

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5557849号
(P5557849)

(45) 発行日 平成26年7月23日(2014.7.23)

(24) 登録日 平成26年6月13日(2014.6.13)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 D 209/88 (2006.01) C O 7 D 209/88 C S P
C O 7 D 401/04 (2006.01) C O 7 D 401/04
C O 7 D 401/06 (2006.01) C O 7 D 401/06
C O 7 D 403/06 (2006.01) C O 7 D 403/06
C O 7 D 401/12 (2006.01) C O 7 D 401/12

請求項の数 14 (全 329 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-542419 (P2011-542419)
(86) (22) 出願日 平成21年12月17日(2009.12.17)
(65) 公表番号 特表2012-512886 (P2012-512886A)
(43) 公表日 平成24年6月7日(2012.6.7)
(86) 国際出願番号 PCT/US2009/068394
(87) 国際公開番号 W02010/080474
(87) 国際公開日 平成22年7月15日(2010.7.15)
審査請求日 平成24年11月27日(2012.11.27)
(31) 優先権主張番号 61/139,042
(32) 優先日 平成20年12月19日(2008.12.19)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 391015708
ブリistol-マイヤーズ スクイブ カン
パニー
BRISTOL-MYERS SQUIB
B COMPANY
アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015
4 ニューヨーク パーク アベニュー
345
(74) 代理人 100068526
弁理士 田村 恭生
(74) 代理人 100100158
弁理士 鮫島 睦
(74) 代理人 100126778
弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

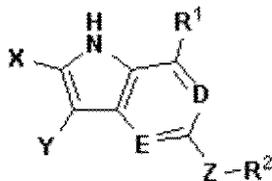
(54) 【発明の名称】 カルバゾールおよびカルボリンキナーゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化1】



(I)

【式(I)の化合物は

【化2】



10

から選択され、

R^1 は $-\text{CONH}_2$ であり；

D は N または CR_5 であり；

E は N, $\text{N}^{(+)}-\text{O}^{(-)}$ または CR_6 であり；

Z は結合、NR、CRR、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、O、または S であり；

R^2 は 0 から 3 個の R^a で適宜置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル、0 から 3 個の R^a で適宜置換されてもよい C_{3-8} 炭素環、0 から 3 個の R^a で置換された C_{6-10} アリール、または N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^a で置換された 5 から 10 員のヘテロ環系であり；

R^4 は独立して水素、ハロ、0 から 3 個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、 $-\text{CO}-\text{NR}^7-\text{R}^8$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^7-\text{SO}_2-\text{R}^8$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{O}-\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{SR}^{10}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}-\text{CO}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}^9$ 、 $\text{NR}-\text{CO}-\text{NR}^7-\text{R}^8$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}$ 、 SO_2R^{10} 、N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^a で置換された 5 から 10 員のヘテロ環系であり；

20

R^5 および R^6 は独立して H、ハロ、または C_{1-4} アルキルであり；

R は独立して H、または C_{1-4} アルキルであり；

R^7 および R^8 は独立して水素、0 から 2 個の R^7 で置換された C_{1-6} アルキル、0 から 2 個の R^7 で置換された C_{3-6} シクロアルキル、N、O および S から選択される 1 から 2 個のヘテロ原子を含み 0 から 2 個の R^7 で置換された 5 から 7 員のヘテロ環系；N、O および S から選択される 1 から 2 個のヘテロ原子を含み 0 から 2 個の R^7 で置換された 5 から 6 員のヘテロアリールであるか；または、 R^7 および R^8 は、それらが結合した窒素原子と共に結合して N、O および S から選択される 0 から 1 個のさらなるヘテロ原子を含み 0 から 2 個の R^7 で置換された 5 から 10 員のヘテロ環式環を形成し；

30

R^7 は水素、 $=\text{O}$ 、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{SR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、0 から 2 個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_r-$ (0 から 1 個の R^a で置換された 3 から 14 員の炭素環) または $-(\text{CH}_2)_r-$ (炭素原子、および N、O および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 2 個の R^a で置換された 5 から 7 員のヘテロ環) であるか、または隣接する 2 つの炭素原子における各炭素原子上の 1 つ R^7 からなる 2 つの R^7 もしくは同一炭素原子上の 2 つの R^7 は式 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ である環状アセタール (ただし、n は 1 または 2 から選択される) を形成し；

40

R^9 は 0 から 1 個の R^a で適宜置換されてもよい C_{1-6} アルキル、 R^a で適宜置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、0 から 3 個の R^a で置換された C_{6-10} アリール、または N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^a

50

で置換された5から10員のヘテロ環系であり；

R^{10} は水素、0から1個の R^a で適宜置換されてもよい C_{1-6} アルキル、0から1個の R^a で適宜置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、0から3個の R^a で置換された C_{6-10} アリアル、またはN、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^a で置換された5から10員のヘテロ環系であるか；または

R^{11} および R^{12} は独立して水素、0から1個の R^d で置換された C_{1-6} アルキル、0から1個の R^d で置換された C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r$ - (0から1個の R^d で置換されたフェニル)であるか；または R^{11} および R^{12} はそれらが結合した窒素原子と共に結合してN、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含む5から10員のヘテロ環系を形成し；

R^a は水素、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r$ - (0から2個の R^b で置換された3から14員の炭素環)、または $-(CH_2)_r$ - (炭素原子、およびN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から2個の R^b で置換された5から7員のヘテロ環系)であるか；または隣接する2つの炭素原子における各炭素原子上の1つの R^a からなる2つの R^a または同一炭素原子上の2つの R^a は式 $-O-(CH_2)_n-O-$ もしくは $-O-CF_2-O-$ である環状アセタール(ここで、nは1または2から選択される)を形成し；

R^b は水素、0から2個の R^d で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0から2個の R^d で置換された C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r$ - (0から2個の R^d で置換されたフェニル)であり；

R^c は C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r$ -フェニルであり；

R^d は水素、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 OR^e 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^c$ 、 C_{1-6} アルキル、または $(CH_2)_r$ -フェニル、ピロリジニル、イミダゾリル、モルホリニル、ピラゾリル、1,4-ジアゼパニル、0から1個の R^f で置換されたピペリジニル、1,4-オキサゼパニル、ピペラジニル、1,1-ジオキソチオモルホリニルであり；

R^e は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r$ -フェニルであり；

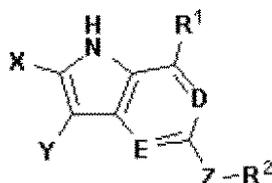
R^f は水素、 C_{1-6} アルキル、 $-COCH_3$ 、 $-CH_2CH_2-COCH_3$ 、 $-CH_2CH_2-OCH_3$ 、またはモルホリニルであり；

rは0、1、2、3、または4である]の化合物、その立体異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項2】

式(I)：

【化3】



(I)

10

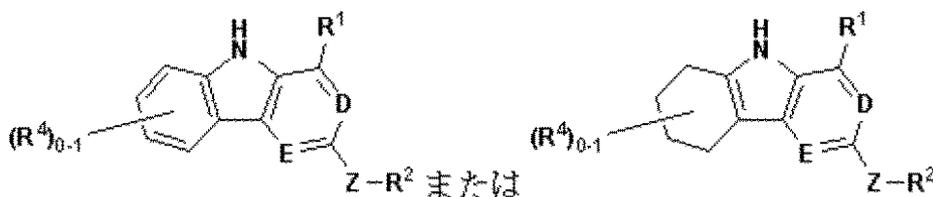
20

30

40

50

[式(I)の化合物は、
【化4】



から選択され、式中、

R^1 は $-\text{CONH}_2$ であり；

D は N または CR_5 であり；

E は N または CR_6 であり；

Z は結合、NR、 CRR 、O、または S であり；

R^2 は 0 から 3 個の R^a で適宜置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル、0 から 3 個の R^a で置換された C_{6-10} アリール、または N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^a で置換された 5 から 10 員のヘテロ環系であり；

R^4 は独立してハロ、 $-\text{CO}-\text{NR}^7-\text{R}^8$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^7-\text{SO}^2-\text{R}^8$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{O}-\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}-\text{CO}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}-\text{CO}-\text{NR}^7-\text{R}^8$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}$ であり；

R^5 および R^6 は独立して H、または C_{1-4} アルキルであり；

R は独立して H、または C_{1-4} アルキルであり；

R^7 および R^8 は独立して水素、0 から 2 個の R^{7a} で置換された C_{1-6} アルキル、0 から 2 個の R^{7a} で置換された C_{3-6} シクロアルキル、N、O および S から選択される 1 から 2 個のヘテロ原子を含み 0 から 2 個の R^{7a} で置換された 5 から 7 員のヘテロ環系；N、O および S から選択される 1 から 2 個のヘテロ原子を含み 0 から 2 個の R^{7a} で置換された 5 から 6 員のヘテロアリールであるか；または R^7 および R^8 はそれらが結合した窒素原子と共に結合して、N、O および S から選択される 0 から 1 個のさらなるヘテロ原子を含み 0 から 2 個の R^{7a} で置換された 5 から 10 員のヘテロ環式環を形成し；

R^{7a} は水素、 $=\text{O}$ 、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{SR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、0 から 2 個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_r-(0$ から 1 個の R^a で置換された 3 から 14 員の炭素環)、または $-(\text{CH}_2)_r-($ 炭素原子、および N、O および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 1 個の R^a で置換された 5 から 7 員のヘテロ環)であるか、または、隣接する 2 つの炭素原子における各炭素原子上の 1 つ R^{7a} からなる 2 つの R^{7a} もしくは同一炭素原子上の 2 つの R^{7a} は式 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ である環状アセタール (ただし、n は 1 または 2 から選択される) を形成し；

R^9 は、0 から 1 個の R^a で適宜置換されてもよい C_{1-6} アルキル、 R^a で適宜置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、0 から 3 個の R^a で置換された C_{6-10} アリール、または N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^a で置換された 5 から 10 員のヘテロ環系であり；

R^{10} は水素、0 から 1 個の R^a で適宜置換されてもよい C_{1-6} アルキル、0 から 1 個の R^a で適宜置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、0 から 3 個の R^a で置換された C_{6-10} アリール、または N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を

10

20

30

40

50

含み 0 から 3 個の R^a で置換された 5 から 10 員のヘテロ環系であるか；または

R^{11} および R^{12} は独立して水素、0 から 1 個の R^d で置換された C_{1-6} アルキル、0 から 1 個の R^d で置換された C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r$ - (0 から 1 個の R^d で置換されたフェニル) であるか；または R^{11} および R^{12} は、それらが結合した窒素原子と共に結合して、N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含む 5 から 10 員のヘテロ環式環を形成し；

R^a は水素、F、Cl、Br、OCF₃、CF₃、CHF₂、CN、NO₂、- (CH₂)_r OR^b、- (CH₂)_r SR^b、- (CH₂)_r C(O)R^b、- (CH₂)_r C(O)OR^b、- (CH₂)_r OC(O)R^b、- (CH₂)_r NR¹¹R¹²、- (CH₂)_r C(O)NR¹¹R¹²、- (CH₂)_r NR^bC(O)R^c、- (CH₂)_r NR^bC(O)OR^c、- NR^bC(O)NR¹¹R¹²、- S(O)_pNR¹¹R¹²、- NR^bS(O)_pR^c、- S(O)R^c、- S(O)₂R^c、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、- (CH₂)_r - (3 から 14 員の炭素環)、または - (CH₂)_r - (炭素原子、および N、O および S(O)_p から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含む 5 から 7 員のヘテロ環) であるか、または 隣接する 2 つの炭素原子における各炭素原子上の 1 つの R^a からなる 2 つの R^a または同一炭素原子上の 2 つの R^a は式 - O - (CH₂)_n - O - または - O - CF₂ - O - である環状アセタール (ここで、n は 1 または 2 から選択される) を形成し；

R^b は水素、0 から 2 個の R^d で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0 から 2 個の R^d で置換された C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r$ - (0 から 2 個の R^d で置換されたフェニル) であり；

R^c は C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $(CH_2)_r$ - フェニルであり；

R^d は水素、F、Cl、Br、OCF₃、CF₃、CN、NO₂、- OR^e、- (CH₂)_r C(O)R^b、- NR^eR^e、- NR^eC(O)OR^c、 C_{1-6} アルキル、または $(CH_2)_r$ - フェニルであり；

R^e は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r$ - フェニルであり；

r は 0、1、2、3、または 4 である] である化合物、その立体異性体または医薬的に許容されるその塩。

【請求項 3】

R^2 が 0 から 3 個の R^a で置換された C_{6-10} アリール、または N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^a で置換された 5 から 10 員のヘテロ環系であり；

Z が結合または - CH = CH - である請求項 1 の化合物。

【請求項 4】

R^7 および R^8 が独立して水素、0 から 2 個の R^{7a} で置換された C_{1-6} アルキル、0 から 2 個の R^{7a} で置換された C_{3-6} シクロアルキル、N、O および S から選択される 1 から 2 個のヘテロ原子を含み 0 から 2 個の R^{7a} で置換された 5 から 7 員のヘテロ環系；N、O および S から選択される 1 から 2 個のヘテロ原子を含み 0 から 2 個の R^{7a} で置換された 5 から 6 員のヘテロアリールであるか；または R^7 および R^8 が、それらが結合した窒素原子と共に結合して、N、O および S から選択される 0 から 1 個のさらなるヘテロ原子を含み 0 から 2 個の R^{7a} で置換された 5 から 10 員のヘテロ環式環 (ここで、ヘテロ環式環は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、ジアゼピニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキサザパニル、アザビシクロオクタニル、アザビシクロヘプタニル、またはアザオキソピシクロオクタニル、

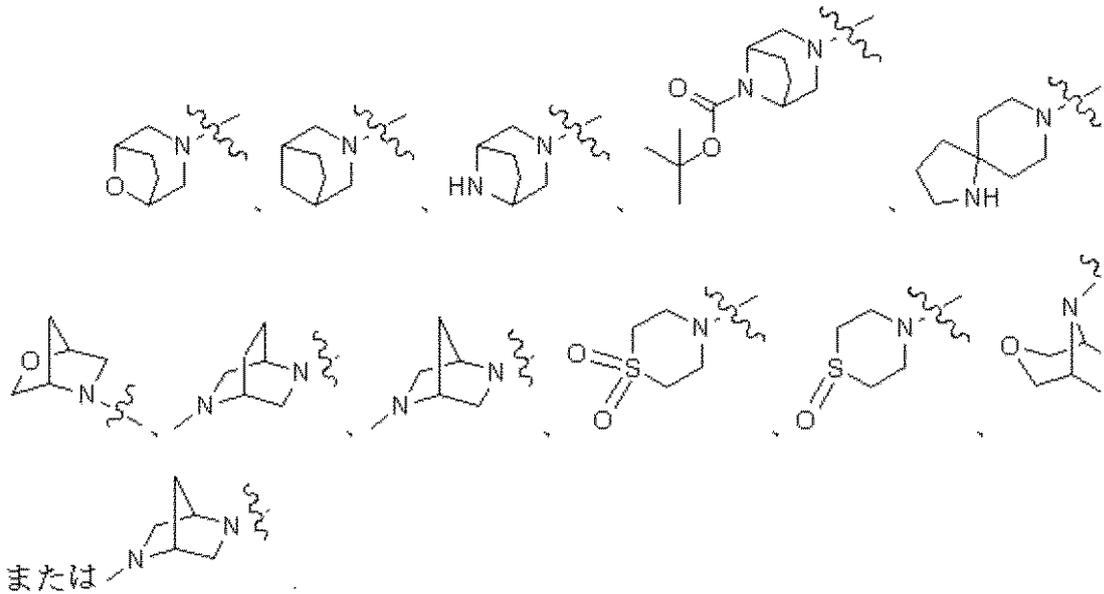
10

20

30

40

【化5】



10

から選択される)を形成する、請求項1から3のいずれかの化合物。

【請求項5】

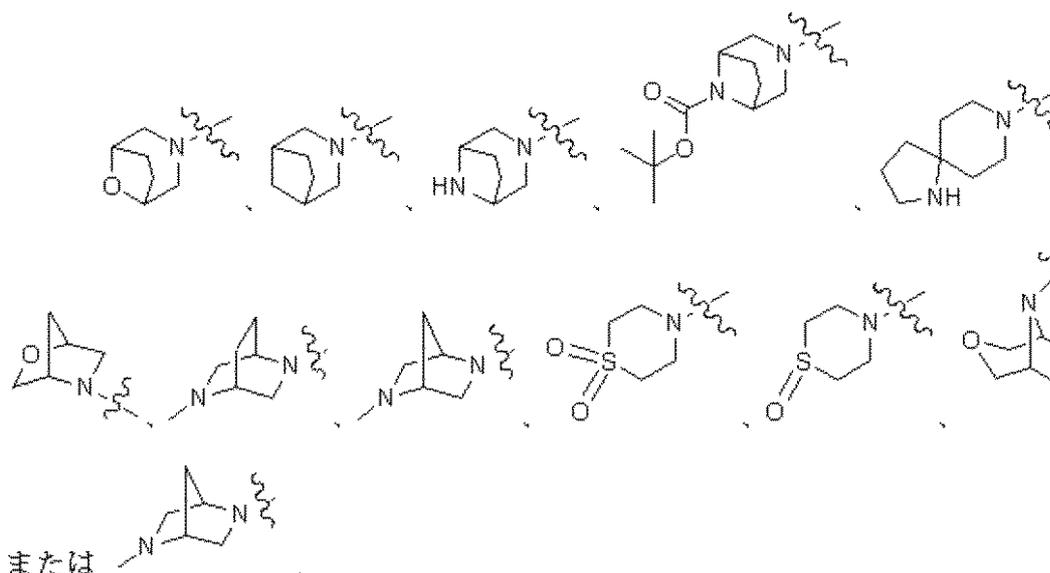
20

R^7 および R^8 が独立して水素、0から2個の R^{7a} で置換された C_{1-6} アルキル、0から2個の R^{7a} で置換された C_{3-6} シクロアルキル、N、OおよびSから選択される1から2個のヘテロ原子を含み0から2個の R^{7a} で置換された5から7員のヘテロ環系(ここで、ヘテロ環系はピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、アゼパニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキサゼパニル、およびテトラヒドロピラニルから選択される); N、OおよびSから選択される1から2個のヘテロ原子を含み0から2個の R^{7a} で置換された5から6員のヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールはピリジニル、ピロリジニル、またはイミダゾリルである)であるか; または、 R^7 および R^8 が、それらが結合した窒素原子と共に結合して、N、OおよびSから選択される0から1個のさらなるヘテロ原子を含み0から2個の R^{7a} で置換された5から10員のヘテロ環式環(ここで

30

、ヘテロ環式環はアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、ジアゼピニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキサゼパニル、アザビスシクロオクタニル、アザビスシクロヘプタニル、またはアザオキサビスシクロオクタニル、

【化6】



10

から選択される)である、請求項1から4のいずれかの化合物。

【請求項6】

20

R^{7a} が水素、 $=O$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r$ -(0から1個の R^a で置換された3から14員の炭素環)、または $-(CH_2)_r$ -(炭素原子、および N 、 O および $S(O)_p$ から選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から2個の R^a で置換された5から7員のヘテロ環)(ここで、ヘテロ環はモルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピロリル、ジアゼピニル、アゼチジニル、イミダゾリル、テトラヒドロピラニル、アザビスシクロオクタニル、アザビスシクロヘプタニル、またはアザオキソビスシクロオクタニルから選択される)であるか；または隣接する2つの炭素原子における各炭素原子上の1つ R^{7a} からなる2つの R^{7a} もしくは同一炭素原子上の2つの R^{7a} が式 $-O-(CH_2)_n-O-$ (ここで、 n は1または2から選択される)である環状アセタールを形成する、請求項1から5のいずれかの化合物。

30

【請求項7】

R^9 が0から1個の R^a で適宜置換されてもよい C_{1-6} アルキル、または0から3個の R^a で置換されたピペリジニルであり；

R^{10} が水素、0から1個の R^a で適宜置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、0から3個の R^a で置換されたフェニル、または N 、 O および S から選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^a で置換された5から10員のヘテロ環系(ここで、ヘテロ環はピペリジニル、ピロリジニル、またはテトラヒドロキシピラニルから選択される)であるか；または

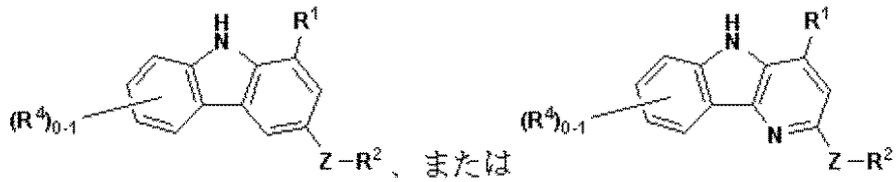
40

R^{11} および R^{12} が独立して水素、0から1個の R^d で置換された C_{1-4} アルキルであるか、または R^{11} および R^{12} が、それらが結合した窒素原子と共に結合して N 、 O および S から選択される1から4個のヘテロ原子を含む5から10員のヘテロ環式環(ここで、ヘテロ環はモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニルまたはピペラジニルから選択される)を形成する、請求項1から6のいずれかの化合物。

【請求項8】

50

式 (I) の化合物が、
【化 7】



から選択され、

Z が結合または $-CH=CH-$ である、請求項 1 の化合物。

【請求項 9】

D が CR_5 であり；

E が N または CR_6 であり；

Z が結合であり；

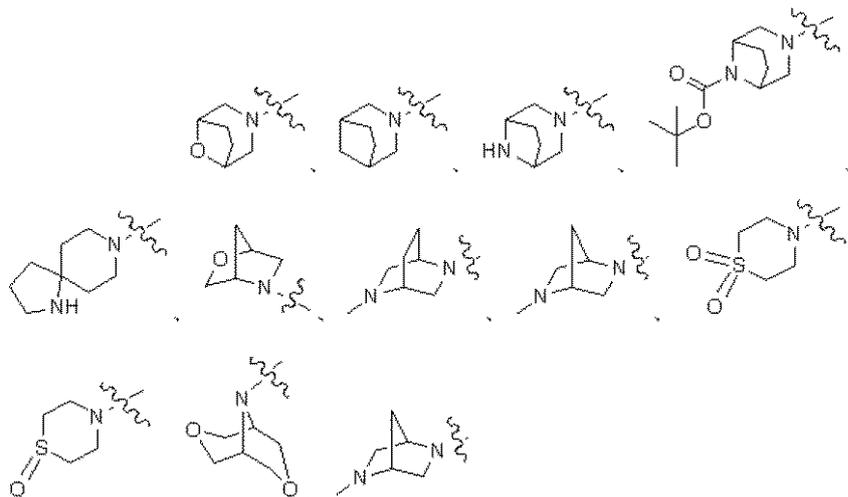
R^2 がフェニル、ナフチル、ピリジル、ベンゾジオキソリル（これらのいずれも、0 から 3 個の R^a で置換されてよい）であり；

R^4 が独立してハロ、 $-CO-NR^7-R^8$ 、 $-(CH_2)_r-O-R^{10}$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NH-CO-R^{10}$ 、 $-NH-CO-O-R^9$ 、 $NH-CO-NR^7-R^8$ 、 $-CO-O-R$ 、0 から 1 個の R^d で置換された C_{1-6} アルキル、N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^a で置換された 5 から 10 員のヘテロ環系であり；

R^5 および R^6 が H であり；

R^7 および R^8 が独立して水素；0 から 2 個の R^{7a} で置換された C_{1-6} アルキル（ここで、アルキルはメチル、エチル、プロピルから選択される）；0 から 2 個の R^{7a} で置換されたシクロヘキシル；N、O および S から選択される 1 から 2 個のヘテロ原子を含み 0 から 2 個の R^{7a} で置換された 5 から 7 員のヘテロ環系（ここで、ヘテロ環系はピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、およびテトラヒドロピラニルから選択される）であるか；または、 R^7 および R^8 が、それらが結合する窒素原子と共に結合して N、O および S から選択される 0 から 1 個のさらなるヘテロ原子を含み 0 から 2 個の R^{7a} で置換された 5 から 10 員のヘテロ環式環（ヘテロ環式環はオキサゾピシクロオクタニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキサアザピシクロヘプタニル、ピペラジニル、ジアザペニル、ピロリジニル、

【化 8】



から選択される) を形成し；

R^{7a} が水素、 $=O$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_r$ - (0 から 1 個の R^a で置換されたフェニル)、または $-(CH_2)_r$ - (炭素原子、および N 、 O および $S(O)_p$ から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 1 個の R^a で置換された 5 から 7 員のヘテロ環) (ここで、ヘテロ環はピペリジニル、ピリジニル、ピロリル、モルホリニル、ピペラジニル、イミダゾイルから選択される) であるか、または隣接する 2 つの炭素原子における各炭素原子上の 1 つ R^{7a} からなる 2 つの R^{7a} もしくは同一炭素原子上の 2 つの R^{7a} が式 $-O-(CH_2)_n-O-$ である環状アセタール (ここで、 n は 1 または 2 から選択される) を形成し;

10

R^9 が、0 から 1 個の R^a で適宜置換されてもよい C_{1-6} アルキル (ここで、アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、および t -ブチルから選択される) であるか; またはピペリジニルであり;

R^{10} が水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、またはブチルであるか; 0 から 1 個の R^a で置換されたピペリジニルである、請求項 8 の化合物。

【請求項 10】

R^a が水素、 F 、 Cl 、 Br 、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r$ - (0 から 2 個の R^b で置換された 3 から 14 員の炭素環)、または $-(CH_2)_r$ - (炭素原子、および N 、 O および $S(O)_p$ から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 2 個の R^b で置換された 5 から 7 員のヘテロ環) (ここで、ヘテロ環はピロリジニル、モルホリニル、ピリジニル、またはピペリジニルから選択される) であるか; または隣接する 2 つの炭素原子における各炭素原子上の 1 つの R^a からなる 2 つの R^a または同一炭素原子上の 2 つの R^a が $-O-(CH_2)_n-O-$ または $-O-CF_2-O-$ である環状アセタール (ここで、 n は 1 または 2 から選択される) を形成し;

20

30

R^b が水素、0 から 2 個の R^d で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0 から 2 個の R^d で置換された C_{3-6} シクロアルキル、または 0 から 2 個の R^d で置換された $(CH_2)_r$ - フェニルであり;

R^c が C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r$ - フェニルであり;

R^d が水素、 F 、 Cl 、 Br 、 OCF_3 、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^c$ 、 C_{1-6} アルキル、または $(CH_2)_r$ - フェニル、ピロリジニル、イミダゾリル、モルホリニル、ピラゾリル、1,4-ジアゼパニル、0 から 1 個の R^f で置換されたピペリジニル、1,4-オキサゼパニル、ピペラジニル、1,1-ジオキソチオモルホリニルであり;

40

R^e が水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r$ - フェニルであり;

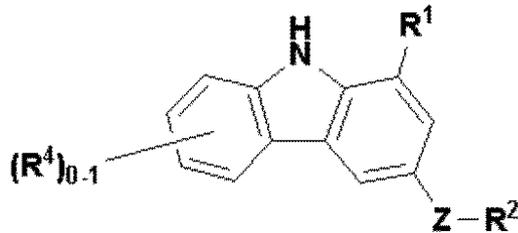
R^f が水素、 C_{1-6} アルキル、 $-COCH_3$ 、 $-CH_2CH_2-COCH_3$ 、 $-CH_2CH_2-OCH_3$ 、またはモルホリニルであり;

r が 0、1、2、または 3 である; 請求項 1 および 8 - 9 のいずれかの化合物。

【請求項 11】

式 (I) の化合物が、

【化9】



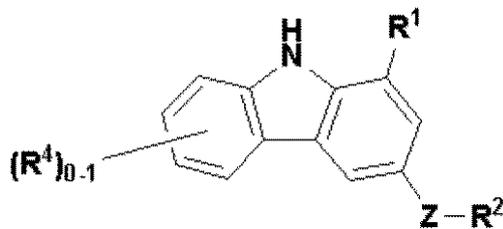
である、請求項1-10のいずれかの化合物、または医薬的に許容されるその塩。

【請求項12】

10

式(I)の化合物が、

【化10】



〔式中、

20

Zは結合であり；

R²は0から3個のR^aで置換されたフェニル、またはN、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個のR^aで置換された5から10員のヘテロ環系（ここで、ヘテロ環系はピリジル、インダゾリル、ピラゾリル、フラニル、チアゾリル、インドリル、またはチオフェニルである）であり；

R⁴は独立して-CO-NR⁷-R⁸、またはN、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個のR^aで置換された5から10員のヘテロ環系（ここで、ヘテロ環系はピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、またはモルホリニルである）であり；

R⁷およびR⁸は独立して水素、0から2個のR^{7a}で置換されたC₁₋₃アルキルであるか；またはR⁷およびR⁸は、それらが結合した窒素原子と共に結合して、5から10員のモルホリニル、ピロリジニル、ピペラジニルもしくはピペリジニル環（これらのいずれも、0から2個のR^{7a}で置換されていてもよい）を形成し；

30

R^{7a}は水素、F、Cl、Br、CN、NO₂、-(CH₂)_rOR^b、-C(O)R^b、-C(O)OR^b、-(CH₂)_rNR¹¹R¹²、-NR^bC(O)OR^c、0から2個のR^aで置換されたC₁₋₆アルキル、-(CH₂)_r-(0から1個のR^aで置換されたフェニル)、または-(CH₂)_r-(炭素原子、およびN、OおよびS(O)_pから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から2個のR^aで置換された5から7員のヘテロ環)（ここで、ヘテロ環はモルホリニルまたはピペリジニルから選択される）であるか、または隣接する2つの炭素原子における各炭素原子上の1つR^{7a}からなる2つのR^{7a}もしくは同一炭素原子上の2つのR^{7a}は式-O-(CH₂)_n-O-である環状アセタール（ここで、nは1または2から選択される）を形成し；

40

R¹¹およびR¹²は独立して水素、0から1個のR^dで置換されたC₁₋₄アルキルであり；

R^aは水素、F、Cl、Br、OCF₃、CF₃、CHF₂、CN、-(CH₂)_rOR^b、-C(O)R^b、-C(O)OR^b、OC(O)R^b、-(CH₂)_rNR¹¹R¹²、-(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹²、-(CH₂)_rNR^bC(O)R^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR¹¹R¹²、-S(O)_pNR¹¹R¹²、-NR^bS(O)_pR^c、-S(O)R^c、-S(O)₂R^c、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-(CH₂)_r-(0から2個のR^bで置換された3

50

から14員の炭素環) (ここで、炭素環はシクロプロピルまたはシクロヘキシルである)、または $-(CH_2)_r-$ (炭素原子、およびN、OおよびS(O)_pから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から2個のR^bで置換された5から7員のヘテロ環) (ここで、ヘテロ環はピロリジニル、モルホリニル、ピリジニル、またはピペリジニルから選択される) であるか、または、隣接する2つの炭素原子における各炭素原子上の1つのR^aからなる2つのR^aもしくは同一炭素原子上の2つのR^aは、式 $-O-(CH_2)_n-O-$ 、または $-O-CF_2-O-$ である環状アセタール (ここで、nは1または2から選択される) を形成し;

R^bは水素、0から2個のR^dで置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、0から2個のR^dで置換されたC₃₋₆シクロアルキル、または $(CH_2)_r-$ (0から2個のR^dで置換されたフェニル) であり;

Rは0、1、2、または3である]である請求項1の化合物、または医薬的に許容されるその塩。

【請求項13】

請求項1から12の1つまたはそれ以上の化合物および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項14】

請求項1から12の1つまたはそれ以上の化合物を含む、骨髄増殖性疾患(真性赤血球増加症、本態性血小板減少症、骨髄線維症)、多発性骨髄腫の治療剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、米国仮出願第61/139,042号(2008年12月19日出願)の優先権の利益を主張する。

本発明は抗癌剤/抗増殖剤として有用な新規化合物に関連する。本発明はまた、癌などの増殖性疾患の治療における該化合物の使用法、および該化合物を含む医薬組成物に関連する。

【背景技術】

【0002】

Ph(-)骨髄増殖性疾患の新しい治療法を発見しようとする試みは、MPD患者においてJak-Statシグナリングが恒常的に活性化しているという観察結果によって支えられてきた。特に、Jak2の617番目のアミノ酸残基におけるバリンからフェニルアラニンへの単一突然変異(Jak2-V617F)は、PV(95%)、ET(50-60%)およびPMF(50-60%)患者の大部分において観察されている(Table 2, Kralovics et al., 2005; Baxter et al., 2005; Tefferi et al., 2005)。V617F変異はJak2遺伝子のシュードキナーゼドメインをコードする領域に存在するが、このドメインはJak2のチロシンキナーゼ活性を制御する自己阻害ドメインとして機能すると考えられている。恒常的なJak2の活性化を引き起こすJak2のエクソン12における突然変異もまた、低頻度において観察されており(PVおよびETにおいて、<5%)、Jak2 V617F病変と相互に排他的である(Pardanari et al., 2007; Scott et al., 2007)。Jak2は非受容体型チロシンキナーゼファミリーのメンバーであるが、Jak1、Tyk2およびJak3もまたそのメンバーであり、サイトカイン受容体シグナリングのメディエーター(mediator)として機能する(レビューとしてはMurray, 2007を参照)。サイトカインがその同族の受容体に結合すると、受容体結合Jakファミリーメンバーが活性化され、潜在的な転写因子であるSTATをリン酸化し、STATはJAKが仲介するリン酸化を受けると二量体化し、核に移行し、遺伝子の発現を制御する。遺伝学的および生化学的研究により、Jakファミリーメンバーと個々のサイトカイン受容体との会合のそれぞれ異なる独特の組み合わせが確立された。例えば、エリスロポエチン(EPO)、トロンボポエチン(TPO)と顆粒球コロニー刺激因子(GM-CSF)受容体の会合は、主にJak2の活性化を引き起こし、下流のシグナリングを仲介する。J

10

20

30

40

50

jak2 - V617FがMPDの病態生理と関連することと一致して、これらのサイトカインは、PV、ETおよびPMFのそれぞれの原因となる細胞種の分化および増殖を促進する。他の遺伝的活性化と異なり、jak2 - V617Fの発現は細胞を用いたモデル系における形質転換の促進には十分ではなく、それにはI型サイトカイン受容体の共発現が必要であり、jak - サイトカイン受容体間の相互作用の重要な機能的共依存が強調される(Lu et al., 2005)。興味深いことに、TPO受容体の活性化を引き起こす突然変異(MPL、515番目の残基におけるトリプトファンからロイシンへの置換)がjak2 - V617F陰性PMFおよびETに罹患しているMPD患者において同定されているが(それぞれ5%および1%)、この変異により恒常的なjak2 - Statの活性化が引き起こされる(Pikman et al., 2006)。これらは、MPDの発病経路の多様な点における突然変異により相互に排他的にjak - STATシグナル伝達が活性化され得ることを示しており、jak - V617FおよびMPL - W515L陰性MPDにおいて、さらに別の経路における突然変異が存在する可能性を示唆している。

10

【0003】

jak2シグナリングがPh(-)MPDの促進因子として働くことの重要な確証は、jak2 - V617F突然変異を造血幹細胞コンパートメントで再構成したげっ歯類モデルから得られた。いくつかの研究室により、マウス骨髄にjak2 - V617Fをウイルスにより誘導し、それを移植マウスに再移植することにより、ヒトMPDのいくつかの病態が再構成されることが示された(Wernig et al. 2006, Lacout et al., 2006, Bumm et al., 2006, Zaeleskas et al., 2006)。これらの病態には、ヘマトクリットの上昇、髄外造血による脾腫、顆粒球および骨髄線維症が含まれ、これらは全て真性赤血球増加症においても認められる。興味深いことに、ヒトにおける症状と異なり、これらのマウスモデルにおいて血小板増加症は認められず、これは血小板の増殖に寄与する二次的な遺伝的事象が存在することによると考えられる(Wernig et al., 2006)。TPO受容体変異(MPL - W515L)を同様にげっ歯類骨髄に再構成することにより、脾腫、肝腫大、および骨髄レチクリン線維症などの原発性骨髄線維症に類似した増殖性疾患がjak2 - V617F動物におけるものに比べて急速に発症した(Pikman et al., 2006)。また、jak2 - V617Fと異なり、MPL - W515Lを発現するマウスは、劇症の血小板増加症を呈し、これはおそらく、この細胞種の増殖において、受容体の活性化がjak2 - V617よりも優位な機能を持つことを示唆している。いずれにせよ、これらの結果をまとめると、MPL - W515Lおよびjak2 - V617Fの両方が、ヒトMPDの進行の原因となるドライバー変異としての役割を有することが強調される。

20

30

【0004】

MPDの遺伝学的基礎における重要な疑問は、jak2およびMPL以上に疾患の進行に寄与するさらなる遺伝的事象の役割である。いくつかの一連の証拠により、MPD疾患の進行においてさらなる遺伝子変化が存在することが示唆されている。事実、MPD患者において有糸分裂組み換えが頻繁に起こることにより2つのjak2 - V617Fアレルが生じるが、これは変異キナーゼのホモ接合細胞クローンのセレクションが起こっていることを示唆している(Levine et al., 2005)。この点において、jak2 - V617Fのコンディショナルノックイン動物の作成、およびjak2 - V617Fのホモ接合体マウスとヘテロ接合体マウスにおける表現型の決定が重要である。さらに、患者のjak2 - V617F獲得に先行し病気の素因となるような遺伝性の生殖細胞系列アレル(Goerttler et al., 2005; Levine et al., 2006)、および何人かのMPD患者において染色体領域20qの欠損が存在する証拠もある。MPDのAMLへの変換は中等度のレベルで臨床的に観察され、白血病におけるjakの染色体転座が活性化されていることも観察されているが、疫学的なデータは、このような状況においてjak2 - V617Fが遺伝的促進因子であることは疑問であり、さらに別の遺伝子変化が完全な白血病性形質転換に必要なことを示唆している(Theocharides et al., 2007)。これらの結果にもかかわらず、低分子阻害剤によるjak2の阻害は、動物モデルにおいて前臨床の疾患の進行の調節に十分であり、これはjak2の活性化がMPDの維持に十分であることを示唆して

40

50

いる (Paradani et al., 2007)。これらの遺伝子変化を同定し、それらがどのようにして、J a k 2 - V 6 1 7 F および M P L - W 5 1 5 L に関連して P V、E T および P M F における疾患の進行に寄与するのかを解明することは重要である。また、J a k 2 - V 6 1 7 F 変異、J a k 2 のエクソン 1 2 における変異または M P L - W 5 1 5 L 変異の獲得を伴わない M P D 患者において、別の J a k 2 経路の構成要素に突然変異が見られるかを同定するアプローチの実行も重要である。

【発明の概要】

【0005】

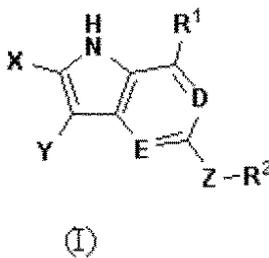
本発明は、式 (I) の化合物、かかる化合物を用いた医薬組成物、およびかかる化合物の使用方法を提供する。

10

【0006】

本発明に基づくものは、式 (I) :

【化 1】



20

[式中、

R¹ は - C O N H² であり ;

D は N または C R₅ であり ;

E は N、N⁽⁺⁾ - O⁽⁻⁾ または C R₆ であり ;

X および Y は結合して、0 から 2 個の R⁴ で置換された部分的に飽和または芳香族の 5 もしくは 6 員の炭素環式環 ; または 1 から 2 個の窒素原子を含み 0 から 2 個の R⁴ で置換された 5 もしくは 6 員のヘテロ環を形成し ;

Z は結合、N R、C R R、- C H = C H -、O、または S であり ;

30

R² は適宜 0 から 3 個の R^a で置換されていてもよい C₃ - ₈ シクロアルキル、適宜 0 から 3 個の R^a で置換されていてもよい C₃ - ₈ 炭素環、0 から 3 個の R^a で置換された C₆ - ₁₀ アリール、または N、O、および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^a で置換された 5 から 10 員のヘテロ環系であり ;

R⁴ は独立して水素、ハロ、0 から 3 個の R^a で置換された C₁ - ₆ アルキル、- C O - N R⁷ - R⁸、- C O - N R⁷ - S O₂ - R⁸、- (C H₂)_r O - R¹⁰、- (C H₂)_r S R¹⁰、- (C H₂)_r O C (O) - R¹⁰、- N R⁷ R⁸、- N R - C O - R¹⁰、- N R - C O - O - R⁹、N R - C O - N R⁷ - R⁸、- C O - O - R、S O₂ R¹⁰、N、O、および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^a で置換された 5 から 10 員のヘテロ環系であり ;

40

R⁵ および R⁶ は独立して H、ハロ、または C₁ - ₄ アルキルであり ;

R は独立して H、または C₁ - ₄ アルキルであり ;

R⁷ および R⁸ は独立して水素、0 から 2 個の R^a で置換された C₁ - ₆ アルキル、0 から 2 個の R^a で置換された C₃ - ₆ シクロアルキル、N、O、および S から選択される 1 から 2 個のヘテロ原子を含み 0 から 2 個の R^a で置換された 5 から 7 員のヘテロ環系 ; N、O、および S から選択される 1 から 2 個のヘテロ原子を含み 0 から 2 個の R^a で置換された 5 から 6 員のヘテロアリールであるか ; または R⁷ および R⁸ は、それらが結合した窒素原子と共に結合して、N、O、および S から選択される 0 から 1 個のさらなるヘテロ原子を含み 0 から 2 個の R^a で置換された 5 から 10 員のヘテロ環式環を形成し ;

50

R^{7a} は水素、 $C=O$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、0 から 2 個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r$ - (0 から 1 個の R^a で置換された 3 から 14 員の炭素環)、または $-(CH_2)_r$ - (炭素原子、および N 、 O 、および $S(O)_p$ から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 2 個の R^a で置換された 5 から 7 員のヘテロ環) であるか、または近傍もしくは同一炭素原子上の 2 つの R^{7a} は式 $-O-(CH_2)_n-O-$ である環状アセタール (ここで、 n は 1 または 2 から選択される) を形成し;

10

R^9 は、適宜 0 から 1 個の R^a で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、適宜 R^a で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、0 から 3 個の R^a で置換された C_{6-10} アリール、または N 、 O 、および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^a で置換された 5 から 10 員のヘテロ環系であり;

R^{10} は水素、適宜 0 から 1 個の R^a で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、適宜 0 から 1 個の R^a で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、0 から 3 個の R^a で置換された C_{6-10} アリール、または N 、 O 、および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^a で置換された 5 から 10 員のヘテロ環系であるか; または

20

R^{11} および R^{12} は独立して水素、0 から 1 個の R^d で置換された C_{1-6} アルキル、0 から 1 個の R^d で置換された C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r$ - (0 から 1 個の R^d で置換されたフェニル) であるか; または R^{11} および R^{12} は、それらが結合した窒素原子と共に結合して、 N 、 O 、および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含む 5 から 10 員のヘテロ環式環を形成し;

R^a は水素、 F 、 Cl 、 Br 、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r$ - (0 から 2 個の R^b で置換された 3 から 14 員の炭素環)、または $-(CH_2)_r$ - (炭素原子、および N 、 O 、および $S(O)_p$ から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 2 個の R^b で置換された 5 から 7 員のヘテロ環) であるか、または近傍もしくは同一炭素原子上の 2 つの R^a は式 $-O-(CH_2)_n-O-$ または $-O-CF_2-O-$ である環状アセタール (ここで、 n は 1 または 2 から選択される) を形成し;

30

R^b は水素、0 から 2 個の R^d で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0 から 2 個の R^d で置換された C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r$ - (0 から 2 個の R^d で置換されたフェニル) であり;

40

R^c は C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r$ - フェニルであり;

R^d は水素、 F 、 Cl 、 Br 、 OCF_3 、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^c$ 、 C_{1-6} アルキル、または $(CH_2)_r$ - フェニル、ピロリジニル、イミダゾリル、モルホリニル、ピラゾリル、1,4-ジアゼパニル、0 から 1 個の R^f で置換されたピペリジニル、1,4-オキサゼパニル、ピペラジニル、1,1-ジオキソチオモルホリニルであり;

R^e は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r$ - フェニルであり;

50

R^f は水素、 C_{1-6} アルキル、 $-COCH_3$ 、 $-CH_2CH_2-COCH_3$ 、 $-CH_2CH_2-OCH_3$ 、またはホルホルニルであり；

r は 0、1、2、3、または 4 である] の化合物、その立体異性体または医薬的に許容される塩である。

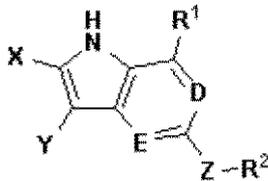
【発明を実施するための形態】

【0007】

(発明の詳細な説明)

本発明に従い、式 (I) :

【化 2】



(I)

[式中、

R^1 は $-CONH_2$ であり；

D は N または CR_5 であり；

E は N または CR_6 であり；

X および Y は結合して、0 から 2 個の R^4 で置換された部分的に飽和または芳香族の 5 もしくは 6 員の炭素環式環；または 1 から 2 個の窒素原子を含み 0 から 2 個の R^4 で置換された 5 もしくは 6 員のヘテロ環を形成し；

Z は結合、NR、 CR_2 、O、または S であり；

R^2 は適宜 0 から 3 個の R^a で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル、0 から 3 個の R^a で置換された C_{6-10} アリール、または N、O、および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^a で置換された 5 から 10 員のヘテロ環系であり；

R^4 は独立してハロ、 $-CO-NR^7-R^8$ 、 $-CO-NR^7-SO_2-R^8$ 、 $-(CH_2)_r-O-R^{10}$ 、 $-(CH_2)_r-OC(O)-R^{10}$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR-CO-R^{10}$ 、 $-NR-CO-O-R^9$ 、 $NR-CO-NR^7-R^8$ 、 $-CO-O-R$ であり；

R^5 および R^6 は独立して H、または C_{1-4} アルキルであり；

R は独立して H、または C_{1-4} アルキルであり；

R^7 および R^8 は独立して水素、0 から 2 個の R^{7a} で置換された C_{1-6} アルキル、0 から 2 個の R^{7a} で置換された C_{3-6} シクロアルキル、N、O、および S から選択される 1 から 2 個のヘテロ原子を含み 0 から 2 個の R^{7a} で置換された 5 から 7 員のヘテロ環系；N、O、および S から選択される 1 から 2 個のヘテロ原子を含み 0 から 2 個の R^{7a} で置換された 5 から 6 員のヘテロアリールであるか；または R^7 および R^8 は、それらが結合した窒素原子と共に結合して、N、O、および S から選択される 0 から 1 個のさらなるヘテロ原子を含み 0 から 2 個の R^{7a} で置換された 5 から 10 員のヘテロ環式環を形成し；

R^{7a} は水素、 $C=O$ 、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、0 から 2 個

10

20

30

40

50

の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r-$ (0 から 1 個の R^a で置換された 3 から 14 員の炭素環)、または $-(CH_2)_r-$ (炭素原子、および N、O、および $S(O)_p$ から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 1 個の R^a で置換された 5 から 7 員のヘテロ環) であるか、または近傍もしくは同一炭素原子上の 2 つの R^7 は式 $-O-(CH_2)_n-O-$ である環状アセタール (ここで、 n は 1 または 2 から選択される) を形成し;

R^9 は適宜 0 から 1 個の R^a で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、適宜 R^a で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、0 から 3 個の R^a で置換された C_{6-10} アリール、または N、O、および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^a で置換された 5 から 10 員のヘテロ環系であり;

R^{10} は水素、適宜 0 から 1 個の R^a で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、適宜 0 から 1 個の R^a で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、0 から 3 個の R^a で置換された C_{6-10} アリール、または N、O、および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^a で置換された 5 から 10 員のヘテロ環系であるか; または

R^{11} および R^{12} は独立して水素、0 から 1 個の R^d で置換された C_{1-6} アルキル、0 から 1 個の R^d で置換された C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r-$ (0 から 1 個の R^d で置換されたフェニル) であるか; または R^{11} および R^{12} は、それらが結合した窒素原子と一緒に結合して、N、O、および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含む 5 から 10 員のヘテロ環式環を形成し;

R^a は水素、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r-$ (3 から 14 員の炭素環)、または $-(CH_2)_r-$ (炭素原子、および N、O、および $S(O)_p$ から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含む 5 から 7 員のヘテロ環) であるか、または近傍もしくは同一炭素原子上の 2 つの R^a は式 $-O-(CH_2)_n-O-$ または $-O-CF_2-O-$ である環状アセタール (ここで、 n は 1 または 2 から選択される) を形成し;

R^b は水素、0 から 2 個の R^d で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0 から 2 個の R^d で置換された C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r-$ (0 から 2 個の R^d で置換されたフェニル) であり;

R^c は C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r-$ フェニルであり;

R^d は水素、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^c$ 、 C_{1-6} アルキル、または $(CH_2)_r-$ フェニルであり;

R^e は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r-$ フェニルであり;

r は 0、1、2、3、または 4 である] の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、または溶媒和物が開示される。

【0008】

本発明の態様の別の 1 つは、式 (I) の化合物

[式中、

R^1 は $-CONH_2$ であり;

D は N または CR_5 であり;

E は N または CR_6 であり;

X および Y は結合して、0 から 2 個の R^4 で置換された部分的に飽和または芳香族の 5

10

20

30

40

50

もしくは6員の炭素環式環；または1から2個の窒素原子を含み0から2個のR⁴で置換された5もしくは6員のヘテロ環を形成し；

Zは結合、NR、CRR、O、またはSであり；

R²は適宜0から3個のR^aで置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル、0から3個のR^aで置換されたC₆₋₁₀アリール、またはN、O、およびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個のR^aで置換された5から10員のヘテロ環系であり；

R⁴は独立して水素、ハロ、-CO-NR⁷-R⁸、-CO-NR⁷-SO₂-R⁸、-(CH₂)_rO-R¹⁰、-(CH₂)_rOC(O)-R¹⁰、-NR⁷R⁸、-NR⁷-CO-R¹⁰、-NR-CO-O-R⁹、NR-CO-NR⁷-R⁸、-CO-O-R⁹であり；

10

R⁵およびR⁶は独立してH、またはC₁₋₄アルキルであり；

Rは独立してH、またはC₁₋₄アルキルであり；

R⁷およびR⁸は独立して水素、0から2個のR^{7a}で置換されたC₁₋₆アルキル、0から2個のR^{7a}で置換されたC₃₋₆シクロアルキル、N、O、およびSから選択される1から2個のヘテロ原子を含み0から2個のR^{7a}で置換された5から7員のヘテロ環系；N、O、およびSから選択される1から2個のヘテロ原子を含み0から2個のR^{7a}で置換された5から7員のヘテロアリールであるか；またはR⁷およびR⁸は、それらが結合した炭素原子と共に結合して、N、O、およびSから選択される0から1個のさらなるヘテロ原子を含み0から2個のR^{7a}で置換された5から10員のヘテロ環式環を形成し；

20

R^{7a}は水素、C=O、F、Cl、Br、OCF₃、CF₃、CHF₂、CN、NO₂、-(CH₂)_rOR^b、-(CH₂)_rSR^b、-(CH₂)_rC(O)R^b、-(CH₂)_rC(O)OR^b、-(CH₂)_rOC(O)R^b、-(CH₂)_rNR¹¹R¹²、-(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹²、-(CH₂)_rNR^bC(O)R^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR¹¹R¹²、-S(O)_pNR¹¹R¹²、-NR^bS(O)_pR^c、-S(O)R^c、-S(O)₂R^c、0から2個のR^aで置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-(CH₂)_r-(0から1個のR^aで置換された3から14員の炭素環)、または-(CH₂)_r-(炭素原子、およびN、O、およびS(O)_pから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から1個のR^aで置換された5から7員のヘテロ環)であるか、または近傍もしくは同一炭素原子上の2つのR^{7a}は式-O-(CH₂)_n-O-である環状アセタール(ここで、nは1または2から選択される)を形成し；

30

R⁹は、適宜0から1個のR^aで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、適宜R^aで置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、0から3個のR^aで置換されたC₆₋₁₀アリール、またはN、O、およびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個のR^aで置換された5から10員のヘテロ環系であり；

R¹⁰は水素、適宜0から1個のR^aで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、適宜0から1個のR^aで置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、0から3個のR^aで置換されたC₆₋₁₀アリール、またはN、O、およびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個のR^aで置換された5から10員のヘテロ環系であるか；または

40

R¹¹およびR¹²は独立して水素、0から1個のR^dで置換されたC₁₋₆アルキル、0から1個のR^dで置換されたC₃₋₆シクロアルキル、または(CH₂)_r-(0から1個のR^dで置換されたフェニル)であるか；またはR¹¹およびR¹²は、それらが結合した窒素原子と共に結合して、N、O、およびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含む5から10員のヘテロ環式環を形成し；

R^aは水素、F、Cl、Br、OCF₃、CF₃、CHF₂、CN、NO₂、-(CH₂)_rOR^b、-(CH₂)_rSR^b、-(CH₂)_rC(O)R^b、-(CH₂)_rC(O)OR^b、-(CH₂)_rOC(O)R^b、-(CH₂)_rNR¹¹R¹²、-(C

50

$H_2)_r C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)OR^c$ 、 $-NR^b C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_p NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^b S(O)_p R^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2 R^c$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r - (3から14員の炭素環)$ 、または $-(CH_2)_r - (炭素原子、およびN、O、およびS(O)_pから選択される1から4個のヘテロ原子を含む5から7員のヘテロ環)$ であるか、または近傍もしくは同一炭素原子上の2つの R^a は式 $-O-(CH_2)_n-O-$ または $-O-CF_2-O-$ である環状アセタール(ここで、 n は1または2から選択される)を形成し；

R^b は水素、0から2個の R^d で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0から2個の R^d で置換された C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r - (0から2個のR^dで置換されたフェニル)$ であり；

R^c は C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r -$ フェニルであり；

R^d は水素、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-(CH_2)_r C(O)R^b$ 、 $-NR^e R^e$ 、 $-NR^e C(O)OR^c$ 、 C_{1-6} アルキル、または $(CH_2)_r -$ フェニルであり；

R^e は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r -$ フェニルであり；

r は0、1、2、3、または4である]である。

【0009】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物

[式中、

XおよびYは結合して、0から2個の R^4 で置換された部分的に飽和または芳香族の6員の炭素環式環；または1から2個の窒素原子を含み0から2個の R^4 で置換された5もしくは6員のヘテロ環を形成し；

R^2 は0から3個の R^a で置換された C_{6-10} アリール、またはN、O、およびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^a で置換された5から10員のヘテロ環系であり；

