、6.83 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H)、6.65 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H)、6.62 ~ 6.48 (m, 2H)、3.88 (t, $J = 5.6\text{ Hz}$, 2H)、3.32 ~ 3.31 (m, 2H)、2.99 (s, 3H)、2.84 (s, 3H)、2.79 (t, $J = 5.4\text{ Hz}$, 2H)、2.35 (q, $J = 7.0\text{ Hz}$, 2H)、0.91 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 3H)。LCMS: 549.3 [M+H] $^+$ 。

20

【0652】

実施例 81: (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル)ブタ - 1 - エン - 1 - イル)フェノキシ)エチル)アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド(化合物 81)の合成

【0653】

ステップ - 4において(i)(Z) - 5 - (1, 2 - ビス(4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ブタ - 1 - エン - 1 - イル) - 3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール(実施例 3、ステップ - 1にて調製した通り)を化合物 233の代わりに、(ii)tert - ブチル(E) - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキソブタ - 2 - エン - 1 - イル)(2 - (4 - ヨードフェノキシ)エチル)カルバメート(実施例 14、ステップ - 3)を化合物 234の代わりに、(iii)3 - フルオロ - 4 - ヨードピリジンを化合物 262の代わりに用い、(iv)実施例 14ステップ - 5の代わりにスキーム 2、ステップ - 6bに記載した反応条件を用いることにより、実施例 14に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物 81(0.24g、34%)を灰白色固体として単離した。

30

化合物 81: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6): 12.60 (s, 1H)、8.4 (s, 1H)、8.30 (s, 1H)、7.6 (m, 2H)、7.49 (d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1H)、7.22 (d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1H)、6.8 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H)、6.65 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 3H)、6.40 (m, 1H)、3.88 (t, $J = 5.4\text{ Hz}$, 2H)、3.03 (s, 3H)、2.80 (s, 3H)、2.78 (t, $J = 5.4\text{ Hz}$, 2H)、2.42 (q, $J = 7.4\text{ Hz}$, 2H)、0.87 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H)。LCMS: 532.3 [M+H] $^+$ 。

40

【0654】

実施例 82: (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - メチル - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル)フェノキシ)エチル)アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド(化合物 82)の合成

【0655】

ステップ - 3において(E) - 2 - (4 - (1 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - メチル - 2 - フェ

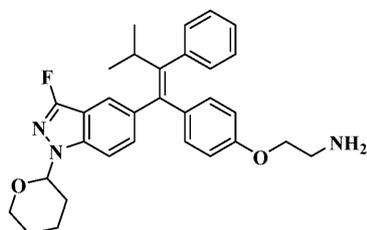
50

ニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エタン - 1 - アミン (以下実施例 8 2 ステップ 1 ~ 3 に示した調製) を化合物 2 5 8 の代わりに用い、(i i) 実施例 5 0 ステップ - 5 の代わりにスキーム 2、ステップ - 6 c に記載した反応条件を用いることにより、実施例 5 0 に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物 8 2 (0 . 0 7 g) を単離した。

【 0 6 5 6 】

ステップ - 1 : (E) - 2 - (4 - (1 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - メチル - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エタン - 1 - アミンの合成

【 化 2 0 4 】



10

【 0 6 5 7 】

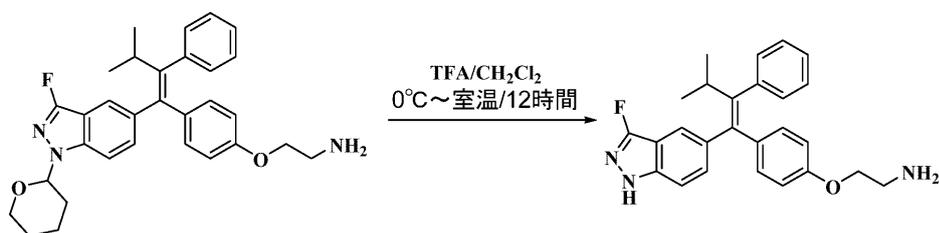
ステップ - 3 において 3 - メチルブタ - 1 - インを化合物 2 7 8 の代わりに用い、(i i) ステップ - 4 において tert - ブチル (2 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ) エチル) カルバメート (実施例 6 3、ステップ - 5 にて調製した通り) を化合物 2 7 4 の代わりに用い、(i i i) 実施例 2 ステップ 6 を続けることにより、実施例 2 に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、実施例 8 2 ステップ - 1 の標題化合物を単離した。

20

【 0 6 5 8 】

ステップ - 2 : (E) - 2 - (4 - (1 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - メチル - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エタン - 1 - アミンの合成

【 化 2 0 5 】



30

【 0 6 5 9 】

(E) - 2 - (4 - (1 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - メチル - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エタン - 1 - アミン (1 . 5 g、3 m m o l) のジクロロメタン (2 0 m L) 中攪拌溶液に、0 で T F A (3 . 4 m L、4 5 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。反応完結後、反応混合物を飽和 N a H C O ₃ で塩基性化し、ジクロロメタン中 1 0 % M e O H で抽出した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をジクロロメタン中 1 0 % M e O H を用いるコンビフラッシュにより精製して、実施例 8 2 ステップ - 2 の標題化合物 (1 . 1 g) を得た。

40

化合物 8 2 : ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1 2 . 5 5 (s , 1 H)、7 . 5 6 (s , 1 H)、7 . 4 8 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H)、7 . 3 0 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H)、7 . 2 3 ~ 7 . 1 9 (m , 2 H)、7 . 1 4 ~ 7 . 1 0 (m , 3 H)、6 . 8 4 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H)、6 . 6 1 ~ 6 . 4 6 (m , 4 H)、3 . 8 3 (t , J = 5 . 6 H z , 2 H)、3 . 3 1 (b s , 2 H)、2 . 9 7 (s , 3 H)、

50

2.83 (m, 4H)、2.75 (t, J = 5.4 Hz, 2H)、0.88 (m, 6H)。
LCMS: 527.3 [M+H]⁺。

【0660】

実施例83: 実施例83は無し。

【0661】

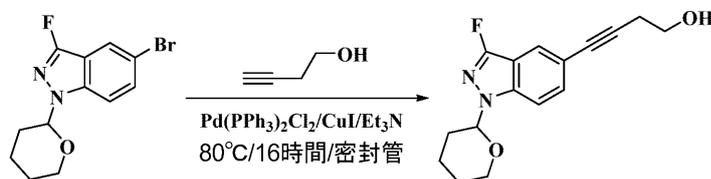
実施例84: (E)-5-(2-(4-(E)-4-フルオロ-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルペンタ-2-エンアミド(化合物84)の合成
【0662】

ステップ-1において3-フルオロ-5-(4-フルオロブタ-1-イン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(以下実施例84ステップ1~2に示した調製)を化合物275の代わりに、tert-ブチル(E)-(4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)カルバメート(実施例14、ステップ-3にて調製した通り)を化合物263の代わりに用いることにより、実施例60に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物84(0.075g、10%)を単離した。

【0663】

ステップ-1: 4-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-3-イン-1-オールの合成

【化206】



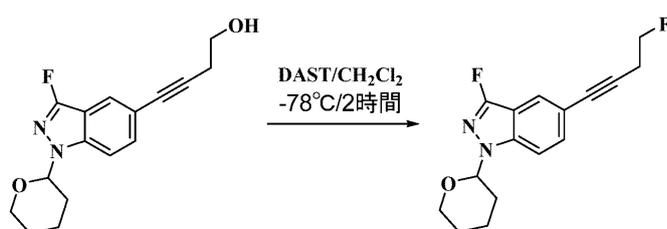
【0664】

5-プロモ-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(10g、33mmol、実施例2、ステップ-2にて調製した通り)及びブタ-3-イン-1-オール(3.52g、50mmol)を化合物202として用い、スキーム1、ステップ-2に従い反応を行った。粗生成物をn-ヘキサン中30%酢酸エチルを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー上で精製して、実施例84ステップ-1の標題化合物(5.7g、59%)を得た。

【0665】

ステップ-2: 3-フルオロ-5-(4-フルオロブタ-1-イン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾールの合成

【化207】



【0666】

4-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-3-イン-1-オール(4g、13mmol)のジクロロメタン40mL中攪拌溶液に、-78でDAST(3.35g)を加え、反応混合物を2時間攪拌した。TLCにより完結した時点で、反応混合物を水(100mL)で希釈し、酢酸エチル(250mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗生成物をn-ヘキサン中6%酢酸エチルを用いる230~400メッシュのシリカカラムクロマトグラフィー上で精製して、実施

10

20

30

40

50

例 84 ステップ - 2 の標題化合物 (1 . 2 g、30%) を得た。

化合物 84 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 1.261 (s, 1 H)、7.60 (s, 1 H)、7.47 (dd, $J_1 = 8.6$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1 H)、7.25 ~ 7.13 (m, 6 H)、6.9 ~ 6.75 (m, 2 H)、6.64 ~ 6.57 (m, 2 H)、6.52 ~ 6.48 (m, 2 H)、4.36 (t, $J = 6$ Hz, 1 H)、4.25 (t, $J = 6.2$ Hz, 1 H)、3.87 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H)、3.37 ~ 3.31 (m, 2 H)、2.99 (s, 3 H)、2.84 (s, 3 H)、2.82 ~ 2.70 (m, 4 H)。LCMS : 531.3 [M + H]⁺。

【 0667 】

実施例 85 : (E) - 5 - ((2 - (4 - ((E) - 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N, N - ジメチルペンタ - 2 - エンアミド (化合物 85) の合成

10

【 0668 】

ステップ - 1 において (i) t e r t - ブチル (E) - (5 - (ジメチルアミノ) - 5 - オキソペンタ - 3 - エン - 1 - イル) (2 - (4 - ヨードフェノキシ) エチル) カルバメート (以下実施例 85 ステップ 1 ~ 7 に示した調製) を化合物 263 の代わりに、5 - (ブタ - 1 - イン - 1 - イル) - 3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (実施例 2、ステップ - 3 にて調製した通り) を化合物 275 の代わりに、2 - クロロ - 4 - フルオロ - 1 - ヨードベンゼンを化合物 264 の代わり

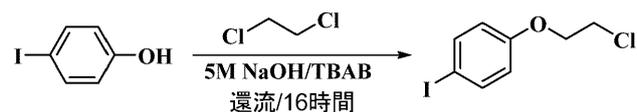
20

りに用いることにより、実施例 60 に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物 85 (0.046 g) を単離した。

【 0669 】

ステップ - 1 : 1 - (2 - クロロエトキシ) - 4 - ヨードベンゼンの合成

【 化 208 】



【 0670 】

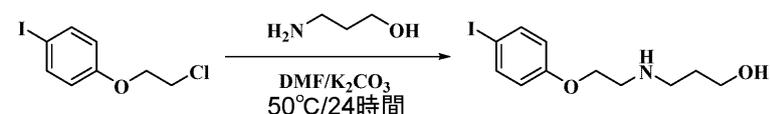
4 - ヨードフェノール (15 g、68 mmol) の攪拌溶液に、5 M NaOH (90 mL) を加え、0 で 10 分間攪拌し、上記混合物に 1, 2 - ジクロロエタン (225 mL) を、続いて TBAB (0.43 g、1.36 mmol) を加えた。内容物を還流状態で 16 時間攪拌した。反応完結後、反応混合物を氷冷水上に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水続いて飽和 NaCl 溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、減圧下で濃縮して、所望の化合物 1 - (2 - クロロエトキシ) - 4 - ヨードベンゼン (20 g、粗製物) を得た。

30

【 0671 】

ステップ - 2 : 3 - ((2 - (4 - ヨードフェノキシ) エチル) アミノ) プロパン - 1 - オールの合成

【 化 209 】



40

【 0672 】

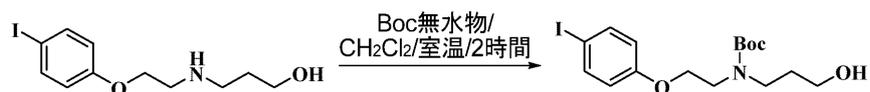
1 - (2 - クロロエトキシ) - 4 - ヨードベンゼン (10 g、35 mmol) の DMF (25 mL) 中攪拌溶液に、炭酸カリウム (19.5 g、141 mmol) 及び 3 - アミノプロパン - 1 - オール (26.6 g、350 mmol) を加えた。反応混合物を 50 で 24 時間攪拌し、反応完結後 (TLC により監視)、反応混合物を冷水 (50 mL) で希釈し、分離した固体を濾過し、減圧下で乾燥した。粗生成物を更には精製せずに次のステップに使用した (8.6 g、粗製物)。

