

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6466456号
(P6466456)

(45) 発行日 平成31年2月6日(2019.2.6)

(24) 登録日 平成31年1月18日(2019.1.18)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 471/04	(2006.01)	C O 7 D 471/04	1 O 3 Z
A 6 1 K 31/437	(2006.01)	C O 7 D 471/04	C S P
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	

請求項の数 17 (全 437 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-542692 (P2016-542692)
 (86) (22) 出願日 平成26年12月23日(2014.12.23)
 (65) 公表番号 特表2017-505762 (P2017-505762A)
 (43) 公表日 平成29年2月23日(2017.2.23)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/072031
 (87) 国際公開番号 W02015/100282
 (87) 国際公開日 平成27年7月2日(2015.7.2)
 審査請求日 平成29年11月13日(2017.11.13)
 (31) 優先権主張番号 61/920,500
 (32) 優先日 平成25年12月24日(2013.12.24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 391015708
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 BRISTOL-MYERS SQUIB
 B COMPANY
 アメリカ合衆国08543ニュージャージ
 ー州 プリンストン、ルート206アンド
 ・プロビンス・ライン・ロード
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74) 代理人 100156155
 弁理士 水原 正弘

最終頁に続く

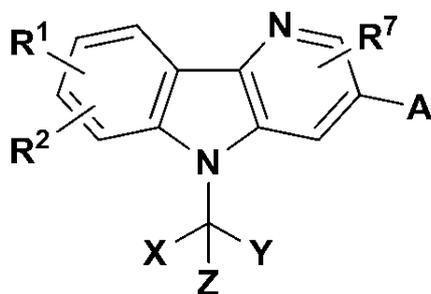
(54) 【発明の名称】 抗がん剤としての三環式化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I I) :

【化1】



(I I)

[式中:]

Aは、置換されてもよいヘテロシクロ、または置換されてもよいヘテロアリアルであって、ここで置換基は1または複数のRであり；

Rは、独立して、1または複数の水素、C D₃、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、C N、C F₃、C H₂ F、C H F₂、置換されてもよい(C₁ - C₆)アルキル、置換されてもよい(C₁ - C₆)アルコキシ、置換されてもよい(C₃ - C₆)シク

ロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロ、 $-OR^4$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 NR^3R^4 ($C_1 - C_6$) アルキル、 $-NR^6OCOR^3$ 、 $-NR^6COR^3$ 、 NR^6COR^3 ($C_1 - C_6$) アルキル、 $-NR^6CO_2R^3$ 、 $NR^6CO_2R^3$ ($C_1 - C_6$) アルキル、 $-NR^6CONR^3R^4$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 SO_2 ($C_1 - C_6$) アルキル、 $-NR^6SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^6SO_2R^4$ 、または $NR^6SO_2R^4$ ($C_1 - C_6$) アルキル - であり；

X および Y は、水素、置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されてもよい ($C_3 - C_8$) シクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、または置換されてもよいヘテロシクロより独立して選択され；

Z は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルコキシ、 $-NR^3R^4$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-OCONR^3R^4$ 、 $-NR^6OCOR^3$ 、 $-NR^6CONR^3R^4$ 、 $-NR^6SO_2NR^3R^4$ 、または $-NR^6SO_2R^4$ であり；

R^1 は、各々独立して、1 または複数の水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-COOH$ 、 $-OCONR^3R^4$ 、 $-NR^6OCOR^3$ 、 $-NR^6CONR^3R^4$ 、 $-NR^6SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^6SO_2R^4$ 、置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されてもよい ($C_2 - C_6$) アルケニル、置換されてもよい ($C_2 - C_6$) アルキニル、置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルコキシ、置換されてもよい ($C_3 - C_8$) シクロアルキル、置換されてもよい ($C_3 - C_8$) シクロアルキル ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されてもよい ($C_3 - C_8$) シクロアルキル - $CO-$ 、置換されてもよい ($C_3 - C_8$) シクロアルキル - SO_2- 、置換されてもよいアリール ($C_1 - C_6$) アルコキシ、置換されてもよい ($C_3 - C_8$) シクロアルキル ($C_1 - C_6$) アルコキシ、置換されてもよいヘテロサイクリル - $CO-$ 、置換されてもよいヘテロサイクリル、置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル - SO_2- 、 $-NR^6SO_2-$ 置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル、 $-NR^6SO_2-$ 置換されてもよいヘテロシクロ、置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル - NR^6SO_2- 、または置換されてもよいヘテロシクロ - NR^6SO_2- であり；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 OH 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^6COOR^4$ 、 $-NR^6CONR^3R^4$ 、 $-NR^6COR^4$ 、 $-NR^6SO_2R^5$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^6SO_2NR^3R^4$ 、置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されてもよい ($C_3 - C_8$) シクロアルキル、置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルコキシ、置換されてもよいアリール、置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル - SO_2- 、置換されてもよいアリール - SO_2 、置換されてもよいヘテロアリール、または置換されてもよいヘテロシクロであり；

R^3 は、水素、置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されてもよい ($C_3 - C_8$) シクロアルキル、置換されてもよい ($C_2 - C_6$) アルケニル、置換されてもよい ($C_2 - C_6$) アルキニル、シアノ ($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいアリール ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されてもよいアリールオキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル - SO_2- 、置換されてもよいヘテロサイクリル、置換されてもよいヘテロサイクリル ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されてもよいヘテロアリール、または置換されてもよいヘテロアリール ($C_1 - C_6$) アルキルであり；

R^4 は、水素、置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル、または置換されてもよい ($C_3 - C_8$) シクロアルキルであるか；または

R^3 および R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換されてもよい ($C_4 - C_8$) ヘテロアリール、または ($C_4 - C_8$) ヘテロ環式環を形成してもよく；

R^5 は、水素、置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されてもよい ($C_3 - C_8$) シクロアルキル、置換されてもよい ($C_2 - C_6$) アルケニル、置換されてもよい ($C_2 - C_6$) アルキニル、シアノ ($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいアリール ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されてもよいアリールオキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されてもよい (C_1

10

20

30

40

50

- C₆) アルキル - SO₂ -、置換されてもよいヘテロサイクリル、置換されてもよいヘテロサイクリル (C₁ - C₆) アルキル、置換されてもよいヘテロアリール、または置換されてもよいヘテロアリール (C₁ - C₆) アルキルであり；

R⁶ は、水素、または置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキルであり；

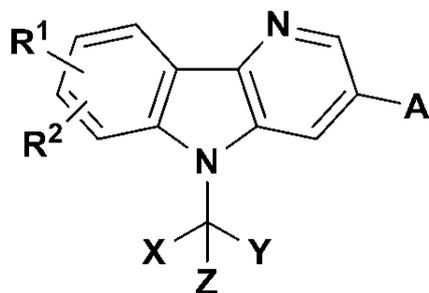
R⁷ は、水素、置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキル、-OR⁴、CN、またはハロゲンである]

で示される化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項2】

式 (I I)：

【化2】



(I I)

[式中：

A は、置換されてもよいヘテロシクロ、または置換されてもよいヘテロアリールであって、ここで置換基は 1 または複数の R であり；

R は、独立して、1 または複数の水素、CD₃、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、CN、CF₃、CH₂F、CHF₂、置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキル、置換されてもよい (C₁ - C₆) アルコキシ、置換されてもよい (C₃ - C₆) シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロ、-OR⁴、-CONR³R⁴、-NR³R⁴、NR³R⁴ (C₁ - C₆) アルキル -、-NR⁶OCOR³、-NR⁶COR³、NR⁶COR³ (C₁ - C₆) アルキル -、-NR⁶CO₂R³、NR⁶CO₂R³ (C₁ - C₆) アルキル -、-NR⁶CONR³R⁴、-SO₂NR³R⁴、SO₂ (C₁ - C₆) アルキル -、-NR⁶SO₂NR³R⁴、-NR⁶SO₂R⁴、または NR⁶SO₂R⁴ (C₁ - C₆) アルキル - であり；

X および Y は、水素、置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキル、置換されてもよい (C₃ - C₈) シクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、または置換されてもよいヘテロシクロより独立して選択され；

Z は、水素、ハロゲン、-OH、(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ、-NR³R⁴、-CONR³R⁴、-OCONR³R⁴、-NR⁶OCOR³、-NR⁶CONR³R⁴、-NR⁶SO₂NR³R⁴、または -NR⁶SO₂R⁴ であり；

R¹ は、各々独立して、1 または複数の水素、ハロゲン、-CN、-OR⁴、-NR³R⁴、-CONR³R⁴、-COOH、-OCONR³R⁴、-NR⁶OCOR³、-NR⁶CONR³R⁴、-NR⁶SO₂NR³R⁴、-NR⁶SO₂R⁴、置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキル、置換されてもよい (C₂ - C₆) アルケニル、置換されてもよい (C₂ - C₆) アルキニル、置換されてもよい (C₁ - C₆) アルコキシ、置換されてもよい (C₃ - C₈) シクロアルキル、置換されてもよい (C₃ - C₈) シクロアルキル (C₁ - C₆) アルキル、置換されてもよい (C₃ - C₈) シクロアルキル - CO -、置換されてもよい (C₃ - C₈) シクロアルキル - SO₂ -、置換されてもよいアリール (C₁ - C₆) アルコキシ、置換されてもよい (C₃ - C₈) シクロアルキル (C₁ - C₆) アルコキシ、置換されてもよいヘテロサイクリル - CO -、置換されてもよいヘテロサイクリル、置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキル - SO₂ -、-NR⁶SO₂ - 置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキル、-NR⁶SO₂ - 置換されてもよいヘテロシク

10

20

30

40

50

口、置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル - NR^6SO_2 -、または置換されてもよいヘテロシクロ - NR^6SO_2 - であり；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 OH 、置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されてもよい ($C_3 - C_8$) シクロアルキル、置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルコキシ、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、または置換されてもよいヘテロシクロであり；

R^3 は、水素、置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されてもよい ($C_3 - C_8$) シクロアルキル、置換されてもよい ($C_2 - C_6$) アルケニル、置換されてもよい ($C_2 - C_6$) アルキニル、シアノ ($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいアリール ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されてもよいアリールオキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル - SO_2 -、置換されてもよいヘテロサイクリル、置換されてもよいヘテロサイクリル ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されてもよいヘテロアリール、または置換されてもよいヘテロアリール ($C_1 - C_6$) アルキルであり；

R^4 は、水素、置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル、または置換されてもよい ($C_3 - C_8$) シクロアルキルであるか；または

R^3 および R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換されてもよい ($C_4 - C_8$) ヘテロアリール、または ($C_4 - C_8$) ヘテロ環式環を形成してもよく；

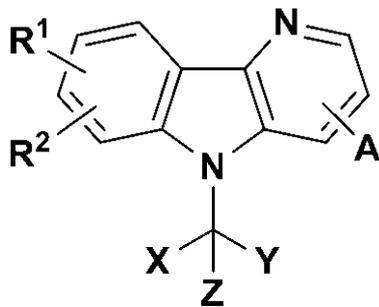
R^6 は、水素、または置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキルである]

で示される請求項 1 に記載の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項 3】

式：

【化 3】



[式中：

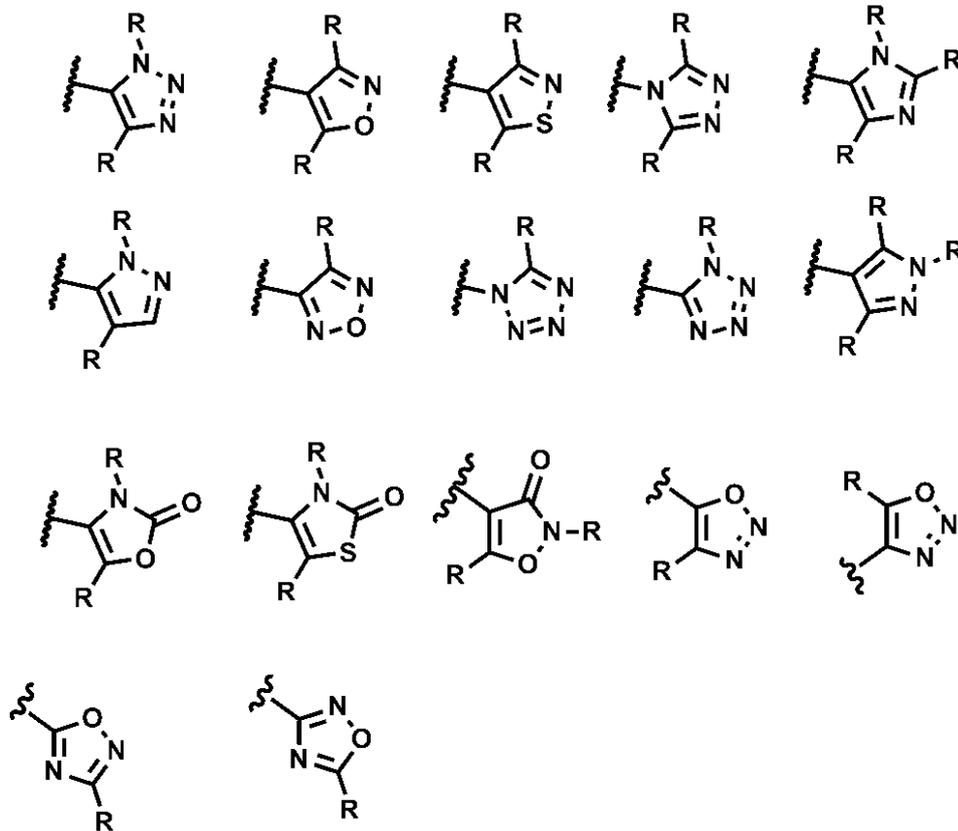
A は

10

20

30

【化4】



10

20

であり；

Rは、独立して、1または複数の水素、 CD_3 、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 CN 、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル、置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルコキシ、置換されてもよい($C_3 - C_6$)シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロ、 $-OR^4$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 NR^3R^4 ($C_1 - C_6$)アルキル-、 $-NR^6OCOR^3$ 、 $-NR^6COR^3$ 、 NR^6COR^3 ($C_1 - C_6$)アルキル-、 $-NR^6CO_2R^3$ 、 $NR^6CO_2R^3$ ($C_1 - C_6$)アルキル-、 $-NR^6CONR^3R^4$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 SO_2 ($C_1 - C_6$)アルキル-、 $-NR^6SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^6SO_2R^4$ 、または $NR^6SO_2R^4$ ($C_1 - C_6$)アルキル-であり；

30

XおよびYは、水素、置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル、置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、または置換されてもよいヘテロシクロより独立して選択され；

Zは、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、($C_1 - C_6$)アルキル、($C_1 - C_6$)アルコキシ、 $-NR^3R^4$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-OCONR^3R^4$ 、 $-NR^6OCOR^3$ 、 $-NR^6CONR^3R^4$ 、 $-NR^6SO_2NR^3R^4$ 、または $-NR^6SO_2R^4$ であり；

R^1 は、各々独立して、1または複数の水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-COOH$ 、 $-OCONR^3R^4$ 、 $-NR^6OCOR^3$ 、 $-NR^6CONR^3R^4$ 、 $-NR^6SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^6SO_2R^4$ 、置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル、置換されてもよい($C_2 - C_6$)アルケニル、置換されてもよい($C_2 - C_6$)アルキニル、置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルコキシ、置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル、置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル($C_1 - C_6$)アルキル、置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル- CO -、置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル- SO_2 -、置換されてもよいアリール($C_1 - C_6$)アルコキシ、置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル($C_1 - C_6$)アルコキシ、置換されてもよいヘテロサイクリル- CO -、置換されてもよいヘテロサイクリル、置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル- SO_2 -、 $-NR^6SO_2$ -置

40

50

換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル、 $-NR^6SO_2-$ 置換されてもよいヘテロシクロ、置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル $-NR^6SO_2-$ 、または置換されてもよいヘテロシクロ $-NR^6SO_2-$ であり；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 OH 、置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されてもよい ($C_3 - C_8$) シクロアルキル、置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルコキシ、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、または置換されてもよいヘテロシクロであり；

R^3 は、水素、置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されてもよい ($C_3 - C_8$) シクロアルキル、置換されてもよい ($C_2 - C_6$) アルケニル、置換されてもよい ($C_2 - C_6$) アルキニル、シアノ ($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいアリール ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されてもよいアリールオキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル $-SO_2-$ 、置換されてもよいヘテロサイクリル、置換されてもよいヘテロサイクリル ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されてもよいヘテロアリール、または置換されてもよいヘテロアリール ($C_1 - C_6$) アルキルであり；

R^4 は、水素、置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル、または置換されてもよい ($C_3 - C_8$) シクロアルキルであるか；または

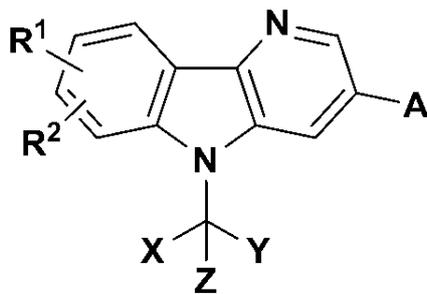
R^3 および R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換されてもよい ($C_4 - C_8$) ヘテロアリール、または ($C_4 - C_8$) ヘテロ環式環を形成してもよく；

R^6 は、水素、または置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキルである]
で示される化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項 4】

式：

【化 5】



(I I)

[式中：

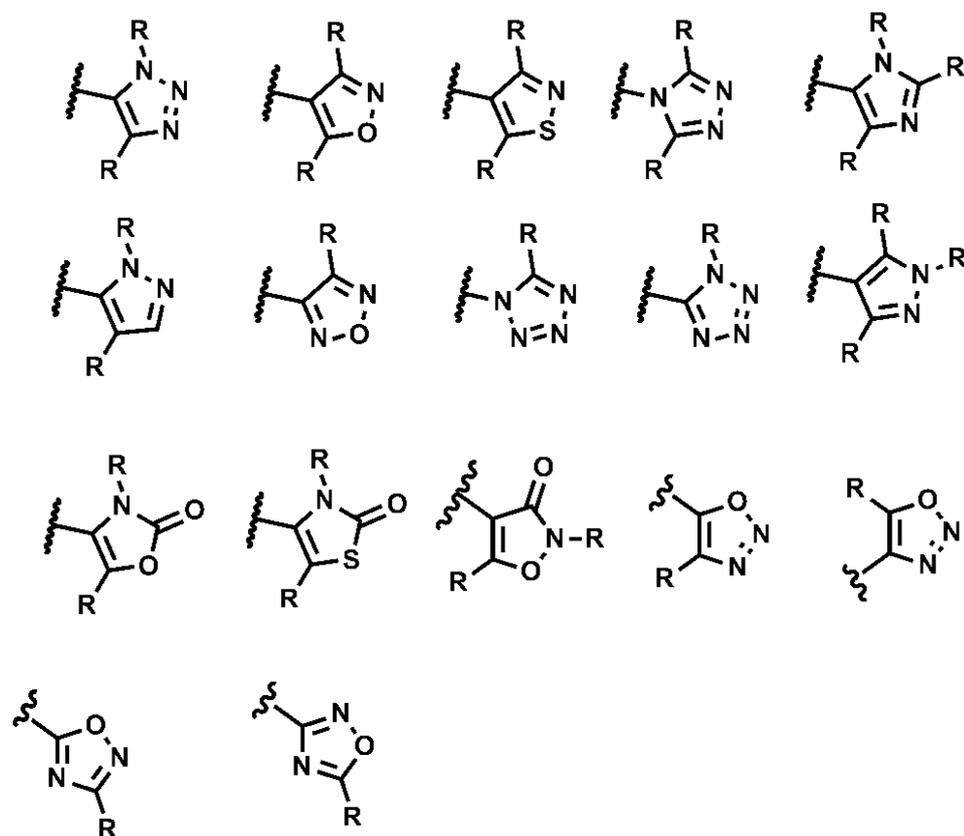
A は

10

20

30

【化6】



10

20

であり；

Rは、独立して、1または複数の水素、 CD_3 、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 CN 、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル、置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルコキシ、置換されてもよい($C_3 - C_6$)シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロ、 $-OR^4$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 NR^3R^4 ($C_1 - C_6$)アルキル-、 $-NR^6OCOR^3$ 、 $-NR^6COR^3$ 、 NR^6COR^3 ($C_1 - C_6$)アルキル-、 $-NR^6CO_2R^3$ 、 $NR^6CO_2R^3$ ($C_1 - C_6$)アルキル-、 $-NR^6CONR^3R^4$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 SO_2 ($C_1 - C_6$)アルキル-、 $-NR^6SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^6SO_2R^4$ 、または $NR^6SO_2R^4$ ($C_1 - C_6$)アルキル-であり；

30

XおよびYは、水素、置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル、置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、または置換されてもよいヘテロシクロより独立して選択され；

Zは、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、($C_1 - C_6$)アルキル、($C_1 - C_6$)アルコキシ、 $-NR^3R^4$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-OCONR^3R^4$ 、 $-NR^6OCOR^3$ 、 $-NR^6CONR^3R^4$ 、 $-NR^6SO_2NR^3R^4$ 、または $-NR^6SO_2R^4$ であり；

R^1 は、各々独立して、1または複数の水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-COOH$ 、 $-OCONR^3R^4$ 、 $-NR^6OCOR^3$ 、 $-NR^6CONR^3R^4$ 、 $-NR^6SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^6SO_2R^4$ 、置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル、置換されてもよい($C_2 - C_6$)アルケニル、置換されてもよい($C_2 - C_6$)アルキニル、置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルコキシ、置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル、置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル($C_1 - C_6$)アルキル、置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル- CO -、置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル- SO_2 -、置換されてもよいアリール($C_1 - C_6$)アルコキシ、置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル($C_1 - C_6$)アルコキシ、置換されてもよいヘテロサイクリル- CO -、置換されてもよいヘテロサイクリル、置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル- SO_2 -、 $-NR^6SO_2$ -置

40

50

換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル、 $-NR^6SO_2-$ 置換されてもよいヘテロシクロ、置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル $-NR^6SO_2-$ 、または置換されてもよいヘテロシクロ $-NR^6SO_2-$ であり；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 OH 、置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されてもよい ($C_3 - C_8$) シクロアルキル、置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルコキシ、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、または置換されてもよいヘテロシクロであり；

R^3 は、水素、置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されてもよい ($C_3 - C_8$) シクロアルキル、置換されてもよい ($C_2 - C_6$) アルケニル、置換されてもよい ($C_2 - C_6$) アルキニル、シアノ ($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいアリール ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されてもよいアリールオキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル $-SO_2-$ 、置換されてもよいヘテロサイクリル、置換されてもよいヘテロサイクリル ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されてもよいヘテロアリール、または置換されてもよいヘテロアリール ($C_1 - C_6$) アルキルであり；

R^4 は、水素、置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル、または置換されてもよい ($C_3 - C_8$) シクロアルキルであるか；または

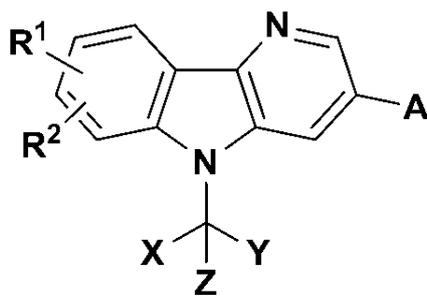
R^3 および R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換されてもよい ($C_4 - C_8$) ヘテロアリール、または ($C_4 - C_8$) ヘテロ環式環を形成してもよく；

R^6 は、水素、または置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキルである]
 で示される請求項 3 に記載の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項 5】

式：

【化 7】

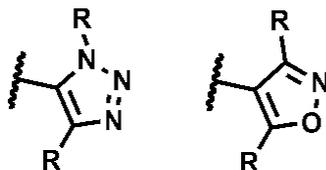


(I I)

[式中：

A は

【化 8】



であり；

R は、独立して、1 または複数の水素、 CD_3 、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 CN 、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルコキシ、置換されてもよい ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロ、 $-OR^4$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 NR^3R^4 ($C_1 - C_6$) アルキル、 $-NR^6OCOR^3$ 、 $-NR^6COR^3$ 、 NR^6COR^3 ($C_1 - C_6$) アルキル、 $-NR^6CO_2R^3$ 、 $NR^6CO_2R^3$ (C_1

10

20

30

40

50

- C₆) アルキル -、- NR⁶ CONR³ R⁴、- SO₂ NR³ R⁴、SO₂ (C₁ - C₆) アルキル -、- NR⁶ SO₂ NR³ R⁴、- NR⁶ SO₂ R⁴、または NR⁶ SO₂ R⁴ (C₁ - C₆) アルキル - であり；

X および Y は、水素、置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキル、置換されてもよい (C₃ - C₈) シクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、または置換されてもよいヘテロシクロより独立して選択され；

Z は、水素、ハロゲン、- OH、(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ、- NR³ R⁴、- CONR³ R⁴、- OCONR³ R⁴、- NR⁶ OCOR³、- NR⁶ CONR³ R⁴、- NR⁶ SO₂ NR³ R⁴、または - NR⁶ SO₂ R⁴ であり；

R¹ は、各々独立して、1 または複数の水素、ハロゲン、- CN、- OR⁴、- NR³ R⁴、- CONR³ R⁴、- COOH、- OCONR³ R⁴、- NR⁶ OCOR³、- NR⁶ CONR³ R⁴、- NR⁶ SO₂ NR³ R⁴、- NR⁶ SO₂ R⁴、置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキル、置換されてもよい (C₂ - C₆) アルケニル、置換されてもよい (C₂ - C₆) アルキニル、置換されてもよい (C₁ - C₆) アルコキシ、置換されてもよい (C₃ - C₈) シクロアルキル、置換されてもよい (C₃ - C₈) シクロアルキル (C₁ - C₆) アルキル、置換されてもよい (C₃ - C₈) シクロアルキル - CO -、置換されてもよい (C₃ - C₈) シクロアルキル - SO₂ -、置換されてもよいアリール (C₁ - C₆) アルコキシ、置換されてもよい (C₃ - C₈) シクロアルキル (C₁ - C₆) アルコキシ、置換されてもよいヘテロサイクリル - CO -、置換されてもよいヘテロサイクリル、置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキル - SO₂ -、- NR⁶ SO₂ - 置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキル、- NR⁶ SO₂ - 置換されてもよいヘテロシクロ、置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキル - NR⁶ SO₂ -、または置換されてもよいヘテロシクロ - NR⁶ SO₂ - であり；

R² は、水素、ハロゲン、- CN、OH、置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキル、置換されてもよい (C₃ - C₈) シクロアルキル、置換されてもよい (C₁ - C₆) アルコキシ、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、または置換されてもよいヘテロシクロであり；

R³ は、水素、置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキル、置換されてもよい (C₃ - C₈) シクロアルキル、置換されてもよい (C₂ - C₆) アルケニル、置換されてもよい (C₂ - C₆) アルキニル、シアノ (C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいアリール (C₁ - C₆) アルキル、置換されてもよいアリールオキシ (C₁ - C₆) アルキル、置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキル - SO₂ -、置換されてもよいヘテロサイクリル、置換されてもよいヘテロサイクリル (C₁ - C₆) アルキル、置換されてもよいヘテロアリール、または置換されてもよいヘテロアリール (C₁ - C₆) アルキルであり；

R⁴ は、水素、置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキル、または置換されてもよい (C₃ - C₈) シクロアルキルであるか；または

R³ および R⁴ は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換されてもよい (C₄ - C₈) ヘテロアリール、または (C₄ - C₈) ヘテロ環式環を形成してもよく；

R⁶ は、水素、または置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキルである]
 で示される請求項 4 に記載の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項 6】

式：

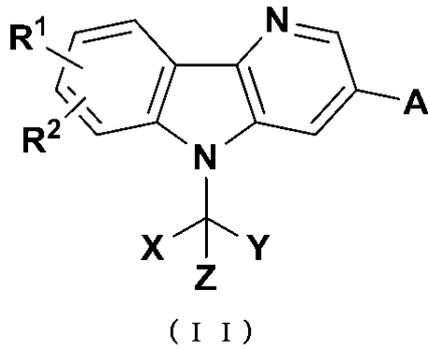
10

20

30

40

【化9】

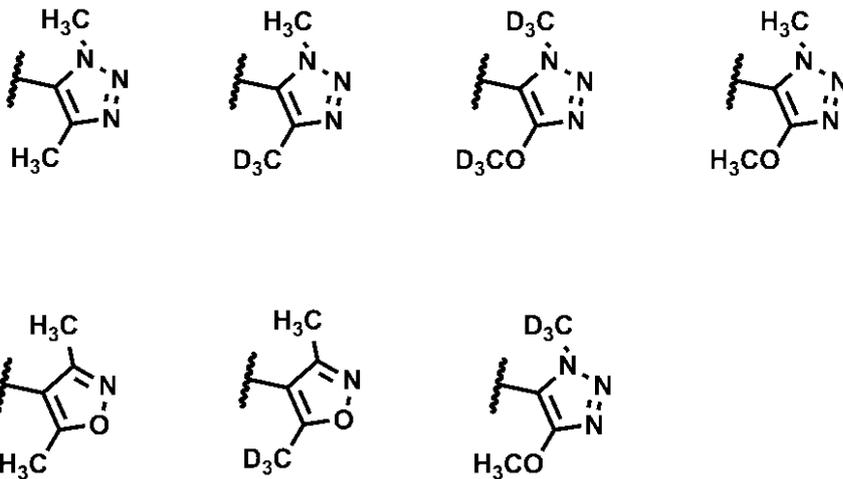


10

[式中 :

A は

【化10】



20

であり ;

XおよびYは、水素、置換されてもよい(C₁ - C₆)アルキル、置換されてもよい(C₃ - C₈)シクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、または置換されてもよいヘテロシクロより独立して選択され ;

30

Zは、水素、ハロゲン、-OH、(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルコキシ、-NR³R⁴、-CONR³R⁴、-OCONR³R⁴、-NR⁶OCOR³、-NR⁶CONR³R⁴、-NR⁶SO₂NR³R⁴、または-NR⁶SO₂R⁴であり ;

R¹は、各々独立して、1または複数の水素、ハロゲン、-CN、-OR⁴、-NR³R⁴、-CONR³R⁴、-COOH、-OCONR³R⁴、-NR⁶OCOR³、-NR⁶CONR³R⁴、-NR⁶SO₂NR³R⁴、-NR⁶SO₂R⁴、置換されてもよい(C₁ - C₆)アルキル、置換されてもよい(C₂ - C₆)アルケニル、置換されてもよい(C₂ - C₆)アルキニル、置換されてもよい(C₁ - C₆)アルコキシ、置換されてもよい(C₃ - C₈)シクロアルキル、置換されてもよい(C₃ - C₈)シクロアルキル(C₁ - C₆)アルキル、置換されてもよい(C₃ - C₈)シクロアルキル-CO-、置換されてもよい(C₃ - C₈)シクロアルキル-SO₂-、置換されてもよいアリール(C₁ - C₆)アルコキシ、置換されてもよい(C₃ - C₈)シクロアルキル(C₁ - C₆)アルコキシ、置換されてもよいヘテロサイクリル-CO-、置換されてもよいヘテロサイクリル、置換されてもよい(C₁ - C₆)アルキル-SO₂-、-NR⁶SO₂-置換されてもよい(C₁ - C₆)アルキル、-NR⁶SO₂-置換されてもよいヘテロシクロ、置換されてもよい(C₁ - C₆)アルキル-NR⁶SO₂-、または置換されてもよいヘテロシクロ-NR⁶SO₂-であり ;

40

R²は、水素、ハロゲン、-CN、OH、置換されてもよい(C₁ - C₆)アルキル、置換されてもよい(C₃ - C₈)シクロアルキル、置換されてもよい(C₁ - C₆)アル

50

コキシ、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、または置換されてもよいヘテロシクロであり；

R³ は、水素、置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキル、置換されてもよい (C₃ - C₈) シクロアルキル、置換されてもよい (C₂ - C₆) アルケニル、置換されてもよい (C₂ - C₆) アルキニル、シアノ (C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいアリール (C₁ - C₆) アルキル、置換されてもよいアリールオキシ (C₁ - C₆) アルキル、置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキル - SO₂ -、置換されてもよいヘテロサイクリル、置換されてもよいヘテロサイクリル (C₁ - C₆) アルキル、置換されてもよいヘテロアリール、または置換されてもよいヘテロアリール (C₁ - C₆) アルキルであり；

10

R⁴ は、水素、置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキル、または置換されてもよい (C₃ - C₈) シクロアルキルであるか；または

R³ および R⁴ は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換されてもよい (C₄ - C₈) ヘテロアリール、または (C₄ - C₈) ヘテロ環式環を形成してもよく；

R⁶ は、水素、または置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキルである]
で示される請求項 5 に記載の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項 7】

以下の：

2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (1, 1, 1, 7, 7, 7 - ヘキサフルオロヘプタン - 4 - イル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール、

20

2 - [3 - (ジメチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [(S) - オキササン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール、

2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(1 S) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 1 - フェニルブチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール、

2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキササン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール、

30

2 - [3 - (ジメチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキササン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール、

2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(4 - フルオロフェニル) (オキササン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール、

2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - [(S) - オキササン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール、

40

2 - { 3 - [4 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキササン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、

5 - { 7 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキササン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール、

5 - { 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキササン - 4 - イル) メチル] - 7 - メタンスルホニル - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール、

2 - { 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキササン - 4 - イル) メチル] - 3

50

- [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、
 (1 R) - 1 - シクロプロピル - 1 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] エタン - 1 - オール、
 2 - { 3 - [5 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 3 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、
 2 - { 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メトキシ - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、
 2 - [3 - (4 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール、
 (1 R) - 1 - シクロプロピル - 1 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] エタン - 1 - オール、
 2 - { 6 - フルオロ - 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、
 (1 S) - 1 - シクロプロピル - 1 - { 6 - フルオロ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } エタン - 1 - オール、
 (1 R) - 1 - シクロプロピル - 1 - { 6 - フルオロ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } エタン - 1 - オール、
 2 - { 5 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、
 2 - { 8 - フルオロ - 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、
 2 - { 6 - フルオロ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、
 2 - { 5 - [(S) - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル] - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、
 2 - { 8 - フルオロ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、
 (1 R) - 1 - シクロプロピル - 1 - { 6 - フルオロ - 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } エタン - 1 - オール、

2 - { 6 - フルオロ - 5 - [(5 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) (オキササン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキササン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、

2 - [(R) - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) ({ 9 - フルオロ - 7 - メタン スルホニル - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 5 - イル }) メチル] - 3 - フルオロピリジン、

10

(1 S) - 1 - シクロプロピル - 1 - { 6 - フルオロ - 5 - [(S) - (2 - フルオロ フェニル) (オキササン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } エタン - 1 - オール、

2 - { 8 - フルオロ - 5 - [(5 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) (オキササン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、

2 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) (オキササン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、

20

2 - { 5 - [(3 - クロロピリジン - 2 - イル) (オキササン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、

2 - { 5 - [(4 - クロロピリジン - 2 - イル) (オキササン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、

2 - { 5 - [(4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - 6 - フルオロ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、

30

2 - { 6 - フルオロ - 5 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) (オキササン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、

2 - { 8 - フルオロ - 5 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) (オキササン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、

40

2 - { 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メトキシ - 1 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキササン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、

2 - { 3 - [4 - メトキシ - 1 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキササン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、

5 - { 7 - メタン スルホニル - 5 - [(S) - オキササン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール、

2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ -

50

5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b]
インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - アミン、

N - { 2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フル
オロ - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2
- b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - イル } アセトアミド、

N - { 2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フル
オロ - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2
- b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - イル } メタンスルホンアミド、

メチル N - { 2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) -
6 - フルオロ - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド
[3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバマート、

5 - { 6 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル
] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 ,
2 , 3 - トリアゾール、

5 - { 9 - フルオロ - 6 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェ
ニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃
) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール、

5 - { 6 - メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェ
ニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1 , 4 - ジメチ
ル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール、

N - [3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - メタンスル
ホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 ,
2 - b] インドール - 9 - イル] シクロプロパンスルホンアミド、

5 - { 9 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル
] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 ,
2 , 3 - トリアゾール、

5 - { 9 - メタンスルホニル - 6 , 7 - ジメトキシ - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イ
ル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (
²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール、

5 - { 9 - フルオロ - 7 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェ
ニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃
) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール、または

2 - { 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5
- イル] - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3
, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

より選択される化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性
体。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその医薬的に許容される塩、互変
異性体または立体異性体と、1 または複数の医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形
剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその医薬的に許容される塩、互変
異性体または立体異性体と、1 または複数の他の治療的に活性な薬剤とを一緒に含む併用
医薬生成物。

【請求項 10】

療法にて用いるための請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその医薬的
に許容される塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項 11】

プロモドメイン阻害剤の必要性が示される疾患または症状 (該疾患または症状はがんで

10

20

30

40

50

ある)の治療にて用いるための請求項1~7のいずれか一項に記載の化合物あるいはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項12】

プロモドメイン阻害剤の必要性が示される疾患または症状(該疾患または症状はがんである)の治療用の医薬の製造における、請求項1~7のいずれか一項に記載の化合物あるいはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体の使用。

【請求項13】

請求項1~7のいずれか一項に記載の化合物あるいはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を含む、プロモドメイン阻害剤の必要性が示される疾患または症状(該疾患または症状はがんである)を治療するための医薬組成物。

10

【請求項14】

請求項1~7のいずれか一項に記載の化合物あるいはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を含む、プロモドメインを阻害するための医薬組成物。

【請求項15】

1または複数の請求項1~7のいずれか一項に記載の化合物あるいはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を含む、がんを治療するための医薬組成物。

【請求項16】

がんが、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、大腸がん、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病(AML)、急性リンパ性白血病(ALL)、膵臓がん、肝臓がん、肝細胞がん、神経芽細胞腫、他の固形腫瘍、または他の血液がんである、請求項15に記載の医薬組成物。

20

【請求項17】

がんが、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、大腸がん、多発性骨髄腫、またはAMLである、請求項16に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、全内容が出典を明示することで本明細書に組み込まれる、2013年12月24日付け出願の米国仮特許出願番号61/920,500から由来の優先権を主張する。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、新規な三環式化合物、該化合物を含む医薬組成物、および、例えば特定のがんの治療または予防のためのその使用方法、ならびに療法におけるその使用を提供を提供する。

30

【背景技術】

【0003】

真核生物のゲノムは細胞の核内で高度に組織化される。二本鎖DNAの長鎖をヒストンタンパク質のオクトマーの回りに巻き付けヌクレオソームを形成する。次に、この基本単位は、ヌクレオソームを集め、折りたたむことでさらに圧縮され、高度に圧縮したクロマチン構造を形成する。一定の範囲で圧縮の異なる状態とすることも可能であり、この構造の気密性は細胞周期の間で変化し、細胞分裂の過程で最も密集した状態となる。最近では、クロマチン鑄型が、エピジェネティック制御と称される、基本的に重要な一連の遺伝子調節機構を形成するとの認識がある。ヒストンおよびDNAに対して広範囲に及ぶ特異的な化学修飾(アセチル化、メチル化、リン酸化、ユビキチン化およびSUMO化など)を施すことで、エピジェネティックレギュレーターはゲノムの構造、機能およびアクセシ性をモジュレートし、それが遺伝子発現にて膨大な衝撃を付与することとなる。

40

【0004】

修飾は静電気を变化させることでDNAとヒストンオクトマーの相関性をゆるめるため、ヒストンのアセチル化を遺伝子転写の活性化と関連付けるのが最も一般的である。この物理的变化に加えて、特異的タンパク質がヒストン内のアセチル化リジン残基に結合し、そのエピジェネティックコードを読み解く。プロモドメインは、アセチル化リジン残基に

50

共通して結合するが、ヒストンとの関連で非排他的に結合する、タンパク質内にある小型（約 110 個のアミノ酸）の他とは異なるドメインである。プロモドメインを持つタンパク質であると認識されている約 50 種のタンパク質のファミリーがあり、それらは細胞内で一連の機能を有する。プロモドメインを持つタンパク質の BET ファミリーは、タンデムプロモドメインを有する 4 種のタンパク質（BRD2、BRD3、BRD4 および BRD-T）を含み、それらは近接している 2 つのアセチル化レジン残基と結合し、その相互作用の特異性を増大させる能力を有する。

【0005】

BRD2 および BRD3 は、活動的に転写される遺伝子と一緒にヒストンと交わり、転写伸長を容易にすることと関連付けられる可能性があることが報告されており（Leroyら、Mol. Cell. 2008 30 (1) : 51-60）、一方で BRD4 は pTEF-I3 複合体を誘導性遺伝子に補充し、RNA ポリメラーゼのリン酸化および転写出力の強化が得られることと関連しているようである（Hargreavesら、Cell, 2009 138 (1) : 1294145）。ファミリーのすべての構成員は、細胞周期の局面を制御または遂行するにおいて何らかの機能があり、細胞分裂の間に染色体と複合したままであることが明らかにされ、エピジェネティック記憶の維持に一定の役割のあることを示唆すると報告されている。加えて、あるウイルスでは、これらのタンパク質を用いて、ウイルス複製の過程の一部として、そのゲノムを宿主細胞のクロマチンに繋ぎ止めている（Youら、Cell, 2004 117 (3) : 349-60）。

10

【0006】

この標的に関連する最近の論文として、Prinjhaら、Trends in Pharmacological Sciences, March 2012, Vol.33, No.3, pp.146-153; Conway、ACS Med. Chem. Lett., 2012, 3, 691-694; および Hewingsら、J. Med. Chem., 2012, 55, 9393-9413 が挙げられる。

20

【0007】

開発中であると報告されている小分子の BET 阻害剤として、GSK-525762A、OTX-015、TEN-010、ならびにオックスフォード大学およびコンステレーション（Constellation）製薬会社から由来のものが挙げられる。

【0008】

数百種のエピジェネティックエフェクターがこれまでに同定されており、そのうちの多くはクロマチン結合タンパク質またはクロマチン修飾酵素である。これらのタンパク質は、神経変性障害、代謝疾患、炎症およびがんなどの種々の障害と関連付けられる。かくして、プロモドメインとその同種のアセチル化タンパク質との結合を阻害するこれらの化合物は、一連の自己免疫および炎症疾患または症状の治療にて、あるいは種々の型のがんの治療にて新たな解決策を約束する。

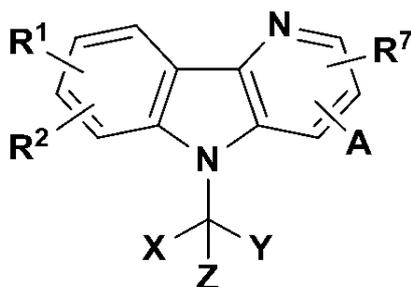
30

【発明の概要】

【0009】

式（I）：

【化1】



40

(I)

[式中：

A は、所望により置換されてもよいヘテロシクロまたは所望により置換されてもよいヘテロアールであり、ここで置換基は 1 または複数の R であり；

50

R は、独立して、1または複数の水素、 CD_3 、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 CN 、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルコキシ、所望により置換されてもよい($C_3 - C_6$)シクロアルキル、所望により置換されてもよいヘテロシクロ、 $-OR^4$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 NR^3R^4 ($C_1 - C_6$)アルキル-、 $-NR^6OCOR^3$ 、 $-NR^6COR^3$ 、 NR^6COR^3 ($C_1 - C_6$)アルキル-、 $-NR^6CO_2R^3$ 、 $NR^6CO_2R^3$ ($C_1 - C_6$)アルキル-、 $-NR^6CONR^3R^4$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 SO_2 ($C_1 - C_6$)アルキル-、 $-NR^6SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^6SO_2R^4$ または $NR^6SO_2R^4$ ($C_1 - C_6$)アルキル-であり；

XおよびYは、水素、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル、所望により置換されてもよいアリーール、所望により置換されてもよいヘテロアリーールまたは所望により置換されてもよいヘテロシクロより独立して選択され；

Zは、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、($C_1 - C_6$)アルキル、($C_1 - C_6$)アルコキシ、 $-NR^3R^4$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-OCONR^3R^4$ 、 $-NR^6OCOR^3$ 、 $-NR^6CONR^3R^4$ 、 $-NR^6SO_2NR^3R^4$ または $-NR^6SO_2R^4$ であり；

R^1 は、各々独立して、1または複数の水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-COOH$ 、 $-OCONR^3R^4$ 、 $-NR^6OCOR^3$ 、 $-NR^6CONR^3R^4$ 、 $-NR^6SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^6SO_2R^4$ 、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよい($C_2 - C_6$)アルケニル、所望により置換されてもよい($C_2 - C_6$)アルキニル、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルコキシ、所望により置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル、所望により置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル- CO -、所望により置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル- SO_2 -、所望により置換されてもよいアリーール($C_1 - C_6$)アルコキシ、所望により置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル($C_1 - C_6$)アルコキシ、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル- CO -、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル- SO_2 -、 $-NR^6SO_2$ -所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル、 $-NR^6SO_2$ -所望により置換されてもよいヘテロシクロ、所望により置換されてもよいヘテロシクロ- NR^6SO_2 -であり；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 OH 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^6COOR^4$ 、 $-NR^6CONR^3R^4$ 、 $-NR^6COR^4$ 、 $-NR^6SO_2R^5$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^6SO_2NR^3R^4$ 、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルコキシ、所望により置換されてもよいアリーール、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル- SO_2 -、所望により置換されてもよいアリーール- SO_2 、所望により置換されてもよいヘテロアリーール、または所望により置換されてもよいヘテロシクロであり；

R^3 は、水素、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル、所望により置換されてもよい($C_2 - C_6$)アルケニル、所望により置換されてもよい($C_2 - C_6$)アルキニル、シアノ($C_1 - C_6$)アルキル、ヒドロキシ($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよいアリーール、所望により置換されてもよいアリーール($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよいアリーールオキシ($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル- SO_2 -、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよいヘテロアリーール、または所望により置換されてもよいヘテロアリーール($C_1 - C_6$)アルキルであり、

10

20

30

40

50

R⁴ は、水素、所望により置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキル、または所望により置換されてもよい (C₃ - C₈) シクロアルキルであるか；あるいは

R³ および R⁴ は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、所望により置換されてもよい (C₄ - C₈) ヘテロアリール、または (C₄ - C₈) ヘテロ環式環を形成してもよく；

R⁵ は、水素、所望により置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキル、所望により置換されてもよい (C₃ - C₈) シクロアルキル、所望により置換されてもよい (C₂ - C₆) アルケニル、所望により置換されてもよい (C₂ - C₆) アルキニル、シアノ (C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルキル、所望により置換されてもよいアリール、所望により置換されてもよいアリール (C₁ - C₆) アルキル、所望により置換されてもよいアリールオキシ (C₁ - C₆) アルキル、所望により置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキル - SO₂ -、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル (C₁ - C₆) アルキル、所望により置換されてもよいヘテロアリール、または所望により置換されてもよいヘテロアリール (C₁ - C₆) アルキルであり；

R⁶ は、水素または所望により置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキルであり；

R⁷ は、水素、所望により置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキル、-OR⁴、CN またはハロゲンである]

で示される化合物、および/またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体が提供される。

【0010】

別の態様において、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩と、1または複数の医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。

【0011】

別の態様において、治療に用いるための本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩が提供される。特に、プロモドメイン阻害剤の必要性が示される疾患または症状の治療に用いるための化合物またはその医薬的に許容される塩が提供される。

【0012】

別の態様において、自己免疫および炎症疾患または症状を治療する方法であって、その治療の必要のある対象に、治療上有効量のプロモドメイン阻害剤を投与することを含む方法が提供される。

【0013】

もう一つ別の態様において、がんを治療する方法であって、その治療の必要のある対象に、治療上有効量のプロモドメイン阻害剤を投与することを含む方法が提供される。

【0014】

もう一つ別の態様において、本発明は、プロモドメインを持つタンパク質が介在する障害を治療する必要がある患者にて該障害を治療する方法であって、該患者に本発明の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0015】

第1の態様において、本発明は、式(I)：

10

20

30

40

$C_1 - C_6$) アルコキシ、所望により置換されてもよいアリール、所望により置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル - SO_2 -、所望により置換されてもよいアリール - SO_2 、所望により置換されてもよいヘテロアリール、または所望により置換されてもよいヘテロシクロであり；

R^3 は、水素、所望により置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル、所望により置換されてもよい ($C_3 - C_8$) シクロアルキル、所望により置換されてもよい ($C_2 - C_6$) アルケニル、所望により置換されてもよい ($C_2 - C_6$) アルキニル、シアノ ($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、所望により置換されてもよいアリール、所望により置換されてもよいアリール ($C_1 - C_6$) アルキル、所望により置換されてもよいアリールオキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、所望により置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル - SO_2 -、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル ($C_1 - C_6$) アルキル、所望により置換されてもよいヘテロアリール、または所望により置換されてもよいヘテロアリール ($C_1 - C_6$) アルキルであり；

R^4 は、水素、所望により置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル、または所望により置換されてもよい ($C_3 - C_8$) シクロアルキルであるか；あるいは

R^3 および R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、所望により置換されてもよい ($C_4 - C_8$) ヘテロアリール、または ($C_4 - C_8$) ヘテロ環式環を形成してもよく；

R^5 は、水素、所望により置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル、所望により置換されてもよい ($C_3 - C_8$) シクロアルキル、所望により置換されてもよい ($C_2 - C_6$) アルケニル、所望により置換されてもよい ($C_2 - C_6$) アルキニル、シアノ ($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、所望により置換されてもよいアリール、所望により置換されてもよいアリール ($C_1 - C_6$) アルキル、所望により置換されてもよいアリールオキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、所望により置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル - SO_2 -、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル ($C_1 - C_6$) アルキル、所望により置換されてもよいヘテロアリール、または所望により置換されてもよいヘテロアリール ($C_1 - C_6$) アルキルであり；

R^6 は、水素、または所望により置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキルであり；

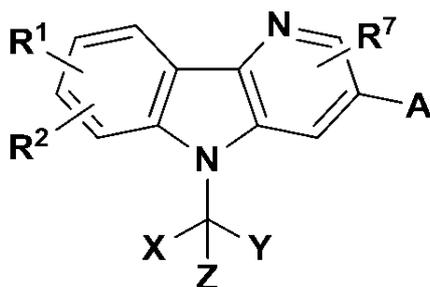
R^7 は、水素、所望により置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル、 $-OR^4$ 、 CN 、またはハロゲンである]

で示される化合物、および/またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0016】

第2の態様において、本発明は、式 (II)：

【化3】



(II)

[式中：

A は、所望により置換されてもよいヘテロシクロ、または所望により置換されてもよいヘテロアリールであり、ここで該置換基は 1 または複数の R であり；

10

20

30

40

50

R は、独立して、1または複数の水素、 CD_3 、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 CN 、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルコキシ、所望により置換されてもよい($C_3 - C_6$)シクロアルキル、所望により置換されてもよいヘテロシクロ、 $-OR^4$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 NR^3R^4 ($C_1 - C_6$)アルキル-、 $-NR^6OCOR^3$ 、 $-NR^6COR^3$ 、 NR^6COR^3 ($C_1 - C_6$)アルキル-、 $-NR^6CO_2R^3$ 、 $NR^6CO_2R^3$ ($C_1 - C_6$)アルキル-、 $-NR^6CONR^3R^4$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 SO_2 ($C_1 - C_6$)アルキル-、 $-NR^6SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^6SO_2R^4$ 、または $NR^6SO_2R^4$ ($C_1 - C_6$)アルキル-であり；

XおよびYは、水素、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル、所望により置換されてもよいアリーール、所望により置換されてもよいヘテロアリーール、または所望により置換されてもよいヘテロシクロより独立して選択され；

Zは、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、($C_1 - C_6$)アルキル、($C_1 - C_6$)アルコキシ、 $-NR^3R^4$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-OCONR^3R^4$ 、 $-NR^6OCOR^3$ 、 $-NR^6CONR^3R^4$ 、 $-NR^6SO_2NR^3R^4$ 、または $-NR^6SO_2R^4$ であり；

R^1 は、各々独立して、1または複数の水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-COOH$ 、 $-OCONR^3R^4$ 、 $-NR^6OCOR^3$ 、 $-NR^6CONR^3R^4$ 、 $-NR^6SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^6SO_2R^4$ 、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよい($C_2 - C_6$)アルケニル、所望により置換されてもよい($C_2 - C_6$)アルキニル、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルコキシ、所望により置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル、所望により置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル- CO -、所望により置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル- SO_2 -、所望により置換されてもよいアリーール($C_1 - C_6$)アルコキシ、所望により置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル($C_1 - C_6$)アルコキシ、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル- CO -、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル- SO_2 -、 $-NR^6SO_2$ -所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル、 $-NR^6SO_2$ -所望により置換されてもよいヘテロシクロ、所望により置換されてもよいヘテロシクロ- NR^6SO_2 -であり；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 OH 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^6COOR^4$ 、 $-NR^6CONR^3R^4$ 、 $-NR^6COR^4$ 、 $-NR^6SO_2R^5$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^6SO_2NR^3R^4$ 、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルコキシ、所望により置換されてもよいアリーール、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル- SO_2 -、所望により置換されてもよいアリーール- SO_2 、所望により置換されてもよいヘテロアリーール、または所望により置換されてもよいヘテロシクロであり；

R^3 は、水素、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル、所望により置換されてもよい($C_2 - C_6$)アルケニル、所望により置換されてもよい($C_2 - C_6$)アルキニル、シアノ($C_1 - C_6$)アルキル、ヒドロキシ($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよいアリーール、所望により置換されてもよいアリーール($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよいアリーールオキシ($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル- SO_2 -、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよいヘテロアリーール、または所望により置換されてもよいヘテロアリーール($C_1 - C_6$)アルキルであり；

10

20

30

40

50

R⁴ は、水素、所望により置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキル、または所望により置換されてもよい (C₃ - C₈) シクロアルキルであるか；または

R³ および R⁴ は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、所望により置換されてもよい (C₄ - C₈) ヘテロアリール、または (C₄ - C₈) ヘテロ環式環を形成してもよく；

R⁵ は、水素、所望により置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキル、所望により置換されてもよい (C₃ - C₈) シクロアルキル、所望により置換されてもよい (C₂ - C₆) アルケニル、所望により置換されてもよい (C₂ - C₆) アルキニル、シアノ (C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルキル、所望により置換されてもよいアリール、所望により置換されてもよいアリール (C₁ - C₆) アルキル、所望により置換されてもよいアリールオキシ (C₁ - C₆) アルキル、所望により置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキル - SO₂ -、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル (C₁ - C₆) アルキル、所望により置換されてもよいヘテロアリール、または所望により置換されてもよいヘテロアリール (C₁ - C₆) アルキルであり；

R⁶ は、水素、または所望により置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキルであり；

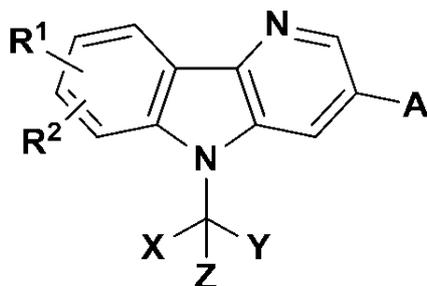
R⁷ は、水素、所望により置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキル、-OR⁴、CN、またはハロゲンである]

で示される化合物、および/またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体であって、請求項 1 に記載の化合物を提供する。

【0017】

第 3 の態様において、本発明は、最初の 2 つの態様の範囲内にある、式 (II)：

【化 4】



(II)

[式中：

A は、所望により置換されてもよいヘテロシクロ、または所望により置換されてもよいヘテロアリールであり、ここで該置換基は 1 または複数の R であり；

R は、独立して、1 または複数の水素、CD₃、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、CN、CF₃、CH₂F、CHF₂、所望により置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキル、所望により置換されてもよい (C₁ - C₆) アルコキシ、所望により置換されてもよい (C₃ - C₆) シクロアルキル、所望により置換されてもよいヘテロシクロ、-OR⁴、-CONR³R⁴、-NR³R⁴、NR³R⁴ (C₁ - C₆) アルキル -、-NR⁶OCOR³、-NR⁶COR³、NR⁶COR³ (C₁ - C₆) アルキル -、-NR⁶CO₂R³、NR⁶CO₂R³ (C₁ - C₆) アルキル -、-NR⁶CONR³R⁴、-SO₂NR³R⁴、SO₂ (C₁ - C₆) アルキル -、-NR⁶SO₂NR³R⁴、-NR⁶SO₂R⁴、または NR⁶SO₂R⁴ (C₁ - C₆) アルキル - であり；

X および Y は、水素、所望により置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキル、所望により置換されてもよい (C₃ - C₈) シクロアルキル、所望により置換されてもよいアリール、所望により置換されてもよいヘテロアリール、または所望により置換されてもよいヘテロシクロより独立して選択され；

Z は、水素、ハロゲン、-OH、(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ

、 $-NR^3R^4$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-OCONR^3R^4$ 、 $-NR^6OCOR^3$ 、 $-NR^6CONR^3R^4$ 、 $-NR^6SO_2NR^3R^4$ 、または $-NR^6SO_2R^4$ であり；

R^1 は、各々独立して、1または複数の水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-COOH$ 、 $-OCONR^3R^4$ 、 $-NR^6OCOR^3$ 、 $-NR^6CONR^3R^4$ 、 $-NR^6SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^6SO_2R^4$ 、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよい($C_2 - C_6$)アルケニル、所望により置換されてもよい($C_2 - C_6$)アルキニル、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルコキシ、所望により置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル、所望により置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル- $CO-$ 、所望により置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル- SO_2- 、所望により置換されてもよいアリール($C_1 - C_6$)アルコキシ、所望により置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル($C_1 - C_6$)アルコキシ、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル- $CO-$ 、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル- SO_2- 、 $-NR^6SO_2-$ 所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル、 $-NR^6SO_2-$ 所望により置換されてもよいヘテロシクロ、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル- NR^6SO_2- 、または所望により置換されてもよいヘテロシクロ- NR^6SO_2- であり；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 OH 、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルコキシ、所望により置換されてもよいアリール、所望により置換されてもよいヘテロアリール、または所望により置換されてもよいヘテロシクロであり；

R^3 は、水素、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル、所望により置換されてもよい($C_2 - C_6$)アルケニル、所望により置換されてもよい($C_2 - C_6$)アルキニル、シアノ($C_1 - C_6$)アルキル、ヒドロキシ($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよいアリール、所望により置換されてもよいアリール($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよいアリールオキシ($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル- SO_2- 、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよいヘテロアリール、または所望により置換されてもよいヘテロアリール($C_1 - C_6$)アルキルであり；

R^4 は、水素、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル、または所望により置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキルであるか；または

R^3 および R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、所望により置換されてもよい($C_4 - C_8$)ヘテロアリール、または($C_4 - C_8$)ヘテロ環式環を形成してもよく；

R^6 は、水素、または所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキルである]で示される化合物、および/またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0018】

上記の態様の範囲内にある第4の態様において、式：

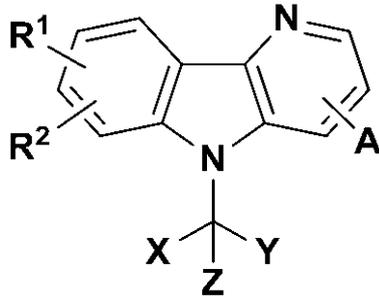
10

20

30

40

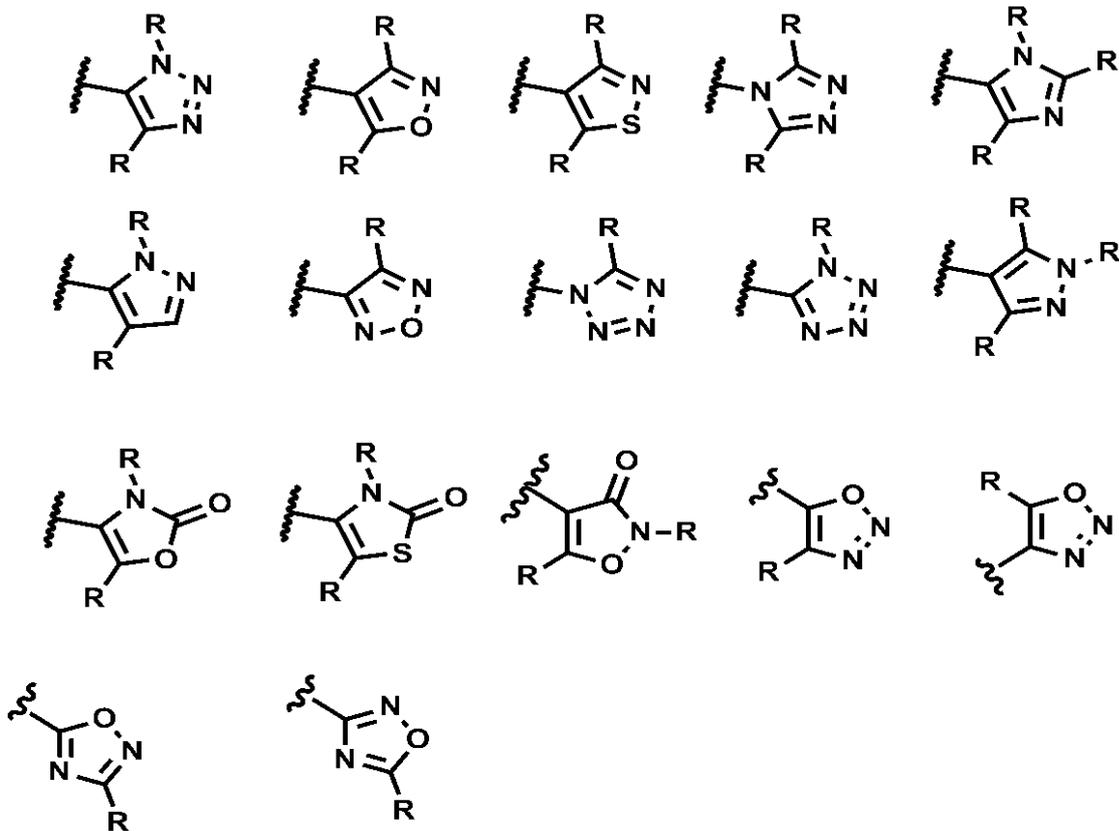
【化5】



[式中:]

Aは、

【化6】



であり；

Rは、独立して、1または複数の水素、 CD_3 、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 CN 、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルコキシ、所望により置換されてもよい($C_3 - C_6$)シクロアルキル、所望により置換されてもよいヘテロシクロ、 $-OR^4$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 NR^3R^4 ($C_1 - C_6$)アルキル-、 $-NR^6OCOR^3$ 、 $-NR^6COR^3$ 、 NR^6COR^3 ($C_1 - C_6$)アルキル-、 $-NR^6CO_2R^3$ 、 $NR^6CO_2R^3$ ($C_1 - C_6$)アルキル-、 $-NR^6CONR^3R^4$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 SO_2 ($C_1 - C_6$)アルキル-、 $-NR^6SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^6SO_2R^4$ 、または $NR^6SO_2R^4$ ($C_1 - C_6$)アルキル-であり；

XおよびYは、水素、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル、所望により置換されてもよいアリーール、所望により置換されてもよいヘテロアリーール、または所望により置換されてもよいヘテロシクロより独立して選択され；

Zは、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、($C_1 - C_6$)アルキル、($C_1 - C_6$)アルコキシ、 $-NR^3R^4$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-OCOR^3R^4$ 、 $-NR^6OCOR^3$ 、 $-NR$

10

20

30

40

50

${}^6\text{CONR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 、または $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^4$ であり；

R^1 は、各々独立して、1または複数の水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{OCONR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^6\text{OCOR}^3$ 、 $-\text{NR}^6\text{CONR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^4$ 、所望により置換されてもよい($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルキル、所望により置換されてもよい($\text{C}_2 - \text{C}_6$)アルケニル、所望により置換されてもよい($\text{C}_2 - \text{C}_6$)アルキニル、所望により置換されてもよい($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルコキシ、所望により置換されてもよい($\text{C}_3 - \text{C}_8$)シクロアルキル、所望により置換されてもよい($\text{C}_3 - \text{C}_8$)シクロアルキル($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルキル、所望により置換されてもよい($\text{C}_3 - \text{C}_8$)シクロアルキル- CO -、所望により置換されてもよい($\text{C}_3 - \text{C}_8$)シクロアルキル- SO_2 -、所望により置換されてもよいアリール($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルコキシ、所望により置換されてもよい($\text{C}_3 - \text{C}_8$)シクロアルキル($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルコキシ、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル- CO -、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル、所望により置換されてもよい($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルキル- SO_2 -、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2$ -所望により置換されてもよい($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルキル、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2$ -所望により置換されてもよいヘテロシクロ、所望により置換されてもよい($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルキル- NR^6SO_2 -、または所望により置換されてもよいヘテロシクロ- NR^6SO_2 -であり；

10

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 OH 、所望により置換されてもよい($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルキル、所望により置換されてもよい($\text{C}_3 - \text{C}_8$)シクロアルキル、所望により置換されてもよい($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルコキシ、所望により置換されてもよいアリール、所望により置換されてもよいヘテロアリール、または所望により置換されてもよいヘテロシクロであり；

20

R^3 は、水素、所望により置換されてもよい($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルキル、所望により置換されてもよい($\text{C}_3 - \text{C}_8$)シクロアルキル、所望により置換されてもよい($\text{C}_2 - \text{C}_6$)アルケニル、所望により置換されてもよい($\text{C}_2 - \text{C}_6$)アルキニル、シアノ($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルキル、ヒドロキシ($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルキル、所望により置換されてもよいアリール、所望により置換されてもよいアリール($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルキル、所望により置換されてもよいアリールオキシ($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルキル、所望により置換されてもよい($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルキル- SO_2 -、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルキル、所望により置換されてもよいヘテロアリール、または所望により置換されてもよいヘテロアリール($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルキルであり；

30

R^4 は、水素、所望により置換されてもよい($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルキル、または所望により置換されてもよい($\text{C}_3 - \text{C}_8$)シクロアルキルであるか；または

R^3 および R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒に、所望により置換されてもよい($\text{C}_4 - \text{C}_8$)ヘテロアリール、または($\text{C}_4 - \text{C}_8$)ヘテロ環式環を形成してもよく；

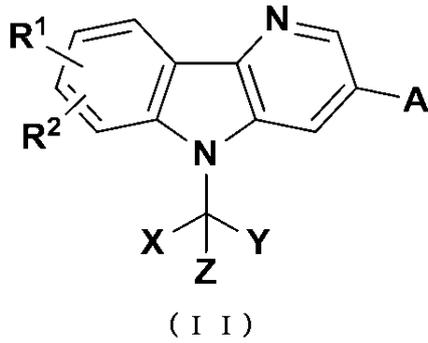
R^6 は、水素、または所望により置換されてもよい($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルキルである]で示される化合物、および/またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

40

【0019】

第5の態様において、本発明は、上記の態様の範囲内にある、式：

【化7】

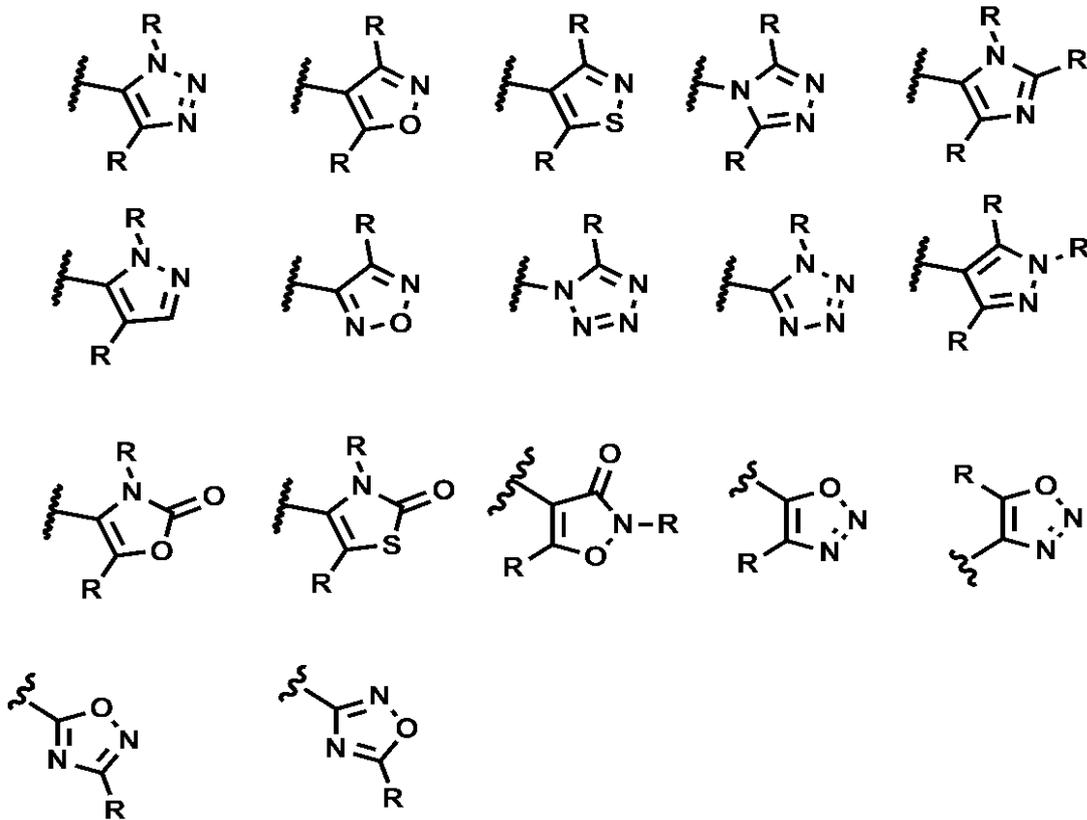


10

【式中：

Aは

【化8】



Zは、水素、ハロゲン、-OH、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、-NR³R⁴、-CONR³R⁴、-OCONR³R⁴、-NR⁶OCOR³、-NR⁶CONR³R⁴、-NR⁶SO₂NR³R⁴、または-NR⁶SO₂R⁴であり；

R¹は、各々独立して、1または複数の水素、ハロゲン、-CN、-OR⁴、-NR³R⁴、-CONR³R⁴、-COOH、-OCONR³R⁴、-NR⁶OCOR³、-NR⁶CONR³R⁴、-NR⁶SO₂NR³R⁴、-NR⁶SO₂R⁴、所望により置換されてもよい(C₁-C₆)アルキル、所望により置換されてもよい(C₂-C₆)アルケニル、所望により置換されてもよい(C₂-C₆)アルキニル、所望により置換されてもよい(C₁-C₆)アルコキシ、所望により置換されてもよい(C₃-C₈)シクロアルキル、所望により置換されてもよい(C₃-C₈)シクロアルキル(C₁-C₆)アルキル、所望により置換されてもよい(C₃-C₈)シクロアルキル-CO-、所望により置換されてもよい(C₃-C₈)シクロアルキル-SO₂-、所望により置換されてもよいアリール(C₁-C₆)アルコキシ、所望により置換されてもよい(C₃-C₈)シクロアルキル(C₁-C₆)アルコキシ、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル-CO-、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル、所望により置換されてもよい(C₁-C₆)アルキル-SO₂-、-NR⁶SO₂-所望により置換されてもよい(C₁-C₆)アルキル、-NR⁶SO₂-所望により置換されてもよいヘテロシクロ、所望により置換されてもよい(C₁-C₆)アルキル-NR⁶SO₂-、または所望により置換されてもよいヘテロシクロ-NR⁶SO₂-であり；

R²は、水素、ハロゲン、-CN、OH、所望により置換されてもよい(C₁-C₆)アルキル、所望により置換されてもよい(C₃-C₈)シクロアルキル、所望により置換されてもよい(C₁-C₆)アルコキシ、所望により置換されてもよいアリール、所望により置換されてもよいヘテロアリール、または所望により置換されてもよいヘテロシクロであり；

R³は、水素、所望により置換されてもよい(C₁-C₆)アルキル、所望により置換されてもよい(C₃-C₈)シクロアルキル、所望により置換されてもよい(C₂-C₆)アルケニル、所望により置換されてもよい(C₂-C₆)アルキニル、シアノ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、所望により置換されてもよいアリール、所望により置換されてもよいアリール(C₁-C₆)アルキル、所望により置換されてもよいアリールオキシ(C₁-C₆)アルキル、所望により置換されてもよい(C₁-C₆)アルキル-SO₂-、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル(C₁-C₆)アルキル、所望により置換されてもよいヘテロアリール、または所望により置換されてもよいヘテロアリール(C₁-C₆)アルキルであり；

R⁴は、水素、所望により置換されてもよい(C₁-C₆)アルキル、または所望により置換されてもよい(C₃-C₈)シクロアルキルであるか；または

R³およびR⁴は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、所望により置換されてもよい(C₄-C₈)ヘテロアリール、または(C₄-C₈)ヘテロ環式環を形成してもよく；

R⁶は、水素、または所望により置換されてもよい(C₁-C₆)アルキルである]で示される化合物、および/またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0020】

第6の態様において、本発明は、上記の態様の範囲内にある、式：

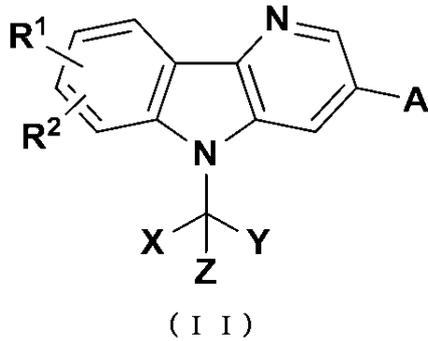
10

20

30

40

【化9】

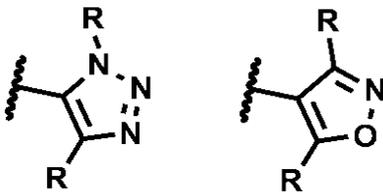


10

【式中：

Aは

【化10】



20

であり；

Rは、独立して、1または複数の水素、 CD_3 、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 CN 、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルコキシ、所望により置換されてもよい($C_3 - C_6$)シクロアルキル、所望により置換されてもよいヘテロシクロ、 $-OR^4$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 NR^3R^4 ($C_1 - C_6$)アルキル-、 $-NR^6OCOR^3$ 、 $-NR^6COR^3$ 、 NR^6COR^3 ($C_1 - C_6$)アルキル-、 $-NR^6CO_2R^3$ 、 $NR^6CO_2R^3$ ($C_1 - C_6$)アルキル-、 $-NR^6CONR^3R^4$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 SO_2 ($C_1 - C_6$)アルキル-、 $-NR^6SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^6SO_2R^4$ 、または $NR^6SO_2R^4$ ($C_1 - C_6$)アルキル-であり；

30

XおよびYは、水素、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル、所望により置換されてもよいアリーール、所望により置換されてもよいヘテロアリーール、または所望により置換されてもよいヘテロシクロより独立して選択され；

Zは、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、($C_1 - C_6$)アルキル、($C_1 - C_6$)アルコキシ、 $-NR^3R^4$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-OCONR^3R^4$ 、 $-NR^6OCOR^3$ 、 $-NR^6CONR^3R^4$ 、 $-NR^6SO_2NR^3R^4$ 、または $-NR^6SO_2R^4$ であり；

R^1 は、各々独立して、1または複数の水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-COOH$ 、 $-OCONR^3R^4$ 、 $-NR^6OCOR^3$ 、 $-NR^6CONR^3R^4$ 、 $-NR^6SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^6SO_2R^4$ 、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよい($C_2 - C_6$)アルケニル、所望により置換されてもよい($C_2 - C_6$)アルキニル、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルコキシ、所望により置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル、所望により置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル($C_1 - C_6$)アルキル、所望により置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル- CO -、所望により置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル- SO_2 -、所望により置換されてもよいアリーール($C_1 - C_6$)アルコキシ、所望により置換されてもよい($C_3 - C_8$)シクロアルキル($C_1 - C_6$)アルコキシ、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル- CO -、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル、所望により置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル- SO_2 -、 $-NR^6SO_2$ -所望により置換されてもよい(C_1

40

50

- C₆) アルキル、- NR⁶SO₂ - 所望により置換されてもよいヘテロシクロ、所望により置換されてもよい(C₁ - C₆) アルキル - NR⁶SO₂ -、または所望により置換されてもよいヘテロシクロ - NR⁶SO₂ - であり；

R² は、水素、ハロゲン、- CN、OH、所望により置換されてもよい(C₁ - C₆) アルキル、所望により置換されてもよい(C₃ - C₈) シクロアルキル、所望により置換されてもよい(C₁ - C₆) アルコキシ、所望により置換されてもよいアリール、所望により置換されてもよいヘテロアリール、または所望により置換されてもよいヘテロシクロであり；

R³ は、水素、所望により置換されてもよい(C₁ - C₆) アルキル、所望により置換されてもよい(C₃ - C₈) シクロアルキル、所望により置換されてもよい(C₂ - C₆) アルケニル、所望により置換されてもよい(C₂ - C₆) アルキニル、シアノ(C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₆) アルキル、所望により置換されてもよいアリール、所望により置換されてもよいアリール(C₁ - C₆) アルキル、所望により置換されてもよいアリールオキシ(C₁ - C₆) アルキル、所望により置換されてもよい(C₁ - C₆) アルキル - SO₂ -、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル(C₁ - C₆) アルキル、所望により置換されてもよいヘテロアリール、または所望により置換されてもよいヘテロアリール(C₁ - C₆) アルキルであり；

R⁴ は、水素、所望により置換されてもよい(C₁ - C₆) アルキル、または所望により置換されてもよい(C₃ - C₈) シクロアルキルであるか；または

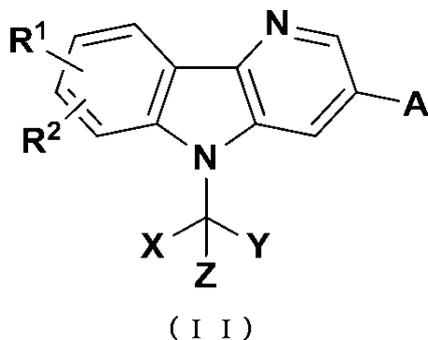
R³ および R⁴ は、それらが結合する窒素原子と一緒に、所望により置換されてもよい(C₄ - C₈) ヘテロアリール、または(C₄ - C₈) ヘテロ環式環を形成してもよく；

R⁶ は、水素、または所望により置換されてもよい(C₁ - C₆) アルキルである] で示される化合物、および/またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0021】

第7の態様において、本発明は、上記の態様の範囲内にある、式：

【化11】



[式中：

A は

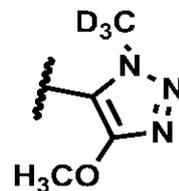
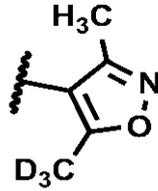
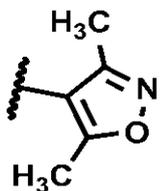
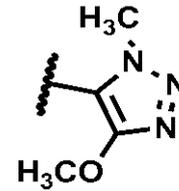
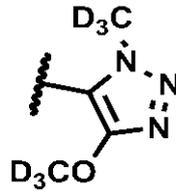
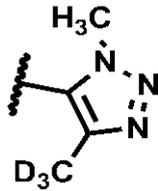
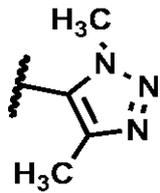
10

20

30

40

【化12】



であり；

XおよびYは、水素、所望により置換されてもよい(C₁ - C₆)アルキル、所望により置換されてもよい(C₃ - C₈)シクロアルキル、所望により置換されてもよいアリーール、所望により置換されてもよいヘテロアリーール、または所望により置換されてもよいヘテロシクロより独立して選択され；

Zは、水素、ハロゲン、-OH、(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルコキシ、-NR³R⁴、-CONR³R⁴、-OCONR³R⁴、-NR⁶OCOR³、-NR⁶CONR³R⁴、-NR⁶SO₂NR³R⁴、または-NR⁶SO₂R⁴であり；

R¹は、各々独立して、1または複数の水素、ハロゲン、-CN、-OR⁴、-NR³R⁴、-CONR³R⁴、-COOH、-OCONR³R⁴、-NR⁶OCOR³、-NR⁶CONR³R⁴、-NR⁶SO₂NR³R⁴、-NR⁶SO₂R⁴、所望により置換されてもよい(C₁ - C₆)アルキル、所望により置換されてもよい(C₂ - C₆)アルケニル、所望により置換されてもよい(C₂ - C₆)アルキニル、所望により置換されてもよい(C₁ - C₆)アルコキシ、所望により置換されてもよい(C₃ - C₈)シクロアルキル、所望により置換されてもよい(C₃ - C₈)シクロアルキル(C₁ - C₆)アルキル、所望により置換されてもよい(C₃ - C₈)シクロアルキル-CO-、所望により置換されてもよい(C₃ - C₈)シクロアルキル-SO₂-、所望により置換されてもよいアリーール(C₁ - C₆)アルコキシ、所望により置換されてもよい(C₃ - C₈)シクロアルキル(C₁ - C₆)アルコキシ、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル-CO-、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル、所望により置換されてもよい(C₁ - C₆)アルキル-SO₂-、-NR⁶SO₂-所望により置換されてもよい(C₁ - C₆)アルキル、-NR⁶SO₂-所望により置換されてもよいヘテロシクロ、所望により置換されてもよい(C₁ - C₆)アルキル-NR⁶SO₂-、または所望により置換されてもよいヘテロシクロ-NR⁶SO₂-であり；

R²は、水素、ハロゲン、-CN、OH、所望により置換されてもよい(C₁ - C₆)アルキル、所望により置換されてもよい(C₃ - C₈)シクロアルキル、所望により置換されてもよい(C₁ - C₆)アルコキシ、所望により置換されてもよいアリーール、所望により置換されてもよいヘテロアリーール、または所望により置換されてもよいヘテロシクロであり；

R³は、水素、所望により置換されてもよい(C₁ - C₆)アルキル、所望により置換されてもよい(C₃ - C₈)シクロアルキル、所望により置換されてもよい(C₂ - C₆)アルケニル、所望により置換されてもよい(C₂ - C₆)アルキニル、シアノ(C₁ - C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₆)アルキル、所望により置換されてもよいアリーール、所望により置換されてもよいアリーール(C₁ - C₆)アルキル、所望により置換されてもよいアリーールオキシ(C₁ - C₆)アルキル、所望により置換されてもよい(C₁

10

20

30

40

50

- C₆) アルキル - SO₂ -、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル、所望により置換されてもよいヘテロサイクリル (C₁ - C₆) アルキル、所望により置換されてもよいヘテロアリール、または所望により置換されてもよいヘテロアリール (C₁ - C₆) アルキルであり;

R⁴ は、水素、所望により置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキル、または所望により置換されてもよい (C₃ - C₈) シクロアルキルであるか; または

R³ および R⁴ は、それらが結合する窒素原子と一緒に、所望により置換されてもよい (C₄ - C₈) ヘテロアリール、または (C₄ - C₈) ヘテロ環式環を形成してもよく;

R⁶ は、水素、または所望により置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキルである]
で示される化合物、および / またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

10

【 0 0 2 2 】

もう一つ別の態様において、第 1 の態様の範囲内にある具体的な実施例より選択される化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体が提供される。

【 0 0 2 3 】

もう一つ別の態様において、上記の態様の範囲内にある下位群の化合物より選択される化合物が提供される。

【 0 0 2 4 】

もう一つ別の態様において、以下: プロパン

2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (1, 1, 1, 7, 7, 7 - ヘキサフルオロヘプタン - 4 - イル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール、

2 - [3 - (ジメチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール、

2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(1 S) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 1 - フェニルブチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール、

30

2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール、

2 - [3 - (ジメチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール、

2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール、

2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール、

40

2 - { 3 - [4 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、

5 - { 7 - メタンシルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール、

5 - { 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 7 - メタンシルホニル - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H

50

- 3) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール、
 2 - { 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサ - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、
 (1 R) - 1 - シクロプロピル - 1 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - [(S) - オキサ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } エタン - 1 - オール、
 2 - { 3 - [5 - (²H₃) メチル - 3 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル] - 5 - [(S) - オキサ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、
 2 - { 3 - [4 - (²H₃) メトキシ - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、
 2 - [3 - (4 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、
 (1 R) - 1 - シクロプロピル - 1 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサ - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } エタン - 1 - オール、
 2 - { 6 - フルオロ - 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサ - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、
 (1 S) - 1 - シクロプロピル - 1 - { 6 - フルオロ - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } エタン - 1 - オール、
 (1 R) - 1 - シクロプロピル - 1 - { 6 - フルオロ - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } エタン - 1 - オール、
 2 - { 5 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) (オキサ - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、
 2 - { 8 - フルオロ - 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサ - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、
 2 - { 6 - フルオロ - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、
 2 - { 5 - [(S) - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル] - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、
 2 - { 8 - フルオロ - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、
 (1 R) - 1 - シクロプロピル - 1 - { 6 - フルオロ - 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサ - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル

- 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル} エタン - 1 - オール、
- 2 - { 6 - フルオロ - 5 - [(5 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) (オキササン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、
- 2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキササン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、
- 2 - [(R) - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) ({ 9 - フルオロ - 7 - メタン
スルホニル - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 5 - イル }) メチル] - 3 - フルオロピリジン、
- (1 S) - 1 - シクロプロピル - 1 - { 6 - フルオロ - 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキササン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } エタン - 1 - オール、
- 2 - { 8 - フルオロ - 5 - [(5 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) (オキササン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロ
パン - 2 - オール、
- 2 - { 5 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) (オキササン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、
- 2 - { 5 - [(3 - クロロピリジン - 2 - イル) (オキササン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、
- 2 - { 5 - [(4 - クロロピリジン - 2 - イル) (オキササン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、
- 2 - { 5 - [(4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - 6 - フルオロ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、
- 2 - { 6 - フルオロ - 5 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) (オキササン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、
- 2 - { 8 - フルオロ - 5 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) (オキササン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、
- 2 - { 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メトキシ - 1 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキササン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、
- 2 - { 3 - [4 - メトキシ - 1 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキササン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、
- 5 - { 7 - メタン
スルホニル - 5 - [(S) - オキササン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - メトキシ - 1 - メチル -

1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール、
 2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ -
 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b]
 インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - アミン、

N - { 2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フル
 オロ - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2
 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - イル } アセトアミド、

N - { 2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フル
 オロ - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2
 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - イル } メタンスルホンアミド、

メチル N - { 2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) -
 6 - フルオロ - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド
 [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバマート、

5 - { 6 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル
] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1, 4 - ジメチル - 1 H - 1,
 2, 3 - トリアゾール、

5 - { 9 - フルオロ - 6 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェ
 ニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - ($^2\text{H}_3$
) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール、

5 - { 6 - メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェ
 ニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1, 4 - ジメチ
 ル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール、

N - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - メタンスルホ
 ニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2
 - b] インドール - 9 - イル] シクロプロパンスルホンアミド、

5 - { 9 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル
] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1, 4 - ジメチル - 1 H - 1,
 2, 3 - トリアゾール、

5 - { 9 - メタンスルホニル - 6, 7 - ジメトキシ - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イ
 ル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - ($^2\text{H}_3$)
) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール、および

2 - { 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5
 - イル] - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3
 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

より選択される化合物、および / またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立
 体異性体が提供される。

【 0 0 2 5 】

本発明の第 1 の実施態様は、A が所望により置換されてもよいヘテロシクロまたは所望
 により置換されてもよいヘテロアリアルであり、ここで置換基が 1 または複数の R である
 、化合物を提供する。

【 0 0 2 6 】

本発明のもう一つ別の実施態様は、A が

10

20

30

40

【 0 0 3 2 】

別の実施態様において、本発明は、本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、または溶媒和物の製造方法を提供する。

【 0 0 3 3 】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、プロモドメインを持つタンパク質が介在する障害の活性を阻害する必要がある患者にて、その活性を阻害する方法であって、該患者に少なくとも1つの本発明の化合物を投与する工程を含む、方法を提供する。

【 0 0 3 4 】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、種々の型のがんを治療および/または予防する方法であって、かかる治療および/または予防を必要とする患者に、治療上有効量の1または複数の本発明の化合物を単独で、あるいは所望により、本発明の別の化合物および/または他の型の治療薬と組み合わせて投与することを含む方法を提供する。

10

【 0 0 3 5 】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、限定されるものではないが、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、大腸がん、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病（AML）、急性リンパ性白血病（ALL）、膵臓がん、肝臓がん、肝細胞がん、神経芽細胞腫、他の固形腫瘍、または他の血液がんを含む、種々の型のがんの治療および/または予防の方法を提供する。

【 0 0 3 6 】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、限定されるものではないが、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、大腸がん、多発性骨髄腫、AMLを含む、種々の型のがんの治療および/または予防の方法を提供する。

20

【 0 0 3 7 】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、療法に用いるための本発明の化合物を提供する。

【 0 0 3 8 】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、療法における同時の、別個の、または連続的な使用のための、本発明の化合物と、さらなる治療薬との併用製剤を提供する。

【 0 0 3 9 】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、プロモドメインを持つタンパク質を阻害する方法であって、該タンパク質を例示される化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは組成物と接触させることを含む、方法を提供する。

30

【 0 0 4 0 】

治療適用

本発明の式（I）の化合物はプロモドメイン阻害剤であり、プロモドメイン阻害剤の必要性を示す疾患および症状の治療にて有益である可能性がある。

【 0 0 4 1 】

ある実施態様において、プロモドメイン阻害剤の必要性を示す疾患または症状の治療方法であって、その必要とする対象において、治療上有効量の式（I）の化合物またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む方法が提供される。

40

【 0 0 4 2 】

もう一つ別の実施態様にて、慢性の自己免疫および/または炎症性症状の治療方法であって、その必要とする対象において、治療上有効量の式（I）の1または複数の化合物あるいはその医薬的に許容される塩を投与することを含む方法が提供される。

【 0 0 4 3 】

さらなる実施態様において、がんの治療方法であって、その必要とする対象において、治療上有効量の式（I）の1または複数の化合物あるいはその医薬的に許容される塩を投与することを含む方法が提供される。

【 0 0 4 4 】

ある実施態様において、その必要とする対象は、哺乳類、特にヒトである。

50

【 0 0 4 5 】

プロモドメイン阻害剤は、全身性または組織炎症、感染または低酸素症に対する炎症性応答、細胞の活性化および増殖、脂質代謝作用、線維症と関連する種々の疾患または症状の治療にて、およびウイルス感染の予防および治療にて有用であると考えられる。

【 0 0 4 6 】

プロモドメイン阻害剤は、関節リウマチ、骨関節炎、急性痛風、乾癬、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎）、喘息、慢性閉塞性気道疾患、肺炎、心筋炎、心膜炎、筋炎、湿疹、皮膚炎、脱毛症、白斑、水疱皮膚疾患、腎炎、血管炎、アテローム性動脈硬化症、アルツハイマー病、鬱病、網膜炎、ブドウ膜炎、強膜炎、肝炎、膵炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、アジソン病、下垂体炎、甲状腺炎、I型糖尿病、および移植臓器の急性拒絶反応などの、多種多様な慢性自己免疫または炎症性症状の治療に有用である可能性がある。

10

【 0 0 4 7 】

プロモドメイン阻害剤は、急性痛風、巨細胞動脈炎、腎炎（ループス腎炎を含む）、糸球体腎炎などの器官が関与する血管炎、血管炎（巨細胞動脈炎を含む）、ウェグナー肉芽腫症、結節性多発動脈炎、ベーチェット病、カワサキ病、高安動脈炎および移植臓器の急性拒絶反応などの多種多様な急性炎症性症状の治療に有用である可能性がある。

【 0 0 4 8 】

プロモドメイン阻害剤は、敗血症、敗血症症候群、敗血症ショック、エンドトキシン血症、全身性炎症反応症候群（SIRS）、多臓器機能不全症候群、毒素ショック症候群、急性肺傷害、ARDS（成人呼吸窮迫症候群）、急性腎不全、劇症肝炎、熱傷、急性膵炎、術後症候群、サルコイドーシス、ヘルクスハイマー反応、脳炎、脊髄炎、髄膜炎、マラリア、インフルエンザ、帯状ヘルペス、単純ヘルペスおよびコロナウイルスなどのウイルス感染に伴うSIRSなどの細菌、ウイルス、真菌、寄生虫またはそれらのトキシンでの感染に対する炎症性応答に関する疾患または症状の予防または治療に有用である可能性がある。

20

【 0 0 4 9 】

プロモドメイン阻害剤は、心筋梗塞、脳血管虚血（脳卒中）、急性冠症候群、腎再灌流傷害、臓器移植、冠動脈バイパス移植術、心肺バイパス術、ならびに肺、腎臓、肝臓、胃腸または末梢肢の塞栓症などの虚血 - 再灌流傷害に付随する症状の予防または治療に有用である可能性がある。

30

【 0 0 5 0 】

プロモドメイン阻害剤は、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症およびアルツハイマー病などのAPO - A 1の制御を介して脂質代謝の障害を治療するのに有用である可能性がある。

【 0 0 5 1 】

プロモドメイン阻害剤は、突発性肺線維症、腎線維症、術後狭窄、ケロイド形成、強皮症および心線維症などの線維性症状の治療に有用である可能性がある。

【 0 0 5 2 】

プロモドメイン阻害剤は、ヘルペスウイルス、ヒトパピローマウイルス、アデノウイルス、ポックスウイルスおよび他のDNAウイルスなどのウイルス感染の予防および治療に有用である可能性がある。

40

【 0 0 5 3 】

プロモドメイン阻害剤は、血液性がん、肺、乳房および大腸がんを含む上皮性がん、正中線がん、ならびに間葉、肝臓、腎臓および神経性腫瘍を含むがんの治療にも有用である可能性がある。

【 0 0 5 4 】

ある実施態様において、プロモドメイン阻害剤の必要性を示す疾患または症状は、肺血症、熱傷、膵炎、大きな外傷、出血および虚血などの全身性炎症応答症候群に付随する疾患より選択される。この実施態様にて、プロモドメイン阻害剤は、診断の時点で、SIR

50

S、発作開始、多臓器機能不全症候群（急性肺傷害、ARDS、急性の腎臓、肝臓、心臓および胃腸の傷害を含む）の発生率および死亡率を減少させるのに投与される。もう一つ別の実施態様にて、プロモドメイン阻害剤は、敗血症、出血、広範囲に及ぶ組織損傷、SIRSまたはMODS（多臓器機能不全症候群）のリスクが高い外科手術または他の操作の前に投与される。特定の実施態様において、プロモドメイン阻害剤の必要性を示す疾患または症状は、敗血症、敗血症性症候群、敗血症性ショックおよび内毒血症である。別の実施態様において、プロモドメイン阻害剤は、急性膵炎または急性/慢性膵炎の治療にその必要性が示唆される。もう一つ別の実施態様にて、プロモドメイン阻害剤は熱傷の治療に示唆される。

【0055】

10

ある実施態様において、プロモドメイン阻害剤の必要性が示される疾患または症状は、単純ヘルペスの感染および再活性化、口唇ヘルペス、帯状ヘルペスの感染および再活性化、水痘、帯状疱疹、ヒトパピローマウイルス症、頸部異常増殖、アデノウイルス感染（急性呼吸器疾患を含む）、およびポックスウイルス感染（牛痘および天然痘およびアフリカブタコレラウイルスなどの感染）より選択される。

【0056】

「プロモドメイン阻害剤の必要性が示される疾患または症状」なる語は、上記したいずれかの、あるいはすべての病状を包含するものとする。

【0057】

一の実施態様にて、プロモドメインを阻害する方法であって、プロモドメインを式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩と接触させることを含む方法が提供される。

20

【0058】

療法にて用いるのに、式(I)の化合物ならびにその医薬的に許容される塩を化合物そのものとして投与することも可能であるが、医薬組成物として投与されるのがより一般的である。

【0059】

医薬組成物は、単位用量につき、所定量の活性成分を含有する単位剤形にて投与されてもよい。好ましい単位剤形の組成物は、活性成分を一日の用量またはそれ以下の用量で、あるいはその適切なフラクションで含有する組成物である。かくして、かかる単位剤形は一日に1回よりも多く投与されてもよい。好ましい単位剤形の組成物は、上記されるように、活性成分を、一日の用量またはそれ以下の用量（一日に1回よりも多く投与する場合に適用）にて、あるいはその適切なフラクションにて含有する組成物である。

30

【0060】

本発明の化合物で処理され得る型のがんとして、以下に限定されないが、脳がん、皮膚がん、膀胱がん、卵巣がん、乳がん、胃がん、膵臓がん、前立腺がん、大腸がん、血液がん、肺がんおよび骨がんが挙げられる。かかる型のがんの例として、神経芽細胞腫、腸のがん、例えば直腸がん、大腸がん、家族性腺腫性ポリポージスがんおよび遺伝性非ポリポージス結腸直腸がん、食道がん、口唇がん、喉頭がん、下咽頭がん、舌がん、唾液腺がん、胃がん、腺がん、延髄甲状腺がん、乳頭甲状腺がん、腎臓がん、腎臓軟組織がん、卵巣がん、頸部がん、子宮体がん、子宮内膜がん、絨毛膜がん、膵臓がん、前立腺がん、精巣がん、乳がん、泌尿器がん、メラノーマ、脳腫瘍、例えば、神経膠芽腫、星細胞腫、髄膜腫、髄芽腫および末梢神経外胚葉腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、パーキットリンパ腫、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性リンパ性白血病(CLL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、成人型T細胞白血病リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、肝細胞がん、胆嚢がん、気管支がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、多発性骨髄腫、基礎細胞腫、奇形腫、網膜芽細胞腫、脈絡膜メラノーマ、精上皮腫、横紋筋肉腫、頭蓋咽頭腫、骨肉腫、軟骨肉腫、筋肉肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、ユーイング肉腫および形質細胞腫が挙げられる。

40

【0061】

腫瘍にて認められるアポトーシスの欠如に加えて、アポトーシス耐性による免疫系の自

50

己反応性細胞を排除する能力の欠陥は、自己免疫疾患の病理発生において重要な役割を果たしていると考えられる。自己免疫疾患は、免疫系細胞が自分自身の臓器および分子に対する抗体を産生するか、あるいは分子の破壊をもたらす組織を直接攻撃する点で特徴付けられる。その自己反応性細胞がアポトーシスを受けないことは疾患の発症をもたらす。アポトーシス制御の欠陥は、全身性エリトマトーデスまたは関節リウマチなどの自己免疫疾患にて確認されている。

【0062】

かくして、もう一つ別の実施態様において、本発明は、自己免疫疾患の治療方法であって、その治療を必要とする患者に本発明の化合物または組成物を付与することからなる方法を提供する。かかる自己免疫疾患の例として、以下に限定されないが、関節リウマチ、全身性エリトマトーデス、シャープ症候群、CREST症候群（石灰沈着、レイノー現象症候群、下部食道拡張症、毛細血管拡張症）、皮膚筋炎、血管炎（ウェグナー病）およびシェーグレン症候群などの膠原病；グッドパスチャー症候群、急速進行性糸球体腎炎およびII型膜性増殖性糸球体腎炎などの腎疾患；I型糖尿病、自己免疫性多腺性内分泌不全症・カンジダ症・外胚葉ジストロフィー（APECED）、自己免疫性副甲状腺機能亢進症、悪性貧血、生殖腺機能不全、突発性アジソン病、甲状腺機能亢進症、橋本甲状腺炎および原発性粘液水腫などの内分泌疾患；尋常性天疱瘡、水疱類天疱瘡、妊娠性疱疹、表皮水疱症および主要多形性紅斑などの皮膚疾患；原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性胆道炎、自己免疫性1型肝炎、自己免疫性2型肝炎、原発性硬化性胆管炎などの肝疾患；多発性硬化症、重症筋無力症、ランバート・イートン筋無力症候群、後天性神経筋緊張症、ギランバレー症候群（ミラー・フィッシュャ症候群）、スティッフマン症候群、小脳変性、運動失調症、眼球クローヌス、感覚神経障害およびアカラシアなどの神経性疾患；自己免疫溶血性貧血、突発性血小板減少性紫斑病（ヴェールホフ病）などの血管疾患；AIDS、マラリアおよびシャーガス病などの自己免疫反応に付随する感染症が挙げられる。

【0063】

本発明の化合物は、それ単独で、あるいは他の治療薬または放射線療法と組み合わせもしくは共同投与することで、特定の型のがんを治療するのに有用である。かくして、一の実施態様にて、本発明の化合物は、放射線療法あるいは細胞分裂停止または抗悪性腫瘍活性を有する別の治療薬と共同投与される。適切な細胞分裂停止のための化学療法用化合物として、以下に限定されないが、(i)代謝拮抗剤；(ii)DNA断片化剤；(iii)DNA架橋剤；(iv)挿入剤；(v)タンパク質合成阻害剤；(vi)カンプトテシンまたはトポテカンなどのトポイソメラーゼ-I毒；(vii)トポイソメラーゼII毒；(viii)微小管作用性(microtubule-directed)剤；(ix)キナーゼ阻害剤；(x)多種多様な治験剤；(xi)ホルモン；および(xii)ホルモンアンタゴニストが挙げられる。本発明の化合物は、上記した12種に分類される既知の薬剤、ならびに現在開発中の将来性のある薬剤と併用して用いるのが有用である可能性がある。特に、本発明の化合物は、現行の治癒標準薬ならびに将来予知可能な薬剤よりも発展する薬剤と併用して用いるのが有用である可能性がある。個々の投与量および投与計画は、医師の高度な知識あるいは当該分野における一般的な技法に基づいて定められる。

【0064】

さらには、本発明の化合物が1または複数の免疫-腫瘍学の薬剤(immuno-oncology agent)と一緒に投与される、治療方法が提供される。がんの免疫治療薬としても知られる、本発明にて使用される免疫-腫瘍学の薬剤は、対象での免疫応答を強化し、刺激し、および/またはアップレギュレートするのに効果的である。一の態様にて、本発明の化合物と、免疫-腫瘍学の薬剤との投与は腫瘍増殖の阻害にて相乗効果を有する。

【0065】

一の態様にて、本発明の化合物は、免疫-腫瘍学の薬剤を投与する前に順次投与される。もう一つ別の態様にて、本発明の化合物は、免疫学-腫瘍学の薬剤と同時に投与される。さらにもう一つ別の態様にて、本発明の化合物は免疫-腫瘍学の薬剤を投与した後に順次投与される。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 6 】

もう一つ別の態様において、本発明の化合物は免疫 - 腫瘍学の薬剤と一緒に共同処方されてもよい。

【 0 0 6 7 】

免疫 - 腫瘍学の薬剤は、例えば、小分子薬物、抗体、または他の生物学的または小分子を包含する。生物学的な免疫 - 腫瘍学の薬剤の例として、限定されるものではないが、がんワクチン、抗体、およびサイトカインが挙げられる。一の態様において、抗体はモノクローナル抗体である。もう一つ別の態様にて、モノクローナル抗体はヒト化またはヒト抗体である。

【 0 0 6 8 】

一の態様において、免疫 - 腫瘍学の薬剤は (i) 刺激 (共刺激を含む) 受容体のアゴニスト、または (i i) T細胞に対する阻害 (共阻害を含む) シグナルのアンタゴニストであり、それらは共に抗原特異的 T細胞応答 (しばしば、免疫チェックポイントレギュレータとも称される) をもたらす。

【 0 0 6 9 】

特定の刺激および阻害分子は免疫グロブリンスーパーファミリー (I g S F) の構成員である。共刺激または共阻害受容体に結合する膜結合リガンドのうちの一の重要なファミリーが B 7 ファミリーであり、B 7 - 1、B 7 - 2、B 7 - H 1 (P D - L 1)、B 7 - D C (P D - L 2)、B 7 - H 2 (I C O S - L)、B 7 - H 3、B 7 - H 4、B 7 - H 5 (V I S T A)、および B 7 - H 6 を包含する。共刺激または共阻害受容体に結合する膜結合リガンドのもう一つ別のファミリーが、同種 T N F 受容体ファミリーの構成員に結合する T N F ファミリーの分子であり、C D 4 0 および C D 4 0 L、O X - 4 0、O X - 4 0 L、C D 7 0、C D 2 7 L、C D 3 0、C D 3 0 L、4 - 1 B B L、C D 1 3 7 (4 - 1 B B)、T R A I L / A p o 2 - L、T R A I L R 1 / D R 4、T R A I L R 2 / D R 5、T R A I L R 3、T R A I L R 4、O P G、R A N K、R A N K L、T W E A K R / F n 1 4、T W E A K、B A F F R、E D A R、X E D A R、T A C I、A P R I L、B C M A、L T R、L I G H T、D c R 3、H V E M、V E G I / T L 1 A、T R A M P / D R 3、E D A R、E D A 1、X E D A R、E D A 2、T N F R 1、リンホトキシン / T N F、T N F R 2、T N F、L T R、リンホトキシン 1 2、F A S、F A S L、R E L T、D R 6、T R O Y、N G F R を包含する。

【 0 0 7 0 】

もう一つ別の態様において、免疫 - 腫瘍学の薬剤は、T細胞活性化を阻害するサイトカイン (例、I L - 6、I L - 1 0、T G F -、V E G F、および他の免疫抑制サイトカイン) であるか、免疫応答を刺激するために T細胞活性化を刺激するサイトカインである。

【 0 0 7 1 】

一の態様において、T細胞応答は、本発明の化合物と、1または複数の (i) T細胞の活性化を阻害するタンパク質のアンタゴニスト (例えば、免疫チェックポイント阻害剤)、例えば C T L A - 4、P D - 1、P D - L 1、P D - L 2、L A G - 3、T I M - 3、ガレクチン 9、C E A C A M - 1、B T L A、C D 6 9、ガレクチン - 1、T I G I T、C D 1 1 3、G P R 5 6、V I S T A、2 B 4、C D 4 8、G A R P、P D 1 H、L A I R 1、T I M - 1、および T I M - 4、および (i i) T細胞の活性化を刺激するタンパク質のアゴニスト、例えば B 7 - 1、B 7 - 2、C D 2 8、4 - 1 B B L (C D 1 3 7)、4 - 1 B B L、I C O S、I C O S - L、O X 4 0、O X 4 0 L、G I T R、G I T R L、C D 7 0、C D 2 7、C D 4 0、D R 3 および C D 2 8 H とを併用することによって刺激され得る。

【 0 0 7 2 】

がんを治療するのに本発明の化合物と合わせることでできる他の薬剤として、NK細胞に対する阻害受容体のアンタゴニストまたはNK細胞に対する活性化受容体のアゴニストが挙げられる。例えば、本発明の化合物は、リリルマブなどの K I R のアゴニストと併用

10

20

30

40

50

され得る。

【0073】

併用療法のさらに別の薬剤として、限定されないが、CSF-1Rアンタゴニスト抗体（RG7155（WO11/70024、WO11/107553、WO11/131407、WO13/87699、WO13/119716、WO13/132044）またはFPA-008（WO11/140249；WO13169264；WO14/036357を含む）などのCSF-1Rアンタゴニストを含む、マクロファージまたは単球を阻害するかまたは枯渇させる薬剤が挙げられる。

【0074】

もう一つ別の態様において、本発明の化合物は、1または複数の、共刺激陽性受容体をライゲートするアゴニスト剤；阻害受容体、アンタゴニストを介してシグナル化を弱める遮断剤；および1または複数の、抗腫瘍T細胞の頻度を全身的に増大させる薬剤、腫瘍微小環境の範囲内で異なる免疫抑制経路を克服する（例えば、阻害受容体の関与（例、PD-L1/PD-1の相互作用）を遮断するか、Tregを（例えば、抗CD25モノクローナル抗体（例、ダクリズマブ）を用いて、またはエクスピボ抗CD25ビーズ枯渇により）枯渇させるかまたは阻害するか、IDOなどの代謝酵素を阻害するか、あるいはT細胞アネルギーまたはその枯渇を反転/防止する）薬剤；および腫瘍部位での固有の免疫活性化および/または炎症にトリガー作用を及ぼす薬剤と共に使用され得る。

10

【0075】

一の態様にて、免疫-腫瘍学の薬剤は、アンタゴニスト作用を有するCTLA-4抗体などのCTLA-4アンタゴニストである。適切なCTLA-4抗体は、例えば、YERVOY（イピリムマブ）またはトレメリムマブを包含する。

20

【0076】

もう一つ別の態様において、免疫-腫瘍学の薬剤はアンタゴニスト作用を有するPD-1抗体などのPD-1アンタゴニストである。適切なPD-1抗体は、例えば、OPDIVO（ニボルマブ）、KEYTRUDA（ペムプロリズマブ）、またはMED-0680（AMP-514；WO2012/145493）を包含する。免疫-腫瘍学の薬剤はまた、そのPD-1結合についての特異性は問題であるが、ピジリズマブ（CT-011）を包含する。PD-1受容体を標的とする別の方法が、AMP-224と称される、IgG1のFc部分に融合したPD-L2（B7-DC）の細胞外ドメインからなる組換えタンパク質である。

30

【0077】

もう一つ別の態様において、免疫-腫瘍学の薬剤は、アンタゴニスト作用のあるPD-L1抗体などのPD-L1アンタゴニストである。適切なPD-L1抗体は、例えば、MPDL3280A（RG7446；WO2010/077634）、ツルバルマブ（MED-4736）、BMS-936559（WO2007/005874）、およびMSB0010718C（WO2013/79174）を包含する。

【0078】

もう一つ別の態様において、免疫-腫瘍学の薬剤は、アンタゴニスト作用のあるLAG-3抗体などのLAG-3アンタゴニストである。適切なLAG-3抗体は、例えば、BMS-986016（WO10/19570、WO14/08218）、またはIMP-731またはIMP-321（WO08/132601、WO09/44273）を包含する。

40

【0079】

もう一つ別の態様において、免疫-腫瘍学の薬剤は、アゴニスト作用のあるCD137抗体などのCD137（4-1BB）アゴニストである。適切なCD137抗体は、例えばウレルマブおよびPF-05082566（WO12/32433）を包含する。

【0080】

もう一つ別の態様において、免疫-腫瘍学の薬剤は、アゴニスト作用のあるGITR抗体などのGITRアゴニストである。適切なGITR抗体は、例えば、BMS-9861

50

53、BMS - 986156、TRX - 518 (WO06/105021、WO09/009116) およびMK - 4166 (WO11/028683) を包含する。

【0081】

もう一つ別の態様において、免疫 - 腫瘍学の薬剤は、IDOアンタゴニストである。適切なIDOアンタゴニストは、例えば、INCB - 024360 (WO2006/122150、WO07/75598、WO08/36653、WO08/36642)、インドキシモド、またはNLG - 919 (WO09/73620、WO09/1156652、WO11/56652、WO12/142237) を包含する。

【0082】

もう一つ別の態様において、免疫 - 腫瘍学の薬剤は、アゴニスト作用のあるOX40抗体などのOX40アゴニストである。適切なOX40抗体は、例えば、MEDI - 6383またはMEDI - 6469を包含する。

10

【0083】

もう一つ別の態様において、免疫 - 腫瘍学の薬剤は、アンタゴニスト作用のあるOX40抗体などのOX40Lアンタゴニストである。適切なOX40Lアンタゴニストは、例えば、RG - 7888 (WO06/029879) を包含する。

【0084】

もう一つ別の態様において、免疫 - 腫瘍学の薬剤は、アゴニスト作用のあるCD40抗体などのCD40アゴニストである。さらに別の実施態様において、免疫 - 腫瘍学の薬剤は、アンタゴニスト作用のあるCD抗体などのCD40アンタゴニストである。適切なCD40抗体は、例えばルカツムマブまたはダセツズマブを包含する。

20

【0085】

もう一つ別の態様において、免疫 - 腫瘍学の薬剤は、アゴニスト作用のあるCD27抗体などのCD27アゴニストである。適切なCD27抗体は、例えばバルリルマブを包含する。

【0086】

もう一つ別の態様において、免疫 - 腫瘍学の薬剤は、MGA271 (ないしB7H3) (WO11/109400) である。

【0087】

併用療法は、これらの治療剤を、別々の方法で投与すること、すなわち、各治療剤が異なる時間に投与されること、ならびにこれらの治療剤を、あるいは少なくとも2種のこれらの治療剤を実質的に同時に投与することを含むものである。実質的に同時に投与することは、例えば、各治療剤を一定割合で含む単一の剤形を、あるいは各治療剤の単一の剤形を複数で対象に投与することにより達成され得る。各治療剤の連続的投与または実質的に同時に投与することは、以下に限定されないが、経口投与、静脈内経路、筋肉内投与、および粘膜組織を介する直接吸収を含む、いずれか適切な経路によりなされ得る。治療剤は同じ経路でも異なる経路でも投与され得る。例えば、選択される組み合わせの第1の治療剤は静脈内注射により投与され、一方でその組み合わせの別の治療剤は経口的に投与されてもよい。あるいは、例えば、すべての治療剤が経口的に投与されても、またはすべての治療剤が静脈内注射により投与されてもよい。併用療法はまた、上記の治療剤の投与と、生物学的に活性な他の薬剤または非薬物療法 (例えば、手術または放射線療法) とのさらなる組み合わせを包含しうる。併用療法が非薬物治療をさらに含む場合、治療剤と非薬物治療との組み合わせの共同作用から由来の効果的な作用が得られる限り、その非薬物治療を適当な時期に行ってもよい。例えば、適切な場合には、非薬物治療を時間的に、おそらくは数日、または数週間にもわたって治療剤の投与から離れたとしても、その効果的な作用はまだ得られる。

30

40

【0088】

本発明は、その精神または本質的属性から逸脱することなく、他の特異的形態にて具現化されてもよい。本発明は本明細書に記載の発明の好ましい態様のあらゆる組み合わせをも包含する。本発明のいかなる実施態様も、いずれか他の実施態様と一緒にさらな

50

る実施態様を記載しうると考えられる。実施態様の個々の要素はそれ自体が独立した実施態様であるとも考えられる。さらには、一の実施態様のいずれの要素も、どのような実施態様のいずれか他の要素と合わさってさらなる実施態様も記載するものとする。

【0089】

医薬組成物および投与量

本発明はまた、治療上有効量の一または複数の式Iの化合物を含み、1または複数の医薬的に許容される担体（添加剤）および/または希釈剤と一緒に処方され、所望により1または複数の上記のさらなる治療剤と処方されてもよい、医薬的に許容される組成物を提供する。後記に詳細に記載されるように、本発明の医薬組成物は、次の適用：（1）経口投与、例えば、ドレンチ（水性または非水性溶液または懸濁液）、錠剤、例えば、パツカルの、舌下の、および全身的吸収を標的とする錠剤、ポーラス、散剤、顆粒剤、舌に塗布するためのペーストとしての投与；（2）非経口投与、例えば、皮下、筋肉内、静脈内または硬膜外注射、例えば、滅菌溶液または懸濁液、あるいは徐放性製剤としての投与；（3）局所的投与、例えば、クリーム、軟膏、あるいは皮膚に塗布される放出制御パッチまたはスプレーとしての投与；（4）経腔内または経直腸内投与、例えば、ペッサリー、クリームまたは泡沫体としての投与；（5）舌下投与；（6）点眼投与；（7）経皮投与；または（8）経鼻投与；に適する形態を含め、固体または液体形態の投与のために特別に処方されてもよい。

【0090】

「医薬的に許容される」なる文言は、本明細書にて、正当な医学的判断の範囲内にて、合理的な利益/危険の割合に見合うもので、過度の毒性、刺激、アレルギー応答あるいは他の問題または合併症がなく、ヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに適する、これらの化合物、材料、組成物および/または剤形についていう。

【0091】

本明細書にて使用されるような「医薬的に許容される担体」なる文言は、液体または固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、製造助剤（例えば、滑沢剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム、カルシウムまたは亜鉛、あるいはステアリン酸）、対象となる化合物を体内の一の器官または部分から体内の別の器官または部分に運ぶまたは輸送することに関する溶媒カプセル化材料などの、医薬的に許容される材料、組成物またはベヒクルを意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合可能であり、患者に対して傷害性がない、という意味で「許容され」なければならない。医薬的に許容される担体として供することのできる材料のいくつかの例として、（1）乳糖、グルコースおよびシュクロースなどの糖；（2）コーンデンプンおよびイモデンプンなどのデンプン；（3）セルロースおよびその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース；（4）トラガント粉末；（5）モルト；（6）ゼラチン；（7）タルク；（8）賦形剤、例えばカカオ脂肪および坐剤用ワックス；（9）落花生油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油および大豆油などの油類；（10）プロピレングリコールなどのグリコール；（11）グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコールなどのグリコール；（12）オレイン酸エチルおよびラウリル酸エチルなどのエステル；（13）寒天；（14）水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；（15）アルギン酸；（16）ピロゲン不含水；（17）等張生理食塩水；（18）リンガー溶液；（19）エチルアルコール；（20）pH緩衝溶液；（21）ポリエステル、ポリカーボネートおよび/またはポリ無水物；および（22）医薬製剤にて利用される他の非毒性適合性物質が挙げられる。

【0092】

湿潤剤、乳化剤および滑沢剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム、ならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、矯味矯臭剤、香料、保存剤および酸化防止剤も組成物に配合することができる。

【0093】

医薬的に許容される酸化防止剤の例として、（1）アスコルビン酸、システイン・塩酸

10

20

30

40

50

塩、硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム等などの水可溶性酸化防止剤；(2) パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、胆汁酸プロピル、アルファ-トコフェロール等などの油溶性酸化防止剤；および(3) クエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸等などの金属キレート化剤が挙げられる。

【0094】

本発明の製剤は、経口、経鼻、局所(バツカルおよび舌下を含む)、直腸、膣および/または非経口投与に適する製剤を包含する。該製剤は、都合よくは、単位剤形にて投与されてもよく、製薬の分野にて周知ないずれの方法で調製されてもよい。単一の剤形を生成するのに担体材料と合わせることのできる活性成分の量は、治療されるべき患者、および個々の投与方法に応じて変化するであろう。単一の剤形を生成するのに担体材料と合わせることのできる活性成分の量は、一般に、治療的効果を引き起こす化合物の量であろう。一般に、100%の内の量であり、この量は約0.1%~約99%の活性成分、好ましくは約5%~約70%、最も好ましくは約10%~約30%の範囲にある。

10

【0095】

ある実施態様において、本発明の製剤は、シクロデキストリン、セルロース、リボソーム、ミセル形成剤、例えば、胆汁酸、およびポリマー担体、例えば、ポリエステルおよびポリ無水物からなる群より選択される賦形剤と、本発明の化合物とを含む。ある実施態様にて、上記した製剤は本発明の化合物を経口的に生物学的に利用可能なものとする。

20

【0096】

これらの製剤または組成物を調製する方法は、本発明の化合物を担体と会合させる工程を含み、所望により1または複数のアクセサリ成分と会合させてもよい工程を含む。一般に、製剤は、本発明の化合物を液体担体と、または細分化した固体担体と、あるいはその両方と均一かつ緊密に会合させ、ついで必要に応じて生成物を成形することにより調製される。

【0097】

経口投与に適する本発明の製剤は、カプセル、カシュ、ピル、錠剤、トローチ(フレーバー基剤、通常はシュークロース、およびアカシアまたはトラガントを含む)、散剤、顆粒の形態であってもよく、あるいは水性または非水性液体の溶液または懸濁液の形態として、または水中油型または油中水型液体乳濁液の形態として、またはエリキシルもしくはシロップとして、またはトローチ(ゼラチンとグリセリン、またはシュークロースとアカシアなどの不活性基剤を用いる)として、および/または洗口剤等として処方されてもよく、その各々が所定量の本発明の化合物を活性成分として含有してもよい。本発明の化合物はまた、ポーラス、舐剤またはペーストとして投与されてもよい。

30

【0098】

経口投与用の本発明の固体剤形(カプセル、錠剤、ピル、糖衣錠、散剤、顆粒、トローチ等)において、活性成分は、クエン酸ナトリウムまたはリン酸ジカルシウムなどの1または複数の医薬的に許容される担体と、および/または次の：(1) デンプン、乳糖、シュークロース、グルコース、マンニトールおよび/またはケイ酸などの充填剤または増量剤；(2) 例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、シュークロースおよび/またはアカシアなどの結合剤；(3) グリセロールなどの保湿剤；(4) 寒天-寒天、炭酸カルシウム、イモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のシリケート、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤；(5) パラフィンなどの溶解遅延剤；(6) 四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、およびポロキサマーとラウリル硫酸ナトリウムなどの界面活性剤；(7) 例えば、セチルアルコール、グリセロールモノステアラートなどの湿潤剤、および非イオン性界面活性剤；(8) カオリンおよびベントナイトクレイなどの吸収剤；(9) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、およびそれらの混合物などの滑沢剤

40

50

; (10) 着色剤; および (11) クロスポビドンまたはエチルセルロースなどの放出調整剤からなる群より選択されるいずれかの担体と混合される。カプセル、錠剤およびピルの場合には、医薬組成物はまた、緩衝剤を含んでもよい。ソフトおよびハード殻ゼラチンカプセルにおける充填剤として、同型の固形組成物を利用してよく、かかる賦形剤として、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコール等が用いられる。

【0099】

錠剤は、所望により1または複数のアクセサリ成分と共に、圧縮または成型により製造されてもよい。圧縮錠は、結合剤(例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース)、滑沢剤、不活性な希釈剤、保存剤、崩壊剤(例えば、デンプングリコール酸ナトリウムまたは架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース)、界面活性剤または分散剤を用いて調製されてもよい。成型錠は、不活性な液体希釈剤と、それで湿らせた化合物の粉末との混合物を適切な成形機にて成型することで製造されてもよい。

10

【0100】

本発明の医薬組成物の錠剤、ならびに他の固形剤形、例えば糖衣錠、カプセル、ピルおよび顆粒は、所望により、腸溶性コーティング、および他のコーティング、例えば製薬の分野にて周知のコーティング剤、および殻でコア(score)に供され、あるいは製造されてもよい。錠剤等は、その中に含まれる活性成分の放出を遅延または制御するように処方されてもよく、例えば、所望の放出特性を得るのに、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを種々の割合で用いてもよく、あるいは他のポリマーマトリックス、リポソームおよび/またはミクロスフェアを用いてもよい。迅速な放出を提供するために、例えば凍結乾燥して処方されてもよい。例えば、細菌捕獲フィルターを通して濾過することで、あるいは使用する直前に滅菌剤を滅菌水または他の滅菌注射可能な媒体に溶かすことのできる滅菌した固形組成物の形態にて配合することで、滅菌処理されてもよい。これらの組成物はまた、所望により、乳白剤を含有してもよく、活性成分だけを放出するか、あるいは優先的に、胃腸管の特定の部分で、所望により遅延様式にて、活性成分を放出する組成物であってもよい。使用され得る包埋剤の例として、ポリマー材料およびワックスが挙げられる。活性成分は、可能ならば、上記した1または複数の賦形剤とのマイクロカプセルの形態とすることができる。

20

【0101】

本発明の化合物の経口投与用の液体剤形として、医薬的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁液、シロップおよびエリキシルが挙げられる。活性成分の他に、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒、可溶性剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、エチルカルボネート、酢酸エチル、ベンジルアルコール、ベンジルベンゾアート、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油類(特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物などの、当該分野にて一般的に使用される不活性な希釈剤を含有してもよい。

30

【0102】

不活性な希釈剤の他に、経口用組成物はまた、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、矯味矯臭剤、着色剤、香料および保存剤などの補助剤を含み得る。

40

【0103】

活性化合物の他に、懸濁液は、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天およびトラガカント、ならびにそれらの混合物などの懸濁化剤を含有してもよい。

【0104】

経直腸または経膣投与用の本発明の医薬組成物の製剤は、坐剤として投与されてもよく、それは本発明の1または複数の化合物を、例えば、カカオ脂、ポリエチレングリコール、坐剤ワックス、またはサリチレートを含む、1または複数の適切な刺激性の少ない賦形

50

剤または担体と混合することで調製されてもよく、該製剤は、室温にて固体であるが、体温では液体であって、したがって直腸または腔腔にて融解し、活性成分を放出するであろう。

【0105】

経腔投与に適する本発明の製剤はまた、当該分野にて適切であることが分かっている担体などを含有する、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡沫体またはスプレー製剤を包含する。

【0106】

本発明の化合物の局所投与または経皮投与用の剤形として、散剤、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、液剤、パッチおよび吸入剤が挙げられる。活性化合物は、滅菌条件下で、医薬的に許容される担体と、そして必要となる可能性がある保存剤、緩衝剤または噴射剤と混合されてもよい。

10

【0107】

軟膏、ペースト、クリームおよびゲルは、本発明の活性成分の他に、動物または植物油脂、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガント、セルロース誘導體、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルク、および酸化亜鉛、またはそれらの混合物などの賦形剤を含有してもよい。

【0108】

散剤およびスプレーは、本発明の化合物の他に、乳糖、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物などの賦形剤を含有しうる。スプレーは、さらに、クロロフルオロ炭化水素および揮発性の置換されていない炭化水素、例えばブタンまたはプロパンなどの通常の噴射剤を含有しうる。

20

【0109】

経皮パッチは本発明の化合物の体内へのデリバリーを制御するさらなる利点がある。かかる剤形は該化合物を適切な媒体に溶かすか分散させることで製造され得る。吸収促進剤はまた、皮膚を通過する化合物の流量を大きくするために使用され得る。かかる流量の速度は、速度調整膜を設けるか、化合物をポリマーマトリックスまたはゲル中に分散させるかのいずれかで制御され得る。

【0110】

眼用製剤、すなわち眼の軟膏、散剤、液剤等もまた、本発明の範囲内あると考えられる。

30

【0111】

非経口投与に適する本発明の医薬組成物は、本発明の1または複数の化合物と、1または複数の医薬的に許容される滅菌性等張水性または非水性溶液、分散液、懸濁液またはエマルジョンとを、あるいは使用する直前に注射可能な滅菌性溶液または分散液に復元され得る滅菌散剤とを組み合わせて含み、該組成物は、糖類、アルコール、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤、該製剤を意図する受容者の血液と等張にする溶質、あるいは懸濁化剤または増粘剤を含有してもよい。

【0112】

本発明の医薬組成物に利用され得る適切な水性または非水性担体の例として、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等）およびそれらの適切な混合物、オリーブ油などの植物油、オレイン酸エチルなどの注入可能な有機エステルが挙げられる。例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用により、分散剤の場合に必要な粒径の維持により、および界面活性剤の使用により、適切な流動性が維持され得る。

40

【0113】

これらの組成物は、保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤などの補助剤を含有してもよい。微生物の対象となる化合物に対する作用の妨げは、種々の抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸等を配合することで確保されてもよい。糖類、塩化ナトリウム等などの等張剤を組成物に配合することも望ましい。さ

50

らには、注入可能な医薬形態の長期にわたる吸収が、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなどの吸収を遅らせる薬剤を配合することでもたらされてもよい。

【0114】

ある場合には、薬物の作用を延ばすために、薬物の皮下または筋肉内注射からの吸収を遅らせることが望ましい。このことは、水可溶性に乏しい結晶性または非晶質の物質の液体懸濁液を用いることで、達成されてもよい。その場合、薬物の吸収速度は薬物の溶解速度に依存しており、それは、順次、結晶の大きさおよび結晶形に依存することとなる。あるいはまた、非経口的に投与される形態の薬物の吸収の遅れは、薬物を油性ベヒクルに溶解または懸濁させることにより達成される。

【0115】

注射可能なデポー形態は、目的とする化合物をポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマーにマイクロカプセル化したマトリックスを形成することにより製造される。薬物のポリマーに対する割合、および使用される個々のポリマーの特性に応じて、薬物の放出速度は調整され得る。他の生分解性ポリマーの例として、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)が挙げられる。注射可能なデポー形態はまた、薬物を、体内組織と適合しうる、リポソームまたはマイクロサスペンションに封入することで調製される。

【0116】

本発明の化合物が、医薬として、ヒトまたは動物に投与される場合、該化合物はそのまま、あるいは、例えば0.1~9.9% (より好ましくは、10~30%)の活性成分を医薬的に許容される担体と合わせて含有する医薬組成物として投与され得る。

【0117】

選択される投与経路にかかわらず、本発明の化合物(適切な水和形態にて使用されてもよい)、および/または本発明の医薬組成物は、当業者に既知の従来の方法により医薬的に許容される剤形に処方される。

【0118】

本発明の医薬組成物中の活性成分の実際の投与量レベルは、個々の患者、組成物および投与経路に対して所望の治療応答を達成するのに効果的であって、該患者に対して毒性でない量の活性成分が得られるように変動させてもよい。

【0119】

選択される投与量レベルは、使用される本発明の特定の化合物、あるいはそのエステル、塩またはアミドの活性、投与経路、投与時間、使用される特定の化合物の排泄または代謝速度、吸収速度または吸収度、治療期間、他の薬物、使用される特定の化合物と併用して用いられる化合物および/または物質、治療すべき患者の年齢、性別、体重、状態、一般的な健康状態、およびこれまでの病歴、および医学分野にて周知の同様の因子を含む、種々の要因に応じて変化する

【0120】

当該分野にて通常の技量を有する医師または獣医師は、必要とされる医薬組成物の有効量を容易に決定し、処方することができる。例えば、医師または獣医師は医薬組成物に使用される本発明の化合物の用量を所望の治療的效果を達成するのに必要とされる量よりも低いレベルで開始し、所望の効果が達成されるまで、その投与量を徐々に増加させることができる。

【0121】

一般に、本発明の化合物の適切な日用量は、治療的效果を生じさせるのに効果的である最低用量である、化合物の量であろう。かかる効果的な用量は、一般に、上記した因子に依存するであろう。一般に、一人の患者に対して、本発明の化合物の経口的、静脈内的、脳室内的および皮下の用量は、一日当たり体重1kgに付き約0.01~約50mgの範囲にあるであろう。

【0122】

所望により、活性化化合物の効果的な日用量を、一日を通して適当な間隔で分けて、2回、3回、4回、5回、6回またはそれ以上に細分割した用量で、必要に応じて、単位剤

10

20

30

40

50

形にて投与してもよい。本発明のある態様において、投与は一日に1回である。

【0123】

本発明の化合物はそれだけで投与することも可能であるが、該化合物は医薬製剤（組成物）として投与することが好ましい。

【0124】

定義

本明細書にて特記されない限り、単数形での言及は複数形を含んでもよい。例えば、「a」および「an」は、1、あるいは1または複数のいずれを言うものであってもよい。

【0125】

特に断りがなければ、原子価が満たされないヘテロ原子はいずれも原子価を満たすのに十分な水素原子を有するものと考えらえる。

【0126】

明細書および添付の特許請求の範囲を通して、所定の化学式および名称は、立体異性体および光学異性体ならびにそのような異性体が存在する場合のそのラセミ体のすべてを包含する。特に断りがなければ、すべてのキラル（エナンチオマーおよびジアステレオマー）およびラセミ体は本発明の範囲内にある。本発明の化合物には、C=C二重結合、C=N二重結合、環系等の多数の幾何異性体も存在し得、そのような安定した異性体もすべて本発明に含まれるものとする。本発明の化合物のシス-およびトランス-（あるいはE-およびZ-）幾何異性体が記載され、異性体の混合物として、または分離した異性体の形態として単離されてもよい。本発明の化合物は光学活性な形態またはラセミ体で単離され得る。光学活性な形態は、ラセミ体を分割することにより、または光学活性な出発材料より合成することにより調製され得る。本発明の化合物を調製するのに使用されるすべての方法、およびその中で製造される中間体は本発明の一部であると考えられる。エナンチオマーまたはジアステレオマーの生成物が調製される場合、それらは、従来の方法、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶化により分離されてもよい。そのプロセス条件に応じて、本発明の最終生成物は、遊離（中性）形態または塩形態のいずれかで得られる。これらの最終生成物の遊離形態および塩は共に本発明の範囲内にある。必要とあれば、化合物の一の形態はもう一つ別の形態に変換されてもよい。遊離塩基または酸は塩に変換されてもよく；塩は遊離化合物またはもう一つ別の塩に変換されてもよく；本発明の化合物の異性体の混合物は個々の異性体に分離されてもよい。本発明の化合物、その遊離形態および塩は、複数の互変異性体型で存在してもよく、その場合、水素原子はその分子の他の部分に移動し、結果として、分子の原子間の化学結合が転位することとなる。互変異性体型はすべて、それらが存在する限り、本発明の範囲内に含まれると、認識すべきである。

【0127】

「所望により置換されてもよい」のように置換基が示される場合、置換基は、特記されない限り、例えば、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロ、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、オキソ、アルカノイル、アリールオキシ、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、二置換アミン（ここで、2個のアミノ置換基はアルキル、アリールまたはアリールアルキルより選択される）、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アラルカノイルアミノ、置換アルカノイルアミノ、置換アリールアミノ、置換アラルカノイルアミノ、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アルキルチオノ、アリールチオノ、アリールアルキルチオノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、スルホンアミド、例、 $-SO_2NH_2$ 、置換スルホンアミド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバミル、例、 $-CONH_2$ 、置換カルバミル、例、 $-CONH$ アルキル、 $-CONH$ アリール、 $-CONH$ アリールアルキル、あるいは窒素上にアルキル、アリールまたはアリールアルキルより選択される2個の置換基がある基；アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、グアニジノ、ヘテロサイクリル、例えば、インドリル、イミダゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピロリジル、ピリジル、ピリミジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル等、および置換ヘテロサイクリ

10

20

30

40

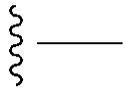
50

ルなどの置換基より選択される。

【0128】

明確にすることを目的とするものであって、当該分野における慣習によれば、記号：

【化15】



は、式および表中で、部分または置換基が構造物のコア/核と連結する結合点を示すのに使用される。

【0129】

さらには、明確にすることを目的とするものであって、置換基が2つの文字または記号の間がないダッシュ(-)を有する場合、これは置換基の連結する点を示すのに使用される。例えば、-CONH₂は炭素原子を通して連結される。

【0130】

さらには、明確にすることを目的とするものであって、実線の末端に置換基がない場合、これはメチル(CH₃)基がその結合に連結することを示す。

【0131】

本明細書で用いるように、「アルキル」または「アルキレン」なる語は、特定数の炭素原子を有する分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を包含するものとする。例えば、「C₁-C₆アルキル」は1~6個の炭素原子を有するアルキルを意味する。アルキル基の例として、以下に限定されないが、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(例えば、n-プロピルおよびイソプロピル)、ブチル(例えば、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル)およびペンチル(例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)が挙げられる。

【0132】

「アルケニル」なる語は、1または複数の二重結合を有し、鎖長が典型的には2~20個の炭素原子を有する、直鎖または分岐鎖の炭化水素基を意味する。例えば、「C₂-C₈アルケニル」は2~8個の炭素原子を含有する。アルケニル基として、以下に限定されないが、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、1-メチル-2-ブテン-1-イル、ヘプテニル、オクテニル等が挙げられる。

【0133】

「アルキニル」なる語は、1または複数の三重結合を有し、鎖長が典型的には2~20個の炭素原子を有する、直鎖または分岐鎖の炭化水素基を意味する。例えば、「C₂-C₈アルキニル」は2~8個の炭素原子を含有する。代表的なアルキニル基として、以下に限定されないが、例えば、エチニル、1-プロピニル、1-ブチニル、ヘプチニル、オクチニル等が挙げられる。

【0134】

「アルコキシ」または「アルキルオキシ」なる語は-O-アルキル基をいう。「C₁-C₆アルコキシ」(またはアルキルオキシ)はC₁、C₂、C₃、C₄、C₅、およびC₆アルコキシ基を含むものとする。アルコキシ基の例として、以下に限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ(例えば、n-プロポキシおよびイソプロポキシ)、およびt-ブトキシが挙げられる。同様に、「アルキルチオ」または「チオアルコキシ」は、硫黄架橋を介して連結した、所定の数の炭素原子を有する上記のアルキル基；例えばメチル-S-およびエチル-S-を表す。

【0135】

「アリール」なる語は、それ単独であっても、「アラルキル」、「アラルコキシ」または「アリールオキシアルキル」などの大きな部分の一部としてのいずれであっても、合計で5ないし15個の環原子を有する単環式、二環式および三環式の環系であって、その環系のうちの少なくとも1つの環が芳香族であり、該環系の各環が3ないし7個の環原子を有する環系をいう。本発明の特定の実施態様において、「アリール」は、以下に限定され

10

20

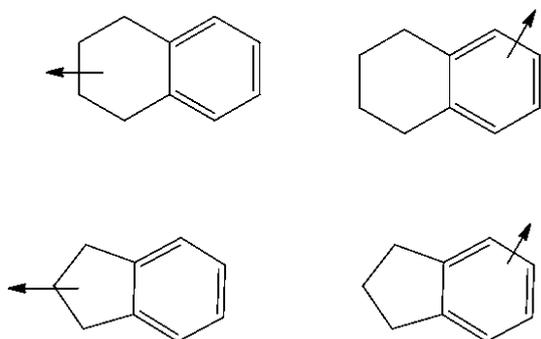
30

40

50

ないが、フェニル、ピフェニル、インダニル、1-ナフチル、2-ナフチルおよびテトラヒドロナフチルを含む芳香族環系をいう。「アラルキル」または「アリアルキル」なる語は、アリアル環に連結したアルキル残基をいう。限定されるものではないが、例えば、ベンジル、フェネチル等が挙げられる。縮合アリアルは、例えば、

【化16】



10

に示されるように、シクロアルキル環または芳香族環上のいずれかの適当な位置で他の基に連結してもよい。

【0136】

環系より示される矢印は、適当ないずれかの環原子に連結して結合しうることを示す。

【0137】

「シクロアルキル」なる語は環状アルキル基をいう。 $C_3 - 6$ シクロアルキルは C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 シクロアルキル基を含むものとする。シクロアルキル基の例として、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびノルボルニルが挙げられる。1-メチルシクロプロピルおよび2-メチルシクロプロピルなどの分岐したシクロアルキル基も「シクロアルキル」の定義に含まれる。「シクロアルケニル」なる語は環化アルケニル基をいう。 $C_4 - 6$ シクロアルケニルは、 C_4 、 C_5 および C_6 シクロアルケニル基を含むものとする。シクロアルケニル基の例として、限定されないが、シクロブテニル、シクロペンテニル、およびシクロヘキセニルが挙げられる。

20

【0138】

「シクロアルキルアルキル」なる語は、本発明の化合物のカルバゾールコアに連結するアルキル基に結合したシクロアルキルまたは置換シクロアルキルをいう。

30

【0139】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを包含する。「ハロアルキル」は、1または複数のハロゲンで置換される、特定数の炭素原子を有する分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むものとする。ハロアルキルの例として、以下に限定されないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ペンタクロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、およびヘプタクロロプロピルが挙げられる。ハロアルキルの例としてまた、1または複数のフッ素原子で置換される、特定数の炭素原子を有する分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むものとする「フルオロアルキル」が挙げられる。

40

【0140】

「ハロアルコキシ」または「ハロアルキルオキシ」は、酸素架橋を介して連結した、所定の数の炭素原子を有する上記のハロアルキル基を表す。例えば、「 $C_1 - 6$ ハロアルコキシ」は C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 ハロアルコキシ基を含むものとする。ハロアルコキシの例として、以下に限定されないが、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、およびペンタフルオロエトキシが挙げられる。同様に、「ハロアルキルチオ」または「チオハロアルコキシ」は、硫黄架橋を介して連結した、所定の数の炭素原子を有する上記のハロアルキル基；例えばトリフルオロメチル-S-およびペンタフルオロエチル-S-を表す。

50

【 0 1 4 1 】

本明細書にて使用されるような「ベンジル」なる語は水素原子の一つがフェニル基で置換されているメチル基をいう。

【 0 1 4 2 】

本明細書で使用されるような「ヘテロサイクル」、「ヘテロサイクリル」または「ヘテロ環基」なる語は、飽和、部分不飽和または完全に不飽和の、炭素原子ならびにN、OおよびSからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する、安定した3、4、5、6または7員の単環もしくは二環のヘテロ環式環あるいは7、8、9、10、11、12、13または14員の多環のヘテロ環式環であって、上記したいずれかのヘテロ環式環が一のベンゼン環に縮合するどのような多環基を含むことを意味するものとする。窒素および硫黄ヘテロ原子は所望により酸化されてもよい(すなわち、N OおよびS(O)p(ここでpは0、1または2である))。窒素原子は置換されても、されなくてもよい(すなわち、NまたはNRであり、ここでRは、定義されるとすれば、Hまたは別の置換基である)。ヘテロ環式環は、安定構造をもたらずいずれかのヘテロ原子または炭素原子で、そのペンダント基に結合してもよい。本明細書に記載のヘテロ環式環は、得られる化合物が安定しているならば、炭素または窒素原子上で置換されてもよい。ヘテロサイクリル中の窒素は所望により四級化されてもよい。そのヘテロサイクリル中のSおよびOの総数が1より大きい場合、その時にはこれらのヘテロ原子は相互に隣接しないことが好ましい。ヘテロサイクリル中のSおよびOの総数は多くて1であることが好ましい。「ヘテロサイクリル」なる語が用いられる場合、それはヘテロアリアルを含むものとする。

【 0 1 4 3 】

ヘテロサイクリルの例として、限定されるものではないが、アクリジニル、アゼチジニル、アゾチニル、ベンズイミダゾリル、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、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサゾリニル、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、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH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、2H,6H-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、1H-インダゾリル、イミダゾロピリジニル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-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、イソチアゾロピリジニル、イソキサゾリル、イソキサゾロピリジニル、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、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾロピリジニル、オキサゾリジニルペリミジニル、オキシインドリル、ピリミジニル、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、フェノキサチイニル、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、フテリジニル、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、ピラゾロピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2-ピロリドニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラゾリル、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、6H-1,2,5-チアジニル、1,2,3-チアジニル、1,2,4-チアジニル、1,2,5-チアジニル、1,3,4-チアジニル、チアトレニル、チアゾリル、チエニル、チアゾロピリジニル、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、チオフェニル、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

10

20

30

40

50

- トリアゾリル、およびキサンテニルが挙げられる。また、上記のヘテロサイクルを含む、縮合環およびスピロ化合物も含まれる。

【0144】

本明細書にて使用されるような、「二環式ヘテロサイクリル」または「二環式ヘテロ環基」なる語は、2つの縮合環を有し、炭素原子と、N、OおよびSからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とからなる、安定した9または10員のヘテロ環式環系を意味するものとする。2つの縮合環のうち一つの環は、5員のヘテロアリアル環、6員のヘテロアリアル環またはベンゾ環を含む5員または6員の単環式芳香族環であり、その各々が別の環に縮合している。第2の環は、飽和、部分不飽和または不飽和の5員または6員の単環式環であり、5員のヘテロサイクル、6員のヘテロサイクルまたはカルボサイクルを含む（ただし、第2の環がカルボサイクルの場合、第1の環はベンゾ以外の環である）。

10

【0145】

二環式ヘテロ環基は、安定構造をもたらすいずれかのヘテロ原子または炭素原子で、そのペンダント基に結合してもよい。本明細書に記載の二環式ヘテロ環基は、得られる化合物が安定しているならば、炭素または窒素原子上で置換されてもよい。ヘテロサイクリル中のSおよびOの総数が1より大きい場合、その時にはこれらのヘテロ原子は相互に隣接しないことが好ましい。ヘテロサイクリル中のSおよびOの総数は多くて1であることが好ましい。

【0146】

二環式ヘテロ環基の例として、限定されるものではないが、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、5,6,7,8-テトラヒドロキノリニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、クロマニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリニルおよび1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリルが挙げられる。

20

【0147】

本明細書で使用されるような「芳香族ヘテロ環基」または「ヘテロアリアル」なる語は、少なくとも1つの硫黄、酸素または窒素などのヘテロ原子の環原子を含む、安定した単環式または多環式の芳香族炭化水素を意味するものとする。ヘテロアリアル基は、限定されるものではないが、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニル、ベンゾジオキサニルおよびベンゾジオキサンを包含する。ヘテロアリアル基は置換されているか、されていないかである。窒素原子は置換されているか、されていないかである（すなわち、NまたはNRであり、ここでRは、定義されるとすれば、Hまたは別の置換基である）。窒素および硫黄原子は所望により酸化されてもよい（すなわち、N OおよびS(O)_p（ここでpは0、1または2である））。

30

40

【0148】

架橋環もヘテロサイクルの定義に含まれる。架橋環は、1または複数の、好ましくは1~3個の原子（すなわち、C、O、NまたはS）が2個の隣接しない炭素または窒素原子を連結する場合に生じる。例えば、架橋環は、限定されるものではないが、1個の炭素原子、2個の炭素原子、1個の窒素原子、2個の窒素原子、および炭素-窒素基を包含する。架橋により単環式環は常に三環式環に変換される。環が架橋されると、その環にある置換基が架橋上に存在することもある。

【0149】

「ヘテロサイクリルアルキル」なる語は、化合物のカルバゾール核に連結したアルキル基に結合したヘテロサイクリルまたは置換ヘテロサイクリルをいう。

50

【0150】

「対イオン」なる語は、クロリド、プロミド、ヒドロキシ、アセタート、およびサルファートなどの負に荷電した種を、あるいはナトリウム (Na^+)、カリウム (K^+)、アンモニウム (R_nNH_m^+ 、ここで $n = 0 - 4$ で、 $m = 0 - 4$ である) 等などの正に荷電した種を表すのに使用される。

【0151】

「電子求引基」(EWG)なる語は、結合を分極化させ、電子密度を該基そのものに引っ張り、他の結合基より遠ざける置換基をいう。EWGの例として、以下に限定されないが、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 CN 、ハロゲン、ハロアルキル、 NO_2 、スルホン、スルホキシド、エステル、スルホンアミド、カルボキサミド、アルコキシ、アルコキシエーテル、アルケニル、アルキニル、 OH 、 $\text{C}(\text{O})$ アルキル、 CO_2H 、フェニル、ヘテロアリーール、 $-\text{O}-$ フェニル、および $-\text{O}-$ ヘテロアリーールが挙げられる。EWGの好ましい例として、以下に限定されないが、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 CN 、ハロゲン、 $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{CONH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{CON}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、およびヘテロアリーールが挙げられる。EWGのより好ましい例として、以下に限定されないが、 CF_3 および CN が挙げられる。

【0152】

本明細書で用いるように、「アミン保護基」なる語は、アミン基の保護について、有機合成の分野で知られる基であって、エステル還元剤、二置換ヒドラジン、 R^4-M および R^7-M 、求核物質、ヒドラジン還元剤、アクチベータ、強塩基、ヒンダードアミン塩基および環化剤に対して安定しているいずれの基も意味する。これらの基準に適合するかかるアミン保護基は、Wuts, P.G.M.およびGreene, T.W., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, Wiley (2007) およびThe Peptide: Analysis, Synthesis, Biology, vol.3, Academic Press, New York (1981) (出典を明示することでその内容が本明細書に組み込まれる) に列挙される基を包含する。アミン保護基の例として、以下に限定されないが、次の基：(1)ホルミル、トリフルオロアセチル、フタリル、および p -トルエンスルホニルなどのアシル型；(2)ベンジルオキシカルボニル(Cbz)および置換ベンジルオキシカルボニル、 $1-(p\text{-ビフェニル})-1\text{-メチルエトキシカルボニル}$ 、および $9\text{-フルオレニルメチルオキシカルボニル}$ (Fmoc)などの芳香族カルバマート型；(3) tert-ブチルオキシカルボニル (Boc)、エトキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニル、およびアリルオキシカルボニルなどの脂肪族カルバマート型；(4)シクロペンチルオキシカルボニルおよびアダマンチルオキシカルボニルなどの環状アルキルカルバマート型；(5)トリフェニルメチルおよびベンジルなどのアルキル型；(6)トリメチルシランなどのトリアルキルシラン；(7)フェニルチオカルボニルおよびジチアスクシノイルなどのチオール含有型；ならびに(8)トリフェニルメチル、メチルおよびベンジルなどのアルキル型；および $2,2,2\text{-トリクロロエチル}$ 、 2-フェニルエチル および $t\text{-ブチル}$ などの置換アルキル型；およびトリメチルシランなどのトリアルキルシラン型が挙げられる。

【0153】

本明細書に言及されるように、「置換される」なる語は、少なくとも1つの水素原子が水素以外の原子と置換されることを意味する；ただし、規定の結合価は維持されており、置換が安定した化合物をもたらすものとする。本明細書で使用されるように環二重結合は、隣接する2個の環原子間で形成される二重結合(例えば、 $\text{C}=\text{C}$ 、 $\text{C}=\text{N}$ 、または $\text{N}=\text{N}$)である。

【0154】

本発明の化合物に窒素原子がある場合(例えば、アミンの場合)には、これらの窒素は酸化剤(例えば、 mCPBA および/または過酸化水素)と反応することで N-オキシド に変換され、本発明の別の化合物が得られる。かくして、特定される窒素原子は、その示されている窒素とその N-オキシド (N-O)誘導体の両方に及ぶと考えられる。

【0155】

10

20

30

40

50

任意の可変基が化合物の構成要素または式中で2回以上示される場合、その定義は、各々、他の場合のその定義からは独立している。かくして、例えば、一の基が0～3個のR基で置換して示される場合、その場合、該基は3個までのR基で所望により置換されてもよく、Rは、各々、Rの定義から独立して選択される。また、置換基および/または可変基の組み合わせは、かかる組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。

【0156】

置換基との結合が環の2つの原子を連結する結合と交差して示される場合、その場合にはかかる置換基は環上の任意の原子に結合してもよい。置換基が、結合する所定の式で示される化合物の残基に存する原子を示すことなく、示される場合には、その時にはかかる置換基はその置換基にある任意の原子を介して結合してもよい。置換基および/または可変基の組み合わせは、かかる組み合わせが安定した化合物をもたらす場合にのみ許容される。

10

【0157】

本発明は、本発明の化合物に存する原子のあらゆる同位元素を包含するものとする。同位元素は原子番号は同じであるが、質量数の異なる原子を包含する。一般例として、限定されるものではないが、水素の同位元素として、重水素および三重水素が挙げられる。水素の同位元素は¹H(水素)、²H(重水素)および³H(三重水素)で表すことができる。それらはまた一般には、重水素についてはDで、三重水素についてはTで表される。本願において、CD₃は全ての水素原子が重水素であるメチル基を表す。炭素の同位元素として¹³Cおよび¹⁴Cが挙げられる。同位元素で標識された本発明の化合物は、一般

20

【0158】

本明細書で用いるように、「医薬的に許容される塩」は開示される化合物の誘導体をいい、ここで親化合物はその酸または塩基塩を製造することで修飾される。医薬的に許容される塩の例として、以下に限定されないが、アミノ等の塩基性基の鉱酸または有機酸塩；カルボン酸等の酸性基のアルカリまたは有機塩基塩である。医薬的に許容される塩は、例えば、無毒の無機または有機酸より形成される、親化合物の通常は無毒の塩または四級アンモニウム塩を包含する。例えば、かかる通常は無毒の塩は、無機酸(塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸および硝酸等)より誘導される塩；有機酸(酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸およびイセチオン酸等)より形成される塩を包含する。

30

【0159】

本発明の医薬的に許容される塩は、従来の化学的方法により、塩基性または酸性の部分を含む親化合物より合成され得る。一般に、かかる塩は、遊離した酸または塩基の形態のこれらの化合物を、化学量論量の適切な塩基または酸と、水または有機溶媒、あるいはその2種の混合液中で反応させることにより調製することができ；一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリル等の非水性媒体が好ましい。適当な塩の一覧は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Allen, L.V.Jr.編；Pharmaceutical Press, London, UK (2012)に記載されており、出典を明示することでその内容を本明細書に組み入れることとする。

40

【0160】

また、式Iの化合物はプロドラッグの形態を有してもよい。インビボにて変換して生物活性剤(すなわち、式Iの化合物)を提供する化合物はいずれも、本発明の範囲および精神内にあるプロドラッグである。種々の形態のプロドラッグが当該分野にて周知である。かかるプロドラッグ誘導体の例として、以下の文献を参照のこと：

50

- a) Bundgaard, H. 編, Design of Prodrugs, Elsevier (1985) ; および Widder, K. ら 編, Methods in Enzymology, 112 : 309-396, Academic Press (1985) ;
- b) Bundgaard, H., Chapter 5, 「プロドラッグの設計および適用」 (Design and Application of Prodrugs), A Textbook of Drug Design and Development, pp.113-191, Krosgaard-Larsen, P. ら 編, Harwood Academic Publishers (1991) ;
- c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv Rev., 8 : 1-38 (1992) ;
- d) Bundgaard, H. ら, J. Pharm. Sci., 77 : 285 (1988) ;
- e) Kakeya, N. ら, Chem. Pharm. Bull., 32 : 692 (1984) ; および
- f) Rautio, J (編集者), Prodrug and Targeted Delivery (Method and Principles in Medicinal Chemistry), Vol 47, Wiley-VCH, 2011

10

【 0 1 6 1 】

カルボキシ基を有する化合物は、体内で加水分解されて式 I の化合物そのものを生成するプロドラッグとして役立つ、生理学的に加水分解され得るエステルを形成し得る。かかるプロドラッグは、加水分解が、大抵の場合で、主に消化酵素の影響下で生じるため、経口投与されるのが好ましい。非経口投与は、エステルそのものが活性であるか、または加水分解が血中で起こる場合に、使用され得る。式 I の化合物の生理学的に加水分解可能なエステルの例として、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルベンジル、4 - メトキシベンジル、インダニル、フタルル、メトキシメチル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ - C_{1-6} アルキル (例えば、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチルまたはプロピオニルオキシメチル)、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ - C_{1-6} アルキル (例えば、メトキシカルボニル - オキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシルオキシメチル、フェニルグリシルオキシメチル、(5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル) - メチル)、ならびに、例えば、ペニシリンおよびセファロスポリンの分野にて使用される別の周知の生理的に加水分解されるエステルである。かかるエステルは当該分野で公知の一般的技法により製造され得る。

20

【 0 1 6 2 】

プロドラッグの調製は当該分野にて周知であり、例えば、King, F.D. 編, Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (2nd edition, reproduced, 2006) ; Testa, B. ら, Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G. 編, The Practice of Medicinal Chemistry, 3rd edition, Academic Press, San Diego, CA (2008) に記載される。

30

【 0 1 6 3 】

「溶媒和物」なる語は、本発明の化合物と、有機または無機溶媒のいずれかの、1 または複数の溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合は水素結合を包含する。ある場合には、溶媒和物は、例えば、1 または複数の溶媒分子が結晶固体の結晶格子に組み込まれた場合に、単離可能となる。溶媒和物中の溶媒分子は、規則的配置および/または非規則的配置にて存在し得る。溶媒和物は化学量論量または非化学量論量の溶媒分子を含みうる。「溶媒和物」は液相および分離可能な溶媒和物の両方を包含する。溶媒和物の例は、以下に限定されないが、水和物、エタノレート、メタノレート、およびイソプロパノレートを包含する。溶媒和の方法は一般に当該分野で公知である。

40

【 0 1 6 4 】

本明細書で用いるように、「患者」なる語は、本発明の方法により治療されるべき生物をいう。かかる生物は、好ましくは、以下に限定されないが、哺乳類 (例えば、ネズミ、サル、ウマ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ等) を包含し、最も好ましくはヒトをいう。

【 0 1 6 5 】

本明細書で用いるように、「有効量」なる語は、例えば、研究員または臨床医により探求されている、組織、システム、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を惹起するであろう、薬物または医薬品、すなわち本発明の化合物の量を意味する。さらには、「治療上の有効量」なる語は、有効量が投与されていない対応する対象と比べて、疾患、障害

50

または副作用の治療、治癒、防止または寛解の改善、あるいは疾患または障害の進行速度の減少をもたらす量を意味する。有効量は1または複数の投与、適用または投与量で投与でき、特定の処方または投与経路に限定されないものとする。該用語はまた、その範囲内に、正常な生理学的機能を亢進するのに効果的な量を包含する。

【0166】

本明細書で用いるように、「治療する」なる語は、病態、疾患、障害等の改善をもたらすか、それらの症状を寛解するいずれの作用も、例えば、和らげる作用、小さくする作用、調整する作用、改良する作用、または排除する作用も包含する。

【0167】

本明細書で用いるように、「医薬組成物」なる語は、活性剤と、その組成物をインビボまたはエクスピボでの診断または治療に用いるのに特に適するようにする、不活性または活性な担体との組み合わせをいう。

【0168】

塩基の例として、以下に限定されないが、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）の水酸化物、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）の水酸化物、アンモニア、および式： NW_4^+ （ここで、Wは C_{1-4} アルキルである）で示される化合物等が挙げられる。

【0169】

療法にて用いるのに、本発明の化合物の塩は医薬的に許容されるものと考えられる。しかしながら、医薬的に許容されない酸および塩基の塩も、例えば、医薬的に許容される化合物の調製または精製においてその用途を見出す可能性がある。

【0170】

調製方法

本発明の化合物は有機合成の分野における当業者に周知の多くの方法にて調製され得る。本発明の化合物は、下記の方法を、合成有機化学の分野にて公知の合成方法と一緒に用いて、あるいは当業者によって認識されるようにそれに变化を加えて合成され得る。好ましい方法は、限定されるものではないが、下記の方法を包含する。本明細書にて引用される文献はすべてその内容が出典明示により本明細書に組み込まれる。

【0171】

本発明の化合物はこのセクションに記載の反応および技法を用いて調製されてもよい。反応は利用される試薬および材料に適切な溶媒中で実施され、その反応は変形がなされるのに適している。また、下記の合成方法の記載において、溶媒の選択、反応温度、実験の継続時間および後処理操作を含め、提案されるすべての反応条件はその反応に標準的な条件であるように選択され、そのことは当業者であれば容易に認識すると理解すべきである。当業者であれば分子の種々の部分にある官能基が提案される試薬および反応と適合するものでなければならぬことを理解する。反応条件と適合する置換基に対するかかる制限は当業者に明らかであり、制限がある場合には変法を用いる必要がある。このことは、時に、本発明の所望とする化合物を得るために、合成工程の順序を修飾するか、あるいは一特定のプロセススキームを別のスキームに優先して選択する判断を要求するであろう。また、この分野での合成経路を計画するにおいてもう一つ別の大きな要因が、本発明に記載の化合物に存する反応性官能基の保護に使用される保護基の賢明な選択であることが理解されよう。当業者に対して多くの変形を教示する権威あるアカウントがGreeneおよびWuts（有機合成における保護基（protective Groups in Organic Synthesis）、第3版、Wiley and Sons, 1999）である。

【0172】

式（I）の化合物は次のスキームで説明される方法に言及することで調製されてもよい。それらのスキームに示されるように、最終生成物は式（I）と同じ構造式を有する化合物である。式（I）のいずれの化合物も適切な置換基を有する試薬を適切に選択することにより該スキームに従って生成され得ることが理解されよう。溶媒、温度、圧力および他の反応条件は当業者により容易に選択され得る。出発材料は商業的に利用可能であるか、または当業者により容易に調製される。化合物の構成要素は本明細書のスキームにて、あ

10

20

30

40

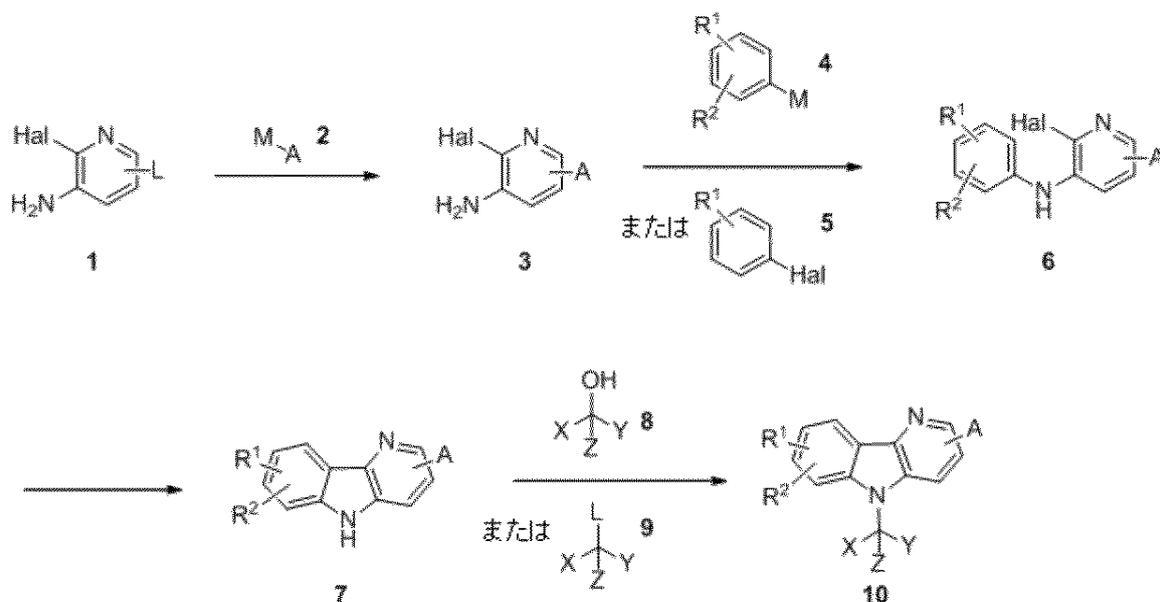
50

るいはいずれかの箇所定義されるとおりである。

【0173】

【化17】

スキーム1



10

20

【0174】

本発明に記載の化合物に至る一般的経路はスキーム1 - 13に示されるとおりであり、ここで R^1 、 R^2 、X、Y、ZおよびAの置換基は該明細書にて上記されるとおりであるか、所望とする最終の置換基に変換可能な官能基である。置換基のHalはハライドである。Lはハライドなどの脱離基またはトリフラートなどの脱離基に容易に変換され得るOHである。スキーム1に示されるように、本発明の化合物を調製するための一般的操作は置換されるアミノピリジン1を用いて出発することを含む。1を芳香族ヘテロサイクルA(2、ここでMはボロン酸、ボロン酸エステルまたはスタンナンなどの適当なカップリングパートナーである)と適当な触媒を用いてカップリングさせ、官能基を有するアミノピリジン3を生成し得る。例えば、3は、触媒としてPd(dppf)Cl₂を用い、5-プロモ-2-クロロピリジン-3-アミンとヘテロ芳香族ボロン酸との間のスズキ(Suzuki)カップリング反応から生じ得る。官能基を有するアニリン6を得るためのその後のカップリングは、文献に記載の種々の条件を用いて達成され得る。例えば、アミノピリジン3は適切に置換されたアレーン4(ここでMはボロン酸、ボロン酸エステルまたはスタンナンである)との銅介在性カップリング反応を経てアニリン6を生成し得る。別法として、6は3と芳香族ハライド5(ここでHalはハライドである)とのブッフバルト(Buchwald)N-アリール化反応より生じ得る。カルボリン7を生成するための閉環は、酢酸ナトリウムなどの塩基の存在下でPd触媒を用いて達成され得る。最終工程において、カルボリンの窒素は、ミツノブ(Mitsunobu)条件下でトリフェニルホスフィンおよびジソプロピルアゾジカルボキシレート(DIAD)を用いてアルキル化剤8(ここでXはOHである)で置換され得る。別法として、官能基を有するカルボリン10は、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、カルボリン7とアルキル化剤9(ここで、Lはハライド、メシラートまたはトリフラートなどの脱離基である)との置換反応から生成され得る。10がラセミ体である場合には、キラル分離に付し、エナンチオマーの純粋な生成物を得ることができる。R¹をさらに誘導化し、本発明のさらなる化合物を得ることができる。例えば、R¹がエステルである場合、グリニヤール(Grignard)試薬またはアルキルリチウムを添加し、第三アルコールを生成し得る。同じR¹エステルでも、例えば水酸化ナトリウムを用いて加水分解に供し、最終置換基としてカルボン酸(R¹ = CO₂H)を得ることができる。

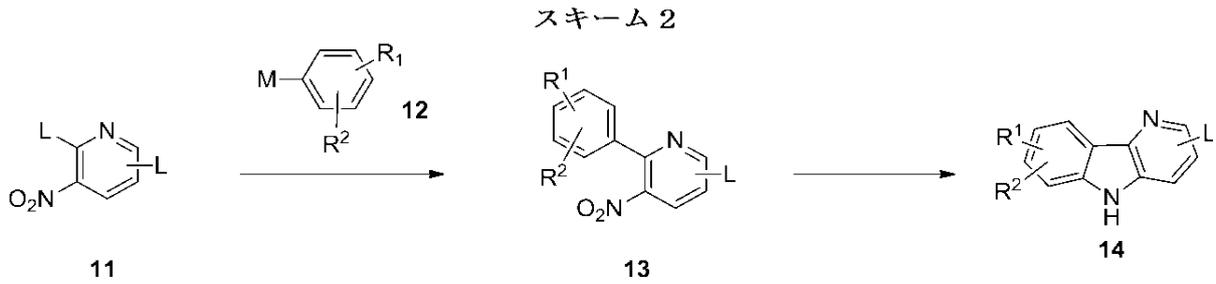
30

40

50

【0175】

【化18】



10

【0176】

カルボリン 7 と 10 を合成するもう一つ別の方法は、スキーム 2 ~ 4 に示されるように、ニトロピリジン 11 から出発する。例えば、2,5-ジブromo-3-ニトロピリジンと、適宜置換されたアレーン (12、ここで M はボロン酸またはボロン酸エステルなどの適当なカップリングパートナーである) との間でスズキ反応に付し、官能基を有するピリジン 13 を得ることができる。1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン (dppf) などのホスフィン試薬が介在する還元的環化に供し、カルボリン 14 を得ることができる。次に 14 と芳香族ヘテロサイクル A (2、ここで M はボロン酸、ボロン酸エステルまたはスタンナンなどの適当なカップリングパートナーである) とを適当な触媒を用いてカップリングさせ、スキーム 3 に示されるようにカルボリン 7 を生成する。

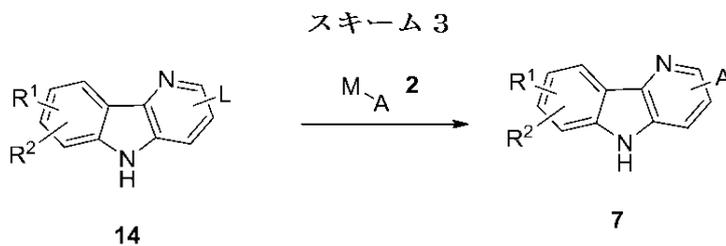
20

【0177】

あるいはまた、中間体 14 のカルボリンの窒素は、スキーム 1 に上記されるように、炭酸カリウムなどの塩基の存在下にて、ミツノブ条件下で、アルキル化剤 8 (ここで X は OH である) またはアルキル化剤 9 (ここで L はハライド、メシラートまたはトリフラートなどの脱離基である) でまず置換され、中間体 15 を得ることができる。次に、スキーム 4 に示されるように、15 を適切な触媒を用いて芳香族ヘテロサイクル A (2、ここで M はボロン酸、ボロン酸エステルまたはスタンナンなどの適切なカップリングパートナーである) とカップリングさせ、最終のカルボリン 10 を生成する。

【0178】

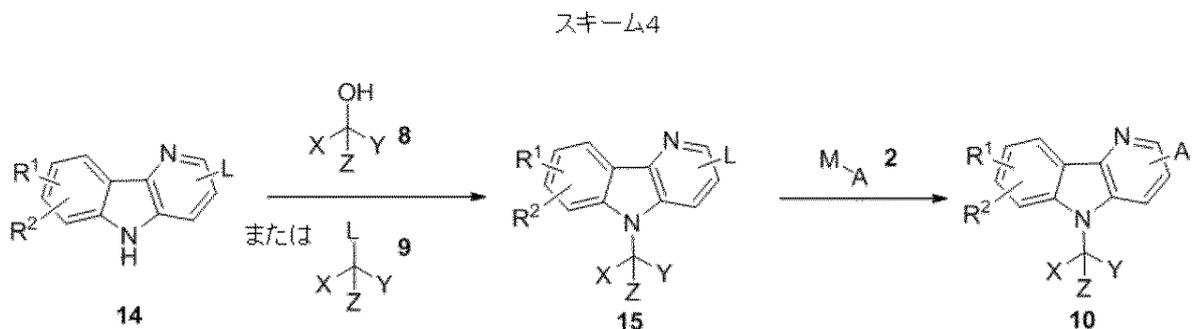
【化19】



30

【0179】

【化20】



40

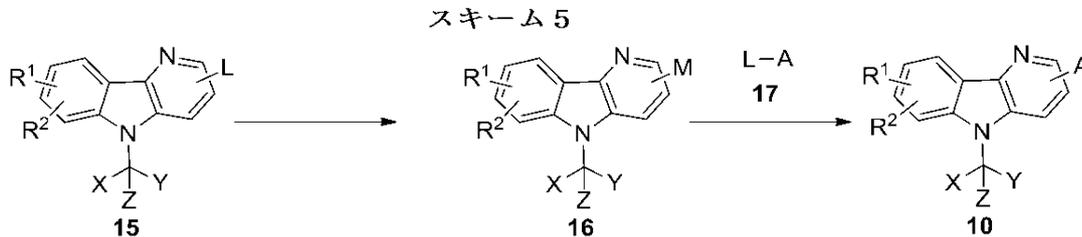
50

【0180】

カルボリン 10 を合成する別の方法はスキーム 5 の概要に従って達成され得る。15 (スキーム 4 の記載に従って調製した) の脱離基 L は、パラジウム触媒の作用により、適切なカップリングパートナーである M (好ましくはボロン酸エステルまたはボロン酸) に変換され、16 を得ることができる。16 と芳香族ヘテロサイクル A (17、L がハロゲンまたはトリフラートなどの適切な脱離基である) との適切な触媒を用いるカップリングはカルボリン 10 を生成し得る。