Zは結合または $-CH=CH-$ である]である。

【0010】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、 R^7 および R^8 は独立して水素、0から2個の R^7^a で置換された C_{1-6} アルキル、0から2個の R^7^a で置換された C_{3-6} シクロアルキル、 $-SO_2-R$ 、N、O、およびSから選択される1から2個のヘテロ原子を含み0から2個の R^7^a で置換された5から7員のヘテロ環系；N、O、およびSから選択される1から2個のヘテロ原子を含み0から2個の R^7^a で置換された5から6員のヘテロアリールであるか；または R^7 および R^8 は、それらが結合した窒素原子と共に結合して、N、O、およびSから選択される0から1個のさらなるヘテロ原子を含み0から2個の R^7^a で置換された5から10員のヘテロ環式環(ここで、ヘテロ環式環はアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、ジアゼピニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキサゼパニル、アザピシクロオクタニル、アザピシクロヘプタニル、またはアザオキソピシクロオクタニル、

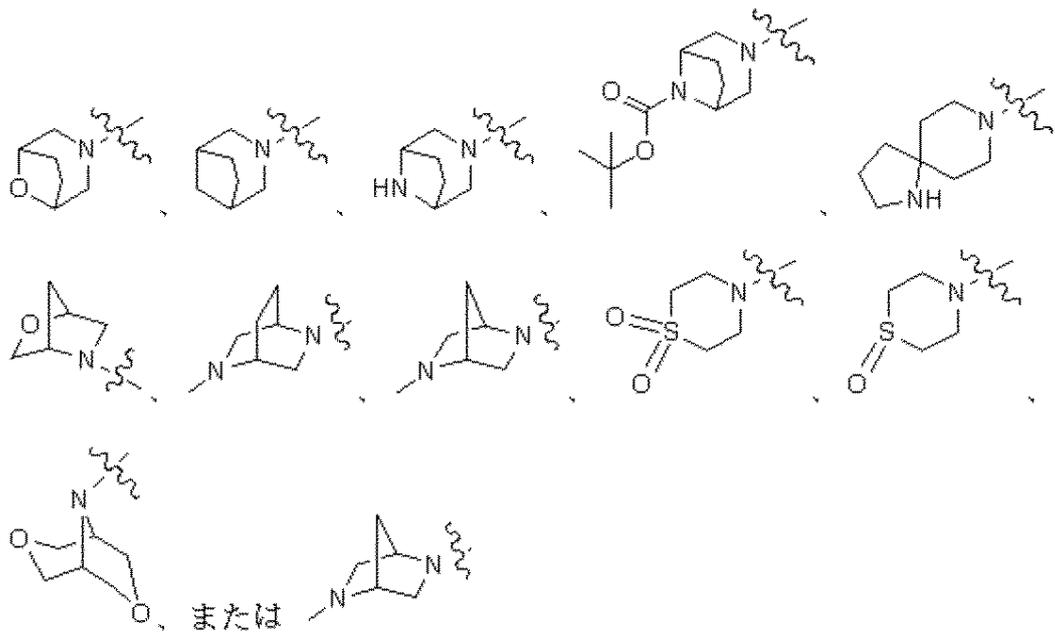
10

20

30

40

【化3】



10

20

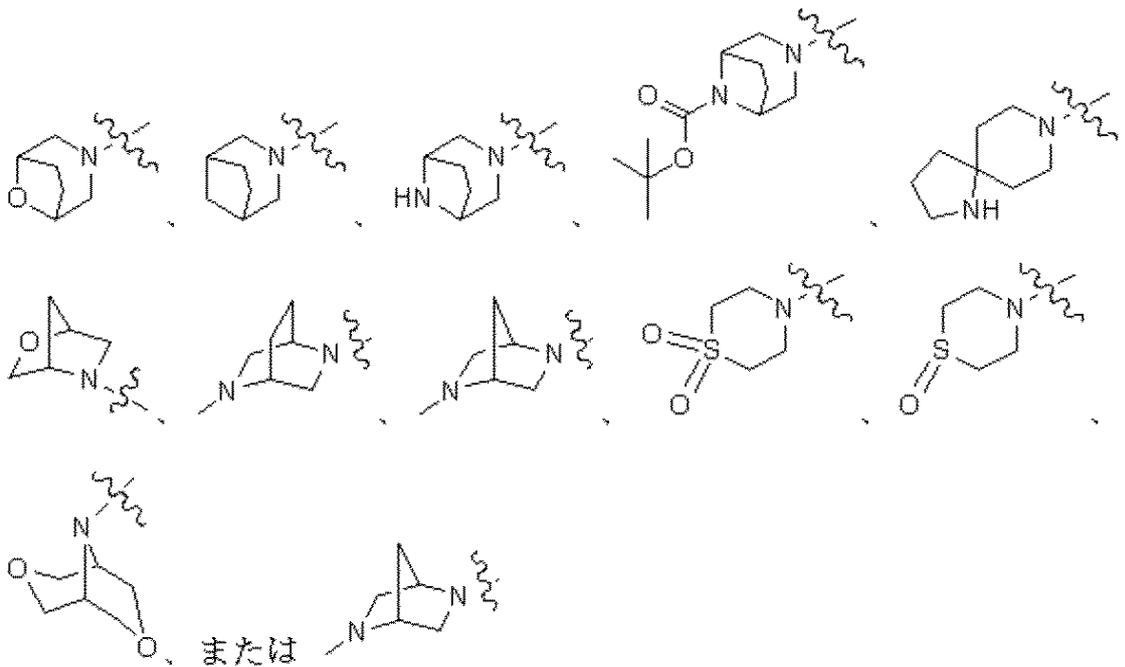
から選択される)を形成する)である。

【0011】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、 R^7 および R^8 は独立して水素、0から2個の R^7 で置換された C_{1-6} アルキル、0から2個の R^7 で置換された C_{3-6} シクロアルキル、 $-SO_2-R$ 、N、O、およびSから選択される1から2個のヘテロ原子を含み0から2個の R^7 で置換された5から7員のヘテロ環系(ここで、ヘテロ環系はピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、アゼパニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキサゼパニル、およびテトラヒドロピラニルから選択される); N、O、およびSから選択される1から2個のヘテロ原子を含み0から2個の R^7 で置換された5から6員のヘテロアリアル(ここで、ヘテロアリアルはピリジニル、ピロリジニル、またはイミダゾリルである)であるか; または R^7 および R^8 は、それらが結合した窒素原子と共に結合して、N、O、およびSから選択される0から1個のさらなるヘテロ原子を含み0から2個の R^7 で置換された5から10員のヘテロ環式環(ここで、ヘテロ環式環はアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、ジアゼピニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキサゼパニル、アザビスシクロオクタニル、アザビスシクロヘプタニル、またはアザオキソビスシクロオクタニル、

30

【化4】



10

20

から選択される)を形成する)である。

【0012】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、 R^{7a} は水素、 $C=O$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-(NR^bC(O)NR^{11}R^{12})$ 、 $-(S(O)_pNR^{11}R^{12})$ 、 $-(NR^bS(O)_pR^c)$ 、 $-(S(O)R^c)$ 、 $-(S(O)_2R^c)$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r$ -(0から1個の R^a で置換された3から14員の炭素環)、または $-(CH_2)_r$ -(炭素原子、および N 、 O 、および $S(O)_p$ から選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から2個の R^a で置換された5から7員のヘテロ環)(ここで、ヘテロ環はモルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピロリル、ジアゼピニル、アゼチジニル、イミダゾリル、テトラヒドロピラニル、アザビシクロオクタニル、アザビシクロヘプタニル、またはアザオキソビシクロオクタニルから選択される)であるか、または近傍もしくは同一炭素原子上の2つの R^{7a} は式 $-O-(CH_2)_n-O-$ である環状アセタール(ここで、 n は1または2から選択される)を形成する)である。

30

【0013】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物

[式中、

R^9 は、適宜0から1個の R^a で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、または0から3個の R^a で置換されたピペリジニルであり；

R^{10} は水素、適宜0から1個の R^a で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、適宜0から1個の R^a で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、0から3個の R^a で置換されたフェニル、または N 、 O 、および S から選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^a で置換された5から10員のヘテロ環系(ここで、ヘテロ環系はピペリジニル、ピロリジニル、またはテトラヒドロピラニルから選択される)であるか；または

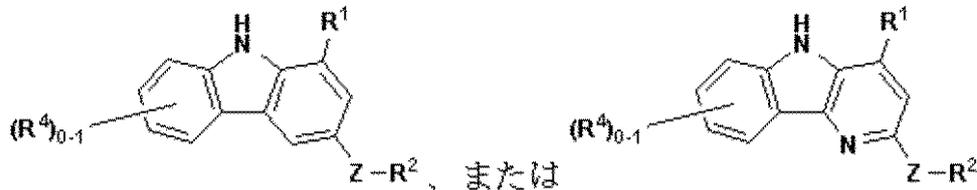
40

50

R^{11} および R^{12} は独立して水素、0 から 1 個の R^d で置換された C_{1-4} アルキルであるか；または R^{11} および R^{12} は、それらが結合した窒素原子と共に結合して、N、O、および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含む 5 から 10 員のヘテロ環式環（ここで、ヘテロ環はモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニルまたはピペラジニルから選択される）を形成する] である。

【0014】

本発明の態様の別の 1 つは、式 (I) の化合物（ここで、式 (I) の化合物は、
【化 5】



から選択され、

Z は結合またはアルケニルである) である。

【0015】

本発明の態様の別の 1 つは、式 (I) の化合物

[式中、

D は CR_5 であり；

E は N または CR_6 であり；

Z は結合であり；

R^2 はフェニル、ナフチル、ピリジル、ベンゾジオキソリル（これらのいずれも 0 から 3 個の R^a で置換されていてもよい）であり；

R^4 は独立して水素、ハロ、 $-CO-NR^7-R^8$ 、 $-(CH_2)_r-O-R^{10}$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NH-CO-R^{10}$ 、 $-NH-CO-O-R^9$ 、 $NH-CO-NR^7-R^8$ 、 $-CO-O-R$ 、0 から 1 個の R^d で置換された C_{1-6} アルキル、N、O、および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^a で置換された 5 から 10 員のヘテロ環系であり；

R^5 および R^6 は H であり；

R^7 および R^8 は独立して水素；0 から 2 個の R^{7a} で置換された C_{1-6} アルキル（ここで、アルキルはメチル、エチル、またはプロピルから選択される）；0 から 2 個の R^{7a} で置換されたシクロヘキシル； $-SO_2-R$ ；N、O、および S から選択される 1 から 2 個のヘテロ原子を含み 0 から 2 個の R^{7a} で置換された 5 から 7 員のヘテロ環系（ここで、ヘテロ環系はピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、およびテトラヒドロピラニルから選択される）であるか；または R^7 および R^8 は、それらが結合した窒素原子と共に結合して、N、O、および S から選択される 0 から 1 個のさらなるヘテロ原子を含み 0 から 2 個の R^{7a} で置換された 5 から 10 員のヘテロ環式環（ここで、ヘテロ環式環は、オキサアゾピシクロオクタニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキサアザピシクロヘプタニル、ピペラジニル、ジアザペニル、ピロリジニル、

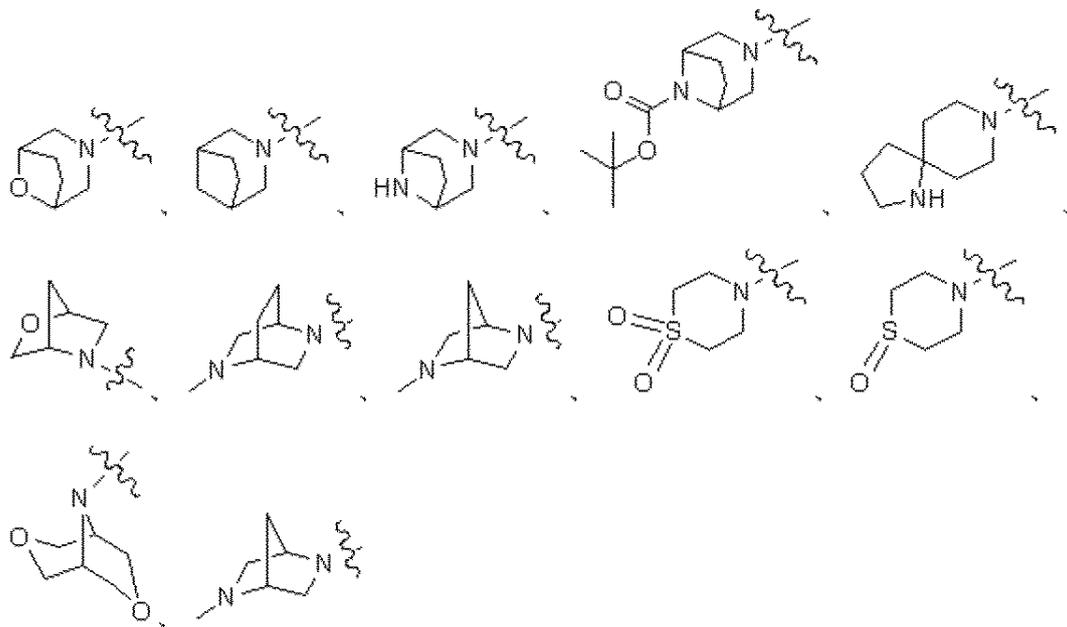
10

20

30

40

【化6】



10

20

から選択される)を形成し;

R^{7a} は水素、 $C=O$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_r-$ (0から1個の R^a で置換されたフェニル)、または $-(CH_2)_r-$ (炭素原子、および N 、 O 、および $S(O)_p$ から選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から1個の R^a で置換された5から7員のヘテロ環)(ここで、ヘテロ環はピペリジニル、ピリジニル、ピロリル、モルホリニル、ピペラジニル、イミダゾリルから選択される)であるか、または近傍もしくは同一炭素原子上の2つの R^{7a} は式 $-O-(CH_2)_n-O-$ である環状アセタール(ここで、 n は1または2から選択される)を形成し;

30

R^9 は、適宜0から1個の R^a で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル(ここで、アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、および t -ブチルから選択される);またはピペリジニルであり;

R^{10} は水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、またはブチル;0から1個の R^a で置換されたピペリジニルである]である。

【0016】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物

[式中、

R^a は水素、 F 、 Cl 、 Br 、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r-$ (0から2個の R^b で置換された3から14員の炭素環)、または $-(CH_2)_r-$ (炭素原子、および N 、 O 、および $S(O)_p$ から選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から2個の R^b で置換された5から7員のヘテロ環)(ここで、ヘテロ環はピロリジニル、モルホリニル、ピリジニル、またはピペリジ

40

50

ニルから選択される)であるか、または近傍もしくは同一炭素原子上の2つの R^a は式 - $O-(CH_2)_n-O$ -または $-O-CF_2-O-$ である環状アセタール(ここで、 n は1または2から選択される)を形成し;

R^b は水素、0から2個の R^d で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0から2個の R^d で置換された C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r-$ (0から2個の R^d で置換されたフェニル)であり;

R^c は C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r-$ フェニルであり;

R^d は水素、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^c$ 、 C_{1-6} アルキル、または $(CH_2)_r-$ フェニル、ピロリジニル、イミダゾリル、モルホリニル、ピラゾリル、1,4-ジアゼパニル、0から1個の R^f で置換されたピペリジニル、1,4-オキサゼパニル、ピペラジニル、1,1-ジオキソチオモルホリニルであり;

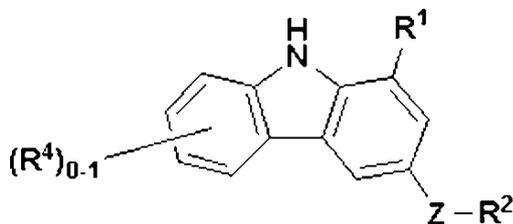
R^e は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r-$ フェニルであり;

R^f は水素、 C_{1-6} アルキル、 $-COCH_3$ 、 $-CH_2CH_2-COCH_3$ 、 $-CH_2CH_2-OCH_3$ 、またはモルホリニルであり;

r は0、1、2、または3である]である。

【0017】

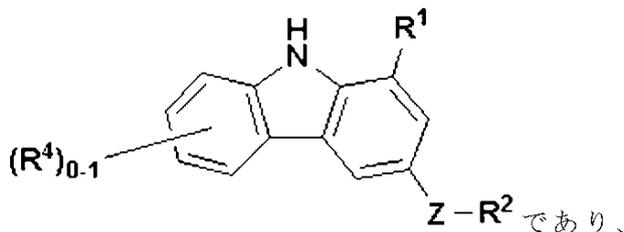
本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、式(I)の化合物は【化7】



である]、または医薬的に許容されるその塩である。

【0018】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、式(I)の化合物は【化8】



[式中、

Z は結合であり;

R^2 は0から3個の R^a で置換されたフェニル、またはN、O、およびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^a で置換された5から10員のヘテロ環系(ここで、ヘテロ環系はピリジル、イミダゾリル、ピラゾリル、フラニル、チアゾリル、インドリル、またはチオフェニルである)であり;

R^4 は独立して $-CO-NR^7-R^8$ 、またはN、O、およびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^a で置換された5から10員のヘテロ環系(ここで、ヘテロ環系はピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、またはモルホリニルである)であり;

R^7 および R^8 は独立して水素、0から2個の R^7^a で置換された C_{1-3} アルキルで

10

20

30

40

50

あるか；または R^7 および R^8 は、それらが結合した窒素原子と共に結合して、N、O、およびSから選択される0から1個のさらなるヘテロ原子を含み0から2個の R^7^a で置換された5から10員のモルホリニル、ピロリジニル、ピペラジニルまたはピペリジニル環（これらのいずれも0から2個の R^7^a で置換されていてもよい）を形成し；

R^7^a は水素、C=O、F、Cl、Br、CN、NO₂、 $-(CH_2)_r OR^b$ 、 $-(CH_2)_r NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^b C(O)OR^c$ 、0から2個の R^a で置換されたC₁₋₆アルキル、 $-(CH_2)_r$ （0から1個の R^a で置換されたフェニル）、または $-(CH_2)_r$ （炭素原子、およびN、O、およびS(O)_pから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から2個の R^a で置換された5から7員のヘテロ環）（ここで、ヘテロ環はモルホリニルまたはピペリジニルから選択される）であるか、または近傍もしくはは同一炭素原子上の2つの R^7^a は式 $-O-(CH_2)_n-O-$ である環状アセタール（ここで、nは1または2から選択される）を形成し；

R^a は水素、F、Cl、Br、OCF₃、CF₃、CHF₂、CN、 $-(CH_2)_r OR^b$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_r C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)OR^c$ 、 $-NR^b C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_p NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^b S(O)_p R^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2 R^c$ 、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、 $-(CH_2)_r$ （0から2個の R^b で置換された3から14員の炭素環）（ここで、炭素環はシクロプロピルまたはシクロヘキシル）、または $-(CH_2)_r$ （炭素原子、およびN、O、およびS(O)_pから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から2個の R^b で置換された5から7員のヘテロ環）（ここで、ヘテロ環はピロリジニル、モルホリニル、ピリジニル、またはピペリジニルから選択される）であるか、または近傍もしくはは同一炭素原子上の2つの R^a は式 $-O-(CH_2)_n-O-$ または $-O-CF_2-O-$ である環状アセタール（ここで、nは1または2から選択される）を形成し R^{11} および R^{12} は独立して水素、0から1個の R^d で置換されたC₁₋₄アルキルであり；

R^b は水素、0から2個の R^d で置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、0から2個の R^d で置換されたC₃₋₆シクロアルキル、または $(CH_2)_r$ （0から2個の R^d で置換されたフェニル）であり；

Rは0、1、2、または3である]である)、または医薬的に許容されるその塩である

【0019】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物

[式中、

XおよびYは結合して、0から2個の R^4 で置換された部分的に飽和または芳香族の6員の炭素環式環；または1から2個の窒素原子を含み0から2個の R^4 で置換された5もしくは6員のヘテロ環を形成し；

R^2 は0から3個の R^a で置換されたC₆₋₁₀アリール、またはN、O、およびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^a で置換された5から10員のヘテロ環系である]である。

【0020】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物（ここで、 R^7 および R^8 は独立して水素、0から2個の R^7^a で置換されたC₁₋₆アルキル、0から2個の R^7^a で置換されたC₃₋₆シクロアルキル、 $-SO_2-R$ 、N、O、およびSから選択される1から2個のヘテロ原子を含み0から2個の R^7^a で置換された5から7員のヘテロ環系；N、O、およびSから選択される1から2個のヘテロ原子を含み0から2個の R^7^a で置換された5から6員のヘテロアリールであるか；または R^7 および R^8 は、それらが結合した窒素原子と共に結合して、N、O、およびSから選択される0から1個のさらなるヘテロ原子を含み0から2個の R^7^a で置換された5から10員のヘテロ環式環（ここで、ヘテロ環式環はアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、ジアゼピニル、ピペラ

ジニル、モルホリニル、オキサゼパニル、アザビシクロオクタニル、アザビシクロヘプタニル、またはアザオキソビシクロオクタニルから選択される)を形成する)である。

【0021】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、 R^7 および R^8 は独立して水素、0から2個の R^{7a} で置換された C_{1-6} アルキル、0から2個の R^{7a} で置換された C_{3-6} シクロアルキル、 $-SO_2-R$ 、N、O、およびSから選択される1から2個のヘテロ原子を含み0から2個の R^{7a} で置換された5から7員のヘテロ環系(ここで、ヘテロ環系はピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、アゼパニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキサゼパニル、およびテトラヒドロピラニルから選択される); N、O、およびSから選択される1から2個のヘテロ原子を含み0から2個の R^{7a} で置換された5から6員のヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールはピリジニル、ピロリジニル、またはイミダゾリルである)であるか; または R^7 および R^8 は、それらが結合した窒素原子と共に結合して、N、O、およびSから選択される0から1個のさらなるヘテロ原子を含み0から2個の R^{7a} で置換された5から10員のヘテロ環式環(ここで、ヘテロ環式環はアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、ジアゼピニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキサゼパニル、アザビシクロオクタニル、アザビシクロヘプタニル、またはアザオキソビシクロオクタニルから選択される)を形成する)である。

10

【0022】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、 R^{7a} は水素、 $C=O$ 、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r$ -(0から1個の R^a で置換された3から14員の炭素環)、または $-(CH_2)_r$ -(炭素原子、およびN、O、および $S(O)_p$ から選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から2個の R^a で置換された5から7員のヘテロ環)(ここで、ヘテロ環はモルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピロリル、ジアゼピニル、アゼチジニル、イミダゾリル、テトラヒドロピラニル、アザビシクロオクタニル、アザビシクロヘプタニル、またはアザオキソビシクロオクタニルから選択される)であるか; または近傍もしくは同一炭素原子上の2つの R^{7a} は式 $-O-(CH_2)_n-O-$ である環状アセタール(ここで、nは1または2から選択される)を形成する)である。

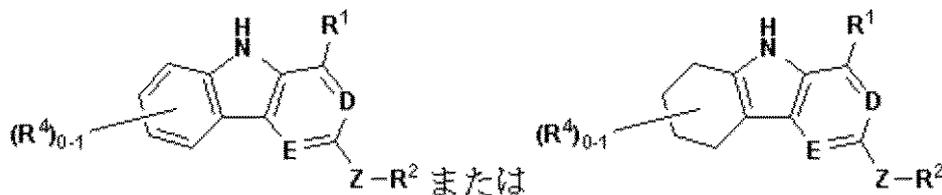
20

30

【0023】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、式(I)の化合物は

【化9】



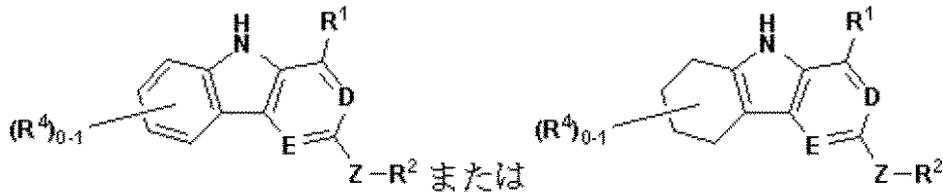
40

から選択される)である。

【0024】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、式(I)の化合物は

【化10】



から選択され；式中、

DはCR₅であり；

EはNまたはCR₆であり；

Zは結合であり；

R²はフェニル、ナフチル、ピリジル、ベンゾジオキソリル（これらのいずれも0から3個のR^aで置換されていてもよい）であり；

R⁴は独立してハロ、-CO-NR⁷-R⁸、-O-R¹⁰、-NH₂、-NH-CO-R¹⁰、-NH-CO-O-R⁹、NH-CO-NR⁷-R⁸、-CO-O-R、0から1個のR^dで置換されたC₁₋₆アルキルであり；

R⁵およびR⁶はHであり；

R⁷およびR⁸は独立して水素、0から2個のR^{7a}で置換されたC₁₋₆アルキル（ここで、アルキルはメチル、エチル、またはプロピルから選択される）、0から2個のR^{7a}で置換されたシクロヘキシル、-SO₂-R、N、O、およびSから選択される1から2個のヘテロ原子を含み0から2個のR^{7a}で置換された5から7員のヘテロ環系（ここで、ヘテロ環系はピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、およびテトラヒドロピラニルから選択される）であるか；またはR⁷およびR⁸は、それらが結合した窒素原子と共に結合して、N、O、およびSから選択される0から1個のさらなるヘテロ原子を含み0から2個のR^{7a}で置換された5から10員のヘテロ環式環（ここで、ヘテロ環式環はオキサアゾピシクロオクタニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキサアザピシクロヘプタニル、ピペラジニル、ジアザペニル、ピロリジニルから選択される）を形成し；

R^{7a}は水素、C=O、F、Cl、BrCF₃、CN、NO₂、-(CH₂)_rOR^b、-(CH₂)_rC(O)R^b、-C(O)OR^b、-(CH₂)_rNR¹¹R¹²、-(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹²、-(CH₂)_rNR^bC(O)R^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c、-S(O)₂R^c、C₁₋₆アルキル、-(CH₂)_r-(0から1個のR^aで置換されたフェニル)、または-(CH₂)_r-(炭素原子、およびN、O、およびS(O)_pから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から1個のR^aで置換された5から7員のヘテロ環)（ここで、ヘテロ環はピペリジニル、ピリジニル、ピロリル、モルホリニル、ピペラジニル、イミダジルから選択される）であるか、または近傍もしくは同一炭素原子上の2つのR^{7a}は式-O-(CH₂)_n-O-である環状アセタール（ここで、nは1または2から選択される）を形成し；

R⁹は、適宜0から1個のR^aで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル（ここで、アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、およびt-ブチルから選択される）；またはピペリジニルであり；

R¹⁰は水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、またはブチル；0から3個のR^aで置換されたピペリジニルである]である。

【0025】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物（ここで、式(I)の化合物は

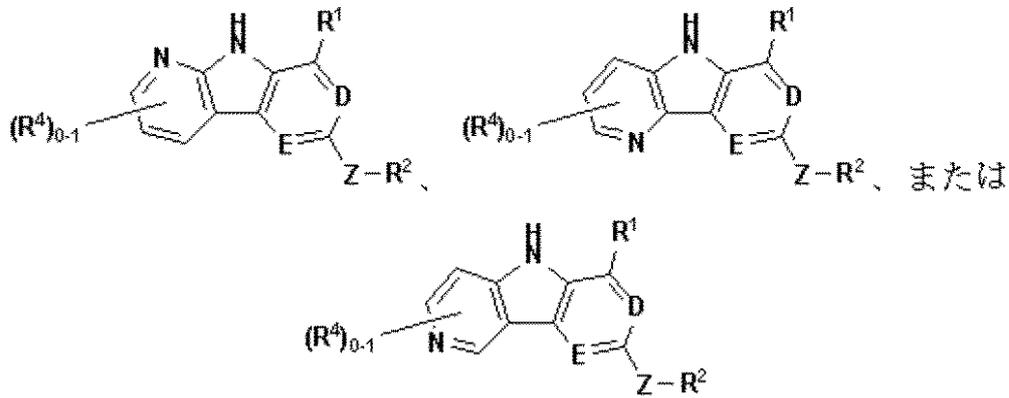
10

20

30

40

【化 1 1】



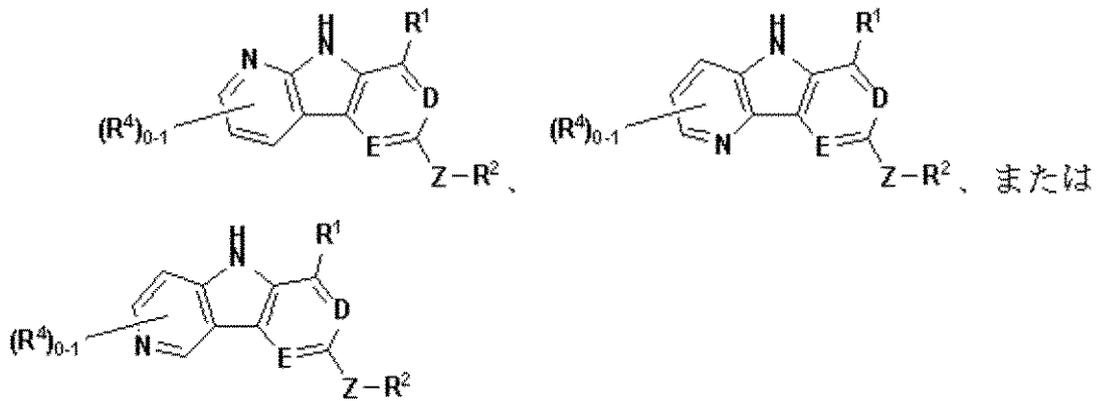
である)である。

【 0 0 2 6】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、式(I)の化合物は

【化 1 2】

20



であり、式中、

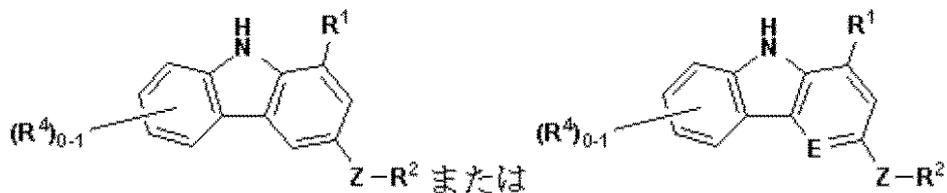
DはCR₅であり；EはNまたはCR₆である)である。

【 0 0 2 7】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、式(I)の化合物は

【化 1 3】

40



から選択される)である。

【 0 0 2 8】

50

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、XおよびYは結合して0から2個のR⁴で置換された、部分的に飽和または芳香族の6員の炭素環式環である)である。

【0029】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、XおよびYは結合して0から2個のR⁴で置換された、部分的に飽和または芳香族の5もしくは6員の炭素環式環;または1個の窒素原子を含み、0から2個のR⁴で置換された5もしくは6員のヘテロ環を形成する)である。

【0030】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、R²はフェニル、ナフチル、ピリジル、ベンゾジオキソリル(これらのいずれも0から3個のR^aで置換されていてもよい)である)である。

10

【0031】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、R⁴は独立して八口、-CO-NR⁷-R⁸、-O-R¹⁰、-NH₂、-NH-CO-R¹⁰、-NH-CO-O-R⁹、NH-CO-NR⁷-R⁸、-CO-O-R、0から1個のR^dで置換されたC₁₋₆アルキルである)である。

【0032】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、R⁵およびR⁶はHである)である。

20

【0033】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、R⁷およびR⁸は独立して水素;0から2個のR^{7a}で置換されたC₁₋₆アルキル(ここで、アルキルはメチル、エチル、またはプロピルから選択される);0から2個のR^{7a}で置換されたシクロヘキシル;-SO₂-R;N、O、およびSから選択される1から2個のヘテロ原子を含み0から2個のR^{7a}で置換された5から7員のヘテロ環系(ここで、ヘテロ環系はピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、およびテトラヒドロピラニルから選択される)であるか;またはR⁷およびR⁸は、それらが結合した窒素原子と共に結合して、N、O、およびSから選択される0から1個のさらなるヘテロ原子を含み0から2個のR^{7a}で置換された5から10員のヘテロ環式環(ここで、ヘテロ環式環はオキサアゾピシクロオクタニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキサアザピシクロヘプタニル、ピペラジニル、ジアザペニル、ピロリジニルから選択される)を形成する)である。

30

【0034】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、R^{7a}は水素、C=O、F、Cl、Br、CF₃、CN、NO₂、-(CH₂)_rOR^b、-(CH₂)_rC(O)R^b、-C(O)OR^b、-(CH₂)_rNR¹¹R¹²、-(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹²、-(CH₂)_rNR^bC(O)R^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c、-S(O)₂R^c、C₁₋₆アルキル、-(CH₂)_r-(0から1個のR^aで置換されたフェニル)、または-(CH₂)_r-(炭素原子、およびN、O、およびS(O)_pから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から1個のR^aで置換された5から7員のヘテロ環)(ここで、ヘテロ環はピペリジニル、ピロリジニル、ピロリル、モルホリニル、ピペラジニル、イミダジルから選択される)であるか、または近傍もしくは同一炭素原子上の2つのR^{7a}は式-O-(CH₂)_n-O-である環状アセタール(ここで、nは1または2から選択される)を形成する)である。

40

【0035】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、R⁹は適宜0から1個のR^aで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル(ここで、アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、およびt-ブチルから選択される);またはピペリジニルである)である。

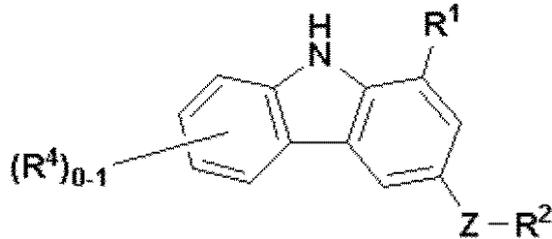
【0036】

50

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、 R^{10} は水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、またはブチル; 0から1個の R^a で置換されたピペリジニルである)である。

【0037】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、化合物は【化14】

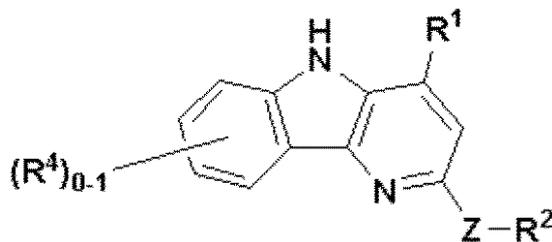


10

である)である。

【0038】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、化合物は【化15】



20

である)である。

【0039】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、Zは結合または $-CH=CH-$ である)である。態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、Zは結合である)である。

【0040】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、0から3個の R^a で置換された C_{6-10} アリール、またはN、O、およびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^a で置換された5から10員のヘテロ環系である)である。本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、 R^2 はフェニル、ナフチル、ピリジル、ベンゾジオキソリル(これらのいずれも0から3個の R^a で置換されていてもよい)である)である。本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、 R^2 は0から3個の R^a で置換されたフェニル、またはN、O、およびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^a で置換された5から10員のヘテロ環系(ここで、ヘテロ環系はピリジル、インダゾリル、ピラゾリル、フラニル、チアゾリル、インドリル、またはチオフェニルである)である)である。

30

【0041】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、 R^4 は独立してハロ、 $-CO-NR^7-R^8$ 、 $-(CH_2)_r-O-R^{10}$ 、 $-(CH_2)_r-O-R^{10}$ 、 $-NR^7-R^8$ 、 $-NR-CO-R^{10}$ 、 $-NR-CO-O-R^9$ 、 $NR-CO-NR^7-R^8$ 、 $-CO-O-R$ 、0から1個の R^d で置換された C_{1-6} アルキル、N、O、およびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^a で置換された5から10員のヘテロ環系である)である。本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、 R^4 は独立して $-CO-NR^7-R^8$ 、またはN、O、およびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^a で置換された5から10員のヘテロ環系(ここで、ヘテロ環系はピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、またはモルホリニルである)で

40

50

ある)である。

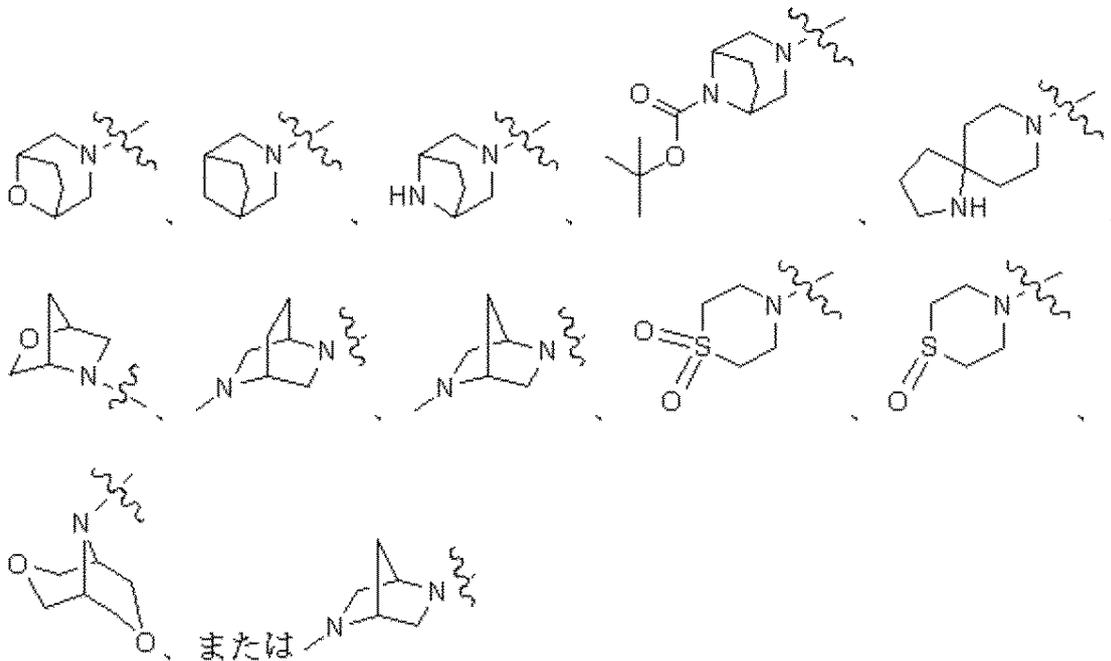
【0042】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、 R^5 および R^6 はHである)である。

【0043】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、 R^7 および R^8 は独立して水素、0から2個の R^{7a} で置換された C_{1-6} アルキル、0から2個の R^{7a} で置換された C_{3-6} シクロアルキル、 $-SO_2-R$ 、N、O、およびSから選択される1から2個のヘテロ原子を含み0から2個の R^{7a} で置換された5から7員のヘテロ環系；N、O、およびSから選択される1から2個のヘテロ原子を含み0から2個の R^{7a} で置換された5から6員のヘテロアールであるか；または R^7 および R^8 は、それらが結合した窒素原子と共に結合して、N、O、およびSから選択される0から1個のさらなるヘテロ原子を含み0から2個の R^{7a} で置換された5から10員のヘテロ環式環(ここで、ヘテロ環式環はアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、ジアゼピニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキサゼパニル、アザビシクロオクタニル、アザビシクロヘプタニル、またはアザオキソビシクロオクタニル、

【化16】



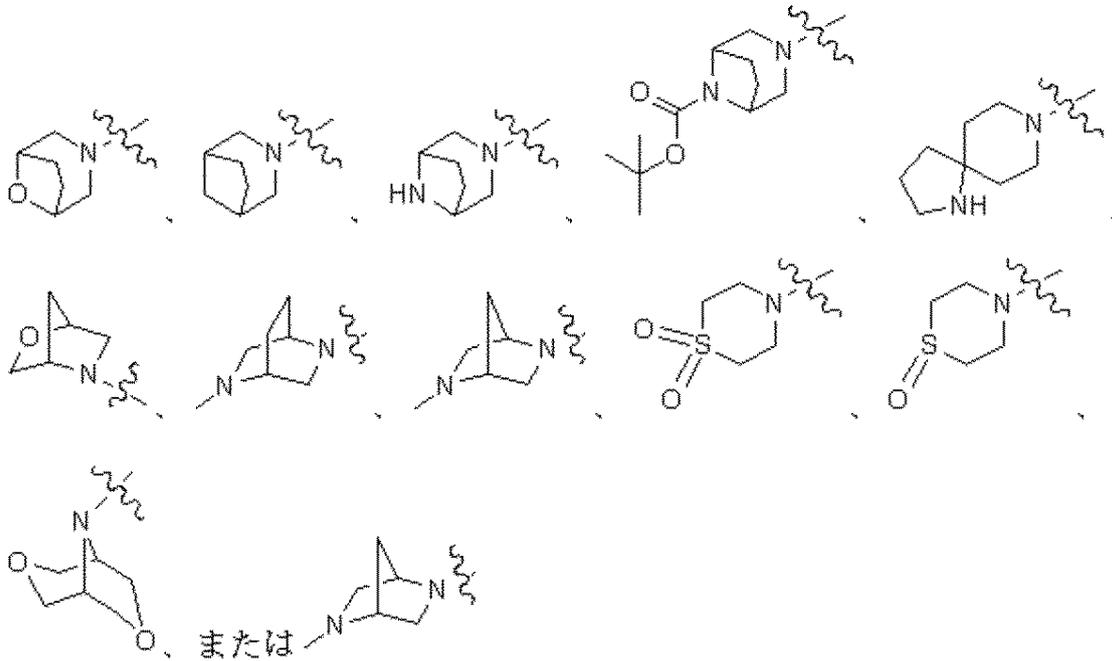
から選択される)である)である。

【0044】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、 R^7 および R^8 は独立して水素、0から2個の R^{7a} で置換された C_{1-6} アルキル、0から2個の R^{7a} で置換された C_{3-6} シクロアルキル、 $-SO_2-R$ 、N、O、およびSから選択される1から2個のヘテロ原子を含み0から2個の R^{7a} で置換された5から7員のヘテロ環系(ここで、ヘテロ環系はピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、アゼパニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキサゼパニル、およびテトラヒドロピラニルから選択される)；N、O、およびSから選択される1から2個のヘテロ原子を含み0から2個の R^{7a} で置換された5から6員のヘテロアール(ここで、ヘテロアールはピリジニル、ピロリジニル、またはイミダゾリルである)であるか；または R^7 および R^8 は、それらが結合した窒素

原子と共に結合して、N、O、およびSから選択される0から1個のさらなるヘテロ原子を含み0から2個の R^{7a} で置換された5から10員のヘテロ環式環（ここで、ヘテロ環式環はアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、ジアゼピニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキサゼパニル、アザビシクロオクタニル、アザビシクロヘプタニル、またはアザオキシビシクロオクタニル、

【化17】



10

20

から選択される)を形成する)である。

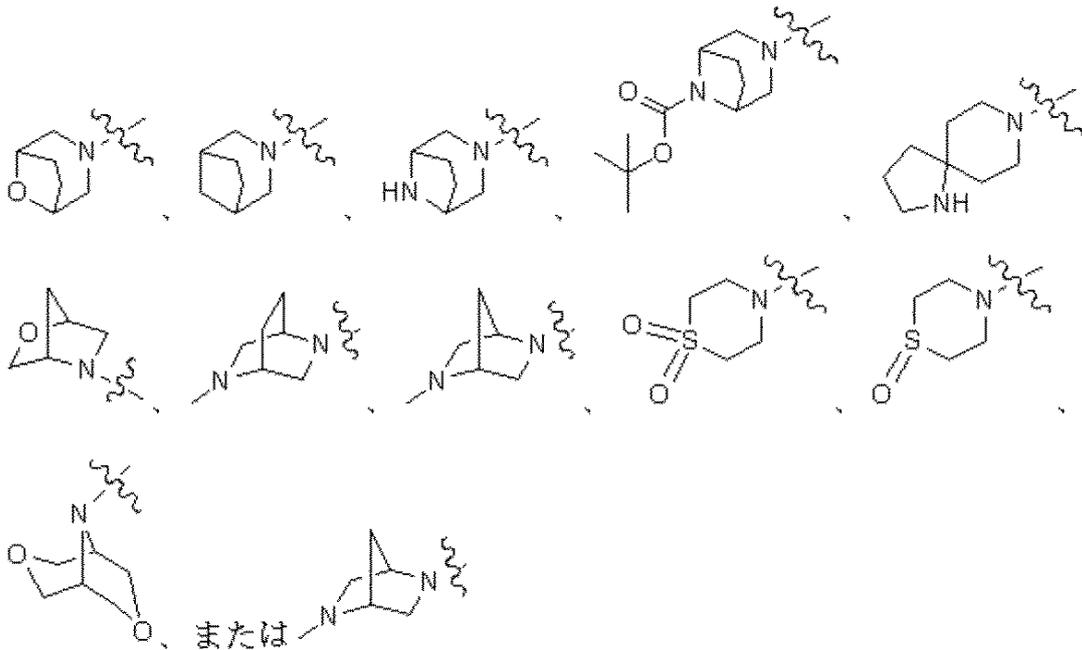
【0045】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(式中、 R^7 および R^8 は独立して水素、0から2個の R^{7a} で置換された C_{1-6} アルキル(ここで、アルキルはメチル、エチル、またはプロピルから選択される)、0から2個の R^{7a} で置換されたシクロヘキシル、 $-SO_2-R$ 、N、O、およびSから選択される1から2個のヘテロ原子を含み0から2個の R^{7a} で置換された5から7員のヘテロ環系(ここで、ヘテロ環系はピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、およびテトラヒドロピラニルから選択される)；または R^7 および R^8 は、それらが結合した窒素原子と共に結合して、N、O、およびSから選択される0から1個のさらなるヘテロ原子を含み0から2個の R^{7a} で置換された5から10員のヘテロ環式環(ここで、ヘテロ環式環はオキサアザビシクロオクタニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキサアザビシクロヘプタニル、ピペラジニル、ジアザベニル、

30

40

【化18】



10

20

から選択される)を形成する)である。

【0046】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、 R^7 および R^8 は独立して水素、0から2個の R^{7a} で置換された C_{1-3} アルキルであるか;または R^7 および R^8 は、それらが結合した窒素原子と共に結合して、N、O、およびSから選択される0から1個のさらなるヘテロ原子を含み0から2個の R^{7a} で置換された5から10員のモルホリニル、ピロリジニル、ピペラジニルまたはピペリジニル環(これらのいずれも0から2個の R^{7a} で置換されていてよい)を形成する)である。

30

【0047】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、Rは独立してH、メチルまたはエチルである)である。

【0048】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、 R^{7a} は水素、C=O、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-(NR^bC(O)NR^{11}R^{12})$ 、 $-(S(O)_pNR^{11}R^{12})$ 、 $-(NR^bS(O)_pR^c)$ 、 $-(S(O)R^c)$ 、 $-(S(O)_2R^c)$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r$ -(0から1個の R^a で置換された3から14員の炭素環)、または $-(CH_2)_r$ -(炭素原子、およびN、O、および $S(O)_p$ から選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から2個の R^a で置換された5から7員のヘテロ環)(ここで、ヘテロ環はモルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピロリル、ジアゼピニル、アゼチジニル、イミダゾリル、テトラヒドロピラニル、アザピシクロオクタニル、アザピシクロヘプタニル、またはアザオキソピシクロオクタニルから選択される)であるか、または近傍もしくは同一炭素原子上の2つの R^{7a} は式 $-O-(CH_2)_n-O-$ である環状アセタール(ここで、nは1または2から選択される)を形成する)である。

40

50

【0049】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、 R^{7a} は水素、 $C=O$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_r$ -(0から1個の R^a で置換された3から14員の炭素環)、または $-(CH_2)_r$ -(炭素原子、および N 、 O 、および $S(O)_p$ から選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から1個の R^a で置換された5から7員のヘテロ環)(ここで、ヘテロ環はピペリジニル、ピリジニル、ピロリル、モルホリニル、ピペラジニル、イミダゾリルから選択される)であるか、または近傍もしくは同一炭素原子上の2つの R^{7a} は式 $-O-(CH_2)_n-O-$ である環状アセタール(ここで、 n は1または2から選択される)を形成する)である。

10

【0050】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、 R^{7a} は水素、 $C=O$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^bC(O)OR^c$ 、0から2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_r$ -(0から1個の R^a で置換された3から14員の炭素環)、または $-(CH_2)_r$ -(炭素原子、および N 、 O 、および $S(O)_p$ から選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から2個の R^a で置換された5から7員のヘテロ環)(ここで、ヘテロ環はモルホリニルまたはピペリジニルから選択される)であるか、または近傍もしくは同一炭素原子上の2つの R^{7a} は式 $-O-(CH_2)_n-O-$ である環状アセタール(ここで、 n は1または2から選択される)を形成する)である。

20

【0051】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、 R^9 は適宜0から1個の R^a で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、または0から3個の R^a で置換されたピペリジニルである)である。態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、 R^9 は適宜0から1個の R^a で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル(ここで、アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、および t -ブチルから選択される);またはピペリジニルである)である。

30

【0052】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、 R^{10} は水素、適宜0から1個の R^a で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、適宜0から1個の R^a で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、0から3個の R^a で置換されたフェニル、または N 、 O 、および S から選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^a で置換された5から10員のヘテロ環系(ここで、ヘテロ環はピペリジニル、ピロリジニル、またはテトラヒドロピラニルから選択される)である)である。態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、 R^{10} は水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、またはブチル;0から1個の R^a で置換されたピペリジニルである)である。

【0053】

本発明の態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、 R^{11} および R^{12} は独立して水素、0から1個の R^d で置換された C_{1-6} アルキル、0から1個の R^d で置換された C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r$ -(0から1個の R^d で置換されたフェニル)であるか;または R^{11} および R^{12} は、それらが結合した窒素原子と一緒に結合して、 N 、 O 、および S から選択される1から4個のヘテロ原子を含む5から10員のヘテロ環式環を形成する)である。態様の別の1つは、式(I)の化合物(ここで、 R^{11} および R^{12} は独立して水素、0から1個の R^d で置換された C_{1-4} アルキルであるか;または R^{11} および R^{12} は、それらが結合した窒素原子と一緒に結合して、 N 、 O 、および S から選択される1から4個のヘテロ原子を含む5から10員のヘテロ環式環(ここで、ヘテロ環はモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニルまたはピペラジニルから選択される)を形成する)である。態様の別の1つは、式(I)の化合物(こ

40

50

で、 R^{11} および R^{12} は独立して水素、0 から 1 個の R^d で置換された C_{1-4} アルキルである) である。

【0054】

別の態様の 1 つにおいて、 R^a は水素、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_r OR^b$ 、 $-(CH_2)_r SR^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_r OC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_r C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)OR^c$ 、 $-NR^b C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_p NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^b S(O)_p R^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2 R^c$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r - (0$ から 2 個の R^b で置換された 3 から 14 員の炭素環)、または $-(CH_2)_r - ($ 炭素原子、および N、O、および $S(O)_p$ から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 2 個の R^b で置換された 5 から 7 員のヘテロ環) (ここで、ヘテロ環はピロリジニル、モルホリニル、ピリジニル、またはピペリジニルから選択される) であるか、または近傍もしくは同一炭素原子上の 2 つの R^a は式 $-O-(CH_2)_n-O-$ または $-O-CF_2-O-$ である環状アセタール (ここで、 n は 1 または 2 から選択される) を形成する。態様の別の 1 つにおいて、 R^a は水素、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 $-(CH_2)_r OR^b$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_r C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)OR^c$ 、 $-NR^b C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_p NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^b S(O)_p R^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2 R^c$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r - (0$ から 2 個の R^b で置換された 3 から 14 員の炭素環) (ここで、炭素環はシクロプロピルまたはシクロヘキシルである)、または $-(CH_2)_r - ($ 炭素原子、および N、O、および $S(O)_p$ から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 2 個の R^b で置換された 5 から 7 員のヘテロ環) (ここで、ヘテロ環はピロリジニル、モルホリニル、ピリジニル、またはピペリジニルから選択される) であるか、または近傍もしくは同一炭素原子上の 2 つの R^a は式 $-O-(CH_2)_n-O-$ または $-O-CF_2-O-$ である環状アセタール (ここで、 n は 1 または 2 から選択される) を形成する。

【0055】

態様の別の 1 つにおいて、 R^b は水素、0 から 2 個の R^d で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0 から 2 個の R^d で置換された C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r - (0$ から 2 個の R^d で置換されたフェニル) である。態様の別の 1 つにおいて、 R^b は水素、0 から 2 個の R^d で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0 から 2 個の R^d で置換された C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r - (0$ から 2 個の R^d で置換されたフェニル) である

【0056】

態様の別の 1 つにおいて、 R^c は C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r -$ フェニルである。

【0057】

態様の別の 1 つにおいて、 R^d は水素、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-(CH_2)_r C(O)R^b$ 、 $-NR^e R^e$ 、 $-NR^e C(O)OR^c$ 、 C_{1-6} アルキル、または $(CH_2)_r -$ フェニル、ピロリジニル、イミダゾリル、モルホリニル、ピラゾリル、1,4-ジアゼパニル、0 から 1 個の R^f で置換されピペリジニル、1,4-オキサゼパニル、ピペラジニル、1,1-ジオキソチオモルホリニルである。

【0058】

態様の別の 1 つにおいて、 R^e は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r -$ フェニルである。

【0059】

10

20

30

40

50

別の態様の1つにおいて、 R^f は水素、 C_{1-6} アルキル、 $-COCH_3$ 、 $-CH_2CH_2COCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、またはホルホルニルである。別の態様の1つにおいて、本発明は、医薬的に許容される担体および本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはそのプロドラッグを少なくとも1つ含む医薬組成物を提供する。

【0060】

別の態様の1つにおいて、本発明は、医薬的に許容される担体および治療上有効量の少なくとも1つの本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはそのプロドラッグを含む医薬組成物を提供する。

【0061】

別の態様の1つにおいて、本発明は、かかる治療を必要とする患者に、治療上有効量の少なくとも1つの本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはそのプロドラッグを、少なくとも1つの別の抗癌剤、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはそのプロドラッグとの組み合わせで投与することを含む増殖性疾患および/または癌の治療方法を提供する。

【0062】

別の態様の1つにおいて、本発明は、かかる治療を必要とする患者に、治療上有効量の少なくとも1つの本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはそのプロドラッグを投与することを含む増殖性疾患および/または癌の治療方法を提供する。

【0063】

別の態様の1つにおいて、本発明は、増殖性疾患および/または癌の治療に有効な量の本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはそのプロドラッグを投与することを含む、増殖性疾患および/または癌の治療に必要な患者の治療方法を提供する。

【0064】

別の態様の1つにおいて、本発明は、骨髄増殖性疾患（真性赤血球増加症、本態性血小板減少症、骨髄線維症）、脾臓、前立腺、肺、頭部ならびに頸部、乳房、結腸、卵巣における固形腫瘍、胃癌および多発性骨髄腫、黒色腫、神経芽腫、膠芽腫などの別の腫瘍タイプならびに急性骨髄性白血病などの造血器腫瘍の治療方法を提供する。