50

【0673】

ステップ - 3 : tert - ブチル (3 - ヒドロキシプロピル) (2 - (4 - ヨードフェノキシ) エチル) カルバメートの合成

【化210】



【0674】

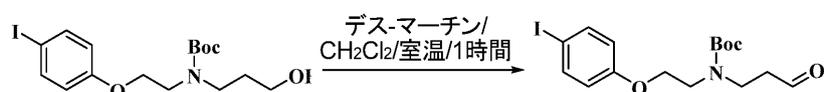
3 - ((2 - (4 - ヨードフェノキシ) エチル) アミノ) プロパン - 1 - オール (8 . 6 g、26 mmol) のジクロロメタン (86 mL) 中攪拌溶液に、Boc 無水物 (6 . 4 g、29 mmol) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、反応完結後 (TLC により監視)、反応混合物を冷水 (100 mL) で希釈し、ジクロロメタン (250 mL) で抽出した。有機層を水続いて飽和 NaCl 溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。粗生成物を n - ヘキサン中 40 % EtOAc を用いるコンビフラッシュにより精製して、実施例 85 ステップ - 3 の標題化合物 (9 . 5 g) を得た。

10

【0675】

ステップ - 4 : tert - ブチル (2 - (4 - ヨードフェノキシ) エチル) (3 - オキソプロピル) カルバメートの合成

【化211】



20

【0676】

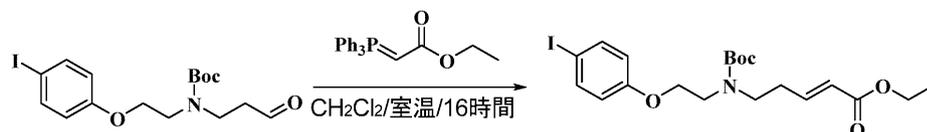
tert - ブチル (3 - ヒドロキシプロピル) (2 - (4 - ヨードフェノキシ) エチル) カルバメート (9 g、21 mmol) のジクロロメタン (90 mL) 中攪拌溶液に、デス - マーチンペルヨージナン (11 . 78 g、27 mmol) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、反応完結後 (TLC により監視)、反応混合物をチオ硫酸ナトリウムと NaHCO₃ 溶液との 1 : 1 混合物で希釈し、ジクロロメタン (250 mL) で抽出した。有機層を水続いて飽和 NaCl 溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮して、実施例 85 ステップ - 4 の標題化合物 (9 g) を得た。

30

【0677】

ステップ - 5 : エチル (E) - 5 - ((tert - ブトキシカルボニル) (2 - (4 - ヨードフェノキシ) エチル) アミノ) ペンタ - 2 - エノエートの合成

【化212】



【0678】

tert - ブチル (2 - (4 - ヨードフェノキシ) エチル) (3 - オキソプロピル) カルバメート (9 g、28 mmol) のジクロロメタン (90 mL) 中攪拌溶液に、エチル 2 - (トリフェニル - 15 - ホスファニリデン) アセテート (9 . 8 g、28 mmol) を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、反応完結後 (TLC により監視)、反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタン (250 mL) で抽出した。有機層を水続いて飽和 NaCl 溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。粗生成物を n - ヘキサン中 9 % EtOAc で溶出するコンビフラッシュにより精製して、実施例 85 ステップ - 5 の標題化合物 (6 . 7 g) を得た。

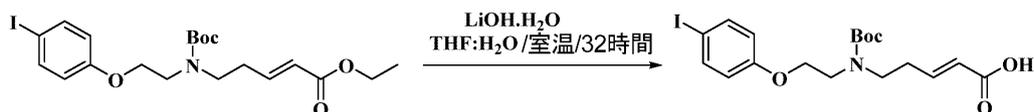
40

【0679】

ステップ - 6 : (E) - 5 - ((tert - ブトキシカルボニル) (2 - (4 - ヨードフェノキシ) エチル) アミノ) ペンタ - 2 - エン酸の合成

50

【化213】



【0680】

エチル(E)-5-(tert-ブトキシカルボニル)(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)アミノ)ペンタ-2-エノエート(6.7g、13mmol)のTHF(100mL)中撹拌溶液に、LiOH·H₂O(2.87g、68mmol)及び水(33mL)を加えた。反応混合物を室温で32時間撹拌し、反応完結後(TLCにより監視)、反応混合物を水で希釈し、クエン酸で中和し、EtOAc(250mL)で抽出した。有機層を水続いて飽和NaCl溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下で濃縮した。粗生成物を更には精製せずに次のステップに使用した(5.4g)。

10

【0681】

ステップ-7: tert-ブチル(E)-(5-(ジメチルアミノ)-5-オキソペンタ-3-エン-1-イル)(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)カルバメートの合成

【化214】



20

【0682】

(E)-5-(tert-ブトキシカルボニル)(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)アミノ)ペンタ-2-エン酸(2.5g、5.3mmol)のDMF(25mL)中撹拌溶液に、DIPEA(2.32mL、13mmol)、HATU(2.45g、6.4mmol)及びジメチルアミン塩酸塩(0.526g、6.4mmol)を加えた。反応混合物を室温で16時間撹拌し、反応完結後(TLCにより監視)、反応混合物を水で希釈し、EtOAc(100mL)で抽出した。有機層を水続いて飽和NaCl溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下で濃縮して、実施例85ステップ-7の標題化合物(2g、71%)を得た。

化合物85: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 12.62(s, 1H)、7.54(s, 1H)、7.49(dd, J₁=8.8Hz, J₂=1.2Hz, 1H)、7.36~7.35(m, 2H)、7.34~7.31(m, 1H)、7.15~7.11(m, 1H)、6.82(d, J=8.8Hz, 2H)、6.65~6.58(m, 3H)、6.43~6.39(m, 1H)、3.85(t, J=5.7Hz, 2H)、2.98(s, 3H)、2.83(s, 3H)、2.79~2.78(m, 2H)、2.62(t, J=6.8Hz, 2H)、2.33~2.27(m, 4H)、0.88(t, J=7.4Hz, 3H)。LCMS: 579.3[M+H]⁺。

30

【0683】

実施例86: (E)-4-(2-(4-(E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N,2-トリメチルブタ-2-エンアミド(化合物86)の合成

40

【0684】

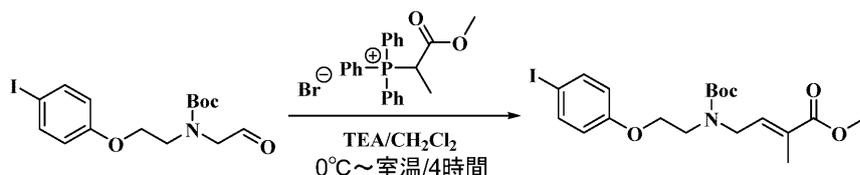
ステップ-4において5-(ブタ-1-イン-1-イル)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(実施例2、ステップ-3にて調製した通り)を化合物276の代わりに、tert-ブチル(E)-(4-(ジメチルアミノ)-3-メチル-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)カルバメート(以下実施例86ステップ1~3に示した調製)を化合物277の代わりに用いることにより、実施例59に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物86(0.11g、7.6%)を単離した。

50

【0685】

ステップ - 1 : メチル (E) - 4 - ((tert - ブトキシカルボニル) (2 - (4 - ヨードフェノキシ) エチル) アミノ) - 2 - メチルブタ - 2 - エノエートの合成

【化215】



【0686】

(1 - メトキシ - 1 - オキシプロパン - 2 - イル) トリフェニルホスホニウムブロミド (10 . 8 g 、 25 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 中攪拌溶液に、0 でトリエチルアミン (6 . 35 g 、 62 mmol) を加え、30 分間攪拌した。上記溶液に、ジクロロメタン (35 mL) 中の tert - ブチル (2 - (4 - ヨードフェノキシ) エチル) (2 - オキソエチル) カルバメート (8 . 5 g 、 20 mmol 、 実施例 22 、 ステップ - 4) を滴下添加した。反応混合物を室温で 3 . 5 時間攪拌し、反応完結後 (TLC により監視) 、反応混合物を塩化アンモニウム溶液で希釈し、EtOAc (100 mL) で抽出した。有機層を水続いて飽和 NaCl 溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。粗生成物を n - ヘキサン中 5 % EtOAc で溶出することによる 230 ~ 400 メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、実施例 8

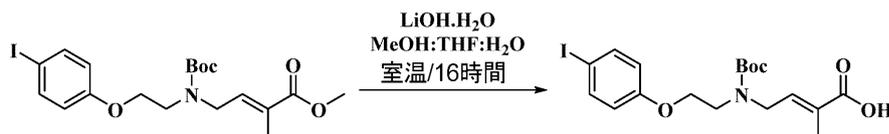
10

20

【0687】

ステップ - 2 : (E) - 4 - ((tert - ブトキシカルボニル) (2 - (4 - ヨードフェノキシ) エチル) アミノ) - 2 - メチルブタ - 2 - エン酸の合成

【化216】



【0688】

メチル (E) - 4 - ((tert - ブトキシカルボニル) (2 - (4 - ヨードフェノキシ) エチル) アミノ) - 2 - メチルブタ - 2 - エノエート (7 . 1 g 、 14 . 9 mmol) の MeOH : THF : H₂O (1 : 1 : 1) 混合物 (70 mL) 中攪拌溶液に、LiOH · H₂O (3 . 13 g 、 74 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、反応完結後 (TLC により監視) 、反応混合物を水で希釈し、続いて 0 . 5 M HCl で酸性化し、EtOAc (250 mL) で抽出した。有機層を水続いて飽和 NaCl 溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。粗生成物を更には精製せずに次のステップに使用した (6 . 5 g 、 94 %) 。

30

【0689】

ステップ - 3 : tert - ブチル (E) - (4 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチル - 4 - オキソブタ - 2 - エン - 1 - イル) (2 - (4 - ヨードフェノキシ) エチル) カルバメートの合成

40

【化217】



【0690】

(E) - 4 - ((tert - ブトキシカルボニル) (2 - (4 - ヨードフェノキシ) エチル) アミノ) - 2 - メチルブタ - 2 - エン酸 (3 g 、 6 . 5 mmol) の DMF (30

50

mL) 中攪拌溶液に、DIPEA (3.1 g、16.25 mmol)、HATU (2.96 g、7.8 mmol) 及びジメチルアミン塩酸塩 (0.63 g、7.8 mmol) を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、反応完結後 (TLCにより監視)、反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタン (100 mL) で抽出した。有機層を水続いて飽和 NaCl 溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。粗生成物を n-ヘキサン中70% EtOAc で溶出することによる230~400メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、実施例86ステップ-3の標題化合物 (2.6 g、82%) を得た。

化合物86: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.63 (s, 1H)、7.54 (s, 1H)、7.49 (dd, J₁ = 8.6 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 1H)、7.36~7.31 (m, 2H)、7.24 (dd, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 1.2 Hz, 1H)、7.14 (dd, J₁ = 8.0 Hz, J₂ = 2.4 Hz, 1H)、6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、5.43~5.40 (m, 1H)、3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、3.21 (d, J = 6.4 Hz, 2H)、2.87~2.75 (m, 8H)、2.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、2.08~1.85 (m, 1H)、1.70 (s, 3H)、0.88 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。LCMS: 579.3 [M+H]⁺。

【0691】

実施例87: (E)-4-(2-(4-(E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,4,4-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド (化合物87) の合成

【0692】

ステップ-4においてtert-ブチル(E)-(4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)カルバメート (実施例14、ステップ-3にて調製した通り) を化合物277の代わりに用いることにより、実施例59に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物87 (0.17 g、24%) を単離した。

化合物87: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.69 (s, 1H)、7.59 (s, 1H)、7.55 (dd, J₁ = 8.6 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 1H)、7.53 (dd, J₁ = 8.6 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 1H)、7.43 (dd, J₁ = 8.6 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 1H)、7.36~7.21 (m, 2H)、6.85 (d, J = 8.9 Hz, 2H)、6.67~6.57 (m, 3H)、6.51~6.47 (m, 1H)、3.88 (t, J = 5.7 Hz, 2H)、3.45 (q, J = 10.8 Hz, 2H)、2.98 (s, 3H)、2.84 (s, 3H)、2.78 (t, J = 5.6 Hz, 2H)。LCMS: 619.3 [M+H]⁺。

【0693】

実施例88: (E)-4-(2-(4-(E)-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-(フェニル-d₅)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド (化合物88) の合成