【0181】

【化 2 1】

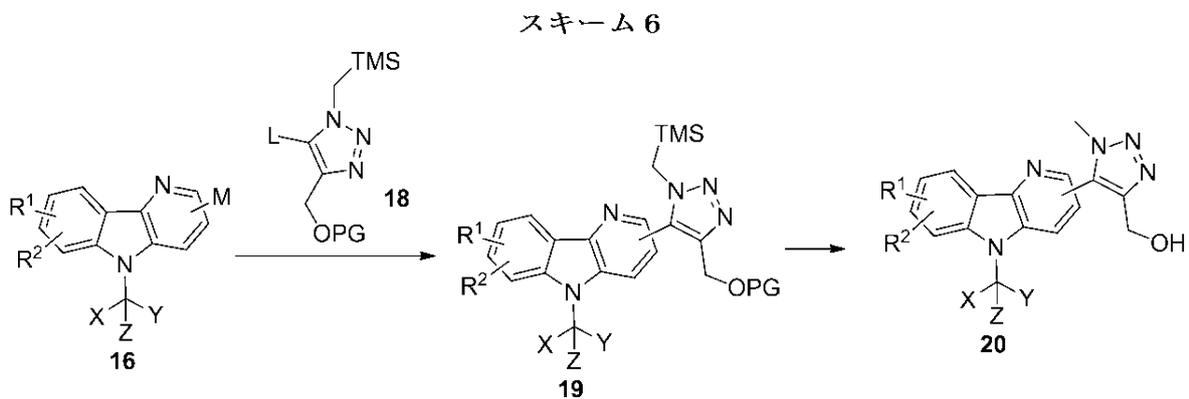


【0182】

20 などのヒドロキシメチルピラゾール誘導体はスキーム 6 に従って利用することができる。中間体 16 (ここで、M は、スキーム 5 などで調製されるボロン酸またはボロン酸エステルのような適切なカップリングパートナーである) は、適切な触媒の作用によって、適宜保護されたトリアゾール 18 にカップリングされ得る。トリアゾール 18 は (アジドメチル) トリメチルシランと保護プロパルギルアルコールとの銅媒介の付加環化反応によって一工程にて入手できる。次に中間体 19 は種々の条件を用いて脱保護され得る。例えば、PG が tert-ブチルジメチルシリルである場合、テトラブチルアンモニウムフルオリドと反応させて最終化合物 20 を得ることができる。ヒドロキシル基のさらなる誘導体化 (例えば: アルキル化、脱離基への変換および置換、アルデヒドまたはカルボン酸のいずれかへの酸化、およびその後のエラボレーション) は、当業者にとって容易相当であろう方法を適用することにより本発明のさらなる化合物を得ることができる。

【0183】

【化 2 2】

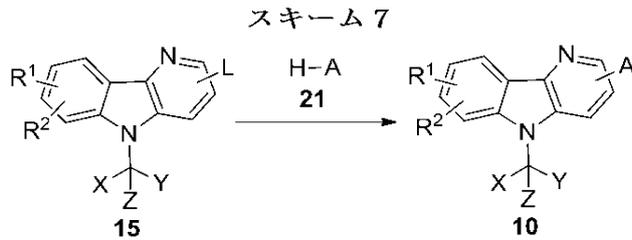


【0184】

別法として、中間体 15 (スキーム 4 などで調製される) を、パラジウム介在の C-H 活性化を通して、適切な芳香族ヘテロサイクルである 21 と直接カップリングさせ、化合物 10 を得ることができる。これはスキーム 7 にて説明される。

【0185】

【化23】



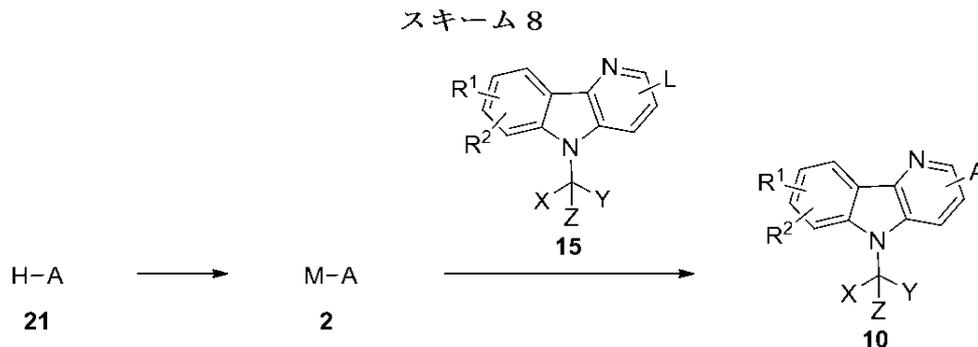
【0186】

別法として、芳香族ヘテロサイクル 21 は、 $n\text{-BuLi}$ などの強塩基で脱プロトン化され、亜鉛、錫またはボロンに金属交換されて化合物 2 を得ることができる。次に化合物 2 は、ネギシ、スティルまたはスズキ (Negishi, Still または Suzuki) カップリング反応にて適切なパラジウム触媒の作用によって中間体 15 (スキーム4などで調製される) にカップリングし、化合物 10 を得ることができる。これはスキーム8にて説明される。

10

【0187】

【化24】



20

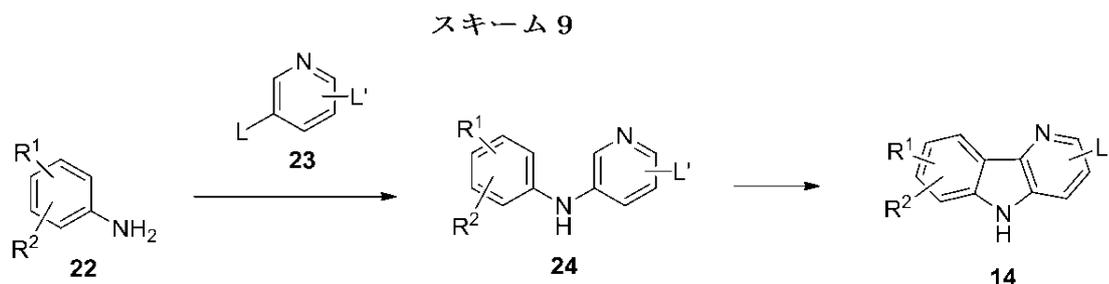
【0188】

カルボリン 14 の別の合成は、スキーム9に概説されるように、達成され得る。アニリン 22 をブッフバルト (Buchwald) N - アリール化反応を用いてピリジン 23 (ここで、L および L' は、ハライドまたはトリフラートなどの2つの脱離基である) にカップリングさせ、中間体 24 を得ることができる。例えば、24 は3,5-ジプロモピリジンと適切なアミンとの間のブッフバルトN - アリール化反応より生じさせることができる。トリフルオロ酢酸などの酸性媒体中、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ などの適切な触媒を用いて酸化的閉環に付し、カルボリン 14 を得ることができる。これはスキーム9にて説明される。

30

【0189】

【化25】



40

【0190】

ピリジン 23 (ここで、L および L' は、ハライドまたはトリフラートなどの適切な脱離基である) はまた、スキーム1、3、4、7 および 8 にて説明される方法と同様の方法により、芳香族ヘテロサイクル 2 (ここで、M は、ボロン酸エステル、ボロン酸、またはスタンナンなどの適切なカップリングパートナーである) または 21 にカップリングされ得る。ピリジン 25 をブッフバルトN - アリール化反応を用いてアニリン 22 にカップリ

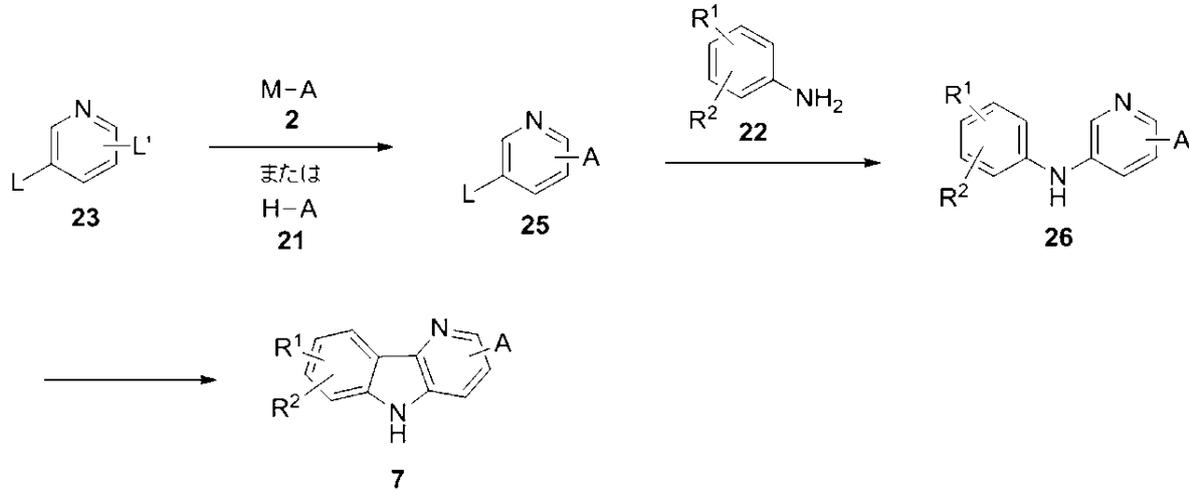
50

ングさせ、中間体 26 を得ることができる。トリフルオロ酢酸などの酸性媒体中、Pd(OAc)₂ などの適切な触媒を用いて酸化閉環に付し、カルボリン 7 を得ることができる。これはスキーム 10 にて説明される。

【0191】

【化26】

スキーム 10



10

20

【0192】

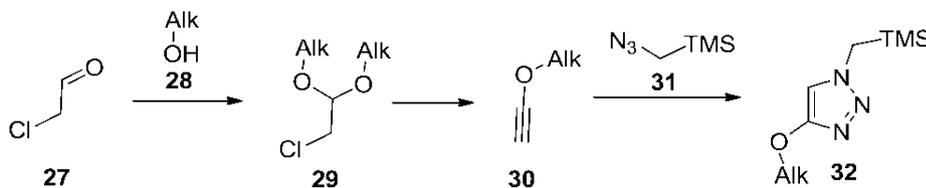
アルコキシ置換のトリアゾール 32 はスキーム 11 にて説明されるように調製され得る。アルデヒド 27 は、酸または脱水剤 (CaCl₂ など) の存在下でアルコール 28 (ここで、Alk は重水素で所望により置換されてもよい C₁ - C₆ アルキルまたは C₃ - C₆ シクロアルキルである) と反応させることによりアセタール 29 に変換され得る。アセタール 29 はリチウムジエチルアミドまたはナトリウムアミドなどの強塩基で処理することによりアルコキシ置換のアルキン 30 に変換され得る。化合物 30 はアジド 31 との銅触媒の (3 + 2) 付加環化反応を通してトリアゾール 32 に変換され得る。トリアゾール 32 はスキーム 7 に説明されるようにカルボリンと直接カップリングさせることができる。大抵の場合、該カップリングはトリメチルシリル基の喪失をもたらす。トリメチルシリル基が失われない場合には、それはテトラブチルアンモニウムフルオリドで処理することにより除去され得る。

30

【0193】

【化27】

スキーム 11



40

【0194】

アルキル置換のトリアゾール 39 はスキーム 12 に説明されるように調製される。アセチレン 33 は、n-BuLi などの強塩基の作用により、34 (ここで、Alk は重水素で所望により置換されてもよい C₁ - C₆ アルキルまたは C₃ - C₆ シクロアルキルであり、L はヨウダイド、ブロミド、クロリドまたはスルホナートなどの適切な脱離基である) でアルキル化され得る。アルキン 35 は 31 との銅触媒の (3 + 2) 付加環化反応を通してトリアゾール 36 に変換され得る。トリアゾール 36 はスキーム 7 に説明されるようにカルボリンと直接カップリングさせることができる。別法として、36 のトリメチルシリル基はテトラブチルアンモニウムフルオリドの作用により直接除去され、N-メチル

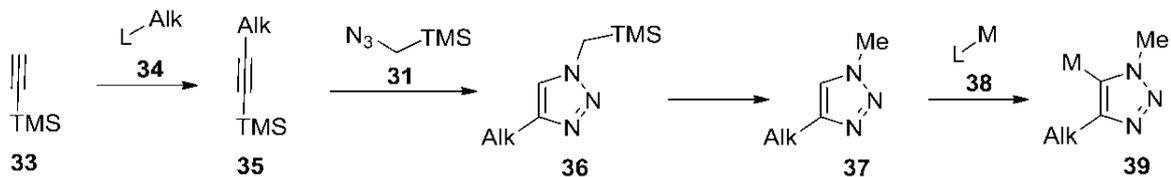
50

- トリアゾール 37 を生成し得る。37 を $n\text{-BuLi}$ などの強塩基で脱プロトン化し、つづいて適切な求電子剤 38 (ここで、 L はハライドまたはアルコキシドなどの脱離基であり、 M はトリブチル錫またはボロン酸エステル; 例えば、 $M-L = \text{Bu}_3\text{SnCl}$ または $\text{B}(\text{OMe})_3$ などの金属介在のカップリングを容易とする適切な基である) と反応させ、スキーム 1、3、4、8 および 10 にて説明されるように、容易にカップリングさせ得るトリアゾール 39 を得ることができる。

【0195】

【化28】

スキーム 12



10

【0196】

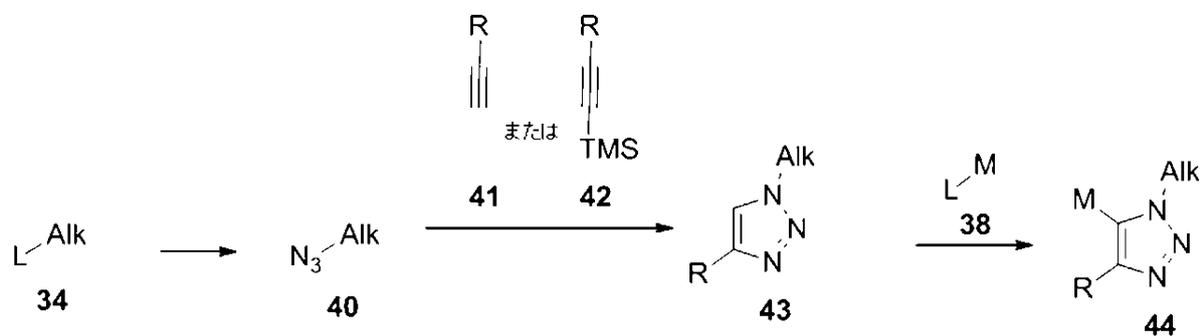
スキーム 13 に示されるようにトリアゾールの置換基は変更可能である。34 (ここで、 Alk は重水素で所望により置換されてもよい $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり、 L はヨウダイド、プロミド、クロリドまたはスルホナートなどの適切な脱離基である) の脱離基は、アジ化ナトリウムでの処理により置換され、40 を生成し得る。アルキン 41 または 42 はアジド 40 とカップリングし、銅触媒の (3+2) 付加環化反応を通してトリアゾール 43 を生成し得る。トリアゾール 43 はスキーム 7 にて説明されるようにカルボリンと直接カップリングし得る。別法として、43 を $n\text{-BuLi}$ などの強塩基で脱プロトン化し、つづいて適切な求電子剤 38 (ここで、 L はハライドまたはアルコキシドなどの脱離基であり、 M はトリブチル錫またはボロン酸エステル; 例えば、 $M-L = \text{Bu}_3\text{SnCl}$ または $\text{B}(\text{OMe})_3$ などの金属介在のカップリングを容易とする適切な基である) と反応させ、スキーム 1、3、4、8 および 10 にて説明されるように、容易にカップリングさせ得るトリアゾール 44 を得ることができる。

20

【0197】

【化29】

スキーム 13



40

【0198】

実施例

本発明は次の実施例にてさらに規定される。実施例は単なる例示として提供されることを理解すべきである。当業者は、上記の記載と、この実施例とから、発明の本質的特徴を確認することができ、発明の精神および範囲を逸脱することなく、本発明を種々の使用および条件に適応させるのに種々の変形および修飾を行うことができる。その結果、本発明は下記の本明細書に開示される例示としての実施例によって限定されるものではなく、むしろ本明細書に添付の特許請求の範囲により規定されるものである。

【0199】

50

【表 1 - 1】

略語

MeCN	アセトニトリル
AcOH	酢酸
AlMe ₃	トリメチルアルミニウム
aq	水性
Bn	ベンジル
Boc	tert-ブトキシカルボニル
Boc ₂ O	ジ-tert-ブチルジカルバナート
Cbz	ベンジルオキシカルボニル
DCC	1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド
DCM	ジクロロメタン
DDQ	2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノ ン
DIAD	ジイソプロピルアゾジカルボキシラート
DEA	ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DMA	ジメチルアセトアミド
DME	ジメトキシエタン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EDC	1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカル ボジイミド・塩酸塩
Et ₂ AlCl	ジエチルアルミニウムクロリド

10

20

【表 1 - 2】

E t ₃ N	トリエチルアミン	
E t ₂ O	ジエチルエーテル	
E tOH	エタノール	
E tOAc	酢酸エチル	
equiv.	当量	
g	グラム	
hまたはhr	時間	
HOBt	ヒドロキシベンゾトリアゾール	10
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
iPrOH	イソプロピルアルコール	
KOtBu	カリウム tert-ブトキシド	
LCMS	液体クロマトグラフィー-質量分析	
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	
LiHMDS	リチウムビス (トリメチルシリル) アミド	
Me	メチル	
MeI	ヨウ化メチル	20
MeOH	メタノール	
min	分	
mL	ミリリットル	
mmol	ミリモル	
MTBE	メチル tert-ブチルエーテル	
NaHMDS	ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド	
n-BuLi	n-ブチルリチウム	
NH ₄ OAc	酢酸アンモニウム	
NMP	N-メチルピロリジノン	30
Pd(OAc) ₂	酢酸パラジウム	
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II)	
RTまたはRt	保持時間	
sat	飽和	
SFC	超臨界液体クロマトグラフィー	
t-Bu	ターシャリブチル	
t-BuLi	t-ブチルリチウム	
t-BuOH	ターシャリブチルアルコール	
t-BuOMe	tert-ブチルメチルエーテル	40
TBTU	O- (1H-ベンゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム・テトラフルオロボラート	
TCTU	O- (1H-6-クロロベンゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム・テトラフルオロボラート	

【表 1 - 3】

TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
Rf ₂ O	無水トリフルオロメチルスルホン酸
THF	テトラヒドロフラン

【0200】

次に示されるような以下のHPLC条件を使用してもよい：

アナリティカルHPLC 方法1：カラム：ウォーターズ・アクイティ（Waters Acquity）UPLC・BEH C18、2.1×50mm、1.7μm粒子；移動相A：水+0.05%TFA；移動相B：アセトニトリル+0.05%TFA；勾配：1分間にわたって2-98%Bとし、次に98%Bで0.5分間保持する；流速：0.8mL/分；検出：UV（254nm）

10

【0201】

アナリティカルHPLC 方法2：カラム：ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水+10mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水+10mM酢酸アンモニウム；勾配：3分間にわたって0-100%Bとし、次に100%Bで0.7分間保持する；流速：1.11mL/分；検出：UV（254nm）

20

【0202】

LC/MS方法1：カラム：フェノメネックス・ルナ（Phenomenex Luna）2.0×30mm、3μm粒子；移動相A：10/90 メタノール：水+0.1%TFA；移動相B：90/10 メタノール：水+0.1%TFA；温度：40；勾配：2分間にわたって0%-100%Bとする；流速：1mL/分；検出：UV（220nm）

【0203】

LC/MS方法2：カラム：ウォーターズ・アクイティ・SDS；移動相A：100%水、0.1%TFA；移動相B：100%アセトニトリル、0.1%TFA；温度：50；勾配：2分間にわたって2%-98%Bとする；流速：0.8mL/分；検出：UV（220nm）

30

【0204】

LC/MS方法3：ウォーターズ（Waters）BEH C18、2.0×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水+10mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水+10mM酢酸アンモニウム；温度：50；勾配：0%B、3分間にわたって0-100%Bとし、次に100%Bで0.5分間保持する；流速：1mL/分；検出：UV（220nm）

【0205】

LC/MS方法4：ウォーターズ・BEH C18、2.0×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95 メタノール：水+10mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 メタノール：水+10mM酢酸アンモニウム；温度：50；勾配：3分間にわたって0%-100%Bとし、次に100%Bで0.5分間保持する；流速：0.5mL/分；検出：UV（220nm）

40

【0206】

プレパラティブHPLC 方法1：カラム：エクスブリッジ（XBridge）C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水+10mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水+10mM酢酸アンモニウム；勾配：20分間にわたって30-70%Bとし、次に100%Bで5分間保持する；流速：20mL/分

【0207】

プレパラティブHPLC 方法2：カラム：エクスブリッジ C18、19×200m

50

m、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 メタノール：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；勾配：20 分間にわたって 35 - 75 % B とし、次に 100 % B で 5 分間保持する；流速：20 mL / 分

【0208】

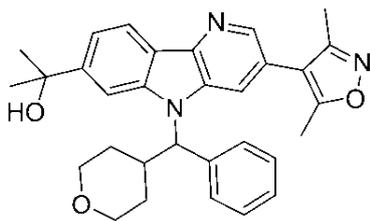
プレパラティブ HPLC 方法 3：カラム：エクスブリッジ C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 0.1 % トリフルオロ酢酸；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 0.1 % トリフルオロ酢酸；勾配：20 分間にわたって 15 - 55 % B とし、次に 100 % B で 5 分間保持する；流速：20 mL / 分

【0209】

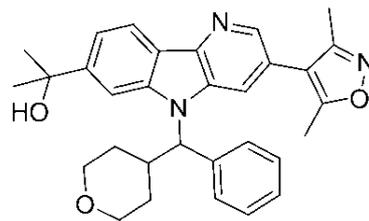
実施例 1 & 2

2 - [3 - (ジメチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

【化 30】



エナンチオマー A、実施例 1



エナンチオマー B、実施例 2

【0210】

工程 1：2 - クロロ - 5 - (3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - アミン

5 - ブロモ - 2 - クロロピリジン - 3 - アミン (Matrix、4.0 g、19.3 ミリモル) および (3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) ボロン酸 (AOB Chem、3.26 g、23.1 ミリモル) / THF (150 mL) を含有する 500 mL の丸底フラスコに、リン酸三カリウム (2 M 水溶液、28.9 mL、57.8 ミリモル) を添加し、黄色懸濁液を得た。次に Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (1.58 g、1.93 ミリモル) を加え、N₂ を該混合物に 4 分間にわたって通気した。得られた反応混合物を 80 °C で 1 時間加熱し、濃縮して、ついで 10 % LiCl 溶液で希釈し、CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を濃縮し、セライト (登録商標) を通して濾過した。母液 ISCO シリカゲルクロマトグラフィー (220 g カラム、0 % から 50 % までの勾配の EtOAc / CH₂Cl₂) を用いて精製した。冷却 Et₂O を用いてトリチュレートし、標記化合物 (3.14 g、73 %) を淡橙色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 7.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、6.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、4.20 (br s, 2H)、2.42 (s, 3H)、2.27 (s, 3H)；LCMS (M+H) = 224.1；HPLC RT = 1.39 分 (カラム：クロモリス (Chromolith) ODS - S5 4.6 × 50 mm；移動相 A：10：90 MeOH：水 + 0.1 % TFA；移動相 B：90：10 MeOH：水 + 0.1 % TFA；温度：40 °C；勾配：4 分間にわたって 0 - 100 % B とする；流速：4 mL / 分)

【0211】

工程 2：メチル 3 - ((2 - クロロ - 5 - (3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ベンゾアート

2 - クロロ - 5 - (3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - アミン (2.0 g、8.9 ミリモル)、(3 - (メトキシカルボニル) フェニル) ボロン酸 (Aldrich、3.22 g、17.9 ミリモル)、Cu(OAc)₂ (2.43 g、13.4 ミリモル) および粉末状 4 - モレキュラーシーブ (7.0 g) を含有する 250 mL の丸底フラ

10

20

30

40

50

スコに、 CHCl_3 (50 mL) およびピリジン (1.45 mL、17.9 mL) を添加した。環境を O_2 で置き換え、反応物を O_2 バルーン下で6時間にわたって攪拌した。さらなる(3-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸 (3.22 g、17.9ミリモル)、ピリジン (1.45 mL、17.9ミリモル) および4 モレキュラーシーブ (1.7 g) を添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。さらなる(3-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸 (3.22 g、17.9ミリモル)、ピリジン (1.45 mL、17.9ミリモル) および $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (400 mg) を該反応物に添加した。室温で7時間攪拌した後、反応混合物をセライト(登録商標)を通して濾過し、 CHCl_3 で濯いだ。濾液を水で希釈し、水酸化アンモニウム (18.6 mL、143ミリモル) を添加した。水層を CHCl_3 で抽出し、有機層を合わせ、10% LiCl で洗浄した。有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (220 g カラム、0% から50% までの勾配の $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) に付して精製した。白色沈殿物を形成するまでフラクションを減圧下で濃縮し、それを濾過で集め、 EtOAc で濯ぎ、標記化合物 (1.33 g、57%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) 7.94 (t, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H)、7.85 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H)、7.82 (dt, $J = 7.7$ 、 1.3 Hz , 1H)、7.48 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H)、7.40 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H)、7.36 (ddd, $J = 8.0$ 、 2.3 、 1.0 Hz , 1H)、6.32 (s, 1H)、3.94 (s, 3H)、2.45 (s, 3H)、2.29 (s, 3H); LCMS (M+H) = 358.2; HPLC RT = 2.70分(カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 MeOH:水+0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 MeOH:水+0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 4分間にわたって0-100%Bとする; 流速: 4 mL/分)

10

20

【0212】

工程3: メチル 3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート

メチル 3-(2-クロロ-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ベンゾアート (515 mg、1.44ミリモル) および酢酸ナトリウム・三水和物 (480 mg、3.52ミリモル) / DMA (5.0 mL) を含有する40 mLのバイアルに、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (81 mg、0.12ミリモル) を添加した。 N_2 をその反応混合物に1分間通気した。該バイアルに栓をし、180 で15-30分間加熱した。次に反応混合物を濃縮し、ISCOシリカゲルクロマトグラフィー (40 g カラム、0% から100% までの勾配の $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) を用いて直接精製した。得られた橙色油を EtOAc (7 mL) に溶かし、室温で一夜攪拌した。得られた黄色沈殿物を濾過で集め、 EtOAc で洗浄した。母液を濃縮し、ISCOシリカゲルクロマトグラフィー (40 g カラム、0% から50% までの勾配の $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) を用いて再び精製した。冷却 EtOAc でトリチュレートした後、固体を合わせ、標記化合物 (301 mg、65%) を得た。HPLC RT = 2.01分(カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 MeOH:水+0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 MeOH:水+0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 4分間にわたって0-100%Bとする; 流速: 4 mL/分)

30

40

【0213】

工程4: メチル 3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート

メチル 3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート (87 mg、0.27ミリモル) およびフェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール (104 mg、0.54ミリモル) [Orjales, A.ら、J. Med. Chem. 2003, 46, 5512-5532] / THF (2.0 mL) を含有する5 mLのバイアルに、 Ph_3P (141 mg、0.54ミリモル) およびDIAD

50

(0.11 mL、0.54ミリモル)を添加した。得られた懸濁液を室温で一夜攪拌し、次に濃縮した。残渣をISCOシリカゲルクロマトグラフィー(40gカラム、0%から50%までの勾配のEtOAc/CH₂Cl₂)を用いて精製し、標記化合物(139mg)を不純物の混合物として得、それをさらに精製することなく後の工程に持ち越した。LCMS(M+H)=496.2; HPLC RT=3.06分(カラム:クロモリス・ODS-S5 4.6×50mm; 移動相A:10:90 MeOH:水+0.1%TFA; 移動相B:90:10 MeOH:水+0.1%TFA; 温度:40; 勾配:4分間にわたって0-100%Bとする; 流速:4mL/分)

【0214】

工程5:2-[3-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5-[オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オール

メチル 3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート(1.58g、3.19ミリモル)/CH₂Cl₂(50mL)を含有する250mLの丸底フラスコを氷/MeOH浴中で冷却した。MeMgBr(Et₂O中3M、17.0mL、51.0ミリモル)を2分間にわたってゆっくりと添加した。得られた懸濁液を2.5時間攪拌し、次に飽和NH₄Clで注意してクエンチした。氷を

、つづいて10%LiCl溶液を該反応混合物に添加した。水層をCH₂Cl₂(2x)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮してラセミ体の2-[3-(

ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5-[オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オールを得、それをキラルプレパラティブ(chiral prep)SFC(カラム:キラル(Chiral)OD-H 25×3cm、5μm; 移動相:70/30 CO₂/MeOH; 流速:85mL/分)を用いて分割した。先に溶出するピークを濃縮して小容量とした。水を加えて白色沈殿物を形成させ、それを濾過で集め、水で濯いで白色固体を得、それをエナンチオマーA(0.59g、36%)として帰属させた。後に溶出するピークを同じように処理し、エナンチオマーB(0.51g、31%)として帰属させた。エナンチオマーA: ¹H

NMR(500MHz、CDCl₃) 8.40(d, J=1.8Hz, 1H)、8.33(d, J=8.2Hz, 1H)、7.93(s, 1H)、7.53(d, J=1.8Hz, 1H)、7.46(d, J=7.3Hz, 2H)、7.42(dd, J=8.2、1.4Hz, 1H)、7.37-7.31(m, 2H)、7.30-7.28(m, 1H)、5.56(d, J=10.5Hz, 1H)、4.06(d, J=8.9Hz, 1H)、3.89-3.83(m, 1H)、3.55(td, J=11.9、2.1Hz, 1H)、3.35(td, J=11.9、2.1Hz, 1H)、3.10(q, J=10.8Hz, 1H)、2.39(s, 3H)、2.23(s, 3H)、2.03(d, J=14.2Hz, 1H)、1.89(s, 1H)、1.74(s, 6H)、1.68-1.59(m, 1H)、1.46-1.36(m, 1H)、1.12(d, J=12.2Hz, 1H); LCMS(M+H)=496.4; HPLC RT=2.46分(カラム:クロモリス・ODS-S5 4.6×50mm; 移動相A:10:90 MeOH:水+0.1%TFA; 移動相B:90:10 MeOH:水+0.1%TFA; 温度:40; 勾配:4分間にわたって0-100%Bとする; 流速:4mL/分); SFC RT=5.36分(カラム:キラルセル(Chiralcel)OD-H 250×4.6mm、5μm; 移動相:70/30 CO₂/MeOH; 流速:2mL/分); エナンチオマーB: ¹H

NMR(500MHz、CDCl₃) 8.40(d, J=1.8Hz, 1H)、8.33(d, J=8.2Hz, 1H)、7.94(s, 1H)、7.53(d, J=1.8Hz, 1H)、7.46(d, J=7.3Hz, 2H)、7.42(dd, J=8.2、1.4Hz, 1H)、7.36-7.31(m, 2H)、7.30-7.28(m, 1H)、5.56(d, J=10.7Hz, 1H)、4.06(dd, J=11.7、2.5Hz, 1H)、3.86(dd, J=11.5、2.8Hz, 1H)、3.55(td, J=11.9、2.1Hz, 1H)、3.35(td, J=11.

8.40(d, J=1.8Hz, 1H)、8.33(d, J=8.2Hz, 1H)、7.94(s, 1H)、7.53(d, J=1.8Hz, 1H)、7.46(d, J=7.3Hz, 2H)、7.42(dd, J=8.2、1.4Hz, 1H)、7.36-7.31(m, 2H)、7.30-7.28(m, 1H)、5.56(d, J=10.7Hz, 1H)、4.06(dd, J=11.7、2.5Hz, 1H)、3.86(dd, J=11.5、2.8Hz, 1H)、3.55(td, J=11.9、2.1Hz, 1H)、3.35(td, J=11.

10

20

30

40

50

9、2.0 Hz, 1H)、3.15 - 3.05 (m, 1H)、2.39 (s, 3H)、2.23 (s, 3H)、2.03 (d, J = 13.6 Hz, 1H)、1.90 (s, 1H)、1.74 (s, 6H)、1.68 - 1.58 (m, 1H)、1.46 - 1.36 (m, 1H)、1.12 (d, J = 12.4 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 496.4; HPLC RT = 2.46分 (カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50 mm; 移動相A: 10:90 MeOH:水 + 0.1% TFA; 移動相B: 90:10 MeOH:水 + 0.1% TFA; 温度: 40 ; 勾配: 4分間にわたって0 - 100% Bとする; 流速: 4 mL / 分); SFC RT = 14.95分 (カラム: キラルセル・OD-H 250 x 4.6 mm、5 μm; 移動相: 70 / 30 CO₂ / MeOH; 流速: 2 mL / 分)

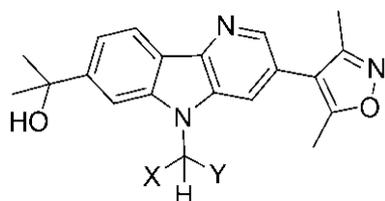
【0215】

10

実施例3 - 24

表1に列挙される化合物は実施例1に記載の操作に従って調製された:

【化31】



【0216】

20

【表2 - 1】

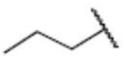
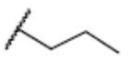
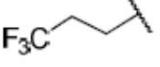
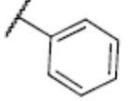
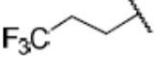
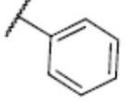
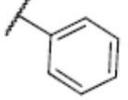
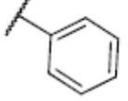
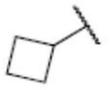
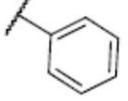
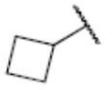
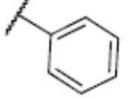
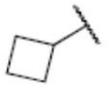
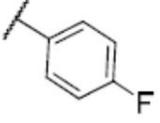
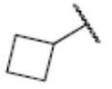
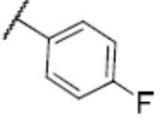
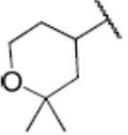
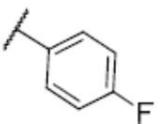
表1

実施例	X	Y	HPLC RT (分)	LCMS (M+H)	旋光度 [α] _D ²⁰	HPLC 方法
3			2.92	488.1	N/A	A
4			1.79	392.2	N/A	B
5 (ラセミ体)			2.42	456.4	N/A	A
6			1.98	527.2	N/A	B
7			1.51	423.2	N/A	B

30

40

【表 2 - 2】

8			2.66	420.4	N/A	A
9 エナンチオ マーA			3.25	508.4	-43.39 ($c = 0.10, \text{CHCl}_3$)	C
10 エナンチオ マーB			9.44	508.4	N/A	C
11 エナンチオ マーA			9.40	452.4	N/A	D
12 エナンチオ マーB			14.11	452.4	+32.61 ($c = 0.07, \text{CHCl}_3$)	D
13 エナンチオ マーA			6.50	466.5	-73.83 ($c = 0.06, \text{CHCl}_3$)	D
14 エナンチオ マーB			10.66	466.5	+75.20 ($c = 0.09, \text{CHCl}_3$)	D
15 エナンチオ マーA			13.60	484.4	-70.71 ($c = 0.54, \text{MeOH}$)	E
16 エナンチオ マーB			16.61	484.4	+52.84 ($c = 0.60, \text{MeOH}$)	E
17 エナンチオ マーA			14.82	542.5	-118.89 ($c = 0.11, \text{MeOH}$)	E

10

20

30

40

【表 2 - 3】

18 エナンチオ マー-B			9.14	542.5	N/A	E
19 エナンチオ マー-A			5.06	515.3	-52.83 (c = 0.41, MeOH)	C
20 エナンチオ マー-B			6.82	515.3	+50.15 (c = 0.43, MeOH)	C
21 エナンチオ マー-A			9.20	497.5	-133.04 (c = 0.08, MeOH)	C
22 エナンチオ マー-B			11.94	497.5	+133.47 (c = 0.08, MeOH)	C
23 エナンチオ マー-A			4.38	509.4	-79.87 (c = 0.30, MeOH)	C
24 エナンチオ マー-B			5.31	509.4	+79.60 (c = 0.33, MeOH)	C

【 0 2 1 7 】

表 1 についての H P L C 条件 1 :

方法 A :

カラム : クロモリス・ O D S - S 5 4.6 x 50 mm ; 移動相 A : 10 : 90 Me O H : 水 + 0.1 % T F A ; 移動相 B : 90 : 10 Me O H : 水 + 0.1 % T F A ; 温度 : 40 ; 勾配 : 4 分間にわたって 0 - 100 % B とする ; 流速 : 4 mL / 分 ; 検出 : U V (220 nm)

方法 B :

カラム : ウォーターズ・アキュティ・ U P L C ・ B E H C 18、2.1 x 50 mm、1.7 μ m 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 温度 : 50 ; 勾配 : 3 分間にわたって 0 - 100 % B とし、次に 100 % B で 0.75 分間保持する ; 流速 : 1.11 mL / 分 ; 検出 : U V (220 nm)

方法 C :

カラム : キラルセル・ O D - H 250 x 4.6 mm、5 μ m 粒子 ; 移動相 : 80 / 20

10

20

30

40

50

CO₂ / MeOH ; 流速 : 2 mL / 分 ; 検出 : UV (220 nm)

方法 D :

カラム : キラルパック (Chiralpak) I B、250 x 4.6 mm、5 μm 粒子 ; 移動相 : 80 / 20 CO₂ / MeOH ; 流速 : 2 mL / 分 ; 検出 : UV (220 nm)

方法 E :

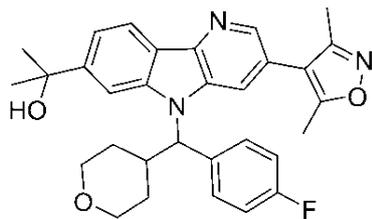
カラム : フェノメネックス・ラックス・セルロース (Phenomenex Lux Cellulose) 2、250 x 4.6 mm、5 μm 粒子 ; 移動相 : 75 / 25 CO₂ / MeOH ; 流速 : 2 mL / 分 ; 検出 : UV (220 nm)

【 0218 】

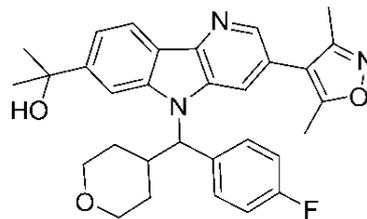
実施例 25 & 26

2 - [3 - (ジメチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

【 化 32 】



エナンチオマー A、実施例 25



エナンチオマー B、実施例 26

【 0219 】

工程 1 : (4 - フルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノール

マグネシウム (0.39 g、16.1 ミリモル) / THF (15 mL) を含有する 40 mL のバイアルに、4 - プロモテトラヒドロ - 2 H - ピラン (PharmaBlock、1.8 mL、16.1 ミリモル) を必要に応じて水浴中で冷却しながらゆっくりと添加した。得られた反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、次に水浴中で冷却した。4 - フルオロベンズアルデヒド (Aldrich、1.2 mL、10.7 ミリモル) をゆっくりと添加した。得られた橙色反応混合物を水浴から取り出し、10 分後に飽和 NH₄Cl でクエンチさせた。10% LiCl 溶液を加え、混合物を Et₂O (2 x) で抽出した。有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮させた。残渣を ISCO シリカゲルクロマトグラフィー (80 g カラム、0% から 50% までの勾配の EtOAc / ヘキサン) を用いて精製し、標記化合物 (1.12 g、33%) を無色油として得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃)

7.31 - 7.27 (m、2 H)、7.08 - 7.02 (m、2 H)、4.37 (dd、J = 7.7、2.4 Hz、1 H)、4.06 - 3.99 (m、1 H)、3.94 - 3.87 (m、1 H)、3.37 (td、J = 11.9、2.2 Hz、1 H)、3.29 (td、J = 11.8、2.3 Hz、1 H)、1.94 - 1.87 (m、2 H)、1.81 (tdt、J = 11.6、7.7、3.8 Hz、1 H)、1.45 (qd、J = 12.3、4.7 Hz、1 H)、1.36 - 1.27 (m、1 H)、1.16 (ddq、J = 13.2、3.9、2.0 Hz、1 H) ; LCMS (M + H - H₂O) = 193.1 ; HPLC RT = 1.65 分 (カラム : クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm ; 移動相 A : 10 : 90 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 移動相 B : 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 4 分間にわたって 0 - 100% B とする ; 流速 : 4 mL / 分)

【 0220 】

工程 2 : 2 - [3 - (ジメチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

実施例 1 の工程 4 および 5 に記載の操作と同様の操作に従って、メチル 3 - (3,5

10

20

30

40

50

- ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (1 0 0 m g 、 0 . 3 1 ミリモル) および (4 - フルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノール (1 3 1 m g 、 0 . 6 2 ミリモル) をラセミ体の 2 - [3 - (ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [オキサ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールに変換し、それをキラルプレパラティブ S F C に付して分割し、エナンチオマー A (1 8 m g 、 1 1 %) およびエナンチオマー B (2 2 m g 、 1 2 %) を得た。エナンチオマー A : ^1H NMR (5 0 0 M H z 、 CDCl_3) 8 . 4 1 (d , $J = 1 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) 、 8 . 3 3 (d , $J = 8 . 2 \text{ Hz}$, 1 H) 、 7 . 9 1 (s , 1 H) 、 7 . 5 0 (d , $J = 1 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) 、 7 . 4 6 - 7 . 3 7 (m , 3 H) 、 7 . 0 6 - 6 . 9 9 (m , 2 H) 、 5 . 5 3 (d , $J = 1 0 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) 、 4 . 0 7 (d d , $J = 1 1 . 7$, 2 . 5 H z , 1 H) 、 3 . 8 7 (d d , $J = 1 1 . 8$, 3 . 0 H z , 1 H) 、 3 . 5 4 (t d , $J = 1 1 . 9$, 2 . 1 H z , 1 H) 、 3 . 3 4 (t d , $J = 1 1 . 9$, 2 . 1 H z , 1 H) 、 3 . 1 1 - 3 . 0 1 (m , 1 H) 、 2 . 4 1 (s , 3 H) 、 2 . 2 5 (s , 3 H) 、 1 . 9 8 (d , $J = 1 3 . 4 \text{ Hz}$, 1 H) 、 1 . 8 9 (s , 1 H) 、 1 . 7 3 (s , 6 H) 、 1 . 6 6 - 1 . 5 9 (m , 1 H) 、 1 . 4 6 - 1 . 3 6 (m , 1 H) 、 1 . 1 3 (d , $J = 1 3 . 3 \text{ Hz}$, 1 H) ; LCMS (M + H) = 5 1 4 . 4 ; HPLC RT = 2 . 5 5 分 (カラム : クロモリス・ODS - S 5 4 . 6 x 5 0 mm ; 移動相 A : 1 0 : 9 0 MeOH : 水 + 0 . 1 % TFA ; 移動相 B : 9 0 : 1 0 MeOH : 水 + 0 . 1 % TFA ; 温度 : 4 0 ; 勾配 : 4 分間にわたって 0 - 1 0 0 % B とする ; 流速 : 4 mL / 分) ; SFC RT = 6 . 5 6 分 (カラム : キラルセル・OD - H 2 5 0 x 4 . 6 mm 、 5 μm ; 移動相 : 7 5 / 2 5 CO_2 / MeOH ; 流速 : 2 mL / 分) ; エナンチオマー B : ^1H NMR (5 0 0 M H z 、 CDCl_3) 8 . 4 1 (d , $J = 1 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) 、 8 . 3 3 (d , $J = 8 . 2 \text{ Hz}$, 1 H) 、 7 . 9 1 (s , 1 H) 、 7 . 5 0 (d , $J = 1 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) 、 7 . 4 6 - 7 . 3 7 (m , 3 H) 、 7 . 0 6 - 6 . 9 9 (m , 2 H) 、 5 . 5 3 (d , $J = 1 0 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) 、 4 . 0 7 (d d , $J = 1 1 . 7$, 2 . 5 H z , 1 H) 、 3 . 8 7 (d d , $J = 1 1 . 8$, 3 . 0 H z , 1 H) 、 3 . 5 4 (t d , $J = 1 1 . 9$, 2 . 1 H z , 1 H) 、 3 . 3 4 (t d , $J = 1 1 . 9$, 2 . 1 H z , 1 H) 、 3 . 1 1 - 3 . 0 1 (m , 1 H) 、 2 . 4 1 (s , 3 H) 、 2 . 2 5 (s , 3 H) 、 1 . 9 8 (d , $J = 1 3 . 4 \text{ Hz}$, 1 H) 、 1 . 8 9 (s , 1 H) 、 1 . 7 3 (s , 6 H) 、 1 . 6 6 - 1 . 5 9 (m , 1 H) 、 1 . 4 6 - 1 . 3 6 (m , 1 H) 、 1 . 1 3 (d , $J = 1 3 . 3 \text{ Hz}$, 1 H) ; LCMS (M + H) = 5 1 4 . 4 ; HPLC RT = 2 . 5 5 分 (カラム : クロモリス・ODS - S 5 4 . 6 x 5 0 mm ; 移動相 A : 1 0 : 9 0 MeOH : 水 + 0 . 1 % TFA ; 移動相 B : 9 0 : 1 0 MeOH : 水 + 0 . 1 % TFA ; 温度 : 4 0 ; 勾配 : 4 分間にわたって 0 - 1 0 0 % B とする ; 流速 : 4 mL / 分) ; SFC RT = 8 . 5 8 分 (カラム : キラルセル・OD - H 2 5 0 x 4 . 6 mm 、 5 μm ; 移動相 : 7 5 / 2 5 CO_2 / MeOH ; 流速 : 2 mL / 分) ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 8 9 . 9 1$ ($c = 0 . 1 4$, CHCl_3)

【 0 2 2 1 】

実施例 2 7 & 2 8

2 - { 5 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

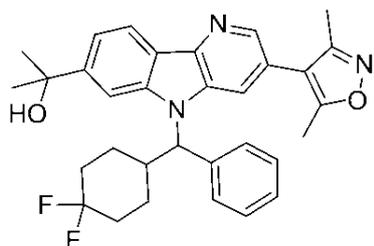
10

20

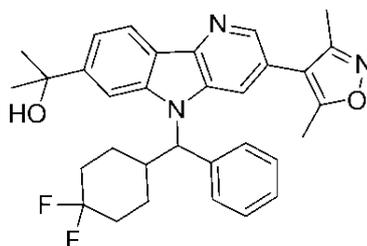
30

40

【化33】



エナンチオマーA、実施例27



エナンチオマーB、実施例28

【0222】

工程1：(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)(フェニル)メタノン

4,4-ジフルオロ-N-メトキシ-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド(500mg、2.41ミリモル)[Lehmann-Lintz, T.ら、PCT国際特許出願、2011、WO2011104334]/THF(10mL)を含有する50mLの丸底フラスコに、-78でフェニルリチウム(ジブチルエーテル中1.8M、4.69mL、8.45ミリモル)をゆっくりと添加した。1時間後、反応混合物を攪拌しながら氷および1M HCl(10.8mL、10.8ミリモル)中に注いだ。その混合物を飽和NaClで希釈し、Et₂Oで抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮し、標記化合物(532mg、98%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 7.98-7.89(m, 2H)、7.64-7.55(m, 1H)、7.54-7.44(m, 2H)、3.46-3.27(m, 1H)、2.36-2.11(m, 2H)、2.09-1.73(m, 6H); HPLC RT=2.39分(カラム:クロモリス・ODS-S5 4.6x50mm; 移動相A:10:90 MeOH:水+0.1%TFA; 移動相B:90:10 MeOH:水+0.1%TFA; 温度:40; 勾配:4分間にわたって0-100%Bとする; 流速:4mL/分)

【0223】

工程2：(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)(フェニル)メタノール

氷水浴中で(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)(フェニル)メタノン(532mg、2.37ミリモル)/MeOH(15mL)を含有する100mLの丸底フラスコに、NaBH₄(135mg、3.56ミリモル)を20秒間かけて少しずつ添加した。氷水浴中で30分間攪拌した後、反応混合物を水で希釈し、濃縮させた。残渣を1Nクエン酸でpH6の酸性にし、CH₂Cl₂(2x)で抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮し、粗標記化合物(562mg)を得、それをさらに精製することなく後の工程にて使用した。HPLC RT=2.35分(カラム:クロモリス・ODS-S5 4.6x50mm; 移動相A:10:90 MeOH:水+0.1%TFA; 移動相B:90:10 MeOH:水+0.1%TFA; 温度:40; 勾配:4分間にわたって0-100%Bとする; 流速:4mL/分)

【0224】

工程3：2-{5-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)(フェニル)メチル]-3-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル}プロパン-2-オール

実施例1の工程4および5に記載される操作と同様の操作に従って、メチル 3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート(80mg、0.25ミリモル)および(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)(フェニル)メタノール(141mg、0.62ミリモル)をラセミ体の2-{5-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)(フェニル)メチル]-3-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル}プロパン-2-オールに変換し、それをキラルプレパラティブSFCに付してエナンチオマーA(23mg、30%)およびエナンチオマーB(23mg、30%)を得た。エナンチオマーA:¹H NMR(500MHz、CDCl₃) 8.40(d, J=1.

10

20

30

40

50

7 Hz, 1H)、8.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.93 (s, 1H)、7.51 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、7.47 - 7.39 (m, 3H)、7.37 - 7.32 (m, 2H)、7.31 - 7.28 (m, 1H)、5.56 (d, J = 10.5 Hz, 1H)、2.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、2.39 (s, 3H)、2.28 - 2.15 (m, 5H)、2.05 - 1.83 (m, 3H)、1.77 - 1.72 (m, 6H)、1.71 - 1.58 (m, 2H)、1.44 - 1.31 (m, 2H); LCMS (M+H) = 530.4; HPLC RT = 2.81分 (カラム: クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 MeOH:水 + 0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 MeOH:水 + 0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 4分間にわたって0 - 100% Bとする; 流速: 4 mL/分); SFC RT = 3.54分 (カラム: キラルセル・OD - H 250 x 4.6 mm、5 μm; 移動相: 70/30 CO₂/MeOH; 流速: 2 mL/分); [α]_D²⁰ = -101.98 (c = 0.07, CHCl₃); エナンチオマー B: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.40 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、8.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.93 (s, 1H)、7.51 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、7.47 - 7.39 (m, 3H)、7.37 - 7.32 (m, 2H)、7.31 - 7.28 (m, 1H)、5.56 (d, J = 10.5 Hz, 1H)、2.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、2.39 (s, 3H)、2.28 - 2.15 (m, 5H)、2.05 - 1.83 (m, 3H)、1.77 - 1.72 (m, 6H)、1.71 - 1.58 (m, 2H)、1.44 - 1.31 (m, 2H); LCMS (M+H) = 530.4; HPLC RT = 2.81分 (カラム: クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 MeOH:水 + 0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 MeOH:水 + 0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 4分間にわたって0 - 100% Bとする; 流速: 4 mL/分); SFC RT = 7.58分 (カラム: キラルセル・OD - H 250 x 4.6 mm、5 μm; 移動相: 70/30 CO₂/MeOH; 流速: 2 mL/分); [α]_D²⁰ = +104.36 (c = 0.10, CHCl₃)

10

20

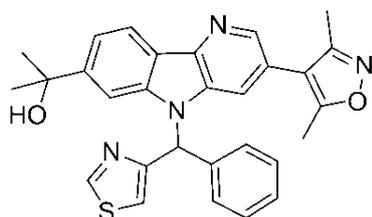
【0225】

実施例 29 & 30

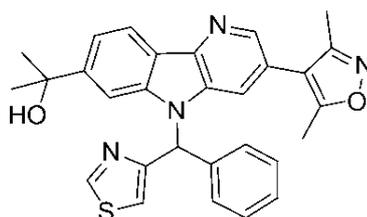
2 - [3 - (ジメチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [フェニル (1,3 - チアゾール - 4 - イル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

30

【化34】



エナンチオマー A、実施例 29



エナンチオマー B、実施例 30

【0226】

工程 1: フェニル (チアゾール - 4 - イル) メタノール

40

チアゾール - 4 - カルボアルデヒド (0.32 g、2.83 ミリモル) の THF (18.9 mL) 中溶液を 0 に冷却した。臭化フェニルマグネシウム (Et₂O 中 3 M、2.83 mL、8.49 ミリモル) を添加した。1.5 時間後、反応物を飽和 NH₄Cl でクエンチさせ、次に水で希釈した。反応物を EtOAc で抽出し、有機層を飽和 NaCl で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて濃縮した。残渣を ISCO シリカゲルクロマトグラフィー (40 g カラム、0% から 100% までの勾配の EtOAc / ヘキサン) を用いて精製し、標記化合物 (0.45 g、82%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.49 - 7.44 (m, 2H)、7.42 - 7.36 (m, 2H)、7.35 - 7.29 (m, 1H)、7.13 (dd, J = 2.0、0.9 Hz, 1H)、6.01 (d, J = 4.2 Hz, 1H)、2.94 (d, J = 4.3

50

H z , 1 H) ; L C M S (M + H - H ₂ O) = 1 7 4 . 1

【 0 2 2 7 】

工程 2 : 2 - [3 - (ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [フェニル (1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

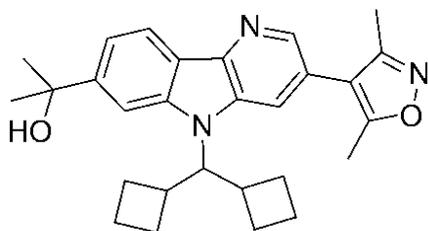
実施例 1 の工程 4 および 5 に記載の操作と同様の操作に従って、メチル 3 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (8 0 m g 、 0 . 2 5 ミリモル) およびフェニル (チアゾール - 4 - イル) メタノール (9 5 m g 、 0 . 5 0 ミリモル) をラセミ体の 2 - [3 - (ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [フェニル (1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールに変換し、それをキラルプレパラティブ S F C に付して分割し、エナンチオマー A (1 0 m g 、 8 %) およびエナンチオマー B (1 0 m g 、 8 %) を得た。エナンチオマー A : ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 C D ₃ O D) 9 . 0 5 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) 、 8 . 3 5 (d , J = 1 . 5 H z , 1 H) 、 8 . 3 0 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) 、 7 . 7 2 (s , 1 H) 、 7 . 5 7 (s , 1 H) 、 7 . 5 3 - 7 . 4 4 (m , 3 H) 、 7 . 3 9 - 7 . 3 3 (m , 3 H) 、 7 . 2 7 - 7 . 1 8 (m , 2 H) 、 2 . 3 2 (s , 3 H) 、 2 . 1 4 (s , 3 H) 、 1 . 5 8 (s , 6 H) ; L C M S (M + H) = 4 9 5 . 4 ; H P L C R T = 7 . 2 4 分 (カラム : サンファイア (Sunfire) C 1 8 3 . 5 μ m 、 3 . 0 x 1 5 0 m m ; 移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 + 0 . 0 5 % T F A ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 + 0 . 0 5 % T F A ; 勾配 : 1 5 分間にわたって 0 - 1 0 0 % B とする ; 流速 : 0 . 5 m L / 分 ; 検出 : U V (2 2 0 n m)) ; S F C R T = 8 . 4 5 分 (カラム : キラルパック AD - H 、 2 5 0 x 4 . 6 m m 、 5 μ m ; 移動相 : 8 0 / 2 0 C O ₂ / M e O H ; 流速 : 2 m L / 分) ; [α] _D²⁰ = + 4 2 . 4 5 (c = 0 . 0 6 、 C H C l ₃) ; エナンチオマー B : ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 C D ₃ O D) 9 . 0 5 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) 、 8 . 3 5 (d , J = 1 . 5 H z , 1 H) 、 8 . 3 0 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) 、 7 . 7 2 (s , 1 H) 、 7 . 5 7 (s , 1 H) 、 7 . 5 3 - 7 . 4 4 (m , 3 H) 、 7 . 3 9 - 7 . 3 3 (m , 3 H) 、 7 . 2 7 - 7 . 1 8 (m , 2 H) 、 2 . 3 2 (s , 3 H) 、 2 . 1 4 (s , 3 H) 、 1 . 5 8 (s , 6 H) ; L C M S (M + H) = 4 9 5 . 4 ; H P L C R T = 7 . 2 4 分 (カラム : サンファイア C 1 8 3 . 5 μ m 、 3 . 0 x 1 5 0 m m ; 移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 + 0 . 0 5 % T F A ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 + 0 . 0 5 % T F A ; 勾配 : 1 5 分間にわたって 0 - 1 0 0 % B とする ; 流速 : 0 . 5 m L / 分 ; 検出 : U V (2 2 0 n m)) ; S F C R T = 1 1 . 9 1 分 (カラム : キラルパック AD - H 、 2 5 0 x 4 . 6 m m 、 5 μ m ; 移動相 : 8 0 / 2 0 C O ₂ / M e O H ; 流速 : 2 m L / 分) ; [α] _D²⁰ = - 3 5 . 8 6 (c = 0 . 0 6 、 C H C l ₃)

【 0 2 2 8 】

実施例 3 1

2 - [5 - (ジシクロブチルメチル) - 3 - (ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

【 化 3 5 】



【 0 2 2 9 】

工程 1 : ジシクロブチルメタノール

10

20

30

40

50

マグネシウム (0.58 g、23.8ミリモル) の THF (32 mL) 中懸濁液に、1, 2 - ジブromoエタン (4 滴) を添加した。その懸濁液を 50 に加熱し、次にプロモシクロブタン (3.21 g、23.8ミリモル) を滴下して加えた。反応物を氷浴中で冷却し、次にシクロブタンカルボアルデヒド (1.0 g、11.9ミリモル) / THF (7.9 mL) を添加した。1 時間後、反応物を飽和 NH₄Cl でクエンチさせ、次に EtOAc で抽出した。有機層を飽和 NaCl で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて濃縮した。残渣を ISCO シリカゲルクロマトグラフィー (40 g カラム、0% から 50% までの勾配の EtOAc / ヘキサン) を用いて精製し、標記化合物 (1.04 g、62%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.40 (td, J = 6.9, 4.8 Hz, 1H)、2.38 - 2.23 (m, 2H)、1.98 - 1.68 (m, 12H)、1.30 - 1.27 (m, 1H)

10

【0230】

工程 2 : メチル 5 - (ジシクロブチルメチル) - 3 - (3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

メチル 3 - (3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (100 mg、0.31ミリモル) およびジシクロブチルメタノール (87 mg、0.62ミリモル) のトルエン (3.1 mL) 中懸濁液に、2 - (トリメチルホスホラニリデン) アセトニトリル (THF 中 0.5 M、1.2 mL、0.62ミリモル) を添加した。反応混合物を 110 で一夜加熱した。さらなるジシクロブチルメタノール (87 mg、0.62ミリモル) および 2 - (トリメチルホスホラニリデン) アセトニトリル (THF 中 0.5 M、1.2 mL、0.62ミリモル) を添加し、攪拌を一夜続けた。反応混合物を濃縮し、残渣を ISCO シリカゲルクロマトグラフィー (24 g カラム、0% から 50% までの勾配の EtOAc / ヘキサン) を用いて精製し、標記化合物 (57 mg、41%) を得た。LCMS (M+H) = 444.5

20

【0231】

工程 3 : 2 - [5 - (ジシクロブチルメチル) - 3 - (ジメチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

実施例 1 の工程 5 に記載の操作と同様の操作に従って、メチル 5 - (ジシクロブチルメチル) - 3 - (3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (80 mg、0.25ミリモル) を、プレパラティブ HPLC (カラム : フェン・ルナ (Phen Luna) C18、30 x 100 mm、5 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 0.1% TFA ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 0.1% TFA ; 勾配 : 14 分間にわたって 10 - 100% B とし、次に 100% B で 2 分間保持する ; 流速 : 40 mL / 分) に付して精製した後に、分離できないアトロプ異性体の混合物としての標記化合物 (19 mg、30%) に変換した。LCMS (M+H) = 444.5 ; HPLC RT = 6.96 分 (カラム : サンファイア C18 3.5 μm、3.0 x 150 mm ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 0.05% TFA ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 0.05% TFA ; 勾配 : 15 分間にわたって 0 - 100% B とする ; 流速 : 0.5 mL / 分 ; 検出 : UV (220 nm))

30

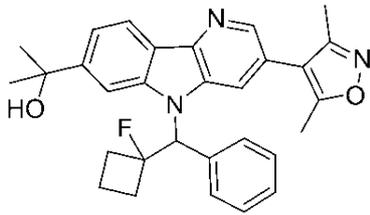
40

【0232】

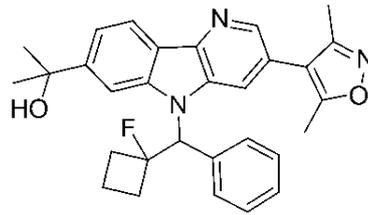
実施例 3 2 & 3 3

2 - [3 - (ジメチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [(1 - フルオロシクロブチル) (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

【化36】



実施例32、エナンチオマーA



実施例33、エナンチオマーB

【0233】

工程1：(1-フルオロシクロブチル)(フェニル)メタノン

Accufluor (登録商標) NFTH (Aldrich、アルミナ上50%、6.03g、9.36ミリモル) およびシクロブチル(フェニル)メタノン(0.75g、4.68ミリモル) [Bauser, M.ら、PCT国際特許出願、2005、WO2005039569]のMeOH(46.8ml)中懸濁液を2個の圧力バイアル(40ml)に分けて入れ、70℃で一夜攪拌した。さらなるAccufluor(登録商標)NFTH(2.0g)を加え、加熱を一夜続けた。反応物を冷却し、次にデカントして濃縮した。CH₂Cl₂を加え、不溶性材料を濾去した。有機層を水および飽和NaClで連続して洗浄し、次にNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗標記化合物(600mg、72%)を得、それをさらに精製することなく後の工程に使用した。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 7.90-8.05(2H, m)、7.52-7.63(1H, m)、7.41-7.50(2H, m)、2.71-2.91(2H, m)、2.42-2.64(2H, m)、2.00(1H, dd, J = 11.1、3.7 Hz)、1.74(1H, dtd, J = 11.2、8.9、8.9、2.3 Hz)

【0234】

工程2：(1-フルオロシクロブチル)(フェニル)メタノール

(1-フルオロシクロブチル)(フェニル)メタノン(0.780g、4.38ミリモル)のMeOH(14.59ml)中溶液を0℃に冷却し、NaBH₄(0.248g、6.57ミリモル)を少しずつ加えた。1時間後、少量の水を添加し、ついで反応物を濃縮した。残渣をCH₂Cl₂に懸濁させ、次にNH₄Cl飽和溶液を注意して添加した。触媒を分離し、次に水層をCH₂Cl₂で再び抽出した。有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。残渣をISCO(40gカラム;ヘキサン/EtOAc;0から30%までの勾配)を通して精製し、(1-フルオロシクロブチル)(フェニル)メタノール(0.651g、3.61ミリモル、収率83%)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 7.48-7.43(m, 2H)、7.41-7.31(m, 3H)、4.77(dd, J = 18.5、4.7 Hz, 1H)、2.48-2.13(m, 5H)、1.83-1.70(m, 1H)、1.25-1.13(m, 1H); ¹⁹F NMR(376MHz、CDCl₃) -142.70(s, 1F)

【0235】

工程3：2-[3-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5-[(1-フルオロシクロブチル)(フェニル)メチル]

-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オール

実施例1の工程4および5に記載の操作と同様の操作に従って、メチル 3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシレート(75mg、0.23ミリモル)および(1-フルオロシクロブチル)(フェニル)メタノール(84mg、0.47ミリモル)をラセミ体の2-[3-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5-[(1-フルオロシクロブチル)(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オールに変換し、それをキラルプレパラティブSFCに付して分割し、エナンチオマーA(29mg、18%)およびエナンチオマーB(30mg、19%)を得た。エナンチオマーA：¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 8.39-8.35(m, 2H)

10

20

30

40

50

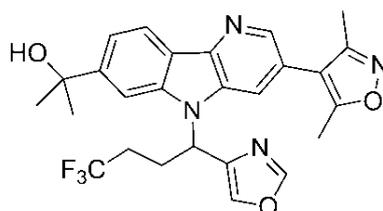
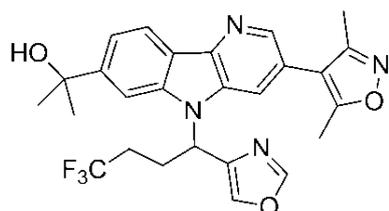
、7.89 (brs, 1H)、7.47 (dd, J = 8.2、1.3 Hz, 1H)、7.31 - 7.28 (m, 6H)、6.27 - 6.10 (m, 1H)、2.92 - 2.65 (m, 2H)、2.40 - 2.26 (m, 2H)、2.25 (s, 3H)、2.06 (s, 3H)、1.95 - 1.83 (m, 2H)、1.74 (s, 6H); LCMS (M+H) = 484.5; HPLC RT = 8.20分 (カラム: サンファイアC18 3.5 μm、3.0 × 150 mm; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水+0.05% TFA; 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水+0.05% TFA; 勾配: 15分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 0.5 mL/分; 検出: UV (220 nm)); SFC RT = 6.57 (カラム: キラルセル・OD-H 250 × 4.6 mm、5 μm; 移動相: 80/20 CO₂/MeOH; 流速: 2 mL/分); [α]_D²⁰ = -10.66 (c = 0.08、CHCl₃); エナンチオマーB: ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.39 - 8.35 (m, 2H)、7.89 (brs, 1H)、7.47 (dd, J = 8.2、1.3 Hz, 1H)、7.31 - 7.28 (m, 6H)、6.27 - 6.10 (m, 1H)、2.92 - 2.65 (m, 2H)、2.40 - 2.26 (m, 2H)、2.25 (s, 3H)、2.06 (s, 3H)、1.95 - 1.83 (m, 2H)、1.74 (s, 6H); LCMS (M+H) = 484.5; HPLC RT = 8.20分 (カラム: サンファイアC18 3.5 μm、3.0 × 150 mm; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水+0.05% TFA; 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水+0.05% TFA; 勾配: 15分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 0.5 mL/分; 検出: UV (220 nm)); SFC RT = 13.73 (カラム: キラルセル・OD-H 250 × 4.6 mm、5 μm; 移動相: 80/20 CO₂/MeOH; 流速: 2 mL/分); [α]_D²⁰ = +15.73 (c = 0.08、CHCl₃)

【0236】

実施例34および35

2-[3-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5-[4,4,4-トリフルオロ-1-(1,3-オキサゾール-4-イル)ブチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オール

【化37】



エナンチオマーA、実施例34

エナンチオマーB、実施例35

【0237】

工程1: N-メトキシ-N-メチルオキサゾール-4-カルボキシアミド

オキサゾール-4-カルボン酸 (0.50 g、4.42ミリモル) およびHOBt (0.74 g、4.86ミリモル) の懸濁液を10分間攪拌し、次にN,O-ジメチルヒドロキシルアミン・HCl (0.47 g、4.86ミリモル) およびDIEA (0.85 mL、4.86ミリモル) を添加した。10分後、EDC (0.93 g、4.86ミリモル) を添加した。得られた反応混合物を一夜攪拌し、次に1M HClで希釈した。層を分離し、水層をCH₂Cl₂で抽出した。有機層を飽和NaHCO₃および飽和NaClで連続して洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して標記化合物 (0.22 g、33%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.22 (s, 1H)、7.93 (s, 1H)、3.78 (s, 3H)、3.41 (s, 3H)

【0238】

工程2: 4,4,4-トリフルオロ-1-(オキサゾール-4-イル)ブタン-1-オン
マグネシウム (0.070 g、2.88ミリモル) のTHF (15 mL) 中懸濁液に、1,2-ジブromoエタン (2滴) を、つづいて3-ブromo-1,1,1-トリフルオロプロパ

ン(0.51g、2.88ミリモル)のTHF(5.0mL)中溶液を添加した。得られた反応混合物を0 に冷却し、次にN-メトキシ-N-メチルオキサゾール-4-カルボキシアミド(0.22g、1.44ミリモル)のTHF(5.0mL)中溶液を添加した。1.5時間後、反応物を飽和NH₄Clでクエンチし、ついでEtOAc(2x)で抽出した。有機層を合わせ、飽和NaClで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して標記化合物(0.25g、収率89%)を得、それをその後の工程にてさらに精製することなく使用した。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 8.30(d, J=1.0Hz, 1H)、7.94(d, J=0.7Hz, 1H)、3.31-3.19(m, 2H)、2.57(dt, J=10.8、7.7Hz, 2H)

【0239】

工程3: 4,4,4-トリフルオロ-1-(オキサゾール-4-イル)ブタン-1-オール

4,4,4-トリフルオロ-1-(オキサゾール-4-イル)ブタン-1-オン(0.25g、1.28ミリモル)のMeOH(4.3mL)中溶液を0 に冷却し、NaBH₄(0.073g、1.92ミリモル)を添加した。1.5時間後、少量の水を加え、反応混合物を濃縮した。残渣をCH₂Cl₂で希釈し、次に飽和NH₄Clで注意して希釈した。層を分離し、水層をCH₂Cl₂で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させて濃縮した。残渣をISCOシリカゲルクロマトグラフィ(24gカラム、0%から100%までの勾配のEtOAc/ヘキサン)を用いて精製し、標記化合物(0.16g、63%)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 7.88(s, 1H)、7.62(t, J=0.9Hz, 1H)、4.85-4.76(m, 1H)、2.40(d, J=5.4Hz, 1H)、2.38-2.19(m, 2H)、2.16-2.06(m, 2H)

【0240】

工程4: 2-[3-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5-[4,4,4-トリフルオロ-1-(1,3-オキサゾール-4-イル)ブチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オール

実施例1の工程4および5に記載の操作と同様の操作に従って、メチル 3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート(100mg、0.31ミリモル)および4,4,4-トリフルオロ-1-(オキサゾール-4-イル)ブタン-1-オール(91mg、0.47ミリモル)をラセミ体の2-[3-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5-[4,4,4-トリフルオロ-1-(1,3-オキサゾール-4-イル)ブチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オールに変換し、それをキラルプレパラティブSFCに付して分割し、エナンチオマーA(26mg、17%)およびエナンチオマーB(27mg、17%)を得た。エナンチオマーA:¹H NMR(500MHz、CD₃OD) 8.41(d, J=1.7Hz, 1H)、8.30(d, J=8.4Hz, 1H)、8.17(s, 1H)、8.12(s, 1H)、8.04(d, J=1.6Hz, 1H)、7.88(s, 1H)、7.51(dd, J=8.4、1.3Hz, 1H)、6.16(dd, J=10.2、5.4Hz, 1H)、2.98-2.73(m, 2H)、2.47(s, 3H)、2.37(dt, J=14.9、5.6Hz, 1H)、2.30(s, 3H)、1.91-1.76(m, 1H)、1.64(s, 6H); LCMS(M+H)=499.5; HPLC RT=7.19分(カラム:サンファイアC18 3.5μm、3.0×150mm; 移動相A:5:95 アセトニトリル:水+0.05% TFA; 移動相B:95:5 アセトニトリル:水+0.05% TFA; 勾配:15分間にわたって0-100% Bとする; 流速:0.5mL/分; 検出:UV(220nm)); SFC RT=4.21分(カラム:フェノメネックス・ラックス・セルロース-2 250×4.6mm、5μm; 移動相:80/20 CO₂/MeOH; 流速:2mL/分); []_D²⁰=+16.38(c=0.17、CHCl₃); エナンチオマーB:¹H NMR(500MHz、CD₃OD) 8.41(d, J=1.7Hz, 1H)、8.30(d, J=8.4H

10

20

30

40

50

z, 1H)、8.17 (s, 1H)、8.12 (s, 1H)、8.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、7.88 (s, 1H)、7.51 (dd, J = 8.4、1.3 Hz, 1H)、6.16 (dd, J = 10.2、5.4 Hz, 1H)、2.98 - 2.73 (m, 2H)、2.47 (s, 3H)、2.37 (dt, J = 14.9、5.6 Hz, 1H)、2.30 (s, 3H)、1.91 - 1.76 (m, 1H)、1.64 (s, 6H); LCMS (M+H) = 499.5; HPLC RT = 7.19分 (カラム: サンファイア C18 3.5 μm、3.0 x 150 mm; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:水 + 0.05% TFA; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:水 + 0.05% TFA; 勾配: 15分間にわたって 0 - 100% Bとする; 流速: 0.5 mL/分; 検出: UV (220 nm)); SFC RT = 5.10分 (カラム: フェノメネックス・ラックス・セルロース-2 250 x 4.6 mm、5 μm; 移動相: 80/20 CO₂/MeOH; 流速: 2 mL/分); [α]_D²⁰ = -9.16 (c = 0.08、CHCl₃)

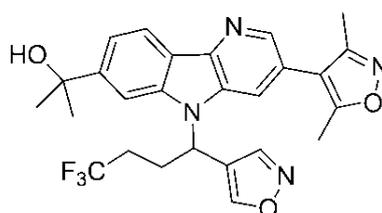
10

【0241】

実施例36 & 実施例37

2 - [3 - (ジメチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [4,4,4 - トリフルオロ - 1 - (1,2 - オキサゾール - 4 - イル) ブチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

【化38】



20

エナンチオマーA、実施例36

エナンチオマーB、実施例37

【0242】

工程1: 4,4,4 - トリフルオロ - 1 - (イソキサゾール - 4 - イル) ブタン - 1 - オール

3 - プロモ - 1,1,1 - トリフルオロプロパン (1.37 g、7.73ミリモル)、マグネシウム (0.19 g、7.73ミリモル) およびジプロモエタン (2 - 3滴) のTHF (13 mL) 中混合物を50℃で30分間加熱した。次に反応混合物を氷浴中で冷却し、イソキサゾール - 4 - カルボアルデヒド (0.50 g、5.15ミリモル) / THF (5.0 mL) をゆっくりと添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、次に飽和NH₄Cl (3 mL) でクエンチさせ、水で希釈した。水層をEtOAc (3 x) で抽出した。有機層を分離し、濃縮し、残渣をISCOシリカゲルクロマトグラフィー (40 gカラム、0%から40%までの勾配のEtOAc / ヘキサン) に付して精製し、標記化合物 (710 mg、71%) を無色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.63 (d, J = 0.7 Hz, 1H)、8.45 (s, 1H)、4.77 (dd, J = 8.1、4.9 Hz, 1H)、2.48 - 2.17 (m, 2H)、2.08 - 1.86 (m, 2H)

30

【0243】

工程2: 2 - [3 - (ジメチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [4,4,4 - トリフルオロ - 1 - (1,2 - オキサゾール - 4 - イル) ブチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

実施例1の工程4および5に記載の操作と同様の操作に従って、メチル 3 - (3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシレート (75 mg、0.23ミリモル) および4,4,4 - トリフルオロ - 1 - (イソキサゾール - 4 - イル) ブタン - 1 - オール (68 mg、0.35ミリモル) をラセミ体の2 - [3 - (ジメチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [4,4,4 - トリフルオロ - 1 - (1,2 - オキサゾール - 4 - イル) ブチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールに変換し、それをキラルプレパラテ

40

50

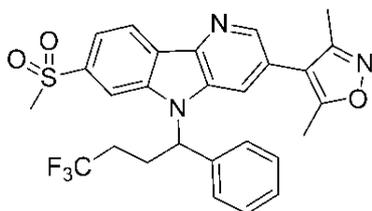
イブSFCに付して分割し、エナンチオマーA(6mg、5%)およびエナンチオマーB(5mg、4%)を得た。エナンチオマーA：¹H NMR(400MHz、CD₃OD) 8.89(d, J=1.1Hz, 1H)、8.43(d, J=1.5Hz, 1H)、8.34(d, J=8.4Hz, 1H)、8.25(s, 1H)、7.84(d, J=14.5Hz, 2H)、7.53(dd, J=8.3、1.2Hz, 1H)、6.21(dd, J=11.1、4.5Hz, 1H)、3.01-2.87(m, 1H)、2.83-2.71(m, 1H)、2.44(s, 3H)、2.40-2.29(m, 1H)、2.26(s, 3H)、1.84-1.67(m, 1H)、1.64(s, 6H); LCMS(M+H)=499.4; HPLC RT=9.35分(カラム：サンファイアC18 3.5μm、3.0×150mm; 移動相A：5：95 アセトニトリル：水+0.05% TFA; 移動相B：95：5 アセトニトリル：水+0.05% TFA; 勾配：15分間にわたって0-100%Bとする; 流速：0.5mL/分; 検出：UV(220nm)); SFC RT=8.36分(カラム：キラルパックIC、250×4.6mm、5μm; 移動相：75/25 CO₂/MeOH; 流速：2mL/分); エナンチオマーB：¹H NMR(400MHz、CD₃OD) 8.89(d, J=1.1Hz, 1H)、8.43(d, J=1.5Hz, 1H)、8.34(d, J=8.4Hz, 1H)、8.25(s, 1H)、7.84(d, J=14.5Hz, 2H)、7.53(dd, J=8.4、1.3Hz, 1H)、6.21(dd, J=11.2、4.4Hz, 1H)、3.02-2.88(m, 1H)、2.82-2.72(m, 1H)、2.44(s, 3H)、2.39-2.29(m, 1H)、2.26(s, 3H)、1.82-1.68(m, 1H)、1.64(s, 6H); LCMS(M+H)=499.3; HPLC RT=9.28分(カラム：サンファイアC18 3.5μm、3.0×150mm; 移動相A：5：95 アセトニトリル：水+0.05% TFA; 移動相B：95：5 アセトニトリル：水+0.05% TFA; 勾配：15分間にわたって0-100%Bとする; 流速：0.5mL/分; 検出：UV(220nm)); SFC RT=12.41分(カラム：キラルパックIC、250×4.6mm、5μm; 移動相：75/25 CO₂/MeOH; 流速：2mL/分)

【0244】

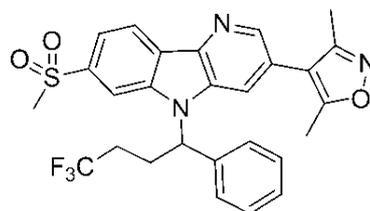
実施例38&39

4-[7-メタンシルホニル-5-(4,4,4-トリフルオロ-1-フェニルブチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル]-3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール

【化39】



エナンチオマーA、実施例38



エナンチオマーB、実施例39

【0245】

ラセミ体の4-[7-メタンシルホニル-5-(4,4,4-トリフルオロ-1-フェニルブチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル]-3,5-ジメチル-1,2-オキサゾールを実施例1について記載される操作に従って、工程2にて(3-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸の代わりに(3-(メチルスルホニル)フェニル)ボロン酸(CombiBlocks)を用いて調製した。キラルプレパラティブSFCを用いて分離し、エナンチオマーAおよびBを得た。エナンチオマーA：¹H NMR(500MHz、CDCl₃) 8.63(d, J=8.2Hz, 1H)、8.56(d, J=1.7Hz, 1H)、8.17(s, 1H)、7.95(dd, J=8.2、1.4Hz, 1H)、7.42-7.32(m, 4H)、7.28(d, J=1.7Hz, 2H)、6.06(d

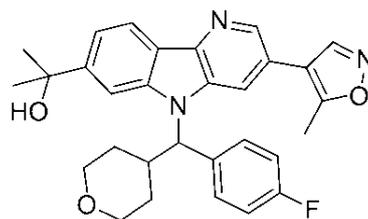
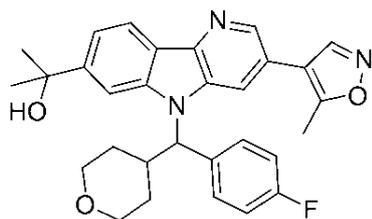
, $J = 10.9$ 、 5.1 Hz, 1H)、 3.17 (s, 3H)、 $2.98 - 2.89$ (m, 1H)、 2.81 (ddt, $J = 19.7$ 、 10.6 、 5.2 Hz, 1H)、 2.33 (s, 3H)、 $2.25 - 2.16$ (m, 1H)、 2.15 (s, 3H)、 $1.88 - 1.76$ (m, 1H); LCMS (M+H) = 528.3; HPLC RT = 2.87分 (カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50mm; 移動相A: 10:90 MeOH:水+0.1% TFA; 移動相B: 90:10 MeOH:水+0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 4分間にわたって0-100%Bとする; 流速: 4mL/分); SFC RT = 10.03分 (カラム: キラルセル・OD-H 250 x 4.6mm、5 μ m; 移動相: 75/25 CO₂/MeOH; 流速: 2mL/分); [α]_D²⁰ = -56.9 (c = 0.12、CHCl₃); エナンチオマーB: ¹H NMR (500MHz、CDCl₃) 8.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)、8.56 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H)、8.17 (s, 1H)、7.95 (dd, $J = 8.2$ 、 1.4 Hz, 1H)、7.42 - 7.32 (m, 4H)、7.28 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H)、6.06 (dd, $J = 10.9$ 、 5.1 Hz, 1H)、3.17 (s, 3H)、2.98 - 2.89 (m, 1H)、2.81 (ddt, $J = 19.7$ 、 10.6 、 5.2 Hz, 1H)、2.33 (s, 3H)、2.25 - 2.16 (m, 1H)、2.15 (s, 3H)、1.88 - 1.76 (m, 1H); LCMS (M+H) = 528.3; HPLC RT = 2.87分 (カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50mm; 移動相A: 10:90 MeOH:水+0.1% TFA; 移動相B: 90:10 MeOH:水+0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 4分間にわたって0-100%Bとする; 流速: 4mL/分); SFC RT = 19.50分 (カラム: キラルセル・OD-H 250 x 4.6mm、5 μ m; 移動相: 75/25 CO₂/MeOH; 流速: 2mL/分); [α]_D²⁰ = +62.7 (c = 0.14、CHCl₃)

【0246】

実施例40&41

2 - {5 - [(4 - フルオロフェニル) (オキサソール - 4 - イル) メチル] - 3 - (5 - メチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オール

【化40】



エナンチオマーA、実施例40

エナンチオマーB、実施例41

【0247】

工程1: メチル 4 - (5 - ブロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) ベンゾアート

2,5 - ジブロモ - 3 - ニトロピリジン (2.00g、7.09ミリモル)、(4 - (メトキシカルボニル) フェニル) ボロン酸 (1.28g、7.09ミリモル)、Pd(dppf)Cl₂ (0.36g、0.50ミリモル) のTHF (30mL) 中混合物に、リン酸三カリウム (水中3M) (7.09mL、21.3ミリモル) を添加した。反応混合物をN₂ (3x) でパージし、次に80 で3時間攪拌した。水層を分離した。有機層をNa₂SO₄ で乾燥させ、セライト (登録商標) の小プラグを介して濾過し、EtOAcで洗浄して濃縮させた。有機残渣をISCOシリカゲルクロマトグラフィー (120gカラム、0%から50%までの勾配のEtOAc/CH₂Cl₂) を用いて精製し、標記化合物 (1.64g、69%) を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) 9.15 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、8.88 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H)、8.17 - 8.02 (m, 2H)、7.78 - 7.63 (m, 2H)、3.90 (s, 3H)

【0248】

工程2：メチル 3 - プロモ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

メチル 4 - (5 - プロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) ベンゾアート (1.64 g、4.86ミリモル) および 1, 2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン (2.42 g、6.08ミリモル) の 1, 2 - ジクロロベンゼン (30 mL) 中混合物を N₂ (3 x) でパージし、次に還流温度にまで加温した。4時間後、該混合物を室温に冷却して濃縮した。残渣を CHCl₃ に懸濁させ、音波処理に付し、次に濾過した。固体を CHCl₃ で洗浄し、乾燥させて標記化合物 (0.84 g、57%) をベージュ色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 11.85 (s、1H)、8.60 (d、J = 2.0 Hz、1H)、8.29 (dd、J = 5.1、3.1 Hz、2H)、8.22 (s、1H)、7.88 (dd、J = 8.3、1.4 Hz、1H)、3.93 (s、3H) ; LCMS (M + H) = 305.1

10

【0249】

工程3：メチル 3 - プロモ - 5 - ((4 - フルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

実施例1の工程4に記載される操作と同様の操作に従って、メチル 3 - プロモ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (840 mg、2.75ミリモル) および (4 - フルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノール (実施例25の工程1、868 mg、4.13ミリモル) をラセミ体としての標記化合物 (1.26 g、92%) に変換し、それをその後の工程にてさらに精製することなく使用した。LCMS (M + H) = 497.2

20

【0250】

工程4：メチル 5 - ((4 - フルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

メチル 3 - プロモ - 5 - ((4 - フルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (500 mg、1.01ミリモル)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ (1, 3, 2 - ジオキサボロラン) (306 mg、1.21ミリモル)、Pd (dppf) Cl₂ (37 mg、0.050ミリモル) および KOAc (197 mg、2.01ミリモル) のスクリュウキャップ式バイアル中の混合物に、ジオキサン (10 mL) を添加した。該バイアルにテフロンで裏打ちしたセプタムのキャップを嵌め、N₂ (3 x) をパージした。反応混合物を 90 ° で16時間加熱し、ついで室温に冷却し、濾過した。濾液を ISCO シリカゲルクロマトグラフィー (40 g カラム、0% から 90% までの勾配の EtOAc / CH₂Cl₂) を用いて精製し、標記化合物 (254 mg、46%) を得た。LCMS (M + H) = 463.4

30

【0251】

工程5：メチル 5 - ((4 - フルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 3 - (5 - メチルイソキサゾール - 4 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

スクリュートップのバイアルに、メチル 5 - ((4 - フルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (125 mg、0.23ミリモル)、4 - ヨード - 5 - メチルイソキサゾール (48 mg、0.23ミリモル)、Pd (dppf) Cl₂ (8 mg、0.011ミリモル) およびリン酸カリウム塩 (0.23 mL、0.69ミリモル) を加え、つづいて THF (1.5 mL) を添加した。得られた懸濁液を 80 ° で45分間加熱し、次に室温に冷却し、EtOAcで希釈し、水でクエンチさせた。有機層を水、飽和 NaCl で洗浄し、乾

40

50

燥させ、真空下で濃縮させた。粗生成物をISCOシリカゲルクロマトグラフィー(24 gカラム、0%から100%までの勾配のEtOAc/CH₂Cl₂)を用いて精製し、標記化合物(83 mg、72%)を得た。LCMS(M+H) = 500.1; HPLC RT = 3.68分(カラム:ウォーターズ・サンファイアC18 5 μm、2.1 x 50 mm; 移動相A: 10:90 MeOH:水+0.1% TFA; 移動相B: 90:10 MeOH:水+0.1% TFA; 勾配: 4分間にわたって0-100%Bとする; 流速: 1 mL/分; 検出: UV(220 nm))

【0252】

工程6: 2-{5-[(4-フルオロフェニル)(オキサン-4-イル)メチル]-3-(5-メチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル}プロパン-2-オール

10

実施例1の工程5に記載される操作と同様の操作に従って、メチル5-((4-フルオロフェニル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3-(5-メチルイソキサゾール-4-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート(105 mg、0.21ミリモル)をラセミ体の2-{5-[(4-フルオロフェニル)(オキサン-4-イル)メチル]-3-(5-メチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル}プロパン-2-オール(60 mg、57%)に変換し、それをキラルプレパラティブSFCに付して分割し、エナンチオマーAおよびBを得た。エナンチオマーA: ¹H NMR(400 MHz、CD₃OD) 8.75(s, 1H)、8.52(d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.34-8.13(m, 2H)、8.05(s, 1H)、7.79-7.62(m, 2H)、7.46(dd, J = 8.4、1.3 Hz, 1H)、7.10(t, J = 8.8 Hz, 2H)、5.76(d, J = 11.0 Hz, 1H)、4.19-3.75(m, 3H)、3.68-3.54(m, 1H)、3.50-3.35(m, 2H)、2.64(s, 2H)、2.08-1.86(m, 1H)、1.86-1.74(m, 1H)、1.74-1.53(m, 6H)、1.53-0.99(m, 4H); LCMS(M+H) = 500.5; SFC RT = 7.68(カラム:キラルセル・OD-H 250 x 4.6 mm、5 μm; 移動相: 75/25 CO₂/MeOH; 流速: 2 mL/分); [α]_D²⁰ = -79.08(c = 0.11, MeOH); エナンチオマーB: ¹H NMR(400 MHz、CD₃OD) 8.75(s, 1H)、8.52(d, J = 1.5 Hz, 1H)、8.26(s, 2H)、8.12-7.90(m, 1H)、7.81-7.60(m, 2H)、7.58-7.34(m, 1H)、7.10(s, 2H)、5.88-5.64(m, 1H)、4.15-3.74(m, 3H)、3.72-3.55(m, 1H)、3.37(s, 2H)、2.64(s, 2H)、2.10-1.90(m, 1H)、1.68(d, J = 3.7 Hz, 6H)、1.51-1.26(m, 2H)、1.25-1.01(m, 2H); LCMS(M+H) = 500.5; SFC RT = 10.51(カラム:キラルセル・OD-H 250 x 4.6 mm、5 μm; 移動相: 75/25 CO₂/MeOH; 流速: 2 mL/分)

20

30

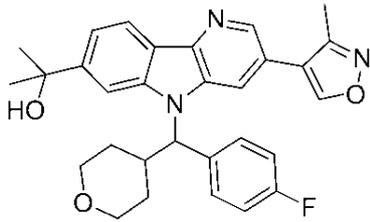
【0253】

実施例42&43

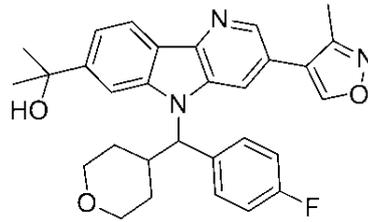
2-{5-[(4-フルオロフェニル)(オキサン-4-イル)メチル]-3-(3-メチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル}プロパン-2-オール

40

【化41】



エナンチオマーA、実施例42



エナンチオマーB、実施例43

【0254】

ラセミ体の2-{{5-[(4-フルオロフェニル)(オキサン-4-イル)メチル]-3-(3-メチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル}プロパン-2-オールを、実施例40について記載される操作に従って、工程5での4-ヨード-5-メチルイソキサゾールの代わりに4-プロモ-3-メチルイソキサゾール[Gibson, C.ら、J. Med. Chem. 2009, 52, 4370-4279]を用いて調製した。キラルプレパラティブSFCを用いて分割し、エナンチオマーAおよびBを得た。

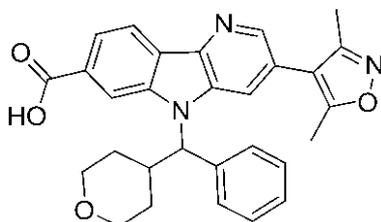
エナンチオマーA: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.96 (s, 1H)、8.51 (d, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1H)、8.40 - 8.16 (m, 2H)、8.05 (s, 1H)、7.68 (dd, $J = 8.6$ 、 5.3 Hz , 2H)、7.47 (dd, $J = 8.4$ 、 1.3 Hz , 1H)、7.10 (t, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H)、5.76 (d, $J = 11.0\text{ Hz}$, 1H)、4.18 - 3.76 (m, 3H)、3.37 (s, 4H)、2.46 (s, 3H)、2.39 - 2.21 (m, 1H)、1.68 (d, $J = 3.7\text{ Hz}$, 1H)、1.46 - 0.95 (m, 3H); LCMS (M+H) = 500.5; SFC RT = 7.92 (カラム: キラルセル・OD-H 250 x 4.6 mm、5 μm ; 移動相: 75 / 25 CO_2 / MeOH; 流速: 2 mL / 分); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25.54$ (c = 0.35, CHCl_3); エナンチオマーB: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.96 (s, 1H)、8.51 (d, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1H)、8.40 - 8.16 (m, 2H)、8.05 (s, 1H)、7.68 (dd, $J = 8.6$ 、 5.3 Hz , 2H)、7.47 (dd, $J = 8.4$ 、 1.3 Hz , 1H)、7.10 (t, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H)、5.76 (d, $J = 11.0\text{ Hz}$, 1H)、4.18 - 3.76 (m, 3H)、3.37 (s, 4H)、2.46 (s, 3H)、2.39 - 2.21 (m, 1H)、1.68 (d, $J = 3.7\text{ Hz}$, 1H)、1.46 - 0.95 (m, 3H); LCMS (M+H) = 500.5; SFC RT = 10.45 (カラム: キラルセル・OD-H 250 x 4.6 mm、5 μm ; 移動相: 75 / 25 CO_2 / MeOH; 流速: 2 mL / 分)

【0255】

実施例44

3-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5-[オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボン酸

【化42】



【0256】

メチル 3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシレート(実施例1の工程4、54 mg、0.11ミリモル) / MeOH (2.0 mL) を含有する5 mLのバイアルに、1N NaOH (1.10 mL、1.10

10

20

30

40

50

ミリモル)を加えた。得られた反応混合物を80℃で30分間加熱し、次に濃縮した。1 Mクエン酸(1.10 mL、1.10ミリモル)を添加し、その白色固体を濾過で集め、水で濯ぎ、減圧下で乾燥させて標記化合物をラセミ体(17 mg、31%)として得た。¹H NMR(500 MHz、CDCl₃) 8.57 - 8.47 (m, 3 H)、8.15 (dd, J = 8.3、1.1 Hz, 1 H)、7.63 (d, J = 1.4 Hz, 1 H)、7.48 (d, J = 7.5 Hz, 2 H)、7.40 - 7.34 (m, 2 H)、7.31 (d, J = 7.2 Hz, 1 H)、5.62 (d, J = 10.5 Hz, 1 H)、4.13 - 4.04 (m, 1 H)、3.92 - 3.81 (m, 1 H)、3.62 - 3.52 (m, 1 H)、3.42 - 3.33 (m, 1 H)、3.14 (q, J = 10.9 Hz, 1 H)、2.41 (s, 3 H)、2.25 (s, 3 H)、2.05 (d, J = 13.0 Hz, 1 H)、1.69 - 1.63 (m, 1 H)、1.48 - 1.40 (m, 1 H)、1.12 (d, J = 13.3 Hz, 1 H); LCMS (M+H) = 482.1; HPLC RT = 2.74分(カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50 mm; 移動相A: 10:90 MeOH:水+0.1% TFA; 移動相B: 90:10 MeOH:水+0.1% TFA; 温度: 40℃; 勾配: 4分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 4 mL/分)

10

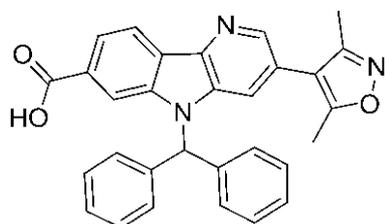
【0257】

実施例45

3-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5-(ジフェニルメチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボン酸

【化43】

20



【0258】

実施例44について記載される操作と同様の操作に従って、メチル 5-ベンズヒドリル-3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート(実施例3の工程4、17 mg、0.035ミリモル)を標記化合物(14 mg、84%)に変換した。¹H NMR(500 MHz、CDCl₃) 8.57 - 8.48 (m, 2 H)、8.26 (s, 1 H)、8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1 H)、7.42 - 7.34 (m, 6 H)、7.31 (s, 1 H)、7.25 - 7.19 (m, 4 H)、6.96 (d, J = 1.7 Hz, 1 H)、2.25 (s, 3 H)、2.07 (s, 3 H); LCMS (M+H) = 474.0; HPLC RT = 3.11分(カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50 mm; 移動相A: 10:90 MeOH:水+0.1% TFA; 移動相B: 90:10 MeOH:水+0.1% TFA; 温度: 40℃; 勾配: 4分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 4 mL/分)

30

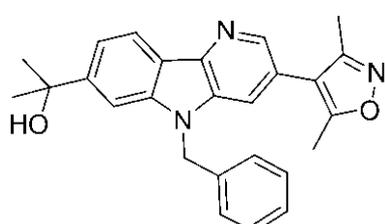
【0259】

実施例46

2-[5-ベンジル-3-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オール

【化44】

40



【0260】

50

工程 1 : メチル 5 - ベンジル - 3 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

メチル 3 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (実施例 1 の工程 3 , 39 mg , 0.12 ミリモル) および K_2CO_3 (50 mg , 0.36 ミリモル) / DMF (0.5 mL) を含有する 5 mL のバイアルに、臭化ベンジル (0.021 mL , 0.18 ミリモル) を加えた。得られた反応混合物を 70 ° で 1 時間加熱した。さらなる臭化ベンジル (0.021 mL , 0.18 ミリモル) を添加し、加熱を 70 ° で 10 分間続け、ついで 80 ° で 1 時間続けた。反応混合物を室温に冷却し、ISCO シリカゲルクロマトグラフィー (40 g カラム、0 % から 50 % までの勾配の EtOAc / CH_2Cl_2) を用いて直接精製し、標記化合物 (36 mg , 74 %) を黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz , $CDCl_3$) 8.52 (d , J = 1.9 Hz , 1 H) , 8.48 (dd , J = 8.0 , 0.6 Hz , 1 H) , 8.28 (d , J = 0.6 Hz , 1 H) , 8.08 (dd , J = 8.2 , 1.2 Hz , 1 H) , 7.45 (d , J = 1.9 Hz , 1 H) , 7.34 - 7.28 (m , 3 H) , 7.16 (dd , J = 7.6 , 1.8 Hz , 2 H) , 5.61 (s , 2 H) , 3.99 (s , 3 H) , 2.39 (s , 3 H) , 2.22 (s , 3 H) ; LCMS (M + H) = 412.1 ; HPLC RT = 3.03 分 (カラム : クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm ; 移動相 A : 10 : 90 MeOH : 水 + 0.1 % TFA ; 移動相 B : 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1 % TFA ; 温度 : 40 ° ; 勾配 : 4 分間にわたって 0 - 100 % B とする ; 流速 : 4 mL / 分)

【 0261 】

工程 2 : 2 - [5 - ベンジル - 3 - (ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

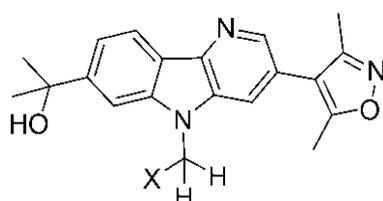
実施例 1 の工程 5 に記載される操作と同様の操作に従って、メチル 5 - ベンジル - 3 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (36 mg , 0.087 ミリモル) を、プレパラティブ HPLC (カラム : フェン・ルナ - C18 , 30 x 100 mm , 5 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 0.1 % TFA ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 0.1 % TFA ; 勾配 : 12 分間にわたって 10 - 100 % B とし、次に 100 % B で 2 分間保持する ; 流速 : 40 mL / 分) に付して精製した後に、標記化合物 (2 mg , 4 %) に変換した。¹H NMR (500 MHz , $CDCl_3$) 8.45 (d , J = 1.7 Hz , 1 H) , 8.38 (d , J = 8.3 Hz , 1 H) , 7.74 (s , 1 H) , 7.45 (dd , J = 8.3 , 1.4 Hz , 1 H) , 7.38 (d , J = 1.9 Hz , 1 H) , 7.34 - 7.29 (m , 4 H) , 7.19 - 7.15 (m , 2 H) , 5.57 (s , 2 H) , 2.38 (s , 3 H) , 2.22 (s , 3 H) , 1.70 (s , 6 H) ; LCMS (M + H) = 412.1 ; HPLC RT = 2.42 分 (カラム : クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm ; 移動相 A : 10 : 90 MeOH : 水 + 0.1 % TFA ; 移動相 B : 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1 % TFA ; 温度 : 40 ° ; 勾配 : 4 分間にわたって 0 - 100 % B とする ; 流速 : 4 mL / 分)

【 0262 】

実施例 47 - 49

表 2 に列挙される化合物を実施例 46 について記載される操作に従って調製した :

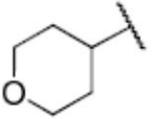
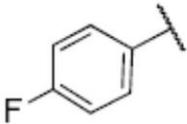
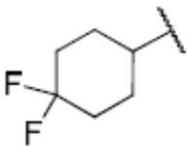
【 化 45 】



【 0263 】

【表 3】

表 2

実施例	X	HPLC RT (分)	LCMS (M+H)	HPLC 方法
47		1.94	420.4	A
48		2.41	430.4	A
49		2.40	454.5	A

10

20

【0264】

表 2 についての HPLC 条件：

方法 A：

カラム：クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50 mm；移動相 A：10：90 MeOH：水 + 0.1% TFA；移動相 B：90：10 MeOH：水 + 0.1% TFA；温度：40；勾配：4 分間にわたって 0 - 100% B とする；流速：4 mL / 分；検出：UV (220 nm)

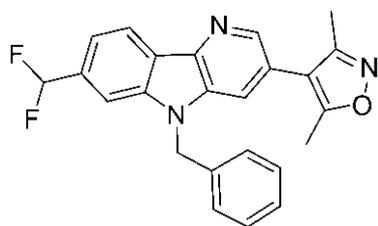
【0265】

実施例 50

4 - [5 - ベンジル - 7 - (ジフルオロメチル) - 5H - ピリド[3,2-b]インドール - 3 - イル] - 3,5 - ジメチル - 1,2 - オキサゾール

30

【化 46】



【0266】

工程 1：3 - ((2 - クロロ - 5 - (3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル)ピリジン - 3 - イル)アミノ)ベンズアルデヒド

40

2 - クロロ - 5 - (3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル)ピリジン - 3 - アミン (実施例 1 の工程 1、1.00 g、4.47 ミリモル)、クロロ(2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2',4',6' - トリイソプロピル - 1,1' - ビフェニル) [2 - (2' - アミノ - 1,1' - ビフェニル)]パラジウム (II) (X - ホスプレカリスト、0.21 g、0.27 ミリモル) および 3 - プロモベンズアルデヒド (1.56 mL、13.4 ミリモル) / トルエン (20 mL) を含有する 100 mL の丸底フラスコに、炭酸セシウム (2.91 g、8.94 ミリモル) を添加した。反応混合物を 100 で 16 時間加熱し、次に室温に冷却し、EtOAc (100 mL) で希釈した。セライト (登録商標) を通して濾過し、濃縮して粗残渣を得、それを ISCO シリカゲルクロマトグラフィー (24

50

g カラム、0%から100%までの勾配のEtOAc/ヘキサン)を用いて精製し、標記化合物(359mg、24%)を得た。LCMS(M+H)=328.1; HPLC RT=1.63分(カラム:ウォーターズ・アクイティ・BEH C18、2.0×50mm、1.7μm粒子;移動相A:10:90 アセトニトリル:水+0.1% TFA;移動相B:90:10 アセトニトリル:水+0.1% TFA;温度:40 ;勾配:1.5分間にわたって0-100%Bとし、次に100%Bで0.75分間保持する;流速:1mL/分;検出:UV(220nm))

【0267】

工程2:3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボアルデヒド

3-(2-クロロ-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ベンズアルデヒド(359mg、1.10ミリモル)および酢酸ナトリウム(225mg、2.74ミリモル)/DMA(5.0mL)を含有する5mLのマイクロ波バイアルに、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(62mg、0.088ミリモル)を添加した。得られた懸濁液を、マイクロ波反応器中にて170 で20分間、次に180 で20分間、ついで200 で40分間加熱した。反応混合物をISCOシリカゲルクロマトグラフィー(24gカラム、0%から100%までの勾配のEtOAc/ヘキサン)を用いて直接精製し、標記化合物(69mg、22%)を得た。LCMS(M+H)=292.2; HPLC RT=0.88分(カラム:ウォーターズ・アクイティ・BEH C18、2.0×50mm、1.7μm粒子;移動相A:10:90 アセトニトリル:水+0.1% TFA;移動相B:90:10 アセトニトリル:水+0.1% TFA;温度:40 ;勾配:1.5分間にわたって0-100%Bとし、次に100%Bで0.75分間保持する;流速:1mL/分;検出:UV(220nm))

【0268】

工程3:5-ベンジル-3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボアルデヒド

3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボアルデヒド(22mg、0.076ミリモル)および炭酸セシウム(98mg、0.30ミリモル)/DMF(1.0mL)を含有する25mLの丸底フラスコに、臭化ベンジル(0.018mL、0.15ミリモル)を添加した。得られた懸濁液を室温で3時間攪拌し、次に濃縮した。粗生成物をISCOシリカゲルクロマトグラフィー(4gカラム、0%から100%までの勾配のEtOAc/ヘキサン)を用いて精製し、標記化合物(9mg、31%)を得た。LCMS(M+H)=382.2; HPLC RT=1.18分(カラム:ウォーターズ・アクイティ・BEH C18、2.0×50mm、1.7μm粒子;移動相A:10:90 アセトニトリル:水+0.1% TFA;移動相B:90:10 アセトニトリル:水+0.1% TFA;温度:40 ;勾配:1.5分間にわたって0-100%Bとし、次に100%Bで0.75分間保持する;流速:1mL/分;検出:UV(220nm))

【0269】

工程4:4-[5-ベンジル-7-(ジフルオロメチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル]-3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール

5-ベンジル-3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボアルデヒド(9mg、0.024ミリモル)/CH₂Cl₂(2.0mL)を含有する25mLの丸底フラスコに、デオキシフルオル(deoxofluor)(104mg、0.24ミリモル)を添加した。得られた反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に減圧下で濃縮した。粗材料をプレパラティブLC-MS(カラム:ウォーターズ・エクスブリッジ C18、19×200mm、5μm粒子;移動相A:5:95 アセトニトリル:水+10mM酢酸アンモニウム;移動相B:95:5 アセトニトリル:水+10mM酢酸アンモニウム;勾配:15分間にわたって25-100%Bと

10

20

30

40

50

し、ついで100% Bで5分間保持する；流速：20 mL / 分)を通して精製し、標記化合物(1 mg、14%)を得た。¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) 8.58(s, 1H)、8.40(d, J = 8.1 Hz, 1H)、8.21(s, 1H)、8.04(s, 1H)、7.53(d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.36 - 7.20(m, 6H)、5.83(s, 2H)、2.47(s, 3H)、2.29(s, 3H)；LCMS(M+H) = 404.3；HPLC RT = 1.98分(カラム：ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1 × 50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；温度：50；勾配：3分間にわたって0 - 100% Bとし、次に100% Bで0.75分間保持する；流速：1.11 mL / 分；検出：UV(220 nm))

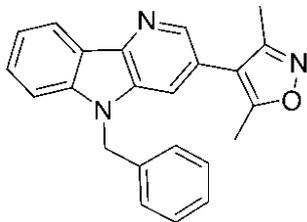
10

【0270】

実施例51

4-(5-ベンジル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル)-3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール

【化47】



20

【0271】

工程1：2-クロロ-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N-フェニルピリジン-3-アミン

実施例50の工程1に記載される操作と同様の操作に従って、2-クロロ-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ピリジン-3-アミン(実施例1の工程1、0.50 g、2.24ミリモル)およびプロモベンゼン(1.05 g、6.71ミリモル)を標記化合物(200 mg、30%)に変換した。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 7.98(s, 1H)、7.92(d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.46(d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.36 - 7.28(m, 2H)、7.22(d, J = 7.5 Hz, 2H)、7.02(t, J = 7.3 Hz, 1H)、2.40(s, 3H)、2.21(s, 3H)；LCMS(M+H) = 300.2；HPLC RT = 1.23分(カラム：ウォーターズ・アクイティ・BEH C18、2.0 × 50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：10：90 アセトニトリル：水 + 0.1% TFA；移動相B：90：10 アセトニトリル：水 + 0.1% TFA；温度：40；勾配：1.5分間にわたって0 - 100% Bとし、次に100% Bで0.75分間保持する；流速：1 mL / 分；検出：UV(220 nm))

30

【0272】

工程2：3,5-ジメチル-4-(5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル)イソキサゾール

40

実施例50の工程2に記載される操作と同様の操作に従って、2-クロロ-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N-フェニルピリジン-3-アミン(200 mg、0.67ミリモル)を標記化合物(73 mg、42%)に変換した。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 11.51(s, 1H)、8.45(d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.21(d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.88(d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.63 - 7.57(m, 1H)、7.57 - 7.50(m, 1H)、7.28(td, J = 7.4、1.1 Hz, 1H)、2.49(s, 3H)、2.30(s, 3H)；LCMS(M+H) = 264.2；HPLC RT = 0.84分(カラム：ウォーターズ・アクイティ・BEH C18、2.0 × 50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：10：90

50

アセトニトリル：水 + 0.1% TFA；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水 + 0.1% TFA；温度：40；勾配：1.5分間にわたって0 - 100% Bとし、次に100% Bで0.75分間保持する；流速：1 mL / 分；検出：UV (220 nm)

【0273】

工程3：4 - (5 - ベンジル - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 1, 2 - オキサゾール

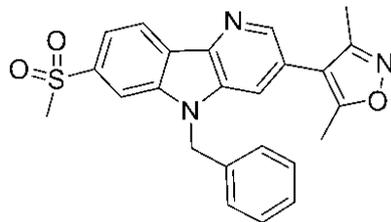
実施例46の工程1に記載される操作と同様の操作に従って、3, 5 - ジメチル - 4 - (5H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル) イソキサゾール (73 mg、0.28ミリモル) を標記化合物 (51 mg、52%) に変換した。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.55 (s, 1H)、8.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、8.24 (s, 1H)、7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.62 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H)、7.31 - 7.18 (m, 5H)、5.77 (s, 2H)、2.46 (s, 3H)、2.28 (s, 3H)；LCMS (M + H) = 354.2；HPLC RT = 1.98分 (ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；温度：50；勾配：3分間にわたって0 - 100% Bとし、次に100% Bで0.75分間保持する；流速：1.1 mL / 分；検出：UV (220 nm))

【0274】

実施例52

4 - (5 - ベンジル - 7 - (メチルスルホニル) - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 1, 2 - オキサゾール

【化48】



【0275】

工程1：2 - クロロ - 5 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - N - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) ピリジン - 3 - アミン

実施例1の工程2に記載される操作と同様の操作に従って、2 - クロロ - 5 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - アミン (実施例1の工程1、284 mg、1.27ミリモル) および (3 - (メチルスルホニル) フェニル) ボロン酸 (CombiBlocks、533 mg、2.67ミリモル) を標記化合物 (100 mg、21%) に変換した。LCMS (M + H) = 378.3；HPLC RT = 2.08分 (カラム：クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm；移動相 A：10：90 MeOH：水 + 0.1% TFA；移動相 B：90：10 MeOH：水 + 0.1% TFA；温度：40；勾配：4分間にわたって0 - 100% Bとする；流速：4 mL / 分)

【0276】

工程2：4 - (5 - ベンジル - 7 - (メチルスルホニル) - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 1, 2 - オキサゾール

実施例50の工程2および3に記載される操作と同様の操作に従って、2 - クロロ - 5 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - N - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) ピリジン - 3 - アミン (99 mg、0.26ミリモル) を標記化合物 (23 mg、2工程にわたって20%) に変換した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、8.57 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、8.17 (d, J = 1.0 Hz, 1H)、7.93 (dd, J = 8.3、1.4 Hz, 1H)、7

.49 (d, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 1H)、7.38 - 7.30 (m, 3H)、7.15 (dd, $J = 7.2, 2.2 \text{ Hz}$, 2H)、5.63 (s, 2H)、3.16 (s, 3H)、2.40 (s, 3H)、2.23 (s, 3H); LCMS (M+H) = 432.4; HPLC RT = 2.55分 (カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 MeOH:水 + 0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 MeOH:水 + 0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 4分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 4 mL/分)

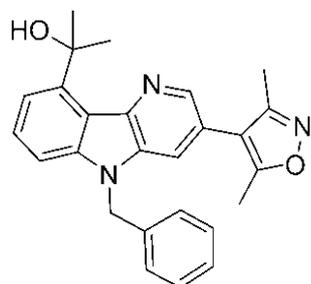
【0277】

実施例53

2-[5-ベンジル-3-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-9-イル]プロパン-2-オール

10

【化49】



20

【0278】

工程1: 5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ピリジン-3-アミン

5-プロモピリジン-3-アミン (Aldrich、200 mg、1.16ミリモル) および 3,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソキサゾール (Aldrich、516 mg、2.31ミリモル) / THF (10 mL) を含有する 40 mL のバイアルに、水性リン酸三カリウム (2 M、1.7 mL、3.47ミリモル) を添加し、黄色懸濁液を得た。次に Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (94 mg、0.12ミリモル) を添加し、N₂ を該混合物に 2 分間吹き込んだ。得られた反応混合物を 80 で 1 時間加熱し、濃縮し、ISCO シリカゲルクロマトグラフィー (40 g カラム、0% から 10% の勾配の MeOH / CH₂Cl₂) を用いて精製し、標記化合物 (213 mg、97%) を淡橙色固体として得た。LCMS (M+H) = 190; HPLC RT = 0.51 分 (カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 MeOH:水 + 0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 MeOH:水 + 0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 4分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 4 mL/分)

30

【0279】

工程2: メチル 3-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ベンゾアート

5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ピリジン-3-アミン (212 mg、1.12ミリモル)、メチル 3-プロモベンゾアート (Lancaster、241 mg、1.12ミリモル) および Cs₂CO₃ (730 mg、2.24ミリモル) / トルエン (10 mL) 含有の 40 mL の圧力バイアルに、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)] パラジウム (II) (88 mg、0.11ミリモル) を添加した。N₂ を該反応混合物に 1 分間吹き込んだ。バイアルを密封し、100 で 16 時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、ISCO シリカゲルクロマトグラフィー (80 g カラム、0% から 100% までの勾配の EtOAc / CH₂Cl₂) を用いて精製し、標記化合物 (130 mg、36%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.37 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H)、8.13 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H)、7.89 - 7.79 (m, 1H)、7.70 (dt, $J = 7.6, 1.2 \text{ Hz}$, 1

40

50

H)、7.41 (t, J = 7.9 Hz, 1H)、7.34 - 7.31 (m, 1H)、7.28 (dd, J = 2.4、1.0 Hz, 1H)、5.90 (s, 1H)、3.92 (s, 3H)、2.46 (s, 3H)、2.32 (s, 3H); LCMS (M+H) = 324; HPLC RT = 1.90分 (カラム: クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 MeOH:水 + 0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 MeOH:水 + 0.1% TFA; 温度: 40 ; 勾配: 4分間にわたって0 - 100% Bとする; 流速: 4 mL /分)

【0280】

工程3: メチル 3 - (3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 9 - カルボキシラート

メチル 3 - ((5 - (3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ベンゾアート (130 mg、0.40ミリモル)、酢酸パラジウム (II) (18 mg、0.08ミリモル) および K_2CO_3 (11.1 mg、0.08ミリモル) / ピバリン酸 (2 mL) 含有の 40 mL の圧力バイアルを空气中に開放して 110 で 12 時間加熱した。室温に冷却した後、該混合物を MTBE (6 mL) で希釈し、沈殿物を濾過し、MTBE で濯いだ。40 mL の圧力バイアル中で、固体を TFA (3 mL) に溶かし、酢酸パラジウム (II) (18.1 mg、0.08ミリモル) を添加した。バイアルを密封し、100 で 15 時間加熱した。室温に冷却した後、さらなる酢酸パラジウム (II) (18 mg、0.08ミリモル) を添加した。反応物に栓をし、さらに 24 時間加熱した。室温に冷却した後、反応物を濃縮し、プレパラティブ HPLC (ルナ - C18 30 x 100 カラム、10% B から 100% B に至る 12 分間の勾配) を用いて精製し、標記化合物 (4 mg、3%) を黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz、 CD_3OD) 8.85 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、8.78 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、8.32 (dd, J = 7.5、0.8 Hz, 1H)、8.17 (dd, J = 8.5、0.7 Hz, 1H)、7.98 (dd, J = 8.5、7.6 Hz, 1H)、4.21 (s, 3H)、2.58 (s, 3H)、2.40 (s, 3H); LCMS (M+H) = 322; HPLC RT = 1.78分 (カラム: クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 MeOH:水 + 0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 MeOH:水 + 0.1% TFA; 温度: 40 ; 勾配: 4分間にわたって0 - 100% Bとする; 流速: 4 mL /分)

【0281】

工程4: メチル 5 - ベンジル - 3 - (3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 9 - カルボキシラート

実施例 46 の工程 1 に記載される操作と同様の操作に従って、メチル 3 - (3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 9 - カルボキシラート (4 mg、0.012ミリモル) を標記化合物 (4 mg、76%) に変換した。¹H NMR (500 MHz、 $CDCl_3$) 8.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H)、7.75 (dd, J = 7.2、1.1 Hz, 1H)、7.67 - 7.62 (m, 1H)、7.61 - 7.55 (m, 1H)、7.45 (d, J = 1.9 Hz, 1H)、7.35 - 7.27 (m, 3H)、7.11 (dd, J = 7.4、2.1 Hz, 2H)、5.59 (s, 2H)、4.15 (s, 3H)、2.38 (s, 3H)、2.21 (s, 3H)

【0282】

工程5: 2 - [5 - ベンジル - 3 - (ジメチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 9 - イル] プロパン - 2 - オール

5 mL のバイアルに、メチル 5 - ベンジル - 3 - (3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 9 - カルボキシラート (4 mg、9.5マイクロモル) / THF (0.2 mL) を入れ、-78 に冷却し、MeLi (Et₂O 中 1.6 M、36 μL、57マイクロモル) を滴下して加えた。得られた反応混合物を -78 で 30 分間攪拌し、次に飽和 NH_4Cl でクエンチさせ、EtOAc (2 x) で抽出した。有機層を濃縮し、ISCO シリカゲルクロマトグラフィー (12 g カラム

10

20

30

40

50

、50%から100%までの勾配のEtOAc/CH₂Cl₂)を用いて精製し、プレパラティブHPLC(カラム:フェン・ルナ-C18、30×100mm、5μm粒子;移動相A:5:95 アセトニトリル:水+0.1%TFA;移動相B:95:5 アセトニトリル:水+0.1%TFA;勾配:12分間にわたって10-100%Bとし、次に100%Bで2分間保持した;流速:40mL/分)を用いてさらに精製した。所望の生成物を含むフラクションをNaHCO₃飽和溶液で希釈し、そして濃縮した。残渣をNaHCO₃飽和溶液で再び希釈し、CHCl₃(3×)で抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮し、標記化合物(2mg、43%)を得た。¹H NMR(500MHz、CDCl₃) 8.81(br s, 1H)、8.42(d, J=1.9Hz, 1H)、7.58-7.52(m, 1H)、7.48(d, J=1.7Hz, 1H)、7.42(d, J=7.8Hz, 1H)、7.36-7.28(m, 4H)、7.18-7.12(m, 2H)、5.57(s, 2H)、2.39(s, 3H)、2.23(s, 3H)、1.85(s, 6H);LCMS(M+H)=412.2;HPLC RT=2.73分(カラム:クロモリス・ODS-S5 4.6×50mm;移動相A:10:90 MeOH:水+0.1%TFA;移動相B:90:10 MeOH:水+0.1%TFA;温度:40;勾配:4分間にわたって0-100%Bとする;流速:4mL/分)

10

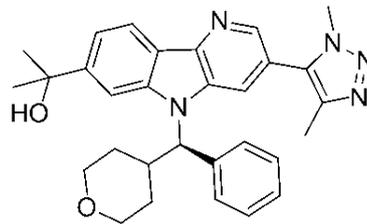
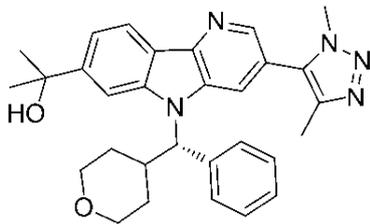
【0283】

実施例54&55

2-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オール

20

【化50】



エナンチオマーA、実施例54

エナンチオマーB、実施例55

30

【0284】

工程1:2-クロロ-5-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ピリジン-3-アミン

100mLの丸底フラスコに5-ブロモ-2-クロロピリジン-3-アミン(2.90g、14.0ミリモル)、1,4-ジメチル-5-(トリブチルスタニル)-1H-1,2,3-トリアゾール(2.70g、6.99ミリモル)[Seefeld, M.A.ら、PCT国際特許出願、2008、WO2008098104]およびPd(PPh₃)₄(0.61g、0.52ミリモル)/DMF(20mL)を入れ、そこにヨウ化第一銅(0.20g、1.05ミリモル)およびEt₃N(1.9mL、14.0ミリモル)を添加した。反応混合物をN₂で3分間パージし、次に100で1時間加熱した。室温に冷却した後、その混合物を10%LiCl溶液で希釈し、EtOAc(2×)で抽出した。有機液を合わせ、飽和NaClで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。CH₂Cl₂を加え、得られた沈殿物を濾過で集めた。母液を濃縮し、ISCOシリカゲルクロマトグラフィー(40gカラム、0%から100%までの勾配のEtOAc/CH₂Cl₂)を用いて精製した。得られた固体を沈殿物と合わせ、冷EtOAcでトリチュレートし、標記化合物(740mg、47%)を明黄褐色固体として得た。LCMS(M+H)=224.1;HPLC RT=1.03分(カラム:クロモリス・ODS-S5 4.6×50mm;移動相A:10:90 MeOH:水+0.1%TFA;移動相B:90:10 MeOH:水+0.1%TFA;温度:40;勾配:4分間にわたって0-100%Bとする;流速:4mL/分)

40

50

【0285】

工程2：メチル 3 - ((2 - クロロ - 5 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ベンゾアート

実施例1の工程2に記載される操作と同様の操作に従って、2 - クロロ - 5 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - アミン (7.40 mg、3.31ミリモル) を標記化合物 (6.44 mg、54%) に変換した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.94 (t, J = 1.9 Hz, 1 H)、7.88 (d, J = 2.1 Hz, 1 H)、7.83 (dt, J = 7.8、1.3 Hz, 1 H)、7.49 (t, J = 7.9 Hz, 1 H)、7.40 (d, J = 2.1 Hz, 1 H)、7.36 (dd, J = 8.0、2.3、0.9 Hz, 1 H)、6.38 (s, 1 H)、3.99 (s, 3 H)、3.93 (s, 3 H)、2.34 (s, 3 H) ; LCMS (M + H) = 358.2 ; HPLC RT = 2.34分 (カラム : クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm ; 移動相 A : 10 : 90 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 移動相 B : 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 4分間にわたって0 - 100% Bとする ; 流速 : 4 mL / 分)

10

【0286】

工程3：メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

実施例1の工程3に記載される操作と同様の操作に従って、メチル 3 - ((2 - クロロ - 5 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ベンゾアート (2.82 g、7.88ミリモル) を標記化合物 (1.58 g、62%) に変換した。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 11.93 (s, 1 H)、8.62 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、8.36 (dd, J = 8.2、0.6 Hz, 1 H)、8.29 - 8.22 (m, 1 H)、8.16 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、7.91 (dd, J = 8.2、1.4 Hz, 1 H)、4.02 (s, 3 H)、3.94 (s, 3 H)、2.31 (s, 3 H) ; LCMS (M + H) = 322.3 ; HPLC RT = 1.98分 (カラム : クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm ; 移動相 A : 10 : 90 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 移動相 B : 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 4分間にわたって0 - 100% Bとする ; 流速 : 4 mL / 分)

20

30

【0287】

メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラートの別の合成

メチル 3 - ブロモ - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (実施例40の工程2、3.000 g、9.83ミリモル)、1, 4 - ジメチル - 5 - (トリブチルスタンニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール (4.18 g、10.82ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (0.281 g、1.475ミリモル)、Pd (Ph₃P)₄ (0.738 g、0.639ミリモル) およびトリエチルアミン (2.74 mL、19.66ミリモル) のDMF (25 mL) 中混合物を窒素流下でパージし、ついで95 で2時間ヒートブロックにて加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルに抽出した。水、NH₄OH、塩水で洗浄し、濃縮した。残渣をCHCl₃ (100 mL) でトリチュレートし、固体を濾過してCHCl₃で濯ぎ、生成物 (1.6 g) を得た。濾液をISCOカラム (330 gカラム、A : DCM ; B : 10% MeOH / DCM、0 ~ 100% 勾配) にロードし、クロマトグラフィー操作に付し、さらに0.7 gのメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (合計2.30 g、7.16ミリモル、収率72.8%) を得た。

40

【0288】

工程4：メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [

50

3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

実施例 1 の工程 4 に記載される操作と同様の操作に従って、メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (80 mg、0.25 ミリモル) を、プレパラティブ HPLC (カラム : フェン・ルナ - C18、30 x 100 mm、5 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 0.1 % TFA ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 0.1 % TFA ; 勾配 : 14 分間にわたって 10 - 100 % B とし、次に 100 % B で 2 分間保持した ; 流速 : 40 mL / 分) に付して精製した後に、標記化合物 (65 mg、53 %) に変換した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.50 (s, 1H)、8.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、8.10 (dd, J = 8.1、1.1 Hz, 1H)、7.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.46 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、7.40 - 7.30 (m, 3H)、5.62 (d, J = 10.6 Hz, 1H)、4.11 - 4.03 (m, 4H)、3.92 - 3.83 (m, 4H)、3.56 (td, J = 11.9、1.8 Hz, 1H)、3.35 (td, J = 11.9、1.9 Hz, 1H)、3.18 - 3.05 (m, 1H)、2.30 (s, 3H)、2.04 (d, J = 13.0 Hz, 1H)、1.71 - 1.58 (m, 1H)、1.50 - 1.37 (m, 1H)、1.09 (d, J = 12.8 Hz, 1H) ; LCMS (M+H) = 496.3 ; HPLC RT = 2.93 分 (カラム : クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm ; 移動相 A : 10 : 90 MeOH : 水 + 0.1 % TFA ; 移動相 B : 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1 % TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 4 分間にわたって 0 - 100 % B とする ; 流速 : 4 mL / 分)

【 0 2 8 9 】

工程 5 : 2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

実施例 1 の工程 5 に記載される操作と同様の操作に従って、メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (65 mg、0.13 ミリモル) をラセミ体である 2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールに変換し、それをキラルプレパラティブ SFC (カラム : キラルパック・IB 25 x 2 cm、5 μm ; 移動相 : 70 / 30 CO₂ / MeOH ; 流速 : 50 mL / 分) に付して分離し、エナンチオマー A (24 mg、36 %) およびエナンチオマー B (26 mg、38 %) を得た。エナンチオマー A : ¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.98 (s, 1H)、7.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、7.47 - 7.41 (m, 3H)、7.37 - 7.32 (m, 2H)、7.31 - 7.28 (m, 1H)、5.59 (d, J = 10.5 Hz, 1H)、4.06 (dd, J = 11.8、2.8 Hz, 1H)、3.90 - 3.84 (m, 4H)、3.55 (td, J = 11.9、2.0 Hz, 1H)、3.35 (td, J = 11.9、2.0 Hz, 1H)、3.15 - 3.04 (m, 1H)、2.30 (s, 3H)、2.04 (d, J = 13.6 Hz, 1H)、1.92 (s, 1H)、1.75 (s, 6H)、1.69 - 1.58 (m, 1H)、1.47 - 1.38 (m, 1H)、1.12 (d, J = 13.4 Hz, 1H) ; LCMS (M+H) = 496.4 ; HPLC RT = 2.46 分 (カラム : クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm ; 移動相 A : 10 : 90 MeOH : 水 + 0.1 % TFA ; 移動相 B : 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1 % TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 4 分間にわたって 0 - 100 % B とする ; 流速 : 4 mL / 分) ; SFC RT = 5.50 分 (カラム : キラルパック・IB 250 x 4.6 mm、5 μm ; 移動相 : 70 / 30 CO₂ / MeOH ; 流速 : 2 mL / 分) ; SFC RT = 1.06 分 (カラム : キラルセル・OD - H 250 x 4.6 mm、5 μm ; 移動相 : 50 / 50 CO₂ / (1

: 1 MeOH / CH₃CN) ; 流速 : 2 mL / 分) ; [α]_D²⁰ = - 117.23 (c = 0.08、CHCl₃) ; エナンチオマー B : ¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.44 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.36 (d、J = 8.2 Hz、1 H)、7.98 (s、1 H)、7.56 (d、J = 1.7 Hz、1 H)、7.47 - 7.41 (m、3 H)、7.37 - 7.32 (m、2 H)、7.31 - 7.28 (m、1 H)、5.59 (d、J = 10.5 Hz、1 H)、4.06 (dd、J = 11.8、2.8 Hz、1 H)、3.90 - 3.84 (m、4 H)、3.55 (td、J = 11.9、2.0 Hz、1 H)、3.35 (td、J = 11.9、2.0 Hz、1 H)、3.15 - 3.04 (m、1 H)、2.30 (s、3 H)、2.04 (d、J = 13.6 Hz、1 H)、1.92 (s、1 H)、1.75 (s、6 H)、1.69 - 1.58 (m、1 H)、1.47 - 1.38 (m、1 H)、1.12 (d、J = 13.4 Hz、1 H) ; LCMS (M+H) = 496.4 ; HPLC RT = 2.46 分 (カラム : クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm ; 移動相 A : 10 : 90 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 移動相 B : 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 4 分間にわたって 0 - 100% B とする ; 流速 : 4 mL / 分) ; SFC RT = 8.30 分 (カラム : キラルパック・IB 250 x 4.6 mm、5 μm ; 移動相 : 70 / 30 CO₂ / MeOH ; 流速 : 2 mL / 分) ; SFC RT = 2.83 分 (カラム : キラルセル・OD - H 250 x 4.6 mm、5 μm ; 移動相 : 50 / 50 CO₂ / (1 : 1 MeOH / CH₃CN) ; 流速 : 2 mL / 分) ; [α]_D²⁰ = + 88.78 (c = 0.10、CHCl₃)

10

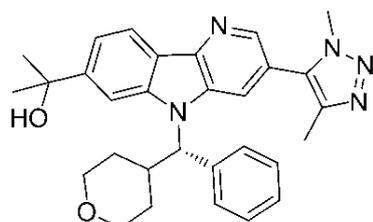
【 0290 】

20

実施例 54 の別の合成

2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [オキサ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

【 化 51 】



30

エナンチオマー A、実施例 54

【 0291 】

工程 1 : (S) - メチル 3 - (1,4 - ジメチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシレート

フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノール (2.0 g、10.4 ミリモル) [Orjales, A.ら、J. Med. Chem. 2003, 46, 5512-5532] のエナンチオマーを、プレパラティブ SFC (カラム : キラルパック AD 5 x 25 cm、5 μm ; 移動相 : 74 / 26 CO₂ / MeOH ; 流速 : 270 mL / 分 ; 温度 : 30) で分割した。分離したピークを濃縮し、減圧下で乾燥させ、白色固体を得た。エナンチオマー A : (S) - フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノール (0.91 g、45.5%) : SFC RT = 2.32 分 (カラム : Chiralpac AD 250 x 4.6 mm、5 μm ; 移動相 : 70 / 30 CO₂ / MeOH ; 流速 : 3 mL / 分) ; 温度 : 40 ; エナンチオマー B : (R) - フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノール (0.92 g、46%) : SFC RT = 3.09 分 (カラム : Chiralpac AD 250 x 4.6 mm、5 μm ; 移動相 : 70 / 30 CO₂ / MeOH ; 流速 : 3 mL / 分) ; 温度 : 40

40

【 0292 】

50

溶媒としてトルエン (120 mL) を用いることを除き、実施例 1 の工程 4 に記載される操作と同様の操作に従って、メチル 3 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (4 g、12.45 ミリモル) および (R) - フェニル (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メタノール (上記のエナンチオマー B、5.86 g、30.5 ミリモル) を標記化合物 (5.0 g、81%) に変換した。HPLC RT = 2.91 分 (カラム: クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm; 移動相 A: 10 : 90 MeOH : 水 + 0.1% TFA; 移動相 B: 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1% TFA; 温度: 40 ; 勾配: 4 分間にわたって 0 - 100% B とする; 流速: 4 mL / 分)

【0293】

工程 2 : (S) - 2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

500 mL の丸底フラスコに (S) - メチル 3 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (5.0 g、10.09 ミリモル) / THF (150 mL) を入れ、それを氷 / MeOH 浴中で冷却した。MeMgBr (Et₂O 中 3 M、17.0 mL、51.0 ミリモル) を 4 分間にわたってゆっくりと添加した。得られた溶液を 2 時間攪拌し、次に飽和 NH₄Cl で注意してクエンチさせた。反応混合物を 10% LiCl 溶液で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料を ISCO シリカゲルクロマトグラフィー (120 g カラム、0% から 6% までの勾配の MeOH / CH₂Cl₂) を用いて精製した。生成物を集め、濃縮して、次に熱 MeOH (35 mL) に溶かした。この混合液に 15 mL の水を添加し、混合物を室温に冷却した。得られた白色沈殿物を濾過で集め、2 : 1 MeOH / 水で濯ぎ、減圧下で乾燥させて標記化合物 (3.2 g、62%) を得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.93 (s, 1H)、7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.46 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、7.42 (dd, J = 8.2、1.4 Hz, 1H)、7.37 - 7.31 (m, 2H)、7.30 - 7.28 (m, 1H)、5.56 (d, J = 10.5 Hz, 1H)、4.06 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、3.89 - 3.83 (m, 1H)、3.55 (td, J = 11.9、2.1 Hz, 1H)、3.35 (td, J = 11.9、2.1 Hz, 1H)、3.10 (q, J = 10.8 Hz, 1H)、2.39 (s, 3H)、2.23 (s, 3H)、2.03 (d, J = 14.2 Hz, 1H)、1.89 (s, 1H)、1.74 (s, 6H)、1.68 - 1.59 (m, 1H)、1.46 - 1.36 (m, 1H)、1.12 (d, J = 12.2 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 496.3; HPLC RT = 2.44 分 (カラム: クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm; 移動相 A: 10 : 90 MeOH : 水 + 0.1% TFA; 移動相 B: 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1% TFA; 温度: 40 ; 勾配: 4 分間にわたって 0 - 100% B とする; 流速: 4 mL / 分); SFC RT = 2.01 分 (カラム: キラルセル・OD - H 250 x 4.6 mm、5 μm; 移動相: 60 / 40 CO₂ / (1 : 1 MeOH / CH₃CN); 流速: 2 mL / 分); SFC RT = 1.06 分 (カラム: キラルセル・OD - H 250 x 4.6 mm、5 μm; 移動相: 50 / 50 CO₂ / (1 : 1 MeOH / CH₃CN); 流速: 2 mL / 分)

【0294】

実施例 56 - 65

表 3 に列挙される化合物を実施例 54 について記載される操作に従って調製した:

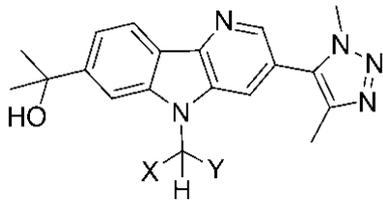
10

20

30

40

【化 5 2】



【 0 2 9 5 】

【表 4】

表 3

実施例	X	Y	HPLC RT (分)	LCMS (M+H)	旋光度 $[\alpha]_D^{20}$	HPLC 方法
56			2.67	528.4	N/A	A
57 エナンチオマーA			4.14	508.4	-42.34 (c = 0.14, CHCl ₃)	B
58 エナンチオマーB			11.51	508.4	+56.43 (c = 0.09, CHCl ₃)	B
59 エナンチオマーA			35.27	514.4	-91.54 (c = 0.09, CHCl ₃)	C
60 エナンチオマーB			39.50	514.4	+93.98 (c = 0.06, CHCl ₃)	C
61			2.58	420.4	N/A	A
62 エナンチオマーA			7.22	497.5	N/A	B
63 エナンチオマーB			9.68	497.5	N/A	B
64 エナンチオマーA			5.13	514.4	-122.49 (c = 3.03, CHCl ₃)	B
65 エナンチオマーB			9.35	514.4	+116.15 (c = 3.03, CHCl ₃)	B

【 0 2 9 6 】

表 3 についての H P L C 条件 :

方法 A :

カラム : クロモリス・ O D S - S 5 4.6 x 50 mm ; 移動相 A : 10 : 90 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 移動相 B : 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 4 分間にわたって 0 - 100% B とする ; 流速 : 4 mL / 分 ; 検出 : UV

10

20

30

40

50

(2 2 0 n m)

方法 B :

カラム : キラルセル・OD - H 2 5 0 x 4 . 6 m m 、 5 μ m 粒子 ; 移動相 : 8 0 / 2 0
C O ₂ / M e O H ; 流速 : 2 m L / 分 ; 検出 : U V (2 2 0 n m)

方法 C :

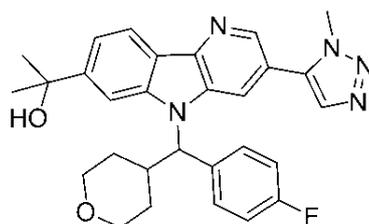
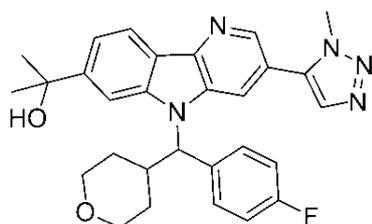
キラルパック IC 2 5 0 x 4 . 6 m m 、 5 μ m 粒子 ; 移動相 : 7 0 / 3 0 C O ₂ / M
e O H ; 流速 : 2 m L / 分 ; 検出 : U V (2 2 0 n m)

【 0 2 9 7 】

実施例 6 6 & 6 7

2 - { 5 - [(4 - フルオロフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 3 - (1 - メ
チル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インド
ール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

【 化 5 3 】



エナンチオマー A、実施例 6 6

エナンチオマー B、実施例 6 7

【 0 2 9 8 】

工程 1 : メチル 5 - ((4 - フルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 -
イル) メチル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H
- ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

1 - メチル - 5 - (トリブチルスタニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (2 4 4
m g 、 0 . 6 6 ミリモル) [Allgeier, H.ら、P C T 国際特許出願、2 0 0 6、W O 2 0
0 6 1 0 8 5 9 1]、メチル 3 - プロモ - 5 - ((4 - フルオロフェニル) (テトラヒ
ドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7
- カルボキシラート (実施例 4 0 の工程 3、1 6 3 m g、0 . 3 3 ミリモル)、ヨウ化銅
(I) (9 m g、0 . 0 5 ミリモル)、P d (P P h ₃) ₄ (2 8 m g、0 . 0 2 ミリモル)
およびトリエチルアミン (0 . 0 9 1 m L、0 . 6 5 ミリモル) の D M F (2 . 0 m L)
中混合物を N ₂ (3 x) でパージし、次に 1 0 0 に加熱し、2 時間攪拌した。室温に冷
却した後、反応混合物をセライト (登録商標) を通して濾過し、E t O A c で洗浄した。
濾液を 1 0 % L i C l 溶液および飽和 N a C l で洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濾
過して濃縮させた。残渣を I S C O シリカゲルクロマトグラフィー (2 4 g カラム、0 %
から 1 0 0 % までの勾配の E t O A c / ヘキサン) を用いて精製し、標記化合物 (6 4 m
g、3 9 %) を得た。L C M S (M + H) = 5 0 0 . 2

【 0 2 9 9 】

工程 2 : 2 - { 5 - [(4 - フルオロフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 3 -
(1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b]
インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

実施例 1 の工程 5 に記載される操作と同様の操作に従って、メチル 5 - ((4 - フル
オロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 3 - (1 - メチル
- 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール
- 7 - カルボキシラート (6 5 m g、0 . 1 3 ミリモル) をラセミ体の 2 - { 5 - [(4
- フルオロフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 3 - (1 - メチル - 1 H - 1 ,
2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル }
プロパン - 2 - オールに変換し、それをキラルプレパラティブ S F C に付して分割し、エ
ナンチオマー A (2 0 m g、3 0 %) およびエナンチオマー B (2 0 m g、3 0 %) を得

10

20

30

40

50

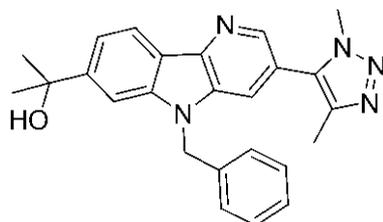
た。エナンチオマーA：¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.59 (s, 1H)、8.56 - 8.47 (bs, 1H)、8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、8.12 - 8.03 (m, 2H)、7.73 (dd, J = 8.6、5.5 Hz, 2H)、7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.18 (t, J = 8.8 Hz, 2H)、5.83 (d, J = 11.2 Hz, 1H)、5.22 (s, 1H)、4.14 (s, 3H)、3.92 (d, J = 9.7 Hz, 1H)、3.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、3.56 - 3.35 (m, 2H)、3.27 (d, J = 13.6 Hz, 1H)、1.68 (m, 1H)、1.58 (m, 7H)、1.42 - 1.21 (m, 1H)、0.98 (d, J = 12.8 Hz, 1H)；LCMS (M+H) = 500.3；HPLC RT = 7.29分 (カラム：サンファイアC18 3.5 μm、3.0 x 150 mm；移動相A：5：95 アセトニトリル：水+0.05% TFA；移動相B：95：5 アセトニトリル：水+0.05% TFA；勾配：15分間にわたって0 - 100% Bとする；流速：0.5 mL / 分；検出：UV (220 nm))；SFC RT = 9.86分 (カラム：キラルセル・OD-H 250 x 4.6 mm、5 μm 粒子；移動相：75 / 25 CO₂ / MeOH；流速：2 mL / 分)；[α]_D²⁰ = -99.55 (c = 0.14、CHCl₃)；エナンチオマーB：¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.59 (s, 1H)、8.56 - 8.46 (bs, 1H)、8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、8.03 - 8.11 (m, 2H)、7.73 (dd, J = 8.6、5.5 Hz, 2H)、7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.18 (t, J = 8.8 Hz, 2H)、5.83 (d, J = 11.2 Hz, 1H)、5.22 (s, 1H)、4.14 (s, 3H)、4.01 - 3.84 (m, 1H)、3.81 - 3.66 (m, 1H)、3.49 (s, 2H)、3.30 - 3.18 (m, 1H)、1.82 - 1.65 (m, 1H)、1.58 (m, 7H、2つのCH₃と1つのCHの重複)、1.40 - 1.21 (m, 1H)、1.10 - 0.89 (m, 1H)；LCMS (M+H) = 500.3；HPLC RT = 7.28分 (カラム：サンファイアC18 3.5 μm、3.0 x 150 mm；移動相A：5：95 アセトニトリル：水+0.05% TFA；移動相B：95：5 アセトニトリル：水+0.05% TFA；勾配：15分間にわたって0 - 100% Bとする；流速：0.5 mL / 分；検出：UV (220 nm))；SFC RT = 12.09分 (カラム：キラルセル・OD-H 250 x 4.6 mm、5 μm 粒子；移動相：75 / 25 CO₂ / MeOH；流速：2 mL / 分)；[α]_D²⁰ = +98.84 (c = 0.14、CHCl₃)

【0300】

実施例69

2 - [5 - ベンジル - 3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - イル]プロパン - 2 - オール

【化54】



【0301】

実施例46に記載される操作と同様の操作に従って、メチル 3 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - カルボキシレート (実施例54の工程3、58 mg、0.18ミリモル) を標記化合物 (57 mg、2工程にわたって78%) に変換した。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.78 (d, J = 0.9 Hz, 1H)、7.48 (dd, J = 8.2、1.5 Hz, 1H)、7.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.35 - 7.29 (m, 3H)、7.16 (dd, J = 7.7、1.8 Hz, 2H)、5.59 (s, 2H)、3.89 (s, 3

H)、2.29 (s, 3H)、1.87 (s, 1H)、1.71 (s, 6H); LCMS (M+H) = 412.4; HPLC RT = 2.33分 (カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 MeOH:水 + 0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 MeOH:水 + 0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 4分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 4 mL/分)

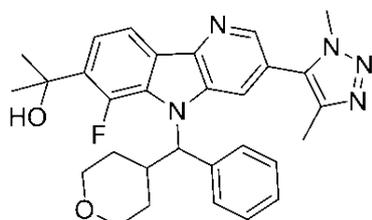
【0302】

実施例70 & 71

2-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-6-フルオロ-5-[オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オール

10

【化55】



エナンチオマーA、実施例70

エナンチオマーB、実施例71

【0303】

20

工程1: メチル 3-(2-クロロ-5-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-2-フルオロベンゾアート
70 mLの圧力バイアルに2-クロロ-5-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ピリジン-3-アミン(実施例54の工程1、500 mg、2.24ミリモル)、メチル 3-ブromo-2-フルオロベンゾアート(Oakwood、781 mg、3.35ミリモル)およびCs₂CO₃(728 mg、2.24ミリモル)/ジオキサン(10 mL)を入れ、それに1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(62.0 mg、0.11ミリモル)、Pd(OAc)₂(85 mg、0.38ミリモル)およびキサントホス(Xantphos)(65 mg、0.11ミリモル)を添加した。N₂を該反応混合物に2分間吹き込んだ。そのバイアルを密封し、100 で24時間加熱した。プレットホス・プレ触媒(BrettPhos precatalyst)(100 mg、0.12ミリモル)と、さらなるメチル 3-ブromo-2-フルオロベンゾアート(781 mg、3.35ミリモル)を添加した。N₂を該反応混合物に2分間吹き込み、次に加熱を110 で24時間続けた。さらにプレットホス・プレ触媒(100 mg、0.12ミリモル)を添加し、攪拌を120 で5時間続けた。プレットホス・プレ触媒(100 mg、0.12ミリモル)を再び添加し、反応混合物を120 で5時間加熱した。室温に冷却した後、混合物をCHCl₃で希釈し、セライト(登録商標)を通して濾過し、CHCl₃で濯いだ。濾液を濃縮し、ISCOシリカゲルクロマトグラフィー(40 gカラム、0%から100%までの勾配のEtOAc/CH₂Cl₂)を用いて精製し、標記化合物(140 mg、17%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 7.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.74 (ddd, J = 8.0、6.5、1.7 Hz, 1H)、7.52-7.44 (m, 1H)、7.24 (d, J = 0.9 Hz, 1H)、7.17 (t, J = 2.0 Hz, 1H)、6.34 (s, 1H)、3.97 (d, J = 0.7 Hz, 6H)、2.32 (s, 3H); LCMS (M+H) = 376.3; HPLC RT = 2.23分 (カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 MeOH:水 + 0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 MeOH:水 + 0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 4分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 4 mL/分)

30

40

【0304】

工程2: 2-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-6-フルオロ-5-[オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]イ

50

ンドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

実施例 1 の工程 3、4 および 5 に記載される操作と同様の操作に従って、メチル 3 - ((2 - クロロ - 5 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - フルオロベンゾアート (139 mg、0.37 ミリモル) をラセミ体の 2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - [オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールに変換し、それをキラルプレパラティブ SFC に付して分割し、エナンチオマー A (28 mg、3 工程にわたって 15%) およびエナンチオマー B (27 mg、3 工程にわたって 14%) を得た。エナンチオマー A : $^1\text{H NMR}$ (500 MHz、 CDCl_3) 8.44 (d, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 1 H)、8.15 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1 H)、7.63 (dd, $J = 8.2$ 、 6.7 Hz , 1 H)、7.54 - 7.47 (m, 3 H)、7.40 - 7.34 (m, 2 H)、7.31 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1 H)、6.15 (br s, 1 H)、4.06 (dd, $J = 11.6$ 、 2.3 Hz , 1 H)、3.89 (dd, $J = 11.5$ 、 2.1 Hz , 1 H)、3.81 (s, 3 H)、3.56 (td, $J = 11.9$ 、 2.1 Hz , 1 H)、3.39 - 3.28 (m, 1 H)、3.03 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1 H)、2.26 (s, 3 H)、2.23 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H)、2.11 - 2.03 (m, 1 H)、1.85 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 6 H)、1.68 - 1.60 (m, 1 H)、1.53 - 1.47 (m, 1 H)、1.02 (d, $J = 13.3 \text{ Hz}$, 1 H) ; LCMS (M + H) = 514.4 ; HPLC RT = 2.84 分 (カラム : クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm ; 移動相 A : 10 : 90 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 移動相 B : 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 4 分間にわたって 0 - 100% B とする ; 流速 : 4 mL / 分) ; SFC RT = 9.50 分 (カラム : キラルセル・OD - H 250 x 4.6 mm、5 μm ; 移動相 : 75 / 25 CO_2 / MeOH ; 流速 : 2 mL / 分) ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -142.33$ ($c = 0.08$ 、 CHCl_3) ; エナンチオマー B : $^1\text{H NMR}$ (500 MHz、 CDCl_3) 8.44 (d, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 1 H)、8.15 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1 H)、7.63 (dd, $J = 8.2$ 、 6.7 Hz , 1 H)、7.54 - 7.47 (m, 3 H)、7.40 - 7.34 (m, 2 H)、7.31 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1 H)、6.15 (br s, 1 H)、4.06 (dd, $J = 11.6$ 、 2.3 Hz , 1 H)、3.89 (dd, $J = 11.5$ 、 2.1 Hz , 1 H)、3.81 (s, 3 H)、3.56 (td, $J = 11.9$ 、 2.1 Hz , 1 H)、3.39 - 3.28 (m, 1 H)、3.03 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1 H)、2.26 (s, 3 H)、2.23 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H)、2.11 - 2.03 (m, 1 H)、1.85 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 6 H)、1.68 - 1.60 (m, 1 H)、1.53 - 1.47 (m, 1 H)、1.02 (d, $J = 13.3 \text{ Hz}$, 1 H) ; LCMS (M + H) = 514.4 ; HPLC RT = 2.84 分 (カラム : クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm ; 移動相 A : 10 : 90 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 移動相 B : 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 4 分間にわたって 0 - 100% B とする ; 流速 : 4 mL / 分) ; SFC RT = 11.86 分 (カラム : キラルセル・OD - H 250 x 4.6 mm、5 μm ; 移動相 : 75 / 25 CO_2 / MeOH ; 流速 : 2 mL / 分) ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +92.61$ ($c = 0.10$ 、 CHCl_3)

【 0305 】

実施例 72 - 77

表 4 に列挙される化合物を実施例 70 について記載される操作に従って調製した :

【 化 56 】



【 0 3 0 6 】

【 表 5 】

表 4

実施例	X	Y	HPLC RT (分)	LCMS (M+H)	旋光度 $[\alpha]_D^{20}$	HPLC 方法
72 エナンチオマ ーA			11.65	532.4	+89.59 (c = 0.08, CHCl ₃)	A
73 エナンチオマ ーB			13.56	532.4	N/A	A
74			2.93	546.4	N/A	B
75			3.12	438.5	N/A	B
76 エナンチオマ ーA			5.86	532.4	-145.77 (c = 1.45, CHCl ₃)	C
77 エナンチオマ ーB			7.12	532.4	+147.40 (c = 2.02, CHCl ₃)	C

10

20

30

【 0 3 0 7 】

表 4 についての H P L C 条件 :

方法 A :

カラム : フェノメネックス・ラックス・セルロース - 2、250 x 4.6 mm、5 μm 粒子 ; 移動相 : 75 / 25 CO₂ / MeOH ; 流速 : 2 mL / 分 ; 検出 : UV (220 nm)

方法 B :

カラム : クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm ; 移動相 A : 10 : 90 MeOH : 水 + 0.1 % TFA ; 移動相 B : 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1 % TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 4 分間にわたって 0 - 100 % B とする ; 流速 : 4 mL / 分 ; 検出 : UV (220 nm)

40

方法 C :

カラム : キラルセル・OD - H 250 x 4.6 mm、5 μm 粒子 ; 移動相 : 80 / 20 CO₂ / MeOH ; 流速 : 2 mL / 分 ; 検出 : UV (220 nm)

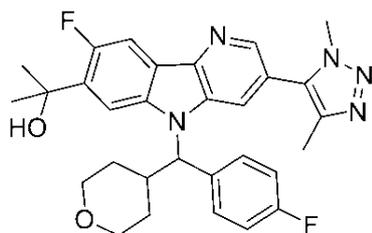
【 0 3 0 8 】

実施例 78 & 79

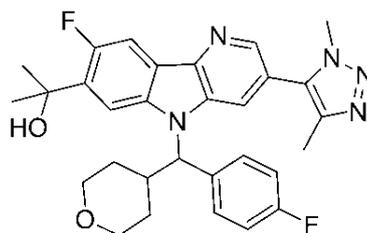
2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 8 - フルオロ - 5 - [(4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

50

【化57】



エナンチオマーA、実施例78



エナンチオマーB、実施例79

【0309】

工程1：メチル 4 - (5 - ブロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロベンゾアート

実施例40の工程1について記載される操作と同様の操作に従って、2,5-ジブロモ-3-ニトロピリジン(2.28g、8.08ミリモル)および(3-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸(1.60g、8.08ミリモル)を標記化合物(1.8g、63%)に変換した。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 8.97(d, J=2.1Hz, 1H)、8.39(d, J=2.0Hz, 1H)、8.05(t, J=7.7Hz, 1H)、7.73-7.71(m, 1H)、7.40(dd, J=10.9、1.7Hz, 1H)、7.35(dd, J=8.1、1.7Hz, 1H)、3.99(s, 3H); LCMS(M+H)=355.2; HPLC RT=2.58分(カラム:クロモリス・ODS-S5 4.6x50mm; 移動相A:10:90 MeOH:水+0.1% TFA; 移動相B:90:10 MeOH:水+0.1% TFA; 温度:40; 勾配:4分間にわたって0-100%Bとする; 流速:4mL/分)

【0310】

工程2：メチル 3 - ブロモ - 6 - フルオロ - 5H - ピリド[3,2-b]インドール - 7 - カルボキシラート

メチル 3 - ブロモ - 8 - フルオロ - 5H - ピリド[3,2-b]インドール - 7 - カルボキシラート

実施例40の工程2について記載される操作と同様の操作に従って、メチル 4 - (5 - ブロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロベンゾアート(1.80g、5.07ミリモル)を変換し、標記化合物の混合物を生成し、それをISCOシリカゲルクロマトグラフィー(120gカラム、50%から70%までの勾配のEtOAc/ヘキサン)を用いて分離し、メチル 3 - ブロモ - 6 - フルオロ - 5H - ピリド[3,2-b]インドール - 7 - カルボキシラート(200mg、12%)およびメチル 3 - ブロモ - 8 - フルオロ - 5H - ピリド[3,2-b]インドール - 7 - カルボキシラート(240mg、15%)を白色固体として得た。メチル 3 - ブロモ - 6 - フルオロ - 5H - ピリド[3,2-b]インドール - 7 - カルボキシラート:¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 12.43(brs, 1H)、8.64(d, J=2.0Hz, 1H)、8.18(d, J=2.0Hz, 1H)、8.06(d, J=8.1Hz, 1H)、7.71(dd, J=8.3、6.1Hz, 1H)、3.92(s, 3H); LCMS(M+H)=323.1; HPLC RT=2.62分(カラム:クロモリス・ODS-S5 4.6x50mm; 移動相A:10:90 MeOH:水+0.1% TFA; 移動相B:90:10 MeOH:水+0.1% TFA; 温度:40; 勾配:4分間にわたって0-100%Bとする; 流速:4mL/分); メチル 3 - ブロモ - 8 - フルオロ - 5H - ピリド[3,2-b]インドール - 7 - カルボキシラート:¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 11.81(s, 1H)、8.59(d, J=2.0Hz, 1H)、8.29(d, J=2.0Hz, 1H)、8.11(d, J=5.9Hz, 1H)、8.02(d, J=10.6Hz, 1H)、3.91(s, 3H); LCMS(M+H)=323.1; HPLC RT=2.56分(カラム:クロモリス・ODS-S5 4.6x50mm; 移動相A:10:90 MeOH:水+0.1% TFA; 移動相B:90:10 Me

10

20

30

40

50

OH：水+0.1% TFA；温度：40；勾配：4分間にわたって0-100%Bとする；流速：4 mL / 分)

【0311】

工程3：メチル 3 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 8 - フルオロ - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

実施例66の工程1について記載される操作と同様の操作に従って、メチル 3 - プロモ - 8 - フルオロ - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (240 mg、0.74ミリモル) および1,4 - ジメチル - 5 - (トリブチルスタンニル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール (344 mg、0.89ミリモル) [Seefeld, M.A.ら、PCT国際特許出願、2008、WO2008098104] を標記化合物 (115 mg、46%) に変換した。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.58 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、8.19 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、8.12 (d, J = 10.8 Hz, 1H)、8.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、4.08 (s, 3H)、4.01 (s, 3H)、2.38 (s, 3H)；LCMS (M+H) = 340.2；HPLC RT = 2.13分 (カラム：クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm；移動相A：10：90 MeOH：水+0.1% TFA；移動相B：90：10 MeOH：水+0.1% TFA；温度：40；勾配：4分間にわたって0-100%Bとする；流速：4 mL / 分)

10

【0312】

工程4：2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 8 - フルオロ - 5 - [(4 - フルオロフェニル) (オキサ - 4 - イル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

20

実施例1の工程4および5に記載の操作と同様の操作に従って、メチル 3 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 8 - フルオロ - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (115 mg、0.34ミリモル) および (4 - フルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メタノール (実施例25の工程1、143 mg、0.68ミリモル) をラセミ体の2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 8 - フルオロ - 5 - [(4 - フルオロフェニル) (オキサ - 4 - イル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールに変換し、それをキラルプレパラティブSFCに付して分割し、エナンチオマーA (10 mg、11%) およびエナンチオマーB (10 mg、11%) を得た。エナンチオマーA：¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.46 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、8.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H)、7.99 (d, J = 6.1 Hz, 1H)、7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、7.43 (dd, J = 8.7、5.1 Hz, 2H)、7.10 - 7.02 (m, 2H)、5.53 (d, J = 10.5 Hz, 1H)、4.07 (dd, J = 11.7、2.7 Hz, 1H)、3.94 (s, 3H)、3.89 (dd, J = 11.7、2.8 Hz, 1H)、3.60 - 3.49 (m, 1H)、3.36 (td, J = 11.9、1.9 Hz, 1H)、3.12 - 2.98 (m, 1H)、2.32 (s, 3H)、2.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、1.99 (d, J = 13.4 Hz, 1H)、1.81 (s, 6H)、1.69 - 1.55 (m, 1H)、1.48 - 1.35 (m, 1H)、1.11 (d, J = 12.8 Hz, 1H)；LCMS (M+H) = 532.4；HPLC RT = 10.52分 (カラム：サンファイアC18 3.5 μm、3.0 x 150 mm；移動相A：5：95 アセトニトリル：水+0.05% TFA；移動相B：95：5 アセトニトリル：水+0.05% TFA；勾配：15分間にわたって0-100%Bとする；流速：0.5 mL / 分；検出：UV (220 nm)；SFC RT = 6.71分 (カラム：キラルセル・OD - H 250 x 4.6 mm、5 μm粒子；移動相：75 / 25 CO₂ / MeOH；流速：2 mL / 分)。[]_D²⁰ = -100.86 (c = 0.68、CHCl₃)；エナンチオマーB：¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.46 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、8.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H)、7.99 (d, J = 6.1 Hz, 1H)、7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、7

30

40

50

.43 (dd, J = 8.7, 5.1 Hz, 2H)、7.11 - 7.02 (m, 2H)、5.53 (d, J = 10.5 Hz, 1H)、4.07 (dd, J = 11.7, 2.8 Hz, 1H)、3.94 (s, 3H)、3.89 (dd, J = 11.9, 2.8 Hz, 1H)、3.60 - 3.51 (m, 1H)、3.36 (td, J = 11.9, 1.9 Hz, 1H)、3.12 - 2.99 (m, 1H)、2.32 (s, 3H)、2.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、1.99 (d, J = 13.7 Hz, 1H)、1.81 (s, 6H)、1.68 - 1.55 (m, 1H)、1.49 - 1.36 (m, 1H)、1.11 (d, J = 12.6 Hz, 1H); LCMS (M + H) = 499.3; HPLC RT = 10.54分 (カラム: サンファイアC18 3.5 μm、3.0 x 150 mm; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水 + 0.05% TFA; 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水 + 0.05% TFA; 勾配: 15分間にわたって0 - 100%Bとする; 流速: 0.5 mL/分; 検出: UV (220 nm)); SFC RT = 8.09分 (カラム: キラルセル・OD-H 250 x 4.6 mm、5 μm 粒子; 移動相: 75/25 CO₂/MeOH; 流速: 2 mL/分); [α]_D²⁰ = 91.50 (c = 1.58, CHCl₃)

10

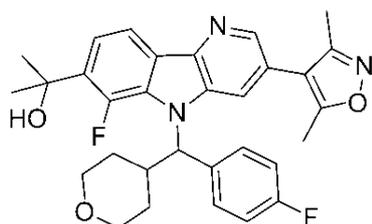
【0313】

実施例80&81

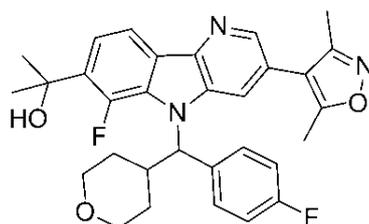
2 - [3 - (ジメチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - [(4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

【化58】

20



エナンチオマーA、実施例80



エナンチオマーB、実施例81

【0314】

ラセミ体である2 - [3 - (ジメチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - [(4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールを、実施例70について記載される操作と同様の操作に従って、工程1における2 - クロロ - 5 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - アミンの代わりに2 - クロロ - 5 - (3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - アミン (実施例1の工程1) を用いて調製した。キラルプレパラティブSFCに付して分割し、エナンチオマーAおよびBを得た。エナンチオマーA: ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 8.47 (brs, 1H)、7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.53 - 7.81 (m, 3H)、7.12 - 7.23 (m, 3H)、5.94 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、3.88 (d, J = 11.9 Hz, 1H)、3.75 (dd, J = 10.5、3.2 Hz, 1H)、3.44 - 3.53 (m, 1H)、3.26 (dd, J = 11.8、10.0 Hz, 2H)、2.42 (brs, 3H)、2.24 (brs, 3H)、1.78 (d, J = 12.1 Hz, 1H)、1.67 (brs, 6H)、1.25 - 1.40 (m, 1H)、0.98 - 1.09 (m, 1H); LCMS (M + H) = 532.4; HPLC RT = 9.36分 (カラム: サンファイアC18 3.5 μm、3.0 x 150 mm; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水 + 0.05% TFA; 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水 + 0.05% TFA; 勾配: 15分間にわたって0 - 100%Bとする; 流速: 0.5 mL/分; 検出: UV (220 nm)); SFC RT = 15.16分 (カラム: フェノメネックス・ラックス・セルロース4、250 x 4.6 mm、5 μm 粒子; 移動相: 75/25 CO₂/MeOH; 流速: 2 mL/分); エナンチオマーB: ¹H NMR (

30

40

50

400 MHz、DMSO- d_6) 8.47 (brs, 1H)、7.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)、7.54 - 7.77 (m, 3H)、7.17 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H)、5.94 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H)、3.88 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、3.72 - 3.79 (m, 1H)、3.49 (dd, $J = 11.6, 10.0$ Hz, 1H)、3.21 - 3.31 (m, 1H)、2.42 (brs, 3H)、2.24 (brs, 3H)、1.78 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H)、1.67 (brs, 6H)、1.30 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H)、1.03 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H); LCMS (M+H) = 532.4; HPLC RT = 9.36分 (カラム: サンファイア C18 3.5 μ m、3.0 x 150 mm; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:水 + 0.05% TFA; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:水 + 0.05% TFA; 勾配: 15分間にわたって 0 - 100% Bとする; 流速: 0.5 mL/分); SFC RT = 18.88分 (カラム: フェノメネックス・ラックス・セルロース 4、250 x 4.6 mm、5 μ m 粒子; 移動相: 75/25 CO₂/MeOH; 流速: 2 mL/分)

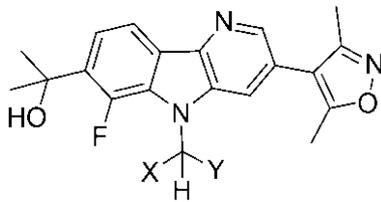
10

【0315】

実施例 82 - 87

表5に列挙される化合物を実施例80について記載される操作に従って調製した:

【化59】

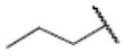
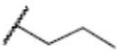
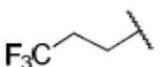
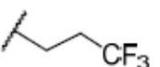
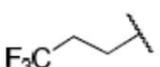
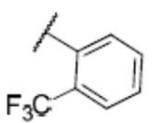
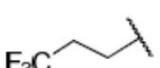
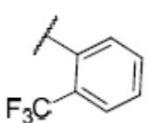
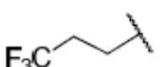
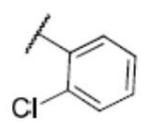
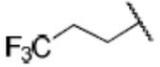
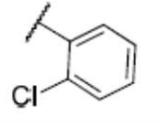


20

【0316】

【表 6】

表 5

実施例	X	Y	HPLC RT (分)	LCMS (M+H)	旋光度 $[\alpha]_D^{20}$	HPLC 方法
82			10.18	438.3	N/A	A
83			10.16	546.3	N/A	A
84 エナンチオマ ーA			3.70	594.4	-74.05 ($c = 0.14, \text{CHCl}_3$)	B
85 エナンチオマ ーB			4.26	594.4	+72.70 ($c = 0.20, \text{CHCl}_3$)	B
86 エナンチオマ ーA			6.30	560.4	-181.90 ($c = 0.08, \text{CHCl}_3$)	B
87 エナンチオマ ーB			7.53	560.4	+165.57 ($c = 0.10, \text{CHCl}_3$)	B

【0317】

N/A : 該当なし

表 5 についての HPLC 条件 :

方法 A :

カラム : サンファイア C18 3.5 μm 、3.0 x 150 mm ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 0.05% TFA ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 0.05% TFA ; 勾配 : 15 分間にわたって 0 - 100% B とする ; 流速 : 0.5 mL / 分 ; 検出 : UV (220 nm)

方法 B :

カラム : キラルパック IC、250 x 4.6 mm、5 μm 粒子 ; 移動相 : 70 / 30 CO_2 / MeOH ; 流速 : 2 mL / 分 ; 検出 : UV (220 nm)

【0318】

実施例 88

(S)-2-(3-(4-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル)プロパン-2-オール

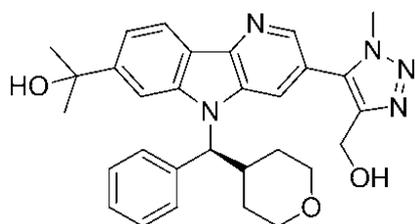
10

20

30

40

【化60】



【0319】

工程1：4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 5 - ヨード - 1 - ((トリメチルシリル) メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール

tert - ブチルジメチル (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) シラン (Aldrich、0.85 mL、4.19 ミリモル)、(アジドメチル) トリメチルシラン (TCI、0.560 g、4.61 ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (0.88 g、4.61 ミリモル)、1 - プロモピロリジン - 2, 5 - ジオン (Aldrich、0.90 g、5.03 ミリモル) および DIEA (0.73 mL、4.19 ミリモル) の THF (35.0 mL) 中混合物を室温で一晩攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc に溶かし、10 / 90 の濃 NH₄OH / 飽和 NH₄Cl 溶液、水および飽和 NaCl で洗浄し、次に Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過および濃縮を行い、粗製油を得、それを ISCO シリカゲルクロマトグラフィー (80 g カラム、0% から 50% までの勾配の EtOAc / ヘキサン) を用いて精製し、標記化合物 (0.40 g、22%) を琥珀色油として得た。LCMS (M + H) = 426.2 ; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 4.77 (s、2 H)、3.84 (s、2 H)、1.00 - 0.86 (m、9 H)、0.25 - 0.19 (m、9 H)、0.16 - 0.11 (m、6 H)

【0320】

工程2：(S) - メチル 3 - プロモ - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

実施例1の工程4について記載される操作と同様の操作に従って、メチル 3 - プロモ - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (実施例40の工程2、1.00 g、3.28 ミリモル) および [Orjales, A.ら、J. Med. Chem. 2003, 46, 5512-5532 に従って調製されるラセミ体のフェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノールをキラル SFC に付して得られる] (R) - フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノール (1.26 g、6.55 ミリモル) を標記化合物 (2.06 g) に (不純物の混合物として) 変換し、それをさらに精製することなく、その後の工程に持ち越した。LCMS (M + H) = 481.2

【0321】

工程3：(S) - メチル 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

実施例40の工程について記載される操作と同様の操作に従って、(S) - メチル 3 - プロモ - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (800 mg、1.67 ミリモル) を標記化合物 (365 mg、42%) に変換した。LCMS (M + H) = 445.4 (ボロン酸)

【0322】

工程4：(S) - メチル 3 - (4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 1 - ((トリメチルシリル) メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

バイアルに、(S) - メチル 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 -

10

20

30

40

50

イル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (3 6 0 m g、0.68 ミリモル)、4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 5 - ヨード - 1 - ((トリメチルシリル) メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール (3 9 3 m g、0.92 ミリモル)、P d C l₂ d p p f (2 5 m g、0.034 ミリモル) および水性三塩基性リン酸カリウム (3 M、0.68 m L、2.05 ミリモル) の T H F (5 m L) 中混合物を入れ、それを N₂ (3 x) でパージした。得られた混合物を 8 0 に加熱し、1 時間攪拌し、次に室温に冷却した。混合物を E t O A c で希釈し、分離漏斗に移し、水および飽和 N a C l で洗浄し、N a₂ S O₄ 上で乾燥させた。濾過および濃縮を行って粗製油を得、それを I S C O シリカゲルクロマトグラフィー (4 0 g カラム、0 % から 1 0 0 % までの勾配の E t O A c / ヘキサン) を用いて精製し、標記化合物 (2 7 7 m g、5 8 %) を得た。L C M S (M + H) = 6 9 8.6

10

【 0 3 2 3 】

工程 5 : (S) - 2 - (3 - (4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 1 - ((トリメチルシリル) メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル) プロパン - 2 - オール

実施例 1 の工程 5 について記載される操作と同様の操作に従って、(S) - メチル 3 - (4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 1 - ((トリメチルシリル) メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (2 7 0 m g、0.39 ミリモル) を表記化合物 (2 1 2 m g、7 9 %) に変換した。L C M S (M + H) = 6 9 8.7

20

【 0 3 2 4 】

工程 6 : (S) - 2 - (3 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル) プロパン - 2 - オール

T B A F (T H F 中 1 M、0.74 m L、0.74 ミリモル) を (S) - 2 - (3 - (4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 1 - ((トリメチルシリル) メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル) プロパン - 2 - オール (2 0 8 m g、0.30 ミリモル) の T H F (3.0 m L) および水 (1 1 μ L、0.60 ミリモル) 中 0 溶液に添加した。得られた反応混合物を 0 で 3 0 分間攪拌した。さらに T B A F (T H F 中 1 M、0.74 m L、0.74 ミリモル) を添加し、攪拌を室温で 1 時間続けた。T B A F (T H F 中 1 M、0.74 m L、0.74 ミリモル) を再び添加し、1 時間攪拌した後、該反応混合物を飽和 N H₄ C l でクエンチさせ、それを分離漏斗に移した。水層を E t O A c (2 x) で抽出した。有機液を合わせ、飽和 N H₄ C l、水および飽和 N a C l で洗浄し、次に N a₂ S O₄ で乾燥させた。濾過および濃縮を行って残渣を得、それを I S C O シリカゲルクロマトグラフィー (2 4 g カラム、0 % から 1 0 % までの勾配の M e O H / C H₂ C l₂) を用いて精製し、標記化合物 (1 2 8 m g、7 8 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z、D M S O - d₆)

30

40

8.64 (d, J = 1.8 H z, 1 H)、8.54 (b r s, 1 H)、8.15 (d, J = 8.4 H z, 2 H)、7.67 (d, J = 7.3 H z, 2 H)、7.53 - 7.45 (m, 1 H)、7.39 - 7.30 (m, 2 H)、7.26 (d, J = 7.3 H z, 1 H)、5.79 (d, J = 11.2 H z, 1 H)、5.37 (t, J = 5.2 H z, 1 H)、5.23 (s, 1 H)、4.54 (t, J = 4.6 H z, 2 H)、4.07 (s, 3 H)、3.89 (b r s, 1 H)、3.74 (b r s, 1 H)、3.45 (d, J = 13.0 H z, 2 H)、3.29 (b r s, 1 H)、1.67 (b r s, 1 H)、1.59 (m, 7 H)、1.40 - 1.20 (m, 1 H)、1.05 (b r s, 1 H) ; L C M S (M + H) = 5 1 2.4 ; H P L C : R T = 6.08 分 (カラム : サンファイア C 1 8 3.5 μ m、3.0 x 1 5 0 m m ; 移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 + 0.05 % T F A ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセ

50

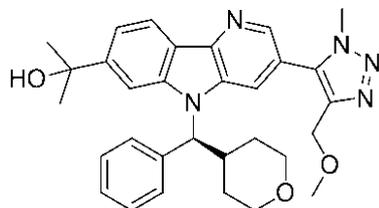
トニトリル：水 + 0.05% TFA；勾配：15分間にわたって0 - 100% Bとする；
流速：0.5 mL / 分)

【0325】

実施例89

2 - { 3 - [4 - (メトキシメチル) - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

【化61】



10

【0326】

工程1：メチル 3 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

フッ化テトラブチルアンモニウム (THF中1M、16.1 mL、16.1ミリモル) を実施例88の工程4にて調製した (S) - メチル 3 - (4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 1 - ((トリメチルシリル) メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (750 mg、1.07ミリモル) のTHF (10 mL) 中室温溶液に添加した。得られた混合物を15分間攪拌した。反応物をNH₄Cl飽和水溶液でクエンチさせ、分離漏斗に移し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせ、NH₄Cl飽和水溶液、水および塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して黄色の透明油を得た。その粗生成物をISCOシリカゲルクロマトグラフィ (40 gカラム、0% ~ 100% 酢酸エチル/ジクロロメタン) を用いて精製し、(S) - メチル 3 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (500 mg、0.977ミリモル、91%) を得た。アナリティカルキラルSFCは93%キラル純度を示した。化合物をプレパラティブキラルSFC分離に供し、(S) - メチル 3 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (400 mg、0.782ミリモル、収率73%、アナリティカルキラルSFCにより測定した場合に > 99.%キラル純度) を得た。LCMS (M + H) = 512.3

20

30

【0327】

工程2：(S) - メチル 3 - (4 - (メトキシメチル) - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

水素化ナトリウム (油中60%、8.44 mg、0.211ミリモル) を (S) - メチル 3 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (54.0 mg、0.106ミリモル) のDMF (1 mL) 中0 溶液を含有するバイアルに添加した。ガス発生が起こり、反応物を10分間攪拌し、ヨードメタン (0.0130 mL、0.211ミリモル) を添加した。10分後、さらに水素化ナトリウム (油中60%、8.44 mg、0.211ミリモル) およびヨードメタン (0.0130 mL、0.211ミリモル) を添加した。反応物を

40

50

飽和水性 NH_4Cl でクエンチさせ、酢酸エチルで希釈し、分離漏斗に移し、10% LiCl 溶液、水および塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗 (S) - メチル 3 - (4 - (メトキシメチル) - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 7 - カルボキシラート (72.0 mg, 0.137ミリモル、130%) を黄色油として得た。LCMS (M + H) = 525.0。生成物をさらに精製することなく用いた。

【0328】

工程3: (S) - 2 - (3 - (4 - (メトキシメチル) - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 7 - イル)プロパン - 2 - オール 10
 臭化メチルマグネシウム (Et_2O 中 3 M, 0.533 mL, 1.60ミリモル) を (S) - メチル 3 - (4 - (メトキシメチル) - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 7 - カルボキシラート (56.0 mg, 0.107ミリモル) の THF (1 mL) 中 0 溶液に添加した。15分後、反応物を塩化アンモニウム飽和水溶液で注意してクエンチさせ、分離漏斗に移し、酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して透明な油を得た。その油を最小量のジクロロメタンに溶かし、ISCO コンパニオンクロマトグラフィ - システム (12 g シリカカートリッジ、0 - 10% メタノール/ジクロロメタンで溶出する、30 mL/分) 上で精製し、(S) - 2 - (3 - (4 - (メトキシメチル) - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 7 - イル)プロパン - 2 - オール (41.4 mg, 0.0790ミリモル、74%) を不純な状態で得た。LCMS (M + H) = 526.4; HPLC: RT = 3.02分 (カラム: サンファイア C18 3.5 μm , 3.0 x 150 mm; 移動相 A: 10:90 メタノール:水 + 0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 メタノール:水 + 0.1% TFA; 勾配: 5分間にわたって 0 - 100% B とする; 流速: 1.0 mL/分)。該生成物をプレパラティブ LC/MS に付して以下の条件 (カラム: ウォーターズ・エクスブリッジ C18、19 x 250 mm, 5 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 勾配: 25分間にわたって 17 - 57% B とし、次に 100% B で5分間保持する; 流速: 20 mL/分) でさらに精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心蒸発を通して乾燥させ (S) - 2 - (3 - (4 - (メトキシメチル) - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 7 - イル)プロパン - 2 - オール (32.4 mg, 0.0620ミリモル、58%) を得、LCMS 分析によればその推定純度は 100% であった。2つのアナリティカル LC/MS インジェクションを用いて最終純度を決定した。HPLC (カラム: ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1 x 50 mm, 1.7 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 温度: 50 ; 勾配: 3分間にわたって 0 - 100% B とし、次に 100% B で 0.75分間保持する; 流速: 1.11 mL/分; 検出: UV (220 nm); RT: 1.59分; LCMS (M + H) = 526.3 nm; HPLC (カラム: ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1 x 50 mm, 1.7 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:水 + 0.1% トリフルオロ酢酸; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:水 + 0.1% トリフルオロ酢酸; 温度: 50 ; 勾配: 3分間にわたって 0 - 100% B とし、次に 100% B で 0.75分間保持する; 流速: 1.11 mL/分; 検出: UV (220 nm)); HPLC RT: 1.39; LCMS (M + H) = 526.3; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.57 (s, 1H) 50

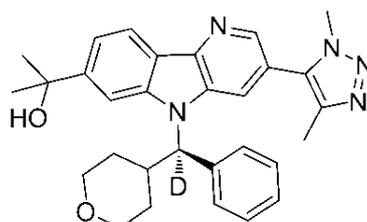
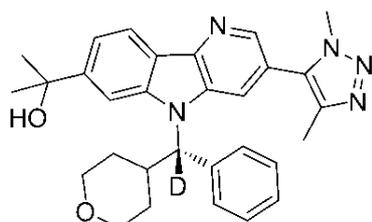
、 8.49 (brs, 1H)、8.16 (m, 2H)、7.66 (d, J = 7.4 Hz, 2H)、7.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.38 - 7.30 (m, 2H)、7.29 - 7.20 (m, 1H)、5.80 (d, J = 11.1 Hz, 1H)、4.47 (s, 2H)、4.07 (brs, 3H)、3.91 (d, J = 6.1 Hz, 1H)、3.75 (d, J = 9.1 Hz, 1H)、3.32 - 3.21 (m, 4H)、2.51 (brs, 2H)、1.70 (d, J = 12.5 Hz, 1H)、1.59 (m, 7H)、1.40 - 1.25 (m, 1H)、1.11 - 0.93 (m, 1H)

【0329】

実施例90 & 91

2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル) (²H)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - イル]プロパン - 2 - オール

【化62】



エナンチオマーA、実施例90

エナンチオマーB、実施例91

【0330】

工程1：N - メトキシ - N - メチルオキサン - 4 - カルボキシアミド

1 LのRBフラスコにおいて、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸(46.0 g、353ミリモル)のジクロロメタン(250 mL)中溶液を少しずつ注意して泡立たせながら1,1' - カルボニルジイミダゾール(63.0 g、389ミリモル)で処理した。添加終了後に、混合物を室温で2時間攪拌し、ついでN, O - ジメチルヒドロキシルアミン・HCl(37.9 g、389ミリモル)で少しずつ処理し、次に室温で一晩攪拌した。水および塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮してN - メトキシ - N - メチルオキサン - 4 - カルボキシアミド(55.0 g、302ミリモル、85%)を明琥珀色油として得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 4.02 (dd, J = 11.4、4.2、2.1 Hz, 2H)、3.71 (s, 3H)、3.46 (td, J = 11.8、2.2 Hz, 2H)、3.19 (s, 3H)、1.93 - 1.80 (m, 2H)、1.69 - 1.62 (m, 2H)

【0331】

工程2：4 - ベンゾイルオキサン

RBフラスコ中のN - メトキシ - N - メチルオキサン - 4 - カルボキシアミド(5.0 g、28.9ミリモル)のテトラヒドロフラン(50 mL)中溶液を、ドライアイス/アセトン浴中、窒素下で-78℃に冷却した。該溶液をシリンジを通してジブチルエーテル中1.8 Mフェニルリチウム(24.1 mL、43.3ミリモル)で10分間にわたってゆっくりと処理した。得られたダーク混合物を該浴にて2時間攪拌し、それを氷/塩化アンモニウム飽和水溶液中に注ぎ、酢酸エチル中に抽出した。その有機液を水および塩水で洗浄して濃縮した。明黄色油をISCOコンパニオンでのシリカゲルカラムクロマトグラフィ(120 gシリカゲルカラム)に付して精製し、EtOAc/ヘキサン勾配(10 - 50%)で溶出した。生成物を含むフラクションを集め、揮発性成分を除去して4 - ベンゾイルオキサン(4.30 g、22.6ミリモル、78%)をほとんど無色の油として得た。LCMS：ウォーターズ・アクイティ・SDS カラム：BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 u (1.6分間の勾配) 2 - 98% B；流速 = 0.8 mL / 分；溶媒A：H₂O - 0.1% TFA；溶媒B：アセトニトリル - 0.1% TFA；RT = 0.78分；(ES)：m/z (M+H)⁺ = 191.1；HPLC：クロモリス・ODS - S5

10

20

30

40

50

4.6 x 50 mm (4分間の勾配) 0 - 100% B ; 流速 = 4 mL / 分 ; インジェクション容量 = 10 μ L ; 波長 = 220 ; オープン温度 = 40 ; 溶媒 A : 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA ; 溶媒 B : 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA ; HPLC : RT = 1.65分

【0332】

工程3 : オキサソ - 4 - イル (フェニル) (²H) メタノール

シンチレーションバイアル中の4 - ベンゾイルオキサソ (300 mg、1.58ミリモル) のメタノール (3 mL) 中溶液を重水素化ホウ素ナトリウム (sodium borodeuteride) 98% D (99.0 mg、2.37ミリモル) でゆっくりと少しずつ処理した。直ちに泡立ちが生じた。添加終了後、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルに抽出した。有機液を水および塩水で洗浄し、濃縮してオキサソ - 4 - イル (フェニル) (²H) メタノール (300 mg、98%) を粘性油として得た。これをさらに精製することなく使用した。HPLC : クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm (4分間の勾配) 0 - 100% B ; 流速 = 4 mL / 分 ; インジェクション容量 = 10 μ L ; 波長 = 220 ; オープン温度 = 40 ; 溶媒 A : 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA ; 溶媒 B : 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA ; HPLC : RT = 1.443分 ; LCMS : ウォーターズ・アクイティ・SDSカラム : BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 μ (1.6分間の勾配) 2 - 98% B ; 流速 = 0.8 mL / 分 ; 溶媒 A : H₂O - 0.1% TFA ; 溶媒 B : アセトニトリル - 0.1% TFA ; LCMS : RT = 0.77分 ; (ES) : m/z (M + H - H₂O) ⁺ = 176.1

【0333】

工程4 : メチル 3 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) (²H) メチル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

メチル 3 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (249 mg、0.776ミリモル)、フェニル (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) (²H) メタノール (300 mg、1.55ミリモル) およびトリフェニルホスフィン (407 mg、1.55ミリモル) のジクロロメタン (5 mL) 中懸濁液をRBフラスコ中で攪拌し、DIAD (0.302 mL、1.55ミリモル) を滴下して処理した。該混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムに直接添加し、ISCOコンパニオンでのシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40 gシリカゲルカラム) を用いて精製し、酢酸エチルで溶出した。生成物を含有するフラクションを集め、揮発性成分を除去し、メチル 3 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) (²H) メチル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (190 mg、0.383ミリモル、49%) を白色固体として得た。LCMS : ウォーターズ・アクイティ・SDSカラム : BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 μ (1.6分間の勾配) 2 - 98% B ; 流速 = 0.8 mL / 分 ; 溶媒 A : H₂O - 0.1% TFA ; 溶媒 B : アセトニトリル - 0.1% TFA ; LCMS : RT = 0.89分 ; (ES) : m/z (M + H) ⁺ = 497.2.