【0065】

別の態様の1つにおいて、本発明は、増殖性疾患および/または癌の治療に有効な量の本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはそのプロドラッグを投与することを含む新しい方法を提供する。

【0066】

別の態様の1つにおいて、本発明は、治療に用いる本発明の化合物を提供する。

【0067】

別の態様の1つにおいて、本発明は、増殖性疾患および/または癌の治療に用いる本発明の化合物を提供する。

【0068】

別の態様の1つにおいて、本発明はまた、増殖性疾患および/または癌の治療薬を製造するための本発明の式(I)の化合物の使用を提供する。

【0069】

本発明は、その精神または本質から逸脱することなく別の具体的な形で表現されてもよい。本発明は、本明細書中に記載される好ましい様態および/または態様の全ての組み合わせを包含する。本発明のいずれのおよび全ての態様がいずれの別の態様と組み合わせられることにより、別のさらに好ましい態様が表され得ることは自明である。また、好ましい態様の個々の要素自体が独立した好ましい態様であることも自明である。さらに、態様のいずれの要素も、いずれの態様における別のいずれのおよび全ての要素と組み合わせられることにより、さらに別の態様が表されると意図されて記載される。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 0 】

(定義)

以下は、本明細書中において使用される用語の定義である。特に断らない限り、本明細書中の基または用語に提供される最初の定義は、単独または別の基の一部として、本明細書中を通してその基または用語に適用される。

【 0 0 7 1 】

本発明の化合物は1つまたはそれ以上の非対称中心を有していてもよい。特に断らない限り、本発明の化合物の全てのキラル型(エナンチオマーならびにジアステレオマーの)およびラセミ体が本明細書中に包含される。オレフィン、C=N二重結合などの多くの幾何異性体が本発明の化合物に存在し得るが、これら全ての安定な異性体は本発明に包含される。本発明の化合物のシスおよびトランス幾何異性体もまた本明細書中に記載され、異性体の混合物または分離された異性体として単離されてもよい。本発明の化合物は光学活性体またはラセミ体として分離されてもよい。光学活性体の製造方法、例えばラセミ体の分割または光学活性な開始物質からの合成は技術的に周知である。具体的な立体化学または異性体が特に指示されていない限り、全てのキラル型(エナンチオマーならびにジアステレオマーの)およびラセミ体および構造の全ての幾何異性体が対象とされる。

10

【 0 0 7 2 】

本明細書中において使用される用語「置換された」は、指示された原子上のいずれの1つまたはそれ以上の水素が、指示された群から選択されるものにより置き換えられていることを意味するが、ただしこの場合、指示された原子の通常の原子価を越えないものとし、置換により安定な化合物が得られるものとする。置換基がケト(即ち=O)の場合、原子上の2つの水素が置き換えられる。ケト置換基は芳香環上には存在しない。本明細書中において使用される環の二重結合は、2つの近傍の環の原子間(例えば、C=C、C=N、またはN=N)で形成される二重結合である。

20

【 0 0 7 3 】

いずれの変数(例えば、R³)がいずれの成分または化合物の式に1回以上記載される場合、各記載におけるその定義は別の全ての記載におけるその定義と独立しているものとする。故に、例えば、基が0から2個のR³で置換されると記載される場合、その基は最大2個のR³基で適宜置換されていてもよく、各記載におけるR³はR³の定義と独立して選択される。また、置換基および/または変数の組み合わせは、かかる組み合わせにより安定な化合物が得られる場合においてのみ許容されるものとする。

30

【 0 0 7 4 】

置換基との結合が環における2つの原子を結ぶ結合と交差すると指示される場合、かかる置換基は、環のいずれの原子と結合してもよい。かかる置換基と与えられた式の化合物の残りの部分との結合を経由する原子が指示されることなく置換基が記載された場合、かかる置換基は置換基中のいずれの原子を通して結合してもよい。置換基および/または変数の組み合わせは、かかる組み合わせにより安定な化合物が得られる場合においてのみ許容されるものとする。

【 0 0 7 5 】

本発明の化合物に窒素原子(例えば、アミン類)が存在する場合、酸化剤(例えばMCPBAおよび/または過酸化水素)で処理することにより、これらはN-オキシドに変換され、本発明の別の化合物として得られてもよい。故に、全ての記載および請求された窒素原子は、記載の窒素およびそのN-オキシド(N-O)誘導体を範囲に含むものとする。

40

【 0 0 7 6 】

本明細書中において用いられる用語「アルキル」または「アルキレン」は、指定された数の炭素原子を有する分岐および直鎖の飽和脂肪族炭化水素基を含むと意図される。例えば、「C₁₋₁₀アルキル」(またはアルキレン)は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、およびC₁₀アルキル基を含むよう意図される。さらに、例えば、「C_{1-C6}アルキル」は1から6個の炭素原子を持つアルキルを意味する。アルキ

50

ル基は非置換または置換されていてもよく、1つまたはそれ以上の水素が別の化学基で置き換えられていてもよい。アルキル基は、例えば、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)、ペンチル (例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)、などである。

【0077】

「アルケニル」または「アルケニレン」は、直鎖または分岐構造、および炭化水素鎖上のいずれの安定な点における一つまたはそれ以上の炭素-炭素二重結合を有する炭化水素鎖を包含するよう意図される。例えば、「C₂₋₆アルケニル」(またはアルケニレン)は、C₂、C₃、C₄、C₅、およびC₆アルケニル基を包含するよう意図される。アルケニルは、例えば、限定されないが、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-メチル-2-プロペニル、4-メチル-3-ペンテニル、などである。

10

【0078】

「アルキニル」または「アルキニレン」は、直鎖または分岐構造、および炭化水素鎖上のいずれの安定な点における一つまたはそれ以上の炭素-炭素三重結合を有する炭化水素鎖を包含するよう意図される。例えば、「C₂₋₆アルキニル」(またはアルキニレン)は、C₂、C₃、C₄、C₅、およびC₆アルキニル基を包含するよう意図され;例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどである。

20

【0079】

「ハロ」または「ハロゲン」はフルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを含む。「ハロアルキル」は、1つまたはそれ以上のハロゲンで置換され、指定された数の炭素原子を有する分岐および直鎖の飽和脂肪族炭化水素鎖を含むと意図される。ハロアルキルの例は、限定されないが、例えばフルオロメチル、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である。ハロアルキルの例として、さらに、1つまたはそれ以上のフッ素原子で置換され、指定された数の炭素を有する分岐および直鎖の飽和脂肪族炭化水素鎖を含むと意図される「フルオロアルキル」が挙げられる。

30

【0080】

用語「シクロアルキル」は環化したアルキル基、例えば単、二または多環式環構造を意味する。C₃₋₇シクロアルキルは、C₃、C₄、C₅、C₆、およびC₇シクロアルキル基を含むと意図される。シクロアルキル基の例は、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、ノルボルニルなどである。本明細書中で用いられるように、「炭素環」または「炭素環残基」はいずれの安定な3、4、5、6、もしくは7員の単環式もしくは二環式または7、8、9、10、11、12、もしくは13員の二環式もしくは三環式環(これらのいずれも飽和、一部不飽和、不飽和または芳香族でもよい)を意味すると意図される。かかる炭素環の例は、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘプテニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン、[2.2.2]ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、アントラセニル、およびテトラヒドロナフチル(テトラリン)である。上に記載したように、架橋された環はまた、炭素環(例えば、[2.2.2]ビシクロオクタン)の定義に包含される。好ましい炭素環は、特に断らない限り、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、およびフェニルである。用語「炭素環」が用いられた場合、「アリ-ル」も包含するよう意図される。架橋された環は、1つまたはそれ以上の炭素原子が非近傍の炭素原子を連結する場合に形成される。好ましい架橋は1つまたは2つの炭

40

50

素原子による。架橋により単環式の環が必ず二環式の環に変換されることは記載しておくべきである。環が架橋されると、環上にある置換基が架橋上にも存在することがあり得る。

【 0 0 8 1 】

用語「アリ - ル」は、環部分に 6 から 1 2 個の炭素を有する単環式または二環式芳香族炭化水素基、例えばフェニル、ナフチル、ピフェニルおよびジフェニル基（それぞれ、置換されていてもよい）を意味する。

【 0 0 8 2 】

用語「置換されたアリール」は、例えば、1 から 4 個の置換基（例えば、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、アリール、置換されたアリール、アリールアルキル、ハロ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、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、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、チオール、アルキルチオ、ウレイド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、カルバミル、アルコキシカルボニル、アルキルチオノ、アリールチオノ、アリールスルホニルアミン、スルホン酸、アルキルスルホニル、スルホンアミド、アリールオキシなど）で置換されたアリール基を意味する。置換基は、さらにヒドロキシ、ハロ、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリールまたはアリールアルキルによって置換されていてもよい。

【 0 0 8 3 】

用語「ヘテロアリール」は、適宜置換されていてもよい芳香族基を表し、例えば 4 から 7 員の単環式、7 から 1 1 員の二環式、または 1 0 から 1 5 員の三環式環系であり、少なくとも 1 つのヘテロ原子および少なくとも 1 つの炭素原子を含む環を有し、例えば、ピリジン、テトラゾール、インダゾールである。

【 0 0 8 4 】

本明細書中で使用される用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ環系」または「ヘテロ環基」は、飽和、部分的に飽和、または完全に不飽和であり、炭素原子、および N、O および S から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む、安定な 5、6、もしくは 7 員の単環式もしくは二環式、または 7、8、9、1 0、1 1、1 2、1 3、もしくは 1 4 員の二環式ヘテロ環式環を意味し；上と同義のいずれのヘテロ環式環がベンゼン環と融合したいずれの二環式基を含む。窒素原子および硫黄原子は適宜酸化（すなわち、N O および S (O)_p）されていてもよく。窒素原子は非置換でも置換（すなわち、N または NR、ここで R は H もしくは別の置換基（定義されている場合））されていてもよい。ヘテロ環式環はそのペンダント基と、いずれのヘテロ原子または炭素原子において結合して安定な構造を取っていてもよい。結果として安定な化合物になるならば、本明細書中のヘテロ環式環は、炭素原子または窒素原子において置換されていてもよい。ヘテロ環の窒素原子は適宜四級化されていてもよい。ヘテロ環の S および O 原子の総数が 1 を超える場合、これらのヘテロ原子は互いに近傍にないことが好ましい。S および O 原子の総数は 1 を超えないことが好ましい。用語「ヘテロ環」が用いられる場合、それはヘテロアリールに含まれる。

【 0 0 8 5 】

ヘテロ環の例は、限定されないが、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、カルバゾリル、4 a H - カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2 H , 6 H - 1 , 5 , 2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ [2 , 3 - b] テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1 H - インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3 H - インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリ

ニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾロピリジニル、イソオキサゾリル、イソオ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、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4 - ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、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、キニクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、6H - 1, 2, 5 - チアジアジニル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフエニル、トリアジニル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 5 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル、およびキサンテニルである。縮合環およびスピロ化合物（例えば、上のヘテロ環を含む）もまた、包含される。

10

【0086】

20

好ましい5から10員のヘテロ環は、例えば、限定されないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、1H - インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾキサゾリル、オキシインドリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、イサチノイル、イソキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソオキサゾロピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、イソチアゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、イミダゾロピリジニル、およびピラゾロピリジニルである。

30

【0087】

好ましい5から6員のヘテロ環は、例えば、限定されないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、およびトリアゾリルである。縮合環およびスピロ化合物（例えば、上のヘテロ環を含む）もまた、包含される。

【0088】

40

態様の別の1つにおいて、ヘテロ環は、例えば、限定されないが、ピリジニル、ピリジニル、イソオキサジニル、イソキノリニル、チエニル、ピラゾリル、フラニル、ピロリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラジニル、チアジアゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、インダノニル、ピペラジニル、ピラニル、またはピロリルである。

【0089】

エポキシド類およびアジリジン類などの低分子量ヘテロシクリルもまた、包含される。

【0090】

本明細書中で使用される用語「芳香族ヘテロ環基」または「ヘテロアリール」は、硫黄、酸素、または窒素などのヘテロ原子の環員を少なくとも1つ含む、安定な単環式および

50

多環式芳香族炭化水素を意味すると意図される。ヘテロアリアル基は、例えば、限定されないが、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、ベンゾチアゾリル、イソオキサゾリル、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、ベンゾイミダゾリル、インドリニル、ベンゾジオキサソラニル、ベンゾジオキサソ、などである。ヘテロアリアル基は、置換されていても非置換でもよい。窒素原子は、置換されていても非置換（すなわち、NまたはNR、ここでRはHまたは別の置換基（定義されている場合）である）でもよい。窒素および硫黄ヘテロ原子は、適宜酸化されていてもよい（すなわち、N OおよびS(O)_p）。芳香族ヘテロ環のSおよびO原子の総数が1を超えないことに注意するべきである。架橋された環もまた、ヘテロ環の定義に含まれる。架橋された環は、1つまたはそれ以上の原子（すなわち、C、O、N、またはS）が近傍にない2つの炭素または窒素原子を連結した場合に存在し得る。好ましい架橋は、限定されないが、1つの炭素原子、2つの炭素原子、1つの窒素原子、2つの窒素原子、および炭素 - 窒素基である。架橋により、常に単環式環が三環式環に変換されることに注意するべきである。環が架橋された場合、環に存在する置換基が架橋上にも存在し得る。

【0091】

用語「炭素環式環」または「カルボシクリル」は、3から12個の原子を含む、安定な、飽和、部分的に飽和または不飽和の、単環式または二環式炭化水素環を意味する。特に、本用語は5から6個の原子を含む単環式環または9から10個の原子を含む二環式環を包含する。適切な例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ジヒドロインデニルおよびテトラヒドロナフチルである。用語「適宜置換された」は、本明細書中の「炭素環式環」または「カルボシクリル」に関連する場合、炭素環式環が、1つまたはそれ以上の置換可能な環状位置において、アルキル（好ましくは低級アルキル）、アルコキシ（好ましくは低級アルコキシ）、ニトロ、モノアルキルアミノ（好ましくは低級アルキルアミノ）、ジアルキルアミノ（好ましくはジ[低級]アルキルアミノ）、シアノ、ハロ、ハロアルキル（好ましくはトリフルオロメチル）、アルカノイル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミド（好ましくは低級アルキルアミド）、アルコキシアルキル（好ましくは低級アルコキシ[低級]アルキル）、アルコキシカルボニル（好ましくは低級アルコキシカルボニル）、アルキルカルボニルオキシ（好ましくは低級アルキルカルボニルオキシ）およびアリアル（好ましくはフェニル）（アリアルは適宜、ハロ、低級アルキルおよび低級アルコキシ基で置換されていてもよい）から独立して選択される1つまたはそれ以上の基で置換されていてもよいことを指す。

【0092】

用語「ヘテロ原子」は、酸素、硫黄および窒素を含む。

【0093】

式(I)の化合物は、遊離型（イオン化されていない）で存在しても塩を形成してもよく、塩もまた本発明の範囲に包含される。医薬的に許容される（すなわち、無毒であり、生理的に許容される）塩が好ましいが、別の塩は、例えば、本発明の化合物の単離または精製に有用である。

【0094】

式(I)の化合物は、ナトリウム、カリウムおよびリチウムなどのアルカリ金属、カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属、ジシクロヘキシルアミン、トリブチルアミン、ピリジンなどの有機塩基、アルギニン、リジンなどのアミノ酸と塩を形成してもよい。かかる塩は当業者に周知の方法により形成され得る。

【0095】

式(I)の化合物は、種々の有機酸および無機酸と塩を形成してもよい。かかる塩は、例えば、塩酸、塩化臭素酸、メタンスルホン酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ

10

20

30

40

50

酸、マレイン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸と形成される塩、および様々な別の塩（例えば、硝酸塩、リン酸塩、ホウ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、サリチル酸塩など）である。かかる塩は当業者に周知の方法により形成され得る。

【0096】

さらに、双性イオン（「分子内塩」）も形成され得る。

【0097】

本発明の化合物の全ての立体異性体は、混合物または純粋な形または高純度な形のいずれにおいても考慮される。本発明に基づく化合物の定義は、全ての存在可能な立体異性体およびそれらの混合物を包含する。中でも特に、ラセミ体および特定の活性を有する単離された光学異性体を包含する。ラセミ体は物理的方法、例えば分別結晶法、ジアステレオマー誘導体の分離または結晶化またはキラルクロマトグラフィを用いた分離により分割することができる。個々の光学異性体は、従来の方法、例えば光学活性な酸と共に塩を形成し、次いで結晶化するなどの方法により得ることができる。

【0098】

本発明は、本発明の化合物に存在する原子の全ての同位体を包含するよう意図される。同位体は、同じ原子番号を有しながら異なる質量数を有する原子を含む。一般的な例として、これらに限定しないが、水素の同位体はジウテリウムおよびトリチウムを含む。炭素の同位体は¹³Cおよび¹⁴Cを含む。同位体標識された本発明の化合物は、適切な同位体標識試薬を非標識試薬の代わりに用いることにより、当業者に周知の一般的方法または本開示と類似の方法により製造することができる。

【0099】

式(I)の化合物はまた、プロドラッグ体を有し得る。プロドラッグは薬剤の多くの望ましい性質（例えば、溶解性、生物学的利用能、製造に影響するものなど）を増強することが知られているため、本発明の化合物はプロドラッグ体において送達されてもよい。故に、本発明は、請求項における化合物のプロドラッグ、それらプロドラッグを送達する方法およびそれらプロドラッグを含む組成物を包含すると意図される。「プロドラッグ」は、かかるプロドラッグが哺乳類の対象に投与された場合に、活性な親薬剤をインビボにおいて放出する共有結合で結合したいずれの担体を含むと意図される。本発明の化合物のプロドラッグは、ルーチンの操作またはインビボにおいて切断され親化合物となるような方法で化合物の官能基を修飾することにより製造される。プロドラッグは、本発明の化合物のプロドラッグが哺乳類の対象に投与された場合に、切断を受けることにより遊離ヒドロキシル、遊離アミノ、遊離ヒドロキシ、または遊離スルフヒドリル基を形成するようにそのアミノ基、ヒドロキシル基、またはスルフヒドリル基がいずれかの基と結合している、本発明の化合物を含む。プロドラッグの例は、限定されないが、酢酸塩、ギ酸塩、アルコールの安息香酸エステル誘導体および本発明の化合物のアミン官能基である。

【0100】

様々な形のプロドラッグが技術的に周知である。かかるプロドラッグ誘導体の例については、

- a) Design of Prodrugs, Bundgaard, H., ed., Elsevier (1985), and Methods in Enzymology, 112:309-396, Widder, K. et al., eds., Academic Press (1985);
 - b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113 - 191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);および
 - c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);
- を参照すること。

【0101】

式(I)の化合物の溶媒和物（例えば、水和物）もまた、本発明の範囲に包含されることも自明である。溶媒和の方法は技術的に周知である。

【 0 1 0 2 】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物から有用な純度への精製および有効な治療薬への製剤化に耐え得る十分に強固な化合物を意味する。本明細書中に挙げられる化合物は、N - 八口、S (O)₂ H、S (O) H基を含まないことが望ましい。

【 0 1 0 3 】

本明細書中で用いられる「治療の」または「治療」は、哺乳類、特にヒトの病態の治療を包含し、(a) 病態の発現を予防する (特に哺乳類が病態に罹患しやすい状態にありながら未だ罹患していると診断されていない場合に) こと ; (b) 病態の阻害、すなわち進行を止めること ; および / または (c) 病態を軽減すること、すなわち病態を退縮させることを含む。

10

【 0 1 0 4 】

「治療上有効量」は、単独または組み合わせで投与された場合に有効な本発明の化合物の量を包含すると意図される。「治療上有効量」はまた、疾患に治療に有効な化合物の組み合わせの量を包含すると意図される。

【 0 1 0 5 】

本発明はさらに、1つまたはそれ以上の本発明の化合物および医薬的に許容される担体を含む組成物を包含する。

【 0 1 0 6 】

「医薬的に許容される担体」は、技術分野において生物学的に活性な薬剤の動物、特に哺乳類への送達に一般的に許容される媒体を意味する。医薬的に許容される担体は、当業者に周知の数多くの因子に従って製剤化される。これらの因子の例は、限定されないが、製剤化する活性薬剤のタイプおよび性質 ; 薬剤含有組成物を投与する対象 ; 組成物の投与経路 ; および目標の治療指標である。医薬的に許容される担体は、水溶性および不溶性の液体媒体、および種々の固形ならびに半固形投与剤形を含む。かかる担体は活性薬剤に加えて数多くの異なる成分および添加剤を含み得るが、かかるさらなる添加剤は様々な理由、例えば、活性薬剤の安定化、結合剤として、などの当業者に周知の理由により製剤に含まれる。適切な医薬的に許容される担体、およびその選択に関わる因子に関する記述は容易に入手することができる情報源、例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA (1985) などにあり、引用によりその全体を取り込む。

20

30

【 0 1 0 7 】

(発明の有用性)

本発明は、いくつかのピロロトリアジン類がプロテインキナーゼの阻害剤であるという発見に基づく。より具体的には、本発明に記載されるようなピロロトリアジン類は受容体の J a kファミリーメンバーのプロテインチロシンキナーゼ活性を阻害する。これらの阻害剤は、1つまたはそれ以上のこれらの受容体によるシグナリングに依存する増殖性疾患の治療に有用である。かかる疾患は、例えば骨髄増殖性疾患、脾臓、前立腺、肺、頭部ならびに頸部、乳房、結腸、卵巣における固形腫瘍および多発性骨髄腫、黒色腫、神経芽腫、膠芽腫などの別の腫瘍タイプならびに急性骨髄性白血病などの造血器腫瘍である。

【 0 1 0 8 】

40

本発明はまた、哺乳類の過剰増殖性疾患の治療における式 (I) の化合物または医薬的に許容されるその塩の医薬組成物、および医薬的に許容される担体に関連する。特に、該医薬組成物は、F l t - 3 (F m s 様キナーゼ - 3)、J a k 2、J a k 3ならびに J A K 1 が関連する固形腫瘍、特にその増殖ならびに拡散が J A K 2 に著しく依存するもの (例えば、血液、甲状腺、乳房、結腸、脾臓の癌、または多発性骨髄腫、黒色腫、神経芽腫、膠芽腫などの別の腫瘍タイプ) の増殖および / または転移を阻害することが期待される。

【 0 1 0 9 】

故に、本発明のさらなる様態に基づき、温血動物 (ヒトなど) において抗増殖効果の発揮に用いる薬剤の製造における、式 (I) の化合物または医薬的に許容されるその塩の使

50

用が提供される。

【0110】

本発明のさらなる特性に基づき、上で定義したように治療上有効量の式(I)の化合物または医薬的に許容されるその塩を該動物に投与することを含むかかる治療を必要とする温血動物(ヒトなど)において、抗増殖効果を発揮する方法が提供される。

【0111】

Flt-3、Jak2、およびJak3キナーゼの阻害能を有するため、本発明の化合物は癌を含む増殖性疾患の治療に用いることができる。

【0112】

故に、本発明は種々の癌、例えば、限定されないが、以下の：

[上皮性悪性腫瘍、例えば膀胱(例えば、侵襲性ならびに転移性膀胱癌)、乳房、直腸(例えば、結腸直腸癌)、腎臓、肝臓、肺(例えば、肺小細胞癌ならびに肺非小細胞癌および肺腺癌)、卵巣、前立腺、睾丸、泌尿生殖器、リンパ系、直腸、喉頭、膵臓(例えば膵外分泌癌)、食道、胃、胆嚢、子宮頸部、甲状腺、および皮膚(例えば有棘細胞癌)における上皮性悪性腫瘍；

リンパ系の造血器腫瘍、例えば白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、有毛状細胞性白血病、組織球性リンパ腫、およびパーキットリンパ腫；

骨髄細胞系列の造血器腫瘍、例えば急性ならびに慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄性白血病、および前骨髄球性白血病；

中枢ならびに末梢神経系における腫瘍、例えば星状細胞腫、神経芽腫、神経膠腫、およびシュワン腫；

間葉系由来の腫瘍、例えば線維肉腫、横紋筋肉腫、および骨肉腫；および

別の腫瘍、例えば黒色腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、精上皮腫、濾胞性甲状腺癌、および奇形腫]の治療方法を提供する。

【0113】

本発明は、白血病、骨髄増殖性疾患(真性赤血球増加症、本態性血小板減少症、骨髄線維症)、多発性骨髄腫、直腸癌、乳癌および胃癌の治療方法を提供する。

【0114】

上で定義した抗増殖治療は単独で適用されても、または、本発明の化合物に加えて、1つまたはそれ以上の別の物質および/または治療を含んでもよい。かかる治療は、治療における個々の成分を同時に、時間差で、または別々に投与することにより達成される。本発明の化合物はまた、既知の抗癌剤ならびに細胞傷害性薬物および治療(例えば、放射線療法)との組み合わせにおいても有用となり得る。固定用量の薬剤として製剤化された場合、かかる組み合わせでは本発明の化合物を以下に記載する用量域において使用し、別の医薬的活性薬剤をその認可された用量域において使用する。組み合わせ製剤が不適切な場合、式(I)の化合物は既知の抗癌剤ならびに細胞傷害性薬物および治療(放射線療法など)に次いで使用されてもよい。

【0115】

用語「抗癌」剤は、癌の治療に有効ないずれの既知の薬剤、例えば：17-エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、ドロモスタノロンプロピオネート、テストラクトン、酢酸メゲストロール、メチルプレドニゾン、メチル-テストステロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、リュープロリド、フルタミド、トレミフェン、ZOLADEX(登録商標)；マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤；VEGF阻害剤(抗VEGF抗体(AVASTIN(登録商標))およびZD6474ならびにSU6668などの低分子など)；バタラニブ、BAY-43-9006、SU11248、CP-547632、およびCEP-7055；HER1およびHER2阻害剤(例えば、抗HER2抗体(HERCEPTIN(登録商標))；EGFR阻害剤(例えば、ゲフィ

10

20

30

40

50

チニブ、エルロチニブ、ABX-EGF、EMD72000、11F8、およびセツキシマブ)；Eg5阻害剤(例えば、SB-715992、SB-743921、およびMKI-833)；Her全般の阻害剤(例えば、カネルチニブ、EKB-569、CI-1033、AEE-788、XL-647、mAb 2C4、およびGW-572016)；キナーゼ阻害剤(例えば、GLEEVEC(登録商標)およびダサチニブ(SPRYCEL(登録商標))；CASODEX(登録商標)(ピカルタミド、AstraZeneca)、タモキシフェン；MEK-1キナーゼ阻害剤、MAPKキナーゼ阻害剤、PI3キナーゼ阻害剤；PDGF阻害剤(例えば、イマチニブ)；抗血管新生剤および抗血管剤(これらは固形腫瘍への血流を遮ることにより、癌細胞の栄養を枯渇させ、その静止状態を引き起こす)；性腺摘除術(アンドロゲン依存性の上皮性悪性腫瘍を非増殖状態にする)；非受容体型および受容体型チロシンキナーゼの阻害剤；インテグリンシグナリングの阻害剤；チューブリン作用薬(例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ビンフルニン、パクリタキセル、ドセタキセル、7-O-メチルチオメチルパクリタキセル、4-デスアセチル-4-メチルカルボネートパクリタキセル、3'-tert-ブチル-3'-N-tert-ブチルオキシカルボニル-4-デアセチル-3'-デフェニル-3'-N-デベンゾイル-4-O-メトキシカルボニル-パクリタキセル、C-4メチルカルボネートパクリタキセル、エボシロンA、エボシロンB、エボシロンC、エボシロンD、デスオキシエボシロンA、デスオキシエボシロンB、[1S-[1R*, 3R*(E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*]]-7-11-ジヒドロキシ-8, 8, 10, 12, 16-ペンタメチル-3-[1-メチル-2-(2-メチル-4-チアゾリル)エテニル]-4-アザ-17オキサビシクロ[14.1.0]ヘプタデカン-5, 9-ジオン(イクサベピロン)、[1S-[1R*, 3R*(E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*]]-3-[2-[2-(アミノメチル)-4-チアゾリル]-1-メチルエテニル]-7, 11-ジヒドロキシ-8, 8, 10, 12, 16-ペンタメチル-4-17-ジオキサビシクロ[14.1.0]-ヘプタデカン-5, 9-ジオン、およびおよびその誘導体)；CDK阻害剤、抗増殖細胞周期阻害剤、エピドフィロトキシン、エトポシド、VM-26；抗悪性腫瘍酵素薬(例えば、トポイソメラーゼ阻害剤、カンプトテシン、トポテカン、SN-38)；プロカルバジン；ミトキサントロン；プラチナ配位錯体(例えばシスプラチン、カルボプラチンおよびオキサリプラチン)；生物反応調節剤；成長阻害剤；抗ホルモン療法薬；リユーコボリン；代謝拮抗薬、例えばプリン拮抗薬(例えば、6-チオグアニンおよび6-メルカプトプリン)；グルタミン拮抗薬、例えばDON(AT-125；d-オキソ-ノルロイシン)；リボヌクレオチド還元酵素阻害剤；mTOR阻害剤；および造血成長因子を含む。

【0116】

さらなる細胞傷害性薬物として、例えばシクロホスファミド、ドキソルピシン、ダウノルピシン、ミトキサントロン、メルファラン、ヘキサメチルメラミン、チオテパ、シタラビン、イダトレキセート、トリメトレキセート、ダカルバジン、L-アスパラギナーゼ、ピカルタミド、リユープロリド、ピリドベンゾインドール誘導体、インターフェロン、およびインターロイキンが挙げられる。

【0117】

腫瘍内科学の領域において、個々の癌患者の治療に異なる剤形の組み合わせを用いることは通常の方法である。腫瘍内科学において、上で定義した抗増殖治療に加えて用いられるこのような治療の別の構成因子は、外科手術、放射線療法または化学療法などでもよい。かかる化学療法は、治療薬の3つの主要なカテゴリーを含む：

- (i) 上と同義のものとは異なるメカニズムで作用する抗血管新生剤(例えば、リノミド、インテグリン v 3機能の阻害剤、アンギオスタチン、ラゾキサシ)；
- (ii) 細胞分裂阻害薬、例えば抗エストロゲン薬(例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、ヨードキシフェン)、プロゲステゲン(例えば、酢酸メゲストロール)、アロマターゼ阻害剤(例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール、エキセメスタン)、抗ホルモン剤、抗プロゲステゲン剤、抗アンドロゲ

10

20

30

40

50

ン剤（例えば、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、酢酸シプロテロン）、LHRH作動薬および拮抗薬（例えば、酢酸ゴセレリン、リュープロリド）、テストステロン5-ジヒドロレダクターゼ阻害剤（例えば、フィナステリド）、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、抗浸潤薬（例えば、マリマスタットなどのメタロプロテアーゼ阻害剤およびウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子受容体機能の阻害剤）および成長因子（例えば、EGF、FGF、血小板由来成長因子および肝細胞増殖因子など）の阻害剤（例えば、成長因子の抗体、成長因子受容体の抗体、例えばAVASTIN（登録商標）（ペバシズマブ）およびERBITUX（登録商標）（セツキシマブ）；チロシンキナーゼ阻害剤およびセリン/スレオニンキナーゼ阻害剤など）；および

(iii)腫瘍内科学において用いられる抗増殖/抗悪性腫瘍薬およびその組み合わせ、例えば代謝拮抗薬（例えば、メトトレキサートなどの葉酸代謝拮抗薬、5-フルオロウラシルなどのフルオロピリミジン、プリンならびにアデノシンアナログ、シトシンアラビノシド）；挿入抗腫瘍抗生物質（intercalating antitumor antibiotics）（例えば、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシンおよびイダルビシンなどのアントラサイクリン類、ミトマイシン-C、ダクチノマイシン、ミトラマイシン）；プラチナ誘導体（例えば、シスプラチン、カルボプラチン）；アルキル化剤（例えば、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブチル、ブスルファン、シクロホスファミド、イホスファミド、ニトロソ尿素、チオテパ）；有糸分裂阻害薬（例えば、ビンクリスチン、ビノレルビン、ピンラスチンおよびピンフルニンなどのピンカルカロイド）およびタキソイド（例えば、TAXOL（登録商標）（パクリタキセル）、Taxotere（ドセタキセル）および新しい微小管安定化剤（例えば、エポシロンアナログ（イクサベピロン）、ディスコデルモリドアナログ、およびエリユテロピンアナログ）；トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エトポシドならびにテニポシドなどのエピポドフィロトキシシン、アムサクリン、トポテカン、イリノテカン）；細胞周期阻害剤（例えば、フラボピリドール類）；生物反応調節剤およびプロテアソーム阻害剤（例えばVELCADE（登録商標）（ボルテゾミブ））。

【0118】

上記のように、本発明の式(I)の化合物はその抗増殖効果という点で興味深い。かかる本発明の化合物は、癌、乾癬および関節リウマチを含む広い範囲の病態に有用であることが期待される。

【0119】

より具体的には、式(I)の化合物は種々の癌の治療に有用であり、かかる癌は、例えば、限定されないが；

- 前立腺、膵管腺癌、乳房、結腸、肺、卵巣、膵臓、および甲状腺における上皮性悪性腫瘍；

- 神経芽腫、膠芽腫、および髄芽腫などの中枢ならびに末梢神経における腫瘍；

- 急性骨髄性白血病（AML）などの造血器腫瘍、および

- 黒色腫および多発性骨髄腫などの別腫瘍

である。

【0120】

一般的にキナーゼは細胞増殖の制御において重要な役割を担うため、その阻害剤は、異常な細胞増殖を特徴とするいずれの疾患経過（例えば、前立腺肥大症、家族性大腸ポリポシス、神経線維腫症、肺線維症、関節炎、乾癬、糸球体腎炎、血管形成術または血管手術後の再狭窄、肥厚性はん痕および炎症性腸疾患）の治療に有用となり得る可逆的な細胞分裂阻害薬として作用することがある。

【0121】

式(I)の化合物は、高いチロシンキナーゼ活性の発現を伴う腫瘍、例えば前立腺、結腸、脳、甲状腺および膵臓の腫瘍の治療において、特に有用である。本発明の化合物の組成物（または組み合わせ）を投与することにより、哺乳類宿主における癌の進行が減弱される。

10

20

30

40

50

【 0 1 2 2 】

式 (I) の化合物はまた、別の癌疾患 (例えば急性骨髄性白血病) の治療に有効であり得る。

【 0 1 2 3 】

活性成分を含む本発明の医薬組成物は、経口投与に適した剤形、例えば錠剤、トローチ剤、薬用キャンディー剤、水性または油性の懸濁剤、分散性粉剤もしくは顆粒剤、エマルジョン剤、硬もしくは軟カプセル剤、またはシロップ剤またはエリキシル剤としてもよい。

【 0 1 2 4 】

本発明の化合物がヒトである対象に投与された場合、1日投与量は通常処方医師により決定され、服用量は通常、年齢、体重、性別ならびに個々の患者の応答、および患者の症状の重篤度により異なる。

10

【 0 1 2 5 】

固定用量の薬剤として製剤化された場合、かかる組み合わせ製品では本発明の化合物を上記の用量域において使用し、別の医薬的活性薬剤または治療をその認可された用量域において使用する。組み合わせ製剤が不適切な場合、式 (I) の化合物は既知の抗癌剤ならびに細胞傷害性薬物に次いで使用されてもよい。本発明は投与の順序においては限定されず；式 (I) の化合物は既知の抗癌剤または細胞傷害性薬物の前に投与されても後に投与されてもよい。

【 0 1 2 6 】

該化合物は、約 0 . 0 5 から 2 0 0 m g / k g / 日、好ましくは 1 0 0 m g / k g / 日未満の用量域において、単回投与または 2 から 4 回に分割して投与されてもよい。

20

【 0 1 2 7 】

(用量および剤形)

本発明の化合物は、経口投与剤形、例えば錠剤、カプセル剤 (錠剤、カプセル剤は徐放性製剤または放出制御製剤を含む)、ピル、粉剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁剤、シロップ剤およびエマルジョン剤として投与され得る。本発明の化合物はまた、静脈内投与 (急速静注または点滴)、腹腔内投与、皮下投与、または筋肉内投与剤形において投与されてもよく、全ての用いられる投与剤形は医薬分野の当業者に周知である。本発明の化合物は単独投与されてもよいが、一般的には選択された投与経路および標準的な薬務に基づき選択される医薬的担体と共に投与される。

30

【 0 1 2 8 】

本発明の化合物の投薬計画は、当然のことながら、既知の因子 (例えば、特定の薬剤の薬力学的特性およびその投与方式ならびに投与経路；レシピエントの種、年齢、性別、健康状態、病状および体重；症状の性質および度合；並行して行われる治療の種類；治療の頻度；投与経路、患者の腎機能ならびに肝機能、および目的の効果) に依存して異なる。医師または獣医は癌の治療に必要な薬剤の有効量を決定し、処方することができる。

【 0 1 2 9 】

一般的ガイダンスによると、指定の効果を得るために使用される各活性成分の1日当たりの経口投与量は、約 0 . 0 0 1 から 1 0 0 0 m g / k g (体重)、好ましくは約 0 . 0 0 1 から 1 0 0 m g / k g (体重) / 日であり、もっとも好ましくは約 0 . 0 0 1 から 2 0 m g / k g / 日の範囲にある。静脈内投与の場合、もっとも好ましくは約 0 . 1 から約 1 0 m g / k g の範囲にある。本発明の化合物は1日に単回で投与されてもよく、一日当たりの総投与量を1日に2、3、または4回に分けて投与してもよい。

40

【 0 1 3 0 】

本発明の化合物は、適切な鼻腔内投与用媒体の局所的使用による鼻腔内投与剤形、または経皮パッチを用いた経皮投与により投与されてもよい。経皮送達システムにより投与された場合、投与期間を通して、投与は断続的ではなくむしろ継続的なものになることは自明である。

【 0 1 3 1 】

50

通常、化合物は、意図される投与経路（すなわち、経口錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、シロップ剤、など）に応じ、標準的な薬務に沿って選択される適切な医薬的希釈剤、賦形剤、または担体（本明細書中では医薬的担体と総称する）との混合物として投与される。

【0132】

例えば、錠剤またはカプセル剤の剤形において経口投与するために、活性な薬剤成分は、経口で毒性がなく、医薬的に許容される不活性担体（例えば乳糖、デンプン、ショ糖、ブドウ糖、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトール、など）と組み合わせられ；液剤の剤形において経口投与するために、経口薬剤成分は経口で毒性がなく、医薬的に許容されるいずれの不活性担体（例えば、エタノール、グリセロール、水、など）と組み合わせられる。さらに、望ましいまたは必要な場合、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤もまた、混合物に組み込まれてもよい。適切な結合剤は、例えば、デンプン、ゼラチン、ブドウ糖または乳糖などの天然糖、トウモロコシ甘味料、アカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウムなどの天然または合成ゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックス、などである。これらの投与剤形に使用される滑沢剤は、例えば、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、などである。崩壊剤は、限定されないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガム、などである。

10

【0133】

本発明の化合物はまた、小単ラメラ小胞、大単ラメラ小胞および多重層膜小胞などのリポソーム送達システムの剤形において投与されてもよい。リポソームは、コレステロール、ステアリン酸アミン、ホスファチジルコリンなどの種々のリン脂質から形成することができる。

20

【0134】

本発明の化合物はまた、目標設定可能な薬物担体として可溶性重合体と組み合わせられてもよい。かかる重合体は、例えば、ポリビニルピロリドン、ピラン共重合体、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール、またはパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシド-ポリリジンである。さらに、本発明の化合物は、薬物の放出制御に有用な生物分解性の重合体類と組み合わせてもよく、かかる重合体類は、例えばポリ乳酸、ポリ乳酸とポリグリコール酸の共重合体、ポリ-ε-カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル類、ポリアセタール類、ポリジヒドロピラン類、ポリシアノアシレート類およびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロック共重合体である。

30

【0135】

投与に最適な投与剤形（医薬組成物）は、投与単位あたり約1ミリグラムから約1000ミリグラムの活性成分を含んでいてもよい。これらの医薬組成物において、その総重量あたり通常約0.1-95%の量の活性成分が存在する。

【0136】

ゼラチンカプセル剤は、活性成分と粉末の担体、例えば乳糖、デンプン、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などを含んでいてもよい。同様の希釈剤は圧縮錠の製造に用いることもできる。錠剤およびカプセル剤は、数時間に渡り薬剤を持続的に放出する徐放性製剤として製造され得る。圧縮錠は、不快な味をマスクするためおよび外気から錠剤を保護するために糖衣またはフィルムでコートされているか、消化管内で選択的に崩壊させるために腸溶性のコートを施されていてもよい。

40

【0137】

経口投与のための液剤剤形は、服用性を改善するために着色料および香料を含んでいてもよい。

【0138】

一般的に、水、適切な油、生理食塩水、右旋糖（ブドウ糖）水溶液、および関連する糖

50

の水溶液およびプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなどのグリコール類は非経口溶液の適切な担体である。非経口投与用の溶液は、好ましくは活性成分の水溶性の塩、適切な安定化剤、および必要なら緩衝剤を含む。抗酸化剤、例えば亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、またはアスコルビン酸は、単独またはそれらの組み合わせの使用において適切な安定化剤である。クエン酸およびその塩およびEDTAナトリウムもまた用いられる。さらに、非経口溶液は、保存剤、例えば塩化ベンザルコニウム、メチル-またはプロピル-パラベン、およびクロロブタノールを含む。

【0139】

適切な医薬的担体は、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, に記載されており、この分野において一般的な引用文献である。

10

【0140】

(生物学的アッセイ)

JAK2チロシンキナーゼアッセイ

アッセイはV-底384-ウェルプレート内で行われた。最終的なアッセイ体積は30 μ lであり、アッセイバッファー(100 mM HEPES (pH 7.4)、10 mM MgCl₂、25 mM -グリセロールホスフェート、0.015% Brij 35および4 mM DTT)に15 μ lの酵素ならびに基質(蛍光標識ペプチドおよびATP)およびアッセイバッファーに溶解した試験化合物を加えることにより調製した。反応はJAK2と基質および試験化合物を混合することにより開始された。反応液を室温で60分間インキュベートし、各サンプルに45 μ lの35 mM EDTAを加えることにより反応を終了させた。電気泳動により蛍光基質とリン酸化生成物を分離し、反応混合物をCaliper LABCHIP(登録商標)3000により分析した。酵素不含コントロール反応液(100%阻害)および溶媒のみの反応液(0%阻害)との比較により阻害データを算出した。アッセイ中の試薬の最終濃度は、ATP、30 μ M; JAK2蛍光ペプチド、1.5 μ M; JAK2、1 nM; およびDMSO、1.6%であった。用量応答曲線を作成し、キナーゼ活性の50%の阻害に必要な濃度(IC₅₀)を決定した。化合物を10 mM/ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、11種類の濃度、2つの複製ウェルにおいてアッセイを行った。IC₅₀値は非曲線回帰分析により得られた。

20

【0141】

JAK3チロシンキナーゼアッセイ

アッセイはV-底384-ウェルプレートにおいて行われた。最終的なアッセイ体積は30 μ lであり、アッセイバッファー(100 mM HEPES (pH 7.4)、10 mM MgCl₂、25 mM -グリセロールホスフェート、0.015% Brij 35および4 mM DTT)に15 μ lの酵素ならびに基質(蛍光標識ペプチドおよびATP)およびアッセイバッファーに溶解した試験化合物を加えることにより調製した。反応はJAK3と基質および試験化合物を混合することにより開始された。反応液を室温で60分間インキュベートし、各サンプルに45 μ lの35 mM EDTAを加えることにより反応を終了させた。電気泳動により蛍光基質とリン酸化生成物を分離し、反応混合物をCaliper LABCHIP(登録商標)3000により分析した。酵素不含コントロール反応液(100%阻害)および溶媒のみの反応液(0%阻害)との比較により阻害データを算出した。アッセイ中の試薬の最終濃度は、ATP、8 μ M; JAK2蛍光ペプチド、1.5 μ M; JAK2、2.5 nM; およびDMSO、1.6%であった。用量応答曲線を作成し、キナーゼ活性の50%の阻害に必要な濃度(IC₅₀)を決定した。化合物を10 mM/ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、11種類の濃度、2つの複製ウェルにおいてアッセイを行った。IC₅₀値は非曲線回帰分析により得られた。

30

40

【0142】

本明細書中の化合物を上記のJAK2アッセイにより評価した。以下の結果が得られた。

。

【表 1 - 1】

実施例	JAK2 (IC ₅₀ , uM)
15	0.001
17	0.001
33	0.006
49	0.006
51	0.006
56	0.006
61	0.006
73	0.16
76	0.007
79	0.006
80	0.006
88	0.006
96	<0.001
101	0.006
106	<0.001
120	0.007
124	0.006
128	1.23
129	0.11
132	0.007
135	0.16
136	0.29
140	0.15
142	0.31
143	0.11
145	0.007
151	0.006
161	0.16
164	0.007
166	0.006
180	0.002
183	0.16
185	0.001
190	0.002

10

20

30

40

【表 1 - 2】

実施例	JAK2 (IC ₅₀ , uM)
194	0.001
196	0.001
197	0.001
203	0.034
204	0.029
210	0.17
211	<0.001
216	0.007
227	0.002
245	0.007
256	0.001
257	0.001
281	0.006
309	0.001
310	0.001
316	0.006
319	0.001
322	0.001
323	0.001
324	0.001
344	0.001
345	0.001
353	0.001
357	0.006
360	0.007
361	0.006
373	0.006
374	0.006
395	0.111
402	0.220
403	0.142
404	0.262
405	0.636
424	0.001

10

20

30

40

【表 1 - 3】

実施例	JAK2 (IC ₅₀ , uM)
430	0.001
448	0.001
451	0.001
454	0.007
456	0.001
461	0.146
462	0.112
464	0.314
468	0.006
469	0.011
479	0.123
481	0.133
482	0.917
486	0.818
488	0.006
499	0.001
500	0.006
501	0.007
503	0.001
504	0.001
529	0.001
532	0.001
545	0.885
558	0.286
563	1.006
579	0.108
584	0.006

10

20

30

【0143】

細胞増殖阻害アッセイ

化合物の細胞増殖の阻害能を、ミトコンドリアの代謝活性（細胞数と直接関連する）を測定するアッセイを用いて評価した。細胞を2000細胞/ウェルの濃度で96-ウェルプレートに播種し、試験化合物を加える前に、RPMI-1640（2%ウシ胎児血清）中で24時間培養した。ジメチルスルホキシドの最終濃度が1%を超えないようにして、化合物を培地で希釈した。化合物を加えた後、細胞をさらに72時間培養し、CELL TITER 96（登録商標）キット(Promega)を用いて3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド(MTT)色素の変換を測定することにより細胞生存率を決定した。

40

【0144】

実施例1-590を上記のJAK2アッセイにより評価し、IC₅₀ < 5 μMの活性を有することが分かった。

【0145】

略語

【0146】

以下の略語は、製造方法および実施例において用いられる：

50

h = 時間

DCM = ジクロロメタン

THF = テトラヒドロフラン

HPLC = 高速液体クロマトグラフィ

DEA = ジイソプロピルエチルアミン

i-PrOH = イソプロピルアルコール

TFA = トリフルオロ酢酸

min = 分

DMF = ジメチルホルムアミド

EDC = N-(3-ジメチルアミノプロピル)N'-エチルカルボジイミド

10

HOBt = ヒドロキシベンゾトリアゾール

NMP = N-メチルピロリジノン

EtOAc = 酢酸エチル

AcOH = 酢酸

BOP試薬 = ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-(ジメチルアミノ)-
ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

ブライン = 飽和塩化ナトリウム水溶液

Et3N = トリエチルアミン

tR = 保持時間

【0147】

20

(製造方法)

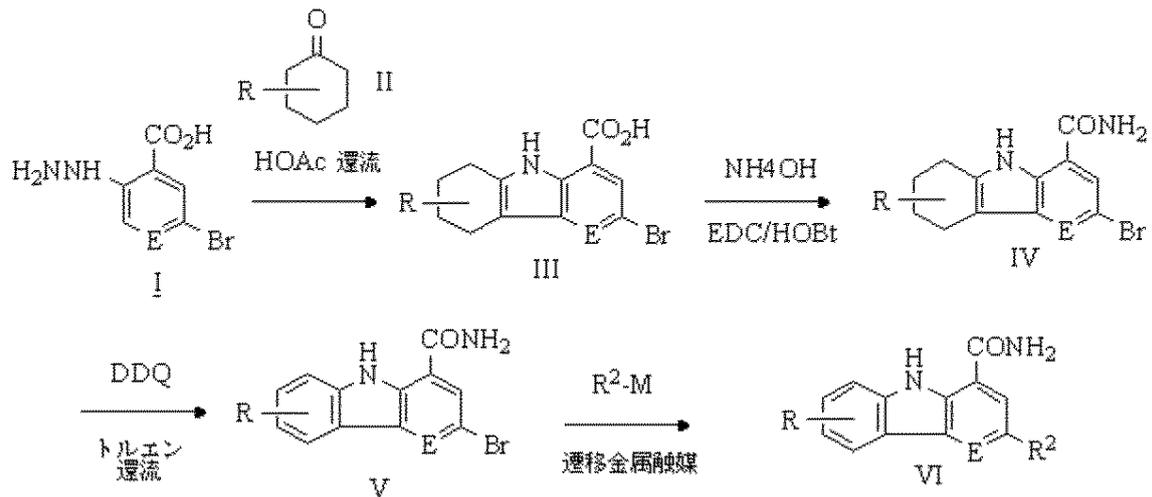
一般的な式(I)の化合物(ここで、XとYは結合して5または6員の飽和または不飽和の適宜置換されていてもよい環を形成し、Zは結合でありR²は置換された芳香族またはヘテロ芳香族環である)は一般的な製造方法AからFにより製造された。

【0148】

製造方法A(スキーム1): Chemistry and Pharmaceutical Bulletin, 52:1071 (2004)に記載の方法により、適切なハロゲンで置換されたヒドラジノ安息香酸(例えばI、Molecular Diversity, 7:161 (2003))を酸性条件下で置換されたシクロヘキサノン化合物(II)と縮合させ、テトラヒドロインドールカルボン酸化合物(III)が得られた。IIIのアミドIVへの変換は、EDCおよびHOBtといったカップリング試薬の存在下で水酸化アンモニウムと反応させることにより行うことができた。DDQを用いたIVの脱水素化により、カルバゾール化合物Vが得られた。遷移金属はVと適切な官能基を有するポロン酸またはスタンナン誘導体とのカップリングを仲介し、VIが得られた。

30

【化19】



10

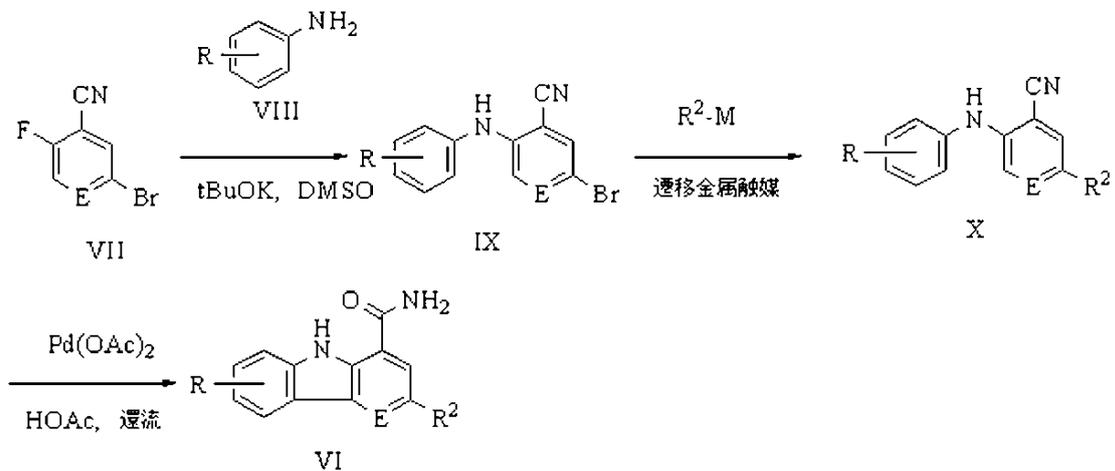
スキーム1

20

【0149】

製造方法B(スキーム2): Journal of the Chemical Society, Perkin I, 1331 (1998)に記載された方法により、塩基の存在下においてフルオロベンゼンVIIと置換されたアニリン化合物VIIIを反応させることによりジアリールアミン化合物IXが得られた。遷移金属はIXと適切な官能基を有するボロン酸またはスタンナン誘導体とのカップリングを仲介し、Xが得られた。Journal of Organic Chemistry, 40:1365 (1975)に記載の方法を用い、Xをパラジウムアセテート/酢酸と加熱することにより、カルバゾールまたはカルボリン(X=Nの場合)VIが得られた。

【化20】



30

40

スキーム2

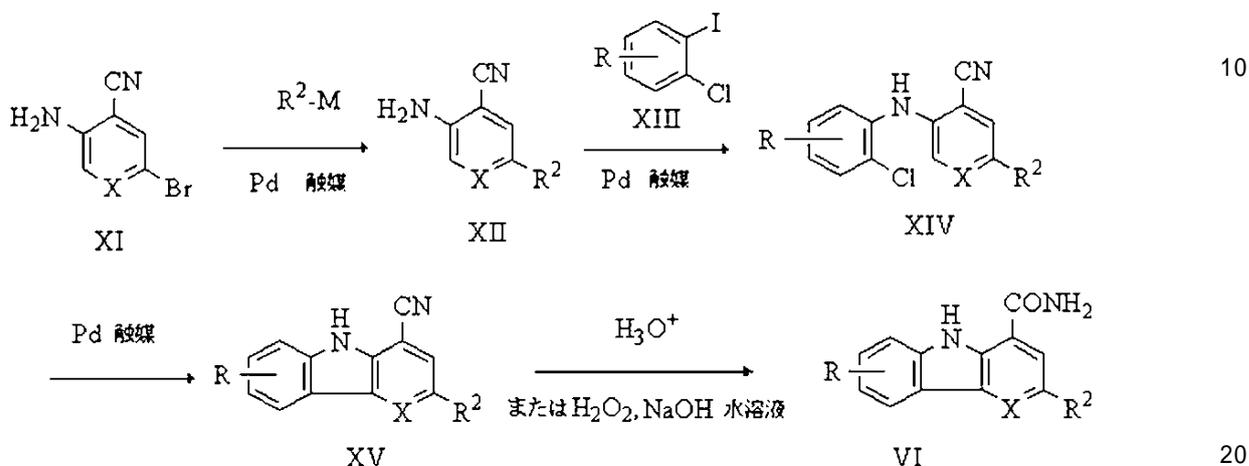
【0150】

製造方法C(スキーム3): Pdなどの遷移金属はブロモアニリンXIと適切な官能基を有する芳香族またはヘテロ芳香族(例えばボロン酸)またはスタンナン誘導体とのカップリングを仲介し、ピフェニル誘導体XIIが得られた。置換されたヨードクロロベンゼン化