【0694】

ステップ-5においてtert-ブチル(E)-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-(4-(Z)-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-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)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)カルバメート (実施例33、ステップ-1にて調製した通り) を化合物278の代わりに、ヨードベンゼン-d₅ を化合物265の代わりに用いることにより、実施例59に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物88 (0.023 mg) を灰白色固体として単離した。

化合物88: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 13.05 (s, 1H)

、 8 . 0 6 (s , 1 H) 、 7 . 6 0 (s , 1 H) 、 7 . 5 0 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) 、 7 . 1 1 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) 、 6 . 7 3 (d , J = 8 . 8 , 2 H) 、 6 . 5 9 ~ 6 . 5 1 (m , 3 H) 、 6 . 4 7 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) 、 3 . 8 6 (t , J = 5 . 2 H z , 2 H) 、 3 . 3 1 (d , J = 4 . 8 H z , 2 H) 、 2 . 9 8 (s , 3 H) 、 2 . 8 3 (s , 3 H) 、 2 . 7 8 ~ 2 . 7 5 (m , 2 H) 、 2 . 4 0 (q , J = 7 . 6 H z , 2 H) 、 0 . 8 9 (t , J = 7 . 6 H z , 3 H) 。 L C M S : 5 0 0 . 4 [M + H] ⁺。

【 0 6 9 5 】

実施例 8 9 : (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1 H - インドゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) アミノ) - N , N - ジメチルペンタ - 2 - エンアミド (化合物 8 9) の合成

10

【 0 6 9 6 】

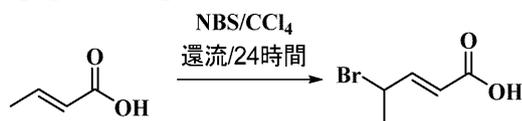
ステップ - 4 において 5 - (ブタ - 1 - イン - 1 - イル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インドゾール (実施例 1 、 ステップ - 3) を化合物 2 7 6 の代わりに、 tert - ブチル (E) - (5 - (ジメチルアミノ) - 5 - オキソペンタ - 3 - エン - 2 - イル) (2 - (4 - ヨードフェノキシ) エチル) カルバメート (以下実施例 8 9 ステップ 1 ~ 4 に示した調製) を化合物 2 7 7 の代わりに用い、ステップ - 5 においてヨードベンゼンを化合物 2 6 5 の代わりに用いることにより、実施例 5 9 に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物 8 9 (0 . 0 8 g 、 5 . 5 %) を単離した。

【 0 6 9 7 】

20

ステップ - 1 : (E) - 4 - ブロモペンタ - 2 - エン酸の合成

【 化 2 1 8 】



【 0 6 9 8 】

(E) - ブタ - 2 - エン酸 (5 g 、 5 0 m m o l) の四塩化炭素 (5 0 m L) 中攪拌溶液に、 N - ブロモスクシンアミド (8 . 6 g 、 6 5 m m o l) を加えた。反応混合物を 2 4 時間加熱還流すると、スクシンアミドの結晶が沈澱した。結晶物を濾別し、濾液を濃縮した。粗製物を最少量のヘキサンで再結晶化し、ヘキサンで洗浄して、(E) - 4 - ブロモペンタ - 2 - エン酸 (4 g 、 4 5 %) を白色固体として得た。

30

【 0 6 9 9 】

ステップ - 2 : (E) - 4 - ブロモ - N , N - ジメチルペンタ - 2 - エンアミドの合成

【 化 2 1 9 】



40

【 0 7 0 0 】

(E) - 4 - ブロモペンタ - 2 - エン酸 (4 g 、 2 4 . 2 m m o l) をジクロロメタン (4 0 m L) に溶解し、 0 に冷却した。この溶液に塩化オキサリル (3 . 6 g 、 2 9 m m o l) 、 DMF (0 . 5 m L) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を窒素雰囲気下で濃縮し、残留物をジクロロメタン (4 0 m L) で希釈し、 - 3 0 に冷却し、 DIPEA (7 . 7 m L 、 4 3 m m o l) で塩基性化した。この混合物に THF 中 2 M ジメチルアミン (1 4 . 3 m L 、 2 8 . 6 m m o l) をゆっくり加え、内容物を 0 で 3 0 分間攪拌した。揮発物を減圧下で濃縮することにより除去し、残留物を水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。粗製物をコンピフラッシュにより精製して、(E) - 4 - ブロモ - N , N - ジメチルペンタ -

50

2 - エンアミド (2 . 3 g 、 5 0 %) を得た。

【 0 7 0 1 】

ステップ - 3 : (E) - 4 - ((2 - (4 - ヨードフェノキシ) エチル) アミノ) - N , N - ジメチルペンタ - 2 - エンアミドの合成

【 化 2 2 0 】



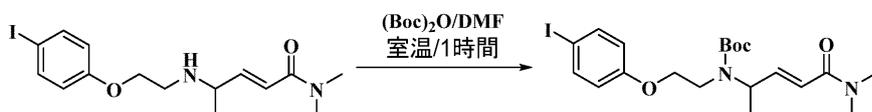
【 0 7 0 2 】

2 - (4 - ヨードフェノキシ) エタン - 1 - アミン (1 . 5 g 、 5 . 8 6 m m o l 、 実施例 1 4 、 ステップ - 3 . 1) を化合物 2 1 7 として、(E) - 4 - ブロモ - N , N - ジメチルペンタ - 2 - エンアミド (1 . 8 g 、 5 . 8 6 m m o l) を化合物 2 1 4 として用い、スキーム 3 、 ステップ - 3 に従い反応を行った。粗製物を次のステップに使用した (3 g 、 粗製物) 。

【 0 7 0 3 】

ステップ - 4 : tert - ブチル (E) - (5 - (ジメチルアミノ) - 5 - オキソペンタ - 3 - エン - 2 - イル) (2 - (4 - ヨードフェノキシ) エチル) カルバメートの合成

【 化 2 2 1 】



【 0 7 0 4 】

(E) - 4 - ((2 - (4 - ヨードフェノキシ) エチル) アミノ) - N , N - ジメチルペンタ - 2 - エンアミド (4 . 5 g 、 1 2 m m o l) を化合物 2 1 8 として用い、スキーム 3 、 ステップ - 4 に従い反応を行って粗生成物を得、これを n - ヘキサン中 7 0 % 酢酸エチルで溶出するコンビフラッシュにより精製して、実施例 9 0 ステップ - 4 における標題化合物 (2 . 8 g 、 5 0 %) を得た。

化合物 8 9 : ^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1 3 . 0 5 (s , 1 H) 、 8 . 0 6 (s , 1 H) 、 7 . 6 0 (s , 1 H) 、 7 . 5 1 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) 、 7 . 2 2 ~ 7 . 1 0 (m , 6 H) 、 6 . 7 4 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) 、 6 . 5 7 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) 、 6 . 4 7 ~ 6 . 4 1 (m , 2 H) 、 3 . 8 4 (t , J = 5 . 6 H z , 2 H) 、 3 . 3 0 (b s , 2 H) 、 2 . 9 8 (s , 3 H) 、 2 . 8 3 (s , 3 H) 、 2 . 7 5 ~ 2 . 6 6 (m , 2 H) 、 2 . 4 3 ~ 2 . 3 2 (m , 2 H) 、 1 . 0 7 (d , J = 6 . 8 H z , 3 H) 、 0 . 8 7 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) 。 L C M S : 5 0 9 . 3 [M + H] ⁺ 。

【 0 7 0 5 】

実施例 9 0 : (E) - 4 - ((2 - (4 - ((E) - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - フェニルプタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) プロピル) アミノ) - N , N - ジメチルプタ - 2 - エンアミド (化合物 9 0) の合成

【 0 7 0 6 】

ステップ - 4 において 5 - (プタ - 1 - イン - 1 - イル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (実施例 1 、 ステップ - 3) を化合物 2 7 6 の代わりに、tert - ブチル (E) - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキソプタ - 2 - エン - 1 - イル) (2 - (4 - ヨードフェノキシ) プロピル) カルバメート (以下実施例 9 0 ステップ 1 ~ 5 に示した調製) を化合物 2 7 7 の代わりに用い、ステップ - 5 においてヨードベンゼンを化合物 2 6 5 の代わりに用いることにより、実施例 5 9 に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物 9 0 (0 . 0 6 g 、 1 0 %) を得た。

【 0 7 0 7 】

ステップ - 1 : tert - ブチル (2 - ヒドロキシプロピル) カルバメートの合成

10

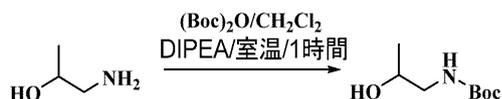
20

30

40

50

【化222】



【0708】

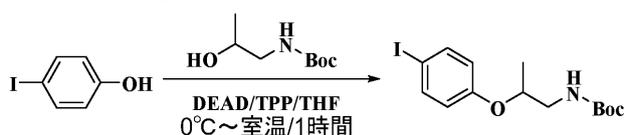
1 - アミノプロパン - 2 - オール (5 g、66.6 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 中攪拌溶液に、boc 無水物 (17 mL、79.92 mmol) 及び DIPEA (18 mL、99.9 mmol) を加え、反応混合物を室温で約 1 時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を n - ヘキサン中 50 % 酢酸エチルで溶出するコンビフラッシュにより精製して、実施例 90 ステップ - 1 における標題化合物 (10 g、86 %) を得た。

10

【0709】

ステップ - 2 : tert - ブチル (2 - (4 - ヨードフェノキシ) プロピル) カルバメートの合成

【化223】



【0710】

4 - ヨードフェノール (4 g、18.1 mmol)、tert - ブチル (2 - ヒドロキシプロピル) カルバメート (2.6 g、21.8 mmol)、トリフェニルホスフィン (5.7 g、21.8 mmol) の THF (40 mL) 中混合物に、DEAD (3.8 g、21.8 mmol) を滴下添加し、次いで反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。有機層を濃縮して粗生成物を得、これを n - ヘキサン中 10 % EtOAc で溶出する 100 ~ 200 メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーに通して精製して、実施例 90 ステップ - 2 における標題化合物 (2.1 g、32 %) を得た。

20

【0711】

ステップ - 3 : 2 - (4 - ヨードフェノキシ) プロパン - 1 - アミンの合成

【化224】



【0712】

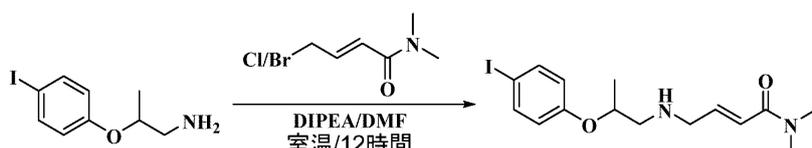
tert - ブチル (2 - (4 - ヨードフェノキシ) プロピル) カルバメート (4.8 g、12.76 mmol) を化合物 207b として用い、スキーム 3、ステップ - 2 に従い反応を行って粗製物を得、これを更には精製せずに次のステップに使用した (2.8 g)。

40

【0713】

ステップ - 4 : (E) - 4 - ((2 - (4 - ヨードフェノキシ) プロピル) アミノ) - N,N - ジメチルブタ - 2 - エンアミドの合成

【化225】



【0714】

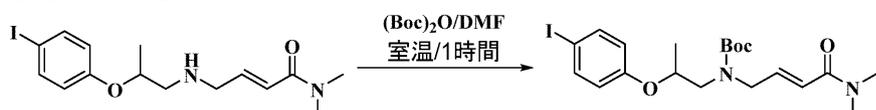
2 - (4 - ヨードフェノキシ) プロパン - 1 - アミン (1 g、3.6 mmol) を DM

50

F (10 mL) 中の化合物 217 として、(E)-4-クロロ-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミドを化合物 214 として、(E)-4-ブロモ-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド混合物 (0.7 g、3.6 mmol、実施例 63、ステップ-7) を化合物 214 として用い、スキーム 3、ステップ-3 に従い反応を行った。粗製物を次のステップに使用した (0.5 g、粗製物)。

【0715】

ステップ-5: tert-ブチル(E)-(4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(2-(4-ヨードフェノキシ)プロピル)カルバメートの合成
【化226】



10

【0716】

(E)-4-((2-(4-ヨードフェノキシ)プロピル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド (2 g、5.3 mmol) を化合物 218 として用い、スキーム 3、ステップ-4 に従い反応を行って粗生成物を得、これを n-ヘキサン中 70% 酢酸エチルで溶出するコンビフラッシュにより精製して、実施例 90 ステップ-5 における標題化合物 (0.5 g、20%) を得た。