【0334】

工程5 : 2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [オキサソ - 4 - イル (フェニル) (²H) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

RBフラスコ中、メチル 3 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) (²H) メチル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (190 mg、0.383ミリモル) のテトラヒドロフラン (10 mL) 中溶液を窒素下氷浴中にて冷却し、臭化メチルマグネシウム (エーテル中3M、3.06 mL、9.20ミリモル) で処理した。2時間後、反応物を塩化アンモニウム飽和水溶液でクエンチさせ、酢酸エチルに抽出させ

10

20

30

40

50

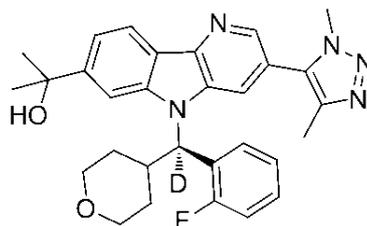
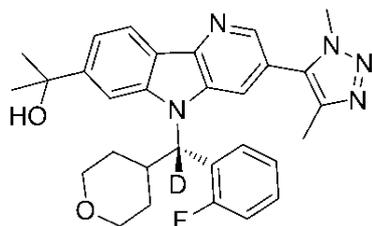
た。有機液を水で洗浄し、揮発性成分を濃縮して120mgの白色固体を得た。該材料をISCOコンパニオンでのシリカゲルカラムクロマトグラフィー(40gシリカゲルカラム)を用いて精製し、(90:9:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH)/CH₂Cl₂の勾配(0-100%)で溶出した。生成物を含有するフラクションを集め、揮発性成分を除去し、150mgのラセミ体を得、それをキラルプレパラティブSFC(カラム:キラル・OD-H 25x3cm、5μm;移動相:70/30 CO₂/MeOH;流速:85mL/分)に付して分割し、2-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(S)-オキサソ-4-イル(フェニル)(²H)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オールのエナンチオマーA(50.0mg、26%)および2-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(R)-オキサソ-4-イル(フェニル)(²H)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オールのエナンチオマーB(50.0mg、26%)を得た。エナンチオマーA:¹H NMR(400MHz、CDCl₃) d 8.42(d, J=1.8Hz, 1H)、8.35(dd, J=8.3、0.5Hz, 1H)、7.97(d, J=0.7Hz, 1H)、7.55(d, J=1.7Hz, 1H)、7.48-7.40(m, 3H)、7.37-7.27(m, 3H)、4.05(dd, J=11.2、3.3Hz, 1H)、3.89-3.81(m, 4H)、3.54(td, J=11.9、2.0Hz, 1H)、3.34(td, J=11.9、2.1Hz, 1H)、3.13-3.03(m, 1H)、2.29(s, 3H)、2.06-1.97(m, 2H)、1.74(s, 6H)、1.69-1.60(m, 1H)、1.48-1.35(m, 1H)、1.11(d, J=12.2Hz, 1H); LCMS: RT=0.76分; (ES): m/z (M+H)⁺ = 497.3 (ウォーターズ・アクイティ・SDS カラム: BEH C18 2.1x50mm 1.7μ (1.6分間の勾配) 2-98%B; 流速=0.8mL/分; 溶媒A: H₂O-0.1% TFA; 溶媒B: アセトニトリル-0.1% TFA); HPLC: RT=8.148分; (カラム: サンファイアC18 3.5μm、3.0x150mm; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水+0.05% TFA; 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水+0.05% TFA; 勾配: 15分間にわたって0-100%Bとする; 流速: 0.5mL/分; 検出: UV(220nm)); キラルSFC RT=1.06分(カラム: キラルセル・OD-H 250x4.6mm、5μm; 移動相: 50/50 CO₂/(1:1 MeOH/CH₃CN); 流速: 2mL/分)。エナンチオマーB: キラルSFC RT=2.83分(カラム: キラルセル・OD-H 250x4.6mm、5μm; 移動相: 50/50 CO₂/MeOH 流速: 2mL/分)

【0335】

実施例92&93

2-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(S)-オキサソ-4-イル(2-フルオロフェニル)(²H)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オール

【化63】



エナンチオマーA、実施例92

エナンチオマーB、実施例93

【0336】

工程1: 4-(2-フルオロベンゾイル)オキサソ

RBフラスコ中、1-ブロモ-2-フルオロベンゼン(10.1g、57.7ミリモル)

のテトラヒドロフラン (50 mL) 中溶液を、ドライアイス/アセトン浴中、-78 に冷却し、シリンジを通して、ヘキサン中 2.5 M n-BuLi (23.1 mL、57.7 ミリモル) でゆっくりと処理し、得られた琥珀色溶液を浴中にて 35 分間攪拌した。混合物をシリンジを通して N-メトキシ-N-メチルオキサソ-4-カルボキシアミド (5.00 g、28.9 ミリモル) のテトラヒドロフラン (10 mL) 中溶液で処理し、ダーク溶液を得た。2 時間後、混合物を飽和水性 NH₄Cl でクエンチさせ、酢酸エチル中に抽出させた。有機液を水および塩水で洗浄し、揮発性成分を濃縮して暗黄色油を得た。材料を ISCO コンパニオンでのシリカゲルカラムクロマトグラフィー (120 g シリカゲルカラム) を用いて精製し、EtOAc/ヘキサンにてヘキサンの勾配 (10-40%) で溶出した。生成物を含有するフラクションを集め、揮発性成分を除去し、4-(2-フル

10
オロベンゾイル) オキサソ (4.50 g、21.6 ミリモル、75%) を明琥珀色油として得た。LCMS: ウォーターズ・アクイティ・SDS カラム: BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 μ (1.6 分間の勾配) 2-98% B; 流速 = 0.8 mL/分; 溶媒 A: H₂O - 0.1% TFA; 溶媒 B: アセトニトリル - 0.1% TFA; LCMS: RT = 0.81 分; (ES): m/z (M+H)⁺ = 209.1; HPLC: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50 mm (4 分間の勾配) 0-100% B; 流速 = 4 mL/分; インジェクション容量 = 10 μL; 波長 = 220; オープン温度 = 40; 溶媒 A: 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA; 溶媒 B: 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA; HPLC: RT = 1.797 分

【0337】

工程 2: 2-フルオロフェニル (オキサソ-4-イル) (2H) メタノール

シンチレーションバイアル中の (2-フルオロフェニル) (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メタノン (300 mg、1.44 ミリモル) のメタノール (3 mL) 中溶液を重水素化ホウ素ナトリウム (90.0 mg、2.16 ミリモル) をゆっくりと少しずつ処理した。直ちに泡立ちが生じた。添加終了後、混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチル中に抽出した。有機液を水および塩水で洗浄し、揮発性成分を濃縮して 2-フルオロフェニル (オキサソ-4-イル) (2H) メタノール (304 mg、100%) を無色油として得た。HPLC: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50 mm (4 分間の勾配) 0-100% B; 流速 = 4 mL/分; インジェクション容量 = 10 μL; 波長 = 220; オープン温度 = 40; 溶媒 A: 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA; 溶媒 B: 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA; HPLC: RT = 1.557 分

20
30

【0338】

工程 3: 2-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(S)-オキサソ-4-イル(2-フルオロフェニル)(2H)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オールおよび 2-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(R)-オキサソ-4-イル(2-フルオロフェニル)(2H)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オール

2-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(S)-オキサソ-4-イル(フェニル)(2H)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オールの合成について記載される操作と同様の操作に従って、メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート (228 mg、0.710 ミリモル) および (2-フルオロフェニル) (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) (2H) メタノール (300 mg、1.42 ミリモル) をラセミ体の 2-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(R)-オキサソ-4-イル(2-フルオロフェニル)(2H)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オール (150 mg) に変換し、それをキラルプレパラティブ SFC (カラム: キラル・OD-H 25 x 3 cm、5 μm; 移動相: 70/30 CO₂/M

40
50

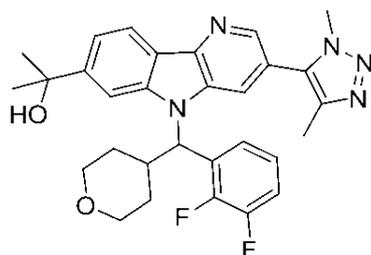
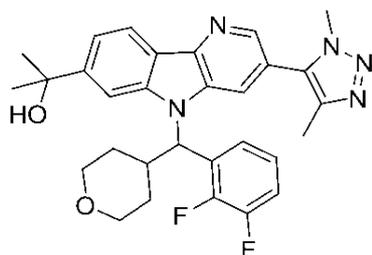
eOH; 流速: 85 mL/分) に付して分割し、2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサ - 4 - イル(2 - フルオロフェニル)(²H)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - イル]プロパン - 2 - オールのエナンチオマーA (70.0 mg、35%) および 2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(R) - オキサ - 4 - イル(2 - フルオロフェニル)(²H)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - イル]プロパン - 2 - オールのエナンチオマーB (50.0 mg、25%) を得た。エナンチオマーA: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.46 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、8.36 - 8.30 (m, 1H)、8.01 (s, 1H)、7.82 - 7.72 (m, 2H)、7.45 (dd, J = 8.3、1.4 Hz, 1H)、7.37 - 7.28 (m, 1H)、7.25 - 7.18 (m, 1H)、7.04 (ddd, J = 10.5、8.2、1.2 Hz, 1H)、4.05 (dd, J = 10.6、3.4 Hz, 1H)、4.00 (s, 3H)、3.87 (dd, J = 11.7、2.4 Hz, 1H)、3.57 - 3.48 (m, 1H)、3.33 (td, J = 11.9、2.0 Hz, 1H)、3.16 (t, J = 11.3 Hz, 1H)、2.37 (s, 3H)、1.95 (s, 1H)、1.88 (d, J = 12.3 Hz, 1H)、1.73 (d, J = 2.9 Hz, 6H)、1.63 (m, 1H)、1.47 - 1.34 (m, 1H)、1.12 (d, J = 12.6 Hz, 1H); LCMS: RT = 0.78 分; (ES): m/z (M+H)⁺ = 515.3 (ウォーターズ・アクイティ・SDS カラム: BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 μ (1.6 分間の勾配) 2 - 98% B; 流速 = 0.8 mL/分; 溶媒A: H₂O - 0.1% TFA; 溶媒B: アセトニトリル - 0.1% TFA); HPLC: RT = 8.133 分 (カラム: サンファイア C18 3.5 μm、3.0 x 150 mm; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水 + 0.05% TFA; 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水 + 0.05% TFA; 勾配: 15 分にわたって 0 - 100% B とする; 流速: 0.5 mL/分; 検出: UV (220 nm)); キラル SFC RT = 4.335 分 (カラム: キラルセル・OD - H 250 x 4.6 mm、5 μm; 移動相: 70/30 CO₂/MeOH; 流速: 2 mL/分); エナンチオマーB: キラル SFC RT = 7.569 分 (カラム: キラルセル・OD - H 250 x 4.6 mm、5 μm; 移動相: 70/30 CO₂/MeOH; 流速: 2 mL/分)

【0339】

実施例 94 & 95

2 - {5 - [(2,3 - ジフルオロフェニル)(オキサ - 4 - イル)メチル] - 3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - イル}プロパン - 2 - オール

【化64】



エナンチオマーA、実施例 94

エナンチオマーB、実施例 95

【0340】

工程 1: 4 - (2,3 - ジフルオロベンゾイル)オキサ

RB フラスコ中の 4 - ブロモ - 1,2 - ジフルオロベンゼン (2.40 g、12.4 ミリモル) のテトラヒドロフラン (20 mL) 中溶液をドライアイスおよびアセトン浴中にて -78 に冷却し、シリンジを通してヘキサン中 2.5 M n - BuLi (4.97 mL、12.4 ミリモル) をゆっくりと滴下して処理し、浴中にて 20 分間攪拌した。次に混合物を N - メトキシ - N - メチルオキサ - 4 - カルボキシアミド (0.718 g、4.15

ミリモル)のテトラヒドロフラン(2 mL)中溶液でシリンジを介して処理し、明褐色溶液を得た。1時間後、該混合物を飽和水性NH₄Clでクエンチさせ、酢酸エチルに抽出させた。有機液を水および塩水で洗浄し、揮発性成分を濃縮して油を得た。LCMSによる分析は2種の異性体生成物の形成を示す。材料をISCOコンパニオンでのシリカゲルカラムクロマトグラフィー(40 gシリカゲルカラム)を用いて精製し、EtOAc/ヘキサンにてヘキサン勾配(0-50%)で溶出した。主要異性体を含むフラクションを集め、揮発性成分を除去し、4-(2,3-ジフルオロベンゾイル)オキサン(350 mg、37%)を無色油として得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃)

7.54 (ddt, J = 7.9、6.1、1.7 Hz, 1H)、7.37 (dtd, J = 9.5、8.0、1.7 Hz, 1H)、7.20 (tdd, J = 8.1、4.6、1.4 Hz, 1H)、4.05 (dt, J = 11.4、3.5 Hz, 2H)、3.55 (td, J = 11.3、2.9 Hz, 2H)、3.42 - 3.30 (m, 1H)、1.93 - 1.74 (m, 4H); 従たる異性体を含むフラクションを集め、揮発物を除去して4-(3,4-ジフルオロベンゾイル)オキサン(130 mg、14%)を無色油として得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 7.83 - 7.70 (m, 2H)、7.33 - 7.22 (m, 1H)、4.11 - 4.01 (m, 2H)、3.56 (td, J = 11.6、2.5 Hz, 2H)、3.43 (tt, J = 11.0、4.0 Hz, 1H)、1.95 - 1.82 (m, 2H)、1.81 - 1.71 (m, 2H)

【0341】

工程2:(2,3-ジフルオロフェニル)(オキサン-4-イル)メタノール

4-(2,3-ジフルオロベンゾイル)オキサン(350 mg、1.55ミリモル)のメタノール(10 mL)中溶液をNaBH₄(88.0 mg、2.32ミリモル)でゆっくりと少しずつ処理した。直ちに泡立ちが起こった。添加終了後、その混合物を室温で攪拌した。揮発性成分を除去し、残渣を飽和水性NH₄Clおよび酢酸エチルの間に分配した。有機液を水で洗浄し、揮発性成分を濃縮して(2,3-ジフルオロフェニル)(オキサン-4-イル)メタノール(350 mg、99%)を無色油として得た。LCMS:ウォータース・アクイティ・SDSカラム:BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 u(1.6分間の勾配)2-98%B;流速=0.8 mL/分;溶媒A:H₂O-0.1%TFA;溶媒B:アセトニトリル-0.1%TFA;LCMS:RT=0.74分;(ES):m/z(M+H-H₂O)⁺=211;¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 7.26 - 7.17 (m, 1H)、7.14 - 7.06 (m, 2H)、4.80 (dd, J = 7.2、4.3 Hz, 1H)、4.03 (dd, J = 11.4、3.8 Hz, 1H)、3.95 (dd, J = 10.9、4.1 Hz, 1H)、3.42 - 3.26 (m, 2H)、2.12 (d, J = 4.4 Hz, 1H)、1.97 - 1.89 (m, 1H)、1.89 - 1.80 (m, 1H)、1.56 - 1.39 (m, 2H)、1.31 - 1.23 (m, 1H)

【0342】

工程3:2-{5-[(2,3-ジフルオロフェニル)(オキサン-4-イル)メチル]-3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル}プロパン-2-オール

2-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)(²H)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オールおよび2-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(R)-オキサン-4-イル(フェニル)(²H)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オールの合成について記載される操作と同様の操作に従って、3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート(150 mg、0.467ミリモル)および(2,3-ジフルオロフェニル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール(213 mg、0.934ミリモル)を140 mgのラセミ体である2-{5-[(2,3-ジフルオロフェニル)(オキサン-4-イル)メチル]-3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-

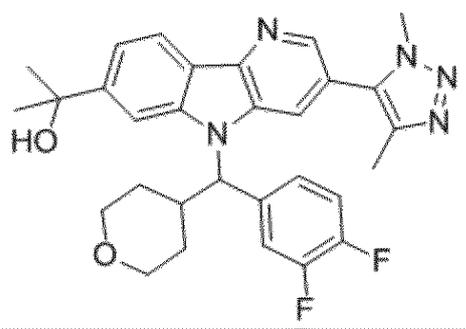
5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル}プロパン-2-オールに白色固体として変換し、それをキラルプレパラティブSFC(カラム:キラル・OD-H 25x3cm、5 μ m;移動相:75/25 CO₂/MeOH;流速:85mL/分)に付して分割し、エナンチオマーA(50mg、23%)およびエナンチオマーB(40mg、22%)を得た。エナンチオマーA:¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 8.49(d, J=1.7Hz, 1H)、8.36(d, J=8.2Hz, 1H)、8.00(s, 1H)、7.80(s, 1H)、7.58-7.51(m, 1H)、7.46(dd, J=8.3、1.3Hz, 1H)、7.23-7.11(m, 2H)、5.77(d, J=11.6Hz, 1H)、4.12-4.05(m, 1H)、4.03(s, 3H)、3.88(dd, J=11.9、2.6Hz, 1H)、3.59-3.47(m, 1H)、3.34(td, J=11.9、2.1Hz, 1H)、3.24-3.11(m, 1H)、2.39(s, 3H)、2.00(s, 1H)、1.88(d, J=12.7Hz, 1H)、1.74(d, J=4.9Hz, 6H)、1.67-1.53(m, 1H)、1.49-1.33(m, 1H)、1.14(d, J=11.7Hz, 1H);LCMS:RT=0.78分;(ES):m/z(M+H)⁺=532.4(カラム:BEH C18 2.1x50mm 1.7 μ (1.6分間の勾配)2-98%B;流速=0.8mL/分;溶媒A:H₂O-0.1%TFA;溶媒B:アセトニトリル-0.1%TFA);HPLC RT=9.133分(カラム:サンファイアC18 3.5 μ m、3.0x150mm;移動相A:5:95 アセトニトリル:水+0.05%TFA;移動相B:95:5 アセトニトリル:水+0.05%TFA;勾配:15分間にわたって0-100%Bとする;流速:0.5mL/分;検出:UV(220nm));キラルSFC RT=6.660分(カラム:キラルセル・OD-H 250x4.6mm、5 μ m;移動相:75/25 CO₂/MeOH;流速:2mL/分);エナンチオマーB:キラルSFC RT=11.635分(カラム:キラルセル・OD-H 250x4.6mm、5 μ m;移動相:75/25 CO₂/MeOH;流速:2mL/分)

【0343】

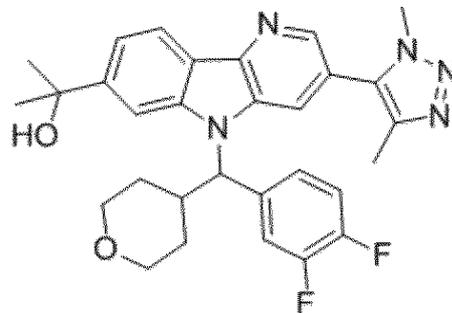
実施例96&97

2-{5-[(3,4-ジフルオロフェニル)(オキサン-4-イル)メチル]-3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)}-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル}プロパン-2-オール

【化65】



エナンチオマーA、実施例96



エナンチオマーB、実施例97

【0344】

工程1:4-(3,4-ジフルオロベンゾイル)オキサン

4-プロモ-1,2-ジフルオロベンゼン(1.18mL、10.4ミリモル)の乾燥THF(50mL)中溶液に、塩化イソプロピルマグネシウム(5.21mL、10.4ミリモル)をシリンジを通して添加し、ついで室温で2時間攪拌した。N-メトキシ-N-メチルオキサン-4-カルボキシアミド(1.64g、9.47ミリモル)のエーテル性溶液を加え、その反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水(20mL)でクエ

10

20

30

40

50

ンチさせ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させて濃縮した。粗残渣をまた精製(24 g コンビフラッシュカラム/化合物をシリカに吸着させ、石油エーテル中10 - 15% EAで溶出する)し、4 - (3,4 - ジフルオロベンゾイル)オキサン(700 mg、32%)を無色油として得た。 ^1H NMR(400 MHz、 CDCl_3) 7.83 - 7.70 (m, 2H)、7.33 - 7.22 (m, 1H)、4.11 - 4.01 (m, 2H)、3.56 (td, $J = 11.6$ 、2.5 Hz, 2H)、3.43 (tt, $J = 11.0$ 、4.0 Hz, 1H)、1.95 - 1.82 (m, 2H)、1.81 - 1.71 (m, 2H)

【0345】

工程2：(3,4 - ジフルオロフェニル)(オキサン - 4 - イル)メタノール

4 - (3,4 - ジフルオロベンゾイル)オキサン(2.80 g、12.4ミリモル)のMeOH(60 mL)中攪拌溶液に、 NaBH_4 (0.937 g、24.8ミリモル)を2分間にわたって少しずつ添加し、ついで室温で2時間攪拌した。メタノールを蒸発させ、残渣を氷水(55 mL)でクエンチさせ、EtOAc(2 x 100 mL)で抽出した。EtOAc抽出液を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して(3,4 - ジフルオロフェニル)(オキサン - 4 - イル)メタノール(2.50 g、11.0ミリモル、88%)を無色液体として得た。 ^1H NMR(400 MHz、 CDCl_3) 7.23 - 7.10 (m, 2H)、7.03 (ddd, $J = 1.8$ 、4.1、8.2 Hz, 1H)、4.38 (dd, $J = 2.8$ 、7.3 Hz, 1H)、4.08 - 3.88 (m, 2H)、3.42 - 3.23 (m, 2H)、1.97 (s, 1H)、1.91 - 1.72 (m, 2H)、1.50 - 1.29 (m, 2H)、1.24 - 1.13 (m, 1H)

【0346】

工程3：2 - {5 - [(3,4 - ジフルオロフェニル)(オキサン - 4 - イル)メチル] - 3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - イル}プロパン - 2 - オール

2 - {5 - [(2,3 - ジフルオロフェニル)(オキサン - 4 - イル)メチル] - 3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - イル}プロパン - 2 - オールの合成について記載される操作と同様の操作に従って、(3,4 - ジフルオロフェニル)(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メタノール(355 mg、1.56ミリモル)を114 mgのラセミ体である2 - {5 - [(3,4 - ジフルオロフェニル)(オキサン - 4 - イル)メチル] - 3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - イル}プロパン - 2 - オールに白色固体として変換し、それをキラルプレパラティブHPLC(カラム：ラックス・セルロース4 25 x 2.1 cm、5 μm ；移動相：70/30 ヘキサン/メタノール中0.2% DEA；流速：18 mL/分)に付して分割し、エナンチオマーA(20.0 mg、8%)およびエナンチオマーB(40 mg、16%)を得た。エナンチオマーA： ^1H NMR(400 MHz、 CD_3OD) 8.47 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、8.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H)、8.08 (s, 1H)、7.63 (ddd, $J = 2.3$ 、7.8、11.5 Hz, 1H)、7.53 - 7.49 (m, 1H)、7.47 - 7.41 (m, 1H)、7.24 (td, $J = 8.5$ 、10.5 Hz, 1H)、5.75 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H)、4.04 (s, 3H)、4.00 (dd, $J = 2.8$ 、11.8 Hz, 1H)、3.82 (dd, $J = 2.8$ 、11.8 Hz, 1H)、3.60 (dt, $J = 2.0$ 、11.8 Hz, 1H)、3.45 - 3.34 (m, 2H)、2.34 (s, 3H)、1.89 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H)、1.68 (d, $J = 4.0$ Hz, 7H)、1.65 - 1.57 (m, 1H)、1.44 - 1.38 (m, 1H)、1.13 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H)；LCMS：RT = 1.852分；MS(ES)： $m/z = 532.5$ [M+H]⁺(ACN/H₂O + HCOONH₄、アセンティス・エクスプレス(Ascentis Express) C18 2.7 μm (50 x 2.1) mm、勾配 = 4分、波長 = 220 nm)；HPLC RT = 13.127分(カラム：サンファイアC18 3.5 μm 、4.6 x 150 mm；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 0.

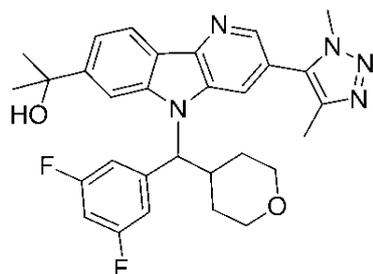
0.5% TFA; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:水+0.05% TFA; 勾配: 30分間にわたって10-100% Bとする; 流速: 1 mL/分; 検出: UV (220 nm); キラルHPLC RT=15.105分 (カラム: ラックス・セルロース4、250×4.6 mm、5 μm; 移動相: 70/30 ヘキサン/メタノール中0.2% DEA; 流速: 1 mL/分); エナンチオマー B: キラルHPLC RT=18.032分 (カラム: ラックス・セルロース4、250×4.6 mm、5 μm; 移動相: 70/30 ヘキサン/メタノール中0.2% DEA; 流速: 1 mL/分)

【0347】

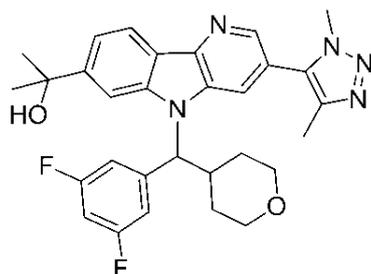
実施例98&99

2 - { 5 - [(3 , 5 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

【化66】



エナンチオマーA、実施例98



エナンチオマーB、実施例99

【0348】

2 - { 5 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールの合成について記載される操作と同様の操作に従って、(3,5-ジフルオロフェニル)(オキサン-4-イル)メチル-3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル}プロパン-2-オールを40 mgのラセミ体である2 - { 5 - [(3 , 5 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールに白色固体として変換し、それをキラルプレパラティブSFC (カラム: ラックス・セルロース4、25×2.1 cm、5 μm; 移動相: 60/40 CO₂/メタノール中0.25% DEA; 流速: 60 mL/分) に付して分割し、エナンチオマーA (14.0 mg、8%) およびエナンチオマーB (14.0 mg、8%) を得た。エナンチオマーA: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.47 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、8.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、8.08 (s, 1H)、7.51 (dd, J = 1.3、8.3 Hz, 1H)、7.36 - 7.23 (m, 2H)、6.93 - 6.84 (m, 1H)、5.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、4.08 - 3.94 (m, 4H)、3.86 - 3.77 (m, 1H)、3.64 - 3.54 (m, 1H)、3.44 - 3.33 (m, 2H)、2.33 (s, 3H)、1.92 - 1.83 (m, 1H)、1.73 - 1.57 (m, 7H)、1.45 - 1.36 (m, 1H)、1.14 (d, J = 13.6 Hz, 1H); LCMS: RT = 2.423分; MS (ES): m/z = 532.2、[M+H]⁺ (ACN/H₂O + HCOONH₄、アセントリス・エクスプレスC18 2.7 μm (50×2.1) mm、勾配 = 4分、波長 = 220 nm); HPLC RT = 8.633分 (カラム: サンファイアC18 3.5 μm、4.6×150 mm; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:水+0.05% TFA; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:水+0.05% TFA; 勾配: 15分間にわたって10-100% Bとする; 流速: 1 mL/分; 検出: UV (220 nm)); キラルSFC RT = 3.58分 (カラム: ラックス・セルロース4、250×4.6 mm、5 μm; 移動相: 60/40 CO₂/(メタノール中0.25% DEA; 流速: 4 mL/分); エナンチオマー B: キラルSFC RT = 4.69分 (カラム: ラッ

10

20

30

40

50

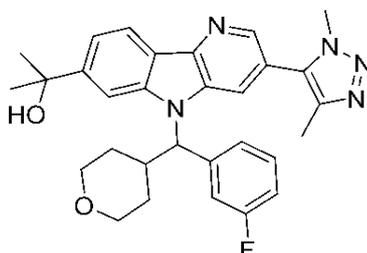
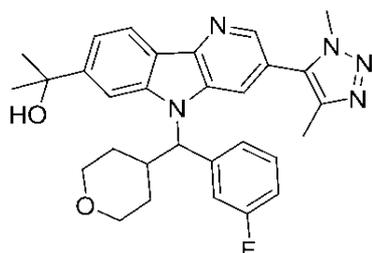
クス・セルロース4、250×4.6mm、5μm；移動相：60/40 CO₂ / (メタノール中0.25%DEA；流速：4mL/分)

【0349】

実施例100&101

2-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(3-フルオロフェニル)(オキサン-4-イル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オール

【化67】



10

エナンチオマーA、実施例100

エナンチオマーB、実施例101

【0350】

2-{5-[(3,5-ジフルオロフェニル)(オキサン-4-イル)メチル]-3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル}プロパン-2-オールの合成について記載される操作と同様の操作に従って、(3-フルオロフェニル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール(355mg、1.56ミリモル)を120mgのラセミ体である2-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(3-フルオロフェニル)(オキサン-4-イル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オールに白色固体として変換し、それをキラルプレパラティブSFC(カラム：キラル・OD-H 25×2.1cm、5μm；移動相：60/40 CO₂ / MeOH中0.25%DEA；流速：70mL/分)に付して分割し、エナンチオマーA(48.0mg、19%)およびエナンチオマーB(47.0mg、18%)を得た。エナンチオマーA：¹H NMR(400MHz、CD₃OD) 8.46(d, J=1.5 Hz, 1H)、8.32-8.27(m, 2H)、8.11(s, 1H)、7.53-7.48(m, 1H)、7.46-7.40(m, 2H)、7.39-7.32(m, 1H)、7.06-6.98(m, 1H)、5.78(d, J=11.5 Hz, 1H)、4.02(s, 3H)、3.98(d, J=3.0 Hz, 1H)、3.82(dd, J=2.5、11.5 Hz, 1H)、3.60(d t, J=2.3、11.9 Hz, 1H)、3.43-3.33(m, 2H)、2.33(s, 3H)、1.92(d, J=13.1 Hz, 1H)、1.71-1.66(m, 7H)、1.48-1.33(m, 1H)、1.13(d, J=12.0 Hz, 1H)；LCMS：RT=1.822分；MS(ES)：m/z=514[M+H]⁺(ACN/H₂O+HCOONH₄、アセンティス・エクスプレスC18 2.7μm(50×2.1)mm、勾配=4分、波長=220nm)；HPLC RT=8.155分(カラム：サンファイアC18 3.5μm、4.6×150mm；移動相A：5：95 アセトニトリル：水+0.05%TFA；移動相B：95：5 アセトニトリル：水+0.05%TFA；勾配：15分間にわたって10-100%Bとする；流速：1mL/分；検出：UV(220nm)；キラルSFC RT=6.16分(カラム：キラルセル・OD-H 250×4.6mm、5μm；移動相：70/30 CO₂ / MeOH中0.25%DEA；流速：3mL/分)；エナンチオマーB：キラルSFC RT=3.81分(カラム：キラルセル・OD-H 250×4.6mm、5μm；移動相：70/30 CO₂ / MeOH中0.25%DEA；流速：3mL/分)

20

30

40

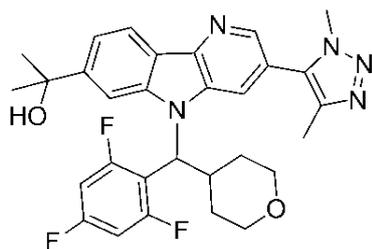
【0351】

実施例102&103

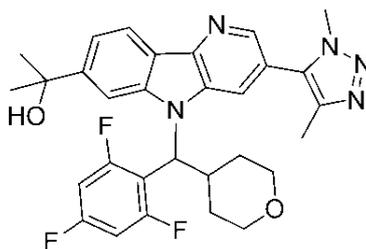
50

2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [オキサン - 4 - イル (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

【化 6 8】



エナンチオマーA、実施例102



エナンチオマーB、実施例103

10

【 0 3 5 2】

2 - { 5 - [(3, 4 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールの合成について記載される操作と同様の操作に従って、(2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノールを 4 0 m g のラセミ体である 2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [オキサン - 4 - イル (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールに白色固体として変換し、それをキラルプレパラティブ S F C (カラム : キラルパック O J - H 2 5 x 2. 1 c m, 5 μ m ; 移動相 : 8 0 / 2 0 C O 2 / M e O H 中 0. 2 5 % D E A ; 流速 : 6 0 m L / 分) に付して分割し、エナンチオマー A (1 2. 0 m g, 6 %) およびエナンチオマー B (1 1. 0 m g, 6 %) を得た。エナンチオマー A : ¹ H N M R (4 0 0 M H z, C D 3 O D) 8. 5 0 (d, J = 2. 0 H z, 1 H), 8. 3 7 (b r s, 1 H), 8. 3 3 - 8. 2 7 (m, 1 H), 8. 1 0 - 8. 0 3 (m, 1 H)、7. 5 2 (d d, J = 1. 5、8. 5 H z, 1 H)、7. 0 2 - 6. 9 2 (m, 2 H)、6. 0 4 (d, J = 1 2. 0 H z, 1 H)、4. 1 5 - 4. 0 7 (m, 3 H)、4. 0 6 - 3. 9 8 (m, 1 H)、3. 8 0 (d, J = 1 1. 5 H z, 1 H)、3. 6 0 - 3. 5 1 (m, 1 H)、3. 4 6 - 3. 3 4 (m, 2 H)、2. 4 2 - 2. 3 7 (m, 3 H)、1. 7 9 (d, J = 1 1. 5 H z, 1 H)、1. 7 1 - 1. 5 5 (m, 7 H)、1. 4 0 (d, J = 8. 0 H z, 1 H)、1. 0 9 (b r s, 1 H); L C M S : R T = 2. 3 9 4 分; M S (E S) : m / z = 5 5 0. 2 [M + H] ⁺ (A C N / H 2 O + H C O O N H 4、アセシティス・エクスプレス C 1 8 2. 7 μ m (5 0 x 2. 1) m m, 勾配 = 4 分、波長 = 2 2 0 n m); H P L C R T = 8. 4 4 5 分 (カラム : サンファイア C 1 8 3. 5 μ m, 4. 6 x 1 5 0 m m ; 移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 + 0. 0 5 % T F A ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 + 0. 0 5 % T F A ; 勾配 : 1 5 分間にわたって 1 0 - 1 0 0 % B とする ; 流速 : 1 m L / 分 ; 検出 : U V (2 2 0 n m)); キラル S F C R T = 2. 9 4 分 (カラム : キラルパック O J - H 2 5 0 x 4. 6 m m, 5 μ m ; 移動相 : 8 0 / 2 0 C O 2 / M e O H 中 0. 2 5 % D E A ; 流速 : 3 m L / 分); エナンチオマー B : キラル S F C R T = 4. 2 9 分 (カラム : キラルパック O J - H 2 5 0 x 4. 6 m m, 5 μ m ; 移動相 : 8 0 / 2 0 C O 2 / M e O H 中 0. 2 5 % D E A ; 流速 : 3 m L / 分)

20

30

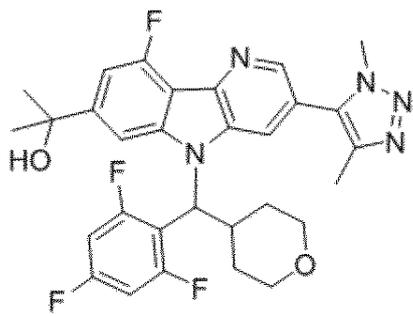
40

【 0 3 5 3】

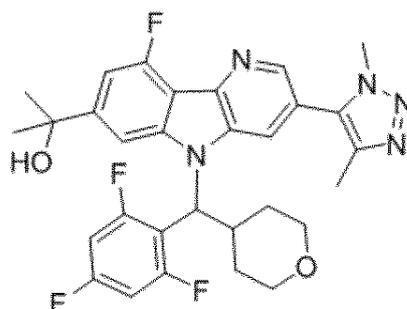
実施例 1 0 4 & 1 0 5

2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - フルオロ - 5 - [オキサン - 4 - イル (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

【化69】



エナンチオマーA、実施例104



エナンチオマーB、実施例105

10

【0354】

2 - { 5 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) (オキサ - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールの合成について記載される操作と同様の操作に従って、(2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) (オキサ - 4 - イル) メタノールおよびメチル 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - フルオロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラートをラセミ体である 2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - フルオロ - 5 - [オキサ - 4 - イル (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールに変換し、それをキラルプレパ

20

ラティブ SFC (カラム : ラックス・セルローズ - 2 、 2.5 x 2.1 cm 、 5 μm ; 移動相 : 60 / 40 CO₂ / MeOH 中 0.25 % DEA ; 流速 : 60 mL / 分) に付して分割し、エナンチオマー A (17.0 mg 、 33 %) およびエナンチオマー B (19.0 mg 、 37 %) を得た。エナンチオマー A : ¹H NMR (400 MHz 、 CD₃OD) 8.53 (d , J = 1.5 Hz , 1 H) 、 8.43 (br s , 1 H) 、 7.85 (s , 1 H) 、 7.27 - 7.21 (m , 1 H) 、 7.04 - 6.95 (m , 2 H) 、 6.07 (d , J = 11.5 Hz , 1 H) 、 4.11 (s , 3 H) 、 4.03 (d , J = 14.6 Hz , 1 H) 、 3.85 - 3.77 (m , 1 H) 、 3.59 - 3.51 (m , 1 H) 、 3.43 - 3.35 (m , 2 H) 、 2.40 (s , 3 H) 、 1.78 (d , J = 11.5 Hz , 1 H) 、 1.69 - 1.61 (m , 7 H) 、 1.42 (m , 1 H) 、 1.07 (d , J = 11.5 Hz , 1 H) ; LCMS : RT = 1.859 分 ; MS (ES) : m/z = 568.2 [M+H]⁺ (ACN / H₂O + HCOONH₄ 、 アセンティス・エクスプレス C18 2.7 μm (50 x 2.1) mm 、 勾配 = 4 分 、 波長 = 220 nm) ; HPLC RT = 9.155 分 (カラム : サンファイア C18 3.5 μm 、 4.6 x 150 mm ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 0.05 % TFA ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 0.05 % TFA ; 勾配 : 15 分間にわたって 10 - 100 % B とする ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出 : UV (220 nm)) ; キラル SFC RT = 8.15 分 (カラム : ラックス・セルローズ - 2 、 2.50 x 4.6 mm 、 5 μm ; 移動相 : 60 / 40 CO₂ / MeOH 中 0.25 % DEA ; 流速 : 3 mL / 分) ; エナンチオマー B : キラル SFC RT = 9.58 分 (カラム : ラックス・セルローズ - 2 、 2.50 x 4.6 mm 、 5 μm ; 移動相 : 60 / 40 CO₂ / MeOH 中 0.25 % DEA ; 流速 : 3 mL / 分)

30

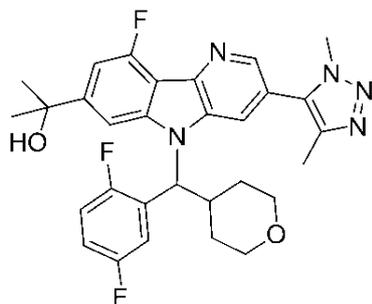
40

【0355】

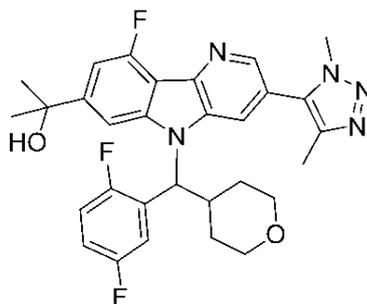
実施例106 & 107

2 - { 5 - [(2 , 5 - ジフルオロフェニル) (オキサ - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - フルオロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

【化70】



エナンチオマーA、実施例106



エナンチオマーB、実施例107

10

【0356】

2 - { 5 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) (オキサ - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールの合成について記載される操作と同様の操作に従って、(2 , 5 - ジフルオロフェニル) (オキサ - 4 - イル) メタノールおよびメチル 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - フルオロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラートをラセミ体である 2 - { 5 - [(2 , 5 - ジフルオロフェニル) (オキサ - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - フルオロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールに変換し、それをキラルプレパラティブ SFC (カラム : キラルセル・OD - H、25 x 2.1 cm、5 μm ; 移動相 : 80 / 20 CO₂ / MeOH 中 0.25 % DEA ; 流速 : 60 mL / 分) に付して分割し、エナンチオマー A (22.0 mg、44 %) およびエナンチオマー B (25.0 mg、48 %) を得た。エナンチオマー A : ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.49 (d、J = 2.0 Hz、1 H)、8.39 (br s、1 H)、7.99 - 7.90 (m、1 H)、7.83 (br s、1 H)、7.21 (d、J = 12.5 Hz、1 H)、7.14 - 7.04 (m、2 H)、5.99 (d、J = 11.5 Hz、1 H)、4.05 (s、3 H)、4.02 - 3.95 (m、1 H)、3.81 (dd、J = 2.8、11.8 Hz、1 H)、3.65 - 3.56 (m、1 H)、3.42 - 3.34 (m、2 H)、2.35 (s、3 H)、1.97 - 1.86 (m、1 H)、1.72 - 1.59 (m、7 H)、1.45 - 1.40 (m、1 H)、0.98 (d、J = 13.1 Hz、1 H) ; LCMS : RT = 1.85 分 ; MS (ES) : m/z = 550.2 ; [M + H]⁺ (ACN / H₂O + HCOONH₄、アセニティス・エクスプレス C18 2.7 μm (50 x 2.1) mm、勾配 = 4 分、波長 = 220 nm) ; HPLC RT = 8.838 分 (カラム : サンファイア C18 3.5 μm、4.6 x 150 mm ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 0.05 % TFA ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 0.05 % TFA ; 勾配 : 15 分間にわたって 0 - 100 % B とする ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出 : UV (220 nm)) ; キラル SFC RT = 8.39 分 (カラム : キラルセル・OD - H、250 x 4.6 mm、5 μm ; 移動相 : 75 / 25 CO₂ / MeOH 中 0.25 % DEA ; 流速 : 3 mL / 分) ; エナンチオマー B : キラル SFC RT = 10.10 分 (カラム : キラルセル・OD - H、250 x 4.6 mm、5 μm ; 移動相 : 75 / 25 CO₂ / MeOH 中 0.25 % DEA ; 流速 : 3 mL / 分)

20

30

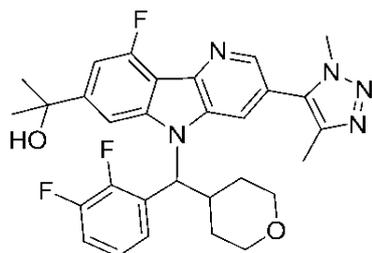
40

【0357】

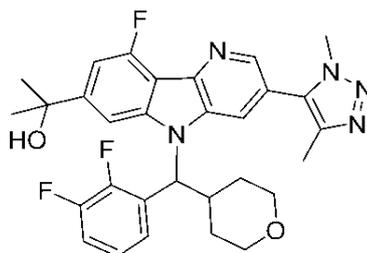
実施例108 & 109

2 - { 5 - [(2 , 3 - ジフルオロフェニル) (オキサ - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - フルオロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

【化71】



エナンチオマーA、実施例108



エナンチオマーB、実施例109

10

【0358】

2 - { 5 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールの合成について記載される操作と同様の操作に従って、(2 , 3 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メタノールおよびメチル 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - フルオロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラートをラセミ体である 2 - { 5 - [(2 , 3 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - フルオロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールに変換し、それをキラルプレパラティブSFC (カラム : キラルセル・OD - H、25 x 2.1 cm、5 μm ; 移動相 : 65 / 35 CO₂ / MeOH中0.25% DEA ; 流速 : 75 mL / 分) に付して分割し、エナンチオマーA (22.0 mg、44%) およびエナンチオマーB (15.0 mg、30%) を得た。エナンチオマーA : ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.52 (d、J = 1.5 Hz、1 H)、8.39 (br s、1 H)、7.97 - 7.82 (m、2 H)、7.39 - 7.19 (m、3 H)、6.07 (d、J = 11.5 Hz、1 H)、4.12 - 3.99 (m、4 H)、3.83 (dd、J = 3.0、11.5 Hz、1 H)、3.67 - 3.56 (m、1 H)、3.46 - 3.37 (m、2 H)、2.37 (s、3 H)、1.93 (d、J = 13.6 Hz、1 H)、1.76 - 1.61 (m、7 H)、1.49 - 1.40 (m、1 H)、0.99 (d、J = 12.5 Hz、1 H) ; LCMS : RT = 1.85 分 ; MS (ES) : m / z = 550.2 [M + H]⁺ (ACN / H₂O + HCOONH₄、アセテニス・エクスプレスC18 2.7 μm (50 x 2.1) mm、勾配 = 4分、波長 = 220 nm) ; HPLC RT = 8.918分 (カラム : サンファイアC18 3.5 μm、4.6 x 150 mm ; 移動相A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 0.05% TFA ; 移動相B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 0.05% TFA ; 勾配 : 15分間にわたって10 - 100% Bとする ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出 : UV (220 nm)) ; キラルSFC RT = 2.609分 (カラム : キラルセル・OD - H、250 x 4.6 mm、5 μm ; 移動相 : 70 / 30 CO₂ / MeOH中0.25% DEA ; 流速 : 3 mL / 分) ; エナンチオマーB : キラルSFC RT 4.36分 (カラム : キラルセル・OD - H、250 x 4.6 mm、5 μm ; 移動相 : 70 / 30 CO₂ / MeOH中0.25% DEA ; 流速 : 3 mL / 分)

20

30

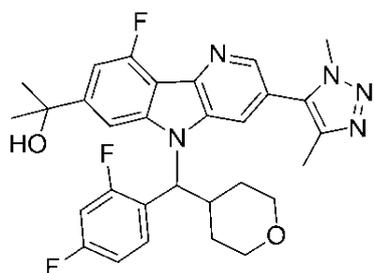
40

【0359】

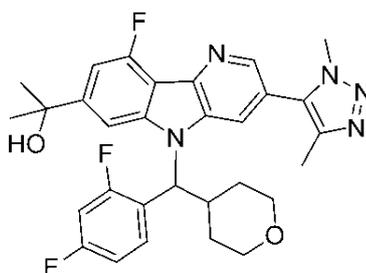
実施例110 & 111

2 - { 5 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - フルオロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

【化72】



エナンチオマーA、実施例110



エナンチオマーB、実施例111

10

【0360】

2 - { 5 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールの合成について記載される操作と同様の操作に従って、(2 , 4 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メタノールおよびメチル 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - フルオロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラートをラセミ体である 2 - { 5 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - フルオロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールに変換し、それをキラルプレパラティブSFC (カラム : キラルパックIC、25 x 2.1 cm、5 μm ; 移動相 : 60 / 40 CO₂ / MeOH中0.25%DEA ; 流速 : 60 mL / 分) に付して分割し、エナンチオマーA (12.0 mg、21%) およびエナンチオマーB (10.0 mg、17%) を得た。エナンチオマーA : ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.50 (d、J = 1.5 Hz、1H)、8.37 (brs、1H)、8.19 - 8.10 (m、1H)、7.80 (brs、1H)、7.24 - 7.07 (m、2H)、6.95 (ddd、J = 2.5、8.7、10.9 Hz、1H)、5.97 (d、J = 11.5 Hz、1H)、4.09 - 3.97 (m、4H)、3.81 (d、J = 9.0 Hz、1H)、3.64 - 3.55 (m、1H)、3.42 - 3.35 (m、2H)、2.36 (s、3H)、1.90 (t、J = 5.8 Hz、2H)、1.70 - 1.60 (m、7H)、1.45 - 1.39 (m、1H)、0.96 (d、J = 14.6 Hz、1H) ; LCMS : RT = 1.86分 ; MS (ES) : m/z = 550.2 [M + H]⁺ (ACN / H₂O + HCOONH₄、アセンティス・エクスプレスC18 2.7 μm (50 x 2.1) mm、勾配 = 4分、波長 = 220 nm) ; HPLC RT = 9.112分 (カラム : サンファイアC18 3.5 μm、4.6 x 150 mm ; 移動相A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 0.05% TFA ; 移動相B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 0.05% TFA ; 勾配 : 15分間にわたって10 - 100% Bとする ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出 : UV (220 nm)) ; キラルSFC RT = 10.61分 (カラム : キラルパックIC、250 x 4.6 mm、5 μm ; 移動相 : 60 / 40 CO₂ / MeOH中0.25%DEA ; 流速 : 4 mL / 分) ; エナンチオマーB : キラルSFC RT = 12.94分 (カラム : キラルパックIC、250 x 4.6 mm、5 μm ; 移動相 : 60 / 40 CO₂ / MeOH中0.25%DEA ; 流速 : 4 mL / 分)

20

30

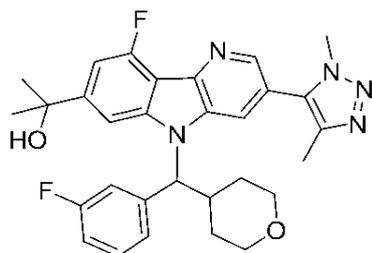
40

【0361】

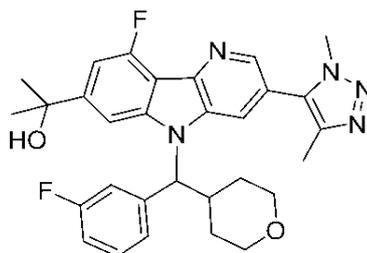
実施例112 & 113

2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - フルオロ - 5 - [(3 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

【化73】



エナンチオマーA、実施例112



エナンチオマーB、実施例113

10

【0362】

2 - { 5 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールの合成について記載される操作と同様の操作に従って、(3 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メタノールおよびメチル

3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - フルオロ - 5 H -

ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラートをラセミ体である 2 - [3 - (

ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - フルオロ - 5 - [(3 - フ

ルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インド

ール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールに変換し、それをキラルプレパラティブ SFC (

カラム : キラルセル・OD - H、25 x 2.1 cm、5 μm ; 移動相 : 60 / 40 CO₂ / MeOH 中 0.25% DEA ; 流速 : 75 mL / 分) に付して分割し、エナンチオマ

ー A (5.00 mg、9%) およびエナンチオマー B (15.0 mg、29%) を得た。エ

ナンチオマー A : ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.40 (d、J =

2.0 Hz、1H)、8.2 (br s、1H)、7.81 (s、1H)、7.34 - 7.26

(m、3H)、7.18 (m、1H)、6.91 (m、1H)、5.70 (d、J = 11.5

Hz、1H)、3.92 (s、3H)、3.90 (d、J = 3.0 Hz、1H)、3.72 (

d、J = 3.0 Hz、1H)、3.51 (m、1H)、3.40 - 3.37 (m、2H)、2.

23 (s、3H)、1.93 (d、J = 13.6 Hz、1H)、1.76 - 1.61 (m、

7H)、1.49 - 1.40 (m、1H)、0.99 (d、J = 12.5 Hz、1H) ; LC

MS : RT = 1.85 分 ; MS (ES) : m / z = 532.2 [M + H]⁺ (ACN / H₂O + HCOONH₄、アセ

ンテイス・エクスプレス C18 2.7 μm (50 x 2.1) mm、勾配 = 4 分、波長 = 220 nm) ; HPLC

RT = 8.907 分 (カラム : サンファイア C18 3.5 μm、4.6 x 150 mm ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル :

水 + 0.05% TFA ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 0.05% TFA ; 勾

配 : 15 分間にわたって 10 - 100% B とする ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出 : UV (220

nm)) ; キラル SFC RT = 2.09 分 (カラム : キラルセル・OD - H、250

x 4.6 mm、5 μm ; 移動相 : 60 / 40 CO₂ / MeOH 中 0.25% DEA ; 流速

: 4 mL / 分) ; エナンチオマー B : キラル SFC RT 3.00 分 (カラム : キラルセル

・OD - H、250 x 4.6 mm、5 μm ; 移動相 : 60 / 40 CO₂ / MeOH 中

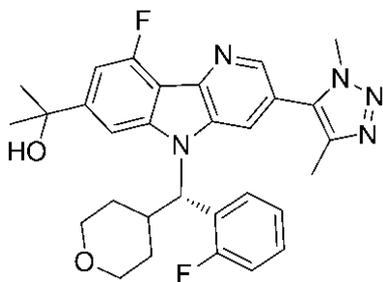
0.25% DEA ; 流速 : 4 mL / 分)

20

30

40

【化74】



【0364】

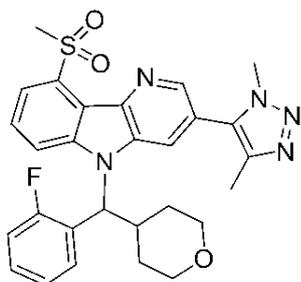
2 - { 5 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールの合成について記載される操作と同様の操作に従って、(R) - (2 - フルオロフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メタノールおよびメチル 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - フルオロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラートを 2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - フルオロ - 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールに変換した。LCMS : RT = 1.617分 ; (ES) : m / z (M + H) ⁺ = 532.2 (カラム : ウォーターズ・アクイティ・UP LC・BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 温度 : 50 ; 勾配 : 3 分間にわたって 0 - 100 % B とし、次に 100 % B で 0.75 分間保持する ; 流速 : 1.11 mL / 分) ; ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.57 (brs , 1H)、8.23 (brs , 1H)、7.96 (s , 1H)、7.46 - 7.26 (m , 3H)、7.22 (d , J = 11.4 Hz , 1H)、7.18 - 7.05 (m , 1H)、6.05 (d , J = 11.4 Hz , 1H)、4.01 (brs , 3H)、3.94 - 3.86 (m , 1H)、3.73 (d , J = 9.4 Hz , 1H)、3.49 (brs , 1H)、3.22 (t , J = 11.4 Hz , 1H)、2.30 (brs , 3H)、1.75 (d , J = 11.1 Hz , 1H)、1.69 - 1.60 (m , 2H)、1.55 (brs , 6H)、1.36 (d , J = 9.1 Hz , 1H)

【0365】

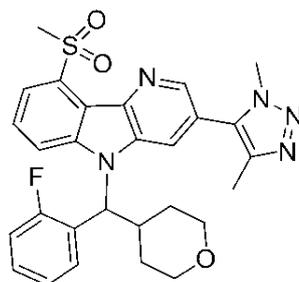
実施例 115 & 116

5 - { 5 - [(2 - フルオロフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 9 - メタンホルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

【化75】



エナンチオマーA、実施例 115



エナンチオマーB、実施例 116

【0366】

2 - { 5 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールの合成について記載される操作と同様の操

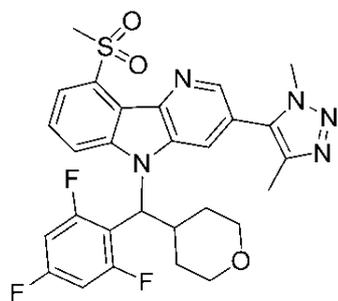
作に従って、(2-フルオロフェニル)(オキサン-4-イル)メタノールおよびメチル
 3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-9-メタンスルホニル
 -5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラートをラセミ体の5-{5-
 -[(2-フルオロフェニル)(オキサン-4-イル)メチル]-9-メタンスルホニル
 -5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル}-1,4-ジメチル-1H-1,2,
 3-トリアゾールに変換し、それをキラルプレパラティブSFC(カラム:キラルセル・
 OD-H、25×2.1cm、5μm;移動相:60/40 CO₂/MeOH中0.25
 %DEA;流速:75mL/分)に付して分割し、エナンチオマーA(14.0mg、9
 %)およびエナンチオマーB(15.0mg、9%)を得た。エナンチオマーA:¹H
 NMR(400MHz、CD₃OD) 8.71(d, J=2.0Hz, 1H)、8.42
 (brs, 2H)、8.21-8.14(m, 1H)、8.08(d, J=7.5Hz, 1H)、
 7.84(brs, 1H)、7.43-7.33(m, 2H)、7.12-7.03
 (m, 1H)、6.16(d, J=11.5Hz, 1H)、4.10-3.98(m, 4H)
 、3.85-3.77(m, 4H)、3.63(dd, J=10.0、11.5Hz, 1H)
 、3.49-3.36(m, 2H)、2.37(s, 3H)、2.03-1.94(m, 1H)
)、1.76-1.62(m, 1H)、1.45(dt, J=7.8、12.4Hz, 1H)
 、0.92(d, J=14.1Hz, 1H);LCMS:RT=1.863分;MS(ES)
):m/z=534.2 [M+H]⁺(ACN/H₂O+HCOONH₄、アセチン
 ス・エクスプレスC18 2.7μm(50×2.1)mm、勾配=4分、波長=220nm)
 ;HPLC RT=9.004分(カラム:サンファイアC18 3.5μm、4.6
 ×150mm;移動相A:5:95 アセトニトリル:水+0.05%TFA;移動相B
 :95:5 アセトニトリル:水+0.05%TFA;勾配:15分間にわたって10-
 100%Bとする;流速:1mL/分;検出:UV(220nm));キラルSFC RT
 =3.58分(カラム:キラルセル・OD-H、250×4.6mm、5μm;移動相:
 60/40 CO₂/MeOH中0.25%DEA;流速:4mL/分);エナンチオマ
 ーB:キラルSFC RT:6.18分(カラム:キラルセル・OD-H、250×4.6
 mm、5μm;移動相:60/40 CO₂/MeOH中0.25%DEA;流速:4m
 L/分)

【0367】

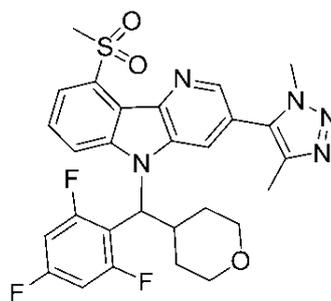
実施例117&118

5-{9-メタンスルホニル-5-[オキサン-4-イル(2,4,6-トリフルオロフェ
 ニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル}-1,4-ジメチル
 -1H-1,2,3-トリアゾール

【化76】



エナンチオマーA、実施例117



エナンチオマーB、実施例118

【0368】

2-{5-[(3,4-ジフルオロフェニル)(オキサン-4-イル)メチル]-3-
 (ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5H-ピリド[3,2-b]
 インドール-7-イル}プロパン-2-オール
 の合成について記載される操作と同様の操
 作に従って、(2,4,6-トリフルオロフェニル)(オキサン-4-イル)メタノールお
 よびメチル 3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-9-メタン

10

20

30

40

50

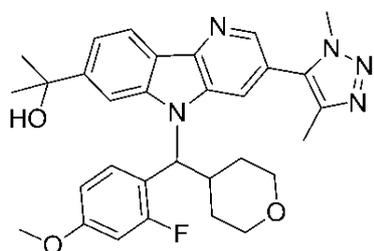
スルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラートをラセミ体である 5 - { 9 - メタンスルホニル - 5 - [オキサソ - 4 - イル (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールに変換し、それをキラルプレパラティブ SFC (カラム : キラルセル・OD - H、25 × 2.1 cm、5 μm ; 移動相 : 60 / 40 CO₂ / MeOH 中 0.25 % DEA ; 流速 : 75 mL / 分) に付して分割し、エナンチオマー A (13.0 mg、8 %) およびエナンチオマー B (13.0 mg、8 %) を得た。エナンチオマー A : ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.76 (d、J = 1.5 Hz、1 H)、8.47 (br s、1 H)、8.34 (br s、1 H)、8.11 (d、J = 7.0 Hz、1 H)、7.93 - 7.82 (m、1 H)、7.02 (t、J = 9.0 Hz、2 H)、6.22 (d、J = 11.5 Hz、1 H)、4.14 (s、3 H)、4.05 (d、J = 11.5 Hz、1 H)、3.86 - 3.76 (m、4 H)、3.61 - 3.52 (m、1 H)、3.46 - 3.36 (m、2 H)、2.42 (s、3 H)、1.83 (d、J = 12.0 Hz、1 H)、1.77 - 1.63 (m、1 H)、1.50 - 1.39 (m、1 H)、1.01 (d、J = 12.5 Hz、1 H) ; LCMS : RT = 1.898 分 ; MS (ES) : m/z = 570.2 [M + H]⁺ (ACN / H₂O + HCOONH₄、アセテニス・エクスプレス C18 2.7 μm (50 × 2.1) mm、勾配 = 4 分、波長 = 220 nm) ; HPLC RT = 9.683 分 (カラム : サンファイア C18 3.5 μm、4.6 × 150 mm ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 0.05 % TFA ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 0.05 % TFA ; 勾配 : 15 分間にわたって 10 - 100 % B とする ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出 : UV (220 nm)) ; キラル SFC RT = 3.18 分 (カラム : キラルセル・OD - H、250 × 4.6 mm、5 μm ; 移動相 : 60 / 40 CO₂ / MeOH 中 0.25 % DEA ; 流速 : 4 mL / 分) . エナンチオマー B : キラル SFC RT 4.78 分 (カラム : キラルセル・OD - H、250 × 4.6 mm、5 μm ; 移動相 : 60 / 40 CO₂ / MeOH 中 0.25 % DEA ; 流速 : 4 mL / 分)

【 0369 】

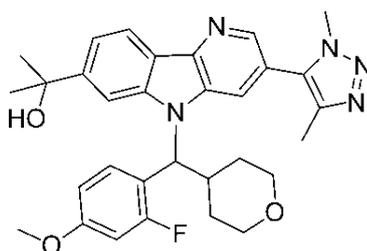
実施例 119 & 120

2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

【 化 77 】



エナンチオマー A、実施例 119



エナンチオマー B、実施例 120

【 0370 】

2 - { 5 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールの合成について記載される操作と同様の操作に従って、(2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノールをラセミ体である 2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールに変換し、それをキラルプレパラティブ SFC (カラム : キラル・OD - H 25 × 2.1 cm、5 μm ; 移動相 : 60 / 40 CO₂ / MeOH 中 0.25 % DEA ; 流速 :

10

20

30

40

50

70 mL / 分) を用いて分割し、2つのエナンチオマーを得た。エナンチオマーA: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.47 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H)、8.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H)、8.06 (s, 1H)、7.98 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H)、7.53 - 7.47 (m, 1H)、6.89 (dd, $J = 2.0$ 、8.5 Hz, 1H)、6.68 (dd, $J = 2.5$ 、12.5 Hz, 1H)、5.92 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H)、4.10 - 3.97 (m, 4H)、3.86 - 3.75 (m, 4H)、3.66 - 3.57 (m, 1H)、3.43 - 3.36 (m, 2H)、2.42 - 2.34 (m, 3H)、1.95 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)、1.72 - 1.60 (m, 7H)、1.43 (dq, $J = 4.5$ 、12.4 Hz, 1H)、0.98 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H); LCMS: RT = 1.831分; MS (ES): $m/z = 544.4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (ACN/ $\text{H}_2\text{O} + \text{HCOONH}_4$ 、アセンティス・エクスプレスC18 2.7 μm (50 \times 2.1) mm、勾配 = 4分、波長 = 220 nm); HPLC RT = 8.114分 (カラム: サンファイアC18 3.5 μm 、4.6 \times 150 mm; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水 + 0.05% TFA; 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水 + 0.05% TFA; 勾配: 15分間にわたって10 - 100% Bとする; 流速: 1 mL / 分; 検出: UV (220 nm)); キラルSFC RT = 2.20分 (カラム: キラルセル・OD - H 250 \times 4.6 mm、5 μm ; 移動相: 60 / 40 CO_2 / MeOH中0.25% DEA; 流速: 4 mL / 分); エナンチオマーB: キラルSFC RT = 3.40分 (カラム: キラルセル・OD - H 250 \times 4.6 mm、5 μm ; 移動相: 60 / 40 CO_2 / MeOH中0.25% DEA; 流速: 4 mL / 分)

10

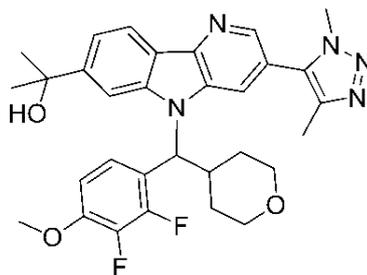
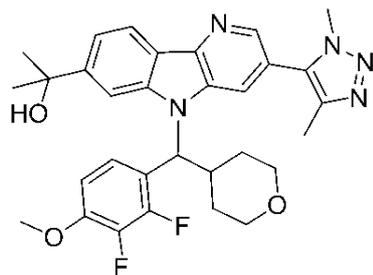
20

【0371】

実施例121 & 122

2 - { 5 - [(2,3 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) (オキサ - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

【化78】



30

エナンチオマーA、実施例121

エナンチオマーB、実施例122

【0372】

2 - { 5 - [(3,4 - ジフルオロフェニル) (オキサ - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールの合成について記載される操作と同様の操作に従って、(2,3 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メタノールをラセミ体である 2 - { 5 - [(2,3 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) (オキサ - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールに変換し、それをキラルプレパラティブSFC (カラム: キラル・OD - H 25 \times 2.1 cm、5 μm ; 移動相: 60 / 40 CO_2 / MeOH中0.25% DEA; 流速: 70 mL / 分) を用いて分割し、2つのエナンチオマーを得た。エナンチオマーA: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm 8.46 (d, $J = 1.51$ Hz, 1H)、8.29 (d, $J = 8.53$ Hz, 2H)、8.02 (s, 1H)、7.78 (t, $J = 7.28$ Hz, 1H)、7.48 (d, $J = 8.03$ Hz, 1H)、7.03 (t, $J = 7.28$ Hz, 1H)、5.92 (d, $J = 11.04$ Hz, 1H)、4.0

40

50

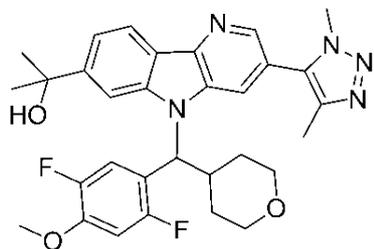
5 (s, 3H)、3.99 (d, J = 9.04 Hz, 1H)、3.88 (s, 3H)、3.79 (d, J = 10.04 Hz, 1H)、3.58 (t, J = 11.04 Hz, 1H)、3.34 - 3.40 (m, 2H)、2.35 (s, 3H)、1.91 (d, J = 11.55 Hz, 1H)、1.57 - 1.70 (m, 7H)、1.37 - 1.46 (m, 1H)、0.95 (d, J = 14.06 Hz, 1H); LCMS: RT = 2.38分; MS (ES): m/z = 560 [M-H] - (ACN/H₂O + HCOONH₄、アセテイス・エクスプレス C18 2.7 μm (50 × 2.1) mm、勾配 = 4分、波長 = 220 nm); HPLC RT = 7.953分 (カラム: サンファイア C18 3.5 μm、4.6 × 150 mm; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:水 + 0.05% TFA; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:水 + 0.05% TFA; 勾配: 15分間にわたって10 - 100% Bとする; 流速: 1 mL/分; 検出: UV (220 nm)); キラルSFC RT = 2.19分 (カラム: キラルセル・OD-H 250 × 4.6 mm、5 μm; 移動相: 60/40 CO₂/MeOH中0.25% DEA; 流速: 4 mL/分); エナンチオマー B: キラルSFC RT = 3.27分 (カラム: キラルセル・OD-H 250 × 4.6 mm、5 μm; 移動相: 60/40 CO₂/MeOH中0.25% DEA; 流速: 4 mL/分)

【0373】

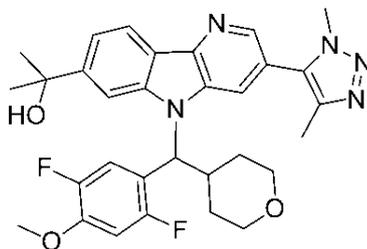
実施例 123 & 124

2 - {5 - [(2,5 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オール

【化79】



エナンチオマー A、実施例 123



エナンチオマー B、実施例 124

【0374】

2 - {5 - [(3,4 - ジフルオロフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オールの合成について記載される操作と同様の操作に従って、(2,5 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メタノールをラセミ体である 2 - {5 - [(2,5 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オールに変換し、それをキラルプレパラティブSFC (カラム: ラックス・セルロース 4、25 × 2.1 cm、5 μm; 移動相: 60/40 CO₂ / (メタノール中0.25% DEA); 流速: 75 mL/分) を用いて精製し、2つのエナンチオマーを得た。エナンチオマー A: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 8.46 (d, J = 1.51 Hz, 1H)、8.34 (brs, 1H)、8.28 (d, J = 8.03 Hz, 1H)、8.03 (s, 1H)、7.89 (dd, J = 12.05, 7.03 Hz, 1H)、7.49 (dd, J = 8.28, 1.25 Hz, 1H)、6.89 (dd, J = 11.55, 7.03 Hz, 1H)、5.91 (d, J = 11.55 Hz, 1H)、4.06 (s, 3H)、4.00 (d, J = 7.03 Hz, 1H)、3.76 - 3.84 (m, 4H)、3.60 (t, J = 10.79 Hz, 1H)、3.35 - 3.41 (m, 2H)、2.36 (s, 3H)、1.83 - 1.93 (m, 1H)、1.58 - 1.69 (m, 7H)、1.43 (brs, 1H)、0.99 (d, J = 13.05 Hz, 1H); LCMS: RT = 1.83分; MS (ES): m/z = 562 [M+H]⁺ (ACN/H₂O + HCOONH₄、

10

20

30

40

50

アセチス・エクスプレスC18 2.7 μ m (50 x 2.1) mm、勾配 = 4分、波長 = 220 nm) ; HPLC RT = 7.953分 (カラム: サンファイアC18 3.5 μ m、4.6 x 150 mm ; 移動相A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 0.05% TFA ; 移動相B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 0.05% TFA ; 勾配 : 15分間にわたって10 - 100% Bとする ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出 : UV (220 nm)) ; キラルSFC RT = 6.70分 (カラム : ラックス・セルロース4、250 x 21 mm、5 μ m ; 移動相 : 60 / 40 CO₂ / (メタノール中0.25% DEA) ; 流速 : 4 mL / 分) ; エナンチオマーB : キラルSFC RT = 12.06分 (カラム : ラックス・セルロース4、250 x 21 mm、5 μ m ; 移動相 : 60 / 40 CO₂ / (メタノール中0.25% DEA) ; 流速 : 4 mL / 分)

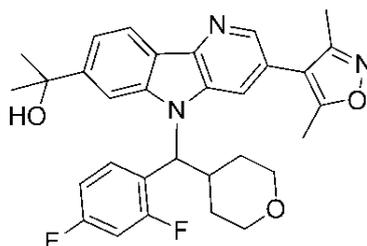
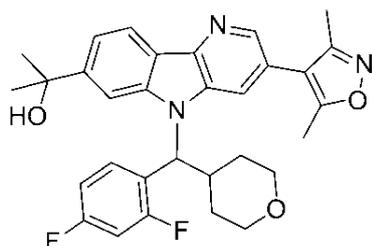
10

【0375】

実施例125 & 126

2 - { 5 - [(2, 4 - ジフルオロフェニル) (オキサ - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

【化80】



20

エナンチオマーA、実施例125

エナンチオマーB、実施例126

【0376】

2 - { 5 - [(3, 4 - ジフルオロフェニル) (オキサ - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールの合成について記載される操作と同様の操作に従って、3 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシレートおよび (2, 4 - ジフルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノールをラセミ体である 2 - { 5 - [(2, 4 - ジフルオロフェニル) (オキサ - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールに変換し、それをキラルプレパラティブSFC (カラム : キラル・OD - H 250 x 2.1 cm、5 μ m ; 移動相 : 75 / 25 CO₂ / MeOH中0.25% DEA ; 流速 : 70 mL / 分) を用いて分割し、2つのエナンチオマーを得た。エナンチオマーA : ¹H NMR (400 MHz、d₄-MeOH) 8.39 (m, 1H)、8.28 - 8.12 (m, 3H)、8.02 (m, 1H)、7.47 (d, J = 9.6 Hz, 1H)、7.12 (m, 1H)、6.96 (m, 1H)、5.95 (d, J = 11.2 Hz, 1H)、4.03 (m, 1H)、3.81 (m, 1H)、3.61 (m, 1H)、3.33 (m, 3H)、2.51 (s, 3H)、2.35 (s, 3H)、1.91 (m, 1H)、1.68 (s, 6H)、1.64 (m, 1H)、1.43 (m, 1H)、0.99 (m, 1H) ; LCM S : RT = 2.00分 ; MS (ES) : m/z = 532.5 [M+H]⁺ (ACN/H₂O + HCOONH₄、アセチス・エクスプレスC18 2.7 μ m (50 x 2.1) mm、勾配 = 4分、波長 = 220 nm) ; HPLC RT = 8.530分 (カラム : サンファイアC18 3.5 μ m、4.6 x 150 mm ; 移動相A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 0.05% TFA ; 移動相B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 0.05% TFA ; 勾配 : 15分間にわたって10 - 100% Bとする ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出 : UV (220 nm)) ; キラルSFC RT = 4.06分 (カラム : キラルセル・OD - H 250 x 4.6 mm、5 μ m ; 移動相 : 75 / 25 CO₂ / MeOH中0.25% DEA ; 流速 :

30

40

50

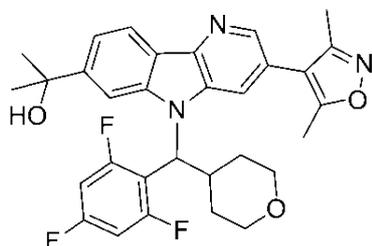
3 mL / 分) ; エナンチオマー B : キラル SFC RT = 4.87 分 (カラム : キラルセル・OD-H 250 x 4.6 mm、5 μm ; 移動相 : 75 / 25 CO₂ / MeOH 中 0.25% DEA ; 流速 : 3 mL / 分)

【0377】

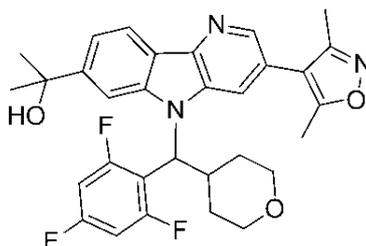
実施例 127 & 128

2 - [3 - (ジメチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [オキサン - 4 - イル (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) メチル] - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

【化 8 1】



エナンチオマー A、実施例 127



エナンチオマー B、実施例 128

【0378】

2 - { 5 - [(3, 4 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールの合成について記載される操作と同様の操作に従って、メチル 3 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシレートおよび (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メタノールをラセミ体である 2 - [3 - (ジメチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [オキサン - 4 - イル (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) メチル] - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールに変換し、それをキラルプレパラティブ SFC (カラム : ラックス・セルローズ - 2、25 x 2.1 cm、5 μm ; 移動相 : 75 / 25 CO₂ / (メタノール中 0.25% DEA) ; 流速 : 60 mL / 分) を用いて分割し、2つのエナンチオマーを得た。エナンチオマー A : ¹H NMR (400 MHz、d₄-MeOH)

8.42 (m, 1H)、8.28 (m, 2H)、8.06 (m, 1H)、7.52 (m, 1H)、6.99 (t, J = 8.0 Hz, 2H)、6.05 (d, J = 11.6 Hz, 1H)、4.04 (m, 1H)、3.83 (m, 1H)、3.66 (m, 1H)、3.57 (m, 1H)、2.54 (s, 3H)、2.39 (s, 3H)、1.81 (m, 1H)、1.67 (m, 8H)、1.41 (m, 1H)、1.16 (m, 1H) ; LCMS : RT = 2.01 分 ; MS (ES) : m/z = 550.5 [M+H]⁺ (ACN/H₂O + HCOONH₄、アセトニトリル・エクスプレス C18 2.7 μm (50 x 2.1) mm、勾配 = 4 分、波長 = 220 nm) ; HPLC RT = 8.529 分 (カラム : サンファイア C18 3.5 μm、4.6 x 150 mm ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 0.05% TFA ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 0.05% TFA ; 勾配 : 15 分間にわたって 10 - 100% B とする ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出 : UV (220 nm)) ; キラル SFC RT = 7.40 分 (カラム : ラックス・セルローズ - 2、250 x 4.6 mm、5 μm ; 移動相 : 70 / 30 CO₂ / メタノール中 0.25% DEA ; 流速 : 3 mL / 分) ; エナンチオマー B : キラル SFC RT = 8.59 分 (カラム : ラックス・セルローズ - 2、250 x 4.6 mm、5 μm ; 移動相 : 70 / 30 CO₂ / MeOH 中 0.25% DEA ; 流速 : 3 mL / 分)

【0379】

実施例 129 & 130

2 - { 5 - [(3, 5 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール -

10

20

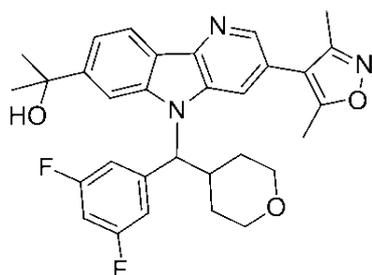
30

40

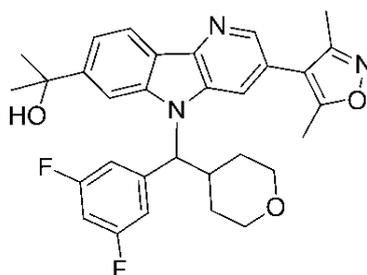
50

7 - イル } プロパン - 2 - オール

【化 8 2】



エナンチオマーA、実施例 1 2 9



エナンチオマーB、実施例 1 3 0

10

【 0 3 8 0】

2 - { 5 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) (オキサ - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールの合成について記載される操作と同様の操作に従って、メチル 3 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラートおよび (3 , 5 - ジフルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノールをラセミ体である 2 - { 5 - [(3 , 5 - ジフルオロフェニル) (オキサ - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールに変換し、それをキラルプレパラティブ SFC (カラム : ラックス・セルロース - 2、25 x 2.1 cm、5 μm ; 移動相 : 65 / 35 CO₂ / メタノール中 0.25% DEA ; 流速 : 60 mL / 分) を用いて分割し、2つのエナンチオマーを得た。エナンチオマー A : ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.43 - 8.38 (m , 1 H)、8.30 (d , J = 8.5 Hz , 1 H)、8.19 (s , 1 H)、8.09 (s , 1 H)、7.54 - 7.48 (m , 1 H)、7.30 (d , J = 6.5 Hz , 2 H)、6.96 - 6.87 (m , 1 H)、5.77 (d , J = 11.0 Hz , 1 H)、4.02 (d , J = 12.0 Hz , 1 H)、3.84 (d , J = 11.5 Hz , 1 H)、3.69 - 3.58 (m , 1 H)、3.48 - 3.36 (m , 2 H)、2.49 (s , 3 H)、2.33 (s , 3 H)、1.92 (d , J = 12.5 Hz , 1 H)、1.70 (d , J = 4.0 Hz , 6 H)、1.67 (m , 1 H)、1.43 (m , 1 H)、1.16 (d , J = 12.5 Hz , 1 H) ; LCMS : RT = 2.26 分 ; MS (ES) : m / z = 532.2 [M + H]⁺ (ACN / H₂O + HCOONH₄、アセンティス・エクスプレス C18 2.7 μm (50 x 2.1) mm、勾配 = 4 分、波長 = 220 nm) ; HPLC RT = 8.948 分 (カラム : サンファイア C18 3.5 μm、4.6 x 150 mm ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 0.05% TFA ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 0.05% TFA ; 勾配 : 15 分間にわたって 10 - 100% B とする ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出 : UV (220 nm)) ; キラル SFC RT = 3.79 分 (カラム : ラックス・セルロース - 2、250 x 4.6 mm、5 μm ; 移動相 : 70 / 30 CO₂ / メタノール中 0.25% DEA ; 流速 : 3 mL / 分) ; エナンチオマー B : キラル SFC RT = 4.67 分 (カラム : ラックス・セルロース - 2、250 x 4.6 mm、5 μm ; 移動相 : 70 / 30 CO₂ / MeOH 中 0.25% DEA ; 流速 : 3 mL / 分)

20

30

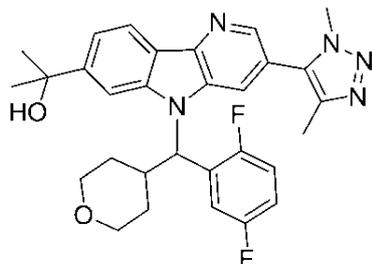
40

【 0 3 8 1】

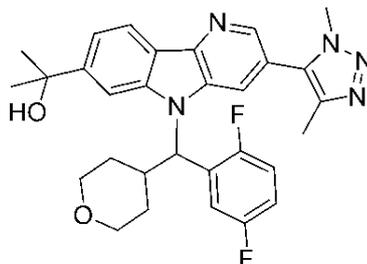
実施例 1 3 1 & 1 3 2

2 - { 5 - [(2 , 5 - ジフルオロフェニル) (オキサ - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

【化83】



エナンチオマーA、実施例131



エナンチオマーB、実施例132

10

【0382】

工程1：メチル 3 - ブロモ - 5 - ((2 , 5 - ジフルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

メチル 3 - ブロモ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (300 mg、0.983ミリモル) および (2 , 5 - ジフルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノール (449 mg、1.97ミリモル) の D C M (18 mL) 中混合物に、トリフェニルホスフィン (516 mg、1.97ミリモル) および D I A D (0.382 mL、1.97ミリモル) を2分間にわたって25 で滴下して加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を I S C O コンパニオンでのシリカゲルカラムクロマトグラフィー (24 g シリカゲルフラッシュカラム) を用い、30分間にわたって0 ~ 1 % の勾配での M e O H / C H C l ₃ を用いて精製した。生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮して、得られた固体をジエチルエーテル (10 mL) でトリチュレートし、メチル 3 - ブロモ - 5 - ((2 , 5 - ジフルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (200 mg、37 %) を白色固体として得た。L C M S : H P L C : R T = 1.21分 ; M S (E S) : m / z = 515、517 [M + H] ⁺ ; (A C N / H ₂ O + N H ₄ O A c、アクイティ・B E H C 18 1.7 μ m (50 x 2.1) m m、勾配 = 3分、波長 = 220 nm)

20

【0383】

工程2：メチル 5 - ((2 , 5 - ジフルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 3 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

メチル 3 - ブロモ - 5 - ((2 , 5 - ジフルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (0.400 g、0.287ミリモル) および 1 , 4 - ジメチル - 5 - (トリブチルスタンニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (0.122 g、0.316ミリモル) の D M F (1.5 mL) 中攪拌溶液を窒素流下で数分間パージした。該混合物に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.022 g、0.0190ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (8.20 mg、0.0430ミリモル) および E t ₃ N (0.0800 mL、0.574ミリモル) を加え、その混合物を95 で2時間マイクロ波で加熱した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、E t O A c (30 mL x 2) で抽出し、抽出液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (I S C O、シリカ吸着性、12 g フラッシュカラム、30分間にわたって0 ~ 1.5 % M e O H / C H C l ₃) を用いて精製した。生成物を含有するフラクションを濃縮してメチル 5 - ((2 , 5 - ジフルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 3 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (0.100 g、0.188ミリモル、66 %) を白色固体として得た。L C M S : H P L C : R T = 1.04分 ; M S (E S) : m / z = 532 [M + H] ⁺ ; (A C N / H ₂ O + N H ₄ O A c、アクイティ・B E H C 18 1.7 μ m (50 x 2.1) m m、勾配 = 3分、波長 = 220 nm)

30

40

50

1) mm、勾配 = 3分、波長 = 220 nm)

【0384】

工程3: 2 - { 5 - [(2, 5 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) (²H) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールの合成について工程2に記載される操作と同様の操作に従って、メチル 5 - ((2, 5 - ジフルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラートをラセミ体である2 - { 5 - [(2, 5 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールに白色固体として変換し、それをキラルプレパラティブSFC (カラム: キラル・OD - H 25 x 2.1 cm、5 μm; 移動相: 80 / 20 CO₂ / MeOH中0.25% DEA; 流速: 70 mL / 分) に付して分割してエナンチオマーA (20.0 mg、20%) およびエナンチオマーB (16.0 mg、16%) を得た。エナンチオマーA: ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD)

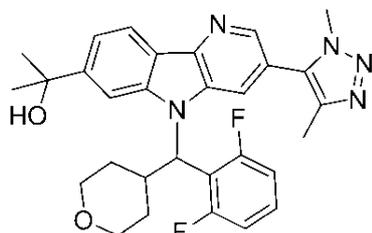
8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.37 (brs, 1H)、8.30 (s, 1H)、8.04 (s, 1H)、7.98 - 7.88 (m, 1H)、7.54 - 7.46 (m, 1H)、7.14 - 7.05 (m, 2H)、5.98 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、4.06 (s, 3H)、4.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、3.81 (brs, 1H)、3.66 - 3.57 (m, 1H)、3.43 - 3.34 (m, 2H)、2.36 (s, 3H)、1.90 (d, J = 13.1 Hz, 1H)、1.70 - 1.61 (m, 7H)、1.43 (dt, J = 7.8、12.4 Hz, 1H)、1.00 (d, J = 13.6 Hz, 1H); LCMS: RT = 1.822分; MS (ES): m/z = 532.5 [M+H]⁺ (ACN/H₂O + HCOONH₄、アセントリス・エクスプレスC18 2.7 μm (50 x 2.1) mm、勾配 = 4分、波長 = 220 nm); HPLC RT = 8.178分 (カラム: サンファイアC18 3.5 μm、4.6 x 150 mm; 移動相A: 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 0.05% TFA; 移動相B: 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 0.05% TFA; 勾配: 15分間にわたって10 - 100% Bとする; 流速: 1 mL / 分; 検出: UV (220 nm)); キラルSFC RT = 8.76分 (カラム: キラルセル・OD - H 250 x 4.6 mm、5 μm; 移動相: 80 / 20 CO₂ / MeOH中0.25% DEA; 流速: 3 mL / 分); エナンチオマーB: キラルSFC RT = 8.17分 (カラム: キラルセル・OD - H 250 x 4.6 mm、5 μm; 移動相: 80 / 20 CO₂ / MeOH中0.25% DEA; 流速: 3 mL / 分)

【0385】

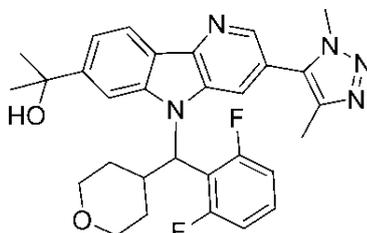
実施例133 & 134

2 - { 5 - [(2, 6 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

【化84】



エナンチオマーA、実施例133



エナンチオマーB、実施例134

10

20

30

40

50

【0386】

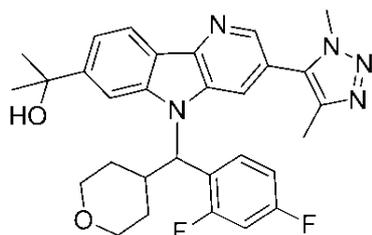
2 - { 5 - [(2 , 5 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールの合成について記載される操作と同様の操作に従って、(2 , 6 - ジフルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノールをラセミ体である 2 - { 5 - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールに変換し、それをキラルプレパラティブ SFC (カラム : キラル・OD - H 2.5 x 2.1 cm、5 μm ; 移動相 : 70 / 30 CO₂ / MeOH 中 0.25% DEA ; 流速 : 60 mL / 分) に付して分割し、エナンチオマー A (30.0 mg、22%) およびエナンチオマー B (30.0 mg、22%) を得た。エナンチオマー A : ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : 8.50 - 8.51 (m , 1 H)、8.41 (s , 1 H)、8.32 (d , J = 8.00 Hz , 1 H)、7.54 - 7.56 (m , 1 H)、7.40 - 7.44 (m , 1 H)、7.39 - 7.43 (m , 1 H)、7.05 - 7.09 (m , 2 H)、6.09 - 6.12 (m , 1 H)、4.12 (s , 3 H)、4.03 - 4.06 (m , 1 H)、3.81 - 3.84 (m , 1 H)、3.54 - 3.62 (m , 1 H)、3.45 - 3.51 (m , 1 H)、2.41 (s , 3 H)、1.82 - 1.85 (m , 1 H)、1.70 (s , 6 H)、1.31 - 1.46 (m , 2 H)、1.23 - 1.31 (m , 1 H)、1.08 - 1.12 (m , 1 H) ; LCMS : RT = 2.43 分 ; MS (ES) : m / z = 532.2 [M + H]⁺ (ACN / H₂O + HCOONH₄、アセントリス・エクスプレス C18 2.7 μm (50 x 2.1) mm、勾配 = 4 分、波長 = 220 nm) ; HPLC RT = 8.053 分 (カラム : サンファイア C18 3.5 μm、4.6 x 150 mm ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 0.05% TFA ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 0.05% TFA ; 勾配 : 15 分間にわたって 10 - 100% B とする ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出 : UV (220 nm)) ; キラル SFC RT = 7.83 分 (カラム : ラックス・セルローズ - 2、250 x 4.6 mm、5 μm ; 移動相 : 60 / 40 CO₂ / MeOH 中 0.25% DEA ; 流速 : 4 mL / 分) ; エナンチオマー B : キラル SFC RT = 9.03 分 (カラム : ラックス・セルローズ - 2、250 x 4.6 mm、5 μm ; 移動相 : 60 / 40 CO₂ / MeOH 中 0.25% DEA ; 流速 : 4 mL / 分)

【0387】

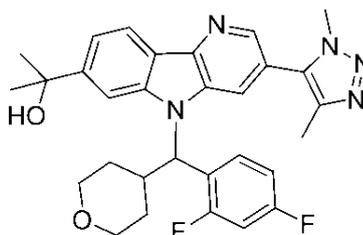
実施例 135 & 136

2 - { 5 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

【化 85】



エナンチオマー A、実施例 135



エナンチオマー B、実施例 136

【0388】

2 - { 5 - [(2 , 5 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールの合成について記載される操作と同様の操作に従って、(2 , 4 - ジフルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノールをラセミ体である 2 - { 5 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) (オキサン

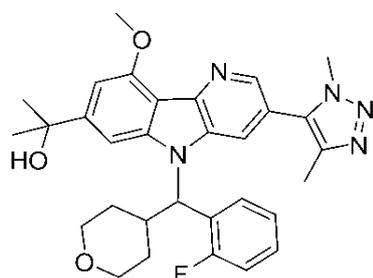
- 4 - イル)メチル] - 3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - イル}プロパン - 2 - オールに変換し、それをキラルプレパラティブSFC (カラム: ラックス・セルロース4、250 x 21.5 mm、5 μm; 移動相: 65 / 35 CO₂ / MeOH中0.25% DEA; 流速: 70 mL / 分) に付して分割し、エナンチオマーA (26.0 mg、8%) およびエナンチオマーB (20.0 mg、6%) を得た。エナンチオマーA: ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD): 8.46 (m, 1H)、8.32 - 8.27 (m, 2H)、8.14 (m, 1H)、8.01 (m, 1H)、7.48 (dd, J = 8.0、0.8 Hz, 1H)、7.10 (m, 1H)、6.93 (m, 1H)、5.95 (d, J = 11.2 Hz, 1H)、4.05 (s, 3H)、3.99 (m, 1H)、3.79 (m, 1H)、3.58 (m, 1H)、3.36 (m, 2H)、2.35 (s, 3H)、1.89 (m, 1H)、1.66 (s, 3H)、1.64 (s, 3H)、1.61 (m, 1H)、1.41 (m, 1H)、0.95 (m, 1H); LCMS: RT = 1.84分; MS (ES): m/z = 532.2 [M + H]⁺ (ACN / H₂O + HCOONH₄、アセテニス・エクスプレスC18 2.7 μm (50 x 2.1) mm、勾配 = 4分、波長 = 220 nm); HPLC RT = 8.301分 (カラム: サンファイアC18 3.5 μm、4.6 x 150 mm; 移動相A: 5 : 95 アセトニトリル: 水 + 0.05% TFA; 移動相B: 95 : 5 アセトニトリル: 水 + 0.05% TFA; 勾配: 15分間にわたって10 - 100% Bとする; 流速: 1 mL / 分; 検出: UV (220 nm)); キラルSFC RT = 4.32分 (カラム: ラックス・セルロース4、250 x 4.6 mm、5 μm; 移動相: 65 / 35 CO₂ / MeOH中0.25% DEA; 流速: 4 mL / 分); エナンチオマーB: キラルSFC RT = 9.15分 (カラム: ラックス・セルロース4、250 x 4.6 mm、5 μm; 移動相: 65 / 35 CO₂ / MeOH中0.25% DEA; 流速: 4 mL / 分)

【0389】

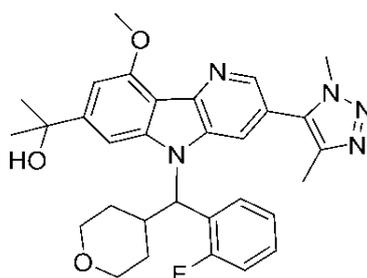
実施例137 & 138

2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(2 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル)メチル] - 9 - メトキシ - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - イル}プロパン - 2 - オール

【化86】



エナンチオマーA、実施例137



エナンチオマーB、実施例138

【0390】

2 - {5 - [(2,5 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル)メチル] - 3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - イル}プロパン - 2 - オールの合成について記載される操作と同様の操作に従って、(2 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル)メタノールおよびメチル 3 - プロモ - 9 - メトキシ - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - カルボキシラートをラセミ体である2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(2 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル)メチル] - 9 - メトキシ - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - イル}プロパン - 2 - オールに変換し、それをキラルプレパラティブSFC (カラム: キラル・OD - H 25 x 2.1 cm、5 μm; 移動相: 60 / 40 CO₂ / MeOH中0.25% DEA; 流速: 60 mL / 分) に付して分割し、エナンチオマーA (30.0 mg、22%) およびエナンチオマー

B (30.0 mg、22%)を得た。エナンチオマーA：¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.4 (s, 1H)、8.3 (brs, 1H)、8.1 (td, J = 7.5、2.0 Hz, 1H)、7.6 (s, 1H)、7.3 - 7.4 (m, 2H)、7.0 - 7.1 (m, 2H)、6.0 (d, J = 11.5 Hz, 1H)、4.1 (s, 3H)、4.0 - 4.1 (m, 4H)、3.8 (dd, J = 11.5、3.0 Hz, 1H)、3.6 - 3.7 (m, 1H)、3.4 (d, J = 12.0 Hz, 2H)、2.4 (s, 3H)、1.9 (d, J = 13.1 Hz, 1H)、1.6 - 1.7 (m, 7H)、1.4 (qd, J = 12.3、4.3 Hz, 1H)、1.0 (d, J = 13.1 Hz, 1H); LCMS: RT = 1.76分; MS (ES): m/z = 544.4 [M+H]⁺ (ACN/H₂O + HCOONH₄、アセンテイス・エクスプレスC18 2.7 μm (50 × 2.1) mm、勾配 = 4分、波長 = 220 nm); HPLC RT = 7.960分 (カラム: サンファイアC18 3.5 μm、4.6 × 150 mm; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水 + 0.05% TFA; 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水 + 0.05% TFA; 勾配: 15分間にわたって10 - 100% Bとする; 流速: 1 mL/分; 検出: UV (220 nm)); キラルSFC RT = 1.90分 (カラム: キラル・OD-H 250 × 4.6 mm、5 μm; 移動相: 60/40 CO₂/MeOH中0.25% DEA; 流速: 4 mL/分); エナンチオマーB: キラルSFC RT = 2.90分 (カラム: キラル・OD-H 250 × 4.6 mm、5 μm; 移動相: 60/40 CO₂/MeOH中0.25% DEA; 流速: 4 mL/分)

10

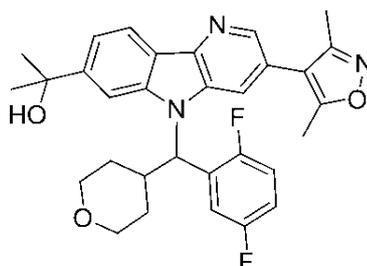
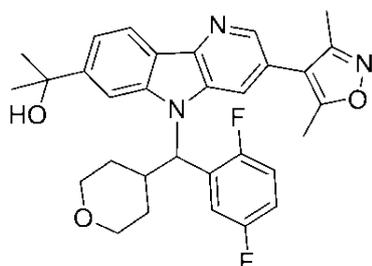
【0391】

20

実施例139 & 140

2 - {5 - [(2,5 - ジフルオロフェニル) (オキサソール - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オール

【化87】



30

エナンチオマーA、実施例139

エナンチオマーB、実施例140

【0392】

工程1: メチル 3 - プロモ - 5 - ((2,5 - ジフルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

メチル 3 - プロモ - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (300 mg、0.983ミリモル) および (2,5 - ジフルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノール (449 mg、1.97ミリモル) のDCM (18 mL) 中混合物に、トリフェニルホスフィン (516 mg、1.97ミリモル) およびDIAD (0.382 mL、1.97ミリモル) を25 で2分間にわたって滴下して加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。その混合物をISCOコンパニオンでのシリカゲルカラムクロマトグラフィー (24 gシリカゲルフラッシュカラム、30分間にわたって0 ~ 1% MeOH/CHCl₃) を用いて精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、得られた固体をジエチルエーテル (10 mL) でトリチュレートし、メチル 3 - プロモ - 5 - ((2,5 - ジフルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (250 mg、49%) を白色固体として得た。LCMS: HPLC: RT =

40

50

1.19分、MS(ES): $m/z = 515, 517 [M+H]^+$; (ACN/H₂O + NH₄OAc、アクイティ・BEH C18 1.7 μ m (50 x 2.1) mm、勾配 = 3分、波長 = 220 nm)

【0393】

工程2: メチル 5 - ((2,5 - ジフルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 3 - (3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

バイアル中のメチル 3 - プロモ - 5 - ((2,5 - ジフルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (200 mg、0.388 ミリモル)、3,5 - ジメチル - 4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イソキサゾール (130 mg、0.582 ミリモル)、K₂CO₃ (161 mg、1.16 ミリモル)、PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ アダクツ (31.7 mg、0.0390 ミリモル)、1,4 - ジオキサン (6.5 mL) および水 (1.3 mL) の混合物を、アルゴン流で5分間バージした。該バイアルをセプタムで栓をしてその中の気体を抜き、アルゴンを満たし、次に100 で1時間加熱した。該混合物を30 mLの水で希釈し、EtOAc (45 mL x 2) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗生成物をISCOを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g フラッシュカラム、30分間にわたって0 ~ 2% MeOH / CHCl₃) を使用して精製し、メチル 5 - ((2,5 - ジフルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 3 - (3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (200 mg、0.376 ミリモル、97%) を黄色液体として得た。LCMS: RT = 0.96分; MS(ES): $m/z = 532 [M+1]^+$ (ACN/H₂O + NH₄OAc、アクイティ・BEH C18 1.7 μ m (50 x 2.1) mm、勾配 = 3分、波長 = 220 nm)

【0394】

工程3: 2 - {5 - [(2,5 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オール

メチル 5 - ((2,5 - ジフルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 3 - (3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (150 mg、0.282 ミリモル) のテトラヒドロフラン (1 mL) 中攪拌溶液を -20 に冷却し、シリンジを通して臭化メチルマグネシウム (THF中3M、0.470 mL、1.41 ミリモル) で処理し、添加終了後に、その反応混合物を5時間にわたって室温にまでゆっくりと加温した。混合物を氷浴中で冷却し、飽和水性NH₄Cl (20 mL) でクエンチし、水層をEtOAc (30 mL x 2) で抽出した。抽出液をNa₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣をプレパラティブHPLC (カラム: サンファイア - C18 (250 X 30 * 7 μ) 移動相A: 水中10 mM NH₄OAc、移動相B: ACN溶解性: MeOH + THF、流速: 30 mL / 分) に付して精製し、ラセミ体の2 - {5 - ((2,5 - ジフルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル] - 3 - (3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オール (100 mg、0.184 ミリモル、65%) を白色固体として得、それをキラルプレパラティブSFC (カラム: キラル・OD - H 25 x 2.1 cm、5 μ m; 移動相: 85 / 15 CO₂ / MeOH中0.25% DEA; 流速: 60 mL / 分) に付して分割し、エナンチオマーA (40 mg、26%) およびエナンチオマーB (40 mg、26%) を得た。エナンチオマーA: ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、8.20 (br s, 1H)、8.02 (s, 1H)、7.93 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、7.47 (dd, J = 1.3、8.3 Hz, 1H)、7.13 - 7.05 (m, 2H)、5.95 (d

, J = 11.5 Hz, 1 H)、4.00 (dd, J = 2.8、11.5 Hz, 1 H)、3.80 (dd, J = 3.0、11.8 Hz, 1 H)、3.67 - 3.56 (m, 1 H)、3.43 - 3.34 (m, 2 H)、2.49 (s, 3 H)、2.33 (s, 3 H)、1.92 (d, J = 13.3 Hz, 1 H)、1.66 (d, J = 3.8 Hz, 7 H)、1.42 (dd, J = 4.3、12.5 Hz, 1 H)、0.98 (d, J = 13.3 Hz, 1 H); LCMS: RT = 1.99分; MS (ES): m/z = 532.4 [M+H]⁺ (ACN/H₂O + HCOONH₄、アセティス・エクスプレス C18 2.7 μm (50 × 2.1) mm、勾配 = 4分、波長 = 220 nm); HPLC RT = 8.487分 (カラム: サンファイア - C18 3.5 μm、4.6 × 150 mm; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:水 + 0.05% TFA; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:水 + 0.05% TFA; 勾配: 15分間にわたって 10 - 100% Bとする; 流速: 1 mL/分; 検出: UV (220 nm)); キラル SFC RT = 3.67分 (カラム: キラルセル・OD - H 250 × 4.6 mm、5 μm; 移動相: 70/30 CO₂/MeOH中0.25% DEA; 流速: 3 mL/分); エナンチオマー B: キラル SFC RT = 4.38分 (カラム: キラルセル・OD - H 250 × 4.6 mm、5 μm; 移動相: 70/30 CO₂/MeOH中0.25% DEA; 流速: 3 mL/分)

10

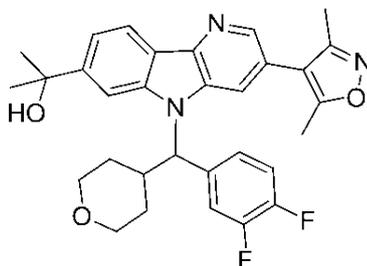
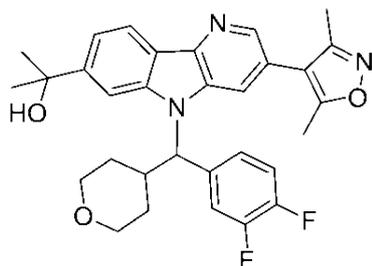
【0395】

実施例 141 & 142

2 - {5 - [(3,4 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オール

20

【化88】



エナンチオマー A、実施例 141

エナンチオマー B、実施例 142

30

【0396】

2 - {5 - [(2,5 - ジフルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル] - 3 - (3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オールの合成について記載される操作と同様の操作に従って、(3,4 - ジフルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メタノールをラセミ体である 2 - {5 - [(3,4 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オール (90.0 mg、49%) に変換し、それをキラルプレパラティブ SFC (カラム: ラックス・セルロース 4、25 × 2.1 cm、5 μm; 移動相: 65/35 CO₂/MeOH中0.25% DEA; 流速: 60 mL/分) に付して分割し、エナンチオマー A (25.0 mg、14%) およびエナンチオマー B (23.0 mg、13%) を得た。エナンチオマー A: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.37 (d, J = 2.0 Hz, 1 H)、8.27 (d, J = 8.5 Hz, 1 H)、8.15 (s, 1 H)、8.05 (s, 1 H)、7.68 - 7.57 (m, 1 H)、7.52 - 7.39 (m, 2 H)、7.24 (td, J = 8.5、10.5 Hz, 1 H)、5.75 (s, 1 H)、4.06 - 3.95 (m, 1 H)、3.89 - 3.78 (m, 1 H)、3.66 - 3.55 (m, 1 H)、3.40 (m, 2 H)、2.49 (s, 3 H)、2.33 (s, 3 H)、1.92 (d, J = 13.3 Hz, 1 H)、1.68 (d, J = 3.5 Hz, 6 H)、1.65 - 1.58 (m, 1 H)、1.45 - 1.34

40

50

(m, 1H)、1.16 - 1.07 (d, J = 13.3 Hz, 1H); LCMS: RT = 2.05分; MS (ES): m/z = 532.4 [M+H]⁺ (ACN/H₂O + HCOONH₄、アセテイス・エクスプレスC18 2.7 μm (50 × 2.1) mm、勾配 = 4分、波長 = 220 nm); HPLC RT = 8.911分 (カラム: サンファイアC18 3.5 μm、4.6 × 150 mm; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水 + 0.05% TFA; 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水 + 0.05% TFA; 勾配: 15分間にわたって10 - 100% Bとする; 流速: 1 mL/分; 検出: UV (220 nm)); キラルSFC RT = 3.36分 (カラム: ラックス・セルロース4、250 × 4.6 mm、5 μm; 移動相: 55/45 CO₂/MeOH中0.25% DEA; 流速: 3 mL/分); エナンチオマーB: キラルSFC RT = 3.89分 (カラム: ラックス・セルロース4、250 × 4.6 mm、5 μm; 移動相: 55/45 CO₂/MeOH中0.25% DEA; 流速: 3 mL/分)

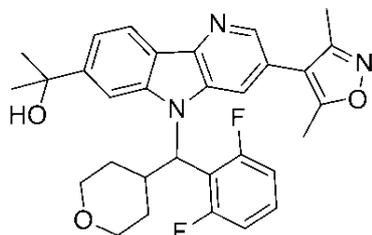
10

【0397】

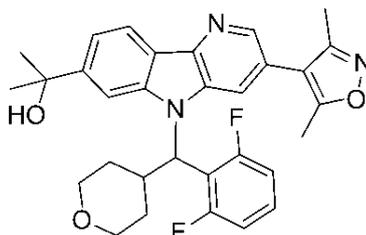
実施例143 & 144

2 - {5 - [(2,6 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オール

【化89】



エナンチオマーA、実施例143



エナンチオマーB、実施例144

20

【0398】

2 - {5 - [(2,5 - ジフルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル] - 3 - (3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オールの合成について記載される操作と同様の操作に従って、(2,6 - ジフルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メタノールをラセミ体である2 - {5 - [(2,6 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オールに変換し、それをキラルプレパラティブSFC (カラム: キラルセル・OD - H、25 × 2.1 cm、5 μm; 移動相: 60/40 CO₂/MeOH中0.25% DEA; 流速: 70 mL/分) に付して分割し、エナンチオマーA (7.00 mg、9%) およびエナンチオマーB (6.00 mg、7%) を得た。エナンチオマーA: ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、8.29 - 8.20 (m, 2H)、8.08 (s, 1H)、7.55 - 7.50 (m, 1H)、7.45 - 7.35 (m, 1H)、7.09 - 7.02 (m, 2H)、6.07 (d, J = 11.5 Hz, 1H)、4.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、3.81 (d, J = 11.5 Hz, 1H)、3.61 - 3.50 (m, 1H)、3.45 - 3.35 (m, 2H)、2.53 (s, 3H)、2.37 (s, 3H)、1.83 (d, J = 14.1 Hz, 1H)、1.66 (s, 6H)、1.72 - 1.62 (m, 1H)、1.42 (m, 1H)、1.06 (d, J = 13.1 Hz, 1H); LCMS: RT = 1.85分; MS (ES): m/z = 532.4 [M+H]⁺ (ACN/H₂O + HCOONH₄、アセテイス・エクスプレスC18 2.7 μm (50 × 2.1) mm、勾配 = 4分、波長 = 220 nm); HPLC RT = 8.403分 (カラム: サンファイアC18 3.5 μm、4.6 × 150 mm; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水 + 0.05% TFA; 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水 + 0.05% TFA;

30

40

50

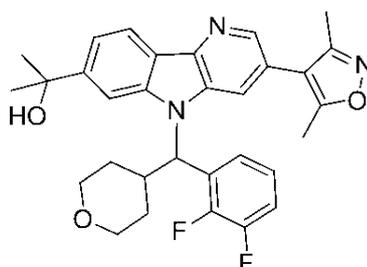
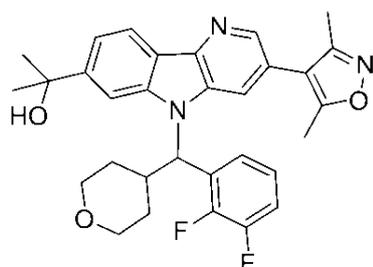
勾配：15分間にわたって10 - 100% Bとする；流速：1 mL / 分；検出：UV (220 nm)；キラルSFC RT = 2.62分 (カラム：キラルセル・OD - H、250 x 4.6 mm、5 μm；移動相：55 / 45 CO₂ / MeOH中0.25% DEA；流速：3 mL / 分)；エナンチオマーB：キラルSFC RT = 3.66分 (カラム：キラルセル・OD - H、250 x 4.6 mm、5 μm；移動相：55 / 45 CO₂ / MeOH中0.25% DEA；流速：3 mL / 分)

【0399】

実施例145 & 146

2 - {5 - [(2,3 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オール

【化90】



エナンチオマーA、実施例145

エナンチオマーB、実施例146

【0400】

2 - {5 - [(2,5 - ジフルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル] - 3 - (3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オールの合成について記載される操作と同様の操作に従って、(2,3 - ジフルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メタノールをラセミ体である2 - {5 - [(2,3 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オールに変換し、それをキラルプレパラティブSFC (カラム：キラルセル・OD - H、25 x 2.1 cm、5 μm；移動相：60 / 40 CO₂ / MeOH中0.25% DEA；流速：70 mL / 分) に付して分割し、エナンチオマーA (52.0 mg、30%) およびエナンチオマーB (54.0 mg、31%) を得た。エナンチオマーA：¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.38 (d, J = 1.60 Hz, 1H)、8.26 (d, J = 8.40 Hz, 1H)、8.20 (s, 1H)、8.02 (s, 1H)、7.89 (t, J = 7.60 Hz, 1H)、7.47 (d, J = 8.00 Hz, 1H)、7.20 - 7.32 (m, 2H)、6.00 (d, J = 12.00 Hz, 1H)、3.99 (dd, J = 3.20、11.00 Hz, 1H)、3.80 (dd, J = 2.80、11.40 Hz, 1H)、3.60 (dt, J = 11.60、Hz, 1H)、3.33 - 3.40 (m, 2H)、2.48 (s, 3H)、2.32 (s, 3H)、1.89 - 2.04 (m, 1H)、1.60 - 1.70 (m, 7H)、1.37 - 1.47 (m, 1H)、0.97 (d, J = 12.80 Hz, 1H)；LCMS：RT = 2.013分；MS (ES)：m/z = 532.5 [M + H]⁺ (ACN / H₂O + HCOONH₄、アセシティス・エクスプレスC18 2.7 μm (50 x 2.1) mm、勾配 = 4分、波長 = 220 nm)；HPLC RT = 8.534分 (カラム：サンファイアC18 3.5 μm、4.6 x 150 mm；移動相A：5 : 95 アセトニトリル：水 + 0.05% TFA；移動相B：95 : 5 アセトニトリル：水 + 0.05% TFA；勾配：15分間にわたって10 - 100% Bとする；流速：1 mL / 分；検出：UV (220 nm)；キラルSFC RT = 2.38分 (カラム：キラルセル・OD - H、250 x 4.6 mm、5 μm；移動相：55 / 45 CO₂ / MeOH中0.25% DEA；流速：4 mL / 分)；エナンチオマーB：キラルSFC RT = 2.96分 (カラム：キラルセ

10

20

30

40

50

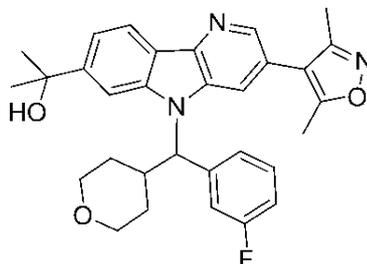
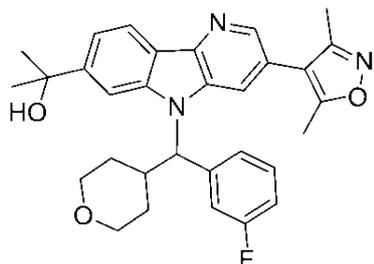
ル・OD-H、250×4.6mm、5μm；移動相：55/45 CO₂/MeOH中0.25%DEA；流速：4mL/分)

【0401】

実施例147&148

2-[3-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5-[(3-フルオロフェニル)(オキサン-4-イル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オール

【化91】



10

エナンチオマーA、実施例147

エナンチオマーB、実施例148

【0402】

2-{5-[(2,5-ジフルオロフェニル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル]-3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル}プロパン-2-オールの合成について記載される操作と同様の操作に従って、(3-フルオロフェニル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノールをラセミ体である2-[3-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5-[(3-フルオロフェニル)(オキサン-4-イル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オール(110mg、48%)に変換し、それをキラルプレパラティブSFC(カラム：キラルセル・OD-H、25×2.1cm、5μm；移動相：65/35 CO₂/MeOH中0.25%DEA；流速：60mL/分)に付してエナンチオマーA(30.0mg、13%)およびエナンチオマーB(30.0mg、13%)を得た。エナンチオマーA：¹H NMR(400MHz、CD₃OD) 8.36(d, J=1.5Hz, 1H)、8.27(d, J=8.5Hz, 1H)、8.13(s, 1H)、8.08(s, 1H)、7.51-7.31(m, 4H)、7.06-6.98(m, 1H)、5.77(s, 1H)、4.04-3.97(m, 1H)、3.82(dd, J=2.5、11.5Hz, 1H)、3.66-3.56(m, 1H)、3.47-3.40(m, 2H)、2.49(s, 3H)、2.33(s, 3H)、1.94(d, J=13.1Hz, 1H)、1.68(d, J=3.0Hz, 6H)、1.65-1.59(m, 1H)、1.46-1.38(m, 1H)、1.16-1.08(m, 1H)；LCMS：RT=2.02分；MS(ES)：m/z=514.4[M+H]⁺(ACN/H₂O+HCOONH₄、アセンティス・エクスプレスC18 2.7μm(50×2.1)mm、勾配=4分、波長=220nm)；HPLC RT=8.511分(カラム：サンファイアC18 3.5μm、4.6×150mm；移動相A：5：95 アセトニトリル：水+0.05%TFA；移動相B：95：5 アセトニトリル：水+0.05%TFA；勾配：15分間にわたって10-100%Bとする；流速：1mL/分；検出：UV(220nm)；キラルSFC RT=3.28分(カラム：キラルセル・OD-H、250×4.6mm、5μm；移動相：65/35 CO₂/MeOH中0.25%DEA；流速：3mL/分)；エナンチオマーB：キラルSFC RT=5.06分(カラム：キラルセル・OD-H、250×4.6mm、5μm；移動相：65/35 CO₂/MeOH中0.25%DEA；流速：3mL/分)

20

30

40

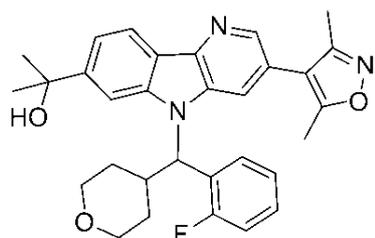
【0403】

実施例149&150

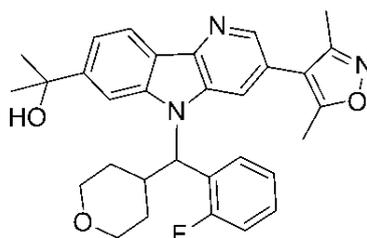
2-[3-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5-[(2-フルオロフェ

50

ニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール
【化 9 2】



エナンチオマーA、実施例 1 4 9



エナンチオマーB、実施例 1 5 0

10

【 0 4 0 4 】

2 - { 5 - [(2 , 5 - ジフルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル] - 3 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールの合成について記載される操作と同様の操作に従って、(2 - フルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノールをラセミ体である 2 - [3 - (ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [(2 - フルオロフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール (7 0 . 0 m g 、 7 0 %) に変換し、それをキラルプレパラティブ SFC (カラム : キラルセル・OD - H 、 2 5 × 2 . 1 c m 、 5 μ m ; 移動相 : 6 0 / 4 0 C O ₂ / MeOH 中 0 . 2 5 % DEA ; 流速 : 7 0 m L / 分) に付して分割し、エナンチオマー A (3 5 . 0 m g 、 3 4 %) およびエナンチオマー B (3 5 . 0 m g 、 3 4 %) を得た。エナンチオマー A : ¹H NMR (4 0 0 M H z 、 C D ₃ O D) 8 . 3 4 - 8 . 3 5 (m , 1 H) 、 8 . 2 4 (d , J = 8 . 0 0 H z , 1 H) 、 8 . 1 6 (s , 1 H) 、 8 . 0 2 - 8 . 0 9 (m , 2 H) 、 7 . 4 3 - 7 . 4 6 (m , 1 H) 、 7 . 2 8 - 7 . 3 6 (m , 2 H) 、 7 . 0 3 - 7 . 0 8 (m , 1 H) 、 5 . 9 4 - 5 . 9 7 (m , 1 H) 、 3 . 9 7 - 3 . 9 8 (m , 1 H) 、 3 . 7 7 - 3 . 8 1 (m , 1 H) 、 3 . 5 6 - 3 . 6 2 (m , 1 H) 、 3 . 3 0 - 3 . 3 9 (m , 2 H) 、 2 . 4 7 (s , 3 H) 、 2 . 3 1 (s , 3 H) 、 1 . 8 8 - 1 . 9 3 (m , 1 H) 、 1 . 6 0 - 1 . 6 8 (m , 7 H) 、 1 . 3 9 - 1 . 4 3 (m , 1 H) 、 0 . 9 5 - 0 . 9 8 (m , 1 H) ; LCMS : RT = 2 . 2 8 分 ; MS (ES) : m / z = 5 1 4 . 2 [M + H] ⁺ (ACN / H ₂ O + HCOONH ₄ 、 アセシティス・エクスプレス C 1 8 2 . 7 μ m (5 0 × 2 . 1) m m 、 勾配 = 4 分 、 波長 = 2 2 0 n m) ; HPLC RT = 8 . 0 6 8 分 (カラム : サンファ イア C 1 8 3 . 5 μ m 、 4 . 6 × 1 5 0 m m ; 移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 + 0 . 0 5 % TFA ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 + 0 . 0 5 % TFA ; 勾配 : 1 5 分間にわたって 1 0 - 1 0 0 % B とする ; 流速 : 1 m L / 分 ; 検出 : UV (2 2 0 n m)) ; キラル SFC RT = 2 . 2 5 分 (カラム : キラルセル・OD - H 、 2 5 0 × 4 . 6 m m 、 5 μ m ; 移動相 : 5 5 / 4 5 C O ₂ / MeOH 中 0 . 2 5 % DEA ; 流速 : 3 m L / 分) ; エナンチオマー B : キラル SFC RT = 3 . 5 9 分 (カラム : キラルセル・OD - H 、 2 5 0 × 4 . 6 m m 、 5 μ m ; 移動相 : 5 5 / 4 5 C O ₂ / MeOH 中 0 . 2 5 % DEA ; 流速 : 3 m L / 分)

20

30

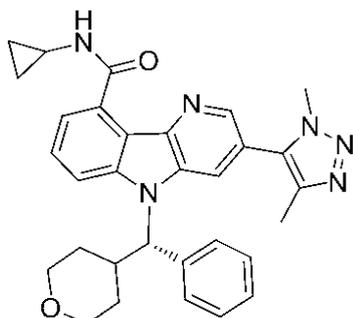
40

【 0 4 0 5 】

実施例 1 5 1

N - シクロプロピル - 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 9 - カルボキサミド

【化93】



10

【0406】

工程1：メチル 2 - (5 - ブロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) ベンゾアート

40 mL のバイアルに 2, 5 - ジブロモ - 3 - ニトロピリジン (2.00 g、7.09 ミリモル)、(2 - (メトキシカルボニル) フェニル) ボロン酸 (1.41 g、7.80 ミリモル) および 2 M 水性リン酸三カリウム (7.09 mL、14.2 ミリモル) のテトラヒドロフラン (20 mL) 中混合物を入れ、その反応混合物を窒素流で数分間パージした。次に該混合物を PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂ アダクツ (0.290 g、0.355 ミリモル) で処理し、セプタムで栓をしてその中の気体を抜き、窒素で 3 回パージした。ついで反応混合物を加熱ブロック中 80 で 3 時間加熱した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル中に抽出した。有機液を水で洗浄し、揮発性成分を減圧下で除去し、ダークな残渣を得た。該材料を ISCO コンパニオンでのシリカゲルカラムクロマトグラフィー (80 g シリカゲルカラム) を用いて精製し、EtOAc / ヘキサン の勾配 (10 - 50 %) で溶出し、メチル 2 - (5 - ブロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) ベンゾアート (1.10 g、3.26 ミリモル、46 %) を明黄色残渣として得、それはゆっくりと固化した。LCMS：ウォーターズ・アクイティ・SDS カラム：BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 u (1.6 分間の勾配) 2 - 98 % B；流速 = 0.8 mL / 分；溶媒 A：H₂O - 0.1 % TFA；溶媒 B：アセトニトリル - 0.1 % TFA；LCMS：RT = 0.92 分；(ES)：m / z (M + H)⁺ = 337.0、339.0

20

【0407】

工程2：3 - ブロモ - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 9 - カルボキシラート

メチル 2 - (5 - ブロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) ベンゾアート (1.00 g、2.97 ミリモル) および 1, 3 - ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (1.35 g、3.26 ミリモル) の 1, 2 - ジクロロベンゼン (10 mL) 中溶液を大きな 20 mL のバイアル中に密封し、加熱ブロック中 155 で一夜加熱した。溶媒を高真空下で除去してダークな残渣を得、それを ISCO コンパニオン (80 g シリカゲルカラム) でのシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、EtOAc / ヘキサンの勾配 (20 - 50 %) で溶出し、メチル 3 - ブロモ - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 9 - カルボキシラート (220 mg、0.721 ミリモル、24 %) を得た。LCMS：ウォーターズ・アクイティ・SDS カラム：BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 u (1.6 分間の勾配) 2 - 98 % B；流速 = 0.8 mL / 分；溶媒 A：H₂O - 0.1 % TFA；溶媒 B：アセトニトリル - 0.1 % TFA；LCMS：RT = 0.60 分；(ES)：m / z (M + H)⁺ = 305.0、307.0；¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.71 (d, J = 2.0 Hz, 1 H)、8.40 (br s, 1 H)、7.90 (s, 1 H)、7.75 (dd, J = 7.2、1.2 Hz, 1 H)、7.66 - 7.54 (m, 2 H)、4.12 (s, 3 H)

30

40

【0408】

工程3：メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 9 - カルボキシラート

メチル 3 - ブロモ - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 9 - カルボキシラート (220 mg、0.721 ミリモル)、1, 4 - ジメチル - 5 - (トリブチルスタンニル)

50

- 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール (3 3 4 m g、0. 8 6 5 ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (2 7. 5 m g、0. 1 4 4 ミリモル)、P d (P h ₃ P) ₄ (8 3. 0 m g、0. 0 7 2 0 ミリモル)、T E A (0. 2 0 1 m L、1. 4 4 ミリモル) および D M F (5 m L) の溶液を 2 0 m L のバイアル中で栓をし、加熱ブロック中 9 5 ° で一夜加熱した。反応混合物を N H ₄ O H (水溶液) および水で希釈し、酢酸エチル中に抽出した。有機液を水および塩水で洗浄して濃縮した。残渣を I S C O コンパニオン (4 0 g シリカゲルカラム) でのシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、M e O H / C H ₂ C l ₂ の勾配 (0 - 1 0 %) で溶出してメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 9 - カルボキシラート (7 0. 0 m g、0. 2 1 8 ミリモル、3 0 %) を得た。L C M S : ウォーターズ・アクイティ・S D S カラム : B E H C 1 8 2. 1 x 5 0 m m 1. 7 u (1. 6 分間の勾配) 2 - 9 8 % B ; 流速 = 0. 8 m L / 分 ; 溶媒 A : H ₂ O - 0. 1 % T F A ; 溶媒 B : アセトニトリル - 0. 1 % T F A ; L C M S : R T = 0. 5 6 分 ; (E S) : m / z (M + H) ⁺ = 3 2 2 . 2

10

【 0 4 0 9 】

工程 4 : (S) - メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 9 - カルボキシラート

メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 9 - カルボキシラート (7 0. 0 m g、0. 2 1 8 ミリモル)、(R) - フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノール (8 4. 0 m g、0. 4 3 6 ミリモル) およびトリフェニルホスフィン (1 1 4 m g、0. 4 3 6 ミリモル) のジクロロメタン (4 m L) 中溶液に D I A D (0. 0 8 5 0 m L、0. 4 3 6 ミリモル) を滴下して処理し、混合物を室温で一夜攪拌した。その混合物をシリカゲルカラムにロードした。その材料を I S C O コンパニオン (4 0 g シリカゲルカラム) を用いるシリカゲルカラムを利用して精製し、M e O H / C H ₂ C l ₂ の勾配 (0 - 1 0 %) で溶出した。生成物を含有するフラクションを集め、揮発性成分を除去して黄色油を得、それを二回目の I S C O コンパニオン (2 4 g シリカゲルカラム) に付して精製し、酢酸エチルで溶出して (S) - メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 9 - カルボキシラート (3 5. 0 m g、3 5 %) を得た。L C M S : ウォーターズ・アクイティ・S D S カラム : B E H C 1 8 2. 1 x 5 0 m m 1. 7 u (1. 6 分間の勾配) 2 - 9 8 % B ; 流速 = 0. 8 m L / 分 ; 溶媒 A : H ₂ O - 0. 1 % T F A ; 溶媒 B : アセトニトリル - 0. 1 % T F A ; L C M S : R T = 0. 7 4 分 ; (E S) : m / z (M + H) ⁺ = 4 9 6. 3 ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z、D M S O - d ₆) 8. 5 8 (s, 1 H)、8. 3 3 (b r s, 1 H)、7. 9 6 (s, 1 H)、7. 6 7 (d, J = 7. 4 H z, 3 H)、7. 4 5 (d, J = 7. 4 H z, 1 H)、7. 3 7 - 7. 3 0 (m, 2 H)、7. 2 8 - 7. 2 1 (m, 1 H)、5. 9 0 (d, J = 1 1. 1 H z, 1 H)、4. 0 2 (b r s, 2 H)、3. 9 5 (s, 3 H)、3. 9 1 (d, J = 9. 4 H z, 1 H)、3. 7 2 (d, J = 9. 4 H z, 1 H)、3. 5 2 - 3. 3 8 (m, 2 H)、3. 2 7 (t, J = 1 1. 3 H z, 1 H)、2. 3 0 (b r s, 3 H)、1. 7 3 (d, J = 1 3. 1 H z, 1 H)、1. 6 1 - 1. 5 1 (m, 1 H)、1. 3 6 - 1. 2 5 (m, 1 H)、0. 9 7 (d, J = 1 2. 5 H z, 1 H)

20

30

40

【 0 4 1 0 】

工程 5 : N - シクロプロピル - 3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 9 - カルボキシアミド

(S) - メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 9 - カルボキシラート (3 5. 0 m g、0. 0 7 1 0 ミリモル

50

)のメタノール(2 mL)中溶液を1 N NaOH(0.706 mL、0.706ミリモル)で処理し、その明黄色溶液を室温で攪拌した。混合物をロータリーエバポレーターで濃縮して固形残渣を得た。これを1 N HClで処理し、メタノール(2 mL)に溶かし、該溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して(S)-3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-9-カルボン酸(34.0 mg、0.0710ミリモル)を白色固体として得、それを精製することなく使用した。LCMS:ウォータース・アクイティ・SDSカラム:BEH C18 2.1x50 mm 1.7 μ (1.6分間の勾配)2-98%B;流速=0.8 mL/分;溶媒A:H₂O-0.1% TFA;溶媒B:アセトニトリル-0.1% TFA;LCMS:RT=0.80分;(ES):m/z(M+H)⁺=482.3

10

【0411】

(S)-3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-9-カルボン酸(34.0 mg、0.0710ミリモル)のDMF(2 mL)中溶液をEDC(27.1 mg、0.141ミリモル)、HOBT(21.6 mg、0.141ミリモル)で、次にシクロプロピルアミン(20.2 mg、0.353ミリモル)で処理し、該混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物を水および1 N HClで希釈した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機液を水で洗浄して濃縮した。その粗材料をプレパラティブLC/MSを介して次の条件:カラム:ウォータース・エクスブリッジ C18、19x200 mm、5 μ m粒子;移動相A:5:95 アセトニトリル:水+10 mM酢酸アンモニウム;移動相B:95:5 アセトニトリル:水+10 mM酢酸アンモニウム;勾配:25分間にわたって15-55%Bとし、次に55%Bで5分間保持する;流速:20 mL/分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを集め、遠心分離での蒸発を介して乾燥させてN-シクロプロピル-3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-9-カルボキシアミド(6.00 mg、16%)を得た。LCMS:RT=1.72分;(ES):m/z(M+H)⁺=521.3(カラム:ウォータース・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1x50 mm、1.7 μ m粒子;移動相A:5:95 アセトニトリル:水+10 mM酢酸アンモニウム;移動相B:95:5 アセトニトリル:水+10 mM酢酸アンモニウム;温度:50 ;勾配:3分間にわたって0-100%Bとし、次に100%Bで0.75分間保持する;流速:1.11 mL/分);¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) 12.17(d, J=3.7 Hz, 1H)、8.68(brs, 1H)、8.64-8.36(m, 1H)、8.15(d, J=6.1 Hz, 1H)、7.96(s, 1H)、7.76(brs, 1H)、7.67(d, J=7.7 Hz, 2H)、7.40-7.30(m, 2H)、7.29-7.21(m, 1H)、5.99(d, J=11.1 Hz, 1H)、4.03(brs, 3H)、3.90(d, J=8.8 Hz, 1H)、3.71(d, J=9.1 Hz, 1H)、3.49(d, J=11.1 Hz, 1H)、3.42-3.35(m, 1H)、3.25(t, J=11.4 Hz, 1H)、3.07(td, J=7.2、3.9 Hz, 1H)、2.31(brs, 3H)、1.76(d, J=11.4 Hz, 1H)、1.66-1.52(m, 1H)、1.36-1.24(m, 1H)、0.91(d, J=10.1 Hz, 1H)、0.83(d, J=7.1 Hz, 2H)、0.73(brs, 2H)

20

30

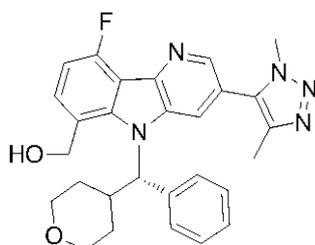
40

【0412】

実施例152

[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-9-フルオロ-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-6-イル]メタノール

【化 9 4】



【 0 4 1 3 】

工程 1 : メチル 3 - (5 - ブロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロベンゾアート 10

2, 5 - ジブロモ - 3 - ニトロピリジン (7 0 5 m g 、 2 . 5 0 ミリモル) および (2 - フルオロ - 5 - (メトキシカルボニル) フェニル) ボロン酸 (4 9 5 m g 、 2 . 5 0 ミリモル) のテトラヒドロフラン (1 0 m L) の混合物を 2 0 m L のバイアル中で窒素流の下でパージし、次に 2 M 水性リン酸三カリウム (3 . 7 5 m L 、 7 . 5 0 ミリモル) で (固体を形成する) 、つづいて $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ アダクツ (2 0 4 m g 、 0 . 2 5 0 ミリモル) で処理した。該バイアルをセブタムで栓をしてその中の気体を抜き、窒素を 3 回パージし、その反応混合物を加熱ブロックにて 8 0 で加熱した。注意 - 固体は加熱して徐々に溶解した。3 時間後、該混合物を室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチル中に抽出した。有機液を水で洗浄し、揮発性成分を減圧下で除去してダークな残渣を得た。その材料を ISCO コンパニオン (8 0 g シリカゲルカラム) でのシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、EtOAc / ヘキサンの勾配 (1 0 - 4 0 %) で溶出し、メチル 3 - (5 - ブロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロベンゾアート (5 0 7 m g 、 1 . 4 3 ミリモル、5 7 %) を白色結晶固体として得た。LCMS : ウォーターズ・アクイティ・SDS カラム : BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 u (1.6 分間の勾配) 2 - 9 8 % B ; 流速 = 0.8 mL / 分 ; 溶媒 A : H₂O - 0.1 % TFA ; 溶媒 B : アセトニトリル - 0.1 % TFA ; LCMS : RT = 0.99 分 ; (ES) : m / z (M + H) ⁺ = 355.0、356.9 ; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.99 (d , J = 2.1 Hz , 1 H)、8.52 (d , J = 2.1 Hz , 1 H)、8.39 (dd , J = 7.0、2.2 Hz , 1 H)、8.18 (ddd , J = 8.7、5.1、2.3 Hz , 1 H)、7.18 (dd , J = 9.7、8.8 Hz , 1 H)、3.94 (s , 3 H) 20

【 0 4 1 4 】

工程 2 : メチル 3 - ブロモ - 9 - フルオロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 6 - カルボキシラート

メチル 3 - (5 - ブロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロベンゾアート (5 0 0 m g 、 1 . 4 1 ミリモル) および 1, 2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン (7 0 1 m g 、 1 . 7 6 ミリモル) の 1, 2 - ジクロロベンゼン (5 m L) 中混合物を 2 0 m L のバイアル中に密封し、加熱ブロック中 170 で 5 時間加熱した。反応混合物をその加熱ブロックから取り外し、暗い色の混合物を RB フラスコに移し、高真空下で濃縮した。得られた黒色残渣を DCM に溶かし、ISCO コンパニオン (4 0 g シリカゲルカラム) でのシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、EtOAc / ヘキサンの勾配 (1 5 - 5 0 %) で溶出し、メチル 3 - ブロモ - 9 - フルオロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 6 - カルボキシラート (1 7 0 m g 、 0 . 5 2 6 ミリモル、3 7 %) を白色固体として得た。LCMS : ウォーターズ・アクイティ・SDS カラム : BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 u (1.6 分間の勾配) 2 - 9 8 % B ; 流速 = 0.8 mL / 分 ; 溶媒 A : H₂O - 0.1 % TFA ; 溶媒 B : アセトニトリル - 0.1 % TFA . LCMS : RT = 0.93 分 ; (ES) : m / z (M + H) ⁺ = 323.0、325.0 40

【 0 4 1 5 】

工程 3 : メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) 50

- 9 - フルオロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 6 - カルボキシラート
 20 mL のバイアルに、1,4 - ジメチル - 5 - (トリブチルスタンニル) - 1 H - 1 ,
 2,3 - トリアゾール (264 mg、0.684 ミリモル)、メチル 3 - ブロモ - 9 - フル
 フルオロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 6 - カルボキシラート (170 mg、
 0.526 ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (20.0 mg、0.105 ミリモル) および TE
 A (0.147 mL、1.05 ミリモル) の DMF (5 mL) 中混合物を入れ、その混合物
 を窒素流の下でパージした。次に Pd (Ph₃P)₄ (60.8 mg、0.0530 ミリモ
 ル) を添加し、セプタムで栓をした。該バイアルの中の気体を抜き、窒素で 3 回パージし
 、次に反応混合物を加熱ブロック中 95 ° で 3 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水
 および水性水酸化アンモニウムで希釈し、酢酸エチル中に抽出した。有機液を水および塩
 10
 水で洗浄し、揮発性成分を除去した。得られた残渣を DCM に溶かし、ISCO コンパニ
 オン (24 g シリカゲルカラム) でのシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40 g シリ
 カゲルカラム) を用いて精製し、酢酸エチルで溶出し、メチル 3 - (1,4 - ジメチル
 - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - フルオロ - 5 H - ピリド [3,2 -
 b] インドール - 6 - カルボキシラート (160 mg、0.292 ミリモル、56%) を
 灰白色固体として得た。LCMS : ウォーターズ・アクイティ・SDS カラム : BEH
 C18 2.1 x 50 mm 1.7 μ (1.6 分間の勾配) 2 - 98% B ; 流速 = 0.8 mL
 / 分 ; 溶媒 A : H₂O - 0.1% TFA ; 溶媒 B : アセトニトリル - 0.1% TFA . LC
 MS : RT = 0.75 分 ; (ES) : m / z (M + H)⁺ = 340.1

【 0416 】

工程 4 : (S) - メチル 3 - (1,4 - ジメチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5
 - イル) - 9 - フルオロ - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メ
 チル) - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 6 - カルボキシラート

20 mL のバイアルにメチル 3 - (1,4 - ジメチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾー
 ル - 5 - イル) - 9 - フルオロ - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 6 - カルボキ
 シラート (160 mg、0.472 ミリモル)、(R) - フェニル (テトラヒドロ - 2 H
 - ピラン - 4 - イル) メタノール (181 mg、0.943 ミリモル) およびジクロロメ
 タン (6 mL) を入れ、次にその反応混合物をトリフェニルホスフィン (247 mg、0
 .943 ミリモル) で処理し、DIAD (0.183 mL、0.943 ミリモル) を滴下し
 て処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。粗反応混合物をシリカゲルカラムに直接
 10
 30
 ロードし、ISCO コンパニオン (40 g シリカゲルカラム) を酢酸エチルを用いて精製
 し、(S) - メチル 3 - (1,4 - ジメチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イ
 ル) - 9 - フルオロ - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル
) - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 6 - カルボキシラート (150 mg、60
 %) を白色固体として得た。LCMS 4 : ウォーターズ・アクイティ・SDS カラム : B
 EH C18 2.1 x 50 mm 1.7 μ (1.6 分間の勾配) 2 - 98% B ; 流速 = 0.
 8 mL / 分 ; 溶媒 A : H₂O - 0.1% TFA ; 溶媒 B : アセトニトリル - 0.1% TFA
 ; LCMS : RT = 0.92 分 ; (ES) : m / z (M + H)⁺ = 514.2

【 0417 】

工程 5 : [3 - (ジメチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - フルオロ
 - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3,2 - b
] インドール - 6 - イル] メタノール

20 mL のバイアル中の (S) - メチル 3 - (1,4 - ジメチル - 1 H - 1,2,3 -
 トリアゾール - 5 - イル) - 9 - フルオロ - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラ
 ン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 6 - カルボキシラ
 ート (40.0 mg、0.0780 ミリモル) のテトラヒドロフラン (5 mL) 中溶液を氷浴
 中で冷却し、固形の LiAlH₄ (5.91 mg、0.156 ミリモル) で処理し、その混
 合物を該浴中で攪拌した。1 時間後、さらなる LiAlH₄ (5.91 mg、0.156 ミ
 リモル) を添加した。2 時間後、該混合物を飽和水性塩化アンモニウムでクエンチさせ、
 酢酸エチル中に抽出した。有機液を水で洗浄し、揮発性成分を減圧下で除去して白色固体
 40
 50

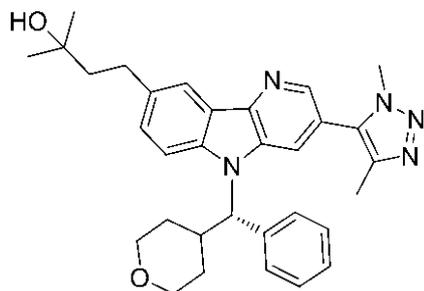
を得た。粗材料をプレパラティブ LC / MS を介して次の条件：カラム：ウォーターズ・エクスブリッジ C18、19 x 250 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；勾配：25 分間にわたって 15 - 55 % B とし、次に 55 % B で 5 分間保持する；流速：20 mL / 分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、[3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - フルオロ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 6 - イル]メタノール(8.00 mg、20%)を得た。LCMS：RT 1.39 分；(ES)：m/z (M+H)⁺ = 486.2 (カラム：ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；温度：50；勾配：3 分間にわたって 0 - 100 % B とし、次に 100 % B で 0.75 分間保持する；流速：1.11 mL / 分)；¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.57 (s, 1H)、7.96 (s, 1H)、7.67 (d, J = 7.7 Hz, 2H)、7.64 - 7.58 (m, 1H)、7.36 - 7.31 (m, 2H)、7.28 - 7.22 (m, 1H)、7.11 (t, J = 8.8 Hz, 1H)、6.41 (d, J = 11.1 Hz, 1H)、5.10 - 5.04 (m, 2H)、3.92 - 3.87 (m, 1H)、3.84 (s, 3H)、3.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、3.55 - 3.40 (m, 2H)、3.23 (t, J = 11.4 Hz, 1H)、2.16 (s, 3H)、1.92 (m, 1H)、1.60 - 1.44 (m, 2H)、0.70 (d, J = 12.8 Hz, 1H)

【0418】

実施例 153

4 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 8 - イル] - 2 - メチルブタン - 2 - オール

【化95】



【0419】

工程 1：メチル 3 - (3 - (5 - ブロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル)フェニル)プロパノアート

メチル 3 - (5 - ブロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロベンゾアートの合成について記載される操作と同様の操作に従って、2,5 - ジブromo - 3 - ニトロピリジン(1084 mg、3.85 ミリモル)および(3 - (3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル)フェニル)ボロン酸(800 mg、3.85 ミリモル)をメチル 3 - (3 - (5 - ブロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル)フェニル)プロパノアート(700 mg、1.92 ミリモル、50%)に明黄色の粘度のある油として変換した。LCMS：RT = 1.00 分；(ES)：m/z (M+H)⁺ = 365.0、367.0 (LCMS：ウォーターズ・アクイティ・SDS カラム：BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 μ (1.6 分間の勾配) 2 - 98 % B；流速 = 0.8 mL / 分；溶媒 A：H₂O - 0.1 % TFA；溶媒 B：アセトニトリル - 0.1 % TFA)；¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.45 - 7.31 (m, 4H)、3.69 (s, 3H)、3.02 (t, J = 7.7 H

z, 2H)、2.67 (t, J = 7.8 Hz, 2H)

【0420】

工程2:メチル 3-(3-プロモ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-6-イル)プロパノアート

メチル 3-プロモ-9-フルオロ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-6-カルボキシラートの合成について記載される操作と同様の操作に従って、メチル 3-(3-(5-プロモ-3-ニトロピリジン-2-イル)フェニル)プロパノアート(700mg、1.92ミリモル)をメチル 3-(3-プロモ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-6-イル)プロパノアート(280mg、0.840ミリモル、44%)に白色固体として変換した。LCMS:RT=0.83分;(ES):m/z(M+H)⁺=333.0、335.0(ウォーターズ・アクイティ・SDSカラム:BEH C18 2.1x50mm 1.7u(1.6分間の勾配)2-98%B;流速=0.8mL/分;溶媒A:H₂O-0.1%TFA;溶媒B:アセトニトリル-0.1%TFA);¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 9.21(brs,1H)、8.60(d,J=2.0Hz,1H)、8.22(d,J=7.5Hz,1H)、7.96(d,J=2.0Hz,1H)、7.38-7.34(m,1H)、7.30(d,J=7.6Hz,1H)、3.69(s,3H)、3.32-3.22(m,2H)、2.88-2.78(m,2H);さらには、該反応より、異性体のメチル 3-(3-プロモ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-8-イル)プロパノアート(210mg、0.630ミリモル、33%)が白色固体として得られた。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 8.60(d, J=2.0Hz,1H)、8.18-8.16(m,1H)、8.06(brs,1H)、7.88(d,J=2.0Hz,1H)、7.44-7.39(m,2H)、3.69(s,3H)、3.17(t,J=7.8Hz,2H)、2.81-2.71(m,2H);LCMS:RT=0.79分;(ES):m/z(M+H)⁺=333.0、335.0(ウォーターズ・アクイティ・SDSカラム:BEH C18 2.1x50mm 1.7u(1.6分間の勾配)2-98%B;流速=0.8mL/分;溶媒A:H₂O-0.1%TFA;溶媒B:アセトニトリル-0.1%TFA)

【0421】

工程3:(S)-メチル 3-(3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-8-イル)プロパノアート

(S)-メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-9-フルオロ-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-6-カルボキシラートの合成について工程3および4に記載される操作と同様の操作に従って、メチル 3-(3-プロモ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-8-イル)プロパノアート(210mg、0.630ミリモル)を(S)-メチル 3-(3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-8-イル)プロパノアート(33.0mg、18%)に変換した。LCMS:RT=0.86分;(ES):m/z(M+H)⁺=524.3(ウォーターズ・アクイティ・SDSカラム:BEH C18 2.1x50mm 1.7u(1.6分間の勾配)2-98%B;流速=0.8mL/分;溶媒A:H₂O-0.1%TFA;溶媒B:アセトニトリル-0.1%TFA);¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) 8.51(s,1H)、8.07(m,2H)、7.95(s,1H)、7.66(d,J=7.4Hz,2H)、7.50(d,J=7.4Hz,1H)、7.37-7.27(m,2H)、7.27-7.17(m,1H)、5.77(d,J=11.4Hz,1H)、4.01(brs,3H)、3.88(d,J=13.8Hz,1H)、3.72(d,J=8.8Hz,1H)、3.58(s,3H)、3.48-3.34(m,2H)、3.27(t,J=11.3Hz,1H)、3.05(t,J=7.4Hz,2H)、2.80-2.68(m,2H)、2.30(s,3H)、1.67(d,J=12.5H

10

20

30

40

50

z, 1H)、1.60 - 1.45 (m, 1H)、1.37 - 1.19 (m, 1H)、1.00 (d, J = 12.5 Hz, 1H)

【0422】

工程4：4 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 8 - イル] - 2 - メチルブタン - 2 - オール

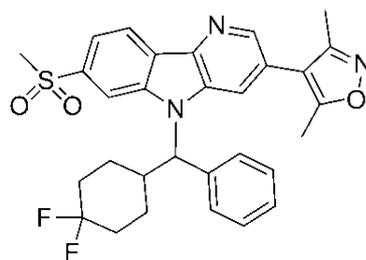
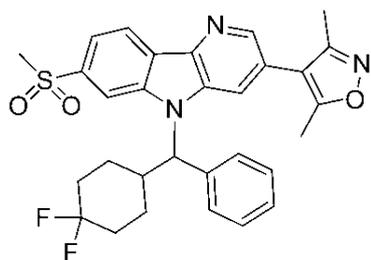
(S) - 2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [オキサ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - イル]プロパン - 2 - オールの合成について記載される操作と同様の操作に従って、(S) - メチル 3 - (3 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 8 - イル)プロパノアートを4 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 8 - イル] - 2 - メチルブタン - 2 - オールに変換した。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 8.50 (s, 1H)、8.04 (s, 2H)、7.94 (s, 1H)、7.66 (d, J = 7.7 Hz, 2H)、7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H)、7.37 - 7.27 (m, 2H)、7.27 - 7.17 (m, 1H)、5.76 (d, J = 11.1 Hz, 1H)、4.01 (br s, 3H)、3.88 (d, J = 13.5 Hz, 1H)、3.72 (d, J = 9.4 Hz, 1H)、3.55 - 3.36 (m, 2H)、3.27 (t, J = 11.3 Hz, 1H)、2.85 - 2.76 (m, 2H)、2.30 (s, 3H)、1.79 - 1.71 (m, 2H)、1.67 (d, J = 12.5 Hz, 1H)、1.58 - 1.46 (m, 1H)、1.35 - 1.24 (m, 1H)、1.18 (s, 6H)、1.01 (d, J = 12.1 Hz, 1H); LCMS: RT = 1.75分; (ES): m/z (M+H)⁺ = 524.35 (LCMS: カラム: ウォータース・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm 粒子; 移動相 A: 5 : 95 アセトニトリル: 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相 B: 95 : 5 アセトニトリル: 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 温度: 50 ; 勾配: 3分間にわたって0 - 100% Bとし、次に100% Bで0.75分間保持する; 流速: 1.11 mL/分)

【0423】

実施例154 & 155

4 - {5 - [(4,4 - ジフルオロシクロヘキシル)(フェニル)メチル] - 7 - メタン スルホニル - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 3 - イル} - 3,5 - ジメチル - 1,2 - オキサゾール

【化96】



エナンチオマーA、実施例154

エナンチオマーB、実施例155

【0424】

工程1：3 - プロモ - 5 - ((4,4 - ジフルオロシクロヘキシル)(フェニル)メチル) - 7 - (メチルスルホニル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール

20 mLのバイアルに、3 - プロモ - 7 - (メチルスルホニル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール(300 mg、0.923ミリモル)、(4,4 - ジフルオロシクロヘキシル)(フェニル)メタノール(417 mg、1.85ミリモル)、トリフェニルホス

フィン(484 mg、1.85ミリモル)およびジクロロメタン(10 mL)の混合物を入れ、DIAD(0.359 mL、1.85ミリモル)を滴下して処理しながら、その混合物を室温で攪拌した。懸濁液は添加の間に徐々に溶液になった。5時間後、該混合物をシリカゲルカラムにロードし、ISCOコンパニオン(120 gシリカゲルカラム)を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーを利用して精製し、EtOAc/ヘキサンの勾配(20-0%)で溶出し、3-プロモ-5-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)(フェニル)メチル)-7-(メチルスルホニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール(492 mg、0.922ミリモル、100%)を得た。LCMS: RT = 1.06分; (ES): m/z (M+H)⁺ = 533.0、535.0 (ウォーターズ・アクイティ・SDSカラム: BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 μ (1.6分間の勾配) 2-98 % B; 流速 = 0.8 mL/分; 溶媒A: H₂O - 0.1% TFA; 溶媒B: アセトニトリル - 0.1% TFA)

10

【0425】

工程2: 4-{5-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)(フェニル)メチル]-7-メタンスルホニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル}-3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール

2ドラムのバイアルに、3-プロモ-5-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)(フェニル)メチル)-7-(メチルスルホニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール(150 mg、0.281ミリモル)、3,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソキサゾール(94.0 mg、0.422ミリモル)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂アダクト(34.4 mg、0.0420ミリモル)、2M水性リン酸三カリウム(0.422 mL、0.844ミリモル)およびテトラヒドロフラン(3 mL)の混合物を加えた。該混合物を窒素流でパージした。バイアルに栓をし、加熱ブロック中90 °Cで3時間加熱した。その粗材料をプレパラティブLC/MSを介して次の条件: カラム: ウォーターズ・エクスブリッジ C18、19 x 200 mm、5 μm粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル: 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相B: 95:5 アセトニトリル: 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 勾配: 20分間にわたって25-100% Bとし、次に100% Bで5分間保持した; 流速: 20 mL/分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、ラセミ体である4-{5-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)(フェニル)メチル]-7-メタンスルホニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル}-3,5-ジメチル-1,2-オキサゾールを得、それをキラルプレパラティブHPLC(キラルセル・OD 20 x 250 mm 20 mL/分 ヘプタン中15% EtOH/0.5% DEA)に付して分割し、エナンチオマーA(5.00 mg、3%)およびエナンチオマーB(4.00 mg、3%)を得た。エナンチオマーA: ¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) 8.76(brs, 1H)、8.59(s, 1H)、8.46(d, J = 8.2 Hz, 1H)、8.38(brs, 1H)、7.85(d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.66(d, J = 7.7 Hz, 2H)、7.38-7.31(m, 2H)、7.30-7.22(m, 1H)、6.05(d, J = 11.3 Hz, 1H)、3.39(s, 3H)、2.49(s, 3H)、2.31(s, 3H)、2.17-1.97(m, 3H)、1.92(brs, 2H)、1.84-1.68(m, 1H)、1.64(brs, 1H)、1.37(d, J = 13.4 Hz, 1H)、1.28-1.13(m, 1H); LCMS: RT = 1.98分; (ES): m/z (M+H)⁺ = 550.1 (カラム: ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル: 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相B: 95:5 アセトニトリル: 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 温度: 50 °C; 勾配: 3分間にわたって0-100% Bとし、次に100% Bで0.75分間保持する; 流速: 1.1 mL/分); キラルHPLC: RT = 11.761分(カラム: キラルセル・OD 250 x 4.6 mm、5 μm; 移動相: ヘプタン(0.1% DEA)中20% エタノール(0.1% DEA); 流速: 1 mL/分); エナンチオマーA: キラルHPLC: RT = 13.