50

化合物XIIIによるXIIのパラジウム - 触媒 N - アリール化 (Tetrahedron, 11100 (2006)) により、クロロアリールアミン化合物XIVが得られた。XIVのパラジウム触媒環化により (Journal of the American Chemical Society, 581 (2006) およびAngewandte Chemie, Int. Ed., 1627 (2007)) により、カルバゾール化合物XVが得られた。ニトリル基は酸性または塩基性下で加水分解され、カルバゾールまたはカルボリン (X = Nの場合) アミドVIが得られた。

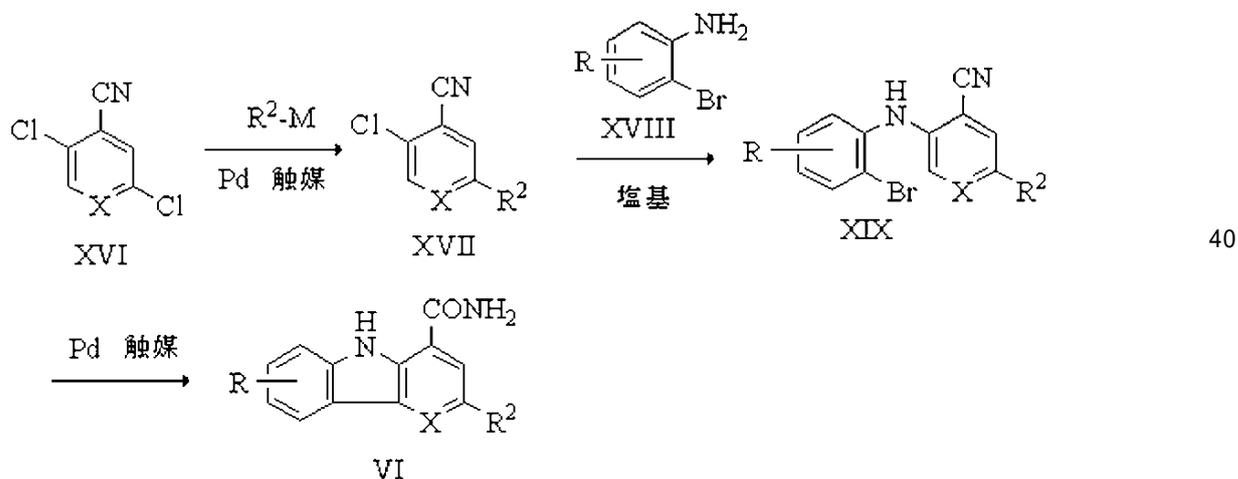
【化 2 1】



スキーム 3

【 0 1 5 1】

製造方法 D (スキーム 4) : 2, 6 - ジクロロピリジンXVIと適切な官能基を有する芳香族またはヘテロ芳香族 (例えばボロン酸) またはスタンナン誘導体とのカップリングにより、XVIIが得られた (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 1581 (2003))。XVIIと 2 - ブロモアニリン化合物XVIIIの反応により N - アリールアミノピリジン化合物XIXが得られた。XIXからカルバゾール化合物またはカルボリン化合物 (X = Nの場合) VIへのパラジウム - 触媒変換は、Journal of the Chemical Society, Perkin I, 1505 (1999) に記載の方法により行うことができた。

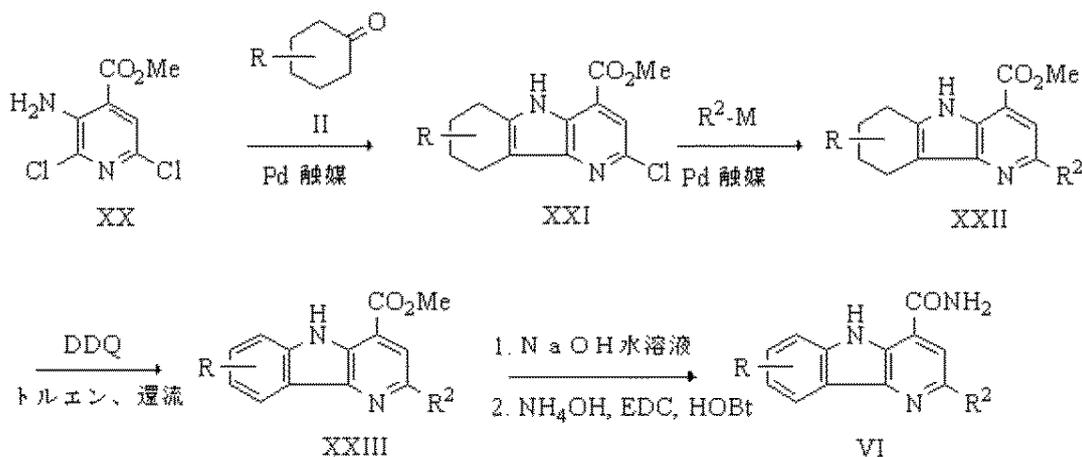


スキーム 4

【 0 1 5 2】

製造方法 E (スキーム 5) : 置換されたケトン化合物 II と 3 - アミノ - 2 - クロロピリジン XX のパラジウム - 触媒反応は *Angewandte Chemie, Int. Ed.*, 4526 (2004) に記載の方法により行われ、インドール化合物 XXI が得られた。遷移金属は XXI と適切な官能基を有する芳香族またはヘテロ芳香族 (例えばボロン酸) またはスタンナン誘導体とのカップリングを仲介し、XXII が得られた。DDQ を用いた XXII の脱水素化、それに次いで行われるエステルの加水分解およびアミド化合物 VI への変換は、既知の方法を用いて行うことができた。

【化 2 3】



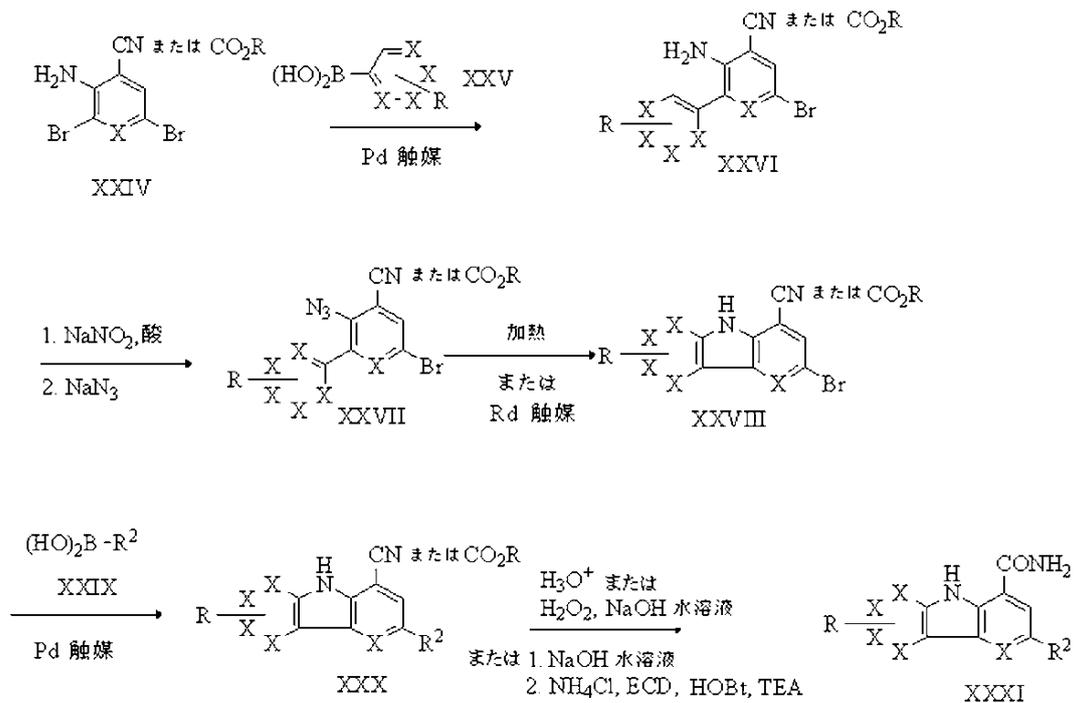
スキーム 5

【0153】

製造方法 F (スキーム 6) : プロモアニリン (X = CH) またはジプロモピリジン (X = N) XX と置換されたアリールボロン酸またはヘテロアリールボロン酸 (X = N または CH) XXV のスズキカップリングにより、XXVI が主生成物として得られた。XXVI のアジド化合物 XXVII への変換、それに次ぐ加熱による環化 (*Tetrahedron*, 10320 (2007) に記載) または Pd 触媒反応 (*Journal of Organic Chemistry*, 74:3225 (2009) に記載) により、カルバゾール化合物またはカルボリン化合物 XXVIII が得られた。XXVIII と置換されたアリールボロン酸 XXXIX のスズキカップリング、それに次ぐ XXX のニトリル基またはエステル基のカルボキシアミド基への変換により、三環式化合物 XXXI が得られた。

30

【化 2 4】



10

20

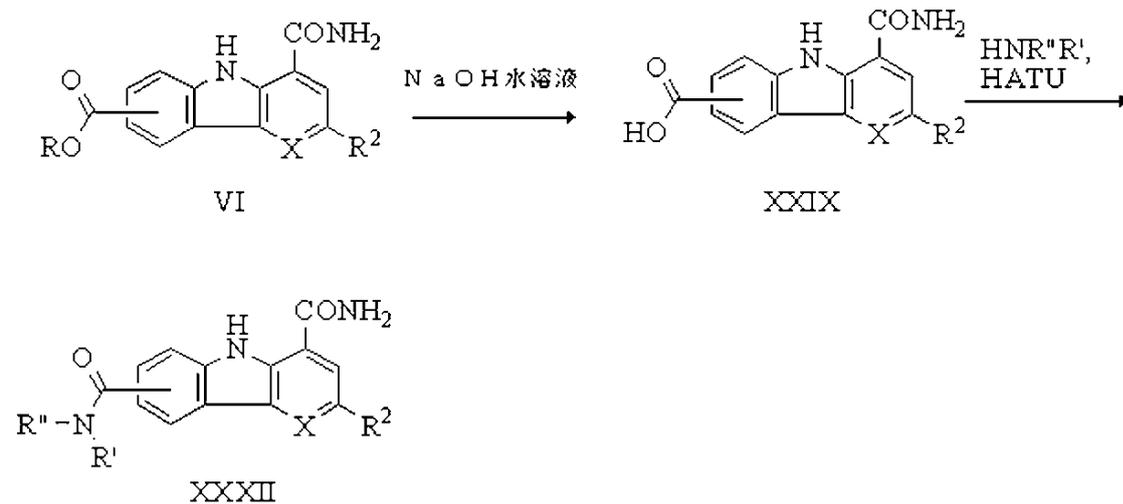
スキーム 6

【0154】

さらなる官能基の取り扱い、一般的な有機合成変換により行われた。例えば、容易に利用可能なエステル類を含むカルバゾールまたはカルボリン ($X = N$) VI は、一般的な製造方法 A から F を用い、水溶性の塩基によりけん化することができた。得られた酸 XXIX は、対象のアミン化合物および H A T U などのアミド結合形成試薬と DMF などの有機溶媒中で反応させることにより、アミド化合物 XXXI に変換することができた (スキーム 7)

30

【化25】



10

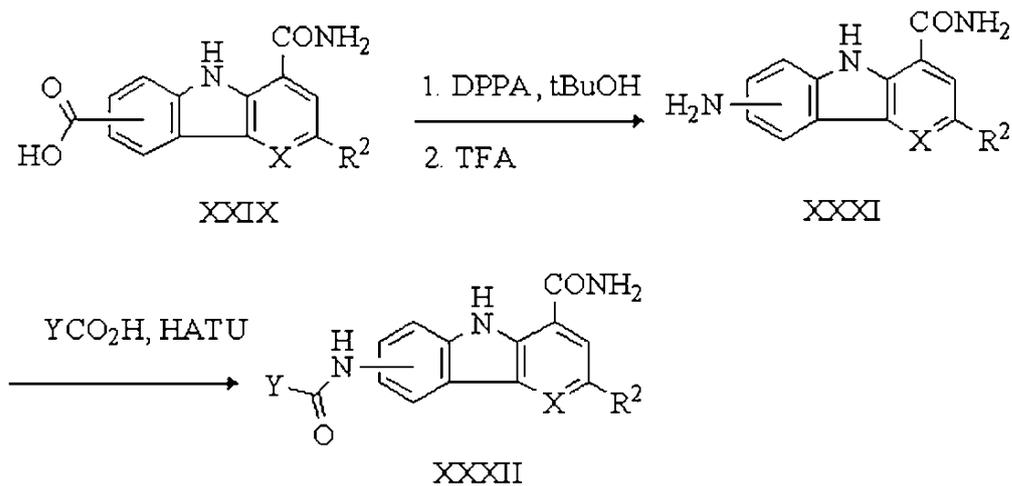
スキーム7

【0155】

R = -NHCOY (ここで、Yはアルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである)を含む化合物VIは、スキーム8に概説されるように、カルボン酸XXIXからクルチウス転位、脱保護、アミド形成により合成することができた。

20

【化26】



30

スキーム8

40

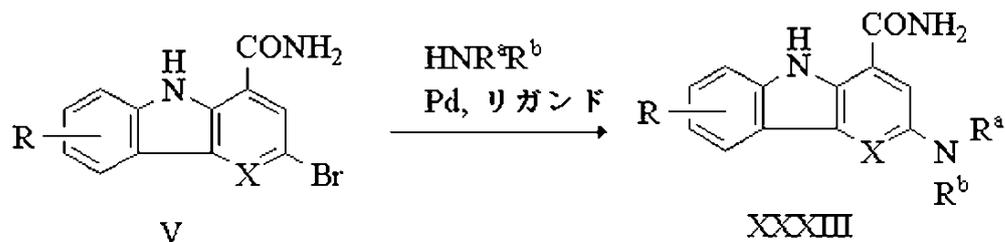
【0156】

一般的な式VIの化合物 (RはNH-COYであり、ここで、Yは-OR^aまたはNR^aR^bである)は、アニリンXXXIと活性化カルバモイル誘導体との反応により製造することができた。

【0157】

一般的な式VIの化合物 (ここで、R基はNR^aR^bである)は、中間体Vから、HNR^aR^bとのPd触媒-カップリングを経て製造することができた (スキーム9)。

【化27】

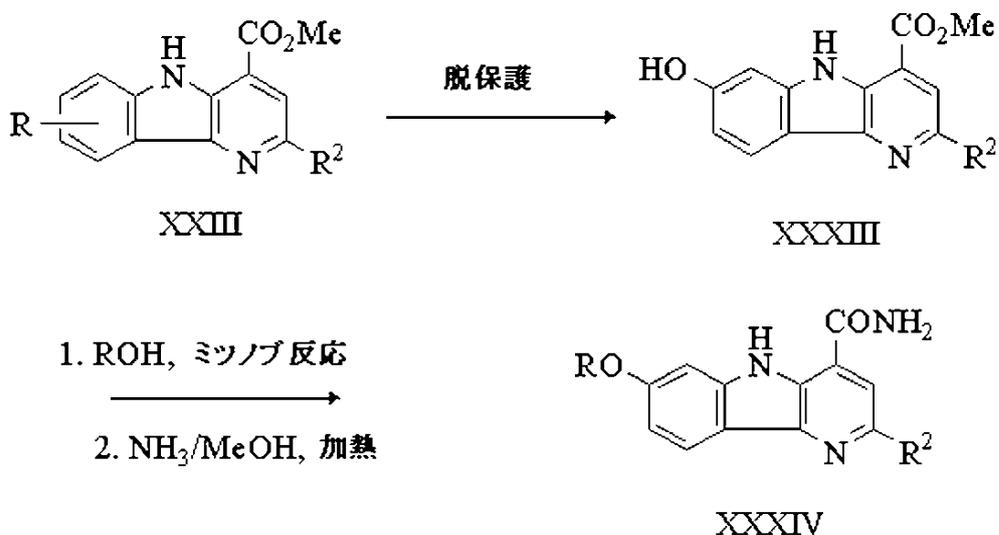


10

スキーム9

【0158】

一般的な式VIの化合物（R基はORである）は、スキーム10に概説されるように、中間体V（R = OBz1）から、脱保護、ミツノブ反応、およびカルボキシアミド形成により製造することができた。



20

30

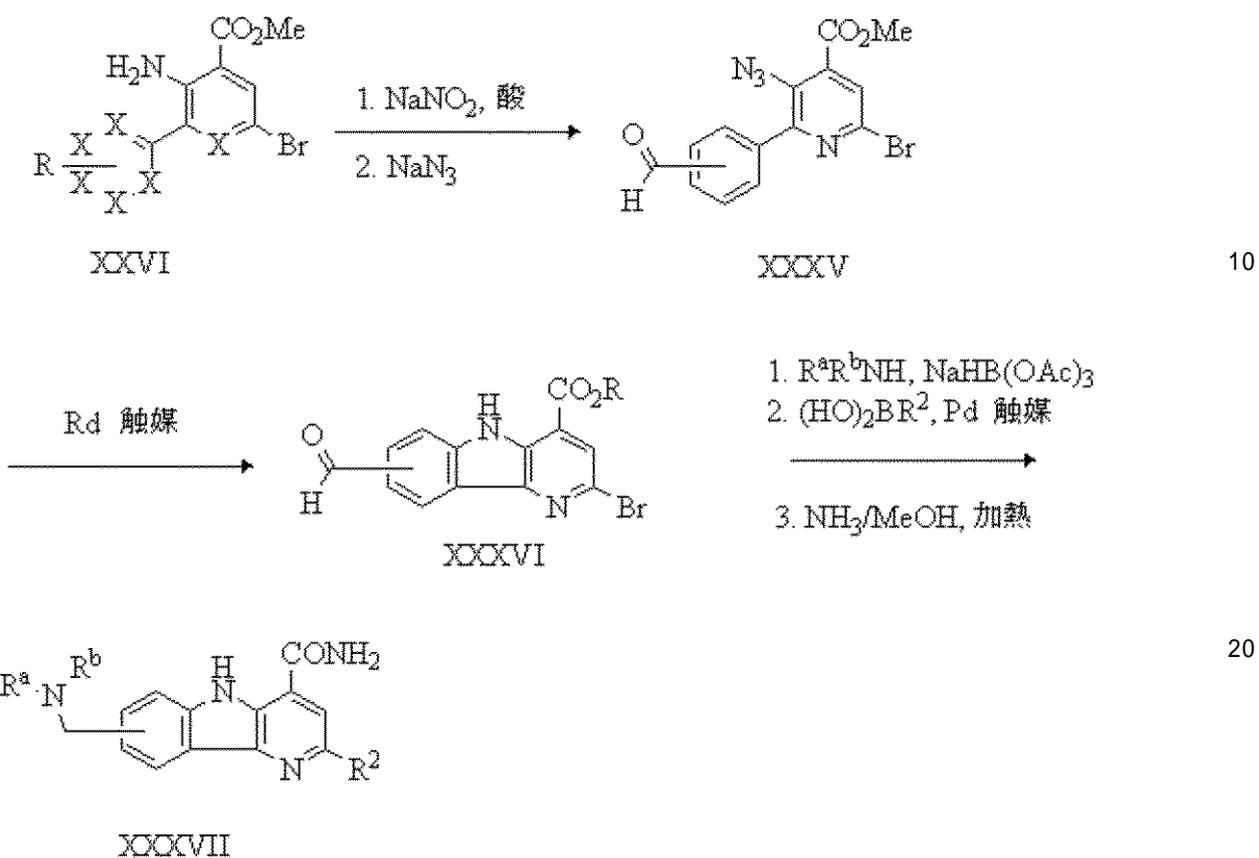
スキーム10

【0159】

一般的な式VIの化合物（R基はCH₂NR^aR^bである）は、中間体XXVI（R = CH₂OH）から合成された。XXXVのアジド官能基の形成は、同時に起こるヒドロキシメチル基のアルデヒド基への酸化に影響した。関連する酸化については、Synthesis, 609（1976）を参照すること。ロジウム - 促進環化、還元的アミノ化、スズキカップリング、およびカルボキシアミド形成により、スキーム11に示される生成物を得た。

40

【化 2 9】



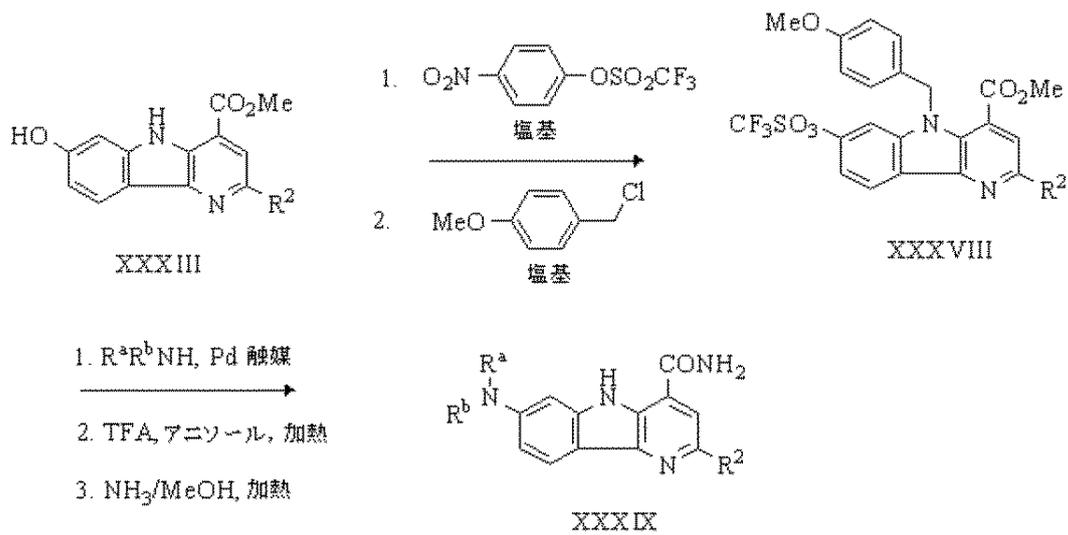
スキーム11

【0160】

一般的な式VIの化合物（R基はNR^aR^bである）は、中間体XXXIIIから合成することができた。Angewandte Chemie, Int. Ed., 4961（2003）に記載の方法によりトリフレート誘導体に変換し、次いで保護基で保護することにより、中間体XXXVIIIを得た。スキーム12に概説されるように、Journal of Medicinal Chemistry, 47:2887（2004）の記載と類似の方法を用いたブッフバルトアミノ化、脱保護およびカルボキシアミド形成によりXXXIXを得た。

30

【化30】



10

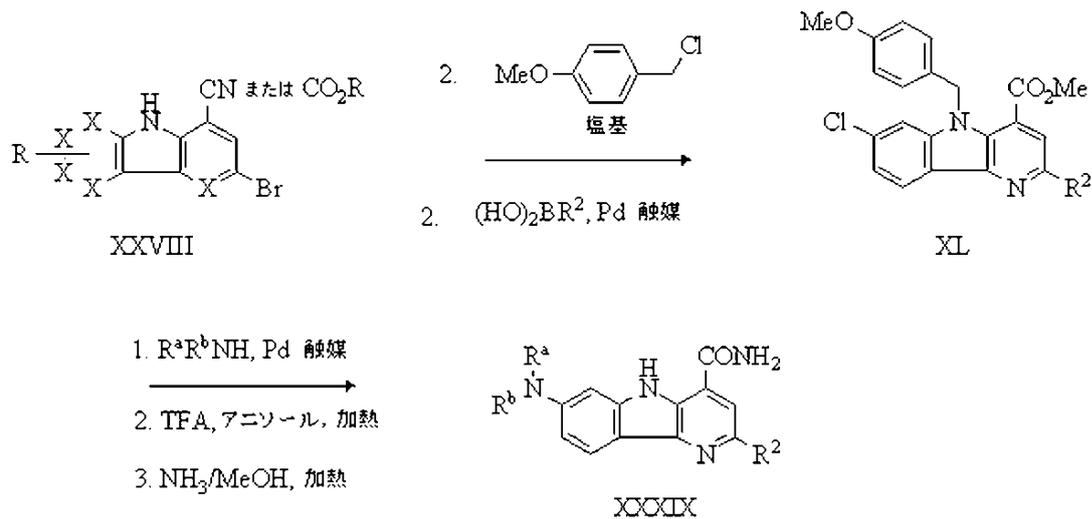
スキーム12

20

【0161】

化合物XXXIXは、中間体XXVIII ($\text{R} = \text{Cl}$) から製造することもできた。スズキ反応に次いで保護基で保護することにより、中間体XLを得た。スキーム13に概説されるように、Journal of Organic Chemistry, 65:1158 (2000) の記載と類似の方法を用いたブッフバルトアミノ化、それに次ぐ脱保護およびカルボキサミド形成により、XXXIXを得た。

【化31】



30

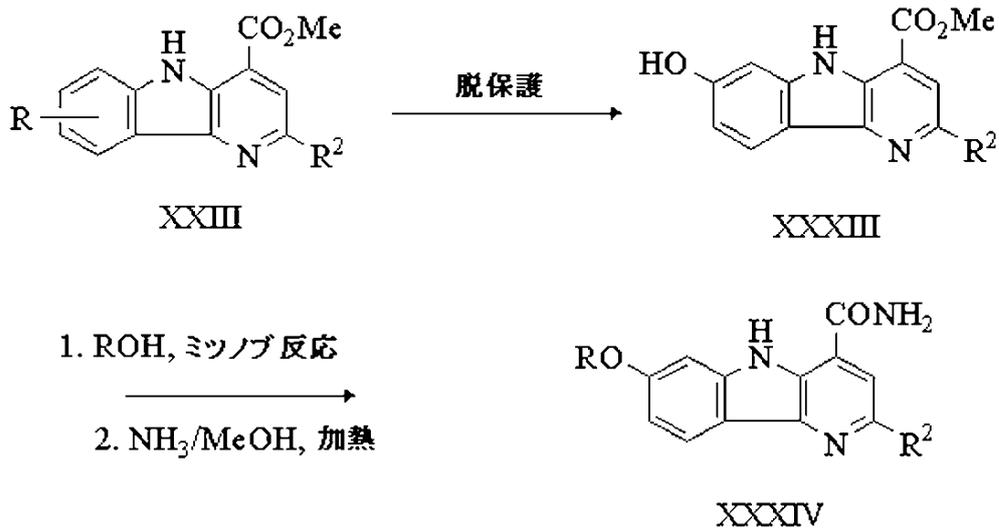
スキーム13

40

【0162】

一般的な式VIの化合物 (R^2 はアリールエーテルである) は、スキーム14に概説されるように、中間体V ($\text{R} = \text{OBz}$) から脱保護、ミツノブ反応、およびカルボキサミド形成により合成することができた。

【化32】



10

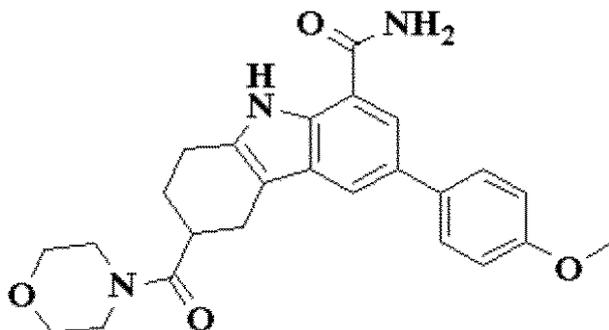
スキーム14

【0163】

(実施例)

実施例1

【化33】

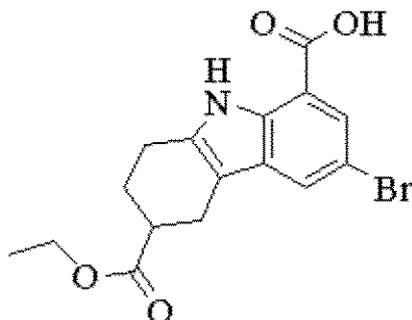


30

6 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - カルバゾール - 8 - カルボキシアミド

1A . 6 - プロモ - 3 - (エトキシカルボニル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - カルバゾール - 8 - カルボン酸の製造

【化34】



40

5 - プロモ - 2 - ヒドラジニル安息香酸ジヒドロクロリド (3.08 g、10.13 mmol) の AcOH (~0.5 M) (20 mL) 懸濁液を攪拌し、エチル 4 - オキシシクロヘキサンカルボキシレート (1.759 g、10.34 mmol) を室温において加えた。次いで、クリーム色の混合物を還流下で 4 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し

50

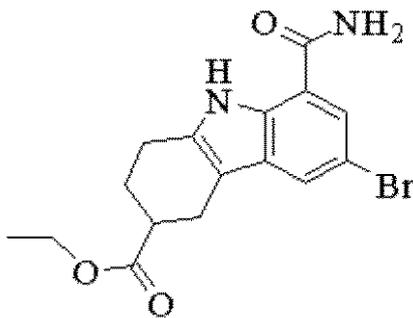
、減圧下で濃縮し、黄色の固形物を得た。次いで、固形物を酢酸エチルに溶解し、1 N HCl 水溶液およびブラインで洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、粗生成物を得、それをエーテルに懸濁し、濾過することにより黄色の固形物を回収し、風乾した。濾液を合わせるによりさらに生成物を得、次いでそれらをシリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン/酢酸エチル = 50 / 50 - 0 / 100）により精製し、2.1 g の 6 - プロモ - 3 - (エトキシカルボニル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 8 - カルボン酸を得た。

MS (ESI) m/z 367.2 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) ppm 13.2 (br s, 1 H)、10.8 (s, 1 H)、7.8 (s, 1 H)、7.6 (s, 1 H)、3.92 (m, 4H)、3.77 (q, 2H, J = 7.8 Hz)、2.52-2.81 (m, 7H)、1.3 (t, 3H).

【0164】

1 B. エチル 6 - プロモ - 8 - カルバモイル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 3 - カルボキシレートの製造

【化35】

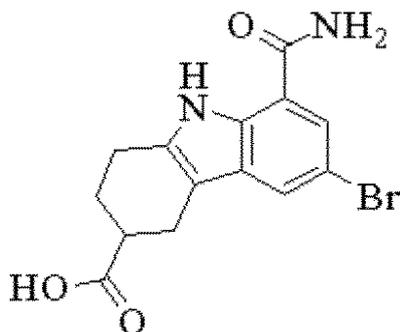


6 - プロモ - 3 - (エトキシカルボニル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 8 - カルボン酸 (2.12 g、5.79 mmol)、EDC (1.332 g、6.95 mmol)、および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (1.064 g、6.95 mmol) の薄い THF / CH_2Cl_2 (5 / 1) (100 mL) 懸濁液に、水酸化アンモニウム (1.353 mL、34.7 mmol) を加えると、薄黄色の濃い懸濁液となり、それを室温で終夜撹拌した。反応液を濃縮し、残渣を水 / 酢酸エチルに溶解した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、薄黄色の粗生成物を得、それを少量のエーテルで洗浄し、風乾した。未精製のエチル 6 - プロモ - 8 - カルバモイル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 3 - カルボキシレートを、次の反応に用いた。

【0165】

1 C. 6 - プロモ - 8 - カルバモイル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 3 - カルボン酸の製造

【化36】



エチル 6 - プロモ - 8 - カルバモイル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 3 - カルボキシレート (0.9 g、2.464 mmol) および LiOH (0.177 g、7.39 mmol) の THF / EtOH / H_2O (3 / 1 / 1) (25 mL) 懸濁液を室温で 72 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、水に溶解した。1 M HCl 水

10

20

30

40

50

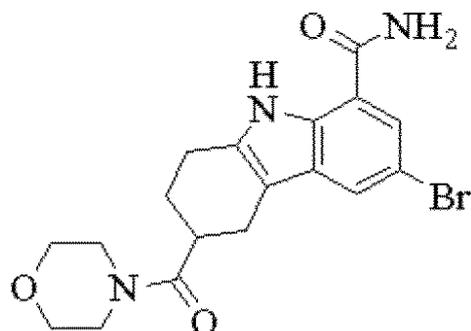
溶液を pH = 5 になるまでこの溶液に加えると、薄黄色の固形物が沈殿した。固形物を濾過により回収し、水で洗浄し、風乾し、同様に次の反応に用いた。

LCMS: RT = 0.96 min, m/z (M+H) 337.0/339.0.

【0166】

1D. 6 - プロモ - 3 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - カルバゾール - 8 - カルボキシアミドの製造

【化37】



10

6 - プロモ - 8 - カルバモイル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - カルバゾール - 3 - カルボン酸 (0.8 g, 2.135 mmol)、EDC (0.491 g, 2.56 mmol)、および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.392 g, 2.56 mmol) の THF / CH₂Cl₂ (5 / 1) (30 mL) 溶液にモルホリン (0.4 mL, 4.27 mmol) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、固形物を酢酸エチルおよび水で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、粗生成物を淡色の固形物として得た。固形物をヘキサン - 酢酸エチルで洗浄し、800 mg の純粋な 6 - プロモ - 3 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - カルバゾール - 8 - カルボキシアミドを得た。

20

MS (ESI) m/z 406 (M+H). ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 10.9 (s, 1H)、8.2 (bs, 1H)、7.81 (d, 1H)、7.75 (s, 1H)、3.92 (m, 4H)、3.77 (q, 2H, J = 7.8 Hz)、2.52-2.81 (m, 7H).

【0167】

1. 6 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - カルバゾール - 8 - カルボキシアミドの製造

30

6 - プロモ - 3 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - カルバゾール - 8 - カルボキシアミド (50 mg, 0.123 mmol)、4 - メトキシフェニルボロン酸 (37.4 mg, 0.246 mmol)、K₂CO₃ (42.5 mg, 0.308 mmol)、および PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂ 付加物 (10.05 mg, 0.012 mmol) のジオキサン (3 mL) 懸濁液をマイクロ波バイアル中に密閉し、油浴により 120 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、粗生成物をプレパラティブ HPLC で精製し、18 mg の 6 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - カルバゾール - 8 - カルボキシアミドを薄茶色の固形物として得た。

40

MS (ESI) m/z 434.2 (M+H). ¹H NMR (メタノール-d₄) ppm 7.64 - 7.73 (m, 2H) 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H) 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H) 3.73 (s, 3H) 3.52 - 3.67 (m, 8H) 3.00 - 3.12 (m, 1H) 2.70 - 2.89 (m, 4H) 1.83 - 2.09 (m, 2H).

【0168】

表 2 の以下の化合物は、実施例 1 の記載と類似の製造方法を用いて合成された。

【表 2 - 1】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z *
2		6-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(4-モルホリ ニルカルボニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ- 1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド	1.88	472
3		6-(6-クロロ-3-ピリジニル)-3-(4-モルホ リニルカルボニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ- 1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド	1.43	439
4		6-(4-クロロフェニル)-3-(4-モルホリ ニルカルボニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カ ルバゾール-8-カルボキシアミド	1.43	438.3
5		6-(3-クロロフェニル)-3-(4-モルホリ ニルカルボニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カ ルバゾール-8-カルボキシアミド	1.42	438.2
6		6-(3-メトキシフェニル)-3-(4-モルホリ ニルカルボニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- カルバゾール-8-カルボキシアミド	1.31	434.1
7		6-(4-クロロフェニル)-3-((4-メチル-1-ピ ペラジニル)カルボニル)-2,3,4,9-テトラ ヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシ アミド	1.31	451.2
8		6-(4-クロロフェニル)-3-((4-(2-ヒドロキ シエチル)-1-ピペラジニル)カルボニ ル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾ ール-8-カルボキシアミド	1.25	481.2

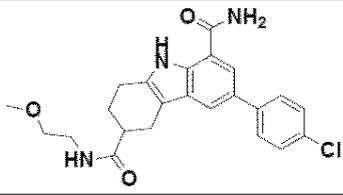
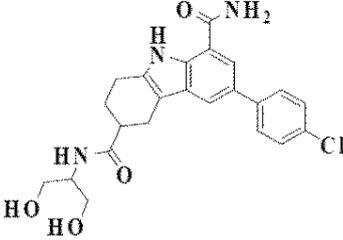
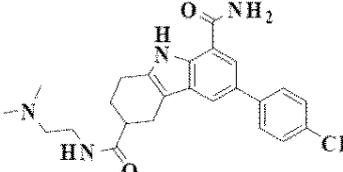
10

20

30

40

【表 2 - 2】

実施例番号	構造	化学名	保持時間(分)	MS (ESI) m/z *
9		6-(4-クロロフェニル)-N ³ -(2-メトキシエチル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3,8-ジカルボキシアミド	1.40	426.2
10		6-(4-クロロフェニル)-N ³ -(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3,8-ジカルボキシアミド	1.18	442.2
11		6-(4-クロロフェニル)-N ³ -(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3,8-ジカルボキシアミド	1.19	439.3

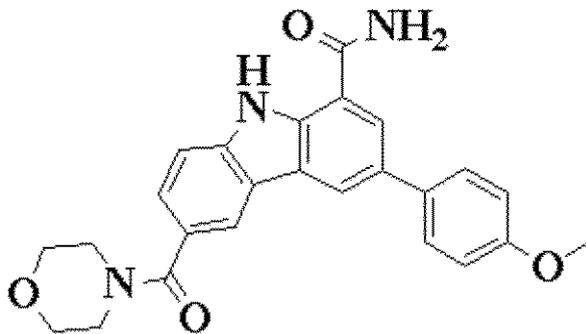
HPLC 条件:Schimadzu HPLC; カラム:Ascentis Express C18 4.6 x 50 mm、45° ;流速:4 ml/分;グラジエント:4 分間, 0-100 % B; 溶媒: A = 5:95 アセトニトリル:水; B = 95:5 アセトニトリル:水; モディファイヤー = 10 mM NH₄OAc.

* 特に断らない限り、全ての場合において(M+H)が観察された。

【 0 1 6 9 】

実施例 1 2

【化 3 8】



3 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (4 - モルホリニルカルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

1 2 . 3 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドの製造

6 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 8 - カルボキシアミド (6 mg、0 . 0 1 4 mmol、実施例 1) および 2 , 3 - ジクロロ - 5 , 6 - ジシアノ - 1 , 4 - ベンゾキノ (9 . 4 3 mg、0 . 0 4 2 mmol) のトルエン (2 mL) 懸濁液を攪拌し、2 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、粗生成物を prep . HPLC で精製し、3 mg の 3 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドを得た。

MS (ESI) m/z 430.2 (M+H) . ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.50 (s , 1 H) 8.63 (s , 1 H) 8.30 (s , 2 H) 8.16 - 8.24 (m , 1 H) 7.77 (d , J = 8.79 Hz , 2 H) 7.69 (d , J = 8.35 Hz , 1 H) 7.49 (br . s . , 1 H) 7.38 - 7.44 (m , 1 H) 7.01 (d

10

20

30

40

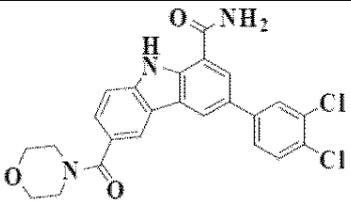
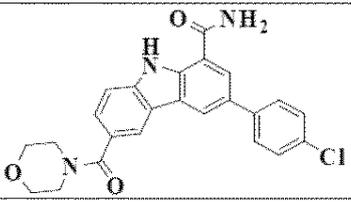
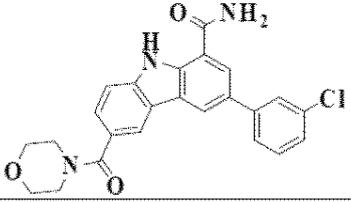
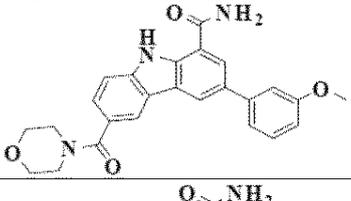
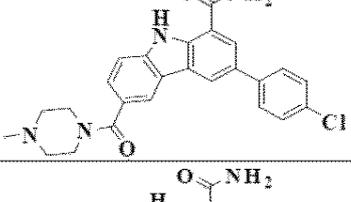
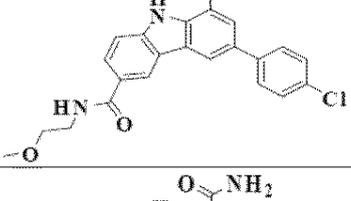
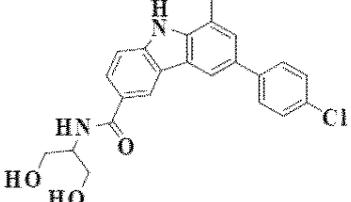
50

, J = 8.79 Hz, 2 H) 3.76 (s, 3 H) 3.55 - 3.61 (m, 4 H) 3.48 - 3.55 (m, 4 H).

【0170】

表3に示す以下の化合物は、実施例12の記載と類似の製造方法を用いて合成された。

【表3 - 1】

実施例番号	構造	化学名	保持時間(分)	MS (ESI) m/z*
13		3-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.60	469.2
14		3-(4-クロロフェニル)-6-(モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.44	434.3
15		3-(3-クロロフェニル)-6-(モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.45	434.5
16		3-(3-メトキシフェニル)-6-(モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.33	430.2
17		3-(4-クロロフェニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.31	445.4
18		3-(4-クロロフェニル)-N ⁶ -(2-メトキシエチル)-9H-カルバゾール-1,6-ジカルボキシアミド	1.44	422.4
19		3-(4-クロロフェニル)-N ⁶ -(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1,6-ジカルボキシアミド	1.21	438.4

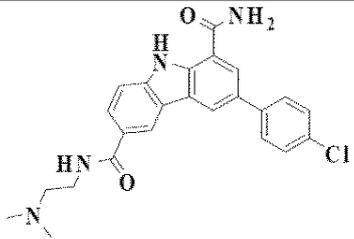
10

20

30

40

【表 3 - 2】

実施例番号	構造	化学名	保持時間(分)	MS (ESI) m/z*
20		3-(4-クロロフェニル)-N ⁶ -(2-(ジメチルアミノ)エチル)-9H-カルバゾール-1,6-ジカルボキシアミド	1.25	435.4

10

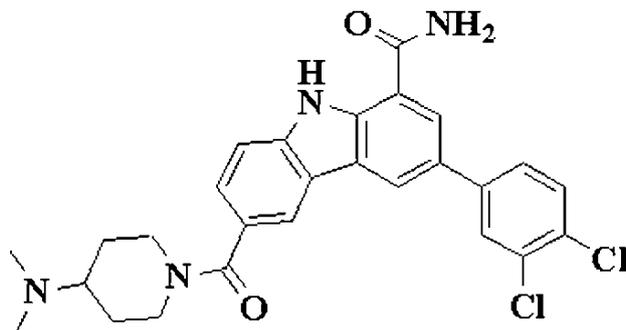
HPLC 条件:島津 HPLC; カラム:Ascentis Express C18 4.6 x 50, 45° ; 流速: 4 ml/分; グラジエント: 4 分間, 0-100 % B; 溶媒: A = 5:95 アセトニトリル:水; B = 95:5 アセトニトリル:水; モディファイヤー = 10 mM NH₄OAc.

* (M+H)⁺ 特に断らない限り、全ての場合において(M+H)⁺が観察された。

【 0 1 7 1 】

実施例 2 1

【化 3 9】



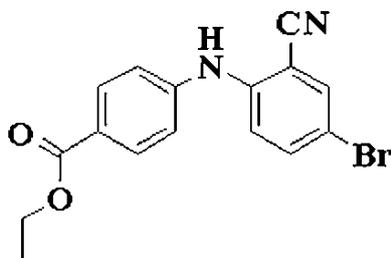
20

3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

2 1 A . エチル 4 - (4 - ブロモ - 2 - シアノフェニルアミノ) ベンゾエートの製造

【化 4 0】

30



5 - ブロモ - 2 - フルオロベンゾニトリル (5 g , 2 5 . 0 0 m m o l) 、 エチル 4 - アミノベンゾエート (4 . 5 4 g , 2 7 . 5 m m o l) 、 および K O t B u (5 . 1 1 g 、 4 5 . 5 m m o l) をフラスコに加えた。これに D M S O (1 0 0 m L) を加えた。室温で 2 0 分間攪拌後、反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。この水溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水 (3 X) 、ブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥し、濾過した。濾液を濃縮した。残渣を酢酸エチルに懸濁し、固形物を濾過により回収した。回収された固形物が純粋なものになるまで上の操作を数回繰り返した (それぞれにおいて回収された固形物を L C M S によりチェックした) 。反応混合物をさらにシリカゲルクロマトグラフィ (0 - 3 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) により精製し、合計 7 . 1 5 g のエチル 4 - (4 - ブロモ - 2 - シアノフェニルアミノ) ベンゾエートを得た。

40

MS (ESI) m/z 345.2 (M+H) . ¹H NMR (C D C l ₃) ppm 8.02 (2 H , d , J = 8.55 Hz) 、 7.65 (1 H , d , J = 2.44 Hz) 、 7.53 (1 H , dd , J = 9.00 , 2.29 Hz) 、 7.25 (1 H ,

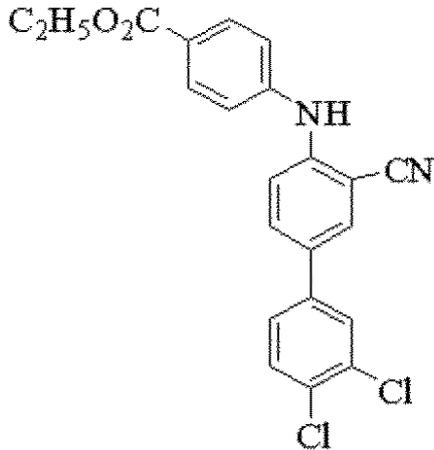
50

d, J=9 Hz)、7.14 (2 H, d, J=8.55 Hz)、6.47 (1 H, s)、4.36 (2 H, q, J=7.22 Hz)、1.38 (3 H, t, J=7.17 Hz)。

【0172】

21B. エチル 4 - (3', 4' - ジクロロ - 3 - シアノピフェニル - 4 - イルアミノ) ベンゾエートの製造

【化41】



10

エチル 4 - (4 - プロモ - 2 - シアノフェニルアミノ) ベンゾエート (6.33 g、18.34 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.438 g、0.379 mmol)、トルエン (60 mL)、および 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (20.81 mL、41.6 mmol) を窒素下において懸濁し、3, 4 - ジクロロフェニルボロン酸 (4.76 g、24.94 mmol) の MeOH (18 mL) 溶液を室温で加えた。得られた反応混合物を 4 時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、水 (100 mL) および酢酸エチル (250 mL) で希釈した。水相を酢酸エチル (100 mL x 2) で抽出し、有機相を合わせて水 (100 mL x 2) で洗浄し、希釈 (5%) アンモニア水 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗物質をジクロロメタンに懸濁し、固形物を濾過により回収し、DCM (5 mL x 2) で洗浄し、5.33 g のエチル 4 - (3', 4' - ジクロロ - 3 - シアノピフェニル - 4 - イルアミノ) ベンゾエートを得た。

20

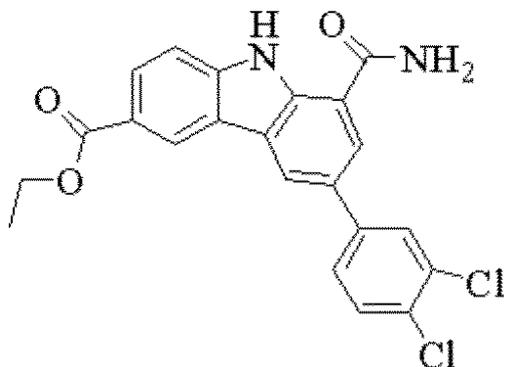
MS (ESI) m/z 411.0 (M+H). ¹H NMR (CDCl₃) ppm 8.04 (2 H, d, J=8.55 Hz)、7.73 (1 H, d, J=1.83 Hz)、7.58 - 7.66 (2 H, m)、7.51 (1 H, d, J=8.55 Hz)、7.46 (1 H, d, J=8.85 Hz)、7.34 (1 H, dd, J=8.24, 2.14 Hz)、7.20 (2 H, d, J=8.55 Hz)、6.61 (1 H, s)、4.37 (2 H, q, J=7.12 Hz)、1.39 (3 H, t, J=7.17 Hz)。

30

【0173】

21C. エチル 8 - カルバモイル - 6 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 9 H - カルバゾール - 3 - カルボキシレートの製造

【化42】



40

エチル 4 - (3', 4' - ジクロロ - 3 - シアノピフェニル - 4 - イルアミノ) ベンゾ

50

エート (410 mg、0.997 mmol)、ジアセトキシパラジウム (560 mg、2.492 mmol) の氷酢酸 (20 mL) 混合物をマイクロ波チューブ (20 mL) に入れ、マイクロ波反応器内で160 で4時間加熱した。反応混合物を室温に冷却した。触媒を濾過により除去し、固形物を数回、酢酸で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をトルエン (3x) で共沸した。得られた残渣を酢酸エチルに懸濁した。固形物を濾過により回収し、風乾し、75.4 mgのエチル 8 - カルバモイル - 6 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 9 H - カルバゾール - 3 - カルボキシレートを得た。

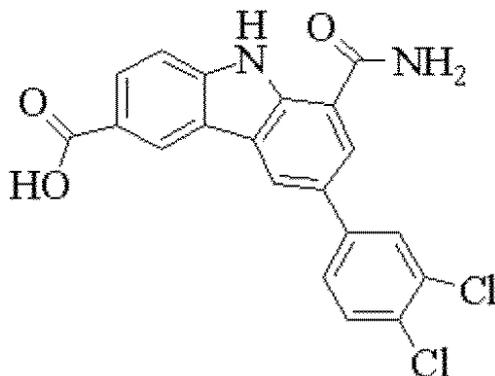
MS (ESI) m/z 425.1 (M-H). ¹H NMR (DMSO-d₆) ppmH NMR (DMSO-d₆) d ppm 1.87 (1 H, s)、9.00 (2 H, m)、8.41 (1 H, br. s)、8.40 (1 H, d, J=1.22 Hz)、8.30 (1 H, d, J=2.14 Hz)、8.06 (1 H, dd, J=8.55, 1.53 Hz)、8.01 (1 H, dd, J=8.24, 2.14 Hz)、7.82 (1 H, d, J=8.55 Hz)、7.78 (1 H, d, J=8.55 Hz)、7.65 (1 H, br. s.)、4.38 (2 H, q, J=7.22 Hz)、1.39 (3 H, t, J=7.17 Hz)

10

【0174】

21D. 8 - カルバモイル - 6 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 9 H - カルバゾール - 3 - カルボン酸の製造

【化43】



20

エチル 8 - カルバモイル - 6 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 9 H - カルバゾール - 3 - カルボキシレート (980 mg、2.294 mmol)、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (5.73 mL、5.73 mmol) の THF (13 mL) / EtOH (13 mL) 混合物を油浴により85 で24時間加熱した。溶媒を減圧下で除去した。固形物を水 (200 mL) に懸濁した。この懸濁液に、1 N HCl 水溶液を pH が ~ 2 - 3 になるまで加えた。固形物を濾過により回収し、乾燥した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (CH₂Cl₂ - MeOH 3 から 50%) により精製し、820 mg の 8 - カルバモイル - 6 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 9 H - カルバゾール - 3 - カルボン酸を得、同様に次の反応に用いた。

30

MS (ESI) m/z 397.2 (M-H). ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.64 (1 H, br. s.)、11.80 (1 H, s)、8.83 - 9.08 (2 H, m)、8.42 (1 H, br. s.)、8.39 (1 H, s)、8.29 (1 H, d, J=2.14 Hz)、8.03 - 8.07 (1 H, m)、8.00 (1 H, dd, J=8.55, 2.14 Hz)、7.74 - 7.81 (2 H, m)、7.63 (1 H, br. s.)

40

【0175】

21.3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドの製造

8 - カルバモイル - 6 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 9 H - カルバゾール - 3 - カルボン酸 (20 mg、0.05 mmol)、HATU (22 mg、0.06 mmol) および N, N' - ジイソプロピルアミン (12 mg、0.15 mmol) の DMF (0.2 mL) 溶液を室温で16時間撹拌した。反応混合物をメタノールで希釈し、次いで逆相プレパラティブ HPLC で精製し、16 mg の 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドを得た。

50

MS (ESI) m/z 510.2 (M+H). ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.66 (s, 1H)、8.91 (d, 1H, J = 1.2)、8.42 (b, 1H)、8.38 (m, 2H)、dd, 8.24 (d, 1H, J = 2.3)、7.96 (dd, 1H, J = 2.3, 8.4)、7.78 (d, 1H, J = 8.3)、7.77 (d, 1H, J = 8.3)、7.64 (b, 1H)、7.47 (dd, 1H, J = 1.7, 8.4)、4.6 - 3.7 (b, 2H)、3.15 - 2.85 (b, 2H)、2.55-2.40 (b, 1H)、2.25 (bs, 6H)、1.9-1.7 (b, 2H)、1.47 - 1.35 (b, 2H).