化合物 90: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 13.07 (s, 1H)、8.07 (s, 1H)、7.61 (s, 1H)、7.52 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H)、7.22~7.11 (m, 6H)、6.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)、6.71~6.52 (m, 4H)、4.52~4.31 (m, 1H)、3.61 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H)、3.96~3.04 (m, 5H)、2.86 (s, 3H)、2.42~2.32 (m, 2H)、1.14 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)、0.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。LCMS: 509.3 [M+H] $^+$ 。

20

【0717】

実施例 91: 実施例 91 は無し。

【0718】

実施例 92: (E)-4-((1-(4-((E)-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド (化合物 92) の合成

30

【0719】

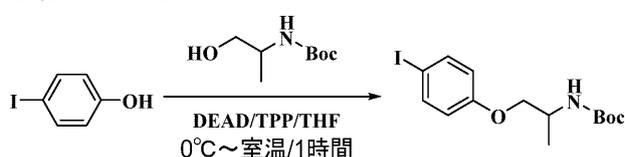
ステップ-4 において 5-(ブタ-1-イン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール (実施例 1、ステップ-3 にて調製した通り) を化合物 276 の代わりに、tert-ブチル(E)-(4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(1-(4-ヨードフェノキシ)プロパン-2-イル)カルバメート (以下実施例 92 ステップ 1~4 に示した調製) を化合物 277 の代わりに用い、(ii) ステップ-5 においてヨードベンゼンを化合物 265 の代わりに用いることにより、実施例 59 に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物 92 (0.015 g) を単離した。

40

【0720】

ステップ-1: 2-(3-(4-ヨードフェニル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオンの合成

【化227】



【0721】

4-ヨードフェノール (5 g、22 mmol)、tert-ブチル(1-ヒドロキシプロ

50

ロパン - 2 - イル)カルバメート (4.66 g、26 mmol)、トリフェニルホスフィン (7.12 g、26 mmol) の THF (100 mL) 中混合物に、DEAD (4.66 g、26 mmol) を滴下添加し、次いで反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。有機層を濃縮して粗生成物を得、これを n - ヘキサン中10% EtOAc で溶出する100 ~ 200メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーに通して精製して、実施例92ステップ - 1における標題化合物 (2 g) を得た。

【0722】

ステップ - 2 : 1 - (4 - ヨードフェノキシ)プロパン - 2 - アミンの合成

10

【化228】



【0723】

tert - ブチル (1 - (4 - ヨードフェノキシ)プロパン - 2 - イル)カルバメート (4 g、10.6 mmol) を化合物207bとして用い、スキーム3、ステップ - 2 に従い反応を行って粗製物を得、これを更には精製せずに次のステップに使用した (2 g)。

【0724】

20

ステップ - 3 : (E) - 4 - ((2 - (4 - ヨードフェノキシ)エチル)アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミドの合成

【化229】



【0725】

DMF (35 mL) 中の1 - (4 - ヨードフェノキシ)プロパン - 2 - アミン (4 g、14 mmol) を化合物217として、(E) - 4 - クロロ - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミドと (E) - 4 - ブロモ - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミドとの混合物 (2.75 g、14 mmol、実施例63、ステップ - 7) を化合物214として用い、スキーム3、ステップ - 3 に従い反応を行った。粗製物を次のステップに使用した (5.6 g、粗製物)。

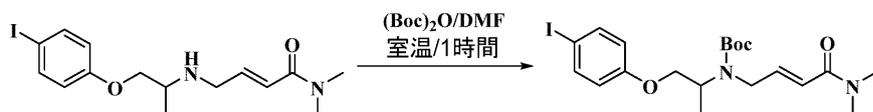
30

【0726】

ステップ - 4 : tert - ブチル (E) - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキソブタ - 2 - エン - 1 - イル) (1 - (4 - ヨードフェノキシ)プロパン - 2 - イル)カルバメートの合成

【化230】

40



【0727】

(E) - 4 - ((1 - (4 - ヨードフェノキシ)プロパン - 2 - イル)アミノ) - N, N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド (5.6 g、14 mmol) に従い反応を行って粗製物を得、これを n - ヘキサン中40%酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、実施例92ステップ - 4における標題化合物 (2.5 g) を得た。

化合物92 : ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 13.05 (s, 1H)、8.06 (s, 1H)、7.60 (s, 1H)、7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1

50

H)、7.22~7.11 (m, 6H)、6.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、6.6~6.47 (m, 4H)、3.74~3.71 (m, 1H)、3.65~3.61 (m, 1H)、3.39~3.32 (m, 2H)、2.97 (s, 3H)、2.91~2.83 (m, 4H)、2.43~2.23 (m, 2H)、1.07 (d, J = 6.4 Hz, 3H)、0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS: 509.3 [M+H]⁺。

【0728】

実施例93: (E)-4-(2-(6-(Z)-1-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルプタ-1-エン-1-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)エチル)アミノ)-N,N-ジメチルプタ-2-エンアミド(化合物93)の合成

10

【0729】

(i) 実施例3のステップ-3においてtert-ブチル(E)-(4-(ジメチルアミノ)-4-オキソプタ-2-エン-1-イル)(2-(6-ヨードピリジン-3-イル)オキシ)エチル)カルバメート(以下実施例93ステップ1~5に示した調製)を化合物256の代わりに用い、(ii) 実施例3のステップ-4においてヨードベンゼンを化合物227の代わりに用い、(iii) 実施例3のステップ-5の代わりにスキーム2、ステップ-6bに記載した反応条件を用いることにより、実施例3に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物93(0.12g)を得た。

【0730】

ステップ-1: tert-ブチル(2-(6-ブロモピリジン-3-イル)オキシ)エチル)カルバメートの合成

20

【化231】



【0731】

6-ブロモピリジン-3-オール(5g、28.9mmol)のDMF(50ml)中攪拌溶液に、炭酸セシウム(28.2g、86mmol)及びtert-ブチル(2-ブロモエチル)カルバメート(12.89g、57.8mmol)を加えた。次いで混合物を40で16時間攪拌した。反応完結後、反応混合物を氷冷水に加えた。分離した固体を濾過し、乾燥して、tert-ブチル(2-(6-ブロモピリジン-3-イル)オキシ)エチル)カルバメート(8.2g)を得た。

30

【0732】

ステップ-2: tert-ブチル(2-(6-ヨードピリジン-3-イル)オキシ)エチル)カルバメートの合成

【化232】



40

【0733】

tert-ブチル(2-(6-ブロモピリジン-3-イル)オキシ)エチル)カルバメート(8.1g、25mmol)の1,4-ジオキサン(80mL)中攪拌溶液に、ヨウ化ナトリウム(19.2g、128mmol)、ヨウ化銅(0.244g、1.28mmol)及びN,N'-ジメチルエチレンジアミン(0.28mL、2.5mmol)を加え、110で16時間攪拌した。反応完結後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を更には精製せずに次のステップに使用した(8.7g、粗製物)。

50

【0734】

ステップ - 3 : 2 - ((6 - ヨードピリジン - 3 - イル) オキシ) エタン - 1 - アミンの合成

【化233】



【0735】

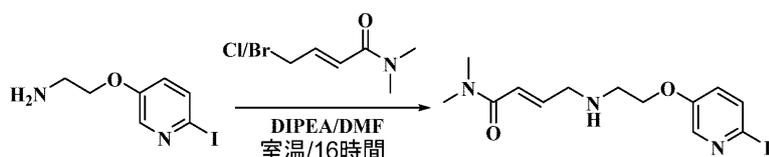
tert - ブチル (2 - ((6 - ヨードピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) カルバメート (8 g、21.97 mmol) のエタノール (2 mL) 中攪拌溶液に、0 で濃 HCl (20 mL) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応完結後、反応混合物を飽和 NaHCO₃ で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物を更には精製せずに次のステップに使用した (5 g、粗製物)。

10

【0736】

ステップ - 4 : (E) - 4 - ((2 - ((6 - ヨードピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) アミノ) - N , N - ジメチルプタ - 2 - エンアミドの合成

【化234】



20

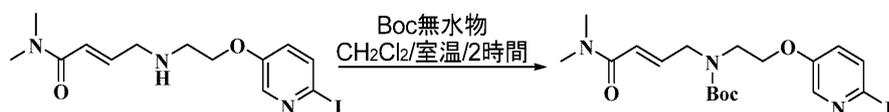
【0737】

DMF (50 mL) 中の 2 - ((6 - ヨードピリジン - 3 - イル) オキシ) エタン - 1 - アミン (5 g、18.9 mmol) を化合物 217 として、(E) - 4 - ブロモ - N , N - ジメチルプタ - 2 - エンアミドと (E) - 4 - クロロ - N , N - ジメチルプタ - 2 - エンアミドとの混合物 (2.63 g、15 mmol、実施例 63、ステップ - 7) を化合物 214 として用い、スキーム 3、ステップ - 3 に従い反応を行った。粗製物を更には精製せずに次のステップに使用した (7.08 g、粗製物)。

【0738】

ステップ - 5 : tert - ブチル (E) - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキソプタ - 2 - エン - 1 - イル) (2 - ((6 - ヨードピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) カルバメートの合成

【化235】



30

【0739】

(E) - 4 - ((2 - ((6 - ヨードピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) アミノ) - N , N - ジメチルプタ - 2 - エンアミド (7.08 g、18.9 mmol) を化合物 218 として用い、スキーム 3、ステップ - 4 に従い反応を行った。粗製物を溶出液としてジクロロメタン中 1.5% MeOH で溶出するコンピフラッシュにより精製して、実施例 93 ステップ - 5 の標題化合物 (2.7 g、30%) を得た。

40

化合物 93 : ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : 12.5 (s , 1 H)、8.03 (s , 1 H)、7.48 ~ 7.44 (m , 2 H)、7.25 (dd , J₁ = 8.8 Hz , J₂ = 1.6 Hz , 2 H)、7.21 ~ 7.10 (m , 4 H)、7.02 ~ 6.99 (m , 1 H)、6.78 (d , J = 8.0 Hz , 1 H)、6.62 ~ 6.47 (m , 2 H)、3.94 (t , J = 5.6 Hz , 2 H)、2.98 (s , 3 H)、2.84 ~ 2.78 (m , 5 H)、2.47 ~ 2.42 (m , 2 H)、0.87 (t , J = 7.2 Hz , 3 H)。LCMS : 514.3 [M + H]⁺。

50

【0740】

実施例94：実施例94は無し。

【0741】

実施例95：(E)-4-(3-(4-(E)-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)プロピル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物95)の合成

【0742】

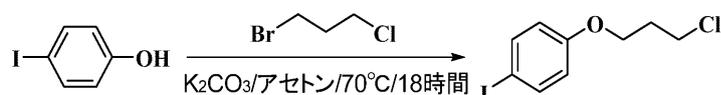
(i)実施例59のステップ-4において5-(ブタ-1-イン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(実施例1、ステップ-3にて調製した通り)を化合物276の代わりに、tert-ブチル(E)-(4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(3-(4-ヨードフェノキシ)プロピル)カルバメート(以下実施例95ステップ1~5に示した調製)を化合物277の代わりに用い、(ii)実施例59のステップ-5においてヨードベンゼンを化合物265の代わりに用いることにより、実施例59に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物95(0.035g)を単離した。

10

【0743】

ステップ-1：1-(3-クロロプロポキシ)-4-ヨードベンゼンの合成

【化236】



20

【0744】

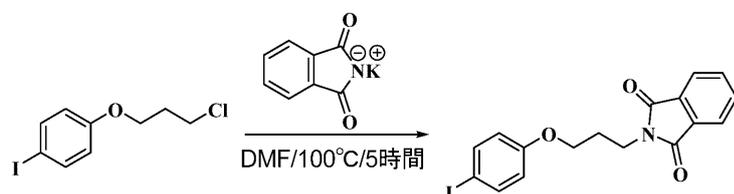
4-ヨードフェノール(10g、45.5mmol)のアセトン(150mL)中攪拌溶液に、炭酸カリウム(12.6g、91mmol)を加え、室温で30分間攪拌し、上記混合物に1-ブロモ-3-クロロプロパン(10.75g、68.2mmol)を加えた。内容物を70で18時間攪拌した。反応完結後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、所望の化合物1-(3-クロロプロポキシ)-4-ヨードベンゼンをガラス状固体として得た(13.2g、98%)。

【0745】

ステップ-2：2-(3-(4-ヨードフェノキシ)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオンの合成

30

【化237】



【0746】

1-(3-クロロプロポキシ)-4-ヨードベンゼン(12g、40.5mmol)のDMF(100mL)中攪拌溶液に、室温でカリウムフタルイミド(9g、48.6mmol)を一度に加え、反応混合物を100で5時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、分離した固体を濾過し、減圧下で乾燥して、実施例95ステップ-2の標題化合物(15.2g、92%)を得た。