20

30

40

50

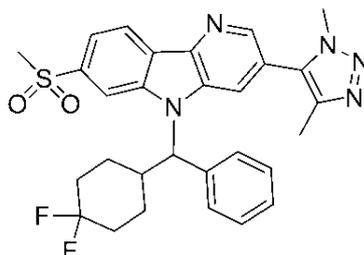
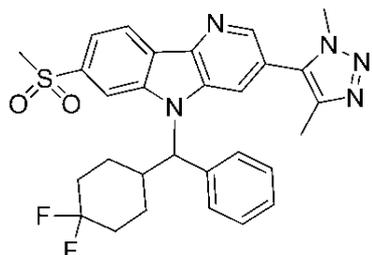
669分(カラム:キラルセル・OD 250×4.6mm、5μm;移動相:ヘプタン(0.1%DEA)中20%エタノール(0.1%DEA);流速:1mL/分)

【0426】

実施例156&157

5-{5-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)(フェニル)メチル]-7-メタン
スルホニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル}-1,4-ジメチル-1
H-1,2,3-トリアゾール

【化97】



10

エナンチオマーA、実施例156

エナンチオマーB、実施例157

【0427】

2ドラムのバイアルに、3-ブromo-5-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)(
フェニル)メチル)-7-(メチルスルホニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール
(150mg、0.281ミリモル)、1,4-ジメチル-5-(トリブチルスタンニル)
-1H-1,2,3-トリアゾール(163mg、0.422ミリモル)、ヨウ化銅(I)
(10.7mg、0.0560ミリモル)、Pd(Ph₃P)₄(32.5mg、0.02
80ミリモル)およびDMF(2mL)の混合物を加えた。該混合物をEt₃N(0.1
18mL、0.844ミリモル)で処理し、窒素流でパージした。該バイアルに栓をし、
加熱ブロック中90で4時間加熱し、0.45μmのナイロン膜フィルターを通して濾
過し、粗材料をプレパラティブLC/MSを介して次の条件:カラム:ウォーターズ・エ
ックスブリッジ C18、19×200mm、5μm;移動相A:5:95 アセトニトリル:
水+10mM酢酸アンモニウム;移動相B:95:5 アセトニトリル:水+10
mM酢酸アンモニウム;勾配:20分間にわたって15-70%Bとし、次に100%B
で5分間保持する;流速:20mL/分に付して精製した。所望の生成物を含有するフラ
クションを集め、遠心分離での蒸発を介して乾燥させた。その材料をキラルプレパラティ
ブSFC(カラム:キラルID 25×3cm、5μm;移動相:70/30 CO₂/
MeOH;流速:85mL/分)に付してさらに精製し、5-{5-[(4,4-ジフル
オロシクロヘキシル)(フェニル)メチル]-7-メタンスルホニル-5H-ピリド[3
,2-b]インドール-3-イル}-1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール
エナンチオマーA(20.0mg、13%)およびエナンチオマーB(20.0mg 13
%)を得た。エナンチオマーA:¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆)

20

30

8.79(brs,1H)、8.67(s,1H)、8.58-8.53(m,1H)、8.
50(d,J=8.2Hz,1H)、7.87(d,J=8.2Hz,1H)、7.67(d
,J=7.6Hz,2H)、7.41-7.31(m,2H)、7.30-7.22(m,1
H)、6.06(d,J=11.0Hz,1H)、4.02(s,3H)、3.39(brs
,3H)、2.30(s,3H)、2.16-1.98(m,2H)、1.91(brs,2
H)、1.83-1.53(m,3H)、1.38(d,J=11.9Hz,1H)、1.2
3(brs,1H);LCMS:RT=1.742分;(ES):m/z(M+H)⁺
=550.15(カラム:ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1×
50mm、1.7μm粒子;移動相A:5:95 アセトニトリル:水+10mM酢酸ア
ンモニウム;移動相B:95:5 アセトニトリル:水+10mM酢酸アンモニウム;温
度:50;勾配:3分間にわたって0-100%Bとし、次に100%Bで0.75分
間保持する;流速:1.11mL/分);キラルSFC RT=7.50分(カラム:キラ

40

50

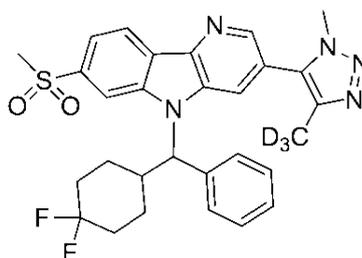
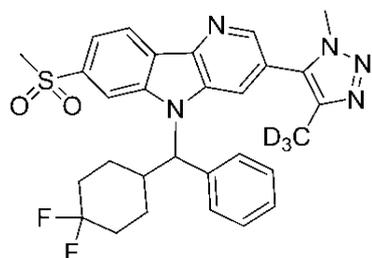
ルセルID 250 x 4.6 mm、5 μm；移動相：70 / 30 CO₂ / MeOH；流速：2 mL / 分）；エナンチオマーB：キラルSFC RT = 8.50分（カラム：キラルセルID 250 x 4.6 mm、5 μm；移動相：70 / 30 CO₂ / MeOH；流速：2 mL / 分）

【0428】

実施例158 & 159

5 - { 5 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル] - 7 - メタン
スルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチ
ル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

【化98】



エナンチオマーA、実施例158

エナンチオマーB、実施例159

【0429】

5 - { 5 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル] - 7 - メタ
ンスルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1 , 4 - ジメチル -
1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールの合成について記載される操作と同様の操作に従って、4
- (²H₃) メチル - 1 - メチル - 5 - (トリブチルスタンニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - ト
リアゾールおよび3 - プロモ - 5 - ((4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル)
メチル) - 7 - (メチルスルホニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドールを、キ
ラルプレパラティブSFC（カラム：キラルID 25 x 3 cm、5 μm；移動相：70
/ 30 CO₂ / MeOH；流速：85 mL / 分）に付した後、5 - { 5 - [(4 , 4 -
ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル] - 7 - メタン
スルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H -
1 , 2 , 3 - トリアゾールのエナンチオマーA（16.0 mg、10%）およびエナンチオ
マーB（17.0 mg、11%）に変換した。エナンチオマーA：¹H NMR（500
MHz、DMSO - d₆） 8.77（brs, 1H）、8.67（s, 1H）、8.
59 - 8.52（m, 1H）、8.50（d, J = 8.2 Hz, 1H）、7.87（d, J =
8.2 Hz, 1H）、7.66（d, J = 7.6 Hz, 2H）、7.42 - 7.31（m, 2
H）、7.31 - 7.22（m, 1H）、6.06（d, J = 11.3 Hz, 1H）、4.0
2（s, 3H）、3.39（s, 3H）、2.16 - 1.98（m, 3H）、1.91（br
s, 2H）、1.83 - 1.67（m, 1H）、1.65 - 1.52（m, 1H）、1.38
（d, J = 12.0 Hz, 1H）、1.23（brs, 1H）；LCMS：RT = 1.73
6分；（ES）：m/z（M+H）⁺ = 553.10（カラム：ウォーターズ・アクイテ
イ・UPLC・BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5 : 95
アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相B：95 : 5 アセトニトリ
ル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；温度：50 ；勾配：3分間にわたって0 - 100
% Bとし、次に100% Bで0.75分間保持する；流速：1.11 mL / 分）；キラルS
FC RT = 7.50分（カラム：キラルセルID 250 x 4.6 mm、5 μm；移動相
：70 / 30 CO₂ / MeOH；流速：2 mL / 分）；エナンチオマーB：キラルS
FC RT = 8.50分（カラム：キラルセルID 250 x 4.6 mm、5 μm；移動相
：70 / 30 CO₂ / MeOH；流速：2 mL / 分）

【0430】

実施例160

10

20

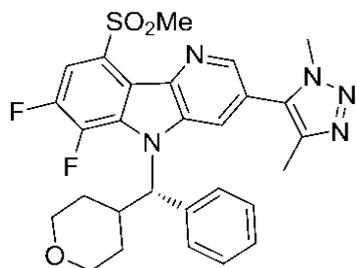
30

40

50

5 - { 6,7 - ジフルオロ - 9 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 3 - イル } - 1,4 - ジメチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール

【化99】



10

【0431】

工程1：(2 - プロモ - 4,5 - ジフルオロフェニル) (メチル) スルファン

40 mL のバイアルにて、1 - プロモ - 2,4,5 - トリフルオロベンゼン (2.00 g、9.48 ミリモル) の DMSO (15 mL) 中溶液を NaSMe (3.32 g、47.4 ミリモル) で処理し、得られた懸濁液を室温で4時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、有機液を水および塩水で洗浄した。揮発性成分を濃縮して(2 - プロモ - 4,5 - ジフルオロフェニル) (メチル) スルファン (2.20 g、98%) を得、それを次の反応にてさらに精製することなく使用した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃)

20

7.23 (dd, J = 8.7、5.7 Hz, 1H)、6.98 (dd, J = 8.5、6.4 Hz, 1H)、2.46 (s, 3H); HPLC: RT = 2.756分; (クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm (4分間の勾配) 0 - 100% B; 流速 = 4 mL / 分; インジェクション容量 = 10 μL; 波長 = 220; オープン温度 = 40; 溶媒A: 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA; 溶媒B: 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA)

【0432】

工程2：1 - プロモ - 4,5 - ジフルオロ - 2 - (メチルスルホニル) ベンゼン

RBフラスコ中の(2 - プロモ - 4,5 - ジフルオロフェニル) (メチル) スルファン (2.20 g、9.20 ミリモル) の2 - プロパノール (50 mL) 中溶液をオキサソ (11.3 g、18.4 ミリモル) で処理し、懸濁液を激しく攪拌し、多少の水で希釈して固形のオキサソをいくらか溶かして乳白色の懸濁液を得、それを室温で攪拌し、一夜攪拌した。該混合物を水で希釈し、DCM中に抽出し、有機液を合わせ、濃縮して1 - プロモ - 4,5 - ジフルオロ - 2 - (メチルスルホニル) ベンゼン (2.40 g、8.85 ミリモル、96%) を白色固体として得た。HPLC: RT = 1.362分; (クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm (4分間の勾配) 0 - 100% B; 流速 = 4 mL / 分; インジェクション容量 = 10 μL; 波長 = 220; オープン温度 = 40; 溶媒A: 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA; 溶媒B: 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA); LCMS: RT = 0.79分; (ES): m/z (M+H)⁺ = 270.8、272.9 (ウォーターズ・アキュイティ・SDSカラム: BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 μ (1.6分間の勾配) 2 - 98% B; 流速 = 0.8 mL / 分; 溶媒A: H₂O - 0.1% TFA; 溶媒B: アセトニトリル - 0.1% TFA); ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.76 (dd, J = 7.1、5.7 Hz, 1H)、7.55 (dd, J = 8.4、5.0 Hz, 1H)、3.25 (d, J = 0.6 Hz, 3H)

30

40

【0433】

工程3：2 - (4,5 - ジフルオロ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) - 4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン

大きな40 mL のバイアルに、1 - プロモ - 4,5 - ジフルオロ - 2 - (メチルスルホニル) ベンゼン (2.40 g、8.85 ミリモル)、4,4,4',4',5,5,5',5' - オクタメチル - 2,2' - ビ(1,3,2 - ジオキサボロラン) (2.70 g、10.6 ミリ

50

モル)、酢酸カリウム(2.61g、26.6ミリモル)およびPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂アダクト(0.362g、0.443ミリモル)のジオキサン(20mL)中混合物を添加した。バイアルに栓をし、加熱ブロック中90 で一夜加熱した。水で希釈し、酢酸エチル中に抽出した。有機液を水で洗浄し、揮発性成分を減圧下で除去し、得られた黑色残渣をDCMに溶かし、ISCOコンパニオンの40gシリカゲルカラムでのシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、EtOAc/ヘキサンの勾配(50-100%)で溶出し、2-(4,5-ジフルオロ-2-(メチルスルホニル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(2.1g、6.60ミリモル、74.6%)を黄色のゆっくりと固化する残基として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 7.69-7.58(m, 2H)、3.25(d, J=0.6Hz, 3H)、1.41-1.37(m, 12H); LCMS: RT=0.54分; (ES): m/z(M+H)⁺=237.1(ボロン酸)(ウォーターズ・アクイティ・SDSカラム: BEH C18 2.1x50mm 1.7u(1.6分間の勾配)2-98%B; 流速=0.8ml/分; 溶媒A: H₂O-0.1%TFA; 溶媒B: アセトニトリル-0.1%TFA)

10

【0434】

工程4: 5-プロモ-2-(4,5-ジフルオロ-2-(メチルスルホニル)フェニル)-3-ニトロピリジン

40mlのバイアルに、2,5-ジプロモ-3-ニトロピリジン(1.861g、6.60ミリモル)、2-(4,5-ジフルオロ-2-(メチルスルホニル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(2.1g、6.60ミリモル)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂アダクト(0.404g、0.495ミリモル)および2モルの水性リン酸三カリウム(9.90ml、19.8ミリモル)の混合物を加え、その混合物を窒素流の下でパージした。バイアルに栓をし、加熱ブロック中80 で3時間加熱した。水で希釈し、酢酸エチル中に抽出した。有機液を水および塩水で洗浄し、濃縮して黑色の残渣を得、それをISCOコンパニオンの120gシリカゲルカラムを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーを利用して精製し、CH₂Cl₂/EtOAcの勾配(0-50%)に付して溶出し、5-プロモ-2-(4,5-ジフルオロ-2-(メチルスルホニル)フェニル)-3-ニトロピリジン(1.2g、3.05ミリモル、46.2%)を明黄色固体として得た。LCMS: RT=0.90分; (ES): m/z(M+H)⁺=392.7、394.7。(ウォーターズ・アクイティ・SDSカラム: BEH C18 2.1x50mm 1.7u(1.6分間の勾配)2-98%B; 流速=0.8ml/分; 溶媒A: H₂O-0.1%TFA; 溶媒B: アセトニトリル-0.1%TFA); ¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 9.04(d, J=2.0Hz, 1H)、8.61(d, J=2.1Hz, 1H)、7.76(dd, J=8.6、5.3Hz, 1H)、7.63(dd, J=9.2、5.1Hz, 1H)、3.32(d, J=0.5Hz, 3H)

20

30

【0435】

工程5: 3-プロモ-6,7-ジフルオロ-9-(メチルスルホニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール

5-プロモ-2-(4,5-ジフルオロ-2-(メチルスルホニル)フェニル)-3-ニトロピリジン(1.2g、3.05ミリモル)および1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(1.459g、3.66ミリモル)の1,2-ジクロロベンゼン(15mL)中溶液を40mLのバイアルに栓をし、加熱ブロック中170 で5時間加熱した。溶媒を高真空下で加熱しながらロータリーエバポレーターで蒸発させ、残渣をISCOコンパニオン(120gシリカゲルカラム)でのシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、CH₂Cl₂/EtOAcの勾配(20-70%)で溶出し、3-プロモ-6,7-ジフルオロ-9-(メチルスルホニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール(230mg、0.637ミリモル、21%)を明黄色固体として得た。LCMS: RT=0.81分; (ES): m/z(M+H)⁺=360.9、362.9。(ウォーターズ・アクイティ・SDSカラム: BEH C18 2.1x50mm 1.7u(1.6分間の勾

40

50

配) 2 - 98% B ; 流速 = 0.8 mL / 分 ; 溶媒 A : H₂O - 0.1% TFA ; 溶媒 B : アセトニトリル - 0.1% TFA) ; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.70 (d , J = 2.0 Hz , 1H)、8.09 (d , J = 2.1 Hz , 1H)、7.44 (dd , J = 8.8、4.2 Hz , 1H)、3.33 (s , 3H)

【0436】

工程6 : (S) - 3 - ブロモ - 6,7 - ジフルオロ - 9 - (メチルスルホニル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール

RBフラスコに、3 - ブロモ - 6,7 - ジフルオロ - 9 - (メチルスルホニル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール(230mg、0.637ミリモル)および(R) - フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メタノール(245mg、1.27ミリモル)のジクロロメタン(6mL)中懸濁液を加え、得られた反応混合物をトリフェニルホスフィン(334mg、1.27ミリモル)で処理し、DIAD(0.248mL、1.27ミリモル)を室温で滴下して加えた。その混合物を室温で一夜攪拌した。材料をISCOコンパニオン(80gシリカゲルカラム)でのシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、CH₂Cl₂/EtOAcの勾配(0 - 100%)で溶出し、(S) - 3 - ブロモ - 6,7 - ジフルオロ - 9 - (メチルスルホニル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール(315mg、0.588ミリモル、92%)を明黄色固体として得た。LCMS : RT = 1.01分 ; (ES) : m/z (M+H)⁺ = 534.9、536.9 (ウォーターズ・アクイティ・SDSカラム : BEH C18 2.1 x 50mm 1.7μ (1.6分間の勾配) 2 - 98% B ; 流速 = 0.8 mL / 分 ; 溶媒 A : H₂O - 0.1% TFA ; 溶媒 B : アセトニトリル - 0.1% TFA)

【0437】

工程7 : 5 - { 6,7 - ジフルオロ - 9 - メタンズルホニル - 5 - [(S) - オキサ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 3 - イル } - 1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール

2ドラムのバイアルに、(S) - 3 - ブロモ - 6,7 - ジフルオロ - 9 - (メチルスルホニル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール(30.0mg、0.0560ミリモル)、1,4 - ジメチル - 5 - (トリブチルスタニル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール(32.5mg、0.0840ミリモル)、ヨウ化銅(I)(2.13mg、0.0110ミリモル)、Pd(PPh₃)₄(6.47mg、5.60マイクロモル)およびTEA(0.0230mL、0.168ミリモル)のDMF(1mL)中混合物を加えた。バイアルに栓をし、加熱ブロック中80で一夜加熱した。次に反応混合物を水酸化アンモニウムおよび水で希釈し、酢酸エチル中に抽出した。有機液を水および塩水で洗浄し、有機液を濃縮した。材料をISCOコンパニオン(24gシリカゲルカラム)でのシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、酢酸エチルで溶出した。生成物を含有するフラクションを集め、揮発性成分を除去し、15.0mgの白色固体を得た。この材料をプレパラティブLC/MSを介して以下の条件 : カラム : ウォーターズ・エクスブリッジ C18、19 x 200mm、5μm粒子 ; 移動相A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 10mM酢酸アンモニウム ; 移動相B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 10mM酢酸アンモニウム ; 勾配 : 20分間にわたって15 - 70% Bとし、次に100% Bで5分間保持する : 20mL / 分でさらに精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、5 - { 6,7 - ジフルオロ - 9 - メタンズルホニル - 5 - [(S) - オキサ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 3 - イル } - 1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール(5.10mg、16%)を得た。LCMS : RT = 1.605分 ; (ES) : m/z (M+H)⁺ = 552.10 ; (カラム : ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1 x 50mm、1.7μm粒子 ; 移動相A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 10mM酢酸アンモニウム ; 移動相B

: 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 温度 : 50 ; 勾配 : 3 分間にわたって 0 - 100 % B とし、次に 100 % B で 0.75 分間保持する ; 流速 : 1.11 mL / 分 ; ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 8.74 (brs, 1H)、8.34 (brs, 1H)、7.69 (brs, 2H)、7.51 (brs, 1H)、7.38 (brs, 2H)、7.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H)、5.97 (brs, 1H)、3.97 - 3.86 (m, 4H)、3.76 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H)、3.63 - 3.45 (m, 5H)、3.28 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H)、2.22 (brs, 3H)、1.83 (brs, 1H)、1.39 (brs, 2H)、1.04 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H)

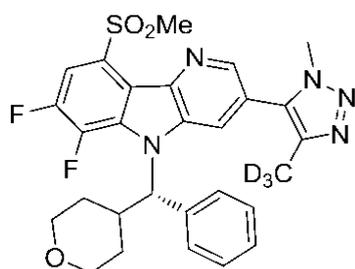
【0438】

10

実施例 161

5 - { 6,7 - ジフルオロ - 9 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール

【化100】



20

【0439】

5 - { 6,7 - ジフルオロ - 9 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 3 - イル } - 1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾールの合成について記載される操作と同様の操作に従って、(S) - 3 - プロモ - 6,7 - ジフルオロ - 9 - (メチルスルホニル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドールおよび 4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 5 - (トリブチルスタンニル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾールを 5 - { 6,7 - ジフルオロ - 9 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾールに変換した。LCMS : RT = 1.634 分 ; (ES) : m/z (M+H)⁺ = 555.10 ; (カラム : ウォータース・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 温度 : 50 ; 勾配 : 3 分間にわたって 0 - 100 % B とし、次に 100 % B で 0.75 分間保持する ; 流速 : 1.11 mL / 分 ; ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 8.76 (brs, 1H)、8.37 (brs, 1H)、7.71 (brs, 2H)、7.52 (brs, 1H)、7.38 (brs, 2H)、7.32 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H)、5.98 (brs, 1H)、4.01 - 3.85 (m, 4H)、3.77 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H)、3.60 - 3.41 (m, 5H)、3.34 - 3.22 (m, 1H)、1.81 (brs, 1H)、1.40 (brs, 2H)、1.05 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H)

30

40

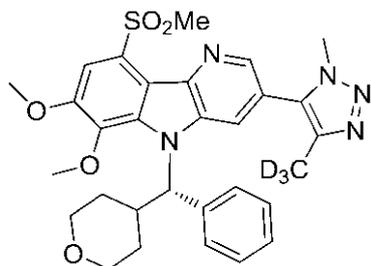
【0440】

実施例 162

5 - { 9 - メタンスルホニル - 6,7 - ジメトキシ - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール

50

【化101】



【0441】

2ドラムのバイアル中の、5 - { 6,7 - ジフルオロ - 9 - メタンシルホニル - 5 - [(S) - オキサ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (² H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール (10.0 mg、0.0180ミリモル) および K O t B u (10.1 mg、0.0900ミリモル) のメタノール (1 mL) 中混合物を加熱ブロック中 90 で一夜加熱した。粗材料をプレパラティブ LC / MS を介して以下の条件 : カラム : ウォーターズ・エクスプリッジシールド・RP18、19 x 200 mm、5 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 勾配 : 20 分間にわたって 15 - 100 % B とし、次に 100 % B で 5 分間保持する ; 流速 : 20 mL / 分で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させて 5 - { 9 - メタンシルホニル - 6,7 - ジメトキシ - 5 - [(S) - オキサ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (² H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール (4.40 mg、40 %) を得た。LCMS : RT = 1.605 分 ; (ES) : m / z (M + H)⁺ = 579.2 (カラム : ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 温度 : 50 ; 勾配 : 3 分間にわたって 0 - 100 % B とし、次に 100 % B で 0.75 分間保持する ; 流速 : 1.11 mL / 分) ; LCMS : RT = 0.81 分 ; (ES) : m / z (M + H)⁺ = 579.2 (ウォーターズ・アクイティ・SDS カラム : BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 μm (1.6 分間の勾配) 2 - 98 % B ; 流速 = 0.8 mL / 分 ; 溶媒 A : H₂O - 0.1 % TFA ; 溶媒 B : アセトニトリル - 0.1 % TFA) ; ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.64 (s, 1H)、8.14 (br s, 1H)、7.61 (d, J = 7.5 Hz, 2H)、7.36 - 7.29 (m, 2H)、7.26 (d, J = 7.6 Hz, 2H)、6.26 (d, J = 10.9 Hz, 1H)、4.16 (s, 3H)、4.06 (s, 3H)、3.94 - 3.84 (m, 4H)、3.77 (d, J = 9.3 Hz, 1H)、3.47 (br s, 5H)、3.34 (t, J = 11.3 Hz, 1H)、1.80 (d, J = 12.5 Hz, 1H)、1.45 (d, J = 12.1 Hz, 2H)、1.11 (d, J = 12.1 Hz, 1H)

【0442】

実施例 163

5 - { 7 - フルオロ - 9 - メタンシルホニル - 6 - メトキシ - 5 - [(S) - オキサ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (² H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール

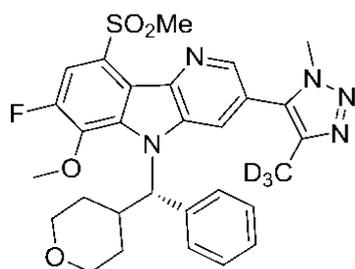
10

20

30

40

【化102】



【0443】

10

2ドラムのバイアルにおいて、5 - { 6,7 - ジフルオロ - 9 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール (13.0 mg、0.0230 ミリモル) および KOtBu (22.0 mg、0.200 ミリモル) のメタノール (2 mL) 中混合物を室温で11日間攪拌した。得られた白色懸濁液を水および HCl で希釈し、酢酸エチル中に抽出した。有機液を水で洗浄し、揮発性成分を減圧下で除去して白色固体を得た。材料をプレパラティブ LC / MS を通して以下の条件：カラム：ウォーターズ・エクスプリッジ C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；勾配：5 分間にわたって 15 - 65 % B とし、次に 100 % B で 20 分間保持する；流速：20 mL / 分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、5 - { 7 - フルオロ - 9 - メタンスルホニル - 6 - メトキシ - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール (8.50 mg、44 %) を得た。 ^1H NMR (500 MHz、DMSO - d_6) 8.68 (s, 1 H)、8.18 (s, 1 H)、7.62 (d, $J = 7.7\text{ Hz}$, 2 H)、7.53 (d, $J = 8.9\text{ Hz}$, 1 H)、7.39 - 7.29 (m, 2 H)、7.29 - 7.19 (m, 1 H)、6.24 (d, $J = 10.9\text{ Hz}$, 1 H)、4.19 (s, 3 H)、3.93 - 3.83 (m, 4 H)、3.76 (d, $J = 9.9\text{ Hz}$, 1 H)、3.66 - 3.52 (m, 2 H)、3.49 (s, 3 H)、3.33 (t, $J = 11.1\text{ Hz}$, 1 H)、1.80 (d, $J = 12.4\text{ Hz}$, 1 H)、1.50 - 1.36 (m, $J = 12.1$ 、 12.1 Hz , 2 H)、1.10 (d, $J = 12.5\text{ Hz}$, 1 H)；LCMS：RT = 1.696 分；(ES)：m / z (M + H)⁺ = 567.1 (カラム：ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；温度：50；勾配：3 分間にわたって 0 - 100 % B とし、次に 100 % B で 0.75 分間保持する；流速：1.11 mL / 分)

20

30

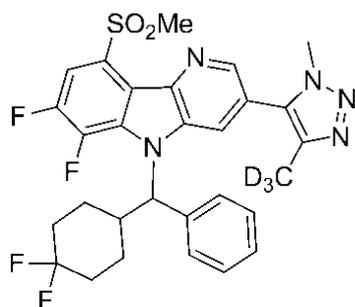
【0444】

実施例 164

40

5 - { 5 - [(4,4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル] - 6,7 - ジフルオロ - 9 - メタンスルホニル - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール (エナンチオマー A)

【化103】



【0445】

工程1：3 - ブロモ - 5 - ((4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル) - 6 , 7 , 9 - トリフルオロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール

20 mL のバイアルに、3 - ブロモ - 6 , 7 , 9 - トリフルオロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (400 mg、1.33 ミリモル)、(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メタノール (601 mg、2.66 ミリモル)、トリフェニルホスフィン (697 mg、2.66 ミリモル) およびジクロロメタン (6 mL) の懸濁液を加えた。混合物を DIAD (0.517 mL、2.66 ミリモル) を滴下して加える間に攪拌し、該混合物を室温で一晩攪拌した。その反応混合物をシリカゲルカラムにロードした。ISCO コンパニオン (80 g シリカゲルカラム) でのシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、EtOAc / ヘキサンの勾配 (10 - 50 %) で溶出し、3 - ブロモ - 5 - ((4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル) - 6 , 7 , 9 - トリフルオロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (300 mg、0.589 ミリモル、44 %) を白色固体として得た。LCMS : RT = 1.22 分 ; (ES) : m / z (M + H)⁺ = 509.0、511.0 (ウォーターズ・アクイティ・SDS カラム : BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 u (1.6 分間の勾配) 2 - 98 % B ; 流速 = 0.8 mL / 分 ; 溶媒 A : H₂O - 0.1 % TFA ; 溶媒 B : アセトニトリル - 0.1 % TFA)

【0446】

工程2：5 - { [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル] - 6 , 7 , 9 - トリフルオロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

20 mL のバイアルに、3 - ブロモ - 5 - ((4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル) - 6 , 7 , 9 - トリフルオロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (300 mg、0.589 ミリモル)、4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 5 - (トリブチルスタンニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (344 mg、0.884 ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (22.4 mg、0.118 ミリモル) および Pd (Ph₃P)₄ (68.1 mg、0.0590 ミリモル) の DMF (6 mL) 中混合物を加えた。混合物を窒素流の下で2、3分の間パージし、次にEt₃N (0.246 mL、1.767 ミリモル) を添加し、バイアルに栓をし、加熱ブロック中90 ° で3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水性水酸化アンモニウムおよび水で希釈し、酢酸エチル中に抽出した。有機液を水および塩水で洗浄し、濃縮した。材料をISCO コンパニオン (40 g シリカゲルカラム) でのシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、EtOAc / ヘキサンの勾配 (50 - 100 %) で溶出し、5 - { - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル] - 6 , 7 , 9 - トリフルオロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (230 mg、0.435 ミリモル、74 %) を白色固体として得、それをキラルプレパラティブSFC (カラム ウェルク (Welk) - O₂ R,R 25 x 3 cm、5 μm ; 移動相 : 85 / 15 CO₂ / MeOH ; 流速 : 85 mL / 分) に付して分割し、エナンチオマーA (110 mg、34 %) およびエナンチオマーB (106 mg、33 %) を得た。エナンチオマーA : ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.55 (d , J = 1.7 Hz , 1 H)、7.54 (s , 1 H)、7.50 - 7.45 (m , 2 H)、7.43 -

10

20

30

40

50

7.31 (m, 3H)、6.98 (dddd, J = 10.5、9.0、5.3 Hz, 1H)、6.02 (brs, 1H)、3.82 (s, 3H)、2.95 - 2.82 (m, J = 8.4 Hz, 1H)、2.22 (d, J = 11.6 Hz, 2H)、2.11 - 2.01 (m, 1H)、2.00 - 1.82 (m, 1H)、1.76 - 1.62 (m, 1H)、1.51 (d, J = 12.7 Hz, 1H)、1.27 (brs, 1H)、0.91 - 0.84 (m, 1H); LCMS: RT = 1.09分; (ES): m/z (M+H)⁺ = 529.2; (ウォーターズ・アクイティ・SDSカラム: BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 μ (1.6分間の勾配) 2 - 98% B; 流速 = 0.8 mL/分; 溶媒A: H₂O - 0.1% TFA; 溶媒B: アセトニトリル - 0.1% TFA); HPLC: RT = 3.468分; (クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50 mm (4分間の勾配) 0 - 100% B; 流速 = 4 mL/分; インジェクション容量 = 10 μL; 波長 = 220; オープン温度 = 40 溶媒A: 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA; 溶媒B: 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA); HPLC: RT = 14.067分; (サンファイアC18 3.5 μm、3.0 x 150 mm: 95/5から5/95 H₂O/CH₃CN/0.05% TFA、流速 = 5 mL/分、勾配 = 15分、220 nmで); キラルSFC RT = 12.219分 (カラム: ウェルク-O R,R、250 x 21 mm、5 μm; 移動相: 80/20 CO₂/メタノール; 流速: 2 mL/分); エナンチオマーB: キラルSFC RT = 14.392分 (カラム: ウェルク-O R,R、250 x 21 mm、5 μm; 移動相: 80/20 CO₂/メタノール; 流速: 2 mL/分)

10

【0447】

20

工程3: 5 - { - [(4,4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル)メチル] - 6,7, - ジフルオロ - 9 - メタンスルホニル - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃)メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール エナンチオマーA

2ドラムのバイアルにおいて、5 - { - [(4,4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル)メチル] - 6,7,9 - トリフルオロ - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃)メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール エナンチオマーA (20.0 mg、0.0380ミリモル) およびメタンスルフィン酸ナトリウム (38.0 mg、0.372ミリモル) のDMSO (1 mL) 中混合物を添加し、そのバイアルに栓をし、加熱ブロック中90 で一夜加熱した。その粗製材料をプレパラティブ LC/MSを通して以下の条件: カラム: ウォーターズ・エクスブリッジ C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル: 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相B: 95:5 アセトニトリル: 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 勾配: 20分間にわたって20 - 100% Bとし、次に100% Bで5分間保持する; 流速: 20 mL/分で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、5 - { - [(4,4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル)メチル] - 6,7, - ジフルオロ - 9 - メタンスルホニル - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃)メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール エナンチオマーA (6.80 mg、30%) を得た。 ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) d 8.75 (brs, 1H)、8.31 (brs, 1H)、7.67 (brs, 2H)、7.51 (brs, 1H)、7.41 - 7.26 (m, 3H)、5.97 (brs, 1H)、3.93 (brs, 3H)、3.56 (brs, 3H)、2.14 - 1.89 (m, 5H)、1.87 - 1.67 (m, 1H)、1.48 - 1.26 (m, 3H); LCMS: RT = 1.93分; (ES): m/z (M+H)⁺ = 589.1; (カラム: ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm 粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル: 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相B: 95:5 アセトニトリル: 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 温度: 50 ; 勾配: 3分間にわたって0 - 100% Bとし、次に100% Bで0.75分間保持する; 流速: 1.11 mL/分)

30

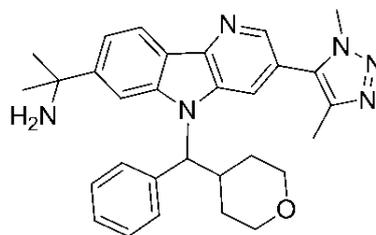
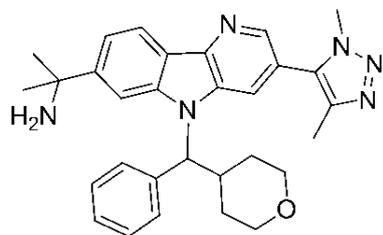
40

【0448】

50

実施例 165 および 166

2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - アミン
【化 104】



エナンチオマーA、実施例 165

エナンチオマーB、実施例 166

【0449】

工程 1 : 7 - (2 - アジドプロパン - 2 - イル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール

2 - (3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル) プロパン - 2 - オール (600 mg、0.847 ミリモル) および TMS - N₃ (0.281 mL、2.12 ミリモル) の DCM (20 mL) 中混合物を 0 に冷却し、BF₃OEt₂ (0.537 mL、4.24 ミリモル) を 2 分間にわたって滴下して処理した。反応物を 2 時間にわたってゆっくりと室温とし、次に室温で一夜攪拌した。混合物を 25 mL の水で、つづいて 25 mL の 10% NaHCO₃ 溶液でクエンチさせ、DCM (50 mL × 2) で抽出した。有機液を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、7 - (2 - アジドプロパン - 2 - イル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール (430 mg、0.826 ミリモル、84%) を白色固体として得た。LCMS : HPLC : RT = 1.10 分 ; MS (ES) : m / z = 521 [M + 1]⁺ (ACN / H₂O + NH₄OAc、アクイティ・BEH C18 1.7 μm (50 × 2.1) mm、勾配 = 3 分、波長 = 220 nm)

【0450】

工程 2 : 2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - アミン

7 - (2 - アジドプロパン - 2 - イル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール (0.400 g、0.768 ミリモル)、MeOH (10 mL) および Pd / C (炭素上 10% パラジウム、0.0400 g、0.376 ミリモル) の攪拌懸濁液を室温で水素ガスのバルーン下で 3 時間水素添加した。混合物をセライトを通して濾過し、メタノール (50 mL) で洗浄し、濾液を濃縮してラセミ体である 2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - アミン (0.300 g、0.607 ミリモル、86%) を白色固体として得、それをキラルプレパラティブ SFC (カラム : キラル・OD - H 25 × 2.1 cm、5 μm ; 移動相 : 70 / 30 CO₂ / MeOH 中 0.25% DEA ; 流速 : 75 mL / 分) により分割し、エナンチオマー A およびエナンチオマー B を得た。エナンチオマー A : ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1 H)、8.34 - 8.29 (m, 1 H)、8.22 (s, 1 H)、8.09 (s, 1 H

10

20

30

40

50

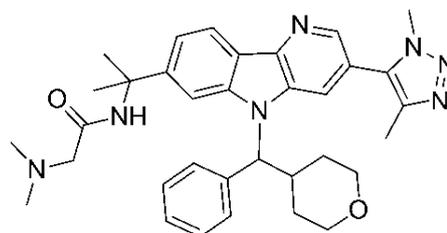
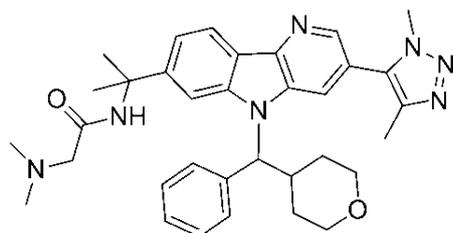
)、7.64 (d, J = 7.5 Hz, 2H)、7.54 (dd, J = 1.5、8.0 Hz, 1H)、7.39 - 7.32 (m, 2H)、7.30 - 7.22 (m, 1H)、5.82 (d, J = 10.5 Hz, 1H)、4.03 - 3.96 (m, 4H)、3.82 (dd, J = 3.0、11.5 Hz, 1H)、3.66 - 3.57 (m, 1H)、3.45 - 3.35 (m, 2H)、2.33 - 2.29 (m, 3H)、1.98 (d, J = 13.6 Hz, 1H)、1.69 - 1.62 (m, 7H)、1.45 (dd, J = 4.0、13.1 Hz, 1H)、1.07 (d, J = 12.0 Hz, 1H); LCMS: HPLC: RT = 1.73分; MS (ES): m/z = 495.5 [M+H]⁺ (ACN/H₂O + HCOONH₄、アセントイス・エクスプレスC18 2.7 μm (5 × 2.1) mm、勾配 = 4分、波長 = 220 nm); HPLC RT = 5.81分 (カラム: サンファイアC18 3.5 μm、4.6 × 150 mm; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水 + 0.05% TFA; 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水 + 0.05% TFA; 勾配: 15分間にわたって10 - 100% Bとする; 流速: 1 mL/分; 検出: UV (220 nm)); キラルSFC RT = 2.41分 (カラム: キラルセル・OD-H 250 × 4.6 mm、5 μm; 移動相: 70/30 CO₂/MeOH中0.25% DEA; 流速: 4 mL/分); エナンチオマーB: キラルSFC RT = 3.65分 (カラム: キラルセル・OD-H 250 × 4.6 mm、5 μm; 移動相: 70/30 CO₂/MeOH中0.25% DEA; 流速: 4 mL/分)

【0451】

実施例167 & 168

N - { 2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - イル]プロパン - 2 - イル} - 2 - (ジメチルアミノ)アセトアミド

【化105】



エナンチオマーA、実施例167

エナンチオマーB、実施例168

【0452】

2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - イル]プロパン - 2 - アミン (50.0 mg、0.101ミリモル) のDMF (1 mL) 中溶液を、2 - (ジメチルアミノ)酢酸 (13.6 mg、0.131ミリモル)、Et₃N (0.0420 mL、0.303ミリモル) およびHATU (50.0 mg、0.131ミリモル) で処理し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。その混合物を10 mLの水でクエンチさせ、EtOAc (25 mL × 2) で抽出し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮し、残渣をプレパラティブHPLC (カラム: Xブリッジ C18 (250 × 19, 5 μ)、移動相A = バッファー: H₂O中10 mM酢酸アンモニウム、移動相B = ACN、流速: 17 mL/分、勾配: T%B: 0/30、10/60) に付して精製し、ラセミ体であるN - { 2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - イル]プロパン - 2 - イル} - 2 - (ジメチルアミノ)アセトアミド (35.0 mg、0.0590ミリモル、49%) を白色固体として得、をれをキラルプレパラティブSFC (カラム: キラル・OD-H 250 × 4.6 mm、5 μm; 移動相: 60/40 CO₂/MeOH中0.25% DEA; 流速: 4 mL/分) により分割してエナンチオマーAおよびエナンチオマーBを得た。エナンチオマーA: ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD): 8.44 (d, J = 1.60 Hz, 1H)、8.30 (s, 1H)、

10

20

30

40

50

8.28 (s, 1H)、8.20 (s, 1H)、7.58 - 7.60 (m, 2H)、7.45 (dd, J = 8.40, Hz, 1H)、7.33 - 7.37 (m, 2H)、7.25 - 7.29 (m, 1H)、5.77 (d, J = 10.80 Hz, 1H)、3.90 - 4.00 (m, 1H)、3.90 (s, 3H)、3.81 (dd, J = 8.40, Hz, 1H)、3.58 - 3.61 (m, 1H)、3.39 - 3.40 (m, 2H)、3.00 (s, 2H)、2.37 (s, 6H)、2.30 (s, 3H)、1.89 - 1.98 (m, 1H)、1.67 - 1.82 (m, 6H)、1.58 - 1.67 (m, 1H)、1.41 - 1.44 (m, 1H)、1.09 (d, J = 12.00 Hz, 1H); LCMS: RT = 1.98分、MS (ES): m/z = 580.4 [M+H]⁺ (ACN/H₂O + HCOONH₄、アセンティス・エクスプレスC18 2.7 μm (50 × 2.1) mm、勾配 = 4分、波長 = 220 nm); HPLC RT = 5.96分 (サンファイアC18 (4.6 × 150) mm、3.5ミクロン、移動相 A: 水中0.05% TFA: アセトニトリル (95:5)、移動相 B: アセトニトリル: 水中0.05% TFA (95:5)、流速: 1 mL/分、波長 = 220 nm); キラルSFC RT = 2.31 (キラル・OD-H 250 × 4.6 mm、5 μm; 移動相: 60/40 CO₂/MeOH中0.25% DEA; 流速: 4 mL/分); エナンチオマーB: キラルSFC RT = 4.86 (キラル・OD-H 250 × 4.6 mm、5 μm; 移動相: 60/40 CO₂/MeOH中0.25% DEA; 流速: 4 mL/分)

10

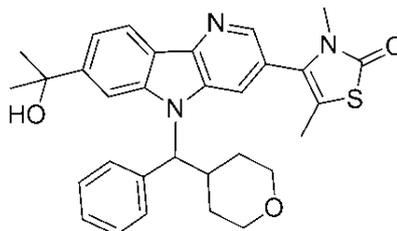
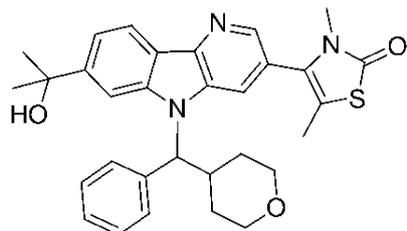
【0453】

実施例169および170

4-[7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-[オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル]-3,5-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-2-オン

20

【化106】



30

エナンチオマーA、実施例169

エナンチオマーB、実施例170

【0454】

工程1: メチル 3-(5-ホルミル-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロチアゾール-4-イル)-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート

メチル 5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート (489 mg、0.929ミリモル)、4-クロロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロチアゾール-5-カルボアルデヒド (150 mg、0.845ミリモル) およびリン酸三カリウム (水中2 M、1.27 mL、2.53ミリモル) の THF (10 mL) 中混合物をアルゴン流の下で5分間パージした。PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ アダクト (69.0 mg、0.0850ミリモル) を添加し、バイアルをセブタムで栓をして、その中の気体を抜き、アルゴンで3回パージし、次にマイクロ波で80 °Cで2時間加熱した。反応物を水 (50 mL) でクエンチさせ、EtOAc (75 mL × 2) で抽出し、Na₂SO₄ 上で乾燥させて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ISCO 49 g フラッシュカラム、45分間にわたって0-2% MeOH/CHCl₃) に付して精製し、メチル 3-(5-ホルミル-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロチアゾール-4-イル)-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラートを得た。LCMS: RT = 1.17分; MS (ES)

40

50

: $m/z = 542 [M+1]^+$ (ACN/H₂O + NH₄OAc、アケイティ・BEH C18 1.7 μm (50 x 2.1) mm、勾配 = 3分、波長 = 220 nm)

【0455】

工程2: メチル 3 - (5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチル - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロチアゾール - 4 - イル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - カルボキシラート

メチル 3 - (5 - ホルミル - 3 - メチル - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロチアゾール - 4 - イル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - カルボキシラート (200 mg、0.369ミリモル) の MeOH (10 mL) 中攪拌溶液を NaBH₄ (18.2 mg、0.480ミリモル) で処理し、室温で45分間攪拌した。混合物を飽和水性NH₄Cl (30 mL) でクエンチさせ、DCM (50 mL x 2) で抽出し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮してメチル 3 - (5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチル - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロチアゾール - 4 - イル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - カルボキシラート (180 mg、0.331ミリモル、90%) を黄色固体として得た。LCMS: HPLC: RT = 1.03分; MS (ES): $m/z = 544 [M+1]^+$ (ACN/H₂O + NH₄OAc、アケイティ・BEH C18 1.7 μm (50 x 2.1) mm、勾配 = 3分、波長 = 220 nm)

10

【0456】

工程3: メチル 3 - (3,5 - ジメチル - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロチアゾール - 4 - イル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - カルボキシラート

メチル 3 - (5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチル - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロチアゾール - 4 - イル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - カルボキシラート (100 mg、0.184ミリモル) の DCM (10 mL) 中 N₂ (g) 下での攪拌溶液に、トリエチルシラン (0.147 mL、0.920ミリモル) を、つづいて TFA (10.0 mL、130ミリモル) を添加し、反応物を還流温度で16時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を氷水でクエンチさせ、水性NaHCO₃ (15 mL) で塩基性にし、DCM (30 mL x 2) で抽出した。抽出液をNa₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ISCOシリカゲル12 gフラッシュカラム、45分間にわたって0 - 2% MeOH/CHCl₃ とする) を用いて精製し、メチル 3 - (3,5 - ジメチル - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロチアゾール - 4 - イル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - カルボキシラート (90.0 mg、0.171ミリモル、93%) を黄色固体として得た。LCMS: HPLC: RT = 1.15分; MS (ES): $m/z = 528 [M+1]^+$ (ACN/H₂O + NH₄OAc、アケイティ・BEH C18 1.7 μm (50 x 2.1) mm、勾配 = 3分、波長 = 220 nm)

20

30

【0457】

工程4: 4 - [7 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 - [オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 3 - イル] - 3,5 - ジメチル - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - チアゾール - 2 - オン

メチル 3 - (3,5 - ジメチル - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロチアゾール - 4 - イル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - カルボキシラート (100 mg、0.191ミリモル) のテトラヒドロフラン (0.7 mL) 中攪拌溶液を -20 に冷却し、臭化メチルマグネシウム (THF中3M、0.316 mL、0.948ミリモル) で処理した。反応混合物をゆっくりと5時間にわたって室温にまで加温させた。反応物を飽和水性NH₄Cl (30 mL) でクエンチさせ、EtOAc (50 mL x 2) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、

40

50

濾過して濃縮した。粗生成物をプレパラティブHPLC(カラム:フェニルエックスブリッジ(250×19,5μ)、移動相A:水中10mM酢酸アンモニウム、移動相B:A
CN、流速:17mL/分、定組成溶出0/30、10/60)に付して精製し、ラセミ
体である4-[7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-[オキサン-4-イル
(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル]-3,5-ジ
メチル-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-2-オン(45.0mg、0.0840ミ
リモル、37%)を白色固体として得、それをプレパラティブキラルSFC(カラム:キ
ラル・OD-H 250×30mm、5μm;移動相:60/40 CO₂/MeOH中
0.25%DEA;流速:80mL/分)に付して分割し、エナンチオマーA(18.0m
g、0.0330ミリモル、17%)およびエナンチオマーB(17.0mg、0.032
0ミリモル、16%)を得た。エナンチオマーA:¹H NMR(400MHz、CD₃
OD) 8.37(d, J=1.5Hz, 1H)、8.29(d, J=8.5Hz, 1H)
)、8.20(s, 1H)、8.11(s, 1H)、7.62(d, J=7.5Hz, 2H)
)、7.48(dd, J=1.3、8.3Hz, 1H)、7.38-7.31(m, 2H)、7.
29-7.23(m, 1H)、5.74(d, J=11.0Hz, 1H)、4.00(d, J
=11.5Hz, 1H)、3.83(d, J=8.0Hz, 1H)、3.66-3.57(m
, 1H)、3.50-3.38(m, 2H)、3.06(s, 3H)、2.09-2.04(
m, 3H)、1.95(d, J=10.0Hz, 1H)、1.70-1.60(m, 7H)、
1.47-1.40(m, 1H)、1.13(d, J=13.1Hz, 1H); LCMS: R
T=2.00分; MS(ES): m/z=528[M+H]⁺(ACN/H₂O+HCO
ONH₄、アセンティス・エクスプレスC18 2.7μm(50×2.1)mm、勾配=
4分、波長=220nm); HPLC- RT=8.67分サンファイアC18 (4.6
×150)mm、3.5ミクロン、移動相A:水中0.05%TFA:アセトニトリル(9
5:5)、移動相B:アセトニトリル:水中0.05%TFA(95:5)、流速:1m
L/分、波長=220nm); キラルSFC RT=2.92(キラル・OD-H 25
0×4.6mm、5μm;移動相:60/40 CO₂/MeOH中0.25%DEA;流
速:4mL/分); エナンチオマーB:キラルSFC RT=10.04(キラル・OD
-H 250×4.6mm、5μm;移動相:60/40 CO₂/MeOH中0.25%
DEA;流速:4mL/分)

10

20

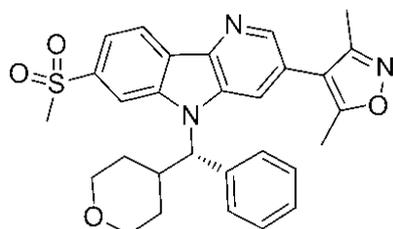
【0458】

30

実施例171

4-{7-メタンスルホニル-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]
-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル}-3,5-ジメチル-1,2-オキ
サゾール

【化107】



40

【0459】

(S)-メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル
)-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド
[3,2-b]インドール-7-カルボキシラートに記載される操作と同様の操作に従っ
て、中間体の4-(7-(メチルスルホニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール
-3-イル)-3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール(30.0mg、0.0880ミリ
モル)を標記化合物(18.5mg、37%)に変換した。¹H NMR(500MHz
、CDCl₃) 8.57(d, J=8.2Hz, 1H)、8.53(d, J=1.7H

50

z, 1 H)、8.33 (s, 1 H)、7.90 (dd, J = 8.2、1.3 Hz, 1 H)、7.66 (d, J = 1.5 Hz, 1 H)、7.45 (d, J = 7.5 Hz, 2 H)、7.40 - 7.34 (m, 2 H)、7.34 - 7.29 (m, 1 H)、5.58 (d, J = 10.5 Hz, 1 H)、4.07 (dd, J = 11.7、2.8 Hz, 1 H)、3.87 (dd, J = 11.7、2.7 Hz, 1 H)、3.55 (td, J = 11.9、1.8 Hz, 1 H)、3.36 (td, J = 11.9、1.8 Hz, 1 H)、3.19 (s, 3 H)、3.17 - 3.04 (m, 1 H)、2.41 (s, 3 H)、2.25 (s, 3 H)、2.03 (d, J = 13.7 Hz, 1 H)、1.67 - 1.59 (m, 1 H)、1.45 - 1.34 (m, 1 H)、1.07 (d, J = 13.1 Hz, 1 H); LCMS (M+H)⁺ = 516; HPLC RT = 2.593分 (カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50 mm; 移動相A: 10:90 MeOH:水 + 0.1% TFA; 移動相B: 90:10 MeOH:水 + 0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 4分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 4 mL/分)

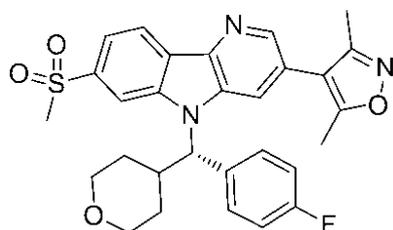
10

【0460】

実施例172

4 - { 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサ - 4 - イル) メチル] - 7 - メタンシルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 3 , 5 - ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール

【化108】



20

【0461】

(4 - フルオロフェニル) (オキサ - 4 - イル) メタノールのエナンチオマー (1 . 10 g、5.23ミリモル) をプレパラティブSFC (カラム: キラルパックAD-H 5 x 25 cm、5 μm; 移動相: 80/20 CO₂/MeOH; 流速: 150 mL/分; 温度: 40) に付して精製した。分離したピークを含有するフラクションを濃縮し、減圧下で乾燥させ、白色固体を得た。エナンチオマーA: (S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサ - 4 - イル) メタノール (496 mg、45%) SFC RT = 2.30分 (カラム: Chiralpac AD 250 x 4.6 mm、5 μm; 移動相: 80/20 CO₂/MeOH; 流速: 3 mL/分); 温度: 35; エナンチオマーB: (R) - (4 - フルオロフェニル) (オキサ - 4 - イル) メタノール (530 mg、48%) SFC RT = 3.17分 (カラム: Chiralpac AD 250 x 4.6 mm、5 μm; 移動相: 80/20 CO₂/MeOH; 流速: 3 mL/分); 温度: 35

30

【0462】

4 - { 7 - メタンシルホニル - 5 - [(S) - オキサ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 3 , 5 - ジメチル - 1 , 2 - オキサゾールに記載される操作と同様の操作に従って、中間体の4 - (7 - (メチルシルホニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール (30.0 mg、0.0880ミリモル) および (R) - (4 - フルオロフェニル) (オキサ - 4 - イル) メタノール (37 mg、0.176ミリモル) を標記化合物 (13.9 mg、29%) に変換した。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.57 (d、J = 8.2 Hz、1 H)、8.54 (d、J = 1.7 Hz、1 H)、8.30 (s、1 H)、7.91 (dd、J = 8.2、1.3 Hz、1 H)、7.63 (s、1 H)、7.44 (dd、J = 8.6、5.1 Hz、2 H)、7.10 - 7.02 (m、2 H)、5.55 (d、J = 10.7 Hz、1 H)、4.08 (dd、J = 11.6、2.7 Hz、1 H)、3.87 (dd、J = 11.8、2.7 Hz、1 H)、3.55 (td、J = 11.

40

50

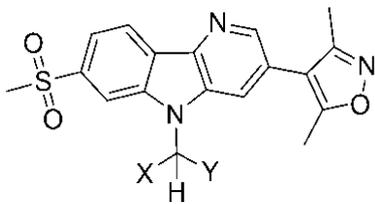
9、1.8 Hz, 1H)、3.39 - 3.30 (m, 1H)、3.20 (s, 3H)、3.12 - 3.02 (m, 1H)、2.44 (s, 3H)、2.28 (s, 3H)、1.99 (d, J = 13.6 Hz, 1H)、1.67 - 1.59 (m, 1H)、1.45 - 1.34 (m, 1H)、1.08 (d, J = 13.1 Hz, 1H); LCMS (M+H)⁺ = 534.4; HPLC RT = 2.645分 (カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50mm; 移動相A: 10:90 MeOH:水+0.1% TFA; 移動相B: 90:10 MeOH:水+0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 4分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 4 mL/分)

【0463】

実施例173 - 174

表6に列挙される化合物を4-{7-メタンスルホニル-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル}-3,5-ジメチル-1,2-オキサゾールについて記載される操作に従って調製した:

【化109】



【0464】

【表7】

表6

実施例	X	Y	HPLC RT (分)	LCMS (M+H)	HPLC 方法
173 エナンチオマーA			8.69	534.4	A
174 エナンチオマー			10.64	534.4	A

【0465】

N/A: 該当なし

表6についてのHPLC条件: 方法A: カラム: キラル・IB、250 x 4.6 mm、5 μm 粒子; 移動相: 80/20 CO₂/MeOH; 流速: 2 mL/分; 検出: UV (220 nm)

【0466】

実施例175

2-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-8-イル]プロパン-2-オール

10

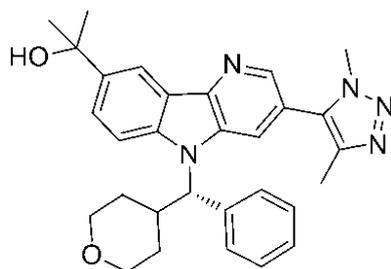
20

30

40

50

【化110】



【0467】

工程1：メチル 4 - ((2 - クロロ - 5 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ベンゾアート

メチル 3 - ((2 - クロロ - 5 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ベンゾアートに記載される操作と同様の操作に従って、2 - クロロ - 5 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - アミン (200 mg、0.894ミリモル) および 4 - (メトキシカルボニル) フェニル) ボロン酸 (322 mg、1.79ミリモル) を標記化合物 (122 mg、38%) に変換した。LCMS (M+H) = 358.2 ; HPLC RT = 2.268分 (カラム : クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm ; 移動相A : 10 : 90 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 移動相B : 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 4分間にわたって0 - 100% Bとする ; 流速 : 4 mL / 分)

10

20

【0468】

工程2：メチル 4 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

メチル 3 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラートに記載される操作と同様の操作に従って、メチル 4 - ((2 - クロロ - 5 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ベンゾアート (121 mg、0.340ミリモル) を標記化合物 (96.0 mg、88%) に変換した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 9.24 - 9.08 (m、1 H)、8.61 (s、1 H)、8.58 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.32 (dd、J = 8.6、1.7 Hz、1 H)、7.73 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、7.57 (d、J = 8.6 Hz、1 H)、4.04 (s、3 H)、4.00 (s、3 H)、2.40 (s、3 H) ; LCMS (M+H) = 322.3 ; HPLC RT = 1.895分 (カラム : クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm ; 移動相A : 10 : 90 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 移動相B : 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 4分間にわたって0 - 100% Bとする ; 流速 : 4 mL / 分)

30

【0469】

工程3：(S) - メチル 4 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

(S) - メチル 3 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラートについて記載される操作と同様の操作に従って、メチル 4 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (30.0 mg、0.0930ミリモル) を標記化合物 (19.6 mg、42%) に変換した。LCMS (M+H) = 496 ; HPLC RT = 2.836分 (カラム : クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm ; 移動相A : 10 : 90 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 移動相B : 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 4分間にわたって0 - 1

40

50

00% Bとする；流速：4 mL / 分)

【0470】

工程4：2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 8 - イル]プロパン - 2 - オール

(S) - 2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [オキサ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - イル]プロパン - 2 - オールについて記載される操作と同様の操作に従って、(S) - メチル 4 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - カルボキシラート(19.6 mg、0.0400ミリモル)を標記化合物(19.6 mg、100%)に変換した。¹H NMR(500 MHz、CDCl₃)

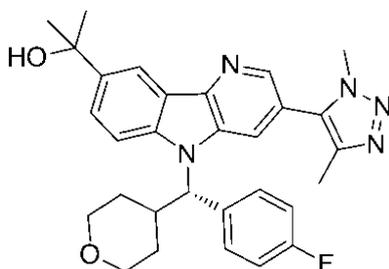
8.50(d, J = 1.5 Hz, 1H)、8.45(d, J = 1.7 Hz, 1H)、7.90(dd, J = 8.7、2.0 Hz, 1H)、7.71(d, J = 8.7 Hz, 1H)、7.59(d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.45(d, J = 7.2 Hz, 2H)、7.38 - 7.32(m, 2H)、7.31 - 7.28(m, 1H)、5.50(d, J = 10.7 Hz, 1H)、4.06(dd, J = 11.8、2.8 Hz, 1H)、3.94 - 3.84(m, 4H)、3.54(td, J = 11.9、2.0 Hz, 1H)、3.36(td, J = 11.9、2.0 Hz, 1H)、3.10(qt, J = 11.1、3.5 Hz, 1H)、2.31(s, 3H)、2.01(d, J = 13.4 Hz, 1H)、1.87(s, 1H)、1.75(d, J = 1.5 Hz, 6H)、1.65 - 1.59(m, 1H)、1.47 - 1.36(m, 1H)、1.19 - 1.11(m, 1H)；LCMS(M+H) = 496.4；HPLC RT = 2.535分(カラム：クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm；移動相A：10：90 MeOH：水+0.1% TFA；移動相B：90：10 MeOH：水+0.1% TFA；温度：40；勾配：4分間にわたって0 - 100% Bとする；流速：4 mL / 分)

【0471】

実施例176

2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル)(オキサ - 4 - イル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 8 - イル]プロパン - 2 - オール

【化111】



【0472】

工程1：(S) - メチル 4 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (4 - フルオロフェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - カルボキシラート

(S) - メチル 3 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - カルボキシラートについて記載される操作と同様の操作に従って、メチル 4 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - カルボキシラート(30.0 mg、0.0930ミリモル)および(R) - (4 - フルオロフェニル)(オキサ - 4 - イル)メ

10

20

30

40

50

タノール (36.6 mg、0.174 ミリモル) を標記化合物 (19.6 mg、42%) に変換した。LCMS (M+H) = 496; HPLC RT = 2.836 分 (カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 MeOH:水+0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 MeOH:水+0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 4 分間にわたって 0-100% B とする; 流速: 4 mL/分)

【0473】

工程 2: 2-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(S)-(4-フルオロフェニル)(オキサン-4-イル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-8-イル]プロパン-2-オール

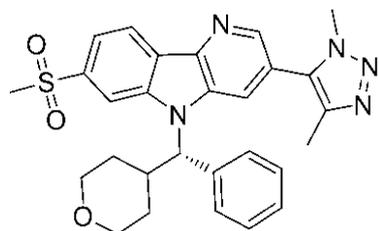
2-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-8-イル]プロパン-2-オールについて記載される操作と同様の操作に従って、(S)-メチル 4-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-(4-フルオロフェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート (15.3 mg、0.0300 ミリモル) を標記化合物 (14.8 mg、95%) に変換した。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.50 (d, J = 1.4 Hz, 1H)、8.47 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、7.89 (dd, J = 8.7、2.0 Hz, 1H)、7.67 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、7.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、7.46 - 7.39 (m, 2H)、7.07 - 7.01 (m, 2H)、5.46 (d, J = 10.7 Hz, 1H)、4.06 (dd, J = 11.6、2.6 Hz, 1H)、3.95 (s, 3H)、3.87 (dd, J = 11.7、2.9 Hz, 1H)、3.54 (td, J = 11.9、2.1 Hz, 1H)、3.36 (td, J = 11.9、2.0 Hz, 1H)、3.11 - 3.01 (m, 1H)、2.33 (s, 3H)、1.96 (d, J = 13.0 Hz, 1H)、1.86 (s, 1H)、1.74 (s, 6H)、1.65 - 1.59 (m, 1H)、1.45 - 1.36 (m, 1H)、1.20 - 1.13 (m, 1H); LCMS (M+H) = 514.4; HPLC RT = 2.577 分 (カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 MeOH:水+0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 MeOH:水+0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 4 分間にわたって 0-100% B とする; 流速: 4 mL/分)

【0474】

実施例 177

5-{7-メタンスルホニル-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル}-1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール

【化 112】



【0475】

工程 1: 2-クロロ-5-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール)-N-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ピリジン-3-アミン

メチル 3-((2-クロロ-5-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ベンゾアートについて記載される操作と同様の操作に従って、2-クロロ-5-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ピリジン-3-アミン (500 mg、2.24 ミリモル) および (3-(メチルスルホニル)フェニル)ボロン酸 (939 mg、4.69 ミリモル) を標記化合物 (287

mg、34%)に変換した。LCMS(M+H)=378.2;HPLC RT=1.70分(カラム:クロモリス・ODS-S5 4.6x50mm;移動相A:10:90 MeOH:水+0.1%TFA;移動相B:90:10 MeOH:水+0.1%TFA;温度:40;勾配:4分間にわたって0-100%Bとする;流速:4mL/分)

【0476】

工程2:5-(7-(メチルスルホニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル)-1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール

メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラートについて記載される操作と同様の操作に従って、2-クロロ-5-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール)-N-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ピリジン-3-アミン(287mg、0.760ミリモル)を標記化合物(111mg、43%)に変換した。¹H NMR(500MHz、CDCl₃) 8.83(s,1H)、8.63(d,J=1.8Hz,1H)、8.60(d,J=8.2Hz,1H)、8.22(d,J=0.9Hz,1H)、7.94(dd,J=8.2、1.5Hz,1H)、7.82(d,J=1.8Hz,1H)、4.06(s,3H)、3.19(s,3H)、2.41(s,3H);LCMS(M+H)=322.3;HPLC RT=1.512分(カラム:クロモリス・ODS-S5 4.6x50mm;移動相A:10:90 MeOH:水+0.1%TFA;移動相B:90:10 MeOH:水+0.1%TFA;温度:40;勾配:4分間にわたって0-100%Bとする;流速:4mL/分)

【0477】

工程3:5-{7-メタンズルホニル-5-[(S)-オキサソ-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル}-1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール

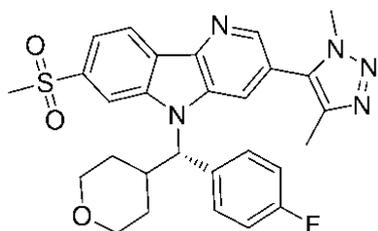
4-{7-メタンズルホニル-5-[(S)-オキサソ-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル}-3,5-ジメチル-1,2-オキサゾールについて記載される操作と同様の操作に従って、5-(7-(メチルスルホニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル)-1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール(30.0mg、0.0880ミリモル)を標記化合物(18.8mg、41%)に変換した。¹H NMR(500MHz、CDCl₃) 8.60(d,J=8.2Hz,1H)、8.57(d,J=1.7Hz,1H)、8.37(s,1H)、7.93(dd,J=8.2、1.3Hz,1H)、7.70(d,J=1.5Hz,1H)、7.47-7.42(m,2H)、7.41-7.35(m,2H)、7.35-7.31(m,1H)、5.61(d,J=10.5Hz,1H)、4.07(dd,J=11.6、2.9Hz,1H)、3.91(s,3H)、3.88(dd,J=11.8、2.8Hz,1H)、3.56(td,J=12.0、1.8Hz,1H)、3.36(td,J=11.9、1.8Hz,1H)、3.21(s,3H)、3.16-3.06(m,1H)、2.34-2.29(m,3H)、2.04(d,J=14.5Hz,1H)、1.68-1.60(m,1H)、1.47-1.36(m,1H)、1.07(d,J=13.0Hz,1H);LCMS(M+H)=516.4;HPLC RT=2.362分(カラム:クロモリス・ODS-S5 4.6x50mm;移動相A:10:90 MeOH:水+0.1%TFA;移動相B:90:10 MeOH:水+0.1%TFA;温度:40;勾配:4分間にわたって0-100%Bとする;流速:4mL/分)

【0478】

実施例178

5-{5-[(S)- (4-フルオロフェニル) (オキサソ-4-イル)メチル]-7-メタンズルホニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル}-1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール

【化113】



【0479】

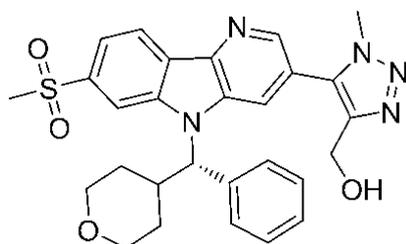
5 - { 7 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールについて記載される操作と同様の操作に従って、5 - (7 - (メチルスルホニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル) - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (30.0 mg、0.0880ミリモル) を標記化合物 (16.4 mg、34%) に変換した。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.61 (d、J = 8.2 Hz、1 H)、8.58 (d、J = 1.7 Hz、1 H)、8.34 (s、1 H)、7.94 (dd、J = 8.2、1.2 Hz、1 H)、7.69 (s、1 H)、7.43 (dd、J = 8.5、5.0 Hz、2 H)、7.07 (t、J = 8.5 Hz、2 H)、5.57 (d、J = 10.7 Hz、1 H)、4.08 (dd、J = 11.7、2.9 Hz、1 H)、3.96 (s、3 H)、3.88 (dd、J = 11.7、2.7 Hz、1 H)、3.55 (td、J = 11.9、1.7 Hz、1 H)、3.39 - 3.32 (m、1 H)、3.21 (s、3 H)、3.12 - 3.02 (m、1 H)、2.33 (s、3 H)、1.99 (d、J = 13.3 Hz、1 H)、1.67 - 1.60 (m、1 H)、1.40 (qd、J = 12.3、4.5 Hz、1 H)、1.08 (d、J = 13.0 Hz、1 H) ; LCMS (M + H) = 534.4 ; HPLC RT = 2.408分 (カラム : クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm ; 移動相 A : 10 : 90 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 移動相 B : 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 4分間にわたって0 - 100% Bとする ; 流速 : 4 mL / 分)

【0480】

実施例179

(5 - { 7 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) メタノール

【化114】



【0481】

工程1 : 5 - プロモ - 2 - (4 - メタンスルホニルフェニル) - 3 - ニトロピリジン
メチル 4 - (5 - プロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) ベンゾアートについて記載される操作と同様の操作に従って、(3 - (メチルスルホニル) フェニル) ボロン酸 (114 mg、0.568ミリモル) を標記化合物 (185 mg、91%) に変換した。LCMS (M + H) = 357 ; HPLC RT = 1.798分 (カラム : クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm ; 移動相 A : 10 : 90 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 移動相 B : 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 4分間にわたって0 - 100% Bとする ; 流速 : 4 mL / 分)

【0482】

工程2：3-ブロモ-7-メタンスルホニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール
 メチル 3-ブロモ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート
 について記載される操作と同様の操作に従って、5-ブロモ-2-(4-メタンスルホ
 ニルフェニル)-3-ニトロピリジン(185mg、0.520ミリモル)を標記化合物(74.8mg、44%)
 に変換した。¹H NMR(500MHz、CDCl₃) 8.71(d, J=2.0Hz, 1H)、8.52(d, J=8.2Hz, 1H)、8.48
 (brs, 1H)、8.16-8.13(m, 1H)、8.02(d, J=2.0Hz, 1H)、7.90(dd, J=8.2、1.5Hz, 1H)、3.16(s, 3H); LCMS(M+H)=325; HPLC RT=1.945分(カラム:クロモリス・ODS-S5
 4.6x50mm; 移動相A:10:90 MeOH:水+0.1%TFA; 移動相B:
 90:10 MeOH:水+0.1%TFA; 温度:40 ; 勾配:4分間にわたって0
 -100%Bとする; 流速:4mL/分)

10

【0483】

工程3：3-ブロモ-7-メタンスルホニル-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェ
 ニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール
 5-{7-メタンスルホニル-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル
]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル}-1,4-ジメチル-1H-1,
 2,3-トリアゾールについて記載される操作と同様の操作に従って、3-ブロモ-7-
 メタンスルホニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール(74.0mg、0.230ミ
 リモル)を標記化合物(57.0mg、50%)に変換した。¹H NMR(500MH
 z、CDCl₃) 8.66(d, J=1.8Hz, 1H)、8.51(d, J=8.1
 Hz, 1H)、8.26(d, J=0.8Hz, 1H)、8.07(d, J=1.8Hz, 1
 H)、7.86(dd, J=8.2、1.4Hz, 1H)、7.50-7.44(m, 2H)
 、7.42-7.35(m, 2H)、7.34-7.29(m, 1H)、5.45(d, J=
 11.0Hz, 1H)、4.07(dd, J=11.8、3.0Hz, 1H)、3.87(d
 d, J=11.8、3.0Hz, 1H)、3.56(td, J=11.9、2.1Hz, 1H
)、3.38(td, J=11.9、2.1Hz, 1H)、3.19-3.07(m, 4H)
 、1.98(d, J=13.1Hz, 1H)、1.65-1.57(m, 1H)、1.43-
 1.32(m, 1H)、1.03(dd, J=13.4、1.3Hz, 1H); LCMS(M
 +H)=499; HPLC RT=2.828分(カラム:クロモリス・ODS-S5
 4.6x50mm; 移動相A:10:90 MeOH:水+0.1%TFA; 移動相B:9
 0:10 MeOH:水+0.1%TFA; 温度:40 ; 勾配:4分間にわたって0
 -100%Bとする; 流速:4mL/分)

20

30

【0484】

工程4：(5-{7-メタンスルホニル-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)
)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル}-1-メチル-1H-
 1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール
 メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5H
 -ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラートについて記載される操作と同
 様の操作に従って、3-ブロモ-7-メタンスルホニル-5-[(S)-オキサン-4-
 イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール(57.0mg、0.
 114ミリモル)および4-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}-5
 -(トリブチルスタンニル)-1-[(トリメチルシリル)メチル]-1H-1,2,3-
 トリアゾール(101mg、0.171ミリモル)を、THF中1MTBAF(1.70m
 L、1.70ミリモル)で脱シリル化した後、標記化合物(61.0mg、99%)に変化
 した。¹H NMR(500MHz、CDCl₃) 8.68(d, J=1.7Hz,
 1H)、8.60(d, J=8.2Hz, 1H)、8.39(s, 1H)、8.25(d, J
 =1.8Hz, 1H)、7.92(dd, J=8.2、1.4Hz, 1H)、7.56-7.5
 0(m, 2H)、7.40-7.35(m, 2H)、7.34-7.29(m, 1H)、5.

40

50

5.8 (d, J = 10.8 Hz, 1H)、4.80 - 4.74 (m, 1H)、4.72 - 4.66 (m, 1H)、4.09 (s, 3H)、4.06 (dd, J = 11.8、2.8 Hz, 1H)、3.87 (dd, J = 11.7、2.9 Hz, 1H)、3.55 (td, J = 11.9、1.9 Hz, 1H)、3.41 (td, J = 11.9、2.0 Hz, 1H)、3.30 - 3.22 (m, 1H)、3.21 (s, 3H)、2.36 (t, J = 6.3 Hz, 1H)、1.97 (d, J = 13.4 Hz, 1H)、1.64 - 1.59 (m, 1H)、1.46 - 1.36 (m, 1H)、1.10 (d, J = 12.5 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 532; HPLC RT = 2.107分 (カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 MeOH:水+0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 MeOH:水+0.1% TFA; 温度: 40 ; 勾配: 4分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 4 mL/分)

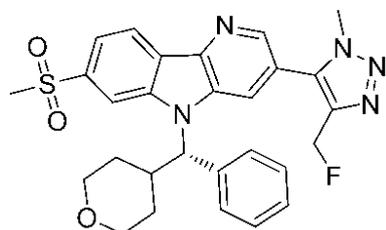
10

【0485】

実施例180

4-(フルオロメチル)-5-{7-メタンスルホニル-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル}-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール

【化115】



20

【0486】

20 mLのフラスコに、(5-{7-メタンスルホニル-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル}-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール(47.0 mg、0.0880ミリモル)を入れ、-78 浴中にて冷却し、DAST(53.0 μL、0.398ミリモル)を添加した。反応混合物を-78 浴中で1時間攪拌し、ついで飽和水性NaHCO₃を添加し、反応物を室温に加温した。次に反応混合物を10%水性LiClで希釈し、CHCl₃で2回抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮させた。粗残渣をシリカゲルカラム(40 g)で精製し、100%CH₂Cl₂から4%MeOH/CH₂Cl₂までの勾配で溶出した。生成物を含むチューブを集め、濃縮して標記化合物(33.7 mg、71%)を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 8.66 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、8.40 (s, 1H)、8.06 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、7.94 (dd, J = 8.4、1.3 Hz, 1H)、7.48 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、7.41 - 7.34 (m, 2H)、7.34 - 7.29 (m, 1H)、5.58 (d, J = 10.8 Hz, 1H)、5.53 - 5.45 (m, 1H)、5.40 - 5.33 (m, 1H)、4.09 (s, 3H)、4.08 - 4.02 (m, 1H)、3.87 (dd, J = 12.0、2.8 Hz, 1H)、3.60 - 3.50 (m, 1H)、3.38 (td, J = 11.9、2.0 Hz, 1H)、3.21 (s, 3H)、3.20 - 3.12 (m, 1H)、1.97 (d, J = 12.8 Hz, 1H)、1.65 - 1.57 (m, 1H)、1.47 - 1.35 (m, 1H)、1.09 (d, J = 12.8 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 534; HPLC RT = 2.375分 (カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 MeOH:水+0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 MeOH:水+0.1% TFA; 温度: 40 ; 勾配: 4分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 4 mL/分)

30

40

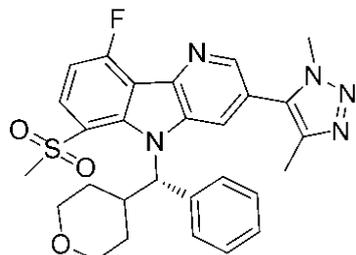
【0487】

実施例181

50

5 - { 9 - フルオロ - 6 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

【化 1 1 6】



10

【 0 4 8 8 】

工程 1 : 5 - ブロモ - 2 - (2 - フルオロ - 5 - メタンスルホニルフェニル) - 3 - ニトロピリジン

メチル 4 - (5 - ブロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) ベンゾアートについて記載される操作と同様の操作に従って、2 - (2 - フルオロ - 5 - メタンスルホニルフェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (5 0 0 m g 、 1 . 6 6 ミリモル) を標記化合物 (3 2 5 m g 、 5 2 %) に変換した。¹H NMR (5 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 9 . 0 2 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) 、 8 . 5 8 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) 、 8 . 3 4 (d d , J = 6 . 5 、 2 . 4 H z , 1 H) 、 8 . 1 0 (d d d , J = 8 . 7 、 4 . 7 、 2 . 4 H z , 1 H) 、 7 . 3 4 (d d , J = 9 . 4 、 8 . 8 H z , 1 H) 、 3 . 1 5 (s , 3 H) ; L C M S (M + H) = 3 7 5 ; H P L C R T = 1 . 9 7 7 分 (カラム : クロモリス・O D S - S 5 4 . 6 x 5 0 m m ; 移動相 A : 1 0 : 9 0 M e O H : 水 + 0 . 1 % T F A ; 移動相 B : 9 0 : 1 0 M e O H : 水 + 0 . 1 % T F A ; 温度 : 4 0 ; 勾配 : 4 分間にわたって 0 - 1 0 0 % B とする ; 流速 : 4 m L / 分)

20

【 0 4 8 9 】

工程 2 : 3 - ブロモ - 9 - フルオロ - 6 - メタンスルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール

メチル 3 - ブロモ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシレートについて記載される操作と同様の操作に従って、5 - ブロモ - 2 - (2 - フルオロ - 5 - メタンスルホニルフェニル) - 3 - ニトロピリジン (3 2 5 m g 、 0 . 8 6 6 ミリモル) を標記化合物 (1 7 3 m g 、 5 8 %) に変換した。¹H NMR (5 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 1 1 . 9 9 (s , 1 H) 、 8 . 6 8 (d , J = 2 . 1 H z , 1 H) 、 8 . 3 0 (d , J = 2 . 1 H z , 1 H) 、 8 . 0 5 (d d , J = 8 . 5 、 4 . 9 H z , 1 H) 、 7 . 3 1 (d d , J = 9 . 8 、 8 . 7 H z , 1 H) 、 3 . 3 8 (s , 3 H) ; L C M S (M + H) = 3 4 3 ; H P L C R T = 1 . 9 9 8 分 (カラム : クロモリス・O D S - S 5 4 . 6 x 5 0 m m ; 移動相 A : 1 0 : 9 0 M e O H : 水 + 0 . 1 % T F A ; 移動相 B : 9 0 : 1 0 M e O H : 水 + 0 . 1 % T F A ; 温度 : 4 0 ; 勾配 : 4 分間にわたって 0 - 1 0 0 % B とする ; 流速 : 4 m L / 分)

30

【 0 4 9 0 】

工程 3 : 3 - ブロモ - 9 - フルオロ - 6 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール

5 - { 7 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールについて記載される操作と同様の操作に従って、3 - ブロモ - 9 - フルオロ - 6 - メタンスルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (1 0 0 m g 、 0 . 2 9 0 ミリモル) を標記化合物 (1 2 1 m g 、 8 1 %) に変換した。¹H NMR (5 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 8 . 7 1 (d , J = 1 . 5 H z , 1 H) 、 8 . 3 6 (d d , J = 8 . 8 、 5 . 3 H z , 1 H) 、 7 . 7 8 (d , J = 1 . 5 H z , 1 H) 、 7 . 5 1 (d , J = 7 . 6 H z , 2 H) 、 7 . 4 4 - 7 . 3 1 (m , 3 H) 、 7 . 1 8 (t , J = 8 .

40

50

6 Hz, 1H)、6.96 (d, J = 9.8 Hz, 1H)、4.06 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、3.86 - 3.70 (m, 1H)、3.53 (t, J = 11.2 Hz, 1H)、3.34 - 3.15 (m, 4H)、2.92 (q, J = 11.0 Hz, 1H)、2.11 (d, J = 13.4 Hz, 1H)、1.97 - 1.79 (m, 1H)、1.54 - 1.44 (m, 1H)、0.37 (d, J = 12.4 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 517; HPLC RT = 2.913分 (カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 MeOH:水+0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 MeOH:水+0.1% TFA; 温度: 40 ; 勾配: 4分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 4 mL/分)

【0491】

10

工程4: 5 - {9 - フルオロ - 6 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2-b]インドール - 3 - イル} - 1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール

メチル 3 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド[3,2-b]インドール - 7 - カルボキシラートについて記載される操作と同様の操作に従って、3 - プロモ - 9 - フルオロ - 6 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2-b]インドール (60.0 mg、0.116ミリモル) を標記化合物 (21.8 mg、33%) に変換した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.64 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、8.40 (dd, J = 8.9, 5.3 Hz, 1H)、7.52 (d, J = 7.9 Hz, 2H)、7.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.43 - 7.37 (m, 2H)、7.37 - 7.32 (m, 1H)、7.24 (t, J = 8.7 Hz, 1H)、7.00 (d, J = 9.8 Hz, 1H)、4.07 (dd, J = 11.6, 2.6 Hz, 1H)、3.78 (dd, J = 11.7, 3.1 Hz, 1H)、3.72 (s, 3H)、3.57 - 3.50 (m, 1H)、3.37 (s, 3H)、3.21 (td, J = 12.0, 2.0 Hz, 1H)、3.00 - 2.87 (m, 1H)、2.20 (brs, 1H)、2.18 (s, 3H)、2.03 - 1.93 (m, 1H)、1.68 - 1.58 (m, 1H)、0.38 (d, J = 12.7 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 534; HPLC RT = 2.463分 (カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 MeOH:水+0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 MeOH:水+0.1% TFA; 温度: 40 ; 勾配: 4分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 4 mL/分)

20

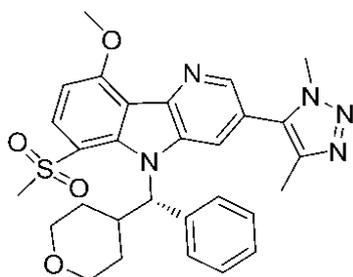
30

【0492】

実施例182

5 - {6 - メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2-b]インドール - 3 - イル} - 1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール

【化117】



40

【0493】

8 mLのバイアルに5 - {9 - フルオロ - 6 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2-b]インドール - 3 - イル} - 1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール (50.0 mg、0.0940ミリモル) / DMSO (2 mL) を入れ、NaOMe (101 mg、1.87ミリモル) を

50

添加した。反応混合物を室温で20分間攪拌し、次に水で希釈し、氷で冷却し、1 Mクエン酸水溶液で中和した。形成した白色沈殿物を濾過で集め、プレパラティブHPLC(カラム:フェン・ルナ-C18、30×100 mm、5 μm粒子;移動相A:5:95 アセトニトリル:水+0.1% TFA;移動相B:95:5 アセトニトリル:水+0.1% TFA;勾配:12分間にわたって10-100% Bとし、次に100% Bで3分間保持する;流速:4 mL/分)で精製した。生成物を含有する管をK₂CO₃飽和水溶液で塩基性にし、濃縮してアセトニトリルを除去した。濃縮の際に白色沈殿物が形成し、濾過し、水で濯ぎ、減圧下で乾燥させて標記化合物(27.1 mg、52%)を得た。¹H NMR(500 MHz、CDCl₃) 8.63(d, J=1.7 Hz, 1H)、8.40(d, J=8.9 Hz, 1H)、7.51(d, J=7.9 Hz, 2H)、7.42(d, J=1.7 Hz, 1H)、7.40-7.35(m, 2H)、7.35-7.30(m, 1H)、7.04-6.93(m, 2H)、4.30(s, 3H)、4.06(d, J=9.2 Hz, 1H)、3.75(dd, J=11.3、2.9 Hz, 1H)、3.70(s, 3H)、3.52(t, J=11.1 Hz, 1H)、3.32(s, 3H)、3.23-3.13(m, 1H)、2.98-2.85(m, 1H)、2.22-2.14(m, 4H)、2.03-1.91(m, 1H)、1.63-1.58(m, 1H)、0.36(d, J=12.8 Hz, 1H); LCMS(M+H)=546; HPLC RT=2.325分(カラム:クロモリス・ODS-S5 4.6×50 mm;移動相A:10:90 MeOH:水+0.1% TFA;移動相B:90:10 MeOH:水+0.1% TFA;温度:40 ;勾配:4分間にわたって0-100% Bとする;流速:4 mL/分)

10

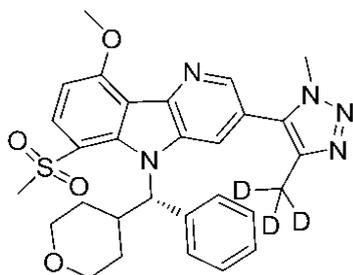
20

【0494】

実施例183

5-{6-メタンスルホニル-9-メトキシ-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル}-4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール

【化118】



30

【0495】

工程1:5-ブロモ-2-(5-メタンスルホニル-2-メトキシフェニル)-3-ニトロピリジン

メチル 4-(5-ブロモ-3-ニトロピリジン-2-イル)ベンゾアートについて記載される操作と同様の操作に従って、2-(5-メタンスルホニル-2-メトキシフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(1.00 g、3.20 ミリモル)を標記化合物(789 mg、63%)に変換した。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 8.96(d, J=2.0 Hz, 1H)、8.43(d, J=2.1 Hz, 1H)、8.25(d, J=2.3 Hz, 1H)、8.05(dd, J=8.7、2.4 Hz, 1H)、7.06(d, J=8.8 Hz, 1H)、3.82(s, 3H)、3.12(s, 3H); LCMS(M+H)=387; HPLC RT=1.952分(カラム:クロモリス・ODS-S5 4.6×50 mm;移動相A:10:90 MeOH:水+0.1% TFA;移動相B:90:10 MeOH:水+0.1% TFA;温度:40 ;勾配:4分間にわたって0-100% Bとする;流速:4 mL/分)

40

【0496】

工程2:3-ブロモ-6-メタンスルホニル-9-メトキシ-5H-ピリド[3,2-b

50

] インドール

メチル 3 - ブロモ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート
 について記載される操作と同様の操作に従って、5 - ブロモ - 2 - (5 - メタンスルホニ
 ル - 2 - メトキシフェニル) - 3 - ニトロピリジン (7 8 8 m g 、 2 . 0 3 ミリモル) を
 標記化合物 (3 2 1 m g 、 4 4 %) に変換した。 ¹ H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O
 - d ₆) 1 1 . 6 5 (s , 1 H) 、 8 . 6 0 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) 、 8 . 2 2
 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) 、 7 . 9 7 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) 、 7 . 0 4 (d , J
 = 8 . 8 H z , 1 H) 、 4 . 1 0 (s , 3 H) 、 3 . 3 0 (s , 3 H) ; L C M S (M + H
) = 3 5 5 ; H P L C R T = 1 . 6 3 5 分 (カラム : クロモリス ・ O D S - S 5 4 . 6
 × 5 0 m m ; 移動相 A : 1 0 : 9 0 M e O H : 水 + 0 . 1 % T F A ; 移動相 B : 9 0 :
 1 0 M e O H : 水 + 0 . 1 % T F A ; 温度 : 4 0 ; 勾配 : 4 分間にわたって 0 - 1 0
 0 % B とする ; 流速 : 4 m L / 分)

10

【 0 4 9 7 】

工程 3 : 3 - ブロモ - 6 - メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 - [(S) - オキサン -
 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール

5 - { 7 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル
] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 ,
 2 , 3 - トリアゾールについて記載される操作と同様の操作に従って、3 - ブロモ - 6 -
 メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (1 6 6 m g
 、 0 . 4 7 0 ミリモル) を標記化合物 (1 7 2 m g 、 6 9 %) に変換した。 ¹ H NMR
 (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 8 . 7 0 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) 、 8 . 3 6 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) 、
 7 . 7 4 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) 、 7 . 5 1 (d , J = 7 . 8 H z , 2 H) 、 7 . 4 4 - 7 . 3 6 (m , 2 H) 、
 7 . 3 5 - 7 . 3 0 (m , 1 H) 、 6 . 9 8 - 6 . 9 1 (m , 2 H) 、 4 . 2 5 (s , 3 H) 、 4 . 0 5 (d , J = 1 1 . 2 H z
 , 1 H) 、 3 . 7 4 (d d , J = 1 1 . 9 , 2 . 7 H z , 1 H) 、 3 . 5 1 (t , J = 1 0 .
 9 H z , 1 H) 、 3 . 2 7 - 3 . 1 5 (m , 4 H) 、 2 . 9 8 - 2 . 8 3 (m , 1 H) 、 2 .
 1 0 (d , J = 1 3 . 3 H z , 1 H) 、 1 . 9 7 - 1 . 8 3 (m , 1 H) 、 1 . 5 1 - 1 . 4
 2 (m , 1 H) 、 0 . 3 5 (d , J = 1 2 . 6 H z , 1 H) ; L C M S (M + H) = 5 2 9
 ; H P L C R T = 2 . 7 6 6 分 (カラム : クロモリス ・ O D S - S 5 4 . 6 × 5 0 m m
 ; 移動相 A : 1 0 : 9 0 M e O H : 水 + 0 . 1 % T F A ; 移動相 B : 9 0 : 1 0 M e
 O H : 水 + 0 . 1 % T F A ; 温度 : 4 0 ; 勾配 : 4 分間にわたって 0 - 1 0 0 % B とす
 る ; 流速 : 4 m L / 分)

20

30

【 0 4 9 8 】

工程 4 : 5 - { 6 - メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル
 (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (² H ₃)
 メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

4 m L のバイアル中の NMP (0 . 1 m L) に、3 - ブロモ - 6 - メタンスルホニル -
 9 - メトキシ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド
 [3 , 2 - b] インドール (3 0 . 0 m g 、 0 . 0 5 7 0 ミリモル) 、 4 - (² H ₃) メチ
 ル - 1 - [(トリメチルシリル) メチル] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (1 9 . 5 m
 g 、 0 . 1 1 3 ミリモル) 、 および酢酸テトラブチルアンモニウム (3 4 . 2 m g 、 0 . 1
 1 3 ミリモル) を合わせた。該混合物に、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウ
 ム - クロロホルム ・ アダクツ (5 . 8 0 m g 、 0 . 0 0 5 0 0 ミリモル) を添加し、バイア
 ルを N₂ (g) で密封し、1 0 0 の加熱ブロックで 3 時間加熱した。反応混合物を冷却
 し、T B A F の T H F 中 1 M 溶液 (0 . 5 6 0 m L 、 0 . 5 6 0 ミリモル) を添加した。1
 0 分間攪拌した後、N H ₄ O H 飽和水溶液を加え、ついで該混合物を濃縮して T H F を除
 去した。残渣を 1 0 % 水性 L i C l で希釈し、得られた沈殿物を濾過で集めた。粗製固体
 をプレパラティブ H P L C (カラム : フェン ・ ルナ - C 1 8 、 3 0 × 1 0 0 m m 、 5 μ m
 粒子 ; 移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 + 0 . 1 % T F A ; 移動相 B : 9 5 : 5
 アセトニトリル : 水 + 0 . 1 % T F A ; 勾配 : 1 2 分間にわたって 1 0 - 1 0 0 % B と

40

50

し、ついで100%Bで3分間保持する；流速：40mL/分)で精製した。生成物含有の管を K_2CO_3 飽和水溶液で塩基性にし、濃縮してアセトニトリルを除去した。濃縮の際に白色沈殿物が形成し、それを濾過し、水で濯ぎ、減圧下で乾燥させて標記化合物(11.7mg、37%)を得た。 1H NMR(500MHz、 $CDCl_3$) 8.63(d, $J=1.8$ Hz, 1H)、8.41(d, $J=8.9$ Hz, 1H)、7.51(d, $J=7.9$ Hz, 2H)、7.42(d, $J=1.8$ Hz, 1H)、7.40-7.35(m, 2H)、7.35-7.30(m, 1H)、7.02-6.95(m, 2H)、4.30(s, 3H)、4.06(dd, $J=11.7$ 、2.7 Hz, 1H)、3.75(dd, $J=11.3$ 、3.1 Hz, 1H)、3.70(s, 3H)、3.52(t, $J=10.8$ Hz, 1H)、3.32(s, 3H)、3.18(td, $J=12.0$ 、1.8 Hz, 1H)、2.99-2.87(m, 1H)、2.24-2.14(m, 1H)、2.04-1.92(m, 1H)、1.63-1.57(m, 1H)、0.36(d, $J=13.0$ Hz, 1H)；LCMS(M+H)=549；HPLC RT=2.292分(カラム：クロモリス・ODS-S5 4.6x50mm；移動相A：10：90 MeOH：水+0.1% TFA；移動相B：90：10 MeOH：水+0.1% TFA；温度：40；勾配：4分間にわたって0-100%Bとする；流速：4mL/分)

10

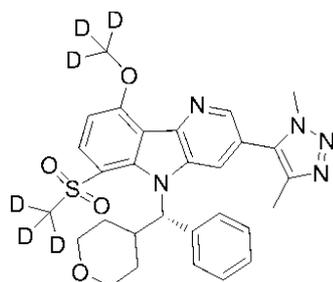
【0499】

実施例184

5-[6-(2H_3)メタンスルホニル-9-(2H_3)メトキシ-5-[(S)-オキササン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル]-1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール

20

【化119】



30

【0500】

4mLのバイアルに、 $KOtBu$ (56.8mg、0.510ミリモル)の CD_3OD (0.750mL)中溶液を含め、(5-{9-フルオロ-6-メタンスルホニル-5-[(S)-オキササン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル}-1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール(27.0mg、0.0510ミリモル)を添加して白色懸濁液を得た。反応混合物をDMSO(0.4mL)で希釈し、固体を溶かした。室温で30分間攪拌した後、反応物を1M水性クエン酸で中和し、次に濃縮した。その混合物を水で希釈し、得られた白色沈殿物を濾過で集め、標記化合物(23.3mg、83%)を得た。 1H NMR(500MHz、 $CDCl_3$)

40

8.63(d, $J=1.8$ Hz, 1H)、8.40(d, $J=9.0$ Hz, 1H)、7.51(d, $J=7.8$ Hz, 2H)、7.42(d, $J=1.8$ Hz, 1H)、7.40-7.35(m, 2H)、7.35-7.30(m, 1H)、7.02-6.92(m, 2H)、4.05(dd, $J=11.8$ 、2.7 Hz, 1H)、3.75(dd, $J=11.6$ 、3.1 Hz, 1H)、3.70(s, 3H)、3.55-3.47(m, 1H)、3.22-3.13(m, 1H)、2.98-2.86(m, 1H)、2.24-2.13(m, 4H)、2.03-1.92(m, 1H)、1.57-1.50(m, 1H)、0.36(d, $J=12.8$ Hz, 1H)；LCMS(M+H)=552；HPLC RT=2.325分(カラム：クロモリス・ODS-S5 4.6x50mm；移動相A：10：90 MeOH：水+0.1% TFA；移動相B：90：10 MeOH：水+0.1% TFA；温度：40；勾配：4分間にわたって0-100%Bとする；流速：4mL/分)

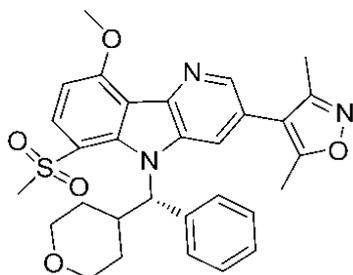
50

【0501】

実施例185

4 - { 6 - メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 3 , 5 - ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール

【化120】



10

【0502】

工程1：4 - { 9 - フルオロ - 6 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 3 , 5 - ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール

2 - クロロ - 5 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - アミンについて記載される操作と同様の操作に従って、3 - ブロモ - 9 - フルオロ - 6 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (60.0 mg、0.116ミリモル) を標記化合物 (55.0 mg、88%) に変換した。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.60 (d、J = 1.7 Hz、1 H)、8.36 (dd、J = 8.9、5.3 Hz、1 H)、7.52 (d、J = 8.1 Hz、2 H)、7.43 - 7.37 (m、3 H)、7.36 - 7.30 (m、1 H)、7.21 (t、J = 8.7 Hz、1 H)、6.99 (d、J = 9.8 Hz、1 H)、4.06 (dd、J = 11.6、2.7 Hz、1 H)、3.77 (dd、J = 11.7、3.1 Hz、1 H)、3.52 (td、J = 11.9、1.8 Hz、1 H)、3.34 (s、3 H)、3.21 (td、J = 12.0、2.0 Hz、1 H)、3.01 - 2.87 (m、1 H)、2.25 (s、3 H)、2.22 - 2.14 (m、1 H)、2.08 (s、3 H)、2.02 - 1.90 (m、1 H)、1.63 - 1.57 (m、1 H)、0.38 (d、J = 12.8 Hz、1 H) ; LCMS (M + H) = 534 ; HPLC RT = 2.731分 (カラム : クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm ; 移動相 A : 10 : 90 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 移動相 B : 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 4分間にわたって0 - 100% Bとする ; 流速 : 4 mL / 分)

20

30

【0503】

工程2：4 - { 6 - メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 3 , 5 - ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール

5 - { 6 - メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールについて記載される操作と同様の操作に従って、4 - { 9 - フルオロ - 6 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 3 , 5 - ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール (55.0 mg、0.100ミリモル) を標記化合物 (21.7 mg、38%) に変換した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.59 (d、J = 1.6 Hz、1 H)、8.37 (d、J = 8.9 Hz、1 H)、7.52 (d、J = 7.6 Hz、2 H)、7.43 - 7.35 (m、3 H)、7.32 (d、J = 7.2 Hz、1 H)、7.02 - 6.93 (m、2 H)、4.28 (s、3 H)、4.05 (d、J = 8.8 Hz、1 H)、3.80 - 3.68 (m、1 H)、3.50 (t、J = 11.2 Hz、1 H)、3

40

50

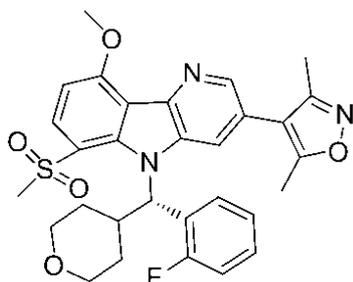
.28 (s, 3H)、3.17 (t, J = 10.9 Hz, 1H)、2.99 - 2.85 (m, 1H)、2.24 (s, 3H)、2.17 (d, J = 14.1 Hz, 1H)、2.07 (s, 3H)、2.03 - 1.91 (m, 1H)、1.51 (brs, 1H)、0.36 (d, J = 12.5 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 546; HPLC RT = 2.428分 (カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50mm; 移動相A: 10:90 MeOH:水+0.1% TFA; 移動相B: 90:10 MeOH:水+0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 4分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 4 mL/分)

【0504】

実施例186

4 - { 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 6 -
メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル }
- 3 , 5 - ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール

【化121】



【0505】

工程1: 3 - プロモ - 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサソ - 4 - イル)
メチル] - 6 - メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール

5 - { 7 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールについて記載される操作と同様の操作に従って、3 - プロモ - 6 -
メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (75.0 mg
、 0.210ミリモル) および (R) - (2 - フルオロフェニル) (オキサソ - 4 - イル)
メタノール (89.0 mg、 0.422ミリモル) を標記化合物 (96.3 mg、 83%
) に変換した。 LCMS (M + H) = 547 ; HPLC RT = 2.668分 (カラム :
クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50mm ; 移動相A : 10 : 90 MeOH : 水 +
0.1% TFA ; 移動相B : 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ;
勾配 : 4分間にわたって0-100% Bとする ; 流速 : 4 mL / 分)

【0506】

工程2: 4 - { 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 6 -
メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3
- イル } - 3 , 5 - ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール

4 - { 9 - フルオロ - 6 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェ
ニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 3 , 5 - ジメチ
ル - 1 , 2 - オキサゾールについて記載される操作と同様の操作に従って、3 - プロモ -
5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 6 - メタン
スルホニル - 9 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (30.0 mg、 0.
0550ミリモル) を標記化合物 (21.7 mg、 66%) に変換した。 ¹H NMR (500 MHz、
CDCl₃) 8.56 (d、 J = 1.7 Hz、 1H)、 8.45 (d、 J = 9.0 Hz、 1H)、 7.75 (t、 J = 7.6 Hz、 1H)、 7.46 (d、 J = 1.7 Hz、 1H)、 7.36 - 7.28 (m、 2H)、 7.23 (d、 J = 9.9 Hz、 1H)、 7.01 - 6.94 (m、 2H)、 4.27 (s、 3H)、 4.11 - 4.04 (m、 1H)、 3.84 (dd、 J = 11.5、 3.1 Hz、 1H)、 3.58 - 3.47 (m、 1H

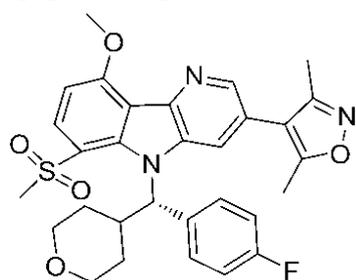
)、3.35 (s, 3H)、3.29 - 3.21 (m, 1H)、3.05 (q, J = 11.1 Hz, 1H)、2.27 (s, 3H)、2.15 - 2.04 (m, 4H)、2.00 - 1.89 (m, 2H)、0.58 (d, J = 12.7 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 564; HPLC RT = 2.280分 (カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 MeOH:水 + 0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 MeOH:水 + 0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 4分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 4 mL/分)

【0507】

実施例187

4 - { 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 6 -
メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル }
- 3 , 5 - ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール

【化122】



【0508】

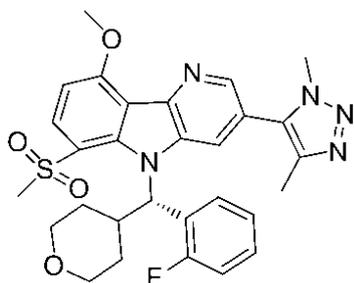
4 - { 9 - フルオロ - 6 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 3 , 5 - ジメチル - 1 , 2 - オキサゾールについて記載される操作と同様の操作に従って、3 - ブロモ - 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 6 - メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (32.5 mg、0.0590ミリモル) を標記化合物 (28.5 mg、83%) に変換した。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.60 (d、J = 1.7 Hz、1H)、8.32 (d、J = 9.0 Hz、1H)、7.55 (dd、J = 8.5、5.1 Hz、2H)、7.37 (d、J = 1.8 Hz、1H)、7.11 - 7.04 (m、2H)、6.96 (d、J = 9.0 Hz、1H)、6.92 (d、J = 9.8 Hz、1H)、4.28 (s、3H)、4.05 (d、J = 9.2 Hz、1H)、3.73 (dd、J = 11.6、2.9 Hz、1H)、3.49 (t、J = 11.1 Hz、1H)、3.31 (s、3H)、3.20 - 3.11 (m、1H)、2.93 - 2.82 (m、1H)、2.29 (s、3H)、2.17 - 2.08 (m、4H)、1.97 - 1.85 (m、1H)、1.51 - 1.40 (m、1H)、0.33 (d、J = 13.4 Hz、1H); LCMS (M+H) = 564; HPLC RT = 2.473分 (カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 MeOH:水 + 0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 MeOH:水 + 0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 4分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 4 mL/分)

【0509】

実施例188

5 - { 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 6 -
メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル }
- 1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

【化123】



【0510】

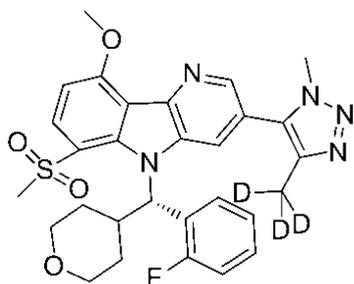
5 - { 9 - フルオロ - 6 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールについて記載される操作と同様の操作に従って、3 - プロモ - 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 6 - メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (30.0 mg、0.0550ミリモル) を標記化合物 (13.5 mg、43%) に変換した。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.59 (br s , 1 H)、8.50 (d , J = 8.9 Hz , 1 H)、7.75 (t , J = 7.7 Hz , 1 H)、7.51 (br s , 1 H)、7.39 - 7.28 (m , 2 H)、7.03 - 6.87 (m , 2 H)、4.28 (s , 3 H)、4.12 - 4.02 (m , 1 H)、3.85 (d , J = 8.5 Hz , 1 H)、3.76 (br s , 3 H)、3.53 (t , J = 11.1 Hz , 1 H)、3.37 (s , 3 H)、3.26 (t , J = 11.4 Hz , 1 H)、3.04 (d , J = 10.7 Hz , 1 H)、2.24 - 1.90 (m , 6 H)、0.59 (d , J = 13.0 Hz , 1 H) ; LCMS (M + H) = 564 ; HPLC RT = 2.243分 (カラム : クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm ; 移動相 A : 10 : 90 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 移動相 B : 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 4分間にわたって0 - 100% B とする ; 流速 : 4 mL / 分)

【0511】

実施例189

5 - { 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 6 - メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

【化124】



【0512】

5 - { 6 - メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールについて記載される操作と同様の操作に従って、3 - プロモ - 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 6 - メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (30.0 mg、0.0550ミリモル) を標記化合物 (6.70 mg、21%) に変換した。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.60 (d , J = 1.8 Hz , 1 H)、8.49 (d , J = 8.9 Hz , 1 H)、7.75 (t , J = 7.6 Hz , 1

10

20

30

40

50

H)、7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.37 - 7.31 (m, 1H)、7.31 - 7.28 (m, 1H)、7.24 (s, 1H)、7.02 - 6.94 (m, 2H)、4.28 (s, 3H)、4.10 - 4.06 (m, 1H)、3.85 (dd, J = 11.9、3.1 Hz, 1H)、3.76 (s, 3H)、3.57 - 3.49 (m, 1H)、3.37 (s, 3H)、3.26 (td, J = 12.0、1.8 Hz, 1H)、3.10 - 2.99 (m, 1H)、2.18 - 1.93 (m, 3H)、0.59 (d, J = 12.2 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 567; HPLC RT = 2.237分 (カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 MeOH:水 + 0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 MeOH:水 + 0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 4分間にわたって 0-100% Bとする; 流速: 4 mL/分)

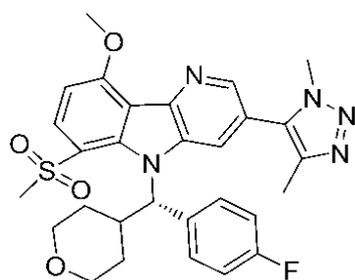
10

【0513】

実施例190

5 - { 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 6 - メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

【化125】



20

【0514】

5 - { 9 - フルオロ - 6 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールについて記載される操作と同様の操作に従って、3-プロモ - 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 6 - メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (32.5 mg、0.0590ミリモル) を標記化合物 (26.0 mg、77%) に変換した。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.64 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.36 (d、J = 8.9 Hz、1H)、7.54 (dd、J = 8.5、5.2 Hz、2H)、7.43 (d、J = 1.8 Hz、1H)、7.12 - 7.04 (m、2H)、6.99 (d、J = 9.0 Hz、1H)、6.94 (d、J = 9.9 Hz、1H)、4.29 (s、3H)、4.05 (dd、J = 11.5、2.8 Hz、1H)、3.80 (s、3H)、3.75 (dd、J = 11.7、3.1 Hz、1H)、3.54 - 3.46 (m、1H)、3.34 (s、3H)、3.16 (td、J = 11.9、1.8 Hz、1H)、2.94 - 2.82 (m、1H)、2.20 (s、3H)、2.12 (d、J = 13.6 Hz、1H)、1.99 - 1.86 (m、1H)、1.53 - 1.45 (m、1H)、0.34 (d、J = 12.5 Hz、1H); LCMS (M+H) = 564; HPLC RT = 2.405分 (カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 MeOH:水 + 0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 MeOH:水 + 0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 4分間にわたって 0-100% Bとする; 流速: 4 mL/分)

30

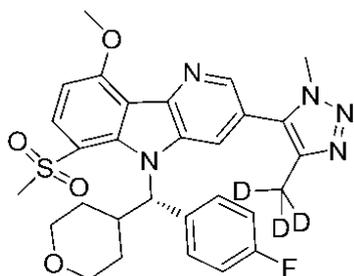
40

【0515】

実施例191

5 - { 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 6 - メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

【化126】



【0516】

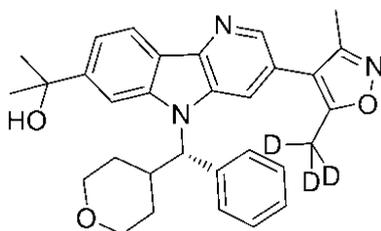
5 - { 6 - メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールについて記載される操作と同様の操作に従って、3 - プロモ - 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 6 - メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (28.5 mg、0.0520ミリモル) を標記化合物 (2.80 mg、9.4%) に変換した。 ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) 8.64 (d、 $J = 1.8$ Hz、1 H)、8.36 (d、 $J = 8.9$ Hz、1 H)、7.54 (dd、 $J = 8.3$ 、5.1 Hz、2 H)、7.43 (d、 $J = 1.8$ Hz、1 H)、7.10 - 7.05 (m、2 H)、6.99 (d、 $J = 9.0$ Hz、1 H)、6.94 (d、 $J = 9.5$ Hz、1 H)、4.29 (s、3 H)、4.05 (d、 $J = 9.2$ Hz、1 H)、3.80 (s、3 H)、3.75 (d、 $J = 12.1$ Hz、1 H)、3.50 (t、 $J = 11.0$ Hz、1 H)、3.34 (s、3 H)、3.21 - 3.11 (m、1 H)、2.95 - 2.82 (m、1 H)、2.12 (d、 $J = 13.1$ Hz、1 H)、1.98 - 1.86 (m、1 H)、1.50 (d、 $J = 4.6$ Hz、1 H)、0.34 (d、 $J = 12.7$ Hz、1 H) ; LCMS (M + H) = 567 ; HPLC RT = 2.392分 (カラム : クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm ; 移動相 A : 10 : 90 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 移動相 B : 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 4分間にわたって0 - 100% Bとする ; 流速 : 4 mL / 分)

【0517】

実施例192

2 - { 3 - [5 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 3 - メチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル] - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

【化127】



【0518】

4 mLのバイアル中の CD_3OD (1.5 mL) に、2 - [3 - (ジメチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール (20.0 mg、0.0400ミリモル) を含め、 KOtBu (20.4 mg、0.182ミリモル) を添加した。その混合物を80 の加熱ブロックで23時間加熱し、次に室温で NaHCO_3 飽和水溶液を添加し、混合物を濃縮して CD_3OD を除去した。該混合物を水で希釈し、得られた白色沈殿物を濾過で集め、標記化合物 (18.1 mg、89%) を得た。 ^1H N

10

20

30

40

50

MR (500 MHz、CDCl₃) 8.39 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.94 (s, 1H)、7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、7.46 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、7.42 (dd, J = 8.2、1.4 Hz, 1H)、7.37 - 7.31 (m, 2H)、7.30 - 7.28 (m, 1H)、5.56 (d, J = 10.7 Hz, 1H)、4.06 (dd, J = 11.7、2.6 Hz, 1H)、3.86 (dd, J = 11.7、2.8 Hz, 1H)、3.55 (td, J = 11.9、1.8 Hz, 1H)、3.35 (td, J = 11.9、2.0 Hz, 1H)、3.16 - 3.04 (m, 1H)、2.23 (s, 3H)、2.03 (d, J = 13.4 Hz, 1H)、1.93 (s, 1H)、1.74 (s, 6H)、1.68 - 1.59 (m, 1H)、1.47 - 1.36 (m, 1H)、1.11 (d, J = 13.6 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 499; HPLC RT = 2.422分 (カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 MeOH:水+0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 MeOH:水+0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 4分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 4 mL/分)

10

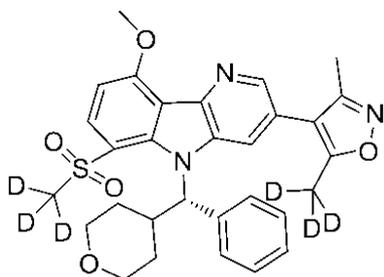
【0519】

実施例 193

4 - [6 - (²H₃)メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2-b]インドール - 3 - イル] - 5 - (²H₃)メチル - 3 - メチル - 1,2 - オキサゾール

【化128】

20



【0520】

2 - {3 - [5 - (²H₃)メチル - 3 - メチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2-b]インドール - 7 - イル}プロパン - 2 - オールについて記載される操作と同様の操作に従って、4 - {6 - メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2-b]インドール - 3 - イル} - 3,5 - ジメチル - 1,2 - オキサゾール (11.0 mg、0.0200ミリモル)を標記化合物 (9.00 mg、80%)に変換した。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃)

30

8.59 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.36 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、7.41 - 7.35 (m, 3H)、7.34 - 7.29 (m, 1H)、6.99 - 6.93 (m, 2H)、4.28 (s, 3H)、4.05 (dd, J = 11.5、2.7 Hz, 1H)、3.74 (dd, J = 11.6、3.2 Hz, 1H)、3.51 (td, J = 11.9、1.8 Hz, 1H)、3.18 (td, J = 11.9、1.9 Hz, 1H)、3.00 - 2.87 (m, 1H)、2.17 (d, J = 13.7 Hz, 1H)、2.07 (s, 3H)、2.03 - 1.92 (m, 1H)、1.53 (dd, J = 12.8、4.4 Hz, 1H)、0.35 (d, J = 13.0 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 552; HPLC RT = 2.392分 (カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 MeOH:水+0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 MeOH:水+0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 4分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 4 mL/分)

40

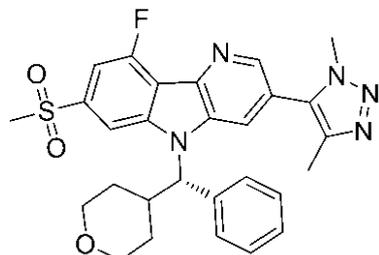
【0521】

実施例 194

50

5 - { 9 - フルオロ - 7 - メタンシルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

【化 1 2 9】



【 0 5 2 2】

工程 1 : 5 - ブロモ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - メタンシルホニルフェニル) - 3 - ニトロピリジン

メチル 4 - (5 - ブロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) ベンゾアートについて記載される操作と同様の操作に従って、2 - (2 - フルオロ - 4 - メタンシルホニルフェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (2 . 9 6 g 、 9 . 8 6 ミリモル) を標記化合物 (4 6 9 m g 、 1 3 %) に変換した。¹H NMR (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 9 . 0 3 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) 、 8 . 5 9 (d , J = 2 . 1 H z , 1 H) 、 8 . 0 2 - 7 . 8 6 (m , 2 H) 、 7 . 7 3 (d d , J = 9 . 2 、 1 . 5 H z , 1 H) 、 3 . 1 4 (s , 3 H) ; H P L C R T = 1 . 9 7 3 分 (カラム : クロモリス・O D S - S 5 4 . 6 x 5 0 m m ; 移動相 A : 1 0 : 9 0 M e O H : 水 + 0 . 1 % T F A ; 移動相 B : 9 0 : 1 0 M e O H : 水 + 0 . 1 % T F A ; 温度 : 4 0 ; 勾配 : 4 分間にわたって 0 - 1 0 0 % B とする ; 流速 : 4 m L / 分)

【 0 5 2 3】

工程 2 : 3 - ブロモ - 9 - フルオロ - 7 - メタンシルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール

メチル 3 - ブロモ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシレートについて記載される操作と同様の操作に従って、5 - ブロモ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - メタンシルホニルフェニル) - 3 - ニトロピリジン (4 6 9 m g 、 1 . 2 5 ミリモル) を標記化合物 (1 3 6 m g 、 3 2 %) に変換した。¹H NMR (5 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 1 2 . 3 4 (b r s , 1 H) 、 8 . 6 9 (b r s , 1 H) 、 8 . 3 9 (s , 1 H) 、 8 . 0 1 (s , 1 H) 、 7 . 6 0 (d , J = 9 . 5 H z , 1 H) 、 3 . 3 4 (b r s , 3 H) ; L C M S (M + H) = 3 4 3 ; H P L C R T = 1 . 9 4 0 分 (カラム : クロモリス・O D S - S 5 4 . 6 x 5 0 m m ; 移動相 A : 1 0 : 9 0 M e O H : 水 + 0 . 1 % T F A ; 移動相 B : 9 0 : 1 0 M e O H : 水 + 0 . 1 % T F A ; 温度 : 4 0 ; 勾配 : 4 分間にわたって 0 - 1 0 0 % B とする ; 流速 : 4 m L / 分)

【 0 5 2 4】

工程 3 : 3 - ブロモ - 9 - フルオロ - 7 - メタンシルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール

5 - { 7 - メタンシルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールについて記載される操作と同様の操作に従って、3 - ブロモ - 9 - フルオロ - 7 - メタンシルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (1 3 6 m g 、 0 . 4 0 0 ミリモル) を標記化合物 (7 6 . 0 m g 、 3 7 %) に変換した。¹H NMR (5 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 8 . 7 5 (d , J = 1 . 8 H z , 1 H) 、 8 . 0 9 (d , J = 1 . 8 H z , 1 H) 、 8 . 0 6 (s , 1 H) 、 7 . 5 4 (d d , J = 8 . 9 、 0 . 9 H z , 1 H) 、 7 . 4 5 (d , J = 7 . 5 H z , 2 H) 、 7 . 4 1 - 7 . 3 6 (m , 2 H) 、 7 . 3 5 - 7 . 3 1 (m , 1 H) 、 5 . 4 6 (d , J = 1 1 . 0 H z , 1 H) 、 4 . 0 7 (d d , J = 1 1 . 7 、 2 . 9 H z , 1 H) 、 3 . 8 8 (d d , J = 1 1 . 8 、 3 . 0 H z , 1 H

10

20

30

40

50

)、3.57 (td, J = 11.9、2.0 Hz, 1H)、3.38 (td, J = 11.9、2.1 Hz, 1H)、3.15 - 3.05 (m, 4H)、2.00 (d, J = 13.3 Hz, 1H)、1.64 - 1.57 (m, 1H)、1.42 - 1.32 (m, 1H)、1.00 (d, J = 12.2 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 517; HPLC RT = 2.761分 (カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50 mm; 移動相A: 10:90 MeOH:水+0.1% TFA; 移動相B: 90:10 MeOH:水+0.1% TFA; 温度: 40 ; 勾配: 4分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 4 mL/分)

【0525】

工程4: 5 - {9 - フルオロ - 7 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2-b]インドール - 3 - イル} - 1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール

10

メチル 3 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド[3,2-b]インドール - 7 - カルボキシラートについて記載される操作と同様の操作に従って、3 - プロモ - 9 - フルオロ - 7 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2-b]インドール (38.0 mg、0.0730ミリモル) を標記化合物 (28.2 mg、71%) に変換した。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、8.18 (s, 1H)、7.71 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、7.64 - 7.59 (m, 1H)、7.46 - 7.42 (m, 2H)、7.41 - 7.37 (m, 2H)、7.36 - 7.32 (m, 1H)、5.61 (d, J = 10.5 Hz, 1H)、4.08 (dd, J = 11.7、2.8 Hz, 1H)、3.95 - 3.84 (m, 4H)、3.56 (td, J = 11.9、1.8 Hz, 1H)、3.36 (td, J = 11.9、1.8 Hz, 1H)、3.21 (s, 3H)、3.15 - 3.04 (m, 1H)、2.31 (s, 3H)、2.06 (d, J = 13.3 Hz, 1H)、1.63 (dd, J = 13.4、4.0 Hz, 1H)、1.46 - 1.34 (m, 1H)、1.04 (d, J = 13.0 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 534; HPLC RT = 2.363分 (カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50 mm; 移動相A: 10:90 MeOH:水+0.1% TFA; 移動相B: 90:10 MeOH:水+0.1% TFA; 温度: 40 ; 勾配: 4分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 4 mL/分)

20

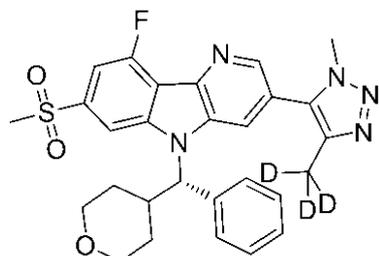
【0526】

30

実施例195

5 - {9 - フルオロ - 7 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2-b]インドール - 3 - イル} - 4 - (²H₃)メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール

【化130】



40

【0527】

5 - {6 - メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2-b]インドール - 3 - イル} - 4 - (²H₃)メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾールについて記載される操作と同様の操作に従って、3 - プロモ - 9 - フルオロ - 7 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2-b]インドール (38.0 mg、0.0730ミリモル) を標記化合物 (18.0 mg、45%) に変換した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、8.

50

1.8 (s, 1H)、7.71 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、7.62 (dd, J = 8.7、0.9 Hz, 1H)、7.46 - 7.42 (m, 2H)、7.41 - 7.37 (m, 2H)、7.37 - 7.32 (m, 1H)、5.61 (d, J = 10.5 Hz, 1H)、4.08 (dd, J = 11.8、2.8 Hz, 1H)、3.94 - 3.85 (m, 4H)、3.56 (td, J = 11.9、1.8 Hz, 1H)、3.36 (td, J = 11.9、1.9 Hz, 1H)、3.21 (s, 3H)、3.15 - 3.05 (m, 1H)、2.06 (d, J = 13.3 Hz, 1H)、1.68 - 1.59 (m, 1H)、1.41 (qd, J = 12.4、4.4 Hz, 1H)、1.04 (d, J = 13.0 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 537; HPLC RT = 2.362分 (カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 MeOH:水+0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 MeOH:水+0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 4分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 4 mL/分)

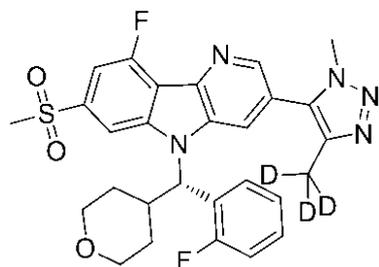
10

【0528】

実施例196

5 - { 9 - フルオロ - 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 7 - メタンシルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

【化131】



20

【0529】

5 - { 9 - フルオロ - 6 - メタンシルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールについて記載される操作と同様の操作に従って、3 - プロモ - 9 - フルオロ - 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 7 - メタンシルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (150 mg、0.280ミリモル) および 4 - (²H₃) メチル - 5 - (トリブチルスタンニル) - 1 - [(トリメチルシリル) メチル] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (194 mg、0.420ミリモル) を標記化合物 (68.7 mg、44%) に変換した。 ¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、8.20 (s, 1H)、7.91 (s, 1H)、7.80 (brt, J = 7.2 Hz, 1H)、7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.41 - 7.34 (m, 1H)、7.33 - 7.28 (m, 1H)、7.11 - 7.03 (m, 1H)、5.78 (brd, J = 11.4 Hz, 1H)、4.07 (brdd, J = 11.8、2.8 Hz, 1H)、4.01 (s, 3H)、3.88 (brdd, J = 11.7、2.9 Hz, 1H)、3.59 - 3.51 (m, 1H)、3.38 - 3.29 (m, 1H)、3.23 - 3.11 (m, 4H)、1.95 (brd, J = 13.3 Hz, 1H)、1.66 - 1.60 (m, 1H)、1.39 (qd, J = 12.3、4.4 Hz, 1H)、0.99 (brd, J = 12.8 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 555; HPLC RT = 2.367分 (カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 MeOH:水+0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 MeOH:水+0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 4分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 4 mL/分)

30

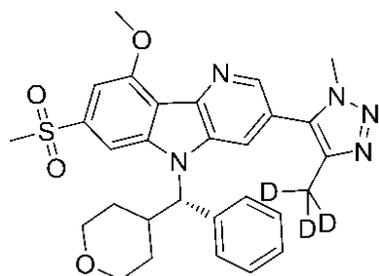
40

【0530】

実施例197

50

5 - { 7 - メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - ($^2\text{H}_3$)
メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール
【化 1 3 2】



10

【 0 5 3 1】

8 mL のバイアル中の MeOH (2 mL) に、5 - { 9 - フルオロ - 7 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (20.0 mg、0.0370 ミリモル) を加えた。該混合物に、KOtBu (20.6 mg、0.184 ミリモル) を加え、80 の加熱ブロックで加熱した。17 時間加熱した後、反応物を室温に冷却し、1 M 水性クエン酸で中和した。混合物を濃縮して MeOH を除去し、水で希釈し、次に飽和水性 K_2CO_3 を添加し、白色沈殿物を濾過で集め、標記化合物 (16.4 mg、78%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) 8.65 (d , $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H)、7.99 (s , 1 H)、7.66 (s , 1 H)、7.46 - 7.40 (m , 2 H)、7.40 - 7.30 (m , 4 H)、5.60 (d , $J = 10.5 \text{ Hz}$, 1 H)、4.27 (s , 3 H)、4.07 (br dd , $J = 11.7$ 、 2.8 Hz , 1 H)、3.91 - 3.82 (m , 4 H)、3.60 - 3.51 (m , 1 H)、3.39 - 3.30 (m , 1 H)、3.21 (s , 3 H)、3.15 - 3.04 (m , 1 H)、2.06 (br d , $J = 14.2 \text{ Hz}$, 1 H)、1.69 - 1.60 (m , 1 H)、1.45 - 1.33 (m , 1 H)、1.01 (br d , $J = 13.0 \text{ Hz}$, 1 H) ; LCMS (M + H) = 549 ; HPLC RT = 2.273 分 (カラム : クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm ; 移動相 A : 10 : 90 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 移動相 B : 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 4 分間にわたって 0 - 100% B とする ; 流速 : 4 mL / 分)

20

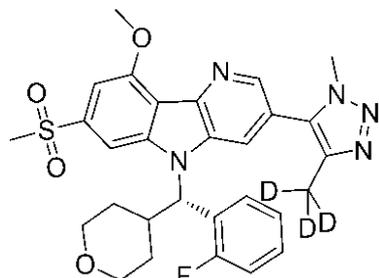
30

【 0 5 3 2】

実施例 198

5 - { 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 7 - メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

【化 1 3 3】



40

【 0 5 3 3】

5 - { 7 - メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールについて記載される操作と同様の

50

操作に従って、5 - { 9 - フルオロ - 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサ
ン - 4 - イル) メチル] - 7 - メタンズルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インド
ール - 3 - イル } - 4 - (² H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (
20.0 mg、0.0360ミリモル) を標記化合物 (14.3 mg、66%) に変換した
。 ¹ H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.68 (d、J = 1.7 Hz、1 H)、8.22 - 7.98 (m、1 H)、7.93 - 7.74 (m、2 H)、7.39 - 7.29
(m、3 H)、7.08 - 7.00 (m、1 H)、5.76 (brd、J = 11.0 Hz、1
H)、4.25 (s、3 H)、4.09 - 4.04 (m、1 H)、4.03 - 3.95 (m、
3 H)、3.89 - 3.81 (m、1 H)、3.58 - 3.51 (m、1 H)、3.37 - 3.
29 (m、1 H)、3.17 (s、4 H)、1.94 (brd、J = 13.0 Hz、1 H)
、1.43 - 1.33 (m、1 H)、0.97 (brd、J = 14.2 Hz、1 H) ; LCM
S (M + H) = 567 ; HPLC RT = 2.297分 (カラム : クロモリス・ODS -
S5 4.6 x 50 mm ; 移動相 A : 10 : 90 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 移動相
B : 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 4分間にわたっ
て0 - 100% Bとする ; 流速 : 4 mL / 分)

10

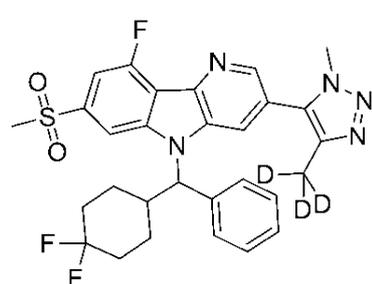
【0534】

実施例199&200

5 - { 5 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル] - 9 - フルオ
ロ - 7 - メタンズルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 -
(² H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

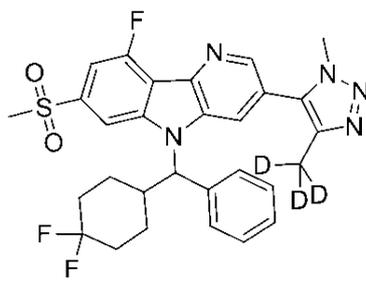
20

【化134】



エナンチオマーA

実施例199



エナンチオマーB

実施例201

30

【0535】

工程1 : 3 - プロモ - 5 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル
] - 9 - フルオロ - 7 - メタンズルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール

3 - プロモ - 5 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル] - 7
- メタンズルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドールについて記載される操作と
同様の操作に従って、3 - プロモ - 9 - フルオロ - 7 - メタンズルホニル - 5 H - ピリド
[3 , 2 - b] インドール (50.0 mg、0.148ミリモル) を標記化合物 (71.0 mg、
88%) に変換した。LCMS (M + H) = 551 ; HPLC RT = 3.045分
(カラム : クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm ; 移動相 A : 10 : 90 Me
OH : 水 + 0.1% TFA ; 移動相 B : 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 温度
: 40 ; 勾配 : 4分間にわたって0 - 100% Bとする ; 流速 : 4 mL / 分)

40

【0536】

工程2 : 5 - { 5 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル] - 9
- フルオロ - 7 - メタンズルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル
} - 4 - (² H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

5 - { 5 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル] - 7 - メタ
ンズルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (² H₃) メ
チル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールについて記載される操作と同様の操作
に従って、3 - プロモ - 5 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチ

50

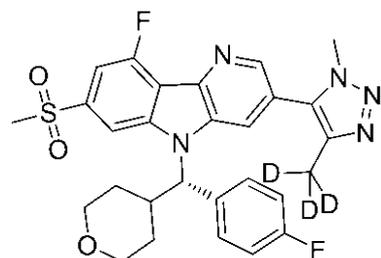
ル] - 9 - フルオロ - 7 - メタンスルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (80.0 mg、0.145ミリモル) をラセミ体である 5 - { 5 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル] - 9 - フルオロ - 7 - メタンスルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾールに変換し、それをキラルプレパラティブ SFC に付して精製し、エナンチオマー A (19.1 mg、22%) およびエナンチオマー B (20.7 mg、24%) を得た。エナンチオマー A : ¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.67 (d、J = 1.7 Hz、1 H)、8.17 (s、1 H)、7.72 (s、1 H)、7.62 (dd、J = 8.7、0.9 Hz、1 H)、7.45 - 7.32 (m、5 H)、5.61 (d、J = 10.5 Hz、1 H)、3.92 (s、3 H)、3.21 (s、3 H)、2.95 (q、J = 11.2 Hz、1 H)、2.23 (brd、J = 12.5 Hz、2 H)、2.08 - 1.84 (m、2 H)、1.77 - 1.62 (m、2 H)、1.39 (qd、J = 12.9、3.5 Hz、1 H)、1.27 (brd、J = 10.2 Hz、1 H) ; LCMS (M+H) = 571 ; HPLC RT = 2.587 分 (カラム : クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm ; 移動相 A : 10 : 90 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 移動相 B : 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 4 分間にわたって 0 - 100% B とする ; 流速 : 4 mL / 分) ; SFC RT = 15.4 分 (カラム : キラルパック IC、250 x 4.6 mm、5 μm ; 移動相 : 55 / 45 CO₂ / MeOH ; 流速 : 2 mL / 分) ; エナンチオマー B : ¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.67 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.17 (s、1 H)、7.70 (d、J = 1.7 Hz、1 H)、7.62 (dd、J = 8.7、0.9 Hz、1 H)、7.45 - 7.32 (m、5 H)、5.61 (d、J = 10.7 Hz、1 H)、3.91 (s、3 H)、3.21 (s、3 H)、2.95 (q、J = 11.0 Hz、1 H)、2.23 (brd、J = 12.7 Hz、2 H)、2.10 - 1.84 (m、2 H)、1.76 - 1.59 (m、2 H)、1.44 - 1.34 (m、1 H)、1.28 (brs、1 H) ; LCMS (M+H) = 571 ; HPLC RT = 2.583 分 (カラム : クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm ; 移動相 A : 10 : 90 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 移動相 B : 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 4 分間にわたって 0 - 100% B とする ; 流速 : 4 mL / 分) ; SFC RT = 17.5 分 (カラム : キラルパック IC、250 x 4.6 mm、5 μm ; 移動相 : 55 / 45 CO₂ / MeOH ; 流速 : 2 mL / 分)

【 0537 】

実施例 201

5 - { 9 - フルオロ - 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 7 - メタンスルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール

【 化 135 】



【 0538 】

5 - { 9 - フルオロ - 6 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾールについて記載される操作と同様の操作に従って、3 - ブロモ - 9 - フルオロ - 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 7 - メタンスルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (72.7 mg、0.136ミリモル) および 4 - (²H₃) メチル - 5 - (トリブチルスタニル)

- 1 - [(トリメチルシリル)メチル] - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール (79.0 mg、0.200ミリモル) を標記化合物 (40.5 mg、53%) に変換した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、8.14 (s, 1H)、7.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、7.62 (dd, J = 8.7、1.0 Hz, 1H)、7.43 (dd, J = 8.8、5.0 Hz, 2H)、7.13 - 7.04 (m, 2H)、5.57 (d, J = 10.6 Hz, 1H)、4.08 (br dd, J = 12.2、2.5 Hz, 1H)、3.96 (s, 3H)、3.89 (br dd, J = 11.9、2.7 Hz, 1H)、3.60 - 3.50 (m, 1H)、3.41 - 3.30 (m, 1H)、3.21 (s, 3H)、3.12 - 3.00 (m, 1H)、2.01 (br d, J = 12.3 Hz, 1H)、1.64 - 1.60 (m, 1H)、1.46 - 1.34 (m, 1H)、1.05 (br d, J = 12.2 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 555; HPLC RT = 2.492分 (カラム: クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 MeOH:水 + 0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 MeOH:水 + 0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 4分間にわたって0 - 100% Bとする; 流速: 4 mL / 分)

10

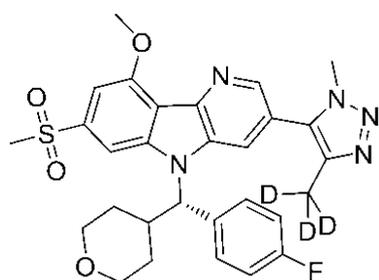
【0539】

実施例 202

5 - { 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 7 - メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル} - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール

【化136】

20



【0540】

5 - { 7 - メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル} - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾールについて記載される操作と同様の操作に従って、5 - { 9 - フルオロ - 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 7 - メタンスルホニル - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル} - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール (30.0 mg、0.0540ミリモル) を標記化合物 (25.6 mg、80%) に変換した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.95 (s, 1H)、7.65 (s, 1H)、7.42 (dd, J = 8.6、5.1 Hz, 2H)、7.34 (s, 1H)、7.07 (t, J = 8.5 Hz, 2H)、5.56 (br d, J = 10.5 Hz, 1H)、4.27 (s, 3H)、4.07 (br dd, J = 11.7、2.6 Hz, 1H)、3.94 (s, 3H)、3.87 (br dd, J = 11.6、3.4 Hz, 1H)、3.54 (br td, J = 11.7、1.6 Hz, 1H)、3.34 (td, J = 11.9、1.9 Hz, 1H)、3.21 (s, 3H)、3.12 - 2.99 (m, 1H)、2.01 (br d, J = 13.7 Hz, 1H)、1.68 - 1.60 (m, 1H)、1.38 (qd, J = 12.4、4.7 Hz, 1H)、1.02 (br d, J = 12.7 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 567; HPLC RT = 2.443分 (カラム: クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 MeOH:水 + 0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 MeOH:水 + 0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 4分間にわたって0 - 100% Bとする; 流速: 4 mL / 分)

30

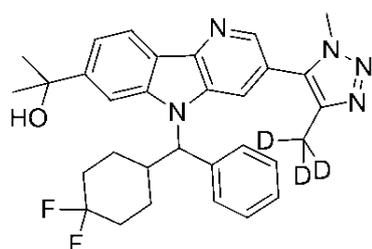
40

【0541】

50

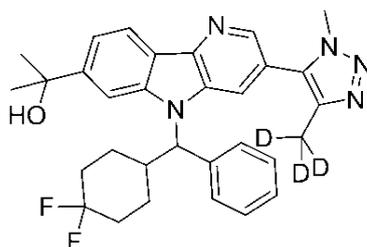
実施例 203 & 204

2 - { 5 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル] - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール
【化 1 3 7】



エナンチオマー A

実施例 203



エナンチオマー B

実施例 204

【 0 5 4 2 】

工程 1 : メチル 3 - ブロモ - 5 - [(S) - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート
3 - ブロモ - 5 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル] - 7 - メタンスルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドールについて記載される操作と同様の操作に従って、メチル 3 - ブロモ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (4 5 . 0 m g 、 0 . 1 4 7 ミリモル) を標記化合物に変換し、次の工程にてさらに精製することなく用いた。LCMS (M + H) = 5 1 3 ; HPLC RT = 3 . 5 2 0 分 (カラム : クロモリス・ODS - S 5 4 . 6 x 5 0 mm ; 移動相 A : 1 0 : 9 0 MeOH : 水 + 0 . 1 % TFA ; 移動相 B : 9 0 : 1 0 MeOH : 水 + 0 . 1 % TFA ; 温度 : 4 0 ; 勾配 : 4 分間にわたって 0 - 1 0 0 % B とする ; 流速 : 4 mL / 分)

【 0 5 4 3 】

工程 2 : メチル 5 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル] - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート
5 - { 5 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル] - 7 - メタンスルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールについて記載される操作と同様の操作に従って、メチル 3 - ブロモ - 5 - [(S) - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラートを標記化合物 (2 5 . 4 m g 、 3 2 %) に変換した。LCMS (M + H) = 5 3 3 ; HPLC RT = 3 . 1 2 8 分 (カラム : クロモリス・ODS - S 5 4 . 6 x 5 0 mm ; 移動相 A : 1 0 : 9 0 MeOH : 水 + 0 . 1 % TFA ; 移動相 B : 9 0 : 1 0 MeOH : 水 + 0 . 1 % TFA ; 温度 : 4 0 ; 勾配 : 4 分間にわたって 0 - 1 0 0 % B とする ; 流速 : 4 mL / 分)

【 0 5 4 4 】

工程 3 : 2 - { 5 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル] - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール
(S) - 2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールについて記載される操作と同様の操作に従って、メチル 5 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル] - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [

10

20

30

40

50

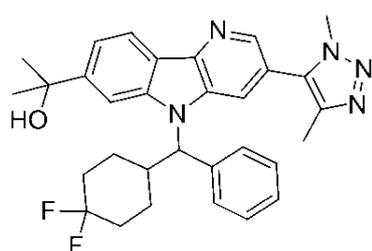
3,2-b]インドール-7-カルボキシラート(25.4mg、0.0480ミリモル)をラセミ体である2-{5-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)(フェニル)メチル]-3-[4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル}プロパン-2-オールに変換し、それをキラルプレパラティブSFCで分割し、エナンチオマーA(11.1mg、42%)およびエナンチオマーB(10.7mg、41%)を得た。エナンチオマーA：¹H NMR(500MHz、CDCl₃) 8.45(d, J=1.7Hz, 2H)、8.00(s, 1H)、7.60(brs, 1H)、7.49-7.41(m, 3H)、7.38-7.34(m, 2H)、7.33-7.29(m, 1H)、5.61(brd, J=10.5Hz, 1H)、3.88(s, 3H)、2.99-2.86(m, 1H)、2.22(brd, J=10.8Hz, 2H)、2.06-1.83(m, 3H)、1.75(d, J=2.7Hz, 6H)、1.72-1.69(m, 1H)、1.45-1.31(m, 2H); LCMS(M+H)=533; HPLC RT=2.783分(カラム:クロモリス・ODS-S5 4.6×50mm; 移動相A:10:90 MeOH:水+0.1%TFA; 移動相B:90:10 MeOH:水+0.1%TFA; 温度:40; 勾配:4分間にわたって0-100%Bとする; 流速:4mL/分); SFC RT=7.4分(カラム:キラル・IB、250×4.6mm、5μm; 移動相:80/20 CO₂/MeOH; 流速:2mL/分); エナンチオマーB：¹H NMR(500MHz、CDCl₃) 8.44(d, J=1.8Hz, 1H)、8.35(d, J=8.2Hz, 1H)、7.97(s, 1H)、7.54(d, J=1.8Hz, 1H)、7.47-7.41(m, 3H)、7.37-7.32(m, 2H)、7.32-7.28(m, 1H)、5.59(d, J=10.5Hz, 1H)、3.88(s, 3H)、2.99-2.89(m, 1H)、2.21(brd, J=12.7Hz, 2H)、2.05-1.96(m, 1H)、1.96-1.83(m, 2H)、1.75(d, J=2.6Hz, 6H)、1.62(brs, 1H)、1.45-1.32(m, 2H); LCMS(M+H)=533; HPLC RT=2.781分(カラム:クロモリス・ODS-S5 4.6×50mm; 移動相A:10:90 MeOH:水+0.1%TFA; 移動相B:90:10 MeOH:水+0.1%TFA; 温度:40; 勾配:4分間にわたって0-100%Bとする; 流速:4mL/分); SFC RT=11.0分(カラム:キラル・IB、250×4.6mm、5μm; 移動相:80/20 CO₂/MeOH; 流速:2mL/分)

【0545】

実施例205&206

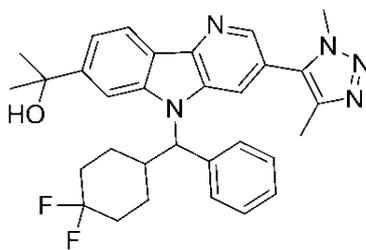
2-{5-[(S)-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)(フェニル)メチル]-3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル}プロパン-2-オール

【化138】



エナンチオマーA

実施例205



エナンチオマーB

実施例206

【0546】

工程1:メチル 5-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)(フェニル)メチル]-3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート

10

20

30

40

50

メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラートについて記載される操作と同様の操作に従って、メチル 3 - ブロモ - 5 - [(S) - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (38.0 mg、0.0740 ミリモル) を標記化合物 (19.8 mg、50%) に変換した。LCMS (M + H) = 530 ; HPLC RT = 3.128 分 (カラム : クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm ; 移動相 A : 10 : 90 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 移動相 B : 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 4 分間にわたって 0 - 100% B とする ; 流速 : 4 mL / 分)

【 0547 】

工程 2 : 2 - { 5 - [(S) - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

(S) - 2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールについて記載される操作と同様の操作に従って、メチル 5 - [(4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (19.8 mg、0.0370 ミリモル) をラセミ体である 2 - { 5 - [(S) - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールに変換し、それをキラルプレパラティブ SFC で分割し、エナンチオマー A (7.90 mg、39%) およびエナンチオマー B (8.20 mg、40%) を得た。エナンチオマー A : ¹H NMR (500 MHz、CDCl₃)

8.44 (d, J = 1.7 Hz, 1 H)、8.36 (d, J = 8.2 Hz, 1 H)、7.97 (s, 1 H)、7.54 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、7.47 - 7.41 (m, 3 H)、7.37 - 7.33 (m, 2 H)、7.32 - 7.29 (m, 1 H)、5.59 (d, J = 10.5 Hz, 1 H)、3.88 (s, 3 H)、2.99 - 2.89 (m, 1 H)、2.30 (s, 3 H)、2.21 (br d, J = 12.2 Hz, 2 H)、2.06 - 1.96 (m, 1 H)、1.96 - 1.83 (m, 2 H)、1.75 (d, J = 2.7 Hz, 6 H)、1.62 (br s, 1 H)、1.45 - 1.33 (m, 2 H) ; LCMS (M + H) = 530 ; HPLC RT = 2.785 分 (カラム : クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm ; 移動相 A : 10 : 90 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 移動相 B : 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 4 分間にわたって 0 - 100% B とする ; 流速 : 4 mL / 分) ; SFC RT = 7.4 分 (カラム : キラル・IB、250 x 4.6 mm、5 μm ; 移動相 : 80 / 20 CO₂ / MeOH ; 流速 : 2 mL / 分) ; エナンチオマー B : ¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.44 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、8.36 (d, J = 7.9 Hz, 1 H)、7.97 (s, 1 H)、7.54 (d, J = 1.7 Hz, 1 H)、7.47 - 7.42 (m, 3 H)、7.37 - 7.33 (m, 2 H)、7.32 - 7.29 (m, 1 H)、5.59 (d, J = 10.5 Hz, 1 H)、3.88 (s, 3 H)、2.94 (br q, J = 11.0 Hz, 1 H)、2.30 (s, 3 H)、2.27 - 2.17 (m, 2 H)、2.05 - 1.96 (m, 1 H)、1.96 - 1.83 (m, 2 H)、1.75 (d, J = 2.6 Hz, 6 H)、1.64 - 1.59 (m, 1 H)、1.44 - 1.32 (m, 2 H) ; LCMS (M + H) = 530 ; HPLC RT = 2.786 分 (カラム : クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm ; 移動相 A : 10 : 90 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 移動相 B : 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 4 分間にわたって 0 - 100% B とする ; 流速 : 4 mL / 分) ; SFC RT = 11.0 分 (カラム : キラル・IB、250 x 4.6 mm、5 μm ; 移動相 : 80 / 20 CO₂ / MeOH ; 流速 : 2 mL / 分)

【 0548 】

10

20

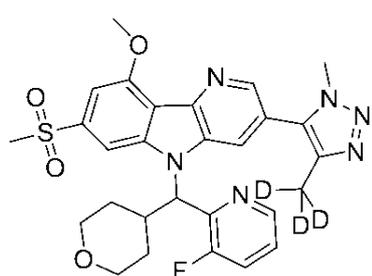
30

40

50

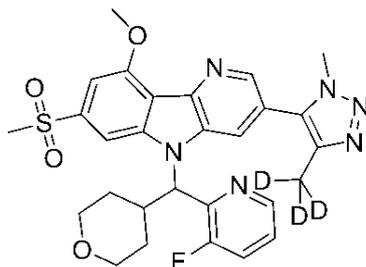
実施例 207 & 208

3 - フルオロ - 2 - [{ 7 - メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 5 - イル } (オキサン - 4 - イル) メチル] ピリジン
【化 139】



エナンチオマー A

実施例 207



エナンチオマー B

実施例 208

【 0549】

5 - { 7 - メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾールについて記載される操作と同様の操作に従って、3 - フルオロ - 2 - ({ 9 - フルオロ - 7 - メタンスルホニル - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 5 - イル } (オキサン - 4 - イル) メチル) ピリジン (53.0 mg、0.0930 ミリモル) をラセミ体である 3 - フルオロ - 2 - [{ 7 - メタンスルホニル - 9 - メトキシ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 5 - イル } (オキサン - 4 - イル) メチル] ピリジンに変換し、それをキラルプレパラティブ SFC で分割してエナンチオマー A (4.00 mg、7%) およびエナンチオマー B (4.0 mg、7%) を得た。エナンチオマー A : ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3)

8.68 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H)、8.52 (br s, 1 H)、8.28 - 8.04 (m, 1 H)、7.45 - 7.39 (m, 1 H)、7.37 - 7.31 (m, 2 H)、5.86 (br d, $J = 8.7$ Hz, 1 H)、4.25 (s, 3 H)、4.06 (s, 3 H)、4.00 (br dd, $J = 11.7$ 、2.8 Hz, 1 H)、3.83 (br dd, $J = 11.8$ 、3.0 Hz, 1 H)、3.51 (br t, $J = 11.1$ Hz, 2 H)、3.30 (br t, $J = 11.6$ Hz, 1 H)、3.21 (br s, 3 H)、1.71 (br d, $J = 10.4$ Hz, 1 H)、1.49 (qd, $J = 11.9$ 、4.0 Hz, 1 H)、1.40 - 1.28 (m, 1 H)、0.86 (br d, $J = 12.1$ Hz, 1 H) ; LCMS (M + H) = 568 ; HPLC RT = 2.213 分 (カラム : クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm ; 移動相 A : 10 : 90 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 移動相 B : 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 4 分間にわたって 0 - 100% B とする ; 流速 : 4 mL / 分) ; SFC RT = 5.1 分 (カラム : キラル・OJ - H、250 x 4.6 mm、5 μm ; 移動相 : 80 / 20 CO_2 / MeOH ; 流速 : 2 mL / 分) ; エナンチオマー B : ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3)

8.68 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H)、8.52 (br s, 1 H)、8.27 - 8.06 (m, 1 H)、7.45 - 7.40 (m, 1 H)、7.37 - 7.31 (m, 2 H)、5.86 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1 H)、4.25 (s, 3 H)、4.06 (s, 3 H)、4.00 (br dd, $J = 11.7$ 、3.0 Hz, 1 H)、3.83 (br dd, $J = 11.8$ 、3.0 Hz, 1 H)、3.51 (br t, $J = 11.4$ Hz, 2 H)、3.30 (br t, $J = 11.4$ Hz, 1 H)、3.21 (br s, 3 H)、1.71 (br d, $J = 11.3$ Hz, 1 H)、1.53 - 1.44 (m, 1 H)、1.39 - 1.29 (m, 1 H)、0.91 - 0.82 (m, 1 H) ; LCMS (M + H) = 568 ; HPLC RT = 2.208 分 (カラム : クロモリス・ODS -

10

20

30

40

50

S5 4.6 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 MeOH:水+0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 MeOH:水+0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 4分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 4 mL/分); SFC RT = 6.9分 (カラム: キラル・OJ-H、250 x 4.6 mm、5 μm; 移動相: 80/20 CO₂/MeOH; 流速: 2 mL/分)

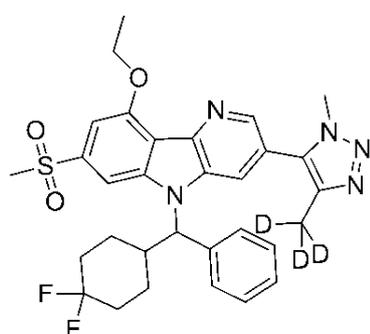
【0550】

実施例209 & 210

5 - { 5 - [(S) - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル] - 9 - エトキシ - 7 - メタンスルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

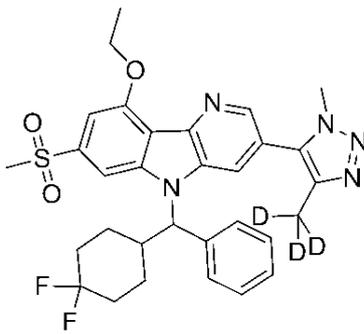
10

【化140】



エナンチオマーA

実施例209



エナンチオマーB

実施例210

20

【0551】

20 mLのバイアル中のEtOH (3 mL)に、KOtBu (72.4 mg、0.645ミリモル)を入れ、ラセミ体の5 - { 5 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル] - 9 - フルオロ - 7 - メタンスルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (36.6 mg、0.0640ミリモル)を添加し、その反応混合物を80の加熱ブロックで2時間加熱した。室温に冷却した後、反応物を1 M水性クエン酸で中和し、濃縮してEtOHを除去した。水を該混合物に加え、得られた白色沈殿物を濾過で集め、ラセミ体である5 - { 5 - [(S) - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル] - 9 - エトキシ - 7 - メタンスルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールを得、それをキラルプレパラティブSFCで分割し、エナンチオマーA (15.9 mg、41%) およびエナンチオマーB (15.6 mg、40%) を得た。エナンチオマーA: ¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.64 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、7.93 (s、1 H)、7.62 (d、J = 1.4 Hz、1 H)、7.43 - 7.39 (m、2 H)、7.38 - 7.34 (m、2 H)、7.34 - 7.31 (m、2 H)、5.59 (d、J = 10.5 Hz、1 H)、4.55 (q、J = 7.0 Hz、2 H)、3.87 (s、3 H)、3.20 (s、3 H)、2.93 (q、J = 10.7 Hz、1 H)、2.24 (br d、J = 11.0 Hz、2 H)、2.05 - 1.84 (m、2 H)、1.68 (t、J = 7.0 Hz、4 H)、1.62 (br s、1 H)、1.41 - 1.31 (m、1 H)、1.28 - 1.20 (m、1 H); LCMS (M+H) = 597; HPLC RT = 2.760分 (カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 MeOH:水+0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 MeOH:水+0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 4分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 4 mL/分); SFC RT = 7.57分 (カラム: キラル・OD-H、250 x 4.6 mm、5 μm; 移動相: 80/20 CO₂/MeOH; 流速: 2 mL/分); エナンチオマーB: ¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.64 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、7.93 (s、1

30

40

50

H)、7.62 (d, J = 1.4 Hz, 1H)、7.42 - 7.39 (m, 2H)、7.38 - 7.34 (m, 2H)、7.34 - 7.30 (m, 2H)、5.59 (d, J = 10.5 Hz, 1H)、4.55 (q, J = 7.0 Hz, 2H)、3.87 (s, 3H)、3.20 (s, 3H)、2.93 (q, J = 10.8 Hz, 1H)、2.24 (brd, J = 11.6 Hz, 2H)、2.05 - 1.82 (m, 2H)、1.74 - 1.61 (m, 5H)、1.42 - 1.31 (m, 1H)、1.28 - 1.20 (m, 1H); LCMS (M+H) = 597; HPLC RT = 2.765分 (カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 MeOH:水+0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 MeOH:水+0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 4分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 4 mL/分); SFC RT = 8.96分 (カラム: キラル・OD-H、250 x 4.6 mm、5 μm; 移動相: 80/20 CO₂/MeOH; 流速: 2 mL/分)

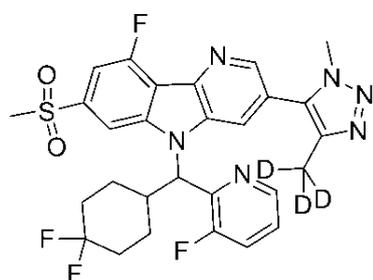
10

【0552】

実施例 211 & 212

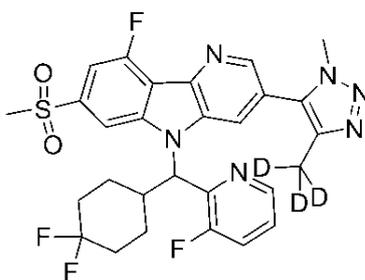
2 - [(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)({9-フルオロ-7-メタンシルホニル-3-[4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-5-イル})メチル]-3-フルオロピリジン

【化141】



エナンチオマーA

実施例 211



エナンチオマーB

実施例 212

20

【0553】

工程1: 2 - ({ 3 - ブロモ - 9 - フルオロ - 7 - メタンシルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 5 - イル } (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル) - 3 - フルオロピリジン

30

2 - ({ 3 - ブロモ - 9 - フルオロ - 6 - メタンシルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 5 - イル } (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル) - 3 - フルオロピリジンについて記載される操作と同様の操作に従って、3-ブロモ-9-フルオロ-7-メタンシルホニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール(60.0 mg、0.175ミリモル)を標記化合物に変換し、次の工程にてさらに精製することなく使用した。LCMS (M+H) = 570; HPLC RT = 3.011分 (カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 MeOH:水+0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 MeOH:水+0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 4分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 4 mL/分)

40

【0554】

工程2: 2 - [(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)({9-フルオロ-7-メタンシルホニル-3-[4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-5-イル})メチル]-3-フルオロピリジン

5 - { 5 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) (フェニル) メチル] - 7 - メタンシルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (² H ₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールについて記載される操作と同様の操作に従って、2 - ({ 3 - ブロモ - 9 - フルオロ - 7 - メタンシルホニル - 5 H - ピリド [

50

3,2-b]インドール-5-イル}(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-3-フルオロピリジン)をラセミ体である2-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)(9-フルオロ-7-メタンスルホニル-3-[4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-5-イル}メチル]-3-フルオロピリジン(75.1mg、2工程にわたって72%)に変換した。ラセミ化合物(37.0mg、0.0630ミリモル)をキラルプレパラティブSFCを用いてキラル分割に付し、エナンチオマーA(17.4mg、46%)およびエナンチオマーB(17.4mg、46%)を得た。エナンチオマーA：¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 8.70(d, J=1.7Hz, 1H)、8.59-8.35(m, 2H)、7.61(d, J=8.3Hz, 1H)、7.48-7.41(m, 1H)、7.39-7.33(m, 1H)、5.88(brd, J=10.5Hz, 1H)、4.08(s, 3H)、3.38(brs, 1H)、3.21(s, 3H)、2.16(brs, 1H)、1.97(brd, J=3.9Hz, 1H)、1.88(brd, J=14.7Hz, 2H)、1.72-1.61(m, 1H)、1.49(brd, J=11.4Hz, 1H)、1.42-1.27(m, 2H)、1.12(brd, J=13.0Hz, 1H); LCM S(M+H)=590; HPLC RT=2.608分(カラム:クロモリス・ODS-S5 4.6x50mm; 移動相A:10:90 MeOH:水+0.1%TFA; 移動相B:90:10 MeOH:水+0.1%TFA; 温度:40; 勾配:4分間にわたって0-100%Bとする; 流速:4mL/分); SFC RT=7.7分(カラム:キラルAS、250x4.6mm、5μm; 移動相:90/10 CO₂/MeOH; 流速:2mL/分); エナンチオマーB：¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 8.70(d, J=1.7Hz, 1H)、8.60-8.33(m, 2H)、7.61(d, J=8.3Hz, 1H)、7.49-7.41(m, 1H)、7.40-7.34(m, 1H)、5.87(brd, J=10.6Hz, 1H)、4.08(s, 3H)、3.38(brs, 1H)、3.21(s, 3H)、2.23-2.11(m, 1H)、2.05-1.80(m, 3H)、1.72-1.61(m, 1H)、1.52-1.43(m, 1H)、1.42-1.24(m, 2H)、1.12(brd, J=12.2Hz, 1H); LCMS(M+H)=590; HPLC RT=2.606分(カラム:クロモリス・ODS-S5 4.6x50mm; 移動相A:10:90 MeOH:水+0.1%TFA; 移動相B:90:10 MeOH:水+0.1%TFA; 温度:40; 勾配:4分間にわたって0-100%Bとする; 流速:4mL/分); SFC RT=9.6分(カラム:キラルAS、250x4.6mm、5μm; 移動相:90/10 CO₂/MeOH; 流速:2mL/分)

10

20

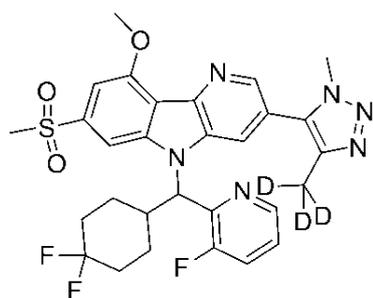
30

【0555】

実施例213&214

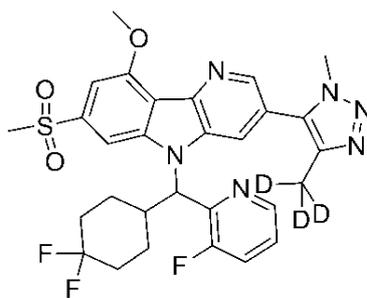
2-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)(7-メタンスルホニル-9-メトキシ-3-[4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-5-イル}メチル]-3-フルオロピリジン

【化142】



エナンチオマーA

実施例213



エナンチオマーB

実施例214

10

【0556】

5 - { 7 - メタンシルホニル - 9 - メトキシ - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールについて記載される操作と同様の操作に従って、ラセミ体の 2 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) ({ 9 - フルオロ - 7 - メタンシルホニル - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 5 - イル }) メチル] - 3 - フルオロピリジン (37.0 mg、0.0630 ミリモル) をラセミ体である

2 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) ({ 7 - メタンシルホニル - 9 - メトキシ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 5 - イル }) メチル] - 3 - フルオロピリジンに変換し、それをキラルプレパラティブ SFC に付して分割し、エナンチオマー A (15.5 mg、40%) およびエナンチオマー B (17.0 mg、44%) を得た。エナンチオマー A : ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 8.69 (d , $J = 1.7$ Hz , 1 H)、8.53 (brs , 1 H)、8.19 (brs , 1 H)、7.46 - 7.39 (m , 1 H)、7.38 - 7.31 (m , 2 H)、5.86 (brd , $J = 9.9$ Hz , 1 H)、4.25 (s , 3 H)、4.05 (s , 3 H)、3.37 (brs , 1 H)、3.21 (s , 3 H)、2.14 (brs , 1 H)、2.02 - 1.79 (m , 3 H)、1.70 - 1.59 (m , 1 H)、1.51 - 1.44 (m , 1 H)、1.39 - 1.25 (m , 2 H)、1.07 (brd , $J = 11.2$ Hz , 1 H) ; LCMS (M + H) = 602 ; HPLC RT = 2.575 分 (カラム : クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm ; 移動相 A : 10 : 90 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 移動相 B : 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 4 分間にわたって 0 - 100% B とする ; 流速 : 4 mL / 分) ; SFC RT = 7.8 分 (カラム : キラル AS、250 x 4.6 mm、5 μm ; 移動相 : 85 / 15 CO_2 / MeOH ; 流速 : 2 mL / 分) ; エナンチオマー B : ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 8.69 (d , $J = 1.7$ Hz , 1 H)、8.53 (brs , 1 H)、8.19 (brs , 1 H)、7.46 - 7.39 (m , 1 H)、7.38 - 7.32 (m , 2 H)、5.86 (brd , $J = 11.1$ Hz , 1 H)、4.25 (s , 3 H)、4.05 (s , 3 H)、3.38 (brs , 1 H)、3.25 - 3.17 (m , 3 H)、2.21 - 2.10 (m , 1 H)、2.03 - 1.80 (m , 3 H)、1.71 - 1.60 (m , 1 H)、1.48 (brd , $J = 14.2$ Hz , 1 H)、1.39 - 1.23 (m , 2 H)、1.08 (brd , $J = 11.7$ Hz , 1 H) ; LCMS (M + H) = 602 ; HPLC RT = 2.582 分 (カラム : クロモリス・ODS - S5 4.6 x 50 mm ; 移動相 A : 10 : 90 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 移動相 B : 90 : 10 MeOH : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 4 分間にわたって 0 - 100% B とする ; 流速 : 4 mL / 分) ; SFC RT = 10.0 分 (カラム : キラル AS、250 x 4.6 mm、5 μm ; 移動相 : 85 / 15 CO_2 / MeOH ; 流速 : 2 mL / 分)

20

30

40

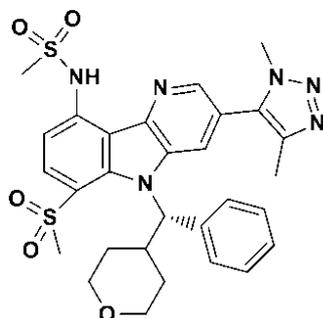
【0557】

50

実施例 2 1 6

N - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 9 - イル] メタンスルホンアミド

【化 1 4 3】



10

【 0 5 5 8 】

5 - { 9 - フルオロ - 6 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール (1 5 . 0 m g、0 . 0 2 8 0 ミリモル) およびメタン
スルホンアミド (1 5 m g、0 . 1 5 8 ミリモル) の NMP (0 . 1 5 m L) 中攪拌溶液に、
t - BuOK (1 1 . 0 m g、0 . 0 9 8 0 ミリモル) を添加した。該混合物を 6 5 °C で
2 4 時間加熱し、室温に冷却した。混合物を 1 0 % LiCl 溶液で希釈し、EtOAc (2 x)
で抽出した。有機液を MgSO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。得られた残渣を
プレパラティブ LC / MS を通して以下の条件：カラム：ウォーターズ・エクスブリッジ・
フェニル (Waters XBridge Phenyl)、1 9 x 2 0 0 m m、5 μ m 粒子；移動相 A：
5 : 9 5 アセトニトリル：水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム；移動相 B：9 5 : 5
アセトニトリル：水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム；勾配：2 0 分間にわたって 0 - 1 0 0 % B
とする；流速：2 0 m L / 分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ
、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、標記化合物 (1 . 6 m g、9 %) を得た。¹H
NMR (5 0 0 M H z、DMSO - d₆) 8 . 5 8 (b r s、1 H)、8 . 2 7 (b r s、1 H)、7 . 8 0 (b r s、1 H)、7 . 5 5 (b r d、J = 7 . 7 H z、2 H)、
7 . 4 3 (b r d、J = 7 . 4 H z、1 H)、7 . 3 6 - 7 . 2 7 (m、3 H)、7 . 2 5 -
7 . 2 0 (m、1 H)、6 . 7 1 (b r d、J = 1 0 . 4 H z、1 H)、3 . 8 4 (b r d、
J = 8 . 8 H z、1 H)、3 . 7 3 (s、3 H)、3 . 6 2 (b r s、1 H)、3 . 5 8 (b r s、3 H)、
3 . 4 6 (b r t、J = 1 1 . 3 H z、1 H)、3 . 2 7 (b r d、J = 1 0 . 4 H z、1 H)、3 . 1 8 (b r t、
J = 1 1 . 8 H z、1 H)、2 . 5 4 (s、3 H)、2 . 0 0 (s、3 H)、1 . 9 3 (b r s、1 H)、1 . 6 6 - 1 . 5 0 (m、2 H)、0 .
4 4 (b r d、J = 1 1 . 8 H z、1 H)；LCMS：RT = 1 . 6 4 分；(ES)：
m / z (M + H)⁺ = 6 0 9 . 4；LCMS：カラム：ウォーターズ・アクイティ・UP
LC・BEH C18、2 . 1 x 5 0 m m、1 . 7 μ m 粒子；移動相 A：5 : 9 5 アセト
ニトリル：水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム；移動相 B：9 5 : 5 アセトニトリル：水 +
1 0 m M 酢酸アンモニウム；温度：5 0 °C；勾配：3 分間にわたって 0 - 1 0 0 % B とし
、次に 1 0 0 % B で 0 . 7 5 分間保持する；流速：1 . 1 1 m L / 分；2 2 0 n m での HP
LC 純度：1 0 0 %

20

30

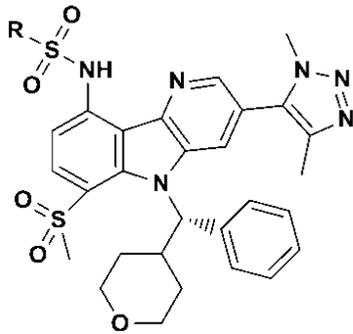
40

【 0 5 5 9 】

実施例 2 1 7 - 2 1 9

表 7 に列挙される化合物を上記 (実施例 2 1 6) の操作に従って調製した：

【化 1 4 4】



【 0 5 6 0】

【表 8】

表 7

実施例	R	HPLC RT (分)	LCMS (M+H)	HPLC 方法
217		1.53	623.0	B
218		1.72	635.2	B
219		1.83	649.4	B

【 0 5 6 1】

表 7 についての HPLC 条件：方法 B：カラム：ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；温度：50；勾配：3 分間にわたって 0 - 100% B とし、次に 100% B で 0.75 分間保持する；流速：1.11 mL / 分；検出：UV (220 nm)

【 0 5 6 2】

実施例 2 2 1

5 - { 9 - フルオロ - 6 - メタンシルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃)
メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

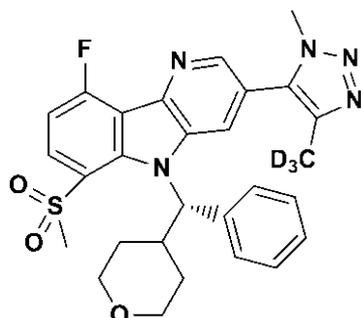
10

20

30

40

【化145】



10

【0563】

4 mLのバイアル中、(S)-3-ブromo-9-フルオロ-6-(メチルスルホニル)-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール(150 mg、0.290ミリモル)、4-(²H₃)メチル-5-(トリブチルスタンニル)-1-[(トリメチルシリル)メチル]-1H-1,2,3-トリアゾール(241 mg、0.522ミリモル)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(40.2 mg、0.0350ミリモル)をDMF(1.00 mL)に溶かし、橙色の懸濁液を得た。ヨウ化銅(I)(8.28 mg、0.0430ミリモル)およびEt₃N(0.0890 mL、0.638ミリモル)を添加した。反応混合物を窒素で5分間パージし、次に95 で40分間加熱した。混合物を室温に冷却し、THF中の1M nBu₄NF(1.16 mL、1.16ミリモル)と合わせた。得られた混合b痛を室温で30分間攪拌し、EtOAcで希釈した。混合物を10%LiCl水溶液および塩水で洗浄した。有機層を乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、濃縮して粗混合物を得た。この混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Teledyne ISCO コンビフラッシュ(CombiFlash)0%から100%の溶媒A/B=ヘキサン/EtOAc、RediSep SiO₂ 80 g、254 nmで検出し、220 nmでモニター観察する)に付して精製した。適切なフラクションを濃縮し、5-{9-フルオロ-6-メタンズルホニル-5-[(S)-オキサソ-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル}-4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール(156 mg、65%)を得た。¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) 8.68(s, 1H)、8.38(dd, J=8.8、5.0 Hz, 1H)、7.88(s, 1H)、7.62(brd, J=7.7 Hz, 2H)、7.41(t, J=8.9 Hz, 1H)、7.37-7.31(m, 2H)、7.29-7.23(m, 1H)、6.79(brd, J=10.4 Hz, 1H)、3.93-3.82(m, 1H)、3.76(s, 3H)、3.71(s, 3H)、3.65(brd, J=8.8 Hz, 1H)、3.54-3.46(m, 1H)、3.40(brs, 1H)、3.24-3.13(m, 1H)、1.96(brd, J=13.1 Hz, 1H)、1.77-1.56(m, 2H)、0.46(brd, J=12.5 Hz, 1H); LCMS: RT=1.572分; (ES): m/z (M+H)⁺=537.10; LCMS: カラム: ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:水+10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:水+10 mM 酢酸アンモニウム; 温度: 50 ; 勾配: 3分間にわたって0-100% Bとし、次に100% Bで0.75分間保持する; 流速: 1.11 mL/分; 220 nmでのHPLC純度: 99%

20

30

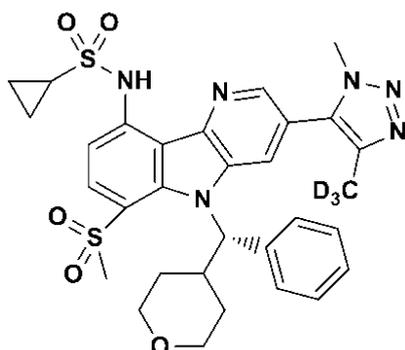
40

【0564】

実施例222

N-{6-メタンズルホニル-3-[4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]-5-[(S)-オキサソ-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-9-イル}シクロプロパンスルホンアミド

【化146】



10

【0565】

5 - { 9 - フルオロ - 6 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (² H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (25.0 mg、0.0500ミリモル) およびシクロプロパンスルホンアミド (22.6 mg、0.190ミリモル) の NMP (0.25 mL) 中攪拌溶液に、t - BuOK (18.3 mg、0.160ミリモル) を添加した。この混合物を 65 で 17 時間加熱し、その後で室温に冷却した。次に該混合物を 10% LiCl 水溶液で希釈し、EtOAc で抽出した。EtOAc 抽出液を合わせ、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、濃縮して粗製の混合物を得た。それをプレパラティブ LC / MS を介して次の条件 : カラム : ウォーターズ・エクスブリッジ・フェニル、19 x 200 mm、5 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 勾配 : 20 分間にわたって 15 - 70% B とし、次に 100% B で 5 分間保持する ; 流速 : 20 mL / 分で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、N - { 6 - メタンスルホニル - 3 - [4 - (² H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 9 - イル } シクロプロパンスルホンアミド (14.7 mg、50%) を得た。¹ H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.70 (s , 1 H)、8.34 (d , J = 8.8 Hz , 1 H)、7.95 - 7.91 (m , 1 H)、7.63 (brd , J = 7.7 Hz , 2 H)、7.53 (d , J = 8.8 Hz , 1 H)、7.37 - 7.31 (m , 2 H)、7.30 - 7.22 (m , 1 H)、6.76 (s , 1 H)、3.88 (brd , J = 16.2 Hz , 1 H)、3.79 (s , 3 H)、3.68 (brs , 1 H)、3.64 (s , 3 H)、3.51 (brd , J = 12.1 Hz , 1 H)、3.43 (brd , J = 10.1 Hz , 1 H)、3.25 - 3.20 (m , 1 H)、3.15 (brd , J = 4.4 Hz , 1 H)、2.54 (s , 1 H)、1.95 (brd , J = 12.5 Hz , 1 H)、1.64 (brd , J = 8.4 Hz , 2 H)、1.21 (brs , 2 H)、1.10 (brd , J = 8.1 Hz , 2 H)、0.51 (brd , J = 12.1 Hz , 1 H) ; LCMS : RT = 1.792 分 ; (ES) : m / z (M + H)⁺ = 638.15 ; LCMS : カラム : ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 温度 : 50 ; 勾配 : 3 分間にわたって 0 - 100% B とし、次に 100% B で 0.75 分間保持する ; 流速 : 1.11 mL / 分 ; 220 nm での HPLC 純度 : 98%

20

30

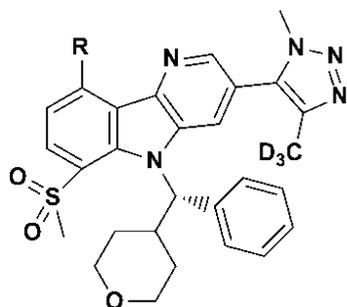
40

【0566】

実施例 223

表 8 に列挙される化合物を上記 (実施例 222) の操作に従って調製した :

【化 1 4 7】



【 0 5 6 7】

【表 9】

10

表 8

実施例	R	HPLC RT (分)	LCMS (M+H)	HPLC 方法
223		1.75	626.1	B

20

【 0 5 6 8】

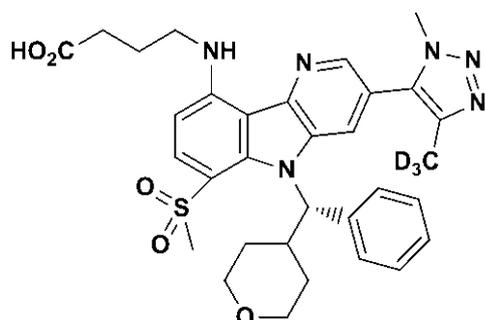
表 8 についての HPLC 条件：方法 B：カラム：ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；温度：50；勾配：3 分間にわたって 0 - 100% B とし、次に 100% B で 0.75 分間保持する；流速：1.11 mL / 分；検出：UV (220 nm)

【 0 5 6 9】

実施例 225

4 - ({ 6 - メタンシルホニル - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 9 - イル } アミノ) ブタン酸

【化 1 4 8】



40

【 0 5 7 0】

5 - { 9 - フルオロ - 6 - メタンシルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール (20.0 mg、0.0400 ミリモル) およびピロリジン - 2 - オン (0.100 mL、0.0400 ミリモル) の NMP (0.10 mL) 中攪拌溶液に、t - BuOK (20.0 mg、0.180 ミリモル) を添加した。この混合物を 95 で 2 時間加熱し、そして室温に冷却した。該混合物を MeOH