【0176】

表4に示す以下の化合物は、実施例21の記載と類似の製造方法により合成された。

【表4 - 1】

実施例番号	構造	化学名	保持時間(分)	MS (ESI) m/z *
22		3-(3,4-ジクロロフェニル)-6-((4-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.89	555.0
23		3-(3,4-ジクロロフェニル)-6-((4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.79	537.9
24		3-(3,4-ジクロロフェニル)-6-((4-(2-メトキシエチル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	2.15	524.9
25		3-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(((3S)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	2.02	495.0
26		3-(3,4-ジクロロフェニル)-6-((4-(2-(1-ピペリジニル)エチル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.89	578.0
27		3-(3,4-ジクロロフェニル)-6-((4-(4-ピリジニルメチル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	2.22	558.0
28		3-(3,4-ジクロロフェニル)-N ⁶ -(1-メチル-4-ピペリジニル)-9H-カルバゾール-1,6-ジカルボキシアミド	1.80	494.9

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

実施例番号	構造	化学名	保持時間(分)	MS (ESI) m/z *
29		3-(3,4-ジクロロフェニル)-6-((4-(2-ピリジニルメチル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	2.25	557.9
30		3-(3,4-ジクロロフェニル)-6-((4-(3-ピリジニルメチル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	2.20	557.9
31		3-(3,4-ジクロロフェニル)-6-((4-(3-メトキシプロピル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	2.22	539.0
32		3-(3,4-ジクロロフェニル)-6-((4-((1-メチル-4-ピペリジニル)メチル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.84	578.1
33		3-(3,4-ジクロロフェニル)-N ⁶ -(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル)-9H-カルバゾール-1,6-ジカルボキシアミド	1.96	492.0
34		3-(3,4-ジクロロフェニル)-6-((4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	2.12	551.0
35		3-(3,4-ジクロロフェニル)-N ⁶ -(1-(4-ピリジニルメチル)-4-ピペリジニル)-9H-カルバゾール-1,6-ジカルボキシアミド	2.23	572.0

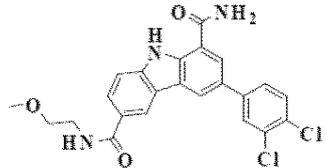
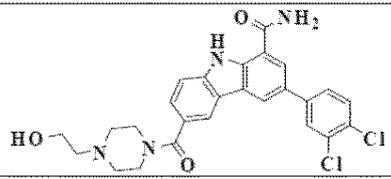
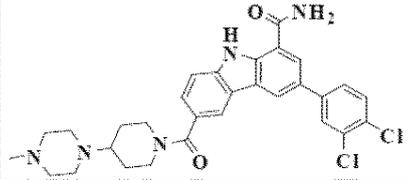
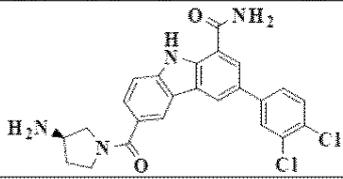
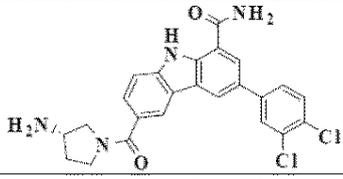
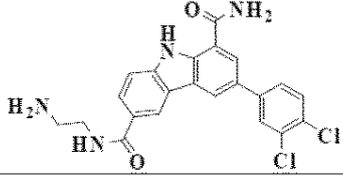
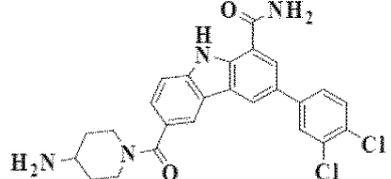
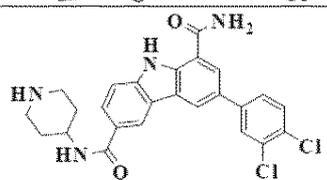
10

20

30

40

【表 4 - 3】

実施例番号	構造	化学名	保持時間 (分)	MS (ESI) m/z *
36		3-(3,4-ジクロロフェニル)-N ⁶ -(2-メトキシエチル)-9H-カルバゾール-1,6-ジカルボキシアミド	2.18	455.9
37		3-(3,4-ジクロロフェニル)-6-((4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.85	510.9
38		3-(3,4-ジクロロフェニル)-6-((4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.84	564.0
39		6-(((3R)-3-アミノ-1-ピロリジニル)カルボニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.68	466.9
40		6-(((3S)-3-アミノ-1-ピロリジニル)カルボニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.68	466.9
41		N ⁶ -(2-アミノエチル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-9H-カルバゾール-1,6-ジカルボキシアミド	1.66	440.9
42		6-((4-アミノ-1-ピペリジニル)カルボニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.65	480.9
43		3-(3,4-ジクロロフェニル)-N ⁶ -4-ピペリジニル-9H-カルバゾール-1,6-ジカルボキシアミド	1.71	480.9

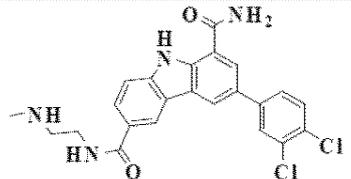
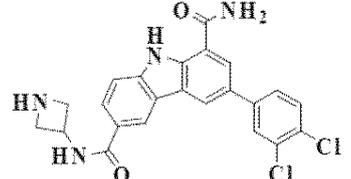
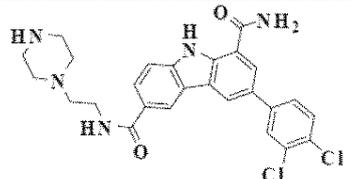
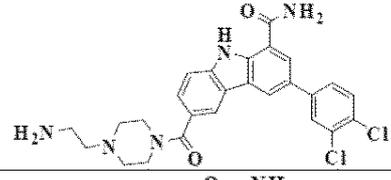
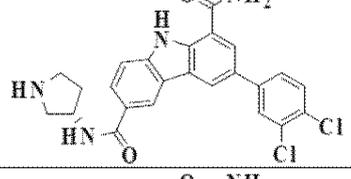
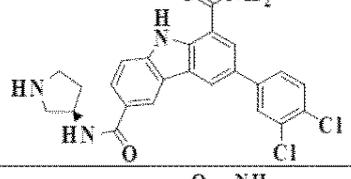
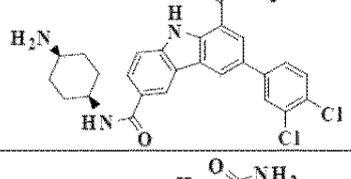
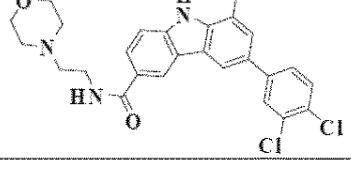
10

20

30

40

【表 4 - 4】

実施例番号	構造	化学名	保持時間 (分)	MS (ESI) m/z *
44		3-(3,4-ジクロロフェニル)-N ⁶ -(2-(メチルアミノ)エチル)-9H-カルバゾール-1,6-ジカルボキシアミド	1.71	454.9
45		N ⁶ -3-アゼチジニル-3-(3,4-ジクロロフェニル)-9H-カルバゾール-1,6-ジカルボキシアミド	1.70	452.9
46		3-(3,4-ジクロロフェニル)-N ⁶ -(2-(1-ピペラジニル)エチル)-9H-カルバゾール-1,6-ジカルボキシアミド	1.70	509.9
47		6-((4-(2-アミノエチル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.69	509.9
48		3-(3,4-ジクロロフェニル)-N ⁶ -((3S)-3-ピロリジニル)-9H-カルバゾール-1,6-ジカルボキシアミド	1.72	466.9
49		3-(3,4-ジクロロフェニル)-N ⁶ -((3R)-3-ピロリジニル)-9H-カルバゾール-1,6-ジカルボキシアミド	1.71	466.9
50		N ⁶ -(シス-4-アミノシクロヘキシル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-9H-カルバゾール-1,6-ジカルボキシアミド	1.73	494.9
51		3-(3,4-ジクロロフェニル)-N ⁶ -(2-(4-モルホリニル)エチル)-9H-カルバゾール-1,6-ジカルボキシアミド	2.06	510.9

10

20

30

40

【表 4 - 5】

実施例番号	構造	化学名	保持時間 (分)	MS (ESI) m/z *
52		3-(3,4-ジクロロフェニル)-6-((4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.94	494.9
53		3-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(((3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	2.05	494.9
54		3-(3,4-ジクロロフェニル)-6-((4-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	2.01	560.9
55		3-(3,4-ジクロロフェニル)-N ⁶ -(2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル)-9H-カルバゾール-1,6-ジカルボキシアミド	1.88	523.9
56		3-(3,4-ジクロロフェニル)-N ⁶ -(2-(ジメチルアミノ)エチル)-9H-カルバゾール-1,6-ジカルボキシアミド	1.85	468.9
57		3-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(1-ピペラジニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.77	466.9

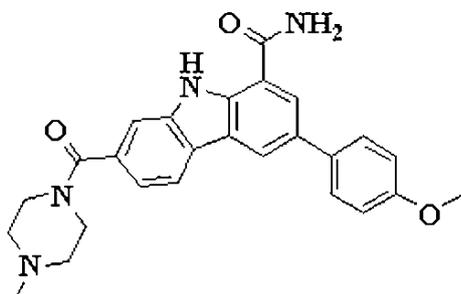
HPLC 条件:島津 HPLC; カラム:Ascentis Express C18 4.6 x 50, 45° ; 流速: 4 ml/分; グラジエント: 4 分間, 0-100 % B; 溶媒: A = 5:95 アセトニトリル:水; B = 95:5 アセトニトリル:水; モディファイヤー = 10 mM NH₄OAc.

* 特に断らない限り、全ての場合において(M+H)⁺が観察された。

【 0 1 7 7 】

実施例 5 8

【化 4 4】



10

20

30

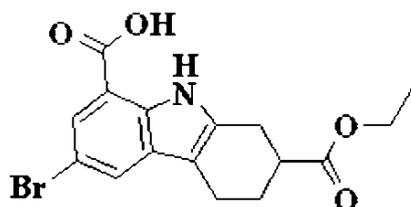
40

50

3 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 9 H
- カルバゾール - 1 - カルボキサミド

5 8 A . 6 - ブロモ - 2 - (エトキシカルボニル) - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1
H - カルバゾール - 8 - カルボン酸の製造

【化 4 5】



10

5 - ブロモ - 2 - ヒドラジニル安息香酸ジヒドロクロリド (6 g、19.74 mmol) およびエチル 3 - オキソシクロヘキサノールカルボキシレート (3.70 g、21.71 mmol) の氷酢酸 (~ 0.4 M) (45 mL) 懸濁液 (クリーム色) を 4 時間加熱還流した。反応混合物は暗黄色の懸濁液へと変わった。反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、暗黄色の固形物を得た。次いで、固形物を酢酸エチル (~ 50 mL) に懸濁し、固形物を濾過し、水および酢酸エチルで洗浄し、4.14 g の 6 - ブロモ - 2 - (エトキシカルボニル) - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 8 - カルボン酸を得た。

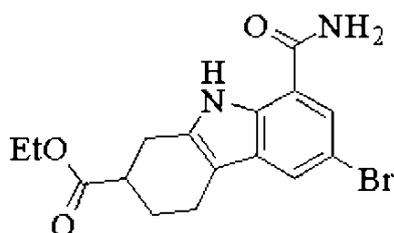
MS (ESI) m/z 366.3 (M+H) . ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 13.4 - 12.3 (b, 1H)、10.99 (s, 1 H)、7.79 (d, 1H, J = 1.9 Hz) 7.69 (d, 1H, J = 1.8 Hz)、4.07 - 4.17 (m, 2H)、3.05 (dd, 1H, J = 16.5, 5.0)、2.97 - 2.84 (m, 2H)、2.76 - 2.69 (m, 1H)、2.67 - 2.59 (m, 1H)、2.19 - 2.12 (m, 1H)、1.88 - 1.78 (m, 1 H)、1.21 (t, 3H, J = 7.2) .

20

【 0 1 7 8 】

5 8 B . エチル 6 - ブロモ - 8 - カルバモイル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H -
カルバゾール - 2 - カルボキシレートの製造

【化 4 6】



30

6 - ブロモ - 2 - (エトキシカルボニル) - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 8 - カルボン酸 (18.5 g、42.4 mmol)、EDC (10.58 g、55.2 mmol)、および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (8.45 g、55.2 mmol) の THF / CH₂Cl₂ (5 / 1) (480 mL) 懸濁液に水酸化アンモニウム (9.91 mL、76 mmol) を加えると、薄黄色の濃い懸濁液へと変わり、それを室温において週末にかけて攪拌した。注意：緩やかな発熱が観察された。反応混合物を 31 に昇温した。反応を大スケールで行う場合、冷却または試薬の 1 つをゆっくりと加えることを考慮すべきである。反応混合物を濃縮し、次いで、500 mL の水でトリチュレート (2 分間超音波処理) し、中程度の空隙率のガラスフリットで濾過した。固形物を水で洗浄し、窒素気流中で乾燥し、15.1 g のエチル 6 - ブロモ - 8 - カルバモイル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 2 - カルボキシレートを得た。

40

MS (ESI) m/e- = 363/365 , m/e+ = 365/367 [1Br 同位体パターン] . ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 10.97 (s, 1H)、8.10 (b, 1H)、7.74 (d, 1H, J = 1.8)、7.68 (d, 1 H, J = 1.5)、7.44 (b, 1H)、4.16 - 4.06 (m, 2H)、3.04 (dd, 1H, J = 16.2, 5.0)、2.95 - 2.83 (m, 2H)、2.75 - 2.68 (m, 1H)、2.67 - 2.58 (m, 1H)、2.18

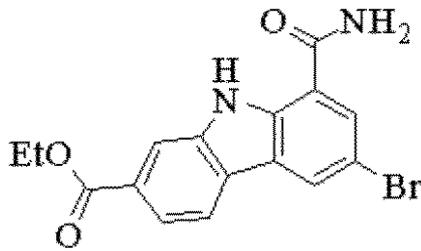
50

- 2.12 (m, 1H)、1.87 - 1.79 (m, 1H)、1.21 (t, 3H, J = 7.0) .

【0179】

58C. エチル6-ブロモ-8-カルバモイル-9H-カルバゾール-2-カルボキシレートの製造

【化47】



10

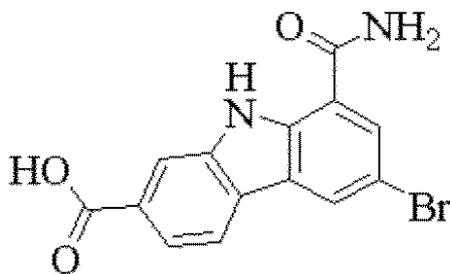
エチル6-ブロモ-8-カルバモイル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2-カルボキシレート(3.93g、10.76mmol)および2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(5.37g、23.67mmol)のトルエン(60mL)懸濁液を攪拌し、4時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、固形物を濾過し、トルエンで洗浄し、風乾した。固形物を酢酸エチルに懸濁し、固形物を濾過し、MeOHで洗浄し、風乾し、4.6gのエチル6-ブロモ-8-カルバモイル-9H-カルバゾール-2-カルボキシレートを得、同様に次の反応に用いた。

MS (ESI) m/z 361.1/363.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.76 (s, 1H)、8.60 (d, J=1.76 Hz, 1H)、8.36 (d, J=0.88 Hz, 1H)、8.25 (d, J=8.35 Hz, 1H)、8.23 (br. s., 1H)、8.13 (d, J=1.76 Hz, 1H)、7.73 (dd, J=8.24, 1.43 Hz, 1H)、7.59 (br. s., 1H)、4.29 (q, J=7.18 Hz, 2H)、1.30 (t, J=7.14 Hz, 3H) .

20

【0180】

58D. 6-ブロモ-8-カルバモイル-9H-カルバゾール-2-カルボン酸の製造
【化48】



30

エチル6-ブロモ-8-カルバモイル-9H-カルバゾール-2-カルボキシレート(4.7g、8.85mmol)および水酸化リチウム(0.848g、35.4mmol)のTHF/EtOH/H₂O(3/1/1)(70mL)溶液を75℃で終夜加熱した。反応液を濃縮し、得られた黄色の固形物を水に懸濁した。この懸濁液に、1M HCl/conc. HClをpH=2-3になるまで加えた。薄黄色の固形物を濾過により回収し、風乾し、8.4gの6-ブロモ-8-カルバモイル-9H-カルバゾール-2-カルボン酸を~80%の純度で得た。この物質を用いて次の工程に進んだ。

40

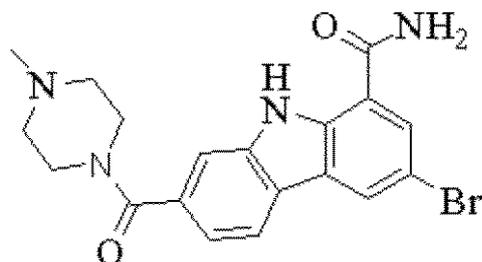
MS (ESI) m/z = 331/363 [M-H]⁻, 1 Br 同位体パターン. HPLC 保持時間: 9.79分. (Sunfire C18 3.5 μm, 4.6 x 150 mmカラム, 15分間のグラジエント, 10-100%B, 1 mL/分, 溶媒A: 5% CH₃CN - 95% H₂O - 0.1% TFA; 溶媒B: 95% CH₃CN - 5% H₂O - 0.1% TFA). ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 13.0-12.65 (b, 1H)、11.80 (s, 1H)、8.65 (d, 1H, J = 1.8)、8.39 (d, 1H, J = 0.6)、8.30 (s, 1H)、8.29 (d, 1H, J = 8.2)、8.20 (d, 1H, J = 1.8)、7.79 (dd, 1H, J = 1.5, 8.3)、7.66 (br. s., 1H) .

【0181】

50

58E.3 - ブロモ - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドの製造

【化49】



10

6 - ブロモ - 8 - カルバモイル - 9 H - カルバゾール - 2 - カルボン酸 (8 . 47 g、8 . 64 mmol)、EDC (1 . 657 g、8 . 64 mmol)、および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (1 . 324 g、8 . 64 mmol) の THF / CH₂Cl₂ (5 / 1) (40 mL) 懸濁液に 1 - メチルピペラジン (3 . 84 mL、34 . 6 mmol) を加えた。反応混合物は暗桃色の懸濁液に変わった。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルおよび水 / 飽和 NaHCO₃ で分液処理した。水相を酢酸エチルで再抽出した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥、濃縮し、粗生成物を暗桃色の固形物として得、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (CH₂Cl₂ / 2 M NH₃ / MeOH = 100 / 5 - 100 / 7) で精製した。得られた生成物を酢酸エチルで懸濁し、無色の固形物を濾過により回収し、風乾し、1 . 78 g の 3 - ブロモ - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドを得た。

20

MS (ESI) m/z 415.1 (M+H) . ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.68 (s, 1 H) 8.60 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.28 (br. s., 1 H) 8.24 (d, J=8.13 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 7.64 (br. s., 1 H) 7.14 - 7.22 (m, 1 H) 3.34 - 3.75 (m, 4 H) 2.24 - 2.44 (m, 4 H) 2.20 (s, 3 H) .

【0182】

58.3 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドの製造 (TFA 塩として製造)

30

3 - ブロモ - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド (25 mg、0 . 06 mmol)、4 - メトキシフェニルボロン酸 (13 . 7 mg、0 . 09 mmol)、PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ 付加物 (4 . 92 mg、6 . 92 μmol) および炭酸カリウム (24 . 9 mg、0 . 18 mmol) のトルエン : エタノール (1 . 5 + 1 mL) 混合物をマイクロ波オーブン中で 160 で 30 分間加熱した。反応混合物を濃縮し、プレパラティブ HPLC を用いて精製し、12 mg の 3 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド、TFA 塩を得た。

MS (ESI) m/z 443.3 (M+H) . ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.56 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.38 (br. s., 1 H) 8.26 - 8.34 (m, 2 H) 7.78 - 7.85 (m, 3 H) 7.56 (br. s., 1 H) 7.28 (dd, J=8.02, 1.43 Hz, 1 H) 7.07 (d, J=8.79 Hz, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 3.23 - 3.40 (m, 4 H) 3.00 - 3.21 (m, 4 H) 2.84 (s, 3 H) .

40

【0183】

表 5 に示す以下の化合物は、実施例 58 に記載の製造方法を用いて合成された。

【表 5 - 1】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z*
59		3-(3-メトキシフェニル)-7- ((4-メチル-1-ピペラジニ ル)カルボニル)-9H-カルバ ゾール-1-カルボキシアミド	1.32	443.26
60		7-((4-メチル-1-ピペラジニ ル)カルボニル)-3-(4-フェノ キシフェニル)-9H-カルバ ゾール-1-カルボキシアミド	1.54	504.6
61		3-(3,4-ジクロロフェニル)- 7-((4-メチル-1-ピペラジニ ル)カルボニル)-9H-カルバ ゾール-1-カルボキシアミド	1.50	481.3
62		3-(3-アセトアミドフェニル)- 7-((4-メチル-1-ピペラジニ ル)カルボニル)-9H-カルバ ゾール-1-カルボキシアミド	1.09	468.2 (M-H) ⁻
63		3-(4-アセトアミドフェニル)- 7-((4-メチル-1-ピペラジニ ル)カルボニル)-9H-カルバ ゾール-1-カルボキシアミド	1.05	468.6 (M-H) ⁻
64		3-(6-メトキシ-2-ナフチ ル)-7-((4-メチル-1-ピペラ ジニル)カルボニル)-9H- カルバゾール-1-カルボキ シアミド	1.46	461.5 (M-H) ⁻

10

20

30

【表 5 - 2】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z*
65		7-((4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル)-3-(2-ナフチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.49	493.4
66		7-((4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル)-3-(4-フェニルカルバモイル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.38	532.5
67		3-(4-(ベンゾイルアミノ)フェニル)-7-((4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.33	530.6
68		3-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-7-((4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.53	519.4
69		3-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)-7-((4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.24	415.2
70		7-((4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル)-3-(3-(1-ピロリジニル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.76	480.4
71		3-(3-ヒドロキシフェニル)-7-((4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.22	427.3

10

20

30

40

【表 5 - 3】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z*
72		3-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-7-((4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.69	493.2
73		tert-ブチル (4-(1-カルバモイル-7-((4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-3-イル)-2-メキシフェニル)カルバメート	1.79	556.5
74		7-((4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル)-3-(3-ピリジニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.11	412.2 (M-H) ⁻
75		7-((4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル)-3-(4-ピリジニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.06	412.2
76		3-(6-クロロ-3-ピリジニル)-7-((4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.34	446.2
77		3-(6-メキシ-3-ピリジニル)-7-((4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.32	442.3
78		3-(4-アミノ-3-メキシフェニル)-7-((4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.20	458.3

10

20

30

【表 5 - 4】

実施例番号	構造	化学名	保持時間(分)	MS (ESI) m/z*
79		3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-7-((4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.67	459.3
80		7-((4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル)-3-フェニル-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.59	411.3
81		3-(4-フルオロ-3-メキシフェニル)-7-((4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.63	459.39

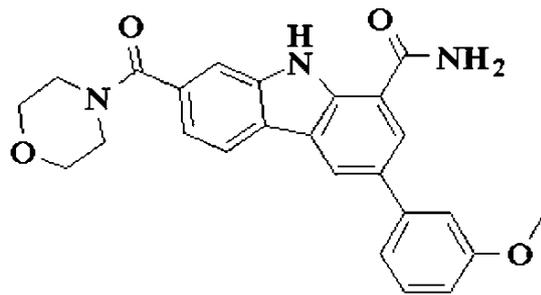
HPLC 条件:島津 HPLC; カラム:Ascentis Express C18 4.6 x 50, 45° ; 流速: 4 ml/分; グラジエント: 4 分間, 0-100 % B; 溶媒: A = 5:95 アセトニトリル:水; B = 95:5 アセトニトリル:水; モディファイヤー = 10 mM NH₄OAc.

* 特に断らない限り、全ての場合において(M+H)⁺が観察された。

【 0 1 8 4 】

実施例 8 2

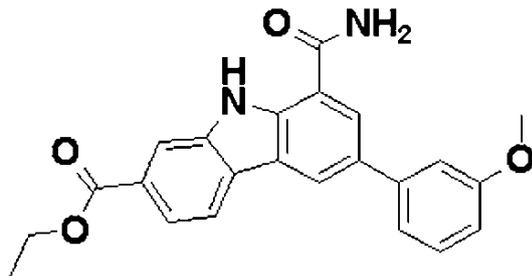
【化 5 0】



3 - (3 - メトキシフェニル) - 7 - (4 - モルホリニルカルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

8 2 A . エチル 8 - カルバモイル - 6 - (3 - メトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - カルボキシレート の 製 造

【化 5 1】



エチル 6 - ブロモ - 8 - カルバモイル - 9 H - カルバゾール - 2 - カルボキシレート (3 . 5 g 、 6 . 8 5 mmol 、 実施例 5 8 C) 、 テトラキス (トリフェニルホスフィン)

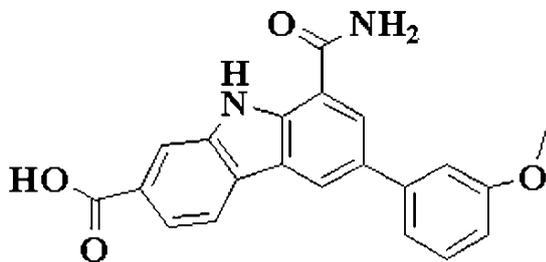
パラジウム(0) (0.317 g、0.274 mmol)、トルエン(30 mL)、および2 M炭酸ナトリウム水溶液(6.85 mL、13.70 mmol)の窒素下における懸濁液に3-メトキシフェニルボロン酸(1.457 g、9.59 mmol)のMeOH(4 mL)溶液を加えた。得られた混合物を5時間加熱還流した。室温に冷却後、水(250 mL)および酢酸エチル(250 mL)の混合物で希釈すると、2相に分離した。水相を酢酸エチル(2×200 mL)で抽出し、有機相を合わせ、水(2×200 mL)、5% NH₄OH水溶液(120 mL)、およびブライン(100 mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、溶媒を除去した。粗物質をDCMおよび酢酸エチルの混合物に懸濁した。固形物を濾過により回収し、DCMで洗浄し、風乾し、1.31 gの生成物82Aを得た。濾液をシリカゲルに混合し、溶媒を除去した。これをシリカゲルカラムにロードし、10から50%酢酸エチルヘキサンを含むヘキサンで溶出し、1.01 gの生成物を得、粗物質を合わせると2.32 gであった。

MS (ESI) m/z 389.2 (M+H). ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.73 (1 H, s)、8.78 (1 H, s)、8.30 - 8.51 (4 H, m)、7.83 (1 H, d, J=8.24 Hz)、7.55 - 7.67 (1 H, m)、7.37 - 7.54 (3 H, m)、6.96 (1 H, d, J=8.24 Hz)、4.38 (2 H, q, J=6.92 Hz)、3.90 (3 H, s)、1.39 (3 H, t, J=7.02 Hz).

【0185】

82B. 8-カルバモイル-6-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-2-カルボン酸の製造

【化52】



エチル8-カルバモイル-6-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-2-カルボキシレート(2.1 g、5.41 mmol)のTHF(40 mL)およびMeOH(14 mL)混合液による懸濁液に、1 M水酸化ナトリウム水溶液(13.52 mL、13.52 mmol)を加えた。混合物を室温で2日間攪拌した。溶媒を除去し、残った固形物を水(150 mL)の水に懸濁した。これを1 N HClによりpHが2-3になるように酸性化し、濾過により固形物を回収し、H₂O(3×20 mL)で洗浄し、減圧下で乾燥し、1.78 gの目的生成物(収率83%)を得た。

MS (ESI) m/z 361.1 (M+H). ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.79 (1 H, br. s.)、11.70 (1 H, s)、8.76 (1 H, s)、8.38 - 8.47 (2 H, m)、8.35 (2 H, dd, J=4.58, 3.36 Hz)、7.82 (1 H, d, J=7.93 Hz)、7.59 (1 H, br. s.)、7.40 - 7.52 (3 H, m)、6.96 (1 H, dd, J=7.93, 2.14 Hz)、3.89 (3 H, s).

【0186】

3-(3-メトキシフェニル)-7-(4-ホルホルニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

8-カルバモイル-6-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-2-カルボン酸(36 mg、0.100 mmol)、ホルホルリン(17 mg、0.2 mmol)、EDC(23 mg、0.12 mmol)、HOBt(18 mg、0.12 mmol)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.035 mL、0.2 mmol)のTHF(5 mL)およびCH₂Cl₂(1 mL)混合液による混合物を室温で終夜攪拌した。これをMeOHで希釈し、生成物をプレパラティブHPLC(100×30 mm Luna C18カラム、流速42 mL/分、A:B=90:10で開始、A:B=30:70で終了するグラジエント溶出、[A=10 mM NH₄OAc/5%アセトニト

10

20

30

40

50

リル水溶液； B = 10 mM NH₄OAc / 95% アセトニトリル水溶液]、20 分間) で精製し、次いで、溶媒を除去した。これにより、29 mg の 3 - (3 - メトキシフェニル) - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール 1-カルボキシアミドが固形物として得られた。

MS (ESI) m/z 430.2 (M+H). ¹H NMR (MeOD) ppm 8.42 (1 H, s)、8.13 (1 H, d, J=7.94 Hz)、8.05 (1 H, s)、7.57 (1 H, s)、7.32 - 7.41 (2 H, m)、7.29 (1 H, d, J=7.63 Hz)、7.21 - 7.26 (1 H, m)、6.85 - 6.93 (1 H, m)、3.88 (3 H, s)、3.43 - 3.84 (8 H, m) .

【 0 1 8 7 】

表 6 の以下の化合物は、実施例 8 2 に記載の製造方法を用いて合成された。

【表 6 - 1】

実施例番号	構造	化学名	保持時間(分)	MS (ESI) m/z*
83		7-(((3S)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル)カルボニル)-3-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.78	457.2
84		7-(((4-(ジメチルアミノ)-1-ピペリジニル)カルボニル)-3-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.76	471.2
85		N ⁷ -(2-メトキシ-1-(メキシメチル)エチル)-3-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド	2.34	462.2
86		7-(((3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル)カルボニル)-3-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.74	457.2
87		7-(((4-(2-メトキシエチル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-3-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.79	487.2
88		3-(3-メトキシフェニル)-7-(((4-(3-ピリジニルメチル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.97	520.3
89		7-(((4-(ヒドロキシ)-1-ピペリジニル)カルボニル)-3-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.52	444.2
90		N ⁷ -(1-(2-ヒドロキシエチル)-4-ピペリジニル)-3-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド	3.54	487.32

10

20

30

40

【表 6 - 2】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z*
91		7-((3-ヒドロキシ-1-ピロリジン)カルボニル)-3-(3-メキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.49	430.2
92		3-(3-メキシフェニル)-7-((4-(2-(1-ピペリジン)エチル)-1-ピペリジン)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.65	540.3
93		tert-ブチル 4-(((8-カルバモイル-6-(3-メキシフェニル)-9H-カルバゾール-2-イル)カルボニル)アミノ)-1-ピペリジンカルボキシレート	4.97	543.6
94		7-((4-(2-ヒドロキシエチル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル)-3-(3-メキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.42	487.3
95		3-(3-メキシフェニル)-N ⁷ -(1-メチル-4-ピペリジン)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド	3.67	457.3
96		3-(3-メキシフェニル)-N ⁷ -メチル-N ⁷ -(2-(メチルスルホニル)エチル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド	3.75	480.2
97		3-(3-メキシフェニル)-N ⁷ -(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド	3.89	444.2
98		3-(3-メキシフェニル)-7-(1-ピロリジン)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.26	414.2
99		3-(3-メキシフェニル)-7-(1-ピペリジン)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.75	428.29

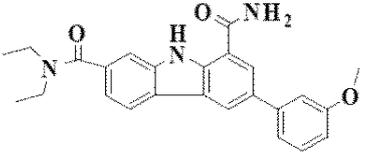
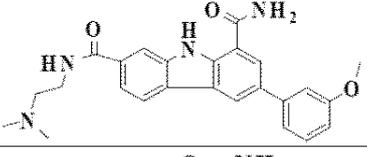
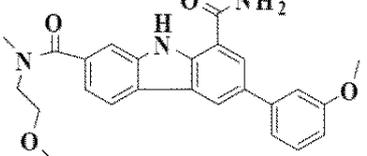
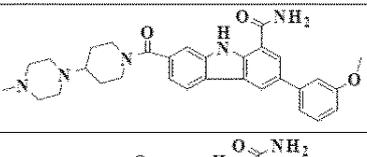
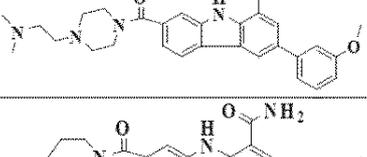
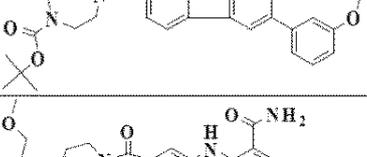
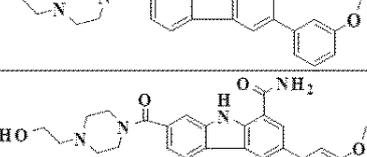
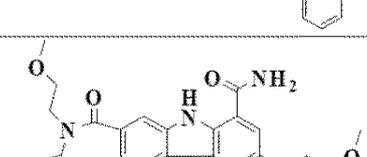
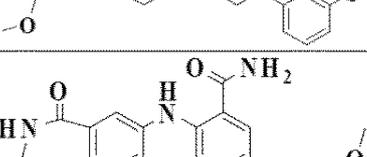
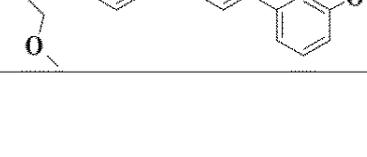
10

20

30

40

【表 6 - 3】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z*
100		N ^{N'} ,N ^{N'} -ジエチル-3-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド	4.55	416.2
101		N ^{N'} -(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド	3.72	431.3
102		N ^{N'} -(2-メトキシエチル)-3-(3-メトキシフェニル)-N ^{N'} -メチル-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド	4.12	432.2
103		3-(3-メトキシフェニル)-7-((4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.64	526.3
104		7-((4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-3-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.59	500.3
105		tert-ブチル 4-((8-カルバモイル-6-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-2-イル)カルボニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート	4.94	543.3
106		3-(3-メトキシフェニル)-7-((4-(3-メトキシプロピル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.93	501.3
107		7-((4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-3-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.38	473.2
108		N ^{N'} ,N ^{N'} -ビス(2-メトキシエチル)-3-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド	4.24	476.3
109		N ^{N'} -(2-メトキシエチル)-3-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド	3.84	418.2

10

20

30

40

【表 6 - 4】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z*
110		N ⁷ -(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-(3-メトキシフェニル)-N ⁷ -メチル-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド	3.59	445.3
111		3-(3-メトキシフェニル)-N ⁷ -(2-(4-モルホリニル)エチル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド	3.66	473.2
112		3-(3-メトキシフェニル)-N ⁷ ,N ⁷ -ジメチル-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド	4.03	388.2
113		tert-ブチル (1-((8-カルバモイル-6-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-2-イル)カルボニル)-4-ピペリジニル)カルバメート	4.8	543.3
114		3-(3-メトキシフェニル)-7-((4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.69	457.2
115		7-(((3S)-3-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)カルボニル)-3-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.77	444.2
116		N ⁷ -(3-クロロベンジル)-3-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド	5.26	484.2
117		3-(3-メトキシフェニル)-7-(8-オキサ-3-アザスピロ [3.2.1]オクタン-3-イルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.09	456.2
118		7-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ [4.5]デカン-8-イルカルボニル)-3-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.28	486.2

10

20

30

40

【表 6 - 5】

実施例番号	構造	化学名	保持時間(分)	MS (ESI) m/z*
119		3-(3-メトキシフェニル)-N ⁷ -(3-ピリジニルメチル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド	3.86	451.2
120		7-((4-(シクロプロピルカルボニル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-3-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.95	497.3
121		3-(3-メトキシフェニル)-N ⁷ -(2-ピリジニルメチル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド	4.08	451.2
122		N ⁷ -(2-ヒドロキシエチル)-3-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド	3.46	404.2
123		7-((3-(ヒドロキシメチル)-4-モルホリニル)カルボニル)-3-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.6	460.2
124		3-(3-メトキシフェニル)-7-((1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.75	442.2
125		7-(((3R)-3-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)カルボニル)-3-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.71	444.2

実施例 83-87 では、以下の条件が HPLC および MS 分析で用いられた：島津 LCT 質量分析計 (4-way MUX source)。A = 5:95 メタノール：水；B = 95:5 メタノール：水；モディファイヤー = 0.1% TFA。カラム：PHENOMENEX (登録商標) Luna 3x50 mm S10；流速 4ml/分；グラジエント 4 分 0-100% B。

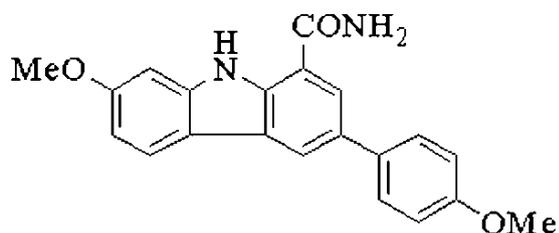
実施例 88-125 では、以下の条件が HPLC および MS 分析で用いられた：Waters LCT 質量分析計 (4-way MUX source)。A = 5:95 ACN:水；B = 95:5 ACN:水；モディファイヤー = 10 mM NH₄OAc。カラム：SUPELCO (登録商標) Ascentis Express 4.5x50mm 3 um C18。流速 2ml/分；グラジエント 10 分 0-100%B。

*特に断らない限り、全ての場合において(M+H)⁺が観察された。

【 0 1 8 8 】

実施例 1 2 6

【 化 5 3 】



7 - メトキシ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

10

20

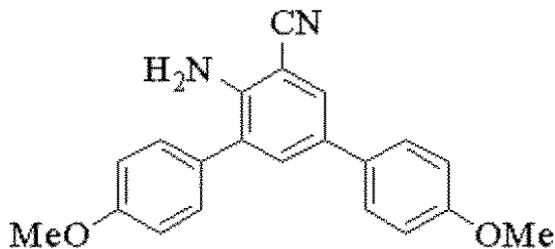
30

40

50

126A. 4'-アミノ-4,4''-ジメトキシ-[1,1':3',1''-ターフェニル]-5'-カルボニトリルの製造

【化54】



10

バイアル内の2'-アミノ-3,5-ジブロモベンゾニトリル(250mg、0.906mmol)、4'-メトキシフェニルボロン酸(330mg、2.17mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0)(52mg、0.045mmol)およびフッ化セシウム(661mg、4.35mmol)混合物に、窒素をフラッシュした。ジメトキシエタン(4.5mL)を加え、反応液を80℃で7時間加熱した。室温に冷却後、反応液を酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分液処理した。有機相を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し、次いでシリカゲルラジアルクロマトグラフィ(0から20%の酢酸エチルを含むヘキサンによる段階的グラジエント溶出)で精製し、4'-アミノ-4,4''-ジメトキシ-[1,1':3',1''-ターフェニル]-5'-カルボニトリル(267mg、収率89%)を油状物として得た。

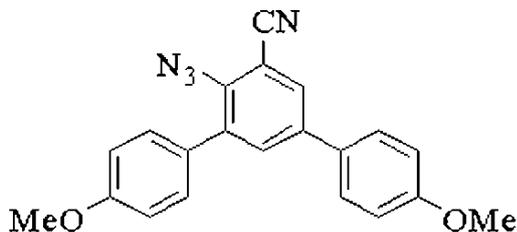
20

MS (ESI) m/z 331.1 (M+H). ¹H NMR (CDCl₃) ppm 7.54 (1 H, d, J=2.14 Hz)、7.46 (1 H, d, J=2.14 Hz)、7.42 (2 H, d, J=8.55 Hz)、7.36 (2 H, d, J=8.55 Hz)、7.01 (2 H, d, J=8.55 Hz)、6.94 (2 H, d, J=8.55 Hz)、4.50 (2 H, s)、3.86 (3 H, s)、3.83 (3 H, s).

【0189】

126B. 4'-アジド-4,4''-ジメトキシ-[1,1':3',1''-ターフェニル]-5'-カルボニトリルの製造

【化55】



30

4'-アジド-4,4''-ジメトキシ-[1,1':3',1''-ターフェニル]-5'-カルボニトリル(226mg、0.68mmol)をエタノール(28mL)で加熱し、ほとんどの物質を溶解させた。室温に冷却後、17% HCl水溶液(4mL)を加え、反応液を氷浴上で冷却した。亜硝酸ナトリウム(76mg、1.09mmol)を加え、橙-赤色の溶液を氷浴上で15分間攪拌した。アジ化ナトリウム(71mg、1.09mmol)を次いで加えた。20分後、反応液を酢酸エチルおよび反応液の中和に十分な量の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分液処理した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルラジアルクロマトグラフィ(5から20%酢酸エチルを含むヘキサンによる段階的グラジエント溶出)により、4'-アジド-4,4''-ジメトキシ-[1,1':3',1''-ターフェニル]-5'-カルボニトリル(108mg、44%)を固形物として得た。

40

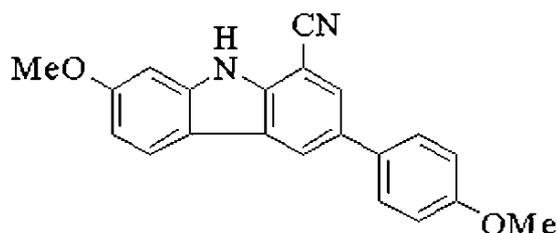
¹H NMR (500, CDCl₃) ppm 7.72 (1 H, d, J=2.14 Hz)、7.62 (1 H, d, J=2.14 Hz)、7.47 (2 H, d, J=8.55 Hz)、7.39 (2 H, d, J=8.55 Hz)、7.01 (2 H, d, J=8.55 Hz)、6.97 (2 H, d, J=8.85 Hz)、3.87 (3 H, s)、3.84 (3 H, s).

50

【 0 1 9 0 】

1 2 6 C . 7 - メトキシ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カ
ルボニトリルの製造

【 化 5 6 】



10

4'-アジド-4,4''-ジメトキシ-[1,1':3',1''-ターフェニル]-5'-カルボニトリル(108mg、0.303mmol)の1,2-ジクロロベンゼン(2mL)溶液を180で0.5時間加熱した。室温に冷却し、ヘキサン(約5mL)で希釈した。沈殿を濾過により回収し、ヘキサンで洗浄し、7-メトキシ-3-(4-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボニトリル(72mg、収率72%)を灰白色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 329.1 (M+H). ¹H NMR (CDCl₃) ppm 8.51 (1 H, s)、8.28 (1 H, s)、7.96 (1 H, d, J=8.85 Hz)、7.76 (1 H, d, J=1.83 Hz)、7.53 - 7.59 (2 H, m)、7.00 - 7.04 (2 H, m)、6.99 (1 H, d, J=2.14 Hz)、6.93 (1 H, dd, J=8.70, 2.29 Hz)、3.92 (3 H, s)、3.87 (3 H, s)

20

【 0 1 9 1 】

1 2 6 . 7 - メトキシ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カ
ルボキシアミドの製造

炭酸ナトリウム水溶液(3M、700μL、2.10mmol)および過酸化水素水溶液(30%、700μL、6.79mmol)を7-メトキシ-3-(4-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボニトリル(69mg、0.21mmol)のエタノール(10mL)懸濁液に加えた。混合物を60で終夜加熱した。水酸化ナトリウム(84mg、2.10mmol)およびさらに過酸化水素水溶液(30%、700μL、6.79mmol)を加え、さらに17時間加熱を続けた。エタノールをロータリーエバポレーターにより除去し、白色の沈殿を濾過により回収し、水で洗浄し、減圧下で濃縮した。シリカゲルラジアルクロマトグラフィ(25から100%酢酸エチルを含むヘキサンによる段階的グラジエント溶出)により、7-メトキシ-3-(4-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド(41mg、収率54%)を白色の固形物として得た。

30

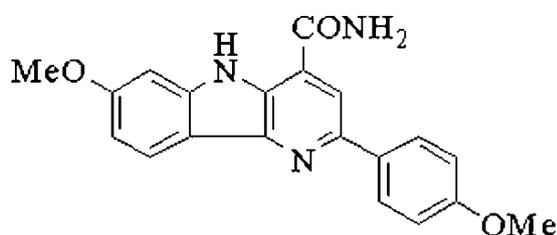
MS (ESI) m/z 347.1 (M+H). ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.21 (1 H, s)、8.45 (1 H, d, J=1.22 Hz)、8.29 (1 H, br. s.)、8.13 (1 H, d, J=1.53 Hz)、8.09 (1 H, d, J=8.55 Hz)、7.80 (2 H, d, J=8.55 Hz)、7.47 (1 H, br. s.)、7.29 (1 H, d, J=2.44 Hz)、7.07 (2 H, d, J=8.55 Hz)、6.81 (1 H, dd, J=8.55, 2.14 Hz)、3.84 (3 H, s)、3.83 (3 H, s).

40

【 0 1 9 2 】

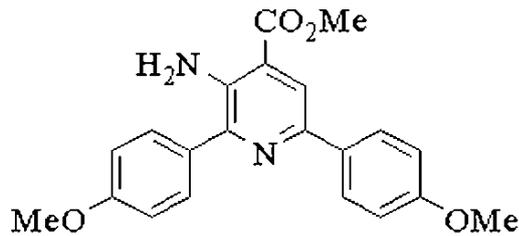
実施例 1 2 7

【 化 5 7 】



50

7 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール
- 4 - カルボキシアミド
1 2 7 A . 3 - アミノ - 2 , 6 - ビス (4 - メトキシフェニル) イソニコチネートの製造
【化 5 8】



10

バイアル内のメチル 3 - アミノ - 2 , 6 - ジブロモイソニコチネート (5 0 0 m g 、 1 . 6 1 m m o l) 、 4 - メトキシフェニルボロン酸 (5 8 8 m g 、 3 . 8 7 m m o l) 、 テトラキス (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (0) (9 3 m g 、 0 . 0 8 1 m m o l) およびフッ化セシウム (1 1 7 6 m g 、 7 . 7 4 m m o l) の混合物に、窒素をフラッシュした。ジメトキシエタン (1 0 m L) を加え、反応液を 8 0 で 4 8 時間加熱した。室温に冷却後、反応液を酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分液処理した。有機相を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し、シリカゲルラジアルクロマトグラフィ (0 から 2 5 % 酢酸エチルを含むヘキサンによる段階的グラジエント溶出) により、メチル 3 - アミ

20

ノ - 2 , 6 - ビス (4 - メトキシフェニル) イソニコチネート (2 5 8 m g 、 0 . 7 0 8 m m o l 、 収率 4 3 . 9 %) を黄色の油状物として得た。

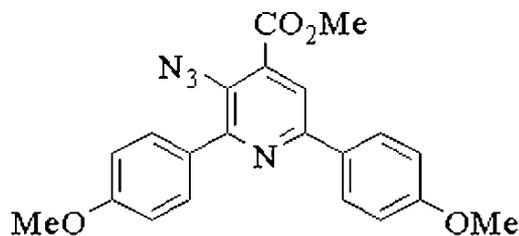
MS (ESI) m/z 365.2 (M+H) . ¹H NMR (CDCl₃) ppm 8.01 (1 H , s) 、 7.91 (2 H , d , J = 8.85 Hz) 、 7.66 (2 H , d , J = 8.55 Hz) 、 7.02 (2 H , d , J = 8.55 Hz) 、 6 . 94 (2 H , d , J = 8.85 Hz) 、 5.93 (2 H , br . s .) 、 3.94 (3 H , s) 、 3.86 (3 H , s) 、 3.83 (3 H , s)

【 0 1 9 3 】

1 2 7 B . メチル 3 - アジド - 2 , 6 - ビス (4 - メトキシフェニル) イソニコチネートの製造

【化 5 9】

30



メチル 3 - アミノ - 2 , 6 - ビス (4 - メトキシフェニル) イソニコチネート (2 3 4 m g 、 0 . 6 4 2 m m o l) を加熱してエタノール (8 m L) に溶解した。室温に冷却後、1 7 % H C l 水溶液 (4 m L) を加え、反応液を氷浴により冷却した。亜硝酸ナトリウム (7 0 . 9 m g 、 1 . 0 2 7 m m o l) を加えると、溶液の色は橙 - 赤色に変化した。2 5 分後、アジ化ナトリウム (6 6 . 8 m g 、 1 . 0 2 7 m m o l) を加え、さらに 2 0 分後、反応液を氷浴から取り出し、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルおよび酸の中和に十分な量の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分液処理した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ラジアルシリカゲルクロマトグラフィ (5 から 2 0 % の酢酸エチルを含むヘキサンによる段階的グラジエント溶出) により、メチル 3 - アジド - 2 , 6 - ビス (4 - メトキシフェニル) イソニコチネート (1 0 5 m g 、 収率 4 2 %) を黄色の固形物として得た。

40

MS (ESI) m/z 391.1 (M+H) . ¹H NMR (CDCl₃) ppm 8.03 (2 H , d , J = 8.85 Hz) 、 7.93 (1 H , s) 、 7.83 (2 H , d , J = 8.85 Hz) 、 7.02 (2 H , d , J = 8.85 Hz) 、 6

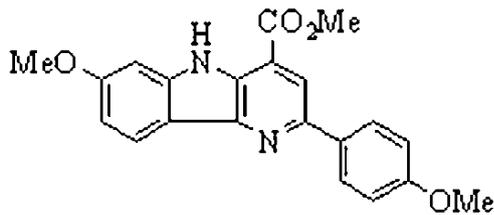
50

.98 (2 H, d, J=9.16 Hz)、4.03 (3 H, s)、3.88 (3 H, s)、3.86 (3 H, s) .

【0194】

127C. メチル7-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[3, 2-b]インドール-4-カルボキシレートの製造

【化60】



10

メチル3-アジド-2,6-ビス(4-メトキシフェニル)イソニコチネート(230 mg、0.589 mmol)の1,2-ジクロロベンゼン(5 mL)溶液を170 で加熱した(この際、気体が発生した)。0.5時間後、溶媒を減圧下で除去し、シリカゲルラジアルクロマトグラフィ(5から20%酢酸エチルを含むヘキサンによる段階的グラジエント溶出)の残渣としてメチル7-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[3, 2-b]インドール-4-カルボキシレート(153 mg、72%)を黄色の固形物として得た。

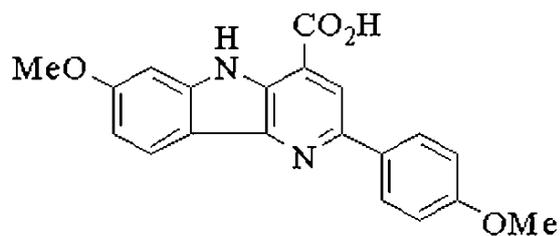
MS (ESI) m/z 363.1 (M+H). ¹H NMR (CDCl₃) ppm 9.39 (1 H, s)、8.29 (1 H, d, J=8.55 Hz)、8.13 (1 H, s)、8.10 (2 H, d, J=8.85 Hz)、7.03 (2 H, d, J=8.85 Hz)、6.93 - 6.99 (2 H, m)、4.07 (3 H, s)、3.93 (3 H, s)、3.88 (3 H, s) .

20

【0195】

127D. 7-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[3, 2-b]インドール-4-カルボン酸の製造

【化61】



30

メチル7-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[3, 2-b]インドール-4-カルボキシレート(150 mg、0.4 mmol)をテトラヒドロフラン(6 mL)およびメタノール(2 mL)の混合物に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液(1.0 N、1.8 mL、1.8 mmol)を加えた。1時間後、有機溶媒をロータリーエバポレーターにより除去し、6 N HCl水溶液により水溶液のpHを約3に調整した。生じた沈殿を濾過により回収し、水で洗浄し、KOHの存在下において減圧下で濃縮し、7-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[3, 2-b]インドール-4-カルボン酸(138 mg、収率67%)を橙色の固形物として得た。

40

MS (ESI) m/z 349.1 (M+H). ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.47 (1 H, s)、8.18 (1 H, d, J=8.55 Hz)、8.16 (1 H, s)、8.13 (2 H, d, J=8.55 Hz)、7.29 (1 H, d, J=1.83 Hz)、7.10 (2 H, d, J=8.85 Hz)、6.94 (1 H, dd, J=8.55, 1.83 Hz)、3.89 (3 H, s)、3.85 (3 H, s) .

【0196】

127. 7-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[3, 2-b]インドール-4-カルボキサミドの製造

バイアル内の7-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[3, 2-b]インドール-4-カルボン酸(60 mg、0.17 mmol)、塩化アンモニウム(

50

15 mg、0.28 mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミドヒドロクロリド(43 mg、0.22 mmol)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(30 mg、0.22 mmol)の混合物に、窒素をフラッシュし、ジメチルホルムアミド(0.5 mL)、次いでトリエチルアミン(38 μ L、0.28 mmol)を加えた。終夜攪拌後、反応液をメタノールで希釈し、生成物をプレパラティブHPLC(100 \times 30 mm Luna C18 カラム、A:B=10:90で開始、A:B=70:30で終了のグラジエント溶出、[A=10 mM NH₄OAc/5%アセトニトリル水溶液; B=10 mM NH₄OAc/95%アセトニトリル水溶液]、20分間)により単離した。これにより、7-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド(36 mg、収率57%)が黄色の固形物として得られた。

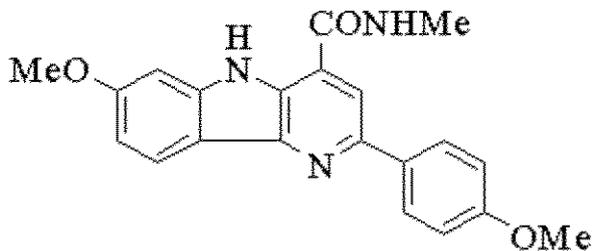
10

MS (ESI) m/z 348.0 (M+H). ¹H NMR (MeOD) ppm 8.27 (1 H, d, J=8.85 Hz)、8.09 (1 H, s)、8.04 (2 H, d, J=8.85 Hz)、7.18 (1 H, d, J=2.14 Hz)、7.09 (2 H, d, J=8.55 Hz)、6.92 (1 H, dd, J=8.55, 2.14 Hz)、3.95 (3 H, s)、3.90 (3 H, s).

【0197】

実施例128

【化62】



20

7-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-N-メチル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド

バイアル内の7-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボン酸(実施例127D)(60 mg、0.17 mmol)、メチルアミンヒドロクロリド(19 mg、0.28 mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミドヒドロクロリド(43 mg、0.22 mmol)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(30 mg、0.22 mmol)の混合物に窒素をフラッシュし、ジメチルホルムアミド(0.5 mL)、次いでトリエチルアミン(38 μ L、0.28 mmol)を加えた。終夜攪拌後、反応液をメタノールで希釈し、生成物をプレパラティブHPLC(100 \times 30 mm Luna C18 カラム、A:B=10:90で開始、A:B=70:30で終了のグラジエント溶出、[A=10 mM NH₄OAc/5%アセトニトリル水溶液; B=10 mM NH₄OAc/95%アセトニトリル水溶液]、20分間)で単離し、次いで溶媒を除去した。これにより、7-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-N-メチル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド(41 mg、収率63%)を黄色の固形物として得た。

30

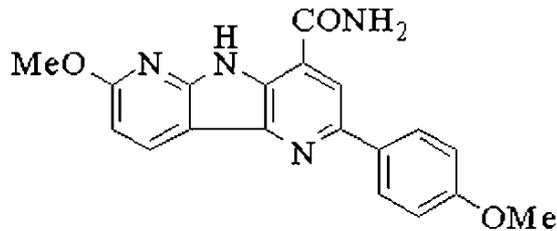
40

MS (ESI) m/z 362.3 (M+H). ¹H NMR (MeOD) ppm 8.26 (1 H, d, J=8.55 Hz)、8.00 - 8.04 (2 H, m)、7.98 (1 H, s)、7.17 (1 H, d, J=2.14 Hz)、7.07 - 7.10 (2 H, m)、6.92 (1 H, dd, J=8.70, 2.29 Hz)、3.94 (3 H, s)、3.89 (3 H, s)、3.06 (3 H, s).