40

【0747】

ステップ-3：3-(4-ヨードフェノキシ)プロパン-1-アミンの合成

【化238】



【0748】

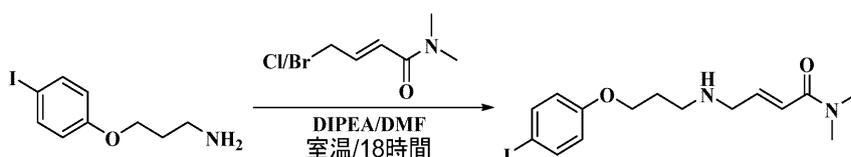
2 - (3 - (4 - ヨードフェノキシ) プロピル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (16 g、39 mmol) の MeOH / CH₂Cl₂ (160 mL / 1 : 2) 中溶液に、室温でヒドラジン水和物 (28 mL) を加えた。反応混合物を2時間攪拌し、水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和 NaCl 溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮して、3 - (4 - ヨードフェノキシ) プロパン - 1 - アミン (10.6 g、97%) を薄茶褐色液体として得た。

10

【0749】

ステップ - 4 : (E) - 4 - ((3 - (4 - ヨードフェノキシ) プロピル) アミノ) - N , N - ジメチルブタ - 2 - エンアミドの合成

【化239】



20

【0750】

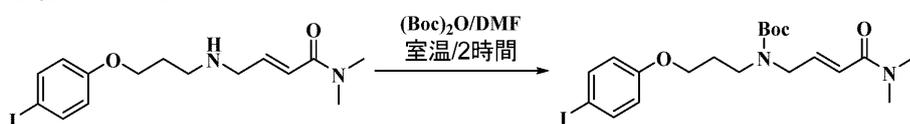
3 - (4 - ヨードフェノキシ) プロパン - 1 - アミン (10.6 g、38 mmol) を化合物 217 として、(E) - 4 - クロロ - N , N - ジメチルブタ - 2 - エンアミドと (E) - 4 - ブロモ - N , N - ジメチルブタ - 2 - エンアミドとの混合物 (5.2 g、30.6 mmol、実施例 63、ステップ - 7) を化合物 214 として使い、スキーム 3、ステップ - 3 に従い反応を行った。粗製物を次のステップに使用した (14.7 g、粗製物)。

【0751】

ステップ - 5 : tert - ブチル (E) - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキソブタ - 2 - エン - 1 - イル) (3 - (4 - ヨードフェノキシ) プロピル) カルバメートの合成

30

【化240】



【0752】

(E) - 4 - ((3 - (4 - ヨードフェノキシ) プロピル) アミノ) - N , N - ジメチルブタ - 2 - エンアミド (14.7 g、37.8 mmol) を化合物 218 として使い、スキーム 3、ステップ - 4 に従い反応を行って粗生成物を得、これを n - ヘキサン中 60 ~ 80% 酢酸エチルで溶出する 60 ~ 120 メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、実施例 95 ステップ - 5 の標題化合物 (7.1 g、39%) を得た。

40

化合物 95 : ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : 13.05 (s , 1 H)、8.06 (s , 1 H)、7.60 (s , 1 H)、7.52 (d , J = 8.4 Hz , 1 H)、7.20 (d , J = 7.6 Hz , 2 H)、7.15 ~ 7.11 (m , 4 H)、6.74 (d , J = 8.4 Hz , 2 H)、6.58 ~ 6.48 (m , 4 H)、3.86 (t , J = 6.0 Hz , 2 H)、3.25 (d , J = 4.8 Hz , 2 H)、2.96 (s , 3 H)、2.83 (s , 3 H)、2.56 (t , J = 6.8 Hz , 2 H)、2.41 (m , 2 H)、1.90 (bs , 1 H)、1.76 (t , J = 6.0 Hz , 2 H)、0.89 (t

50

, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 3 H)。LCMS: $509.4 [M+H]^+$ 。

【0753】

実施例96: (E)-4-((3-(4-(E)-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)ブタン-2-イル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物96)の合成

【0754】

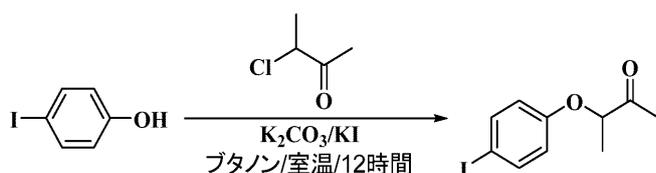
実施例59のステップ-4において5-(ブタ-1-イン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(実施例1、ステップ-3にて調製した通り)を化合物276の代わりに、tert-ブチル(E)-(4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(3-(4-ヨードフェノキシ)ブタン-2-イル)カルバメート(以下実施例96ステップ1~4に示した調製)を化合物277の代わりに、実施例59のステップ-5においてヨードベンゼンを化合物265の代わりに用いることにより、実施例59に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物96(0.165g)を単離した。

10

【0755】

ステップ-1: 3-(4-ヨードフェノキシ)ブタン-2-オンの合成

【化241】



20

【0756】

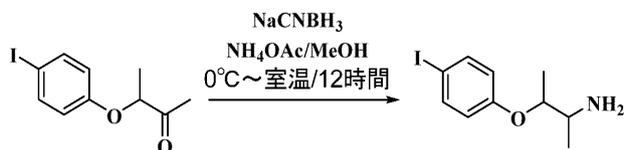
4-ヨードフェノール(5g、22.7mmol)のブタノン(100mL)中攪拌溶液に、炭酸カリウム(4.7g、34mmol)及びヨウ化カリウム(0.376g、2.27mmol)を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、上記混合物に3-クロロブタン-2-オン(2.4g、22.7mmol)を加えた。内容物を室温で12時間攪拌した。反応完結後、反応混合物を氷冷水上に注ぎ入れ、酢酸エチル(2×250mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、所望の化合物3-(4-ヨードフェノキシ)ブタン-2-オン(6g、86%)を得た。

30

【0757】

ステップ-2: 3-(4-ヨードフェノキシ)ブタン-2-アミンの合成

【化242】



【0758】

3-(4-ヨードフェノキシ)ブタン-2-オン(3g、10.3mmol)のメタノール(50mL)中攪拌溶液に、0°Cでシアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.98g、15.5mmol)及び酢酸アンモニウム(11.8g、154.5mmol)を加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応完結後、反応混合物を濃HCl及び水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。水層を5%NaOH溶液で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物を更には精製せずに次のステップに使用した(2.2g、70%)。

40

【0759】

ステップ-3: (E)-4-((3-(4-ヨードフェノキシ)ブタン-2-イル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミドの合成

【化243】



【0760】

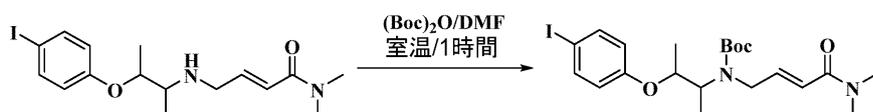
3-(4-ヨードフェノキシ)ブタン-2-アミン(2.9g、10.03mmol)及び(E)-4-クロロ-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミドと(E)-4-ブロモ-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミドとの混合物(1.73g、9.03mmol、実施例63、ステップ-7)を用い、スキーム3、ステップ-3に従い反応を行った。粗製物を次のステップに使用した(4g、粗製物)。

10

【0761】

ステップ-4:tert-ブチル(E)-(4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(3-(4-ヨードフェノキシ)ブタン-2-イル)カルバメートの合成

【化244】



20

【0762】

(E)-4-((3-(4-ヨードフェノキシ)ブタン-2-イル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(4g、9.9mmol)を化合物218として用い、スキーム3、ステップ-4に従い反応を行った。粗生成物をn-ヘキサン中70%酢酸エチルで溶出するコンビフラッシュにより精製して、実施例96ステップ-4の標題化合物(2.9g、60%)を得た。

化合物96: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): 13.05 (s, 1H)、8.06 (s, 1H)、7.61 (s, 1H)、7.51 (d, J=11.2Hz, 1H)、7.22~7.10 (m, 6H)、6.74~6.71 (m, 2H)、6.61~6.43 (m, 4H)、4.23~4.20 (m, 1H)、3.35~3.28 (m, 2H)、2.94~2.81 (m, 6H)、2.71~2.67 (m, 1H)、2.42~2.32 (m, 2H)、1.09~0.84 (m, 9H)。LCMS: 523.3 [M+H] $^+$ 。

30

【0763】

実施例97: 実施例97は無し。

【0764】

実施例98: (E)-4-((1-(4-((E)-1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミド(化合物98)の合成

【0765】

(i) 実施例3のステップ-1において5-(ブタ-1-イン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(実施例1、ステップ-3にて調製した通り)を化合物252の代わりに用い、(ii)ステップ-1からステップ-3に直接繋げ、実施例3のステップ-3においてtert-ブチル(1-(4-ヨードフェノキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)カルバメート(以下実施例98ステップ1~4に示した調製)を化合物256の代わりに用い、(iii)実施例3のステップ-4においてヨードベンゼンを化合物227の代わりに用い、(iv)実施例3のステップ-5の代わりにスキーム2、ステップ-6bに記載した反応条件を用い、(v)実施例3のステップ-6において(E)-4-クロロ-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミドと(E)-4-ブロモ-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミドとの混合物(実施例49、

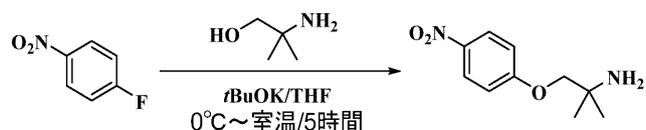
40

50

ステップ - 4 にて調製した通り) を化合物 251 の代わりに用いることにより、実施例 3 に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物 98 (0.035 g) を得た。

【0766】

ステップ - 1 : 2 - メチル - 1 - (4 - ニトロフェノキシ) プロパン - 2 - アミンの合成
【化245】



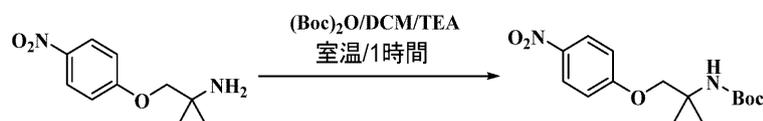
【0767】

2 - アミノ - 2 - メチルプロパン - 1 - オール (4.5 g) の THF (25 mL) 中攪拌溶液に、0 でカリウム tert - ブトキシド (5.7 g, 51 mmol) の THF (25 mL) 中溶液を加え、同一温度で 1 時間攪拌した。1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン (5 g, 35.4 mmol) を上記反応混合物に加え、反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応完結後、反応混合物を氷冷水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、実施例 98 ステップ - 1 における標題化合物 (6 g, 80%) を得た。

【0768】

ステップ - 2 : tert - ブチル (2 - メチル - 1 - (4 - ニトロフェノキシ) プロパン - 2 - イル) カルバメートの合成

【化246】



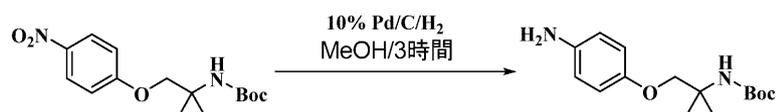
【0769】

2 - メチル - 1 - (4 - ニトロフェノキシ) プロパン - 2 - アミン (5 g, 23.5 mmol) の DCM (50 mL) 中攪拌溶液に、室温で TEA (6.3 mL, 35.3 mmol) を加え、15 分間攪拌した。Boc 無水物 (6.1 mL, 28.2 mmol) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応完結後、反応混合物を氷冷水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、実施例 98 ステップ - 2 における標題化合物 (7.3 g) を得た。

【0770】

ステップ - 3 : tert - ブチル (1 - (4 - アミノフェノキシ) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) カルバメートの合成

【化247】



【0771】

tert - ブチル (2 - メチル - 1 - (4 - ニトロフェノキシ) プロパン - 2 - イル) カルバメート (6 g, 19.35 mmol) のメタノール (70 mL) 中溶液に、10% Pd/C (1.5 g) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下室温で 3 時間攪拌した。反応完結後、反応混合物をセライトに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得、粗製の化合物を更には精製せずに次のステップに使用した (6 g, 粗製物)。

【0772】

ステップ - 4 : tert - ブチル (1 - (4 - ヨードフェノキシ) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) カルバメートの合成