50

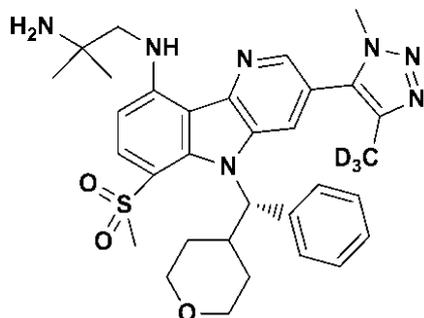
で希釈し、プレパラティブLC/MSを介して次の条件：カラム：ウォーターズ・エクスブリッジ・フェニル、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水+10mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水+10mM酢酸アンモニウム；勾配：20分間にわたって15-70%Bとし、次に100%Bで5分間保持する；流速：20mL/分で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、4-（{6-メタンスルホニル-3-[4-（²H₃）メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-9-イル}アミノ)ブタン酸(5.80mg、25%)を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) 8.55(s, 1H)、8.20(brs, 1H)、8.10(brd, J=8.8Hz, 1H)、7.76(s, 1H)、7.57(brd, J=7.4Hz, 2H)、7.37-7.27(m, 2H)、7.27-7.22(m, 1H)、6.77-6.69(m, 2H)、3.87(brd, J=9.8Hz, 1H)、3.75(s, 3H)、3.67(brd, J=10.4Hz, 1H)、3.52(brs, 1H)、3.46(s, 1H)、3.36(brs, 1H)、3.20(brt, J=11.8Hz, 1H)、2.54(s, 5H)、2.40(brt, J=7.1Hz, 2H)、1.98-1.88(m, 3H)、1.72-1.53(m, 2H)、0.53(brd, J=11.8Hz, 1H)；LCMS：RT=1.328分；(ES)：m/z(M+H)⁺=620.10；LCMS：カラム：ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水+10mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水+10mM酢酸アンモニウム；温度：50；勾配：3分間にわたって0-100%Bとし、次に100%Bで0.75分間保持する；流速：1.11mL/分；220nmでのHPLC純度：98%

【0571】

実施例226

N-(2-アミノ-2-メチルプロピル)-6-メタンスルホニル-3-[4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-9-アミン

【化149】



【0572】

5-{9-フルオロ-6-メタンスルホニル-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル}-4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール(22.0mg、0.0410ミリモル)および3,3-ジメチル-1,2,5-チアジアゾリジン-1,1-ジオン(44.1mg、0.290ミリモル)のNMP(0.10mL)中攪拌溶液に、t-BuOK(32.0mg、0.280ミリモル)を添加した。この混合物を95に3時間にわたって徐々に加熱し、室温に冷却した。該混合物をMeOHで希釈し、プレパラティブLC/MSを介して次の条件：カラム：ウォーターズ・エクスブリッジ・フェニル、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水+10mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水+10mM酢酸アンモニウム；勾配：20分

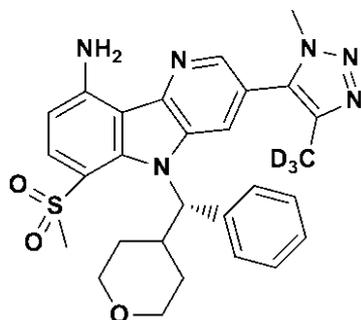
間にわたって15 - 70% Bとし、次に100% Bで5分間保持する；流速：20 mL / 分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、N - (2 - アミノ - 2 - メチルプロピル) - 6 - メタンスルホニル - 3 - [4 - (²H₃)メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドル - 9 - アミン(8.60 mg、35%)を得た。¹H NMR(500 MHz、DMSO - d₆) 8.51(s, 1H)、8.42(brt, J = 6.1 Hz, 1H)、8.04(d, J = 9.1 Hz, 1H)、7.66(s, 1H)、7.54(brd, J = 7.7 Hz, 2H)、7.35 - 7.29(m, 2H)、7.26 - 7.19(m, 1H)、6.75(d, J = 9.1 Hz, 1H)、6.70(brd, J = 10.1 Hz, 1H)、3.85(brd, J = 14.5 Hz, 1H)、3.71(brs, 2H)、3.65(brs, 3H)、3.60(brd, J = 6.7 Hz, 1H)、3.51 - 3.45(m, 1H)、3.42(s, 2H)、3.30(brd, J = 9.4 Hz, 1H)、3.19(brt, J = 11.8 Hz, 1H)、2.54(s, 3H)、1.95(brd, J = 12.1 Hz, 1H)、1.72 - 1.63(m, 1H)、1.60(brd, J = 12.1 Hz, 1H)、1.27(s, 6H)、0.51(brd, J = 12.5 Hz, 1H)；LCMS：RT = 1.299分；(ES)：m/z (M+H)⁺ = 605.15；LCMS：カラム：ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；温度：50；勾配：3分間にわたって0 - 100% Bとし、次に100% Bで0.75分間保持する；流速：1.11 mL / 分。220 nmでのHPLC純度：100%

【0573】

実施例227

6 - メタンスルホニル - 3 - [4 - (²H₃)メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドル - 9 - アミン

【化150】



【0574】

5 - {9 - フルオロ - 6 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドル - 3 - イル} - 4 - (²H₃)メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール(8.00 mg、0.0200ミリモル)をジオキサソ中0.5 M NH₃(0.200 mL、0.100ミリモル)と混合した。この混合物を95 で7時間加熱し、室温に冷却した。次にこの混合物に、ジオキサソ中0.5 M NH₃(0.500 mL、0.250ミリモル)を添加し、圧力密封バイアル中、125 で14時間加熱した。混合物を室温に冷却し、MeOHで希釈した。それをプレパラティブLC/MSを介して次の条件：カラム：ウォーターズ・エクスブリッジ・フェニル、19 x 200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；勾配：20分間にわたって15 - 70% Bとし、次に100% Bで5分間保持する；流速：20 mL / 分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合

わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させて6-メタンスルホニル-3-[4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]-5-[(S)-オキサ-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-9-アミン(4.60 mg、57%)を得た。¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) 8.52(s, 1H)、8.01(d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.74(s, 1H)、7.57(brd, J = 7.7 Hz, 2H)、7.50(s, 2H)、7.35-7.28(m, 2H)、7.27-7.21(m, 1H)、6.73(brd, J = 10.1 Hz, 1H)、6.64(s, 1H)、3.87(brd, J = 9.1 Hz, 1H)、3.75(s, 3H)、3.68(brd, J = 8.4 Hz, 1H)、3.55-3.47(m, 1H)、3.46-3.41(m, 1H)、3.21(brt, J = 11.6 Hz, 1H)、2.54(s, 3H)、1.94(brd, J = 13.5 Hz, 1H)、1.73-1.56(m, 2H)、0.55(brd, J = 12.5 Hz, 1H); LCMS: RT = 1.586分; (ES): m/z (M+H)⁺ = 534.10、LCMS: カラム: ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 温度: 50; 勾配: 3分間にわたって0-100% Bとし、次に100% Bで0.75分間保持する; 流速: 1.11 mL/分; 220 nmでのHPLC純度: 99%

10

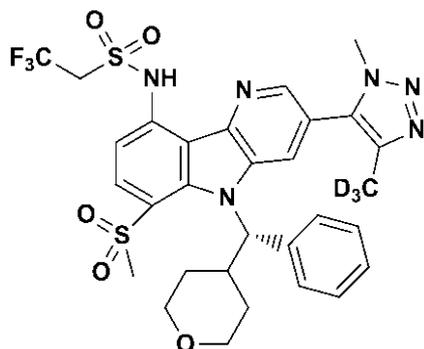
【0575】

実施例 228

20

2,2,2-トリフルオロ-N-{6-メタンスルホニル-3-[4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]-5-[(S)-オキサ-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-9-イル}エタン-1-スルホンアミド

【化151】



30

【0576】

6-メタンスルホニル-3-[4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]-5-[(S)-オキサ-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-9-アミン(41.2 mg、0.0800ミリモルのDCE(1.00 mL)中攪拌溶液に、DIEA(0.200 mL、1.15ミリモル)および2,2,2-トリフルオロエタンスルホニルクロリド(0.0500 mL、0.450ミリモル)を添加した。混合物を室温で45分間攪拌し、EtOAcで希釈した。得られた混合物をNaHCO₃飽和水溶液および塩水で洗浄した。EtOAc層を乾燥(MgSO₄)させ、濾過して濃縮した。粗生成物をプレパラティブLC/MSを通して以下の条件: カラム: ウォーターズ・エクスブリッジ・フェニル、19 x 200 mm、5 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 勾配: 20分間にわたって15-70% Bとし、次に100% Bで5分間保持する; 流速: 20 mL/分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、2,2,2-トリフルオロ-N-{6-メタンスルホニル-3-[4-(²H₃)メチ

40

50

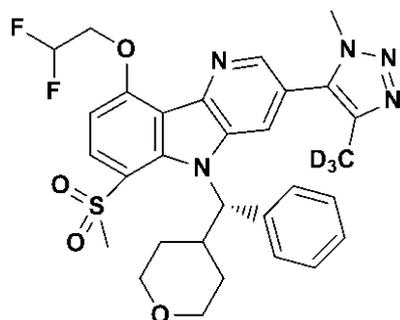
ル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサ
 - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 9 - イル}
 エタン - 1 - スルホンアミド(2.19 mg、3%)を得た。¹H NMR(500 MHz、
 DMSO - d₆) 8.72(s, 1H)、8.35(brd, J = 8.8 Hz, 1H)、7.98(s, 1H)、
 7.63(brd, J = 7.7 Hz, 2H)、7.53(brd, J = 8.7 Hz, 1H)、7.34(brt, J = 7.4 Hz, 2H)、
 7.29 - 7.22(m, 1H)、6.77(brd, J = 10.4 Hz, 1H)、5.14(brd, J = 9.5 Hz, 2H)、
 3.87(brd, J = 6.6 Hz, 1H)、3.79(s, 3H)、3.75(brs, 1H)、3.66 - 3.61(m, 1H)、
 3.50(brt, J = 10.6 Hz, 1H)、3.40(brd, J = 18.8 Hz, 1H)、3.21(brt, J = 11.6 Hz, 1H)、
 2.54(s, 3H)、1.94(brd, J = 11.9 Hz, 1H)、1.70 - 1.58(m, 2H)、0.50(brd, J = 12.1 Hz, 1H);
 LCMS: RT = 1.791分; (ES): m/z (M+H)⁺ = 680.10; LCMS: カラム: ウォーターズ・
 アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニ
 トリル: 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル: 水 + 10 mM
 酢酸アンモニウム; 温度: 50; 勾配: 3分間にわたって0 - 100% Bとし、次に100% Bで
 0.75分間保持する; 流速: 1.11 mL/分. 220 nmでのHPLC純度: 99%

【0577】

実施例 229

5 - [9 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 6 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オ
 キサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 3 -
 イル] - 4 - (²H₃)メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール

【化152】



【0578】

5 - {9 - フルオロ - 6 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサ
 - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 3 - イル} - 4 - (²H₃
)メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール(28.0 mg、0.0500ミリ
 モル)および2, 2 - ジフルオロエタノール(37.0 mg、0.450ミリモル)のNM
 P(0.30 mL)中攪拌溶液に、t - BuOK(112 mg、0.210ミリモル)を添
 加した。この混合物を65で5時間加熱し、室温に冷却した。該混合物をMeOHで希
 釈し、プレパラティブLC/MSを介して次の条件: カラム: ウォーターズ・エクス
 プリッジ・フェニル、19 x 200 mm、5 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニ
 トリル: 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル: 水 + 10 m
 M 酢酸アンモニウム; 勾配: 20分間にわたって15 - 70% Bとし、次に100% Bで
 5分間保持する; 流速: 20 mL/分で精製した。所望の生成物を含むフラクシ
 ョンを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、5 - [9 - (2, 2 - ジフルオ
 ロエトキシ) - 6 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサ
 - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 3 - イル] - 4 - (²H₃)
 メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール(6.50 mg、20%)を得た。¹H NMR(
 500 MHz、DMSO - d₆) 8.61(s, 1H)、8.29(d, J = 9.1

Hz, 1H)、7.76 (s, 1H)、7.56 (brd, J = 7.7 Hz, 2H)、7.38 - 7.29 (m, 2H)、7.28 - 7.22 (m, 1H)、7.20 (d, J = 9.1 Hz, 1H)、6.75 (brd, J = 10.1 Hz, 1H)、6.69 - 6.39 (m, 1H)、4.78 - 4.67 (m, 2H)、3.85 (brd, J = 9.1 Hz, 1H)、3.74 (s, 3H)、3.62 (brs, 1H)、3.49 (brt, J = 11.4 Hz, 1H)、3.34 (brd, J = 10.8 Hz, 1H)、3.18 (brt, J = 11.8 Hz, 1H)、2.54 (s, 3H)、1.96 (brd, J = 12.5 Hz, 1H)、1.77 - 1.66 (m, 1H)、1.63 - 1.51 (m, 1H)、0.42 (brd, J = 12.1 Hz, 1H) LCMS: RT = 1.594分; (ES): m/z (M+H)⁺ = 599.05、LCMS: カラム: ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1 × 50 mm、1.7 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 温度: 50; 勾配: 3分間にわたって 0 - 100% Bとし、次に 100% Bで 0.75分間保持する; 流速: 1.11 mL/分; 220 nmでの HPLC 純度: 95%

10

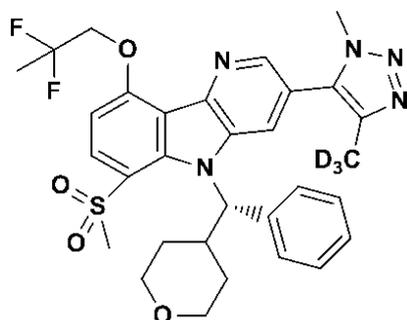
【0579】

実施例 230

5 - [9 - (2,2 - ジフルオロプロポキシ) - 6 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 3 - イル] - 4 - (²H₃)メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール

【化153】

20



【0580】

30

5 - {9 - フルオロ - 6 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 3 - イル} - 4 - (²H₃)メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール (31.0 mg、0.0600ミリモル) および 2,2 - ジフルオロプロパン - 2 - オール (27.8 mg、0.290ミリモル) の NMP (0.30 mL) 中攪拌溶液に、t - BuOK (25.9 mg、0.230ミリモル) を添加した。この混合物を 65 で 1 時間加熱し、室温に冷却した。該混合物を MeOH で希釈し、プレパラティブ LC/MS を介して次の条件: カラム: ウォーターズ・エクスブリッジ・フェニル、19 × 200 mm、5 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 勾配: 20分間にわたって 15 - 70% Bとし、次に 100% Bで 5分間保持する; 流速: 20 mL/分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、5 - [9 - (2,2 - ジフルオロプロポキシ) - 6 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 3 - イル] - 4 - (²H₃)メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール (13.8 mg、37%) を得た。

40

¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 8.60 (s, 1H)、8.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.74 (s, 1H)、7.56 (brd, J = 7.7 Hz, 2H)、7.36 - 7.29 (m, 2H)、7.28 - 7.22 (m, 1H)、7.18 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、6.74 (s, 1H)、4.67 (brt, J = 12.0 Hz, 2H)、3.86 (brd, J = 15.1 Hz, 1H)、3.73 (s, 3H)、3.60 -

50

3.55 (m, 1H)、3.49 (brt, J = 11.5 Hz, 1H)、3.33 (brd, J = 11.8 Hz, 1H)、3.23 - 3.16 (m, 1H)、2.54 (s, 3H)、1.95 (brt, J = 19.4 Hz, 3H)、1.69 (brd, J = 10.8 Hz, 1H)、1.62 - 1.50 (m, 1H)、1.22 (brd, J = 8.8 Hz, 1H)、0.43 (brd, J = 12.0 Hz, 1H); LCMS: RT = 1.731分; (ES): m/z (M+H)⁺ = 613.15、LCMS: カラム: ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 温度: 50; 勾配: 3分間にわたって 0 - 100% B とし、次に 100% B で 0.75 分間保持する; 流速: 1.11 mL/分; 220 nm での HPLC 純度: 95%

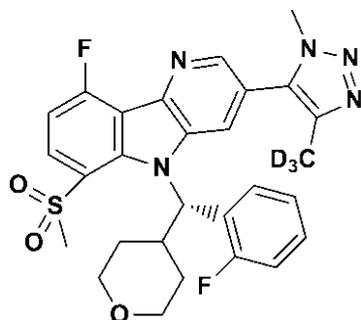
10

【0581】

実施例 231

5 - { 9 - フルオロ - 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 6 - メタンスルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール

【化154】



20

【0582】

工程 1: (S) - 3 - ブロモ - 9 - フルオロ - 5 - ((2 - フルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール

30

3 - ブロモ - 9 - フルオロ - 6 - (メチルスルホニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (100 mg、0.290 ミリモル) および (R) - (2 - フルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノール (123 mg、0.580 ミリモル) のトルエン (2.0 mL) 中攪拌溶液に、トリフェニルホスフィン (153 mg、0.580 ミリモル) および DIAD (0.110 mL、0.580 ミリモル) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、次にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Teledyne I SCO コンビフラッシュ (CombiFlash) 0% から 100% の溶媒 A / B = ヘキサン / EtOAc、RediSep SiO₂ 24 g、254 nm で検出し、220 nm でモニターする) に付して直接精製した。適切なフラクションを濃縮し、(S) - 3 - ブロモ - 9 - フルオロ - 5 - [(S) - 2 - フルオロフェニル] (オキサン - 4 - イル) メチル] - 6 - メタン

スルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (156 mg) を定量的収率で得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 8.86 (s、1H)、8.64 (d、J = 1.8 Hz、1H)、8.42 (dd、J = 8.9、5.4 Hz、1H)、8.17 - 8.12 (m、1H)、8.11 (d、J = 1.8 Hz、1H)、7.40 (t、J = 8.9 Hz、1H)、7.37 - 7.31 (m、1H)、7.07 - 6.99 (m、1H)、6.96 (d、J = 10.4 Hz、1H)、4.77 (dt、J = 12.3、6.2 Hz、1H)、3.89 (brd、J = 10.5 Hz、1H)、3.73 (brdd、J = 11.0、2.9 Hz、1H)、3.64 - 3.58 (m、1H)、3.56 (s、3H)、3.40 - 3.33 (m、1H)、1.93 - 1.66 (m、3H)、0.70 (brd、J = 11.9 Hz、1H) ; HPLC: RT = 2.771 分 (クロモリス・ODS 4.6 x 50 mm (4 分

40

50

間の勾配) 4分間わたって10 - 90%水性MeOH + 0.1% TFAを用いて4 mL / 分で溶出し、220 nmでモニターする); MS (ES): m/z = 535、537 (Brパターン) [M+H]⁺

【0583】

工程2: 5 - {9 - フルオロ - 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル)メチル] - 6 - メタンスルホニル - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 3 - イル} - 4 - (²H₃)メチル - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール

(S) - 3 - ブロモ - 9 - フルオロ - 5 - ((2 - フルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール(216 mg、0.400ミリモル)および4 - (²H₃)メチル - 1 - メチル - 5 - (トリブチルスタンニル) - 1 - H - 1, 2, 3 - トリアゾール(283 mg、0.730ミリモル)のDMF(4.0 mL)中攪拌溶液に、Et₃N(0.120 mL、0.880ミリモル)を添加し、該混合物を窒素でパージした。パージする間に、

ヨウ化銅(I)(11.5 mg、0.0600ミリモル)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(55.9 mg、0.0500ミリモル)を添加した。反応混合物を窒素でさらに5分間パージし、次に95 で40分間加熱した。混合物を室温に冷却し、MeOHで希釈し、プレパラティブLC/MSを介して次の条件: カラム: ウォーターズ・エクスブリッジ・フェニル、19 x 200 mm、5 μm粒子; 移動相A: 5

: 95 アセトニトリル: 水 + 10 mM酢酸アンモニウム; 移動相B: 95 : 5 アセトニトリル: 水 + 10 mM酢酸アンモニウム; 勾配: 20分間にわたって15 - 70% Bとし、次に100% Bで5分間保持する; 流速: 20 mL / 分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、5 - {9 - フルオロ - 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル)メチル] - 6 -

メタンスルホニル - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 3 - イル} - 4 - (²H₃)メチル - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール(9.50 mg、4%)を得た。¹H

NMR(500 MHz、DMSO - d₆) 8.63 (s, 1H)、8.42 (dd, J = 8.8、5.3 Hz, 1H)、8.14 - 8.07 (m, 1H)、7.98 (s, 1H)、7.41 (t, J = 8.8 Hz, 1H)、7.36 - 7.29 (m, 2H)、7.05 - 6.99 (m, 1H)、6.96 (brd, J = 10.4 Hz, 1H)、3.88 (brd, J = 9.8 Hz, 1H)、3.75 (s, 3H)、3.71 (brs, 1H)、3.57 (brs, 2H)、3.27 (brt, J = 11.3 Hz, 1H)、2.54 (s, 3H)、1.95 - 1.84 (m, 1H)、1.83 - 1.69 (m, 2H)、0.74 (brd, J = 12.3 Hz, 1H); LCMS: RT = 1.577分; (ES): m/z (M+H)⁺ = 555.15; LCMS: カラム: ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C

18、2.1 x 50 mm、1.7 μm粒子; 移動相A: 5 : 95 アセトニトリル: 水 + 10 mM酢酸アンモニウム; 移動相B: 95 : 5 アセトニトリル: 水 + 10 mM酢酸アンモニウム; 温度: 50 ; 勾配: 3分間にわたって0 - 100% Bとし、次に100% Bで0.75分間保持する; 流速: 1.11 mL / 分; 220 nmでのHPLC純度: 97%; LCMS: RT = 1.577分; (ES): m/z (M+H)⁺ = 555.15

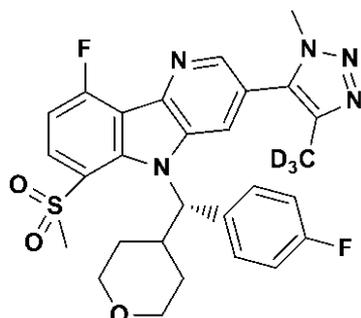
【0584】

実施例233

5 - {9 - フルオロ - 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル)メチル] - 6 - メタンスルホニル - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 3 - イル} - 4 - (²H₃)メチル - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール

5 - {9 - フルオロ - 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル)メチル] - 6 - メタンスルホニル - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 3 - イル} - 4 - (²H₃)メチル - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール

【化155】



【0585】

工程1：3-プロモ-9-フルオロ-5-[(S)-(4-フルオロフェニル)(オキサン-4-イル)メチル]-6-メタンスルホニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール

3-プロモ-9-フルオロ-6-メタンスルホニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール(100mg、0.290ミリモル)および(R)-(4-フルオロフェニル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール(123mg、0.580ミリモル)のトルエン(2.0mL)中攪拌溶液に、トリフェニルホスフィン(153mg、0.580ミリモル)およびDIAD(0.110mL、0.580ミリモル)を添加した。混合物を室温で攪拌し、混合物を室温で3時間攪拌し、次にシリカゲルカラムクロマトグラフィ(Teledyne ISCO CombiFlash 0%から100%の溶媒A/B=ヘキサン/EtOAc、RediSep SiO₂ 24g、254nmで検出し、220nmでモニターする)に付して直接精製した。適切なフラクションを濃縮し、3-プロモ-9-フルオロ-5-[(S)-(4-フルオロフェニル)(オキサン-4-イル)メチル]-6-メタンスルホニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール(156mg)を定量的収率で得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 8.86(s, 1H)、8.66(d, J=1.8Hz, 1H)、8.36(dd, J=8.9、5.3Hz, 1H)、7.97(d, J=1.8Hz, 1H)、7.71(dd, J=8.6、5.4Hz, 1H)、7.39(t, J=8.9Hz, 1H)、7.19(t, J=8.9Hz, 1H)、6.71(d, J=10.4Hz, 1H)、4.77(dt, J=12.4、6.2Hz, 1H)、3.86(brdd, J=11.0、2.7Hz, 1H)、3.71(s, 3H)、3.63(brdd, J=11.1、3.2Hz, 1H)、3.55(brt, J=11.0Hz, 1H)、3.35(brs, 1H)、3.26-3.15(m, 1H)、1.91(brd, J=13.4Hz, 1H)、1.71-1.47(m, 1H)、1.23(brd, J=3.4Hz, 1H)、0.36(brd, J=11.9Hz, 1H); HPLC: RT=2.935分(クロモリス・ODS 4.6×50mm(4分間の勾配)4分間にわたって10-90%の水性MeOH+0.1%TFAで4mL/分で溶出し、220nmでモニターする); MS(ES): m/z=535、537(Brパターン)[M+H]⁺

【0586】

工程2：5-{9-フルオロ-5-[(S)-(4-フルオロフェニル)(オキサン-4-イル)メチル]-6-メタンスルホニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル}-4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール

3-プロモ-9-フルオロ-5-[(S)-(4-フルオロフェニル)(オキサン-4-イル)メチル]-6-メタンスルホニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール(233mg、0.430ミリモル)のDMF(4.0mL)中攪拌溶液に、Et₃N(0.140mL、0.960ミリモル)を添加し、その混合物を窒素でパージした。パージする間に、ヨウ化銅(I)(12.4mg、0.0700ミリモル)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(60.3mg、0.0500ミリモル)を添加した。反応混合物を窒素でさらに5分間パージし、次に95℃で15時間加熱した。混合物を室温に冷却し、MeOHで希釈し、プレパラティブLC/MSを介して次の条件：カラム

10

20

30

40

50

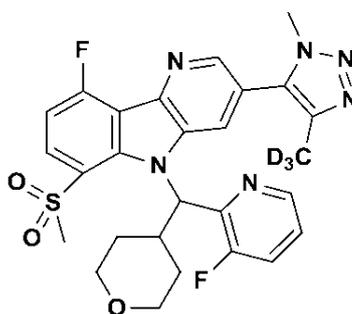
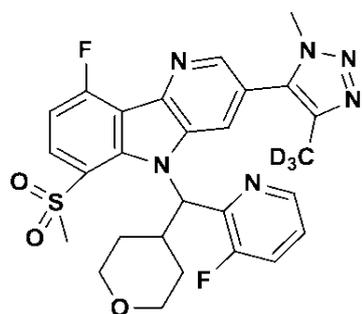
：ウォーターズ・エクスブリッジ・フェニル、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；勾配：20 分間にわたって 15 - 70 % B とし、次に 100 % B で 5 分間保持する；流速：2.0 mL / 分で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させて 5 - { 9 - フルオロ - 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 6 - メタンスルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (50.3 mg、21 %) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.68 (s , 1 H)、8.37 (br dd , J = 8.6、5.0 Hz , 1 H)、7.89 (s , 1 H)、7.70 - 7.64 (m , 2 H)、7.40 (br t , J = 8.7 Hz , 1 H)、7.17 (br t , J = 8.6 Hz , 2 H)、6.75 (br d , J = 10.2 Hz , 1 H)、3.86 (br d , J = 9.5 Hz , 1 H)、3.82 (s , 3 H)、3.64 (br d , J = 8.8 Hz , 1 H)、3.53 - 3.51 (m , 1 H)、3.37 (br s , 1 H)、3.18 (br t , J = 11.4 Hz , 1 H)、2.54 (s , 3 H)、1.90 (br s , 1 H)、1.69 - 1.54 (m , 2 H)、0.46 (br d , J = 12.0 Hz , 1 H)；LCMS：RT = 1.604 分；(ES)：m / z (M + H)⁺ = 555.15、LCMS：カラム：ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1 × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；温度：50 ；勾配：3 分間にわたって 0 - 100 % B とし、次に 100 % B で 0.75 分間保持する；流速：1.11 mL / 分；220 nm での HPLC 純度：99 %

【 0587 】

実施例 235 & 236

3 - フルオロ - 2 - ({ 9 - フルオロ - 6 - メタンスルホニル - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 5 - イル } (オキサン - 4 - イル) メチル) ピリジン

【 化 156 】



エナンチオマー A、実施例 235

エナンチオマー B、実施例 236

【 0588 】

工程 1：5 - (9 - フルオロ - 6 - メタンスルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル) - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール 3 - プロモ - 9 - フルオロ - 6 - メタンスルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (50.0 mg、0.150 ミリモル) および 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 5 - (トリブチルスタニル) - 1 - H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (102 mg、0.260 ミリモル) の DMF (1.00 mL) 中攪拌溶液に、Et₃N (0.0500 mL、0.320 ミリモル) を添加した。窒素でパージしながら、混合物をヨウ化銅 (I) (4.16 mg、0.0200 ミリモル) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (20.2 mg、0.0200 ミリモル) と合わせた。混合物を 95 で 7 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却した。この冷却混合物に、4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 5 - (トリブチルスタニル) - 1 - H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (102 mg

、0.260ミリモル)、Et₃N(0.0500mL、0.320ミリモル)、ヨウ化銅(I)(4.16mg、0.0200ミリモル)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(20.2mg、0.0200ミリモル)を窒素下で添加した。次に該混合物を95で14時間加熱し、室温に冷却した。混合物を10%LiCl水溶液で希釈し、EtOAcで抽出した。EtOAc抽出液を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、濃縮して粗製混合物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Teledyne ISCO CombiFlash 0%から100%の溶媒A/B=DCM/DCM中10%MeOH、RediSep SiO₂ 24g、254nmで検出し、220nmでモニターする)に付して精製した。適切なフラクションを濃縮し、5-(9-フルオロ-6-メタンスルホニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル)-4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリゾール(25.0mg、47%)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 10.99(brs, 1H)、8.64(s, 1H)、8.08(dd, J=8.6、4.6Hz, 1H)、7.98(d, J=1.6Hz, 1H)、7.20(t, J=8.9Hz, 1H)、4.05(s, 3H)、3.25(s, 3H); HPLC: RT=0.65分(クロモリス・ODS 4.6x50mm(4分間の勾配)4分間にわたって10-90%水性MeOH+0.1%TFAで4mL/分で溶出する; 220nmでモニター観察する); MS(ES): m/z=363.1[M+H]⁺

10

【0589】

工程2: 3-フルオロ-2-({ 9-フルオロ-6-メタンスルホニル-3-[4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-5-イル} (オキサソ-4-イル)メチル)ピリジン

20

5-(9-フルオロ-6-メタンスルホニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル)-4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリゾール(25.0mg、0.0700ミリモル)および(3-フルオロピリジン-2-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール(29.1mg、0.140ミリモル)のトルエン(0.5mL)中攪拌溶液に、トリフェニルホスフィン(36.2mg、0.140ミリモル)およびDIAD(0.0270mL、0.140ミリモル)を添加した。混合物を室温で攪拌し、反応が終了するまでLCMSで該混合物をモニター観察した。次に反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Teledyne ISCO CombiFlash 0%から100%の溶媒A/B=DCM/EtOAc、RediSep SiO₂ 12g、254nmで検出し、220nmでモニターする)に付して直接精製した。適切なフラクションを濃縮してラセミ体の3-フルオロ-2-({ 9-フルオロ-6-メタンスルホニル-3-[4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-5-イル} (オキサソ-4-イル)メチル)ピリジン(14.0mg)を得た。このラセミ混合物をキラルプレパラティブSFC(Berger SFC MGII、カラム:キラル・OD-H 25x3cm ID、5μm;流速:85.0mL/分;移動相:70/30 CO₂/MeOH検出器;波長:220nm)に付して分割し、エナンチオマーA(5.20mg、14%)およびエナンチオマーB(4.00mg、10%)を得た。エナンチオマーA:¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 8.64(d, J=1.8Hz, 1H)、8.49(dt, J=4.2、1.6Hz, 1H)、8.45(dd, J=8.9、5.4Hz, 1H)、8.12(d, J=1.8Hz, 1H)、7.42-7.33(m, 2H)、7.30-7.29(m, 1H)、7.25-7.18(m, 1H)、4.06-3.98(m, 1H)、3.96(s, 3H)、3.83(brdd, J=11.6、3.4Hz, 1H)、3.48(td, J=11.4、3.1Hz, 1H)、3.42(s, 3H)、3.23-3.22(m, 1H)、3.22(td, J=11.9、2.0Hz, 1H)、1.96-1.88(m, 1H)、1.84-1.74(m, 2H)、0.56(brd, J=11.4Hz, 1H); LCMS(M+H)=556.2; SFC RT=6.457分(カラム:キラルセル・OD-H 250x4.6mm、5μm;移動相:70/30 CO₂/MeOH;流速:2mL/分); エナンチオマーB:¹

30

40

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.64 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H)、8.49 (dt, $J = 4.2, 1.6 \text{ Hz}$, 1H)、8.45 (dd, $J = 8.9, 5.4 \text{ Hz}$, 1H)、8.12 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H)、7.42 - 7.33 (m, 2H)、7.30 - 7.29 (m, 1H)、7.25 - 7.18 (m, 1H)、4.06 - 3.98 (m, 1H)、3.96 (s, 3H)、3.83 (brdd, $J = 11.6, 3.4 \text{ Hz}$, 1H)、3.48 (td, $J = 11.4, 3.1 \text{ Hz}$, 1H)、3.42 (s, 3H)、3.23 - 3.22 (m, 1H)、3.22 (td, $J = 11.9, 2.0 \text{ Hz}$, 1H)、1.96 - 1.88 (m, 1H)、1.84 - 1.74 (m, 2H)、0.56 (brd, $J = 11.4 \text{ Hz}$, 1H) LCMS (M+H) = 556.2; SFC RT = 8.286分 (カラム: キラルセル・OD-H 250 x 4.6 mm, 5 μm ; 移動相: 70/30 CO_2 /MeOH; 流速: 2 mL/分)

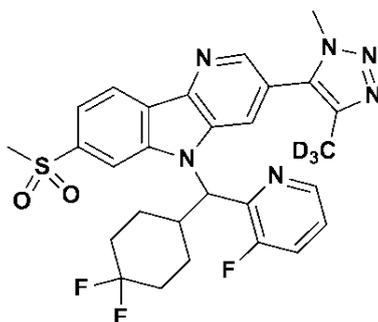
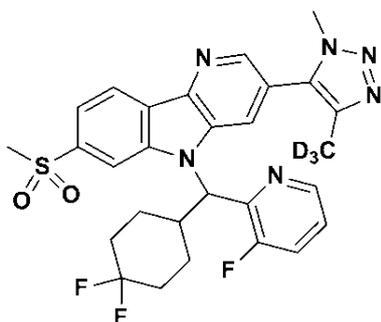
10

【0590】

実施例239 & 240

2 - [(4,4 - ジフルオロシクロヘキシル) ({ 7 - メタンスルホニル - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 5 - イル }) メチル] - 3 - フルオロピリジン

【化157】



20

エナンチオマーA、実施例239 エナンチオマーB、実施例240

【0591】

工程1: (4,4 - ジフルオロシクロヘキシル) (3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メタノン

30

窒素下、アセトン - ドライアイス浴中の2 - プロモ - 3 - フルオロピリジン (2.00 g、11.4ミリモル) のTHF (20 mL) 中攪拌溶液に、n - BuLi (ヘキサン中2.5 M、5.00 mL、12.5ミリモル) を反応フラスコの側面を通して15分間にわたりゆっくりと添加した。反応混合物を窒素下 - 78 で95分間攪拌した。この時点で、4,4 - ジフルオロ - N - メトキシ - N - メチルシクロヘキサンカルボキシアミド (2.35 g、11.4ミリモル) のTHF (4 mL) 中溶液を5分間にわたって添加した。混合物を - 78 で10分間、および室温で15分間攪拌した。混合物を NH_4Cl 飽和水溶液でクエンチさせ、EtOAcで抽出した。EtOAc抽出液を塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) させ、濾過し、濃縮した。粗製混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (Teledyne ISCO CombiFlash 0% から30%の溶媒A/B = DCM/EtOAc, RediSep SiO_2 40 g、254 nmで検出し、220 nmでモニターする) に付して精製した。適切なフラクションを濃縮し、(4,4 - ジフルオロシクロヘキシル) (3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メタノン (722 mg、2.97ミリモル、26%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.48 (dt, $J = 4.1, 1.5 \text{ Hz}$, 1H)、7.59 - 7.42 (m, 2H)、3.83 - 3.72 (m, 1H)、2.27 - 2.10 (m, 2H)、2.00 (brdd, $J = 7.2, 3.1 \text{ Hz}$, 2H)、1.92 - 1.78 (m, 4H); HPLC: RT = 1.937分 (クロモリス・ODS 4.6 x 50 mm (4分間の勾配) 4分間にわたって10 - 90%水性MeOH + 0.1% TFAで4 mL/分で溶出する、220 nmでモニターする); MS (ES): m/z = 444.1 [M+H]⁺

40

50

【0592】

工程2：(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)(フェニル)メタノール

(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)(3-フルオロピリジン-2-イル)メタノン(0.920g、3.78ミリモル)の0でのMeOH(10.0mL)中攪拌溶液に、NaBH₄(0.215g、5.67ミリモル)を5分間にわたって少しずつ添加した。混合物を氷水浴中で20分間攪拌し、水でクエンチさせた。得られた混合物をEtOAcで抽出した。EtOAc抽出液を合わせ、NaHCO₃飽和水溶液および塩水で洗浄した。有機層を乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、濃縮して(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)(フェニル)メタノール(0.860g、93%)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 8.42(d t, J=4.6、1.5Hz, 1H)、7.68(d d d, J=10.4、8.4、1.3Hz, 1H)、7.40(d t, J=8.4、4.3Hz, 1H)、5.30(d, J=6.4Hz, 1H)、4.62-4.52(m, 1H)、2.09-1.87(m, 3H)、1.84-1.57(m, 2H)、1.40-1.08(m, 4H); HPLC: RT=0.72分(クロモリス・ODS 4.6x50mm(4分間の勾配)4分間にわたって10-90%水性MeOH+0.1%TFAで、4mL/分で溶出し、220nmでモニター観察する); MS(ES): m/z=246.1[M+H]⁺

10

【0593】

工程3：5-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)(4-フルオロピリジン-3-イル)メチル)-7-(メチルスルホニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール

20

3-プロモ-7-(メチルスルホニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール(60.0mg、0.185ミリモル)および(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)(3-フルオロピリジン-2-イル)メタノール(91.0mg、0.369ミリモル)のトルエン(2.0mL)中攪拌溶液に、トリフェニルホスフィン(97.0mg、0.369ミリモル)およびDIAD(0.0720mL、0.369ミリモル)を添加した。混合物を室温で1.5時間攪拌し、次にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Teledyne ISCO CombiFlash 0%から100%の溶媒A/B=DCM/EtOAc、RediSep SiO₂ 24g、254nmで検出し、220nmでモニターする)に付して直接精製した。適切なフラクションを濃縮し、5-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)(4-フルオロピリジン-3-イル)メチル)-7-(メチルスルホニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール(102mg)を定量的収率にて得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 8.86(d, J=1.8Hz, 1H)、8.67(s, 1H)、8.62(br d, J=4.6Hz, 1H)、8.41(d, J=8.2Hz, 1H)、7.82(br d, J=8.2Hz, 1H)、7.74-7.64(m, 1H)、7.51(d t, J=8.6、4.4Hz, 1H)、7.46-7.30(m, 1H)、6.32(br d, J=11.1Hz, 1H)、5.48-5.23(m, 1H)、4.87(d d, J=12.6、6.4Hz, 1H)、4.78(d d d, J=18.6、12.4、6.3Hz, 1H)、4.45-4.20(m, 1H)、3.29(br s, 3H)、1.45-1.34(m, 1H)、1.23(br d, J=3.5Hz, 2H)、1.21-1.12(m, 2H); HPLC: RT=3.036分(クロモリス・ODS 4.6x50mm(4分間の勾配)4分間の勾配)4分間にわたって10-90%水性MeOH+0.1%TFAで、4mL/分で溶出し、220nmでモニター観察する); MS(ES): m/z=552.0[M+H]⁺

30

40

【0594】

工程4：2-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)(7-メタンズルホニル-3-[4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-5-イル)メチル]-3-フルオロピリジン

3-プロモ-5-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)(4-フルオロピリジン-3-イル)メチル)-7-(メチルスルホニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール(77.4mg、0.140ミリモル)および4-(²H₃)メチル-1-メチル-5-(トリブチルスタニル)-1-H-1,2,3-トリアゾール(98.0mg、0.252

50

ミリモル)のDMF(1.0 mL)中攪拌溶液に、Et₃N(0.0430 mL、0.308ミリモル)を加え、該混合物を窒素でパージした。パージしながら、ヨウ化銅(I)(4.00 mg、0.0210ミリモル)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(19.4 mg、0.0170ミリモル)を添加した。反応混合物を窒素でさらに5分間パージし、次に95 で2時間加熱した。混合物を室温に冷却し、10% LiCl水溶液で希釈した。混合物をEtOAcで抽出した。EtOAc抽出液を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、濃縮して粗製の混合物を得た。次にこの粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Teledyne ISCO CombiFlash 0%から100%の溶媒A/B = DCM/DCM中10% MeOH、RediSep SiO₂ 24 g、254 nmで検出し、220 nmでモニターする)に付して精製した。適切なフラクションを濃縮し、ラセミ体の2-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル) ({ 7-メタン

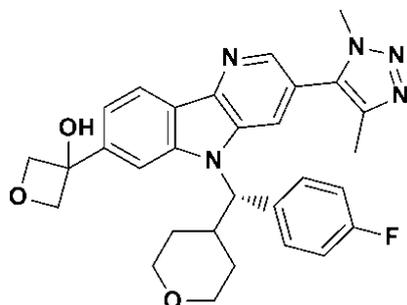
スルホニル-3-[4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-5-イル})メチル]-3-フルオロピリジン(125 mg)を得た。このラセミ混合物をキラルプレパラティブSFC(Berger SFC MGII、カラム:キラルAD-H 25 x 3 cm ID、5 μm;流速:85.0 mL/分、移動相:85/15 CO₂/MeOH;検出器波長:220 nm)に付して分割し、エナンチオマーA(11.8 mg、14%)およびB(12.6 mg、15%)を得た。エナンチオマーA: ¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 8.59 (d, J = 1.7 Hz, 2H)、8.56 (s, 1H)、8.53 (br d, J = 3.9 Hz, 1H)、7.93 (dd, J = 8.3、1.3 Hz, 1H)、7.46 - 7.39 (m, 1H)、7.37 - 7.31 (m, 2H)、5.89 (br d, J = 10.6 Hz, 1H)、4.07 (s, 3H)、3.20 (s, 3H)、2.15 (br s, 1H)、1.99 - 1.91 (m, 1H)、1.86 (br s, 1H)、1.55 - 1.44 (m, 1H)、1.39 - 1.24 (m, 2H)、1.12 (br d, J = 12.6 Hz, 1H)、1.03 - 0.94 (m, 2H); LCMS(M+H) = 572.3、SFC RT = 7.453分(カラム:キラルセルAD 250 x 4.6 mm、5 μm;移動相:85/15 CO₂/MeOH;流速:2 mL/分);エナンチオマーB: ¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 8.59 (d, J = 1.7 Hz, 2H)、8.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、8.53 (br d, J = 3.9 Hz, 1H)、7.93 (dd, J = 8.2、1.2 Hz, 1H)、7.46 - 7.39 (m, 1H)、7.37 - 7.31 (m, 2H)、5.89 (br d, J = 10.8 Hz, 1H)、4.07 (s, 3H)、3.20 (s, 3H)、2.15 (br s, 1H)、1.95 (br d, J = 13.3 Hz, 1H)、1.88 (br d, J = 14.8 Hz, 1H)、1.55 - 1.44 (m, 1H)、1.42 - 1.22 (m, 2H)、1.12 (br d, J = 12.1 Hz, 1H); LCMS(M+H) = 572.3; SFC RT = 8.218分(カラム:キラルセルAD 250 x 4.6 mm、5 μm;移動相:85/15 CO₂/MeOH;流速:2 mL/分)

【0595】

実施例243

3-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(S)-(4-フルオロフェニル)(オキサン-4-イル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]オキセタン-3-オール

【化158】



10

20

30

40

50

【0596】

工程1：((3-(4-プロモフェニル)オキセタン-3-イル)オキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン

3-(4-プロモフェニル)オキセタン-3-オール(6.24g、27.2ミリモル；WO2011/159760；(2011)；(A1))、tert-ブチルクロロジメチルシラン(7.39g、49.0ミリモル)およびイミダゾール(3.71g、54.5ミリモル)のDMF(50.0mL)中攪拌反応溶液に、4-ジメチルアミノピリジン(3.33g、27.2ミリモル)を添加した。混合物を室温で67時間攪拌し、次にエーテルで希釈した。得られた混合物を10%LiCl水溶液および塩水で洗浄した。有機層を乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、濃縮して粗製の混合物を得た。その粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Teledyne ISCO CombiFlash 0%から100%の溶媒A/B=ヘキサン/EtOAc、RediSep SiO₂ 120g、254nmで検出し、220nmでモニターする)に付して精製した。適切なフラクションを濃縮し、((3-(4-プロモフェニル)オキセタン-3-イル)オキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(7.11g、76%)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 7.57-7.44(m, 4H)、5.04-4.95(m, 2H)、4.80-4.72(m, 2H)、0.96(s, 9H)、0.04(s, 6H)；HPLC：RT=1.27分(クロモリス・ODS 4.6×50mm(4分間の勾配)4分間にわたって10-90%水性MeOH+0.1%TFAで、4mL/分で溶出し、220nmでモニター観察する)

10

【0597】

工程2：tert-ブチルジメチル((3-(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)フェニル)オキセタン-3-イル)オキシ)シラン

((3-(4-プロモフェニル)オキセタン-3-イル)オキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(100mg、0.291ミリモル)の窒素下-78でのTHF(2.00mL)中攪拌溶液に、n-BuLi(ヘキサン中2.5M、0.128mL、0.320ミリモル)をゆっくりと添加した。混合物を-78で15分間攪拌し、その時点で4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(74.0mg、0.291ミリモル)を添加した。混合物を室温に加温し、16時間攪拌した。次に混合物をNH₄Cl飽和水溶液でクエンチさせ、EtOAcで抽出した。EtOAc抽出液を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、濃縮してtert-ブチルジメチル((3-(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)フェニル)オキセタン-3-イル)オキシ)シラン(105mg、92%)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 7.72(d, J=8.3Hz, 2H)、7.27-7.24(m, 2H)、4.87-4.84(m, 2H)、4.73-4.68(m, 2H)、1.23(s, 9H)、1.14(s, 12H)、0.82(s, 6H)；HPLC：RT=3.875分(クロモリス・ODS 4.6×50mm(4分間の勾配)4分間にわたって10-90%水性MeOH+0.1%TFAで、4mL/分で溶出し、220nmでモニター観察する)

20

30

【0598】

工程3：5-プロモ-2-(4-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)オキセタン-3-イル)フェニル)-3-ニトロピリジン

tert-ブチルジメチル((3-(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)フェニル)オキセタン-3-イル)オキシ)シラン(1.25g、3.20ミリモル)および2,5-ジプロモ-3-ニトロピリジン(0.990g、3.51ミリモル)を窒素下のジオキサン(15mL)中で合わせた。この混合物に、2M水性リン酸三カリウム(4.80mL、9.61ミリモル)を添加し、それを窒素でパージした。パージしながら、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂アダクト(0.392g、0.480ミリモル)を添加した。混合物を85で3時間加熱した。混合物を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。EtOAc抽出液を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。その粗生成物をシリカゲルカラム

40

50

クロマトグラフィー (Teledyne ISCO CombiFlash 0%から100%の溶媒A/B = ヘキサン/EtOAc、RediSep SiO₂ 80g、254nmで検出し、220nmでモニターする) に付して精製した。適切なフラクションを濃縮し、5-プロモ-2-(4-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)オキセタン-3-イル)フェニル)-3-ニトロピリジン(0.570g、38%)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 8.93(d, J = 2.1 Hz, 1H)、8.30(d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.77-7.69(m, 2H)、7.60(d, J = 8.6 Hz, 2H)、5.03(d, J = 7.1 Hz, 2H)、4.84(d, J = 7.2 Hz, 2H)、0.98(s, 9H)、0.08(s, 6H); HPLC: RT = 3.711分(クロモリス・ODS 4.6 x 50mm(4分間の勾配)4分間にわたって10-90%水性MeOH + 0.1% TFAで、4mL/分で溶出し、220nmでモニター観察する); MS(ES): m/z = 465; 467.1(Brパターン) [M+H]⁺

10

【0599】

工程4: 3-プロモ-7-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)オキセタン-3-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール

5-プロモ-2-(4-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)オキセタン-3-イル)フェニル)-3-ニトロピリジン(1.67g、3.59ミリモル)および1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(1.79g、4.49ミリモル)を窒素下の1,2-ジクロロベンゼン(35.0mL)中に合わせた。混合物を160℃で2時間加熱し、室温に冷却した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Teledyne ISCO CombiFlash 0%から100%の溶媒A/B = DCM/EtOAc、RediSep SiO₂ 120g、254nmで検出し、220nmでモニターする) に付して精製した。適切なフラクションを濃縮し、3-プロモ-7-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)オキセタン-3-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール(1.03g、66%)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 8.62(d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.35(d, J = 8.3 Hz, 1H)、8.17(br s, 1H)、7.90(d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.70(d, J = 0.9 Hz, 1H)、7.64(dd, J = 8.3、1.5 Hz, 1H)、5.08(d, J = 7.1 Hz, 2H)、4.92(d, J = 7.1 Hz, 2H)、0.99(s, 9H)、0.01(s, 6H); HPLC: RT = 3.416分(クロモリス・ODS 4.6 x 50mm(4分間の勾配)4分間にわたって10-90%水性MeOH + 0.1% TFAで、4mL/分で溶出し、220nmでモニター観察する); MS(ES): m/z = 433.1; 435.1(Brパターン) [M+H]⁺

20

30

【0600】

工程5: 7-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)オキセタン-3-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール

3-プロモ-7-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)オキセタン-3-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール(503mg、1.16ミリモル)、1,4-ジメチル-5-(トリブチルスタンニル)-1H-1,2,3-トリアゾール(896mg、2.32ミリモル)、およびEt₃N(0.485mL、3.48ミリモル)のDMF(8.00mL)中攪拌混合物を窒素でパージした。パージしながら、該混合物をヨウ化銅(I)(33.2mg、0.174ミリモル)およびPd(Ph₃P)₄(134mg、0.116ミリモル)で処理し、ついで該反応混合物を95℃で一晩加熱した。冷却した混合物をEtOAcで希釈し、10%LiCl水溶液および塩水で洗浄した。有機層を乾燥(MgSO₄)させ、濾過して濃縮させた。その粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Teledyne ISCO CombiFlash 0%から100%; つづいて100%フラッシュの溶媒A/B = ヘキサン/EtOAc、RediSep SiO₂ 24g、254nmで検出し、220nmでモニターする) に付して精製した。適切なフラクションを濃縮し、7-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)オキセタン-3-イル)-3-(

40

50

1,4 - ジメチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール (450 mg、86%) を得た。¹ H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 11.72 (s, 1 H)、8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1 H)、8.28 (d, J = 8.2 Hz, 1 H)、8.04 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、7.77 (s, 1 H)、7.50 (dd, J = 8.3、1.5 Hz, 1 H)、4.92 (s, 4 H)、4.01 (s, 3 H)、2.30 (s, 3 H)、0.92 (s, 9 H)、-0.05 (s, 6 H) ; HPLC : RT = 3.048 分 (クロモリス・ODS 4.6 x 50 mm (4 分間の勾配) 4 分間にわたって 10 - 90% 水性 MeOH + 0.1% TFA で、4 mL / 分で溶出し、220 nm でモニター観察する) ; MS (ES) : m / z = 450.2 [M + H]⁺
【 0601 】

10

工程 6 : (S) - 7 - (3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) オキセタン - 3 - イル) - 3 - (1,4 - ジメチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - ((4 - フルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール

7 - (3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) オキセタン - 3 - イル) - 3 - (1,4 - ジメチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール (100 mg、0.222 ミリモル) および (R) - (4 - フルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノール (94.0 mg、0.445 ミリモル) の冷水浴におけるトルエン (1.50 mL) 中攪拌溶液に、トリフェニルホスフィン (117 mg、0.445 ミリモル) および DIAD (0.0860 mL、0.445 ミリモル) を添加した。混合物を室温で 4 時間攪拌し、その時点で他のバッチの (R) - (4 - フルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノール (94.0 mg、0.445 ミリモル)、トリフェニルホスフィン (117 mg、0.445 ミリモル) および DIAD (0.0860 mL、0.445 ミリモル) を添加した。混合物を室温で 15 時間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Teledyne ISCO CombiFlash 0% から 100% の溶媒 A / B = DCM / EtOAc、Redi Sep SiO₂ 24 g、254 nm で検出し、220 nm でモニターする) に付して精製した。適切なフラクションを濃縮し、(S) - 7 - (3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) オキセタン - 3 - イル) - 3 - (1,4 - ジメチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - ((4 - フルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール (81.0 mg、57%) を得た。HPLC : RT = 3.578 分 (クロモリス・ODS 4.6 x 50 mm (4 分間の勾配) 4 分間にわたって 10 - 90% 水性 MeOH + 0.1% TFA で、4 mL / 分で溶出し、220 nm でモニター観察する) ; MS (ES) : m / z = 642.3 [M + H]⁺

20

30

【 0602 】

工程 7 : 3 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] オキセタン - 3 - オール

(S) - 7 - (3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) オキセタン - 3 - イル) - 3 - (1,4 - ジメチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - ((4 - フルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール (81.0 mg、0.126 ミリモル) の THF (4.00 mL) 中攪拌溶液に、THF 中 1 M TBAF (1.20 mL、1.20 ミリモル) を添加した。混合物を室温で 10 分間攪拌し、濃縮した。その粗生成物を DMF に溶かし、プレパラティブ LC / MS を介して次の条件 : カラム : ウォーターズ・エックスブリッジ・フェニル、19 x 200 mm、5 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 勾配 : 20 分間にわたって 15 - 70% B とし、次に 100% B で 5 分間保持する ; 流速 : 20 mL / 分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心

40

50

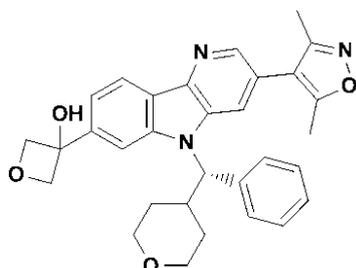
分離での蒸発を介して乾燥させ、3-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(S)-(4-フルオロフェニル)(オキサン-4-イル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]オキセタン-3-オール(33.6 mg、51%)を得た。¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) 8.52(s, 1H)、8.27(d, J=8.1 Hz, 1H)、8.20(brs, 1H)、7.93(s, 1H)、7.71-7.66(m, 3H)、7.59(d, J=8.1 Hz, 1H)、7.15(brt, J=8.6 Hz, 2H)、5.86(brd, J=11.1 Hz, 1H)、4.88(brs, 4H)、4.00(brs, 3H)、3.88(brd, J=9.4 Hz, 1H)、3.71(brd, J=8.4 Hz, 1H)、3.47-3.41(m, 1H)、3.23(brt, J=11.3 Hz, 1H)、3.17-3.09(m, 1H)、2.28(s, 3H)、1.67(brd, J=11.4 Hz, 1H)、1.56(brd, J=8.8 Hz, 2H)、0.97(brd, J=12.1 Hz, 1H); LCMS: RT=1.30分; (ES): m/z (M+H)⁺=528.2、LCMS: カラム: ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1×50 mm、1.7 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:水+10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:水+10 mM 酢酸アンモニウム; 温度: 50 ; 勾配: 3分間にわたって0-100% Bとし、次に100% Bで0.75分間保持する; 流速: 1.11 mL/分; 220 nmでのHPLC純度: 100%

【0603】

実施例 244

3-[3-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]オキセタン-3-オール

【化159】



【0604】

工程1: 4-(7-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)オキセタン-3-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル)-3,5-ジメチルイソキサゾール

3-ブromo-7-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)オキセタン-3-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール(418 mg、0.964ミリモル)および(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ボロン酸(272 mg、1.93ミリモル)のTHF(8.0 mL)中攪拌溶液に、リン酸三カリウム(H₂O中2 M、1.21 mL、2.41ミリモル)を添加した。反応物に窒素を吹き込むことで脱気し、次にPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂アダクト(65.3 mg、0.0800ミリモル)を添加し、反応混合物を85 で55分間加熱した。冷却した混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。EtOAc抽出液を合わせ、乾燥(MgSO₄)させて、濾過し、濃縮して粗製の混合物を得た。その粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Teledyne LSCO CombiFlash 0%から100%の溶媒A/B=DCM/EtOAc、RediSep SiO₂ 24 g、254 nmで検出し、220 nmでモニターする)に付して精製した。適切なフラクションを濃縮し、4-(7-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)オキセタン-3-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル)-3,5-ジメチルイソキサゾール(254 mg、59%)を得た。¹H NMR(400 MHz

、DMSO-d₆) 11.59 (s, 1H)、8.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.76 (d, J = 1.0 Hz, 1H)、7.49 (dd, J = 8.2、1.5 Hz, 1H)、4.94 (s, 4H)、2.50 (s, 3H)、2.32 (s, 3H)、0.94 (s, 9H)、-0.04 (s, 6H); HPLC: RT = 2.983分(クロモリス・ODS 4.6 × 50 mm (4分間の勾配) 4分間にわたって10 - 90%水性MeOH + 0.1% TFAで、4 mL / 分で溶出し、220 nmでモニター観察する); MS (ES): m/z = 450.2 [M + H]⁺

【0605】

工程2: (S)-4-(7-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)オキサタン-3-イル)-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル)-3,5-ジメチルイソキサゾール-4-(7-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)オキサタン-3-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル)-3,5-ジメチルイソキサゾール(250 mg、0.556ミリモル)および((R)-フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール(214 mg、1.11ミリモル)の冷水浴におけるトルエン(4.50 mL)中攪拌溶液に、トリフェニルホスフィン(292 mg、1.11ミリモル)およびDIAD(0.216 mL、1.11ミリモル)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、その時点で他のバッチの(R)-フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール(214 mg、1.11ミリモル)、トリフェニルホスフィン(292 mg、1.11ミリモル)およびDIAD(0.216 mL、1.112ミリモル)を添加した。混合物を室温で14時間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(Teledyne ISCO CombiFlash 0%から100%の溶媒A/B = DCM/EtOAc、RediSep SiO₂ 24 g、254 nmで検出し、220 nmでモニターする)に付して精製した。適切なフラクションを濃縮し、(S)-4-(7-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)オキサタン-3-イル)-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル)-3,5-ジメチルイソキサゾール(400 mg、0.641ミリモル、115%)を得た。HPLC: RT = 3.573分(クロモリス・ODS 4.6 × 50 mm (4分間の勾配) 4分間にわたって10 - 90%水性MeOH + 0.1% TFAで、4 mL / 分で溶出し、220 nmでモニター観察する); MS (ES): m/z = 624.3 [M + H]⁺

【0606】

工程3: 3-[3-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5-[(S)-オキサタン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]オキサタン-3-オール
(S)-4-(7-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)オキサタン-3-イル)-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル)-3,5-ジメチルイソキサゾール(410 mg、0.657ミリモル)のTHF(7.00 mL)中攪拌溶液に、THF中1M TBAF(3.20 mL、3.20ミリモル)を添加した。混合物を室温で15分間攪拌し、濃縮した。その粗生成物をDMFに溶かし、プレパラティブLC/MSを介して次の条件: カラム: ウォーターズ・エクスブリッジ・フェニル、19 × 200 mm、5 μm粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 勾配: 20分間にわたって15 - 70% Bとし、次に100% Bで5分間保持する; 流速: 20 mL / 分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ3-[3-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5-[(S)-オキサタン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]オキサタン-3-オール(16.5 mg、5%) ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆)

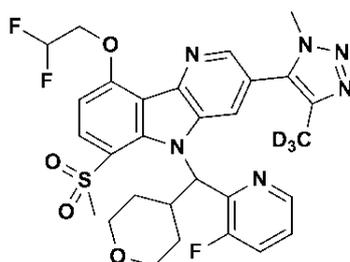
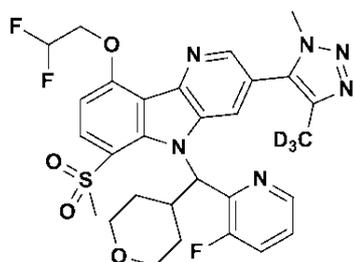
) 8.48 (s, 1H)、8.27 (brd, J = 8.4 Hz, 3H)、7.68 (brd, J = 7.4 Hz, 2H)、7.61 (brd, J = 8.1 Hz, 1H)、7.36 (brt, J = 7.4 Hz, 2H)、7.31 - 7.23 (m, 1H)、6.59 (s, 1H)、5.88 (brd, J = 11.1 Hz, 1H)、4.91 (brs, 4H)、3.97 - 3.89 (m, 1H)、3.76 (brd, J = 8.4 Hz, 1H)、3.52 (brd, J = 10.8 Hz, 1H)、3.42 (brs, 1H)、3.28 (brt, J = 11.3 Hz, 1H)、2.54 (brs, 3H)、2.33 (brs, 3H)、1.76 (brd, J = 12.5 Hz, 1H)、1.62 (brd, J = 9.8 Hz, 1H)、1.35 (brd, J = 8.8 Hz, 1H)、1.00 (brd, J = 13.1 Hz, 1H)を得た。LCMS: RT = 1.29分; (ES): m/z (M+H)⁺ = 510.2; LCMS: カラム: ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm 粒子; 移動相 A: 5 : 95 アセトニトリル: 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相 B: 95 : 5 アセトニトリル: 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 温度: 50 ; 勾配: 3分間にわたって 0 - 100% Bとし、次に 100% Bで 0.75分間保持する; 流速: 1.1 mL / 分; 220 nmでの HPLC 純度: 96%

【0607】

実施例 245 & 246

2 - { [9 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 6 - メタンスルホニル - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 5 - イル] (オキサソ - 4 - イル) メチル } - 3 - フルオロピリジン

【化160】



エナンチオマーA、実施例 245

エナンチオマーB、実施例 246

【0608】

工程 1: 3 - プロモ - 9 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 6 - (メチルスルホニル) - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール

3 - プロモ - 9 - フルオロ - 6 - (メチルスルホニル) - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール (50.0 mg、0.146 ミリモル) および 2, 2 - ジフルオロエタノール (120 mg、1.46 ミリモル) の NMP (0.50 mL) 中攪拌反応混合物に、t - BuOK (131 mg、1.17 ミリモル) を添加した。混合物を 65 で 17 時間加熱した。冷却した混合物を EtOAc で希釈し、塩水で洗浄した。EtOAc 層を乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、濃縮して粗製の混合物を得た。その粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Teledyne ISCO CombiFlash 0% から 100% の溶媒 A / B = DCM / DCM 中 10% MeOH、RediSep SiO₂ 12 g、254 nm で検出し、220 nm でモニターする) に付して精製した。適切なフラクションを濃縮し、3 - プロモ - 9 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 6 - (メチルスルホニル) - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール (64.0 mg、108%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMF - d₆) 11.75 (brs, 1H)、8.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、8.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.95 (s, 1H)、7.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、4.72 (td, J = 14.4、3.7 Hz, 2H)、3.33 - 3.32 (m, 1H)、2.69 (s, 3H) ; HPLC: RT = 2.067 分 (クロモリス・ODS 4.6 x 50 mm (4 分間の勾配) 4 分間にわたって 10 - 90% 水性 MeOH + 0.

1% TFAで、4 mL / 分で溶出し、220 nmでモニター観察する) ; MS (ES) : m/z = 405.1 ; 407 (Brパターン) [M+H]⁺

【0609】

工程2 : 5 - [9 - (2,2 - ジフルオロエトキシ) - 6 - メタンスルホニル - 5 Hピリド [3,2 - b] インドール - 3 - イル] - 4 - (²H₃)メチル - 1 - メチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール

3 - プロモ - 9 - (2,2 - ジフルオロエトキシ) - 6 - (メチルスルホニル) - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール (62.3 mg、0.154ミリモル) および 4 - (²H₃)メチル - 1 - メチル - 5 - (トリブチルスタニル) - 1 - H - 1,2,3 - トリアゾール (108 mg、0.277ミリモル) の DMF (0.80 mL) および Et₃N (0.0470 mL、0.338ミリモル) 中攪拌溶液を窒素でパージした。窒素でパージしながら、この混合物に Pd(PPh₃)₄ (21.3 mg、0.0180ミリモル) およびヨウ化銅 (I) (4.39 mg、0.0230ミリモル) を添加した。反応混合物を 95 °C で 5 時間加熱した。冷却した混合物を 10% LiCl 水溶液で希釈し、EtOAc で抽出した。EtOAc 抽出液を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、濃縮して粗製の混合物を得た。その粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Teledyne ISCO CombiFlash 0% から 100% の溶媒 A / B = DCM / DCM 中 10% MeOH、RediSep SiO₂ 12 g、254 nm で検出し、220 nm でモニターする) に付して精製した。適切なフラクションを濃縮し、5 - [9 - (2,2 - ジフルオロエトキシ) - 6 - メタンスルホニル - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 3 - イル] - 4 - (²H₃)メチル - 1 - メチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール (24.3 mg、37%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.00 (s, 1H)、4.68 (td, J = 13.0, 4.2 Hz, 3H)、4.06 (s, 3H)、3.25 (s, 3H); HPLC: RT = 1.750 分 (クロモリス・ODS 4.6 x 50 mm (4 分間の勾配) 4 分間にわたって 10 - 90% 水性 MeOH + 0.1% TFA で、4 mL / 分で溶出し、220 nm でモニター観察する) ; MS (ES) : m/z = 425.2 [M+H]⁺

【0610】

工程3 : 2 - { [9 - (2,2 - ジフルオロエトキシ) - 6 - メタンスルホニル - 3 - [4 - (²H₃)メチル - 1 - メチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 5 - イル] (オキサン - 4 - イル)メチル} - 3 - フルオロピリジン

5 - [9 - (2,2 - ジフルオロエトキシ) - 6 - メタンスルホニル - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 3 - イル] - 4 - (²H₃)メチル - 1 - メチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール (22.0 mg、0.0520ミリモル) および (3 - フルオロピリジン - 2 - イル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)メタノール (21.9 mg、0.104ミリモル) を冷水浴にてトルエン (0.50 mL) 中で合わせた。この混合物にトリフェニルホスフィン (27.2 mg、0.104ミリモル) および DIAD (0.0200 mL、0.104ミリモル) を添加した。混合物を室温で 4.5 時間攪拌し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Teledyne ISCO CombiFlash 0% から 100% の溶媒 A / B = DCM / DCM 中 10% MeOH、RediSep SiO₂ 12 g、254 nm で検出し、220 nm でモニターする) に付して精製した。適切なフラクションを濃縮し、ラセミ体の 2 - { [9 - (2,2 - ジフルオロエトキシ) - 6 - メタンスルホニル - 3 - [4 - (²H₃)メチル - 1 - メチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 5 - イル] (オキサン - 4 - イル)メチル} - 3 - フルオロピリジン (105 mg) を得た。このラセミ混合物をキラルプレパラティブ SFC (Berger SFC MGII、カラム: キラル・IB 25 x 2.1 cm ID、5 μm 流速: 50.0 mL / 分; 移動相: 78 / 22 CO₂ / MeOH; 検出器波長: 220 nm) に付して分割し、エナンチオマー A (1.10 mg、3%) および B (1.00 mg、3%) を

10

20

30

40

50

得た。エナンチオマーA：¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 8.66 (s, 1H)、8.51 (brd, J = 4.4 Hz, 1H)、8.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、8.07 (s, 1H)、7.63 (brt, J = 9.5 Hz, 1H)、7.46 (dt, J = 8.3、4.2 Hz, 1H)、7.23 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、6.96 (brd, J = 10.2 Hz, 1H)、6.69 - 6.42 (m, 1H)、4.73 (td, J = 14.3、3.2 Hz, 2H)、3.89 (s, 3H)、3.83 (brd, J = 10.9 Hz, 1H)、3.62 (brd, J = 7.8 Hz, 1H)、3.58 - 3.53 (m, 1H)、3.36 - 3.28 (m, 1H)、3.12 (brt, J = 11.7 Hz, 1H)、2.54 (s, 3H)、1.79 - 1.64 (m, 2H)、1.63 - 1.51 (m, 1H)、0.42 (brd, J = 12.2 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 618.3; SFC RT = 5.019分 (カラム: キラルセル・IB 250 x 4.6 mm、5 μm; 移動相: 70 / 30 CO₂ / MeOH; 流速: 2 mL / 分); エナンチオマーB：¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 8.67 (s, 1H)、8.52 (brd, J = 4.5 Hz, 1H)、8.30 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、8.08 (s, 1H)、7.68 - 7.57 (m, 1H)、7.52 - 7.41 (m, 1H)、7.24 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、6.96 (brd, J = 10.1 Hz, 1H)、6.71 - 6.38 (m, 1H)、4.74 (td, J = 14.3、3.2 Hz, 2H)、3.93 - 3.88 (m, 3H)、3.84 (brd, J = 9.8 Hz, 1H)、3.63 (brd, J = 9.2 Hz, 1H)、3.54 (s, 1H)、3.36 - 3.26 (m, 1H)、3.12 (brt, J = 11.7 Hz, 1H)、2.54 (s, 3H)、1.79 - 1.65 (m, 2H)、1.63 - 1.50 (m, 1H)、0.42 (brd, J = 12.0 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 618.3. SFC RT = 6.211分 (カラム: キラルセル・OD-H 250 x 4.6 mm、5 μm; 移動相: 70 / 30 CO₂ / MeOH; 流速: 2 mL / 分)

10

20

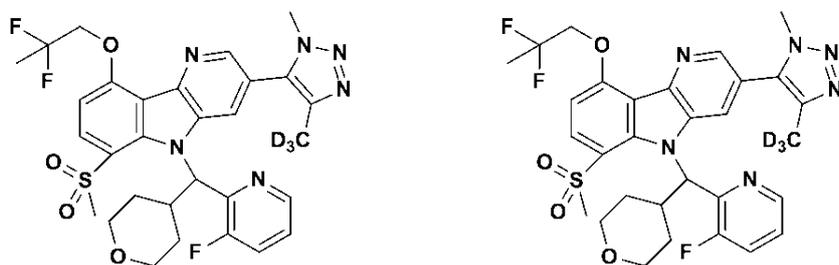
【0611】

実施例247 & 248

2 - { [9 - (2, 2 - ジフルオロプロポキシ) - 6 - メタンスルホニル - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 5 - イル] (オキサソ - 4 - イル) メチル } - 3 - フルオロピリジン

【化161】

30



エナンチオマーA、実施例247 エナンチオマーB、実施例248

【0612】

40

工程1: 3 - プロモ - 9 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 6 - (メチルスルホニル) - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール

3 - プロモ - 9 - フルオロ - 6 - (メチルスルホニル) - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール (50.0 mg、0.146ミリモル) および 2, 2 - ジフルオロプロパン - 1 - オール (140 mg、1.46ミリモル) の NMP (0.50 mL) 中攪拌反応混合物に、t - BuOK (131 mg、1.17ミリモル) を添加した。混合物を 65 °C で 2 時間加熱した。冷却した混合物を EtOAc で希釈し、水および塩水で洗浄した。EtOAc 層を乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、濃縮して粗製の混合物を得た。その粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Teledyne ISCO CombiFlash 0% から 100% の溶媒 A / B = DCM / DCM 中 10% MeOH、RediSep SiO₂ 12 g、254 nm

50

で検出し、220 nmでモニターする)に付して精製した。適切なフラクションを濃縮し、3-プロモ-9-(2,2-ジフルオロエトキシ)-6-(メチルスルホニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール(61.0 mg、100%)を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 11.73 (br s, 1H)、8.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、8.24 (s, 1H)、7.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、7.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、4.67 (t, J = 12.2 Hz, 2H)、3.32 - 3.27 (m, 3H)、2.69 (s, 3H); HPLC: RT = 2.392分(クロモリス・ODS 4.6 x 50 mm(4分間の勾配)4分間にわたって10-90%水性MeOH + 0.1% TFAで、4 mL/分で溶出し、220 nmでモニター観察する); MS(ES): m/z = 419; 421 (Brパターン) [M+H]⁺

10

【0613】

工程2: 5-[9-(2,2-ジフルオロプロポキシ)-6-メタンスルホニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル]-4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール

3-プロモ-9-(2,2-ジフルオロプロポキシ)-6-(メチルスルホニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール(60.3 mg、0.144ミリモル)および4-(²H₃)メチル-1-メチル-5-(トリブチルスタニル)-1-H-1,2,3-トリアゾール(101 mg、0.259ミリモル)のDMF(0.80 mL)およびEt₃N(0.044 mL、0.316ミリモル)中攪拌溶液に、窒素をパージした。窒素でパージしながら、この混合物にPd(PPh₃)₄(19.9 mg、0.0170ミリモル)およびヨウ化銅(I)(4.11 mg、0.0220ミリモル)を添加した。反応混合物を95で1.5時間加熱した。冷却した混合物を10% LiCl水溶液で希釈し、EtOAcで抽出した。EtOAc抽出液を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、濃縮して粗製の混合物を得た。その粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Teledyne ISCO CombiFlash 0%から100%の溶媒A/B = DCM/DCM中10% MeOH、RediSep SiO₂ 12 g、254 nmで検出し、220 nmでモニターする)に付して精製した。適切なフラクションを濃縮し、5-[9-(2,2-ジフルオロプロポキシ)-6-メタンスルホニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル]-4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール(40.0 mg、63%)を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 11.79 (s, 1H)、8.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、4.70 (t, J = 12.1 Hz, 2H)、4.01 (s, 3H)、3.34 (s, 3H)、2.04 - 1.90 (m, 3H); HPLC: RT = 1.995分(クロモリス・ODS 4.6 x 50 mm(4分間の勾配)4分間にわたって10-90%水性MeOH + 0.1% TFAで、4 mL/分で溶出し、220 nmでモニター観察する); MS(ES): m/z = 439.2 [M+H]⁺

20

30

【0614】

工程3: 2-{[9-(2,2-ジフルオロプロポキシ)-6-メタンスルホニル-3-[4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-5-イル]}(オキサン-4-イル)メチル}-3-フルオロピリジン

40

5-[9-(2,2-ジフルオロプロポキシ)-6-メタンスルホニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル]-4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール(38.0 mg、0.0870ミリモル)および(3-フルオロピリジン-2-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール(36.6 mg、0.173ミリモル)を冷水浴におけるトルエン(1.00 mL)中で攪拌した。この混合物にトリフェニルホスフィン(45.5 mg、0.173ミリモル)およびDIAD(0.0340 mL、0.173ミリモル)を加えた。混合物を室温で4.5時間攪拌し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(Teledyne ISCO CombiFlash 0%から100%の溶媒

50

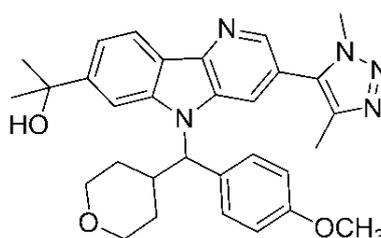
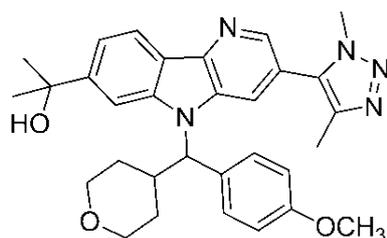
A / B = D C M / D C M 中 1 0 % M e O H、RediSep S i O₂ 1 2 g、2 5 4 n m で
 検出し、2 2 0 n m でモニターする) に付して精製した。適切なフラクションを濃縮し、
 ラセミ体の 2 - { [9 - (2, 2 - ジフルオロプロポキシ) - 6 - メタンスルホニル - 3
 - [4 - (² H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] -
 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 5 - イル] (オキサン - 4 - イル) メチル } -
 3 - フルオロピリジン (1 6 4 m g) を得た。このラセミ混合物をキラルプレパラティブ
 S F C (Berger S F C M G I I、カラム : キラル・I B 2 5 x 2. 1 c m I B、5 μ m 流速
 : 5 0. 0 m L / 分 ; 移動相 : 7 8 / 2 2 C O₂ / M e O H ; 検出器波長 : 2 2 0 n m
) に付して分割し、エナンチオマー A (4. 3 0 m g、8 %) および B (4. 3 0 m g、8
 %) を得た。エナンチオマー A : ¹ H N M R (5 0 0 M H z、D M S O - d₆)
 8. 6 6 (s, 1 H)、8. 5 2 (b r d, J = 4. 4 H z, 1 H)、8. 3 0 (d, J = 8
 . 8 H z, 1 H)、8. 0 4 (s, 1 H)、7. 6 3 (b r t, J = 9. 6 H z, 1 H)、7
 . 4 7 (d t, J = 8. 3、4. 2 H z, 1 H)、7. 2 2 (d, J = 9. 0 H z, 1 H)、
 6. 9 8 (b r d, J = 1 0. 2 H z, 1 H)、4. 6 8 (b r t, J = 1 1. 9 H z, 2 H
)、3. 8 9 (s, 3 H)、3. 8 4 (b r d, J = 9. 4 H z, 1 H)、3. 6 3 (b r d
 , J = 8. 3 H z, 1 H)、3. 5 6 - 3. 5 0 (m, 1 H)、3. 3 4 (b r t, J = 1 0
 . 9 H z, 1 H)、3. 1 3 (b r t, J = 1 1. 3 H z, 1 H)、2. 5 4 (s, 3 H)、
 1. 9 7 (b r t, J = 1 9. 4 H z, 3 H)、1. 8 0 - 1. 6 6 (m, 2 H)、1. 6 4
 - 1. 5 2 (m, 1 H)、0. 4 4 (b r d, J = 1 1. 8 H z, 1 H) L C M S (M + H
) = 6 3 2. 3 ; S F C R T = 6. 3 7 6 分 (カラム : キラルセル・I B 2 5 0 x 4.
 6 m m、5 μ m ; 移動相 : 7 5 / 2 5 C O₂ / M e O H ; 流速 : 2 m L / 分) ; エナン
 チオマー B : ¹ H N M R (5 0 0 M H z、D M S O - d₆) 8. 6 6 (s, 1 H
)、8. 5 2 (b r d, J = 4. 5 H z, 1 H)、8. 3 0 (d, J = 8. 9 H z, 1 H)、
 8. 0 4 (s, 1 H)、7. 6 3 (b r t, J = 9. 6 H z, 1 H)、7. 4 7 (d t, J =
 8. 3、4. 2 H z, 1 H)、7. 2 2 (d, J = 9. 0 H z, 1 H)、6. 9 8 (b r d,
 J = 1 0. 1 H z, 1 H)、4. 6 8 (b r t, J = 1 1. 9 H z, 2 H)、3. 8 9 (s,
 3 H)、3. 8 3 (b r s, 1 H)、3. 6 3 (b r d, J = 8. 4 H z, 1 H)、3. 5 5
 - 3. 4 9 (m, 1 H)、3. 3 7 - 3. 2 7 (m, 1 H)、3. 1 3 (b r t, J = 1 1.
 2 H z, 1 H)、2. 5 4 (s, 3 H)、1. 9 7 (b r t, J = 1 9. 4 H z, 3 H)、
 1. 8 0 - 1. 6 5 (m, 2 H)、1. 6 3 - 1. 5 2 (m, 1 H)、0. 4 4 (b r d, J
 = 1 1. 4 H z, 1 H) ; L C M S (M + H) = 6 3 2. 2 ; S F C R T = 7. 7 0 7 分
 (カラム : キラルセル・O D - H 2 5 0 x 4. 6 m m、5 μ m ; 移動相 : 7 0 / 3 0
 C O₂ / M e O H ; 流速 : 2 m L / 分)

【 0 6 1 5 】

実施例 2 4 9 & 2 5 0

2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(4 - メト
 キシフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール
 - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

【 化 1 6 2 】



エナンチオマー A、実施例 2 4 9

エナンチオマー B、実施例 2 5 0

【 0 6 1 6 】

工程 1 : N - メトキシ - N - メチルオキサン - 4 - カルボキシアミド

5 0 0 m L の丸底フラスコにオキサン - 4 - カルボン酸 (8. 0 0 g、6 1. 5 ミリモル

10

20

30

40

50

の CH_2Cl_2 (100 mL) 中溶液を入れ、1,1'-カルボニルジイミダゾール (12.0 g、73.8ミリモル) を少しずつ添加した。その反応溶液を室温で2時間攪拌した。次にN,O-ジメチルヒドロキシルアミン・塩酸塩 (6.60 g、67.6ミリモル) を一度に加えた。反応物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液でクエンチさせた。有機層を NaHCO_3 飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して標記化合物 (9.50 g、89%) を得、それを精製することなく用いた。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CD_3OD) 3.99 (ddd, $J = 11.5, 4.2, 2.1$ Hz, 2H)、3.77 (s, 3H)、3.51 (td, $J = 11.8, 2.4$ Hz, 2H)、1.7 Hz, 1H)、3.21 (s, 3H)、3.06 (brs, 1H)、1.88 - 1.52 (m, 4H); LCMS (M+H) = 174.2; HPLC RT = 1.39分 (カラム: ウォーターズ・サンファイア C18、 2.1×50 mm、 $3.5 \mu\text{m}$ 粒子; 移動相 A: 10:90 MeOH:水 + 0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 MeOH:水 + 0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 4分間にわたって0-100% Bとし、次に100% Bで1.00分間保持する; 流速: 4 mL/分; 検出: UV (220 nm))

10

【0617】

工程2: 4-(4-メトキシベンゾイル)オキサン

100 mLの丸底フラスコに1-ブromo-4-メトキシベンゼン (3.24 g、17.3ミリモル) の -78 に冷却したTHF (10 mL) 中溶液を入れ、ヘキサン中1.6 M n-BuLi (10.8 mL、17.3ミリモル) を滴下して加えた。その反応溶液は混濁し始め、-78 で10分間、次に室温で10分間攪拌し、透明な溶液を得た。次に反応物を冷却して-78 に戻し、N-メトキシ-N-メチルオキサン-4-カルボキシアミド (1.00 g、5.77ミリモル) のTHF (5 mL) 中溶液で処理し、極めてダークな溶液を得た。該溶液を-78 で1時間攪拌した。反応物を氷と NH_4Cl 飽和水溶液の混合物中に注ぐことでそれをクエンチさせ、該生成物を酢酸エチルに抽出させた。有機相を水で洗浄し、濃縮して灰白色固体を得た。その粗生成物の混合物をISCOシリカゲルクロマトグラフィー (40 gカラム、10分間で0%から25%までの勾配のEtOAc/DCM) を用いて精製し、標記化合物 (1.02 g、80%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) 8.07 - 7.86 (m, 2H)、7.06 - 6.91 (m, 2H)、4.15 - 4.00 (m, 2H)、3.94 - 3.86 (m, 3H)、3.66 - 3.31 (m, 3H)、2.06 - 1.69 (m, 4H); LCMS (M+H) = 221.0; HPLC RT = 0.80分 (カラム: ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、 2.1×50 mm、 $1.7 \mu\text{m}$ 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:水 + 0.1% トリフルオロ酢酸; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:水 + 0.1% トリフルオロ酢酸; 温度: 50; 勾配: 1.5分間にわたって0-100% Bとし、次に100% Bで0.2分間保持した; 流速: 0.8 mL/分; 検出: UV (220 nm))

20

30

【0618】

工程3: (4-メトキシフェニル)(オキサン-4-イル)メタノール

100 mLの丸底フラスコに、4-(4-メトキシベンゾイル)オキサン (1000 mg、4.54ミリモル) のMeOH (10 mL) 中溶液を充填した。その反応溶液を氷浴にて冷却した。固体の NaBH_4 (258 mg、6.81ミリモル) を少しずつその反応溶液にゆっくりと添加した。反応物を氷/水浴中にて1時間攪拌した。反応物を水でクエンチさせ、その反応溶液を減圧下で濃縮した。溶液をクエン酸でpH4の酸性にし、DCM (2x) で抽出した。有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。その粗生成物の混合物をISCOシリカゲルクロマトグラフィー (40 gカラム、15分間で0%から25%までの勾配のEtOAc/DCM) に付して精製し、標記化合物 (0.910 g、90%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) 7.28 - 7.21 (m, 2H)、7.35 - 7.17 (m, 7H)、6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)、4.48 - 3.85 (m, 4H)、3.83 (s, 3H)、3.69 - 3.17 (m, 2H)、1.79 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H)、1.57 - 0.97 (m, 14H); LCMS (M-

40

50

18) = 205; HPLC RT = 0.70分 (カラム: ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水 + 0.1%トリフルオロ酢酸; 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水 + 0.1%トリフルオロ酢酸; 温度: 50; 勾配: 1.5分間にわたって0 - 100%Bとし、次に100%Bで0.2分間保持する; 流速: 0.8 mL/分; 検出: UV (220 nm))

【0619】

工程4: メチル 3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - ((4 - メトキシフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

25 mLの丸底フラスコに、メチル 3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (85.0 mg、0.265ミリモル) および4 - メトキシフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メタノール (118 mg、0.529ミリモル) の0でのDCM (10 mL) 中溶液を入れ、固体のトリフェニルホスフィン (139 mg、0.529ミリモル) およびDIAD (0.103 mL、0.529ミリモル) を添加した。得られた懸濁液を室温で一夜攪拌し、ついで濃縮した。その粗生成物の混合物をISCOシリカゲルクロマトグラフィー (40 gカラム、15分間に0%から100%までの勾配とするEtOAc / CH₂Cl₂) を用いて精製し、標記化合物 (75.0 mg、54%) を得た。LCMS (M+H) = 526; HPLC RT = 0.93分 (カラム: ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水 + 0.1%トリフルオロ酢酸; 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水 + 0.1%トリフルオロ酢酸; 温度: 50; 勾配: 1.5分間にわたって0 - 100%Bとし、次に100%Bで0.2分間保持する; 流速: 0.8 mL/分; 検出: UV (220 nm))

【0620】

工程5: 2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(4 - メトキシフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

25 mLの丸底フラスコに、メチル 3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - ((4 - メトキシフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (75.0 mg、0.143ミリモル) / THF (8 mL) を入れ、氷 / MeOH浴中にて冷却した。臭化メチルマグネシウム溶液 (Et₂O中3 M、0.381 mL、1.14ミリモル) をゆっくりと滴下して加えた。反応物を氷 / MeOH浴中にて15分間攪拌し、次に10分間にわたって室温にまで加温させた。その反応物を氷 / MeOH浴で再び冷却し、新たな臭化メチルマグネシウム (Et₂O中3 M、0.381 mL、1.14ミリモル) を添加した。15分後、反応物を室温で10分間加温させた。反応物を氷 / MeOH浴で再び冷却し、NH₄Cl飽和水溶液でクエンチさせ、10% LiCl水溶液で希釈した。水層をCHCl₃ (2x) で抽出し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その粗生成物の混合物をISCOシリカゲルクロマトグラフィー (24 gカラム、15分間にわたって0%から100%までの勾配とするEtOAc / CH₂Cl₂) を用いて精製し、ラセミ体の標記化合物を得、それをキラルプレパラティブSFC (カラム: キラルパック・IB、25 x 2 cm、5 μm; 移動相: 75 / 25 CO₂ / MeOH; 流速: 50 mL/分) を用いて分割した。前期に溶出するピークをエナンチオマーA (16.0 mg、20%) に帰属させた。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.44 (s, 1H)、8.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、8.22 (s, 1H)、8.13 (s, 1H)、7.59 - 7.38 (m, 3H)、6.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、5.73 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、4.08 - 3.94 (m, 4H)、3.82 (dd, J = 11.3、3.0 Hz, 1H)、3.74 (s, 2H)、3.65 - 3.49 (m, 1H)、3.48 - 3.35 (m, 1H)、2.44 - 2.23 (m, 2H)、1.98 (d, J = 13.2 Hz, 1H)

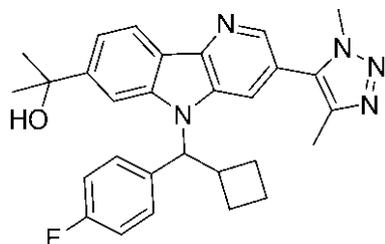
)、1.81 - 1.50 (m, 7H)、1.51 - 1.02 (m, 3H) LCMS (M+H) = 526.5; HPLC RT = 8.08分 (カラム: サンファイア C18 3.5 μm、3.0 x 150 mm; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:水 + 0.05% TFA; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:水 + 0.05% TFA; 勾配: 15分間にわたって0 - 100% Bとする; 流速: 1.0 mL/分; 検出: UV (220 nm)); キラルHPLC RT = 8.778分 (カラム: キラルパック・IB、250 x 4.6 mm、5 μm 粒子; 移動相: 75/25 CO₂/MeOH; 流速: 2.0 mL/分; 検出: UV (220 nm)); 後期に溶出するピークをエナンチオマー-B (14.3 mg、19%) に帰属させた。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 8.56 - 8.22 (m, 1H)、8.22 - 8.01 (m, 1H)、7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、5.73 (d, J = 11.1 Hz, 1H)、4.00 (brs, 2H)、3.89 (d, J = 9.1 Hz, 1H)、3.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、3.67 - 3.54 (m, 2H)、3.46 (t, J = 11.4 Hz, 1H)、3.39 - 3.15 (m, 2H)、2.29 (s, 3H)、1.70 (d, J = 12.5 Hz, 1H)、1.65 - 1.40 (m, 6H)、1.30 (d, J = 9.1 Hz, 1H)、0.99 (d, J = 11.4 Hz, 1H) LCMS (M+H) = 526.5; HPLC RT = 1.608分 カラム: ウォーターズ・アクイティ・UP LC・BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 温度: 50; 勾配: 3分間にわたって0 - 100% Bとし、次に100% Bで0.75分間保持する; 流速: 1.11 mL/分; 検出: UV (220 nm); キラルHPLC RT = 12.020分 (カラム: キラルパック・IB、250 x 4.6 mm、5 μm 粒子; 移動相: 75/25 CO₂/MeOH; 流速: 2.0 mL/分; 検出: UV (220 nm))

【0621】

実施例 251

2 - {5 - [シクロブチル(4-フルオロフェニル)メチル] - 3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オール

【化163】



【0622】

工程 1: シクロブチル(4-フルオロフェニル)メタノール

マグネシウム (0.783 g、32.2ミリモル)、プロモシクロブタン (4.35 g、32.2ミリモル)、およびジプロモエタン (2滴) の THF (40.3 mL) 中混合物を 2分間音波処理に付し、次に1時間還流した。その混合物を 0 に冷却し、つづいて 4-フルオロベンズアルデヒド (2.00 g、16.1ミリモル) の THF (5 mL) 中溶液をゆっくりと添加した。反応物を 0 で 2時間攪拌した。反応物を NH₄Cl でクエンチさせ、混合物を EtOAc (3x) で抽出した。有機層を分け、濃縮して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (40 g カラム、0% から 50% までの勾配の EtOAc / ヘキサン) に付して精製し、標記化合物 (1.50 g、52%) を無色油として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.30 (dd, J = 8.6、5.7 Hz, 2H)、7.03 (t, J = 8.7 Hz, 2H)、4.58 (dd, J = 7.9、3.3 Hz, 1H)、2.72 - 2.53 (m, 1H)、2.17 - 2.07 (m, 1H)、2.05 - 1.9

5 (m, 1H)、1.91 (d, J = 3.3 Hz, 1H)、1.89 - 1.75 (m, 4H)
; LCMS (M + H - H₂O) = 163.1; HPLC RT = 0.87分 (カラム: BEH
C18 2.1 x 50 mm; 移動相A: 水 + 0.05% TFA; 移動相B: アセトニ
トリル + 0.05% TFA; 勾配: 1.6分間にわたって2 - 98% Bとする; 流速: 0.8
mL / 分)

【0623】

工程2: 2 - { 5 - [シクロブチル(4-フルオロフェニル)メチル] - 3 - (ジメチル
- 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール
- 7 - イル}プロパン - 2 - オール

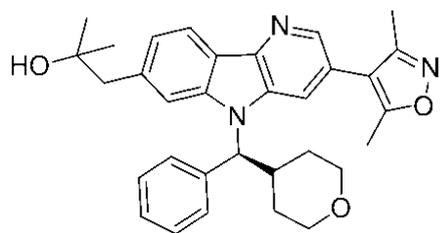
2 - [3 - (ジメチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [オキサン - 4 - イ
ル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 7 - イル]プロパン
- 2 - オールの工程4および5に記載の操作と同様の操作に従って、メチル 3 - (1,
4 - ジメチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド[3, 2 - b]
インドール - 7 - カルボキシラート(75.0 mg、0.230ミリモル)およびシクロ
ブチル(4-フルオロフェニル)メタノール(84.0 mg、0.480ミリモル)をラセ
ミ体である2 - { 5 - [シクロブチル(4-フルオロフェニル)メチル] - 3 - (ジメチ
ル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド[3, 2 - b]インド
ール - 7 - イル}プロパン - 2 - オールに変換し、それをキラルプレパラティブSFCに付
して分割し、標記化合物(15.0 mg、19%)を得た。¹H NMR(400 MHz
、CD₃OD) 8.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、8.33 (d, J = 8.3 Hz
、1H)、7.94 (brs, 2H)、7.53 - 7.48 (m, 2H)、7.38 - 7.
32 (m, 3H)、7.07 (t, J = 8.7 Hz, 2H)、6.13 (d, J = 11.0 Hz
、1H)、3.96 (s, 3H)、3.70 (s, 2H)、3.66 (s, 2H)、2.2
8 (s, 3H)、2.08 - 1.98 (m, 2H)、1.86 - 1.76 (m, 2H)、1.
65 (d, J = 1.7 Hz, 6H); LCMS (M + H) = 484.5; HPLC RT =
0.85分 (カラム: BEH C18 2.1 x 50 mm; 移動相A: 水 + 0.05% TFA
; 移動相B: アセトニトリル + 0.05% TFA; 勾配: 1.6分間にわたって2 - 98
% Bとする; 流速: 0.8 mL / 分); SFC RT = 13.03分 (カラム: キラルセル
・OJ - H 250 x 4.6 mm、5 μm; 移動相: 89 / 11 CO₂ / MeOH; 流
速: 2 mL / 分)

【0624】

実施例252

1 - [3 - (ジメチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [(S) - オキサン -
4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 7 - イル] -
2 - メチルプロパン - 2 - オール

【化164】



【0625】

工程1: エチル 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)フェニル)アセタート

エチル 2 - (4 - プロモフェニル)アセタート(500 mg、2.06ミリモル)、
ビス(ピナコラト)ジボロン(1.05 mg、4.11ミリモル)および酢酸カリウム(6
06 mg、6.17ミリモル)のジオキサン(4 mL)中懸濁液に窒素を吹き込むことで
脱気した。PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂アダクト(84.0 mg、0.100ミ

リモル)を添加し、反応物を85 で4時間加熱した。反応物を酢酸エチル(30 mL)で希釈し、セライトを通して濾過した。有機層を塩水で洗浄し、分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(40 gカラム、0%から20%までの勾配のEtOAc/ヘキサン)に付して精製し、標記化合物(471 mg、79%)を無色油として得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 7.79(d, J = 7.9 Hz, 2H)、7.32(d, J = 7.9 Hz, 2H)、4.16(q, J = 7.1 Hz, 2H)、3.64(s, 2H)、1.36(s, 12H)、1.26(t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS(M+H) = 291.3; HPLC RT = 1.03分(カラム: BEH C18 2.1 x 50 mm; 移動相A: 水 + 0.05% TFA; 移動相B: アセトニトリル + 0.05% TFA; 勾配: 1.6分間にわたって2 - 98% Bとする; 流速: 0.8 mL/分)

10

【0626】

工程2: エチル 2-(4-(5-プロモ-3-ニトロピリジン-2-イル)フェニル)アセタート

エチル 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)フェニル)アセタート(460 mg、1.59ミリモル)および2,5-ジプロモ-3-ニトロピリジン(447 mg、1.59ミリモル)のTHF(5 mL)中溶液に、リン酸三カリウム(2 M)(1.50 mL、3.17ミリモル)を添加した。反応物に窒素を吹き込むことで脱気し、つづいてPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂アダクト(64.7 mg、0.0790ミリモル)を添加した。反応物を70 で4時間加熱した。反応混合物をNaHCO₃飽和水溶液(25 mL)を含有する分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル(3 x 20 mL)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(20 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(24 gカラム、0%から20%までの勾配のEtOAc/ヘキサン)に付して精製し、標記化合物(265 mg、46%)を無色油として得た。LCMS(M+H) = 365.2; HPLC RT = 0.98分(カラム: BEH C18 2.1 x 50 mm; 移動相A: 水 + 0.05% TFA; 移動相B: アセトニトリル + 0.05% TFA; 勾配: 1.6分間にわたって2 - 98% Bとする; 流速: 0.8 mL/分)

20

【0627】

工程3: エチル 2-(3-プロモ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル)アセタート

エチル 2-(4-(5-プロモ-3-ニトロピリジン-2-イル)フェニル)アセタート(260 mg、0.710ミリモル)およびDPPE(355 mg、0.890ミリモル)のo-ジクロロベンゼン(2.4 mL)中溶液を170 で2時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(24 gカラム、0%から30%までの勾配のEtOAc/ヘキサン)に付して精製し、標記化合物(155 mg、65%)を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 8.61(d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.28(d, J = 8.1 Hz, 1H)、8.10(br s, 1H)、7.88(d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.43(s, 1H)、4.21(q, J = 7.1 Hz, 2H)、3.82(s, 2H)、1.30(t, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS(M+H) = 334.9; HPLC RT = 0.84分(カラム: BEH C18 2.1 x 50 mm; 移動相A: 水 + 0.05% TFA; 移動相B: アセトニトリル + 0.05% TFA; 勾配: 1.6分間にわたって2 - 98% Bとする; 流速: 0.8 mL/分)

40

【0628】

工程4: エチル 2-(3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル)アセタート

エチル 2-(3-プロモ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル)アセタート(150 mg、0.450ミリモル)および(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ボロン酸(127 mg、0.900ミリモル)のDMF(2 mL)中懸濁液に、リン酸三カリウム(H₂O中3 M)(675 μl、1.35ミリモル)を添加した。該溶

50

液を窒素で脱気した。PdCl₂(dppf)(16.5mg、0.0230ミリモル)を添加し、混合物を圧力バイアル中80で3時間加熱した。反応混合物をNaHCO₃飽和水溶液(25mL)を含有する分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル(3×25mL)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(25mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(24gカラム、0%から5%までの勾配のMeOH/DCM)に付して精製し、標記化合物(82.0mg、52%)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 8.94(s, 1H)、8.44(d, J=1.8Hz, 1H)、8.26(d, J=8.1Hz, 1H)、7.56(d, J=1.7Hz, 1H)、7.44(s, 1H)、7.24(dd, J=8.1、1.1Hz, 1H)、4.22(q, J=7.2Hz, 2H)、3.83(s, 2H)、2.47(s, 3H)、2.32(s, 3H)、1.30(t, J=7.1Hz, 3H); LCMS(M+H)=350.3; HPLC RT=0.68分(カラム: BEH C18 2.1×50mm; 移動相A: 水+0.05% TFA; 移動相B: アセトニトリル+0.05% TFA; 勾配: 1.6分間にわたって2-98%Bとする; 流速: 0.8mL/分)

【0629】

工程5: 1-[3-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]-2-メチルプロパン-2-オール

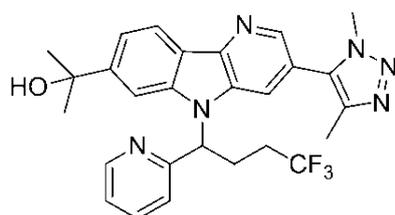
2-[3-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オールの工程4および5に記載の操作と同様の操作に従って、エチル 2-(3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル)アセタート(30.0mg、0.0900ミリモル)および(R)-フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール(33.0mg、0.170ミリモル)を標記化合物(9.50mg、47%)に変換した。¹H NMR(400MHz、CD₃OD) 8.56(d, J=1.5Hz, 1H)、8.53(brs, 1H)、8.31(d, J=8.2Hz, 1H)、7.98(s, 1H)、7.66(d, J=7.3Hz, 2H)、7.40-7.34(m, 3H)、7.33-7.27(m, 1H)、5.86(d, J=11.0Hz, 1H)、4.01(dd, J=11.6、2.8Hz, 1H)、3.84(dd, J=11.4、2.8Hz, 1H)、3.62(td, J=11.8、1.9Hz, 1H)、3.49-3.39(m, 2H)、3.07(s, 2H)、2.48(s, 3H)、2.31(s, 3H)、1.74-1.57(m, 1H)、1.51-1.38(m, 1H)、1.27(d, J=12.2Hz, 6H)、1.14(d, J=12.7Hz, 1H); LCMS(M+H)=510.4; HPLC RT=0.81分(カラム: BEH C18 2.1×50mm; 移動相A: 水+0.05% TFA; 移動相B: アセトニトリル+0.05% TFA; 勾配: 1.6分間にわたって2-98%Bとする; 流速: 0.8mL/分)

【0630】

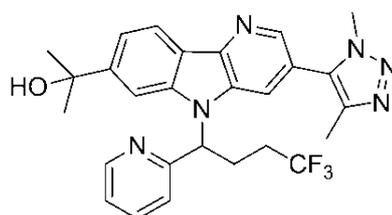
実施例253&254

2-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[4,4,4-トリフルオロ-1-(ピリジン-2-イル)ブチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オール

【化165】



エナンチオマーA、実施例253



エナンチオマーB、実施例254

10

20

30

40

50

【0631】

工程1：4,4,4-トリフルオロ-1-(ピリジン-2-イル)ブタン-1-オール
 マグネシウム(0.340g、14.0ミリモル)およびジブromoエタン(2滴)のTHF(23.3ml)中混合物に、3-プロモ-1,1,1-トリフルオロプロパン(2.45g、14.0ミリモル)を添加した。その混合物を60℃で40分間加熱した。反応物を0℃に冷却し、つづいてピコリンアルデヒド(1.00g、9.34ミリモル)をゆっくりと添加した。反応物を0℃で1時間攪拌した。該反応物を2mLのNH₄Cl溶液でクエンチさせ、水で希釈した。水層をEtOAc(2x)で抽出した。有機層を分離し、濃縮して乾燥させ標記化合物(1.10g、57%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR(400MHz、CD₃OD) 8.52-8.42(m, 1H)、7.86(td, J=7.8、1.7Hz, 1H)、7.63-7.53(m, 1H)、7.32(ddd, J=7.5、4.9、1.0Hz, 1H)、4.76(dd, J=8.3、4.3Hz, 1H)、2.36-2.19(m, 2H)、2.14-2.00(m, 1H)、1.96-1.85(m, 1H); LCMS(M+H)=206.2; HPLC RT=0.49分(カラム: BEH C18 2.1x50mm; 移動相A: 水+0.05% TFA; 移動相B: アセトニトリル+0.05% TFA; 勾配: 1.6分間にわたって2-98%Bとする; 流速: 0.8mL/分)

10

【0632】

工程2：2-(3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-(4,4,4-トリフルオロ-1-(ピリジン-2-イル)ブチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル)プロパン-2-オール
 2-[3-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5-[オキサソ-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オールの工程4および5に記載の操作と同様の操作に従って、メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート(100mg、0.310ミリモル)および4,4,4-トリフルオロ-1-(ピリジン-2-イル)ブタン-1-オール(128mg、0.620ミリモル)をラセミ体である2-(3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-(4,4,4-トリフルオロ-1-(ピリジン-2-イル)ブチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル)プロパン-2-オールに変換し、それをキラルプレパラティブSFCに付して分割し、エナンチオマーAおよびBを得た。エナンチオマーA：¹H NMR(400MHz、CD₃OD) 8.67(dd, J=4.8、0.8Hz, 1H)、8.51(d, J=1.7Hz, 1H)、8.36(d, J=8.3Hz, 1H)、8.08(d, J=1.6Hz, 1H)、7.88(s, 1H)、7.74(td, J=7.7、1.8Hz, 1H)、7.56(dd, J=8.4、1.3Hz, 1H)、7.35(dd, J=7.2、5.3Hz, 1H)、7.28(d, J=7.9Hz, 1H)、6.32(dd, J=10.0、5.7Hz, 1H)、4.01(s, 3H)、3.17-3.03(m, 1H)、2.99-2.85(m, 1H)、2.43(d, J=14.7、5.5Hz, 1H)、2.31(s, 3H)、1.98-1.80(m, 1H)、1.64(s, 6H); LCMS(M+H)=509.3; HPLC RT=0.79分(カラム: BEH C18 2.1x50mm; 移動相A: 水+0.05% TFA; 移動相B: アセトニトリル+0.05% TFA; 勾配: 1.6分間にわたって2-98%Bとした; 流速: 0.8mL/分); SFC RT=5.41(カラム: キラルセル・OD-H 250x4.6mm、5μm; 移動相: 80/20 CO₂/MeOH; 流速: 2mL/分); エナンチオマーB：¹H NMR(400MHz、CD₃OD) 8.67(dd, J=4.8、0.8Hz, 1H)、8.51(d, J=1.7Hz, 1H)、8.36(d, J=8.3Hz, 1H)、8.08(d, J=1.6Hz, 1H)、7.88(s, 1H)、7.74(td, J=7.8、1.8Hz, 1H)、7.56(dd, J=8.4、1.3Hz, 1H)、7.35(dd, J=7.2、5.3Hz, 1H)、7.28(d, J=7.9Hz, 1H)、6.32(dd, J=10.1、5.6Hz, 1H)、4.01

20

30

40

50

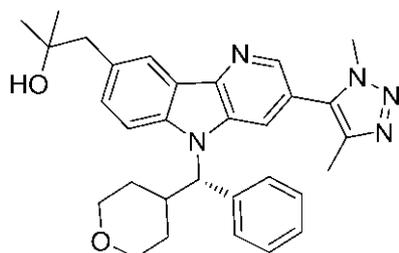
(s, 3H)、3.16 - 3.04 (m, 1H)、2.99 - 2.85 (m, 1H)、2.42 (s, 1H)、2.31 (s, 3H)、1.97 - 1.83 (m, 1H)、1.64 (s, 6H); LCMS (M+H) = 509.4; HPLC RT = 0.79分 (カラム: BEH C18 2.1 x 50 mm; 移動相 A: 水 + 0.05% TFA; 移動相 B: アセトニトリル + 0.05% TFA; 勾配: 1.6分間にわたって2 - 98% Bとする; 流速: 0.8 mL / 分); SFC RT = 6.68 (カラム: キラルセル・OD-H 250 x 4.6 mm、5 μm; 移動相: 80 / 20 CO₂ / MeOH; 流速: 2 mL / 分)

【0633】

実施例255

1 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 8 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

【化166】



【0634】

工程1: メチル 2 - (3 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェニル)アセタート

メチル 2 - (3 - プロモフェニル)アセタート(5.00 g、21.8ミリモル)、ピス(ピナコラト)ジボロン(11.1 g、43.7ミリモル)および酢酸カリウム(6.43 g、65.5ミリモル)のジオキサ(43.7 mL)中懸濁液に窒素を吹き込むことで脱気した。PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂アダクト(0.446 g、0.546ミリモル)を添加し、反応物を85 で4時間加熱した。反応物を酢酸エチル(30 mL)で希釈し、セライトを通して濾過した。有機層を塩水で洗浄し、分離して硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(220 gカラム、0%から40%までの勾配のEtOAc / ヘキサン)に付して精製し、標記化合物(6.00 g、100%)を無色油として得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 7.74 (s, 1H)、7.72 (s, 1H)、7.40 (t, J = 1.7 Hz, 1H)、7.38 - 7.33 (m, 1H)、3.70 (s, 3H)、3.65 (s, 2H)、1.36 (s, 12H); LCMS (M+H) = 277.3; HPLC RT = 0.99分(カラム: BEH C18 2.1 x 50 mm; 移動相 A: 水 + 0.05% TFA; 移動相 B: アセトニトリル + 0.05% TFA; 勾配: 1.6分間にわたって2 - 98% Bとする; 流速: 0.8 mL / 分)

【0635】

工程2: メチル 2 - (3 - (5 - プロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル)フェニル)アセタート

エチル 2 - (4 - (5 - プロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル)フェニル)アセタートについて記載される操作と同様の操作に従って、メチル 2 - (3 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェニル)アセタート(5.00 g、18.1ミリモル)および2,5 - ジプロモ - 3 - ニトロピリジン(5.10 g、18.1ミリモル)を標記化合物(4.20 g、66%)に変換した。¹H NMR(400 MHz、DMSO - d₆) 9.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、8.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.49 (s, 1H)、7.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、7.42 - 7.41 (m, 1H)、3.78 (s, 2H)、3.64 (s, 3H); LCMS (M+H) = 351.1; HPLC RT = 0.93分(カラム: BEH C18 2. 50

1 x 50 mm ; 移動相 A : 水 + 0.05 % TFA ; 移動相 B : アセトニトリル + 0.05 % TFA ; 勾配 : 1.6 分間にわたって 2 - 98 % B とする ; 流速 : 0.8 mL / 分)

【0636】

工程 3 : メチル 2 - (3 - プロモ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 8 - イル) アセタート

エチル 2 - (3 - プロモ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル) アセタートについて記載される操作と同様の操作に従って、メチル 2 - (3 - (5 - プロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) フェニル) アセタート (4.00 g、11.4 ミリモル) および DPPPE (5.67 g、14.2 ミリモル) を標記化合物 (1.05 g、29 %) に変換した。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 11.57 (s、1 H)、8.51 (d、J = 2.0 Hz、1 H)、8.14 (d、J = 2.0 Hz、1 H)、8.07 (s、1 H)、7.56 - 7.52 (m、1 H)、7.45 (dd、J = 8.3、1.7 Hz、1 H)、3.86 (s、2 H)、3.64 (s、3 H) ; LCMS (M + H) = 319.1 ; HPLC RT = 0.78 分 (カラム : BEH C18 2.1 x 50 mm ; 移動相 A : 水 + 0.05 % TFA ; 移動相 B : アセトニトリル + 0.05 % TFA ; 勾配 : 1.6 分間にわたって 2 - 98 % B とする ; 流速 : 0.8 mL / 分)

10

【0637】

工程 4 : メチル 2 - (3 - (1,4 - ジメチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 8 - イル) アセタート

メチル 2 - (3 - プロモ - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 8 - イル) アセタート (100 mg、0.313 ミリモル)、1,4 - ジメチル - 5 - (トリブチルスタンニル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール (242 mg、0.627 ミリモル)、トリエチルアミン (87.0 μl、0.627 ミリモル) およびヨウ化銅 (I) (8.95 mg、0.0470 ミリモル) の DMF (2089 μl) 中溶液に窒素を吹き込んで脱気した。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (36.2 mg、0.0310 ミリモル) を加え、反応物を 90 ° で 4 時間加熱した。反応物を冷却し、水で希釈し、ついで EtOAc (2 x) で 2 回抽出した。有機層を水酸化アンモニウム、塩水で洗浄し、分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を濃縮して、残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (24 g カラム、0 % から 5 % までの勾配の MeOH / DCM) に付して精製し、標記化合物 (32.0 mg、31 %) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 9.08 (s、1 H)、8.47 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.27 (s、1 H)、7.66 (d、J = 1.7 Hz、1 H)、7.54 - 7.49 (m、1 H)、7.48 - 7.43 (m、1 H)、4.03 (s、3 H)、3.86 (s、2 H)、3.75 (s、3 H)、2.39 (s、3 H) ; LCMS (M + H) = 336.2 ; HPLC RT = 0.59 分 (カラム : BEH C18 2.1 x 50 mm ; 移動相 A : 水 + 0.05 % TFA ; 移動相 B : アセトニトリル + 0.05 % TFA ; 勾配 : 1.6 分間にわたって 2 - 98 % B とする ; 流速 : 0.8 mL / 分)

20

30

【0638】

工程 5 : 1 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 8 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

2 - [3 - (ジメチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールの工程 4 および 5 に記載の操作と同様の操作に従って、メチル 2 - (3 - (1,4 - ジメチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 8 - イル) アセタート (57.0 mg、0.170 ミリモル) および (R) - フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノール (66.0 mg、0.340 ミリモル) を標記化合物 (16.0 mg、19 %) に変換した。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.45 (d、J = 1.7 Hz、1 H)、8.27 (s、1 H)、8.24 (d、J = 1.3 Hz、1 H)、7.94 (d、J = 8.6 Hz、1 H)

40

50

、7.64 (d, J = 7.5 Hz, 2H)、7.61 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、7.39 - 7.33 (m, 2H)、7.30 - 7.25 (m, 1H)、5.75 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、4.01 (s, 3H)、3.99 (brs, 1H)、3.84 (dd, J = 11.1、2.6 Hz, 1H)、3.64 - 3.56 (m, 1H)、3.46 - 3.36 (m, 3H)、2.99 (s, 2H)、2.34 (s, 3H)、1.63 (dd, J = 12.6、3.9 Hz, 1H)、1.49 - 1.36 (m, 1H)、1.27 (s, 6H); LCMS (M + H) = 510.4; HPLC RT = 0.80分 (カラム: BEH C18 2.1 x 50 mm; 移動相 A: 水 + 0.05% TFA; 移動相 B: アセトニトリル + 0.05% TFA; 勾配: 1.6分間にわたって2 - 98% Bとする; 流速: 0.8 mL / 分)

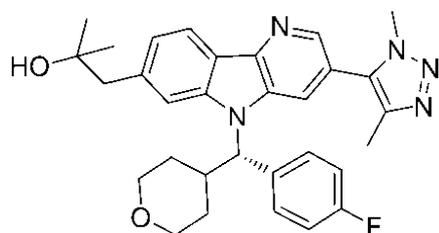
【0639】

10

実施例 256

1 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサソ - 4 - イル)メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

【化167】



20

【0640】

工程 1: エチル 2 - (3 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル) アセタート

メチル 2 - (3 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 8 - イル) アセタートについて記載される操作と同様の操作に従って、エチル 2 - (3 - プロモ - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル) アセタート (200 mg、0.600ミリモル) および 1,4 - ジメチル - 5 - (トリブチルスタニル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール (464 mg、1.20ミリモル) を標記化合物 (111 mg、53%) に変換した。LCMS (M + H) = 350.2; HPLC RT = 0.66分 (カラム: BEH C18 2.1 x 50 mm; 移動相 A: 水 + 0.05% TFA; 移動相 B: アセトニトリル + 0.05% TFA; 勾配: 1.6分間にわたって2 - 98% Bとする; 流速: 0.8 mL / 分)

30

【0641】

工程 2: 1 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサソ - 4 - イル)メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

2 - [3 - (ジメチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [オキサソ - 4 - イル (フェニル)メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールの工程 4 および 5 に記載される操作と同様の操作に従って、エチル 2 - (3 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル) アセタート (55.0 mg、0.160ミリモル) および (R) - (4 - フルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メタノール (66.2 mg、0.320ミリモル) を標記化合物 (3.20 mg、4%) に変換した。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.50 (s, 1H)、8.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.92 (brs, 1H)、7.73 (dd, J = 8.2、5.6 Hz, 2H)、7.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.14 (t, J = 8.8 Hz, 2H)、5.77 (d, J = 11.1 Hz, 1H)、4.03 (brs, 2H)、3.90 (d, J = 7.4 Hz, 1H)、3.73 (d, J = 9.1 Hz, 1H)、3.53

40

50

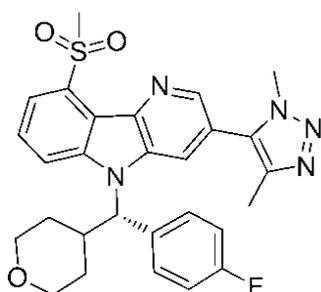
- 3.35 (m, 1H)、3.26 (t, J = 11.1 Hz, 1H)、2.92 (brs, 1H)、2.31 (brs, 3H)、1.77 (s, 1H)、1.65 (d, J = 12.5 Hz, 1H)、1.56 - 1.46 (m, 1H)、1.35 - 1.22 (m, 1H)、1.20 (d, J = 6.1 Hz, 1H)、1.16 - 1.07 (m, 6H)、1.05 (d, J = 12.5 Hz, 1H)、0.99 (d, J = 6.1 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 528.3; HPLC RT = 0.79分 (カラム: BEH C18 2.1 x 50 mm; 移動相 A: 水 + 0.05% TFA; 移動相 B: アセトニトリル + 0.05% TFA; 勾配: 1.6分間にわたって2 - 98% Bとする; 流速: 0.8 mL / 分)

【0642】

実施例 257

5 - { 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 9 - メタンシルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

【化168】



【0643】

工程 1 : 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (2 - (メチルシルホニル) フェニル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン

1 - プロモ - 2 - (メチルシルホニル) ベンゼン (800 mg、3.40 ミリモル)、ビス (ピナコラト) ジボロン (1040 mg、4.08 ミリモル) および酢酸カリウム (668 mg、6.81 ミリモル) のジオキサソ (4 mL) 中懸濁液に窒素を吹き込んで脱気した。PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ アダクツ (139 mg、0.170 ミリモル) を添加し、反応物を 95 で 2 時間加熱した。反応物を EtOAc (30 mL) で希釈し、セライトを通して濾過した。有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (40 g カラム、0% から 40% までの勾配の EtOAc / ヘキサン) に付して精製し、標記化合物 (626 mg、65%) を無色油として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃)

8.03 (dd、J = 7.6、1.2 Hz、1H)、7.72 - 7.67 (m、1H)、7.61 (dt d、J = 18.6、7.4、1.5 Hz、2H)、5.32 (s、1H)、3.24 (s、3H)、1.43 (s、12H); LCMS (M+H) = 283.2; HPLC RT = 0.89 分 (カラム : BEH C18 2.1 x 50 mm; 移動相 A : 水 + 0.05% TFA; 移動相 B : アセトニトリル + 0.05% TFA; 勾配 : 1.6 分間にわたって 2 - 98% B とする; 流速 : 0.8 mL / 分)

【0644】

工程 2 : 5 - プロモ - 2 - (2 - (メチルシルホニル) フェニル) - 3 - ニトロピリジン エチル 2 - (4 - (5 - プロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) フェニル) アセタートについて記載される操作と同様の操作に従って、4,4,5,5 - テトラメチル - 2 - (3 - (メチルシルホニル) フェニル) - 1,3,2 - ジオキサボロラン (620 mg、2.20 ミリモル) および 2,5 - ジプロモ - 3 - ニトロピリジン (650 mg、2.31 ミリモル) を標記化合物 (554 mg、71%) に変換した。LCMS (M+H) = 359.0; HPLC RT = 0.81 分 (カラム : BEH C18 2.1 x 50 mm; 移動相 A : 水 + 0.05% TFA; 移動相 B : アセトニトリル + 0.05% TFA; 勾配 : 1.6 分間にわたって 2 - 98% B とする; 流速 : 0.8 mL / 分)

10

20

30

40

50

【0645】

工程3：3 - プロモ - 9 - (メチルスルホニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール

エチル 2 - (3 - プロモ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル) アセタートについて記載される操作と同様の操作に従って、5 - プロモ - 2 - (2 - (メチルスルホニル)フェニル) - 3 - ニトロピリジン (5 5 0 m g 、 1 . 5 4 ミリモル) および D P P E (7 6 7 m g 、 1 . 9 3 ミリモル) を標記化合物 (2 0 1 m g 、 4 0 %) に変換した。¹H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 1 2 . 2 8 (s , 1 H) 、 8 . 7 1 (d , J = 2 . 1 H z , 1 H) 、 8 . 3 6 (d , J = 2 . 1 H z , 1 H) 、 8 . 0 0 (d d , J = 8 . 3 、 0 . 8 H z , 1 H) 、 7 . 9 0 (d d , J = 7 . 5 、 0 . 9 H z , 1 H) 、 7 . 8 2 - 7 . 7 2 (m , 1 H) 、 3 . 7 5 (s , 3 H) ; L C M S (M + H) = 3 2 7 . 0 ; H P L C R T = 0 . 7 6 分 (カラム : B E H C 1 8 2 . 1 x 5 0 m m ; 移動相 A : 水 + 0 . 0 5 % T F A ; 移動相 B : アセトニトリル + 0 . 0 5 % T F A ; 勾配 : 1 . 6 分間にわたって 2 - 9 8 % B とする ; 流速 : 0 . 8 m L / 分)

10

【0646】

工程4：3 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - (メチルスルホニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール

2 - (3 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 8 - イル) アセタートについて記載される操作と同様の操作に従って、3 - プロモ - 9 - (メチルスルホニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (2 0 0 m g 、 0 . 6 1 5 ミリモル) および 1 , 4 - ジメチル - 5 - (トリブチルスタンニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (4 7 5 m g 、 1 . 2 3 ミリモル) を標記化合物 (1 9 5 m g 、 9 3 %) に変換した。¹H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 1 2 . 3 7 (s , 1 H) 、 8 . 7 4 (d , J = 1 . 8 H z , 1 H) 、 8 . 2 2 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) 、 8 . 0 6 - 8 . 0 0 (m , 1 H) 、 7 . 9 3 (d d , J = 7 . 5 、 0 . 7 H z , 1 H) 、 7 . 8 2 - 7 . 7 5 (m , 1 H) 、 4 . 0 4 (s , 3 H) 、 3 . 8 3 (s , 3 H) 、 2 . 3 3 (s , 3 H) ; L C M S (M + H) = 3 4 2 . 1 ; H P L C R T = 0 . 6 0 分 (カラム : B E H C 1 8 2 . 1 x 5 0 m m ; 移動相 A : 水 + 0 . 0 5 % T F A ; 移動相 B : アセトニトリル + 0 . 0 5 % T F A ; 勾配 : 1 . 6 分間にわたって 2 - 9 8 % B とする ; 流速 : 0 . 8 m L / 分)

20

30

【0647】

工程5：5 - { 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 9 - メタンスルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

3 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - (メチルスルホニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (5 0 . 0 m g 、 0 . 1 4 6 ミリモル) 、 (R) - (4 - フルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノール (6 1 . 6 m g 、 0 . 2 9 3 ミリモル) および トリフェニルホスフィン (7 7 . 0 m g 、 0 . 2 9 3 ミリモル) の氷浴にて冷却した T H F (1 . 5 m L) 中懸濁液に、D I A D (5 7 . 0 μ l 、 0 . 2 9 3 ミリモル) を添加した。得られた懸濁液を室温で一夜攪拌し、次に濃縮した。残渣を逆相 H P L C (カラム : ウォーターズ・エクスブリッジ・フェニル、1 9 x 2 0 0 m m 、 5 μ m 粒子 ; 移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 勾配 : 2 5 分間にわたって 2 0 - 5 5 % B とし、次に 5 5 % B で 5 分間保持する ; 流速 : 2 0 m L / 分) に付して精製し、標記化合物 (1 8 . 6 m g 、 2 4 %) を得た。¹H NMR (5 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 8 . 7 7 (b r s , 1 H) 、 7 . 9 6 (s , 2 H) 、 7 . 8 8 (b r s , 1 H) 、 7 . 7 5 (d d , J = 8 . 1 、 5 . 4 H z , 2 H) 、 7 . 1 8 (t , J = 8 . 6 H z , 2 H) 、 6 . 0 4 (d , J = 1 1 . 1 H z , 1 H) 、 4 . 0 5 (b r s , 3 H) 、 3 . 9 1 (d , J = 5 . 7 H z , 1 H) 、 3 . 8 1 (s , 3 H) 、 3 . 7 2 (d , J = 9 . 8 H z , 1 H) 、 3 . 4 9 (d , J = 1 0 . 8 H z , 1 H) 、 3 .

40

50

2.5 (t, J = 11.6 Hz, 1H)、2.33 (brs, 3H)、1.72 (d, J = 11.8 Hz, 1H)、1.58 (d, J = 9.4 Hz, 1H)、1.29 (d, J = 9.4 Hz, 1H)、0.94 (brs, 1H); LCMS (M+H) = 534.2; HPLC RT = 0.83分 (カラム: クロモリス・ODS-S5 4.6 x 50mm; 移動相A: 10:90 MeOH:水+0.1% TFA; 移動相B: 90:10 MeOH:水+0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 4分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 4 mL/分)

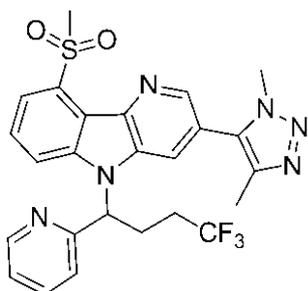
【0648】

実施例258

2 - { 1 - [3 - (ジメチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - メタンスルホニル - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 5 - イル] - 4, 4, 4 - トリフルオロブチル } ピリジン

10

【化169】



20

【0649】

5 - { 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 9 - メタンスルホニル - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1, 4 - ジメチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾールについて記載される操作と同様の操作に従って、3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - (メチルスルホニル) - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール (50.0 mg、0.150ミリモル) および 4, 4, 4 - トリフルオロ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プタン - 1 - オール (60.1 mg、0.290ミリモル) をラセミ体である 2 - { 1 - [3 - (ジメチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - メタンスルホニル - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 5 - イル] - 4, 4, 4 - トリフルオロブチル } ピリジンに変換し、それをキラルプレパラティブSFC (カラム: キラル・OD-H 25 x 3 cm、5 μm; 移動相: 77/23 CO₂/MeOH; 流速: 85 mL/分) を用いて分割した。ゆっくりと溶出するピークを濃縮し、11.2 mg (15%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.72 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.64 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、8.22 - 8.15 (m, 2H)、8.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、7.85 - 7.78 (m, 1H)、7.74 (td, J = 7.7、1.8 Hz, 1H)、7.35 (dd, J = 7.1、5.0 Hz, 1H)、7.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、6.44 (dd, J = 10.3、6.0 Hz, 1H)、4.01 (s, 3H)、3.80 (s, 3H)、3.16 - 3.06 (m, 1H)、2.99 - 2.86 (m, 1H)、2.49 - 2.36 (m, 1H)、2.30 (s, 3H)、1.97 - 1.83 (m, 1H); LCMS (M+H) = 529.3; HPLC RT = 0.85分 (カラム: BEH C18 2.1 x 50mm; 移動相A: 水+0.05% TFA; 移動相B: アセトニトリル+0.05% TFA; 勾配: 1.6分間にわたって2-98% Bとする; 流速: 0.8 mL/分)

30

40

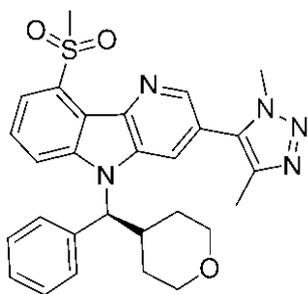
【0650】

実施例259

5 - { 9 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1, 4 - ジメチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール

50

【化170】



【0651】

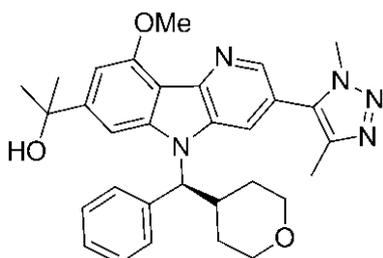
5 - { 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 9 - メタンスルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールについて記載される操作と同様の操作に従って、3 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - (メチルスルホニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (50.0 mg、0.150ミリモル) および (R) - フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノール (56.3 mg、0.290ミリモル) を標記化合物 (15.0 mg、20%) に変換した。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.96 (d , J = 1.3 Hz , 1 H)、8.84 (d , J = 8.4 Hz , 1 H)、8.77 (br s , 1 H)、8.69 (s , 1 H)、8.16 (d , J = 7.7 Hz , 1 H)、7.98 - 7.93 (m , 2 H)、7.86 (br s , 1 H)、7.28 - 7.22 (m , 1 H)、6.03 (d , J = 11.1 Hz , 1 H)、5.36 (q , J = 6.2 Hz , 1 H)、4.09 (s , 3 H)、3.91 (br s , 1 H)、3.81 (s , 3 H)、3.72 (d , J = 9.1 Hz , 1 H)、3.50 (d , J = 11.8 Hz , 1 H)、3.26 (t , J = 11.6 Hz , 1 H)、2.36 (s , 3 H)、1.76 (d , J = 12.8 Hz , 1 H)、1.63 - 1.56 (m , 1 H)、1.31 (d , J = 9.8 Hz , 1 H)、0.93 (d , J = 10.8 Hz , 1 H) ; LCMS (M + H) = 516.3 ; HPLC RT = 0.83分 (カラム : BEH C18 2.1 x 50 mm ; 移動相 A : 水 + 0.05% TFA ; 移動相 B : アセトニトリル + 0.05% TFA ; 勾配 : 1.6分間にわたって2 - 98% Bとする ; 流速 : 0.8 mL / 分)

【0652】

実施例260

2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - メトキシ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

【化171】



【0653】

工程1 : メチル 3 - メトキシ - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾアート

4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (2 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランについて記載される操作と同様の操作に従って、メチル 4 - プロモ - 3 - メトキシベンゾアート (1.30 g、5.30ミリモル) およびビス (ピナコラト) ジボロン (1.62 g、6.37ミリモル) を標記化合物 (820 mg、53%) に変換した。LCMS (M + H) = 293.2 ; HPLC RT = 0.97分 (カラム : BEH C

10

20

30

40

50

18 2.1 x 50 mm ; 移動相 A : 水 + 0.05 % TFA ; 移動相 B : アセトニトリル + 0.05 % TFA ; 勾配 : 1.6 分間にわたって 2 - 98 % B とする ; 流速 : 0.8 mL / 分)

【0654】

工程 2 : メチル 4 - (5 - プロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) - 3 - メトキシベンゾアート

エチル 2 - (4 - (5 - プロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) フェニル) アセタートについて記載される操作と同様の操作に従って、メチル 3 - メトキシ - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) ベンゾアート (820 mg、2.81 ミリモル) および 2 , 5 - ジプロモ - 3 - ニトロピリジン (831 mg、2.95 ミリモル) を標記化合物 (705 mg、68 %) に変換した。LCMS (M + H) = 367.0 ; HPLC RT = 0.98 分 (カラム : BEH C18 2.1 x 50 mm ; 移動相 A : 水 + 0.05 % TFA ; 移動相 B : アセトニトリル + 0.05 % TFA ; 勾配 : 1.6 分間にわたって 2 - 98 % B とする ; 流速 : 0.8 mL / 分)

10

【0655】

工程 3 : メチル 3 - プロモ - 9 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

エチル 2 - (3 - プロモ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル) アセタートについて記載される操作と同様の操作に従って、メチル 4 - (5 - プロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) - 3 - メトキシベンゾアート (620 mg、1.69 ミリモル) および DPPPE (841 mg、2.11 ミリモル) を標記化合物 (238 mg、42 %) に変換した。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.54 (d , J = 2.0 Hz , 1 H)、8.10 (d , J = 2.0 Hz , 1 H)、7.85 (d , J = 1.1 Hz , 1 H)、7.42 (d , J = 1.0 Hz , 1 H)、4.14 (s , 3 H)、3.99 (s , 3 H) ; LCMS (M + H) = 335.1 ; HPLC RT = 0.74 分 (カラム : BEH C18 2.1 x 50 mm ; 移動相 A : 水 + 0.05 % TFA ; 移動相 B : アセトニトリル + 0.05 % TFA ; 勾配 : 1.6 分間にわたって 2 - 98 % B とする ; 流速 : 0.8 mL / 分)

20

【0656】

工程 4 : メチル 3 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

2 - (3 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 8 - イル) アセタートについて記載される操作と同様の操作に従って、メチル 3 - プロモ - 9 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (235 mg、0.700 ミリモル) および 1 , 4 - ジメチル - 5 - (トリブチルスタンニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (542 mg、1.40 ミリモル) を標記化合物 (151 mg、61 %) に変換した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 11.76 (brs , 1 H)、8.56 (s , 1 H)、7.90 (s , 1 H)、7.80 (d , J = 6.8 Hz , 1 H)、7.42 (s , 1 H)、4.19 (s , 3 H)、3.95 (s , 3 H)、3.91 (s , 3 H)、2.30 (s , 3 H) ; LCMS (M + H) = 352.2 ; HPLC RT = 0.61 分 (カラム : BEH C18 2.1 x 50 mm ; 移動相 A : 水 + 0.05 % TFA ; 移動相 B : アセトニトリル + 0.05 % TFA ; 勾配 : 1.6 分間にわたって 2 - 98 % B とする ; 流速 : 0.8 mL / 分)

30

40

【0657】

工程 5 : 2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - メトキシ - 5 - [(S) - オキサソール - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

2 - [3 - (ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [オキサソール - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールの工程 4 および 5 に記載される操作と同様の操作に従って、メチル 3 - (

50

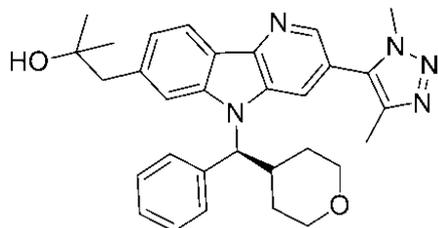
1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-9-メトキシ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート(150mg、0.430ミリモル)および(R)-フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール(123mg、0.640ミリモル)を標記化合物(7.90mg、4%)に変換した。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 8.54(d, J=1.7Hz, 1H)、7.53-7.50(m, 2H)、7.44(d, J=7.2Hz, 2H)、7.37-7.31(m, 2H)、6.95(s, 1H)、6.37(brs, 2H)、5.58(d, J=10.5Hz, 1H)、4.21(s, 3H)、4.07(dd, J=12.0、2.7Hz, 1H)、3.86(s, 3H)、3.61-3.51(m, 1H)、3.40-3.30(m, 1H)、3.08(d, J=10.9Hz, 1H)、2.28(s, 3H)、2.09-2.00(m, 2H)、1.76(d, J=3.4Hz, 6H)、1.66(td, J=12.4、4.0Hz, 2H)、1.41(dd, J=12.8、4.2Hz, 1H); LCMS(M+H)=526.5; HPLC RT=0.71分(カラム: BEH C18 2.1x50mm; 移動相A: 水+0.05% TFA; 移動相B: アセトニトリル+0.05% TFA; 勾配: 1.6分間にわたって2-98% Bとする; 流速: 0.8mL/分)

【0658】

実施例261

1-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(S)-オキササン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]-2-メチルプロパン-2-オール

【化172】



【0659】

2-[3-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5-[オキササン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オールの工程4および5に記載される操作と同様の操作に従って、エチル 2-(3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル)アセタート(55.0mg、0.160ミリモル)および(R)-フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール(60.5mg、0.320ミリモル)を標記化合物(3.20mg、4%)に変換した。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) 8.56(s, 2H)、8.15(d, J=8.1Hz, 1H)、7.95(s, 1H)、7.69(d, J=7.7Hz, 2H)、7.35-7.28(m, 2H)、7.24(t, J=7.7Hz, 2H)、5.79(d, J=11.1Hz, 1H)、4.02(brs, 3H)、3.89(d, J=7.1Hz, 1H)、3.73(d, J=10.1Hz, 1H)、3.52-3.38(m, 2H)、3.27(t, J=11.4Hz, 1H)、2.94(s, 2H)、2.31(s, 3H)、1.68(d, J=12.8Hz, 1H)、1.53(d, J=9.1Hz, 1H)、1.35-1.25(m, 1H)、1.12(d, J=10.4Hz, 6H); LCMS(M+H)=510.3; HPLC RT=0.78分(カラム: BEH C18 2.1x50mm; 移動相A: 水+0.05% TFA; 移動相B: アセトニトリル+0.05% TFA; 勾配: 1.6分間にわたって2-98% Bとする; 流速: 0.8mL/分)

【0660】

実施例262

2-{3-[4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-

、28%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) : 8.73 (brs, 1H)、8.64 (s, 1H)、8.53 (brs, 1H)、8.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.67 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、7.32 - 7.37 (m, 2H)、7.24 - 7.28 (m, 1H)、6.00 (d, J = 11.4 Hz, 1H)、4.02 (s, 3H)、3.97 (s, 3H)、3.86 - 3.93 (m, 1H)、3.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、3.35 - 3.52 (m, 2H)、3.25 (t, J = 11.6 Hz, 1H)、1.59 - 1.77 (m, 2H)、1.27 - 1.40 (m, 1H)、0.96 (d, J = 13.9 Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 499.3; LC/MS RT = 1.10分(カラム:ウォーターズ・アクイティ・BEH C18 2.1 x 50mm 1.7 μ; 移動相A:水 + 0.05% TFA; 移動相B:アセトニトリル + 0.05% TFA; 温度:40; 勾配:1.5分間にわたって2 - 98% Bとする; 流速:0.8 mL/分)

【0663】

工程3: 2 - { 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

メチルリチウム (251 μl、0.401ミリモル) / Et₂Oを、メチル 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシレート (50.0 mg、0.100ミリモル) の N₂ (g) 下 - 78

での THF (1000 μL) 中攪拌溶液に添加した。反応物をその温度で1時間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液 (8 mL) でクエンチさせ、なおも - 78

としながら、酢酸エチル (20 mL) で希釈した。N₂ (g) を用いて脱気したを該混合物から取り外し、外界温度まで加温させた。層を分け、水相を別の酢酸エチル (20 mL) で洗浄した。有機液を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、固体を濾去し、揮発性成分を減圧下で除去した。粗製の材料をプレパラティブ LC/MS を通して以下の条件:

カラム: エクスブリッジ C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子; 移動相A: 5 : 95 メタノール: 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相B: 95 : 5 メタノール: 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 勾配: 5分間にわたって40 - 100% Bとし、次に100% Bで20分間保持する; 流速: 20 mL/分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させた。該材料をプレパラティブ LC/MS を通して以下の条件:

カラム: エクスブリッジ C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子; 移動相A: 5 : 95 アセトニトリル: 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相B: 95 : 5 アセトニトリル: 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 勾配: 20分間にわたって20 - 60% Bとし、次に100% Bで5分間保持する; 流速: 20 mL/分でさらに精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、2 - { 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール (6.70 mg、0.0130ミリモル、13%); ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆)

8.50 (s, 1H)、8.41 (brs, 1H)、8.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、7.67 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.36 - 7.29 (m, 2H)、7.28 - 7.21 (m, 1H)、5.82 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、5.26 (s, 1H)、4.01 (s, 3H)、3.90 (d, J = 10.3 Hz, 1H)、3.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、3.53 - 3.36 (m, 2H)、3.27 (t, J = 11.0 Hz, 1H)、1.72 (d, J = 12.5 Hz, 1H)、1.59 (s, 7H)、1.40 - 1.25 (m, 1H)、1.02 (d, J = 12.1 Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 499.3; LC/MS RT = 0.92分(カラム:ウォーターズ・アクイティ・BEH C18 2.1 x 50mm 1.7 μ; 移動相A:水 + 0.05% TFA; 移動相B:アセトニトリル + 0.05% TFA; 温度:40; 勾配:1

10

20

30

40

50

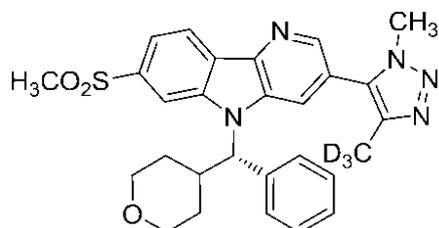
. 5分間にわたって2 - 98% Bとする；流速：0.8 mL / 分)

【0664】

実施例263

5 - { 7 - メタンシルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル]
- 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (² H₃) メチル - 1 - メ
チル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

【化174】



10

【0665】

工程1：4 - (² H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

T B A F (6 0 . 9 m l 、 6 0 . 9 ミリモル) を、 4 - (² H₃) メチル - 1 - ((トリ
メチルシリル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (メチル 3 - [4 - (² H₃
) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オ
キサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 -
カルボキシラートに至る経路で調製される、 8 . 7 5 g 、 5 0 . 8 ミリモル) および水 (1
. 8 3 m l 、 1 0 2 ミリモル) の 0 での T H F (2 0 3 m l) 中攪拌溶液に滴下して加
えた。反応物をその温度で1時間攪拌し、その後でN₂ (g) を用いて脱気したをそこ
から取り外し、外界温度にまで加温させた。反応混合物を外界温度で16時間攪拌させた。
揮発性成分を減圧下で水層から除去した。得られた油をシリカゲルカラムクロマトグラフ
ィーを用い、メタノール / 酢酸エチル (0 - 2 0 %) の勾配で精製した。1 - メチル - 4
- (² H₃) メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (4 . 6 7 g 、 4 6 . 6 ミリモル、 9
2 %) を黄色油として単離した。¹ H N M R (5 0 0 M H z 、 D M S O - d₆)

20

7 . 7 6 (s , 1 H) 、 3 . 9 8 (s , 3 H) ; L C / M S (M + H) = 1 0 1 . 2 ; L C
/ M S R T = 0 . 5 7 分 (カラム : ウォーターズ・アクイティ・B E H C 1 8 2 . 1
x 5 0 m m 1 . 7 μ ; 移動相 A : 水 + 0 . 0 5 % T F A ; 移動相 B : アセトニトリル + 0
. 0 5 % T F A ; 温度 : 4 0 ; 勾配 : 1 . 5 分間にわたって 2 - 9 8 % B とする ; 流速 :
0 . 8 m l / 分)

30

【0666】

工程2：4 - (² H₃) メチル - 1 - メチル - 5 - (トリブチルスタンニル) - 1 H - 1
, 2 , 3 - トリアゾール

n - B u l i (9 . 5 9 m l 、 2 4 . 0 ミリモル) / ヘキサンを、 1 - メチル - 4 - (²
H₃) メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (2 . 0 0 g 、 2 0 . 0 ミリモル) の N₂ (g)
下 - 7 8 での T H F (4 9 . 9 m l) 中攪拌溶液に滴下して加えた。添加により白
色沈殿物を形成した。反応物をその温度で30分間攪拌し、塩化トリブチルスズ (5 . 9
6 m l 、 2 2 . 0 ミリモル) を滴下して加えた。反応物をさらに10分間攪拌し、その後
でN₂ (g) を用いて脱気したを取り外し、反応物を30分間にわたって外界温度にまで
加温させた。反応混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液 (2 0 m l) でクエンチさせ、1
0 % 水性 L i C l (2 0 m l) で希釈した。層を分離し、水層をジエチルエーテル (3 x
3 0 m l) で洗浄した。有機液を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、固体を濾去し、
揮発性成分を減圧下で除去した。その粗製の材料をシリカゲルカラムクロマトグラフ
ィーを用い、酢酸エチル / ヘキサン (0 - 5 0 %) の勾配で精製した。1 - メチル - 5 - (ト
リブチルスタンニル) - 4 - (² H₃) メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (6 . 0
2 g 、 1 5 . 5 ミリモル、 7 7 %) を無色油として単離した。¹ H N M R (5 0 0 M H
z 、 D M S O - d₆) 3 . 9 7 (s , 3 H) 、 1 . 6 2 - 1 . 3 9 (m , 6 H) 、 1 .

40

50

3.5 - 1.25 (m, 6H)、1.24 - 1.10 (m, 6H)、0.91 - 0.83 (m, 9H)

【0667】

工程3：5 - {7 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 3 - イル} - 4 - (²H₃)メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール

(S) - 3 - ブロモ - 7 - (メチルスルホニル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール(139mg、0.278ミリモル)、1 - メチル - 5 - (トリブチルスタンニル) - 4 - (²H₃)メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール(119mg、0.306ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(32.2mg、0.0280ミリモル)、ヨウ化銅(I)(10.6mg、0.0560ミリモル)、およびトリエチルアミン(46.6μL、0.334ミリモル)のDMF(2783μL)中溶液をN₂(g)を3分間用いて脱気した。次に反応混合物を80℃で16時間加熱した。揮発性成分を減圧下で除去し、粗製の材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用い、メタノール/酢酸エチル(0 - 20%)の勾配で精製した。5 - {7 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 3 - イル} - 4 - (²H₃)メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール(114.0mg、0.215ミリモル、77%)を白色固体として単離した。¹H NMR(500MHz、DMSO - d₆) 8.78 (brs, 1H)、8.68 (d, J = 1.3 Hz, 1H)、8.56 (brs, 1H)、8.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.88 (d, J = 9.1 Hz, 1H)、7.70 (d, J = 7.7 Hz, 2H)、7.38 - 7.33 (m, 2H)、7.30 - 7.24 (m, 1H)、6.03 (d, J = 11.3 Hz, 1H)、4.02 (s, 3H)、3.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、3.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、3.54 - 3.44 (m, 2H)、3.41 (s, 3H)、3.31 - 3.23 (m, 1H)、1.73 (d, J = 13.1 Hz, 1H)、1.68 - 1.56 (m, 1H)、1.44 - 1.30 (m, 1H)、0.97 (d, J = 11.7 Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 519.3; LC/MS RT = 1.41分(カラム:フェノメネックス・ルナ 30×2.0mm 3μ; 移動相A: 10:90 アセトニトリル:水+0.1% TFA; 移動相B: 90:10 アセトニトリル:水+0.1% TFA; 温度: 40℃; 勾配: 2分間にわたって0 - 100% Bとする; 流速: 1mL/分)

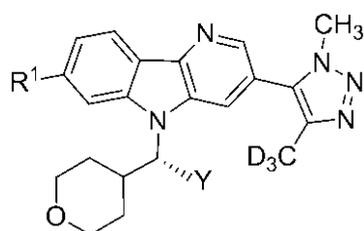
【0668】

実施例264 - 267

表9に列挙される化合物は、5 - {7 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 3 - イル} - 4 - (²H₃)メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾールについて記載される操作に従って、調製された。メチルエステル中間体の最終化合物への変換は2 - {3 - [4 - (²H₃)メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - イル}プロパン - 2 - オール(工程3)について記載される操作に従って実施される:

【0669】

【化175】



10

20

30

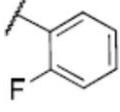
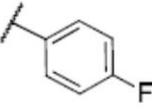
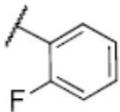
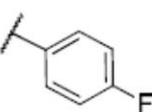
40

50

【 0 6 7 0 】

【 表 1 0 】

表 9

実施例	R ¹	Y	LC/MS RT (分)	LC/MS (M+H)	LC/MS 方法
264	CH ₃ O ₂ S-		1.46	537.2	A
265	CH ₃ O ₂ S-		1.88	537.2	B
266	HO(CH ₃) ₂ C-		1.39	517.3	A
267	HO(CH ₃) ₂ C-		1.49	517.3	A

10

20

【 0 6 7 1 】

表 9 についての H P L C 条件：方法 A：カラム：フェノメネックス・ルナ 30 × 2.0 mm 3 u；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水 + 0.1% T F A；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水 + 0.1% T F A；温度：40 ；勾配：2 分間にわたって 0 - 100% B とする；流速：1 mL / 分；方法 B：カラム：フェノメネックス・ルナ 30 × 2.0 mm 3 u；移動相 A：10：90 M e O H：水 + 0.1% T F A；移動相 B：90：10 M e O H：水 + 0.1% T F A；温度：40 ；勾配：2 分間にわたって 0 - 100% B とする；流速：1 mL / 分

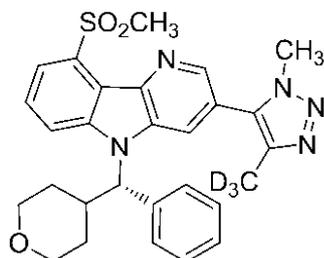
30

【 0 6 7 2 】

実施例 2 6 8

5 - { 9 - メタンシルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (² H ₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

【 化 1 7 6 】



40

【 0 6 7 3 】

工程 1：5 - { 9 - メタンシルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (² H ₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

50

3 - ブロモ - 9 - メタンスルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (5 - { 5 - [(2 - フルオロフェニル) (オキサ - 4 - イル) メチル] - 9 - メタンスルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールに至る経路で調製される、300 mg、0.923ミリモル)、4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 5 - (トリブチルスタニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (395 mg、1.02ミリモル)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (107 mg、0.0920ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (35.1 mg、0.185ミリモル)、および Et₃N (154 μL、1.11ミリモル) の DMF (9230 μL) 中溶液を N₂ (g) を 3 分間用いて脱気した。次に反応混合物を 80 ° で 16 時間加熱した。粗製の反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用い、メタノール / 酢酸エチル (0 - 15 %) の勾配で精製した。5 - { 9 - メタンスルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (121 mg、0.352ミリモル、38 %) を粘着性固体として単離した。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 12.37 (s、1H)、8.75 (d、J = 1.9 Hz、1H)、8.23 (d、J = 1.9 Hz、1H)、8.03 (dd、J = 8.2、0.9 Hz、1H)、7.93 (dd、J = 7.5、0.9 Hz、1H)、7.79 (t、J = 7.9 Hz、1H)、4.05 (s、3H)、3.83 (s、3H) ; LC / MS (M + H) = 345.2 ; LC / MS RT = 1.04 分 (カラム : フェノメネックス・ルナ 30 x 2.0 mm 3 μ ; 移動相 A : 10 : 90 アセトニトリル : 水 + 0.1 % TFA ; 移動相 B : 90 : 10 アセトニトリル : 水 + 0.1 % TFA ; 温度 : 40 ° ; 勾配 : 2 分間にわたって 0 - 100 % B とする ; 流速 : 1 mL / 分) 【 0674 】

10

20

工程 2 : (R) - シクロヘキシル (フェニル) メチル メタンスルホナート

メタンスルホニルクロリド (24.3 μL、0.312ミリモル) を (R) - シクロヘキシル (フェニル) メタノール ((S) - 2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [オキサ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール) に至る経路で調製される、40.0 mg、0.208ミリモル) および Et₃N (58.0 μL、0.416ミリモル) の N₂ (g) 下 0 ° での DCM (2080 μL) 中攪拌溶液に滴下して加えた。反応物を 15 分間攪拌し、その後で反応容器を冷却浴から取り外し、反応混合物を外界温度で 1 時間加温させた。反応混合物を NaHCO₃ 飽和水溶液 (5 mL) でクエンチさせた。層を分離し、水層をジエチルエーテル (2 x 7 mL) 洗浄した。有機液を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、固体を濾去し、揮発性成分を減圧下で除去した。生成物をさらに精製することなく使用した。

30

【 0675 】

工程 3 : 5 - { 9 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

5 - { 9 - メタンスルホニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (40.0 mg、0.116ミリモル)、(R) - シクロヘキシル (フェニル) メチル メタンスルホナート (62.8 mg、0.232ミリモル)、および炭酸セシウム (151 mg、0.465ミリモル) を DMF (581 μL) 中 60 ° の N₂ (g) 下で 16 時間攪拌した。揮発性成分を減圧下で除去し、粗製の材料をプレパラティブ LC / MS を通して以下の条件 : カラム : エクスブリッジ C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 勾配 : 15 分間にわたって 25 - 65 % B とし、次に 100 % B で 5 分間保持する ; 流速 : 20 mL / 分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させて 5 - { 9 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b

40

50

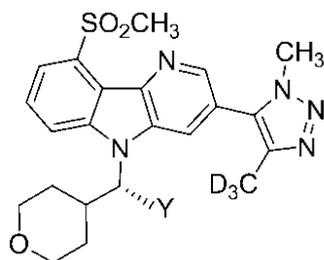
インドール-3-イル}-4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール(12.7mg、0.0240ミリモル、21%)を得た。¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) 8.86-8.34(m, 3H)、7.96(d, J=7.0 Hz, 1H)、7.92-7.77(m, 1H)、7.69(d, J=7.7 Hz, 2H)、7.37-7.31(m, 2H)、7.30-7.23(m, 1H)、6.02(d, J=11.0 Hz, 1H)、4.04(brs, 3H)、3.91(d, J=10.6 Hz, 1H)、3.80(s, 3H)、3.72(d, J=8.8 Hz, 1H)、3.53-3.45(m, 1H)、3.40(brs, 1H)、3.27(t, J=11.4 Hz, 1H)、1.75(d, J=11.4 Hz, 1H)、1.65-1.53(m, 1H)、1.37-1.23(m, 1H)、0.94(d, J=11.7 Hz, 1H); LC/MS(M+H)=519.3; LC/MS RT=1.46分(カラム:フェノメネックス・ルナ 30×2.0mm 3u; 移動相A:10:90 アセトニトリル:水+0.1% TFA; 移動相B:90:10 アセトニトリル:水+0.1% TFA; 温度:40 ; 勾配:2分間にわたって0-100%Bとする; 流速:1mL/分)

【0676】

実施例269&270

表10に列挙される化合物を5-{9-メタンシルホニル-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル}-4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾールについて記載される操作に従って調製した:

【化177】



【0677】

【表11】

表10

実施例	Y	LC/MS RT (分)	LC/MS (M+H)	LC/MS 方法
269		1.06	537.1	A
270		1.49	537.3	B

【0678】

表10についてのHPLC条件:方法A:カラム:ウォータース・アクイティ・BEHC18 2.1×50mm 1.7u; 移動相A:水+0.05% TFA; 移動相B:アセトニトリル+0.05% TFA; 温度:40 ; 勾配:1.5分間にわたって2-98%Bとする; 流速:0.8mL/分; 方法B:カラム:フェノメネックス・ルナ 30×2.0

10

20

30

40

50

。反応混合物をその温度で1時間攪拌した。ついでその反応混合物をなおも - 20 にしたままで塩化アンモニウム飽和水溶液 (8 mL) でクエンチさせ、酢酸エチル (20 mL) で希釈した。混合物を冷却浴より外し、外界温度に加熱させた。層を分離し、水層を別の一部の酢酸エチル (20 mL) で洗浄した。有機液を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、固体を濾去し、揮発性成分を減圧下で除去した。その粗製の材料をプレパラティブ LC/MSを通して以下の条件：カラム：エクスブリッジ C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；勾配：15分間にわたって30 - 70% Bとし、次に100% Bで5分間保持する；流速：20 mL / 分で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、2 - {6 - フルオロ - 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オール (1.30 mg、2.47 マイクロモル、7%) を得た。LC/MS (M+H) = 535.4；LC/MS RT = 1.49 分 (カラム：フェノメネックス・ルナ 30 × 2.0 mm 3 u；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水 + 0.1% TFA；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水 + 0.1% TFA；温度：40；勾配：2分間にわたって0 - 100% Bとする；流速：1 mL / 分)

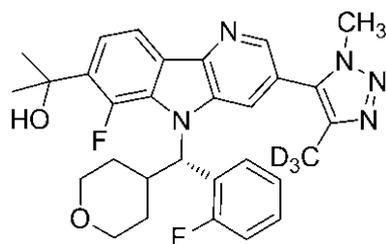
10

【0682】

実施例 272

20

2 - {6 - フルオロ - 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オール
【化179】



30

【0683】

2 - {6 - フルオロ - 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オール (3.60 mg、6.73 マイクロモル、19%) を 2 - {6 - フルオロ - 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オールについて記載される操作に従って調製した。LC/MS (M+H) = 535.4；LC/MS RT = 1.44 分 (カラム：フェノメネックス・ルナ 30 × 2.0 mm 3 u；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水 + 0.1% TFA；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水 + 0.1% TFA；温度：40；勾配：2分間にわたって0 - 100% Bとする；流速：1 mL / 分)

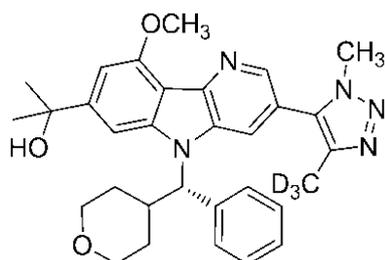
40

【0684】

実施例 273

2 - {9 - メトキシ - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オール

【化180】



【0685】

工程1：メチル 9 - メトキシ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

10

(2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(2 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 9 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールを製造する経路で調製される)
メチル 3 - プロモ - 9 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (300 mg、0.895 ミリモル)、(5 - { 7 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールを製造する経路にて調製される) 1 - メチル - 5 - (トリブチルスタンニル) - 4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (383 mg、0.985 ミリモル)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (103 mg、0.0900 ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (34.1 mg、0.179 ミリモル)、および Et₃N (150 μ L、1.07 ミリモル) の DMF (8950 μ L) 中溶液を N₂ (g) を用いて 3 分間脱気した。次に反応混合物を 80 で 16 時間加熱した。その粗製の反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いてメタノール / 酢酸エチル (0 - 10 %) の勾配で精製した。メチル 9 - メトキシ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラートを黄色結晶固体 (239 mg、0.673 ミリモル、75 %) として単離した。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 11.98 (s , 1 H)、8.59 (s , 1 H)、8.09 (d , J = 1.5 Hz , 1 H)、7.85 (s , 1 H)、7.32 (s , 1 H)、4.08 (s , 3 H)、4.01 (s , 3 H)、3.93 (s , 3 H) ; LC / MS (M + H) = 555.3 ; LC / MS RT = 1.03 分 (カラム : フェノメネックス・ルナ 30 x 2.0 mm 3 u ; 移動相 A : 10 : 90 アセトニトリル : 水 + 0.1 % TFA ; 移動相 B : 90 : 10 アセトニトリル : 水 + 0.1 % TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 2 分間にわたって 0 - 100 % B とする ; 流速 : 1 mL / 分)

20

30

【0686】

工程2：メチル 9 - メトキシ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

40

メチル 9 - メトキシ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (40.0 mg、0.113 ミリモル)、(R) - フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル メタンスルホナート (5 - { 9 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールに至る経路で調製される、61.0 mg、0.226 ミリモル)、および炭酸セシウム (147 mg、0.451 ミリモル) を 60 の N₂ (g) 下にて DMF (564 μ L) 中で 16 時間攪拌した。揮発性成分を減圧下で除去し、その材料をさらに精製することなく使用した。LC / MS (M + H) = 529.5 ; LC / MS RT = 1.39 分 (カラム : フ

50

エノメネックス・ルナ 30×2.0mm 3u; 移動相A: 10:90 アセトニトリル:水+0.1% TFA; 移動相B: 90:10 アセトニトリル:水+0.1% TFA; 温度: 40 ; 勾配: 2分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 1mL/分)

【0687】

工程3: 2-{9-メトキシ-3-[4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]-5-[(S)-オキサソ-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル}プロパン-2-オール

臭化メチルマグネシウム(1120μL、3.35ミリモル)をメチル 9-メトキシ-3-[4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]-5-[(S)-オキサソ-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート(59.0mg、0.112ミリモル)のN₂(g)下-20でのTHF(1120μL)中攪拌溶液に添加した。反応物をその温度で1時間攪拌した。反応混合物を、なおも-20にしたままで、塩化アンモニウム飽和水溶液(8mL)でクエンチし、酢酸エチル(20mL)で希釈した。反応混合物を冷却浴から外し、外界温度で加温させた。層を分離し、水相を別の部分の酢酸エチル(20mL)で洗浄した。有機液を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、固体を濾去し、揮発性成分を減圧下で除去した。その粗製の材料をプレパラティブLC/MSを通して以下の条件:

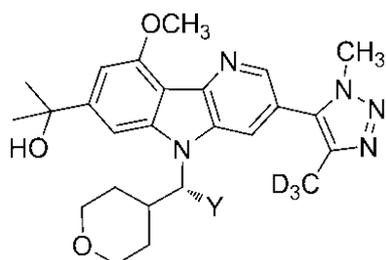
カラム: エックスブリッジ C18、19×200mm、5μm粒子; 移動相A: 5:95 メタノール:水+10mM酢酸アンモニウム; 移動相B: 95:5 メタノール:水+10mM酢酸アンモニウム; 勾配: 30分間にわたって30-70% Bとし、次に100% Bで5分間保持する; 流速: 20mL/分で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、2-{9-メトキシ-3-[4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]-5-[(S)-オキサソ-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル}プロパン-2-オール(20.4mg、0.0370ミリモル、33%)を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) 8.47(s, 1H)、8.38-8.22(m, 1H)、7.74-7.59(m, 3H)、7.36-7.28(m, 2H)、7.28-7.21(m, 1H)、7.01(s, 1H)、5.78(d, J=11.4Hz, 1H)、4.03-3.95(m, 6H)、3.89(d, J=12.1Hz, 1H)、3.74(d, J=10.6Hz, 1H)、3.51-3.45(m, 2H)、3.25(t, J=11.4Hz, 1H)、1.73(d, J=13.6Hz, 1H)、1.59(d, J=6.6Hz, 7H)、1.35-1.20(m, 1H)、0.97(d, J=13.2Hz, 1H); LC/MS(M+H)=529.5; LC/MS RT=1.18分(カラム: フェノメネックス・ルナ 30×2.0mm 3u; 移動相A: 10:90 アセトニトリル:水+0.1% TFA; 移動相B: 90:10 アセトニトリル:水+0.1% TFA; 温度: 40 ; 勾配: 2分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 1mL/分)

【0688】

実施例274&275

表11に列挙される化合物は、2-{9-メトキシ-3-[4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]-5-[(S)-オキサソ-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル}プロパン-2-オールに記載される操作に従って調製された:

【化181】



【0689】

【表12】

10

表11

実施例	Y	LC/MS RT (分)	LC/MS (M+H)	LC/MS 方法
274		1.19	547.8	A
275		1.21	547.5	A

20

【0690】

表11についてのHPLC条件：方法A：カラム：フェノメネックス・ルナ 30×2.0mm 3μ；移動相A：10：90 アセトニトリル：水+0.1% TFA；移動相B：90：10 アセトニトリル：水+0.1% TFA；温度：40；勾配：2分間にわたって0-100% Bとする；流速：1mL/分

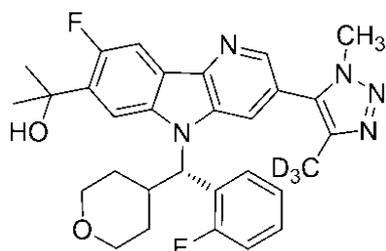
30

【0691】

実施例276

2- { 8 - フルオロ - 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

【化182】



40

【0692】

工程1：メチル 8 - フルオロ - 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート
メチル 8 - フルオロ - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラ

50

ート(2-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-8-フルオロ-5-[(4-フルオロフェニル)(オキサソ-4-イル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オールに至る経路で調製される、105mg、0.307ミリモル)、(R)-(2-フルオロフェニル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルメタンスルホナート(5-{9-メタンスルホニル-5-[(S)-オキサソ-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル}-4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾールに至る経路で工程2と同様にして調製される、221mg、0.767ミリモル)、および炭酸セシウム(400mg、1.23ミリモル)をDMF(1530μL)中N₂(g)下60で16時間攪拌した。揮発性成分を減圧下で除去し、メチル8-フルオロ-5-[(S)-(2-フルオロフェニル)(オキサソ-4-イル)メチル]-3-[4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラートをさらに精製することなく使用した。LC/MS(M+H)=535.3;LC/MSRT=2.48分(カラム:フェノメネックス・ルナ30x2.0mm3u;移動相A:10:90アセトニトリル:水+0.1%TFA;移動相B:90:10アセトニトリル:水+0.1%TFA;温度:40;勾配:2分間にわたって0-100%Bとする;流速:1mL/分)

【0693】

工程2:2-{8-フルオロ-5-[(S)-(2-フルオロフェニル)(オキサソ-4-イル)メチル]-3-[4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル}プロパン-2-オール

臭化メチルマグネシウム(2990μL、8.98ミリモル)をメチル8-フルオロ-5-[(S)-(2-フルオロフェニル)(オキサソ-4-イル)メチル]-3-[4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート(160mg、0.299ミリモル)のN₂(g)下20でのTHF(2990μL)中攪拌溶液に添加した。反応物をその温度で1時間攪拌した。反応混合物を、なおも20にしたままで、塩化アンモニウム飽和水溶液(8mL)でクエンチさせ、酢酸エチル(20mL)で希釈した。混合物を冷却浴より外し、外界温度まで加温させた。層を分離し、水相を別の部分の酢酸エチル(20mL)で洗浄した。有機液を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、固体を濾去し、揮発性成分を減圧下で除去した。粗製の材料をプレパラティブLC/MSを通して以下の条件:カラム:エクスブリッジC18、19x200mm、5μm粒子;移動相A:5:95アセトニトリル:水+10mM酢酸アンモニウム;移動相B:95:5アセトニトリル:水+10mM酢酸アンモニウム;勾配:15分間にわたって25-65%Bとし、次に100%Bで5分間保持する;流速:20mL/分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させた。

【0694】

その材料を、プレパラティブLC/MSを通して、以下の条件:カラム:エクスブリッジC18、19x200mm、5μm粒子;移動相A:5:95メタノール:水+10mM酢酸アンモニウム;移動相B:95:5メタノール:水+10mM酢酸アンモニウム;勾配:20分間にわたって40-80%Bとし、次に100%Bで5分間保持する;流速:20mL/分でさらに精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、2-{8-フルオロ-5-[(S)-(2-フルオロフェニル)(オキサソ-4-イル)メチル]-3-[4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル}プロパン-2-オール(16.3mg、0.0290ミリモル、10%)を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) 8.54(s,1H)、8.42(brs,1H)、8.14(brs,2H)、7.88(d,J=11.0Hz,1H)、7.43-7.28(m,2H)、7.17-7.10(m,1H)、5.94(

10

20

30

40

50

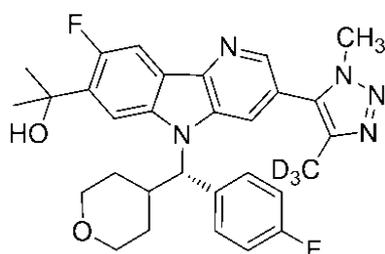
brs, 1H)、5.55 (s, 1H)、4.00 (brs, 3H)、3.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、3.72 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、3.54 - 3.44 (m, 1H)、3.40 (brs, 1H)、3.26 - 3.11 (m, 1H)、1.74 (d, J = 11.7 Hz, 1H)、1.64 - 1.48 (m, 7H)、1.32 (d, J = 11.7 Hz, 1H)、0.79 (brs, 1H); LC/MS (M+H) = 535.3; LC/MS RT = 2.23分 (カラム: フェノメネックス・ルナ 30 x 2.0 mm 3u; 移動相 A: 10:90 アセトニトリル:水+0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 アセトニトリル:水+0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 2分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 1 mL/分)

【0695】

10

実施例 277

2 - { 8 - フルオロ - 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール
【化183】



20

【0696】

工程 1: 2 - { 8 - フルオロ - 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

2 - { 8 - フルオロ - 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール (12.3 mg、22.0 マイクロモル、7%) を 2 - { 8 - フルオロ - 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールについて記載される操作に従って調製した。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.53 (s, 1H)、8.44 (brs, 1H)、8.21 (brs, 1H)、7.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、7.72 - 7.66 (m, 2H)、7.18 (t, J = 8.8 Hz, 2H)、5.76 (d, J = 10.6 Hz, 1H)、5.61 (s, 1H)、4.01 (s, 3H)、3.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、3.74 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、3.41 - 3.38 (m, 2H)、3.25 (t, J = 11.2 Hz, 1H)、1.68 (d, J = 13.2 Hz, 1H)、1.64 - 1.44 (m, 7H)、1.36 - 1.21 (m, 1H)、0.97 (d, J = 12.8 Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 535.3; LC/MS RT = 2.30分 (カラム: フェノメネックス・ルナ 30 x 2.0 mm 3u; 移動相 A: 10:90 アセトニトリル:水+0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 アセトニトリル:水+0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 2分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 1 mL/分)

30

40

【0697】

実施例 278

2 - { 6 - フルオロ - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H

50

, 3 - トリアゾール (1 1 6 m g、0 . 2 3 5 ミリモル、1 0 0 %) を黄色油として単離した。LC / MS (M + H) = 4 9 4 . 1 ; LC / MS RT = 1 . 8 8 分 (カラム : フェノメネックス・ルナ 3 0 x 2 . 0 m m 3 u ; 移動相 A : 1 0 : 9 0 アセトニトリル : 水 + 0 . 1 % T F A ; 移動相 B : 9 0 : 1 0 アセトニトリル : 水 + 0 . 1 % T F A ; 温度 : 4 0 ; 勾配 : 2 分間にわたって 0 - 1 0 0 % B とする ; 流速 : 1 m L / 分)

【 0 7 0 0 】

工程 3 : 1 - { 6 - フルオロ - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } エタン - 1 - オン

5 - { 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (1 1 6 m g、0 . 2 3 5 ミリモル)、トリブチル (1 - エトキシビニル) スズ (1 7 0 m g、0 . 4 7 1 ミリモル)、Pd₂ (d b a)₃ (2 1 . 6 m g、0 . 0 2 4 0 ミリモル)、トリシクロヘキシルホスフィン (1 3 . 2 m g、0 . 0 4 7 0 ミリモル) および炭酸セシウム (1 5 3 m g、0 . 4 7 1 ミリモル) のジオキサソ (2 3 5 0 μ L) 中溶液を N₂ (g) で 3 分間脱気した。その後で反応混合物を 1 0 5 で 7 2 時間攪拌した。1 N 水性 HCl (2 m L) を滴下して加え、反応混合物を 2 0 分間攪拌した。反応混合物を 1 . 5 M 水性塩基性リン酸カリウム (5 m L) でクエンチさせ、層を分離した。水層を酢酸エチル (3 x 1 0 m L) で洗浄した。有機液を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。固体を濾去し、揮発性成分を減圧下で除去した。1 - { 6 - フルオロ - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } エタン - 1 - オンをさらに精製することなく使用した。LC / MS (M + H) = 5 0 1 . 5 ; LC / MS RT = 1 . 6 0 分 (カラム : フェノメネックス・ルナ 3 0 x 2 . 0 m m 3 u ; 移動相 A : 1 0 : 9 0 アセトニトリル : 水 + 0 . 1 % T F A ; 移動相 B : 9 0 : 1 0 アセトニトリル : 水 + 0 . 1 % T F A ; 温度 : 4 0 ; 勾配 : 2 分間にわたって 0 - 1 0 0 % B とする ; 流速 : 1 m L / 分)

【 0 7 0 1 】

工程 4 : 2 - { 6 - フルオロ - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

臭化メチルマグネシウム (2 3 6 0 μ L、7 . 0 7 ミリモル) を 1 - { 6 - フルオロ - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } エタン - 1 - オン (1 1 8 m g、0 . 2 3 6 ミリモル) の N₂ (g) 下 - 2 0 での THF (2 3 6 0 μ L) 中攪拌溶液に添加した。反応物をその温度で 1 時間攪拌した。反応混合物を、なおも - 2 0 にしたままで、塩化アンモニウム飽和水溶液 (8 m L) でクエンチさせ、酢酸エチル (2 0 m L) で希釈した。混合物を冷却浴から外し、外界温度にまで加温させた。層を分離し、水相を別の部分の酢酸エチル (2 0 m L) で洗浄した。有機液を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、固体を濾去し、揮発性成分を減圧下で除去した。粗製の材料をプレパラティブ LC / MS を通して以下の条件 : カラム : エックスブリッジ C 1 8、1 9 x 2 0 0 m m、5 μ m 粒子 ; 移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 勾配 : 1 5 分間にわたって 2 5 - 6 5 % B とし、次に 1 0 0 % B で 5 分間保持する ; 流速 : 2 0 m L / 分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、2 - { 6 - フルオロ - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール (1 1 . 1 m g、0 . 0 2 1 0 ミリモル