【0198】

実施例129

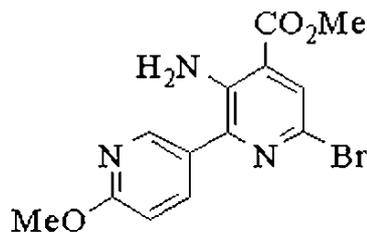
【化63】



7 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 5 H - ピリド [2 ' , 3 ' : 4 , 5] ピ
ロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボキシアミド

1 2 9 A . メチル 3 - アミノ - 6 - ブロモ - 6 ' - メトキシ - 2 , 3 ' - ビピリジン - 4
- カルボキシレートの製造

【化64】



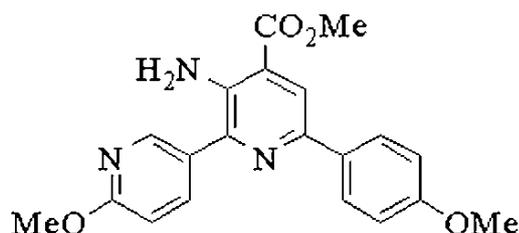
バイアル内のメチル 3 - アミノ - 2 , 6 - ジブロモイソニコチネート (3 0 0 m g 、 0
. 9 7 m m o l) 、 6 - メトキシピリジン - 3 - イルボロン酸 (1 6 3 m g 、 1 . 0 7 m
m o l) 、 テトラキス (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (0) (5 6 m g 、 0 .
0 4 8 m m o l) およびフッ化セシウム (3 2 3 m g 、 2 . 1 3 m m o l) の混合物に窒
素をフラッシュした。ジメトキシエタン (4 . 8 m L) を加え、反応液を 8 0 ° で終夜加
熱した。これを酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分液処理した。有機相
を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し、主生成物をシ
リカゲルラジアルクロマトグラフィ (5 から 2 0 % の酢酸エチルを含むヘキサンによる段
階的グラジエント溶出) により単離した。これにより、メチル 3 - アミノ - 6 - ブロモ -
6 ' - メトキシ - 2 , 3 ' - ビピリジン - 4 - カルボキシレート (1 6 5 m g 、 収率 5 0
%) を黄色の固形物として得た。

MS (ESI) m / z 338 and 340 (M + H) . ¹H NMR (CDCl₃) ppm 8.45 (1 H , d , J = 2
. 14 Hz) 、 7.82 (1 H , dd , J = 8.55 , 2.44 Hz) 、 7.80 (1 H , s) 、 6.85 (1 H , d , J
= 8.55 Hz) 、 5.91 (2 H , br . s .) 、 3.97 (3 H , s) 、 3.92 (3 H , s) .

【0199】

1 2 9 B . メチル 3 - アミノ - 6 ' - メトキシ - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 2 , 3
' - ビピリジン - 4 - カルボキシレートの製造

【化65】



バイアル内のメチル 3 - アミノ - 6 - ブロモ - 6 ' - メトキシ - 2 , 3 ' - ビピリジン
- 4 - カルボキシレート (1 6 5 m g 、 0 . 4 9 m m o l) 、 4 - メトキシフェニルボロ
ン酸 (8 9 m g 、 0 . 5 9 m m o l) 、 フッ化セシウム (1 7 8 m g 、 1 . 1 7 m m o l
) 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) (2 8 m g 、 0 . 0 2
4 m m o l) の混合物に窒素をフラッシュした。ジメトキシエタン (2 . 4 m L) を加え

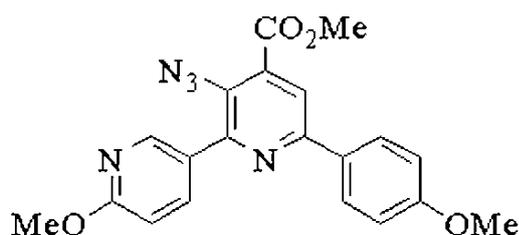
、反応液を 80 で終夜加熱した。それを酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分液処理した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し、主生成物をシリカゲルラジアルクロマトグラフィ（5 から 20 % の酢酸エチルを含むヘキサンによる段階的グラジエント溶出）により単離した。これにより、メチル 3 - アミノ - 6 ' - メトキシ - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 2 , 3 ' - ビピリジン - 4 - カルボキシレート (121 mg、収率 68 %) を黄色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 366.1 (M+H). ¹H NMR (CDCl₃) ppm 8.57 (1 H, d, J=2.44 Hz)、8.05 (1 H, s)、7.96 (1 H, dd, J=8.55, 2.44 Hz)、7.88 - 7.93 (2 H, m)、6.92 - 6.97 (2 H, m)、6.88 (1 H, d, J=8.55 Hz)、5.88 (2 H, s)、4.00 (3 H, s)、3.96 (3 H, s)、3.84 (3 H, s).

【0200】

129C. メチル 3 - アジド - 6 ' - メトキシ - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 2 , 3 ' - ビピリジン - 4 - カルボキシレートの製造

【化66】



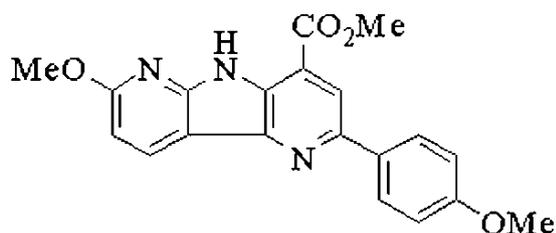
メチル 3 - アミノ - 6 ' - メトキシ - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 2 , 3 ' - ビピリジン - 4 - カルボキシレート (120 mg、0.33 mmol) をトリフルオロ酢酸 (1.6 mL) に溶解し、溶液を氷浴により冷却した。亜硝酸ナトリウム (45 mg、0.66 mmol) を攪拌しつつ加え、暗赤色の懸濁液を得た。30分後、アジ化ナトリウム (214 mg、3.3 mmol) を加え、次いで直ちにジエチルエーテル (1.6 mL) を加えた。これを氷浴中で30分間攪拌し、次いでロータリーエバポレーターで部分的に濃縮した。残渣を酢酸エチルおよび混合物の中和 (気体が発生する) に十分量の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分液処理した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去し、メチル 3 - アジド - 6 ' - メトキシ - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 2 , 3 ' - ビピリジン - 4 - カルボキシレート (122 mg、収率 95 %) を黄色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 392.1 (M+H). ¹H NMR (CDCl₃) ppm 8.74 (1 H, d, J=2.52 Hz)、8.13 (1 H, dd, J=8.69, 2.39 Hz)、8.01 (2 H, d, J=9.07 Hz)、7.98 (1 H, s)、6.97 (2 H, d, J=8.81 Hz)、6.85 (1 H, d, J=8.81 Hz)、4.03 (3 H, s)、4.01 (4 H, s)、3.85 (3 H, s).

【0201】

129D. 7 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 5 H - ピリド [2 ' , 3 ' : 4 , 5] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボキシレートの製造

【化67】



メチル 3 - アジド - 6 ' - メトキシ - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 2 , 3 ' - ビピリジン - 4 - カルボキシレート (120 mg、0.31 mmol) の 1 , 2 - ジクロロベンゼン (4 mL) 溶液を 180 で 10 分間加熱 (気体が発生) した。溶媒を減圧下で除

10

20

30

40

50

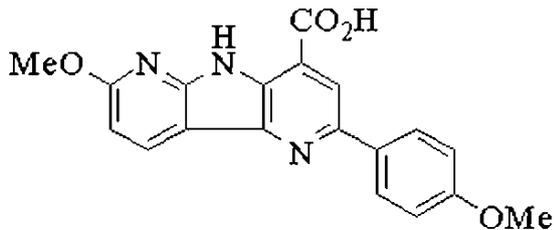
去し、生成物をシリカゲルラジアルクロマトグラフィ（50から100%の塩化メチレンを含むヘキサンによる段階的グラジエント溶出）により精製した。これにより、メチル7-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボキシレート(80mg、収率72%)を黄色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 364.1 (M+H). ¹H NMR (CDCl₃) ppm 9.61 (1 H, s)、8.49 (1 H, d, J=8.55 Hz)、8.14 (1 H, s)、8.07 (2 H, d, J=8.85 Hz)、7.02 (2 H, d, J=8.85 Hz)、6.73 (1 H, d, J=8.55 Hz)、4.06 (3 H, s)、4.04 (3 H, s)、3.87 (3 H, s).

【0202】

129E. 7-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボン酸の製造

【化68】



水酸化ナトリウム水溶液(1.0N、0.66mL、0.66mmol)をメチル7-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボキシレート(80mg、0.22mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)およびメタノール(1mL)混合液の溶液に加えた。1時間後、有機溶媒をロータリーエバポレーターにより除去した。残渣を水で希釈し、ほとんどの固形物を溶解させ、混合液のpHを約3にするのに十分な1.0N HCl水溶液を加えた。0.5時間攪拌後、沈殿を回収し、水で洗浄し、減圧下において水酸化ナトリウム(固体)で乾燥し、7-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボン酸(74mg、0.212mmol、収率96%)を橙色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 350.2 (M+H). ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 8.52 (1 H, d, J=8.54 Hz)、8.17 (1 H, s)、8.09 (2 H, d, J=8.85 Hz)、7.07 (2 H, d, J=8.85 Hz)、6.78 (1 H, d, J=8.24 Hz)、4.02 (3 H, s)、3.83 (3 H, s).

【0203】

129. 7-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボキシアミドの製造

ジメチルホルムアミド(0.6mL)、次いでトリエチルアミン(47μL、0.34mmol)を、7-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボン酸(74mg、0.21mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミドヒドロクロリド(53mg、0.28mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(42mg、0.28mmol)、および塩化アンモニウム(18mg、0.34mmol)の混合物に加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を約10mLのジメチルスルホキシドで懸濁した。固形物を濾過により回収し、少量のジメチルスルホキシドおよび水で洗浄した。これを減圧下において水酸化ナトリウム(固体)で乾燥し、7-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボキシアミド(51mg、収率66%)を黄色の固形物として得た。

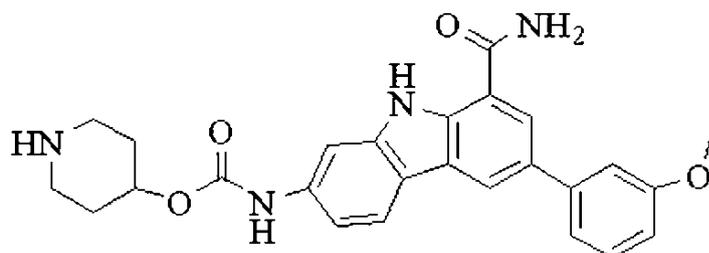
MS (ESI) m/z 349.2 (M+H). ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.36 (1 H, br. s.)、8.49 (2 H, d, J=8.06 Hz)、8.26 (1 H, s)、8.20 (2 H, d, J=8.56 Hz)、7.86

(1 H, br. s.), 7.09 (2 H, d, J=8.56 Hz), 6.75 (1 H, d, J=8.31 Hz), 4.00 (3 H, s), 3.84 (3 H, s).

【0204】

実施例130

【化69】



10

ピペリジン - 4 - イル 8 - カルバモイル - 6 - (3 - メトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - イルカルバメート

8 - カルバモイル - 6 - (3 - メトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - カルボン酸 (36 mg, 0.100 mmol, 実施例 82B) および 4 オングストロームモレキュラーシーブ (36 mg) の 1, 4 - ジオキサン (1.5 mL) 懸濁液 (50) に、トリエチルアミン (0.034 mL, 0.247 mmol) およびジフェニルホスホリルアジド (70.0 mg, 0.247 mmol) を加えた。混合物を 1.5 時間攪拌し、tert - ブチル 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート (201 mg, 0.999 mmol) を加えた。反応混合物を 80 で 5 時間攪拌した。反応液を冷却し、酢酸エチルで希釈し、濾過した。溶媒を濾液から除去し、Boc - 保護生成物をプレパラティブ HPLC (100 x 30 mm Luna C18 カラム、流速 42 mL / 分、A : B = 80 : 20 で開始、A : B = 0 : 100 で終了のグラジエント溶出、[A = 10 mM NH₄ OAc / 5 % アセトニトリル水溶液 ; B = 10 mM NH₄ OAc / 95 % アセトニトリル水溶液]、20 分間) により単離し、溶媒を除去した。それを DCM (6 mL) および TFA (3 mL) 混合物により室温で 2 時間処理した。溶媒を除去し、粗生成物をプレパラティブ HPLC (100 x 30 mm Luna C18 カラム、流速 42 mL / 分、A : B = 90 : 10 で開始、A : B = 30 : 70 で終了するグラジエント溶出、[A = 10 mM NH₄ OAc / 5 % アセトニトリル水溶液 ; B = 10 mM NH₄ OAc / 95 % アセトニトリル水溶液]、20 分間) で精製した。生成物を含む HPLC フラクシオンを PHENOMENEX (登録商標) Strata - X - C 33 μm カチオンミックス - モード重合体のカートリッジにアプライした。これをメタノールで洗浄し、生成物を 2 N アンモニア / メタノールで溶出した。溶媒を除去することにより、29.4 mg のピペリジン - 4 - イル 8 - カルバモイル - 6 - (3 - メトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - イルカルバメートを固形物として得た。

20

30

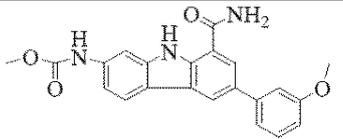
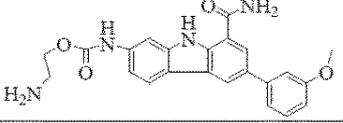
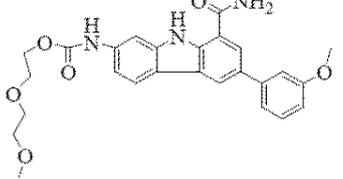
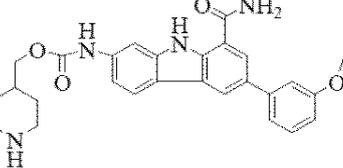
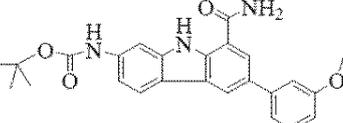
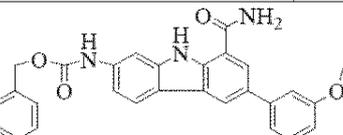
MS (ESI) m/z 459.2 (M+H). ¹H NMR (MeOD) ppm 8.40 (1 H, s), 8.11 (1 H, s), 8.04 (1 H, d, J=8.55 Hz), 7.88 (1 H, br. s.), 7.30 - 7.43 (3 H, m), 7.15 - 7.27 (2 H, m), 6.86 - 6.97 (1 H, m), 3.89 (3 H, s), 3.37 (1 H, s), 3.04 - 3.14 (2 H, m), 2.67 - 2.80 (2 H, m), 2.00 (2 H, dd, J=9.00, 4.12 Hz), 1.63 - 1.74 (2 H, m).

40

【0205】

表 7 の以下の化合物は、実施例 130 に記載の製造方法により合成された。

【表 7】

実施例番号	構造	化学名	保持時間(分)	MS (ESI) m/z*
131		メチル (8-カルバモイル-6-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-2-イル)カルバメート	2.303	390.1
132		2-アミノエチル (8-カルバモイル-6-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-2-イル)カルバメート	1.825	419.2
133		2-(2-メトキシエトキシ)エチル (8-カルバモイル-6-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-2-イル)カルバメート	2.327	478.2
134		4-ピペリジニルメチル (8-カルバモイル-6-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-2-イル)カルバメート	1.932	473.2
135		tert-ブチル (8-カルバモイル-6-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-2-イル)カルバメート	2.108	430.0
136		ベンジル (8-カルバモイル-6-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-2-イル)カルバメート	2.142	466.2

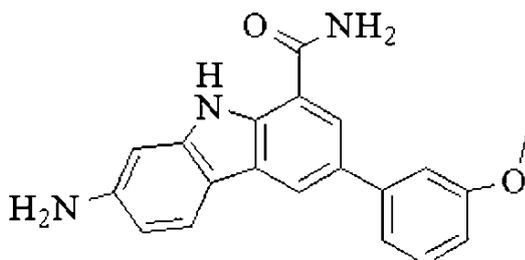
HPLC 条件: Waters Sunfire C18 3.5 μ m, 4.6x150 mm カラム. 流速 = 2ml/分. 溶媒: A = 0.1%TFA/95%水/5%メタノール, 溶媒 B = 0.1%TFA/5%水/95%メタノール. 10%B から 100%B のグラジエント, 15 分, 次いで 100%B の均一濃度. 検出: UV, 220 nm.

* 特に断らない限り、全ての場合において(M+H)⁺が観察された。

【 0 2 0 6 】

実施例 1 3 7

【化 7 0】



7 - アミノ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

ベンジル 8 - カルバモイル - 6 - (3 - メトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - イルカルバメート (9 5 m g 、 0 . 2 0 4 m m o l 、 実施例 1 3 6) 、 パラジウム炭素 (1 0 %) (3 9 . 5 m g 、 0 . 0 3 7 m m o l) およびギ酸アンモニウム (7 7 m g 、 1 . 2 2 4 m m o l) の MeOH (5 m L) 混合物に窒素をフラッシュし、1 時間加熱還

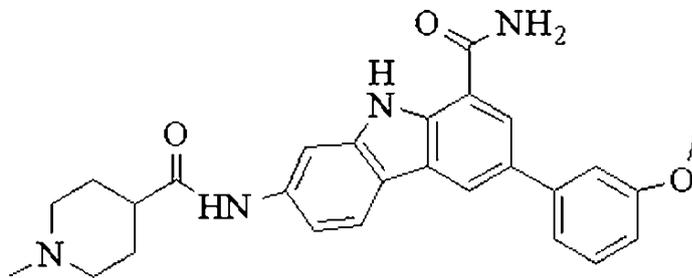
流した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。溶媒を濾液から除去し、7-アミノ-3-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド(68mg、0.189mmol、収率93%)を固形物として得た。

MS (ESI) m/z 332.1 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (MeOD) ppm 8.31 (1 H, d, $J=1.53$ Hz)、8.02 (1 H, d, $J=1.53$ Hz)、7.89 (1 H, d, $J=8.24$ Hz)、7.26 - 7.47 (3 H, m)、6.83 - 7.01 (2 H, m)、6.71 (1 H, dd, $J=8.24, 1.83$ Hz)、3.91 (3 H, s).

【0207】

実施例138

【化71】



10

3-(3-メトキシフェニル)-7-(1-メチルピペリジン-4-カルボキシアミド)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド

1-メチルピペリジン-4-カルボン酸(25.9mg、0.181mmol)のDMF(0.5mL)溶液に、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン(0.053mL、0.302mmol)、EDC(23.14mg、0.121mmol)およびHOBt(18.49mg、0.121mmol)を連続的に加えた。室温で5分間攪拌後、7-アミノ-3-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド(20mg、0.060mmol、実施例138)を加えた。16時間攪拌後、反応液をMeOHで希釈し、生成物をプレパラティブHPLC(100x30mm Luna C18カラム、流速42mL/分、A:B=90:10で開始、A:B=30:70で終了するグラジエント溶出、[A=10mM NH_4OAc /5%アセトニトリル水溶液; B=10mM NH_4OAc /95%アセトニトリル水溶液]、20分間)により単離した。生成物を含むHPLCフラクションをPHENOMENEX(登録商標)Strata-X-C 33 μm カチオンミックス-モード重合体のカートリッジにアプライした。これをメタノールで洗浄し、生成物を2Nアンモニア/メタノールで溶出した。溶媒を除去し、18.9mgの3-(3-メトキシフェニル)-7-(1-メチルピペリジン-4-カルボキシアミド)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを白色の固形物として得た。

20

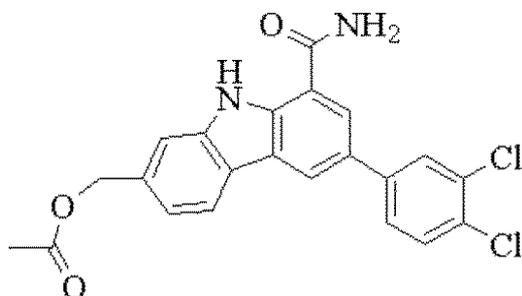
MS (ESI) m/z 457.2 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (MeOD) ppm 8.43 (1 H, s)、8.13 (1 H, d, $J=1.22$ Hz)、8.08 (1 H, d, $J=8.55$ Hz)、8.04 (1 H, s)、7.30 - 7.43 (3 H, m)、7.27 (1 H, dd, $J=8.39, 1.68$ Hz)、6.92 (1 H, dd, $J=5.49, 2.14$ Hz)、3.90 (3 H, s)、3.00 (2 H, d, $J=11.60$ Hz)、2.38 - 2.51 (1 H, m)、2.33 (3 H, s)、2.06 - 2.20 (2 H, m)、1.85 - 2.04 (4 H, m).

30

【0208】

実施例139

【化72】



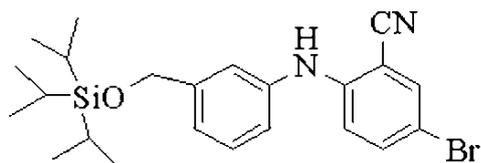
40

50

(8 - カルバモイル - 6 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - イル) メチルアセテート

1 3 9 A . 3 - ((トリイソプロピルシリルオキシ) メチル) アニリンの製造

【化 7 3】



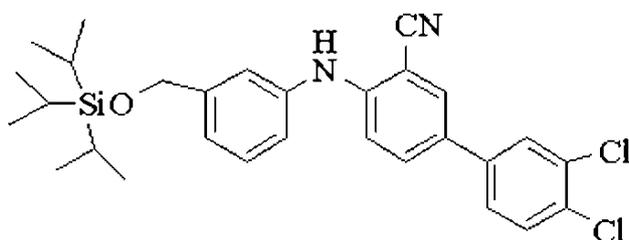
フラスコに 5 - ブロモ - 2 - フルオロベンゾニトリル (5 g、25.00 mmol)、3 - ((トリイソプロピルシリルオキシ) メチル) アニリン (6.99 g、25.00 mmol)、K O t B u (5.11 g、45.5 mmol) をチャージした。これに D M S O (100 mL) を加えた。室温で 40 分間攪拌後、反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。水相を酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、水 (3 X)、ブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥し、濾過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (0 から 25 % E t O A c を含むヘキサンで溶出) で分離し、3.9 g の生成物を固形物として得、L C / M S によるとその純度は約 60 % であった。これを同様に次の段階に用いた。

MS (ESI) m/z 483.1 (M+Na) .

【 0 2 0 9】

1 3 9 B . 3', 4' - ジクロロ - 4 - (3 - ((トリイソプロピルシリルオキシ) メチル) フェニルアミノ) - ビフェニル - 3 - カルボニトリルの製造

【化 7 4】



未精製の 5 - ブロモ - 2 - (3 - ((トリイソプロピルシリルオキシ) メチル) フェニルアミノ) ベンゾニトリル (3.9 g、8.49 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.438 g、0.379 mmol)、トルエン (60 mL)、および 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (9.63 mL、19.27 mmol) の窒素下の懸濁液に 3, 4 - ジクロロフェニルボロン酸 (2.203 g、11.54 mmol) の M e O H (14 mL) 溶液を室温に加えた。得られた反応混合物を 4 時間加熱還流した。室温に冷却後、水 (150 mL) および E t O A c (250 mL) の混合液で希釈し、2 相に分離した。水相を酢酸エチル (2 x 100 mL) で抽出し、有機相を合わせて水 (2 x 100 mL)、5 % N H ₄ O H 水溶液 (100 mL)、およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機相を N a ₂ S O ₄ で乾燥し、溶媒を除去した。粗物質をシリカゲルによるクロマトグラフィ (2 % - 5 % E t O A c を含むヘキサンで溶出) で精製し、2.42 g の 3', 4' - ジクロロ - 4 - (3 - ((トリイソプロピルシリルオキシ) メチル) フェニルアミノ) - ビフェニル - 3 - カルボニトリルを得た。

¹H NMR (C D C l ₃) ppm 7.65 (1 H, d, J=1.83 Hz)、7.53 - 7.58 (2 H, m)、7.39 (1 H, dd, J=9.00, 2.29 Hz)、7.31 (1 H, t, J=7.78 Hz)、7.22 (1 H, s)、7.11 (1 H, d, J=7.63 Hz)、7.07 (1 H, d, J=8.85 Hz)、7.02 (2 H, d, J=8.24 Hz)、6.35 (1 H, s)、4.82 (2 H, s)、1.13 - 1.22 (3 H, m)、1.06 - 1.11 (18 H, m) .

【 0 2 1 0】

1 3 9 . (8 - カルバモイル - 6 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - イル) メチルアセテートの製造

10

20

30

40

50

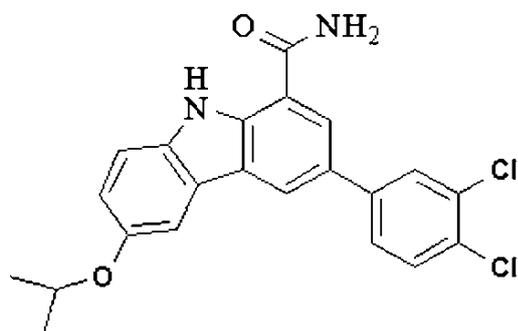
3', 4'-ジクロロ-4-(3-(トリイソプロピルシリルオキシ)メチル)フェニルアミノ)ピフェニル-3-カルボニトリル(267 mg, 0.508 mmol)、ジアセトキシパラジウム(285 mg, 1.270 mmol)の氷酢酸(15 mL)混合物をマイクロ波チューブ(20 mL)に入れ、マイクロ波反応器により160 で3時間加熱した。反応物を室温に冷却した。固体を濾過により除き、酢酸で数回洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をトルエン(3x)で共沸した。得られた残渣をEtOAcに懸濁した。固形物を濾過により回収し、風乾し、53 mg(収率24.4%)の(8-カルバモイル-6-(3,4-ジクロロフェニル)-9H-カルバゾール-2-イル)メチルアセテートを得た。

MS (ESI) m/z 425.2 (M-H). ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.53 (1 H, s)、8.78 (1 H, s)、8.38 (1 H, br. s.)、8.34 (1 H, d, J=1.22 Hz)、8.26 (1 H, d, J=7.94 Hz)、8.23 (1 H, d, J=2.14 Hz)、7.95 (1 H, dd, J=8.55, 2.14 Hz)、7.77 (1 H, d, J=8.55 Hz)、7.75 (1 H, s)、7.59 (1 H, br. s.)、7.23 (1 H, d, J=7.93 Hz)、5.24 (2 H, s)、2.11 (3 H, s).

【0211】

実施例140

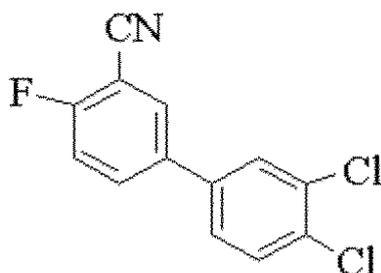
【化75】



3-(3,4-ジクロロフェニル)-6-イソプロポキシ-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド

140A. 3', 4'-ジクロロ-4-フルオロピフェニル-3-カルボニトリルの製造

【化76】

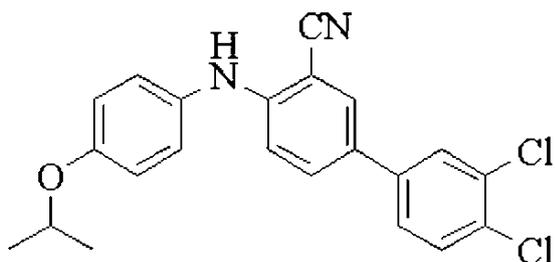


5-ブロモ-2-フルオロベンゾニトリル(400 mg, 2.000 mmol)および(PPh₃)₄Pd(116 mg, 0.100 mmol)の混合物をマイクロ波チューブ(20 mL)内で混合し、窒素をフラッシュした。トルエン(5 mL)、2M炭酸ナトリウム水溶液(2.270 mL, 4.54 mmol)、および3,4-ジクロロフェニルボロン酸(519 mg, 2.72 mmol)のMeOH(3 mL)溶液を加えた。混合物を油浴により105 で4.5時間加熱した。室温に冷却後、反応物を水(10 mL)で希釈し、2相に分離した。水相を酢酸エチル(20 mL)で抽出し、有機相を合わせ、水(2x10 mL)、5% NH₄OH水溶液(10 mL)、およびブライン(10 mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、溶媒を除去した。残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィ(0、2、3%酢酸エチルを含むヘキサンで溶出)で精製し、480 mgの生成物を白色の固形物として得、その純度はLC/MSによると約76%であった。これを同様に次の工程に用いた。

【0212】

140B.3',4'-ジクロロ-4-(4-イソプロポキシフェニルアミノ)ビフェニル-3-カルボニトリルの製造

【化77】



10

3',4'-ジクロロ-4-フルオロビフェニル-3-カルボニトリル(173mg、0.650mmol)、4-イソプロポキシアニリン(108mg、0.715mmol)、およびK₂OtBu(154mg、1.375mmol)のDMSO(4mL)混合物を室温で1.5時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、H₂Oおよびブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥した。溶媒を除去し、生成物をシリカゲルクロマトグラフィ(0から8%酢酸エチルを含むヘキサンで溶出)、次いでプレパラティブHPLC(100x30mm Luna C18 カラム、A:B=50:50で開始、A:B=0:100で終了のグラジエント溶出、[A=10mM NH₄OAc/5%アセトニトリル水溶液; B=10mM NH₄OAc/95%アセトニトリル水溶液]、20分間)で精製した。これにより、99mgの3',4'-ジクロロ-4-(4-イソプロポキシフェニルアミノ)-ビフェニル-3-カルボニトリルを得、LC/MSによるとこれにはいくらかの不純物が含まれていたが、次の工程に用いた。

20

MS (ESI) m/z 397.1 (M+H).

【0213】

140.3-(3,4-ジクロロフェニル)-6-イソプロポキシ-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

目的化合物は、実施例21Cに記載の製造方法を用いて合成された。粗物質をプレパラティブHPLC(100x30mm Luna C18 カラム、A:B=70:30で開始、A:B=0:100で終了のグラジエント溶出、[A=10mM NH₄OAc/5%アセトニトリル水溶液; B=10mM NH₄OAc/95%アセトニトリル水溶液]、20分間)で精製した。

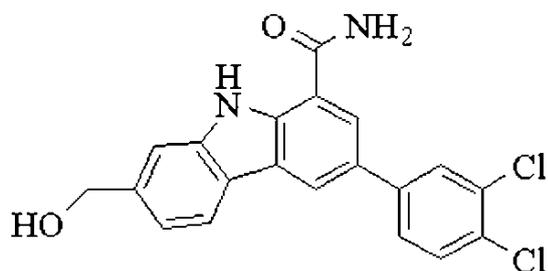
30

MS (ESI) m/z 413.1 (M+H). ¹H NMR (MeOD) ppm 8.55 (1H, d, J=1.53 Hz)、8.19 (1H, d, J=1.53 Hz)、8.02 (1H, d, J=2.14 Hz)、7.72 - 7.79 (2H, m)、7.63 (1H, d, J=8.55 Hz)、7.52 (1H, d, J=8.55 Hz)、7.11 (1H, dd, J=8.70, 2.29 Hz)、4.60 - 4.74 (1H, m)、1.39 (6H, d, J=6.10 Hz).

【0214】

実施例141

【化78】



40

3-(3,4-ジクロロフェニル)-7-(ヒドロキシメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド

50

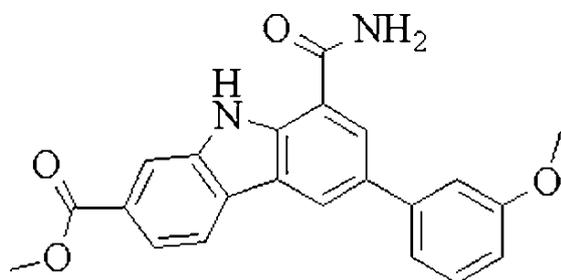
(8 - カルバモイル - 6 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - イル)メチルアセテート(150 mg、0.211 mmol、実施例139)をMeOH(3 mL)およびDMF(6 mL)の混合物に溶解した。この溶液にナトリウムメトキシド(140 mg、0.648 mmol)を加え、反応液をさらに0.5時間攪拌した。生成物をプレパラティブHPLC(100×30 mm Luna C18カラム、流速42 mL/分、A:B=90:10で開始、A:B=30:70で終了するグラジエント溶出、[A=10 mM NH₄OAc/5%アセトニトリル水溶液; B=10 mM NH₄OAc/95%アセトニトリル水溶液]、20分間)により単離し、次いで溶媒を除去し、39 mgの3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドを薄黄色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 383.1 (M-H). ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.44 (1 H, s)、8.73 (1 H, d, J=1.53 Hz)、8.36 (1 H, br. s.)、8.30 (1 H, d, J=1.53 Hz)、8.22 (1 H, d, J=2.14 Hz)、8.19 (1 H, d, J=7.93 Hz)、7.94 (1 H, dd, J=8.55, 2.14 Hz)、7.77 (1 H, d, J=8.24 Hz)、7.71 (1 H, s)、7.56 (1 H, br. s.)、7.18 (1 H, d, J=7.93 Hz)、5.24 (1 H, t, J=5.80 Hz)、4.66 (2 H, d, J=5.80 Hz)。

【0215】

実施例142

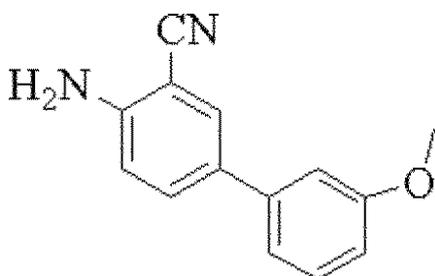
【化79】



メチル8 - カルバモイル - 6 - (3 - メトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - カルボキシレート

142A. 4 - アミノ - 3' - メトキシビフェニル - 3 - カルボニトリルの製造

【化80】

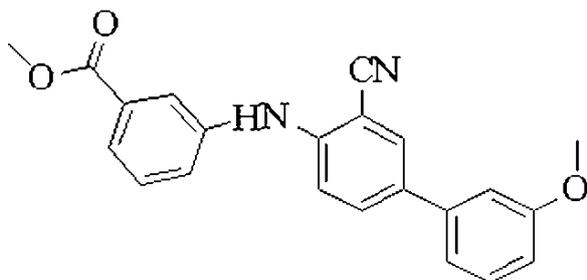


142Aは実施例140Aに記載の製造方法を用いて合成された(収率91%)。MS (ESI) m/z 225.1 (M+H). ¹H NMR (CDCl₃) ppm 7.60 (1 H, d, J=2.14 Hz)、7.56 (1 H, dd, J=8.55, 2.14 Hz)、7.32 (1 H, t, J=7.93 Hz)、7.06 (1 H, d, J=7.93 Hz)、7.00 (1 H, d, J=2.14 Hz)、6.86 (1 H, dd, J=8.24, 2.75 Hz)、6.80 (1 H, d, J=8.55 Hz)、3.85 (3 H, s)。

【0216】

142B. メチル3 - (3 - シアノ - 3' - メトキシビフェニル - 4 - イルアミノ)ベンゾエートの製造

【化 8 1】



4 - アミノ - 3 ' - メトキシビフェニル - 3 - カルボニトリル (4 . 2 3 g 、 1 8 . 8 6 m m o l) 、 メチル 3 - プロモベンゾエート (4 . 8 7 g 、 2 2 . 6 3 m m o l) 、 パラジウム (II) アセテート (0 . 2 1 2 g 、 0 . 9 4 3 m m o l) 、 9 , 9 - ジメチル - 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (1 . 0 9 1 g 、 1 . 8 8 6 m m o l) および炭酸セシウム (8 . 6 0 g 、 2 6 . 4 m m o l) を圧力管に入れ、窒素をフラッシュし、トルエン (7 5 m L) を加えた。混合物を 1 0 0 ° で終夜加熱した。反応混合物を濾過し、固形物を D C M (2 x 2 0 m L) で洗浄した。濾液を濃縮し、生成物をフラッシュクロマトグラフィ (5 から 2 0 % 酢酸エチルを含むヘキサンで溶出) で精製した。これにより、5 . 1 4 g (収率 6 5 %) のメチル 3 - (3 - シアノ - 3 ' - メトキシビフェニル - 4 - イルアミノ) ベンゾエートを得た。

MS (ESI) m/z 359.1 (M+H) . ¹H NMR (C D C l ₃) ppm 7.88 (1 H , s) 、 7.77 (1 H , d , J = 7.63 Hz) 、 7.72 (1 H , d , J = 2.44 Hz) 、 7.61 (1 H , dd , J = 8.70 , 2.29 Hz) 、 7.42 (1 H , t , J = 7.93 Hz) 、 7.30 - 7.39 (2 H , m) 、 7.27 (1 H , d , J = 8.85 Hz) 、 7.08 (1 H , d , J = 7.93 Hz) 、 7.02 (1 H , t , J = 2.14 Hz) 、 6.88 (1 H , dd , J = 8.24 , 2.44 Hz) 、 6.56 (1 H , s) 、 3.91 (3 H , s) 、 3.85 (3 H , s) .

【 0 2 1 7 】

1 4 2 . メチル 8 - カルバモイル - 6 - (3 - メトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - カルボキシレートの製造

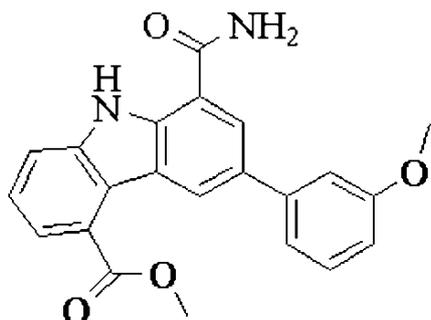
メチル 3 - (3 - シアノ - 3 ' - メトキシビフェニル - 4 - イルアミノ) ベンゾエート (3 . 3 g 、 9 . 2 1 m m o l) 、 ジアセトキシパラジウム (5 . 1 7 g 、 2 3 . 0 2 m m o l) 、 および A c O H (1 5 0 m L) の混合物を圧力管に入れ、130 ° で 4 8 時間加熱した。固形物を濾過により分離し、H O A c で数回洗浄した。濾液を採取し、H O A c を減圧下で除去した。残渣を D C M および M e O H の混合物に溶解し、シリカゲル (1 2 g) と混合した。溶媒を除去した後、混合物をシリカゲルカラムにロードし、0 から 1 . 5 % M e O H を含む D C M で溶出し、140 m g のメチル 8 - カルバモイル - 6 - (3 - メトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - カルボキシレートを得た。

MS (ESI) m/z 375.2 (M+H) . ¹H NMR (M e O D) ppm 9.28 (1 H , d , J = 1.53 Hz) 、 8.18 (1 H , d , J = 1.53 Hz) 、 7.86 (1 H , d , J = 7.32 Hz) 、 7.78 (1 H , d , J = 7.93 Hz) 、 7.46 (1 H , t , J = 7.78 Hz) 、 7.32 - 7.41 (2 H , m) 、 7.31 (1 H , d , J = 2.14 Hz) 、 6.88 (1 H , dd , J = 7.48 , 1.98 Hz) 、 4.04 (3 H , s) 、 3.89 (3 H , s) .

【 0 2 1 8 】

実施例 1 4 3

【化 8 2】



メチル 8 - カルバモイル - 6 - (3 - メトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 4 - カルボキシレート

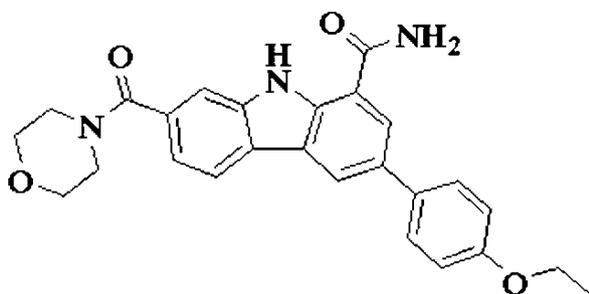
実施例 1 4 2 の精製中に得られる粗物質から単離された。

MS (ESI) m/z 375.2 (M+H). ¹H NMR (MeOD) ppm 8.49 (1 H, s)、8.27 (1 H, s)、8.16 - 8.22 (2 H, m)、7.92 (1 H, d, J=8.24 Hz)、7.40 (1 H, t, J=7.78 Hz)、7.33 - 7.37 (1 H, m)、7.30 (1 H, s)、6.92 (1 H, d, J=8.24 Hz)、3.97 (3 H, s)、3.91 (3 H, s).

【 0 2 1 9 】

実施例 1 4 4

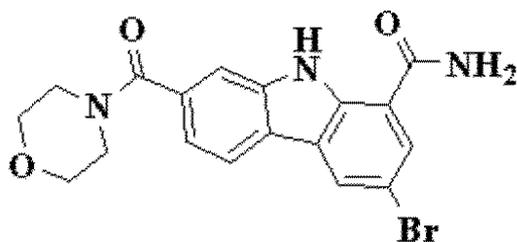
【化 8 3】



3 - (4 - エトキシフェニル) - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

1 4 4 A . 3 - ブロモ - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドの製造

【化 8 4】



6 - ブロモ - 8 - カルバモイル - 9 H - カルバゾール - 2 - カルボン酸 (7 5 8 m g 、 1 . 7 0 7 m m o l 、 実施例 5 8 D) をモルホリン (8 9 2 m g 、 1 0 . 2 4 m m o l) 、 H A T U (1 9 4 7 m g 、 5 . 1 2 m m o l) および D M A P (6 2 5 m g 、 5 . 1 2 m m o l) の D M F (8 m L) 混合物と混合し、室温で 2 時間攪拌した。混合物をゆっくりと 2 0 0 m l の H₂O に攪拌しながら加えた。得られた混合物を 1 0 分間攪拌した。生じた黄色の沈殿を濾過し、空気吸入下で終夜風乾し、5 4 6 m g の 3 - ブロモ - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドを得、次の工程に用いた。

【 0 2 2 0 】

1 4 4 . 3 - (4 - エトキシフェニル) - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 9 H

10

20

30

40

50

- カルバゾール - 1 - カルボキシアミドの製造

3 - プロモ - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド (57 mg, 0.142 mmol)、4 - エトキシフェニルボロン酸 (35.3 mg, 0.213 mmol)、Pd (Ph₃P)₄ (16.37 mg, 0.014 mmol) および Na₂CO₃ 水溶液 (2 M) (0.177 mL, 0.354 mmol) をトルエン (2 mL) および MeOH (1 mL) と密閉マイクロ波チューブ内で混合した。混合物を脱気し、N₂ で満たし、100 °C で12時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、プレパラティブ HPLC で精製し、11.1 mg の表題化合物を得た。

MS (ESI) m/z 444.21 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.53 (s, 1H)、8.64 (s, 1H)、8.37 (bs, 1H)、8.29 (m, 2H)、7.81 (m, 3H)、7.56 (bs, 1H)、7.22 (d, 1H, J = 8)、7.07 (m, 2H)、4.10 (q, 2H, J = 6.9)、3.64 (bm, 8H)、1.37 (t, 3H, J = 6.9) .

【 0 2 2 1 】

表 8 の以下の化合物は、実施例 1 4 4 に記載の製造方法を用いて合成された。

【表 8 - 1】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z*
145		3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	11.49(c)	448.17
146		7-(4-モルホリニルカルボニル)-3-フェニル-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	12.41(c)	400.18
147		3-(4-メキシフェニル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	11.31(c)	430.15
148		3-(3,4-ジメチルフェニル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	13.35(c)	428.19
149		3-(3,4-ジクロロフェニル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	14.39(c)	468.06
150		3-(4-フルオロ-3-メキシフェニル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	11.69(c)	448.20
151		7-(4-モルホリニルカルボニル)-3-(4-(トリフルオロメキシ)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	13.82(c)	484.13

10

20

30

40

【表 8 - 2】

実施例番号	構造	化学名	保持時間(分)	MS (ESI) m/z*
152		3-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	12.26(c)	464.15
153		3-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	12.46(c)	444.20
154		7-(4-モルホリニルカルボニル)-3-(3-ピリジニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.188(d)	401.16
155		3-(6-クロロ-3-ピリジニル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	6.93(c)	435.13
156		3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.50 (d)	444.18
157		3-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.77 (d)	480.13
158		3-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.31 (d)	419.17

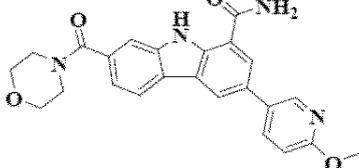
10

20

30

40

【表 8 - 3】

実施例番号	構造	化学名	保持時間(分)	MS (ESI) m/z*
159		3-(6-メトキシ-3-ピリジンル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.37 (d)	(M+H) ⁺ 431.19

HPLC 条件 c: Sunfire C18 4.6 x 150 mm カラム, 20 分のグラジエント, 10-100% B, 1 mL/分. 溶媒 A: 5% CH₃CN - 95% H₂O - 0.1% TFA; 溶媒 B: 95% CH₃CN - 5% H₂O - 0.1% TFA.

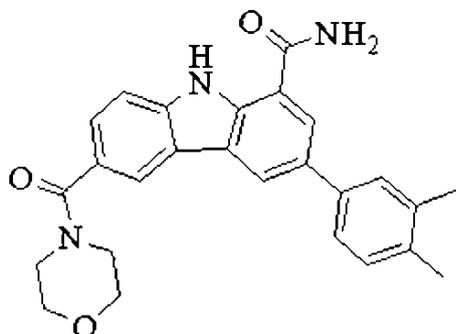
HPLC 条件 d: XTERRA(登録商標) 3.0 x 50 mm S7 カラム, 3 分のグラジエント, 0-100% B, 4 mL/分. 溶媒 A: 5% CH₃CN - 95% H₂O - 10mM 酢酸アンモニウム; 溶媒 B: 95% CH₃CN - 5% H₂O - 10mM 酢酸アンモニウム.

*特に断らない限り、全ての場合において(M+H)⁺が観察された。

【 0 2 2 2 】

実施例 1 6 0

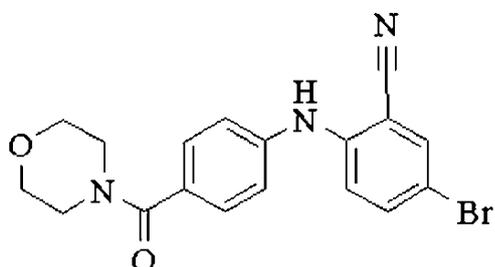
【化 8 5】



3 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

1 6 0 A . 5 - プロモ - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ベンゾニトリルの製造

【化 8 6】



K O t B u (2 . 7 8 g , 2 4 . 7 5 m m o l) を丸底フラスコ内で 2 0 m l の D M S O に溶解した。(4 - アミノフェニル) (モルホリノ) メタノン (5 . 1 0 g , 2 4 . 7 5 m m o l) / D M S O (1 0 m l) を加え、得られた混合物を室温で 3 5 分間攪拌した。混合物を氷浴で 5 分間冷却し、5 - プロモ - 2 - フルオロベンゾニトリル (4 . 5 g , 2 2 . 5 0 m m o l) / D M S O (1 0 m l) を滴下して加えた。氷浴を除去し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、1 0 0 m l の飽和 N H ₄ C l 水溶液を加えた。有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、H₂O (4 X)、ブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥し、濃縮した。8 g の粗生成物 (純度 8 4 %) が得られた。

MS (ESI) m/z 386 (M+H) ⁺. ¹H NMR (C D C l ₃) ppm 7.61 (d , 1H , J = 2.3)、

10

20

30

40

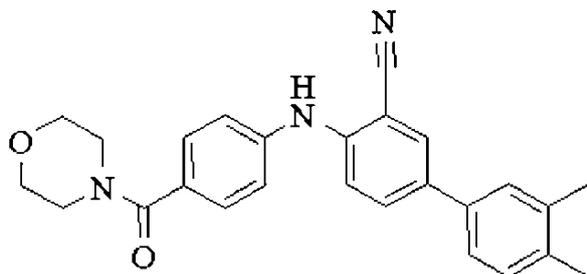
50

7.47 (dd, 1H, J = 9, 2.5)、7.41 (m, 2H)、7.15 (m, 3H)、6.35 (bs, 1H)、3.65 (bm, 8H)。

【0223】

160B. 3', 4'-ジメチル-4-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ベンゾニトリルの製造

【化87】



10

5-プロモ-2-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ベンゾニトリル(300mg、0.777mmol)、Pd(PPh₃)₄(44.9mg、0.039mmol)、2M Na₂CO₃水溶液(0.882mL、1.763mmol)を密閉マイクロ波チューブ内でトルエン(4mL)と混合した。3,4-ジメチルフェニルボロン酸(163mg、1.087mmol)/MeOH(2.00mL)を上混合物に加えた。混合物を油浴により105℃で4時間加熱した。粗物質をCH₂Cl₂(100ml)で希釈し、水(2X50ml)、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮した。378mgの粗生成物(純度77%)が得られ、次の工程に用いた。

20

【0224】

160.3-(3,4-ジメチルフェニル)-6-(モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキサミドの製造

3', 4'-ジメチル-4-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ピフェニル-3-カルボニトリル(320mg、0.777mmol)およびPd(OAc)₂(0.523g、2.331mmol)を密閉したマイクロ波チューブ内でAcOH(10mL)と混合し、130℃で12時間加熱した。混合物をCELITE(登録商標)パッド、次いでACRODISC(登録商標)PTFEメンブレン(0.45μm)を通して濾過し、さらなる35mlのAcOHにより洗浄した。濾液を濃縮し、プレパラティブHPLCで精製し、51.8mgの表題化合物を得た。

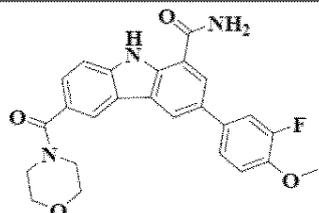
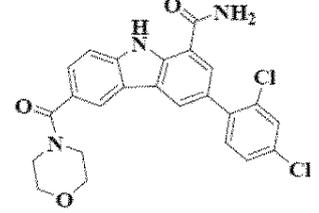
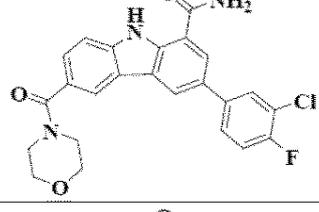
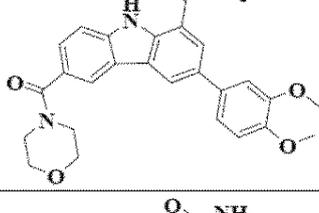
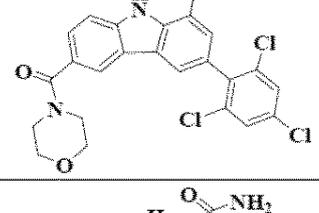
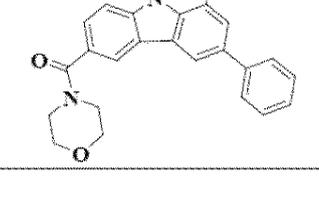
30

MS (ESI) m/z 428.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.59 (s, 1H)、8.74 (s, 1H)、8.38 (bs, 2H)、8.3 (s, 1H)、7.76 (d, 1H, J = 8.2)、7.71 (s, 1H)、7.63 (d, 1H, J = 6.3)、7.57 (bs, 1H)、7.48 (d, 1H, J = 8.2)、7.27 (d, 1H, J = 7.6)、3.65-3.59 (bm, 8H)、2.35 (s, 3H)、)、2.29 (s, 3H)。

【0225】

表9に示す以下の化合物は、実施例160に記載の製造方法を用いて合成された。

【表 9 - 1】

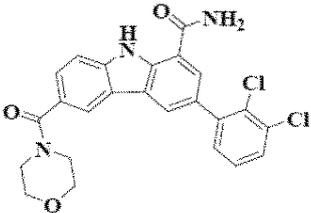
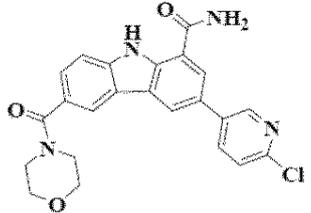
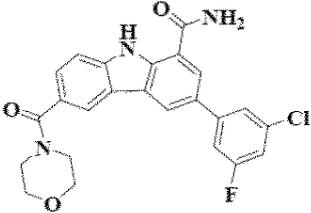
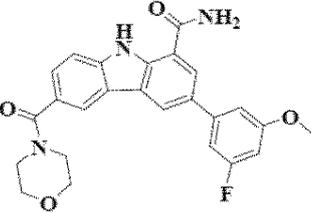
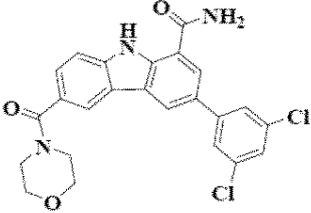
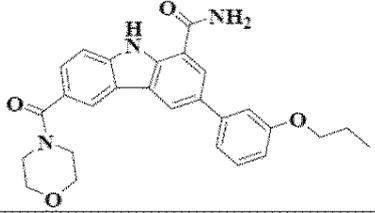
実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z*
163		3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-6-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	12.83(a)	448.37
164		3-(2,4-ジクロロフェニル)-6-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	14.57(a)	468.30
165		3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	14.24(a)	452.33
166		3-(3,4-ジメキシフェニル)-6-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	11.52(a)	460.23
167		6-(4-モルホリニルカルボニル)-3-(2,4,6-トリクロロフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	14.82(a)	500.24
168		6-(4-モルホリニルカルボニル)-3-フェニル-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	12.39(a)	400.23

10

20

30

【表 9 - 2】

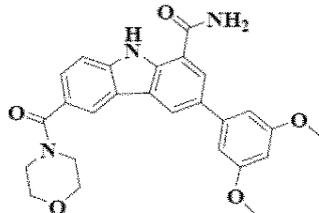
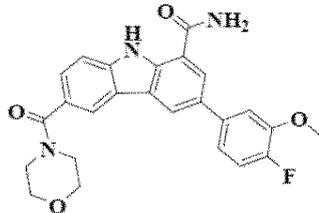
実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z*
169		3-(2,3-ジクロロフェニル)-6-(4- モルホリニルカルボニル)-9H-カ ルバゾール-1-カルボキシアミド	13.89(a)	468.12
170		3-(6-クロロ-3-ピリジニル)-6-(4- モルホリニルカルボニル)-9H-カ ルバゾール-1-カルボキシアミド	11.41(a)	435.15
171		3-(3-クロロ-5-フルオロフェニ ル)-6-(4-モルホリニルカルボニ ル)-9H-カルバゾール-1-カルボ キシアミド	12.20(b)	452.18
172		3-(3-フルオロ-5-メトキシフェ ニル)-6-(4-モルホリニルカルボ ニル)-9H-カルバゾール-1-カル ボキシアミド	11.29(b)	448.23
173		3-(3,5-ジクロロフェニル)-6-(4- モルホリニルカルボニル)-9H-カ ルバゾール-1-カルボキシアミド	13.07(b)	468.14
174		6-(4-モルホリニルカルボニル)- 3-(3-プロポキシフェニル)-9H- カルバゾール-1-カルボキシアミ ド	12.41(b)	458.25

10

20

30

【表 9 - 3】

実施例番号	構造	化学名	保持時間(分)	MS (ESI) m/z*
175		3-(3,5-ジメトキシフェニル)-6-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	10.88(b)	460.22
176		3-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-6-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	12.95(a)	448.18

HPLC 条件 a: Sunfire C18 3.5 μ 4.6 x 150 mm カラム, 20 分のグラジエント, 0-100% B, 1 mL/分. 溶媒 A: 5% CH₃CN - 95% H₂O - 0.1% TFA; 溶媒 B: 95% CH₃CN - 5% H₂O - 0.1% TFA.