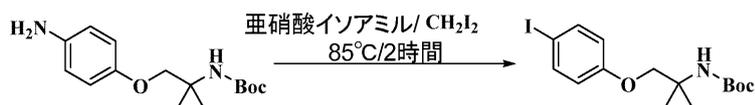
10

20

30

40

【化248】



【0773】

tert-ブチル(1-(4-アミノフェノキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)カルバメート(4 g、14.2 mmol)、亜硝酸イソアミル(19 mL、142 mmol)及びジヨードメタン(11.4 mL、142 mmol)の混合物を85℃で2時間撹拌した。反応完結後、反応混合物を氷冷水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、粗製の化合物をn-ヘキサン中5%酢酸エチルで溶出するコンビフラッシュにより精製して、実施例98ステップ-4における標題化合物(0.9 g、37%)を得た。

化合物98: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 13.05 (s, 1H)、8.06 (s, 1H)、7.60 (s, 1H)、7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)、7.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H)、7.15~7.10 (m, 5H)、6.74 (d, $J = 8$ Hz, 2H)、6.65~6.58 (m, 3H)、6.49 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H)、3.60 (s, 2H)、3.28~3.06 (m, 2H)、2.98 (s, 3H)、2.89 (s, 3H)、2.40 (d, $J = 8$ Hz, 2H)、1.04 (s, 6H)、0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。LCMS: 523.4 [M+H] $^+$ 。

【0774】

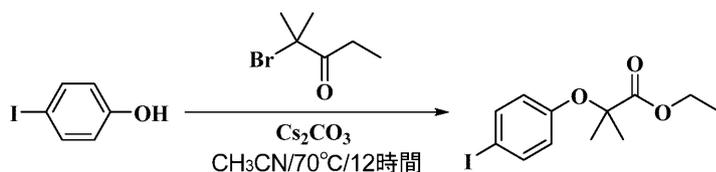
実施例99: (E)-4-(2-(4-(1-(1H-インダゾール-5-イル)-2-フェニルプタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)-2-メチルプロピル)アミノ)-N,N-ジメチルプタ-2-エンアミド(化合物99)の合成

【0775】

(i) 実施例59のステップ-4において5-(プタ-1-イン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(実施例1、ステップ-3にて調製した通り)を化合物276の代わりに、tert-ブチル(E)-(4-(ジメチルアミノ)-4-オキソプタ-2-エン-1-イル)(2-(4-ヨードフェノキシ)-2-メチルプロピル)カルバメート(以下実施例99ステップ1~5に示した調製)を化合物277の代わりに用い、(ii) 実施例59のステップ-5においてヨードベンゼンを化合物265の代わりに用いることにより、実施例59に概説した通りの方法に従い化合物を合成して、化合物99(0.19 g)を得た。

【0776】

ステップ-1: エチル2-(4-ヨードフェノキシ)-2-メチルプロパノエートの合成
【化249】



【0777】

4-ヨードフェノール(10 g、45.45 mmol)のアセトニトリル(100 mL)中撹拌溶液に、炭酸セシウム(29.5 g、90 mmol)及び2-ブロモ-2-メチルペンタン-3-オン(8.86 g、45.45 mmol)を加えた。内容物を70℃で12時間撹拌した。反応完結後、反応混合物を氷冷水上に注ぎ入れ、酢酸エチル(2×250 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、所望の化合物エチル2-(4-ヨードフェノキシ)-2-メチルプロパノエート(15 g)を得た。

【0778】

10

20

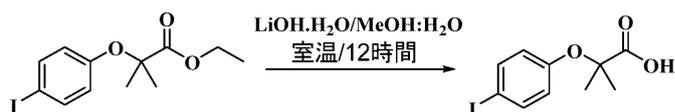
30

40

50

ステップ - 2 : 2 - (4 - ヨードフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸の合成

【化250】



【0779】

エチル 2 - (4 - ヨードフェノキシ) - 2 - メチルプロパノエート (15 g、44.9 mmol) の MeOH : H₂O (60 mL、3 : 1) 中攪拌溶液に、LiOH · H₂O (3.77 g、89.82 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 12 時間攪拌し、反応完結後 (TLC により監視)、反応混合物を水で希釈し、2 M HCl で酸性化し、EtOAc (300 mL) で抽出した。有機層を水続いて飽和 NaCl 溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。粗生成物を更には精製せずに次のステップに使用した (12 g)。

10

【0780】

ステップ - 3 : 2 - (4 - ヨードフェノキシ) - 2 - メチルプロパンアミドの合成

【化251】



20

【0781】

2 - (4 - ヨードフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸 (13 g、42.48 mmol) の DMF (25 mL) 中攪拌溶液に、DIPEA (14.6 mL、84.96 mmol)、EDCI · HCl (12.21 g、63.72 mmol)、HOBT (8.6 g、63.72 mmol) 及び塩化アンモニウム (4.58 g、84.96 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 12 時間攪拌し、反応完結後 (TLC により監視)、反応混合物を水で希釈し、EtOAc (500 mL) で抽出した。有機層を水続いて飽和 NaCl 溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮して粗製の化合物を得、粗製の化合物をジクロロメタン中 2% MeOH を用いるコンビフラッシュにより精製して、実施例 99 ステップ - 3 の標題化合物 (12 g、97%) を得た。

30

【0782】

ステップ - 4 : 2 - (4 - ヨードフェノキシ) - 2 - メチルプロパン - 1 - アミンの合成

【化252】



【0783】

2 - (4 - ヨードフェノキシ) - 2 - メチルプロパンアミド (11.2 g、36.72 mmol) の THF (110 mL) 中溶液を、ボラン - メチルスルフィド錯体の溶液 (36.7 mL、73.44 mmol) に滴下添加し、内容物を 70 で 6 時間攪拌した。反応混合物をメタノールでクエンチし、水を反応混合物に加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水続いてブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧下で除去して、実施例 99 ステップ - 4 における標題化合物 (8.5 g、80%) を得た。

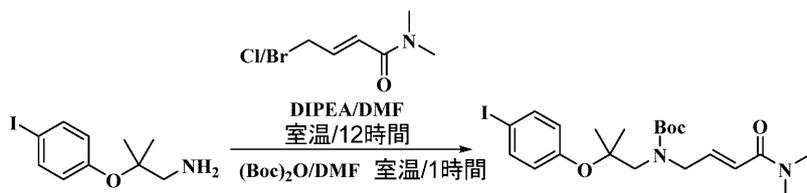
40

【0784】

ステップ - 5 : tert - ブチル (E) - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキソプタ - 2 - エン - 1 - イル) (2 - (4 - ヨードフェノキシ) - 2 - メチルプロピル) カルバメートの合成

50

【化253】



【0785】

DMF (50 mL) 中の 2-(4-ヨードフェノキシ)-2-メチルプロパン-1-アミン (5 g、17.18 mmol) 及び (E)-4-クロロ-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミドと (E)-4-ブromo-N,N-ジメチルブタ-2-エンアミドとの混合物 (2.39 g、13.74 mmol、実施例 63、ステップ-7) を用い、スキーム 3、ステップ-3 に従って反応を行った。粗生成物をジクロロメタン中 2% MeOH で溶出するコンビフラッシュにより精製して、実施例 99 ステップ 5 の標題生成物 (5 g、58%) を得た。

化合物 99: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 13.06 (s, 1H)、8.07 (s, 1H)、7.63 (s, 1H)、7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.11 ~ 7.10 (m, 5H)、7.09 (d, J = 2 Hz, 1H)、6.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、6.63 ~ 6.60 (m, 2H)、6.51 (t, J = 5.4 Hz, 1H)、6.50 (s, 1H)、2.98 (s, 3H)、2.84 (s, 3H)、2.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、1.12 (s, 6H)、0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS: 523.3 [M+H]⁺。

【0786】

実施例 100: 実施例 100 は無し。

【0787】

実施例

実施例 101 - *in vitro* での ER^{WT}/MUT 活性を阻害する化合物

【0788】

細胞培養

MCF7 BUS 細胞 (Coserà, (2003) PNAS 100 (24): 13994-13999) は、10% FBS、4 mM L-グルタミン及び 1× 非必須アミノ酸を補充したダルベッコ改変イーグル培地で維持した。Lenti-X 293T 細胞 (Clontech、カタログ番号 632180) は、10% FBS を補充したダルベッコ改変イーグル培地で慣例的に培養した。

【0789】

部位特異的突然変異誘発及び細胞株操作

QuickChange II XL 部位特異的変異誘発キット (Agilent Technologies、カタログ番号 200523) を使用し、ER エキソン 8 内の Y537S、Y537C、Y537N 及び D538G の変異を作製した。野生型 ESR1 cDNA (GeneCopoeia Inc.、カタログ番号 GC-A0322、受託番号 NM 000125) を鋳型とし、以下の突然変異誘発プライマーと共に使用した (ここで、下線を引いたヌクレオチドが部位変異を示す); Y537S: F-AAG AAC GTG GTG CCC CTC TCT GAC CTG CTG CTG GAG ATG (配列番号 1)、R-CAT CTC CAG CAG CAG GTC AG A GAG GGG CAC CAC GTT CTT (配列番号 2); Y537N: F-AAG AAC GTG GTG CCC CTC AAT GAC CTG、CTG CTG GAG ATG (配列番号 3)、R-CAT CTC CAG CAG CA G GTC ATT GAG GGG CAC CAC GTT CTT (配列番号 4); Y537C: F-AAG AAC GTG GTG CCC CTC TGT GAC CTG CTG CTG GAG ATG (配列番号 5)、R-CAT CTC CA

G C A G C A G G T C A C A G A G G G G C A C C A C G T T C T
 T (配列番号6); D 5 3 8 G : F - A A C G T G G T G C C C C T C T A T
 G G C C T G C T G C T G G A G A T G C T G (配列番号7)、R - C A
 G C A T C T C C A G C A G C A G G C C A T A G A G G G G C A
 C C A C G T T (配列番号8)。WT及び変異ESR1 cDNAを名称レンチウイ
 ルスペクターpLenti6.3/V5-Dest(Invitrogen、カタログ番
 号V533-06)にクローニングした。レンチウイルスを作製するため、DNA(WT
 及び変異ESR1)を、TransIT(Mirus、カタログ番号MIR 2700)
 を使用し、Lenti-X 293T細胞にパッケージングプラスミドと同時トランスフ
 ェクトした。トランスフェクションの48時間後、ウイルス含有培地を濾過し、8 µg / ml
 ポリブレンの存在下で一晩、MCF7細胞に添加した。感染の2日後、安定発現の
 ために、細胞を2週間10 µg / mlのブラストサイジンを用いた選択下に置いた。

10

【0790】

in vitroでの増殖アッセイ

MCF7-WT及びMCF7-Y537S細胞を1500細胞/ウェルでブラックウォ
 ール96ウェルプレート(アッセイプレート、Costar、カタログ番号3904)に
 播種した。並行して、細胞を別の96ウェルプレート(8ウェル/細胞株、対照プレ
 ート)にも播種し、これについて、CTG(CellTiter-Glo(登録商標)発光生
 存率アッセイ、Promega、カタログ番号G7572)を翌日測定した(0日目読み
 取り値)。実験終了時のGI₅₀を計算するため、0日目の読み取り値を使用した。播種
 の翌日、化合物をアッセイプレートに添加した。簡単に説明すると、1:4の連続希釈液
 を、合計10種の濃度について(9種が化合物を含有する9つの希釈液であり、1種がD
 MSOのみである)DMSO中200×最終濃度で調製した。連続希釈した化合物を培地
 にピペットで移し、化合物-培地混合物を10×最終濃度で調製した。10 µlの化合物
 -培地混合物を、MCF7-WT及びMCF7-Y537S細胞に3ウェル/濃度で添加
 した(各濃度について3連)。3日目に、培地/化合物を除去し、新鮮な上記の培地/化
 合物と取り替えた。6日目にCTGを測定し、対照プレートから得た0日目の読み取り値
 と比較してGI₅₀を評価した。

20

【0791】

結果

図1から明らかなように、MCF7細胞におけるER^{Y537S/N/C}、D538
^Gの異所性発現は、現在市販されている療法タモキシフェン(SERM)、ラロキシフェ
 ン(SERM)及びフルベストラント(SERD)に対し表現型耐性を付与した。同様の
 知見がいくつかの独立の研究所からも最近公表されている(Jeselsohnら、(
 2014) Clin Cancer Res. Apr 1; 20(7): 1757-
 67; Toyら、(2013) Nat Genet. 2013 Dec; 45(
 12): 1439-45; Robinsonら、(2013) Nat Genet
 . Dec; 45(12): 1446-51; Merenbakh-Laminら、
 (2013) Cancer Res. Dec 1; 73(23): 6856-64;
 Yuら、(2014) Science Jul 11; 345(6193): 21
 6-20)。ER^{MUT}が現在の内分泌療法に対する耐性をドライブすることが確認さ
 れたので、対応する臨床化合物4-ヒドロキシタモキシフェンよりもER^{MUT}を担持
 するMCF7細胞の増殖をより効果的に減少させる新規の化合物の同定が求められた。ス
 クリーニングツールとしてWT及び変異体生存率アッセイを使用し、4-ヒドロキシタモ
 キシフェンに比べ、Y537Sを担持するMCF7株に対して、より有効であった化合物
 を同定した。生存率アッセイスクリーニングの結果を上記の表1に示す。