、9%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) : 8.51 (brs, 1H)、8.17 (brs, 1H)、8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.54 - 7.66 (m, 3H)、7.29 - 7.37 (m, 2H)、7.21 - 7.28 (m, 1H)、5.97 (brs, 1H)、3.82 - 3.97 (m, 4H)、3.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、3.48 (t, J = 11.0 Hz, 2H)、3.28 (t, J = 11.6 Hz, 1H)、1.79 (d, J = 11.7 Hz, 1H)、1.68 (s, 6H)、1.33 (d, J = 10.6 Hz, 2H)、1.07 (d, J = 12.1 Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 517.5; LC/MS RT = 1.46分 (カラム: フェノメネックス・ルナ 30 x 2.0 mm 3 u; 移動相 A: 10:90 アセトニトリル:水 + 0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 アセトニトリル:水 + 0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 2分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 1 mL/分)

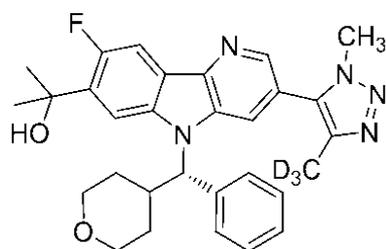
10

【0702】

実施例 279

2 - { 8 - フルオロ - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

【化185】



20

【0703】

工程 1: 5 - { 7 - クロロ - 8 - フルオロ - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール
5 - { 7 - クロロ - 8 - フルオロ - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール (334 mg、1.05ミリモル、78%) は、5 - { 9 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾールに至る経路の工程 1 に従って、3 - プロモ - 7 - クロロ - 8 - フルオロ - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール (1 - シクロプロピル - 1 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 8 - フルオロ - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] エタン - 1 - オールに至る経路で調製した) より調製された。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) : 11.84 (s, 1H)、8.58 (d, J = 1.9 Hz, 1H)、8.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、8.11 (d, J = 1.9 Hz, 1H)、7.85 (d, J = 6.0 Hz, 1H)、4.01 (s, 1H); LC/MS (M+H) = 319.2; LC/MS RT = 1.28分 (カラム: フェノメネックス・ルナ 30 x 2.0 mm 3 u; 移動相 A: 10:90 アセトニトリル:水 + 0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 アセトニトリル:水 + 0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 2分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 1 mL/分)

30

40

【0704】

工程 2: 5 - { 7 - クロロ - 8 - フルオロ - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール
5 - { 7 - クロロ - 8 - フルオロ - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル -

50

1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール (60.7 mg、0.123 ミリモル、78%) は、2 - { 6 - フルオロ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールに至る経路の工程 2 に従って、5 - { 7 - クロロ - 8 - フルオロ - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾールより調製された。LC / MS (M + H) = 493.5 ; LC / MS RT = 1.74 分 (カラム : フェノメネックス・ルナ 30 x 2.0 mm 3 u ; 移動相 A : 10 : 90 アセトニトリル : 水 + 0.1 % TFA ; 移動相 B : 90 : 10 アセトニトリル : 水 + 0.1 % TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 2 分間にわたって 0 - 100 % B とする ; 流速 : 1 mL / 分)

10

【 0705 】

工程 3 : 1 - { 8 - フルオロ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } エタン - 1 - オン

1 - { 8 - フルオロ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } エタン - 1 - オンは、2 - { 6 - フルオロ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールに至る経路の工程 3 に従って、5 - { 7 - クロロ - 8 - フルオロ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾールより調製された。LC / MS (M + H) = 501.3 ; LC / MS RT = 1.15 分 (カラム : ウォータース・アクイティ・BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 u ; 移動相 A : 水 + 0.05 % TFA ; 移動相 B : アセトニトリル + 0.05 % TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 1.5 分間にわたって 2 - 98 % B とする ; 流速 : 0.8 mL / 分)

20

【 0706 】

工程 4 : 2 - { 8 - フルオロ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

2 - { 8 - フルオロ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール (4.40 mg、8.52 マイクロモル、17%) は、2 - { 6 - フルオロ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールに至る経路の工程 4 に従って、1 - { 8 - フルオロ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } エタン - 1 - オンより調製された。 ^1H NMR (DMSO - d_6) : 8.53 (s, 1 H)、8.38 - 8.49 (m, 1 H)、8.20 - 8.27 (m, 1 H)、7.89 (d, J = 11.0 Hz, 1 H)、7.66 (d, J = 7.7 Hz, 2 H)、7.31 - 7.39 (m, 2 H)、7.23 - 7.30 (m, 1 H)、5.74 (d, J = 11.4 Hz, 1 H)、4.01 (s, 3 H)、3.90 (d, J = 10.6 Hz, 1 H)、3.74 (d, J = 9.5 Hz, 1 H)、3.46 (t, J = 11.6 Hz, 1 H)、3.32 - 3.39 (m, 1 H)、3.26 (t, J = 11.2 Hz, 1 H)、1.71 (d, J = 12.5 Hz, 1 H)、1.48 - 1.65 (m, 7 H)、1.31 (d, J = 9.2 Hz, 1 H)、0.98 (d, J = 12.5 Hz, 1 H) ; LC / MS (M + H) = 517.3 ; LC / M

30

40

50

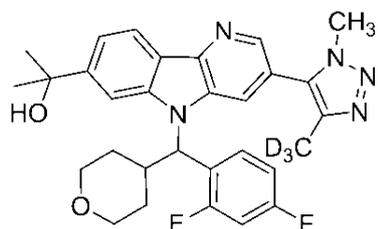
S R T = 1.45 分 (カラム : フェノメネックス・ルナ 30 x 2.0 mm 3 u ; 移動相 A : 10 : 90 アセトニトリル : 水 + 0.1 % T F A ; 移動相 B : 90 : 10 アセトニトリル : 水 + 0.1 % T F A ; 温度 : 40 ; 勾配 : 2 分間にわたって 0 - 100 % B とする ; 流速 : 1 mL / 分)

【0707】

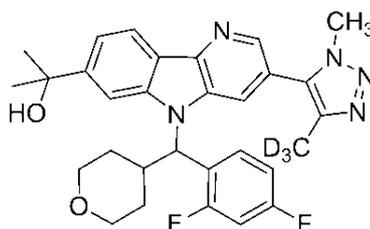
実施例 280 & 281

2 - { 5 - [(2,4 - ジフルオロフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

【化186】



エナンチオマー A、実施例 280



エナンチオマー B、実施例 281

【0708】

工程 1 : メチル 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

メチル 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (400 mg、1.23 ミリモル、100%) は、5 - { 9 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール に至る経路の工程 1 に従って、メチル 3 - プロモ - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート より調製された。 ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆)

: 11.94 (s, 1H)、8.62 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、8.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、8.26 (dd, J = 1.3、0.7 Hz, 1H)、8.17 (d, J = 1.9 Hz, 1H)、7.91 (dd, J = 8.2、1.4 Hz, 1H)、4.03 (s, 3H)、3.94 (s, 3H)

【0709】

工程 2 : メチル 5 - [(2,4 - ジフルオロフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

メチル 5 - [(2,4 - ジフルオロフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート は、2 - { 6 - フルオロ - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール に至る経路の工程 2 に従って、メチル 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート および (2,4 - ジフルオロフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メタノール (2 - { 5 - [(2,4 - ジフルオロフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール に至る経路にて調製された) より調製された。 LC / MS (M + H) = 535.1 ; LC / MS R T = 1.15 分 (カラム : ウォーターズ・アクイティ・BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 u ; 移動相 A : 水 + 0.05 % T F A ; 移動相 B : アセトニトリル +

10

20

30

40

50

0.05% TFA; 温度: 40 ; 勾配: 1.5分間にわたって2 - 98% Bとする; 流速: 0.8 mL / 分)

【0710】

工程3: 2 - { 5 - [(2, 4 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

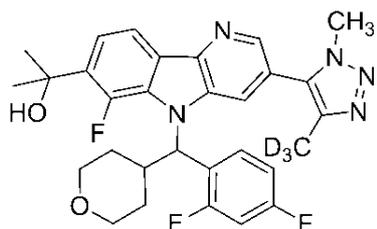
2 - { 5 - [(2, 4 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールは、2 - { 6 - フルオロ - 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールに至る経路の工程2に従って、メチル 5 - [(2, 4 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシレートより調製された。エナンチオマー A および B をキラル SFC (カラム: キラルセル・OD - H プレパラティブカラム、30 x 250 mm、5 μm ; 移動相: CO_2 中 15% メタノール、150 バール; 流速: 70 mL / 分; 温度: 35) を用いて分割した。最初に溶出するエナンチオマーをエナンチオマー A (11.4 mg、0.0210 ミリモル、13%) と定義し、次に溶出するエナンチオマーをエナンチオマー B (13.7 mg、0.0250 ミリモル、15%) と定義した。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : 8.35 - 8.72 (m, 2 H)、8.28 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 1 H)、8.15 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1 H)、7.98 (b r s, 1 H)、7.47 (d, $J = 7.7\text{ Hz}$, 1 H)、7.12 - 7.24 (m, 2 H)、5.99 (d, $J = 11.0\text{ Hz}$, 1 H)、4.02 (b r s, 3 H)、3.85 - 3.94 (m, 1 H)、3.72 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1 H)、3.34 - 3.54 (m, 2 H)、3.14 - 3.25 (m, 2 H)、1.66 - 1.78 (m, 1 H)、1.45 - 1.66 (m, 6 H)、1.28 - 1.42 (m, 1 H)、0.74 - 0.89 (m, 1 H); LC / MS (M + H) = 535.6 ; LC / MS RT = 1.32 分 (カラム: フェノメネックス・ルナ 30 x 2.0 mm 3 μ ; 移動相 A: 10 : 90 アセトニトリル : 水 + 0.1% TFA ; 移動相 B: 90 : 10 アセトニトリル : 水 + 0.1% TFA ; 温度: 40 ; 勾配: 2分間にわたって0 - 100% Bとする; 流速: 1 mL / 分)

【0711】

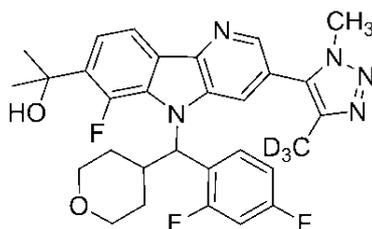
実施例 282 & 283

2 - { 5 - [(2, 4 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 6 - フルオロ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

【化187】



エナンチオマー A、実施例 282



エナンチオマー B、実施例 283

【0712】

工程1: 2 - { 5 - [(2, 4 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 6 - フルオロ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

10

20

30

40

50

2 - { 5 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 6 - フルオロ - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールは、2 - { 5 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールに至る経路に従って、上記の出発材料より調製される。エナンチオマー A および B をキラルプレパラトリ- HPLC (カラム : キラルパック OD 2.1 x 250 mm 10 μ ; 移動相 : ヘプタン中 13 % エタノール + 0.1 % ジエチルアミン ; 流速 : 15 mL / 分) を用いて分割した。最初に溶出するエナンチオマーをエナンチオマー A (3.50 mg、6.33 マイクロモル、6 %) と定義し、次に溶出するエナンチオマーをエナンチオマー B (3.70 mg、6.70 マイクロモル、6 %) と定義した。¹H NMR (DMSO - d₆) : 8.49 - 8.56 (m , 1 H)、8.22 - 8.33 (m , 1 H)、8.07 - 8.14 (m , 1 H)、8.00 (d , J = 8.4 Hz , 1 H)、7.58 - 7.68 (m , 1 H)、7.10 - 7.24 (m , 2 H)、6.17 - 6.30 (m , 1 H)、3.85 - 3.95 (m , 4 H)、3.71 - 3.83 (m , 1 H)、3.25 (t , J = 11.9 Hz , 1 H)、3.17 (d , J = 4.8 Hz , 2 H)、1.74 - 1.81 (m , 1 H)、1.66 (br s , 6 H)、1.31 - 1.43 (m , 2 H)、0.99 - 1.09 (m , 1 H) ; LC / MS (M + H) = 553.3 ; LC / MS RT = 1.50 分 (カラム : フェノメネックス・ルナ 30 x 2.0 mm 3 μ ; 移動相 A : 10 : 90 アセトニトリル : 水 + 0.1 % TFA ; 移動相 B : 90 : 10 アセトニトリル : 水 + 0.1 % TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 2 分間にわたって 0 - 100 % B とする ; 流速 : 1 mL / 分)

10

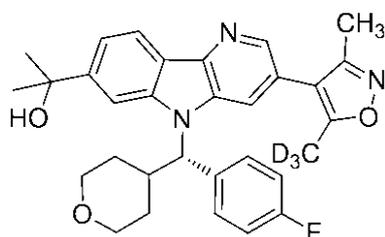
20

【 0713 】

実施例 284

2 - { 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - [5 - (²H₃) メチル - 3 - メチル - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

【 化 188 】



30

【 0714 】

工程 1 : メチル 3 - (ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

メチル 3 - (ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラートは、5 - { 9 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール) に至る経路の工程 2 および 3 に従って、メチル 3 - (ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (2 - [3 - (ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール) に至る経路にて調製された) および (R) - (4 - フルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル メタンスルホナートより調製された。LC / MS (M + H) =

40

50

5 1 4 . 3 ; L C / M S R T = 1 . 7 1 分 (カラム : フェノメネックス・ルナ 3 0 × 2 . 0 m m 3 u ; 移動相 A : 1 0 : 9 0 アセトニトリル : 水 + 0 . 1 % T F A ; 移動相 B : 9 0 : 1 0 アセトニトリル : 水 + 0 . 1 % T F A ; 温度 : 4 0 ; 勾配 : 2 分間にわたって 0 - 1 0 0 % B とする ; 流速 : 1 m L / 分)

【 0 7 1 5 】

工程 2 : 2 - [3 - (ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

2 - [3 - (ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール (4 0 . 0 m g 、 0 . 0 7 8 0 ミリモル、 5 0 %) は、 2 - { 6 - フルオロ - 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールに至る経路の工程 2 に従って、メチル 3 - (ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラートより調製された。 L C / M S (M + H) = 5 1 4 . 3 ; L C / M S R T = 1 . 3 6 分 (カラム : フェノメネックス・ルナ 3 0 × 2 . 0 m m 3 u ; 移動相 A : 1 0 : 9 0 アセトニトリル : 水 + 0 . 1 % T F A ; 移動相 B : 9 0 : 1 0 アセトニトリル : 水 + 0 . 1 % T F A ; 温度 : 4 0 ; 勾配 : 2 分間にわたって 0 - 1 0 0 % B とする ; 流速 : 1 m L / 分)

【 0 7 1 6 】

工程 3 : 2 - { 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - [5 - (²H₃) メチル - 3 - メチル - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

2 - [3 - (ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール (4 0 . 0 m g 、 0 . 0 7 8 0 ミリモル) およびナトリウム tert - ブトキシド (4 4 . 9 m g 、 0 . 4 6 7 ミリモル) を C D₃ O D (7 7 9 μ L) 中 8 0 で 1 6 時間攪拌した。その粗製の材料をプレパラティブ L C / M S を通して以下の条件 : カラム : エックスブリッジ C 1 8 、 1 9 × 2 0 0 m m 、 5 μ m 粒子 ; 移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 勾配 : 1 5 分間にわたって 4 0 - 8 0 % B とし、次に 1 0 0 % B で 5 分間保持する ; 流速 : 2 0 m L / 分より精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、 2 - { 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - [5 - (²H₃) メチル - 3 - メチル - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール (8 . 4 0 m g 、 0 . 0 1 6 0 ミリモル、 2 0 %) を得た。 ¹H N M R (5 0 0 M H z 、 D M S O - d₆) 8 . 4 2 (s , 1 H) 、 8 . 2 3 (b r s , 1 H) 、 8 . 1 2 (d , J = 8 . 1 H z , 2 H) 、 7 . 7 5 - 7 . 6 3 (m , 2 H) 、 7 . 4 5 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) 、 7 . 1 6 (t , J = 8 . 6 H z , 2 H) 、 5 . 8 0 (d , J = 1 1 . 0 H z , 1 H) 、 3 . 9 0 (d , J = 5 . 1 H z , 1 H) 、 3 . 7 4 (d , J = 1 1 . 0 H z , 1 H) 、 3 . 5 4 - 3 . 2 9 (m , 4 H) 、 3 . 2 5 (t , J = 1 1 . 6 H z , 1 H) 、 2 . 3 0 (s , 3 H) 、 1 . 6 9 (d , J = 1 2 . 5 H z , 1 H) 、 1 . 5 8 (s , 6 H) 、 1 . 3 0 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) 、 0 . 9 9 (d , J = 1 2 . 5 H z , 1 H) ; L C / M S (M + H) = 5 1 7 . 3 ; L C / M S R T = 1 . 3 6 分 (カラム : フェノメネックス・ルナ 3 0 × 2 . 0 m m 3 u ; 移動相 A : 1 0 : 9 0 アセトニトリル : 水 + 0 . 1 % T F A ; 移動相 B : 9 0 : 1 0 アセトニトリル : 水 + 0 . 1 % T F A ; 温度 : 4 0 ; 勾配 : 2 分間にわたって 0 - 1 0 0 % B とする ; 流速 : 1 m L / 分)

10

20

30

40

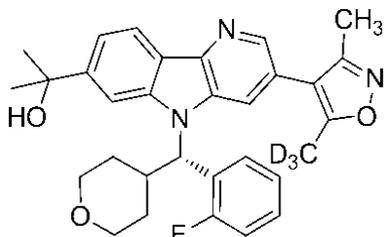
50

【0717】

実施例285

2 - { 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサソール - 4 - イル) メチル] - 3 - [5 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 3 - メチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル] - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

【化189】



10

【0718】

2 - { 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサソール - 4 - イル) メチル] - 3 - [5 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 3 - メチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル] - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール (23.0、0.0450 ミリモル、38%) は、2 - { 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサソール - 4 - イル) メチル] - 3 - [5 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 3 - メチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル] - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール 20
 について記載される操作に従って調製された。 ^1H NMR (500 MHz、DMSO - d_6) 8.42 (s, 1 H)、8.30 - 8.07 (m, 3 H)、7.95 (s, 1 H)、7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H)、7.39 - 7.26 (m, 2 H)、7.11 (t, $J = 9.4$ Hz, 1 H)、5.98 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H)、3.90 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H)、3.72 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H)、3.55 - 3.32 (m, 3 H)、3.27 - 3.14 (m, 1 H)、2.29 (br s, 3 H)、1.74 (d, $J = 12.8$ Hz, 1 H)、1.67 - 1.43 (m, 7 H)、1.43 - 1.25 (m, 1 H)、0.81 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H) ; LC / MS (M + H) = 517.4 ; LC / MS RT = 1.37 分 (カラム : フェノメネックス・ルナ 30 x 2.0 mm 3 μ ; 移動相 A : 10 : 90 アセトニトリル : 水 + 0.1% TFA ; 移動相 B : 90 : 10 アセトニトリル : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 2 分間にわたって 0 - 10 0% B とする ; 流速 : 1 mL / 分)

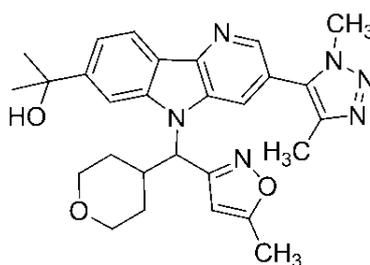
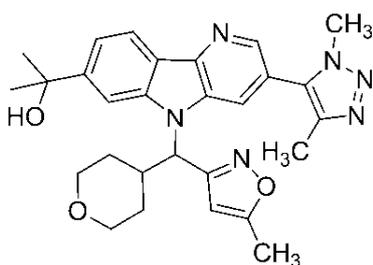
30

【0719】

実施例286 & 287

2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(5 - メチル - 1,2 - オキサゾール - 3 - イル) (オキサソール - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

【化190】



40

エナンチオマーA、実施例286

エナンチオマーB、実施例287

【0720】

工程1 : (5 - メチル - 1,2 - オキサゾール - 3 - イル) (オキサソール - 4 - イル) メタノール

50

4 - ブロモオキサン (270 μ L、2.42 ミリモル) をマグネシウム (58.9 mg、2.42 ミリモル) およびヨウ素 (1 結晶) の外界温度での THF (1700 μ L) 中攪拌懸濁液に滴下して加えた。反応混合物を1時間攪拌し、その後で5 - メチル - 1,2 - オキサゾール - 3 - カルボアルデヒド (119 μ L、1.28 ミリモル) を一度に添加した。次に反応混合物を16時間攪拌した。反応混合物を最小量の塩化アンモニウム飽和水溶液 (5 mL) でクエンチさせ、揮発性成分を減圧下で除去した。粗製の反応材料を逆相プレパラトリー HPLC (TFA / アセトニトリル / 水) を用いて精製した。(5 - メチル - 1,2 - オキサゾール - 3 - イル) (オキサン - 4 - イル) メタノール (90.9 mg、0.461 ミリモル、36%) を無色油として単離した。LC / MS (M + H) = 198.2 ; LC / MS RT = 0.84 分 (カラム: フェノメネックス・ルナ 30 x 2.0 mm 3 u ; 移動相 A : 10 : 90 アセトニトリル : 水 + 0.1% TFA ; 移動相 B : 90 : 10 アセトニトリル : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 2 分間にわたって 0 - 100% B とする ; 流速 : 1 mL / 分)

【0721】

工程2 : (5 - メチル - 1,2 - オキサゾール - 3 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル メタンスルホナート

(5 - メチル - 1,2 - オキサゾール - 3 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル メタンスルホナート (119 mg、0.431 ミリモル、94%) は、5 - {9 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 3 - イル} - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾールに至る経路の工程2に従って、(5 - メチル - 1,2 - オキサゾール - 3 - イル) (オキサン - 4 - イル) メタノールより調製された。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 6.37 (s, 1H)、5.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、3.92 - 3.79 (m, 2H)、3.42 - 3.18 (m, 2H)、3.16 (s, 3H)、2.42 (s, 3H)、2.12 (dtd, J = 11.5、7.6、3.9 Hz, 1H)、1.70 (d, J = 11.8 Hz, 1H)、1.47 - 1.18 (m, 2H)、0.98 (brs, 1H)

【0722】

工程3 : メチル 3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(5 - メチル - 1,2 - オキサゾール - 3 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

メチル 3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(5 - メチル - 1,2 - オキサゾール - 3 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラートは、5 - {9 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 3 - イル} - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾールに至る経路の工程3に従って、(5 - メチル - 1,2 - オキサゾール - 3 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル メタンスルホナートおよびメチル 3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールに至る経路にて調製された) より調製された。LC / MS (M + H) = 501.3 ; LC / MS RT = 1.42 分 (カラム: フェノメネックス・ルナ 30 x 2.0 mm 3 u ; 移動相 A : 10 : 90 アセトニトリル : 水 + 0.1% TFA ; 移動相 B : 90 : 10 アセトニトリル : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 2 分間にわたって 0 - 100% B とする ; 流速 : 1 mL / 分)

【0723】

工程4 : 2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(5 - メチル - 1,2 - オキサゾール - 3 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(5 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールは、2 - { 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールに至る経路の工程3に従って、メチル 3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(5 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラートより調製された。その粗製材料をプレパラティブ LC / MS を通して以下の条件：カラム：エクスブリッジ C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；勾配：30分間にわたって15 - 65% Bとし、次に100% Bで5分間保持する；流速：20 mL / 分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、ラセミ体である2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(5 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールを得た。エナンチオマー A および B はキラルプレパラトリ - HPLC (カラム：キラルパック OD 21 x 250 mm 10 μ ；移動相：ヘプタン中10% エタノール + 0.1% ジエチルアミン；流速：15 mL / 分) を用いて分割された。最初に溶出するエナンチオマーをエナンチオマー A (6.10 mg、0.0120 ミリモル、4%) と定義し、2番目に溶出するエナンチオマーをエナンチオマー B (6.00 mg、0.0120 ミリモル、4%) と定義した。 ^1H NMR (500 MHz、DMSO - d_6) 8.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、8.34 (brs, 1H)、8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、8.04 (brs, 1H)、7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、6.30 (brs, 1H)、5.97 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、4.04 (s, 3H)、3.92 (d, J = 6.6 Hz, 1H)、3.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、3.41 (t, J = 10.8 Hz, 1H)、3.19 (q, J = 11.9 Hz, 2H)、2.35 - 2.28 (m, 6H)、1.71 - 1.59 (m, 1H)、1.56 (s, 6H)、1.33 - 1.15 (m, 2H)、0.86 (d, J = 10.3 Hz, 1H)；LC / MS (M + H) = 501.3；LC / MS RT = 1.19 分 (カラム：フェノメネックス・ルナ 30 x 2.0 mm 3 μ ；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水 + 0.1% TFA；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水 + 0.1% TFA；温度：40；勾配：2分間にわたって0 - 100% Bとする；流速：1 mL / 分)

【0724】

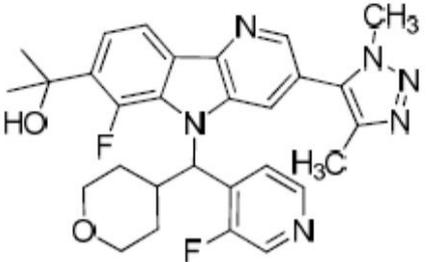
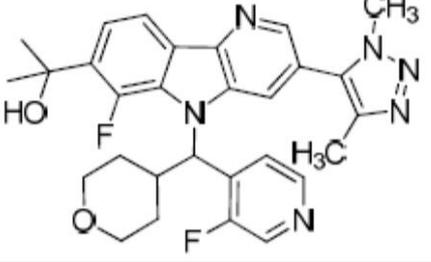
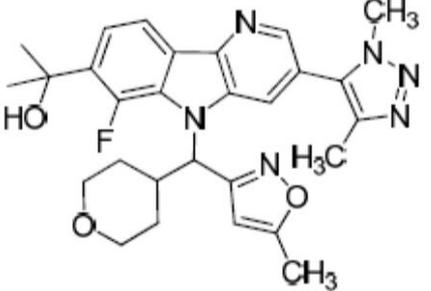
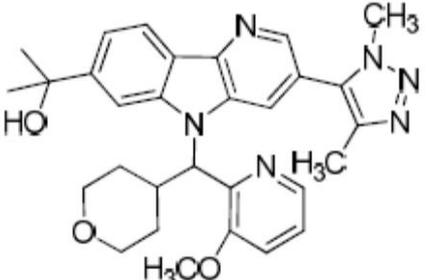
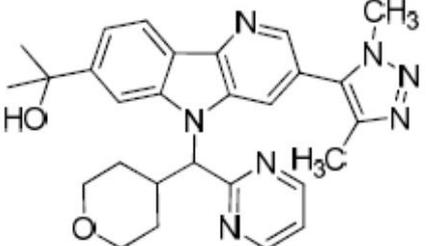
実施例 288 - 307

表12に列挙される化合物は、2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(5 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール、2 - { 6 - フルオロ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール、または2 - { 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - [5 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 3 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールについて記載される操作と同様の操作に従って、商業的に入手可能である出発材料、あるいは上記される出発材料より調製された：

【0725】

【表 1 3 - 1】

表 1 2

実施例	構造式	HPLC RT (分)	HPLC 方法	MS (M+H)
288 エナンチオマーA		29.60	A	533.3
289 エナンチオマーB		36.73	A	533.3
290 エナンチオマーB		22.68	B	519.3
291 ^A		2.06	C	527.3
292 ^A エナンチオマーA		1.88	D	498.3

10

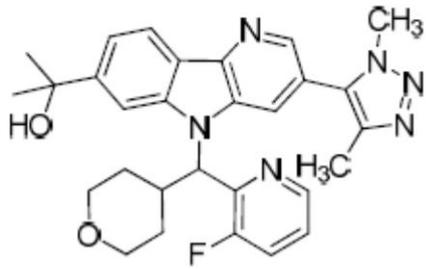
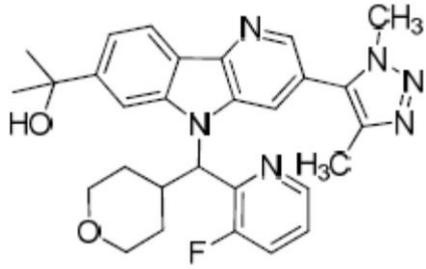
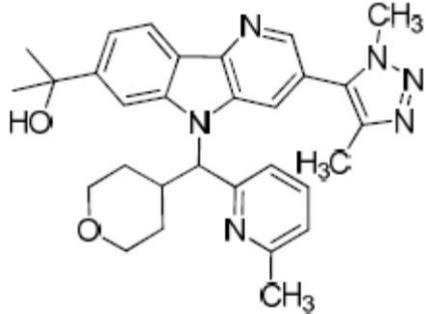
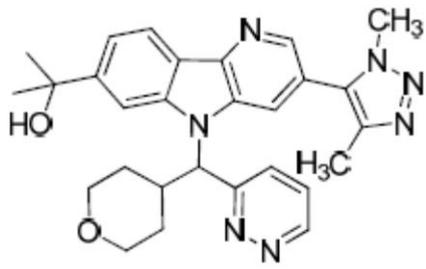
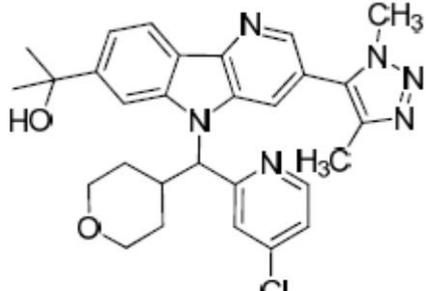
20

30

40

【表 1 3 - 2】

表 1 2

実施例	構造式	HPLC RT (分)	HPLC 方法	MS (M+H)
293 ^A エナンチオマー A		17.94	E	515.3
294 ^A エナンチオマー B		25.67	E	515.3
295 ^A エナンチオマー A		15.41	E	511.3
296 ^A エナンチオマー A		19.86	E	498.4
297 ^A エナンチオマー A		12.58	F	531.4

10

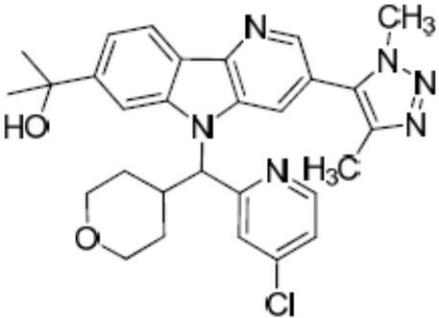
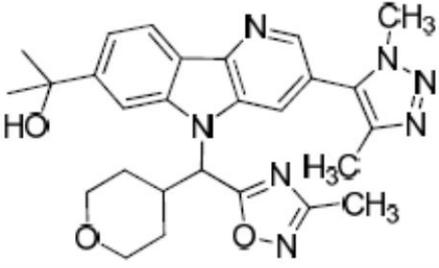
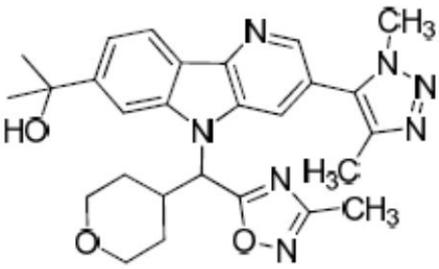
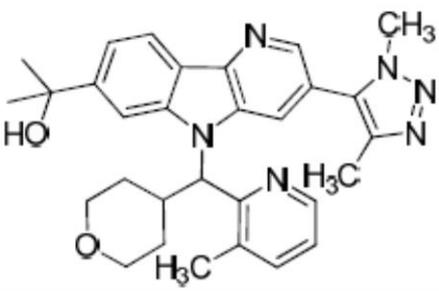
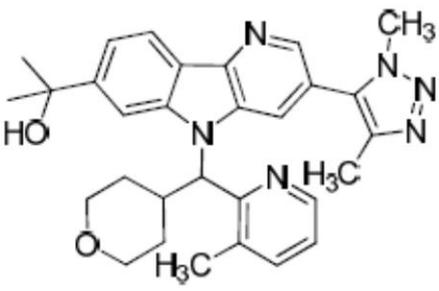
20

30

40

【表 13 - 3】

表 1 2

実施例	構造式	HPLC RT (分)	HPLC 方法	MS (M+H)
298 ^A エナンチオマー B		16.29	F	531.4
299 ^{A,B} エナンチオマー A		18.75	G	502.5
300 ^{A,B} エナンチオマー B		22.33	G	502.5
301 ^A エナンチオマー A		12.25	E	511.5
302 ^A エナンチオマー B		16.01	E	511.5

10

20

30

40

【表 1 3 - 4】

表 1 2

実施例	構造式	HPLC RT (分)	HPLC 方法	MS (M+H)
303 ^A エナンチオマーA		1.44	H	531.4
304 ^A エナンチオマーB		1.44	H	531.4
305 ^A エナンチオマーB		80.08	I	533.5
306 エナンチオマーA		34.43	J	501.5
307 エナンチオマーB		39.51	J	501.5

【 0 7 2 6 】

脚注 A : 最終化合物は、2 - { 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1H - 1, 2 ,

10

20

30

40

50

3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2-b]インドール - 7 - イル}プロパン - 2 - オールに至る経路の工程3に従って、メチルリチウムを用いて調製された。

脚注B：(3 - メチル - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル)(オキサソ - 4 - イル)メタノールは、Amarasinghe, K. D. D.ら、Tetrahedron Lett. 2006, 47, 3629-3631に従って調製された。

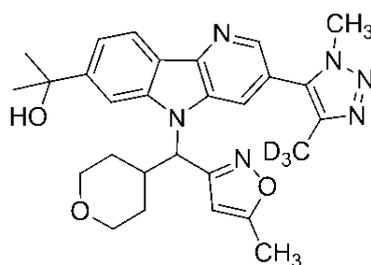
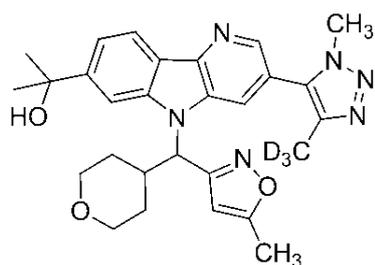
【0727】

表12についてのHPLC条件：方法A：カラム：キラルセル・OD 21 x 250 mm 10 μm；移動相：20：80 エタノール：ヘプタン + 0.1%ジエチルアミン；流速：15 mL / 分；方法B：カラム：キラルセルAD - H プレパラティブカラム、30 x 250 mm、5 μm；移動相：CO₂中10%メタノール、100バール；流速：70 mL / 分；方法C：カラム：フェノメネックス・ルナ C18 50 x 2.0 mm 3 μm；移動相A：10：90 アセトニトリル：水 + 0.1% TFA；移動相B：90：10 アセトニトリル：水 + 0.1% TFA；温度：40；勾配：4分間にわたって0 - 100% Bとする；流速：0.8 mL / 分。方法D：カラム：フェノメネックス・ルナ C18 50 x 2.0 mm 3 μm；移動相A：10：90 アセトニトリル：水 + 0.1% TFA；移動相B：90：10 アセトニトリル：水 + 0.1% TFA；温度：40；勾配：4分間にわたって0 - 100% Bとする；流速：0.8 mL / 分；方法E：カラム：キラルセル・OD 21 x 250 mm 10 μm；移動相：15：85 エタノール：ヘプタン + 0.1%ジエチルアミン；流速：15 mL / 分；方法F：カラム：キラルセル・OD - H プレパラティブカラム、30 x 250 mm、5 μm；移動相：CO₂中20%メタノール、150バール；流速：70 mL / 分；方法G：カラム：キラルセル・OD - H プレパラティブカラム、30 x 250 mm、5 μm；移動相：CO₂中15%メタノール、150バール；流速：70 mL / 分；方法H：カラム：ウォーターズ・BEH C18、2.0 x 50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM酢酸アンモニウム；温度：50；勾配：0% B、3分間にわたって0 - 100% Bとし、次に100% Bで0.5分間保持する；流速：1 mL / 分；方法I：カラム：キラルパックAD 21 x 250 mm 10 μm；移動相：12：78 エタノール：ヘプタン + 0.1%ジエチルアミン；流速：15 mL / 分；方法J：カラム：キラルセル・OD - H プレパラティブカラム、30 x 250 mm、5 μm；移動相：CO₂中10%メタノール、150バール；流速：70 mL / 分

【0728】

実施例308 & 309

2 - {5 - [(5 - メチル - 1,2 - オキサゾール - 3 - イル)(オキサソ - 4 - イル)メチル] - 3 - [4 - (²H₃)メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5H - ピリド[3,2-b]インドール - 7 - イル}プロパン - 2 - オール
【化191】



エナンチオマーA、実施例308

エナンチオマーB、実施例309

【0729】

工程1：メチル 5 - [(5 - メチル - 1,2 - オキサゾール - 3 - イル)(オキサソ - 4 - イル)メチル] - 3 - [4 - (²H₃)メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリ

10

20

30

40

50

アゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート
 メチル 5 - [(5 - メチル - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル) (オキササン - 4 - イ
 ル) メチル] - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾ
 ール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラートは、 2
 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(5 - メチル
 - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル) (オキササン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [
 3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールに至る経路の工程 3 に従って
 、 (2 - { 5 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) (オキササン - 4 - イル) メチル] - 3
 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] -
 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールに至る経路に
 て調製された) メチル 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - ト
 リアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラ
 ートと、 (2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(5
 - メチル - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル) (オキササン - 4 - イル) メチル] - 5 H
 - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールに至る経路の工程
 2 にて調製された) (5 - メチル - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル) (オキササン - 4 -
 イル) メタンスルホナートとから調製された。 LC / MS (M + H) = 5 0 4 . 3 ; L
 C / MS RT = 1 . 4 3 分 (カラム : フェノメネックス・ルナ 3 0 x 2 . 0 mm 3 u
 ; 移動相 A : 1 0 : 9 0 アセトニトリル : 水 + 0 . 1 % T F A ; 移動相 B : 9 0 : 1 0
 アセトニトリル : 水 + 0 . 1 % T F A ; 温度 : 4 0 ; 勾配 : 2 分間にわたって 0 - 1
 0 0 % B とする ; 流速 : 1 m L / 分)

10

20

【 0 7 3 0 】

工程 2 : 2 - { 5 - [(5 - メチル - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル) (オキササン - 4
 - イル) メチル] - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリア
 ザール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2
 - オール

2 - { 5 - [(5 - メチル - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル) (オキササン - 4 - イル
) メチル] - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾ
 ール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オ
 ールは、メチル 6 - フルオロ - 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキササン - 4
 - イル) メチル] - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリア
 ザール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラートに
 至る経路の工程 2 に従って、メチル 5 - [(5 - メチル - 1 , 2 - オキサゾール - 3 -
 イル) (オキササン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1
 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7
 - カルボキシラートより調製された。その粗製材料をプレパラティブ LC / MS を通して
 以下の条件 : カラム : エクスブリッジ C 1 8 、 1 9 x 2 0 0 mm 、 5 μ m 粒子 ; 移動
 相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 mM 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 9 5 : 5
 アセトニトリル : 水 + 1 0 mM 酢酸アンモニウム ; 勾配 : 1 5 分間にわたって 2 0 - 6
 0 % B とし、次に 1 0 0 % B で 5 分間保持する ; 流速 : 2 0 m L / 分で精製した。所望の
 生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させてラセミ体
 である 2 - { 5 - [(5 - メチル - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル) (オキササン - 4 -
 イル) メチル] - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリア
 ザール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 -
 オールを得た。エナンチオマー A および B は、キラルプレパラトリート HPLC (カラム :
 キラルセル・OD 2 1 x 2 5 0 mm 1 0 μ m 粒子 ; 移動相 A : ヘプタン + 0 . 1 % ジ
 エチルアミン ; 移動相 B : エタノール ; 勾配 : 4 1 分間にわたって 1 2 % B とする ; 流速
 : 1 5 m L / 分) を用いて分割された。最初に溶出するエナンチオマーをエナンチオマー
 A (6 . 6 0 m g 、 0 . 0 1 3 0 ミリモル、 9 %) と定義し、次に溶出するエナンチオマー
 をエナンチオマー B (6 . 9 0 m g 、 0 . 0 1 4 0 ミリモル、 9 %) と定義する。 ¹ H N

30

40

50

MR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.56 (s, 1H)、8.32 (brs, 1H)、8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、8.03 (brs, 1H)、7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、6.30 (brs, 1H)、5.97 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、4.04 (s, 3H)、3.95 - 3.88 (m, 1H)、3.69 (d, J = 9.5 Hz, 1H)、3.46 - 3.32 (m, 1H)、3.26 - 3.13 (m, 2H)、2.32 (s, 3H)、1.90 (d, J = 11.7 Hz, 1H)、1.70 - 1.59 (m, 1H)、1.56 (s, 6H)、1.33 - 1.19 (m, 1H)、0.87 (d, J = 11.0 Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 504.5; LC/MS RT = 1.22分 (カラム: フェノメックス・ルナ 30 × 2.0 mm 3 u; 移動相 A: 10:90 アセトニトリル:水 + 0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 アセトニトリル:水 + 0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 2分間にわたって0 - 100% Bとする; 流速: 1 mL/分)

10

【0731】

実施例 310 - 329

表13に列挙される化合物は、2 - {5 - [(5 - メチル - 1,2 - オキサゾール - 3 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オール、2 - {6 - フルオロ - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オール、2 - {8 - フルオロ - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オール、2 - {5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - [5 - (²H₃) メチル - 3 - メチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オール、または (1R) - 1 - シクロプロピル - 1 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] エタン - 1 - オールについて記載される操作と同様の操作に従って、商業的に入手可能である出発材料、あるいは上記される出発材料より調製された。化合物はすべてホモキラルである:

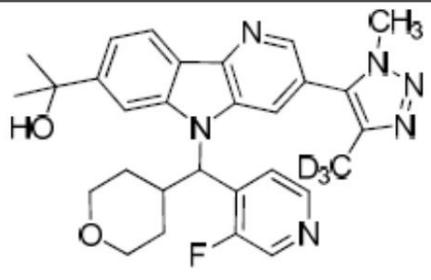
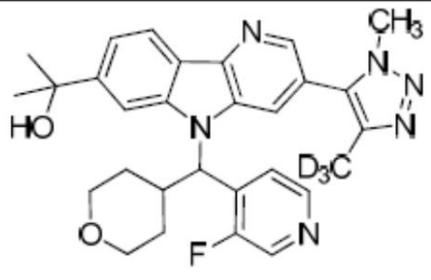
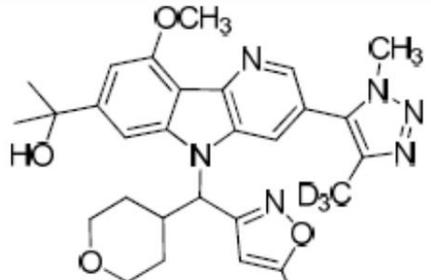
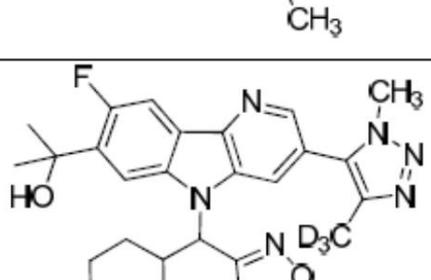
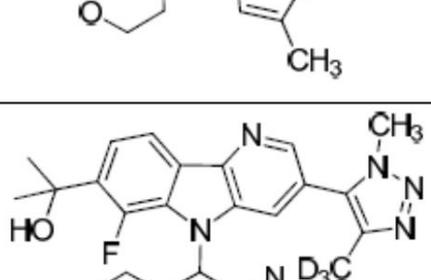
20

30

【0732】

【表 1 4 - 1】

表 1 3

実施例	構造式	HPLC RT (分)	HPLC 方法	MS (M+H)
310 エナンチオマ ーA		3.41	A	518.3
311 エナンチオマ ーB		5.71	A	518.3
312 エナンチオマ ーB		80.20	B	534.4
313 エナンチオマ ーA		14.09	C	522.4
314 エナンチオマ ーB		23.94	D	522.4

10

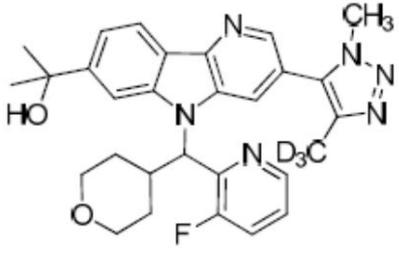
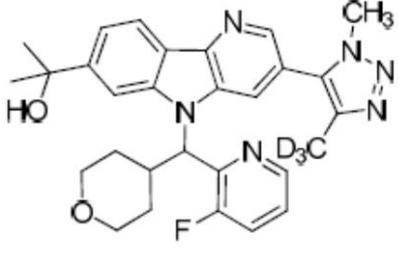
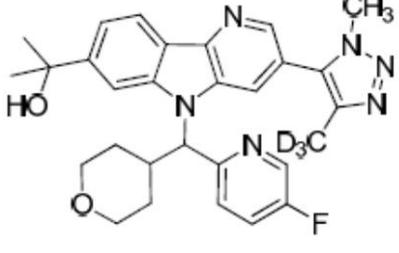
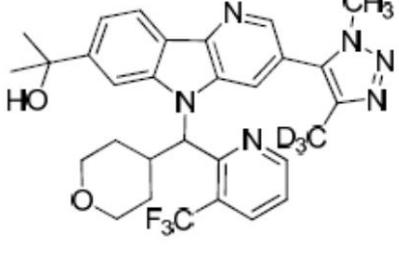
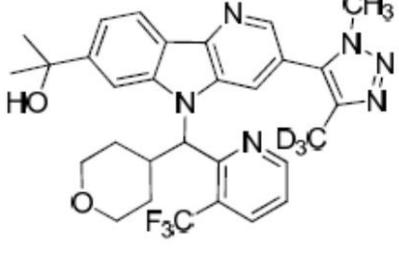
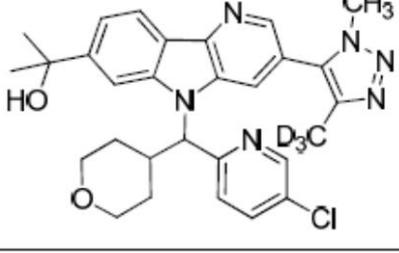
20

30

40

【表 1 4 - 2】

表 1 3

実施例	構造式	HPLC RT (分)	HPLC 方法	MS (M+H)
315 エナンチオマ ーA		18.76	E	518.5
316 エナンチオマ ーB		25.62	E	518.5
317 エナンチオマ ーB		49.19	F	518.3
318 エナンチオマ ーA		9.91	G	568.5
319 エナンチオマ ーB		11.18	G	568.5
320 エナンチオマ ーB		46.73	F	534.3

10

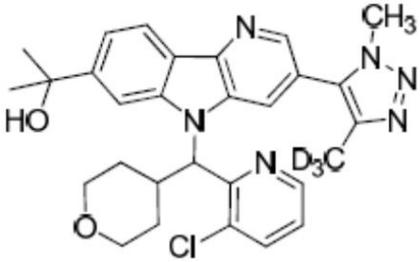
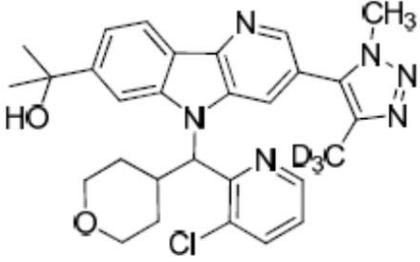
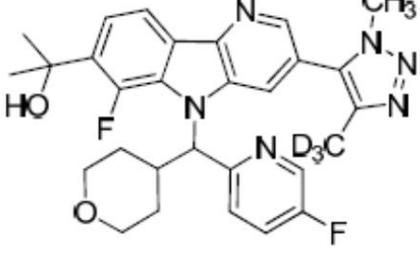
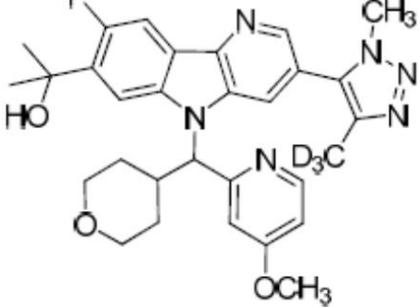
20

30

40

【表 1 4 - 3】

表 1 3

実施例	構造式	HPLC RT (分)	HPLC 方法	MS (M+H)
321 エナンチオマ ーA		81.38	B	534.5
322 エナンチオマ ーB		118.13	B	534.5
323 エナンチオマ ーB		25.91	H	536.6
324 ^A エナンチオマ ーA		29.18	H	536.6
325 エナンチオマ ーA		8.66	I	548.3

10

20

30

40

【表 1 4 - 4】

表 1 3

実施例	構造式	HPLC RT (分)	HPLC 方法	MS (M+H)
326 エナンチオマ ーB		13.68	I	548.3
327 エナンチオマ ーA		11.88	C	508.7
328 エナンチオマ ーB		13.47	C	508.7
329 ジアステレオ マーD		40.44	J	548.7

【 0 7 3 3 】

脚注 A：最終化合物は、2 - { 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールに至る経路の工程 3 に従って、メチルリチウムを用いて調製された。

【 0 7 3 4 】

表 1 3 についての H P L C 条件：方法 A：カラム：キラルセル・O J - H プレパラティブカラム、3 0 x 2 5 0 mm、5 μ m；移動相：C O ₂ 中 3 0 % メタノール、1 4 0 バール；流速：7 0 m L / 分；方法 B：カラム：キラルセル・O J 2 1 x 2 5 0 mm 1

10

20

30

40

50

0 μm ; 移動相: 10 : 90 エタノール: ヘプタン + 0.1% ジエチルアミン; 流速: 15 mL / 分; 方法 C: カラム: キラルセル・OD - H プレパラティブカラム、30 x 250 mm、5 μm ; 移動相: CO_2 中 15% メタノール、150 バール; 流速: 70 mL / 分; 方法 D: カラム: キラルセル AD - H プレパラティブカラム、30 x 250 mm、5 μm ; 移動相: CO_2 中 10% エタノール、150 バール; 流速: 70 mL / 分; 方法 E: カラム: キラルセル・OD 21 x 250 mm 10 μm ; 移動相: 15 : 85 エタノール: ヘプタン + 0.1% ジエチルアミン; 流速: 15 mL / 分; 方法 F: カラム: キラルパック AD 21 x 250 mm 10 μm ; 移動相: 8 : 92 エタノール: ヘプタン + 0.1% ジエチルアミン; 流速: 15 mL / 分; 方法 G: カラム: キラルセル・OJ - H プレパラティブカラム、30 x 250 mm、5 μm ; 移動相: CO_2 中 10% メタノール、150 バール; 流速: 70 mL / 分; 方法 H: カラム: キラルパック・IB プレパラティブカラム、30 x 250 mm、5 μm ; 移動相: CO_2 中 10% メタノール、150 バール; 流速: 70 mL / 分; 方法 I: カラム: キラルセル・OD 21 x 250 mm 10 μm ; 移動相: 25 : 75 エタノール: ヘプタン + 0.1% ジエチルアミン; 流速: 15 mL / 分; 方法 J: カラム: ラックス・セルロース - 2 プレパラティブカラム、21 x 250 mm、5 μm ; 移動相: CO_2 中 20% エタノール、150 バール; 流速: 50 mL / 分

10

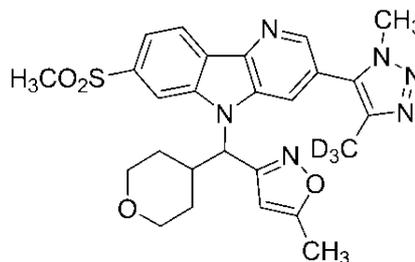
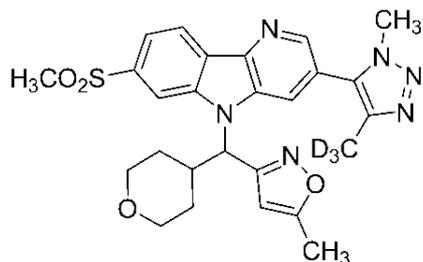
【0735】

実施例 330 & 331

5 - { 7 - メタンシルホニル - 5 - [(5 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール

20

【化 192】



30

エナンチオマー A、実施例 330

エナンチオマー B、実施例 331

【0736】

工程 1: 5 - { 7 - メタンシルホニル - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール

5 - { 7 - メタンシルホニル - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール (233 mg、0.677 ミリモル、収率 > 100%) は、5 - { 9 - メタンシルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾールを製造する経路における工程 1 に従って、3 - ブロモ - 7 - メタンシルホニル - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドールと、(5 - { 7 - メタンシルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 5 - (トリブチルスタンニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾールとから調製された。 ^1H NMR (400 MHz、 DMSO-d_6) 1.213 (s, 1 H)、8.66 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H)、8.51 - 8.43 (m, 1 H)、8.24 - 8.13 (m, 2 H)、7.83 (dd, $J = 8.2$ 、1.1 Hz, 1 H)、4.03 (s, 3 H)、3.32 (s, 3 H); LC / MS (M + H) = 345.3; LC / MS RT = 1.05 分 (カラム: フェノメネックス・ルナ 30 x

40

50

2.0 mm 3 u ; 移動相 A : 10 : 90 アセトニトリル : 水 + 0.1 % TFA ; 移動相 B : 90 : 10 アセトニトリル : 水 + 0.1 % TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 2 分間にわたって 0 - 100 % B とする ; 流速 : 1 mL / 分)

【0737】

工程 2 : 5 - { 7 - メタンスルホニル - 5 - [(5 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) (オキササン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール

5 - { 7 - メタンスルホニル - 5 - [(5 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) (オキササン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾールは、5 - { 9 -

メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキササン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾールに至る経路の工程 3 に従って、5 - { 7 - メタンスルホニル -

5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾールと、(2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(5 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) (オキサ

サン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールに至る経路にて調製された) (5 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 -

イル) (オキササン - 4 - イル) メチル メタンスルホナートとから調製された。その粗製

材料をプレパラティブ LC / MS を通して以下の条件 : カラム : キラルセル・OD 2 1

x 250 mm 10 μm 粒子 ; 移動相 A : ヘプタン + 0.1 % ジエチルアミン ; 移動相 B : エタノール ; 勾配 : 4 1 分間にわたって 12 % B とする ; 流速 : 15 mL / 分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、ラセミ体である 5 - { 7 - メタンスルホニル - 5 - [(5 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) (オキササン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾールを得た。エナンチオマー A および B はキラル SFC (カラム : キラルセル・OJ - H プレパラティブカラム、30 x 250 mm、5 μm ; 移動相 : CO₂ 中 20 % メタノール、150

パール ; 流速 : 70 mL / 分) を用いて分割された。最初に溶出するエナンチオマーをエナンチオマー A (12.1 mg、0.0230 ミリモル、10 %) と定義し、次に溶出するエナンチオマーをエナンチオマー B (12.6 mg、0.0240 ミリモル、10 %) と定義する。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.79 - 8.58

(m, 2 H)、8.52 (d, J = 8.1 Hz, 2 H)、7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)、6.38 (b r s, 1 H)、6.18 (d, J = 11.0 Hz, 1 H)、4.06 (s, 3 H)、3.92 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)、3.68 (d, J = 9.5 Hz, 1 H)、3.42 (t, J = 12.1 Hz, 1 H)、3.29 - 3.12 (m, 2 H)、2.33 (s, 3 H)、1.87 (d, J = 12.1 Hz, 1 H)、1.68 (d, J = 11.7 Hz, 1 H)、1.37 - 1.21 (m, 1 H)、0.88 - 0.76 (m, 1 H) ; LC / MS (M + H) = 524.4 ; LC / MS RT = 1.28 分 (カラム : フェノメネックス・ルナ

30 x 2.0 mm 3 u ; 移動相 A : 10 : 90 アセトニトリル : 水 + 0.1 % TFA ; 移動相 B : 90 : 10 アセトニトリル : 水 + 0.1 % TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 2 分間にわたって 0 - 100 % B とする ; 流速 : 1 mL / 分)

【0738】

実施例 332 - 340

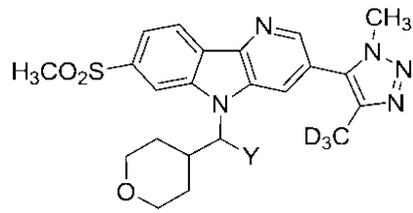
表 14 に列挙される化合物は、5 - { 7 - メタンスルホニル - 5 - [(5 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) (オキササン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾールについて記載される操作に従って、商業的に入手可能であるアルデヒドより調製された。化合物はすべてホモキラルである :

30

40

40

【化 1 9 3】



【 0 7 3 9 】

【表 15】

表 14

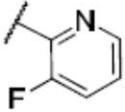
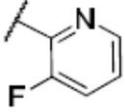
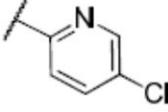
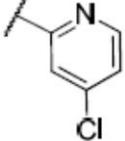
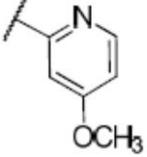
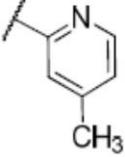
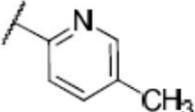
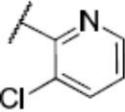
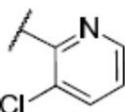
実施例	Y	HPLC RT (分)	HPLC 方法	MS (M+H)
332 エナンチオ マーA		35.36	A	538.5
333 エナンチオ マーB		47.99	A	538.5
334 エナンチオ マーB		20.22	B	554.5
335 エナンチオ マーA		34.53	C	554.5
336 エナンチオ マーA		16.78	D	550.5
337 エナンチオ マーA		67.13	E	534.0
338 エナンチオ マーB		78.46	F	534.3
339 エナンチオ マーA		51.77	G	554.5
340 エナンチオ マーB		65.34	G	554.5

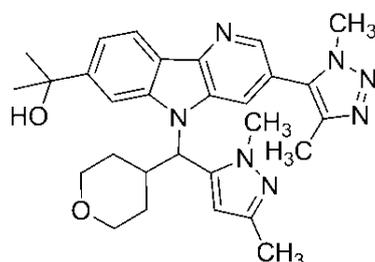
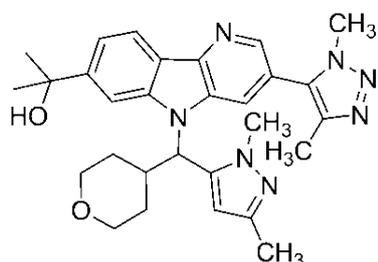
表14についてのHPLC条件：方法A：カラム：キラルパックAD 21×250mm 10μm；移動相：18：82 エタノール：ヘプタン+0.1%ジエチルアミン；流速：15mL/分；方法B：カラム：キラルパックAD 21×250mm 10μm；移動相：25：75 エタノール：ヘプタン+0.1%ジエチルアミン；流速：15mL/分；方法C：カラム：キラルパックAD-H プレパラティブカラム、30×250mm、5μm；移動相：CO₂中10%メタノール、100バー；流速：70mL/分；方法D：カラム：キラルセル・OD 21×250mm 10μm；移動相：30：70 エタノール：ヘプタン+0.1%ジエチルアミン；流速：15mL/分；方法E：カラム：キラルパックAD 21×250mm 10μm；移動相：10：90 エタノール：ヘプタン+0.1%ジエチルアミン；流速：15mL/分；方法F：カラム：キラルパックAD 21×250mm 10μm；移動相：12：88 エタノール：ヘプタン+0.1%ジエチルアミン；流速：15mL/分；方法G：カラム：キラルパックAD 21×250mm 10μm；移動相：15：85 エタノール：ヘプタン+0.1%ジエチルアミン；流速：15mL/分

【0741】

実施例341&342

2-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)(オキサン-4-イル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オール

【化194】



エナンチオマーA、実施例341

エナンチオマーB、実施例342

【0742】

工程1：(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)(オキサン-4-イル)メタノール

(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)(オキサン-4-イル)メタノールは、2-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)(オキサン-4-イル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オールに至る経路の工程1に従って、調製された。LC/MS(M+H)=211.2；LC/MS RT=0.92分(カラム：フェノメネックス・ルナ 30×2.0mm 3μ；移動相A：10：90 アセトニトリル：水+0.1%TFA；移動相B：90：10 アセトニトリル：水+0.1%TFA；温度：40；勾配：2分間にわたって0-100%Bとする；流速：1mL/分)

【0743】

工程2：メチル 3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)(オキサン-4-イル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート

メチル 3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)(オキサン-4-イル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート(2-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(オキサン-4-イル)(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オールに至る経路にて調製される、92.0mg、0.285ミリモル)、(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール

10

20

30

40

50

ル - 5 - イル) (オキサン - 4 - イル) メタノール (90.0 mg、0.428 ミリモル)、および 2 - (トリメチルホスホラニリデン) アセトニトリル (856 μ L、0.428 ミリモル) をトルエン (2850 μ L) 中 85 にて N_2 (g) 下で 16 時間攪拌した。揮発性成分を減圧下で除去し、その反応材料を精製することなく使用した。LC/MS (M+H) = 514.3; LC/MS RT = 0.98 分 (カラム: ウォーターズ・アクイティ・BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 μ ; 移動相 A: 水 + 0.05% TFA; 移動相 B: アセトニトリル + 0.05% TFA; 温度: 40 ; 勾配: 1.5 分間にわたって 2 - 98% B とする; 流速: 0.8 mL/分)

【0744】

工程 3: 2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール 10

2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールは、2 - {3 - [4 - (2H_3) メチル - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オールに至る経路の工程 3 に従って、メチル 3 - (ジメチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラートから調製された。その粗製材料をプレパラティブ LC/MS を通して以下の条件: カラム: エクスブリッジ C18、19 x 200 mm、5 μ m 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル: 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル: 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 勾配: 30 分間にわたって 15 - 45% B とし、次に 100% B で 5 分間保持する; 流速: 20 mL/分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、ラセミ体である 2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールを得た。エナンチオマー A および B をキラル SFC (カラム: キラルパック IC-H、30 x 250 mm、5 μ m; 移動相: CO_2 中 40% メタノール、150 μ bar; 流速: 70 mL/分; 温度: 35) を用いて分割した。最初に溶出するエナンチオマーをエナンチオマー A (2.10 mg、3.43 マイクロモル、2%) と定義し、次に溶出するエナンチオマーをエナンチオマー B (3.10 mg、5.79 マイクロモル、3%) と定義する。 20

1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 8.54 (s, 1H)、8.41 - 8.01 (m, 2H)、7.52 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.39 (d, J = 4.4 Hz, 1H)、6.84 (brs, 1H)、5.96 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、4.01 (brs, 3H)、3.91 (brs, 1H)、3.68 (d, J = 9.9 Hz, 1H)、3.43 (brs, 1H)、3.21 - 3.05 (m, 2H)、2.30 (brs, 3H)、2.14 (s, 3H)、1.97 - 1.82 (m, 1H)、1.72 - 1.46 (m, 7H)、1.31 - 1.21 (m, 3H)、0.89 - 0.77 (m, 1H)、0.72 (d, J = 10.6 Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 514.3; LC/MS RT = 0.87 分 (カラム: ウォーターズ・アクイティ・BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 μ ; 移動相 A: 水 + 0.05% TFA; 移動相 B: アセトニトリル + 0.05% TFA; 温度: 40 ; 勾配: 1.5 分間にわたって 2 - 98% B とする; 流速: 0.8 mL/分) 30

【0745】

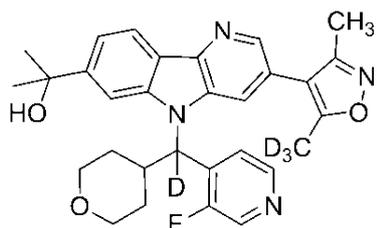
実施例 343 & 344
2 - {5 - [(3 - フルオロピリジン - 4 - イル) (オキサン - 4 - イル) (2H) メチル] - 3 - [5 - (2H_3) メチル - 3 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オール 40

【0745】

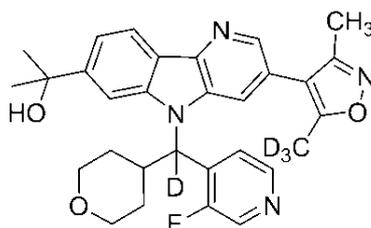
実施例 343 & 344

2 - {5 - [(3 - フルオロピリジン - 4 - イル) (オキサン - 4 - イル) (2H) メチル] - 3 - [5 - (2H_3) メチル - 3 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オール 50

【化195】



エナンチオマーA、実施例343



エナンチオマーB、実施例344

【0746】

工程1：(3-フルオロピリジン-4-イル)(オキサソール-4-イル)メタノール

(3-フルオロピリジン-4-イル)(オキサソール-4-イル)メタノール(301mg、1.42ミリモル、47%)は、2-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)(オキサソール-4-イル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オールに至る経路の工程1に従って、3-フルオロピリジン-4-カルボアルデヒドより調製された。LC/MS(M+H)=212.2; LC/MS RT=0.40分(カラム：フェノメネックス・ルナ 30x2.0mm 3u; 移動相A：10：90 アセトニトリル：水+0.1% TFA; 移動相B：90：10 アセトニトリル：水+0.1% TFA; 温度：40 ; 勾配：2分間にわたって0-100%Bとする; 流速：1mL/分)

【0747】

工程2：(3-フルオロピリジン-4-イル)(オキサソール-4-イル)メチルメタンズルホナート

(3-フルオロピリジン-4-イル)(オキサソール-4-イル)メチルメタンズルホナートは、2-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)(オキサソール-4-イル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オールに至る経路の工程2に従って、(3-フルオロピリジン-4-イル)(オキサソール-4-イル)メタノールより調製された。

【0748】

工程3：メチル3-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5-[(3-フルオロピリジン-4-イル)(オキサソール-4-イル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート

メチル3-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5-[(3-フルオロピリジン-4-イル)(オキサソール-4-イル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラートは、5-{9-メタンズルホニル-5-[(5)-オキサソール-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル}-4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾールに至る経路の工程3に従って、(2-[3-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5-[(オキサソール-4-イル(フェニル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オールに至る経路にて調製される)メチル3-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラートと、(3-フルオロピリジン-4-イル)(オキサソール-4-イル)メチルメタンズルホナートとから調製された。LC/MS(M+H)=515.7; LC/MS RT=1.46分(カラム：フェノメネックス・ルナ 30x2.0mm 3u; 移動相A：10：90 アセトニトリル：水+0.1% TFA; 移動相B：90：10 アセトニトリル：水+0.1% TFA; 温度：40 ; 勾配：2分間にわたって0-100%Bとする; 流速：1mL/分)

【0749】

10

20

30

40

50

工程4：3 - (ジメチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [(3 - フルオロピリジン - 4 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

2 - [3 - (ジメチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [(3 - フルオロピリジン - 4 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールは、2 - {3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オールに至る経路の工程3に従って、メチル 3 - (ジメチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [(3 - フルオロピリジン - 4 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラートより調製された。LC / MS (M + H) = 515.3 ; LC / MS RT = 1.18分 (カラム：フェノメネックス・ルナ 30 x 2.0 mm 3 u ; 移動相A : 10 : 90 アセトニトリル : 水 + 0.1% TFA ; 移動相B : 90 : 10 アセトニトリル : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 2分間にわたって0 - 100% Bとする ; 流速 : 1 mL / 分)

【0750】

工程5：2 - {5 - [(3 - フルオロピリジン - 4 - イル) (オキサン - 4 - イル) (^2H) メチル] - 3 - [5 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 3 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オール

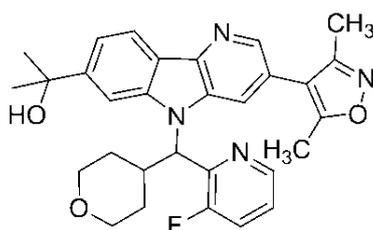
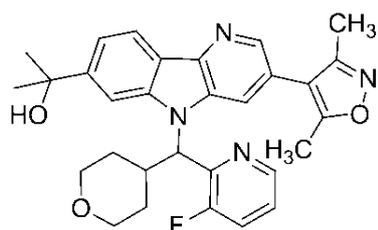
2 - {5 - [(3 - フルオロピリジン - 4 - イル) (オキサン - 4 - イル) (^2H) メチル] - 3 - [5 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 3 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オールは、2 - {5 - [(2, 4 - ジフルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 6 - フルオロ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オールに至る経路の工程3に従って、2 - [3 - (ジメチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [(3 - フルオロピリジン - 4 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールより調製された。その粗製材料をプレパラティブLC / MSを通して以下の条件：カラム：エクスブリッジ C18、19 x mm、5 μm 粒子 ; 移動相A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 移動相B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 勾配 : 20分間にわたって20 - 60% Bとし、次に100% Bで5分間保持する ; 流速 : 20 mL / 分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、ラセミ体である2 - {5 - [(3 - フルオロピリジン - 4 - イル) (オキサン - 4 - イル) (^2H) メチル] - 3 - [5 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 3 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル} プロパン - 2 - オールを得た。エナンチオマーAおよびBをキラルSFC (カラム：キラルセル・OD - H プレパラティブカラム、30 x 250 mm、5 μm ; 移動相 : CO₂ 中20% メタノール、150バール ; 流速 : 70 mL / 分 ; 温度 : 35) を用いて分割した。最初に溶出するエナンチオマーをエナンチオマーA (1.90 mg、3.66 マイクロモル、2%) と定義し、次に溶出するエナンチオマーをエナンチオマーB (2.10 mg、3.89 マイクロモル、2%) と定義した。LC / MS (M + H) = 519.3 ; LC / MS RT = 1.18分 (カラム：フェノメネックス・ルナ 30 x 2.0 mm 3 u ; 移動相A : 10 : 90 アセトニトリル : 水 + 0.1% TFA ; 移動相B : 90 : 10 アセトニトリル : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 2分間にわたって0 - 100% Bとする ; 流速 : 1 mL / 分)

【0751】

実施例345 & 346

2 - [3 - (ジメチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インド

ール - 7 - イル]プロパン - 2 - オール
【化196】



エナンチオマーA、実施例345

エナンチオマーB、実施例346

10

【0752】

工程1：2 - [3 - (ジメチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル]プロパン - 2 - オール

2 - [3 - (ジメチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル]プロパン - 2 - オールは、2 - {5 - [(3 - フルオロピリジン - 4 - イル) (オキサン - 4 - イル) (^2H) メチル] - 3 - [5 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 3 - メチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル] - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル}プロパン - 2 - オールに至る工程1 - 4に従って、同様に調製された。その粗製材料をプレパラティブLC/MSを通して以下の条件：カラム：エクスブリッジ C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；勾配：15分間にわたって30 - 70% Bとし、次に100% Bで5分間保持する；流速：20 mL / 分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、ラセミ体である2 - {5 - [(3 - フルオロピリジン - 4 - イル) (オキサン - 4 - イル) (^2H) メチル] - 3 - [5 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 3 - メチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル] - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル}プロパン - 2 - オールを得た。エナンチオマーAおよびBは、キラルプレパラトリートリ - HPLC (カラム：キラルセル・OJ 21 x 250 mm 10 μm 粒子；移動相A：ヘプタン + 0.1% ジエチルアミン；移動相B：エタノール；勾配：110分間にわたって8% Bとする；流速：15 mL / 分) を用いて分割された。最初に溶出するエナンチオマーをエナンチオマーA (10.9 mg、0.0210ミリモル、21%) と定義し、次に溶出するエナンチオマーをエナンチオマーB (9.00 mg、0.0170ミリモル、17%) と定義した。 ^1H NMR (DMSO - d_6) : 8.60 (brs, 1H)、8.24 - 8.53 (m, 2H)、7.99 - 8.14 (m, 2H)、7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.40 - 7.52 (m, 2H)、6.14 (d, J = 10.6 Hz, 1H)、3.87 (d, J = 10.3 Hz, 1H)、3.69 (d, J = 10.3 Hz, 1H)、3.44 - 3.52 (m, 4H)、3.18 (t, J = 11.7 Hz, 1H)、2.35 (brs, 3H)、1.71 (brs, 1H)、1.43 - 1.64 (m, 8H)、1.26 - 1.38 (m, 1H)、0.70 (d, J = 12.8 Hz, 1H)；LC/MS (M+H) = 515.5；LC/MS RT = 2.50分 (カラム：フェノメネックス・ルナ C18 50 x 2.0 mm 3 μ ；移動相A：10：90 アセトニトリル：水 + 0.1% TFA；移動相B：90：10 アセトニトリル：水 + 0.1% TFA；温度：40；勾配：4分間にわたって0 - 100% Bとする；流速：0.8 mL / 分)

20

30

40

【0753】

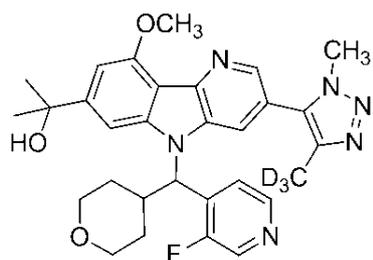
実施例347 & 348

2 - {5 - [(3 - フルオロピリジン - 4 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 9 - メトキシ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル}プロパン - 2 - オー

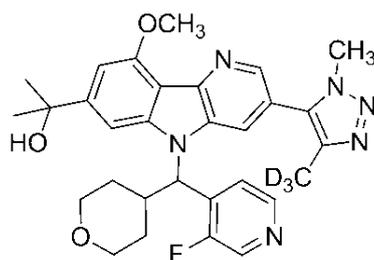
50

ル

【化197】



エナンチオマーA、実施例347



エナンチオマーB、実施例348

10

【0754】

工程1：メチル 3 - プロモ - 5 - [(3 - フルオロピリジン - 4 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 9 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

メチル 3 - プロモ - 5 - [(3 - フルオロピリジン - 4 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 9 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラートは、5 - { 9 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - (² H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールに至る経路の工程3に従って、(2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(2 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 9 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールに至る経路にて調製される) メチル 3 - プロモ - 9 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラートと、(2 - { 5 - [(3 - フルオロピリジン - 4 - イル) (オキサン - 4 - イル) (² H) メチル] - 3 - [5 - (² H₃) メチル - 3 - メチル - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールに至る経路にて調製される) (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル メタンスルホナートとから調製された。LC / MS (M + H) = 528.2 ; LC / MS RT = 2.24分 (カラム : フェノメネックス・ルナ 30 x 2.0 mm 3 u ; 移動相 A : 10 : 90 アセトニトリル : 水 + 0.1 % TFA ; 移動相 B : 90 : 10 アセトニトリル : 水 + 0.1 % TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 2分間にわたって0 - 100 % Bとする ; 流速 : 1 mL / 分)

20

30

【0755】

工程2：2 - { 3 - プロモ - 5 - [(3 - フルオロピリジン - 4 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 9 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

2 - { 3 - プロモ - 5 - [(3 - フルオロピリジン - 4 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 9 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール (22.3 mg、0.0420ミリモル、1.2%) は、2 - { 6 - フルオロ - 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - (² H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールに至る経路の工程2に従って、メチル 3 - プロモ - 5 - [(3 - フルオロピリジン - 4 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 9 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラートより調製された。LC / MS (M + H) = 528.2 ; LC / MS RT = 1.83分 (カラム : フェノメネックス・ルナ 30 x 2.0 mm 3 u ; 移動相 A : 10 : 90 アセトニトリル : 水 + 0.1 % TFA ; 移動相 B : 90 : 10 アセトニトリル : 水 + 0.1 % TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 2分間にわたって0 - 100 % Bとする ; 流速 : 1 mL / 分)

40

50

【0756】

工程3：2 - { 5 - [(3 - フルオロピリジン - 4 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 9 - メトキシ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

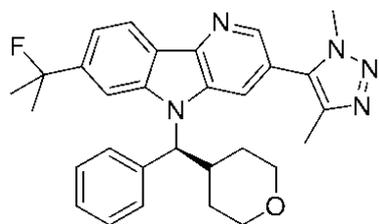
2 - { 5 - [(3 - フルオロピリジン - 4 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 9 - メトキシ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールは、5 - { 7 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾールを製造する経路における工程3に従って、調製された。その粗製材料をプレパラティブ LC / MS を通して以下の条件：カラム：エックスブリッジ C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 0.1% トリフルオロ酢酸；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 0.1% トリフルオロ酢酸；勾配：20分間にわたって10 - 50% B とし、次に100% B で5分間保持する；流速：20 mL / 分で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、ラセミ体である2 - { 5 - [(3 - フルオロピリジン - 4 - イル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 9 - メトキシ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールを得た。エナンチオマー A および B をキラルプレパラトリート HPLC (カラム：キラルセル・OJ 21 x 250 mm 10 μm 粒子；移動相 A：ヘプタン + 0.1% ジエチルアミン；移動相 B：エタノール；勾配：30分間にわたって30% B とする；流速：15 mL / 分) を用いて分割した。最初に溶出するエナンチオマーをエナンチオマー A (3.90 mg、7.12 マイクロモル、17%) と定義し、次に溶出するエナンチオマーをエナンチオマー B (4.00 mg、7.30 マイクロモル、18%) と定義する。LC / MS (M + H) = 548.3；LC / MS RT = 1.11 分 (カラム：フェノメネックス・ルナ 30 x 2.0 mm 3 μ ；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水 + 0.1% TFA；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水 + 0.1% TFA；温度：40；勾配：2分間にわたって0 - 100% B とする；流速：1 mL / 分)

【0757】

実施例 351

5 - [7 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル] - 1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール

【化198】



【0758】

(S) - 2 - (3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル) プロパン - 2 - オール (43.2 mg、0.0870 ミリモル) の冷却した (- 78) N_2 下でのジクロロメタン (9.7 mL) 中攪拌溶液に、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (0.050 mL、0.378 ミリモル) を加え、その反応混合物を3時間攪拌し、0 に加温し、30分間攪拌した。該反応物に、飽和水性 NaHCO_3 (2 mL) を添加し、反応物を室温に加温した。該混合物を DCM で希釈

10

20

30

40

50

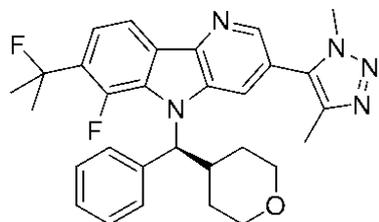
し、H₂Oで洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過して濃縮した。その粗製材料をプレパラティブLC/MS(カラム:ウォーターズ・エクスブリッジ C18、19×200mm、5μm粒子;移動相A:5:95 アセトニトリル:水+10mM酢酸アンモニウム;移動相B:95:5 アセトニトリル:水+10mM酢酸アンモニウム;勾配:25分間にわたって25-100%Bとし、次に100%Bで5分間保持する;流速:20mL/分)に付して精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、(5-[7-(2-フルオロプロパン-2-イル)-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル]-1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール(17.7mg、40%))を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) 8.53(s, 1H)、8.43(br s, 1H)、8.22(d, J=8.1Hz, 1H)、8.09(br s, 1H)、7.66(d, J=7.4Hz, 2H)、7.40(d, J=8.1Hz, 1H)、7.28-7.36(m, 2H)、7.21-7.27(m, 1H)、5.89(d, J=11.1Hz, 1H)、4.00(s, 3H)、3.84-3.93(m, 1H)、3.73(d, J=8.8Hz, 1H)、3.48(t, J=11.1Hz, 1H)、3.37(br s, 1H)、3.25(t, J=11.4Hz, 1H)、2.29(s, 3H)、1.75-1.88(m, 6H)、1.70(d, J=12.8Hz, 1H)、1.52-1.65(m, 1H)、1.25-1.40(m, 1H)、0.98(d, J=12.5Hz, 1H); HPLC:RT=1.84分(カラム:ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1×50mm、1.7μm粒子;移動相A:5:95 アセトニトリル:水+10mM酢酸アンモニウム;移動相B:95:5 アセトニトリル:水+10mM酢酸アンモニウム;温度:50;勾配:3分間にわたって0-100%Bとし、次に100%Bで0.75分間保持する;流速:1.11mL/分;検出:UV(220nm));MS(ES):m/z=498[M+1]⁺

【0759】

実施例352

5-[6-フルオロ-7-(2-フルオロプロパン-2-イル)-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル]-1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール

【化199】



【0760】

(S)-2-(3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-6-フルオロ-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル)プロパン-2-オール(50.4mg、0.0980ミリモル)の冷却した(-78)N₂(g)下でのジクロロメタン(4.9mL)中攪拌溶液に、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド(0.050mL、0.378ミリモル)を添加した。反応物を-78で90分間攪拌した。反応物を0の浴槽に入れ、40分間攪拌した。該反応物に、飽和水性NaHCO₃(2mL)を添加し、その反応物を室温に加温した。混合物をDCMで希釈し、H₂Oで洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過して濃縮した。その粗製材料をプレパラティブLC/MS(カラム:ウォーターズ・エクスブリッジ C18、19×200mm、5μm粒子;移動相A:5:95 アセトニトリル:水+10mM酢酸アンモニウム;移動相B:95:5 アセトニトリル:水+10mM酢酸アンモニウム;勾配:20分間にわたって25-95%Bとし、次に100%Bで5分間保持する;流速:20mL/分)に付して精製した。所望の生成物

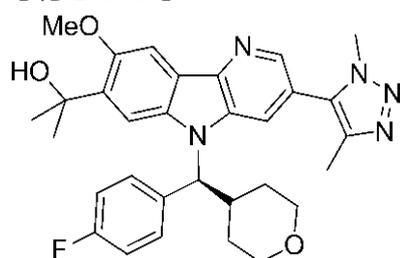
を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、5 - [6 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル] - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (20.0 mg、40%) を得た。¹H NMR によれば、アトロプ異性体の混合物のようである。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.25 (brs , 1 H)、8.08 (d , J = 8.1 Hz , 2 H)、7.94 (s , 1 H)、7.64 (brs , 3 H)、7.43 (brs , 2 H)、7.34 (brs , 4 H)、7.26 (brd , J = 7.1 Hz , 2 H)、6.00 - 5.89 (m , 2 H)、4.00 - 3.82 (m , 7 H)、3.76 (brd , J = 9.1 Hz , 2 H)、3.54 - 3.43 (m , 1 H)、3.41 (brd , J = 7.4 Hz , 1 H)、3.27 (brt , J = 11.3 Hz , 2 H)、2.22 (brs , 6 H)、2.01 - 1.69 (m , 14 H)、1.34 (brd , J = 10.4 Hz , 4 H)、1.06 (brd , J = 12.8 Hz , 2 H) ; HPLC : RT = 2.13 分 (カラム : ウォータース・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 温度 : 50 ; 勾配 : 3 分間にわたって 0 - 100% B とし、次に 100% B で 0.75 分間保持する ; 流速 : 1.11 mL / 分 ; 検出 : UV (220 nm)) ; MS (ES) : m / z = 516 [M + 1]⁺

【 0761 】

実施例 353

2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 8 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

【 化 200 】



【 0762 】

工程 1 : メチル 2 - メトキシ - 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) ベンゾアート

攪拌棒を設置した 100 mL の丸底フラスコに、メチル 4 - プロモ - 2 - メトキシベンゾアート (1.79 g、7.30 ミリモル)、4,4,4',4',5,5,5',5' - オクタメチル - 2,2' - ビ (1,3,2 - ジオキサボロラン) (2.78 g、10.9 ミリモル)、PdCl₂ (dppf) (0.267 g、0.365 ミリモル)、および酢酸カリウム (2.15 g、21.9 ミリモル) を外界温度で添加した。フラスコをセプタムで密封し、ジオキサン (36.5 mL) を添加し、環境を N₂ (g) でパージした。次に反応物を攪拌しながら 3 時間にわたって 90 に加熱し、そして室温に冷却した。反応物を濃縮し、残渣を EtOAc に溶かし、1 M 水性 HCl および飽和水性 NaCl で洗浄した。有機液を乾燥 (Na₂SO₄) させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (Teledyne ISCO CombiFlash Rf、0% ~ 100% の勾配で溶媒 A / B = CH₂Cl₂ / EtOAc を 15 倍以上のカラム容量で用いる、RediSep SiO₂ 80 g、DCM 溶液としてロードされる) に付して精製し、メチル 2 - メトキシ - 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) ベンゾアート (1.87 g、88%) を黄褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.76 (d , J = 7.7 Hz , 1 H)、7.42 (dd , J = 7.7、0.9 Hz , 1 H)、7.39 (s , 1 H)、3.96 (s , 3 H)、3.90 (s , 3 H)、1.36 (s , 1

2 H) ; HPLC : RT = 1.284分 (ウォーターズ・アクイティ・BEH C18 1.7 μ m 2.0 x 50 mm、CH₃CN/H₂O/0.1% TFA、1.5分間の勾配、波長 = 254 nm) ; MS (ES) : m/z = 293 [M+1]⁺

【0763】

工程2 : メチル 3 - プロモ - 6 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラートおよびメチル 3 - プロモ - 8 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

メチル 2 - メトキシ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) ベンゾアート (1.30 g、4.43ミリモル)、2,5 - ジプロモ - 3 - ニトロピリジン (1.04 g、3.69ミリモル)、および PdCl₂ (dppf) (0.140 g、0.191ミリモル) の THF (37 mL) 中攪拌溶液に、リン酸三カリウム (H₂O 中 3 M、3.7 mL、11.1ミリモル) を添加し、N₂ (g) でパージし、反応物を攪拌しながら 75 ° に 30 分間にわたって加熱し、そして室温に冷却し、部分的に濃縮し、EtOAc で希釈し、H₂O、飽和水性 NaCl で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。固体を濾去し、揮発性成分を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Teledyne ISCO CombiFlash Rf、0% ~ 100% の勾配で溶媒 A / B = CH₂Cl₂ / EtOAc を 15 倍より大きなカラム容量で用いる、RediSep SiO₂ 80 g、DCM 溶液としてロードされる) に付して精製し、淡黄色固体としてモノおよびビスでカップリングした生成物の混合物 (1.04 g) を得た。主たる生成物のついで

の HPLC : RT = 1.212分 (ウォーターズ・アクイティ・BEH C18 1.7 μ m 2.0 x 50 mm、CH₃CN/H₂O/0.1% TFA、1.5分間の勾配、波長 = 254 nm) ; MS (ES) : m/z = 367 / 369 Br⁷⁹ / Br⁸¹ [M+1]⁺

【0764】

100 mL の RB フラスコに、上記の混合物 (1.04 g) および 1,2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン (1.27 g、3.19ミリモル) / 1,2 - ジクロロベンゼン (12 mL) を加え、そのフラスコを予め加熱した加熱ブロックにて 170 ° で 90 分間加熱し、次に室温に冷却した。混合物を 150 mL のヘキサン中に注ぎ、固体を濾過で集め、ヘキサンで洗浄し、風乾させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Teledyne ISCO CombiFlash Rf、0% ~ 100% の勾配で溶媒 A / B = ヘキサン / EtOAc を 15 倍より大きなカラム容量で用いる、RediSep SiO₂ 220 g ゴールド) に付して精製した。透明なフラクションを除外し、フラクションを混合し、フラッシュクロマトグラフィー (Teledyne ISCO CombiFlash Rf、0% ~ 30% の勾配で溶媒 A / B = CH₂Cl₂ / EtOAc を 19 倍より大きなカラム容量で用いる、RediSep SiO₂ 12 g ゴールド) に再び供した。2種の位置異性体 : メチル 3 - プロモ - 6 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (339.7 mg、36%) をクリーム色固体として得 : ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 1.204 (s、1H)、8.59 (d、J = 2.0 Hz、1H)、8.12 (d、J = 2.0 Hz、1H)、7.98 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.61 (d、J = 8.1 Hz、1H)、4.01 (s、3H)、3.90 (s、3H) ; HPLC : RT = 0.97分 (ウォーターズ・アクイティ・BEH C18 1.7 μ m 2.0 x 50 mm、CH₃CN/H₂O/0.05% TFA、1分間の勾配、波長 = 220 nm) ; MS (ES) : m/z = 335 / 337 Br⁷⁹ / Br⁸¹ [M+1]⁺ ; およびメチル 3 - プロモ - 8 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (322 mg、0.962ミリモル、34%) を黄色固体として得た : ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 1.55 (s、1H)、8.53 (d、J = 2.0 Hz、1H)、8.20 (d、J = 2.0 Hz、1H)、7.87 (s、1H)、7.80 (s、1H)、3.92 (s、3H)、3.85 (s、3H) ; HPLC : RT = 0.90分 (ウォーターズ・アクイティ・BEH C18 1.7 μ m 2.0 x 50 mm、CH₃CN/H₂O/0.05% TFA、1分間の勾配、波長 = 220 nm) ; MS (ES) : m/z = 335 / 337

$Br^{79} / Br^{81} [M+1]^+$

【0765】

工程3：メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル)
- 8 - メトキシ - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート
50 mL の R B フラスコに、メチル 3 - ブロモ - 8 - メトキシ - 5 H - ピリド [3,
2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (322 mg、0.962 ミリモル)、1, 4
- ジメチル - 5 - (トリブチルスタンニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール (533 mg、
1.38 ミリモル) および T E A (0.270 mL、1.94 ミリモル) の D M F (1
9 mL) 中混合物を添加し、その溶液に窒素を吹き込むことで該混合物をパーズした。パ
ージしながら、ヨウ化銅 (I) (41.4 mg、0.217 ミリモル) および P d (P h₃
P)₄ (69.5 mg、0.0600 ミリモル) を添加し、フラスコにセプタムを取り付け
、加熱ブロック中にて攪拌しながら 95 で一夜加熱した。反応物を室温に冷却して濃縮
し、残渣を E t O A c に溶かし、H₂O、飽和水性 N a C l で洗浄し、硫酸ナトリウム上
で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を M e O H / アセトンに溶かし、S i O₂
(6 g) を加え、揮発性成分を減圧下で除去し、次に減圧下で乾燥させた。ついで該材料
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Teledyne ISCO CombiFlash Rf、0% ~ 100
% の勾配で溶媒 A / B = C H₂ C l₂ / アセトン を 15 倍より大きなカラム容量で用いる
、RediSep S i O₂ 40 g) に付して精製した。メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1
H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 8 - メトキシ - 5 H - ピリド [3, 2 - b]
インドール - 7 - カルボキシラート (167.3 mg、50%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 11.62 (s, 1 H)、8.54
(d, J = 1.8 Hz, 1 H)、8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1 H)、7.90 (s, 1
H)、7.86 (s, 1 H)、4.01 (s, 3 H)、3.94 (s, 3 H)、3.86 (s
, 3 H)、2.30 (s, 3 H) ; H P L C : R T = 0.917 分 (ウォーターズ・アクイ
ティ・B E H C 18 1.7 μm 2.0 x 50 mm、C H₃ C N / H₂O / 0.1% T
F A、1.5 分間の勾配、波長 = 254 nm) ; M S (E S) : m / z = 352 [M + 1
]⁺

【0766】

工程4：(S) - メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5
- イル) - 5 - ((4 - フルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)
メチル) - 8 - メトキシ - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 8 -
メトキシ - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (89.6 mg
、0.255 ミリモル)、(R) - (4 - フルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピ
ラン - 4 - イル) メタノール (110 mg、0.522 ミリモル) およびトリフェニルホ
スフィン (108 mg、0.413 ミリモル) の冷却した (0) N₂ (g) 下でのトル
エン (5.2 mL) 中攪拌懸濁液に、D I A D (0.100 mL、0.514 ミリモル) を
シリンジを介して 1 分間にわたって滴下して加え、その溶液を 5 分間攪拌し、ついで氷浴
を取り外し、室温で一夜攪拌した。T H F (5 mL) を添加し、攪拌を一夜続けた。反応
物を真空下で濃縮し、減圧下で乾燥させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(Teledyne ISCO CombiFlash Rf、0% ~ 30% の勾配で溶媒 A / B = C H₂ C l₂ / M
e O H を 20 倍より大きなカラム容量で用いる、RediSep S i O₂ 40 g、D C M 溶
液としてロードされる) に付して精製した。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフ
ィー (Teledyne ISCO CombiFlash Rf、0% ~ 100% の勾配で溶媒 A / B = ヘキサン / E
t O A c を 12 倍より大きなカラム容量で用いる、RediSep S i O₂ 12 g、D C M
溶液としてロードされ、次に 0% ~ 10% の勾配で C H₂ C l₂ : M e O H の溶媒を 12
倍よりも大きなカラム容量に変える) に付して再び精製した。(S) - メチル 3 - (1
, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - ((4 - フルオロフ
ェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 8 - メトキシ - 5 H - ピ

10

20

30

40

50

リド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (3 6 . 0 m g 、 2 6 %) をク
 リーム色固体として得た。¹ H NMR (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 8 . 4 7 (d ,
 J = 1 . 8 H z , 1 H) 、 8 . 1 4 (s , 1 H) 、 7 . 9 6 (s , 1 H) 、 7 . 5 8 (d , J
 = 1 . 5 H z , 1 H) 、 7 . 4 2 (d d , J = 5 . 2 、 8 . 7 H z , 2 H) 、 7 . 0 5 (t ,
 J = 8 . 6 H z , 2 H) 、 5 . 4 6 (d , J = 1 0 . 6 H z , 1 H) 、 4 . 0 6 (s , 3 H)
 、 4 . 0 3 (s , 3 H) 、 3 . 9 9 (b r d d , J = 2 . 6 、 3 . 7 H z , 1 H) 、 3 . 9 4
 (s , 3 H) 、 3 . 9 1 - 3 . 8 6 (m , 1 H) 、 3 . 5 9 - 3 . 4 8 (m , 1 H) 、 3 . 4
 1 - 3 . 3 0 (m , 1 H) 、 3 . 1 1 - 2 . 9 6 (m , 1 H) 、 2 . 3 2 (s , 3 H) 、 1 .
 9 5 (b r d , J = 1 3 . 2 H z , 1 H) 、 1 . 6 7 - 1 . 5 8 (m , 1 H) 、 1 . 5 0 - 1
 . 3 6 (m , 1 H) 、 1 . 1 3 (b r d , J = 1 2 . 8 H z , 1 H) ; H P L C : R T = 1 .
 1 2 5 分 (ウォーターズ・アクイティ・BEH C 1 8 1 . 7 μ m 2 . 0 × 5 0 m m 、
 C H ₃ C N / H ₂ O / 0 . 1 % T F A 、 1 . 5 分間の勾配、波長 = 2 5 4 n m) ; M S (E
 S) : m / z = 5 4 4 [M + 1] ⁺

【 0 7 6 7 】

工程 5 : 2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサ - 4 - イル) メチル] - 8 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

(S) - メチル 3 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - ((4 - フルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 8 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (3 6 . 0 m g 、 0 . 0 6 6 0 ミリモル) の冷却した (- 7 8) N ₂ (g) 下での T H F (1 . 3 m L) 中攪拌溶液に、臭化メチルマグネシウム (E t ₂ O 中 3 M 、 0 . 3 3 0 m L 、 0 . 9 9 0 ミリモル) を添加した。2 0 分後、反応物を - 1 5 (氷 / M e O H) で 1 0 分間加温し、次に該反応物を飽和水性 N H ₄ C l でクエンチし、E t O A c で希釈し、有機相を分離し、飽和水性 N a C l で洗浄し、ついで硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗製材料をプレパラティブ LC / MS (カラム : ウォーターズ・エクスブリッジ C 1 8 、 1 9 × 2 0 0 m m 、 5 μ m 粒子 ; 移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 + 0 . 1 % トリフルオロ酢酸 ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 + 0 . 1 % トリフルオロ酢酸 ; 勾配 : 2 5 分間にわたって 1 5 - 5 0 % B とし、次に 5 0 % B で 5 分間保持する ; 流速 : 2 0 m L / 分) に付して精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - (4 - フルオロフェニル) (オキサ - 4 - イル) メチル] - 8 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール (2 2 . 8 m g 、 6 0 %) を得た。¹ H NMR (5 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 8 . 4 6 (s , 1 H) 、 8 . 3 5 (b r s , 2 H) 、 8 . 1 9 (b r s , 1 H) 、 7 . 7 1 (s , 1 H) 、 7 . 7 0 - 7 . 6 3 (m , 2 H) 、 7 . 1 5 (b r t , J = 8 . 6 H z , 2 H) 、 5 . 6 7 (b r d , J = 1 1 . 1 H z , 1 H) 、 4 . 0 0 (b r s , 3 H) 、 3 . 9 2 (s , 3 H) 、 3 . 8 8 (b r d , J = 7 . 7 H z , 1 H) 、 3 . 7 3 (b r d , J = 9 . 8 H z , 1 H) 、 3 . 5 0 - 3 . 3 7 (m , 1 H) 、 3 . 2 5 (b r t , J = 1 1 . 1 H z , 1 H) 、 2 . 2 9 (s , 3 H) 、 1 . 6 9 - 1 . 6 2 (m , 2 H) 、 1 . 6 0 (b r d , J = 1 2 . 8 H z , 5 H) 、 1 . 5 4 - 1 . 4 3 (m , 1 H) 、 1 . 3 5 - 1 . 2 0 (m , 1 H) 、 0 . 9 8 (b r d , J = 1 2 . 5 H z , 1 H) ; H P L C : R T = 1 . 5 2 分 (カラム : ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C 1 8 、 2 . 1 × 5 0 m m 、 1 . 7 μ m 粒子 ; 移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 温度 : 5 0 ; 勾配 : 3 分間にわたって 0 - 1 0 0 % B とし、次に 1 0 0 % B で 0 . 7 5 分間保持する ; 流速 : 1 . 1 1 m L / 分 ; 検出 : U V (2 2 0 n m)) ; M S (E S) : m / z = 5 4 4 [M + 1] ⁺

【 0 7 6 8 】

実施例 3 5 4

10

20

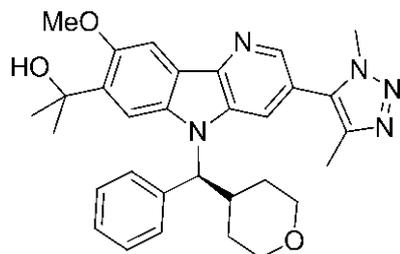
30

40

50

2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 8 - メトキシ - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

【化 2 0 1】



10

【 0 7 6 9 】

工程 1 : (S) - メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 8 - メトキシ - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 8 - メトキシ - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (3 9 . 6 m g 、 0 . 1 1 3 ミリモル) 、 (R) - フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノール (4 6 . 6 m g 、 0 . 2 4 2 ミリモル) 、 およびトリフェニルホスフィン (6 2 . 1 m g 、 0 . 2 3 7 ミリモル) の、冷却した (0) N₂ (g) 下での THF (2 . 3 m L) 中攪拌溶液に、DIAD (0 . 0 5 0 0 m L 、 0 . 2 5 7 ミリモル) をシリンジを用いて 1 分間にわたって滴下して加えた。懸濁液は速やかに溶解し、その黄色溶液を室温に加熱し、一夜攪拌した。反応物を濃縮し、減圧下で一夜乾燥させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Teledyne ISCO CombiFlash Rf、0 % から 7 % の勾配で溶媒 A / B = C H₂ C l₂ / M e O H を 3 0 倍より多くのカラム容量で用いる、RediSep S i O₂ 2 4 g、DCM 溶液としてロードされる) に付して精製した。 (S) - メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 8 - メトキシ - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (2 9 . 2 m g 、 5 0 %) を淡黄色フィルムとして単離した。HPLC : R T = 1 . 1 1 1 分 (ウォータース・アクイティ・BEH C 1 8 1 . 7 μ m 2 . 0 x 5 0 m m、C H₃ C N / H₂ O / 0 . 1 % T F A、1 . 5 分間勾配、波長 = 2 5 4 n m) ; M S (E S) : m / z = 5 2 6 [M + 1]⁺

20

30

【 0 7 7 0 】

工程 2 : 2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 8 - メトキシ - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

(S) - メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 8 - メトキシ - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (2 9 . 2 m g 、 0 . 0 5 6 0 ミリモル) の冷却した (- 7 8) N₂ (g) 下での THF (1 . 1 m L) 中攪拌溶液に、臭化メチルマグネシウム (E t₂ O 中 3 M、2 9 6 μ l、0 . 8 8 9 ミリモル) を添加した。1 5 分後、反応物を氷水浴中に入れ、2 0 分間攪拌した。反応物を飽和水性 N H₄ C l (5 m L) でクエンチさせ、E t O A c で希釈し、有機相を分離して濃縮した。その粗製残渣をプレパラティブ LC / M S (カラム : エクスブリッジ C 1 8、1 9 x 2 5 0 m m、5 μ m 粒子 ; 移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 勾配 : 2 5 分間にわたって 2 0 - 8 5 % B とし、次に 1 0 0 % B で 5 分間保持する ; 流速 : 2 0 m L / 分) に付して精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 8 - メトキシ - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル]

40

50

- 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール (1 4 . 3 m g 、 4 9 %) を得た。¹ H NMR (5 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 8 . 4 5 (s , 1 H) 、 8 . 3 7 (b r s , 1 H) 、 8 . 2 1 (s , 1 H) 、 7 . 9 3 (s , 1 H) 、 7 . 7 1 (s , 1 H) 、 7 . 6 3 (b r d , J = 7 . 7 H z , 2 H) 、 7 . 3 6 - 7 . 2 9 (m , 2 H) 、 7 . 2 7 - 7 . 2 0 (m , 1 H) 、 5 . 6 5 (b r d , J = 1 1 . 1 H z , 1 H) 、 3 . 9 9 (s , 3 H) 、 3 . 9 1 (s , 3 H) 、 3 . 8 7 (b r d , J = 9 . 8 H z , 1 H) 、 3 . 7 2 (b r d , J = 8 . 8 H z , 1 H) 、 3 . 5 2 (b r s , 1 H) 、 3 . 4 4 (b r t , J = 1 1 . 3 H z , 1 H) 、 3 . 3 5 (b r s , 1 H) 、 3 . 2 6 (b r t , J = 1 1 . 3 H z , 1 H) 、 2 . 2 8 (s , 3 H) 、 1 . 6 7 (b r d , J = 1 2 . 5 H z , 1 H) 、 1 . 6 0 (b r d , J = 1 4 . 1 H z , 6 H) 、 1 . 5 3 - 1 . 4 2 (m , 1 H) 、 1 . 3 5 - 1 . 2 3 (m , 1 H) 、 0 . 9 8 (b r d , J = 1 2 . 5 H z , 1 H) ; H P L C : R T = 1 . 5 6 分 (カラム : ウォーターズ・アクイティ・U P L C ・ B E H C 1 8 、 2 . 1 x 5 0 m m 、 1 . 7 μ m 粒子 ; 移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 温度 : 5 0 ; 勾配 : 3 分間にわたって 0 - 1 0 0 % B とし、次に 1 0 0 % B で 0 . 7 5 分間保持する ; 流速 : 1 . 1 1 m L / 分 ; 検出 : U V (2 2 0 n m)) ; M S (E S) : m / z = 5 2 6 [M + 1] ⁺

10

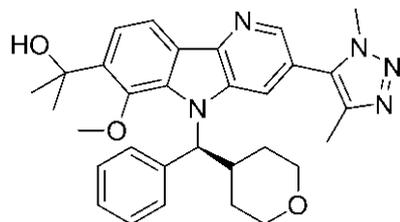
【 0 7 7 1 】

実施例 3 5 5

2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - メトキシ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

20

【 化 2 0 2 】



【 0 7 7 2 】

30

工程 1 : メチル 3 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート
5 0 m L の R B フラスコに、メチル 3 - プロモ - 6 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (3 4 0 m g 、 1 . 0 1 ミリモル) 、 1 , 4 - ジメチル - 5 - (トリブチルスタンニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (6 0 3 m g 、 1 . 5 6 ミリモル) および T E A (0 . 2 9 0 m L 、 2 . 0 8 ミリモル) の D M F (2 1 m L) 中混合物を添加し、該混合物を窒素流の下でページした。ページしながら、ヨウ化銅 (I) (3 9 . 0 m g 、 0 . 2 0 5 ミリモル) および P d (P h ₃ P) ₄ (7 5 . 1 m g 、 0 . 0 6 5 0 ミリモル) を加え、バイアルに栓をし、加熱ブロック中にて攪拌しながら 9 5 で 4 0 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、S i O ₂ (5 g) を加え、揮発性成分を減圧下で除去した。次に該材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Teledyne I S C O C o m b i F l a s h R f 、 0 % から 1 0 0 % の勾配で溶媒 A / B = C H ₂ C l ₂ / アセトン を 2 0 倍より大きなカラム容量で用いる、RediSep S i O ₂ 4 0 g) に付して精製した。メチル 3 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (3 0 4 m g 、 8 5 %) を黄色固体として単離した。H P L C : R T = 0 . 9 4 8 分 (ウォーターズ・アクイティ・B E H C 1 8 1 . 7 μ m 2 . 0 x 5 0 m m 、 C H ₃ C N / H ₂ O / 0 . 1 % T F A 、 1 . 5 分間の勾配、波長 = 2 5 4 n m) ; M S (E S) : m / z = 3 5 2 [M + 1] ⁺

40

【 0 7 7 3 】

50

工程2：(S)-メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-6-メトキシ-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート

メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-6-メトキシ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート(40.5 mg、0.115ミリモル)、(R)-フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール(47.1 mg、0.245ミリモル)、およびトリフェニルホスフィン(60.2 mg、0.230ミリモル)の冷却したN₂(g)下のTHF(2.4 mL)中攪拌懸濁液に、DIAD(0.0500 mL、0.257ミリモル)をシリンジを介して1分間にわたって滴下して加えた。懸濁液が速やかに溶解し、その黄色溶液を室温に加温し、一夜攪拌した。反応物を濃縮し、減圧下で一夜乾燥させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Teledyne ISCO CombiFlash Rf、0%から7%の勾配で溶媒A/B = CH₂Cl₂/MeOHを30倍より大きなカラム容量で用いる、RediSep SiO₂ 24 g、DCM溶液としてロードされる)に付して精製した。(S)-メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-6-メトキシ-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート(53.0 mg、87%)を淡黄色フィルムとして単離した。HPLC: RT = 1.179分(ウォーターズ・アクイティ・BEH C18 1.7 μm 2.0 x 50 mm、CH₃CN/H₂O/0.1% TFA、1.5分間の勾配、波長 = 254 nm); MS(ES): m/z = 526 [M + 1]⁺

【0774】

工程3：2-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-6-メトキシ-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オール

(S)-メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-6-メトキシ-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート(53.0 mg、0.101ミリモル)の冷却した(-78)N₂(g)下でのTHF(2017 μl)中攪拌溶液に、臭化メチルマグネシウム(Et₂O中3M、538 μl、1.61ミリモル)を加え、その反応物を30分間攪拌し、その後で0に加温し、15分間攪拌してそれを飽和水性NH₄Cl(5 mL)でクエンチさせた。反応混合物をEtOAcで希釈し、有機相を分離し、揮発性成分を除去した。その粗製材料をプレパラティブLC/MS(カラム:ウォーターズ・エクスブリッジ・シールド(Waters XBridge Shield) RP18、19 x 250 mm、5 μm粒子;移動相A:5:95 アセトニトリル:水+10 mM 酢酸アンモニウム;移動相B:95:5 アセトニトリル:水+10 mM 酢酸アンモニウム;勾配:25分間にわたって20-75% Bとし、次に100% Bで5分間保持する;流速:20 mL/分)に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、2-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-6-メトキシ-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オール(8.90 mg、17%)を得た。¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) 8.50(s, 1H)、8.17(s, 1H)、7.95(s, 1H)、7.90(d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.64(d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.51(brd, J = 7.4 Hz, 2H)、7.25-7.20(m, 2H)、7.19-7.14(m, 1H)、6.15(brd, J = 11.1 Hz, 1H)、3.96(s, 3H)、3.95(s, 3H)、3.83(brt, J = 12.3 Hz, 2H)、3.55-3.40(m, 2H)、2.24(s, 3H)、1.71(s, 3H)、1.69(s, 3H)、1.61(brd, J = 12.5 Hz, 1H)、1.54(brd, J = 9.4 Hz, 1H)、1.48-1.37(m, 2H); HPLC: RT = 1.56分(カラム:ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm粒子;移動相A:5:95 アセトニトリル:水+

10

20

30

40

50

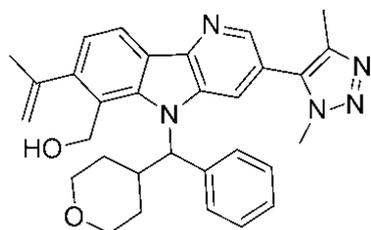
10 mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水+10 mM酢酸アンモニウム；温度：50；勾配：3分間にわたって0-100%Bとし、次に100%Bで0.75分間保持する；流速：1.11 mL/分；検出：UV(220 nm)；MS(E S)：m/z = 526 [M + 1]⁺

【0775】

実施例356

[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(S)-オキサソ-4-イル(フェニル)メチル]-7-(プロパ-1-エン-2-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-6-イル]メタノール

【化203】



【0776】

工程1：5-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-1-オン

100 mLの丸底フラスコに、5-プロモイソベンゾフラン-1(3H)-オン(1.00 g、4.69ミリモル)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.31 g、5.16ミリモル)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂アダクト(0.383 g、0.469ミリモル)、および酢酸カリウム(1.15 g、11.7ミリモル)/ジオキサン(20 mL)を添加して懸濁液を得た。該フラスコに還流冷却器を取り付け、攪拌しながら窒素下で80に16時間加熱した。反応物を酢酸エチル(100 mL)と水(50 mL)の間に分配し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。反応混合物をISCOシリカゲルクロマトグラフィー(40 gカラム、0%から100%までの勾配のEtOAc/ヘキサン)を用いて精製し、標記化合物(0.695 g、57%)を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 7.97(s, 1H)、7.85(s, 2H)、5.43(s, 2H)、1.33(s, 12H)；HPLC RT=0.76分(カラム：ウォーターズ・アクイティ・BEH C18 2.0 x 50 mm；移動相A：10：90 ACN：水+0.1% TFA；移動相B：90：10 ACN：水+0.1% TFA；温度：40；勾配：1.5分間にわたって0-100%Bとする；流速：1 mL/分)

【0777】

工程2：5-(5-プロモ-3-ニトロピリジン-2-イル)-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-1-オン

メチル 4-(5-プロモ-3-ニトロピリジン-2-イル)ベンゾアートについて記載される操作と同様の操作に従って、5-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-1-オン(695 mg、2.67ミリモル)を標記化合物に変換し、それをISCOシリカゲルクロマトグラフィー(24 gカラム、0%から100%までの勾配のEtOAc/ヘキサン)を用いて精製し、568 mg(70%)を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 9.17(d, J=2.0 Hz, 1H)、8.91(d, J=2.0 Hz, 1H)、7.97(d, J=7.9 Hz, 1H)、7.90-7.86(m, 1H)、7.75-7.69(m, 1H)、5.50(s, 2H)；LCMS(M+H)=335；HPLC RT=1.12分(カラム：ウォーターズ・アクイティ・BEH C18 2.0 x 50 mm；移動相A：10：90 ACN：水+0.1% TFA；移動相B：90：10 ACN：水+0.1% TFA；温度：40；勾配：1.5分間にわたって0-100%Bとする；流速：1 mL/分)

10

20

30

40

50

【0778】

工程3：8 - プロモ - 1H - フロ[3,4-g]ピリド[3,2-b]インドール - 3(10H) - オン

メチル 3 - プロモ - 5H - ピリド[3,2-b]インドール - 7 - カルボキシラートについて記載される操作と同様の操作に従って、5 - (5 - プロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) - 1,3 - ジヒドロ - 2 - ベンゾフラン - 1 - オン(568 mg、1.70ミリモル)を標記化合物に変換し、それをDCMを用いて反応混合物より沈殿させ、287 mg(56%)を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 8.66(d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.41(d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.37(d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.69(d, J = 8.1 Hz, 1H)、5.69(s, 2H); LCMS(M+H) = 303; HPLC RT = 1.05分(カラム:ウォーターズ・アクイティ・BEH C18 2.0 x 50 mm; 移動相A:10:90 ACN:水+0.1% TFA; 移動相B:90:10 ACN:水+0.1% TFA; 温度:40; 勾配:1.5分間にわたって0-100%Bとする; 流速:1 mL/分)

10

【0779】

工程4:(S) - 8 - プロモ - 10 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 1H - フロ[3,4-g]ピリド[3,2-b]インドール - 3(10H) - オン

メチル 3 - (3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド[3,2-b]インドール - 7 - カルボキシラートについて記載される操作と同様の操作に従って、8 - プロモ - 1H - フロ[3,4-g]ピリド[3,2-b]インドール - 3(10H) - オン(215 mg、0.710ミリモル)およびフェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メタノール(363 mg、0.890ミリモル)を標記化合物(248 mg、73%)に変換した。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 8.65(s, 1H)、8.42(d, J = 8.1 Hz, 2H)、7.78(d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.36(d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.33 - 7.27(m, 3H)、5.76(s, 2H)、3.95 - 3.85(m, 2H)、3.71(d, J = 11.0 Hz, 2H)、3.62 - 3.43(m, 3H)、1.76(brs, 1H)、1.65 - 1.53(m, 1H)、1.41 - 1.30(m, 1H); LCMS(M+H) = 477; HPLC RT = 1.32分(カラム:ウォーターズ・アクイティ・Acquity BEH C18 2.0 x 50 mm; 移動相A:10:90 ACN:水+0.1% TFA; 移動相B:90:10 ACN:水+0.1% TFA; 温度:40; 勾配:1.5分間にわたって0-100%Bとする; 流速:1 mL/分)

20

30

【0780】

工程5:(S) - 8 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 10 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 1H - フロ[3,4-g]ピリド[3,2-b]インドール - 3(10H) - オン

メチル 3 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド[3,2-b]インドール - 7 - カルボキシラートの別の合成について記載される操作と同様の操作に従って、(S) - 8 - プロモ - 10 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 1H - フロ[3,4-g]ピリド[3,2-b]インドール - 3(10H) - オン(248 mg、0.520ミリモル)を標記化合物(159 mg、62%)に変換した。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 8.48(d, J = 8.1 Hz, 1H)、8.36(brs, 1H)、7.80(d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.72(d, J = 7.0 Hz, 2H)、7.40 - 7.25(m, 4H)、5.21(d, J = 11.2 Hz, 1H)、3.94(s, 3H)、3.91(brs, 1H)、3.73(d, J = 9.2 Hz, 1H)、3.56 - 3.42(m, 2H)、3.26(t, J = 10.8 Hz, 1H)、2.25(s, 4H)、1.78(d, J = 13.2 Hz, 1H)、1.60(d, J = 8.4 Hz, 1H)、1.48 - 1.36(m, 1H)、1.2

40

50

5 (d, J = 2.4 Hz, 1 H); LCMS (M+H) = 494; HPLC RT = 1.08分 (カラム: ウォーターズ・アクイティ・BEH C18 2.0 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 ACN:水+0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 ACN:水+0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 1.5分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 1 mL/分)

【0781】

工程6: 2-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-5-[(S)-オキサソール-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オール

2-[3-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5-[オキサソール-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オールについて記載される操作と同様の操作に従って、(S)-8-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-10-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-フロ[3,4-g]ピリド[3,2-b]インドール-3(10H)-オン(15.0 mg、0.0300ミリモル)を標記化合物(3.10 mg、20%)に変換した。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆)

8.46 (s, 1H)、8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.89 (s, 1H)、7.63 (d, J = 7.7 Hz, 2H)、7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H)、7.25 - 7.17 (m, 1H)、6.65 (d, J = 10.8 Hz, 1H)、5.52 (d, J = 10.4 Hz, 1H)、5.48 (s, 1H)、5.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、5.26 (t, J = 4.4 Hz, 1H)、3.90 (d, J = 11.8 Hz, 1H)、3.82 (s, 3H)、3.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、3.50 (t, J = 11.4 Hz, 1H)、3.43 - 3.32 (m, 1H)、3.22 (t, J = 11.6 Hz, 1H)、2.15 (s, 3H)、1.90 (d, J = 12.8 Hz, 1H)、1.75 (s, 6H)、1.62 - 1.42 (m, 2H)、0.69 (d, J = 12.5 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 526; HPLC RT = 1.01分 (カラム: ウォーターズ・アクイティ・BEH C18 2.0 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 ACN:水+0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 ACN:水+0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 1.5分間にわたって0-100% Bとする; 流速: 1 mL/分)

【0782】

工程7: [3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(S)-オキサソール-4-イル(フェニル)メチル]-7-(プロパ-1-エン-2-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-6-イル]メタノール

2-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-5-[(S)-オキサソール-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オール(122 mg、0.230ミリモル)の溶液を濃水性H₂SO₄(100 μl、1.88ミリモル)で処理し、50で60分間加熱した。反応物を酢酸エチルと飽和水性Na₂CO₃の間に分配した。有機相を乾燥させ、減圧下で蒸発させた。その粗製材料をプレパラティブLC/MSを通して以下の条件: カラム: ウォーターズ・エクスブリッジ C18、19 x 200 mm、5 μm粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:水+10 mM酢酸アンモニウム; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:水+10 mM酢酸アンモニウム; 勾配: 25分間にわたって20-55% Bとし、次に55% Bで5分間保持する; 流速: 20 mL/分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させた。生成物の収量は7.10 mgであった。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆)

8.52 (s, 1H)、8.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、8.17 (s, 1H)、7.63 (d, J = 7.4 Hz, 2H)、7.39 - 7.33 (m, 2H)、7.30 - 7.21 (m, 2H)、5.77 - 5.70 (m, 1H)、5.68 - 5.62 (m, 1H)、5.14 (d, J = 11.1 Hz, 1H)、3.94 - 3.84 (m, 4H)、3.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、3.24 (t, J = 11.4 Hz, 1H)、2.22 (s

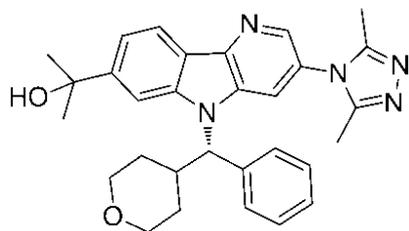
, 3 H)、1.77 (d, J = 12.5 Hz, 1 H)、1.58 (d, J = 4.7 Hz, 6 H)、1.52 - 1.42 (m, 2 H)、1.32 - 1.18 (m, 2 H)、0.88 (d, J = 12.1 Hz, 1 H); LCMS (M+H) = 508; HPLC RT = 1.16 分 (カラム: ウォータース・アクイティ・BEH C18 2.0 x 50 mm; 移動相 A: 10 : 90 ACN: 水 + 0.1% TFA; 移動相 B: 90 : 10 ACN: 水 + 0.1% TFA; 温度: 40 ; 勾配: 1.5 分間にわたって 0 - 100% B とする; 流速: 1 mL / 分)

【0783】

実施例 357

2 - [3 - (ジメチル - 4 H - 1,2,4 - トリアゾール - 4 - イル) - 5 - [(R) - オキサ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

【化 204】



【0784】

工程 1: メチル 3 - プロモ - 5 - [(S) - オキサ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

メチル 3 - (3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラートについて記載される操作と同様の操作に従って、メチル 3 - プロモ - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (1.00 g、3.28 ミリモル) およびフェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノール (1.26 g、6.55 ミリモル) を標記化合物 (0.902 g、57%) に変換した。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 8.62 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、8.33 - 8.27 (m, 1 H)、7.89 (dd, J = 8.1、1.3 Hz, 1 H)、7.63 (d, J = 7.3 Hz, 2 H)、7.40 - 7.33 (m, 2 H)、7.31 - 7.22 (m, 1 H)、5.93 (d, J = 11.2 Hz, 1 H)、3.94 (s, 3 H)、3.92 - 3.85 (m, 1 H)、3.71 (dd, J = 11.1、2.5 Hz, 1 H)、3.57 - 3.47 (m, 1 H)、3.31 (s, 3 H)、3.29 - 3.22 (m, 1 H)、1.78 - 1.70 (m, 1 H)、1.69 - 1.54 (m, 1 H)、1.31 (qd, J = 12.4、4.7 Hz, 1 H)、0.85 (d, J = 12.1 Hz, 1 H); LCMS (M+H) = 479; HPLC RT = 1.42 分 (カラム: ウォータース・アクイティ・BEH C18 2.0 x 50 mm; 移動相 A: 10 : 90 ACN: 水 + 0.1% TFA; 移動相 B: 90 : 10 ACN: 水 + 0.1% TFA; 温度: 40 ; 勾配: 1.5 分間にわたって 0 - 100% B とする; 流速: 1 mL / 分)

【0785】

工程 2: メチル 3 - { [(2,4 - ジメトキシフェニル) メチル] アミノ } - 5 - [(S) - オキサ - 4 - イル (フェニル) メチル - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

25 mL のネジ蓋式のバイアルに、メチル 3 - プロモ - 5 - [(S) - オキサ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (800 mg、1.67 ミリモル) およびジオキサ (15 mL) を入れた。次に 2,4 - ジメトキシベンジルアミン (0.500 mL、3.33 ミリモル)、4,5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9,9 - ジメチルキサンテン (97.0 mg、0.167 ミリモ

10

20

30

40

50

ル)、および炭酸セシウム(1090 mg、3.34ミリモル)を添加し、つづいてビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(77.0 mg、0.134ミリモル)を加えながら、窒素を該溶液に吹き込んだ。バイアルを密封し、100℃で24時間加熱した。反応物をセライトで濾過し、揮発性成分を減圧下で除去した。反応混合物をISCOSILシリカゲルクロマトグラフィー(80 gカラム、0%から100%までの勾配のEtOAc/ヘキサン)を用いて精製し、標記化合物(0.394 g、42%)を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 8.40 (br s, 1H)、8.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.40 (d, J = 7.5 Hz, 2H)、7.33 - 7.15 (m, 5H)、6.79 (br s, 2H)、6.66 (d, J = 2.2 Hz, 2H)、6.49 (dd, J = 8.5、2.3 Hz, 2H)、5.66 (d, J = 11.0 Hz, 2H)、4.28 (d, J = 5.7 Hz, 2H)、3.68 - 3.59 (m, 1H)、3.35 (t, J = 11.0 Hz, 1H)、3.30 (s, 3H)、3.15 - 3.00 (m, 1H)、2.84 (br s, 2H)、1.58 (br s, 4H)、0.78 (d, J = 12.3 Hz, 2H); LCMS (M+H) = 566; HPLC RT = 1.17分(カラム: ウォーターズ・アクイティ・BEH C18 2.0 x 50 mm; 移動相A: 10:90 ACN:水+0.1% TFA; 移動相B: 90:10 ACN:水+0.1% TFA; 温度: 40℃; 勾配: 1.5分間にわたって0-100%Bとする; 流速: 1 mL/分)

【0786】

工程3: 2-[3-(ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-5-[(R)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]プロパン-2-オール

TFAのDCM中20%溶液に、メチル 3-{[(2,4-ジメトキシフェニル)メチル]アミノ}-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート(394 mg、0.697ミリモル)を加え、得られた溶液を室温で1時間攪拌した。次に該反応混合物を酢酸エチルと飽和Na₂CO₃の間に分配した。有機相を乾燥させ、減圧下で蒸発させた。その粗製混合物に、N-[1-(ジメチルアミノ)エチリデン]-N,N-ジメチル-エタンヒドラゾンアミド(205 mg、1.20ミリモル)を添加し、それを155℃で16時間加熱した。反応混合物をISCOSILシリカゲルクロマトグラフィー(24 gカラム、0%から20%までの勾配のMeOH/DCM)を用いて精製した。得られた残渣をTHF(2 mL)に溶かし、0℃に冷却した。臭化メチルマグネシウム(ジエチルエーテル中3 M、0.320 mL、0.970ミリモル)を添加した。反応混合物を室温に加温し、その温度で16時間攪拌した。次に反応混合物を酢酸エチルと飽和水性Na₂CO₃の間に分配した。有機相を乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製材料をプレパラティブLC/MSを通して以下の条件: カラム: ウォーターズ・エクスブリッジ C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水+10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水+10 mM 酢酸アンモニウム; 勾配: 20分間にわたって0-100%Bとし、次に100%Bで0分間保持する; 流速: 20 mL/分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、12 mg(20%)を得た。¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) 8.57 (br s, 1H)、8.48 (s, 1H)、8.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、7.67 (d, J = 7.7 Hz, 2H)、7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.37 - 7.29 (m, 2H)、7.28 - 7.21 (m, 1H)、5.78 (d, J = 11.1 Hz, 1H)、3.90 (d, J = 11.4 Hz, 1H)、3.76 (d, J = 9.8 Hz, 1H)、3.47 (t, J = 11.1 Hz, 1H)、3.32 - 3.23 (m, 1H)、2.90 (s, 3H)、2.74 (s, 3H)、1.66 (d, J = 12.1 Hz, 2H)、1.58 (s, 6H)、1.38 - 1.28 (m, 2H)、1.05 (d, J = 12.5 Hz, 2H); LCMS (M+H) = 496; HPLC RT = 1.00分(カラム: ウォーターズ・アクイティ・BEH C18 2.0 x 50 mm; 移動相A: 10:90 ACN:水

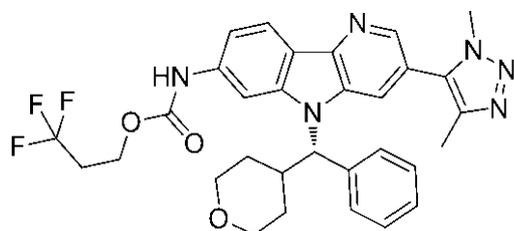
+ 0.1% TFA ; 移動相 B : 90 : 10 ACN : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ;
勾配 : 1.5 分間にわたって 0 - 100% B とする ; 流速 : 1 mL / 分)

【0787】

実施例 364

3,3,3 - トリフルオロプロピル N - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] カルバマート

【化205】



10

【0788】

工程 1 : メチル 3 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

200 mL の丸底フラスコに、メチル 3 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (1.23 g、2.49 ミリモル) / THF (25 mL) を入れ、水酸化ナトリウム (5 M、2.49 mL、12.5 ミリモル) を添加し、反応混合物を 60 で加熱した。16 時間経過した後、100 g の氷を添加し、揮発性成分を減圧下で除去した。その pH を濃 HCl 水溶液で pH 2 に調整し、酢酸エチル (2 x 250 mL) で抽出した。反応混合物を ISCO シリカゲルクロマトグラフィー (80 g カラム、0% から 10% までの勾配の MeOH / DCM) を用いて精製し、標記化合物 (1.15 g、96%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 8.69 - 8.49 (m、4H)、8.35 - 8.26 (m、2H)、7.93 (d、J = 7.9 Hz、1H)、7.67 (s、1H)、7.36 - 7.32 (m、2H)、7.32 - 7.28 (m、3H)、5.94 (d、J = 11.2 Hz、1H)、3.94 - 3.82 (m、2H)、3.79 - 3.66 (m、2H)、3.29 - 3.09 (m、2H)、2.37 - 2.26 (m、4H)、1.99 (s、3H) ; LCMS (M+H) = 482 ; HPLC RT = 1.05 分 (カラム : ウォーターズ・アクイティ・BEH C18 2.0 x 50 mm ; 移動相 A : 10 : 90 ACN : 水 + 0.1% TFA ; 移動相 B : 90 : 10 ACN : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 1.5 分間にわたって 0 - 100% B とする ; 流速 : 1 mL / 分)

20

30

【0789】

工程 2 : 5 - { 7 - イソシアナト - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 3 - イル } - 1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール (ジオキサン中 0.05 M 溶液)

40

25 mL のネジ蓋式のバイアルに、(S) - 3 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボン酸 (0.193 g、0.400 ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド (0.216 mL、1.00 ミリモル)、および TEA (0.139 mL、1.00 ミリモル) を入れ、ジオキサン (8 mL) を添加して溶液とした。この溶液を 60 で 2 時間加熱した。該溶液を室温に冷却し、精製することなく使用した。

【0790】

工程 3 : 3,3,3 - トリフルオロプロピル N - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - ト

50

リアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5 H - ピリド[3,2-b]インドール - 7 - イル]カルバマート

2 mL の 5 - {7 - イソシアナト - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5 H - ピリド[3,2-b]インドール - 3 - イル} - 1,4 - ジメチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾールのジオキサソ中 0.05 M 溶液に、3,3,3 - トリフルオロ - 1 - プロパノール(200 μ L、2.27 ミリモル)を添加し、該反応混合物を 80 で 16 時間加熱した。揮発性成分を減圧下で除去した。その粗製材料をプレパラティブ LC/MS を通して以下の条件：カラム：ウォーターズ・エクスブリッジ C18、19 x 200 mm、5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；勾配：20 分間にわたって 15 - 100% B とし、次に 100% B で 0 分間保持する；流速：20 mL/分で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させて 7.50 mg (16%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 10.09 (brs, 1H)、8.48 (s, 2H)、8.26 (brs, 1H)、8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.64 (d, J = 7.4 Hz, 2H)、7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.38 - 7.31 (m, 2H)、7.29 - 7.21 (m, 1H)、5.64 (brs, 1H)、4.41 (t, J = 5.7 Hz, 2H)、4.02 (brs, 3H)、3.90 (brs, 1H)、3.75 (d, J = 10.8 Hz, 1H)、3.45 (brs, 1H)、3.27 (t, J = 11.4 Hz, 1H)、2.84 - 2.70 (m, 3H)、2.30 (s, 3H)、1.69 (d, J = 12.8 Hz, 1H)、1.50 (d, J = 9.1 Hz, 1H)、1.35 - 1.21 (m, 1H)、1.07 (d, J = 12.8 Hz, 1H)；LCMS (M+H) = 593；HPLC RT = 0.89 分(カラム：ウォーターズ・アクイティ・BEH C18 2.0 x 50 mm；移動相 A：10：90 ACN：水 + 0.1% TFA；移動相 B：90：10 ACN：水 + 0.1% TFA；温度：40；勾配：1.5 分間にわたって 0 - 100% B とする；流速：1 mL/分)

10

20

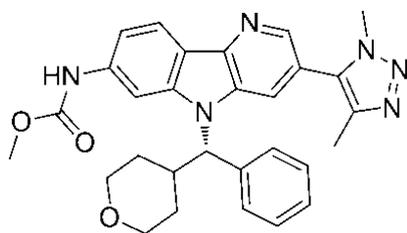
【0791】

実施例 365

メチル N - [3 - (ジメチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5 H - ピリド[3,2-b]インドール - 7 - イル]カルバマート

30

【化 206】



【0792】

標記化合物は 3,3,3 - トリフルオロプロピル N - [3 - (ジメチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5 H - ピリド[3,2-b]インドール - 7 - イル]カルバマートについて記載される操作と同様の操作を利用し、MeOH(200 μ L、4.94 ミリモル)を用いて調製され、7.90 mg (19%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 10.02 (brs, 1H)、8.48 (s, 2H)、8.30 (brs, 1H)、8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.64 (d, J = 7.4 Hz, 2H)、7.42 - 7.31 (m, 3H)、7.29 - 7.20 (m, 1H)、5.64 (brs, 1H)、4.03 (brs, 3H)、3.91 (s, 2H)、3.76 (s, 5H)、2.31 (s, 4H)、1.69 (d, J = 12.5 Hz, 1H)、1.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、

40

50

1.34 - 1.20 (m, 1H)、1.08 (d, J = 11.8 Hz, 1H); LCMS (M + H) = 511; HPLC RT = 0.79分 (カラム: ウォーターズ・アクイティ・BEH C18 2.0 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 ACN:水 + 0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 ACN:水 + 0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 1.5分間にわたって0 - 100% Bとする; 流速: 1 mL / 分)

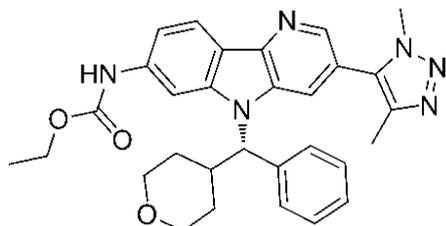
【0793】

実施例 366

エチル N - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] カルバマート

10

【化207】



【0794】

標記化合物は 3,3,3 - トリフルオロプロピル N - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] カルバマートについて記載される操作と同様の操作を利用し、EtOH (200 μL、3.43ミリモル) を用いて調製され、8.70 mg (21%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆)

20

9.98 (brs, 1H)、8.48 (s, 2H)、8.29 (brs, 1H)、8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.64 (d, J = 7.7 Hz, 2H)、7.42 - 7.18 (m, 4H)、5.64 (brs, 1H)、4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H)、4.03 (brs, 3H)、3.95 - 3.86 (m, 1H)、3.76 (d, J = 10.4 Hz, 1H)、2.31 (s, 3H)、1.69 (d, J = 12.1 Hz, 1H)、1.50 (d, J = 12.1 Hz, 1H)、1.38 - 1.21 (m, 4H)、1.08 (d, J = 11.8 Hz, 1H); LCMS (M + H) = 525; HPLC RT = 0.84分 (カラム: ウォーターズ・アクイティ・BEH C18 2.0 x 50 mm; 移動相 A: 10:90 ACN:水 + 0.1% TFA; 移動相 B: 90:10 ACN:水 + 0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 1.5分間にわたって0 - 100% Bとする; 流速: 1 mL / 分)

30

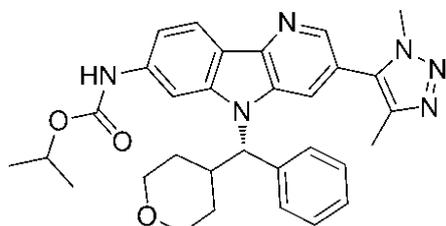
【0795】

実施例 367

プロパン - 2 - イル N - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] カルバマート

【化208】

40



【0796】

標記化合物は 3,3,3 - トリフルオロプロピル N - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル]

50

] - 5H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] カルバマートについて記載される操作と同様の操作を利用し、i - PrOH (200 μ L、2.60ミリモル) を用いて 7.20mg (17%) を得た。¹H NMR (500MHz、DMSO - d₆) 9.91 (brs , 1H)、8.47 (s , 1H)、8.27 (brs , 1H)、8.11 (d , J = 8.4 Hz , 1H)、7.64 (d , J = 7.4 Hz , 2H)、7.48 - 7.14 (m , 4H)、5.63 (brs , 1H)、5.07 - 4.89 (m , 1H)、4.02 (brs , 3H)、3.91 (s , 1H)、3.75 (d , J = 7.7 Hz , 1H)、3.48 - 3.35 (m , 2H)、3.28 (t , J = 11.3 Hz , 2H)、2.31 (s , 3H)、1.68 (d , J = 12.1 Hz , 1H)、1.50 (d , J = 11.4 Hz , 1H)、1.38 - 1.21 (m , 7H)、1.08 (d , J = 12.8 Hz , 1H) ; LCMS (M + H) = 539 ; HPLC RT = 0.88分 (カラム : ウォーターズ・アクイティ・BEH C18 2.0 x 50mm ; 移動相 A : 10 : 90 ACN : 水 + 0.1% TFA ; 移動相 B : 90 : 10 ACN : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 1.5分間にわたって 0 - 100% B とする ; 流速 : 1 mL / 分)

10

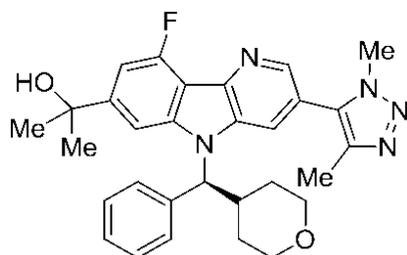
【 0797 】

実施例 369

2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - フルオロ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

【 化 209 】

20



【 0798 】

工程 1 : メチル 4 - (5 - ブロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) - 3 - フルオロベンゾアート

30

(2 - フルオロ - 4 - (メトキシカルボニル) フェニル) ボロン酸 (0.500g、2.53ミリモル) および 2,5 - ジブロモ - 3 - ニトロピリジン (0.712g、2.53ミリモル) の THF (8.42 mL) 中溶液に、水性リン酸三カリウム (2M、2.53 mL、5.05ミリモル) を添加した。窒素を吹き込み、反応物を脱気し、次に PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ アダクツ (0.124g、0.152ミリモル) を添加し、反応物を 70 で 2 時間加熱した。反応物を冷却し、水で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。有機液を合わせて濃縮した。残渣を ISCO シリカゲルクロマトグラフィー (40g カラム ; ヘキサン / EtOAc ; 0 ~ 100%) に付して精製し、メチル 4 - (5 - ブロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) - 3 - フルオロベンゾアート (0.610g、68%) を得た。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 9.01 (d , J = 2.1 Hz , 1H)、8.54 (d , J = 2.1 Hz , 1H)、8.02 (dd , J = 8.0、1.5 Hz , 1H)、7.84 - 7.73 (m , 2H)、3.97 (s , 3H) ; LCMS (M + H) = 355.1 ; HPLC RT = 1.15 分 ; アナリティカル HPLC 方法 1

40

【 0799 】

工程 2 : メチル 3 - ブロモ - 9 - フルオロ - 5H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

メチル 4 - (5 - ブロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) - 3 - フルオロベンゾアート (0.610g、1.72ミリモル) および DPPPE (0.855g、2.15ミリモル) の o - ジクロロベンゼン (5.73 mL) 中溶液を 170 に加熱した。1 時間後、反応物をロトバップ (rotovap) 上に置いて濃縮した。DCM および少量のヘキサンを該残

50

渣に加え、固体を濾過し、該固体をDCMで2回洗浄した。濾液を濃縮して、残渣をISCOシリカゲルカラムクロマトグラフィー(40gカラム;ヘキサン/EtOAc;0~50%勾配)に付して精製した。濾過による固体とカラムより得られた材料とを合わせ、メチル 3-プロモ-9-フルオロ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート(0.380g、1.176ミリモル、68.5%)を得た。LCMS(M+H)=323.1;HPLC RT=0.88分.アナリティカルHPLC 方法1
【0800】

工程3:メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-9-フルオロ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート
1,4-ジメチル-5-(トリブチルスタンニル)-1H-1,2,3-トリアゾール(0.272g、0.706ミリモル)、メチル 3-プロモ-9-フルオロ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート(0.190g、0.588ミリモル)、トリエチルアミン(0.164ml、1.176ミリモル)、およびヨウ化銅(I)(0.017g、0.088ミリモル)のDMF(3.92ml)中溶液に窒素を吹き込む、該溶液を脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.068g、0.059ミリモル)を加え、反応物を90で加熱した。4.5時間経過した後、トリエチルアミン(0.164ml、1.176ミリモル)、1,4-ジメチル-5-(トリブチルスタンニル)-1H-1,2,3-トリアゾール(0.272g、0.706ミリモル)、ヨウ化銅(I)(0.017g、0.088ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.068g、0.059ミリモル)およびトリエチルアミン(0.164ml、1.176ミリモル)を添加した。さらに3時間経過した後、反応物を冷却し、水で希釈し、次にEtOAcで2回抽出した。有機層を水酸化アンモニウムで、ついで塩水で洗浄し、次に硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。残渣をISCOシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc;0~100%勾配)に付して精製し、メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-9-フルオロ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート(0.030g、30.1%)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 10.22(s,1H)、8.65(d,J=1.8Hz,1H)、8.09(d,J=1.0Hz,1H)、7.82(d,J=1.8Hz,1H)、7.70(dd,J=10.6、1.0Hz,1H)、4.04(s,3H)、3.99(s,3H)、2.39(s,3H);LCMS(M+H)=340.3;HPLC RT=0.73分;アナリティカルHPLC 方法1

【0801】

工程4:(S)-2-(3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-9-フルオロ-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル)プロパン-2-オール
(R)-フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール(0.0850g、0.442ミリモル)、メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-9-フルオロ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート(0.0600g、0.177ミリモル)、およびトリフェニルホスフィン(0.116g、0.442ミリモル)のDCM(1.77ml)中懸濁液を氷浴にて冷却し、DIAD(0.0860ml、0.442ミリモル)を添加した。添加の際に懸濁している材料は溶解した。反応物を一夜攪拌し、次に揮発性成分を減圧下で除去した。残渣をISCOシリカゲルカラムクロマトグラフィー(24gカラム;DCM/EtOAc 0~100%勾配)に付して精製し、部分的に純粋な(S)-メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-9-フルオロ-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラートを得た。この材料をTHF(1770μL)に溶かし、氷浴中で冷却した。臭化メチルマグネシウム(Et₂O中3M、472μL、1.42ミリモル)を添加した。1.25時間後、反応物を飽和水性NH₄Clでクエンチさせ、EtOAc

で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。残渣をI S C O シリカゲルカラムクロマトグラフィー（12 g カラム；D C M / M e O H；0 から 10 % までの勾配）に付して精製した。この材料をプレパラティブH P L C に通して以下の条件：カラム：ルナ C 1 8、30 x 100 mm、5 μ m 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 0.1 % T F A；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 0.1 % T F A；勾配：15分間にわたって10 - 100 % B とし、次に100 % B で2分間保持する；流速：40 mL / 分でさらに精製し、(S) - 2 - (3 - (1,4 - ジメチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - フルオロ - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5 H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - イル)プロパン - 2 - オール(6.70 mg、7%)を得た。¹H NMR (400 MHz、C D ₃ O D) 8.46 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、8.26 (s, 1H)、7.91 (s, 1H)、7.62 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、7.40 - 7.32 (m, 2H)、7.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、7.20 (d, J = 11.7 Hz, 1H)、5.79 (d, J = 11.1 Hz, 1H)、3.98 (s, 4H)、3.88 - 3.78 (m, 1H)、3.60 (s, 1H)、3.45 - 3.37 (m, 1H)、2.31 (s, 3H)、1.97 (d, J = 12.8 Hz, 1H)、1.66 (s, 6H)、1.62 (d, J = 3.3 Hz, 2H)、1.43 (dd, J = 13.0、4.6 Hz, 1H)、1.08 (d, J = 12.7 Hz, 1H)；L C M S (M + H) = 514.4；H P L C R T = 0.81 分；アナリティカルH P L C 方法1

10

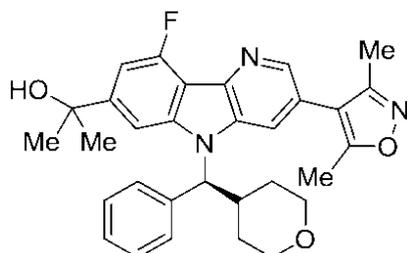
【0802】

20

実施例370

2 - [3 - (ジメチル - 1,2 - オキサゾール - 4 - イル) - 9 - フルオロ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5 H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - イル]プロパン - 2 - オール

【化210】



30

【0803】

工程1：メチル 3 - (3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 9 - フルオロ - 5 H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - カルボキシレート

(3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル)ボロン酸(0.166 g、1.18ミリモル)およびメチル 3 - プロモ - 9 - フルオロ - 5 H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - カルボキシレート(0.190 g、0.588ミリモル)のDMF(3.92 mL)中溶液に、リン酸三カリウム(2 M水溶液、0.882 mL、1.76ミリモル)を添加した。溶液に窒素を吹き込んで該溶液を脱気させ、次にP d C l ₂ (d p p f) - D C M アダクツ(0.0480 g、0.059ミリモル)を添加し、反応物を90 で加熱した。2時間後、反応物を冷却し、水で希釈した。反応物をE t O A cで2回抽出した。有機層を10 % L i C l 溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。残渣をI S C O シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/E t O A c；0 ~ 100 % 勾配)に付して精製し、メチル 3 - (3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 9 - フルオロ - 5 H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - カルボキシレート(0.0440 g、0.130ミリモル、22%)を得た。L C M S (M + H) = 340.3；H P L C R T = 0.79分。アナリティカルH P L C 方法1

40

【0804】

工程2：(S) - メチル 3 - (1,4 - ジメチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5

50

-イル) - 9 - フルオロ - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 7 - カルボキシラート

2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - フルオロ - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 7 - イル]プロパン - 2 - オールについて記載される操作と同様の操作に従って、(R) - フェニル(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)メタノール(0.0850 g、0.442ミリモル)およびメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - フルオロ - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 7 - カルボキシラート(0.0600 g、0.177ミリモル)を標記化合物(3.70 mg、6%)に変換した。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 9.28(s, 1H)、8.62(d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.06(d, J = 1.1 Hz, 1H)、7.74 - 7.64(m, 2H)、3.99(s, 3H)、2.49(s, 3H)、2.34(s, 3H); LCMS(M+H) = 514.3; HPLC RT = 0.86分; アナリティカルHPLC 方法1

10

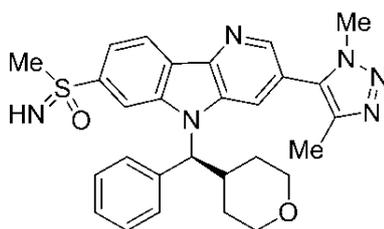
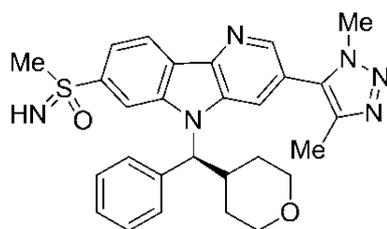
【0805】

実施例371 & 372

[3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 7 - イル](イミノ)メチル - 6 - スルファノン

【化211】

20



ジアステレオマーA、実施例371

ジアステレオマーB、実施例372

【0806】

工程1: 5 - プロモ - 2 - (4 - (メチルチオ)フェニル) - 3 - ニトロピリジン

30

(4 - (メチルチオ)フェニル)ボロン酸(0.500 g、2.98ミリモル)および(4 - (メチルチオ)フェニル)ボロン酸(0.500 g、2.98ミリモル)のTHF(9.92 ml)中溶液に、水性リン酸三カリウム(2 M、2.98 ml、5.95ミリモル)を添加した。反応物に窒素を吹き込むことで該反応物を脱気させ、次にPdCl₂(dppf) - DCMアダクト(0.146 g、0.179ミリモル)を添加し、反応物を70に加熱した。約1.5時間後、反応物を冷却し、水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。有機層を濃縮した。残渣をISCOシリカゲルカラムクロマトグラフィー(40 gカラム; ヘキサン/EtOAc; 0 ~ 50%勾配)を通して精製し、5 - プロモ - 2 - (4 - (メチルチオ)フェニル) - 3 - ニトロピリジン(0.684 g、71%)を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 8.89(d, J = 2.1 Hz, 1H)、8.92 - 8.86(m, 1H)、8.26(d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.51 - 7.45(m, 2H)、7.36 - 7.29(m, 2H)、2.53(s, 3H)

40

【0807】

工程2: 3 - プロモ - 7 - (メチルチオ) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール

5 - プロモ - 2 - (4 - (メチルチオ)フェニル) - 3 - ニトロピリジン(0.684 g、2.10ミリモル)および1, 2 - ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(1.05 g、2.63ミリモル)のo - ジクロロベンゼン(7.01 mL)中懸濁液を170に加熱した。反応物を加熱すると、懸濁している材料は溶解した。1.5時間後、反応物を濃縮した。残渣をISCOシリカゲルカラムクロマトグラフィー(40 gカラム; ヘキサン/EtOAc 0 ~ 100%勾配)に付して精製し、3 - プロモ - 7 - (メチルチオ) - 5

50

H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (0 . 3 2 0 g 、 1 . 0 9 ミリモル、 5 2 %) を得た。
 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 MHz、 CDCl_3) 8 . 5 8 (d , $J = 2 . 0 \text{ Hz}$, 1 H)、 8 . 2 1 (d , $J = 8 . 3 \text{ Hz}$, 1 H)、 7 . 8 5 (d , $J = 2 . 0 \text{ Hz}$, 1 H)、 7 . 3 2 (s , 1 H)、 7 . 2 5 (d , $J = 1 . 6 \text{ Hz}$, 1 H)、 2 . 6 0 (s , 3 H)

【 0 8 0 8 】

工程 3 : 3 - プロモ - 7 - (メチルスルフィニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール

3 - プロモ - 7 - (メチルチオ) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (0 . 2 2 0 g 、 0 . 7 5 0 ミリモル) の THF (1 2 . 5 mL) および水 (2 . 5 0 mL) 中溶液に、
 NBS (0 . 1 6 0 g 、 0 . 9 0 0 ミリモル) を添加した。反応物を一夜攪拌し、次に濃縮
 10
 した。水および NaHCO_3 飽和水溶液を加え、次に固体を濾過し、水で洗浄した。乾燥
 させて 3 - プロモ - 7 - (メチルスルフィニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール
 (0 . 1 8 3 g 、 0 . 5 9 2 ミリモル、 7 9 %) を得た。LCMS (M + H) = 3 0 9 .
 0 ; HPLC RT = 0 . 8 7 分。アナリティカル HPLC 方法 1

【 0 8 0 9 】

工程 4 : 3 - プロモ - 7 - (メチルスルフィニル) - 5 - ((S) - フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール

(R) - フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノール (0 . 2 8 0 g 、 1 . 4 6 ミリモル)、 3 - プロモ - 7 - (メチルスルフィニル) - 5 H - ピリド [3 ,
 2 - b] インドール (0 . 1 8 0 g 、 0 . 5 8 2 ミリモル)、およびトリフェニルホスフィン
 20
 (0 . 3 8 2 g 、 1 . 4 6 ミリモル) の DCM (5 . 8 2 mL) 中懸濁液を氷浴中で冷却
 した。DIAD (0 . 2 8 3 mL、 1 . 4 6 ミリモル) を添加し、懸濁している材料を溶か
 した。反応物を一夜攪拌し、次に濃縮した。残渣を ISCO シリカゲルカラムクロマトグ
 ラフィー (4 0 g カラム ; DCM / EtOAc 0 ~ 1 0 0 % 勾配、次に DCM / MeOH
 0 ~ 1 0 % 勾配) に付して精製し、 3 - プロモ - 7 - (メチルスルフィニル) - 5 -
 ((S) - フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド
 [3 , 2 - b] インドール (0 . 3 3 3 g 、 0 . 6 8 9 ミリモル、 1 1 8 %) をスルホキシ
 ド位置での 2 種のジアステレオマーの混合物として得た。LCMS (M + H) = 4 8 3 .
 2 ; HPLC RT = 1 . 0 7 分 ; アナリティカル HPLC 方法 1

【 0 8 1 0 】

工程 5 : 3 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 7 - (メチルスルフィニル) - 5 - ((S) - フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール

1 , 4 - ジメチル - 5 - (トリブチルスタニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (0 . 3 1 9 g 、 0 . 8 2 7 ミリモル)、 3 - プロモ - 7 - (メチルスルフィニル) - 5 - ((S) - フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (0 . 3 3 3 g 、 0 . 6 8 9 ミリモル) (注記 : 重量は先の反応につ
 いて 1 0 0 % よりも大きな収率を示す)、トリエチルアミン (0 . 1 9 2 mL、 1 . 3 8
 ミリモル)、およびヨウ化銅 (I) (0 . 0 2 0 0 g 、 0 . 1 0 3 ミリモル) の DMF (2 . 3 0 mL) 中溶液に窒素を吹き込むことで該溶液を脱気した。テトラキス (トリフェニル
 40
 ホスフィン) パラジウム (0) (0 . 0 5 2 0 g 、 0 . 0 4 5 0 ミリモル) を添加し、反
 応物を 9 0 で加熱した。2 時間後、反応物を冷却し、次に水および EtOAc で希釈
 した。固体を濾過し、次に水酸化アンモニウムを添加し、水層を EtOAc で 2 回抽出
 した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。残渣を ISCO
 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (4 0 g カラム ; DCM / MeOH ; 0 から 1 0
 % までの勾配) に付して精製し、 3 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール
 - 5 - イル) - 7 - (メチルスルフィニル) - 5 - ((S) - フェニル (テトラヒドロ
 - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (0 . 1 1
 1 g 、 0 . 2 2 2 ミリモル、 3 2 %) をスルホキシド位置での 2 種のジアステレオマーの
 混合物として得た。LCMS (M + H) = 5 0 0 . 4 ; HPLC RT = 1 . 0 2 分 ; アナ
 50

リティカルHPLC 方法1

【0811】

工程6：[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル](イミノ)メチル-⁶-スルファノン

3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-7-(メチルスルフィニル)-5-((S)-フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール(0.111g、0.222ミリモル)、4-ニトロベンゼンスルホンアミド(0.0900g、0.444ミリモル)、ヨードベンゼンジアセタート(0.150g、0.467ミリモル)、および鉄アセチルアセトナート(0.0160g、0.0440ミリモル)をアセトニトリル(2.222mL)に溶かした。該反応物を一夜攪拌し、次にさらなる4-ニトロベンゼンスルホンアミド(0.0900g、0.444ミリモル)、鉄アセチルアセトナート(0.0160g、0.0440ミリモル)、およびヨードベンゼンジアセタート(0.150g、0.467ミリモル)を添加した。さらに5時間経過した後、反応物を濃縮させた。残渣をISCOシリカゲルカラムクロマトグラフィー(40gカラム; DCM/MeOH; 0から100%までの勾配)に付して精製し、ジアステレオマーの混合物として中間体のスルホキシイミンを得た。この中間体をアセトニトリル(2.22mL)に溶かし、Cs₂CO₃(0.289g、0.888ミリモル)およびチオフェノール(0.0870mL、0.844ミリモル)を添加した。6時間後に、さらなるCs₂CO₃(0.289g、0.888ミリモル)およびチオフェノール(0.0870mL、0.844ミリモル)を添加した。反応物を一夜攪拌し、次にアセトニトリルで希釈して濾過した。濾液を濃縮した。該残渣のDCMに可溶性の部分をISCOシリカゲルカラムクロマトグラフィー(24gカラム; DCM/MeOH; 0から10%までの勾配)に付して精製し、3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-7-(S-メチルスルホンイミドイル)-5-((S)-フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドールをジアステレオマーの混合物として得、それをキラルプレパラティブSFC(カラム:キラルパック・IB 25x2cm、5μm; 移動相:78/22 CO₂/MeOH; 流速:50mL/分)を用いて分割した。早くに溶出するピークをジアステレオマーA(13.0mg、11%)として帰属させ;遅くに溶出するピークをジアステレオマーB(11.6mg、10%)として帰属させる。ジアステレオマーA: ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) 8.64-8.59(m, 2H)、8.57(d, J=8.3Hz, 1H)、8.42(s, 1H)、7.99(dd, J=8.3、1.5Hz, 1H)、7.65(d, J=7.3Hz, 2H)、7.40-7.34(m, 2H)、7.31-7.25(m, 1H)、5.88(d, J=11.0Hz, 1H)、4.04-3.96(m, 4H)、3.81(d, J=9.0Hz, 1H)、3.61(s, 1H)、3.45-3.39(m, 2H)、3.29-3.27(m, 3H)、2.33(s, 3H)、1.98(d, J=13.1Hz, 1H)、1.73-1.59(m, 1H)、1.52-1.38(m, 1H)、1.06(d, J=12.7Hz, 1H); LCMS(M+H)=515.3; HPLC RT=0.67分; アナリティカルHPLC 方法1; ジアステレオマーB: ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) 8.63(s, 1H)、8.60(d, J=1.6Hz, 1H)、8.57(d, J=8.3Hz, 1H)、8.41(s, 1H)、7.99(dd, J=8.3、1.5Hz, 1H)、7.64(d, J=7.3Hz, 2H)、7.41-7.34(m, 2H)、7.30(d, J=7.3Hz, 1H)、5.88(d, J=11.1Hz, 1H)、4.04-3.96(m, 4H)、3.82(dd, J=11.5、2.9Hz, 1H)、3.61(td, J=11.9、2.1Hz, 1H)、3.44-3.37(m, 2H)、3.28(s, 3H)、2.33(s, 3H)、1.96(d, J=13.1Hz, 1H)、1.73-1.60(m, 1H)、1.55-1.41(m, 1H)、1.07(d, J=13.3Hz, 1H); LCMS(M+H)=515.3; HPLC RT=0.67分; アナリティカルHPLC 方法1

10

20

30

40

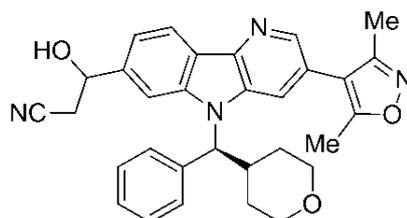
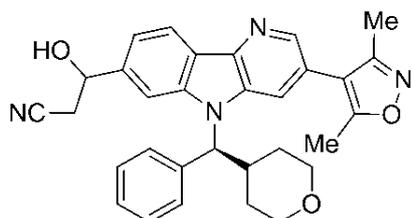
50

【0812】

実施例373 & 374

3 - [3 - (ジメチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] - 3 - ヒドロキシプロパンニトリル

【化212】



ジアステレオマーA、実施例373

ジアステレオマーB、実施例374

【0813】

工程1：(S)-3-(3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル)-3-オキソプロパンニトリル

アセトニトリル(0.0160 mL、0.303ミリモル)の-78 でのTHF(0.5 mL)中溶液に、n-BuLi(ヘキサン中2.5 M、0.121 mL、0.303ミリモル)を添加した。1時間後、(S)-メチル 3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート(0.0500 g、0.101ミリモル)のTHF(0.5 mL)中溶液を添加した。2.75時間後、反応物をMeOHでクエンチさせ、次に濃縮した。残渣をISCOシリカゲルカラムクロマトグラフィー(12 gカラム; DCM/EtOAc; 0から100%までの勾配)を通して精製し、(S)-3-(3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル)-3-オキソプロパンニトリル(0.0520 g、0.103ミリモル、10.2%)を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 8.55-8.47(m, 2H)、8.41(s, 1H)、7.83(dd, J = 8.3、1.3 Hz, 1H)、7.66(d, J = 1.7 Hz, 1H)、7.46(d, J = 7.3 Hz, 2H)、7.40-7.29(m, 3H)、5.59(d, J = 10.6 Hz, 1H)、4.24(s, 2H)、4.06(dd, J = 11.7、2.8 Hz, 1H)、3.85(dd, J = 11.7、2.9 Hz, 1H)、3.55(td, J = 11.9、1.9 Hz, 1H)、3.36(td, J = 11.9、2.0 Hz, 1H)、3.14(d, J = 11.0 Hz, 1H)、2.42(s, 3H)、2.26(s, 3H)、2.01(brs, 1H)、1.71-1.56(m, 1H)、1.44-1.32(m, 1H)、1.14-1.03(m, 1H); LCMS(M+H) = 505.4; HPLC RT = 0.91分; アナリティカルHPLC 方法1

【0814】

工程2：3-[3-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]-3-ヒドロキシプロパンニトリル

(S)-3-(3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル)-3-オキソプロパンニトリル(0.0510 g、0.101ミリモル)のメタノール(1.01 mL)およびTHF(1.01 mL)中溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(3.82 mg、0.101ミリモル)を添加した。1時間後、反応物を少量の1 M水性HClでクエンチさせ、ついで濃縮した。その材料をDCMに溶かし、ついで水で洗浄した。DCM層を硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗製材料をプレパラティブ

10

20

30

40

50

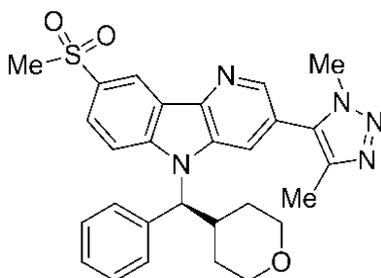
LC / MSを通して以下の条件：カラム：ウォーターズ・エクスブリッジ C18、19 × 250 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；勾配：25 分間にわたって 23 - 63 % B とし、次に 100 % B で 5 分間保持する；流速：20 mL / 分で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させた。ジアステレオマーをキラルプレパラティブ SFC（カラム：キラルセル・OJ-H 25 × 3 cm、5 μm；移動相：75 / 25 CO₂ / MeOH；流速：85 mL / 分）に付して分割した。早くに溶出するピークをジアステレオマー A（10.8 mg、21 %）に帰属させ；遅れて溶出するピークをジアステレオマー B（11.7 mg、23 %）に帰属させた。ジアステレオマー A：¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆） 8.39（s, 1H）、8.19（br d, J = 8.1 Hz, 1H）、8.11（br s, 1H）、7.64（br d, J = 7.4 Hz, 2H）、7.37（br d, J = 8.1 Hz, 1H）、7.32 - 7.26（m, 2H）、7.24 - 7.16（m, 1H）、6.30（br d, J = 4.0 Hz, 1H）、5.72（br d, J = 11.1 Hz, 1H）、5.15（br d, J = 4.7 Hz, 1H）、3.95 - 3.83（m, 2H）、3.69（br d, J = 7.4 Hz, 1H）、3.53 - 3.43（m, 1H）、3.36（br d, J = 11.4 Hz, 1H）、3.26（br t, J = 11.4 Hz, 1H）、2.99（br d, J = 7.4 Hz, 2H）、2.43（s, 3H）、2.25（br s, 3H）、1.68（br d, J = 10.8 Hz, 1H）、1.50（br d, J = 9.8 Hz, 1H）、1.29（br d, J = 7.7 Hz, 1H）、0.97（br d, J = 9.8 Hz, 1H）；LCMS（M+H）= 507.3；HPLC RT = 1.66 分；アナリティカル HPLC 方法 2；ジアステレオマー B：¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆） 8.40（s, 1H）、8.19（d, J = 8.1 Hz, 1H）、8.13（br s, 1H）、7.65（br d, J = 7.4 Hz, 2H）、7.35（br d, J = 8.1 Hz, 1H）、7.31 - 7.26（m, 2H）、7.25 - 7.18（m, 1H）、6.26（br d, J = 4.0 Hz, 1H）、5.72（br d, J = 11.1 Hz, 1H）、5.17（br d, J = 5.0 Hz, 1H）、3.87（br d, J = 9.1 Hz, 1H）、3.68 - 3.59（m, 2H）、3.51 - 3.33（m, 2H）、3.27（br t, J = 11.8 Hz, 1H）、3.09 - 2.91（m, 2H）、2.44（s, 3H）、2.26（br s, 3H）、1.68（br d, J = 12.1 Hz, 1H）、1.51（br d, J = 11.1 Hz, 1H）、1.28（br d, J = 8.8 Hz, 1H）、0.97（br d, J = 12.8 Hz, 1H）；LCMS（M+H）= 507.4；HPLC RT = 1.66 分；アナリティカル HPLC 方法 1

【0815】

実施例 375

5 - { 8 - メタンシルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

【化 213】



【0816】

工程 1：5 - ブロモ - 2 - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) - 3 - ニトロピリジン
メチル 4 - (5 - ブロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) - 3 - フルオロベンゾア

10

20

30

40

50

ートについて記載される操作と同様の操作に従って、(3-(メチルスルホニル)フェニル)ボロン酸(1.00g、5.00ミリモル)および2,5-ジプロモ-3-ニトロピリジン(1.41g、5.00ミリモル)を標記化合物(0.740g、41%)に変換した。LCMS(M+H)=357.1;HPLC RT=0.82分;アナリティカルHPLC 方法1

【0817】

工程2:3-プロモ-6-(メチルスルホニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドールおよび3-プロモ-8-(メチルスルホニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール

メチル 3-プロモ-9-フルオロ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシレートについて記載される操作と同様の操作に従って、5-プロモ-2-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-3-ニトロピリジン(0.740g、2.07ミリモル)を3-プロモ-6-(メチルスルホニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール(0.318g、47%)および3-プロモ-8-(メチルスルホニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール(0.105g、16%)に変換した。3-プロモ-6-(メチルスルホニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール;¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 9.63(brs,1H)、8.70(d,J=1.8Hz,1H)、8.62(d,J=7.7Hz,1H)、8.03(dd,J=7.7、1.0Hz,1H)、8.01(d,J=2.0Hz,1H)、7.51(t,J=7.8Hz,1H)、3.21(s,3H);3-プロモ-8-(メチルスルホニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール;¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 8.98(s,1H)、8.71(d,J=2.0Hz,1H)、8.13(dd,J=8.6、1.9Hz,1H)、7.99(d,J=2.0Hz,1H)、7.63(d,J=8.6Hz,1H)、3.15(s,3H)

【0818】

工程3:3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-8-(メチルスルホニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール

メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-9-フルオロ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシレートについて記載される操作と同様の操作に従って、3-プロモ-8-(メチルスルホニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール(110mg、0.338ミリモル)を標記化合物(30.0mg、26%)に変換した。LCMS(M+H)=342.1;HPLC RT=0.57分;アナリティカルHPLC 方法1

【0819】

工程4:5-{8-メタンズルホニル-5-[(S)-オキサソ-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル}-1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール

3-プロモ-7-(メチルスルフィニル)-5-((S)-フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドールについて記載される操作と同様の操作に従って、3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-8-(メチルスルホニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール(0.0300g、0.0880ミリモル)を標記化合物(18.0mg、26%)に変換した。¹H NMR(400MHz、CD₃OD) 8.98(s,1H)、8.61(s,1H)、8.40(s,1H)、8.32-8.25(m,1H)、8.20(brd,J=9.0Hz,1H)、7.65(brd,J=7.8Hz,2H)、7.39-7.33(m,2H)、7.30(d,J=7.2Hz,1H)、5.88(d,J=10.9Hz,1H)、4.00(s,4H)、3.80(brs,1H)、3.65-3.56(m,2H)、3.43-3.38(m,1H)、3.22(s,3H)、2.32(s,3H)、2.03-1.90(m,1H)、1.66(s,1H)、1.45(s,1H)、1.07(brd,J=8.6Hz,1H);;LCMS(M+H)=516.4;HPLC R

10

20

30

40

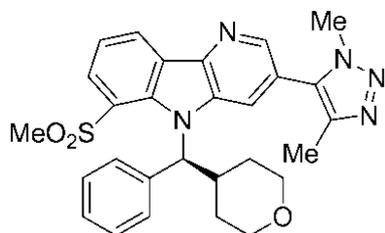
50

T = 0.78分; アナリティカルHPLC 方法1

【0820】

実施例376

5 - { 6 - メタンシルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル]
- 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 ,
3 - トリアゾール
【化214】



10

【0821】

工程1: 3 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - (
メチルスルホニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール

1 , 4 - ジメチル - 5 - (トリブチルスタニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (0 . 4 4 9 g、
1 . 1 6 ミリモル)、3 - プロモ - 6 - (メチルスルホニル) - 5 H - ピリ
ド [3 , 2 - b] インドール (0 . 3 1 5 g、0 . 9 6 9 ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (0 . 2 2 1 g、
1 . 1 6 ミリモル) およびトリエチルアミン (0 . 1 6 2 mL、1 . 1 6 ミリモル) の DMF (9 . 6 9 mL)
中溶液に窒素を吹き込むことにより該溶液を脱気した。

20

テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 1 1 2 g、0 . 0 9 7 0 ミ
リモル) を加え、反応物を 100 に加熱した。7.5 時間後、1 , 4 - ジメチル - 5 - (ト
リブチルスタニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (0 . 4 4 9 g、1 . 1 6 2 ミリ
モル)、ヨウ化銅 (I) (0 . 2 2 1 g、1 . 1 6 ミリモル)、およびテトラキス (トリフ
ェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 1 1 2 g、0 . 0 9 7 0 ミリモル) を添加し、
その反応物を一夜加熱した。反応物を冷却し、次に水および水性水酸化アンモニウムで希
釈した。水層を EtOAc で 2 回抽出した。有機層を水性 10% LiCl で 2 回洗浄し、
硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。残渣を ISCO シリカゲルカラムクロマトグラフ
ィー (40 g カラム ; DCM / MeOH ; 0 から 10% までの勾配) を通して精製し、3
- (1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - (メチルスル
ホニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (0 . 0 8 9 0 g、0 . 2 6 1 ミリモル
、27%) を得た。LCMS (M + H) = 342.2 ; HPLC RT = 0.63 分。アナ
リティカルHPLC 方法1

30

【0822】

工程2: 5 - { 6 - メタンシルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル)
メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1 , 4 - ジメチル - 1 H
- 1 , 2 , 3 - トリアゾール

(S) - 2 - (3 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル)
- 9 - フルオロ - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) -
5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル) プロパン - 2 - オールについて記載
される操作と同様の操作に従って、(R) - フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4
- イル) メタノール (0 . 0 5 1 0 g、0 . 2 6 4 ミリモル) および 3 - (1 , 4 - ジメチ
ル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - (メチルスルホニル) - 5 H - ピ
リド [3 , 2 - b] インドール (0 . 0 4 5 0 g、0 . 1 3 2 ミリモル) を標記化合物 (1
5 . 0 mg、22%) に変換した。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8 .
75 (dd、J = 7.8、1.2 Hz、1 H)、8.56 (d、J = 1.7 Hz、1 H)、8
.43 (dd、J = 7.9、1.2 Hz、1 H)、7.83 (d、J = 1.7 Hz、1 H)、
7.66 - 7.56 (m、3 H)、7.41 - 7.33 (m、2 H)、7.32 - 7.26 (m

40

50

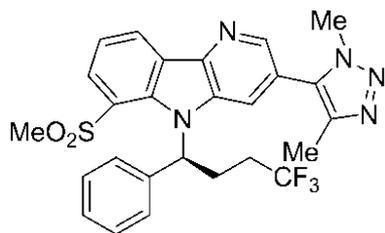
, 1 H)、6.97 (d, J = 10.0 Hz, 1 H)、3.98 (br dd, J = 11.3、2.9 Hz, 1 H)、3.77 (s, 3 H)、3.73 (br dd, J = 11.2、3.6 Hz, 1 H)、3.65 - 3.56 (m, 1 H)、3.56 (s, 3 H)、3.28 - 3.22 (m, 12 H)、2.15 (s, 4 H)、2.00 - 1.87 (m, 1 H)、1.77 (qd, J = 12.5、4.5 Hz, 1 H)、0.49 (br d, J = 12.8 Hz, 1 H); LCMS (M+H) = 516.4; HPLC RT = 0.82分; アナリティカルHPLC 方法1

【0823】

実施例377

5 - { 6 - メタンシルホニル - 5 - [(1 S) - 4,4,4 - トリフルオロ - 1 - フェニルブチル] - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 3 - イル } - 1,4 - ジメチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール