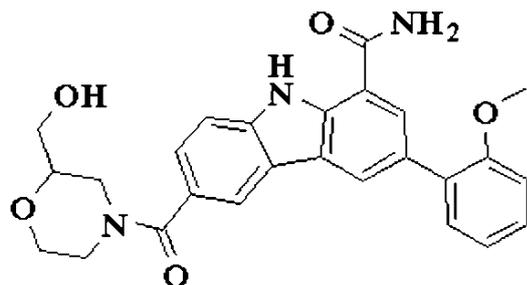
HPLC 条件 b: Sunfire C18 3.5 μ 4.6 x 150 mm カラム, 20 分のグラジエント, 10-100% B, 1 mL/分. 溶媒 A: 5% CH₃CN - 95% H₂O - 0.1% TFA; 溶媒 B: 95% CH₃CN - 5% H₂O - 0.1% TFA.

* (M+H)⁺ 特に断らない限り、全ての場合において(M+H)⁺が観察された。

【 0 2 2 6 】

実施例 1 7 7

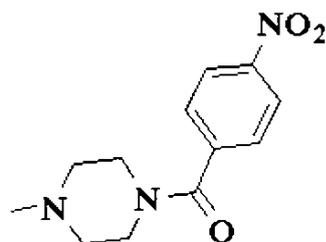
【化 8 8】



6 - (2 - (ヒドロキシメチル) モルホリン - 4 - カルボニル) - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

1 7 7 A . (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) (4 - ニトロフェニル) メタノンの製造

【化 8 9】



1 リットルの三口フラスコに 4 - ニトロベンゾイルクロリド (5 0 . 5 g 、 2 6 7 m m o l) および THF (5 0 0 m l) をロードし、0 に冷却した。ピリジン (4 4 m l 、 5 4 4 m m o l) 、次いで 1 - メチル - ピペラジン (3 5 m l 、 3 1 6 m m o l) を機械的攪拌下で加えた。加え終わると、氷浴を除去し、混合物を室温に昇温しつつ 1 時間攪拌した。多量の沈殿が生じた。スラリーをジクロロメタンおよび 1 M KOH 水溶液で希釈し、層を分離した。有機層を 1 M KOH 水溶液でさらに 1 回、次いでブラインで洗浄

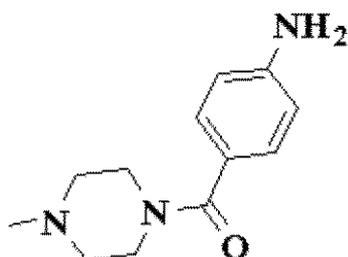
後、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。31.5 gの黄色の固形物(4-メチルピペラジン-1-イル)(4-ニトロフェニル)メタノンを単離した。

MS (ESI) m/z 250 (M+H). 1H NMR ($CDCl_3$) ppm 8.27 (d, 2 H, $J = 7.9$)、7.56 (d, 2 H, $J = 7.9$)、3.81 (bs, 2 H)、3.37 (bs, 2 H)、2.50 (bs, 2H)、2.34 (bs, 2H)、2.32 (s, 3H)。

【0227】

177B. (4-アミノフェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノンの製造

【化90】



10

(4-メチルピペラジン-1-イル)(4-ニトロフェニル)メタノン(31.5 g、126 mmol)をメタノール(150 ml)に溶解し、500-ml PARRフラスコに移した。PARRフラスコを窒素でフラッシュし、500 mgのPd/C(10% Pd)を加えた。フラスコを窒素、次いで水素でフラッシュし、50 psiの水素下で17時間振盪した。CELITE(登録商標)を通して混合物を濾過し、固形物をMeOHで洗浄し、濃縮し、27.2 gのベージュ色の固形物である(4-アミノフェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノンを得た。

20

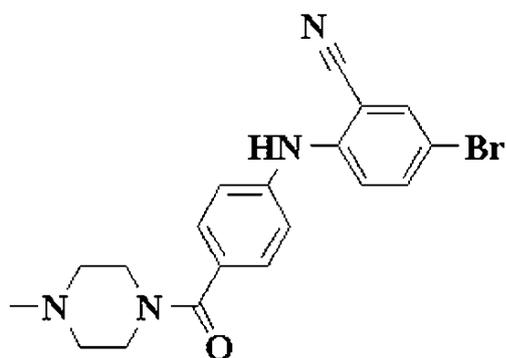
MS (ESI) m/z 220 (M+H). 1H NMR ($CDCl_3$) ppm 7.25 (d, 2 H, $J = 7.6$)、6.64 (d, 2 H, $J = 7.6$)、3.86 (bs, 2 H)、3.63 (bs, 4 H)、2.40 (bs, 4H)、2.30 (s, 3H)。

【0228】

177C. 5-ブロモ-2-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)-ベンゾニトリルの製造

30

【化91】



40

KOtBu(2.81 g、25.08 mmol)を丸底フラスコ内で20 mlのDMSOに溶解した。(4-アミノフェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン(5.0 g、22.80 mmol)/DMSO(30 ml)を加え、得られた混合物を室温で15分間攪拌した。混合物を氷浴により5分間冷却した。5-ブロモ-2-フルオロベンゾニトリル(4.6 g、23.00 mmol)/DMSO(20 ml)を加えた。氷浴を除去し、混合物を室温に昇温しつつ5時間攪拌した。さらなるKOtBu(2 g、17.82 mmol)を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、水で2回、ブラインで1回抽出し、次いで $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮した。8.8 gの未精製の茶色の油状物が単離された。粗生成物をジクロロメタン+酢酸エチル

50

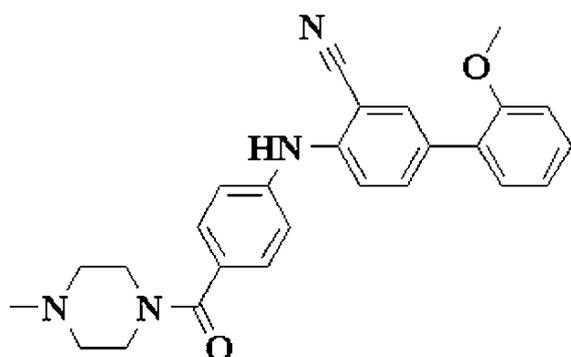
+ヘキサンから再結晶した。5.012 gの淡黄色の結晶を濾過により回収した。母液を濃縮し、シリカクロマトグラフィ(100%溶媒Aから50%溶媒A+50%溶媒B、溶媒A:99%ジクロロメタン+1%トリエチルアミン、溶媒B:99%酢酸エチル+1%トリエチルアミンのグラジエント溶出)で精製した。生成物を含むフラクションをエバポレートし、さらに1.8 gの生成物(純度~70%)を得た。

MS (ESI) m/z 399/401 (M+H). ¹H NMR (CDCl₃) ppm 7.63 (s, 1H)、7.48 (d, 1H, J = 9.2)、7.42 (d, 2H, J = 7.9)、7.18-7.14 (m, 3H)、6.41 (s, 1H)、3.80-3.40 (bm, 4H)、2.42 (bs, 4H)、2.32 (s, 3H)。

【0229】

177D.2'-メトキシ-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)-ビフェニル-3-カルボニトリルの製造

【化92】



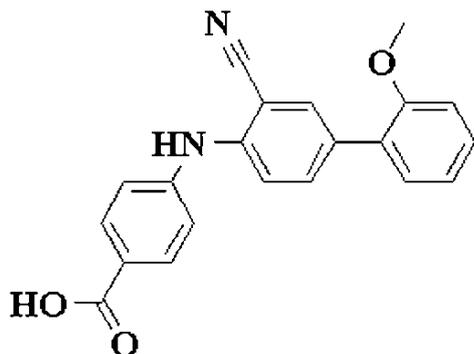
5-ブロモ-2-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ベンゾニトリル(100mg、0.250mmol)、Pd(Ph₃P)₄(14.47mg、0.013mmol)、2-メトキシフェニルボロン酸(53.3mg、0.351mmol)、Na₂CO₃水溶液(0.28mL、0.560mmol)、MeOH(0.5mL)およびトルエン(1mL)を2mLマイクロ波バイアル内で混合し、密閉し、バイアルに窒素をフラッシュし、油浴により105℃で5時間加熱した。反応液をジクロロメタンおよび0.1N KOH水溶液をロードした分液漏斗に注いだ。水層を再度ジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせ、ブラインで1回洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ(溶媒A:500mL酢酸エチル+500mL CH₂Cl₂+10mL Et₃N; 溶媒B:500mL酢酸エチル+500mL CH₂Cl₂+10mL Et₃N+100mL MeOH、100%Aから100%Bまでのグラジエント、生成物の溶出は~25%溶媒B)で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、揮発性物質をエバポレートした。90.1mgの2'-メトキシ-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)-ビフェニル-3-カルボニトリルが無色のフィルムとして単離された。

MS (ESI) m/z 427 (M+H). ¹H NMR (CDCl₃) ppm 7.74 (d, 1H, J = 2.2)、7.60 (dd, 1H, J = 8.9, 1.9)、7.42 (d, 2H, J = 8.5)、7.34 (d, 1H, J = 8.9)、7.32 (dt, 1H, J = 1.5, ~8, ~8)、7.26 (dd, 1H, J = 1.6, ~8)、7.20 (d, 2H, J = 8.2)、7.02 (t, 1H, J = 7.5)、6.98 (d, 1H, J = 8.2)、6.49 (s, 1H)、3.83 (s, 3H)、3.85-3.45 (b, 4H)、2.43 (bs, 4H)、2.32 (s, 3H)。

【0230】

177E.4-(3-シアノ-2'-メトキシビフェニル-4-イルアミノ)安息香酸の製造

【化93】



10

2'-メトキシ-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ビフェニル-3-カルボニトリル(75mg、0.171mmol)を20mlマイクロ波バイアル内でジオキサン(6ml)に溶解し、HCl(1M水溶液、6ml、6.00mmol)を加え、バイアルを密閉し、130℃で90分間加熱した。揮発性物質をエバポレート後、粗物質を水に懸濁し、簡単に超音波処理を行い、生成物を濾過により回収した。固形物を水で洗浄し、窒素気流下で乾燥した。65.9mgの白色の固形物である4-(3-シアノ-2'-メトキシビフェニル-4-イルアミノ)安息香酸が単離され(純度>95%(UV-HPLC、100%を超える収率はおそらく水による)、さらに精製することなく用いた。

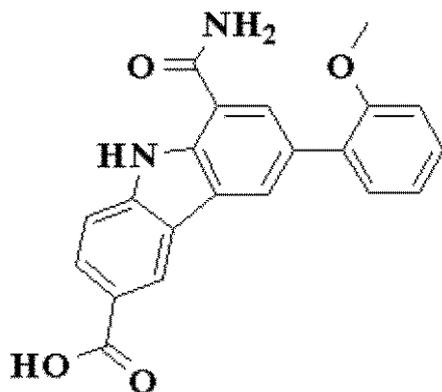
20

MS (ESI) m/z 343 (M-H).

【0231】

177F. 8-カルバモイル-6-(2-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-3-カルボン酸の製造

【化94】



30

5mlのマイクロ波バイアルに4-(3-シアノ-2'-メトキシビフェニル-4-イルアミノ)安息香酸(63mg、0.161mmol)、酢酸(4ml)およびパラジウム(II)アセテート(106mg、0.472mmol)をロードし、密閉し、130℃で12時間加熱した。反応混合物を0.45μmナイロンフィルターを通して濾過し、フィルターを酢酸で洗浄し、回収した液体をエバポレートした。31.5mgの8-カルバモイル-6-(2-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-3-カルボン酸が茶色のフィルムとして単離され、さらに精製することなく用いた。

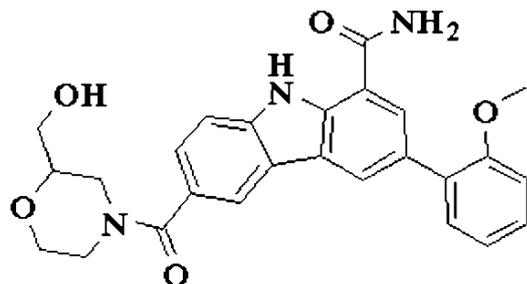
40

MS (ESI) m/z 359 (M-H).

【0232】

177.6-(2-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-カルボニル)-3-(2-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化 9 5】

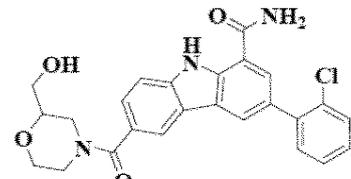
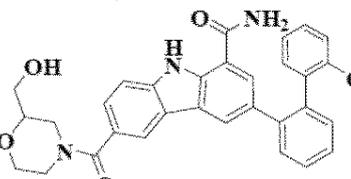
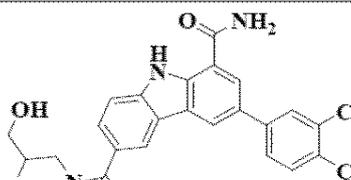
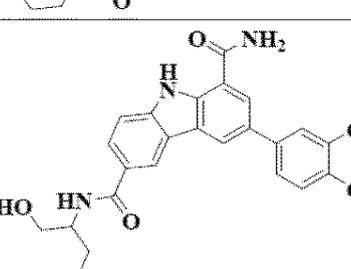
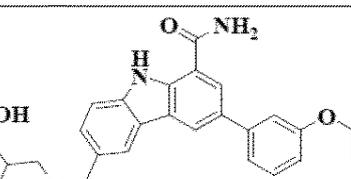
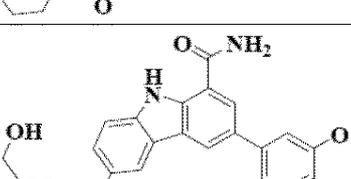


8 - カルバモイル - 6 - (2 - メトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 3 - カルボ
 ン酸 (31.5 mg、0.061 mmol)、HATU (75 mg、0.197 mmol)、DMA P (25 mg、0.205 mmol)、モルホリン - 2 - イルメタノール (3
 5 mg、0.299 mmol) および DMF (3 ml) を混合し、室温で 18 時間攪拌し
 た。0.45 μm ナイロンフィルターを通して反応混合物を濾過し、プラパラティブ H P
 LC (水 / CH₃CN / NH₄OAc 溶出システム) で精製した。生成物を含むフラクシ
 ョンを回収し、S P E E D V A C (登録商標) でエバポレートした。13.4 mg の 6 -
 (2 - (ヒドロキシメチル) モルホリン - 4 - カルボニル) - 3 - (2 - メトキシフェニ
 ル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドを灰白色の固形物として単離した。
 MS (ESI) m/z 460 [M+H]. ¹H NMR (CD₃OD) ppm 8.45 (d, 1H, J = 1.5)、8.2
 7 (bs, 1H)、8.09 (d, 1H, J = 1.5)、7.71 (d, 1H, J = 8.6)、7.56 (dd, 1H,
 J = 8.4, 1.7)、7.47 (dd, 1H, J = 7.5, 1.7)、7.37 (dt, 1H, J ~ 8, ~8, 1.7
)、7.14 (d, 1H, J = 8.5)、7.09 (dt, 1H, J = 0.9, 7.5, 7.5)、4.05-3.90 (b
 , 2H)、3.86 (s, 3H)、3.70-3.55 (b, 4H)、3.5-3.0 (b, 3H) .

【 0 2 3 3】

表 10 の以下の化合物は、実施例 177 に記載の製造方法を用いて合成された。

【表 10 - 1】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z*
178		3-(2-クロロフェニル)-6-(2-(ヒドロキシメチル) モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド	10.04	464
179		3-(2'-クロロビフェニル-2-イル)-6-(2-(ヒドロキシメチル) モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド	9.58	540
180		3-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(2-(ヒドロキシメチル) モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド	9.64	498
181		3-(3,4-ジクロロフェニル)-N ⁶ -(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1,6-ジカルボキサミド	13.48	472
182		6-(2-(ヒドロキシメチル) モルホリン-4-カルボニル)-3-(3-イソプロポキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド	9.02	488
183		6-(2-(ヒドロキシメチル) モルホリン-4-カルボニル)-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド	11.07	520

10

20

30

【表 10 - 2】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z*
184		3-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサゾール-5-イル)-6-(2-(ヒドロキシメチル) モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	7.66	474
185		3-(3-クロロフェニル)-6-(2-(ヒドロキシメチル) モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	8.75	464
186		3-(3'-クロロビフェニル-3-イル)-6-(2-(ヒドロキシメチル) モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	10.93	540

10

20

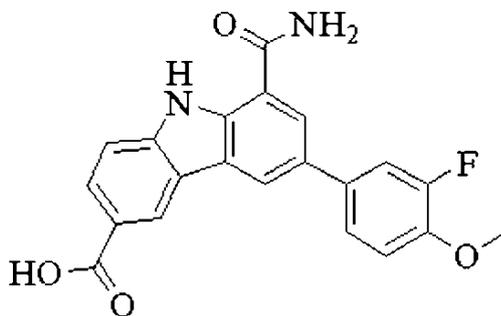
HPLC 条件: Waters Sunfire C18 3.5 μ m, 4.6x150 mm カラム, 流速 = 2ml/分, 溶媒 A = 0.1%TFA/95%水/5%メタノール, 溶媒 B = 0.1%TFA/5%水/95%メタノール. 10%B から 100%B のグラジエント, 15 分, 次いで 100%B の均一濃度. 検出: UV, 220 nm.

* (M+H)⁺ 特に断らない限り, 全ての場合において(M+H)⁺が観察された。

【 0 2 3 4 】

実施例 1 8 7

【化 9 6】



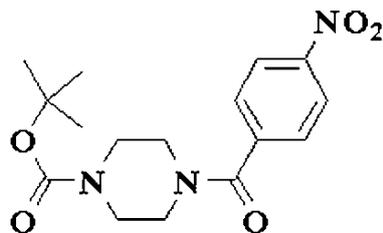
30

8 - カルバモイル - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 3 - カルボン酸

40

1 8 7 A . t e r t - ブチル 4 - (4 - ニトロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキシルートの製造

【化97】



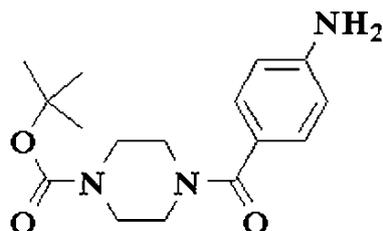
500 ml 丸底フラスコに、4 - ニトロベンゾイルクロリド (10.2 g、53.9 mmol) およびジクロロメタン (100 ml) をロードし、0 °C に冷却した。ピリジン (10 ml、124 mmol)、次いで tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (10.2 g、54.8 mmol) (固体、少量ずつ) を 0 °C で攪拌しつつ加えた。加え終わった後、氷浴を取り外し、反応混合物を室温に昇温させつつ終夜攪拌した。混合物を 250 ml 酢酸エチルおよび 250 ml 1 N HCl 水溶液をロードした分液漏斗に注いだ。層を分離し、有機層を再度 1 M HCl 水溶液、次いで、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 x)、次いでブライン (1 x) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。12.9 g の tert - ブチル 4 - (4 - ニトロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを白色の固形物として単離した。

MS (ESI) m/z 280 (M+H-C₄H₈)、236 (M+H-BOC)。¹H NMR (CDCl₃) ppm 8.28 (d, 2 H, J = 8.6)、7.57 (d, 2 H, J = 8.6)、3.76 (bs, 2 H)、3.53 (bs, 2 H)、3.39 (bs, 2H)、3.33 (bs, 2H)、1.46 (s, 9H)。

【0235】

187B. tert - ブチル 4 - (4 - アミノベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの製造

【化98】



tert - ブチル 4 - (4 - ニトロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (12.9 g、38.5 mmol) をメタノール (150 ml) に溶解し、500 - ml PARR フラスコに移した。フラスコに窒素をフラッシュし、10% Pd/C (0.38 g、0.357 mmol) を加え、再度窒素、次いで水素をフラッシュし、次いで浸透しながら 17 時間水素化した (H₂ 気圧: 50 psi)。反応混合物を CELITE (登録商標) を通して濾過し、その CELITE (登録商標) を MeOH で洗浄し、回収した液体を減圧下で濃縮した。11.67 g の tert - ブチル 4 - (4 - アミノ - ベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートがベージュ色の固形物として単離された。

MS (ESI) m/z 306 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) ppm 7.25 (d, 2 H, J = 7.7)、6.64 (d, 2 H, J = 7.7)、3.89 (bs, 2 H)、3.58 (bs, 4 H)、4.43 (bs, 4H)、1.46 (s, 9H)。

【0236】

187C. tert - ブチル 4 - (4 - (4 - プロモ - 2 - シアノフェニルアミノ) - ベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの製造

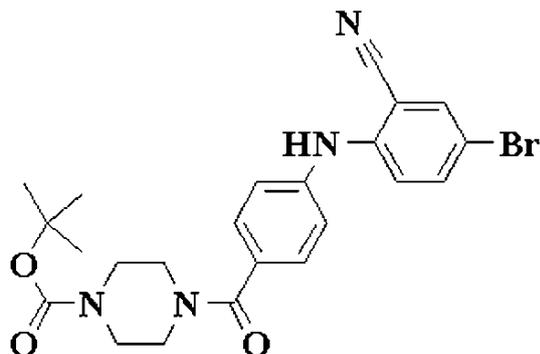
10

20

30

40

【化99】



10

KOtBu (2.81 g, 25.08 mmol) を丸底フラスコ内で 20 ml の DMSO に溶解した。tert-ブチル 4-(4-アミノベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート (7 g, 22.92 mmol) / 30 ml DMSO を加え、得られた混合液を室温で 15 分間攪拌し、次いで氷浴で 5 分間冷却した。5-ブロモ-2-フルオロベンゾニトリル (4.6 g, 23.00 mmol) / 20 ml DMSO を加えた。氷浴を取り外し、混合物を室温に昇温しつつ 5 時間攪拌した。LCMS により、生成物と反応しなかった開始物質が存在することが分かった。さらに KOtBu (2 g, 17.82 mmol) を加え、反応液を室温で終夜攪拌した。ジクロロメタンをロードした分液漏斗に混合液を移し、NH₄Cl 水溶液で希釈した。層を分離し、有機層を再度水、次いでブライン

20

で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をジクロロメタンに溶解し、溶液が濁るまで酢酸エチルを加えながら還流し、次いで室温に放冷した。生成物が沈殿し、それを濾過により回収した。6.40 g の tert-ブチル 4-(4-(4-ブロモ-2-シアノフェニルアミノ)-ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートが白色の固形物として単離された。母液を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (100% ジクロロメタンから 50% 酢酸エチル / ジクロロメタンのグラジエント) で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、エバポレートし、さらに 0.90 g の生成物を淡黄色の固形物として得た。

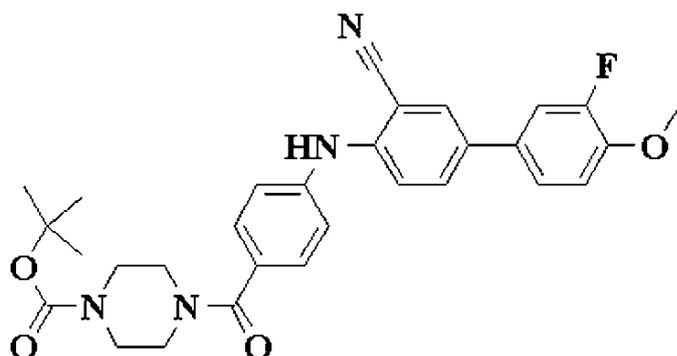
30

MS (ESI) m/z 485/487 (1 Br 同位体パターン) (M+H)、429/431 (1 Br 同位体パターン) (M+H-C₄H₈)。 ¹H NMR (CDCl₃) ppm 7.64 (s, 1H)、7.50 (d, 1H, J = 9.2)、7.42 (d, 2H, J = 8.3)、7.19-7.15 (m, 3H)、6.39 (s, 1H)、3.80-3.40 (b, 8H)、1.47 (s, 9H)。

【0237】

187D. tert-ブチル 4-(4-(3-シアノ-3'-フルオロ-4'-メトキシビフェニル-4-イルアミノ)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートの製造

【化100】



40

125 ml 吸引フラスコに tert-ブチル 4-(4-(4-ブロモ-2-シアノフェニルアミノ)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート (6.55 g, 13.49 mmol)、3-フルオロ-4-メトキシフェニルボロン酸 (2.75 g, 16.19 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (0.43 g, 0.372 mmol) をロードした。

50

トルエン (45 mL)、MeOH (22.50 mL) および 2 M Na₂CO₃ 水溶液 (16.87 mL、33.7 mmol) を加え、フラスコに窒素をフラッシュし、密閉し、105 で5時間加熱した。反応混合物を水およびジクロロメタンをロードした分液漏斗に注ぎ、層を分離し、水層を再度ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、ラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィ (100% CH₂Cl₂ から 67% CH₂Cl₂ + 33% 酢酸エチルのグラジエント溶出) で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下で濃縮した。6.88 g の tert - ブチル 4 - (4 - (3 - シアノ - 3' - フルオロ - 4' - メトキシビフェニル - 4 - イルアミノ) ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - カルボキシレート を淡黄色の泡沫 (純度 ~ 80%) として単離した。これをさらに精製することなく用いた。

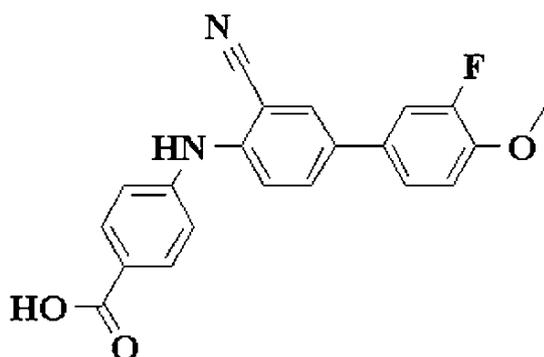
10

MS (ESI) m/z 529 (M-H).

【0238】

187E. 4 - (3 - シアノ - 3' - フルオロ - 4' - メトキシビフェニル - 4 - イルアミノ) 安息香酸の製造

【化101】



20

tert - ブチル 4 - (4 - (3 - シアノ - 3' - フルオロ - 4' - メトキシビフェニル - 4 - イルアミノ) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (6.88 g、10.37 mmol) を 350 mL 吸引フラスコ内でジオキサン (100 mL) に溶解した。HCl 水溶液 (1 N、100 mL、100 mmol) を加え、反応液を 130 で2時間加熱した。白色の沈殿が生じた。反応混合物を ~ 50 mL の体積になるまで濃縮し、濾過した。回収した固形物を水で洗浄し、窒素気流下で乾燥した。4.62 g の 4 - (3 - シアノ - 3' - フルオロ - 4' - メトキシビフェニル - 4 - イルアミノ) 安息香酸を灰白色の固形物として回収した。これをさらに精製することなく用いた。

30

MS (ESI) m/z 361 (M-H).

【0239】

187.8 - カルバモイル - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 9H - カルバゾール - 3 - カルボン酸の製造

4 - (3 - シアノ - 3' - フルオロ - 4' - メトキシビフェニル - 4 - イルアミノ) 安息香酸 (4.52 g、9.73 mmol)、酢酸 (200 mL) およびパラジウム (II) アセテート (4.37 g、19.46 mmol) をロードした 350 mL 吸引フラスコを密閉し、130 で12時間加熱した。混合物を CELITE (登録商標) を通して濾過し、固形物を酢酸で洗浄し、回収した濾液を減圧下で濃縮した。2.14 g の茶色の固形物である 8 - カルバモイル - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 9H - カルバゾール - 3 - カルボン酸を単離し、さらに精製することなく用いた。

40

HPLC 保持時間; 9.26 分 (HPLC 条件を表 10 および表 11 に示す)。

MS (ESI) m/z [M-H]- 477.

【0240】

表 11 に示す以下の化合物は、実施例 177 に記載のアミドカップリング方法を用いて合成された。

【表 1 1 - 1】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z*
188		3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)- 6-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジ ン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール -1-カルボキシアミド	10.15	538
189		(R)-3-(3-フルオロ-4-メキシフェニ ル)-6-(3-ヒドロキシピペリジン-1-カル ボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボ キシアミド	8.33	462
190		(S)-3-(3-フルオロ-4-メキシフェニ ル)-6-(3-ヒドロキシピペリジン-1-カル ボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボ キシアミド	8.42	462
191		N ⁶ -(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イ ル)-3-(3-フルオロ-4-メキシフェニ ル)-9H-カルバゾール-1,6-ジカルボ キシアミド	7.02	452
192		(S)-3-(3-フルオロ-4-メキシフェニ ル)-6-(3-ヒドロキシピペリジン-1-カル ボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボ キシアミド	7.61	448

10

20

30

40

【表 1 1 - 2】

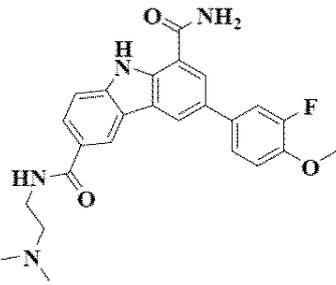
実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z*
193		(R)-3-(3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-6-(3-(ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	7.71	448
194		6-(4-(シクロプロパンカルボニル)ピペラジン-1-カルボニル)-3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	8.88	515
195		3-(3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-6-(2-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	7.79	478
196		6-((1S,4S)-2-オキサ-5-アザスピロ[2.2.1]ヘプタン-5-カルボニル)-3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	8.67	460
197		3-(3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-6-(4-(ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	7.85	462

10

20

30

【表 1 1 - 3】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z*
198		N ⁶ -(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1,6-ジカルボキシアミド	6.02	449

10

HPLC 条件: Waters Sunfire C18 3.5 μ m, 4.6x150 mm カラム. 流速 = 2ml/分. 溶媒 A = 0.1%TFA/95%水/5%メタノール, 溶媒 B = 0.1%TFA/5%水/95%メタノール. 10%B から 100%B のグラジエント, 15 分, 次いで 100%B の均一濃度. 検出: UV, 220 nm.

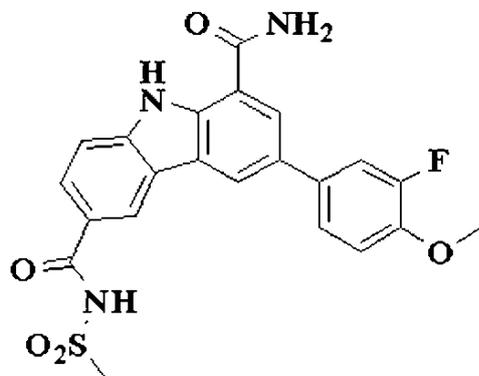
* 特に断らない限り, 全ての場合において(M+H)⁺が観察された。

【 0 2 4 1】

実施例 1 9 9

【化 1 0 2】

20



30

3 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - N⁶ - (メチルスルホニル) - 9 H - カルバゾール - 1 , 6 - ジカルボキシアミド

8 - カルバモイル - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 3 - カルボン酸 (53 mg, 0.070 mmol, 実施例 187) / DMF (1 ml) に DMA P (63 mg, 0.516 mmol), 次いで EDC (128 mg, 0.668 mmol) およびメタンスルホンアミド (92 mg, 0.967 mmol) を加え, 混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を 0.45 μ m ナイロンフィルターを通して濾過し, プラパラティブ HPLC (水 / CH₃CN / NH₄OAc 溶出システム) で精製した。生成物を含むフラクションをエバポレートし, 17.5 mg の 3 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - N⁶ - (メチルスルホニル) - 9 H - カルバゾール - 1 , 6 - ジカルボキシアミドを灰白色の固形物として得た。

40

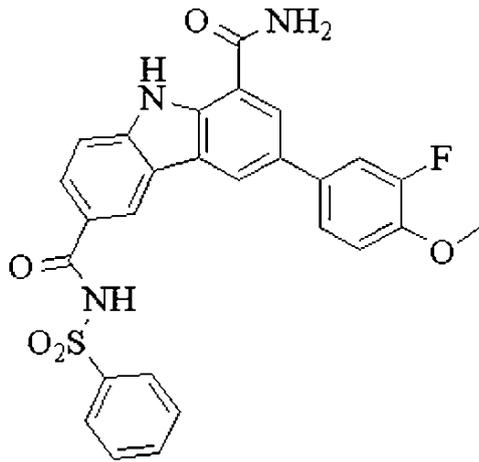
HPLC 保持時間: 11.10 分 (HPLC 条件は表 10 および表 11 に示す) .

MS (ESI) m/z [M-H]⁻ - 454; [M+H]⁺ 456. ¹H NMR (CD₃OD) ppm 8.88 (s, 1 H) , 8.53 (d, 1H, J = 1.3) , 8.16 (m, 2H) , 7.63 - 7.55 (m, 3H) , 7.22 (t, 1H, 8.5) , 3.96 (s, 3H) , 3.25 (s, 3H) .

【 0 2 4 2】

実施例 2 0 0

【化103】



10

3 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - N⁶ - (フェニルスルホニル) - 9 H - カルバゾール - 1 , 6 - ジカルボキシアミド

実施例 199 に記載の方法に従い、ベンゼンスルホンアミドをメチルスルホンアミドの代わりに用いることにより製造した。

HPLC 保持時間：11.25 分 (HPLC 条件は表 10 および表 11 による)。

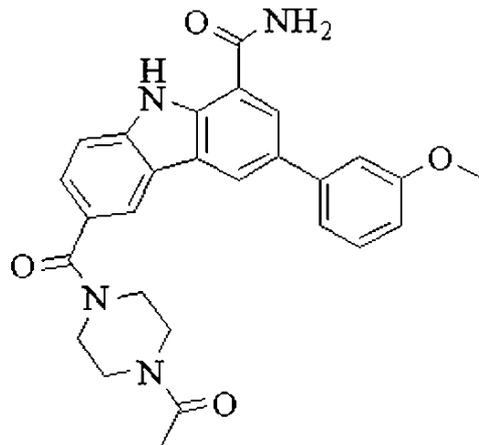
MS (ESI) m/z [M-H]⁻ 516; [M+H]⁺ 518.

20

【0243】

実施例 201

【化104】

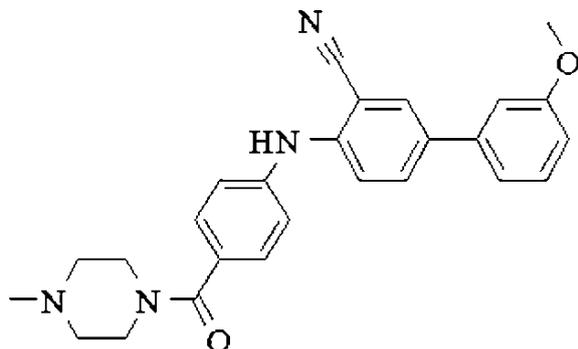


30

6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

201A . 3' - メトキシ - 4 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニルアミノ) - ビフェニル - 3 - カルボニトリルの製造

【化105】



40

50

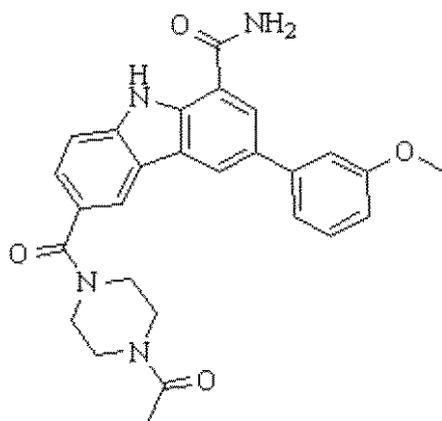
3'-メトキシ-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)-ビフェニル-3-カルボニトリルは、実施例177Dの記載に従い、3-メトキシフェニルボロン酸を用いて製造された。

MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 427.

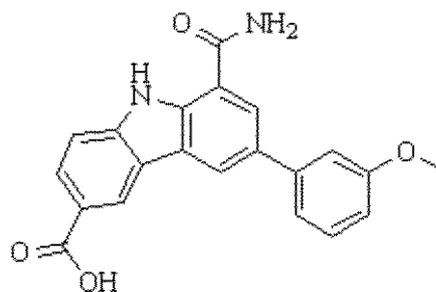
【0244】

201.6-(4-アセチルピペラジン-1-カルボニル)-3-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化106】



201



201B

5 ml マイクロ波バイアルに3'-メトキシ-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ビフェニル-3-カルボニトリル(102 mg、0.191 mmol、実施例201A)、ジアセトキシパラジウム(134 mg、0.597 mmol)および酢酸(4 ml)をロードし、120 で3.5時間加熱した。LCMS分析により、最大ピーク(UV測定) $m/e^+ = 454$ が検出されたが、これはN-メチル基のN-ホルミルへの酸化およびホルミルのアセチルへの交換が起こったがジフェニルアミンのカルバゾールへの酸化的環化は起こっていないことと一致する。反応混合物をさらに10時間、135 に加熱した。パラジウム(II)酢酸(115 mg、0.512 mmol)を加え、反応混合物を130 で24時間加熱した。反応混合物を0.45 μm ナイロンフィルターを通して濾過し、粗物質をプラパラティブHPLC(水/CH₃CN/NH₄OAc 溶出システム)で精製した。生成物を含むフラクションを回収し、減圧下で濃縮した。12.4 mgの201B(灰白色の固形物)および6.7 mgの6-(4-アセチルピペラジン-1-カルボニル)-3-(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド(灰白色の固形物)が単離された。

【0245】

実施例201の解析データ

HPLC保持時間: 7.14分(HPLC条件は表6および表7の通り)。

MS (ESI) m/z $[M-H]^-$ 469; $[M+H]^+$ 471.

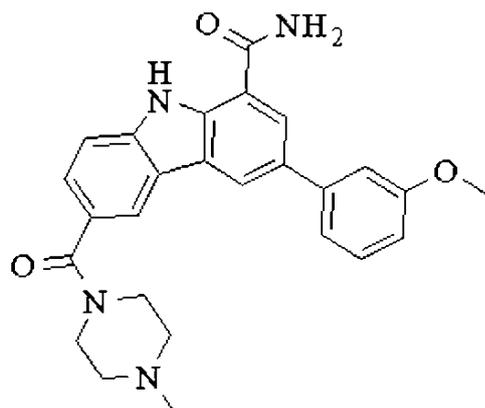
HPLC保持時間: 7.14分(HPLC条件: Waters Sunfire C18 3.5 μm、4.6 x 150 mmカラム、流速 = 2 ml/分、溶媒A = 0.1% TFA / 95% 水 / 5% メタノール、溶媒B = 0.1% TFA / 5% 水 / 95% メタノール、10% B から100% B、12分間のグラジエント、次いで100% Bの均一濃度、検出: 220 nmのUV)。

【0246】

201Bの解析データ

MS (ESI) m/z $[M-H]^-$ 359; $[M+H]^+$ 361.

【0247】

実施例 202【化 107】

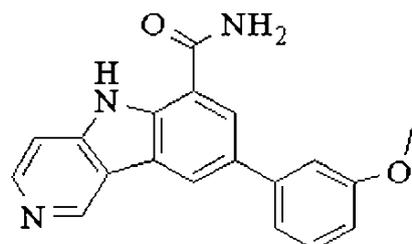
10

3 - (3 - メトキシフェニル) - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

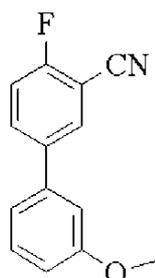
3 - (3 - メトキシフェニル) - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドは、実施例 177 に記載のアミドカップリング反応を用い、201B (実施例 201 の製造中に得られる) の副産物として製造された。

MS (ESI) m/z $[M-H]^-$ 441; $[M+H]^+$ 443. 1H NMR (CD_3OD) ppm 8.62 (d, 1H, $J = 1.6$), 8.34 (d, 1H, $J = 0.9$), 8.25 (d, 1H, $J = 1.8$), 7.71 (d, 1H, $J = 8.6$), 7.55 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.7$), 7.43 - 7.37 (m, 3H), 6.95 (dt, 1H, $J = 6.7, 2.4, 2.4$), 3.93 (s, 3H), 3.77 (b, 4H), 2.57 (b, 4H), 2.38 (s, 3H).

20

【 0248】実施例 203【化 108】

30

8 - (3 - メトキシフェニル) - 5 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 6 - カルボキシアミド、HCl203A . 4 - フルオロ - 3 ' - メトキシビフェニル - 3 - カルボニトリルの製造【化 109】

40

5 - ブロモ - 2 - フルオロベンゾニトリル (1 . 00 g , 5 . 0 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0 . 44 g , 0 . 38 mmol)、トルエン (16 mL) および (2 M) 水酸化ナトリウム水溶液 (5 . 67 mL , 11 . 35 mmol) の懸濁液を窒素下で攪拌し、3 - メトキシフェニルボロン酸 (1 . 00 g , 6 . 80 mmol) / メタノール (3 mL) 室温で加えた。反応混合物を 12 時間、還

50

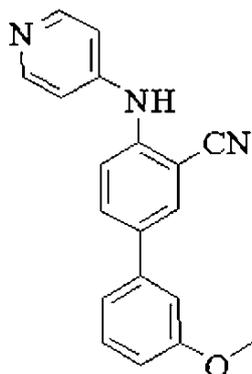
流下で撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水および酢酸エチルで分液処理した。層を分離し、有機層を濾過した。有機層を水、(5%)アンモニア水、およびブラインで洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、粗生成物を得た。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル=100/0-70/30)で精製し、0.98gの4-フルオロ-3'-メトキシビフェニル-3-カルボニトリルを得た。

MS (ESI) m/z 228.3 (M+H). ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 7.73 - 7.83 (2 H, m)、7.38 (1 H, t, $J=7.93$ Hz)、7.23 - 7.30 (1 H, m)、7.08 (1 H, d, $J=7.63$ Hz)、7.01 (1 H, t, $J=1.98$ Hz)、6.94 (1 H, dd, $J=8.24, 2.44$ Hz)、3.86 (3 H, s).

【0249】

203B. 3'-メトキシ-4-(ピリジン-4-イルアミノ)ビフェニル-3-カルボニトリルの製造

【化110】



4-フルオロ-3'-メトキシビフェニル-3-カルボニトリル(0.50g、2.20mmol)のDMSO(4mL)溶液にピリジン-4-アミン(0.23g、2.42mmol)および KOtBu (0.15g、1.38mmol)を加えた。反応液を窒素下、室温において12時間撹拌した。反応混合物を水および酢酸エチルで分液処理し、層を分離し、有機相を水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、粗生成物を得た。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM/(2M) $\text{NH}_4\text{-MeOH}$ =100/0-95/5)で精製し、0.53gの3'-メトキシ-4-(ピリジン-4-イルアミノ)ビフェニル-3-カルボニトリルを得た。

MS (ESI) m/z 302.2 (M+H). ^1H NMR (MeOD) δ ppm 8.24 (2 H, d, $J=6.41$ Hz)、8.01 (1 H, d, $J=2.44$ Hz)、7.93 (1 H, dd, $J=8.70, 2.29$ Hz)、7.61 (1 H, d, $J=8.55$ Hz)、7.40 (1 H, t, $J=7.93$ Hz)、7.17 - 7.30 (2 H, m)、6.92 - 7.05 (3 H, m)、3.88 (3 H, s).

【0250】

203. 8-(3-メトキシフェニル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-6-カルボキサミド、HClの製造

5mLマイクロ波バイアルに3'-メトキシ-4-(ピリジン-4-イルアミノ)ビフェニル-3-カルボニトリル(60.0mg、0.20mmol)、ジアセトキシパラジウム(89.0mg、0.40mmol)およびAcOH(2mL)を加えた。管を密閉し、反応物を160で1時間撹拌した。反応混合物を濾過し、プレパラティブHPLC(100x30mm Luna C18カラム、流速42mL/分、A:B=80:20で開始、A:B=0:100で終了のグラジエント溶出、[A=10mM NH_4OAc /5%アセトニトリル水溶液; B=10mM NH_4OAc /95%アセトニトリル水溶液]、20分間)で精製した。生成物を含むHPLCフラクションをPHENOMENE X(登録商標)Strata-X-C 33 μm カチオンミックス-モード重合体のカートリッジにアプライした。これをメタノールで洗浄し、生成物を2Nアンモニア/メタノール溶液で溶出した。溶媒を除去し、(1eq)の1N HCl/メタノール溶液を加えることにより、HCl塩に変換した。溶媒を除去し、10.00mgの8-(3-メトキ

10

20

30

40

50

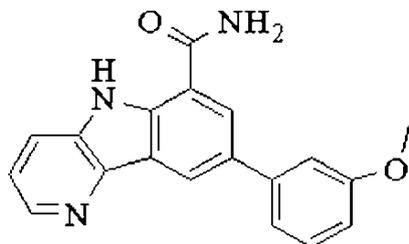
シフェニル) - 5 H - ピリド[4, 3 - b] インドール - 6 - カルボキシアミド、HCl を得た。

MS (ESI) m/z 318.2 (M+H). ¹H NMR (MeOD) d ppm 9.67 (1 H, s)、8.86 (1 H, d, J=1.53 Hz)、8.60 (1 H, d, J=6.71 Hz)、8.49 (1 H, d, J=1.53 Hz)、8.07 (1 H, d, J=6.71 Hz)、7.37 - 7.51 (3 H, m)、6.95 - 7.06 (1 H, m)、3.93 (3 H, s)

【0251】

実施例 204

【化111】

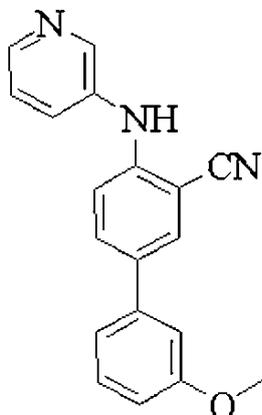


10

8 - (3 - メトキシフェニル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b] インドール - 6 - カルボキシアミド、HCl

204A. 3' - メトキシ - 4 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) ビフェニル - 3 - カルボニトリルの製造

【化112】



20

30

4 - フルオロ - 3' - メトキシビフェニル - 3 - カルボニトリル (0.60 g、2.64 mmol、実施例 203A) の DMSO (4 mL) 溶液にピリジン - 3 - アミン (0.27 g、2.90 mmol) および KOtBu (0.15 g、1.38 mmol) を加えた。反応液を窒素下に置いて室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を水および酢酸エチルで分液処理し、層を分離し、有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、粗生成物を得た。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM / (2 M) NH₄ - MeOH = 100 / 0 - 95 / 5) で精製し、0.53 g の 3' - メトキシ - 4 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) ビフェニル - 3 - カルボニトリルを得た。

40

MS (ESI) m/z 302.2 (M+H). ¹H NMR (MeOD) d ppm 8.43 (1 H, d, J=2.75 Hz)、8.19 (1 H, dd, J=4.88, 1.22 Hz)、7.91 (1 H, d, J=2.14 Hz)、7.81 (1 H, d, J=8.70, 2.29 Hz)、7.56 - 7.73 (1 H, m)、7.32 - 7.47 (3 H, m)、7.11 - 7.23 (2 H, m)、6.94 (1 H, dd, J=8.24, 2.44 Hz)、3.87 (3 H, s).

【0252】

204. 8 - (3 - メトキシフェニル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b] インドール - 6 - カルボキシアミド、(HCl 塩として製造) の製造

5 mL マイクロ波バイアルに 3' - メトキシ - 4 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) ビフェニル - 3 - カルボニトリル (100.0 mg、0.33 mmol)、ジアセトキシパラ

50

ジウム (149.0 mg、0.66 mmol) および AcOH (2 mL) を加えた。環を密閉し、反応物を 160 で 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、プレパラティブ HPLC (100 x 30 mm Luna C18 カラム、流速 42 mL/分、A : B = 80 : 20 で開始、A : B = 0 : 100 で終了のグラジエント溶出、[A = 10 mM NH₄OAc / 5% アセトニトリル水溶液 ; B = 10 mM NH₄OAc / 95% アセトニトリル水溶液]、20 分間) で精製した。生成物を含む HPLC フラクションを PHENOMENEX (登録商標) Strata-X-C 33 μm カチオンミックス - モード重合体のカートリッジにアプライした。これをメタノールで洗浄し、生成物を 2 N アンモニア / メタノール溶液で溶出した。溶媒を除去し、生成物を 1 eq の 1 N HCl / メタノール溶液を加えることにより、HCl 塩に変換した。溶媒を除去し、12.00 mg の 8 - (3 - メトキシフェニル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b] インドール - 6 - カルボキシアミド、HCl を得た。

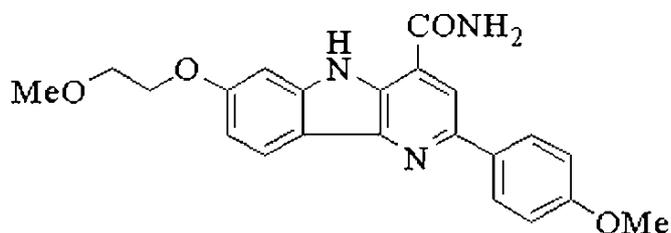
10

MS (ESI) m/z 318.2 (M+H). ¹H NMR (MeOD) δ ppm 8.77 - 8.85 (3 H, m)、8.62 (1 H, d, J = 1.83 Hz)、8.06 (1 H, dd, J = 8.24, 5.80 Hz)、7.48 (1 H, t, J = 7.93 Hz)、7.39 - 7.44 (2 H, m)、7.04 (1 H, dd, J = 8.09, 1.68 Hz)、3.93 (3 H, s).