30

40

【0792】

in vivo異種移植法

【0793】

方法及び材料

50

以下の実施例（実施例102～109）及びそれらの実施例において言及した図面において、化合物1、化合物60及び化合物69への言及は、それぞれ番号を付けた化合物の塩酸塩を意味する。これらの塩酸塩は、上記の実施例1A、60A及び69Aで概説したように調製した。

【0794】

MCF7異種移植試験

ESR1野生型ヒトER+乳がん細胞株MCF7(ATCC)を、37℃、5%CO₂雰囲気下で、10%FBSを補充したDMEM培地で培養し、指数増殖期を維持した。細胞をトリプシン中で回収し、最終濃度5×10⁷細胞/mLでマトリゲル及びHBSSの1:1混合物に再懸濁した。細胞の0.2mLアリコートをし、1×10⁷細胞/マウスで、6～8週齢の雌Balb/cヌードマウスの第3乳腺脂肪体に皮下注射した。平均腫瘍体積が約155mm³に達した時、92匹の動物を処置前に無作為化した。

10

MCF7異種移植モデルにおける抗腫瘍活性を、化合物1、化合物60及び化合物69を使用して試験した。すべての化合物は、1～30mg/kgの範囲の用量で毎日経口投与した。各処置は0日目に開始し、投与スケジュールは17日間継続した。投与量は、用量投与前に個々のマウス体重から計算した。体重は毎日測定し、一方、腫瘍体積は週に2回測定した。腫瘍体積(TV)は、次式に基づいて計算した：

$$TV = \text{長さ} \times \text{幅}^2 \times 0.5$$

長さ：腫瘍の最大直径(mm)

幅：長さに対して垂直な直径(mm)。

20

腫瘍増殖阻害%(TGI)は、次式によって計算した：

【数1】

$$\text{腫瘍増殖阻害\%(TGI)} = \frac{\text{X日目の平均対照TV} - \text{X日目の処置TV}}{\text{X日目の平均対照TV}} \times 100$$

式中、X日目は終了時測定である。

【0795】

Y537S陽性PDX異種移植試験

30

PDX-Y537Sと称する、ESR1-Y537S変異ヒトER+乳がんを示す患者由来の異種移植(PDX)腫瘍モデルを、免疫低下マウスにおいて皮下増殖させた。腫瘍を移植の60日以内に切除し、混合腫瘍断片に処理した。固形腫瘍組織は壊死成分をなくし、70mgの断片にカットし、マトリゲルと混合し、6～12週齢の雌の無胸腺ヌード(Cr1:NU(NCr)-Foxn1nu)マウスの右脇腹に皮下移植した。断片の正確な数及びマトリゲルの容量はケースバイケースで決定した。平均腫瘍体積が約200mm³に達したら、動物を処置前に無作為化した。この試験で利用した原発性ヒト腫瘍はすべて、in vivoで約7回継代した。

PDX-Y537Sモデルにおける抗腫瘍活性を、化合物1、化合物60及び化合物69を使用して試験した。エストロゲンはこの試験では補充しなかった。化合物はすべて、3～200mg/kgの範囲の用量で毎日経口投与した。各処置は0日目に開始し、投与スケジュールは35日間継続した。投与量は、用量投与前に個々のマウス体重から計算した。体重は毎日測定し、一方、腫瘍体積は週に2回測定した。腫瘍体積は、前述の式に基づいて計算した。

40

【0796】

WHIM20異種移植試験

ESR1-Y537S変異ヒトER+乳がんを示す患者由来の異種移植(PDX)腫瘍モデルWHIM20をマウスにおいて増殖させた。腫瘍を切除し、混合腫瘍断片に処理し、断片を新しい移植体のマウス皮下に再移植した。この作業については、固形腫瘍組織は壊死成分をなくし、断片にカットし、マトリゲルと混合し、6～8週齢の雌のSCID-

50

b g マウス右脇腹に皮下移植した。断片の正確な数及びマトリゲルの容量はケースバイケースで決定した。平均腫瘍体積が約 370 mm^3 に達したら、動物を処置前に無作為化した。この試験で利用した原発性ヒト腫瘍はすべて、*in vivo* で約 4 回継代した。

WHIM20 患者由来の異種移植モデルにおける抗腫瘍活性を、別の試験で、化合物 1 及び化合物 60 を使用して試験した。エストロゲンは、WHIM20 試験では補充しなかった。化合物 1 及び化合物 60 は、毎日、指示した用量で経口投与した。各処置は 0 日目開始し、投与スケジュールは示した日数の間継続した。投与量は、用量投与前に個々のマウス体重から計算した。体重は毎日測定し、一方、腫瘍体積は週に 2 回測定した。腫瘍体積は、前述の式に基づいて計算した。

【0797】

統計解析

データは、腫瘍体積については平均 \pm SEM、また体重については平均 \pm SEM として示している。ビヒクル処置群と化合物処置群の間の試験期間中の腫瘍体積の差は、二元配置分散分析 (ANOVA)、続いて Dunnett 多重比較事後検定によって分析した。統計分析は、GraphPad Prism (登録商標) バージョン 5.04 (GraphPad Software, La Jolla, CA) を使用して実施した。

【0798】

実施例 102

図 2 は、免疫低下マウスにおいて増殖させた野生型 ER を担持する MCF7 異種移植モデルにおける化合物 1 の抗腫瘍効果及び体重効果を示す。化合物 1 は、 10 mg/kg の QD 及び 30 mg/kg の QD で用量依存的に異種移植増殖を阻害し、対照と比較して 17 日目に増殖を有意に阻害した (両方の用量について、それぞれ TGI が 68% 及び 83%、並びに $p < 0.0001$ であった)。 1 mg/kg の QD 及び 3 mg/kg の QD の化合物 1 処置は、対照処置群とは統計的には相違していなかった (それぞれ TGI は 19% 及び 41%)。すべての用量及びレジメンは許容性が良好であり、有意な体重減少はなかった。

化合物 1 は、試験中、毎日 1 回経口投与した。図 2 のデータは、平均 \pm SEM (腫瘍体積)、又は平均 \pm SEM (体重) を表す (処置群については $N = 6$ 、ビヒクル対照については $N = 8$)。17 日目のビヒクル対照に対して * $p < 0.0001$ (二元配置分散分析 (ANOVA)、続いて Dunnett 多重比較事後検定)。

【0799】

実施例 103

図 3 は、ヘテロ接合性 Y537S 変異を担持する PDX - Y537S モデルにおける化合物 1 の抗腫瘍効果及び体重効果を示す。 10 mg/kg 、 30 mg/kg 、 100 mg/kg 及び 200 mg/kg 処置で毎日投与された化合物 1 は用量依存的に異種移植増殖を阻害し、35 日目で有意に増殖を阻害した (それぞれ、TGI は 35%、63%、76% 及び 81%、並びに $p < 0.01$ 、 $p < 0.0001$ 、 $p < 0.0001$ 及び $p < 0.0001$)。3 mg/kg で毎日処置した化合物 1 は、ビヒクル処置群と統計的に差異はなかった (TGI は 3%)。すべての用量及びレジメンは許容性が良好であり、有意な体重減少はなかった。

化合物 1 は、試験中、毎日 1 回経口投与した。データは、平均 \pm SEM (腫瘍体積)、又は平均 \pm SEM (体重) を表す (すべての群について $N = 8$)。35 日目のビヒクル対照に対して * $p < 0.01$ 及び * * $p < 0.0001$ (二元配置分散分析 (ANOVA)、続いて Dunnett 多重比較事後検定)。

【0800】

実施例 104

図 4 は、ホモ接合性 Y537S 変異を担持する ER + WHIM20 PDX モデルにおける化合物 1 の抗腫瘍効果及び体重効果を示す。 100 mg/kg の化合物 1 による毎日の処置によって、ビヒクル対照に比べ、腫瘍増殖が有意に低下した (TGI は 45%; $p < 0.05$)。化合物 1 のこの用量は、国内動物ケア及び使用委員会ガイドラインに従っ

10

20

30

40

50

て許容された。

化合物 1 は、試験中、毎日 1 回経口投与した。データは、平均 ± S E M (腫瘍体積)、又は平均 ± S E M (体重)を表す(すべての群について N = 9)。27 日目のビヒクル対照に対して * p < 0.05 (二元配置分散分析 (ANOVA)、続いて Dunnett 多重比較事後検定)。

【0801】

実施例 105

図 5 は、免疫低下マウスにおいて増殖させた野生型 ER を担持する MCF7 皮下異種移植モデルにおける化合物 60 の抗腫瘍効果及び体重効果を示す。化合物 60 は、3 mg / kg の QD、10 mg / kg の QD 及び 30 mg / kg の QD 処置で用量依存的に異種移植増殖を阻害し、17 日目に増殖を阻害した(それぞれ、TGI は 75%、80% 及び 85%、すべての用量に関して p < 0.0001)。1 mg / kg QD x 18 の化合物 60 処置は、対照処置群との統計的有意差は示さなかった(TGI は 36%、p > 0.05)。すべての用量及びレジメンは許容性が良好であり、有意な体重減少又は臨床的徴候はなかった。

10

化合物 60 は、試験中、毎日 1 回経口投与した。データは、平均 ± S E M (腫瘍体積)、又は平均 ± S E M (体重)を表す(処置群については N = 6、ビヒクル対照については N = 8)。17 日目のビヒクル対照に対して * p < 0.0001 (二元配置分散分析 (ANOVA)、続いて Dunnett 多重比較事後検定)。

【0802】

20

実施例 106

図 6 は、ヘテロ接合性 Y537S 変異を担持する ER + PDX - Y537S モデルでの反復試験における化合物 60 の抗腫瘍効果及び体重効果を示す。化合物 60 は、3 mg / kg の QD、10 mg / kg の QD、30 mg / kg の QD 及び 100 mg / kg の QD 処置で用量依存的に異種移植増殖を阻害し、28 日目に増殖を有意に阻害した(それぞれ、TGI は 61%、85%、81% 及び 84%、並びに p < 0.001、p < 0.0001、p < 0.0001 及び p < 0.0001)。すべての用量は許容性が良好であり、有意な体重減少又は臨床的徴候はなかった。

化合物 60 は、試験中、毎日 1 回経口投与した。データは、平均 ± S E M (腫瘍体積)、又は平均 ± S E M (体重)を表す(化合物 60 については N = 6、及びビヒクルについては N = 8)。28 日目のビヒクル対照に対して * p < 0.001、** p < 0.0001 (二元配置分散分析 (ANOVA)、続いて Dunnett 多重比較事後検定)。

30

【0803】

実施例 107

図 7 は、免疫低下マウスにおいて増殖させた野生型 ER を担持する MCF7 皮下異種移植モデルにおける化合物 69 の抗腫瘍効果及び体重効果を示す。化合物 69 は、3 mg / kg の QD、10 mg / kg の QD 及び 30 mg / kg の QD 処置で用量依存的に異種移植増殖を阻害し、17 日目に増殖を阻害した(それぞれ、TGI は 72%、80% 及び 83%、すべての用量に関して p < 0.0001)。1 mg / kg QD の化合物 69 処置は、対照処置群との統計的有意差は示さなかった(TGI は 42%)。すべての用量は許容性が良好であり、有意な体重減少又は臨床的徴候はなかった。

40

化合物 69 は、試験中、毎日 1 回経口投与した。データは、平均 ± S E M (腫瘍体積)、又は平均 ± S E M (体重)を表す(処置群については N = 6、ビヒクル対照については N = 8)。17 日目のビヒクル対照に対して * p < 0.0001 (二元配置分散分析 (ANOVA)、続いて Dunnett 多重比較事後検定)。

【0804】

実施例 108

図 8 は、ヘテロ接合性 Y537S 変異を担持する ER + PDX - Y537S モデルにおける化合物 69 の抗腫瘍効果及び体重効果を示す。化合物 69 は、ビヒクル処置群に比べ、3 mg / kg の QD、10 mg / kg の QD、30 mg / kg の QD 及び 100 mg /