【化215】



【0824】

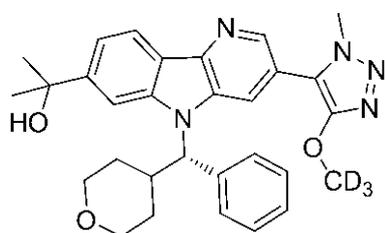
(S) - 2 - (3 - (1,4 - ジメチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 9 - フルオロ - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル) プロパン - 2 - オールについて記載される操作と同様の操作に従って、(R) - 4,4,4 - トリフルオロ - 1 - フェニルブタン - 1 - オール (0.0540 g、0.264ミリモル) および 3 - (1,4 - ジメチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - (メチルスルホニル) - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール (0.0450 g、0.132ミリモル) を標記化合物 (10.5 mg、15%) に変換した。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.81 (dd, J = 7.7、1.1 Hz, 1 H)、8.61 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、8.45 (dd, J = 7.9、1.1 Hz, 1 H)、7.68 - 7.58 (m, 2 H)、7.44 - 7.28 (m, 6 H)、3.74 (s, 3 H)、3.40 (s, 3 H)、3.04 (s, 1 H)、2.88 - 2.76 (m, 1 H)、2.68 - 2.54 (m, 1 H)、2.11 (s, 3 H)、1.67 - 1.47 (m, 1 H); LCMS (M+H) = 528.3; HPLC RT = 0.92分; アナリティカルHPLC 方法1

【0825】

実施例378

2 - { 3 - [4 - (²H₃) メトキシ - 1 - メチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

【化216】



【0826】

工程1: (アジドメチル)トリメチルシラン

10

20

30

40

50

フラスコにアジ化ナトリウム (5.09 g、78.0 ミリモル) および DMF (30 mL) を入れた。これに (クロロメチル) トリメチルシラン (8.00 g、65.2 ミリモル) を添加した。該フラスコに窒素のバルーンを装着し、それを 80 の浴槽に入れ、室温で 40 時間攪拌した。反応物を室温に冷却させた。その反応フラスコにジャケット付ビグロウカラムおよび短路蒸留ヘッドを取り付けた。生成物をハウス真空下で蒸留して単一フラクションを得た。ヘッド温度が上がり始め、蒸留物がビグロウカラムと相互作用するように肉眼で変化が観察されるようになれば (ビグロウカラムのガラスが蒸留物で均一に被覆される状態からより不規則な分布状態となれば) 収集を停止した。蒸留した材料を秤量すると 7.60 g であった (^1H NMR によれば純度は 85% であり、収率は 76% であった)。この材料をさらに精製することなく使用した。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 2.77 (s, 2H)、0.13 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz、 CDCl_3) 42.1、-2.6

【0827】

工程 2: 2 - クロロ - 1,1 - ビス ($^2\text{H}_3$) メトキシエタン

フラスコに、2 - クロロアセトアルデヒド (水中 50%、20.0 g、127 ミリモル) および D_4 - MeOH (10 mL) を入れた。この混合物に塩化カルシウム (16.5 g、149 ミリモル) を添加すると、かなり発熱した。発熱が終わった時に、反応物を 55 の浴槽に入れ、その温度で一夜保持した。一夜明けて、反応物を分離漏斗に注ぎ、層を分離した。下部の粘性のある水層をジエチルエーテル (15 mL) で抽出し、それを第 1 の有機層に加えた。有機液を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、ジャケット付ビグロウ / 短路蒸留ヘッドを取り付け、加熱マントルにて熱を加えた。90 と 110 の間で蒸留するフラクションを保持し、9.25 g (56%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 4.54 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H)、3.52 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz、 CDCl_3) 103.1、53.1 (m)、43.0

【0828】

工程 3: ($^2\text{H}_3$) メトキシエチン

ジエチルアミン (15.6 mL、149 ミリモル) の 0 での THF (250 mL) 中溶液に、 n - BuLi (ヘキサン中 2.5 M、59.7 mL、149 ミリモル) を添加した。10 分間攪拌した後、該反応物を 2 - クロロ - 1,1 - ビス ($^2\text{H}_3$) メトキシエタン (5.67 mL、49.8 ミリモル) で 2、3 分間処理した。0 で 30 分間攪拌した後、揮発性成分を減圧下での濃縮を通して除去し、ロータリーエバポレーターを窒素で換気した。得られた粉末を高真空下で 15 分間ポンプで吸引し、その後で -78 浴に浸した。これに 125 mL の塩水を滴下漏斗を通してできるだけ迅速に加え、フラスコを回転させて反応混合物を完全にクエンチさせる手助けを行った。フラスコに 24 / 40 14 / 20 アダプターおよびジャケット付きビグロウ / 短路蒸留装置を取り付けた。レシーピングフラスコを -78 浴に浸した。加熱フラスコを加熱マントルで加熱した。かなりの量のフラクションがヘッド温度で何の変化もなく形成した (フラクション 1)。ヘッド温度が上昇し始めたら、レシーピングフラスコを取り換えた (フラクション 2)。温度は 38 にまで上昇し、その温度で安定した。ヘッド温度が下がり始めたら、フラクション 2 の収集を止めた。両方のフラクションを ^1H NMR で分析した。フラクション 1: 0.898 g、純度 = 約 94%; ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) 1.54 (s, 1H)

【0829】

工程 4: 4 - ($^2\text{H}_3$) メトキシ - 1 - [(トリメチルシリル)メチル] - 1H - 1,2,3 - トリアゾール

(アジドメチル) トリメチルシラン (純度 85.2%) (2.17 g、14.3 ミリモル) および ($^2\text{H}_3$) メトキシエチン (0.898 g、純度約 94%、14.3 ミリモル) の 0 での DCM (40.8 mL) 中溶液に、硫酸銅 (II) · 5 水和物 (0.467 g、1.87 ミリモル) の水 (30.7 mL) 中溶液を添加した。これにアスコルビン酸ナトリウ

10

20

30

40

50

ム (1.30 g、6.54 ミリモル) をゆっくりと添加した。アスコルビン酸塩を添加すると、反応物は沈殿物で極めてダークとなり始め、攪拌が難しくなった。反応物を終末にわたって室温で攪拌した。得られた混合物をセライトで処理し、別のセライトパッドを通して濾過し、さらに DCM で濯いだ。有機液 (セライトでの処理における水性部分を除去した) を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して 0.750 g (28%) を非常にダークな油として得た。 1H NMR (500 MHz、 $CDCl_3$) 6.88 (s、1 H)、3.83 (s、2 H)、0.16 (s、9 H) ; ^{13}C NMR (126 MHz、 $CDCl_3$) 161.3、106.6、56.65 - 55.97 (m、1 C)、43.07 - 42.42 (m、1 C)、- 2.16 - - 2.76 (m、1 C) ; LCMS (M + H) = 189.1

10

【 0830 】

工程 5 : メチル 3 - [4 - (2H_3) メトキシ - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

N_2 (g) でフラッシュした、1 ドラムの乾燥バイアルに、酢酸テトラメチルアンモニウム (22.2 mg、0.167 ミリモル)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (5.86 mg、8.34 マイクロモル)、および (S) - メチル 3 - プロモ - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (40.0 mg、0.083 ミリモル、2 - [8 - プロモ - 3 - (4 - プロモ - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールおよび 2 - [3 - (4 - プロモ - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールの工程 1 - 2 を参照のこと) を入れた。これに 4 - (2H_3) メトキシ - 1 - [(トリメチルシリル) メチル] - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール (31.4 mg、0.167 ミリモル) を添加した。該バイアルを窒素で再びフラッシュさせた。これに NMP (0.4 mL) を加えた。得られた混合物を窒素流の下で 10 分間激しく攪拌した。該バイアルを 95 の予め加熱した油浴に入れ、この温度で一夜加熱した。反応物を室温に冷却し、EtOAc で希釈し、水 (2 x) で、次に塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー (50% EtOAc / ヘキサン 100% EtOAc) に付して精製し、32.0 mg (75%) を灰白色固体として得た。 1H NMR (500 MHz、 $CDCl_3$) 8.50 (s、1 H)、8.44 (s、1 H)、8.38 (d、 $J = 8.4$ Hz、1 H)、8.08 (d、 $J = 8.4$ Hz、1 H)、7.71 (s、1 H)、7.22 (t、 $J = 7.3$ Hz、1 H)、7.21 (d、 $J = 7.5$ Hz、1 H)、7.21 (d、 $J = 7.5$ Hz、1 H)、7.18 (dd、 $J = 7.5$ 、7.3 Hz、1 H)、7.18 (dd、 $J = 7.5$ 、7.3 Hz、1 H)、6.52 (d、 $J = 5.8$ Hz、1 H)、4.33 (s、3 H)、3.97 (s、3 H)、3.84 (ddd、 $J = 11.6$ 、4.5、3.5 Hz、1 H)、3.84 (ddd、 $J = 11.6$ 、4.5、3.5 Hz、1 H)、3.84 (ddd、 $J = 11.8$ 、11.6、4.5 Hz、1 H)、3.84 (ddd、 $J = 11.8$ 、11.6、4.5 Hz、1 H)、2.70 (tdt、 $J = 7.5$ 、5.8、3.4 Hz、1 H)、1.70 (dddd、 $J = 4.5$ 、3.5、3.4、- 13.9 Hz、1 H)、1.67 (dddd、 $J = 4.5$ 、3.5、3.4、- 13.9 Hz、1 H)、1.60 (dddd、 $J = 11.8$ 、7.5、4.5、- 13.9 Hz、1 H)、1.57 (dddd、 $J = 11.8$ 、7.5、4.5、- 13.9 Hz、1 H) ; LCMS (M + H) = 515.5

20

30

40

【 0831 】

工程 6 : 2 - { 3 - [4 - (2H_3) メトキシ - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

50

メチル 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$)メトキシ - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル)メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (32.0 mg、0.0620ミリモル) の 0 での THF (2 mL) 中溶液に、臭化メチルマグネシウム (Et₂O 中 3 M、0.311 mL、0.933ミリモル) を添加した。反応物をその温度で 30 分間攪拌した。反応物を飽和水性 NH₄Cl を添加してクエンチさせた。反応物を酢酸エチルで希釈し、水中に注いだ。層を分離した。有機液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (100% EtOAc) に付して精製し、ほとんどが純粋な生成物を得た。固体を水 / EtOH (2 : 1) より再結晶した。母液をピペットを介して除去した。その操作で得られた固体をシリンジフィルターに集めた。その再結晶した固体をさらなる冷水 / EtOH (2 : 1) で 2 回濯いだ。そのリンス液をシリンジフィルターに再び添加した。フィルターに残った固体を EtOH に溶かし、再結晶した固体に戻した。エタノールを濃縮し、27.0 mg (80%) を得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 8.59 (d, J = 1.9 Hz, 1 H)、8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1 H)、7.95 (s, 1 H)、7.86 (d, J = 1.9 Hz, 1 H)、7.53 - 7.48 (m, 2 H)、7.44 (dd, J = 8.2、1.4 Hz, 1 H)、7.39 - 7.34 (m, 2 H)、7.33 - 7.30 (m, 1 H)、5.56 (d, J = 10.7 Hz, 1 H)、4.08 (dd, J = 11.7、2.6 Hz, 1 H)、4.03 (s, 3 H)、3.88 (dd, J = 11.5、2.8 Hz, 1 H)、3.56 (td, J = 11.9、2.0 Hz, 1 H)、3.37 (td, J = 11.9、2.0 Hz, 1 H)、3.19 - 3.07 (m, 1 H)、2.01 (d, J = 13.6 Hz, 1 H)、1.75 (s, 6 H)、1.69 - 1.61 (m, 1 H)、1.48 - 1.35 (m, 2 H)、1.14 (d, J = 13.2 Hz, 1 H) ; LCMS (M + H) = 515.6

10

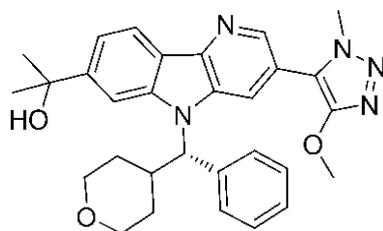
20

【 0832 】

実施例 379

2 - [3 - (4 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル)メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

【 化 217 】



30

【 0833 】

工程 1 : 4 - メトキシ - 1 - ((トリメチルシリル)メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール

標記化合物は、メチル 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$)メトキシ - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル)メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラートの調製にて記載される操作と同様の操作に従って、市販されている 2 - クロロ - 1, 1 - ジメトキシエタンで出発して調製された。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) 6.88 (s, 1 H)、4.00 (s, 3 H)、3.83 (s, 2 H)、0.17 (s, 9 H) ; ¹³C NMR (126 MHz、CDCl₃) 161.3、106.6、57.2、42.8、-2.05 - -2.90 (m, 1 C) ; LCMS (M + H) = 186.1

40

【 0834 】

工程 2 : (S) - メチル 3 - (4 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)メチル)

50

- 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

標記化合物は、メチル 3 - [4 - (²H₃) メトキシ - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラートの調製にて記載される操作と同様の操作に従って、市販されている 4 - メトキシ - 1 - ((トリメチルシリル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールで出発して調製された。 ¹H NMR (500 MHz , CDCl₃) 8.66 (d , J = 1.7 Hz , 1 H) , 8.48 (s , 1 H) , 8.44 (d , J = 8.2 Hz , 1 H) , 8.07 (dd , J = 8.2 , 1.1 Hz , 1 H) , 7.94 (d , J = 1.7 Hz , 1 H) , 7.51 (d , J = 7.4 Hz , 2 H) , 7.40 - 7.35 (m , 2 H) , 7.34 - 7.29 (m , 1 H) , 5.59 (d , J = 10.7 Hz , 1 H) , 4.16 (s , 3 H) , 4.11 - 4.06 (m , 1 H) , 4.05 (s , 3 H) , 4.04 (s , 3 H) , 3.87 (dd , J = 11.8 , 2.8 Hz , 1 H) , 3.56 (td , J = 11.9 , 2.0 Hz , 1 H) , 3.37 (td , J = 11.9 , 1.9 Hz , 1 H) , 3.21 - 3.10 (m , 1 H) , 2.01 (d , J = 13.2 Hz , 1 H) , 1.70 - 1.58 (m , 1 H) , 1.49 - 1.37 (m , 1 H) , 1.10 (d , J = 12.6 Hz , 1 H) ; LCMS (M + H) = 512.5

【 0835 】

工程 3 : 2 - [3 - (4 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

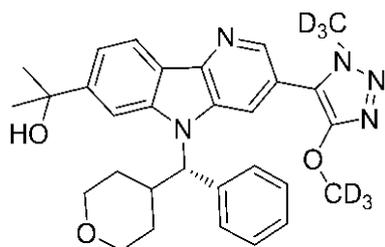
(S) - メチル 3 - (4 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (77.0 mg , 0.151 ミリモル) の 0 での THF (3 mL) 中溶液に、臭化メチルマグネシウム (Et₂O 中 3 M , 0.753 mL , 2.26 ミリモル) を添加した。反応物を当該温度で 30 分間攪拌した。反応物を飽和水性 NH₄Cl を添加することでクエンチした。該反応物を酢酸エチルで希釈し、水中に注いだ。層を分離した。有機液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (100% EtOAc) に付して精製し、ほぼ純粋な生成物を得た。得られた残渣を EtOH (1.5 mL) に溶かした。これに水滴を加えた。各液滴毎に、瞬間的に沈殿物が発生し、つづいて溶解した。最終の液滴の添加で、多量の固体が沈殿した。得られた懸濁液を激しく攪拌しながらヒートガンで加熱するも、溶液に戻ることはほとんどなかった。その懸濁液を振盪器で 48 時間にわたってゆっくりとかき混ぜた。得られた固体をブフナー漏斗にて濾過により集め、2 mL の冷水 / EtOH (2 : 1) で濯いだ。該固体を風乾させて 50.0 mg (64%) を白色細粉として得た。 ¹H NMR (500 MHz , CDCl₃) 8.59 (d , J = 1.7 Hz , 1 H) , 8.34 (d , J = 8.2 Hz , 1 H) , 7.96 (s , 1 H) , 7.86 (d , J = 1.7 Hz , 1 H) , 7.50 (d , J = 7.3 Hz , 2 H) , 7.44 (dd , J = 8.3 , 1.3 Hz , 1 H) , 7.39 - 7.34 (m , 2 H) , 7.33 - 7.30 (m , 1 H) , 5.56 (d , J = 10.7 Hz , 1 H) , 4.16 (s , 3 H) , 4.08 (dd , J = 11.4 , 2.4 Hz , 1 H) , 4.03 (s , 3 H) , 3.88 (dd , J = 11.8 , 2.7 Hz , 1 H) , 3.56 (td , J = 11.9 , 1.9 Hz , 1 H) , 3.37 (td , J = 11.9 , 2.0 Hz , 1 H) , 3.13 (q , J = 11.2 Hz , 1 H) , 2.01 (d , J = 12.5 Hz , 1 H) , 1.96 (s , 1 H) , 1.75 (s , 6 H) , 1.69 - 1.61 (m , 1 H) , 1.48 - 1.36 (m , 1 H) , 1.14 (d , J = 13.2 Hz , 1 H) ; LCMS (M + H) = 512.6

【 0836 】

実施例 380

2 - { 3 - [4 - (²H₃) メトキシ - 1 - (²H₃) メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

【化 2 1 8】



【 0 8 3 7】

工程 1 : 4 - ($^2\text{H}_3$) メトキシ - 1 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール 10

($^2\text{H}_3$) メトキシエチン (THF 中約 11%、0.400 g、0.745 ミリモル) および d_3 - ヨードメタン (0.0700 mL、1.127 ミリモル) の 0 での THF (0.6 mL) 中溶液に、アジ化ナトリウム (0.0730 g、1.12 ミリモル) の水 (1 mL) 中溶液を添加した。フラスコを密封し、室温で一晩攪拌した。反応物を 0 に冷却し、硫酸銅 (II) ・ 5 水和物 (0.0240 g、0.0980 ミリモル) およびアスコルビン酸ナトリウム (0.0740 g、0.372 ミリモル) で順次処理した。混合物を 4 日間激しく攪拌した。得られた混合物を EtOAc で希釈し、セライトで処理し、別のセライトパッドを通して濾過して濃縮した。その粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン) に付して精製し、0.0670 g (76%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) 6.99 (s, 1 H) ; LCMS (M + H) = 120.1 20

【 0 8 3 8】

工程 2 : メチル 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メトキシ - 1 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

N_2 (g) でフラッシュした、1 ドラムの乾燥バイアルに、酢酸テトラメチルアンモニウム (16.7 mg、0.125 ミリモル)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (4.39 mg、6.26 マイクロモル)、および (S) - メチル 3 - プロモ - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (30.0 mg、0.0630 ミリモル、2 - [8 - プロモ - 3 - (4 - プロモ - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールおよび 2 - [3 - (4 - プロモ - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールの工程 1 - 2 を参照のこと) を入れた。これに、4 - ($^2\text{H}_3$) メトキシ - 1 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール (14.9 mg、0.125 ミリモル) を添加した。該バイアルを窒素で再びフラッシュした。これに NMP (0.5 mL) を加えた。得られた混合物を窒素流の下で 10 分間激しく攪拌した。該バイアルを予め加熱した 95 の油浴に入れ、その温度で一晩加熱した。反応物を室温に冷却し、EtOAc で希釈し、水 (2 x) で、ついで塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (50% EtOAc / ヘキサン) に付して精製し、31.7 mg (98%) を透明な油として得た。LCMS (M + H) = 518.5 ; HPLC RT = 1.58 分 (カラム : フェノメネックス・ルナ C18 2 x 30 mm ; 移動相 A : 10 : 90 ACN : 水 + 0.1% TFA ; 移動相 B : 90 : 10 ACN : 水 + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 2 分間にわたって 0 - 100% B とする ; 流速 : 1 mL / 分) 30

【 0 8 3 9】

工程 3 : 2 - { 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メトキシ - 1 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 H - 1, 2, 3 50

- トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル]
- 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

メチル 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メトキシ - 1 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (31.7 mg、0.0610 ミリモル) の 0 での THF (1 mL) 中溶液に、臭化メチルマグネシウム (Et_2O 中 3 M、0.408 mL、1.23 ミリモル) を添加した。反応物をこの温度で 30 分間攪拌した。反応物を飽和水性 NH_4Cl を添加することでクエンチさせた。反応物を酢酸エチルおよび塩水で希釈した。層を分離した。有機液を濃縮し、プレパラティブ HPLC (カラム : エクスブリッジ C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 勾配 : 20 分間にわたって 20 - 60 % B とし、次に 100 % B で 5 分間保持する ; 流速 : 20 mL / 分) に付して精製した。生成物の収量は 16.2 mg (51 %) であった。 ^1H NMR (500 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$)

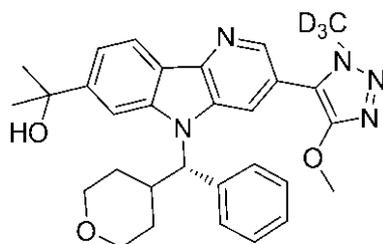
8.52 (s , 1 H)、8.40 (brs , 1 H)、8.14 (d , $J = 8.4$ Hz , 2 H)、7.65 (d , $J = 7.7$ Hz , 2 H)、7.46 (d , $J = 8.1$ Hz , 1 H)、7.39 - 7.30 (m , 2 H)、7.29 - 7.22 (m , 1 H)、5.79 (d , $J = 11.4$ Hz , 1 H)、3.90 (d , $J = 8.4$ Hz , 1 H)、3.74 (d , $J = 11.4$ Hz , 1 H)、3.54 - 3.32 (m , 4 H)、3.26 (t , $J = 11.6$ Hz , 1 H)、1.81 - 1.66 (m , 1 H)、1.58 (s , 7 H)、1.40 - 1.23 (m , 1 H)、0.98 (d , $J = 13.6$ Hz , 1 H) ; LCMS ($M + H$) = 518.5

【 0840 】

実施例 381

2 - { 3 - [4 - メトキシ - 1 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

【 化 219 】



【 0841 】

工程 1 : 4 - メトキシ - 1 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

標記化合物は、2 - { 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メトキシ - 1 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールの操作に従って、メトキシエチン ($^2\text{H}_3$) メトキシエチンの調製に使用される操作により、市販されている 2 - クロロ - 1 , 1 - ジメトキシエタンで出発して調製された) で出発して調製された。 ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) 6.99 (s , 1 H)、4.00 (s , 3 H) ; ^{13}C NMR (126 MHz、 CDCl_3) 161.8、106.7、57.4 (観察されない CD_3) ; LCMS ($M + H$) = 117.1

【 0842 】

工程 2 : 2 - { 3 - [4 - メトキシ - 1 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

標記化合物は、2 - { 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メトキシ - 1 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル)

メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールの操作に従って、4 - メトキシ - 1 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールで出発して調製された。 ^1H NMR (500 MHz、DMSO - d_6) 8.53 (s , 1 H)、8.41 (b r s , 1 H)、8.14 (d , $J = 8.1$ Hz , 2 H)、7.66 (d , $J = 7.3$ Hz , 2 H)、7.47 (d , $J = 8.4$ Hz , 1 H)、7.38 - 7.30 (m , 2 H)、7.29 - 7.22 (m , 1 H)、5.80 (d , $J = 11.0$ Hz , 1 H)、4.03 (s , 3 H)、3.90 (d , $J = 8.8$ Hz , 1 H)、3.74 (d , $J = 9.2$ Hz , 1 H)、3.55 - 3.33 (m , 3 H)、3.26 (t , $J = 11.9$ Hz , 1 H)、1.76 - 1.67 (m , 1 H)、1.58 (s , 6 H)、1.39 - 1.21 (m , 1 H)、1.10 - 0.93 (m , 2 H) ; LCMS (M + H) = 515.6

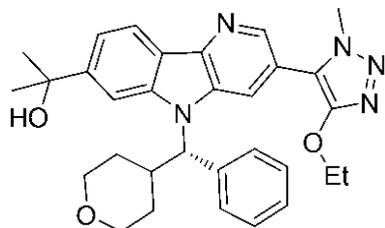
10

【 0 8 4 3 】

実施例 3 8 2

2 - [3 - (4 - エトキシ - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

【 化 2 2 0 】



20

【 0 8 4 4 】

標記化合物は、2 - { 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メトキシ - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールの操作に従って、市販されているエトキシエチンで出発して調製された。標記化合物は、プレパラティブ HPLC により次の条件：カラム：エクスブリッジ C18、19 x mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；勾配：15 分間にわたって 20 - 60 % B とし、次に 100 % B で 5 分間保持する；流速：20 mL / 分を用いて精製された。 ^1H NMR (500 MHz、DMSO - d_6) 8.55 (s , 1 H)、8.42 (b r s , 1 H)、8.14 (d , $J = 8.1$ Hz , 2 H)、7.67 (d , $J = 7.7$ Hz , 2 H)、7.47 (d , $J = 8.1$ Hz , 1 H)、7.38 - 7.30 (m , 2 H)、7.29 - 7.21 (m , 1 H)、5.82 (d , $J = 11.0$ Hz , 1 H)、4.40 (q , $J = 7.0$ Hz , 2 H)、4.07 (b r s , 3 H)、3.96 - 3.86 (m , 1 H)、3.74 (d , $J = 8.8$ Hz , 1 H)、3.56 - 3.33 (m , 2 H)、3.27 (t , $J = 11.2$ Hz , 1 H)、3.18 (d , $J = 4.8$ Hz , 1 H)、1.73 (d , $J = 12.5$ Hz , 1 H)、1.59 (s , 7 H)、1.36 (t , $J = 7.0$ Hz , 3 H)、1.34 - 1.25 (m , 1 H)、1.00 (d , $J = 12.5$ Hz , 1 H) ; LCMS (M + H) = 526.3

30

40

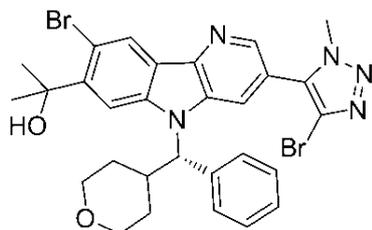
【 0 8 4 5 】

実施例 3 8 3 & 3 8 4

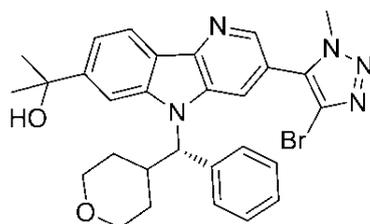
2 - [8 - ブロモ - 3 - (4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール、および 2 - [3 - (4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

50

【化 2 2 1】



実施例 3 8 3



実施例 3 8 4

【 0 8 4 6】

工程 1 : (R) - フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル メタン
スルホナート

(R) - フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノール (0 . 7 5 0
g、3.90 ミリモル) / D C M (2 6 . 0 m L) に、トリエチルアミン (0 . 9 5 2 m L
、6.83 ミリモル) を加え、それを 0 に冷却し、次にメタンスルホニルクロリド (0 .
3 8 0 m L、4.88 ミリモル) を滴下して加え、それを 0 で 0.5 時間、次に室温で 0.
5 時間攪拌した。反応物を 0 に冷却し、80 μ L の M s C l で処理した。10 分後、
氷浴を取り外し、反応物を室温で 30 分間攪拌した。反応物をエーテルで希釈し、水で、
次に飽和水性 N a H C O ₃ で、ついで塩水で洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、
濃縮して白色固体を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z、C D C l ₃) 7.50 - 20
7.34 (m、5 H)、5.22 (d、J = 8.8 H z、1 H)、4.07 (d d、J = 11.7、3.1 H z、1 H)、3.93 (d d、J = 11.7、3.1 H z、1 H)、3.40 (t d、J = 11.9、2.3 H z、1 H)、3.30 (t d、J = 11.8、2.3 H z、1 H)、2.63 (s、3 H)、2.20 - 2.07 (m、1 H)、2.06 - 1.97 (m、1 H)、1.58 - 1.50 (m、1 H)、1.39 - 1.28 (m、1 H)、1.19 - 1.10 (m、1 H)

【 0 8 4 7】

工程 2 : (S) - メチル 3 - ブロモ - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン -
4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

バイアルにメチル 3 - ブロモ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボ
キシラート (6 0 0 m g、1.97 ミリモル)、(R) - フェニル (テトラヒドロ - 2 H -
ピラン - 4 - イル) メチル メタンスルホナート (1 0 6 0 m g、3.93 ミリモル)、
炭酸セシウム (1 9 2 0 m g、5.90 ミリモル)、および D M F (5 9 6 0 μ L) を
入れた。バイアルを密封し、30 で一夜加熱した。該バイアルを 35 に加温し、その
温度を 48 時間保持した。該バイアルを 45 に加温し、その温度を一夜保持した。反応
物を室温に冷却し、濾過して不溶な固体を除去した。該固体を E t O A c で濯いだ。有機
液を水 / E t O A c で希釈し、層を分離した。有機液を水で、ついで塩水で洗浄し、M g
S O ₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。得られた残渣を 4 m L の D C M に懸濁させた。
得られた懸濁液を 5 分間にわたって時折かき混ぜた。該懸濁液を 4 m L の 2 5 % E t O A
c / ヘキサンでさらに希釈した。得られた懸濁液を綿のプラグを通して濾過し、シリカゲ
ルカラム (1 5 0 m L S i O ₂、2 5 % E t O A c / ヘキサン) に充填し、サンプルが
該カラムに吸着されるまで溶出させた。生成物を 2 5 % E t O A c / ヘキサンを用いて溶
出した。フラクションをまず U V で可視化し (生成物およびカルボリンを示す)、次に P
M A で可視化した (炭化 (charring) で青色を示すベンジルアルコールを示す)。2 つの
セットのフラクションを集めた。溶離した第 1 のフラクションは未反応のカルボリンで汚
染された生成物であった。これらのフラクションを集めて濃縮した。得られた残渣をエー
テルに溶かし、細かな白色沈殿物を得た。該沈殿物 (未反応のカルボリン) を濾過で集め
、処分した。この母液を濃縮し、極めて純粋な生成物 (5 0 2 m g、5 3 %) を得た。¹
H N M R (4 0 0 M H z、C D C l ₃) 8.61 (d、J = 1.8 H z、1 H)、
8.42 (s、1 H)、8.38 (d、J = 8.3 H z、1 H)、8.05 - 7.98 (m、40
50

2 H)、7.49 (d, J = 7.3 Hz, 2 H)、7.41 - 7.34 (m, 2 H)、7.31 (d, J = 7.3 Hz, 1 H)、5.46 (d, J = 10.8 Hz, 1 H)、4.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1 H)、4.03 (s, 3 H)、3.86 (dd, J = 11.8, 2.8 Hz, 1 H)、3.57 (td, J = 11.9, 1.6 Hz, 1 H)、3.38 (td, J = 11.9, 2.0 Hz, 1 H)、3.22 - 3.06 (m, 1 H)、1.99 (d, J = 13.3 Hz, 1 H)、1.68 - 1.51 (m, 1 H)、1.47 - 1.31 (m, 1 H)、1.04 (d, J = 12.5 Hz, 1 H); LCMS (M(⁸¹Br) + H) = 481.2

【0848】

工程3: (S)-メチル 3-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート

10

N₂(g)でフラッシュした、1ドラムの乾燥バイアルに、酢酸テトラメチルアンモニウム(33.3 mg、0.250ミリモル)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド(8.79 mg、0.0130ミリモル)および(S)-メチル 3-プロモ-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート(60.0 mg、0.125ミリモル)を入れた。これに1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール(20.8 mg、0.250ミリモル)を添加した。該バイアルを窒素で再びフラッシュした。これにNMP(0.5 mL)を加えた。得られた混合物を窒素流の下で10分間激しく攪拌した。該バイアルを予め加熱した95の油浴に入れ、その温度で一夜加熱した。反応物を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、水(2x)で、ついで塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(100% EtOAc / 1% MeOH / EtOAc)に付して精製し、39.5 mg(66%)をオフホワイト固体として得た。¹H

20

NMR(500 MHz、CDCl₃) 8.61 (d, J = 1.6 Hz, 1 H)、8.50 (s, 1 H)、8.47 (d, J = 8.2 Hz, 1 H)、8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1 H)、7.82 (s, 1 H)、7.75 (s, 1 H)、7.53 - 7.45 (m, 2 H)、7.42 - 7.35 (m, 2 H)、7.35 - 7.30 (m, 1 H)、5.63 (d, J = 10.7 Hz, 1 H)、4.11 - 4.03 (m, 4 H)、3.98 (s, 3 H)、3.86 (dd, J = 11.7, 3.0 Hz, 1 H)、3.57 (td, J = 11.9, 1.7 Hz, 1 H)、3.37 (td, J = 11.9, 1.9 Hz, 1 H)、3.22 - 3.09 (m, 1 H)、2.11 - 2.01 (m, 1 H)、1.72 - 1.59 (m, 1 H)、1.50 - 1.38 (m, 1 H)、1.07 (d, J = 13.1 Hz, 1 H); LCMS (M + H) = 482.3

30

【0849】

工程4: (S)-メチル 3-(4-プロモ-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート、および(S)-メチル 8-プロモ-3-(4-プロモ-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート

40

(S)-メチル 3-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート(39.5 mg、0.0820ミリモル)の室温でのDMF(0.5 mL)中溶液に、NBS(16.1 mg、0.0900ミリモル)を添加した。反応物を予め加熱した45の砂浴に入れ、その温度を2時間保持した。反応物を室温に冷却し、DCMで希釈し、水中に注いだ。有機液を水(2x)で、次に塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。カラムクロマトグラフィー(50% / 100% EtOAc / ヘキサン)に付して、2つの接近して溶出するスポットを得、それを一緒に集めて21.0 mg(約43%)を標記化合物の混合物として得た。LCM

50

S (カラム：フェノメネックス・ルナ C18 2 x 50 mm；移動相 A：10：90
ACN：水 + 0.1% TFA；移動相 B：90：10 ACN：水 + 0.1% TFA；温度
：40；勾配：4分間にわたって0 - 100% Bとする；流速：0.8 mL / 分)；モ
ノプロミド：(M + H) = 562.2；HPLC RT = 3.14分；ジプロミド：(M
(⁷⁹Br, ⁸¹Br) + H) = 640.1；HPLC RT = 3.37分

【0850】

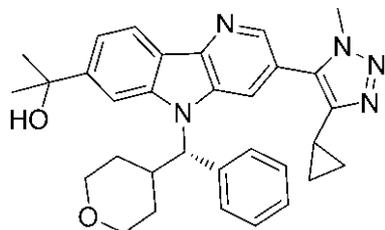
工程5：2 - [8 - ブロモ - 3 - (4 - ブロモ - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾ
ール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピ
リド[3,2 - b]インドール - 7 - イル]プロパン - 2 - オール、および2 - [3 - (4
- ブロモ - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) -
オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7
- イル]プロパン - 2 - オール

(S) - メチル 3 - (4 - ブロモ - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5
- イル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H -
ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - カルボキシラートおよび(S) - メチル 8 - ブロ
モ - 3 - (4 - ブロモ - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 -
(フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド[3,2
- b]インドール - 7 - カルボキシラート(21.0 mg、0.0350ミリモル)の0
でのTHF(350 μL)中混合物に、臭化メチルマグネシウム(Et₂O中3 M、11
7 μL、0.350ミリモル)を添加した。反応物をその温度で30分間攪拌した。反応
物を飽和水性NH₄Clを添加することでクエンチさせた。反応物を酢酸エチルで希釈し
、水中に注いだ。層を分離した。有機液を水で、ついで塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾
燥させ、濾過して濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(50% 100
% EtOAc / ヘキサン 1% MeOH / EtOAc)に付して精製し、2つのフラクシ
ョンを得た。上部スポット(フラクション1)を集め、濃縮し、プレパラティブHPLC
(カラム：エクスブリッジ C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：
95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニ
トリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；勾配：15分間にわたって45 - 85% Bとし
、次に100% Bで5分間保持する；流速：20 mL / 分)に付して再び精製し、実施例
383(6.30 mg、28%)を得た。下部スポット(フラクション2)を集め、実施
例384(9.40 mg、43%)を得た。実施例383：¹H NMR(500 MHz
、DMSO - d₆) 8.62(s, 2H)、8.49(brs, 1H)、8.38(s,
1H)、7.65(d, J = 7.7 Hz, 2H)、7.40 - 7.32(m, 2H)、7
.30 - 7.24(m, 1H)、5.74(d, J = 11.0 Hz, 1H)、4.09(s,
3H)、3.93 - 3.87(m, 1H)、3.74(d, J = 8.8 Hz, 1H)、3.5
2 - 3.22(m, 3H)、1.84 - 1.65(m, 8H)、1.60 - 1.48(m, 1
H)、1.38 - 1.25(m, 1H)、0.98(d, J = 12.1 Hz, 1H)；LCMS
B(⁷⁹Br, ⁸¹Br) + H) = 640.1；実施例384：¹H NMR(500
MHz、CDCl₃) 8.53(d, J = 1.7 Hz, 1H)、8.38(d, J =
8.2 Hz, 1H)、8.01(s, 1H)、7.83(d, J = 1.7 Hz, 1H)、7.
50(d, J = 7.4 Hz, 2H)、7.47(dd, J = 8.3、1.3 Hz, 1H)、7
.38 - 7.33(m, 2H)、7.30(d, J = 7.3 Hz, 1H)、5.59(d, J
= 10.7 Hz, 1H)、4.07(dd, J = 12.1、3.5 Hz, 1H)、4.02(s,
3H)、3.87(dd, J = 11.8、3.0 Hz, 1H)、3.56(td, J = 1
1.9、1.9 Hz, 1H)、3.37(td, J = 11.9、2.0 Hz, 1H)、3.22
- 3.09(m, 1H)、2.03(d, J = 13.1 Hz, 1H)、1.76(s, 6H)
、1.69 - 1.57(m, 2H)、1.48 - 1.37(m, 1H)、1.12(d, J =
12.5 Hz, 1H)；LCMS(M(⁸¹Br) + H) = 562.2

【0851】

実施例385

2 - [3 - (4 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール
【化 2 2 2】



10

【 0 8 5 2 】

2 - [3 - (4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール (6 . 0 0 m g 、 1 0 . 7 マイクロモル) 、 シクロプロピルボロン酸 (4 . 6 0 m g 、 0 . 0 5 4 0 ミリモル) 、 ビス (トリシクロヘキシルホスフィン) パラジウムジクロリド (1 . 9 8 m g 、 2 . 6 8 マイクロモル) 、 およびリン酸カリウム (1 1 . 4 m g 、 0 . 0 5 4 0 ミリモル) をバイアルに入れ、その混合物を窒素でフラッシュした。これにトルエン (0 . 5 m L) および水 (0 . 0 5 m L) を加えた。そのバイアルを激しく攪拌しながら窒素で 1 5 分間フラッシュした。バイアルに栓をし、予め加熱した 1 1 0 の浴に入れた。反応物を 1 1 0 で 4 時間保持し、室温に冷却し、窒素流の下で濃縮した。得られた残渣を D C M / 水に懸濁させ、激しく攪拌した。混合物を E t O A c で希釈し、層を分離した。有機液を M g S O ₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣を反復性プレパラティブ H P L C (第 1 H P L C : カラム : エクスブリッジ C 1 8 、 1 9 x m m 、 5 μ m 粒子 ; 移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 勾配 : 1 5 分間にわたって 2 0 - 6 0 % B とし、次に 1 0 0 % B で 5 分間保持する ; 流速 : 2 0 m L / 分 ; 第 2 H P L C : カラム : エクスブリッジ C 1 8 、 1 9 x 2 0 0 m m 、 5 μ m 粒子 ; 移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 勾配 : 3 0 分間にわたって 1 5 - 5 5 % B とし、次に 1 0 0 % B で 5 分間保持する ; 流速 : 2 0 m L / 分 ; 第 3 H P L C : カラム : エクスブリッジ C 1 8 、 1 9 x 2 0 0 m m 、 5 μ m 粒子 ; 移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 + 0 . 1 % トリフルオロ酢酸 ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 + 0 . 1 % トリフルオロ酢酸 ; 勾配 : 3 0 分間にわたって 1 0 - 5 0 % B とし、次に 1 0 0 % B で 5 分間保持する ; 流速 : 2 0 m L / 分) に付して精製し、 3 . 8 m g (5 5 %) を T F A 塩として得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 8 . 5 4 (s , 1 H) 、 8 . 4 4 (b r s , 1 H) 、 8 . 1 5 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) 、 7 . 6 6 (d , J = 7 . 3 H z , 2 H) 、 7 . 4 8 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) 、 7 . 3 6 - 7 . 2 9 (m , 2 H) 、 7 . 2 7 - 7 . 2 1 (m , 1 H) 、 5 . 8 2 (d , J = 1 1 . 4 H z , 1 H) 、 3 . 9 8 (s , 3 H) 、 3 . 9 3 - 3 . 8 6 (m , 1 H) 、 3 . 7 4 (d , J = 1 1 . 0 H z , 1 H) 、 3 . 4 7 (t , J = 1 2 . 1 H z , 1 H) 、 3 . 2 6 (t , J = 1 1 . 7 H z , 1 H) 、 3 . 1 9 - 3 . 0 9 (m , 1 H) 、 2 . 9 4 (b r s , 1 H) 、 1 . 8 3 (b r s , 1 H) 、 1 . 7 2 (d , J = 1 2 . 1 H z , 1 H) 、 1 . 5 8 (s , 6 H) 、 1 . 3 7 - 1 . 2 2 (m , 2 H) 、 1 . 0 2 (d , J = 1 2 . 5 H z , 1 H) 、 0 . 9 6 - 0 . 7 7 (m , 4 H) ; L C M S (M + H) = 5 2 2 . 3

20

30

40

【 0 8 5 3 】

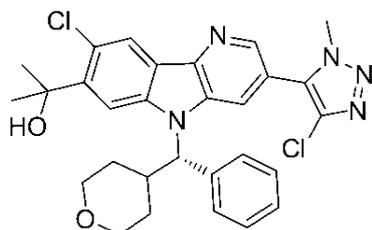
実施例 3 8 6 & 3 8 7

2 - [8 - クロロ - 3 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール、および

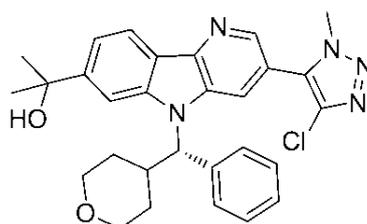
50

2 - [3 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 -
 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] イ
 ンドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

【化 2 2 3】



実施例 3 8 6



実施例 3 8 7

10

【 0 8 5 4】

標記化合物は、2 - [8 - ブロモ - 3 - (4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 -
 トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] -
 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール、および 2 -
 [3 - (4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) -
 オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インド
 ール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールの調製に使用される方法と同様の方法にて、N -
 ブロモスクシンイミドの代わりに N - クロロスクシンイミドを用いて調製された。標記化
 合物の単離は、プレパラティブ HPLC (カラム : エクスブリッジ C 1 8 、 1 9 x 2
 0 0 mm 、 5 μ m 粒子 ; 移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 mM 酢酸アンモ
 ニウム ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 mM 酢酸アンモニウム ; 勾配 :
 4 0 分間にわたって 2 0 - 8 0 % B とし、次に 1 0 0 % B で 5 分間保持する ; 流速 : 2 0
 mL / 分) を用いて達成され、実施例 3 8 6 & 3 8 7 を得た。実施例 3 8 6 : ¹H NMR
 (5 0 0 MHz 、 DMSO - d₆) 8 . 6 2 (s , 2 H) 、 8 . 4 8 (s , 1 H)
 、 8 . 1 8 (s , 1 H) 、 7 . 6 5 (d , J = 7 . 7 Hz , 2 H) 、 7 . 3 9 - 7 . 3 1 (m
 , 2 H) 、 7 . 3 0 - 7 . 2 3 (m , 1 H) 、 5 . 7 4 (d , J = 1 1 . 7 Hz , 1 H) 、 4
 . 0 9 (b r s , 3 H) 、 3 . 9 4 - 3 . 8 7 (m , 1 H) 、 3 . 7 4 (d , J = 8 . 8 Hz
 , 1 H) 、 3 . 5 1 - 3 . 3 2 (m , 2 H) 、 3 . 2 7 (t , J = 1 1 . 2 Hz , 1 H) 、 1
 . 7 3 (d , J = 1 5 . 0 Hz , 7 H) 、 1 . 5 9 - 1 . 4 9 (m , 1 H) 、 1 . 3 2 (d ,
 J = 8 . 4 Hz , 1 H) 、 0 . 9 7 (d , J = 1 2 . 1 Hz , 1 H) ; LCMS (M + H)
 = 5 5 0 . 5 ; 実施例 3 8 7 : ¹H NMR (5 0 0 MHz 、 DMSO - d₆) 8 .
 6 1 - 8 . 4 7 (m , 2 H) 、 8 . 1 7 (d , J = 8 . 1 Hz , 2 H) 、 7 . 6 6 (d , J =
 7 . 3 Hz , 2 H) 、 7 . 4 9 (d , J = 8 . 1 Hz , 1 H) 、 7 . 3 8 - 7 . 2 9 (m , 2
 H) 、 7 . 2 8 - 7 . 2 1 (m , 1 H) 、 5 . 8 2 (d , J = 1 1 . 4 Hz , 1 H) 、 4 . 0
 9 (s , 3 H) 、 3 . 9 4 - 3 . 8 7 (m , 1 H) 、 3 . 7 4 (d , J = 9 . 2 Hz , 1 H)
 、 3 . 5 2 - 3 . 2 2 (m , 4 H) 、 1 . 7 0 (d , J = 1 3 . 2 Hz , 1 H) 、 1 . 5 9 (s ,
 7 H) 、 1 . 3 9 - 1 . 2 7 (m , 1 H) 、 1 . 0 2 (d , J = 1 1 . 7 Hz , 1 H) ;
 LCMS (M + H) = 5 1 6 . 4

20

30

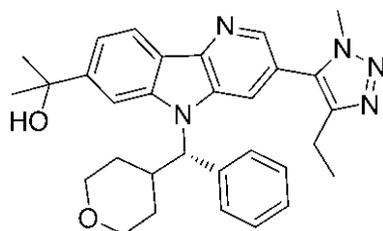
40

【 0 8 5 5】

実施例 3 8 8

2 - [3 - (4 - エチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5
 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] イ
 ンドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

【化224】



【0856】

工程1：4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 1 - ((トリメチルシリル) メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール

10

(アジドメチル)トリメチルシラン(純度85%、2.40g、15.7ミリモル)およびtert-ブチルジメチル(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)シラン(2.95g、17.3ミリモル)のt-ブタノール(40mL)中溶液に、アスコルビン酸ナトリウム(3.12g、15.7ミリモル)の水(20mL)中溶液を添加した。これに、硫酸銅(II)・5水和物(0.785g、3.15ミリモル)の水(20mL)中溶液をゆっくりと添加した。得られた明黄色の異種混合物を一夜激しく攪拌した。反応物をEtOAc/水で希釈して、一部で分離可能である、エマルジョンを得た。水性アンモニア(約10%)で複数回洗浄し、分離が容易な2つの層を得た。有機液を濃縮した後、該材料をカラムクロマトグラフィー(12% 25% EtOAc/ヘキサン)に付して精製し、4.36g (92%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 7.35(s, 1H)、4.85(s, 2H)、3.91(s, 2H)、0.92(s, 9H)、0.15(s, 9H)、0.10(s, 6H); ¹³C NMR(101MHz、CDCl₃) 148.5、122.1、58.1、42.0、25.9、18.3、-2.5、-5.2; LCMS(M+H) = 300.2

20

【0857】

工程2：(S)-メチル 3 - (4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 1 - ((トリメチルシリル) メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

30

4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 1 - ((トリメチルシリル) メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール(562mg、1.88ミリモル)の-78でのTHF(6.3mL)中溶液に、n-BuLi(ペンタン中2.5M、801μL、2.00ミリモル)を添加した。得られた溶液を-78で1時間攪拌した。得られた黄色溶液を塩化亜鉛(290mg、2.13ミリモル)で処理した。30分間攪拌した後、氷浴を取り外し、反応物を最低1時間攪拌し、無色透明な溶液を得た。得られた溶液を、(S)-メチル 3 - プロモ - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート(600mg、1.25ミリモル)、Pd₂dba₃(22.9mg、0.0250ミリモル)、およびRu-Phos(46.7mg、0.100ミリモル)を固体の混合物として用い、窒素の一定の流れの下で一度に処理した。得られた赤みがかった-アンバー色溶液を密封し、70の予め加熱した油浴に浸した。反応物をその温度で20時間攪拌させた。反応物をDCMで希釈し、水中に注ぎ、層を分離した。有機液を塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。カラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)に付し、650mg(74%)を泡沫固体として得た。¹H NMR(500MHz、CDCl₃) 8.62(d, J = 1.7 Hz, 1H)、8.51(s, 1H)、8.47(d, J = 8.2 Hz, 1H)、8.08(dd, J = 8.2、1.3 Hz, 1H)、7.97(brs, 1H)、7.54(d, J = 7.3 Hz, 2H)、7.37 - 7.32(m, 2H)、7.31 - 7.27(m, 1H)、5.58(d, J = 10.9 Hz, 1H)、4.80(s, 2H)、4.05(s, 4H)、3.85(dd, J = 11.7、2.8 Hz, 1H)、

40

50

3.66 - 3.51 (m, 2H)、3.35 (td, J = 11.9、1.7 Hz, 1H)、3.18 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、1.99 (d, J = 13.2 Hz, 1H)、1.67 - 1.55 (m, 1H)、1.48 - 1.37 (m, 1H)、1.12 (d, J = 12.9 Hz, 1H)、0.82 (s, 10H)、0.09 (s, 3H)、0.07 (s, 3H)、0.02 (s, 9H); LCMS (M+H) = 698.4

【0858】

工程3: (S) - 2 - (3 - (4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 1 - ((トリメチルシリル) メチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5H - ピリド[3, 2 - b] インドール - 7 - イル) プロパン - 2 - オール

(S) - メチル 3 - (4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 1 - ((トリメチルシリル) メチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5H - ピリド[3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート(650 mg、0.931ミリモル)の20でのTHF(4660 μL)中溶液に、臭化メチルマグネシウム(Et₂O中3M、32483 μL、7.45ミリモル)を添加した。得られた溶液を徐々に0にまで加温し、その温度を15分間保持した。反応物を飽和水性NH₄Clを注意して添加してクエンチさせた。反応物を酢酸エチルで希釈し、水中に注いだ。層を分離した。有機液を水、ついで塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して614 mg(94%)を得た。¹H NMR(500 MHz、CDCl₃)

8.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、8.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、8.02 (s, 1H)、7.88 (br s, 1H)、7.50 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、7.45 (dd, J = 8.4、1.3 Hz, 1H)、7.34 - 7.23 (m, 3H)、5.54 (d, J = 10.9 Hz, 1H)、4.79 (s, 2H)、4.03 (dd, J = 11.7、2.7 Hz, 1H)、3.84 (dd, J = 11.6、2.6 Hz, 1H)、3.65 - 3.50 (m, 2H)、3.32 (td, J = 11.9、1.8 Hz, 1H)、3.19 - 3.09 (m, 1H)、1.96 (d, J = 13.2 Hz, 1H)、1.75 (s, 6H)、1.61 - 1.51 (m, 1H)、1.44 - 1.35 (m, 1H)、1.13 (d, J = 12.8 Hz, 1H)、0.86 - 0.79 (m, 11H)、0.07 (s, 3H)、0.05 (s, 3H)、-0.01 (s, 9H); LCMS (M+H) = 698.5

【0859】

工程4: (S) - 2 - (3 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5H - ピリド[3, 2 - b] インドール - 7 - イル) プロパン - 2 - オール

(S) - 2 - (3 - (4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 1 - ((トリメチルシリル) メチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5H - ピリド[3, 2 - b] インドール - 7 - イル) プロパン - 2 - オール(614 mg、0.880ミリモル)および水(0.0320 mL、1.76ミリモル)の0でのTHF(5.6 mL)中溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム(THF中1M、2.64 mL、2.64ミリモル)を加えた。0で10分経過した後、氷浴を取り外し、攪拌を1時間続けた。反応物を飽和水性NH₄Clを添加することでクエンチさせ、EtOAcで希釈した。混合物を水中に注ぎ、層を分離した。有機液を水で、次に塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。カラムクロマトグラフィー(2% MeOH/EtOAc 10% MeOH/EtOAc)に付して376 mg(84%)を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 512.3. HPLC RT = 1.98分(カラム: フェノメネックス・ルナ C18、2 x 50 mm; 移動相A: 10:90 ACN:水+0.1% TFA; 移動相B: 90:10 ACN:水+0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 4分間にわたって0 - 100% Bとする; 流速: 0.8 mL/分)

【0860】

10

20

30

40

50

工程 5 : (S) - (5 - (7 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) メチル
メタンスルホナート

(S) - 2 - (3 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル) プロパン - 2 - オール (1 2 5 m g , 0 . 2 4 4 ミリモル) および T E A (5 1 . 1 μ L , 0 . 3 6 6 ミリモル) の 0 での D C M (1 9 6 0 μ L) 中溶液に、メタンスルホニルクロリド (2 0 . 9 μ L , 0 . 2 6 9 ミリモル) を滴下して加えた。反応物を 0 で 3 0 分間保持した。反応物を E t O A c で希釈し、飽和水性 N a H C O ₃ を添加してクエンチさせた。0 で軽く攪拌した後、反応物を分離漏斗に注ぎ、層を分離した。有機液を水で、次に塩水で洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。得られた残渣を精製することなく使用した。L C M S (M + H) = 5 9 0 . 1 ; H P L C R T = 1 . 5 7 分 (カラム : ウォーターズ・アクイテイ・B E H C 1 8 , 2 . 1 x 5 0 m m ; 移動相 A : 水 + 0 . 0 5 % T F A ; 移動相 B : A C N + 0 . 0 5 % T F A ; 温度 : 4 0 ; 勾配 : 1 . 5 分間にわたって 2 - 5 0 % B とする ; 0 . 5 分間保持する ; 流速 : 0 . 8 m L / 分)

10

【 0 8 6 1 】

工程 6 : 2 - [3 - (4 - エチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

20

フラスコにヨウ化銅 (I) (3 4 . 9 m g , 0 . 1 8 3 ミリモル) を入れ、窒素をフラッシュした。これに T H F (0 . 5 m L) を添加した。得られた懸濁液を 1 5 分間激しく攪拌し、0 に冷却し、臭化メチルマグネシウム (E t ₂ O 中 3 M , 0 . 1 2 2 m L , 0 . 3 6 6 ミリモル) で処理した。0 で 1 5 分間攪拌した後、その不均一な混合物を (S) - (5 - (7 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) メチル メタンスルホナート (1 8 . 0 m g , 0 . 0 3 1 0 ミリモル) の T H F (0 . 5 m L) 中溶液で滴下して処理した。3 0 分間攪拌した後、反応物を飽和水性 N H ₄ C l を添加することでクエンチさせ、E t O A c で希釈した。層を分離した。有機液を水中 5 % アンモニアで洗浄し、濃縮した。得られた残渣をプレパラティブ H P L C (カラム : エクスブリッジ C 1 8 , 1 9 x m m , 5 μ m 粒子 ; 移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 勾配 : 2 0 分間にわたって 2 0 - 6 0 % B とし、次に 1 0 0 % B で 5 分間保持する ; 流速 : 2 0 m L / 分) に付して精製し、5 . 5 0 m g (3 5 %) を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 8 . 5 2 - 8 . 3 2 (m , 2 H) , 8 . 1 6 (d , J = 8 . 1 H z , 2 H) , 7 . 6 7 (d , J = 7 . 3 H z , 2 H) , 7 . 4 8 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 3 7 - 7 . 2 9 (m , 2 H) , 7 . 2 8 - 7 . 2 0 (m , 1 H) , 5 . 8 2 (d , J = 1 1 . 4 H z , 1 H) , 3 . 9 9 (s , 3 H) , 3 . 9 4 - 3 . 8 5 (m , 1 H) , 3 . 7 5 (d , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 3 . 5 6 - 3 . 3 4 (m , 2 H) , 3 . 2 7 (t , J = 1 1 . 4 H z , 1 H) , 2 . 7 7 - 2 . 5 3 (m , 3 H) , 1 . 7 1 (d , J = 1 2 . 5 H z , 1 H) , 1 . 6 4 - 1 . 5 1 (m , 7 H) , 1 . 4 0 - 1 . 2 7 (m , 1 H) , 1 . 1 7 (t , J = 7 . 5 H z , 3 H) , 1 . 0 3 (d , J = 1 2 . 5 H z , 1 H) ; L C M S (M + H) = 5 1 0 . 3

30

40

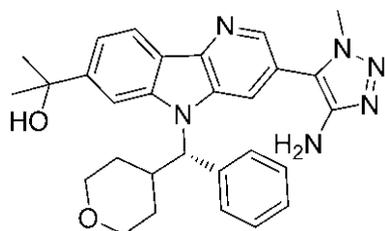
【 0 8 6 2 】

実施例 3 8 9

2 - [3 - (4 - アミノ - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

50

【化 2 2 5】



【 0 8 6 3】

工程 1 : (S) - 5 - (7 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボアルデヒド (S) - 2 - (3 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル) プロパン - 2 - オール (230 mg、0.450 ミリモル) の室温での D C M (2997 μ L) 中溶液に、デス - マーチン・ペルヨージナン (Dess - Martin Periodinane) (229 mg、0.539 ミリモル) を添加した。1 時間後、反応物を別のデス - マーチン・ペルヨージナン (115 mg) で処理した。1 時間後、反応物をチオ硫酸ナトリウム (600 mg) / 水 (3 mL) を添加することでクエンチさせた。室温で 10 分間攪拌した後、混合物を E t O A c および飽和水性 N a H C O ₃ で希釈し、層を分離した。有機液を飽和水性 N a H C O ₃ で、次に塩水で洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して 220 mg (96 %) を得た。¹ H N M R (500 M H z、C D C l ₃) 10.25 (s、1 H)、8.54 (d、J = 1.7 H z、1 H)、8.37 (d、J = 8.2 H z、1 H)、8.09 (d、J = 1.7 H z、1 H)、8.01 (s、1 H)、7.53 (d、J = 7.3 H z、2 H)、7.46 (d d、J = 8.2、1.3 H z、1 H)、7.38 - 7.32 (m、2 H)、7.32 - 7.26 (m、1 H)、5.56 (d、J = 10.9 H z、1 H)、4.09 - 4.03 (m、4 H)、3.86 (d d、J = 11.7、2.8 H z、1 H)、3.58 (t d、J = 11.9、1.9 H z、1 H)、3.47 (t d、J = 11.9、1.9 H z、1 H)、3.31 - 3.19 (m、1 H)、2.21 (s、1 H)、1.99 (d、J = 13.2 H z、1 H)、1.76 (d、J = 1.3 H z、6 H)、1.64 - 1.55 (m、1 H)、1.46 - 1.36 (m、1 H)、1.11 (d、J = 12.5 H z、1 H) ; L C M S (M + H) = 510.5

【 0 8 6 4】

工程 2 : (S) - 5 - (7 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸 亜塩素酸ナトリウム (96.0 mg、1.06 ミリモル)、リン酸二水素ナトリウム・水和物 (73.1 mg、0.530 ミリモル)、および水 (1.2 mL) を合わせることで酸化体のストック溶液を調製した。別に、(S) - 5 - (7 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボアルデヒド (135 mg、0.265 ミリモル) を t - B u O H (2 mL) および T H F (1.3 mL) に溶かし、反応混合物を 0 に冷却し、2 - メチルブタ - 2 - エン (0.312 mL、2.65 ミリモル) で処理した。これに、酸化体のストック溶液 (0.5 mL) を添加した。10 分間攪拌した後、ストック溶液の残りを滴下して加えた。添加後、氷浴を取り外し、反応物を 2 時間攪拌した。反応物を水 (3 mL) 中に注ぎ、E t O A c で希釈した。その操作で沈殿物を溶解させることができなかった。固体をプフナー漏斗にて集め、水で、次に E t O A c で濯ぎ、風乾させて 63.0 mg (45 %) を得た。¹ H N M R (500 M H z、D M S O - d ₆) 8.74 - 8.48

(m, 2H)、8.20 - 8.05 (m, 2H)、7.67 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H)、7.27 - 7.21 (m, 1H)、5.77 (d, J = 11.3 Hz, 1H)、3.99 (brs, 3H)、3.90 (d, J = 9.3 Hz, 1H)、3.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、3.54 - 3.22 (m, 5H)、1.72 - 1.49 (m, 8H)、1.38 - 1.26 (m, 1H)、1.04 (d, J = 11.8 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 526.6

【0865】

工程3: 2 - [3 - (4 - アミノ - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - イル]プロパン - 2 - オール、および(S) - tert - ブチル (5 - (7 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 3 - イル) - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル)カルバマート

バイアルに(S) - 5 - (7 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 3 - イル) - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸(63.0 mg、0.120ミリモル)、t - BuOH (0.75 mL)、TEA (0.0250 mL、0.180ミリモル)、およびジフェニルホスホリルアジド(0.0310 mL、0.144ミリモル)を入れた。バイアルを密封した。得られた白色懸濁液を85 に加温し、この温度を4時間保持した。反応物を別のTEA (0.0250 mL、0.180ミリモル)およびジフェニルホスホリルアジド(0.0310 mL、0.144ミリモル)を添加することで処理した。反応物を密封し、85 で8時間加熱し、室温に冷却し、窒素の流れの下で濃縮した。残渣をEtOAcで希釈し、飽和水性NaHCO₃で処理した。層を分離した。有機液を水(3x)で洗浄し、フナー漏斗を介して濾過し、不溶性の固体を除去して処分した。溶出液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(100% EtOAcで、次に20% MeOH / EtOAcで溶出する)に付して精製した。カルバマートがまず溶出し、つづいて遊離アミンが溶出した。その遊離アミンをプレパラティブHPLC(カラム: エックスブリッジ C18、19x200 mm、5 μm粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水+10 mM酢酸アンモニウム; 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水+10 mM酢酸アンモニウム; 勾配: 15分間にわたって20 - 60% Bとし、次に100% Bで5分間保持する; 流速: 20 mL / 分)に付して再び精製し、実施例389(13.5 mg、22%)を得た。実施例389; ¹H NMR(500 MHz、DMSO - d₆)

8.52 (s, 1H)、8.35 (brs, 1H)、8.16 - 8.03 (m, 2H)、7.67 (d, J = 7.7 Hz, 2H)、7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.37 - 7.29 (m, 2H)、7.28 - 7.22 (m, 1H)、5.79 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、4.90 (brs, 2H)、3.99 - 3.86 (m, 4H)、3.74 (d, J = 9.5 Hz, 1H)、3.49 (t, J = 11.6 Hz, 1H)、3.42 (s, 4H)、3.27 (t, J = 11.6 Hz, 1H)、1.72 (d, J = 12.1 Hz, 1H)、1.57 (brs, 7H)、1.32 (d, J = 12.8 Hz, 1H)、1.00 (d, J = 13.2 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 497.0; (S) - tert - ブチル (5 - (7 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 3 - イル) - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル)カルバマート: ¹H NMR(500 MHz、CDCl₃) 8.48 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、8.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.98 (s, 1H)、7.91 (brs, 1H)、7.48 (d, J = 7.4 Hz, 2H)、7.45 (dd, J = 8.3、1.3 Hz, 1H)、7.36 - 7.31 (m, 2H)、7.29 - 7.25 (m, 1H)、6.46 (s, 1H)、5.53 (d, J = 10.7 Hz, 1H)、4.08 - 4.01 (m, 1H)、3.93 - 3.81 (m, 4H)、3.54 (td, J = 11.9、1.9 Hz, 1H)、3.38 (td, J = 11.9、1.9 Hz, 1H)、3.23 - 3.10 (m, 1H)、1.99

10

20

30

40

50

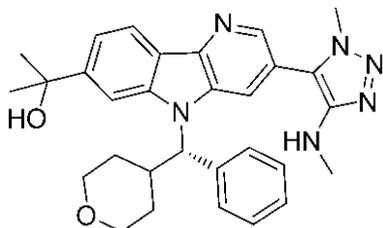
- 1.91 (m, 1H)、1.78 - 1.69 (m, 9H)、1.63 - 1.53 (m, 1H)、1.39 (d, J = 4.1 Hz, 2H)、1.32 (brs, 9H)、1.18 - 1.11 (m, 1H); LCMS (M+H) = 597.7

【0866】

実施例390

2 - { 3 - [1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

【化226】



10

【0867】

バイアルに、(S) - tert - ブチル (5 - (7 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル) - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール

20

- 4 - イル) カルバマート (13.0 mg、0.0220 ミリモル、2 - [3 - (4 - アミノ - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オールの工程3を参照のこと) およびDMF (0.75 mL) を入れた。得られた溶液を0 に冷却し、水素化ナトリウム (1.74 mg、0.0440 ミリモル) で処理した。氷浴を取り外し、攪拌を10分間続けた。反応物を0 に再び冷却し、ヨードメタン (2.72 μL、0.0440 ミリモル) で処理した。反応物を0 で15分間攪拌し、飽和水性NH₄Clを添加することでクエンチさせた。反応物をEtOAcで希釈した。混合物を水 (2x) で、ついで塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。Boc保護の粗生成物をTFA / DCM (1 : 5 容量 / 容量) に溶かした。

30

30分後、反応物を濃縮し、プレパラティブHPLC (カラム : エクスブリッジ C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 勾配 : 15分間にわたって20 - 60% Bとし、次に100% Bで5分間保持する ; 流速 : 2.0 mL / 分) に付して精製し、11 mg (99%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.48 (s, 1H)、8.34 (brs, 1H)、8.16 - 8.03 (m, 2H)、7.66 (d, J = 7.7 Hz, 2H)、7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.37 - 7.29 (m, 2H)、7.28 - 7.21 (m, 1H)、5.79 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、5.21 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、4.01 - 3.85 (m, 4H)、3.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、3.53 - 3.45 (m, 1H)、3.26 (t, J = 11.6 Hz, 1H)、2.90 (s, 1H)、2.79 (d, J = 5.1 Hz, 3H)、2.74 (s, 1H)、1.72 (d, J = 13.2 Hz, 1H)、1.57 (s, 7H)、1.40 - 1.23 (m, 1H)、0.99 (d, J = 12.5 Hz, 1H) ; LCMS (M+H) = 511.1

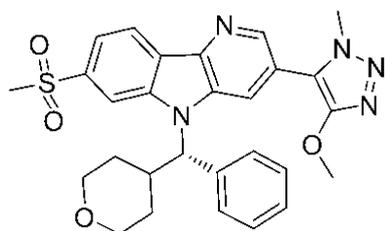
40

【0868】

実施例391

5 - { 7 - メタンシルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール

【化 2 2 7】



【0869】

工程 1 : (S) - 3 - ブロモ - 7 - (メチルスルホニル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール 10

バイアルに、3 - ブロモ - 7 - (メチルスルホニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (2 0 0 m g 、 0 . 6 1 5 ミリモル) および炭酸セシウム (6 0 1 m g 、 1 . 8 5 ミリモル) を入れた。これに、(R) - フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル メタンサルホナート (3 3 3 m g 、 1 . 2 3 ミリモル) の DMF (3 0 7 5 μ L) 中溶液を添加した。バイアルを窒素でフラッシュし、密封し、5 0 $^{\circ}$ C 浴に入れた。反応物をこの温度で 4 日間攪拌した。得られた混合物を Et O A c で希釈し、コットンプラグを介して濾過し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、2 1 5 m g (7 0 %) を得た。¹ H NMR (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 8 . 6 8 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) 、 8 . 5 2 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) 、 8 . 2 8 (s , 1 H) 、 8 . 0 9 (d , J = 1 . 7 H z , 1 H) 、 7 . 8 7 (d d , J = 8 . 2 、 1 . 3 H z , 1 H) 、 7 . 4 9 (d , J = 7 . 3 H z , 2 H) 、 7 . 4 2 - 7 . 3 6 (m , 2 H) 、 7 . 3 6 - 7 . 3 1 (m , 1 H) 、 5 . 4 7 (d , J = 1 1 . 0 H z , 1 H) 、 4 . 0 8 (d d , J = 1 1 . 7 、 2 . 9 H z , 1 H) 、 3 . 8 8 (d d , J = 1 1 . 6 、 3 . 1 H z , 1 H) 、 3 . 5 8 (t d , J = 1 2 . 0 、 2 . 0 H z , 1 H) 、 3 . 4 0 (t d , J = 1 1 . 9 、 2 . 0 H z , 1 H) 、 3 . 1 7 - 3 . 1 1 (m , 5 H) 、 2 . 0 0 (d , J = 1 3 . 0 H z , 1 H) 、 1 . 4 6 - 1 . 3 3 (m , 1 H) 、 1 . 0 4 (d , J = 1 2 . 5 H z , 1 H) ; L C M S (M (^{8 1} B r) + H) = 5 0 1 . 3 20

【0870】

工程 2 : 5 - { 7 - メタンサルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 4 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール 30

N₂ (g) でフラッシュした、1 ドラムの乾燥バイアルに、酢酸テトラメチルアンモニウム (1 8 . 7 m g 、 0 . 1 4 0 ミリモル) 、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) ・ジクロリド (4 . 9 2 m g 、 7 . 0 1 マイクロモル) 、および (S) - 3 - ブロモ - 7 - (メチルスルホニル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (3 5 . 0 m g 、 0 . 0 7 0 0 ミリモル) を入れた。これに 4 - メトキシ - 1 - ((トリメチルシリル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (2 6 . 0 m g 、 0 . 1 4 0 ミリモル) を添加した。該バイアルを窒素で再びフラッシュした。これに NMP (0 . 4 m L) を加えた。得られた混合物を窒素流の下で 1 0 分間激しく攪拌した。該バイアルを予め加熱した 9 5 $^{\circ}$ C の油浴に入れ、その温度で一晩加熱した。反応物を室温に冷却し、Et O A c で希釈し、水 (2 x) で、ついで塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、プレパラティブ HPLC (カラム : エクスブリッジ C 1 8 、 1 9 x 2 0 0 m m 、 5 μ m 粒子 ; 移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 勾配 : 2 0 分間にわたって 1 0 - 5 0 % B とし、次に 1 0 0 % B で 5 分間保持する ; 流速 : 2 0 m L / 分) に付して精製し、7 . 0 0 m g (1 8 %) を得た。¹ H NMR (5 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 8 . 7 5 (b r s , 1 H) 、 8 . 6 8 (s , 1 H) 、 8 . 5 3 (b r s , 1 H) 、 8 . 4 8 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) 、 7 . 8 6 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) 、 7 . 6 8 (d , J = 7 . 7 H z , 40 50

2 H)、7.40 - 7.32 (m, 2 H)、7.31 - 7.24 (m, 1 H)、6.01 (d, J = 11.0 Hz, 1 H)、4.08 (s, 3 H)、4.04 (s, 3 H)、3.91 (d, J = 8.8 Hz, 1 H)、3.72 (d, J = 8.8 Hz, 1 H)、3.26 (t, J = 11.2 Hz, 1 H)、2.51 (br s, 4 H)、1.79 - 1.57 (m, 2 H)、1.42 - 1.18 (m, 2 H)、0.92 (d, J = 12.5 Hz, 1 H); LCMS (M + H) = 532.5

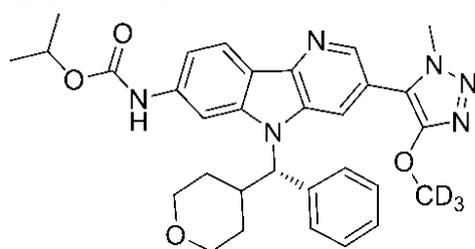
【0871】

実施例392

プロパン-2-イル N-{3-[4-(²H₃)メトキシ-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル}カルバマート

10

【化228】



【0872】

20

工程1: フェニル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル メタンスルホナート

(R)-フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール(450 mg、2.34ミリモル)のDCM(15 mL)中溶液をトリエチルアミン(0.652 mL、4.68ミリモル)で処理した。得られた溶液を0℃に冷却し、メタンスルホニルクロリド(0.274 mL、3.51ミリモル)を滴下して処理した。それを0℃で1時間攪拌し、ついで室温で0.5時間攪拌した。それを炭酸水素ナトリウム飽和水溶液でクエンチさせ、エーテルで希釈した。有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で、次に塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して620 mg(定量的収率)を得た。

¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 7.44 - 7.36 (m, 5 H)、5.23 (d, J = 8.78 Hz, 1 H)、4.09 - 3.91 (m, 2 H)、3.4 - 3.3 (m, 2 H)、2.63 (s, 3 H)、2.14 - 2.0 (m, 2 H)、1.55 (m, 1 H)、1.35 - 1.28 (m, 2 H)、1.16 - 1.12 (m, 1 H)

30

【0873】

工程2: (S)-メチル 3-プロモ-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート

メチル 3-プロモ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート(1.20 g、3.93ミリモル)および炭酸セシウム(2.56 g、7.87ミリモル)のDMF(6 mL)中混合物に、フェニル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル メタンスルホナート(1.17 g、4.33ミリモル)/DMF(6 mL)を添加した。それを室温で一晩攪拌した。反応物を40℃に加温し、その温度で24時間保持した。これに、さらなるフェニル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル メタンスルホナート(1.06 g、3.94ミリモル)および炭酸セシウム(1.28 g、3.94ミリモル)を加えた。それを40℃で週末にわたって加熱した。濾過で固体を除去し、処分し、濾液を濃縮した。バイオタージ(Biotage)精製(30% EA/ヘキサン)に付し、300 mgの生成物(16%)を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃)

40

8.6 (d, J = 2.0 Hz, 1 H)、8.43 (s, 1 H)、8.39 (d, J = 8.03 Hz, 1 H)、8.05 - 8.01 (m, 2 H)、7.50 (m, 2 H)、7.39 - 7.35 (m, 2 H)、7.32 (m, 1 H)、5.48 (d, J = 11.0 Hz, 1 H)、4.07 (m, 1 H)、4.03 (s, 3 H)、3.86 (m, 1 H)、3.57 (m, 1 H)

50

)、3.4 (m, 1H)、3.14 (m, 1H)、2.99 (m, 1H)、1.6 (m, 1H)、1.4 (m, 1H)、1.06 (m, 1H); LCMS (M+H) = 479.1 / 481.1

【0874】

工程3: メチル 3-[4-(²H₃)メトキシ-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート

N₂ (g)でフラッシュした、1ドラムの乾燥バイアルに、酢酸テトラメチルアンモニウム(38.9 mg、0.292ミリモル)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(10.3 mg、0.0150ミリモル)および(S)-メチル 3-ブromo-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート(70.0 mg、0.146ミリモル)を入れた。これに、4-(²H₃)メトキシ-1-[(トリメチルシリル)メチル]-1H-1,2,3-トリアゾール(65.5 mg、0.292ミリモル)を添加した。該バイアルを窒素で再びフラッシュし、次にNMP(1 mL)を添加した。得られた混合物を窒素流の下で10分間激しく攪拌した。該バイアルを予め加熱した95の油浴に入れ、その温度で一夜加熱した。反応物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水(2x)で、ついで塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。バイオタージ精製(70% EtOAc)に付し、53.0 mg(71%)を黄色油として得た。LCMS (M+H) = 515.5、LC RT = 1.613分(カラム: フェノメネックス・ルナ C18、30x2、3u; 移動相A: 90:10 水: アセトニトリル+0.1% TFA; 移動相B: 10:90 水: アセトニトリル+0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 2分間にわたって0-100%Bとし、1分間保持する; 流速: 1 mL/分)

【0875】

工程4: 3-[4-(²H₃)メトキシ-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボン酸

メチル 3-[4-(²H₃)メトキシ-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート(53.0 mg、0.103ミリモル)のTHF(1 mL)中溶液に、水酸化カリウム(17.3 mg、0.309ミリモル)を添加した。それを50で一夜攪拌し、濃縮した。水を加え、得られた混合物をEAで抽出した(それを処分した)。次に水層をpH5の酸性にした。pHが酸性領域に近づくにつれて、白色固体が沈殿した。混合物を酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して42.0 mg(81%)を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 8.85(s, 1H)、8.64(s, 1H)、8.6(d, J = 8.0 Hz, 1H)、8.29(d, J = 8.3 Hz, 1H)、8.04(d, J = 1.5 Hz, 1H)、7.56(m, 2H)、7.42-7.31(m, 3H)、5.67(d, J = 10.8 Hz, 1H)、4.11(s, 3H)、3.92(m, 1H)、3.6(m, 1H)、3.41(m, 1H)、3.2(m, 1H)、2.04(m, 2H)、1.68(m, 1H)、1.48(m, 1H)、1.14(m, 1H); LCMS (M+H) = 501.4

【0876】

工程5: 5-{7-イソシアナト-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル}-4-(²H₃)メトキシ-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール

バイアルに3-[4-(²H₃)メトキシ-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボン酸(42.0 mg、0.0840ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド(0.0470 mL、0.210ミリモル)、Et₃N(0.0290 mL、0.210ミリモル)およびジオキサン(1.7 mL)を入れた。混合物を6

10

20

30

40

50

0 で2時間加熱した。そのイソシナナートの溶液をそのまま次の反応に用いた。LCMS (M+H) = 498.25、LC RT = 1.73分 (カラム: フェノメネックス・ルナ C18、30×2、3μ; 移動相A: 90:10 水: アセトニトリル+0.1% TFA; 移動相B: 10:90 水: アセトニトリル+0.1% TFA; 温度: 40; 勾配: 2分間にわたって0-100%Bとし、1分間保持する; 流速: 1mL/分)

【0877】

工程6: プロパン-2-イル N-{3-[4-(²H₃)メトキシ-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]-5-[(S)-オキサソ-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル}カルバマート

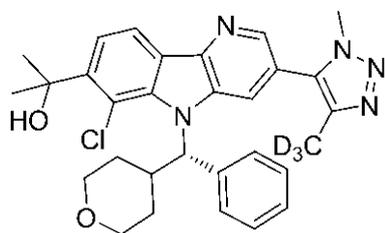
イソプロパノール(210μL、2.73ミリモル)を5-{7-イソシアナト-5-[(S)-オキサソ-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル}-4-(²H₃)メトキシ-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール(41.8mg、0.0840ミリモル)に添加した。それを80 で3時間加熱した。それを濃縮し、プレパラティブHPLC(カラム: エクスブリッジ 19×200mm、5μm; 移動相A: 5:95 ACN: 水+10mm酢酸アンモニウム; 移動相B: 95:5 ACN: 水+10mm酢酸アンモニウム; 勾配: 20分間にわたって35-75%Bとし、5分間保持する; 流速: 20mL/分)に付して精製し、33.8mgの生成物(72%)を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) 8.49(s, 1H)、8.42(bs, 1H)、8.25(brs, 1H)、8.10(d, J=8.4Hz, 1H)、7.63(d, J=7.7Hz, 2H)、7.40(d, J=8.4Hz, 1H)、7.35(t, J=7.5Hz, 2H)、7.29-7.23(m, 1H)、5.6(m, 1H)、5.06-4.91(m, 1H)、4.08(brs, 3H)、3.91(d, J=8.1Hz, 1H)、3.75(d, J=11.0Hz, 1H)、3.34-3.23(m, 2H)、1.69(d, J=12.1Hz, 1H)、1.50(d, J=12.5Hz, 1H)、1.32(d, J=6.2Hz, 8H)、1.05(d, J=12.5Hz, 1H); LCMS (M+H) = 558.5、LC RT = 1.49分

【0878】

実施例393

2-{6-クロロ-3-[4-(²H₃)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]-5-[(S)-オキサソ-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル}プロパン-2-オール

【化229】



【0879】

工程1: メチル 4-(5-ブromo-3-ニトロピリジン-2-イル)-2-クロロベンゾアート

フラスコに、2,5-ジブromo-3-ニトロピリジン(6.55g、23.24ミリモル)および(3-クロロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸(4.98g、23.24ミリモル)を入れ、窒素でフラッシュさせ、テトラヒドロフラン(65mL)で、つづいて2M水性リン酸三カリウム(23.24mL、46.5ミリモル)で処理した。得られた混合物に窒素を30分間吹き込みながら該混合物攪拌した。これにPdCl₂(dppf)(0.595g、0.813ミリモル)を添加し、75 で2時間加熱した。反応物を室温に冷却し、水および酢酸エチルの攪拌混合液に注いだ。層を分離し、有機液を水(2x)で、ついで塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して濃縮し

た。それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（100%DCM）に付して精製し、5.76gの生成物（67%）を白色固体として得た。¹H NMR（400MHz、CDCl₃） 8.97（m, 1H）、8.40（m, 1H）、7.94（m, 1H）、7.71（m, 1H）、7.44（m, 1H）、3.99（s, 3H）；LCMS（M+H）= 373.2

【0880】

工程2：メチル 3 - ブロモ - 6 - クロロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

250mLのフラスコに、メチル 4 - (5 - ブロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) - 2 - クロロベンゾアート (5.76g、15.5ミリモル) および 1,2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン (6.79g、17.0ミリモル) を入れ、それを窒素でフラッシュし、1,2 - ジクロロベンゼン (77mL) で処理し、窒素の流れの下で15分間攪拌した。フラスコを密封し、165 の油浴に3時間浸した。反応物を一夜にわたって室温に冷却させた。得られた沈殿物を濾過で集め、最小量のトルエンで濯いで処分した。溶出液を濃縮し、バイオタージ (5 - 50% EA / ヘキサン) に付して精製し、398mgの生成物 (8%) を得た。¹H NMR (400MHz、DMSO - d₆) 12.23 (s , 1H)、8.67 (s , 1H)、8.25 (d , J = 8.03 Hz , 1H)、8.17 (s , 1H)、7.76 (d , J = 8.28 Hz , 1H)、3.94 (s , 3H) ; LCMS (M + H) = 341.2

【0881】

工程3：(S) - メチル 3 - ブロモ - 6 - クロロ - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

乾燥バイアルにメチル 3 - ブロモ - 6 - クロロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (160mg、0.471ミリモル)、トリフェニルホスフィン (247mg、0.942ミリモル)、(R) - フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノール (181mg、0.942ミリモル)、および THF (4712 μL) を入れ、0 に冷却し、ジ - tert - ブチルアゾジカルボキシラート (217mg、0.942ミリモル) で処理した。該反応物を室温にまで一夜にわたって徐々に加温した。これに TFA (363 μL、4.71ミリモル) を加え、該反応混合物を10分間攪拌した。リン酸カリウム (1.5M) を、つづいて酢酸エチルを該反応混合物に加えた。層を分離し、有機液を濃縮した。バイオタージ精製 (25% EA / ヘキサン) に付し、246mgの生成物を灰白色固体 (LCMSによれば純度57%) として得た。LCMS (M + H) = 515.3、LC RT = 2.08分 (カラム : フェノメネックス・ルナ C18、30 × 2、3 μ ; 移動相 A : 90 : 10 水 : アセトニトリル + 0.1% TFA ; 移動相 B : 10 : 90 水 : アセトニトリル + 0.1% TFA ; 温度 : 40 ; 勾配 : 2分間にわたって 0 - 100% B とし、1分間保持する ; 流速 : 1 mL / 分)

【0882】

工程4：メチル 6 - クロロ - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

(S) - メチル 3 - ブロモ - 6 - クロロ - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (30.0mg、0.0580ミリモル)、4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 5 - (トリブチルスズ) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール (34.1mg、0.0880ミリモル)、トリエチルアミン (0.0160mL、0.117ミリモル)、およびヨウ化銅 (I) (1.11mg、5.84マイクロモル) / DMF (0.5mL) を窒素で脱気した。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (3.37mg、2.92マイクロモル) を添加し (ダークに変色し)、該反応物を90 で3時間加熱した。LC / MSは生成物の塊を示した。それを酢酸エチルで希釈し、水 (× 3) および塩水で洗浄し、硫酸

マグネシウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。バイオタージ精製（100%までのEA/ヘキサン）に付し、11.0mgの生成物（35%）を透明な油として得た。¹H NMR（400MHz、CDCl₃） 8.5（d、J=1.5Hz、1H）、8.41（d、J=8.03Hz、1H）、7.71（d、J=8.03Hz、1H）、7.57-7.52（m、3H）、7.41-7.38（m、2H）、7.33（m、1H）、4.08（s、3H）、3.86（m、1H）、3.77（s、3H）、3.57（m、1H）、3.31（m、1H）、3.02（m、1H）、2.17（m、1H）、1.75-1.6（m、2H）、1.35（m、1H）、0.72（m、1H）；LCMS（M+H）=533.5。

【0883】

工程5：2-〔6-クロロ-3-〔4-（²H₃）メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル〕-5-〔（S）-オキサン-4-イル（フェニル）メチル〕-5H-ピリド〔3,2-b〕インドール-7-イル〕プロパン-2-オール

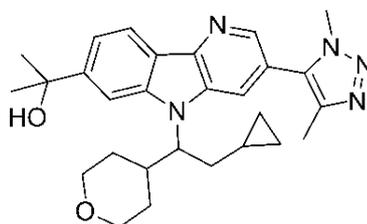
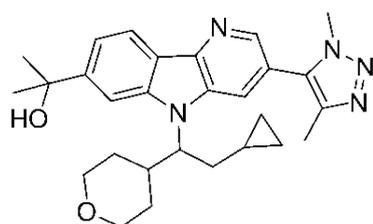
2-〔5-〔（1R）-2-シクロプロピル-1-（オキサン-4-イル）エチル〕-3-（ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル）-5H-ピリド〔3,2-b〕インドール-7-イル〕プロパン-2-オールについて記載される操作と同様の操作に従って、メチル 6-クロロ-3-〔4-（²H₃）メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル〕-5-〔（S）-オキサン-4-イル（フェニル）メチル〕-5H-ピリド〔3,2-b〕インドール-7-カルボキシラート（22.0mg、0.0410ミリモル）を生成物（5.30mg、24%）に変換した。¹H NMR（500MHz、DMSO-d₆） 8.52（s、1H）、8.22（d、J=8.4Hz、1H）、8.04（s、1H）、7.95（d、J=8.1Hz、1H）、7.57（d、J=7.7Hz、2H）、7.38-7.28（m、2H）、7.27-7.16（m、2H）、5.53（s、1H）、3.89（d、J=9.2Hz、1H）、3.85（s、3H）、3.75（d、J=9.9Hz、1H）、3.57-3.44（m、2H）、3.26（t、J=11.6Hz、1H）、1.92（d、J=12.5Hz、1H）、1.81（d、J=11.7Hz、6H）、1.53-1.40（m、2H）、0.89（d、J=12.1Hz、1H）；LCMS（M+H）=533.5

【0884】

実施例394&395

2-〔5-〔（1R）-2-シクロプロピル-1-（オキサン-4-イル）エチル〕-3-（ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル）-5H-ピリド〔3,2-b〕インドール-7-イル〕プロパン-2-オール

【化230】



エナンチオマーA、実施例394

エナンチオマーB、実施例395

【0885】

工程1：メチル 3-（1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル）-5H-ピリド〔3,2-b〕インドール-7-カルボキシラート

メチル 3-プロモ-5H-ピリド〔3,2-b〕インドール-7-カルボキシラート（0.800g、2.62ミリモル）、1,4-ジメチル-5-（トリブチルスタンニル）-1H-1,2,3-トリアゾール（1.11g、2.88ミリモル）、トリエチルアミン（0.731mL、5.24ミリモル）、およびDMF（7mL）の混合物を窒素流の下でパージした。これにヨウ化銅（I）（0.0750g、0.393ミリモル）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.197g、0.170ミリモル）を

添加した。バイアルを密封し、85 で1.5時間加熱し、次に95 で1時間加熱した。得られた混合物を室温に冷却し、窒素で再びパージし、1,4-ジメチル-5-(トリブチルスタンニル)-1H-1,2,3-トリアゾール(0.910g、2.36ミリモル)、ヨウ化銅(I)(0.0750g、0.393ミリモル)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.197g、0.170ミリモル)で処理した。バイアルを密封し、100 で2時間加熱した。室温に冷却した後、反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機液を水で、ついで水性NH₄OHで、次に塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣を少量の酢酸エチルに懸濁させた。得られた固体を少量の酢酸エチルでトリチュレートし、乾燥させて生成物(325mg)を淡黄色固体として得た。母液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(40g SiO₂、100%EAから5-10%MeOH/CH₂Cl₂の勾配)に付して精製し、もう一つ別の生成物(175mg)を淡黄色固体(合計0.500g、59%)として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 1.96(s, 1H)、8.63(d, J=2Hz, 1H)、8.36(d, J=8Hz, 1H)、8.26(s, 1H)、8.17(d, J=1.76Hz, 1H)、7.91(dd, J₁=1.25Hz, J₂=8Hz, 1H)、4.03(s, 3H)、3.94(s, 3H)、2.31(s, 3H); LCMS(M+H)=322.1

【0886】

工程2: 2-シクロプロピル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタノール

乾燥させた50mLのフラスコに、マグネシウム(173mg、7.13ミリモル)および一結晶のヨウ素を入れた。窒素下で、固体をヒートガンで加温しながら激しく攪拌し、ヨウ素をエアロゾル化させた。室温に冷却して、それをTHF(4mL)で処理した。該混合物をヒートガンで加温し、4-プロモテトラヒドロ-2H-ピラン(0.530mL、4.76ミリモル)のTHF(4mL)中溶液を乾燥させた滴下漏斗を介して滴下して処理した。添加が終了したら、該混合物を予め加熱した油浴に入れ、その混合物を還流温度で30分間保持した。室温に冷却した後、該溶液を2-シクロプロパンアセトアルデヒド(400mg、2.38ミリモル)の-78でのTHF(4mL)中攪拌溶液に移した。5分間攪拌した後、氷浴を取り外し、反応物を室温にまで加温させた。反応物を0の浴に入れ、飽和水性NH₄Cl(約4mL)を注意して添加してクエンチさせた。反応物をEtOAcで希釈し、塩水(約10mL)に注いだ。層を分離し、水層を別のEtOAcで抽出した。得られた有機液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して生成物(410mg、定量的収量)をほぼ無色の油状物として得、それを精製することなく使用した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 4.03-4.0(m, 2H)、3.54-3.35(m, 3H)、1.51-1.34(m, 4H)、0.8(m, 1H)、0.59-0.46(m, 2H)、0.19-0.05(m, 2H)

【0887】

工程3: メチル 5-(2-シクロプロピル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート

トリフェニルホスフィン(98.0mg、0.373ミリモル)のTHF(2mL)中溶液を-20 に冷却し、DIAD(0.0730mL、0.373ミリモル)で処理した。-20 で30分間攪拌した後、メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート(60.0mg、0.187ミリモル)を添加し、攪拌を-20 で30分間続けた。これに2-シクロプロピル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタノール(63.6mg、0.373ミリモル)のTHF(1mL)中溶液を滴下して加えた。反応物を一夜にわたって室温にまで加温させた。それを濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(0-1%MeOH/DCM)に付して精製し、89.0mgの生成物(79%純度)を粘性の黄色油として得た。LCMS(M+H)=474.2; LC RT=1.40

10

20

30

40

50

分 (カラム: フェノメネックス・ルナ C18、30 × 2、3 μ; 移動相 A: 90 : 10 水: アセトニトリル + 0.1% TFA; 移動相 B: 10 : 90 水: アセトニトリル + 0.1% TFA; 温度: 40 ; 勾配: 2 分間にわたって 0 - 100% B とし、1 分間保持する; 流速: 1 mL / 分)

【0888】

工程 4: 2 - { 5 - [(1R) - 2 - シクロプロピル - 1 - (オキサン - 4 - イル) エチル] - 3 - (ジメチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

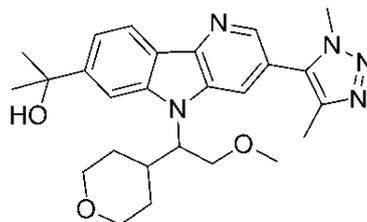
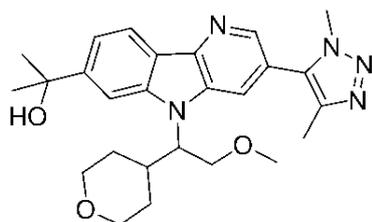
メチル 5 - (2 - シクロプロピル - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (89.0 mg、0.187 ミリモル) の THF (2 mL) 中溶液を窒素下で - 78 に冷却した。これに臭化メチルマグネシウム (エーテル中 3 M、0.312 mL、0.935 ミリモル) を滴下して加えた。10 分後に、氷浴を取り外し、攪拌を 1 時間続けた。反応物を 0 の浴に入れ、塩化アンモニウム飽和水溶液を注意して添加することでクエンチさせた。反応物を酢酸エチルで希釈し、塩水中に注いだ。層を分離し、水層を別の酢酸エチル部で抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。プレパラティブ HPLC (カラム: エクスブリッジ 19 × 200 mm、5 μm; 移動相 A: 5 : 95 ACN: 水 + 0.1% TFA; 移動相 B: 95 : 5 ACN: 水 + 0.1% TFA; 勾配: 30 分間にわたって 10 - 60% B とし、5 分間保持する; 流速: 2.0 mL / 分) に付し、17.5 mg (ラセミ体、20%) を得、それをキラルプレパラティブ SFC (カラム: キラルセル・OD - H 30 × 250 mm、5 μm; 移動相: 85 / 15 CO₂ / MeOH; 流速: 70 mL / 分; 圧力: 150 バール; 温度: 35 ; UV: 272 nm) に付してさらに精製し、エナンチオマー A (3.00 mg、17%、SFC RT = 14.6 - 16.75 分); ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.51 (d, J = 14.67 Hz, 1H)、8.44 - 8.31 (m, 1H)、8.23 - 8.16 (m, 1H)、7.93 - 7.91 (d, J = 13.57 Hz, 1H)、7.47 - 7.43 (m, 1H)、4.66 (brs, 1H)、4.05 (d, J = 7.3 Hz, 3H)、3.92 (d, J = 11.4 Hz, 1H)、3.63 (m, 1H)、3.23 - 2.93 (m, 2H)、2.33 (d, J = 4.4 Hz, 3H)、1.95 - 1.78 (m, 1H)、1.60 (brs, 1H)、1.56 (s, 5H)、1.53 (brs, 1H)、1.23 - 1.10 (m, 4H)、1.04 (brs, 1H)、0.75 (d, J = 13.6 Hz, 1H)、0.16 - - 0.09 (m, 4H)、- 0.25 (d, J = 14.7 Hz, 1H); LCMS (M + H) = 474.2; およびエナンチオマー B (3.70 mg、21%、SFC RT = 18.75 - 21.75 分)、8.51 (d, J = 14.67 Hz, 1H)、8.44 - 8.31 (m, 1H)、8.23 - 8.16 (m, 1H)、7.93 - 7.91 (d, J = 13.57 Hz, 1H)、7.47 - 7.43 (m, 1H)、4.66 (brs, 1H)、4.05 (d, J = 7.3 Hz, 3H)、3.92 (d, J = 11.4 Hz, 1H)、3.63 (m, 1H)、3.23 - 2.93 (m, 2H)、2.33 (d, J = 4.4 Hz, 3H)、1.95 - 1.78 (m, 1H)、1.60 (brs, 1H)、1.56 (s, 5H)、1.53 (brs, 1H)、1.23 - 1.10 (m, 4H)、1.04 (brs, 1H)、0.75 (d, J = 13.6 Hz, 1H)、0.16 - - 0.09 (m, 4H)、- 0.25 (d, J = 14.7 Hz, 1H); LCMS (M + H) = 474.2 を得た。

【0889】

実施例 396 & 397

2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - (オキサン - 4 - イル) エチル] - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

【化231】



エナンチオマーA、実施例396

エナンチオマーB、実施例397

【0890】

10

工程1：N,2-ジメトキシ-N-メチルアセトアミド

2-メトキシ酢酸(1.70 mL、22.2ミリモル)のジクロロメタン(10 mL)中溶液を室温にて塩化オキサリル(2.14 mL、24.4ミリモル)で処理した。これに2滴のDMFを添加し、反応物を一夜攪拌した。これをN,O-ジメチルヒドロキシルアミン・塩酸塩(3.25 g、33.3ミリモル)およびTEA(6.19 mL、44.4ミリモル)の0でのジクロロメタン(10 mL)中溶液に添加した。氷浴を取り外し、得られた混合物を室温で一夜攪拌した。混合物を水で、1.5 Mのリン酸水素カリウム、ついで1 N塩酸で、次に塩水で洗浄して濃縮し、535 mg(18%)を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 4.24(s, 2H)、3.71(s, 3H)、3.49(s, 3H)、3.22(s, 3H)

20

【0891】

工程2：2-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタノン

窒素下で乾燥させた50 mLのフラスコに、マグネシウム(197 mg、8.11ミリモル)および一結晶のヨウ素を入れた。固体をヒートガンで加温しながら激しく攪拌し、ヨウ素をエアロゾル化させた。室温に冷却して、それをTHF(4 mL)で処理した。該混合物をヒートガンで加温し、4-プロモテトラヒドロ-2H-ピラン(0.678 mL、6.08ミリモル)のTHF(4 mL)中溶液を乾燥させた滴下漏斗を介して滴下して処理した。添加が終了したら、該混合物を予め加熱した油浴に入れ、その混合物を還流温度で30分間保持した。室温に冷却した後、該溶液をN,2-ジメトキシ-N-メチルアセトアミド(270 mg、2.03ミリモル)の-78でのTHF(12 mL)中攪拌溶液に移した。5分間攪拌した後、氷浴を取り外し、反応物を室温にまで加温させた。反応物を0の浴に入れ、塩化アンモニウム飽和水溶液を添加してクエンチさせ、濃縮して、EtOAcで希釈し、水で、次に塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して260 mg(81%)を透明な油として得た。材料を精製することなく用いた。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 4.11(s, 2H)、4.05-4.0(m, 2H)、3.5-3.44(m, 2H)、3.45(s, 3H)、2.8(m, 1H)、1.64(m, 2H)、1.32(m, 2H)

30

【0892】

工程3：2-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタノール

2-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタノン(60.0 mg、0.379ミリモル)のメタノール(1 mL)中溶液を水素化ホウ素ナトリウム(14.4 mg、0.379ミリモル)で室温にて少しずつ処理した(泡立ちが生じる)。2時間攪拌した後、濃縮し、EAに溶かし、塩化アンモニウム飽和水溶液で、次に塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して60.0 mg(定量的収量)を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 4.07-3.96(m, 2H)、3.59-3.47(m, 1H)、3.46-3.31(m, 4H)、1.87-1.77(m, 1H)、1.74-1.58(m, 4H)、1.53-1.40(m, 2H)、1.32(s, 1H)

40

【0893】

工程4：メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)

50

- 5 - (2 - メトキシ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

マイクロ波バイアルに窒素をパージし、それにメチル 3 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (6 0 . 0 m g 、 0 . 1 8 7 ミリモル) 、 2 - メトキシ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エタノール (5 9 . 8 m g 、 0 . 3 7 3 ミリモル) 、 および脱気したトルエン (1 . 5 m L) を入れた。該バイアルを窒素でフラッシュし、シアノメチレントリメチルホスホラン (0 . 7 4 7 m L 、 0 . 3 7 3 ミリモル、THF中0.5M) を入れ、密封し、110 で一夜加熱した。それを濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で、次に塩水で洗浄し、濃縮して108mgの生成物 (5 0 % 純度) を得た。¹H NMR (5 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 8 . 6 7 (b r s , 1 H) 、 8 . 5 5 - 8 . 4 5 (m , 2 H) 、 8 . 3 9 (b r s , 1 H) 、 7 . 9 5 (d , J = 1 3 . 2 H z , 1 H) 、 4 . 9 9 (b r s , 1 H) 、 4 . 1 8 (b r s , 1 H) 、 4 . 0 7 (s , 3 H) 、 3 . 9 6 (s , 4 H) 、 3 . 8 8 (b r s , 1 H) 、 3 . 6 2 (d , J = 9 . 5 H z , 1 H) 、 3 . 3 3 (b r s , 1 H) 、 3 . 2 3 - 2 . 9 8 (m , 4 H) 、 2 . 7 2 - 2 . 6 2 (m , 1 H) 、 2 . 3 5 (s , 3 H) 、 1 . 8 1 (b r s , 1 H) 、 1 . 6 9 (b r s , 1 H) 、 1 . 1 5 (b r s , 1 H) 、 0 . 6 6 (b r s , 1 H) ; L C M S (M + H) = 4 6 4 . 2

10

【 0 8 9 4 】

工程 5 : 2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(1 S) - 2 - メトキシ - 1 - (オキサン - 4 - イル) エチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

20

2 - { 5 - [(1 R) - 2 - シクロプロピル - 1 - (オキサン - 4 - イル) エチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールについて記載される操作と同様の操作に従って、メチル 3 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (2 - メトキシ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (1 0 8 m g 、 0 . 2 3 3 ミリモル) をラセミ生成物 (4 0 . 2 m g 、 3 7 %) に変換し、それをキラルプレパラティブ SFC (カラム : キラルパック・AS-H 3 0 x 2 5 0 m m 、 5 μ m ; 移動相 : 8 8 / 1 2 C O ₂ / MeOH ; 流速 : 7 0 m L / 分、圧力 : 1 5 0 パール、温度 : 3 5 、 UV : 2 6 8 n m) に付してさらに精製し、エナンチオマー A (5 . 6 0 m g 、 1 5 % 、 SFC RT = 8 . 7 5 分) : ¹H NMR (5 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 8 . 5 (b r s , 1 H) 、 8 . 3 6 - 8 . 3 (m , 1 H) 、 8 . 2 1 - 8 . 1 6 (m , 1 H) 、 7 . 9 6 (s , 1 H) 、 7 . 4 5 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) 、 4 . 8 1 (b r s , 1 H) 、 4 . 2 9 - 4 . 1 3 (m , 1 H) 、 4 . 0 5 (s , 3 H) 、 3 . 9 3 - 3 . 8 8 (m , 2 H) 、 3 . 6 3 (d , J = 9 . 2 H z , 1 H) 、 3 . 4 2 - 3 . 2 3 (m , 1 H) 、 3 . 1 5 (s , 3 H) 、 3 . 0 5 (m , 1 H) 、 3 . 6 3 (m , 1 H) 、 2 . 3 3 (s , 3 H) 、 1 . 8 7 (m , 1 H) 、 1 . 6 3 (d , J = 1 2 . 1 H z , 1 H) 、 1 . 1 5 (d d , J = 1 2 . 1 、 4 . 0 H z , 1 H) 、 0 . 7 0 (b r s , 1 H) ; L C M S (M + H) = 4 6 4 . 2 、 およびエナンチオマー B (6 . 4 0 m g 、 1 7 % 、 SFC RT = 1 0 . 5 2 分) : ¹H NMR (5 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 8 . 5 (b r s , 1 H) 、 8 . 3 6 - 8 . 3 (m , 1 H) 、 8 . 2 1 - 8 . 1 6 (m , 1 H) 、 7 . 9 6 (s , 1 H) 、 7 . 4 5 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) 、 4 . 8 1 (b r s , 1 H) 、 4 . 2 9 - 4 . 1 3 (m , 1 H) 、 4 . 0 5 (s , 3 H) 、 3 . 9 3 - 3 . 8 8 (m , 2 H) 、 3 . 6 3 (d , J = 9 . 2 H z , 1 H) 、 3 . 4 2 - 3 . 2 3 (m , 1 H) 、 3 . 1 5 (s , 3 H) 、 3 . 0 5 (m , 1 H) 、 3 . 6 3 (m , 1 H) 、 2 . 3 3 (s , 3 H) 、 1 . 8 7 (m , 1 H) 、 1 . 6 3 (d , J = 1 2 . 1 H z , 1 H) 、 1 . 1 5 (d d , J = 1 2 . 1 、 4 . 0 H z , 1 H) 、 0 . 7 0 (b r s , 1 H) ; L C M S (M + H) = 4 6 4 . 2 を得た。

30

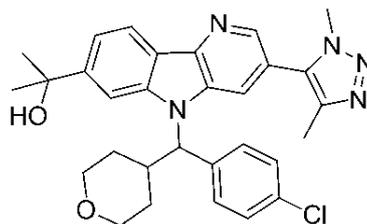
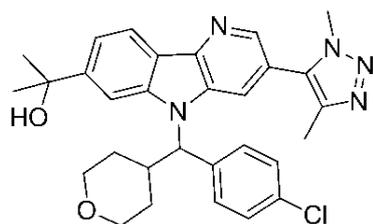
40

【 0 8 9 5 】

実施例 3 9 8 & 3 9 9

50

2 - { 5 - [(S) - (4 - クロロフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール
【化 2 3 2】



エナンチオマーA、実施例 3 9 8

エナンチオマーB、実施例 3 9 9

【 0 8 9 6】

工程 1 : (4 - クロロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノール 2 - シクロプロピル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エタノールについて記載される操作と同様の操作に従って、4 - クロロベンズアルデヒド (2 0 0 m g 、 1 . 4 2 ミリモル) を生成物 (1 8 6 m g 、 5 8 %) に変換した。¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 7 . 3 6 - 7 . 3 3 (m , 2 H) 、 7 . 2 6 (m , 2 H) 、 4 . 4 (m , 1 H) 、 4 . 0 4 (m , 1 H) 、 3 . 9 3 (m , 1 H) 、 3 . 4 1 - 3 . 2 7 (m , 2 H) 、 1 . 8 4 - 1 . 7 8 (m , 1 H) 、 1 . 4 9 - 1 . 4 5 (m , 1 H) 、 1 . 3 7 - 1 . 2 8 (m , 2 H) 、 1 . 2 - 1 . 1 7 (m , 1 H)

【 0 8 9 7】

工程 2 : メチル 5 - ((4 - クロロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 3 - ((1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

メチル 5 - (2 - シクロプロピル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 3 - ((1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラートについて記載される操作と同様の操作に従って、(4 - クロロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノール (1 4 1 m g 、 0 . 6 2 2 ミリモル) を生成物 (1 1 5 m g 、 7 0 %) に変換した。L C M S (M + H) = 5 3 0 . 2 、 L C R T = 1 . 6 4 分 (カラム : フェノメネックス・ルナ - C 1 8 、 3 0 x 2 、 3 u ; 移動相 A : 9 0 : 1 0 水 : アセトニトリル + 0 . 1 % T F A ; 移動相 B : 1 0 : 9 0 水 : アセトニトリル + 0 . 1 % T F A ; 温度 : 4 0 ; 勾配 : 2 分間にわたって 0 - 1 0 0 % B とする、保持時間 : 1 分 ; 流速 : 1 m L / 分)

【 0 8 9 8】

工程 3 : 2 - { 5 - [(S) - (4 - クロロフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

2 - { 5 - [(1 R) - 2 - シクロプロピル - 1 - (オキサソ - 4 - イル) エチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールについて記載される操作と同様の操作に従って、メチル 5 - ((4 - クロロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 3 - ((1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (1 1 5 m g 、 0 . 2 1 7 ミリモル) をラセミ体である 2 - { 5 - [(S) - (4 - クロロフェニル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールに変換し、それをキラルプレパラティブ (カラム : キラルセル・O D 2 1 x 2 5 0 m m 、 1 0 μ m ; 移動相 : 溶媒 A : 0 . 1 % ジエチルアミン / ヘプタン、溶媒 B : エタノール ; 流速 : 1 5

10

20

30

40

50

mL/分；定組成溶出：20% B、28分；UV：254nm）に付して分割し、エナンチオマーA（13.2mg、12%、SFC RT=12.4分）；¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆） 8.51（s, 1H）、8.38（m, 1H）、8.15（d, J=8.1 Hz, 1H）、8.10（m, 1H）、7.96（s, 1H）、7.69（d, J=8.4 Hz, 2H）、7.49（d, J=8.1 Hz, 1H）、7.40（d, J=8.4 Hz, 2H）、5.84（d, J=11.4 Hz, 1H）、4.02（brs, 3H）、3.90（d, J=7.7 Hz, 1H）、3.74（d, J=8.8 Hz, 1H）、3.47（t, J=11.4 Hz, 1H）、3.25（t, J=11.2 Hz, 1H）、2.30（s, 3H）、1.72-1.64（m, 1H）、1.58（brs, 7H）、1.37-1.13（m, 2H）、1.01（d, J=12.1 Hz, 1H）；LCMS（M+H）=530.3、LCMS（M+H）=530.3、およびエナンチオマーB（13.3mg、12%、SFC RT=22.5分）；¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆）

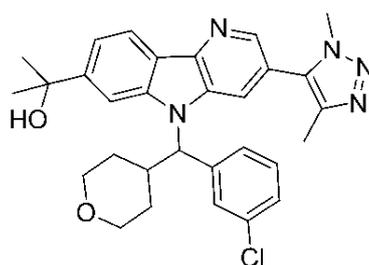
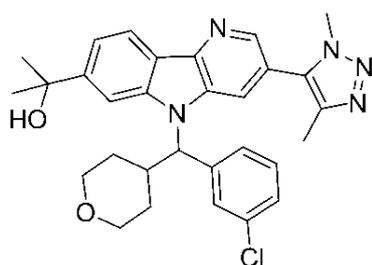
8.51（s, 1H）、8.38（m, 1H）、8.15（d, J=8.1 Hz, 1H）、8.10（m, 1H）、7.96（s, 1H）、7.69（d, J=8.4 Hz, 2H）、7.49（d, J=8.1 Hz, 1H）、7.40（d, J=8.4 Hz, 2H）、5.84（d, J=11.4 Hz, 1H）、4.02（brs, 3H）、3.90（d, J=7.7 Hz, 1H）、3.74（d, J=8.8 Hz, 1H）、3.47（t, J=11.4 Hz, 1H）、3.25（t, J=11.2 Hz, 1H）、2.30（s, 3H）、1.72-1.64（m, 1H）、1.58（brs, 7H）、1.37-1.13（m, 2H）、1.01（d, J=12.1 Hz, 1H）；LCMS（M+H）=530.3を得た。

【0899】

実施例400&401

2-〔5-〔(S)-(3-クロロフェニル)(オキサソ-4-イル)メチル〕-3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル〕プロパン-2-オール

【化233】



エナンチオマーA、実施例400

エナンチオマーB、実施例401

【0900】

工程1：(3-クロロフェニル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール 2-シクロプロピル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタノールについて記載される操作と同様の操作に従って、3-クロロベンズアルデヒド（200mg、0.162ミリモル）を生成物（157mg、49%）に変換した。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃） 7.35-7.28（m, 3H）、7.22-7.19（m, 1H）、4.39（d, J=7.28 Hz, 1H）、4.06-4.02（m, 2H）、3.96-3.92（m, 2H）、3.42-3.28（m, 2H）、1.93-1.23（m, 5H）

【0901】

工程2：メチル 5-(3-クロロフェニル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシレート

メチル 5-(2-シクロプロピル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5H

- ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラートについて記載される操作と同様の操作に従って、(3 - クロロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノール (1 4 1 m g 、 0 . 6 2 2 ミリモル) を生成物 (1 2 0 m g 、 7 3 %) に変換した。LCMS (M + H) = 5 3 0 . 3 、 LC RT = 1 . 6 2 分 (カラム : フェノメネックス・ルナ - C 1 8 、 3 0 × 2 、 3 μ ; 移動相 A : 9 0 : 1 0 水 : アセトニトリル + 0 . 1 % T F A ; 移動相 B : 1 0 : 9 0 水 : アセトニトリル + 0 . 1 % T F A ; 温度 : 4 0 ; 勾配 : 2 分間にわたって 0 - 1 0 0 % B とし、1 分間保持する ; 流速 : 1 m L / 分)
【 0 9 0 2 】

工程 3 : 2 - { 5 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

2 - { 5 - [(1 R) - 2 - シクロプロピル - 1 - (オキサン - 4 - イル) エチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールについて記載される操作と同様の操作に従って、メチル 5 - ((3 - クロロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 3 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (1 2 0 m g 、 0 . 2 2 6 ミリモル) をラセミ体の 2 - { 5 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールに変換し、それをキラルプレパラティブ (カラム : キラルセル・OD 2 1 × 2 5 0 m m 、 1 0 μ m ; 移動相 : 溶媒 A : 0 . 1 % ジエチルアミン / ヘプタン、溶媒 B : エタノール ; 流速 : 1 5 m L / 分 ; 定組成溶出 : 1 5 % B 、 6 0 分 ; UV : 2 5 4 n m) に付して分割し、エナンチオマー A (3 . 2 0 m g 、 3 % 、 SFC RT = 1 8 . 1 分) : ¹H NMR (5 0 0 M H z 、 DMSO - d₆) 8 . 5 0 - 8 . 3 9 (m , 1 H) 、 8 . 5 5 - 8 . 3 1 (m , 2 H) 、 8 . 1 5 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) 、 7 . 7 9 (s , 1 H) 、 7 . 6 2 (d , J = 7 . 3 H z , 1 H) 、 7 . 5 0 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) 、 7 . 4 0 - 7 . 2 9 (m , 2 H) 、 5 . 8 5 (d , J = 1 1 . 4 H z , 1 H) 、 4 . 0 3 (b r s , 3 H) 、 3 . 9 0 (d , J = 7 . 7 H z , 1 H) 、 3 . 7 4 (d , J = 1 1 . 0 H z , 1 H) 、 3 . 5 4 - 3 . 4 1 (m , 2 H) 、 3 . 2 6 (t , J = 1 1 . 4 H z , 1 H) 、 2 . 3 1 (s , 3 H) 、 1 . 7 0 - 1 . 5 1 (m , 8 H) 、 1 . 3 1 (d , J = 9 . 2 H z , 1 H) 、 1 . 0 4 (d , J = 1 2 . 5 H z , 1 H) ; LCMS (M + H) = 5 3 0 . 3 、 およびエナンチオマー B (3 . 6 0 m g 、 3 % 、 SFC RT = 3 2 . 3 分) : ¹H NMR (5 0 0 M H z 、 DMSO - d₆) 8 . 5 0 - 8 . 3 9 (m , 1 H) 、 8 . 5 5 - 8 . 3 1 (m , 2 H) 、 8 . 1 5 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) 、 7 . 7 9 (s , 1 H) 、 7 . 6 2 (d , J = 7 . 3 H z , 1 H) 、 7 . 5 0 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) 、 7 . 4 0 - 7 . 2 9 (m , 2 H) 、 5 . 8 5 (d , J = 1 1 . 4 H z , 1 H) 、 4 . 0 3 (b r s , 3 H) 、 3 . 9 0 (d , J = 7 . 7 H z , 1 H) 、 3 . 7 4 (d , J = 1 1 . 0 H z , 1 H) 、 3 . 5 4 - 3 . 4 1 (m , 2 H) 、 3 . 2 6 (t , J = 1 1 . 4 H z , 1 H) 、 2 . 3 1 (s , 3 H) 、 1 . 7 0 - 1 . 5 1 (m , 8 H) 、 1 . 3 1 (d , J = 9 . 2 H z , 1 H) 、 1 . 0 4 (d , J = 1 2 . 5 H z , 1 H) ; LCMS (M + H) = 5 3 0 . 3 を得た。

【 0 9 0 3 】

実施例 4 0 2 & 4 0 3

2 - { 5 - [(S) - (2 - クロロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

【化234】



エナンチオマーA、実施例402



エナンチオマーB、実施例403

【0904】

工程1：(2-クロロフェニル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール
2-シクロプロピル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタノールにつ
いて記載される操作と同様の操作に従って、2-クロロベンズアルデヒド(200mg、
0.162ミリモル)を生成物(96.0mg、30%)に変換した。¹H NMR(40
0MHz、CDCl₃) 7.54-7.52(m, 1H)、7.37-7.3(m, 2
H)、7.25-7.22(m, 1H)、4.98(m, 1H)、4.02(m, 2H)、3
.35(m, 2H)、1.76(m, 1H)、1.63(m, 2H)、1.32(m, 2H)

【0905】

工程2：メチル 5-(2-クロロフェニル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イ
ル)メチル)-3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-
5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート

メチル 5-(2-シクロプロピル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)
エチル)-3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5H
-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラートについて記載される操作と同
様の操作に従って、(2-クロロフェニル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)
メタノール(85.0mg、0.373ミリモル)を生成物(49.0mg、50%)に変
換した。LCMS(M+H)=530.2、LC RT=1.59分(カラム：フェノメネ
ックス・ルナ-C18、30x2、3u；移動相A：90：10 水：アセトニトリル+
0.1% TFA；移動相B：10：90 水：アセトニトリル+0.1% TFA；温度：4
0；勾配：2分間にわたって0-100%Bとし、1分間保持する；流速：1mL/分
)

【0906】

工程3：2-{5-[(S)-(2-クロロフェニル)(オキサソ-4-イル)メチル]
-3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5H-ピリド[3,2
-b]インドール-7-イル}プロパン-2-オール

2-{5-[(1R)-2-シクロプロピル-1-(オキサソ-4-イル)エチル]-
3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5H-ピリド[3,2-
b]インドール-7-イル}プロパン-2-オールについて記載される操作と同様の操作
に従って、メチル 5-(2-クロロフェニル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-
イル)メチル)-3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)
-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート(49.0mg、0.0
920ミリモル)をラセミ体である2-{5-[(S)-(2-クロロフェニル)(オキ
サン-4-イル)メチル]-3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)
)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル}プロパン-2-オールに変換し
、それをキラルプレパラティブ(カラム：キラルセル・OD 21x250mm、10μ
m；移動相：溶媒A：0.1%ジエチルアミン/ヘプタン、溶媒B：エタノール；流速：
15mL/分；定組成溶出：30%B、120分間；UV：254nm)に付して分割し
、エナンチオマーA(10.2mg、21%、SFC RT=7.38分)：¹H NMR
(500MHz、DMSO-d₆) 8.52(s, 1H)、8.33(d, J=7.
7Hz, 1H)、8.13(d, J=8.1Hz, 1H)、7.96(s, 1H)、7.52

10

20

30

40

50

(t, J = 7.5 Hz, 1H)、7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.42 (s, 1H)、7.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、5.95 (d, J = 11.7 Hz, 1H)、4.00 (brs, 3H)、3.93 - 3.83 (m, 1H)、3.71 (d, J = 10.6 Hz, 1H)、3.48 (t, J = 11.7 Hz, 1H)、3.18 (t, J = 11.6 Hz, 1H)、2.29 (m, 3H)、1.71 (brs, 1H)、1.68 - 1.59 (m, 1H)、1.51 (brs, 7H)、1.42 (d, J = 12.5 Hz, 1H)、0.73 (brs, 1H); LCMS (M+H) = 530.3、およびエナンチオマーB (10.2 mg、21%、SFC RT = 14.17分): ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 8.52 (s, 1H)、8.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、8.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.96 (s, 1H)、7.52 (t, J = 7.5 Hz, 1H)、7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.42 (s, 1H)、7.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、5.95 (d, J = 11.7 Hz, 1H)、4.00 (brs, 3H)、3.93 - 3.83 (m, 1H)、3.71 (d, J = 10.6 Hz, 1H)、3.48 (t, J = 11.7 Hz, 1H)、3.18 (t, J = 11.6 Hz, 1H)、2.29 (m, 3H)、1.71 (brs, 1H)、1.68 - 1.59 (m, 1H)、1.51 (brs, 7H)、1.42 (d, J = 12.5 Hz, 1H)、0.73 (brs, 1H); LCMS (M+H) = 530.3を得た。

10

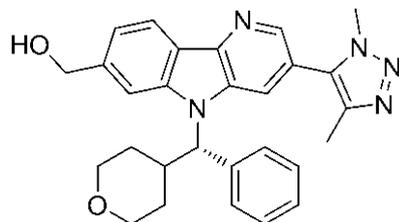
【0907】

実施例405

[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]メタノール

20

【化235】



【0908】

30

メチル 3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシレート (188 mg、0.379ミリモル) のテトラヒドロフラン (4.0 mL) 中溶液を氷水浴中で5分間冷却し、次に水素化アルミニウムリチウムのTHF中2.0 M (0.379 mL、0.759ミリモル) を約1分間にわたって滴下して加えた。10分後、冷却浴を取り外し、攪拌を45分間続けた。該混合物を氷水浴中で再び冷却し、28 μLの水、28 μLの15% NaOH、および84 μLの水でクエンチさせた。少量の硫酸ナトリウムを添加し、該混合物を20分間攪拌し、濾過し、酢酸エチルで濯いだ。溶出液を濃縮した。この材料を、DCMにロードした20%アセトン/DCMと平衡にしたSiO₂ (4 g) 上で精製し、20%アセトン/DCM (200 mL)、30%アセトン/DCM (200 mL)、40%アセトン/DCM (200 mL) を用いて溶出した。生成物を含むフラクションを濃縮して標記化合物 (131 mg、73%) を得た。これらのフラクションから取り出した最も純粋なサンプル (12.4 mg) をプレパラティブLC/MSを介して次の条件: カラム: エクスブリッジ C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル: 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル: 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 勾配: 15分間にわたって20-60% Bとし、次に100% Bで5分間保持する; 流速: 20 mL/分でさらに精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させた。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 8.55 - 8.48 (m, 1H)、8.48 - 8.38 (m, 1H)、8.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H

40

50

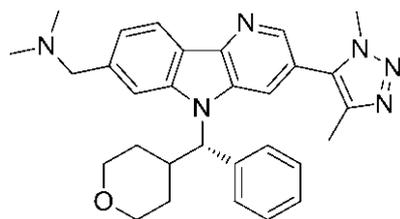
)、8.11 - 8.03 (m, 1H)、7.96 (s, 1H)、7.68 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、7.38 - 7.29 (m, 3H)、7.28 - 7.21 (m, 1H)、5.79 (d, J = 11.4 Hz, 1H)、4.76 (s, 2H)、4.01 (brs, 3H)、3.93 - 3.86 (m, 1H)、3.73 (d, J = 11.4 Hz, 1H)、3.27 (t, J = 11.4 Hz, 1H)、2.30 (s, 3H)、1.70 (d, J = 12.8 Hz, 1H)、1.56 (brs, 1H)、1.38 - 1.22 (m, 1H)、1.00 (d, J = 13.9 Hz, 1H); LC/MS (468, [M+H]⁺)

【0909】

実施例406

{ [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - イル]メチル}ジメチルアミン

【化236】



【0910】

工程1: 3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - カルボアルデヒド

塩化オキサリル(0.0140 mL、0.164ミリモル)の78 でのDCM(1.0 mL)中溶液に、DMSO(0.0230 mL、0.329ミリモル)を添加した。10分後、[3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - イル]メタノール(64.0 mg、0.137ミリモル)のDCM(0.5 mL)中溶液を(0.5 mLのリンス液)と共に滴下して加えた。該混合物を約10分間攪拌し、次にトリエチルアミン(0.0570 mL、0.411ミリモル)を加え、冷却浴を取り外した。2時間の全反応時間の経過後、氷浴に再び入れ、反応物を水でクエンチさせ、室温に加温し、酢酸エチル中に抽出した。有機液を合わせ、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。この材料をDCMにて乾燥カラム上にロードしたSiO₂(4 g)で精製し、10 - 30%アセトン/DCMを用いて溶出し、標記化合物(59.0 mg、93%)を黄色フィルムとして得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 10.25 (s, 1H)、8.60 - 8.56 (m, 1H)、8.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.31 (s, 1H)、7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.69 (s, 1H)、7.51 - 7.44 (m, 2H)、7.41 - 7.29 (m, 3H)、5.64 (d, J = 10.5 Hz, 1H)、4.07 (dd, J = 11.4、2.9 Hz, 1H)、3.90 (s, 3H)、3.88 - 3.83 (m, 1H)、3.56 (td, J = 11.9、1.9 Hz, 1H)、3.41 - 3.31 (m, 1H)、3.14 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、2.32 - 2.28 (m, 3H)、2.05 (d, J = 13.3 Hz, 1H)、1.69 - 1.56 (m, 1H)、1.50 - 1.35 (m, 1H)、1.10 (d, J = 13.3 Hz, 1H); LC/MS(466, [M+H]⁺)

【0911】

工程2: { [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - イル]メチル}ジメチルアミン

3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - カル

10

20

30

40

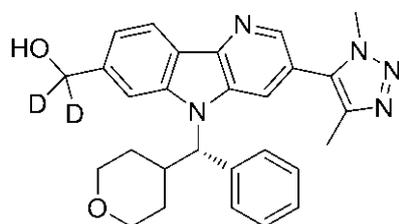
50

ポアルデヒド (24.9 mg、0.0530ミリモル) のDCM (1.0 mL) 中溶液に、ジメチルアミン (メタノール中2.0 M、0.267 mL、0.535ミリモル) を添加した。5分後、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム (22.7 mg、0.107ミリモル) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。さらに10当量のジメチルアミンを、つづいてトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (22.7 mg、0.107ミリモル) を添加した。20時間後、さらに10当量のジメチルアミンを、つづいてトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (22.7 mg、0.107ミリモル) を加え、得られた混合物を3時間以上攪拌した。混合物を濃縮し、0.45 μmのPVDFシリンジフィルターを介してメタノールを用いて濾過した。該粗材料をプレパラティブLC/MSを通して以下の条件：カラム：エクスブリッジ C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95
 アセトニトリル：水+10 mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水+10 mM酢酸アンモニウム；勾配：15分間にわたって20 - 60% Bとし、次に100% Bで5分間保持する；流速：20 mL / 分で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させて標記化合物 (5.10 mg、19%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 8.52 (s, 1H)、8.45 (brs, 1H)、8.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、8.04 (brs, 1H)、7.67 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、7.38 - 7.21 (m, 4H)、5.81 (d, J = 11.4 Hz, 1H)、4.01 (s, 3H)、3.92 - 3.87 (m, 1H)、3.73 (d, J = 11.7 Hz, 1H)、3.70 (brs, 2H)、3.48 (t, J = 11.4 Hz, 1H)、3.37 (brs, 1H)、3.26 (t, J = 11.2 Hz, 1H)、2.30 (s, 3H)、2.25 - 2.18 (m, 6H)、1.69 (d, J = 13.2 Hz, 1H)、1.62 - 1.51 (m, 1H)、1.37 - 1.26 (m, 1H)、1.03 (d, J = 12.5 Hz, 1H)；LC/MS (466、[M+H]⁺)
 【0912】

実施例407

[3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] (2H₂) メタノール

【化237】



【0913】

メチル 3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシレート (22.7 mg、0.0460ミリモル) のTHF (4.0 mL) 中溶液を氷水浴中で5分間冷却した。これに重水素化アルミニウムリチウム (2.10 mg、0.0500ミリモル) を固体として一度に添加した。1時間後、該混合物を2滴の水、2滴の15% NaOH溶液、および3滴の水でクエンチさせた。固形硫酸ナトリウムを加え、この混合物を酢酸エチルで希釈し、音波処理 / 濾過に供した。有機液を少量のMgSO₄でさらに乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料をプレパラティブLC/MSを通して以下の条件：カラム：エクスブリッジ C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水+10 mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水+10 mM酢酸アンモニウム；勾配：15分間にわたって20 - 60% Bとし、次に100% Bで5分間保持する；流速：20 mL / 分で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、標記化合物 (8.50 mg、39%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆)

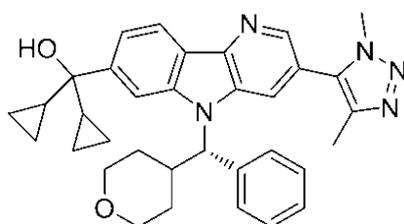
8.52 (s, 1H)、8.44 (brs, 1H)、8.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、8.08 (brs, 1H)、7.68 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、7.39 - 7.29 (m, 3H)、7.29 - 7.23 (m, 1H)、5.80 (d, J = 11.4 Hz, 1H)、4.01 (brs, 3H)、3.94 - 3.87 (m, 1H)、3.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、3.53 - 3.43 (m, 2H)、3.42 (brs, 1H)、3.27 (t, J = 11.7 Hz, 1H)、2.30 (s, 3H)、1.70 (d, J = 13.2 Hz, 1H)、1.61 - 1.48 (m, 1H)、1.31 (d, J = 11.7 Hz, 1H)、1.01 (d, J = 12.8 Hz, 1H); LC/MS (470, [M+H]⁺)

【0914】

実施例408

ジシクロプロピル [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] メタノール

【化238】



【0915】

メチル 3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシレート (25.5 mg, 0.0510 ミリモル) の THF (0.5 mL) 中溶液をドライアイス - アセトン浴中に冷却した。これに臭化シクロプロピルマグネシウム (2 - メチルテトラヒドロフラン中 1.0 M, 0.515 mL, 0.515 ミリモル) を約 5 分間にわたって添加した。該混合物を 30 分間攪拌し、ついで氷水浴に移した。2 時間後、混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液でクエンチさせ、酢酸エチル中に抽出し、塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して 40 mg の黄色フィルムを得た。該粗材料をプレパラティブ LC/MS を通して以下の条件：カラム：エクスブリッジ C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；勾配：15 分間にわたって 35 - 75% B とし、次に 100% B で 5 分間保持する；流速：2.0 mL / 分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、標記化合物 (5.90 mg, 21%) を得た。¹H

NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 8.51 (s, 2H)、8.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、7.66 (d, J = 7.7 Hz, 2H)、7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.38 - 7.30 (m, 2H)、7.28 - 7.19 (m, 1H)、5.81 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、4.04 (s, 3H)、3.95 - 3.85 (m, 1H)、3.75 (d, J = 9.5 Hz, 1H)、3.48 (t, J = 11.2 Hz, 1H)、3.40 (brs, 1H)、3.27 (t, J = 11.2 Hz, 1H)、2.32 (s, 3H)、1.71 (d, J = 12.5 Hz, 1H)、1.63 - 1.47 (m, 1H)、1.40 - 1.24 (m, 3H)、1.05 (d, J = 13.9 Hz, 1H)、0.64 (brs, 2H)、0.54 - 0.34 (m, 4H)、0.26 (dt, J = 9.0, 4.3 Hz, 2H); LC/MS (548, [M+H]⁺)

【0916】

実施例409

2 - [8 - クロロ - 3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール

10

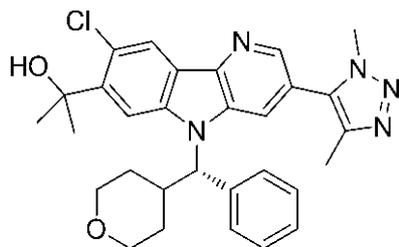
20

30

40

50

【化239】



【0917】

工程1：メチル 8 - クロロ - 3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - カルボキシラート 10

メチル 3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - カルボキシラート(26.0 mg、0.0520ミリモル)およびNCS(7.36 mg、0.0550ミリモル)の混合物をDMF(0.5 mL)に溶かし、45 に加熱した。45 で20時間経過した後、温度を60 に昇温させた。150時間後、混合物を冷却し、DCMで希釈し、水で、ついで塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して26.8 mgの黄色フィルムを得た。この材料をプレパラティブ HPLC(エクスブリッジ C18 30 x 100 mm; A = 95%水、5%アセトニトリル + 10 mm 酢酸アンモニウム; B = 95%アセトニトリル、5%水 + 10 mm 酢酸アンモニウム; 方法: 30 mL / 分で30分間にわたって30%Bとする; 波長 = 254 nm)を介して精製し、標記化合物を透明/白色フィルム(11.6 mg、39%)として得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 8.51(d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.48(s, 1H)、8.22(s, 1H)、7.62(s, 1H)、7.46 - 7.41(m, 2H)、7.39 - 7.31(m, 3H)、5.53(d, J = 10.5 Hz, 1H)、4.07(s, 3H)、4.05(s, 1H)、3.91 - 3.88(m, 3H)、3.86(brs, 1H)、3.55(td, J = 11.9、1.8 Hz, 1H)、3.36(td, J = 11.9、2.0 Hz, 1H)、3.15 - 3.00(m, J = 11.0、11.0、11.0 Hz, 1H)、2.29(s, 3H)、2.08 - 2.00(m, 1H)、1.64(s, 1H)、1.51 - 1.36(m, J = 13.1、4.3 Hz, 1H)、1.07(d, J = 12.5 Hz, 1H); LC/MS(530、[M+H]⁺) 20 30

【0918】

工程2：2 - [8 - クロロ - 3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - イル]プロパン - 2 - オール 40

メチル 8 - クロロ - 3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - カルボキシラート(8.50 mg、0.0160ミリモル)のTHF(0.5 mL)中溶液をドライアイス/アセトン浴中で冷却し、臭化メチルマグネシウム(THF中1.0 M、0.160 mL、0.160ミリモル)をゆっくりと約5分間にわたって添加した。添加終了後、該混合物をこの温度で5分間攪拌し、次に冷却浴を取り外した。30分後に、該混合物をドライアイス/アセトン浴にて再び冷却し、2~3滴の水でクエンチさせ、次に室温として濃縮した。残渣を塩化アンモニウム飽和水溶液とジクロロメタンの間に分配した。水性部をジクロロメタンで2回さらに抽出した。有機液を合わせ、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して8.00 mgの透明フィルムを得た。粗材料をプレパラティブ LC/MSを通して以下の条件: カラム: エクスブリッジ C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 勾配: 15分間にわたって25 - 65%Bとし、次に100%Bで5分間保持する; 流速 50

: 20 mL / 分に付して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、標記化合物 (4.00 mg、47%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 8.56 (s, 1H)、8.46 (br s, 2H)、8.16 (s, 1H)、7.66 (d, J = 7.7 Hz, 2H)、7.40 - 7.31 (m, 2H)、7.30 - 7.24 (m, 1H)、5.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、4.01 (s, 3H)、3.93 - 3.86 (m, 1H)、3.74 (d, J = 10.3 Hz, 1H)、3.46 (t, J = 11.0 Hz, 1H)、3.36 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、3.31 - 3.22 (m, 1H)、2.30 (s, 3H)、1.73 (d, J = 15.8 Hz, 7H)、1.60 - 1.47 (m, 1H)、1.31 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、0.97 (d, J = 11.7 Hz, 1H); LC/MS (530、[M+H]⁺)

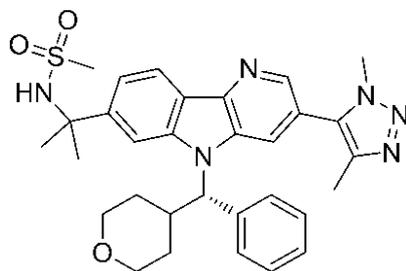
10

【0919】

実施例 411

N - { 2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - イル } メタンスルホンアミド

【化240】



20

【0920】

工程 1 : 5 - [7 - (2 - アジドプロパン - 2 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 3 - イル] - 1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール

2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール (195 mg、0.393ミリモル) の DCM (5.0 mL) 中溶液を氷水浴中で冷却し、トリメチルシリルアジド (0.131 mL、0.984ミリモル) を添加した。5分後、BF₃ · OEt₂ (0.249 mL、1.97ミリモル) を加え、該混合物を 20分間攪拌し、その後で冷却浴を取り外した。18時間後、混合物を水および重炭酸塩飽和水溶液で希釈し、酢酸エチル中に抽出し、塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して標記化合物 (200 mg、70%) を黄色固体として得た。これは¹H NMRによれば所望の生成物と一致したが、不純物を有意に含有した (純度72%)。それをさらに精製することなく持ち越した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.84 (d, J = 1.0 Hz, 1H)、7.60 (s, 1H)、7.49 - 7.42 (m, 3H)、7.39 - 7.29 (m, 3H)、5.57 (d, J = 10.0 Hz, 1H)、4.09 - 4.04 (m, 1H)、3.92 - 3.88 (m, 3H)、3.88 - 3.84 (m, 1H)、3.56 (td, J = 12.0、2.1 Hz, 1H)、3.36 (td, J = 11.9、1.9 Hz, 1H)、3.11 (dd, J = 10.7、3.6 Hz, 1H)、2.30 (s, 3H)、2.10 - 1.99 (m, 1H)、1.80 (s, 3H)、1.79 (s, 3H)、1.72 - 1.56 (m, 1H)、1.49 - 1.35 (m, 1H)、1.14 (d, J = 13.1 Hz, 1H); LC/MS (521、[M+H]⁺)

30

40

【0921】

工程 2 : 2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール

50

ル - 7 - イル] プロパン - 2 - アミン

5 - [7 - (2 - アジドプロパン - 2 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル] - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (2 0 0 m g 、 0 . 3 8 4 ミリモル) の MeOH (5 mL) 中溶液を含有するフラスコを窒素で真空パーズに供した。Pd / C (8 2 . 0 m g 、 0 . 0 7 7 0 ミリモル) を加え、該フラスコを H₂ (g) で数回真空パーズに供し、最後には水素のバルーンの下で外界温度で攪拌した。2 時間後、該混合物を窒素で数回真空パーズに供し、酢酸エチルで希釈し、セライトを通して濾過し、1 4 6 m g の白色固体を得た。この材料を濾過の間は多少不溶性であった。その粗材料を 1 0 % アセトン / DCM (1 5 0 mL) 、 2 0 % アセトン / DCM (2 0 0 mL) 、 4 0 % アセトン / DCM (1 0 0 mL) 、 5 0 % アセトン / DCM (1 0 0 mL) 、 1 0 % MeOH / DCM (1 0 0 mL) で溶出して精製した (1 2 g 、 SiO₂) 。所望の生成物は MeOH / DCM フラクションにて溶出し、標記化合物 (5 6 . 0 m g 、 3 0 %) を白色固体として得た。¹H NMR (4 0 0 MHz 、 CD₃OD) 8 . 4 9 (t , J = 1 . 9 Hz , 1 H) 、 8 . 4 0 (dd , J = 8 . 3 、 1 . 3 Hz , 1 H) 、 8 . 3 0 (brs , 1 H) 、 8 . 1 3 (d , J = 4 . 8 Hz , 1 H) 、 7 . 6 6 (d , J = 7 . 5 Hz , 2 H) 、 7 . 5 5 (dd , J = 8 . 5 、 1 . 3 Hz , 1 H) 、 7 . 4 2 - 7 . 3 4 (m , 2 H) 、 7 . 3 2 - 7 . 2 5 (m , 1 H) 、 5 . 8 6 (d , J = 1 0 . 8 Hz , 1 H) 、 4 . 0 4 - 3 . 9 6 (m , 4 H) 、 3 . 8 2 (d , J = 9 . 0 Hz , 1 H) 、 3 . 6 2 (t , J = 1 1 . 2 Hz , 1 H) 、 3 . 4 9 - 3 . 3 7 (m , 1 H) 、 2 . 3 4 - 2 . 2 6 (m , 3 H) 、 2 . 0 0 (d , J = 1 3 . 3 Hz , 1 H) 、 1 . 8 2 (s , 6 H) 、 1 . 7 2 - 1 . 6 0 (m , 1 H) 、 1 . 4 6 (dd , J = 1 2 . 4 、 4 . 1 Hz , 1 H) 、 1 . 0 7 (d , J = 1 2 . 8 Hz , 1 H) 、 0 . 9 3 - 0 . 8 0 (m , 1 H) ; LC / MS (4 9 5 、 [M + H]⁺)

【 0 9 2 2 】

工程 3 : N - { 2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - イル } メタンスルホンアミド

2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - アミン (1 7 . 5 m g 、 0 . 0 3 5 0 ミリモル) の DCM (1 mL) 中懸濁液に、2 滴のトリエチルアミン (7 . 4 0 μL 、 0 . 0 5 3 0 ミリモル) を添加した。混濁した懸濁液は均質となり、氷水浴にて簡単に冷却し、1 滴の塩化メタンスルホン (3 . 0 3 μL 、 0 . 0 3 9 0 ミリモル) を添加した。バイアルを該浴から取り出した。1 5 分後、混合物を DCM で希釈し、水および塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して透明なフィルム (2 0 . 4 m g) を得た。粗材料をプレパラティブ LC / MS を通して以下の条件 : カラム : エクスブリッジ C 1 8 、 1 9 x 2 0 0 mm 、 5 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 mM 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 mM 酢酸アンモニウム ; 勾配 : 1 5 分間にわたって 2 5 - 6 5 % B とし、次に 1 0 0 % B で 5 分間保持する ; 流速 : 2 0 mL / 分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、標記化合物 (9 . 7 0 m g 、 4 8 %) を得た。¹H NMR (5 0 0 MHz 、 DM SO - d₆) 8 . 5 3 (s , 1 H) 、 8 . 1 9 (d , J = 8 . 4 Hz , 2 H) 、 7 . 7 2 (d , J = 7 . 3 Hz , 3 H) 、 7 . 5 0 (d , J = 8 . 4 Hz , 1 H) 、 7 . 4 1 - 7 . 2 8 (m , 2 H) 、 7 . 2 7 - 7 . 2 2 (m , 1 H) 、 5 . 8 2 (d , J = 1 1 . 0 Hz , 1 H) 、 4 . 0 3 (s , 3 H) 、 3 . 9 5 - 3 . 8 8 (m , 1 H) 、 3 . 7 3 (d , J = 9 . 2 Hz , 1 H) 、 3 . 5 3 - 3 . 4 2 (m , 2 H) 、 3 . 3 5 (d , J = 5 . 5 Hz , 1 H) 、 3 . 2 9 (t , J = 1 1 . 4 Hz , 1 H) 、 2 . 4 5 (s , 3 H) 、 2 . 3 2 (s , 3 H) 、 1 . 7 9 (s , 3 H) 、 1 . 7 6 (brs , 3 H) 、 1 . 7 1 (d , J = 1 3 . 6 Hz , 1 H) 、 1 . 6 0 - 1 . 4 7 (m , 1 H) 、 1 . 3 1 (d , J = 9 . 5 Hz , 1 H) 、 1 . 0 1 (d , J = 1 2 . 1 Hz , 1 H) 。 2 つのアナリティカル LC / MS インジェクションを用

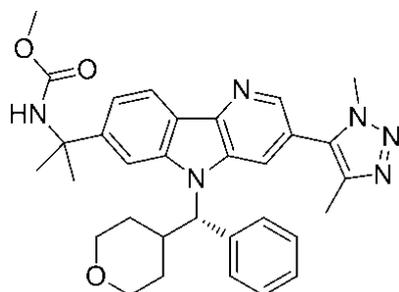
いて最終純度を決定した；LC/MS (573、[M+H]⁺)

【0923】

実施例412

メチル N - { 2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバマート

【化241】



10

【0924】

2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - アミン (23.0 mg、0.0460ミリモル) の THF (1 mL) および DCM (1 mL) 中懸濁液に、ヒューニツヒ塩基 (0.0160 mL、0.0930ミリモル) を添加した。混合物を氷水浴にて簡単に冷却し、クロロギ酸メチル (4.31 μL、0.0560ミリモル) を添加した。3時間後、さらに1滴のクロロギ酸エステルを添加した。30分後、該混合物を濃縮し、メタノールに溶かし、プレパラティブ LC/MS を介して次の条件：カラム：エクスブリッジ C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；勾配：15分間にわたって40 - 80% Bとし、次に100% Bで5分間保持する；流速：20 mL / 分で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、標記化合物 (21.5 mg、83%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.51 (s, 1H)、8.47 (brs, 1H)、8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、8.00 (brs, 1H)、7.75 (brs, 1H)、7.66 (d, J = 7.7 Hz, 2H)、7.33 (t, J = 8.1 Hz, 3H)、7.28 - 7.23 (m, 1H)、5.79 (d, J = 11.4 Hz, 1H)、4.03 (s, 3H)、3.95 - 3.86 (m, 2H)、3.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、3.57 - 3.41 (m, 2H)、3.36 (d, J = 4.4 Hz, 1H)、3.27 (t, J = 11.2 Hz, 1H)、2.31 (s, 3H)、1.68 (d, J = 4.8 Hz, 7H)、1.54 (d, J = 16.1 Hz, 1H)、1.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、1.03 (d, J = 12.8 Hz, 1H)；LC/MS (553、[M+H]⁺)

20

30

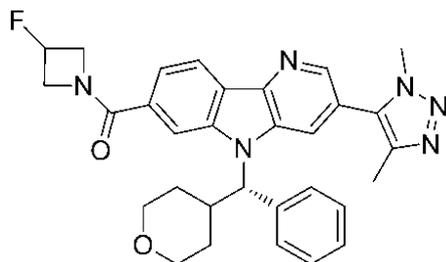
【0925】

実施例413

5 - [7 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 3 - イル] - 1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール

40

【化 2 4 2】



【0926】

工程 1 : 3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 7 - カルボン酸 10

20 mL の圧力バイアルに、メチル 3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 7 - カルボキシレート(200 mg、0.404 ミリモル)、THF(3363 μL)、および水(673 μL)を入れた。得られた溶液を水酸化カリウム(67.9 mg、1.21 ミリモル)で処理し、バイアルを密封した。3 時間後、反応混合物を 50 に加熱し、その温度で一夜攪拌した。19 時間後、有機液を窒素の流れの下で除去し、水性液を分離漏斗に移した。塩基性溶液を酢酸エチル(2x)で抽出し、それを処分した。水性液の pH を 1 N 水性 HCl(1 mL)を用いて約 4 の酸性にした。ついでこの混合物をリン酸三カリウムの 2 M 水溶液を用いて pH を約 5 の酸性にした。得られた混合物を酢酸エチル(3x)で抽出した。有機液を合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、標記化合物(192 mg、99%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 8.59(s, 1H)、8.55(d, J = 1.5 Hz, 1H)、8.52(d, J = 8.3 Hz, 1H)、8.17(dd, J = 8.3、1.0 Hz, 1H)、7.66(d, J = 1.5 Hz, 1H)、7.48(d, J = 7.3 Hz, 2H)、7.41 - 7.29(m, 4H)、5.66(d, J = 10.5 Hz, 1H)、4.13 - 4.05(m, 1H)、3.92 - 3.86(m, 4H)、3.63 - 3.53(m, 1H)、3.38(td, J = 12.0、1.5 Hz, 1H)、3.14(d, J = 11.0 Hz, 1H)、2.32(s, 3H)、2.10 - 2.02(m, 1H)、1.74 - 1.61(m, 1H)、1.55 - 1.43(m, 1H)、1.11(d, J = 14.3 Hz, 1H); LC/MS(481、[M+H]⁺) 20 30

【0927】

工程 2 : 5 - [7 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 3 - イル] - 1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール

3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 7 - カルボン酸(10.8 mg、0.0220 ミリモル)、3 - フルオロアゼチジン・塩酸塩(5.00 mg、0.0450 ミリモル)、ヒューニツヒ塩基(7.83 μL、0.0450 ミリモル)および HATU(12.8 mg、0.0340 ミリモル)の DMF(0.5 mL)中混合物を室温で攪拌した。1.5 時間後、該混合物を 0.45 μm の PVDF シリンジフィルターを通して濾過し、プレパラティブ LC/MS を介して次の条件：カラム：エクスブリッジ C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；勾配：15 分間にわたって 20 - 60% B とし、次に 100% B で 5 分間保持する；流速：20 mL/分で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、標記化合物(7.10 mg、56%)を得た。¹H NMR(500 MHz、DMSO - d₆) 8.60(s, 1H)、8.49(brs, 1H)、8.31(d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.68(d, J = 7.7 40 50

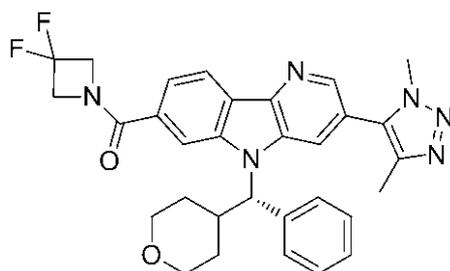
Hz, 2H)、7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.40 - 7.29 (m, 2H)、7.29 - 7.22 (m, 1H)、5.96 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、5.56 (brs, 1H)、5.45 (brs, 1H)、4.52 (brs, 3H)、4.17 (brs, 1H)、4.01 (brs, 3H)、3.94 - 3.88 (m, 1H)、3.72 (d, J = 9.5 Hz, 1H)、3.56 - 3.34 (m, 3H)、3.31 - 3.19 (m, 1H)、2.30 (brs, 3H)、1.79 - 1.68 (m, 1H)、1.61 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、1.31 (brs, 1H)、0.95 (brs, 1H); LC/MS (539、[M+H]⁺)

【0928】

実施例414

5 - [7 - (3,3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 3 - イル] - 1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール

【化243】



【0929】

3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - カルボン酸 (10.0 mg、0.0210ミリモル)、3,3 - ジフルオロアゼチジン・塩酸塩 (5.38 mg、0.0420ミリモル)、ヒューニツヒ塩基 (7.25 μL、0.0420ミリモル)、およびHATU (11.8 mg、0.0310ミリモル)のDMF中混合物を室温で1.5時間攪拌した。該混合物を0.45 μmのPVDFシリンジフィルターを通して濾過し、プレパラティブLC/MSを介して次の条件：カラム：エクスブリッジ C18、19 x 200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM酢酸アンモニウム；勾配：15分間にわたって25 - 65% Bとし、次に100% Bで5分間保持する；流速：2.0 mL / 分で精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ、標記化合物 (6.40 mg、53%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.61 (s, 1H)、8.48 (brs, 1H)、8.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.69 (d, J = 7.7 Hz, 2H)、7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.39 - 7.30 (m, 2H)、7.30 - 7.18 (m, 1H)、5.97 (d, J = 11.4 Hz, 1H)、4.90 (brs, 1H)、4.58 (brs, 1H)、4.01 (brs, 1H)、3.90 (d, J = 6.6 Hz, 1H)、3.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、3.49 (t, J = 11.4 Hz, 1H)、3.40 - 3.32 (m, 4H)、3.25 (t, J = 11.7 Hz, 1H)、2.30 (brs, 3H)、1.73 (d, J = 13.2 Hz, 1H)、1.62 (d, J = 10.3 Hz, 1H)、1.33 (d, J = 10.3 Hz, 1H)、0.95 (d, J = 12.1 Hz, 1H); LC/MS (557、[M+H]⁺)

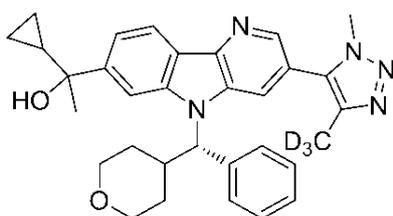
【0930】

実施例415 & 416

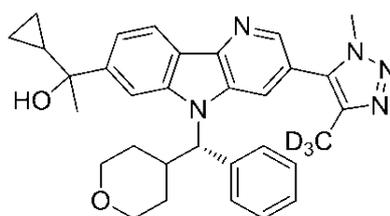
1 - シクロプロピル - 1 - {6 - フルオロ - 3 - [4 - (2H₃)メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - イル}エタン - 1 - オー

ル

【化244】



ジアステレオマーA、実施例415



ジアステレオマーB、実施例416

【0931】

1 - シクロプロピル - 1 - { 6 - フルオロ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル } エタン - 1 - オールは、1 - シクロプロピル - 1 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] エタン - 1 - オールについて記載される操作に従って、ジアステレオマーの混合物として調製された。その最終工程にて生成されるジアステレオマー混合物の分離はキラルプレパラティブSFCを用いて行われ、ジアステレオマーAおよびジアステレオマーB：キラルパックOJ - H プレパラティブカラム、30 x 250 mm、5 μm ；移動相：CO₂中10% MeOH、150バール；温度：35；流速：70.0 mL / 分で47分間；270 nmでのUVモニター観察；インジェクション：0.75 mL (MeOH 1 mL に付き約6 mg) (約19 mg をスタック化インジェクションで精製した) を得た。ジアステレオマーA：¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.49 (s, 1H)、8.43 (br s, 1H)、8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、8.11 (br s, 1H)、7.66 (d, J = 7.7 Hz, 2H)、7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.33 (t, J = 7.3 Hz, 2H)、7.28 - 7.18 (m, 1H)、5.80 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、4.01 (s, 3H)、3.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、3.74 (d, J = 10.3 Hz, 1H)、3.49 (s, 1H)、3.41 (br s, 1H)、3.26 (t, J = 11.6 Hz, 1H)、1.75 - 1.66 (m, 1H)、1.57 (br s, 3H)、1.51 (br s, 1H)、1.29 (br s, 2H)、1.02 (d, J = 12.8 Hz, 1H)、0.52 (br s, 1H)、0.41 (d, J = 6.2 Hz, 2H)、0.26 (d, J = 7.3 Hz, 1H)；SFC保持時間：33分；ジアステレオマーB：¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.49 (s, 1H)、8.44 (br s, 1H)、8.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、8.11 (br s, 1H)、7.65 (d, J = 7.7 Hz, 2H)、7.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.32 (t, J = 7.3 Hz, 2H)、7.27 - 7.21 (m, 1H)、5.80 (d, J = 11.4 Hz, 1H)、4.01 (br s, 3H)、3.89 (br s, 1H)、3.74 (d, J = 10.3 Hz, 1H)、3.50 (d, J = 3.3 Hz, 1H)、3.39 (br s, 1H)、3.26 (t, J = 11.7 Hz, 1H)、1.71 (d, J = 13.2 Hz, 1H)、1.56 (br s, 3H)、1.54 - 1.50 (m, 1H)、1.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、1.03 (d, J = 13.2 Hz, 1H)、0.51 (br s, 1H)、0.41 (br s, 2H)、0.25 (br s, 1H)；SFC保持時間：39分

【0932】

実施例417

5 - { 7 - メタンシルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 3 - イル } - 1,4 - ジメチル - 1H - ピラゾール

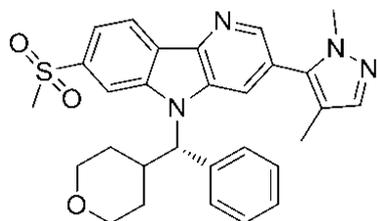
10

20

30

40

【化245】



【0933】

工程1：5-ブロモ-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-3-ニトロピリジン
PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂アダクト(0.732g、1.00ミリモル)、
リン酸カリウム(21.2g、100ミリモル)、(4-(メチルスルホニル)フェニル)
ボロン酸(10.0g、50.0ミリモル)、および2,5-ジブロモ-3-ニトロピリ
ジン(14.1g、50.0ミリモル)のTHF(100mL)中混合物に、N₂(g)を
10分間吹き込んだ。圧力容器を密封し、油浴中、80℃で3時間加熱した。混合物を冷
却し、水およびEtOAc中に注ぎ、次にセライト層を通して濾過した。有機層を水およ
び塩水で洗浄し、次に硫酸ナトリウム上で乾燥させて固体を得、それをEt₂Oで十二分
に洗浄して7.40gを得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 8.99
(d, J = 2.3 Hz, 1H)、8.43(d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.10 - 8.0
2(m, 2H)、7.78 - 7.72(m, 2H)、3.13(s, 3H); LC/MS方
法1; RT = 1.8分; M + H = 356

10

20

【0934】

工程2：3-ブロモ-7-(メチルスルホニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール
100mLの丸底フラスコに、5-ブロモ-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)
-3-ニトロピリジン(2.00g、5.60ミリモル)、トリフェニルホスフィン(3
.67g、14.0ミリモル)、および1,2-ジクロロベンゼン(50mL)を入れた。
そのフラスコを油浴に入れ、冷却器で栓をし、170℃で1.5時間加熱した。揮発性成
分を70℃での高真空下、ついで窒素流の下で36時間にわたって除去し、黒色油を得た
。残渣を塩化メチレンに溶かし、220gのISCOカラム上、100%塩化メチレンから
40%EtOAc/塩化メチレンに1800mLで、ついで40%EtOAc/塩化メ
チレンから80%EtOAc/塩化メチレンに1800mLで溶出して精製した。所望の
生成物を含むフラクションを濃縮し、920mgの明黄褐色固体を得た。¹H NM
R(400MHz、DMSO-d₆) 12.07(s, 1H)、8.66(d, J =
2.0 Hz, 1H)、8.44(d, J = 8.3 Hz, 1H)、8.37(d, J = 2.0 H
z, 1H)、8.30 - 8.12(m, 1H)、7.82(dd, J = 8.2、1.6 Hz,
1H)、3.31(s, 3H); LC/MS方法2; RT = 0.92分。M + H = 325

30

【0935】

工程3：(S)-3-ブロモ-7-(メチルスルホニル)-5-(フェニル(テトラヒド
ロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール
3-ブロモ-7-(メチルスルホニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール(0.
920g、2.83ミリモル)、(R)-フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-
イル)メタノール(0.816g、4.24ミリモル)、およびトリフェニルホスフィン(
1.11g、4.24ミリモル)を100mLのTHFに溶かし、0℃に冷却した。これに
DIAD(0.825ml、4.24ミリモル)を18ゲージの針を通して滴下して加えた
。15分後、氷浴を取り外し、反応物を1時間以上攪拌した。揮発性成分を減圧下で除去
し、粗材料を塩化メチレンに溶かし、80gのISCOカラム上、0%EtOAc/塩化
メチレンから40%EtOAc/塩化メチレンに800mLで溶出して精製した。生成物
を含むフラクションを濃縮し、1.52gの明褐色固体として得た。LC/MS方法
2は32%の純度の標記化合物と一致する質量での主たるピークを示した; RT = 1.1
7分; M + H = 499

40

50

【0936】

工程4：5 - { 7 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル)
メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1 , 4 - ジメチル - 1 H
- ピラゾール

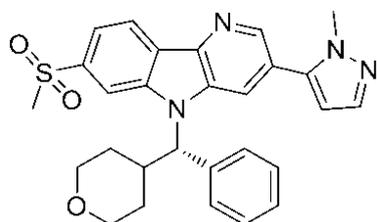
(S) - 3 - ブロモ - 7 - (メチルスルホニル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2
H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (80.0 mg
、 0.0800 ミリモル) および 1 , 4 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル -
1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (35.6 mg 、 0.160
ミリモル) を 2 mL の DMSO に溶かした。これに炭酸ナトリウム (25.5 mg 、 0.2
40 ミリモル) および 0.1 mL の水を加えた。アルゴン を この混合物 に 5 分間吹き込み
、その後で PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ アダクツ (6.54 mg 、 8.01 マイ
クロモル) を添加し、30 秒間にわたって音波処理に付しながらアルゴン を吹き込んだ。
バイアル に栓をし、マイクロ波にて 150 で 15 分間加熱した。その粗材料をプレパラ
ティブ LC / MS (プレパラティブ HPLC 方法 1) を介して精製した。所望の生成物
を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させた。生成物の収量
は 14.1 mg (33%) であり、その推定される純度は LCMS によれば 98% であっ
た。2 つのアナリティカル LC / MS インジェクションを用いて最終純度を決定した。イン
ジェクション 1 条件 LC / MS 方法 3 ; HPLC RT = 1.67 分 ; インジェクショ
ン 2 条件 : LC / MS 方法 4 ; HPLC RT = 2.51 分 ; ¹H NMR (500 MHz
、 DMSO - d₆) 8.74 (br s , 1H) 、 8.60 (s , 1H) 、 8.48
(d , J = 8.4 Hz , 2H) 、 7.96 (s , 1H) 、 7.87 (d , J = 8.4 Hz , 1
H) 、 7.69 (d , J = 7.7 Hz , 3H) 、 7.46 (s , 1H) 、 7.38 - 7.30
(m , 3H) 、 7.30 - 7.21 (m , 1H) 、 6.03 (d , J = 11.0 Hz , 1H)
、 3.95 - 3.86 (m , 2H) 、 3.73 (d , J = 8.4 Hz , 1H) 、 3.57 - 3.
43 (m , 2H) 、 3.37 (br s , 1H) 、 3.27 (t , J = 12.1 Hz , 1H)
、 2.90 (s , 3H) 、 2.74 (s , 3H) 、 2.03 (s , 3H) 、 1.81 - 1.6
9 (m , 1H) 、 1.68 - 1.54 (m , 1H) 、 1.45 - 1.28 (m , 1H)

【0937】

実施例 418

5 - { 7 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル]
- 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール

【化246】



【0938】

(S) - 3 - ブロモ - 7 - (メチルスルホニル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2
H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (40.0 mg
、 0.0400 ミリモル) および 1 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 ,
2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (16.7 mg 、 0.0800 ミリ
モル) を 2 mL の DMSO に溶かした。これに炭酸ナトリウム (12.7 mg 、 0.120
ミリモル) および 0.1 mL の水を加えた。アルゴン を 該反応混合物 に音波処理を施しな
がら 5 分間吹き込んだ。これに PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ アダクツ (3.2
7 mg 、 4.00 マイクロモル) を添加し、30 秒間にわたって音波処理に付しながらアル
ゴン を吹き込んだ。バイアル をマイクロ波にて 150 で 15 分間加熱した。反応物
を濾過し、プレパラティブ LC / MS (プレパラティブ HPLC 方法 2) を介して精製し
た。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させ

た。生成物の収量は3.10 mg (16%)であり、その推定される純度はLCMSによれば100%であった。2つのアナリティカルLC/MSインジェクションを用いて最終純度を決定した。インジェクション1条件：LC/MS方法3；HPLC RT=1.54分；インジェクション2条件：LC/MS方法4；HPLC RT=2.48分；¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 8.69 (s, 1H)、8.55 (br s, 1H)、8.47 (d, J=8.1 Hz, 1H)、7.86 (d, J=8.1 Hz, 1H)、7.70 (d, J=7.7 Hz, 2H)、7.60 (s, 1H)、7.40-7.32 (m, 2H)、7.28 (d, J=7.7 Hz, 1H)、6.64 (s, 1H)、6.03 (d, J=11.0 Hz, 1H)、3.91 (br s, 3H)、3.72 (d, J=10.3 Hz, 1H)、3.56-3.45 (m, 2H)、3.35 (d, J=5.5 Hz, 3H)、3.26 (t, J=11.4 Hz, 1H)、1.80-1.69 (m, 1H)、1.63 (d, J=9.5 Hz, 1H)、1.37 (d, J=12.5 Hz, 1H)

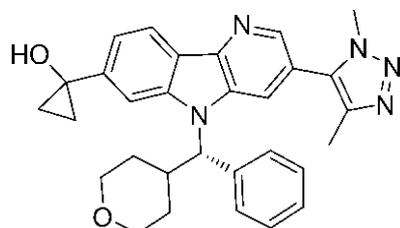
10

【0939】

実施例419

1-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(S)-オキサソ-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]シクロプロパン-1-オール

【化247】



20

【0940】

工程1：メチル 4-(5-プロモ-3-ニトロピリジン-2-イル)ベンゾアート
24/40-500 mLの丸底フラスコに、2,5-ジプロモ-3-ニトロピリジン(8.07 g、28.6ミリモル)、4-メトキシカルボニルフェニル硼酸(4.97 g、27.6ミリモル)、THF(143 mL)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)(1.05 g、1.43ミリモル)および三塩基性リン酸カリウム(2 M、11.6 mL、23.1ミリモル)を入れた。そのフラスコをゴムセプタムで密封し、反応混合物を超純粋なアルゴンおよび音波処理を5分間用いて脱気処理に付した。フラスコを65 に予め加熱した油浴に移し、そこで4時間保持した。その混合物を水でクエンチさせ、酢酸エチルで希釈し、セライトのパッドを通して濾過した。フラスコの中身を分離漏斗に移し、層を分離した。有機液を水(2x)および塩水(2x)で洗浄した。水層を合わせ、酢酸エチルで逆抽出し、水層を処分した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(80 g ISCO RediSep Rf、DCMにロードして乾燥させる、最初の廃棄量：0 mL、フラクションの大きさ：9 mL 13x100 mm、ジクロロメタン/ヘキサン 0% [200 mL]、0-20% [300 mL]、20% [1000 mL]、20-50% [500 mL]、50% [300 mL]で溶出する)に付して精製し、1.39 g(59%)を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 8.95 (d, J=2.0 Hz, 1H)、8.36 (d, J=2.0 Hz, 1H)、8.18-8.11 (m, 2H)、7.66-7.58 (m, 2H)、3.96 (s, 3H)；質量の測定値：337 [M+H]⁺

30

40

【0941】

工程2：メチル 3-プロモ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート

14/20-100 mLの丸底フラスコに、メチル 4-(5-プロモ-3-ニトロピ

50

リジン - 2 - イル) ベンゾアート (6.68 g、19.81 ミリモル) および 1,2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン (9.87 g、24.8 ミリモル) を入れた。混合物を 1,2 - ジクロロベンゼン (20 mL) に懸濁させ、そのフラスコを密封し、窒素で満ちたバルーンで通気した。フラスコを 160 に予め加熱した油浴に入れ、そこで 1 時間保持した。冷却して、溶液をエーテルで希釈し、褐色の沈殿物を形成させ、それを濾過により除去して処分した。上澄を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (80 g ISCO RediSep Rf、DCM にロードして乾燥させる、最初の廃棄量 : 0 mL、フラクションの大きさ : 9 mL 13 x 100 mm、ジクロロメタン / ヘキサン 0% [200 mL]、0 - 100% [300 mL]、100% [1500 mL] で溶出する) に付して精製し、2.80 g (46%) をベージュ色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.18 - 8.11 (m, 2H)、7.66 - 7.58 (m, 2H)、3.96 (s, 3H); 質量の測定値 : 305 [M + H]⁺

10

【0942】

工程 3 : メチル 3 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

40 mL の圧力バイアルに 1,4 - ジメチル - 5 - (トリブチルスタンニル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール (3.90 g、10.1 ミリモル) を入れ、DMF (23 mL) で希釈した。その溶液に、メチル 3 - プロモ - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (2.80 g、9.18 ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (0.262 g、1.38 ミリモル)、トリエチルアミン (2.56 mL、18.4 ミリモル) および Pd (Ph₃P)₄ (0.636 g、0.551 ミリモル) を添加した。バイアルを密封し、反応混合物を超純粋なアルコンおよび音波処理を 3 分間用いて脱気処理に付した。その後で、該バイアルを予め 100 に加熱した反応ブロックに置いた。30 分後、該混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し、バイアルの中身をセライトパッドを通して濾過した。混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (40 g ISCO RediSep Rf、DCM にロードして乾燥させる、最初の廃棄量 : 0 mL、フラクションの大きさ : 9 mL 13 x 100 mm、アセトン / DCM 0% [100 mL]、0 - 30% [150 mL]、30% [300 mL]、30 - 60% [500 mL]、60% [200 mL] で溶出する) に付して精製し、1.75 g (59%) を明黄褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 11.94 (s, 1H)、8.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.35 (dd, J = 8.3、0.5 Hz, 1H)、8.25 (dd, J = 1.4、0.6 Hz, 1H)、8.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.90 (dd, J = 8.2、1.4 Hz, 1H)、4.02 (s, 3H)、3.93 (s, 3H)、2.30 (s, 3H); 質量の測定値 : 321 [M + H]⁺

20

30

【0943】

工程 4 : (S) - メチル 3 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート

24 / 40 - 50 mL の丸底フラスコに、メチル 3 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (250 mg、0.778 ミリモル)、(R) - フェニル (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メタノール (299 mg、1.56 ミリモル)、およびトリフェニルホスフィン (408 mg、1.56 ミリモル) を入れた。該混合物を THF (7780 μL) に懸濁させ、0 に冷却した。ジ - tert - ブチルアゾジカルボキシラート (358 mg、1.56 ミリモル) を一度に添加した。0 で 30 分経過した後、反応物を室温に加温すると、反応物はゆっくりと深紅に変色した。室温で 30 分間経過した後、該反応混合物を TFA (300 μL、3.89 ミリモル) でクエンチさせ、30 分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルで希釈し、1.5 M リン酸カリウムを用いて中和した。フラスコの中身を分離漏斗に移し、層を分離した。有機液を塩水で洗浄し、硫酸マグ

40

50

ネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（24 g ISCO RediSep Rf、DCMにロードして乾燥させる、フラクションの大きさ：21 mL 16 x 150 mm、アセトン/ジクロロメタン 0% [50 mL]、0 - 20% [200 mL]、20% [150 mL]、20 - 30% [150 mL]、30% [350 mL] で溶出する）に付して精製した。フラクションを集め、338 mg (88%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、8.10 (dd, J = 8.3、1.3 Hz, 1H)、7.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.46 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、7.40 - 7.29 (m, 3H)、5.63 (d, J = 10.5 Hz, 1H)、4.11 - 4.01 (m, 4H)、3.92 - 3.82 (m, 4H)、3.61 - 3.51 (m, 1H)、3.41 - 3.31 (m, 1H)、3.12 (q, J = 11.3 Hz, 1H)、2.30 (s, 3H)、2.05 (d, J = 13.3 Hz, 1H)、1.71 - 1.52 (m, 2H)、1.51 - 1.37 (m, 1H)、1.09 (d, J = 12.3 Hz, 1H); 質量の測定値: 495 [M + H]⁺

【0944】

工程5: (S)-メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート

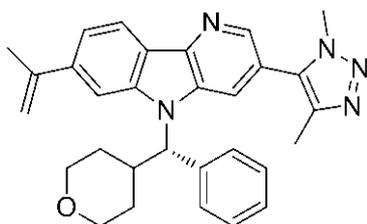
14/20 - 15 mL の丸底フラスコに、チタン(IV)イソプロポキシド(29.6 μL、0.101ミリモル)を入れ、THF(1000 μL)で希釈した。その溶液に、(S)-メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシラート(100 mg、0.202ミリモル)を添加した。次に臭化エチルマグネシウム(THF中1.0 M、1210 μL、1.210ミリモル)を室温で添加した。20分後、該反応混合物をメタノールでクエンチさせ、減圧下で濃縮した。その粗材料をプレパラティブLC/MSを通して以下の条件: カラム: エックスプリッジ C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 勾配: 15分間にわたって25 - 65% Bとし、次に100% Bで5分間保持する; 流速: 20 mL/分で精製した。フラクションを集め、8.3 mg (8.17%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 8.49 (s, 1H)、8.39 (brs, 1H)、8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.95 (brs, 1H)、7.65 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、7.36 - 7.29 (m, 2H)、7.27 - 7.21 (m, 1H)、7.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、6.17 (s, 1H)、5.80 (d, J = 11.4 Hz, 1H)、4.05 - 3.94 (m, 3H)、3.89 (d, J = 10.6 Hz, 1H)、3.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、3.47 (t, J = 11.2 Hz, 1H)、3.42 - 3.31 (m, 1H)、3.26 (t, J = 11.0 Hz, 1H)、2.34 - 2.23 (m, 3H)、1.71 (d, J = 13.2 Hz, 1H)、1.61 - 1.50 (m, 1H)、1.38 - 1.08 (m, 5H)、0.99 (d, J = 12.5 Hz, 1H); 質量の測定値: 494 [M + H]

【0945】

実施例420

1,4-ジメチル-5-{5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-7-(プロパ-1-エン-2-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-3-イル}-1H-1,2,3-トリアゾール

【化248】



【0946】

工程1：5-ブロモ-2-(4-クロロフェニル)-3-ニトロピリジン

24/40-3口で500 mLの丸底フラスコに、2,5-ジブロモ-3-ニトロピリジン(12.1 g、42.9ミリモル)および(4-クロロフェニル)ボロン酸(7.48 g、47.8ミリモル)を入れた。該混合物をTHF(150 mL)および三塩基性リン酸カリウム(2 M、42.9 mL、86.0ミリモル)に懸濁させた。PdCl₂(dppf)(0.314 g、0.429ミリモル)を添加し、フラスコを密封し、音波処理および超純粋なアルゴンを5分間用いて脱気処理に付した。混合物を65 に加熱した。2時間後、フラスコの中身を1 Lの丸底フラスコに移し、減圧下で濃縮した。得られた黒色スラリーを酢酸エチルおよび水で希釈し、セライトパッドを通して濾過した。フラスコの中身を分離漏斗に移し、有機液を塩水(3x)で洗浄した。その有機液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(120 g ISCO RediSep Rf、DCMにロードして乾燥させる、フラクションの大きさ：18 mL 16 x 150 mm、ジクロロメタン/ヘキサン 0% [300 mL]、0-20% [450 mL]、20% [1503 mL]、20-50% [756 mL]、50% [450 mL]で溶出する)に付して精製した。フラクションを集め、10.8 g(80%)を得た。¹H NMRは所望の生成物と一致した。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 8.92(d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.31(d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.53-7.43(m, 4H); 質量の測定値：314 [M+H]⁺

10

20

【0947】

工程2：3-ブロモ-7-クロロ-5H-ピリド[3,2-b]インドール

24/40-250 mLの丸底フラスコに、5-ブロモ-2-(4-クロロフェニル)-3-ニトロピリジン(8.83 g、28.2ミリモル)および1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(22.4 g、36.6ミリモル)を入れた。該混合物を1,2-ジクロロベンゼン(60 mL)に懸濁させた。フラスコを密封し、窒素で満ちたバルーンで通気した。その反応容器を予め160 に加熱した油浴に入れた。2時間後、該混合物を減圧下で濃縮して黒色スラリーを得た。該スラリーをDCMに懸濁させ、それで灰色沈殿物を得、濾過で集めて1.5 gの生成物を得た。上澄みをカラムにロードし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(80 g ISCO RediSep Rf、DCMにロードして乾燥させる、最初の廃棄量：0 mL、フラクションの大きさ：9 mL 13 x 100 mm、ジクロロメタン/ヘキサン 0% [200 mL]、0-100% [300 mL]、100% [1500 mL]で溶出する)に付して精製した。フラクションを集め、前に集めた生成物と合わせ、3.17 g(40%)を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 11.75(br s, 1H)、8.56(d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.22(d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.19(d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.69(d, J = 1.5 Hz, 1H)、7.32(dd, J = 8.3、1.8 Hz, 1H); 質量の測定値：280 [M+H]⁺

30

40

【0948】

工程3：7-クロロ-3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール

40 mLの圧力バイアルに1,4-ジメチル-5-(トリブチルスタンニル)-1H-1,2,3-トリアゾール(5.10 g、13.2ミリモル)を入れ、DMF(16.5 mL)で希釈した。その溶液に3-ブロモ-7-クロロ-5H-ピリド[3,2-b]インド

50

ール (1.86 g、6.61ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (0.189 g、0.991ミリモル)、トリエチルアミン (1.01 mL、7.27ミリモル) および Pd (Ph₃P)₄ (0.229 g、0.198ミリモル) の各々を添加した。バイアルを密封し、音波処理および超純粋なアルゴンを用いて2分間脱気処理に付した。バイアルを予め100 に加熱した反応ブロックに置いた。45分後、混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し、セライトパッドを通して濾過した。フラスコの中身を分離漏斗に移し、酢酸エチルおよび塩水でさらに希釈した。層を分離し、有機液を水 (2 x) および塩水 (2 x) で洗浄した。水層を合わせ、酢酸エチル (2 x) で抽出し、その水層部を処分した。有機液を合わせ、塩水 (2 x) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をDCMに懸濁させて黄色固体を得、それを濾過により集めて520 mgの所望の生成物を得た。上澄をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40 g ISCO RediSep Rf、DCMにロードして乾燥させる、最初の廃棄量 : 38 mL、フラクションの大きさ : 9 mL 13 x 100 mm、アセトン/ジクロロメタン 0% [151 mL]、0 - 100% [501 mL]、100% [250 mL] で溶出する) に付して精製した。フラクションを集め、前に集めた生成物と合わせ1.56 (79%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃)

8.68 (br s、1 H)、8.53 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.32 (d、J = 8.5 Hz、1 H)、7.70 (d、J = 2.0 Hz、1 H)、7.56 (d、J = 1.3 Hz、1 H)、7.37 (dd、J = 8.5、1.8 Hz、1 H)、4.04 (s、3 H)、2.39 (s、3 H) ; 質量の測定値 : 298 [M + H]⁺

【 0949 】

工程4 : (S) - 7 - クロロ - 3 - (1,4 - ジメチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール

24 / 40 - 100 mLの丸底フラスコに、7 - クロロ - 3 - (1,4 - ジメチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール (250 mg、0.840ミリモル)、トリフェニルホスフィン (440 mg、1.68ミリモル)、および (R) - フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノール (242 mg、1.26ミリモル) を入れた。混合物をTHF (8397 μL) に溶かし、0 に冷却した。ジ - tert - ブチルアゾジカルボキシラート (387 mg、1.68ミリモル) を一度に添加した。15分後、氷浴を取り外した。1時間後、その混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (24 g ISCO RediSep Rf、DCMにロードして乾燥させる、最初の廃棄量 : 0 mL、フラクションの大きさ : 9 mL 13 x 100 mm、アセトン/ジクロロメタン 0% [75 mL]、15% [102 mL]、20% [150 mL]、20 - 60% [402 mL] で溶出する) に付して精製した。フラクションを集め、286 mg (72%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃)

8.46 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、8.32 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、7.71 (d、J = 1.5 Hz、1 H)、7.58 (d、J = 1.5 Hz、1 H)、7.46 - 7.41 (m、2 H)、7.40 - 7.30 (m、4 H)、5.45 (d、J = 10.5 Hz、1 H)、4.06 (dd、J = 11.7、2.9 Hz、1 H)、3.92 - 3.84 (m、4 H)、3.55 (td、J = 11.8、2.0 Hz、1 H)、3.36 (td、J = 11.9、2.0 Hz、1 H)、3.14 - 3.00 (m、1 H)、2.29 (s、3 H)、2.03 (d、J = 14.1 Hz、1 H)、1.67 - 1.53 (m、1 H)、1.50 - 1.34 (m、1 H)、1.10 (d、J = 13.3 Hz、1 H) ; 質量の測定値 : 472 [M + H]⁺

【 0950 】

工程5 : 1,4 - ジメチル - 5 - { 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 7 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 5 H - ピリド [3,2 - b] インドール - 3 - イル } - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール

2 - 5 mLのマイクロ波バイアルに、ジオキサソ (10.1 mL) およびトリシクロヘキシルホスフィン (トルエン中20重量%、0.784 mL、0.503ミリモル) を入れ

10

20

30

40

50

た。その混合物に (S) - 7 - クロロ - 3 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール(475 mg、1.01ミリモル)、炭酸セシウム(656 mg、2.01ミリモル)、Pd₂(dba)₃(230 mg、0.252ミリモル)、およびイソプロペニルボロン酸ピナコールエステル(338 mg、2.01ミリモル)を添加した。バイアルを密封し、該反応混合物を音波処理および超純粋なアルゴンを用いて脱気処理に付した。バイアルを予め130 に加熱した油浴に置いた。4時間後、該混合物を室温に冷却し、セライトパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(40 g ISCO RediSep Rf、DCMにロードして乾燥させる、最初の廃棄量: 0 mL、フラクションの大きさ: 9 mL 13 x 100 mm、アセトン/ジクロロメタン 0% [105 mL]、15% [201 mL]、20% [201 mL]、30% [201 mL]、30 - 100% [402 mL]で溶出する)に付して精製した。フラクションを集め、390 mg (81%)を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 8.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.74 (s, 1H)、7.56 (td, J = 4.1、1.3 Hz, 2H)、7.48 - 7.42 (m, 2H)、7.40 - 7.29 (m, 3H)、5.57 (s, 1H)、5.28 (t, J = 1.4 Hz, 1H)、4.07 (d, J = 12.0 Hz, 1H)、3.92 - 3.83 (m, 5H)、3.61 - 3.51 (m, 1H)、3.41 - 3.29 (m, 1H)、3.10 (q, J = 11.1 Hz, 1H)、2.36 - 2.26 (m, 5H)、2.10 - 1.99 (m, 1H)、1.71 - 1.53 (m, 2H)、1.50 - 1.38 (m, 1H)、1.13 (d, J = 13.3 Hz, 1H); 質量の測定値: 477 [M+H]⁺

10

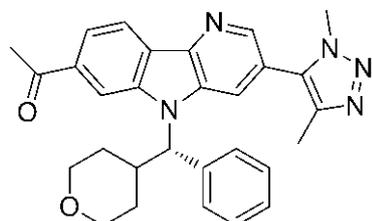
20

【0951】

実施例421

1 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - イル]エタン - 1 - オン

【化249】



30

【0952】

40 mLの圧力バイアルに (S) - 3 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 7 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール(200 mg、0.419ミリモル)を入れ、1,4 - ジオキサソ(4188 μL)に溶かした。その攪拌溶液に、水(4188 μL)を、つづいて過ヨウ素酸ナトリウム(269 mg、1.26ミリモル)およびt - ブタノール中2.5重量%四酸化オスミウム(500 μL、0.0400ミリモル)を添加した。反応混合物を一夜攪拌した。18.5時間後、バイアルの中身を分離漏斗に移し、混合物をDCMおよび水で希釈した。層を分離し、水層をDCM(2x)で抽出し、水層を処分した。有機液を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(24 g ISCO RediSep Rf、DCMにロードして乾燥させる、最初の廃棄量: 12 mL、フラクションの大きさ: 9 mL 13 x 100 mm、アセトン/ジクロロメタン 0% [75 mL]、0 - 100% [300 mL]、100% [150 mL]で溶出する)に付して精製した。フラクションを集め、112 mg (56%)を得た。¹H NMR(500 MHz、DMSO - d₆)

40

8.71 (brs, 1H)、8.62 (s, 1H)、8.53 (brs, 1H)、8.

50

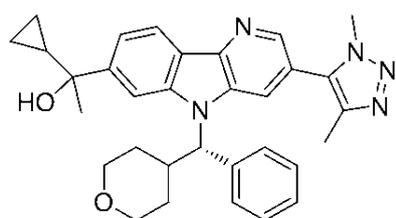
3.4 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.70 (d, J = 7.7 Hz, 2H)、7.37 - 7.30 (m, 2H)、7.28 - 7.21 (m, 1H)、6.02 (d, J = 11.4 Hz, 1H)、4.01 (s, 3H)、3.94 - 3.85 (m, 1H)、3.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、3.47 (q, J = 11.1 Hz, 2H)、3.25 (t, J = 11.4 Hz, 1H)、2.78 (s, 3H)、2.30 (s, 3H)、1.76 - 1.70 (m, 1H)、1.69 - 1.55 (m, 1H)、1.43 - 1.29 (m, 1H)、0.96 (d, J = 12.8 Hz, 1H); 質量の測定値: 480 [M + H]⁺

【0953】

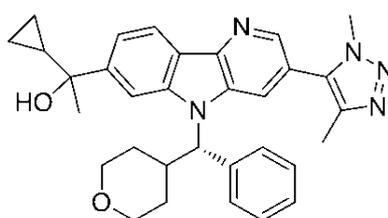
実施例 4 2 2 & 4 2 3

1 - シクロプロピル - 1 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] エタン - 1 - オール

【化 2 5 0】



エナンチオマーA、実施例 4 2 2



エナンチオマーB、実施例 4 2 3

【0954】

工程 1: 1 - シクロプロピル - 1 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] エタン - 1 - オール

フレイム乾燥させた 2.0 - 5.0 のマイクロ波バイアルに、1 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] エタン - 1 - オン (75.0 mg、0.156 ミリモル) を入れて、それを密封した。バイアルの中の気体を抜き、窒素をパージした。THF (1 mL) を添加し、該混合物を - 78 に冷却した。臭化シクロプロピルマグネシウム (1 - メチルテトラヒドロフラン中 1.0 M (0.938 mL、0.938 ミリモル)) を滴下して加えると、その溶液は黄色から褐色に色が変わった。15 分後、バイアルを氷浴から取り外し、室温に加熱させた。2.5 時間後、反応物を塩化アンモニウム飽和水溶液でクエンチさせ、酢酸エチルで希釈した。フラスコの中身を分離漏斗に移し、層を分離した。有機液を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (4 g ISCO RediSep Rf、DCM にロードして乾燥させる、最初の廃棄量: 0 mL、フラクションの大きさ: 9 mL 13 x 100 mm、アセトン/ジクロロメタン 0% [51 mL]、0 - 60% [501 mL]、60% [99 mL] で溶出する) を用いて精製した。フラクションを集め、所望の生成物をジアステレオマーの混合物として得た。該混合物をキラル SFC: キラル・OJ - H プレパラティブカラム、30 x 250 mm、5 mm、移動相: CO₂ 中 10% MeOH、150 パール、温度: 35、流速: 70 mL / 分で 46 分間; 270 nm で UV モニター観察する; インジェクション: 0.75 mL (MeOH 1 mL に付き約 5 mg) (20 mg をスタック化インジェクションで精製した) に付して分割し、エナンチオマー A (9.10 mg、17%) およびエナンチオマー B (10.5 mg、19%) を得た。エナンチオマー A: ¹H NMR (400 MHz、メタノール - d) 8.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、8.32 - 8.21 (m, 2H)、8.12 (s, 1H)、7.62 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、7.53 (dd, J = 8.4、1.1 Hz, 1H)、7.38 - 7.30 (m, 2H)、7.30 - 7.22 (m, 1H)、5.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、4.00 (s, 4H)、3.87 - 3.78 (m, 1H)、3.65

- 3.55 (m, 1H)、3.45 - 3.34 (m, 2H)、2.32 (s, 3H)、1.96 (d, J = 12.8 Hz, 1H)、1.71 - 1.55 (m, 4H)、1.49 - 1.20 (m, 2H)、1.12 (d, J = 13.3 Hz, 1H)、0.89 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、0.53 (t, J = 6.8 Hz, 2H)、0.50 - 0.38 (m, 2H); SFC 保持時間 33.12分; 質量の測定値: 521 [M+H]⁺; エナンチオマー B: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.31 - 8.25 (m, 2H)、8.13 (s, 1H)、7.63 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、7.56 (dd, J = 8.3、1.3 Hz, 1H)、7.38 - 7.31 (m, 2H)、7.29 - 7.23 (m, 1H)、5.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、4.03 - 3.94 (m, 4H)、3.82 (dd, J = 11.4、2.9 Hz, 1H)、3.59 (td, J = 11.9、1.9 Hz, 1H)、3.45 - 3.34 (m, 2H)、2.32 (s, 3H)、1.95 (d, J = 12.8 Hz, 1H)、1.71 - 1.54 (m, 4H)、1.50 - 1.33 (m, 2H)、1.12 (d, J = 12.8 Hz, 1H)、0.96 - 0.82 (m, 1H)、0.61 - 0.51 (m, 2H)、0.50 - 0.38 (m, 2H); SFC 保持時間 40.02分; 質量の測定値: 521 [M+H]⁺

【0955】

実施例 424

2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - イル]プロパン - 1,2 - ジオール

【化251】



【0956】

20 mLのシンチレーションバイアルに1,4 - ジメチル - 5 - {5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 7 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 3 - イル} - 1H - 1,2,3 - トリアゾール(100 mg、0.209ミリモル)を入れ、その後でn - PrOH(2094 μL)に懸濁させた。その懸濁液にH₂O中50% NMO(66.3 μL、0.314ミリモル)を、つづいてH₂O中4% 四酸化オスミウム(133 μL、0.0210ミリモル)を添加した。約5分後、反応混合物は均質状態になった。2.5時間後、揮発性成分を窒素の流れを用いて蒸発させ、得られた黄色油を酢酸エチルおよび水で希釈し、分離漏斗に移し、そこで層を分離した。有機液を水および塩水で洗浄した。水層を合わせ、酢酸エチル(2x)で抽出し、水層を処分した。有機液を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(4 g ISCO RediSep Rf、DCMにロードして乾燥させる、最初の廃棄量: 0 mL、フラクションの大きさ: 6 mL 13 x 100 mm、アセトン/ジクロロメタン 0% [30 mL]、0 - 100% [201 mL]、100% [100 mL]で溶出する)に付して精製した。フラクションを集め、67.0 mg(63%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、8.01 (s, 1H)、7.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.45 (d, J = 7.8 Hz, 2H)、7.40 - 7.29 (m, 4H)、5.60 (d, J = 10.3 Hz, 1H)、4.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、4.01 - 3.93 (m, 1H)、3.91 - 3.78 (m, 5H)、3.56 (t, J = 11.9 Hz, 1H)、3.35 (t, J = 11.8 Hz, 1H)、3.10 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、2.30 (s, 3H)、2.04 (d, J = 11.5 Hz, 1H)、1.85 - 1.77 (m, 1H)、1.70 (s, 3H)、1.64 (dd, J = 13. 50

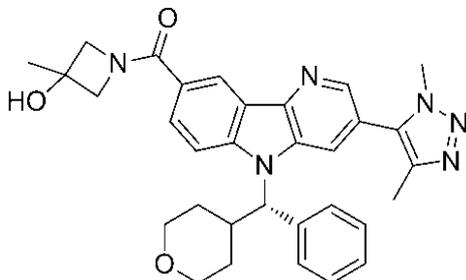
4、4.4 Hz, 1H)、1.49 - 1.36 (m, 1H)、1.12 (d, J = 12.8 Hz, 1H); 質量の測定値: 512 [M + H]

【0957】

実施例427

1 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 8 - カルボニル] - 3 - メチルアゼチジン - 3 - オール

【化252】



10

【0958】

工程1: 2 - クロロ - 5 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル)ピリジン - 3 - アミン

24 / 40 - 250 mL の丸底フラスコに、1,4 - ジメチル - 5 - (トリブチルスタンニル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール (5.00 g、13.0ミリモル) を入れ、DMF (43.2 mL) で希釈した。その溶液に、5 - ブロモ - 2 - クロロピリジン - 3 - アミン (5.37 g、25.9ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (0.370 g、1.94ミリモル)、トリエチルアミン (3.61 mL、25.9ミリモル) を、最後に Pd (Ph₃P)₄ (1.12 g、0.971ミリモル) を添加した。フラスコを密封し、音波処理および超純粋なアルゴンを5分間用いて脱気処理に付した。フラスコを予め100 °C に加熱した油浴に入れた。15時間後、反応混合物を冷却し、セライトパッドを通して濾過した。黒色の液体を減圧下で濃縮した。得られた黒色スラリーをDCMおよび塩水で希釈し、分離漏斗に移した。エマルジョンは粘度が高く、層を分離することができなかった。混合物をセライトを介して再び濾過した。層を分離し、有機液を塩水 (2x) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (80 g ISCO RediSep Rf、DCMにロードして乾燥させる、最初の廃棄量: 102 mL、フラクションの大きさ: 21 mL 16 x 150 mm、アセトン/ジクロロメタン 0% [201 mL]、0 - 20% [501 mL]、20 - 50% [1002 mL] で溶出する) に付して精製した。フラクションを集め、898 mg (31%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、6.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、4.32 (br s, 2H)、3.97 (s, 3H)、2.33 (s, 3H); 質量の測定値: 223 [M + H]⁺

20

30

【0959】

工程2: メチル 4 - ((2 - クロロ - 5 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル)ピリジン - 3 - イル)アミノ)ベンゾアート

24 / 40 - 100 mL の丸底フラスコに、2 - クロロ - 5 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル)ピリジン - 3 - アミン (300 mg、1.34ミリモル)、4 - メトキシカルボニルフェニルボロン酸 (966 mg、5.37ミリモル)、および酢酸銅 (II) (609 mg、3.35ミリモル) を入れた。4 - モレキュラーシーブ粉末 (6 g) を添加し、バイアルを密封し、その中の気体を抜き、アルゴンを2回フラッシュさせた。その混合物に、CHCl₃ (13.4 mL) を、つづいてピリジン (432 μL、5.37ミリモル) を添加した。フラスコを密封し酸素および音波処理を4分間用いて脱気処理に付し、該反応物を酸素の雰囲気下で攪拌した。17時間後に、該反応混合物を水酸化アンモニウム (1000 μL、25.1ミリモル) でクエンチさせ、

40

50

クロロホルムで希釈した。セライトとサンドを濾過を助成するのに加えた。混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（12 g ISCO RediSep Rf、DCMにロードして乾燥させる、最初の廃棄量：0 mL、フラクションの大きさ：9 mL 13 x 100 mm、アセトン/ジクロロメタン 0% [51 mL]、5% [51 mL]、10% [150 mL]、15% [150 mL]、15 - 30% [252 mL]で溶出する）に付して精製した。フラクションを集めて160 mg（33.3%）を得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃） 8.10 - 8.03（m, 2H）、7.93（d, J = 2.0 Hz, 1H）、7.56（d, J = 2.0 Hz, 1H）、7.23 - 7.18（m, 2H）、6.48（s, 1H）、3.99（s, 3H）、3.92（s, 3H）、2.38 - 2.31（m, 3H）；質量の測定値：357 [M + H]⁺

10

【0960】

工程3：メチル 3 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 8 - カルボキシラート
2.0 - 5.0 mLのマイクロ波バイアルに、メチル 4 - ((2 - クロロ - 5 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル)ピリジン - 3 - イル)アミノ)ベンゾアート (276 mg、0.771ミリモル)を入れ、DMA (5 mL)に溶かした。その溶液に酢酸ナトリウム・三水和物 (0.181 mL、1.93ミリモル)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II)ジクロリド (54.1 mg、0.0770ミリモル)を添加した。バイアルを密封し、超純粋なアルゴンおよび音波処理を2分間用いて脱気処理に付した。反応混合物を予め110 に加熱した反応ブロックに入れた。30分後、該反応物を冷却し、マイクロ波バイアルの中身を100 mLの丸底フラスコに移し、DMAを減圧下で濃縮して褐色油を得た。そのフラスコの中身を分離漏斗に移し、酢酸エチルおよび塩化アンモニウム飽和水溶液で希釈した。有機液を合わせ、塩水 (2 x)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (12 g ISCO RediSep Rf、DCMにロードして乾燥させる、最初の廃棄量：0 mL、フラクションの大きさ：9 mL 13 x 100 mm、アセトン/ジクロロメタン 0% [51 mL]、5% [51 mL]、10% [150 mL]、15% [150 mL]、15 - 30% [252 mL]、30 - 60% [500 mL]で溶出する)に付して精製した。フラクションを集め、165 mg (67%)を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 9.20 - 9.15 (m, 1H)、8.58 (d, J = 2.0 Hz, 2H)、8.32 (dd, J = 8.7、1.6 Hz, 1H)、7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.63 - 7.53 (m, 1H)、4.04 (s, 3H)、4.00 (s, 3H)、2.40 (s, 3H)；質量の測定値：306 [M + H]⁺

20

30

【0961】

工程4：(R) - フェニル (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル メタンサルホナート
24 / 40 - 100 mLの丸底フラスコに、(R) - フェニル (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メタノール (1.07 g、5.57ミリモル)を入れ、DCM (27.8 mL)に溶かした。その溶液にトリエチルアミン (2.33 mL、16.7ミリモル)を加え、該混合物を氷浴を用いて0 に冷却した。塩化メシル (0.651 mL、8.35ミリモル)を滴下して加えた。氷浴を外し、2時間後に炭酸水素ナトリウムの飽和溶液でクエンチさせ、激しく攪拌し、分離漏斗に移し、層を分離した。有機液を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。混合物をジエチルエーテルを用いて減圧下で数回濃縮し、1.51 g (100%)を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.46 - 7.38 (m, 3H)、7.38 - 7.34 (m, 2H)、5.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、4.05 (dd, J = 11.7、3.1 Hz, 1H)、3.91 (ddd, J = 11.5、4.4、1.1 Hz, 1H)、3.38 (td, J = 11.9、2.3 Hz, 1H)、3.29 (td, J = 11.8、2.3 Hz, 1H)、2.61 (s, 3H)、2.18 - 2.05 (m, 1H)、2.05 - 1.96 (m, 1H)、1.60 - 1.48 (m, 1H)、1.39 - 1.26 (m, 1H)、1.17 - 1.1

40

50

0 (m, 1 H)

【0962】

工程5：(S)-メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-8-カルボキシラート

2ドラムの圧力バイアルに、メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-8-カルボキシラート(165 mg、0.513ミリモル)を入れ、DMF(5135 μL)に溶かした。その溶液に炭酸セシウム(1000 mg、3.08ミリモル)を、つづいて(R)-フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル メタンスルホナート(833 mg、3.08ミリモル)を添加した。バイアルを密封し、予め40 に加熱した油浴に入れた。65時間後、該反応混合物を水でクエンチさせ、バイアルの中身を分離漏斗に移し、そこでそれを酢酸エチルおよび塩水溶液で希釈した。層を分離し、有機液を塩水(2x)で洗浄した。水層を合わせ、酢酸エチル(2x)で抽出し、水層を処分した。有機液を合わせ、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(12 g ISCO RediSep Rf, DCMにロードして乾燥させる、最初の廃棄量：0 mL、フラクションの大きさ：9 mL 13x100 mm、アセトン/ジクロロメタン 0% [51 mL]、20% [150 mL]、25% [252 mL]、25-100% [150 mL]で溶出する)に付して精製した。フラクションを集め、147 mg (58%)を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 9.16 (d, J = 1.3 Hz, 1 H)、8.52 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、8.36 (dd, J = 8.8、1.8 Hz, 1 H)、7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1 H)、7.62 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、7.45 (d, J = 7.0 Hz, 2 H)、7.40 - 7.29 (m, 3 H)、5.56 (d, J = 10.8 Hz, 1 H)、4.09 - 4.03 (m, 1 H)、4.00 (s, 3 H)、3.93 - 3.84 (m, 4 H)、3.60 - 3.51 (m, 1 H)、3.40 - 3.31 (m, 1 H)、3.10 (d, J = 11.0 Hz, 1 H)、2.30 (s, 3 H)、2.09 - 1.99 (m, 1 H)、1.68 - 1.58 (m, 1 H)、1.44 - 1.35 (m, 1 H)、1.10 (d, J = 12.8 Hz, 1 H); 質量の測定値：496 [M+H]⁺

【0963】

工程6：(S)-3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-8-カルボン酸

24/40-50 mLの丸底フラスコに、(S)-メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-8-カルボキシラート(148 mg、0.299ミリモル)を入れ、THF(2489 μL)に溶かし、水(498 μL)で希釈した。その混合物に、水酸化カリウム(50.3 mg、0.896ミリモル)を添加した。バイアルをゴム製セプタムで密封し、予め50 に加熱した油浴に入れた。17.5時間後、該反応混合物を減圧下で濃縮した。混合物を2 mLの水に溶かし、5 N水性HClを用いてpHを約5の酸性にした。pHが酸性領域に近づくとつれて、白色固体が沈降した。混合物を分離漏斗に移し、酢酸エチル(x4)で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して128 mg (89%)を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 9.56 (d, J = 1.5 Hz, 1 H)、8.59 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、8.43 (dd, J = 8.8、1.8 Hz, 1 H)、7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1 H)、7.67 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、7.46 (d, J = 7.3 Hz, 2 H)、7.41 - 7.30 (m, 3 H)、5.59 (d, J = 11.0 Hz, 1 H)、4.10 - 4.04 (m, 1 H)、3.94 - 3.84 (m, 4 H)、3.61 - 3.52 (m, 1 H)、3.41 - 3.32 (m, 1 H)、3.12 (d, J = 11.3 Hz, 1 H)、2.32 (s, 3 H)、2.06 (s, 1 H)、1.70 - 1.56 (m, 2 H)、1.46 - 1.40 (m, 1 H)、1.12 (d, J = 13.3 Hz, 1 H); 質量の測定値：

482 [M + H]⁺

【0964】

工程7: 1 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 8 - カルボニル] - 3 - メチルアゼチジン - 3 - オール

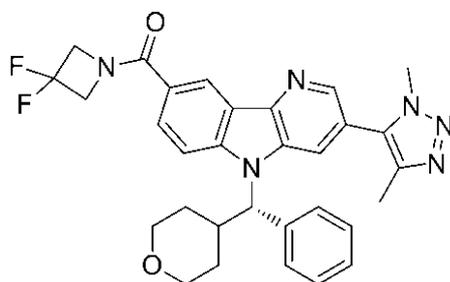
1ドラムのバイアルに、(S) - 3 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 8 - カルボン酸(20.0mg、0.0420ミリモル)を入れ、DMF(500μL)に溶かした。その溶液に、3 - メチルアゼチジン - 3 - オール・塩酸塩(10.3mg、0.0830ミリモル)、ヒューニツヒ塩基(14.5μL、0.0830ミリモル)、およびHATU(23.7mg、0.0620ミリモル)を添加した。1時間後、混合物を800μLのメタノールで希釈し、プレパラティブHPLC(カラム: ウォーターズ・エクスブリッジ C18 100×30mm 5μ、溶媒: A: 95% MeCN 5%水 B: 95%水 5% MeCN バッファ: 10mM酢酸アンモニウム、流速: 30mL/分、1インジェクション)に付して精製した。フラクションを集め、9.70mg(42%)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 8.64(d, J = 1.5 Hz, 1H)、8.49(d, J = 1.5 Hz, 1H)、8.11(dd, J = 8.7、1.6 Hz, 1H)、7.79(d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.63(d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.44(d, J = 7.0 Hz, 2H)、7.39 - 7.30(m, 3H)、5.54(d, J = 10.5 Hz, 1H)、4.54 - 4.17(m, 4H)、4.09 - 4.02(m, 1H)、3.92 - 3.83(m, 4H)、3.59 - 3.49(m, 1H)、3.40 - 3.31(m, 1H)、3.17 - 3.03(m, 1H)、2.40(s, 1H)、2.30(s, 3H)、2.02(d, J = 13.6 Hz, 1H)、1.59(s, 4H)、1.47 - 1.34(m, 1H)、1.12(d, J = 12.0 Hz, 1H); 質量の測定値: 550 [M + H]⁺

【0965】

実施例428

5 - [8 - (3,3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) - 5 - [(S) - オキサ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 3 - イル] - 1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール

【化253】



【0966】

5 - [8 - (3,3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) - 5 - [(S) - オキサ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 3 - イル] - 1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール(14.6mg、63%)は、1 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 8 - カルボニル] - 3 - メチルアゼチジン - 3 - オールの合成に記載される操作と同様の操作に従って、3,3 - ジフルオロアゼチジン・塩酸塩より調製された。¹H NMR(500MHz、DMSO - d₆) 8.62(s, 1H)、8.56(s, 1H)、8.25(brs, 1H)、8.00 - 7.92(m, 1H)、7.69(d, J = 7.3 Hz, 2H)、7.38 - 7.30(m, 2H)、7.29 - 7.22(m, 1H)、5.89(d, J

= 11.4 Hz, 1H)、4.02 (brs, 3H)、3.93 - 3.85 (m, 1H)、3.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、3.51 - 3.44 (m, 1H)、3.43 - 3.35 (m, 6H)、3.27 (t, J = 11.6 Hz, 1H)、2.31 (s, 3H)、1.70 (d, J = 12.8 Hz, 1H)、1.61 - 1.49 (m, 1H)、1.37 - 1.25 (m, 1H)、0.99 (d, J = 11.4 Hz, 1H); 質量の測定値: 556 [M+H]⁺

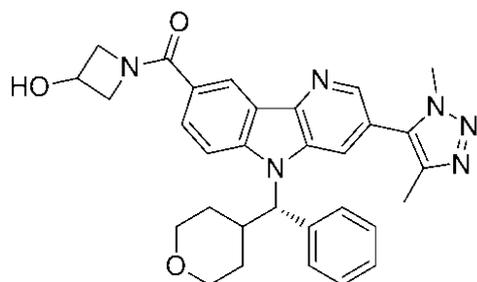
【0967】

実施例429

1 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 8 - カルボニル]アゼチジン - 3 - オール

10

【化254】



20

【0968】

標記化合物は、1 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 8 - カルボニル] - 3 - メチルアゼチジン - 3 - オールの合成に記載される操作と同様の操作に従って、3 - ヒドロキシアゼチジン・塩酸塩より調製され、20.7 mg (63%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 8.61 (s, 1H)、8.48 (s, 1H)、8.22 (brs, 1H)、7.91 (d, J = 6.6 Hz, 1H)、7.69 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、7.37 - 7.30 (m, 2H)、7.29 - 7.23 (m, 1H)、5.87 (d, J = 11.4 Hz, 1H)、4.68 - 4.47 (m, 2H)、4.32 (brs, 1H)、4.15 (brs, 1H)、4.02 (brs, 3H)、3.93 - 3.82 (m, 3H)、3.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、3.51 - 3.43 (m, 1H)、3.43 - 3.36 (m, 2H)、3.27 (t, J = 11.6 Hz, 1H)、2.31 (s, 3H)、1.69 (d, J = 11.7 Hz, 1H)、1.60 - 1.49 (m, 1H)、1.31 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、1.00 (d, J = 12.5 Hz, 1H); 質量の測定値: 536 [M+H]⁺

30

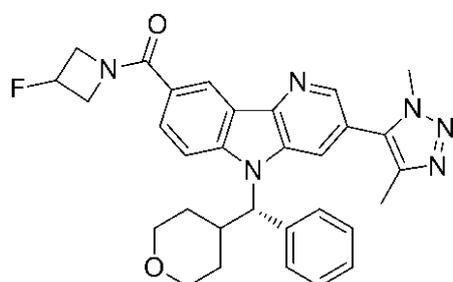
【0969】

実施例430

5 - [8 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 3 - イル] - 1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール

40

【化255】



【0970】

50

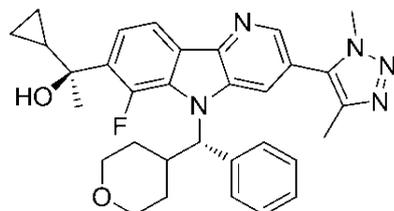
標記化合物は、1 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 8 - カルボニル] - 3 - メチルアゼチジン - 3 - オールの合成に記載される操作と同様の操作に従って、3 - フルオロアゼチジンより調製され、17.2 mg (77%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 8.62 (s, 1H)、8.51 (s, 1H)、8.55 (brs, 1H)、8.24 (brs, 1H)、7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.70 (d, J = 7.7 Hz, 2H)、7.38 - 7.30 (m, 2H)、7.29 - 7.22 (m, 1H)、5.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、5.58 - 5.38 (m, 1H)、4.85 - 4.34 (m, 3H)、4.17 (brs, 1H)、4.03 (s, 3H)、3.94 - 3.86 (m, 1H)、3.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、3.53 - 3.40 (m, 2H)、3.37 - 3.23 (m, 1H)、2.31 (s, 3H)、1.70 (d, J = 12.5 Hz, 1H)、1.56 (d, J = 10.3 Hz, 1H)、1.38 - 1.20 (d, J = 12.5 Hz, 1H); 質量の測定値: 538 [M + H]⁺

【0971】

実施例 431 & 432

(1S) - 1 - シクロプロピル - 1 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] エタン - 1 - オール、および (1R) - 1 - シクロプロピル - 1 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] エタン - 1 - オール

【化256】



ジアステレオマーA、実施例 431



ジアステレオマーB、実施例 432

【0972】

工程1: 5 - プロモ - 2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 3 - ニトロピリジン 24 / 40 - 3口の500 mLの丸底フラスコに、2,5 - ジプロモ - 3 - ニトロピリジン (12.1 g, 42.9ミリモル) および4 - クロロ - 3 - フルオロフェニルボロン酸 (7.48 g, 42.9ミリモル) を入れた。混合物をTHF (150 mL) および水性三塩基リン酸カリウム (2.0 M, 42.9 mL, 86ミリモル) で希釈した。PdCl₂ (dppf) (0.314 g, 0.429ミリモル) を添加し、フラスコを密封し、音波処理および超純粋なアルゴンを5分間用いて脱気処理に付した。混合物を65 に加熱した。2時間後、混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルおよび水で希釈し、セライトを通して濾過した。バイアルの中身を分離漏斗に移し、有機液を塩水 (3x) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (120 g ISCO RediSep Rf, DCMにロードして乾燥させる、フラクションの大きさ: 18 mL 16 x 150 mm、ジクロロメタン / ヘキサン 0% [300 mL]、0 - 20% [450 mL]、20% [1503 mL]、20 - 50% [756 mL]、50% [450 mL] で溶出する) に付して精製した。純粋な一対の生成物を含有するフラクションだけを集め、横に置いた。残りの不純なフラクションを集め、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (80 g ISCO RediSep Rf, DCMにロードして乾燥させる、最初の廃棄量: 閾値で集める、フラクションの大きさ: 18 mL 16 x 150 mm、ジクロロメタン / ヘキサン 0% [200 mL]、0 - 20% [300 mL]、20% [1000 mL]、20 - 50% [500 mL]、50% [275 mL] で溶出する) に付して再び精製

した。フラクションを合わせ、10.77 g (67%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.50 (dd, J = 8.2, 7.4 Hz, 1H)、7.41 (dd, J = 9.4, 2.1 Hz, 1H)、7.26 - 7.22 (m, 1H); 質量の測定値: 331 [M + H]⁺

【0973】

工程2: 3-ブロモ-7-クロロ-6-フルオロ-5H-ピリド[3,2-b]インドール & 3-ブロモ-7-クロロ-8-フルオロ-5H-ピリド[3,2-b]インドール
350 mLの大口の圧力フラスコに、5-ブロモ-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-3-ニトロピリジン(10.7 g、32.5ミリモル)および1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(19.4 g、48.7ミリモル)を入れた。混合物を1,2-ジクロロベンゼン(65 mL)に懸濁させた。フラスコを密封し、予め160 に加熱した油浴に入れた。30分後、該混合物を減圧下で濃縮した。得られた固体をDCMで希釈して淡黄色固体を得、それを濾過で集め、3.2 gの位置異性体の混合物を得た。上澄を減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(80 g ISCO RediSep Rf, DCMにロードして乾燥させる、フラクションの大きさ: 18 mL 16 x 150 mm、ジクロロメタン/ヘキサン 0% [200 mL]、0-100% [500 mL]、100% [1500 mL]で溶出する)に付して精製した。フラクションを集め、前に集めた生成物と合わせた。NMRは1.5:1の割合の8F:6Fを示した。混合物をキラルSFCに付して分割した: キラルパック・IB プレパラティブカラム、30 x 250 mm、5 μm; 移動相: CO₂中10% MeOH; 150バール; 温度: 35 ; 流速: 70 mL/分で10分間; 316 nmでのUVモニター; インジェクション: 1.25 mL (1 mLの1:1:1のDMSO: MeOH: CHCl₃に付き約20 mg) (4.9 gをスタック化インジェクションで精製した); 位置異性体1: 3-ブロモ-7-クロロ-6-フルオロ-5H-ピリド[3,2-b]インドール(1.69 g、5.64ミリモル、17%)を白色固体として単離した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.30 (brs, 1H)、8.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.33 (dd, J = 8.5, 6.3 Hz, 1H); SFC保持時間: 15.4分; 質量の測定値: 300 [M + H]⁺; 位置異性体2: 3-ブロモ-7-クロロ-8-フルオロ-5H-ピリド[3,2-b]インドール(2.51 g、8.38ミリモル、25.8%)を白色固体として単離した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、7.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.53 (d, J = 5.8 Hz, 1H); SFC保持時間: 19.67分; 質量の測定値: 300 [M + H]⁺

【0974】

工程3: (S)-3-ブロモ-7-クロロ-6-フルオロ-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール
24/40-250 mLの丸底フラスコに、トリフェニルホスフィン(2.63 g、10.0ミリモル)およびTHF(30 mL)を入れ、氷浴中に置いた。THF(5 mL)に溶かしたジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート(2.31 g、10.0ミリモル)の溶液を滴下して加え、その混合物を攪拌した。30分後、(R)-フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール(1.93 g、10.0ミリモル)を一度に加え、該混合物を30分間攪拌させた。3-ブロモ-7-クロロ-6-フルオロ-5H-ピリド[3,2-b]インドール(1.50 g、5.01ミリモル)を0 で20分間にわたって少しずつ添加した。15分後、氷浴を取り外した。1時間後、TFA(3.86 mL、50.1ミリモル)を加え、混合物を30分間攪拌させ、減圧下で濃縮した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、フラスコの中身を分離漏斗に移し、そこで有機液を1.5 Mリン酸カリウム水溶液を用いて中和した。層を分離し、有機液を塩水(2x)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(80 g ISCO RediSep Rf, DCMにロードして乾燥させる、最初の廃棄量: 0 mL、フラ

クシヨンの大きさ：21 mL 16 x 150 mm、ジクロロメタン/ヘキサン 0% [150 mL]、0 - 100% [500 mL]、100% [1000 mL] に付して、DCM 中2%酢酸エチル [500 mL] に付して精製した。フラクシオンを集め、1.97 g (83%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.56 (s, 1H)、8.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.94 (brs, 1H)、7.55 - 7.43 (m, 2H)、7.41 - 7.28 (m, 4H)、5.92 (brs, 1H)、4.10 - 3.99 (m, 1H)、3.95 - 3.83 (m, 1H)、3.56 (td, J = 11.9、2.1 Hz, 1H)、3.46 - 3.34 (m, 1H)、3.06 (brs, 1H)、1.98 (d, J = 14.1 Hz, 1H)、1.64 - 1.37 (m, 2H)、1.01 (d, J = 13.6 Hz, 1H) ; 質量の測定値：473 [M + H]⁺

10

【0975】

工程4：(S) - 7 - クロロ - 3 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール

2.0 - 5.0 mL のマイクロ波バイアルに、1,4 - ジメチル - 5 - (トリブチルスタンニル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール (164 mg、0.423 ミリモル) および DMF (3251 μL) を入れた。これに (S) - 3 - ブロモ - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール (154 mg、0.325 ミリモル)、トリエチルアミン (49.8 μL、0.358 ミリモル)、およびヨウ化銅 (I) (9.29 mg、0.0490 ミリモル) を加えた。Pd (Ph₃P)₄ (28.2 mg、0.0240 ミリモル) を最後に添加し、バイアルを密封し、超純粋なアルゴンおよび音波処理を1分間用いて脱気処理に付した。バイアルを予め100 °C に加熱した反応ブロックに置いた。20分後、反応物を水および酢酸エチルで希釈し、セライトパッドを通して濾過し、黒色のエマルジョンを除去した。濾過した溶液を分離漏斗に移し、層を分離した。有機液を水 (2x) および塩水で洗浄した。水層を合わせ、酢酸エチルで抽出し、水層を処分した。有機液を合わせ、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (40 g ISCO RediSep Rf, DCM にロードして乾燥させる、最初の廃棄量：0 mL、フラクシオンの大きさ：18 mL 16 x 150 mm、アセトン/ジクロロメタン 0% [102 mL]、0 - 20% [150 mL]、20% [300 mL]、20 - 60% [507 mL]、60% [200 mL] で溶出する) に付して精製した。フラクシオンを集め、1.10 g (89%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

20

8.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.12 (dd, J = 8.3、0.5 Hz, 1H)、8.03 (s, 1H)、7.49 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、7.44 - 7.30 (m, 4H)、6.06 (brs, 1H)、4.10 - 4.01 (m, 1H)、3.93 - 3.86 (m, 1H)、3.83 (s, 3H)、3.55 (td, J = 11.9、2.0 Hz, 1H)、3.40 - 3.29 (m, 1H)、3.03 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、2.05 (d, J = 13.6 Hz, 1H)、1.70 - 1.46 (m, 5H)、1.01 (d, J = 13.1 Hz, 1H) ; 質量の測定値：493 [M + H]⁺

30

【0976】

工程5：(S) - 1 - (3 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル) エタノン

10 - 20 mL のマイクロ波バイアルに、トリブチル(1 - エトキシビニル)スズ (1.84 mL、5.79 ミリモル) を入れ、ジオキサン (19.3 mL) に溶かした。これに (S) - 7 - クロロ - 3 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール (1.89 g、3.86 ミリモル)、炭酸セシウム (2.51 g、7.71 ミリモル)、Pd₂ (dba)₃ (0.265 g、0.289 ミリモル)、およびトリシクロヘキシルホスフィン (トルエン中20重量%、0.901 m

40

50

L、0.579ミリモル)を添加した。バイアルを密封し、超純粋なアルゴンおよび音波処理を1分間用いて脱気処理に付した。バイアルを予め130℃に加熱した油浴に入れた。15時間後、該混合物を室温に冷却し、HCl(3.0N、12.9mL、38.6ミリモル)を添加した。30分後、混合物をセライトパッドを通して濾過し、1.5Mのリン酸カリウム水溶液でクエンチさせ、酢酸エチルで希釈した。フラスコの中身を分離漏斗に移し、そこで層を分離した。有機液を炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で、次に水、そして塩水で洗浄した。有機液を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(24g ISCO RediSep Rf、DCMにロードして乾燥させる、最初の廃棄量:0mL、フラクションの大きさ:9mL 13x100mm、アセトン/ジクロロメタン 0% [75mL]、5% [51mL]、10% [150mL]、10-35% [300mL]、40% [300mL]で溶出する)に付して精製した。フラクションを集め、1.34g(70%)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 8.51(d, J=1.8Hz, 1H)、8.22(d, J=8.3Hz, 1H)、7.84(dd, J=8.3、5.8Hz, 1H)、7.60(br s, 1H)、7.50(d, J=7.5Hz, 2H)、7.43-7.36(m, 2H)、7.34(d, J=7.0Hz, 1H)、6.24-6.10(m, 1H)、4.07(dd, J=11.9、2.9Hz, 1H)、3.90(dd, J=11.8、2.5Hz, 1H)、3.83(s, 3H)、3.57(td, J=11.9、1.9Hz, 1H)、3.36(td, J=11.8、1.5Hz, 1H)、3.13-2.99(m, 1H)、2.85(d, J=5.3Hz, 3H)、2.26(s, 3H)、2.10(d, J=15.6Hz, 1H)、1.59(s, 2H)、1.00(d, J=9.5Hz, 1H); 質量の測定値:526[M+H]⁺ [0977]

10

20

工程6:(1S)-1-シクロプロピル-1-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-6-フルオロ-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]エタン-1-オール、および(1R)-1-シクロプロピル-1-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-6-フルオロ-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]エタン-1-オール

10-20mLのマイクロ波バイアルに、(S)-1-(3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-6-フルオロ-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル)エタノン(221mg、0.444ミリモル)を入れ、密封した。該バイアルの中の気体を抜き、窒素をパージした。THF(2961μL)を添加し、該混合物を-78℃に冷却した。臭化シクロプロピルマグネシウム(1-メチルテトラヒドロフラン中1.0M、2670μL、2.66ミリモル)を滴下して加えた。15分後、バイアルを氷浴から取り外し、室温にまで加温させた。2.5時間後、反応物を塩化アンモニウム飽和溶液でクエンチさせ、酢酸エチルで希釈した。フラスコの中身を分離漏斗に移し、層を分離した。有機液を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(12g ISCO RediSep Rf、DCMにロードして乾燥させる、最初の廃棄量:0mL、フラクションの大きさ:9mL 13x100mm、アセトン/ジクロロメタン 0% [75mL]、0-10% [201mL]、15% [201mL]、15-60% [300mL]、60% [150mL]で溶出する)に付して精製した。両方のジアステレオマーを含有するフラクションを集め、189mgを得た。そのジアステレオマーをプレパラティブHPLC:カラム:ウォーターズ・エクスブリッジ C18 100x30mm 5μ、溶媒:A:95:5 水/アセトニトリル; B:95:5 アセトニトリル/水; バッファー:10mM酢酸アンモニウム、%B勾配(時間):33%(40分)、流速:30mL/分、UVモニター:254nmに付してさらに精製した。ジアステレオマーをキラルSFCを用いて分割し、ジアステレオマーAおよびBを得た:キラルセル・OJ-H プレパラティブカラム、30x250mm、5μm; 移動相:CO₂中10%MeOH、150バール; 温度:35℃ 流速:70mL/分 35

30

40

50

分間；UVモニター：220 nm；インジェクション：0.25 mL (MeOH 1 mL に付き約50 mg)；ジステレオマーA：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

8.42 (s, 1H)、8.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.66 (dd, J = 7.9、6.7 Hz, 1H)、7.58 - 7.45 (m, 3H)、7.41 - 7.28 (m, 3H)、6.16 (brs, 1H)、4.05 (d, J = 9.3 Hz, 1H)、3.87 (d, J = 9.3 Hz, 1H)、3.80 (s, 3H)、3.56 (t, J = 11.2 Hz, 1H)、3.40 - 3.29 (m, 1H)、3.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、2.37 (d, J = 18.1 Hz, 1H)、2.24 (s, 3H)、2.07 (d, J = 13.3 Hz, 1H)、1.80 (s, 3H)、1.71 - 1.46 (m, 3H)、1.01 (d, J = 11.8 Hz, 1H)、0.70 - 0.57 (m, 2H)、0.53 (dd, J = 8.2、5.6 Hz, 2H)；SFC保持時間：25分；HPLC保持時間：25分；質量の測定値：539 [M+H]⁺；ジステレオマーB：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.67 (dd, J = 8.2、6.7 Hz, 1H)、7.56 - 7.45 (m, 3H)、7.40 - 7.33 (m, 2H)、7.33 - 7.28 (m, 1H)、6.17 (brs, 1H)、4.05 (dd, J = 11.5、2.5 Hz, 1H)、3.89 (dd, J = 11.7、2.4 Hz, 1H)、3.80 (s, 3H)、3.56 (td, J = 11.8、1.8 Hz, 1H)、3.40 - 3.30 (m, 1H)、3.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、2.27 - 2.14 (m, 4H)、2.08 (d, J = 13.6 Hz, 1H)、1.81 (s, 3H)、1.70 - 1.45 (m, 3H)、1.03 (d, J = 13.1 Hz, 1H)、0.70 - 0.58 (m, 2H)、0.57 - 0.45 (m, 2H)；SFC保持時間：30分；HPLC保持時間：28分；質量の測定値：539 [M+H]⁺

【0978】

3 - プロモ - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドールの別の合成方法

工程1：5 - プロモ - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - アミン 20 mL のマイクロ波バイアルに、3 - クロロ - 2 - フルオロアニリン (473 μL、4.22 ミリモル) を入れ、1, 4 - ジオキサン (16.9 mL) で希釈した。その溶液に、3, 5 - ジプロモピリジン (1000 mg、4.22 ミリモル)、ナトリウム tert - ブトキシド (568 mg、5.91 ミリモル)、キサントホス (48.9 mg、0.0840 ミリモル)、およびトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (38.7 mg、0.0420 ミリモル) を添加した。バイアルを密封し、超純粋なアルゴンおよび音波処理を1分間用いて脱気処理に付した。バイアルを予め80 °C に加熱した反応ブロックに置いた。1時間後、バイアルの中身をフラスコに移し、揮発性成分を減圧下で濃縮した。得られた褐色固体を酢酸エチルおよび水に溶かした。フラスコの中身を分離漏斗に移し、そこで層を分離した。有機液を水および塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーに付して精製した。サンプルをDCMに溶かすと、白色固体が残り、それを濾過により集め、ヘキサンで洗浄し、541 mg の所望の生成物を得た。上澄を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (24 g ISCO RediSep Rf、DCMにロードして乾燥させる、最初の廃棄量：0 mL、フラクションの大きさ：9 mL 13 x 100 mm、酢酸エチル / ジクロロメタン 0% [75 mL]、0 - 5% [201 mL]、5% [300 mL] で溶出する) に付して精製した。フラクションを集め、前に集めた固体と合わせ、921 mg (72%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、8.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.58 (t, J = 2.1 Hz, 1H)、7.22 - 7.14 (m, 1H)、7.08 - 7.01 (m, 2H)、5.86 (brs, 1H)；質量の測定値：302 [M+H]⁺

【0979】

工程2：3 - プロモ - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール

10 - 20 mL のマイクロ波バイアルに、5 - ブロモ - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - アミン (541 mg、1.79 ミリモル) を入れ、TFA (8971 μ L) に溶かした。その溶液に、酢酸パラジウム (II) (604 mg、2.69 ミリモル) を添加した。バイアルを密封し、予め 85 $^{\circ}$ C に加熱した油浴に入れた。30 分後、さらに 200 mg (0.50 当量) の酢酸パラジウムを添加し、反応物を 1 時間以上攪拌した。1 時間後、マイクロ波バイアルの中身を丸底フラスコに移し、TFA を減圧下で濃縮して褐色固体を得た。固体を酢酸エチルに溶かし、35 mL の水性アンモニア (27 - 35 %) を加え、15 分間攪拌した。フラスコの中身を分離漏斗に移し、層を分離した。有機液を塩水 (3 x) で洗浄し、それを横に置いた。水層を合わせ、酢酸エチル (2 x) で抽出し、その水層を処分した。有機液を合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (40 g ISCO RediSep Rf、DCM にロードして乾燥させる、最初の廃棄量 : 0 mL、フラクションの大きさ : 21 mL 16 x 150 mm、酢酸エチル / ジクロロメタン 0 % [150 mL]、0 - 5 % [150 mL]、5 % [400 mL] で溶出する) に付して精製した。生成物を含むフラクションを集め、揮発性成分を減圧下で除去し、標記化合物 (194 mg、36 %) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 8.65 (d、 $J = 1.8$ Hz、1 H)、8.30 (br s、1 H)、8.02 (d、 $J = 8.5$ Hz、1 H)、7.96 (d、 $J = 2.0$ Hz、1 H)、7.33 (dd、 $J = 8.5、6.3$ Hz、1 H) ; 質量の測定値 : 299 [M + H] $^+$

10

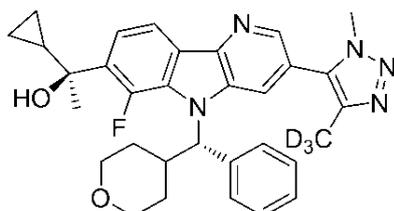
【 0980 】

20

実施例 433 & 実施例 434

(1 S) - 1 - シクロプロピル - 1 - { 6 - フルオロ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } エタン - 1 - オール、および (1 R) - 1 - シクロプロピル - 1 - { 6 - フルオロ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } エタン - 1 - オール

【 化 257 】



ジアステレオマー A、実施例 433



ジアステレオマー B、実施例 434

30

【 0981 】

ジアステレオマーの混合物、1 - シクロプロピル - 1 - { 6 - フルオロ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } エタン - 1 - オールが、実施例 431 および実施例 432 について記載される操作に従って、工程 4 にて 1, 4 - ジメチル - 5 - (トリブチルスタンニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾールの代わりに 4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 5 - (トリブチルスタンニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾールを用いて調製された。その最終工程で生成されたジアステレオマーの混合物の分割はキラルプレパラティブ SFC を用いてなされ、ジアステレオマー A および B を得た : キラルセル \cdot OJ - H プレパラティブカラム、30 x 250 mm、5 μ m ; 移動相 : CO_2 中 10 % MeOH、150 パール ; 温度 : 35 $^{\circ}$ C ; 流速 : 70 mL / 分で 35 分間 ; UV : 220 nm でモニター ; インジェクション : 0.25 mL (1 mL の MeOH に付き約 50 mg) (34.8 mg がスタック化インジェクションで精製される) ; ジアステレオマー A : ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3)

40

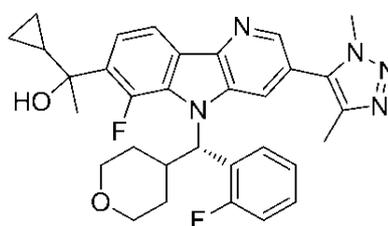
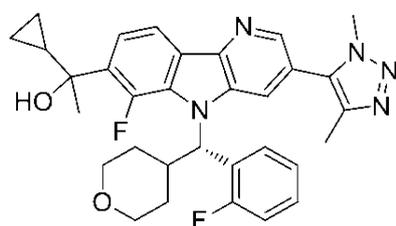
50

3) 8.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.65 (dd, J = 8.3、6.5 Hz, 1H)、7.54 - 7.46 (m, 3H)、7.40 - 7.34 (m, 2H)、7.31 (t, J = 7.5 Hz, 1H)、6.16 (brs, 1H)、4.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、3.90 (d, J = 12.0 Hz, 1H)、3.81 (s, 3H)、3.57 (t, J = 10.9 Hz, 1H)、3.41 - 3.31 (m, 1H)、3.04 (brs, 1H)、1.80 (s, 3H)、1.27 (s, 5H)、1.02 (d, J = 13.8 Hz, 1H)、0.69 - 0.58 (m, 2H)、0.57 - 0.48 (m, 2H); SFC 保持時間: 25分; 質量の測定値: 543 [M+H]⁺; ジアステレオマー B: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.54 (brs, 1H)、8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.78 - 7.06 (m, 7H)、6.00 (brs, 1H)、4.20 - 3.82 (m, 4H)、3.77 (d, J = 10.3 Hz, 1H)、3.49 (t, J = 11.4 Hz, 1H)、3.43 - 3.35 (m, 1H)、3.29 (t, J = 11.6 Hz, 1H)、1.88 - 1.46 (m, 6H)、1.35 (d, J = 9.9 Hz, 2H)、1.12 (d, J = 12.5 Hz, 1H)、0.65 - 0.18 (m, 4H); SFC 保持時間: 30分; 質量の測定値: 543 [M+H]⁺

【0982】

実施例 435 & 436

1-シクロプロピル-1-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-6-フルオロ-5-[(S)-(2-フルオロフェニル)(オキサン-4-イル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]エタン-1-オール
【化258】



ジアステレオマー A、実施例 435

ジアステレオマー B、実施例 436

【0983】

ジアステレオマーの混合物、1-シクロプロピル-1-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-6-フルオロ-5-[(S)-(2-フルオロフェニル)(オキサン-4-イル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]エタン-1-オールが、実施例 431 および実施例 432 について記載される操作に従って、工程 3 にて (R)-フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノールの代わりに (R)-(2-フルオロフェニル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノールを用いて調製された。その最終工程で生成されたジアステレオマーはプレパラティブ HPLC: カラム: ウォーターズ・エクスブリッジ C18 100 x 30 mm 5 u、溶媒: A: 95:5 水/アセトニトリル; B: 95:5 アセトニトリル/水; バッファー: 10 mM 酢酸アンモニウム、%B 勾配 (時間): 32% (50分)、流速: 30 mL/分; 5 インジェクションで分割された。ジアステレオマー A: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.45 (s, 1H)、8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.77 - 7.60 (m, 3H)、7.37 - 7.29 (m, 1H)、7.26 - 7.19 (m, 1H)、7.06 - 6.97 (m, 1H)、6.37 (brs, 1H)、4.10 - 4.02 (m, 1H)、3.96 - 3.81 (m, 4H)、3.59 - 3.50 (m, 1H)、3.43 - 3.29 (m, 2H)、3.17 - 2.99 (m, 1H)、2.43 - 2.34 (m, 1H)、2.29 (brs, 3H)、1.97 (d, J = 15.3 Hz, 1H)、1.80 (s, 3H)、1.59 (s, 1H)、0.97 - 0.81 (m, 2H)、0.70 - 0.56 (m, 2H)、0.50 (d, J = 6.5 Hz, 2H); 質量の測定値: 557 [M+H]⁺; HPLC 保持時間: 39分; ジアステレオマー B: ¹H NMR

(400 MHz、CDCl₃) 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.77 - 7.60 (m, 3H)、7.36 - 7.29 (m, 1H)、7.26 - 7.20 (m, 1H)、7.06 - 6.98 (m, 1H)、6.38 (brs, 1H)、4.10 - 4.02 (m, 1H)、3.96 - 3.81 (m, 4H)、3.60 - 3.50 (m, 1H)、3.42 - 3.29 (m, 2H)、3.20 - 2.97 (m, 1H)、2.29 (brs, 3H)、2.08 - 2.02 (m, 1H)、1.97 (d, J = 13.6 Hz, 1H)、1.80 (s, 3H)、1.59 (brs, 2H)、1.10 (brs, 1H)、0.95 - 0.80 (m, 1H)、0.60 (t, J = 7.3 Hz, 2H)、0.53 (d, J = 6.5 Hz, 2H); 質量の測定値: 557 [M + H]⁺; HPLC 保持時間: 4.4 分

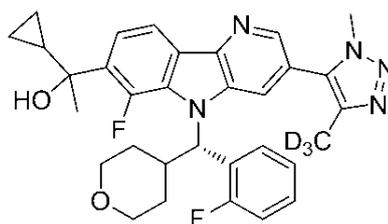
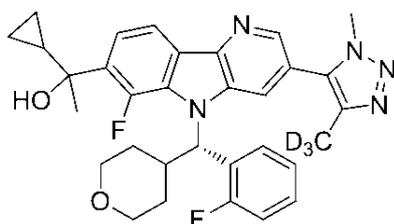
【0984】

10

実施例 437 & 実施例 438

1 - シクロプロピル - 1 - { 6 - フルオロ - 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサ - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } エタン - 1 - オール

【化 259】



20

ジアステレオマー A、実施例 437

ジアステレオマー B、実施例 438

【0985】

ジアステレオマーの混合物、1 - シクロプロピル - 1 - { 6 - フルオロ - 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサ - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } エタン - 1 - オールが、実施例 431 および 実施例 432 について記載される操作に従って、工程 3 にて (R) - フェニル (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メタノールの代わりに (R) - (2 - フルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メタノールを、工程 4 にて 1, 4 - ジメチル - 5 - (トリブチルスタンニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾールの代わりに 4 - (²H₃) メチル - 1 - メチル - 5 - (トリブチルスタンニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾールを用いて調製された。その最終工程で生成されたジアステレオマーはプレパラティブ HPLC: カラム: ウォータース・エクスブリッジ C18 100 x 30 mm 5 u、溶媒: A: 95:5 水/アセトニトリル; B: 95:5 アセトニトリル/水; バッファー: 10 mM 酢酸アンモニウム、% B 勾配 (時間): 32% (50 分)、流速: 30 mL/分; 5 インジェクションで分割された。ジアステレオマー A: ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.52 (brs, 1H)、8.30 - 8.06 (m, 2H)、8.03 - 7.91 (m, 2H)、7.59 (brs, 1H)、7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、7.10 (brs, 1H)、6.30 (brs, 1H)、4.10 (brs, 1H)、3.89 (brs, 4H)、3.78 (d, J = 9.9 Hz, 1H)、3.49 (t, J = 11.6 Hz, 1H)、3.43 - 3.34 (m, 1H)、3.27 (t, J = 11.6 Hz, 1H)、3.17 (brs, 3H)、1.81 (d, J = 12.5 Hz, 1H)、1.73 (brs, 3H)、1.54 (brs, 1H)、1.39 (brs, 2H)、1.06 (brs, 1H); HPLC 保持時間: 33 分; ジアステレオマー B: ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.52 (brs, 1H)、8.30 - 8.08 (m, 2H)、8.03 - 7.92 (m, 2H)、7.61 (brs, 1H)、7.33 (dd, J = 15.0、7.0 Hz, 2H)、7.09 (brs, 1H)、6.30 (brs, 1H)、4

30

40

50

. 07 (brs, 1H)、3.96 - 3.83 (m, 4H)、3.78 (d, J = 9.9 Hz, 1H)、3.54 - 3.41 (m, 2H)、3.26 (t, J = 11.7 Hz, 1H)、3.17 (brs, 3H)、1.82 (d, J = 12.8 Hz, 1H)、1.72 (brs, 3H)、1.57 - 1.29 (m, 3H)、1.04 (d, J = 11.0 Hz, 1H); HPLC 保持時間: 3.6分; 質量の測定値: 557 [M+H]⁺

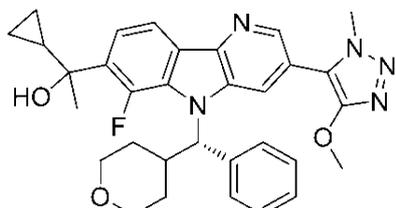
【0986】

実施例 439 & 440

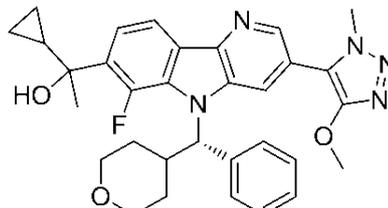
1 - シクロプロピル - 1 - [6 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 7 - イル]エタン - 1 - オール

10

【化260】



ジアステレオマーA、実施例 439



ジアステレオマーB、実施例 440

【0987】

工程 1: (S) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール

20

2.0 - 5.0 mL のマイクロ波バイアルに、4 - メトキシ - 1 - ((トリメチルシリル)メチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール (156 mg, 0.844 ミリモル) を入れ、NMP (2111 μL) で希釈した。(S) - 3 - ブロモ - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール (200 mg, 0.422 ミリモル) を加え、つづいてビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (29.6 mg, 0.042 ミリモル) および酢酸テトラメチルアンモニウム (112 mg, 0.844 ミリモル) を添加した。バイアルを密封し、超純粋なアルゴンおよび音波処理を 1 分間用いて脱気処理に付した。バイアルを予め 95 ° に加熱した反応ブロックに置いた。2 時間後、反応物を酢酸エチルおよび炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で希釈した。バイアルの中身を分離漏斗に移し、そこで層を分離した。有機液を水 (2x) および塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (24 g ISCO RediSep Rf, DCM にロードして乾燥させる、最初の廃棄量: 0 mL、フラクションの大きさ: 18 mL 16 x 150 mm、アセトン/ジクロロメタン 0% [75 mL]、0 - 20% [150 mL]、20% [300 mL]、20 - 60% [300 mL]、60% [200 mL] で溶出する) に付して精製した。フラクションを集め、218 mg (100%) を黄色の非晶質固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.87 (brs, 1H)、7.73 - 7.63 (m, 1H)、7.59 - 7.44 (m, 2H)、7.42 - 7.29 (m, 3H)、6.01 (brs, 1H)、4.15 (s, 3H)、4.06 (dd, J = 11.8, 2.8 Hz, 1H)、3.97 (s, 3H)、3.89 (dd, J = 12.0, 2.5 Hz, 1H)、3.54 (td, J = 11.9, 1.9 Hz, 1H)、3.44 - 3.31 (m, 1H)、3.14 - 2.99 (m, 1H)、2.09 - 1.95 (m, 1H)、1.67 - 1.42 (m, 2H)、1.02 (d, J = 12.0 Hz, 1H); 質量の測定値: 505 [M+H]⁺

30

40

【0988】

工程 2: (S) - 1 - (6 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イ

50

ル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル)エタノン

1-シクロプロピル-1-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-6-フルオロ-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]エタン-1-オール

の合成について記載される操作と同様の操作に従って、(S)-7-クロロ-6-フルオロ-3-(4-メトキシ-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール(218mg、0.431ミリモル)を(S)-1-(6-フルオロ-3-(4-メトキシ-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル)エタノン(152mg、0.296ミリモル、69%)に変換した。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 8.65(d, J=1.8Hz, 1H)、8.18(d, J=8.0Hz, 1H)、7.90(brs, 1H)、7.72-7.64(m, 1H)、7.59-7.51(m, 2H)、7.42-7.29(m, 3H)、6.13(brs, 1H)、4.14(s, 3H)、4.07(dd, J=11.9、2.4Hz, 1H)、3.97(s, 3H)、3.89(dd, J=11.7、2.6Hz, 1H)、3.55(td, J=11.8、1.8Hz, 1H)、3.43-3.31(m, 1H)、3.08(d, J=7.8Hz, 1H)、2.83(d, J=5.0Hz, 3H)、2.04(d, J=13.1Hz, 1H)、1.69-1.45(m, 2H)、1.00(d, J=12.5Hz, 1H); 質量の測定値 513[M+H]⁺

10

20

【0989】

工程3: 1-シクロプロピル-1-[6-フルオロ-3-(4-メトキシ-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]エタン-1-オール

1-シクロプロピル-1-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-6-フルオロ-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]エタン-1-オール

の合成について記載される操作と同様の操作に従って、1-シクロプロピル-1-[6-フルオロ-3-(4-メトキシ-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(S)-オキサン-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]エタン-1-オール(75mg、0.146ミリモル)を1-シクロプロピル-1-(6-フルオロ-3-(4-メトキシ-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(S)-フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル)エタノールに変換した。そのジアステレオマーをプレパラティブHPLCに付して分割した: 58mgを3mLのメタノール(19mg/mL)に溶かした; カラム: ウォーターズ・エクスブリッジ C18 100x30mm 5u、溶媒: A: 95:5 水/アセトニトリル; B: 95:5 アセトニトリル/水; バッファー: 10mM酢酸アンモニウム、%B勾配(時間): 35%(40分)、流速: 30mL/分; ジアステレオマーA: ¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 8.58(d, J=1.5Hz, 1H)、8.11(d, J=8.3Hz, 1H)、7.80(s, 1H)、7.63(dd, J=8.3、6.5Hz, 1H)、7.53(d, J=7.5Hz, 2H)、7.41-7.29(m, 3H)、6.12(brs, 1H)、4.14(s, 3H)、4.06(dd, J=11.5、2.3Hz, 1H)、3.94(s, 3H)、3.88(dd, J=11.7、2.4Hz, 1H)、3.56(td, J=11.8、1.8Hz, 1H)、3.41-3.29(m, 1H)、3.06(d, J=8.0Hz, 1H)、2.11-1.98(m, 2H)、1.79(s, 3H)、1.71-1.42(m, 2H)、1.03(d, J=11.8Hz, 1H)、0.92-0.78(m, 1H)、0.69-0.58(m, 2H)、0.57-0.45(m, 2H); HPLC保持時間: 33分; 質量の測定値: 555[M+H]⁺; ジアステレオマーB: ¹H

30

40

50

NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.81 (s, 1H)、7.62 (dd, J = 8.3、6.5 Hz, 1H)、7.53 (d, J = 7.5 Hz, 2H)、7.41 - 7.28 (m, 3H)、6.11 (brs, 1H)、4.14 (s, 3H)、4.06 (dd, J = 11.8、2.5 Hz, 1H)、3.95 (s, 3H)、3.88 (dd, J = 11.8、2.5 Hz, 1H)、3.55 (td, J = 11.9、1.9 Hz, 1H)、3.41 - 3.28 (m, 1H)、3.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、2.14 - 1.97 (m, 2H)、1.79 (s, 3H)、1.70 - 1.43 (m, 2H)、1.03 (d, J = 12.8 Hz, 1H)、0.93 - 0.79 (m, 1H)、0.69 - 0.57 (m, 2H)、0.56 - 0.47 (m, 2H); HPLC 保持時間: 37分; 質量の測定値: [M + H]⁺

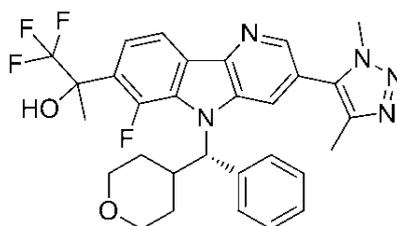
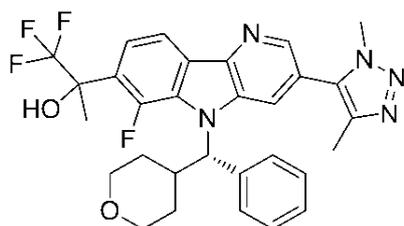
10

【0990】

実施例441 & 実施例442

2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - イル] - 1,1,1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール

【化261】



20

ジアステレオマーA、実施例441

ジアステレオマーB、実施例442

【0991】

(S) - 1 - (3 - (1,4 - ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド[3,2 - b]インドール - 7 - イル)エタノン(100mg、0.201ミリモル)をTHF(4020μL)に溶かした。その溶液に(トリフルオロメチル)トリメチルシラン(297μL、2.01ミリモル)を加え、該混合物を0℃に冷却した。TBAF(THF中1.0M、52.5mg、0.201ミリモル)を滴下して加えた。2.5時間後、2mLの3N水性HClを加えた。該混合物を酢酸エチルで希釈し、1.5Mリン酸カリウム水溶液でクエンチさせた。フラスコの中身を分離漏斗に移し、そこで層を分離した。有機液を水(2x)および塩水(2x)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(12g ISCO RediSep Rf、DCMにロードして乾燥させる、最初の廃棄量: 0mL、フラクションの大きさ: 9mL 13x100mm、アセトン/ジクロロメタン 0% [75mL]、0 - 10% [201mL]、15% [201mL]、15 - 60% [300mL]、60% [150mL]で溶出する)に付して精製した。ジアステレオマーをプレパラティブHPLCで分割した。粗混合物を2.5mLのメタノールに溶かした。カラム: ウォーターズ・エクスプリッジ C18 100x30mm 5μ、溶媒: A: 95:5 水/アセトニトリル; B: 95:5 アセトニトリル/水; バッファー: 10mM酢酸アンモニウム、%B勾配(時間): 38%(22分)、流速: 30mL/分、約16mg/インジェクション1mL; ジアステレオマーA(17.5mg、0.0300ミリモル、15%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.65 (dd, J = 8.3、6.8 Hz, 1H)、7.56 (s, 1H)、7.48 (d, J = 7.5 Hz, 2H)、7.41 - 7.29 (m, 3H)、6.14 (brs, 1H)、4.06 (dd, J = 11.7、2.6 Hz, 1H)、3.89 (dd, J = 11.8、2.8 Hz, 1H)、3.82 (s, 3H)、3.56 (td, J = 11.9、1.8 Hz, 1H)、3.47 (d, J = 6.3 Hz, 1H)、3.34 (td, J

30

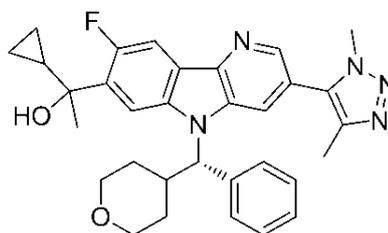
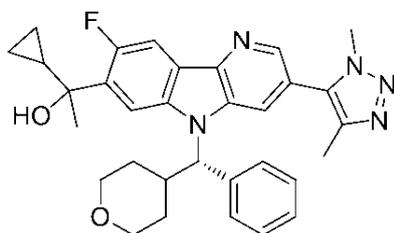
40

50

= 11.9、1.9 Hz, 1 H)、3.10 - 2.96 (m, 1 H)、2.25 (s, 3 H)、2.13 - 2.02 (m, 4 H)、1.70 - 1.44 (m, 2 H)、1.01 (d, J = 12.5 Hz, 1 H); HPLC 保持時間: 16 分; 質量の測定値: 567 [M+H]⁺; ジアステレオマー B (19.5 mg、0.0340 ミリモル、17%); ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.47 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、8.22 (d, J = 8.3 Hz, 1 H)、7.68 (dd, J = 8.3、6.8 Hz, 1 H)、7.56 (s, 1 H)、7.48 (d, J = 7.3 Hz, 2 H)、7.41 - 7.28 (m, 3 H)、6.14 (br s, 1 H)、4.06 (dd, J = 11.8、2.5 Hz, 1 H)、3.89 (dd, J = 11.5、2.5 Hz, 1 H)、3.81 (s, 3 H)、3.56 (td, J = 11.9、1.9 Hz, 1 H)、3.48 (d, J = 5.8 Hz, 1 H)、3.35 (td, J = 11.8、1.8 Hz, 1 H)、3.11 - 2.97 (m, 1 H)、2.25 (s, 3 H)、2.14 - 2.02 (m, 4 H)、1.71 - 1.42 (m, 2 H)、1.00 (d, J = 13.1 Hz, 1 H); HPLC 保持時間: 19 分; 質量の測定値: 567 [M+H]⁺ 【0992】

実施例 443 & 444

1 - シクロプロピル - 1 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 8 - フルオロ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 7 - イル]エタン - 1 - オール 【化262】



ジアステレオマー A、実施例 443

ジアステレオマー B、実施例 444

【0993】

工程 1: (S) - 1 - (3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 8 - フルオロ - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 7 - イル)エタノン

1 - シクロプロピル - 1 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 8 - フルオロ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 7 - イル]エタン - 1 - オールを、3 - ブロモ - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドールの代わりに 3 - ブロモ - 7 - クロロ - 8 - フルオロ - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドールを用いることにより、実施例 431 および 432 の合成にて記載される操作に従って調製した。位置異性体を工程 5 でキラルクロマトグラフィー: カラム: キラルパック OD 21 x 250 mm 10 μ、溶媒: A: 0.1% ジエチルアミン/ヘプタン; B: エタノール、% B 勾配(時間): 15% 定組成溶出(50 分)、流速: 15 mL/分; 約 20 mg/インジェクションに付して分割した。ピーク 1 を (S) - 1 - (3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 8 - フルオロ - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 7 - イル)エタノンとして単離した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.50 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、8.30 (d, J = 5.3 Hz, 1 H)、8.13 (d, J = 10.5 Hz, 1 H)、7.64 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、7.46 - 7.40 (m, 2 H)、7.39 - 7.29 (m, 3 H)、5.56 (d, J = 10.5 Hz, 1 H)、4.09 - 4.02 (m, 1 H)、3.90 (s, 3 H)、3.89 - 3.82 (m, 1 H)、3.59 - 3.49 (m, 1 H)、3.41 - 3.29 (m, 1 H)、3.09 (d, J = 11.3 Hz, 1 H)、2.82 (d, J = 5.8 Hz, 3 H)、2.31 (s, 3 H)、2.00 (d

, $J = 13.6 \text{ Hz}$, 1 H), 1.41 (qd, $J = 12.4$, 4.6 Hz , 2 H), 1.09 (d, $J = 12.8 \text{ Hz}$, 1 H); 質量の測定値: $497 [M+H]^+$

【0994】

工程2: 1-シクロプロピル-1-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-8-フルオロ-5-[(S)-オキサソ-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]エタン-1-オール

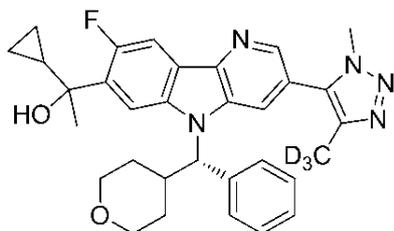
1-シクロプロピル-1-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-8-フルオロ-5-[(S)-オキサソ-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]エタン-1-オールは1-シクロプロピル-1-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(S)-オキサソ-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]エタン-1-オールの合成にて記載される操作に従って調製された。最終工程で生成されたジアステレオマーは、キラルSFC:キラルパクロJ-H プレパラティブカラム、 $30 \times 250 \text{ mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$; 移動相: CO_2 中 $20\% \text{ MeOH}$ 、 130 パール; 温度: 35 ; 流速: 70 mL/分 で 12 分間; 270 nm でのUVモニター; インジェクション: 0.4 mL (1 mL の MeOH 中に約 10 mg (41 mg がスタック化インジェクションで精製された)) で分割された。ジアステレオマーA: ^1H NMR (400 MHz 、 CDCl_3) 8.44 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H), $8.06 - 7.97$ (m, 2 H), 7.57 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.43 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2 H), $7.38 - 7.28$ (m, 3 H), 5.54 (d, $J = 10.5 \text{ Hz}$, 1 H), 4.06 (dd, $J = 11.8$, 2.8 Hz , 1 H), $3.93 - 3.83$ (m, 4 H), $3.62 - 3.48$ (m, 1 H), 3.36 (td, $J = 11.9$, 2.1 Hz , 1 H), $3.16 - 2.99$ (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.02 (d, $J = 13.6 \text{ Hz}$, 1 H), 1.94 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H), 1.76 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 3 H), $1.69 - 1.51$ (m, 1 H), $1.47 - 1.35$ (m, 1 H), 1.14 (d, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1 H), $0.93 - 0.80$ (m, 1 H), $0.67 - 0.54$ (m, 2 H), $0.50 - 0.42$ (m, 2 H); SFC 保持時間: 7.35 分; 質量の測定値: $539 [M+H]^+$; ジアステレオマーB: ^1H NMR (400 MHz 、 CDCl_3) 8.43 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H), $8.07 - 7.98$ (m, 2 H), 7.57 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H), $7.46 - 7.40$ (m, 2 H), $7.38 - 7.29$ (m, 3 H), 5.54 (d, $J = 10.3 \text{ Hz}$, 1 H), 4.05 (dd, $J = 11.7$, 2.9 Hz , 1 H), $3.92 - 3.84$ (m, 4 H), $3.59 - 3.50$ (m, 1 H), 3.35 (td, $J = 11.9$, 2.1 Hz , 1 H), 3.08 (q, $J = 10.9 \text{ Hz}$, 1 H), 2.30 (s, 3 H), $2.04 - 1.94$ (m, 2 H), 1.76 (d, $J = 1.0 \text{ Hz}$, 3 H), $1.68 - 1.52$ (m, 1 H), $1.48 - 1.35$ (m, 1 H), 1.11 (d, $J = 13.1 \text{ Hz}$, 1 H), $0.93 - 0.81$ (m, 1 H), $0.69 - 0.57$ (m, 2 H), $0.51 - 0.40$ (m, 2 H); SFC 保持時間: 9.31 分; 質量の測定値: $539 [M+H]^+$

【0995】

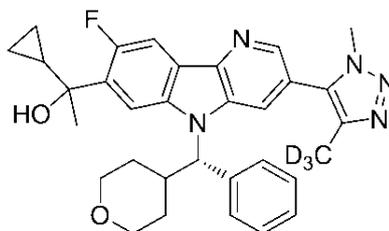
実施例 445 & 446

1-シクロプロピル-1-{8-フルオロ-3-[4-($^2\text{H}_3$)メチル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]-5-[(S)-オキサソ-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル}エタン-1-オール

【化263】



ジアステレオマーA、実施例445



ジアステレオマーB、実施例446

【0996】

1 - シクロプロピル - 1 - { 8 - フルオロ - 3 - [4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル } エタン - 1 - オールは、1 - シクロプロピル - 1 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 8 - フルオロ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] エタン - 1 - オールについて記載される操作に従って調製された。工程3にて、1, 4 - ジメチル - 5 - (トリブチルスタンニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾールの代わりに4 - ($^2\text{H}_3$) メチル - 1 - メチル - 5 - (トリブチルスタンニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾールが使用された。最終工程で生成されたジアステレオマーは、キラルSFC：キラルセル・OJ - H プレパラティブカラム、30 x 250 mm、5 μm ；移動相：CO₂中20% MeOH、130パール；温度：35；流速：70 mL / 分で12分間；270 nmでのUVモニター；インジェクション：0.4 mL (1 mL の MeOH 中に約 10 mg (41 mg がスタック化インジェクションで精製された)) で分割された。ジアステレオマーA：¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.43 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、8.05 - 7.98 (m, 2 H)、7.58 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、7.43 (d, J = 7.3 Hz, 2 H)、7.38 - 7.29 (m, 3 H)、5.55 (d, J = 10.5 Hz, 1 H)、4.06 (dd, J = 11.8、3.0 Hz, 1 H)、3.93 - 3.84 (m, 4 H)、3.55 (td, J = 11.9、1.8 Hz, 1 H)、3.36 (td, J = 11.9、1.9 Hz, 1 H)、3.08 (q, J = 11.0 Hz, 1 H)、2.06 - 1.94 (m, 2 H)、1.76 (d, J = 1.3 Hz, 3 H)、1.68 - 1.50 (m, 1 H)、1.48 - 1.36 (m, 1 H)、1.13 (d, J = 13.1 Hz, 1 H)、0.93 - 0.80 (m, 1 H)、0.68 - 0.55 (m, 2 H)、0.51 - 0.40 (m, 2 H)；SFC保持時間：7.05；質量の測定値：542 [M + H]⁺；ジアステレオマーB：¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.43 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、8.06 - 7.99 (m, 2 H)、7.57 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、7.46 - 7.41 (m, 2 H)、7.38 - 7.29 (m, 3 H)、5.55 (d, J = 10.5 Hz, 1 H)、4.05 (dd, J = 11.8、2.8 Hz, 1 H)、3.93 - 3.84 (m, 4 H)、3.54 (td, J = 11.9、1.9 Hz, 1 H)、3.35 (td, J = 11.9、1.8 Hz, 1 H)、3.15 - 3.01 (m, 1 H)、2.06 - 1.96 (m, 2 H)、1.76 (d, J = 1.0 Hz, 3 H)、1.69 - 1.54 (m, 1 H)、1.48 - 1.35 (m, 1 H)、1.10 (d, J = 12.3 Hz, 1 H)、0.89 (t, J = 6.8 Hz, 1 H)、0.69 - 0.57 (m, 2 H)、0.51 - 0.41 (m, 2 H)；SFC保持時間：8.91分；質量の測定値：542 [M + H]⁺

【0997】

実施例447&448

1 - シクロプロピル - 1 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 8 - フルオロ - 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] エタン - 1 - オール

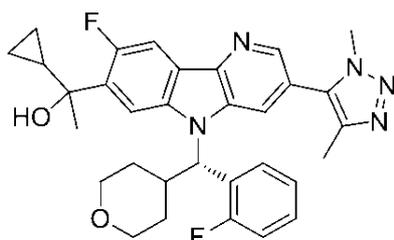
10

20

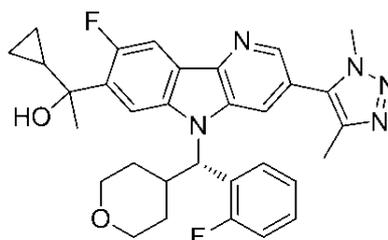
30

40

【化 2 6 4】



ジアステレオマーA、実施例 4 4 7



ジアステレオマーB、実施例 4 4 8

【0 9 9 8】

1 - シクロプロピル - 1 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 8 - フルオロ - 5 - [(S) - (2 - フルオロフェニル) (オキサン - 4 - イル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] エタン - 1 - オールは、1 - シクロプロピル - 1 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 8 - フルオロ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] エタン - 1 - オールについて記載される操作に従って調製された。(R) - フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノールの代わりに (R) - (2 - フルオロフェニル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノールを用いた。最終工程にて生成されたジアステレオマーはキラルセル・O J - H プレパラティブカラム、30 x 250 mm、5 μm、移動相：CO₂ 中 20 % MeOH、130 パール；温度：35 ；流速：70 mL / 分で 10 分間；270 nm での UV モニター；インジェクション：0.3 mL (1 mL の MeOH : CHCl₃ (1 ; 1) 中に約 6 mg (35 mg がスタック化インジェクションで精製された)) に付して分割された。ジアステレオマー A : ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.47 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、8.05 (d, J = 6.0 Hz, 1 H)、8.00 (d, J = 11.3 Hz, 1 H)、7.82 (s, 1 H)、7.75 (t, J = 6.9 Hz, 1 H)、7.35 - 7.29 (m, 1 H)、7.25 - 7.20 (m, 1 H)、7.08 - 7.01 (m, 1 H)、5.72 (d, J = 11.3 Hz, 1 H)、4.05 (dd, J = 12.0、3.0 Hz, 1 H)、4.01 (s, 3 H)、3.88 (dd, J = 11.9、2.9 Hz, 1 H)、3.57 - 3.47 (m, 1 H)、3.38 - 3.30 (m, 1 H)、3.21 - 3.09 (m, 1 H)、2.38 (s, 3 H)、1.97 (d, J = 3.0 Hz, 1 H)、1.88 (d, J = 12.5 Hz, 1 H)、1.76 (d, J = 1.3 Hz, 3 H)、1.64 - 1.49 (m, 1 H)、1.46 - 1.32 (m, 1 H)、1.13 (d, J = 13.8 Hz, 1 H)、0.88 (d, J = 11.3 Hz, 1 H)、0.67 - 0.54 (m, 2 H)、0.49 - 0.37 (m, 2 H) ; SFC 保持時間：6.43 分；質量の測定値：557 [M + H]⁺ ; ジアステレオマー B : ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.46 (d, J = 1.5 Hz, 1 H)、8.06 (d, J = 6.0 Hz, 1 H)、8.00 (d, J = 11.5 Hz, 1 H)、7.81 (s, 1 H)、7.74 (t, J = 6.8 Hz, 1 H)、7.36 - 7.29 (m, 1 H)、7.25 - 7.20 (m, 1 H)、7.09 - 7.02 (m, 1 H)、5.72 (d, J = 11.5 Hz, 1 H)、4.05 (dd, J = 11.8、2.8 Hz, 1 H)、4.00 (s, 3 H)、3.88 (dd, J = 11.7、2.6 Hz, 1 H)、3.52 (td, J = 11.9、2.0 Hz, 1 H)、3.33 (td, J = 11.9、2.0 Hz, 1 H)、3.21 - 3.07 (m, 1 H)、2.37 (s, 3 H)、1.98 (d, J = 2.3 Hz, 1 H)、1.87 (d, J = 13.6 Hz, 1 H)、1.76 (d, J = 1.3 Hz, 3 H)、1.66 - 1.50 (m, 1 H)、1.46 - 1.32 (m, 1 H)、1.09 (d, J = 12.8 Hz, 1 H)、0.95 - 0.78 (m, 1 H)、0.69 - 0.55 (m, 2 H)、0.52 - 0.39 (m, 2 H) ; SFC 保持時間：7.59 分；質量の測定値：557 [M + H]⁺

【0 9 9 9】

実施例 4 4 9 & 4 5 0

10

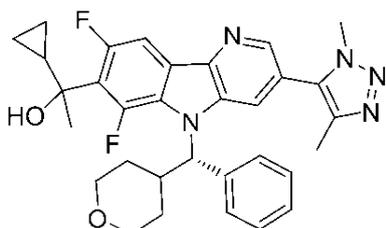
20

30

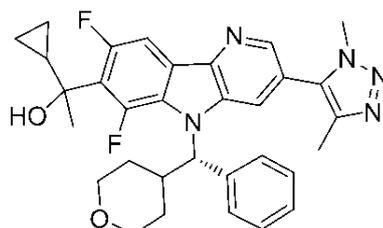
40

50

1 - シクロプロピル - 1 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6, 8 - ジフルオロ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] エタン - 1 - オール
【化 2 6 5】



ジアステレオマーA、実施例 4 4 9



ジアステレオマーB、実施例 4 5

10

【 1 0 0 0】

工程 1 : 2 - (4 - クロロ - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン

乾燥 2 4 / 4 0 - 2 5 0 m L の丸底フラスコに、5 - ブロモ - 2 - クロロ - 1, 3 - ジフルオロベンゼン (5. 0 0 g、2 2. 0 ミリモル) を入れ、DMSO (4 4. 0 m L) で希釈した。ビス (ピナコール) ジボラン (6. 4 2 g、2 5. 3 ミリモル) を加え、つづいて酢酸カリウム (4. 3 2 g、4 4. 0 ミリモル) および [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (0. 1 6 1 g、0. 2 2 0 ミリモル) を添加した。フラスコを密封し、超純粋なアルゴンおよび音波処理を 5 分間用いて脱気処理に付した。反応混合物を予め 8 0 ° に加熱した油浴に入れ、窒素で部分的に満たしたバルーンを用いて通気した。1 0 時間後、該混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し、分離漏斗に移し、そこで有機液を数倍容量の水で洗浄した。有機液を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー : (4 0 g ISCO RediSep Rf、DCM にロードして乾燥させる、最初の廃棄量 : 0 m L、フラクションの大きさ : 9 m L 1 3 x 1 0 0 m m、酢酸エチル / ヘキサン 0 % [2 0 1 m L]、0 - 5 % [1 5 0 m L]、5 - 1 0 % [2 5 2 m L] で溶出する) に付して精製した。フラクションを集め、3. 5 3 g (5 9 %) を得た。¹ H NMR (4 0 0 M H z、C D C l ₃)

20

7. 4 0 - 7. 3 5 (m, 2 H)、1. 3 5 (s, 1 2 H)

30

【 1 0 0 1】

工程 2 : 5 - ブロモ - 2 - (4 - クロロ - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - ニトロピリジン

2 4 / 4 0 - 1 0 0 m L の丸底フラスコに、2, 5 - ジブロモ - 3 - ニトロピリジン (2. 0 0 g、7. 0 9 ミリモル) および 2 - (4 - クロロ - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (1. 9 5 g、7. 0 9 ミリモル) を入れた。混合物を THF (3 0 m L) で希釈し、PdCl₂ (dppf) (0. 0 5 2 0 g、0. 0 7 1 0 ミリモル) を加え、つづいて三塩基性リン酸カリウム水溶液 (2. 0 M、7. 0 9 m L、1 4. 2 ミリモル) を添加した。バイアルを密封し、超純粋なアルゴンおよび音を 2 分間用いて脱気処理に付した。バイアルを予め 6 5 ° に加熱した油浴に入れた。3 5 分後、該反応混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルおよび塩水の溶液で希釈し、セライトパッドを通して濾過した。フラスコの中身を分離漏斗に移し、有機液を塩水 (3 x) で洗浄し、次に酢酸エチルで逆抽出した。有機液を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (4 0 g ISCO RediSep Rf、DCM にロードして乾燥させる、最初の廃棄量 : 0 m L、フラクションの大きさ : 9 m L 1 3 x 1 0 0 m m、ジクロロメタン / ヘキサン 0 % [1 0 2 m L]、0 - 2 0 % [1 5 0 m L]、2 0 % [5 0 1 m L]、2 0 - 5 0 % [2 5 2 m L]、5 0 % [1 5 0 m L] で溶出する) に付して精製した。フラクションを集め、1. 5 9 g (6 4 %) を得た。¹ H NMR (4 0 0 M H z、C D C l ₃) 8. 9 4 (d, J = 2. 0 H z, 1 H)、8. 3 7 (d, J = 2. 3 H z, 1 H)、7. 2 3 - 7. 1 6 (m, 2 H); 質量

40

50

の測定値：350 [M+H]⁺

【1002】

工程3：3-ブロモ-7-クロロ-6,8-ジフルオロ-5H-ピリド[3,2-b]インドール

40 mLの圧力バイアルに、5-ブロモ-2-(4-クロロ-3,5-ジフルオロフェニル)-3-ニトロピリジン(1.59 g、4.55ミリモル)および1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(2.72 g、6.82ミリモル)を入れた。該混合物を1,2-ジクロロベンゼン(15 mL)に懸濁させ、バイアルを密封し、予め160 に加熱した反応ブロックに置いた。15分後、バイアルの中身を250 mLの丸底フラスコに移し、減圧下で濃縮した。褐色油をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(24 g ISCO Red iSep Rf、DCMにロードして乾燥させる、最初の廃棄量：0 mL、フラクションの大きさ：9 mL 13 x 100 mm、酢酸エチル/ジクロロメタン 0% [1500 mL]で溶出する)に付して精製した。フラクションを集め、722 mg (50%)を得た。¹H NMR(400 MHz、CD₃OD) 8.57 (s, 1H)、8.16 (s, 1H)、7.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 質量の測定値：317 [M+H]⁺

【1003】

工程4：(S)-3-ブロモ-7-クロロ-6,8-ジフルオロ-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール

24/40-100 mLの丸底フラスコに、3-ブロモ-7-クロロ-6,8-ジフルオロ-5H-ピリド[3,2-b]インドール(349 mg、1.10ミリモル)、トリフェニルホスフィン(432 mg、1.65ミリモル)、および(R)-フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール(317 mg、1.65ミリモル)を入れた。混合物をTHF(22 mL)に溶かし、0 に冷却した。次にDIAD(342 μL、1.65ミリモル)を滴下して加えた。氷浴を外した。5時間後、混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(24 g ISCO RediSep Rf、DCMにロードして乾燥させる、最初の廃棄量：0 mL、フラクションの大きさ：9 mL 13 x 100 mm、ジクロロメタン/ヘキサン 0% [75 mL]、0-100% [150 mL]、100% [1002 mL]で溶出する)に付して精製した。フラクションを集め、445 mg (82%)を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 8.56 (s, 1H)、7.95 (br s, 1H)、7.90 (dd, J = 7.7、1.6 Hz, 1H)、7.47 (d, J = 7.0 Hz, 2H)、7.42-7.29 (m, 3H)、5.82 (br s, 1H)、4.05 (dd, J = 11.7、2.6 Hz, 1H)、3.89 (dd, J = 11.9、2.4 Hz, 1H)、3.56 (td, J = 11.9、2.0 Hz, 1H)、3.44-3.35 (m, 1H)、3.02 (br s, 1H)、1.97 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、1.59-1.51 (m, 1H)、1.45 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、1.02 (d, J = 12.5 Hz, 1H); 質量の測定値：491 [M+H]⁺

【1004】

工程5：(S)-7-クロロ-3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-6,8-ジフルオロ-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール

2-5 mLのマイクロ波バイアルに、(S)-3-ブロモ-7-クロロ-6,8-ジフルオロ-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール(150 mg、0.305ミリモル)を入れ、DMF(3050 μL)に溶かした。その溶液に、ヨウ化銅(I)(11.6 mg、0.0610ミリモル)、トリエチルアミン(85.0 μL、0.610ミリモル)および1,4-ジメチル-5-(トリブチルスタニル)-1H-1,2,3-トリアゾール(141 mg、0.366ミリモル)を添加した。最後にPd(PPh₃)₄(35.2 mg、0.0310ミリモル)を加え、バイアルを密封し、超純粋なアルゴンおよび音波処理を2分間用いて脱気処理に付した。バイアルを予め100 に加熱した反応ブロックに置いた。30分後、反応物を水および酢酸エチルで希釈し、セライトパッドを通して濾過し、黒色のエマルジョン

10

20

30

40

50

を除去した。その濾過した溶液を分離漏斗に移し、層を分離した。有機液を水(2x)および塩水で洗浄した。水層を合わせ、酢酸エチルで抽出し、水層を処分した。有機液を合わせ、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(40g ISCO RediSep Rf, DCMにロードして乾燥させる、最初の廃棄量: 0 mL、フラクションの大きさ: 9 mL 13 x 100 mm、アセトン/ジクロロメタン 0% [99 mL]、0-10% [201 mL]、10% [201 mL]、15% [150 mL]、20% [150 mL]、30% [150 mL]で溶出する)に付して精製した。フラクションを集め、159 mg (103%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.99 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H)、7.58 (brs, 1H)、7.51 - 7.29 (m, 5H)、6.00 (brs, 1H)、4.09 - 4.01 (m, 1H)、3.90 (dd, J = 11.7, 2.9 Hz, 1H)、3.84 (s, 3H)、3.55 (td, J = 11.9, 2.0 Hz, 1H)、3.41 - 3.30 (m, 1H)、3.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、2.27 (s, 3H)、2.08 - 2.00 (m, 1H)、1.67 - 1.44 (m, 2H)、1.01 (d, J = 12.5 Hz, 1H); 質量の測定値: 508 [M+H]⁺

【1005】

工程6: (S)-3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-6,8-ジフルオロ-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-7-(プロパ-1-エン-2-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール
(S)-3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-6,8-ジフルオロ-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-7-(プロパ-1-エン-2-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドールは、1-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(S)-オキサソ-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]エタン-1-オンの合成にて記載される操作と同様の操作を用いて合成された。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.88 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H)、7.56 (s, 1H)、7.49 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、7.41 - 7.28 (m, 3H)、6.05 (brs, 1H)、5.61 - 5.57 (m, 1H)、5.27 (s, 1H)、4.08 - 4.01 (m, 1H)、3.89 (dd, J = 11.7, 2.6 Hz, 1H)、3.85 - 3.78 (m, 3H)、3.54 (td, J = 11.9, 1.9 Hz, 1H)、3.40 - 3.30 (m, 1H)、3.12 - 2.95 (m, 1H)、2.25 (s, 6H)、2.04 (d, J = 13.6 Hz, 1H)、1.66 - 1.44 (m, 2H)、1.00 (d, J = 12.5 Hz, 1H); 質量の測定値: 513 [M+H]⁺

【1006】

工程7: (S)-1-(3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-6,8-ジフルオロ-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル)エタノン
(S)-1-(3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-6,8-ジフルオロ-5-(フェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル)エタノンは、1-シクロプロピル-1-[3-(ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-[(S)-オキサソ-4-イル(フェニル)メチル]-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-イル]エタン-1-オールの合成にて記載される操作と同様の操作を用いて合成された。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.59 (brs, 1H)、7.50 - 7.43 (m, 2H)、7.42 - 7.29 (m, 3H)、6.04 (brs, 1H)、4.11 - 4.01 (m, 1H)、3.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、3.84 (s, 3H)、3.60 - 3.48 (m, 1H)、3.35 (t, J = 11.0 Hz, 1H)、2.99 (brs, 1H)、2.78 (s, 3H)、2.27 (s, 3H)、2.09 - 2.01 (m,

1 H)、1.65 - 1.45 (m, 2 H)、1.05 - 0.94 (m, 1 H); 質量の測定値: 515 [M + H]⁺

【1007】

工程8: 1 - シクロプロピル - 1 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6, 8 - ジフルオロ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 7 - イル]エタン - 1 - オール

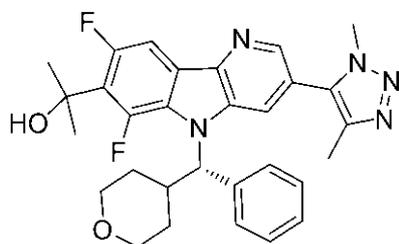
1 - シクロプロピル - 1 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6, 8 - ジフルオロ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 7 - イル]エタン - 1 - オールは、1 - シクロプロピル - 1 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 7 - イル]エタン - 1 - オールにて記載される操作と同様の操作を用いて合成された。ジアステレオマーは、キラルSFC: カラム: キラルセル・OJ - H、30 x 250 mm、5 μm 移動相: 10% MeOH / 90% CO₂; 圧力: 120 バール、温度: 35 ; 流速: 70 mL / 分; UV: 270 nm; インジェクション: 0.75 mL (1 mL の MeOH : CHCl₃ に付き約 6 mg) に付して分割された。ジアステレオマー A: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.45 (s, 1 H)、7.96 (d, J = 12.0 Hz, 1 H)、7.58 (brs, 1 H)、7.52 - 7.29 (m, 5 H)、6.09 (brs, 1 H)、4.06 (d, J = 8.0 Hz, 1 H)、3.91 (d, J = 9.0 Hz, 1 H)、3.82 (brs, 3 H)、3.56 (t, J = 10.8 Hz, 1 H)、3.42 - 3.30 (m, 1 H)、3.01 (brs, 1 H)、2.25 (brs, 3 H)、2.08 (d, J = 13.3 Hz, 1 H)、1.89 (brs, 3 H)、1.69 - 1.45 (m, 4 H)、1.03 - 0.94 (m, 1 H)、0.93 - 0.79 (m, 2 H)、0.67 - 0.49 (m, 2 H); SFC 保持時間: 30.6 分; 質量の測定値: 557 [M + H]⁺; ジアステレオマー B: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.44 (d, J = 1.5 Hz, 1 H)、7.88 (dd, J = 11.8、1.0 Hz, 1 H)、7.53 (s, 1 H)、7.49 - 7.43 (m, 2 H)、7.41 - 7.29 (m, 3 H)、6.08 (brs, 1 H)、4.06 (dd, J = 11.5、2.5 Hz, 1 H)、3.90 (dd, J = 11.7、2.4 Hz, 1 H)、3.81 (s, 3 H)、3.56 (td, J = 11.9、1.9 Hz, 1 H)、3.35 (t, J = 11.0 Hz, 1 H)、3.09 (dd, J = 10.0、4.0 Hz, 1 H)、3.05 - 2.94 (m, 1 H)、2.25 (s, 3 H)、2.06 (d, J = 13.6 Hz, 1 H)、1.90 (brs, 3 H)、1.69 - 1.46 (m, 2 H)、1.39 - 1.18 (m, 1 H)、1.00 (d, J = 13.6 Hz, 1 H)、0.94 - 0.79 (m, 2 H)、0.69 - 0.47 (m, 2 H); SFC 保持時間: 37.1 分; 質量の測定値: 557 [M + H]⁺

【1008】

実施例 451

2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6, 8 - ジフルオロ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 7 - イル]プロパン - 2 - オール

【化 266】



【1009】

2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6, 8 - ジフル

オロ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールは、1 - シクロプロピル - 1 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 , 8 - ジフルオロ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } エタン - 1 - オールの合成について記載される操作に従って、工程 8 にてジエチルエーテル中 1 . 6 M メチルリチウムの代わりに 2 - メチルテトラヒドロフラン中 1 . 0 M 臭化シクロプロピルマグネシウムを用いることで調製された。該化合物はプレパラティブ HPLC : カラム : ウォーターズ・エクスブリッジ C18 100 x 30 mm 5 u、溶媒 : 水 / アセトニトリル / 10 mm 酢酸アンモニウム、% B 勾配 (時間) : 40 % (12 分)、流速 : 30 mL / 分、6.8 mg / インジェクション ; ¹ H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.44 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、7.89 (dd、J = 11.8、1.0 Hz、1 H)、7.53 (s、1 H)、7.49 - 7.43 (m、2 H)、7.41 - 7.29 (m、3 H)、6.09 (br s、1 H)、4.06 (dd、J = 11.7、2.6 Hz、1 H)、3.90 (dd、J = 11.7、2.9 Hz、1 H)、3.81 (s、3 H)、3.55 (td、J = 11.9、2.0 Hz、1 H)、3.40 - 3.29 (m、1 H)、3.21 (d、J = 6.5 Hz、1 H)、3.07 - 2.94 (m、1 H)、2.25 (s、3 H)、2.10 - 2.02 (m、1 H)、1.92 (s、6 H)、1.68 - 1.43 (m、2 H)、0.96 (d、J = 12.0 Hz、1 H) ; HPLC 保持時間 : 7 分 ; 質量の測定値 : 531 [M + H]⁺

10

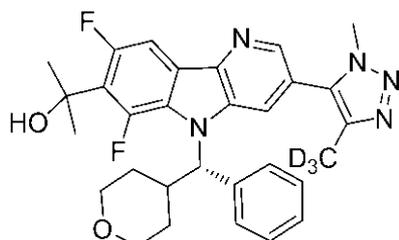
【 1010 】

20

実施例 452

2 - { 6 , 8 - ジフルオロ - 3 - [4 - (² H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オール

【 化 267 】



30

【 1011 】

2 - { 6 , 8 - ジフルオロ - 3 - [4 - (² H₃) メチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } プロパン - 2 - オールは、1 - シクロプロピル - 1 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 , 8 - ジフルオロ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル } エタン - 1 - オールについて記載される操作に従って、工程 5 にて 1 , 4 - ジメチル - 5 - (トリブチルスタンニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールを 4 - (² H₃) メチル - 1 - メチル - 5 - (トリブチルスタンニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールと置き換えることで調製された。または同じサンプルの工程 8 にてジエチルエーテル中 1 . 6 M メチルリチウムの代わりに 2 - メチルテトラヒドロフラン中 1 . 0 M 臭化シクロプロピルマグネシウムを用いた。該化合物をプレパラティブ HPLC : カラム : ウォーターズ・エクスブリッジ C18 100 x 30 mm 5 u、溶媒 : 水 / アセトニトリル / 酢酸アンモニウム、% B 勾配 (時間) : 37 % (25 分)、流速 : 30 mL / 分、2 x 250 μL ; インジェクション (10.8 mg / インジェクション) ; ¹ H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.44 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、7.89 (dd、J = 11.8、1.0 Hz、1 H)、7.53 (s、1 H)、7.46 (d、J = 7.5 Hz、2 H)、7.41 - 7.29 (m、3 H)、6.0

40

50

8 (brs, 1H)、4.06 (dd, $J = 11.7, 2.6$ Hz, 1H)、3.90 (dd, $J = 11.7, 2.6$ Hz, 1H)、3.81 (s, 3H)、3.55 (td, $J = 11.9, 1.9$ Hz, 1H)、3.34 (td, $J = 11.9, 1.6$ Hz, 1H)、3.21 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H)、3.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)、2.11 - 2.02 (m, 1H)、1.92 (brs, 6H)、1.69 - 1.45 (m, 2H)、0.96 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H); HPLC 保持時間: 9分; 質量の測定値: 534 [M+H]⁺

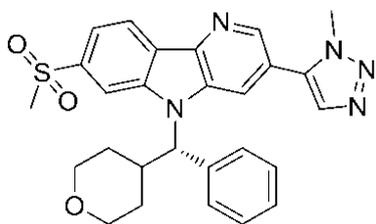
【1012】

実施例453

5 - {7 - メタンシルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2-b]インドール - 3 - イル} - 1 - メチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール

10

【化268】



【1013】

20

工程1: 5 - ブロモ - 2 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 3 - ニトロピリジン
 圧力ボトル中のPdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂アダクト(0.732g、1.00ミリモル)、リン酸カリウム(21.2g、100ミリモル)、(4 - (メチルスルホニル)フェニル)ボロン酸(10.0g、50.0ミリモル)、および2,5 - ジブロモ - 3 - ニトロピリジン(14.1g、50.0ミリモル)のTHF(100mL)中混合物に窒素を10分間にわたって吹き込んだ。そのボトルを密封し、80 で3時間加熱した。冷却後、該混合物をEtOAcで希釈し、SiO₂層を通して濾過した。有機層を水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。得られた固体をエーテルで洗浄し、7.40g(41%)の固体を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)

8.99 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、8.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、8.07 (dd, $J = 1.6, 8$ Hz, 2H)、7.63 (dd, $J = 1.6, 8$ Hz, 2H)、3.14 (s, 3H)

30

【1014】

工程2: 3 - ブロモ - 7 - (メチルスルホニル) - 5H - ピリド[3,2-b]インドール

100mLの丸底フラスコに、5 - ブロモ - 2 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 3 - ニトロピリジン(2.00g、5.60ミリモル)、トリフェニルホスフィン(3.67g、14.0ミリモル)および1,2 - ジクロロベンゼン(50mL)を入れた。該フラスコを氷浴に入れ、液化装置を装着し、170 で1.5時間加熱した。揮発性成分をロトバップを用いて高真空下70 で、次に窒素の流れの下で36時間にわたって除去し、黒色油を得た。残渣を塩化メチレンに溶かし、220g ISCOカラム上、100%塩化メチレン~40%EtOAc/塩化メチレンで1800mLの容量で溶出し、次に40%EtOAc/塩化メチレン~80%EtOAc/塩化メチレンで1800mLの容量で溶出した。標記化合物を含有するフラクションを濃縮し、トリフェニルホスフィンオキシドで汚染された、920mgの明黄褐色固体を得た。LC/MS方法2を用いるLC/MSは、HPLC RT=0.93分である標記化合物およびHPLC RT=1.01分であるトリフェニルホスフィンオキシドの存在を示した。

40

【1015】

工程3: (S) - 3 - ブロモ - 7 - (メチルスルホニル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド[3,2-b]インドール

50

3 - プロモ - 7 - (メチルスルホニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (0 . 9 2 g 、 2 . 8 3 ミリモル) 、 (R) - フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノール (0 . 8 1 6 g 、 4 . 2 4 ミリモル) およびトリフェニルホスフィン (1 . 1 1 g 、 4 . 2 4 ミリモル) を 1 0 0 m L の T H F に溶かし、0 に冷却した。これに D I A D (0 . 8 2 5 m L 、 4 . 2 4 ミリモル) を 1 8 ゲージの針を通して滴下して加えた。15分後、氷浴を取り外し、反応物を1時間攪拌した。揮発性成分をロトバップで除去した。残渣を塩化メチレンに溶かし、80g ISCOカラム上で、0% EtOAc / 塩化メチレン ~ 40% EtOAc / 塩化メチレンで800mLの容量にて溶出して精製した。フラクションを含有する標記化合物を濃縮して1.52gの白色固体を得た。LC / MS方法2を用いるLC / MSは、HPLC RT = 1.18分である不純な生成物の存在を示した。

10

【1016】

工程4 : (S) - (7 - (メチルスルホニル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル) ボロン酸

(S) - 3 - プロモ - 7 - (メチルスルホニル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール (0 . 7 0 0 g 、 1 . 4 0 ミリモル) 、 4 , 4 , 4 ' , 4 ' , 5 , 5 , 5 ' , 5 ' - オクタメチル - 2 , 2 ' - ビ (1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン) (0 . 4 2 7 g 、 1 . 6 8 ミリモル) 、 P d C l ₂ (d p p f) - C H ₂ C l ₂ アダクツ (0 . 0 5 7 0 g 、 0 . 0 7 0 0 ミリモル) 、 および酢酸カリウム (0 . 2 7 5 g 、 2 . 8 0 ミリモル) の混合物を 1 0 m L のジオキサンに溶かした。音波処理に付しながら、該混合物を5分間にわたってアルゴンを通気した。バイアルに栓をし、90 で一夜加熱した。揮発性成分を除去し、残渣をEtOAcに溶かした。有機液を水および塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濃縮して0.980gの褐色油を得た。その油を11mLのDMSOに溶かし、HPLCにより1.5mLのアリコートで精製した。カラム : Luna 10u - C 1 8 ; 3 0 x 1 0 0 m m ; 方法 : 1 7 分間にわたって 1 0 % B を 1 0 0 % B とする ; A = 9 0 % 水 / 1 0 % メタノール / 0 . 1 % T F A ; B = 1 0 % 水 / 9 0 % メタノール / 0 . 1 % T F A ; 1 1 - 1 2 分で溶出するフラクションを集め、濃縮して210mgの黄色油を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z 、 C D ₃ O D)

20

8 . 7 1 (b r s , 1 H) 、 8 . 6 0 - 8 . 4 0 (m , 3 H) 、 7 . 8 5 (d d , J = 8 . 3 、 1 . 5 H z , 1 H) 、 7 . 7 0 - 7 . 5 8 (m , 2 H) 、 7 . 4 2 - 7 . 3 0 (m , 2 H) 、 7 . 3 0 - 7 . 1 6 (m , 1 H) 、 5 . 8 7 - 5 . 7 8 (m , 1 H) 、 4 . 0 2 (d , J = 1 5 . 1 H z , 1 H) 、 3 . 8 1 (d , J = 1 1 . 0 H z , 1 H) 、 3 . 6 4 (t , J = 1 1 . 5 H z , 1 H) 、 3 . 5 2 - 3 . 3 7 (m , 2 H) 、 3 . 2 5 - 3 . 2 0 (m , 3 H) 、 1 . 7 7 - 1 . 5 8 (m , 1 H) 、 1 . 0 4 (d , J = 1 2 . 0 H z , 1 H) ; LC / MS 方法 2 ; HPLC RT = 0 . 8 3 分

30

【1017】

工程5 : 5 - { 7 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

40

(S) - (7 - (メチルスルホニル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル) ボロン酸 (3 0 m g 、 0 . 0 6 5 ミリモル) および 5 - プロモ - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (1 0 . 5 m g 、 0 . 0 6 5 0 ミリモル) を 1 . 5 m L のジオキサンおよび 0 . 5 m L の水に溶かした。これに炭酸カリウム (2 6 . 8 m g 、 0 . 1 9 4 ミリモル) および P d C l ₂ (d p p f) - C H ₂ C l ₂ アダクツ (3 . 6 9 m g 、 4 . 5 2 マイクロモル) を添加し、音波処理に付しながら5分間アルゴンを通気した。バイアルに栓をし、100 で1時間加熱した。揮発性成分を除去した。残渣を1.5mLのDMSOに溶かし、濾過し、プレパラティブHPLC上でプレパラティブHPLC方法1を用いて精製したが、その方法では勾配を20分間にわたって20% B - 80% Bとした。所望の生成物を含有する

50

フラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させた。生成物の収量は6.30 mg (18%)であり、その推定される純度はLCMSによれば94%であった。2つのアナリティカルLC/MSインジェクションを用いて最終純度を決定した。インジェクション1: LC/MS方法3; HPLC RT = 1.39分; インジェクション2: LC/MS方法4; HPLC RT = 2.20分; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.79 - 8.68 (m, J = 1.5 Hz, 2H)、8.64 (br s, 1H)、8.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、8.11 (s, 1H)、7.86 (dd, J = 8.2、1.4 Hz, 1H)、7.69 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、7.41 - 7.31 (m, 2H)、7.31 - 7.23 (m, 1H)、6.01 (d, J = 11.3 Hz, 1H)、4.12 (s, 3H)、3.94 - 3.91 (m, 1H)、3.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、3.56 - 3.42 (m, 2H)、3.38 (s, 3H)、2.32 (t, J = 1.8 Hz, 1H)、1.74 (d, J = 12.5 Hz, 1H)、1.68 - 1.56 (m, 1H)、1.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、0.91 (d, J = 13.8 Hz, 1H)

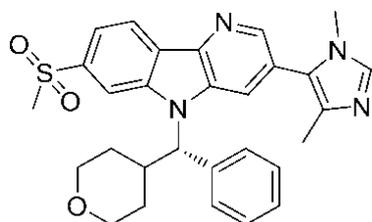
10

【1018】

実施例454

5 - {7 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2-b]インドール - 3 - イル} - 1,4 - ジメチル - 1H - イミダゾール

【化269】



20

【1019】

(S) - (7 - (メチルスルホニル) - 5 - (フェニル(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 5H - ピリド[3,2-b]インドール - 3 - イル) ボロン酸 (30.0 mg、0.0650ミリモル) および 5 - プロモ - 1,4 - ジメチル - 1H - イミダゾール (11.3 mg、0.0650ミリモル) を 1.5 mL のジオキサソおよび 0.5 mL の水に溶かした。これに炭酸カリウム (26.8 mg、0.194ミリモル) および PdCl₂(dppf) · CH₂Cl₂ アダクト (3.69 mg、4.52マイクロモル) を添加し、音波処理に付しながらアルゴンを5分間吹き込むことで反応混合物を脱気処理に付した。バイアルに栓をし100 で1時間加熱した。その粗材料をプレパラティブLC/MS (プレパラティブ HPLC 方法1) を通して以下の修飾条件 (20分間にわたって勾配を30 - 70% Bとする) に付して精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を介して乾燥させた。生成物の収量は5.80 mgであり、その推定される純度はLCMSによれば91%であった。2つのアナリティカルLC/MSインジェクションを用いて最終純度を決定した。インジェクション1: LC/MS方法3、HPLC RT = 1.32分; インジェクション2: LC/MS方法4、HPLC RT = 2.32分. ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 8.58 (s, 1H)、8.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.74 (s, 1H)、7.68 (d, J = 7.7 Hz, 2H)、7.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H)、7.30 - 7.23 (m, 1H)、6.01 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、3.91 - 3.84 (m, 1H)、3.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、3.54 - 3.45 (m, 1H)、3.26 (t, J = 11.7 Hz, 1H)、2.17 (s, 3H)、1.91 (s, 6H)、1.73 (br s, 1H)、1.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、1.46 - 1.28 (m, 1H)、0.94 (d, J = 11.7 Hz, 1H)

30

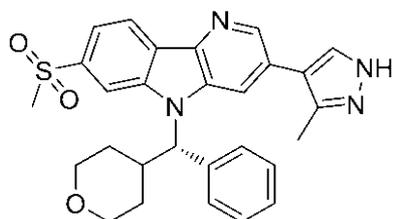
40

【1020】

実施例455

50

4 - { 7 - メタンスルホニル - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル]
- 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル } - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール
【化 2 7 0】



【 1 0 2 1 】

(S) - (7 - (メチルスルホニル) - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン
- 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 3 - イル) ボロン酸 (
2 0 . 0 m g 、 0 . 0 4 3 0 ミリモル) および 4 - ブロモ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール
(1 3 . 9 m g 、 0 . 0 8 6 0 ミリモル) を 1 . 5 m L のジオキサソおよび 0 . 2 m L の水に
溶かした。これに炭酸カリウム (1 7 . 9 m g 、 0 . 1 2 9 ミリモル) および P d C l ₂ (
d p p f) - C H ₂ C l ₂ アダクツ (2 . 4 6 m g 、 3 . 0 2 マイクロモル) を添加し、音
波処理に付しながら 5 分間にわたってアルゴンを吹き込んだ。バイアルに栓をし、 1 0 0
で 5 0 分間加熱して濾過した。粗材料をプレパラティブ LC / MS (プレパラティブ
H P L C 方法 1) に次の修飾条件 (4 0 分間にわたって勾配を 1 0 - 5 0 % B とする)
に付して精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離での蒸発を
介して乾燥させた。生成物の収量は 1 . 2 0 m g であり、その推定される純度は LC MS
によれば 9 6 % であった。2 つのアナリティカル LC / MS インジェクションを用いて最
終純度を決定した。インジェクション 1 : LC / MS 方法 3 、 H P L C R T = 1 . 8 3
分 ; インジェクション 2 : LC / MS 方法 4 、 H P L C R T = 2 . 3 7 分 ; ¹ H N M
R (5 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 8 . 6 9 (s , 2 H) 、 8 . 4 2 (d , J = 8
. 4 H z , 1 H) 、 8 . 2 7 (b r s , 1 H) 、 8 . 0 1 (s , 1 H) 、 7 . 8 2 (d , J = 8
. 4 H z , 1 H) 、 7 . 6 7 (d , J = 7 . 7 H z , 2 H) 、 7 . 3 6 (t , J = 7 . 5 H
z , 2 H) 、 7 . 2 7 (t , J = 7 . 3 H z , 1 H) 、 5 . 9 9 (d , J = 1 1 . 0 H z , 1
H) 、 3 . 9 0 (s , 2 H) 、 3 . 7 2 (d , J = 9 . 9 H z , 2 H) 、 3 . 6 0 (b r s ,
2 H) 、 3 . 5 2 (t , J = 1 1 . 2 H z , 3 H) 、 3 . 2 7 (t , J = 1 1 . 6 H z , 1 H)
、 2 . 4 3 (s , 3 H) 、 1 . 8 5 - 1 . 7 3 (m , 1 H) 、 1 . 7 2 - 1 . 5 8 (m , 1
H) 、 1 . 4 6 - 1 . 2 7 (m , 1 H) 、 0 . 8 9 (d , J = 1 2 . 1 H z , 1 H)

【 1 0 2 2 】

実施例 4 5 6 - 4 5 9

表 1 5 に列挙される化合物は、 2 - { 5 - [(5 - メチル - 1 , 2 - オキサゾール - 3
- イル) (オキサソ - 4 - イル) メチル] - 3 - [4 - (² H ₃) メチル - 1 - メチル -
1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール -
7 - イル } プロパン - 2 - オールまたは 2 - { 6 - フルオロ - 3 - [4 - (² H ₃) メチ
ル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル] - 5 - [(S) - オキサソ
- 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - イル }
プロパン - 2 - オールについて記載される操作と同様の操作に従って、市販されているか
、または上記の出発材料より調製された。化合物はすべてホモキラルである :

【 1 0 2 3 】

10

20

30

40

【表 16】

表 15

実施例	構造式	HPLC RT (分)	HPLC 方法	MS (M+H)
456 エナンチオマ ーA		9.07	A	570.3
457 エナンチオマ ーB		55.05	B	534.6
458 エナンチオマ ーB		6.73	C	536.3
459 エナンチオマ ーA		10.06	D	536.2

【1024】

表 15 についての HPLC 条件：方法 A：カラム：キラルセル・OJ - H プレパラティブカラム、30 x 250 mm、5 μm；移動相：CO₂ 中 10% メタノール、150 パール；流速：70 mL / 分；方法 B：カラム：キラルパック OJ 21 x 250 mm 10 μm；移動相：12 : 88 エタノール：ヘプタン + 0.1% ジエチルアミン；流速：15 mL / 分；方法 C：カラム：キラルセル・OJ - H プレパラティブカラム、30 x 250 mm、5 μm；移動相：CO₂ 中 15% メタノール、150 パール；流速：70 mL / 分；方法 D：カラム：キラルパック OD 21 x 250 mm 10 μm；移動相：25 : 75 エタノール：ヘプタン + 0.1% ジエチルアミン；流速：15 mL / 分

【1025】

実施例 460

3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル(フェニル)メチル] - 5H - ピリド[3,2 - b]インドー

10

20

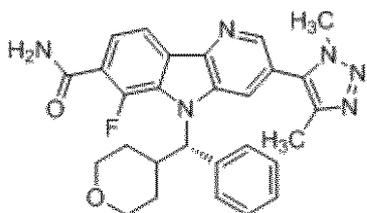
30

40

50

ル - 7 - カルボキシアミド

【化 2 7 1】



10

【1026】

工程 1 : (S) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボン酸

(S) - メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシラート (実施例 70 の工程 2 を参照のこと) (330 mg、0.643 ミリモル) の THF (7 mL) 中溶液に、水酸化ナトリウム (124 mg、1.928 ミリモル) の水 (1.4 mL) 中溶液を添加した。反応物を 50 で一夜攪拌した。反応物を濃縮して THF を除去した。反応物を水で希釈し、EtOAc (これは処分される) で抽出した。水層を pH を 5 の酸性にし、沈殿物を形成した。該混合物を酢酸エチルで抽出し、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮して 274 mg (85%) を得、それを精製することなく使用した。LCMS (M + H) = 500.4

20

【1027】

工程 2 : 3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - [(S) - オキサソ - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボキシアミド

(S) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - カルボン酸 (10.0 mg、0.020 ミリモル) の CH₂Cl₂ (0.5 mL) 中溶液に、CDI (2.82 mg、0.020 ミリモル) を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、飽和水酸化アンモニウム (0.03 mL) を加え、攪拌を一夜続けた。反応物を濃縮し、プレパラティブ HPLC (カラム : エクスブリッジ C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 勾配 : 15 分間にわたって 20 - 60% B とし、次に 100% B で 5 分間保持する ; 流速 : 2.0 mL / 分) に付して精製し、8.3 mg (83%) を得た。LCMS : RT = 1.58 分 ; MS (ES) : m / z = 499.1 [M + H]⁺ (カラム : ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 温度 : 50 ; 勾配 : 3 分間にわたって 0 - 100% B とし、次に 100% B で 0.75 分間保持する ; 流速 : 1.0 mL / 分 ; 検出 : UV (220 nm)) ; HPLC RT = 1.37 分 (カラム : ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 0.1% トリフルオロ酢酸 ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 0.1% トリフルオロ酢酸 ; 温度 : 50 ; 勾配 : 3 分間にわたって 0 - 100% B とし、次に 100% B で 0.75 分間保持する ; 流速 : 1.0 mL / 分 ; 検出 : UV (220 nm))

30

40

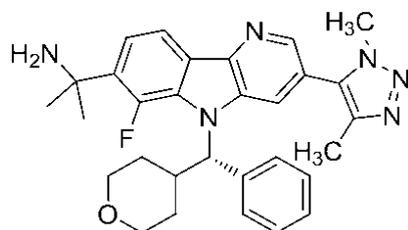
【1028】

50

実施例 461

2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - アミン

【化 272】



10

【 1029】

工程 1 : (S) - 7 - (2 - アジドプロパン - 2 - イル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール

2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - [オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - オール - エナンチオマー A (実施例 70) (250 mg、0.487 ミリモル) の DCM (6 mL) 中溶液を 0 に冷却し、トリメチルシリルアジド (0.162 mL、1.217 ミリモル) で処理した。5 分後、BF₃ · OEt₂ (0.308 mL、2.434 ミリモル) を添加し、該混合物を 20 分間攪拌した。氷浴を取り外し、反応物を一夜攪拌した。該混合物を水および重炭酸塩飽和水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機液を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して 236 mg (90%) を得、それを精製することなく使用した。LCMS (M + H) = 539.4

20

【 1030】

工程 2 : 2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - アミン

(S) - 7 - (2 - アジドプロパン - 2 - イル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - (フェニル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール (235 mg、0.436 ミリモル) の THF (7 mL) 中溶液に、トリメチルホスフィン (THF 中 1 M、0.873 mL、0.873 ミリモル) を加え、得られた溶液を一夜攪拌した。該溶液を水 (0.1 mL) で処理し、その反応物を一夜攪拌した。反応物を濃縮して、EtOAc で希釈し、水中に注いだ。有機液を水 (3 x) で、ついで塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して 200 mg の粗生成物を得た。少量の反応混合物をプレパラティブ HPLC (カラム : エクスブリッジ C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 勾配 : 40 分間にわたって 15 - 90% B とし、次に 100% B で 5 分間保持する ; 流速 : 20 mL / 分) に付して精製し、10.9 mg (5%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆)

30

8.53 (brs, 1 H)、8.20 (brs, 1 H)、8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1 H)、7.72 - 7.50 (m, 3 H)、7.40 - 7.20 (m, 3 H)、5.99 (brs, 1 H)、3.99 - 3.83 (m, 4 H)、3.76 (d, J = 8.8 Hz, 1 H)、3.50 - 3.46 (m, 1 H)、3.28 (t, J = 11.9 Hz, 1 H)、2.23 (brs, 3 H)、1.89 (s, 6 H)、1.80 (d, J = 12.1 Hz, 1 H)、1.64 (brs, 3 H)、1.35 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)、1.07 (d, J = 12.5 Hz, 1 H); LCMS (M + H) = 513.0

40

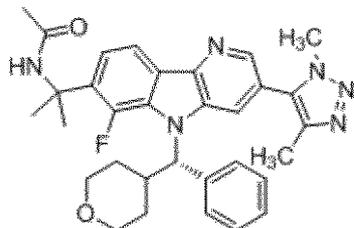
50

【1031】

実施例462

N - { 2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - イル } アセトアミド

【化273】



10

【1032】

2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - アミン (20 mg, 0.039ミリモル) の DC M (1 mL) 中溶液に、塩化アセチルクロリド (0.039 mL, 0.039ミリモル) およびトリエチルアミン (5.44 μ l, 0.039ミリモル) を添加した。室温で1時間攪拌した後、その反応物を濃縮し、プレパラティブHPLC (カラム: エクスブリッジ C18、19 x 200 mm、5 μ m 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 勾配: 35分間にわたって25 - 90% Bとし、次に100% Bで5分間保持する; 流速: 2.0 mL / 分) に付して精製し、8.6 mg (39%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.53 (brs, 1H)、8.39 (brs, 1H)、8.20 (brs, 1H)、7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.61 (brs, 2H)、7.38 - 7.22 (m, 4H)、5.96 (brs, 1H)、4.02 - 3.82 (m, 4H)、3.77 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、3.48 (d, J = 10.6 Hz, 1H)、3.28 (t, J = 11.2 Hz, 1H)、2.23 (brs, 3H)、1.90 (d, J = 12.8 Hz, 4H)、1.77 (brs, 7H)、1.32 (brs, 2H)、1.10 (d, J = 12.8 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 555.5

20

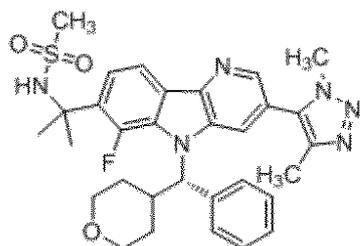
30

【1033】

実施例463

N - { 2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - イル } メタンサルホンアミド

【化274】



40

【1034】

2 - [3 - (ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - アミン (30.0 mg, 0.059ミリモル) の DC M (1 mL) 中溶液に、塩化メタンサルホニル (4.54 μ l, 0.059ミリモル) お

50

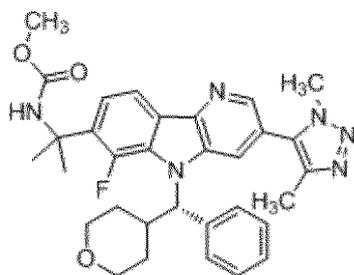
よびトリエチルアミン (0.016 mL、0.117ミリモル) を添加した。30分間攪拌した後、該反応物をDCMで希釈し、濾過して固体 (処分される) を取り除き、濃縮した。残渣をプレパラティブHPLC (カラム: エクスブリッジ C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル: 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル: 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 勾配: 35分間にわたって25-90% Bとし、次に100% Bで5分間保持する; 流速: 20 mL / 分) に付して精製し、10.2 mg (28%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 8.54 (brs, 1H)、8.23 (brs, 1H)、8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.79 (brs, 1H)、7.69 - 7.54 (m, 2H)、7.46 (brs, 1H)、7.39 - 7.22 (m, 3H)、5.98 (brs, 1H)、3.99 - 3.84 (m, 4H)、3.75 (d, J = 12.1 Hz, 1H)、3.55 - 3.44 (m, 4H)、3.28 (t, J = 11.2 Hz, 1H)、2.22 (brs, 3H)、1.86 (brs, 8H)、1.35 (brs, 2H)、1.09 (brs, 1H); LCMS (M+H) = 591.4

【1035】

実施例 464

メチル N - { 2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバマート

【化275】



【1036】

2 - [3 - (ジメチル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 5 - [(S) - オキサン - 4 - イル (フェニル) メチル] - 5H - ピリド [3,2 - b] インドール - 7 - イル] プロパン - 2 - アミン (30.0 mg、0.059ミリモル) のDCM (1 mL) 中溶液に、クロロギ酸メチル (4.52 μl、0.059ミリモル) および炭酸カリウム (8.09 mg、0.059ミリモル) を得た。反応物を室温で一夜攪拌した。反応物をDCMで希釈し、濾過して固体 (処分される) を取り除き、濃縮した。得られた残渣をプレパラティブHPLC (カラム: エクスブリッジ C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル: 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル: 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム; 勾配: 20分間にわたって40-90% Bとし、次に100% Bで5分間保持する; 流速: 20 mL / 分) に付して精製し、10.1 mg (30%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 8.54 (brs, 1H)、8.22 (brs, 1H)、7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.85 (brs, 1H)、7.62 (brs, 2H)、7.39 - 7.21 (m, 4H)、5.97 (brs, 1H)、4.00 - 3.83 (m, 4H)、3.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、3.49 - 3.39 (m, 4H)、3.29 (t, J = 11.2 Hz, 1H)、2.24 (brs, 3H)、1.77 (brs, 8H)、1.32 (brs, 2H)、1.10 (d, J = 11.0 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 571.5

【1037】

生物学的活性の評価

BRD2、BRD3、BRD4およびBRDT活性の阻害について代表的な化合物を試

10

20

30

40

50

験した。実験の操作および結果を下記に示す。

【1038】

サーマル・シフト・アッセイ (TSA) 用のヒトプロモドメインのクローニング、発現および精製

ヒトタンパク質のプロモドメインをコードする組換えDNAクローンをイー・コリでの発現用に最適化し、化学的に合成し (GenScript, Piscataway NJ)、修飾された pET28 発現ベクターに挿入し、タバコ葉脈斑紋ウイルス (TMV) プロテアーゼで切断可能な N-末端のヘキサヒスチジン融合部を構築した。非天然アミノ酸 (MGSSHHHHHHS SGETVRFQSM) (配列番号: 1) が、以下の:

CECR2 (420 - 543)、Q9BXF3 - 1; FALZ (2917 - 3037)、
 Q12830 - 1; GCN5 (731 - 837)、Q92830 - 1; PCAF (715
 - 831)、Q92831 - 1; BRD2 (24 - 472)、P25440 - 1; BRD
 3 (1 - 434)、Q15059 - 1; BRD4 (44 - 168)、BRD4 (333 -
 460)、BRD4 (44 - 460)、O60885 - 1; BRDT (1 - 383)、Q
 58F21 - 1; BAZ1B (1340 - 1457)、Q9UIG0 - 1; CREBBP
 (1081 - 1197)、Q92793 - 1; EP300 (1040 - 1161)、Q0
 9472 - 1; WDR9 (1310 - 1430)、Q9NSI6 - 1; ATAD2 (98
 1 - 1108)、Q6PL18 - 1; BRD1 (556 - 688)、O95696 - 1;
 BRD7 (129 - 236)、Q9NPI1 - 1; BRD9 (134 - 239)、Q9H
 8M2 - 1; BRPF1 (626 - 740)、P55201 - 2; ATAD2B (952
 - 1086)、Q9ULI0 - 1; BAZ2B (2054 - 2168)、Q9UIF8 -
 1; SP140L (400 - 580)、Q9H930 - 4; SP140 (687 - 862
)、Q13342 - 1; TIF1 (896 - 1014)、O15164 - 1; TRIM2
 8 (619 - 805)、Q13263 - 1; BRWD3 (1295 - 1443)、Q6R
 I45 - 1; TAF1 (1377 - 1503)、TAF1 (1501 - 1635)、P2
 1675 - 1; TAF1L (1402 - 1522)、TAF1L (1523 - 1654)
 、Q8IZX4 - 1; ASH1L (2433 - 2564)、Q9NR48 - 1; PB1 (43
 - 156)、PB1 (178 - 291)、PB1 (388 - 494)、PB1 (64
 5 - 766)、PB1 (773 - 917)、Q86U86 - 1; SMARCA2 (136
 7 - 1511)、P51531 - 1; SMARCA2 - 2 (1367 - 1493)、P5
 1531 - 2 で示されるアミノ酸残基配列 (Uniprot knowledgebase; Uniprot Consortiu
 m; www.uniprot.org) によって受け入れられている BRD4 であって、それで番号が付され
 ている) を有するプロモドメインタンパク質のすぐ後に続いた。

【1039】

組換えベクターをイー・コリ BL21 (DE3) に変換した。その形質転換細胞を、2.5 L のトムソン製ウルトライールド震盪フラスコ中、1 L の TB (terrific broth) に
 おいて、37 °C にて 230 rpm で培養し、600 nm の OD が 1.0 である細胞密度で
 、該細胞を 0.5 mM IPTG を用いて誘発させ、該振盪器にて 20 °C で 16 - 18 時
 間インキュベートした。

細胞ペレットを沈降操作により集め、リゾチームを 0.1 mg/ml で含有する緩衝液中
 で音波処理に付すことで溶解させた。各サンプルを沈降操作で清澄にし、上澄みを Hi s
 T r a p アフィニティカラム (GE Healthcare Life Sciences) に装填した。該カラムを
 洗浄し、次にイミダゾールのグラジエントで溶出した。プロモドメインタンパク質を含む
 タンパク質のピークフラクションをプールし、濃縮し、該タンパク質をスーパーデックス
 (Superdex) 200 カラム (GE Healthcare Life Sciences) で、最終貯蔵緩衝液 (20
 mM トリス塩酸 (pH 8.0)、200 mM NaCl、5% グリセロール、2 mM D
 TT) と平衡状態にしたサイズ排除クロマトグラフィーに付してさらに精製した。精製さ
 れたタンパク質を 2 - 5 mg/ml で含む SEC ピークフラクションをプールし、そのプ
 ールをアリコートに分け、液体窒素で瞬間冷凍させ、-80 °C で貯蔵した。

【1040】

10

20

30

40

50

TR - FRETアッセイ用のビオチニル化ヒトプロモドメインのクローニング、発現および精製

ヒトBRD2、BRD3、BRD4およびBRDTのプロモドメインをコードする組換えDNAクローンをイー・コリでの発現用に最適化し、化学的に合成し(GenScript, Piscataway NJ)、修飾されたpET28発現ベクターに挿入し、イー・コリのビオチン・リガーゼにより認識される部位特異的ビオチニル化モチーフ(BirA)の後に続いて、タバコ葉脈斑紋ウイルス(TVMV)プロテアーゼで切断可能なN-末端のヘキサヒスチジン融合部を構築した。非天然アミノ酸(MGSSHHHHHSSGETVRFQGLNDIFEAKIEWHEDTGHM)(配列番号:2)が、以下の:BRD4(44-168)、BRD4(333-460)、BRD4(44-460)、BRD4(1-477)、O60885-1で示されるアミノ酸残基配列(Uniprot knowledgebase; Uniprot Consortium; www.uniprot.orgによって受け入れられているBRD4であって、それで番号が付されている)を有するBRD4のプロモドメイン構築物のすぐ後に続いた。

【1041】

組換えベクターの各々を、クロラムフェニコールの選択下で、BirAをコードするプラスミドと一緒に用いて、イー・コリBL21 STAR(DE3)に共同変換した。その形質転換細胞を、40 µg/mlのカナマイシン、35 µg/mlのクロラムフェニコール、および100 µMのビオチンを補足した1LのM9-CAS培地(Teknova)を含む2.5Lのトムソン製ウルトライールド震盪フラスコ中、37 °Cで培養した。600 nmのODが0.6に相当する細胞密度で、培養物を0.5 mM IPTGを用いて誘発させ、該振盪器にて20 °Cでさらに20時間インキュベートした。細胞ペレットを沈降操作により集め、リゾチームを0.1 mg/mlで含有する緩衝液中で音波処理に付すことで溶解させた。各サンプルを沈降操作で清澄にし、上澄みをHisTrapアフィニティカラムに装填した。該カラムを洗浄し、次にイミダゾールのグラジエントで溶出した。プロモドメインタンパク質を含むタンパク質のピークフラクションをプールし、精製されたHis-TVMVプロテアーゼと一緒に4 °Cで18時間インキュベートした(TVMV:BRD4タンパク質の質量割合 1:15)。サンプルを低イミダゾール緩衝液にエクステンジし、HisTrapカラムに通し、切断されたHis-タグおよびHis-TVMV酵素を得た。HisTrapカラムを通した流れ中にあるタンパク質をさらに精製し、スーパーデックス200カラムでのサイズ排除クロマトグラフィーに付すことで最終貯蔵緩衝液(PBS(pH7.0)、5%グリセロール、1 mM DTT)にエクステンジした。純度を高めるために、BRD4(1-477)およびBRD4(44-460)タンパク質を、サイズ排除クロマトグラフィーに付す前に、さらにカチオン交換クロマトグラフィー精製工程に供した。本質的に、各タンパク質において定量的なモノビオチニル化(+226Da)が、最終サンプルを電子噴射イオン化質量分析に付すことで確かめられた。精製されたサンプルをアリコートに分け、液体窒素で瞬間冷凍させ、-80 °Cで貯蔵した。

【1042】

時間分解蛍光共鳴エネルギー転移(TR - FRET)アッセイ

化合物のプロモドメインBRD4(44-168)、BRD4(333-460)およびBRD4(1-477または44-460)との結合を時間分解蛍光共鳴エネルギー転移結合アッセイ(1)(蛍光標識したプローブ分子とプロモドメインタンパク質との結合を測定する)を用いて評価した。

プロモドメインタンパク質、蛍光プローブ分子(ビオチニル化ヒストンペプチドまたは蛍光標識した小型分子のいずれかのプローブ分子)および用量応答を示す試験化合物と一緒にインキュベートし、熱力学的に平衡にする。試験化合物が不在の場合、プロモドメインと小型分子が結合し、高い蛍光シグナルが発生する。阻害剤が十分な濃度で存在すると、この相互作用が断たれ、蛍光共鳴エネルギー転移が喪失することとなる。

【1043】

すべてのアッセイ成分を、BRD4(1-477および44-460)用の緩衝組成液

(20 mM Hepes (pH 7.5)、150 mM NaCl、5 mM DTT、0.05% ツィーン 20、および 100 μg/ml の BSA) に溶かした。プロモドメインタンパク質の最終濃度は 1.6 nM BRD4 (44-168)、1 nM BRD4 (333-460)、および 1 nM BRD4 (1-477 または 44-460) であり、蛍光プローブ分子は、その各々で、100 nM、50 nM、および 7.5 nM である。タンパク質はすべてピオチニル化した。テルビウムクリプテートで標識したストレプトアビジン (Cisbio SA-Tb) を検出剤として用い、0.2 nM の最終濃度でプロモドメインタンパク質と予め混合した。BRD4 (44-460) のある場合には、検出剤として抗-His テルビウムクリプテートを用いた。7.5 nM の用量応答を示す試験化合物または DMSO ベヒクル (0.0375%) をコーニング社の黒色の 384 ウェルプレートに予め斑点をつけ、各 10 μl のプロモドメイン/検出試薬および蛍光性小型分子の溶液をプレートに添加して、その反応物を室温で 60 分間インキュベートした。次にプレートを EnVision プレートリーダーで読み取った (ex = 340 nm、アクセプター Em = 520 nm、ドナー Em = 615 nm、LANCET D400 ミラー)。時間分解蛍光強度測定を両方の発光で行い、アクセプター/ドナーの割合を計算し、データ分析に用いた。すべてのデータを 16 の高ベヒクルウェルおよび 8 の低対照ウェルで正規化し、次に 4 パラメータ曲線適合式:

$$Y = a + (b - a) / (1 + (10^x / 10^c)^d)$$

[式中: 「a」は最小値、「b」はヒル (Hill) スロープ、「c」は IC₅₀、および「d」は最大値を意味する]

を適用した。

ヒストンペプチド: GenScript から購入

H4K5K8K12K16

ピオチン-AHA-SGRGK(Ac)GGK(Ac)GLGK(Ac)GGAK(Ac)RHRKV (配列番号: 3)

【1044】

使用された蛍光標識した小型分子は当該分野にて公知の BRD4 阻害剤であった。

1. F. Degorce, A. Card, S. Soh, E. Trinquet, G. P. Knapik および B. Xie, HTRF: A technology tailored for drug discovery-a review of theoretical aspects and recent applications. Current Chemical Genomics (2009) 3, 22-32

【1045】

サーマル・シフト・アッセイ

化合物の結合がプロモドメインの熱安定性に対して付与する効果を、バイオラッド (BioRad) CFXリアルタイムPCR装置を用い、外部プローブ (SYPRO オレンジ) の、それはアンフォールドタンパク質 (unfolded protein) に優先して結合するため、蛍光増大をモニター観察することで測定した。そのアンフォールディング反応を、384 ウェルプレートにおいて、10 mM Hepes (pH 7.4)、500 mM NaCl を含有する 4 μL の容量の緩衝液中で、2 - 8 μM のプロモドメインタンパク質、1 - 2% (v/v) の DMSO とで行った。SYPRO オレンジ色素を 1:500 の希釈割合で添加した。化合物の濃度は 1.6 - 100 μM の範囲にあった。

アンフォールディング反応は、まず、装置を 25 °C で 2.4 秒間平衡状態にし、つづいて各温度で読み取りを行う前に 60 秒間の平衡状態を設けて 25 °C から 95 °C まで 0.5 °C の勾配で温度を上昇させることでモニター観察された。SYPRO オレンジ色素用の励起および発光フィルターを、450 - 490 nm の励起範囲で、および 560 - 580 nm の発光範囲で FRET にセットした。

二次導関数を用いて屈曲点を計算することで中点温度を測定した。観察温度のシフトを、DMSO を含むが、リガンドを含まないタンパク質を含有する標準ウェルと、化合物を含むタンパク質を含有するウェルとの間における、その中点の差として記録した。

【1046】

サーマル・シフト・アッセイは、リガンドの有無で得られるタンパク質のアンフォール

10

20

30

40

50

ディングの転移温度における変化を比較する、生物物理学的技法(1)である。典型的には、蛍光色素を用いて、タンパク質を加熱した際のタンパク質のアンフォールディングをモニターする。アンフォールディング工程の間に、タンパク質の疎水領域が露出し、結果として色素との結合が増加し、蛍光強度が増大する。タンパク質のアンフォールディング転移の中間点は T_m と定義される。タンパク質と結合するリガンドはタンパク質の熱安定性を増大させ、かくしてリガンド濃度およびその結合アフィニティの両方に比例して、 T_m を大きくする。

【1047】

1. M.W.Pantoliano, E.C.Petrella, J.D.Kwasnoski, V.S.Lobanov, J.Myslik, E.Graf, T.Carver, E.Asel, B.A.Springer, P.Lane, F.R.Salemme、創薬のための一般戦略としての高密度な小型熱シフトアッセイ (High-density miniaturized thermal shift assays as a general strategy for drug discovery.) J.Biomol.Screen 6 (2001) 429-440

10

2. M.D.Cummings, M.A.Farnum, M.I.Nelen、サーモフローの普遍的スクリーニング方法および適用 (Universal screening methods and application of ThermoFluor.) J.Biomol.Screen 11 (2006) 854-863

【1048】

MYC HCSアッセイ

10% FBSを補足した完全RPMI成長培地 (Gibco、11875-085) にて腫瘍細胞を採取し、384ウェルの底部が黒色透明のPDL細胞培養プレートに、30 μ lの培地中に10,000細胞/ウェルの濃度で置いた。化合物を37 $^{\circ}$ Cで4時間処理した後、細胞を4%ホルムアルデヒド中に室温で30分間固定し、その後で透過処理に付した。洗浄し、ブロッキングに付した後、該プレートを抗-MYC一次抗体1:1000 (Cell Signaling Technology、5605) と共に室温で終夜インキュベートした。翌日、細胞を洗浄し、ブロッキングに付して、二次抗体Alexa488ヤギ-抗ウサギ1:2000 (Invitrogen、A11034) を室温にて暗室で1時間にわたって添加した。その後で細胞を洗浄し、Cellomics ArrayScanで10xの対物レンズを用いてスキャンした。

20

【1049】

MTS細胞増殖アッセイ

腫瘍細胞を、底部が黒色透明の384ウェルのマトリックスプレートに、ある播種密度にて40 μ l/ウェルで置き、アッセイする前に5%CO₂中、37 $^{\circ}$ Cで終夜インキュベートした。翌日、1セットの細胞プレート(T0プレート)を用いて時間ゼロでの細胞密度を測定し、3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-5-(3-カルボキシメトキシフェニル)-2-(4-スルホフェニル)-2H-テトラゾリウム (CellTiter 96 Aqueous Non-Radioactive Cell proliferation Kitから由来 (Promega、G5440)) をT0プレートに4 μ l/ウェルで添加し、つづいて5%CO₂中、37 $^{\circ}$ Cで3時間インキュベートした。490nmでの吸光度をEnvisionリーダー (Perkin Elmer、Boston、MA) を用いて測定した。同日に、残りの細胞プレート(T72プレート)を化合物を用いて5%CO₂中、37 $^{\circ}$ Cで処理した。ついで、72時間後に、4 μ lのMTS試薬をそれらの細胞プレートに添加した。該プレートを5%CO₂中、37 $^{\circ}$ Cで3時間さらにインキュベートし、490nmでの吸光度をEnvisionリーダーで測定した。

30

40

【1050】

マウスにおけるヒト腫瘍異種移植体実験

げっ歯類はすべて、ジャクソン・ラボラトリー (Jackson Laboratory) (Bar Harbor, Maine) より入手し、所定の病原体フリーのコロニーにおいてアンモニアフリーの環境に維持した。腫瘍増殖および薬物の効能を試験する前に、すべてのマウスを約1週間隔離した。食べ物および水をマウスに自由に与えた。プリストル・マイヤー・スクイープ・ファーマシューティカル・リサーチ・インスティテュートの動物ケアプログラムはAmerican Association for Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC) により正式に認定されている。すべての実験はプリストル・マイヤー・スクイープ (BMS) の動物試験方法および指針に従ってなされた。

50

【 1 0 5 1 】

腫瘍異種移植体はNSG (NOD scid IL2 受容体ガンマ鎖ノックアウト) マウス (ジャクソン・ラボラトリー) にて皮下的 (SC) に増殖させて維持された。ドナーマウスより得られる腫瘍断片を用いて、腫瘍を皮下移植体として増殖させた。

【 1 0 5 2 】

前臨床的薬学療法実験

有意義な応答を検出するのに必要とされる所要の数の動物を実験の開始の際にプールし、各々に13-ゲージのトロカールを用いて2つの腫瘍断片のバイラテラル皮下移植体 (約20mg) を付与した。腫瘍を所定の大きさのウィンドウになるまで増殖させ (範囲外の腫瘍を排除する)、動物を種々の処理群および対照群に公平に分けた。典型的には、処理および対照群に付き10-12の腫瘍からなる6-8匹のマウスを準備した。各動物の処理は個々の体重に基づいてなされた。処理動物を処理関連の毒性/死亡数について毎日チェックした。処理を始める前に各群の動物の体重を測定し (Wt_1)、ついで最終処理を行った後に再び測定した (Wt_2)。体重差 ($Wt_2 - Wt_1$) は処理関連の毒性の程度を提供する。

10

【 1 0 5 3 】

腫瘍応答は、腫瘍の型に応じて、腫瘍が所定の「標的とする」大きさ、0.5gまたは1gに達するまで、キャリパを用いて腫瘍の大きさを週に2回測定することで測定された。腫瘍の重さ (mg) は次式：

$$\text{腫瘍の重さ} = (\text{長さ} \times \text{幅}^2) \div 2$$

20

より概算された。

【 1 0 5 4 】

腫瘍応答の基準は腫瘍増殖阻害 (%TGI) で表される。腫瘍増殖遅延は、処理腫瘍細胞 (T) が所定の標的とする大きさに達するのに要する時間 (日数) を、対照群 (C) の時間と比較した際の違いとして規定される。このために、一群の腫瘍の重さは、腫瘍の中間の重さ (MTW) として表される。

【 1 0 5 5 】

腫瘍増殖阻害は、次式：

【 数 1 】

$$\text{腫瘍増殖阻害\%} = \frac{\left(1 - \frac{T_t \cdot C_0}{T_0 \cdot C_t}\right)}{\left(1 - \frac{C_0}{C_t}\right)}$$

30

[式中：

C_t = 処理の終わりの際の対照の腫瘍細胞の中間の大きさ

C_0 = 処理を始めた際の対照の腫瘍細胞の中間の大きさ

T_t = 処理の終わりの際の処理群の腫瘍細胞の中間の大きさ

T_0 = 処理を始めた際の処理群の腫瘍細胞の中間の大きさ

を意味する]

40

に従って計算される。

【 1 0 5 6 】

活性は、少なくとも1の腫瘍の体積を倍にする時間と同等の期間、50%またはそれ以上の恒久的な腫瘍細胞増殖阻害 (すなわち、 $TGI \geq 50\%$) を達成するものとして定義され、薬物処理は腫瘍の体積を倍にする時間の少なくとも2倍の期間なされる必要がある。

【 1 0 5 7 】

腫瘍応答はまた、腫瘍増殖遅延で表され、対数殺腫瘍細胞 (LCK値) として表され；それは処理腫瘍細胞 (T) が所定の標的とする大きさに達するのに要する時間 (日数) を、対照群 (C) の時間と比較した時の違いとして規定された。

50

【 1 0 5 8 】

可能なら、抗腫瘍活性を、過剰な毒性（二匹以上の死亡）が生じるよりもすぐ下の用量レベルと規定される最大耐量（MTD）までの一連の用量レベルで測定した。死亡した場合、その死亡の日にちを記録した。腫瘍が標的とする大きさに達する前に死亡する処理マウスは薬物毒性に由来して死亡したとみなされた。対照となるマウスで、標的となる大きさに達する前の腫瘍で死亡したマウスはいなかった。薬物毒性により惹起された2匹以上のマウスが死亡した処理群は過剰な毒性処理があったと考えられ、そのデータは化合物の抗腫瘍活性を評価するのに含めなかった。

【 1 0 5 9 】

治療薬耐性に影響を及ぼす可能性のある薬物毒性の相互作用は、併用化学療法試験で考慮すべき重要な事項の一つである。併用療法の結果の判断は、単一薬剤と、比較できる程度の耐性用量の併用薬剤との対比において、可能性として最高の応答である抗腫瘍活性を比較することに基づくものでなければならない。したがって、治療での相乗効果は、単独療法の耐性用量で達成される最適効果を越える、併用した薬剤の耐容性を示す治療方法で達成される治療効果として定義された。データの統計的評価をゲハン（Gehan）の一般化ウィルコクソン試験を用いて行った。統計的有意性は $P < 0.05$ で示された。

10

【 1 0 6 0 】

薬物投与

BET阻害剤をげっ歯類に投与するのに、化合物を90%PEG300 / 10%TPGS / 10%エタノールに溶かした。BET阻害剤は、典型的には、 $QD \times 7$ または $QD \times 10$ （5デイ - オン - 2デイ - オフ）の投与計画で経口的に投与されたが、他の投与計画も評価され、効果的であることが明らかにされた。

20

【 1 0 6 1 】

結果：

以下の表は、本発明の特定の化合物の、H187のヒト小細胞がん（Human Small Cell Carcinoma）およびJJN3Rの多発性骨髄腫の細胞系に対する結果を示す。

【 1 0 6 2 】

【表 17】

	細胞系	用量 (mg/kg)	治療計画	% TGI	LCK
1	H187	15	2QDx7	104.0	1.2
1	H187	5	2QDx7	88.0	1.0
54	H187	10	QDx7	102.0	0.9
54	H187	5	QDx7	100.0	0.7
70	H187	10	QDx7	96.0	1.6
70	H187	3	QDx7	90.0	1.0
70	H187	1	QDx7	82.0	0.7
203	JJN3R	4	QDx7	105	>1.4
203	JJN3R	1	QDx7	93	0.7
263	JJN3R	4	QDx7	52	0.3
263	JJN3R	1	QDx7	6	0.2
267	JJN3R	4	QDx7	67	0.6
267	JJN3R	1	QDx7	10	0
276	JJN3R	4	QDx7	95	1
276	JJN3R	1	QDx7	56	0.3
278	JJN3R	4	QDx7	110	>1.4
278	JJN3R	1	QDx7	103	1
279	JJN3R	4	QDx7	110	>1.4
279	JJN3R	1	QDx7	88	0.6
432	JJN3R	4	QDx7	102	1.4
432	JJN3R	1	QDx7	51	0.4
433	JJN3R	1	QDx7	54	0.5
434	JJN3R	1	QDx7	82	0.5
436	JJN3R	4	QDx7	116	0.9
436	JJN3R	1	QDx7	71	0.6

【1063】

下記の活性データは記載のFRETアッセイの一つを用いることに基づく。IC₅₀が1500 nM未満の化合物を(+)で示し、IC₅₀が25 nM未満の化合物を(++)で示し、IC₅₀が5 nM未満の化合物を0.05 μM未満の化合物を(+++)で示す。

【1064】

【表 18 - 1】

実施例番号	FRET BRD4 IC ₅₀ (nM)
実施例 1	+++
実施例 2	+++
実施例 3	+++
実施例 4	++
実施例 5	+++
実施例 6	++
実施例 7	++
実施例 8	+++
実施例 9	+++
実施例 10	++
実施例 11	++
実施例 12	++
実施例 13	+++
実施例 14	++
実施例 15	+++
実施例 16	++
実施例 17	++
実施例 18	+
実施例 19	+++
実施例 20	++
実施例 21	+++
実施例 22	+++
実施例 23	+++
実施例 24	+
実施例 25	+++
実施例 26	++
実施例 27	+++
実施例 28	+++
実施例 29	+++
実施例 30	+++
実施例 31	+++
実施例 32	+++
実施例 33	+++
実施例 34	+++
実施例 35	++

10

20

30

40

【表 18 - 2】

実施例番号	FRET BRD4 IC ₅₀ (nM)
実施例 36	++
実施例 37	+++
実施例 38	++
実施例 39	+
実施例 40	++
実施例 41	+
実施例 42	++
実施例 43	+
実施例 44	+++
実施例 45	+++
実施例 46	+
実施例 47	++
実施例 48	++
実施例 49	+++
実施例 50	+
実施例 51	+
実施例 52	++
実施例 53	+
実施例 54	+++
実施例 55	+++
実施例 56	+++
実施例 57	+++
実施例 58	+++
実施例 59	+++
実施例 60	+++
実施例 61	+++
実施例 62	++
実施例 63	++
実施例 64	+++
実施例 65	+++
実施例 66	+++
実施例 67	++
実施例 69	+++
実施例 70	+++
実施例 71	+++
実施例 72	++

10

20

30

40

【表 18 - 3】

実施例番号	FRET BRD4 IC ₅₀ (nM)
実施例 73	+++
実施例 74	++
実施例 75	+++
実施例 76	+++
実施例 77	+++
実施例 78	+++
実施例 79	++
実施例 80	++
実施例 81	+++
実施例 82	++
実施例 83	++
実施例 84	+
実施例 85	+
実施例 86	+++
実施例 87	+
実施例 88	+++
実施例 89	++
実施例 90	+++
実施例 91	++
実施例 92	+++
実施例 93	+++
実施例 94	+++
実施例 95	+++
実施例 96	++
実施例 97	+++
実施例 98	+++
実施例 99	+++
実施例 100	+++
実施例 101	++
実施例 102	+++
実施例 103	+++
実施例 104	+++
実施例 105	+++
実施例 106	+++
実施例 107	+++
実施例 108	+++

10

20

30

40

【表 18 - 4】

実施例番号	FRET BRD4 IC ₅₀ (nM)
実施例 109	+++
実施例 110	+++
実施例 111	+++
実施例 112	+++
実施例 113	+
実施例 114	+++
実施例 115	+++
実施例 116	++
実施例 117	+++
実施例 118	+++
実施例 119	+++
実施例 120	+++
実施例 121	++
実施例 122	+++
実施例 123	+++
実施例 124	+++
実施例 125	+++
実施例 126	++
実施例 127	+++
実施例 128	++
実施例 129	+
実施例 130	+++
実施例 131	+++
実施例 132	+++
実施例 133	+++
実施例 134	+++
実施例 135	+++
実施例 136	+++
実施例 137	+++
実施例 138	+++
実施例 139	+++
実施例 140	+++
実施例 141	++
実施例 142	+++
実施例 143	+++
実施例 144	+++

10

20

30

40

【表 18 - 5】

実施例番号	FRET BRD4 IC ₅₀ (nM)
実施例 145	+++
実施例 146	+++
実施例 147	+++
実施例 148	++
実施例 149	+++
実施例 150	+++
実施例 151	+++
実施例 152	+++
実施例 153	+++
実施例 154	++
実施例 155	++
実施例 156	+++
実施例 157	+++
実施例 158	+++
実施例 159	+++
実施例 160	+++
実施例 161	+++
実施例 162	+++
実施例 163	+++
実施例 164	+++
実施例 165	+++
実施例 166	+++
実施例 167	+++
実施例 168	+++
実施例 169	+++
実施例 170	+
実施例 171	+++
実施例 172	+++
実施例 173	+++
実施例 174	+++
実施例 175	+++
実施例 176	+++
実施例 177	+++
実施例 178	+++
実施例 179	+++
実施例 180	+++

10

20

30

40

【表 18 - 6】

実施例番号	FRET BRD4 IC ₅₀ (nM)
実施例 181	+++
実施例 182	+++
実施例 183	+++
実施例 184	+++
実施例 185	+++
実施例 186	+++
実施例 187	+++
実施例 188	+++
実施例 189	+++
実施例 190	+++
実施例 191	+++
実施例 192	+++
実施例 193	+++
実施例 194	+++
実施例 195	+++
実施例 196	++
実施例 197	+++
実施例 198	+++
実施例 199	+++
実施例 200	+++
実施例 201	+++
実施例 202	+++
実施例 203	+++
実施例 204	+++
実施例 205	+++
実施例 206	+++
実施例 207	+++
実施例 208	+++
実施例 209	+++
実施例 210	+++
実施例 211	+++
実施例 212	+++
実施例 213	+++
実施例 214	+++
実施例 216	+++
実施例 217	+++

10

20

30

40

【表 18 - 7】

実施例番号	FRET BRD4 IC ₅₀ (nM)
実施例 218	+++
実施例 219	+++
実施例 221	+++
実施例 222	+++
実施例 223	++
実施例 225	++
実施例 226	+++
実施例 227	+++
実施例 228	+++
実施例 229	+++
実施例 230	+++
実施例 231	+++
実施例 233	+++
実施例 235	+++
実施例 236	+
実施例 239	+++
実施例 240	+++
実施例 243	+++
実施例 244	+++
実施例 245	+++
実施例 246	+
実施例 247	+++
実施例 248	+
実施例 249	+++
実施例 250	++
実施例 251	+++
実施例 252	+++
実施例 253	+++
実施例 254	+++
実施例 255	+++
実施例 256	+++
実施例 257	+++
実施例 258	+++
実施例 259	+++
実施例 260	+++
実施例 261	+++

10

20

30

40

【表 18 - 8】

実施例番号	FRET BRD4 IC ₅₀ (nM)
実施例 262	+++
実施例 263	+++
実施例 264	+++
実施例 265	+++
実施例 266	+++
実施例 267	+++
実施例 268	+++
実施例 269	+++
実施例 270	+++
実施例 271	+++
実施例 272	+++
実施例 273	+++
実施例 274	+++
実施例 275	+++
実施例 276	+++
実施例 277	+++
実施例 278	+++
実施例 279	+++
実施例 280	+++
実施例 281	+++
実施例 282	+++
実施例 283	+++
実施例 284	+++
実施例 285	+++
実施例 286	+++
実施例 287	++
実施例 288	+++
実施例 289	+++
実施例 290	+++
実施例 291	+++
実施例 292	+++
実施例 293	+++
実施例 294	+++
実施例 295	+++
実施例 296	+++
実施例 297	+++

10

20

30

40

【表 18 - 9】

実施例番号	FRET BRD4 IC ₅₀ (nM)
実施例 298	++
実施例 299	+++
実施例 300	++
実施例 301	+++
実施例 302	+++
実施例 303	+++
実施例 304	+++
実施例 305	+++
実施例 306	+++
実施例 307	++
実施例 308	+++
実施例 309	++
実施例 310	+++
実施例 311	+++
実施例 312	+++
実施例 313	+++
実施例 314	+++
実施例 315	+++
実施例 316	+++
実施例 317	+++
実施例 318	+++
実施例 319	+++
実施例 320	+++
実施例 321	+++
実施例 322	+++
実施例 323	++
実施例 324	++
実施例 325	+++
実施例 326	++
実施例 327	+++
実施例 328	++
実施例 329	++
実施例 330	++
実施例 331	+++
実施例 332	+++
実施例 333	+++

10

20

30

40

【表 18 - 10】

実施例番号	FRET BRD4 IC ₅₀ (nM)
実施例 334	+++
実施例 335	+++
実施例 336	+++
実施例 337	+++
実施例 338	+++
実施例 339	+++
実施例 340	+++
実施例 341	+++
実施例 342	++
実施例 343	+++
実施例 344	+++
実施例 345	+++
実施例 346	+++
実施例 347	+++
実施例 348	+++
実施例 351	+++
実施例 352	++
実施例 353	+++
実施例 354	+++
実施例 355	+++
実施例 356	+++
実施例 357	+++
実施例 364	+++
実施例 365	+++
実施例 366	+++
実施例 367	+++
実施例 369	+++
実施例 370	+++
実施例 371	+++
実施例 372	+++
実施例 373	+++
実施例 374	+++
実施例 375	+++
実施例 376	+++
実施例 377	+++
実施例 378	+++

10

20

30

40

【表 18 - 11】

実施例番号	FRET BRD4 IC ₅₀ (nM)
実施例 379	+++
実施例 380	+++
実施例 381	+++
実施例 382	+++
実施例 383	+++
実施例 384	+++
実施例 385	+++
実施例 386	+++
実施例 387	+++
実施例 388	+++
実施例 389	+++
実施例 390	+++
実施例 391	+++
実施例 392	+++
実施例 393	+++
実施例 394	+++
実施例 395	+++
実施例 396	+++
実施例 397	++
実施例 398	+++
実施例 399	+++
実施例 400	+++
実施例 401	+++
実施例 402	+++
実施例 403	+++
実施例 405	+++
実施例 406	+++
実施例 407	+++
実施例 408	+++
実施例 409	+++
実施例 411	+++
実施例 412	+++
実施例 413	+++
実施例 414	+++
実施例 415	+++
実施例 416	+++

10

20

30

40

【表 18 - 12】

実施例番号	FRET BRD4 IC ₅₀ (nM)
実施例 417	+++
実施例 418	++
実施例 419	+++
実施例 420	+++
実施例 421	+++
実施例 422	+++
実施例 423	+++
実施例 424	+++
実施例 427	+++
実施例 428	+++
実施例 429	+++
実施例 430	+++
実施例 431	+++
実施例 432	+++
実施例 433	+++
実施例 434	+++
実施例 435	+++
実施例 436	+++
実施例 437	+++
実施例 438	+++
実施例 439	+++
実施例 440	+++
実施例 441	+++
実施例 442	+++
実施例 443	+++
実施例 444	+++
実施例 445	+++
実施例 446	+++
実施例 447	+++
実施例 448	+++
実施例 449	+++
実施例 450	+++
実施例 451	+++
実施例 452	+++
実施例 453	+++
実施例 454	++

10

20

30

40

【表 1 8 - 1 3】

実施例番号	FRET BRD4 IC ₅₀ (nM)
実施例 455	++
実施例 456	+++
実施例 457	+++
実施例 458	+++
実施例 459	+++
実施例 460	+++
実施例 461	+++
実施例 462	+++
実施例 463	+++
実施例 464	+++

10

20

【配列表】

[0006466456000001.app](#)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 35/02

- (72)発明者 デレク・ジェイ・ノリス
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ジョージ・ブイ・デルッカ
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 アシュビニクマール・ブイ・ガバイ
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 クロード・ア・ケスネル
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 パトリス・ジル
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ダニエル・オマリー
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ウェイン・バッカロ
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 リー・フランシス・ワイ
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ミッケル・ブイ・デベネデット
アメリカ合衆国 0 6 4 5 7 コネチカット州ミドルタウン、タウン・ブルック 4 3 3 2 番
- (72)発明者 アンドリュー・ピー・デグナン
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブ
リストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ファン・ハイチュエン
アメリカ合衆国 0 6 4 4 3 コネチカット州マディソン、カウンティ・ロード 3 0 4 番
- (72)発明者 マシュー・ディ・ヒル
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブ
リストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ホン・ホアン
アメリカ合衆国 0 6 4 2 2 コネチカット州ダーラム、パウダー・ヒル・ロード 4 7 5 番
- (72)発明者 ウィリアム・ディ・シュミッツ
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブ
リストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ジョン・イー・スターレット・ジュニア
アメリカ合衆国 0 6 3 8 5 コネチカット州ウォーターフォード、ニアンティック・リバー・ロード
1 3 2 番
- (72)発明者 ウェン・チン・ハン
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブ
リストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

- (72)発明者 ジョン・エス・トカルスキー
アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 スニル・クマール・マンダル
インド560099カルナタカ、バンガロール、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・フォース・フェイズ、ピオコン・パーク、プロット・ナンバーズ2アンド3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内

審査官 吉海 周

- (56)参考文献 特表2012-512886(JP,A)
国際公開第2014/086739(WO,A1)
国際公開第2013/046635(WO,A1)
国際公開第2012/145173(WO,A1)
国際公開第2005/051318(WO,A2)
国際公開第93/014080(WO,A1)
GORLITZER K, REAKTIONEN VON 4,5-DIHYDRO-4-OXO-1H-PYRIDO(3,2-B)INDOL-2-CARBONSAURE-ESTERN 1-3, DIE PHARMAZIE, ドイツ, GOVI VERLAG PHARMAZEUTISCHER VERLAG GMBH, 2000年1月1日, VOL:55, NR:4, , PAGE(S):273 - 281
HEWINGS, David S. et al., Progress in the Development and Application of Small Molecule Inhibitors of Bromodomain-Acetyl-lysine Interactions, Journal of Medicinal Chemistry, 2012年, 55(22), 9393-9413, DOI: 10.1021/jm300915b
CONWAY, Stuart J., Bromodomains: Are Readers Right for Epigenetic Therapy?, ACS Medicinal Chemistry Letters, 2012年, 3(9), 691-694, DOI: 10.1021/ml300221t

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAplus/REGISTRY(STN)