50

kgのQD処置で有意な効果を示し、28日目に増殖を阻害した(それぞれ、TGIは62%、72%、67%及び76%、並びに $p < 0.001$ 、 $p < 0.0001$ 、 $p < 0.001$ 及び $p < 0.0001$)。すべての用量は許容性が良好であり、有意な体重減少又は臨床的徴候はなかった。

化合物69は、試験中、毎日1回経口投与した。データは、平均±SEM(腫瘍体積)、又は平均±SEM(体重)を表す(N=8)。28日目のビヒクル対照に対して* $p < 0.001$ 、** $p < 0.0001$ (二元配置分散分析(ANOVA)、続いてDunnett多重比較事後検定)。

【0805】

実施例109

図9は、ホモ接合性Y537S変異を担持するER+WHIM20 PDXモデルにおける化合物60の抗腫瘍効果及び体重効果を示す。10mg/kgのQD、30mg/kgのQD、及び100mg/kgのQDの処置で用量依存的に腫瘍増殖を阻害し、22日目に増殖を有意に阻害した(それぞれ、TGIは26%、36%、及び48%、並びに $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ 、及び $p < 0.0001$)。化合物60のこの用量は、国内動物ケア及び使用委員会ガイドラインに従って許容された。

化合物60は、試験中、毎日1回経口投与した。データは、平均±SEM(腫瘍体積)、又は平均±SEM(体重)を表す(すべての群についてN=8)。22日目のビヒクル対照に対して、それぞれ* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.0001$ (二元配置分散分析(ANOVA)、続いてDunnett多重比較事後検定)。

【0806】

新しい、改良された非自明の組成物が、当業者によって理解されるのに十分詳しく本明細書に開示されていることは、ここでは明らかであろう。更に、本明細書で開示した実施形態の趣旨及び範囲から実質的に逸脱しない修飾、変更、置換え及び均等物が組成物の特徴に関して存在することは、当業者には明白であろう。したがって、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の趣旨及び範囲内にあるこのようなすべての修飾、変更、置換え及び均等物が添付の特許請求の範囲に包含されることが明確に意図されている。

【要約】

本明細書では、化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び治療有効量の化合物又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することによって乳がんを治療するための化合物の使用方法を開示する。乳がんはER陽性乳がんであってよく、及び/又は治療を必要とする対象は変異ER-タンパク質を発現し得る。

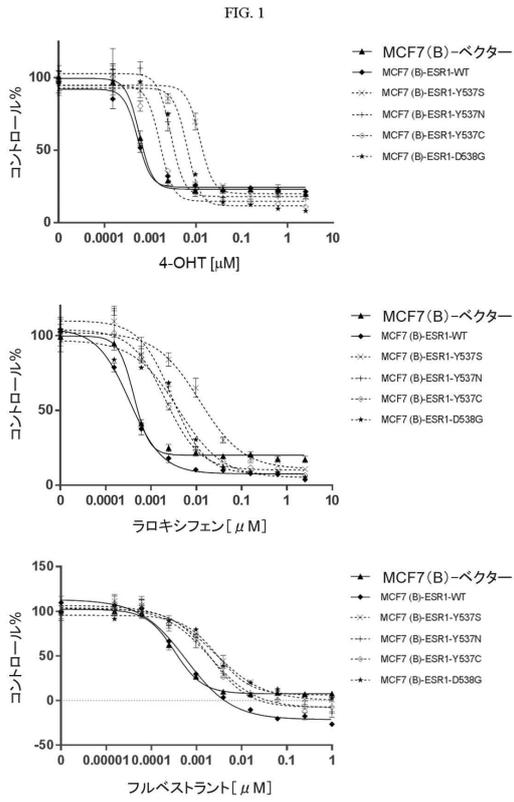
【選択図】 図3

10

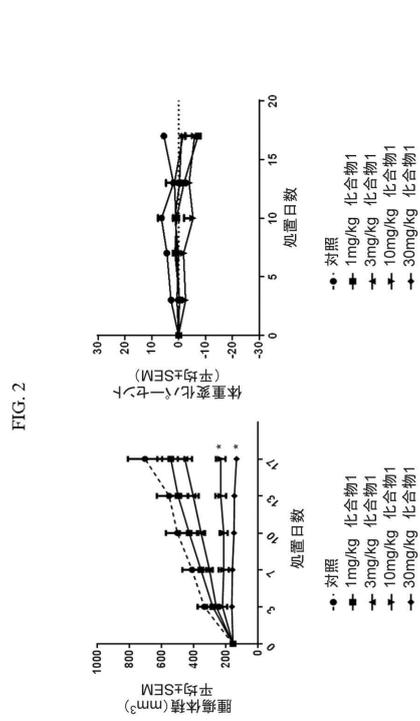
20

30

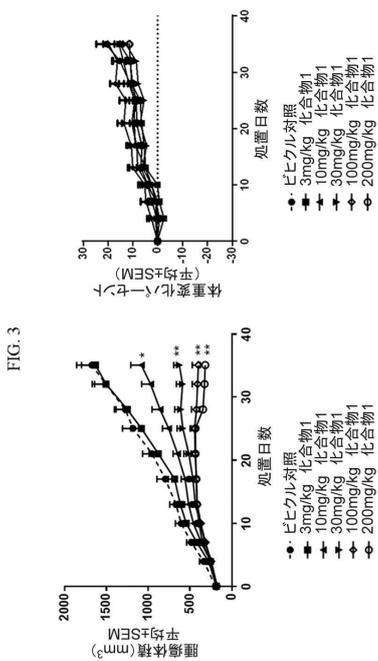
【 図 1 】



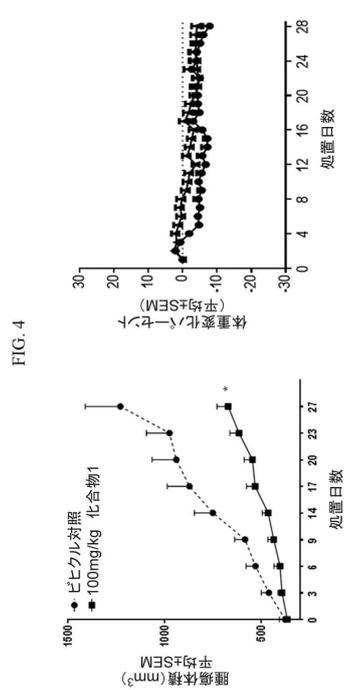
【 図 2 】



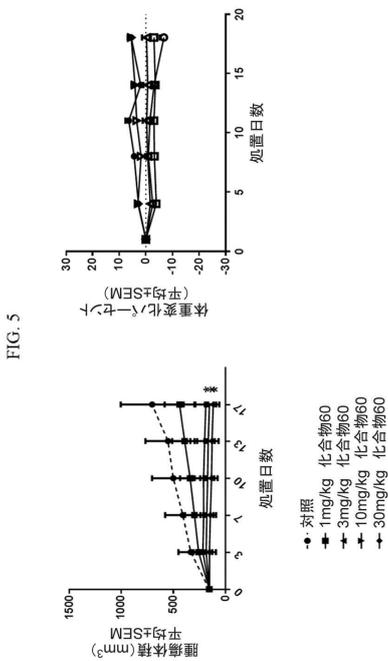
【 図 3 】



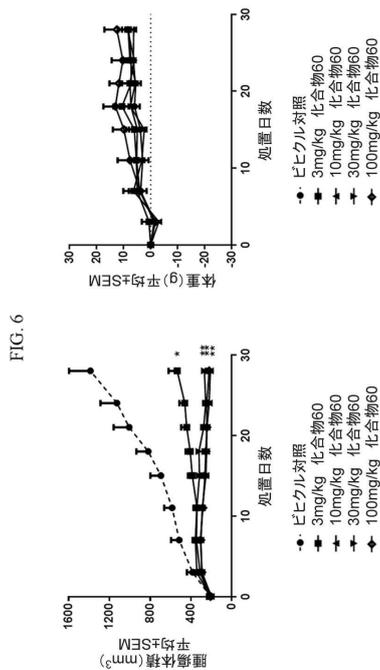
【 図 4 】



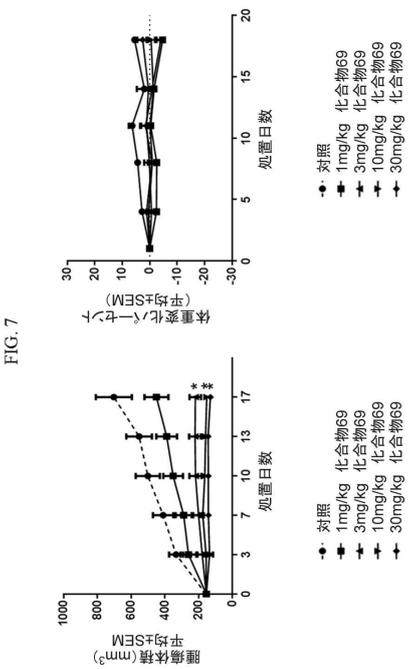
【 図 5 】



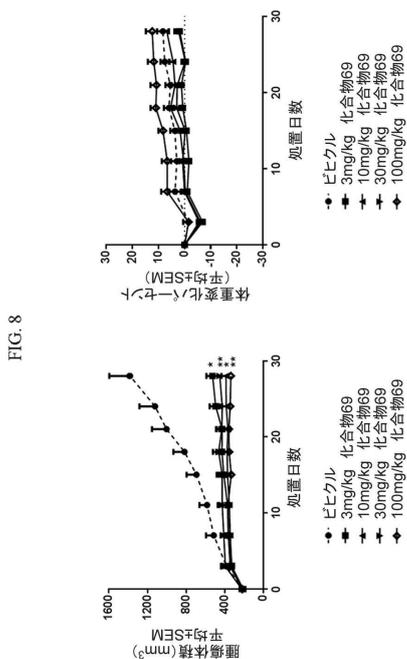
【 図 6 】



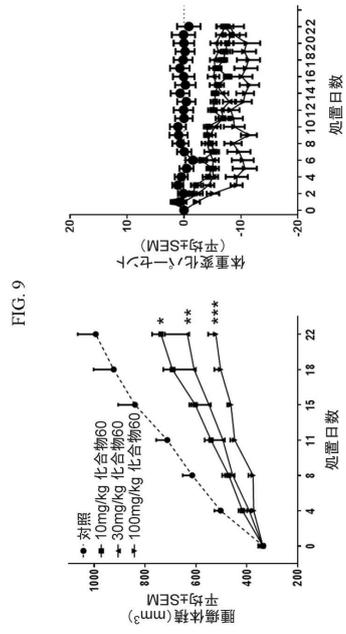
【 図 7 】



【 図 8 】



【 図 9 】



【 配列表 】

0006325760000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/416 (2006.01)		C 0 7 D 471/04 1 0 6 Z
A 6 1 K 31/454 (2006.01)		A 6 1 K 31/416
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)		A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)		A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/444 (2006.01)		A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/437 (2006.01)		A 6 1 K 31/444
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 K 31/437
		A 6 1 P 35/00

早期審査対象出願

- (72)発明者 ハオ, ミン - ホン
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州, クインシー, ナンバー 173, クインシー ショ
ア ドライブ 138
- (72)発明者 コーバル, マナヴ
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州, ウィンチェスター, マートル ストリート 18
- (72)発明者 ニャバナナンディ, ビジェイ クマール
インド, アンドーラ プラデーシュ 500049, ハイデラバード, ミヤブール, エイ
チエムティー コロニー ロード, クリシュナ サイ エンクレイヴ, エイチ. ナンバー.
1 - 1 / 40
- (72)発明者 プーヤン, シャオリン
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州, ケンブリッジ, テクノロジー スクエア 300,
ケア オブ エイチ3 バイオメディシン インコーポレイテッド
- (72)発明者 サマジャール, スサンタ
インド, カマタカ 560078, バンガロール, ジェーピー ナガール 6番 フェーズ
, エイチエム タンブリン, フラット ナンバー. アール 801
- (72)発明者 スミス, ピーター ジェラード
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州, アーリントン, フランクリン ストリート 173
エー
- (72)発明者 ワン, ジョン
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州, アンドーバー, ガバナーズ ドライブ 2
- (72)発明者 ジョン, グオ ズー
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州, レキシントン, メリアム ストリート 14
- (72)発明者 ズー, ピン
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州, ボックスボロー, クーリッジ ファーム ロード
44

審査官 齋藤 光介

- (56)参考文献 特表2013-544761(JP,A)
特表2004-513882(JP,A)
国際公開第2007/058626(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D
A 6 1 K
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)