【0253】

実施例 205

【化113】



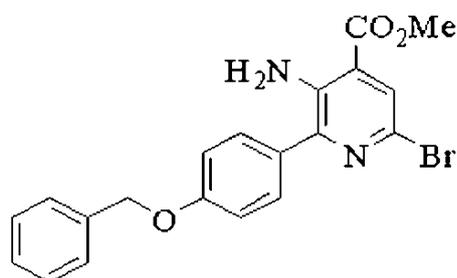
20

7 - (2-メトキシエトキシ) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド

205 A . メチル 3 - アミノ - 2 - (4 - (ベンジルオキシ) - フェニル) - 6 - プロモイソニコチネートの製造

30

【化114】



メチル 3 - アミノ - 2 , 6 - ジブプロモイソニコチネート (1000 mg、3.23 mmol)、4 - (ベンジルオキシ) フェニルボロン酸 (883 mg、3.87 mmol)、フッ化セシウム (1176 mg、7.74 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン) - パラジウム (0) (224 mg、0.194 mmol) を含むフラスコに窒素をフラッシュした。ジメトキシエタン (16 mL) を加え、反応物を 80 で 18 時間加熱した。反応物を EtOAc および水で分液処理した。有機相を分離し、ラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。ラジアルシリカゲルクロマトグラフィ (30 から 20% 塩化メチレンを含むメチルヘキサンによる段階的グラジエント溶出) により、1055 mg のメチル 3 - アミノ - 2 - (4 - (ベンジルオキシ) - フェニル) - 6 - プロモイソニコチネートを黄色の固形物として得た。

40

MS (ESI) m/z 415.1 (M+H). ¹H NMR (CDCl₃) ppm 7.77 (1 H, s)、7.55 (2

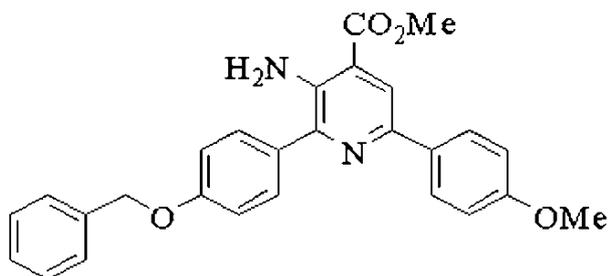
50

H, d, J=8.55 Hz)、7.31 - 7.46 (5 H, m)、7.06 (2 H, d, J=8.55 Hz)、5.95 (2 H, br. s.)、5.12 (2 H, s)、3.92 (3 H, s)。

【0254】

205B. メチル3-アミノ-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-6-(4-メトキシフェニル)-イソニコチネート

【化115】



10

ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(132 mg、0.322 mmol)、メチル3-アミノ-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-6-プロモイソニコチネート(665 mg、1.61 mmol)、4-メトキシフェニルボロン酸(293 mg、1.93 mmol)、パラジウム(II)アセテート(36.1 mg、0.161 mmol)、および三塩基性リン酸カリウム(1025 mg、4.83 mmol)を含むフラスコに窒素をフラッシュした。テトラヒドロフラン(16 mL)を加え、反応物を終夜加熱還流した。反応物をEtOAcおよび水で分液処理した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。ラジアルシリカゲルクロマトグラフィ(0から10% EtOAcを含むヘキサンによる段階的グラジエント溶出)により、556 mgのメチル3-アミノ-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-6-(4-メトキシフェニル)-イソニコチネートを黄色の油状物として得た。

20

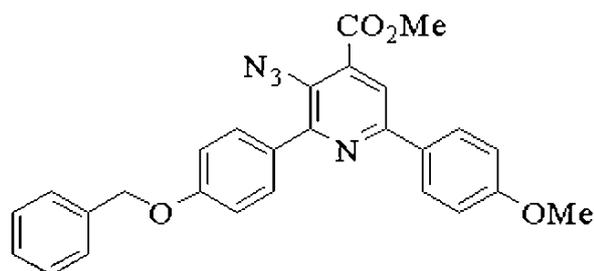
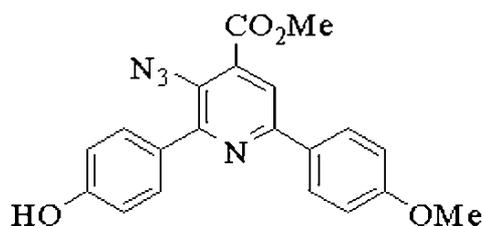
MS (ESI) m/z 441.2 (M+H). ¹H NMR (CDCl₃) ppm 8.01 (1 H, s)、7.92 (2 H, d, J=8.85 Hz)、7.67 (2 H, d, J=8.85 Hz)、7.44 - 7.48 (2 H, m)、7.40 (2 H, t, J=7.63 Hz)、7.35 (1 H, d, J=7.32 Hz)、7.10 (2 H, d, J=8.85 Hz)、6.94 (2 H, d, J=8.85 Hz)、5.94 (2 H, br. s.)、5.13 (2 H, s)、3.95 (3 H, s)、3.83 (3 H, s)。

30

【0255】

205C. メチル3-アジド-2-(4-ヒドロキシフェニル)-6-(4-メトキシフェニル)-イソニコチネートおよびメチル3-アジド-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-6-(4-メトキシフェニル)-イソニコチネートの製造

【化116】



40

メチル3-アミノ-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-6-(4-メトキシフェニル)イソニコチネート(556 mg、1.262 mmol)をトリフルオロ酢酸(6 mL)に溶解し、得られた黄色の液体を氷浴により冷却した。亜硝酸ナトリウム(固体、174 mg、2.52 mmol)を攪拌しつつ加え、暗赤色の混合物を得た。30分後、アジ化ナトリウム(固体、821 mg、12.6 mmol)、次いでジエチルエーテル(6 mL)を加えた。この薄赤色の混合物を氷浴中で30分間攪拌した。反応液をロータリ

50

ーエバポレーターで濃縮し、次いでEtOAcおよび酸の中和に十分な量の飽和NaHCO₃水溶液（気体が発生する）で分液処理した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。ラジアルシリカゲルクロマトグラフィ（0から20% EtOAcを含むヘキサンによる段階的グラジエント溶出）により、2つの主生成物を油状物として得た：

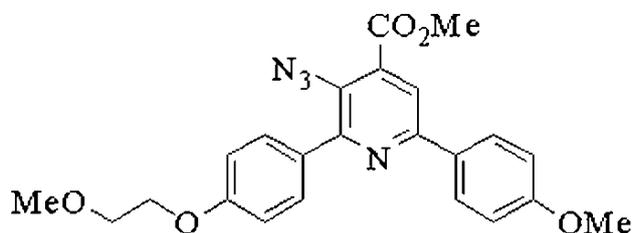
メチル3-アジド-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-6-(4-メトキシフェニル)イソニコチネート(356mg)：MS (ESI) m/z 467.2 (M+H). ¹H NMR (CDCl₃) ppm 8.00 - 8.06 (2 H, m)、7.94 (1 H, s)、7.81 - 7.86 (2 H, m)、7.44 - 7.49 (2 H, m)、7.37 - 7.43 (2 H, m)、7.31 - 7.36 (1 H, m)、7.08 - 7.13 (2 H, m)、6.94 - 7.01 (2 H, m)、5.15 (2 H, s)、3.99 - 4.06 (3 H, m)、4.03 (3 H, s)、3.87 (3 H, s)；

メチル3-アジド-2-(4-ヒドロキシフェニル)-6-(4-メトキシフェニル)イソニコチネート(83mg)：MS (ESI) m/z 377.1 (M+H). ¹H NMR (CDCl₃) ppm 8.01 (2 H, d, J=8.85 Hz)、7.93 (1 H, s)、7.76 (2 H, d, J=8.55 Hz)、6.98 (2 H, d, J=8.55 Hz)、6.93 (2 H, d, J=8.24 Hz)、5.48 (1 H, br. s.)、4.03 (3 H, s)、3.86 (3 H, s)。

【0256】

205D.メチル3-アジド-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-6-(4-メトキシフェニル)-イソニコチネートの製造

【化117】



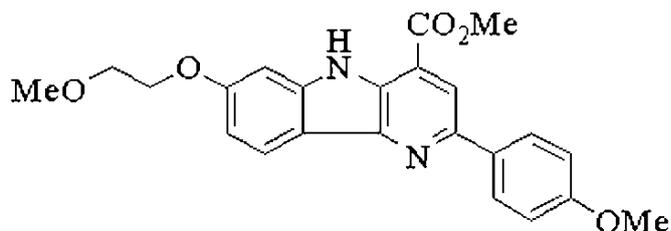
メチル3-アジド-2-(4-ヒドロキシフェニル)-6-(4-メトキシフェニル)イソニコチネート(83mg、0.221mmol)、炭酸セシウム(359mg、1.10mmol)、および2-プロモエチルメチルエーテル(0.062mL、0.662mmol)のアセトニトリル(1mL)混合物を75℃で5時間加熱した。反応物をEtOAcおよび水で分液処理した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。ラジアルシリカゲルクロマトグラフィ（0から30% EtOAcを含むヘキサンによる段階的グラジエント溶出）により、42mgのメチル3-アジド-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-6-(4-メトキシフェニル)イソニコチネートを油状物として得た。

MS (ESI) m/z 435.1 (M+H). ¹H NMR (CDCl₃) ppm 8.02 (2 H, d, J=8.55 Hz)、7.93 (1 H, s)、7.78 - 7.86 (2 H, m)、7.05 (2 H, d, J=8.85 Hz)、6.98 (2 H, d, J=8.85 Hz)、4.16 - 4.24 (2 H, m)、4.02 (3 H, s)、3.85 (3 H, s)、3.75 - 3.81 (2 H, m)、3.47 (3 H, s)。

【0257】

205E.メチル7-(2-メトキシエトキシ)-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレートの製造

【化 1 1 8】



メチル 3 - アジド - 2 - (4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル) - 6 - (4 - メトキシフェニル) - イソニコチネート (4 2 m g 、 0 . 0 9 7 m m o l) の 1 , 2 - ジクロロベンゼン (2 m L) 溶液を 1 6 0 で 1 0 分間加熱した。窒素気流下で溶媒を除去し、残渣をラジアルクロマトグラフィ (1 0 から 5 0 % E t O A c を含むヘキサンによる段階的グラジエント溶出) で精製し、メチル 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (2 8 m g) を固形物として得た。

MS (ESI) m/z 407.2 (M+H) . ¹H NMR (C D C l ₃) ppm 9.38 (1 H , s) 、 8.29 (1 H , d , J = 8.24 Hz) 、 8.13 (1 H , s) 、 8.10 (2 H , d , J = 8.55 Hz) 、 7.03 (2 H , d , J = 8.55 Hz) 、 6.94 - 7.02 (2 H , m) 、 4.19 - 4.28 (2 H , m) 、 4.07 (3 H , s) 、 3.88 (3 H , s) 、 3.79 - 3.84 (2 H , m) 、 3.49 (3 H , s) .

【 0 2 5 8 】

2 0 5 . 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミドの製造

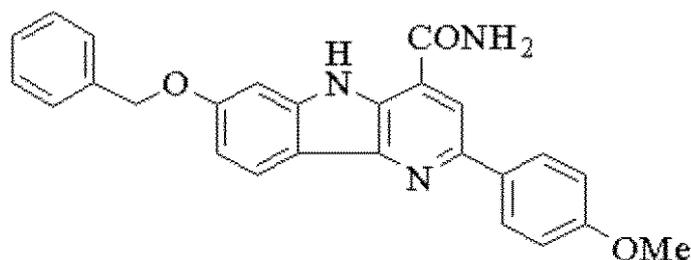
メチル 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (2 8 m g 、 0 . 0 6 9 m m o l) の 7 N アンモニア / M e O H (3 m L) 懸濁液を密閉したマイクロ波バイアル内で 6 0 で 2 2 時間加熱した。溶媒を除去し、残渣をラジアルクロマトグラフィ (2 から 4 % M e O H を含む D C M による段階的グラジエント溶出) で精製し、7 - (2 - メトキシエトキシ) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド (2 0 m g) を得た。

MS (ESI) m/z 392.1 (M+H) . ¹H NMR (M e O D) ppm 8.26 (1 H , d , J = 8.55 Hz) 、 8.07 (1 H , s) 、 8.01 - 8.06 (2 H , m) 、 7.16 (1 H , d , J = 2.14 Hz) 、 7.06 - 7.11 (2 H , m) 、 6.94 (1 H , d , J = 8.55 Hz) 、 4.21 - 4.29 (2 H , m) 、 3.89 (3 H , s) 、 3.83 (2 H , d d) 、 3.45 - 3.51 (3 H , s) .

【 0 2 5 9 】

実施例 2 0 6

【化 1 1 9】



7 - (ベンジルオキシ) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド

メチル 3 - アジド - 2 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 6 - (4 - メトキシフェニル) イソニコチネート (実施例 2 0 5 C 、 3 5 6 m g 、 0 . 7 6 3 m m o l) の 1 , 2 - ジクロロベンゼン (1 0 m L) 溶液を 1 6 5 で 2 0 分間加熱した。窒素気流下で溶媒を除去し、未精製のメチル 7 - (ベンジルオキシ) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレートを黄色の固形物として得た

。
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) ppm 9.37 (1 H, s)、8.29 (1 H, d, $J=8.85$ Hz)、8.13 (1 H, s)、8.07 - 8.12 (2 H, m)、7.47 - 7.51 (2 H, m)、7.38 - 7.44 (2 H, m)、7.31 - 7.37 (1 H, m)、7.00 - 7.05 (3 H, m)、5.19 (2 H, s)、4.07 (3 H, s)、3.88 (3 H, s)。

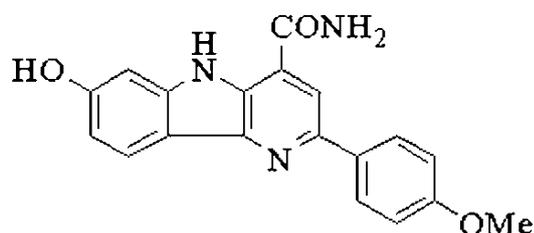
これを7 Nアンモニア/メタノール溶液(12 mL)に懸濁し、密閉マイクロ波バイアル中で60 で36時間加熱した。溶媒を除去し、残渣を塩化メチレンに溶解した。等量のヘキサンを加え、沈殿を濾過により回収した。これにより、160 mgの7-(ベンジルオキシ)-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミドを黄色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 424.1 (M+H)。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) ppm 11.38 (1 H, s)、8.55 (1 H, br. s.)、8.28 (1 H, s)、8.23 (2 H, d, $J=8.85$ Hz)、8.12 (1 H, d, $J=8.55$ Hz)、7.83 (1 H, br. s.)、7.49 - 7.57 (2 H, m)、7.44 (2 H, t, $J=7.48$ Hz)、7.31 - 7.40 (2 H, m)、7.10 (2 H, d, $J=8.85$ Hz)、6.97 (1 H, dd, $J=8.70, 2.29$ Hz)、5.22 (2 H, s)、3.85 (3 H, s)。

【0260】

実施例207

【化120】



7-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド

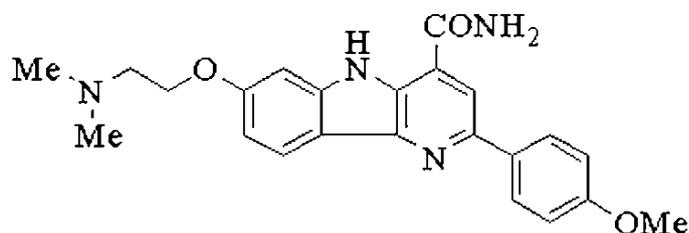
7-(ベンジルオキシ)-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド(実施例206、155 mg、0.366 mmol)、10%パラジウム活性炭(75 mg)およびギ酸アンモニウム(115 mg、1.83 mmol)の混合物を2時間加熱還流した。これを濾過し、濾液から溶媒を除去した。残渣を塩化メチレンに懸濁し、濾過し、7-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド(109 mg)を黄色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 334.1 (M+H)。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) ppm 11.23 (1 H, br. s.)、9.75 (1 H, br. s.)、8.52 (1 H, br. s.)、8.17 - 8.26 (3 H, m)、8.01 (1 H, d, $J=8.24$ Hz)、7.79 (1 H, br. s.)、7.04 - 7.13 (3 H, m)、6.74 (1 H, dd, $J=8.39, 1.98$ Hz)、3.85 (3 H, s)。

【0261】

実施例208

【化121】



7-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド

10

20

30

40

50

ジエチルアゾジカルボキシレート (0.057 mL、0.360 mmol) をトリフェニルホスフィン (94 mg、0.360 mmol) の乾燥 THF (1 mL) 氷冷溶液に加えた。氷浴を取り外し、7-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド (実施例 207、60 mg、0.180 mmol) および 2-(ジメチルアミノ)エタノール (24 mg、0.270 mmol) の乾燥 THF (1 mL) 溶液を 15 分後に加えた。室温で 2 時間攪拌後、反応をラインで停止させ、EtOAc で抽出した。抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。残渣をラジアルシリカゲルクロマトグラフィ (10 から 60% メタノールを含む塩化メチレンによる段階的グラジエント溶出)、次いで SCX カートリッジにより精製し、7-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド (12 mg) を黄色のガラス状物質として得た。

10

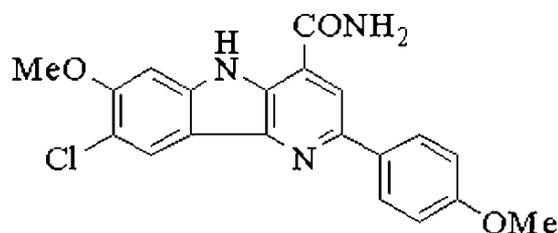
MS (ESI) m/z 405.1 (M+H). ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.34 (1 H, br. s.), 8.56 (1 H, s), 8.28 (1 H, s), 8.23 (2 H, d, J=8.85 Hz), 8.10 (1 H, d, J=8.55 Hz), 7.83 (1 H, s), 7.28 (1 H, d, J=2.14 Hz), 7.10 (2 H, d, J=8.85 Hz), 6.89 (1 H, dd, J=8.55, 2.44 Hz), 4.15 (2 H, t, J=5.95 Hz), 3.85 (3 H, s), 2.70 (2 H, t, J=5.80 Hz), 2.27 (6 H, s).

【0262】

実施例 209

【化 122】

20

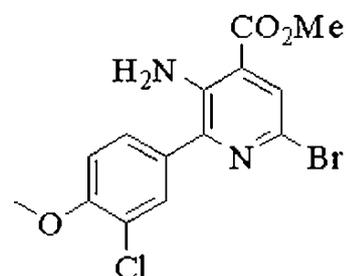


8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド

209A. メチル 3-アミノ-6-ブromo-2-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-イソニコチネートの製造

30

【化 123】



40

バイアル内のメチル 3-アミノ-2,6-ジブromoイソニコチネート (500 mg、1.613 mmol)、3-クロロ-4-メトキシフェニルボロン酸 (301 mg、1.613 mmol)、フッ化セシウム (588 mg、3.87 mmol)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (112 mg、0.097 mmol) の混合物に窒素をフラッシュした。ジメトキシエタン (8 mL) を加え、反応物を 80 で 18 時間加熱した。それを EtOAc および水で分液処理し、有機相を分離し、ラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。ラジアルシリカゲルクロマトグラフィ (25 から 40% 塩化メチレンを含むヘキサンによる段階的グラジエント溶出) により、メチル 3-アミノ-6-ブromo-2-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)イソニコチネート (181 mg) を黄色の固形物として得た。

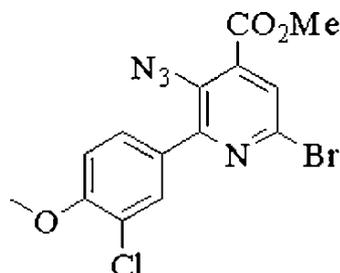
50

MS (ESI) m/z 373.0 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) ppm 7.79 (1 H, s)、7.66 (1 H, d, $J=2.14$ Hz)、7.52 (1 H, dd, $J=8.55, 2.14$ Hz)、7.02 (1 H, d, $J=8.55$ Hz)、5.94 (2 H, br. s.)、3.95 (3 H, s)、3.92 (3 H, s)

【0263】

209B. メチル3-アジド-6-ブロモ-2-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)
-イソニコチネートの製造

【化124】



10

メチル3-アミノ-6-ブロモ-2-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)イソニコチネート(181mg、0.487mmol)をトリフルオロ酢酸(2.4mL)に溶解し、氷浴により冷却した。亜硝酸ナトリウム(固体、67mg、0.97mmol)を撹拌しつつ加え、暗赤色の混合物を得た。10分後、アジ化ナトリウム(固体、317mg、4.87mmol)、次いでジエチルエーテル(2.4mL)を加えた。これを氷浴中
20
で10分間撹拌し、EtOAcおよび酸の中和に十分な量の飽和 NaHCO_3 水溶液(気体が発生する)で分液処理した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。これにより、メチル3-アジド-6-ブロモ-2-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)イソニコチネート(161mg)を黄色の固形物として得た。

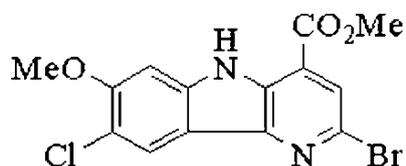
MS (ESI) m/z 398.9 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) ppm 7.85 (1 H, d, $J=2.14$ Hz)、7.75 (1 H, s)、7.71 (1 H, dd, $J=8.55, 2.14$ Hz)、7.01 (1 H, d, $J=8.55$ Hz)、4.01 (3 H, s)、3.96 (3 H, s).

【0264】

209C. メチル2-ブロモ-8-クロロ-7-メトキシ-5H-ピリド[3,2-b]イン
ドール-4-カルボキシレートの製造

30

【化125】



1,2-ジクロロエタン(0.1mL)をマイクロ波バイアル内のメチル3-アジド-6-ブロモ-2-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)イソニコチネート(56mg、0.14mmol)、オクタン酸ロジウム二量体(11mg、0.014mmol)および
40
破碎した4オングストロームモレキュラーシーブ(56mg)の混合物に加えた。バイアルを密閉し、60℃で終夜撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、濾過し、溶媒を濾液から除去した。ラジアルシリカゲルクロマトグラフィ(50から100%塩化メチレンを含むヘキサンによる段階的グラジエント溶出)により残渣を精製し、メチル2-ブロモ-8-クロロ-7-メトキシ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート(29mg)を得た。

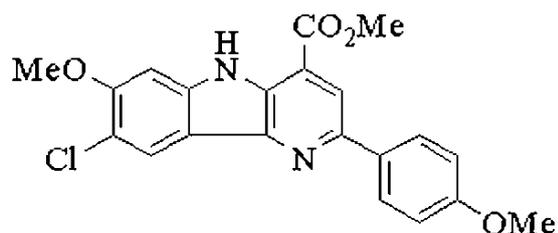
MS (ESI) m/z 370.9 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) ppm 9.51 (1 H, br. s.)、8.31 (1 H, s)、7.89 (1 H, s)、6.99 (1 H, s)、4.05 (3 H, s)、4.01 (3 H, s)

【0265】

50

209D. メチル8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレートの製造

【化126】



10

ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(6mg、0.015mmol)、4-メトキシフェニルボロン酸(14mg、0.093mmol)、メチル2-ブromo-8-クロロ-7-メトキシ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート(29mg、0.077mmol)、パラジウム(II)アセテート(1.7mg、7.7μmol)、および三塩基性リン酸カリウム(49.1mg、0.231mmol)を含んだバイアルに窒素をフラッシュした。テトラヒドロフラン(1mL)を加え、反応物を80℃で終夜加熱した。反応物をEtOAcおよび水で分液処理した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。ラジアルシリカゲルクロマトグラフィ(DCMで溶出)により、メチル8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート(29mg)を得た。

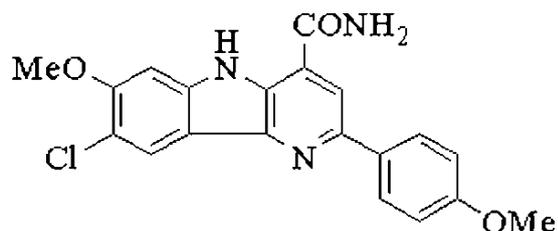
20

MS (ESI) m/z 397.0 (M+H). ¹H NMR (CDCl₃) ppm 9.31 (1 H, s)、8.31 (1 H, s)、8.00 - 8.12 (3 H, m)、6.99 - 7.07 (2 H, m)、6.90 (1 H, s)、4.03 (3 H, s)、3.96 (3 H, s)、3.88 (3 H, s).

【0266】

209E. 8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミドの製造

【化127】



30

メチル8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート(29mg、0.073mmol)の7Nアンモニア/MeOH溶液(7mL)懸濁液を密閉したマイクロ波バイアルに入れ、80℃で24時間加熱した。溶媒を除去し、プレパラティブHPLC(100×30mm Luna C18カラム、A:B=30:70からA:B=0:100のグラジエント溶出、[A=10mM NH₄OAc/5%CH₃CN水溶液; B=10mM NH₄OAc/95%CH₃CN水溶液]、20分間)により、8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド(16mg)を黄色の固形物として得た。

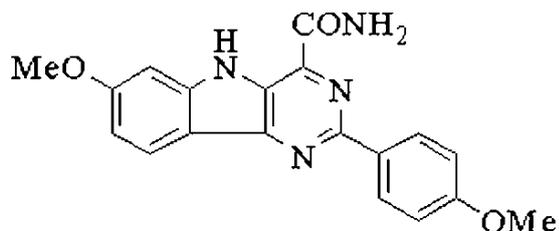
40

MS (ESI) m/z 380.1 (M+H). ¹H NMR (MeOD) ppm 8.36 (1 H, s)、8.13 (1 H, s)、8.06 (2 H, d, J=8.85 Hz)、7.31 (1 H, s)、7.10 (2 H, d, J=8.85 Hz)、4.03 (3 H, s)、3.90 (3 H, s).

【0267】

実施例210

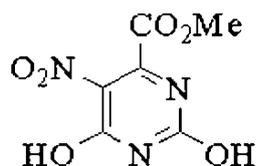
【化128】



7 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 5 H - ピリミド [5 , 4 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド

210A . メチル 2 , 6 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロピリミジン - 4 - カルボキシレート
の製造

【化129】



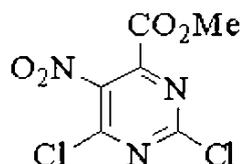
カリウム 2 , 6 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロピリミジン - 4 - カルボキシレート (25 gm、105 mmol) を MeOH (75 mL) に溶解し、硫酸 (21 mL) を滴下して加えた。反応液を終夜加熱還流した。室温に冷却し、沈殿を濾過により回収し、水で洗浄し、乾燥し、メチル 2 , 6 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロピリミジン - 4 - カルボキシレート (17.1 g) を白色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) ppm 12.04 (2 H, br. s.)、3.90 (3 H, s) .

【0268】

210B . メチル 2 , 6 - ジクロロ - 5 - ニトロピリミジン - 4 - カルボキシレートの製造

【化130】



N, N - ジエチルアニリン (13 mL、82 mmol) にメチル 2 , 6 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロピリミジン - 4 - カルボキシレート (10 gm、47 mmol) のオキシ塩化リン (40 mL) 混合物を攪拌しつつ加えた。これを 20 分間加熱還流し、次いで過剰のオキシ塩化リンを減圧下で除去した。黒ずんだ油状の残渣を攪拌しつつ氷および水の混合物に注ぎ、この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を分離し、0.5 N HCl 水溶液で 2 回、飽和 NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。これにより、メチル 2 , 6 - ジクロロ - 5 - ニトロピリミジン - 4 - カルボキシレート (9.5 gm) を茶色の固形物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) ppm 4.02 (3 H, s) .

【0269】

210C . メチル 5 - アミノ - 2 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - カルボキシレートの製造

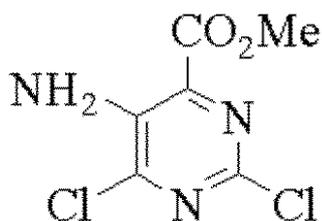
10

20

30

40

【化 1 3 1】



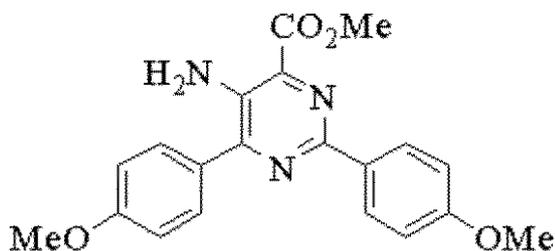
メチル 2, 6 - ジクロロ - 5 - ニトロピリミジン - 4 - カルボキシレート (5 g m、2 0 m m o l) および鉄粉 (5 g m) の酢酸 (4 0 m L) 混合物を 6 0 で加熱した。5 分以内に激しい発熱が起こり、反応物を室温に冷却した。酢酸を除去し、残渣を水およびジエチルエーテルの混合物に懸濁した。これを濾過し、固形物をジエチルエーテルで洗浄した。有機相を分離し、飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (2 回) およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去し、メチル 5 - アミノ - 2 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - カルボキシレート (2 . 1 g m) を黄褐色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 222.0 and 224.0 (M+H) . ¹H NMR (C D C l ₃) ppm 6.20 (2 H, br. s.)、3.99 (3 H, s) .

【 0 2 7 0】

2 1 0 D . メチル 5 - アミノ - 2 , 6 - ビス (4 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキシレートの製造

【化 1 3 2】



4 - メトキシフェニルボロン酸 (6 1 6 m g、4 . 0 5 m m o l)、メチル 5 - アミノ - 2 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - カルボキシレート (3 0 0 m g、1 . 3 5 m m o l)、三塩基性リン酸カリウム粉末 (1 2 9 1 m g、6 . 0 8 m m o l)、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピルピフェニル (1 6 1 m g、0 . 3 3 8 m m o l)、およびパラジウム (II) アセテート (3 0 m g、0 . 1 4 m m o l) の混合物をマイクロ波バイアルに入れ、窒素をフラッシュした。テトラヒドロフラン (4 m L) を加え、バイアルを密閉し、反応物を 8 0 で終夜加熱した。反応物を水および酢酸エチルで分液処理した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。ラジアルシリカゲルクロマトグラフィ (5 0 から 1 0 0 % 塩化メチレンを含むヘキサンによる段階的グラジエント溶出) により、メチル 5 - アミノ - 2 , 6 - ビス (4 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキシレート (3 9 3 m g) を黄色の泡沫として得た。

MS (ESI) m/z 366.1 (M+H) . ¹H NMR (C D C l ₃) ppm 8.27 - 8.37 (2 H, m)、7 . 71 - 7.83 (2 H, m)、7.01 - 7.12 (2 H, m)、6.86 - 7.01 (2 H, m)、5.93 (2 H, br. s.)、4.02 (3 H, s)、3.89 (3 H, s)、3.85 (3 H, s) .

【 0 2 7 1】

2 1 0 E . メチル 5 - アジド - 2 , 6 - ビス (4 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキシレートの製造

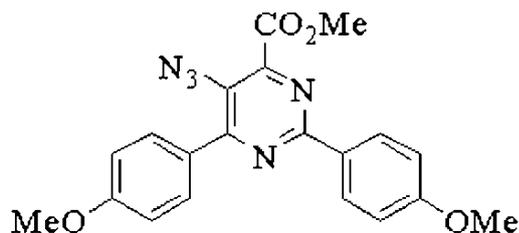
10

20

30

40

【化133】



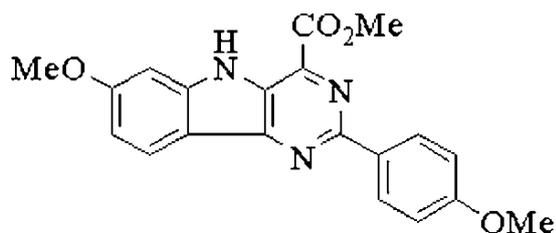
メチル5-アミノ-2,6-ビス(4-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキシレート(393 mg、1.08 mmol)をトリフルオロ酢酸(5 mL)に溶解し、得られた黄色の溶液を氷浴で冷却した。亜硝酸ナトリウム(固体、148 mg、2.15 mmol)を撪拌しつつ加え、暗赤色の混合物を得た。10分後、アジ化ナトリウム(固体、699 mg、10.8 mmol)、次いでジエチルエーテル(5 mL)を加えた。さらに20分後、反応物をEtOAcおよび酸の中和に十分な量の飽和NaHCO₃水溶液(気体が発生する)で分液処理した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去し、メチル5-アジド-2,6-ビス(4-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキシレート(350 mg)を固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) ppm 8.42 (2 H, d, J=9.16 Hz)、8.02 (2 H, d, J=9.16 Hz)、7.03 (2 H, d, J=8.85 Hz)、6.96 (2 H, d, J=9.16 Hz)、4.07 (3 H, s)、3.88 (3 H, s)、3.85 (3 H, s)

【0272】

210F.メチル7-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリミド[5,4-b]-インドール-4-カルボキシレートの製造

【化134】



1,2-ジクロロエタン(0.25 mL)をマイクロ波バイアル内のメチル5-アジド-2,6-ビス(4-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキシレート(154 mg、0.393 mmol)、オクタン酸ロジウム二量体(31 mg、0.039 mmol)および破碎した4オングストロームモレキュラーシーブ(154 mg)の混合物に加えた。バイアルを密閉し、60℃で終夜加熱した。これをジクロロメタンおよびEtOAc(9:1)の混合物で希釈し、濾過し、濾液から溶媒を除去した。ラジアルシリカクロマトグラフィ(0から5%のEtOAcを含む塩化メチレンによる段階的グラジエント溶出)により、メチル7-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリミド[5,4-b]インドール-4-カルボキシレート(100 mg)を黄色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 364.0 (M+H). ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.68 (1 H, s)、8.48 (2 H, d, J=8.85 Hz)、8.23 (1 H, d, J=8.85 Hz)、7.24 (1 H, d, J=2.14 Hz)、7.11 (2 H, d, J=8.85 Hz)、6.99 (1 H, dd, J=8.85, 2.14 Hz)、4.09 (3 H, s)、3.93 (3 H, s)、3.86 (3 H, s).

【0273】

7-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリミド[5,4-b]インドール-4-カルボキサミドの製造

メチル7-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5H-ピリミド[5,4-b]インドール-4-カルボキシレート(97 mg、0.27 mmol)の7Nアンモニア/MeOH(10 mL)溶液懸濁液をマイクロ波バイアルに入れ、密閉し、80℃で終夜加

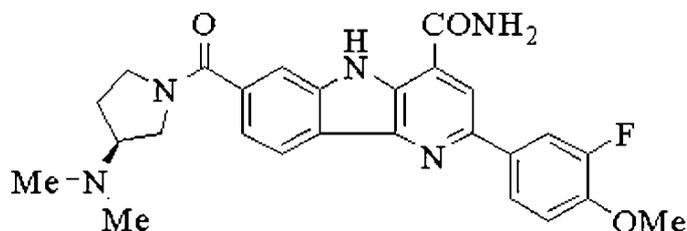
熱した。溶媒を除去し、残渣を EtOAc に懸濁した。濾過により、7 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 5 H - ピリミド [5, 4 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド (58 mg) を黄色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 349.0 (M+H). ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.68 (1 H, br. s.), 8.59 - 8.73 (3 H, m), 8.20 (1 H, d, J=8.85 Hz), 8.05 (1 H, s), 7.29 (1 H, d, J=2.14 Hz), 7.08 (2 H, d, J=8.85 Hz), 6.96 (1 H, dd, J=8.70, 2.29 Hz), 3.90 (3 H, s), 3.87 (3 H, s).

【0274】

実施例 211

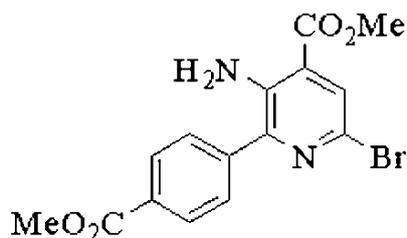
【化135】



(S) - 7 - (3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - カルボニル) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド

211A. メチル 3 - アミノ - 6 - ブロモ - 2 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - イソニコチネートの製造

【化136】



フラスコ内のメチル 3 - アミノ - 2, 6 - ジブロモイソニコチネート (5.00 g, 16.1 mmol)、4 - メトキシカルボニルフェニルボロン酸 (2.90 gm, 16.1 mmol)、およびテトラキス - (トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.932 g, 0.807 mmol) の混合物に窒素をフラッシュした。トルエン (70 mL)、MeOH (14 mL)、および 2 N 炭酸ナトリウム水溶液 (18 mL, 37 mmol) を加え、反応物を 120 の油浴で 4 時間加熱した。反応混合物を EtOAc および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分液処理した。有機相を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄した。これを硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。フラッシュシリカゲルクロマトグラフィ (10% EtOAc を含むヘキサンで溶出) により、メチル 3 - アミノ - 6 - ブロモ - 2 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル)イソニコチネート (2.0 gm) を得た。

MS (ESI) m/z 365.0 および 367.0 (M+H). ¹H NMR (CDCl₃) ppm 8.15 (2 H, d, J=8.24 Hz), 7.84 (1 H, s), 7.71 (2 H, d, J=8.24 Hz), 5.94 (2 H, br. s.), 3.94 (6 H, d, J=5.19 Hz).

【0275】

211B. メチル 3 - アミノ - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - イソニコチネートの製造

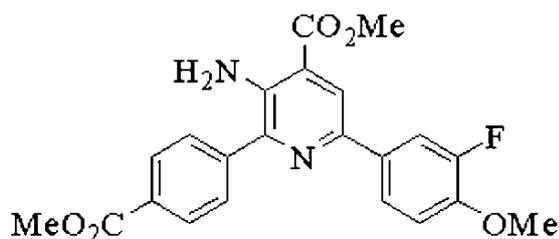
10

20

30

40

【化 1 3 7】



フラスコ内のメチル 3 - アミノ - 6 - ブロモ - 2 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - イソニコチネート (2 . 0 0 g、5 . 4 8 m m o l)、3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニルボロン酸 (0 . 9 3 1 g、5 . 4 8 m m o l)、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 . 3 1 6 g、0 . 2 7 4 m m o l)の混合物に窒素をフラッシュした。トルエン (2 5 m L)、MeOH (5 m L) および 2 N 炭酸ナトリウム水溶液 (6 . 2 m L、1 2 . 4 m m o l) を加え、反応物を 1 2 5 の油浴中で 2 時間加熱した。反応物を EtOAc および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分液処理した。有機相を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄した。それを硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。フラッシュシリカゲルクロマトグラフィ (1 0 % EtOAc を含むヘキサンで溶出) により、メチル 3 - アミノ - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) イソニコチネート (1 . 8 g) を得た。

10

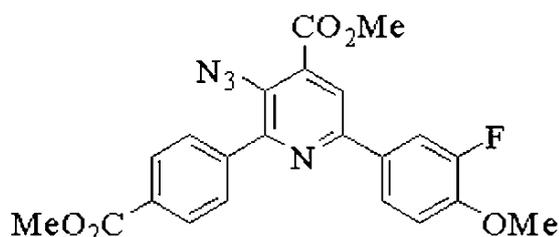
20

MS (ESI) m/z 411.2 (M+H). ¹H NMR (CDCl₃) ppm 8.18 (2 H, d, J=8.24 Hz)、8.06 (1 H, s)、7.81 (2 H, d, J=8.24 Hz)、7.74 (1 H, dd, J=12.97, 1.98 Hz)、7.68 (1 H, d, J=8.85 Hz)、6.99 (1 H, t, J=8.70 Hz)、5.98 (2 H, br. s.)、3.97 (3 H, s)、3.96 (3 H, s)、3.92 (3 H, s).

【 0 2 7 6】

2 1 1 C . メチル 3 - アジド - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) イソニコチネートの製造

【化 1 3 8】



30

メチル 3 - アミノ - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) - イソニコチネート (1 . 0 0 g、2 . 4 4 m m o l) をトリフルオロ酢酸 (1 2 m L) に溶解し、得られた黄色の溶液を氷浴で冷却した。亜硝酸ナトリウム粉末 (0 . 3 3 6 g m、4 . 8 7 m m o l) を攪拌しながら加え、暗赤色の混合物を得た。30分後、粉末アジ化ナトリウム (1 . 5 9 g、2 4 . 4 m m o l)、次いでジエチルエーテル (1 2 m L) を加えた。得られた薄赤色の混合物を氷浴中で 3 0 分間加熱した。反応物を EtOAc および酸の中和に十分な量の飽和 NaHCO₃ 水溶液 (気体が発生する) で分液処理した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。フラッシュシリカゲルクロマトグラフィ (塩化メチレンおよび EtOAc の 1 : 1 混合物で溶出) により、メチル 3 - アジド - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (4 - (メトキシカルボニル)フェニル) イソニコチネート (1 . 0 6 g m) を得た。

40

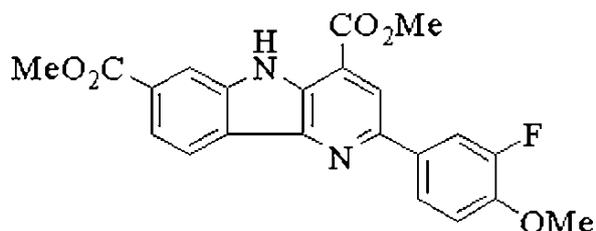
¹H NMR (CDCl₃) ppm 8.17 (2 H, d, J=7.93 Hz)、8.01 (1 H, s)、7.91 (2 H, d, J=7.93 Hz)、7.82 - 7.88 (1 H, m)、7.79 (1 H, d, J=8.55 Hz)、7.04 (1 H, t, J=8.55 Hz)、4.05 (3 H, s)、3.96 (3 H, s)、3.94 (3 H, s).

50

【 0 2 7 7 】

2 1 1 C . ジメチル 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 , 7 - ジカルボキシレート の 製 造

【 化 1 3 9 】



10

メチル 3 - アジド - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) イソニコチネート (1 . 0 6 g , 2 . 4 3 m m o l) の 1 , 2 - ジクロロベンゼン (3 0 m L) 溶 液 を 5 分 間 加 熱 還 流 し た 。 溶 媒 を 除 去 し 、 次 い で フラッシュクロマトグラフィ (1 5 % E t O A c を 含 む ヘキサンで溶出) により、ジメチル 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 , 7 - ジカルボキシレート (0 . 7 7 g m) を 得 た 。

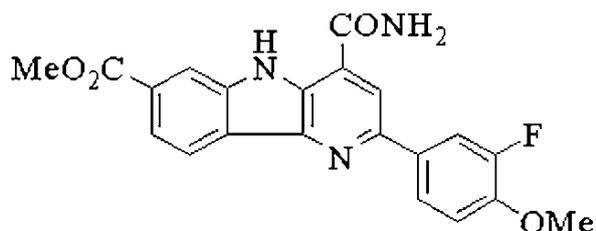
MS (ESI) m/z 409.1 (M+H) . ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.86 (1 H , br . s .) , 8.29 - 8.47 (3 H , m) , 8.11 (1 H , dd , J = 13.12 , 2.14 Hz) , 7.97 - 8.06 (1 H , m) , 7.92 (1 H , d , J = 8.24 Hz) , 7.32 (1 H , t , J = 8.85 Hz) , 4.09 (3 H , s) , 3.95 (3 H , s) , 3.94 (3 H , s) .

20

【 0 2 7 8 】

2 1 1 D . メチル 4 - カルバモイル - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 7 - カルボキシレート の 製 造

【 化 1 4 0 】



30

ジメチル 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 , 7 - ジカルボキシレート (6 1 2 m g , 1 . 5 0 m m o l) の テトラヒドロフラン (2 4 m l) 、 M e O H (8 m l) および 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 . 4 m l , 2 . 4 m m o l) 混 合 物 溶 液 を 室 温 で 3 0 分 間 攪 拌 し 、 次 い で 1 N H C l 水 溶 液 で 中 和 し た 。 有 機 溶 媒 を ロータリーエバポレーターにより除去し、残渣を水に溶解し、1 N H C l 水溶液で約 pH 3 に調整した。これを氷浴により冷却し、沈殿を濾過により回収し、乾燥した。LC / MS により、この主成分が 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 7 - (メトキシカルボニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボン酸であることが分かった [MS (ESI) m/z 395.0 (M+H) ; 保 持 時 間 : 2 . 7 5 分 ; X b r i d g e S 1 0 4 . 6 x 5 0 m m カラム ; 流 速 = 4 m L / 分 ; 0 % B から 1 0 0 % B 、 3 分 間 の グラジエント溶出 ; 溶 媒 A = 0 . 1 % T F A / 9 5 % 水 / 5 % メタノール、溶 媒 B = 0 . 1 % T F A / 5 % 水 9 5 % メタノール] 。 ジメチルホルムアミド (5 m L) を この 物 質 の 一 部 (4 0 0 m g , 約 1 . 0 1 m m o l) 、 塩 化 ア ン モ ニ ウ ム (0 . 1 6 3 g m , 3 . 0 4 m m o l) 、 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド ヒドロクロリド (0 . 5 8 3 g , 3 . 0 4 m m o l) 、 および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0 . 4 1 1 g , 3 . 0 4 m m o l) に 加 え た 。 数 分 間 攪 拌 後 、 トリエチルアミン (0 . 4 2 m L , 3 . 0 m m o l) を 加 え 、 反 応 液 を 終 夜 攪 拌 し た 。 E t O A c で 希 釈 し 、 水 で 洗 浄 し 、 硫 酸 ナ ト リ ウ ム で 乾 燥 し た 。 溶 媒 を 除 去 し 、 残 渣

40

50

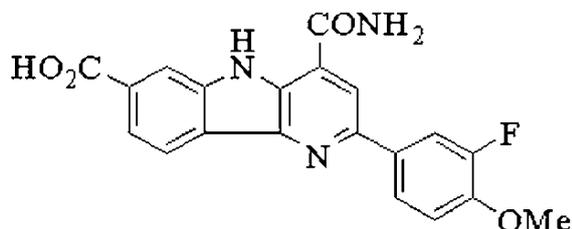
を温(40)塩化メチレンに10分間懸濁し、次いで濾過しメチル4-カルバモイル-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシレート(0.35g)を黄色の固形物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) ppm 11.90 (1 H, s)、8.64 (1 H, br. s.)、8.51 (1 H, s)、8.44 (1 H, s)、8.39 (1 H, d, $J=8.24$ Hz)、8.09 - 8.22 (2 H, m)、7.97 (1 H, br. s.)、7.89 (1 H, d, $J=8.24$ Hz)、7.36 (1 H, t, $J=8.70$ Hz)、3.95 (3 H, s)、3.93 (3 H, s)。

【0279】

211E. 4-カルバモイル-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボン酸の製造

【化141】



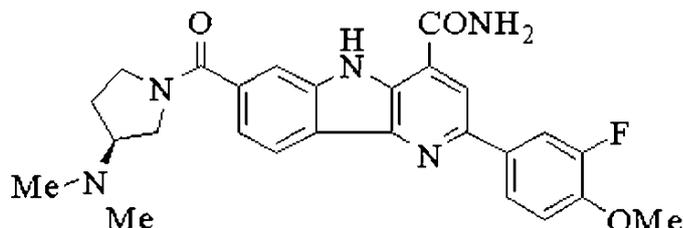
メチル4-カルバモイル-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシレート(75mg、0.19mmol)のTHF(3ml)、MeOH(1ml)および1N水酸化ナトリウム水溶液(3.0ml、3.0mmol)の混合物溶液を室温で24時間攪拌した。これを1N HCl水溶液中で中和し、有機溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。残渣を水に溶解し、1N HClで約pH3に調整した。混合物を氷浴で冷却し、沈殿を濾過により回収し、乾燥し、4-カルバモイル-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボン酸(70mg)を黄色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 380.0 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) ppm 11.87 (1 H, s)、8.64 (1 H, br. s.)、8.50 (1 H, s)、8.41 (1 H, s)、8.36 (1 H, d, $J=7.93$ Hz)、8.11 - 8.21 (2 H, m)、7.96 (1 H, br. s.)、7.87 (1 H, d, $J=8.24$ Hz)、7.36 (1 H, t, $J=8.85$ Hz)、3.95 (3 H, s)。

【0280】

(S)-7-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミドの製造

【化142】



ジメチルホルムアミド(5mL)を4-カルバモイル-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボン酸(70mg、0.19mmol)、(3S)-(-)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン(0.070mL、0.55mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド(106mg、0.554mmol)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(75mg、0.55mmol)の混合物に加えた、数分間攪拌後、トリエチルアミン(0.077mL、0.55mmol)を加え、反応物を終夜攪拌した。反応物をEtOAcで希釈し、水で希釈し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去し

10

20

30

40

50

た。残渣をDCM(40)に10分間懸濁し、次いで濾過し、(S)-7-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド(40mg)を黄色の固形物として得た。

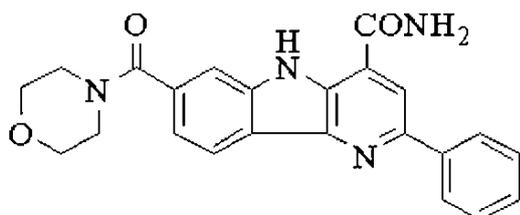
MS (ESI) m/z 476.2 (M+H). ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.71 (1 H, br. s.), 8.62 (1 H, br. s.), 8.47 (1 H, s), 8.30 (1 H, dd, J=7.48, 4.43 Hz), 8.09 - 8.21 (2 H, m), 7.92 (2 H, m), 7.42 (1 H, m), 7.36 (1 H, m), 3.95 (3 H, s), 3.64 - 3.82 (1 H, m), 3.47 - 3.63 (2 H, m), 3.36 (1 H, m), 2.61 - 2.83 (1 H, m), 2.22 (3 H, s), 2.11 (3 H, s), 2.03 (1 H, br. s.), 1.68 - 1.85 (1 H, m).

10

【0281】

実施例212

【化143】

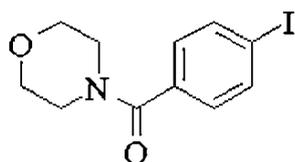


7-(モルホリン-4-カルボニル)-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド

20

212A. (4-ヨードフェニル)(モルホリノ)メタノンの製造

【化144】



1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド(12.1g、62.9mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(9.63g、62.9mmol)、およびモルホリン(9.13g、105mmol)を4-ヨード安息香酸(13g、52.4mmol)のTHF(250mL)および塩化メチレン(50mL)溶液に加えた。25℃で20分間攪拌後、溶媒を除去し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィ(0から3%MeOHを含む塩化メチレンによる段階的グラジエント溶出)により、(4-ヨードフェニル)(モルホリノ)-メタノン(15.1g)を得た。

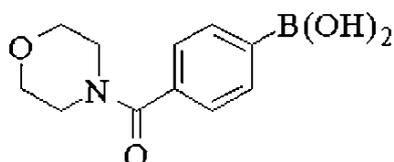
30

MS (ESI) m/z 317.9 (M+H). ¹H NMR (CDCl₃) ppm 7.76 (2 H, d, J=8.24 Hz), 7.14 (2 H, d, J=8.24 Hz), 3.23 - 4.00 (8 H, m).

【0282】

212B. 4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルボロン酸の製造

【化145】



40

イソプロピルマグネシウムクロリド(27.8mL、2M/THF、55.6mmol)をビス(2-ジメチルアミノエチル)エーテル(10.5mL、55.6mmol)のTHF(230mL)溶液(15℃)に加えた。20分後、(4-ヨードフェニル)-(モルホリノ)メタノン(14.7g、46.4mmol)を加え、反応液を氷浴から取り出した。1時間後、さらに0.8eqのイソプロピルマグネシウムクロリドを加えた。1

50

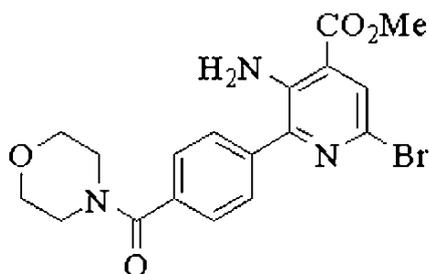
5分後、ホウ酸トリメチル(10.6、93 mmol)を加え、40分間攪拌後、150 mlの1N HCl水溶液により反応を停止させた。室温で2時間攪拌後、THFをロータリーエバポレーターで除去し、残渣をEtOAcで3回抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥した。溶媒を除去し、残渣をトルエンに2回懸濁し、溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。得られた白色の固形物をヘキサンに懸濁し、これを5分間加熱還流した。室温に冷却後、白色の固形物を濾過により回収し、風乾し、4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルボロン酸(8.7 g)を得た。

MS (ESI) m/z 236.1 (M+H). ¹H NMR (MeOD) ppm 7.78 (2 H, d, J=7.30 Hz)、7.36 (2 H, d, J=8.06 Hz)、3.72 - 3.41 (8 H, m).

【0283】

212C. メチル3-アミノ-6-ブロモ-2-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-イソニコチネートの製造

【化146】



メチル3-アミノ-2,6-ジブロモイソニコチネート(11.4 g、36.6 mmol)、4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルボロン酸(8.7 g、33.3 mmol)、および炭酸ナトリウム粉末(8.12 g、77 mmol)のトルエン(90 mL)およびメタノール(30 mL)混合物による混合物を脱気し、次いで窒素で2回バックフィル(backfill)した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0)(1.93 g、1.67 mmol)を加え、反応物を脱気し、窒素でバックフィルした。110の油浴中で64時間攪拌後、反応物を冷却し、次いでEtOAcおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分液処理した。有機相を分離後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。残渣をEtOAcに懸濁し、固形物を濾過により回収し、EtOAcで洗浄し、メチル3-アミノ-6-ブロモ-2-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-イソニコチネート(3.29 g、24%)を得た。濾液のフラッシュシリカゲルクロマトグラフィ(10から20% EtOAcを含むヘキサン、次いで1から4% MeOHを含む塩化メチレンによる段階的グラジエント溶出)により、さらに4.63 g(33%)の純生成物および65%の生成物(LC/MSによる)を含む2.2 gの物質を得た。

MS (ESI) m/z 418 and 420 (M-H). ¹H NMR (CDCl₃) ppm 7.83 (1 H, s)、7.68 (2 H, d, J=8.24 Hz)、7.52 (2 H, d, J=7.93 Hz)、5.93 (2 H, br. s.)、3.92 (3 H, s)、3.78 (4 H, br. s.)、3.62 (2 H, br. s.)、3.46 (2 H, br. s.).

【0284】

212D. メチル3-アジド-6-ブロモ-2-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-イソニコチネートの製造

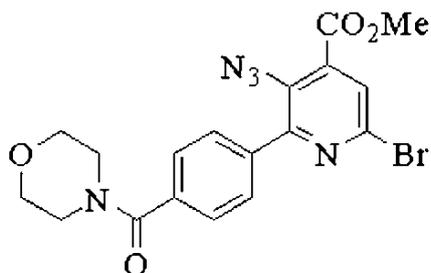
10

20

30

40

【化 1 4 7】



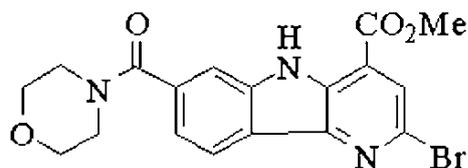
メチル 3 - アミノ - 6 - ブロモ - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) イソニコチネート (2 . 0 0 g m 、 4 . 7 6 m m o l) をトリフルオロ酢酸 (2 6 m L) に溶解し、得られた黄色の溶液を氷浴により冷却した。亜硝酸ナトリウム粉末 (0 . 6 5 7 g m 、 9 . 5 2 m m o l) を攪拌しつつ加え、暗赤色の混合物を得た。3 0 分後、アジ化ナトリウム粉末 (3 . 0 9 g m 、 4 7 . 6 m m o l) 、次いでジエチルエーテル (2 6 m L) を加えた。得られた薄赤色の混合物を氷浴中で 3 0 分間攪拌した。反応物を E t O A c および酸の中和に十分な量の飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (この際、気体が発生する) で分液処理した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターで約 5 0 m L に濃縮した。生じた固形物を濾過により回収し、E t O A c で 3 回洗浄し、メチル 3 - アジド - 6 - ブロモ - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) イソニコチネート (5 . 8 6 g m 、 収率 7 2 %) を得た。濾液から溶媒を除去し、次いでフラッシュシリカゲルクロマトグラフィ (0 から 2 % M e O H を含む塩化メチレンによる段階的グラジエント溶出) で精製することにより、さらに 1 . 5 8 g m の生成物を得た。

MS (ESI) m/z 446 and 448 (M+H) . ¹H NMR (C D C l ₃) ppm 7.82 - 7.80 (3 H , m) 、 7.49 - 7.53 (2 H , m) 、 4.02 (3 H , s) 、 3.69 - 3.88 (4 H , m) 、 3.57 - 3.7 0 (2 H , m) 、 3.40 - 3.53 (2 H , m) .

【 0 2 8 5】

2 1 2 E . メチル 2 - ブロモ - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレートの製造

【化 1 4 8】



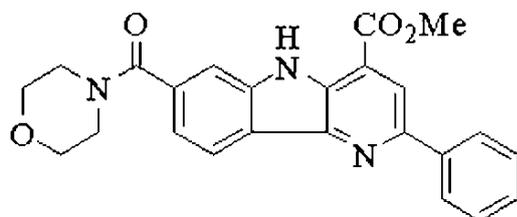
メチル 3 - アジド - 6 - ブロモ - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) - イソニコチネート (7 . 2 g 、 1 6 . 1 m m o l) の 1 , 2 - ジクロロベンゼン (1 1 5 m L) 溶液を 1 8 0 の油浴中に置き、1 0 分間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を塩化メチレンに懸濁し、固形物を濾過により回収した。これを塩化メチレンに懸濁し、濾過し、メチル 2 - ブロモ - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (3 . 0 2 g m 、 収率 4 5 %) を得た。濾液から溶媒を除去し、次いでフラッシュシリカゲルクロマトグラフィ (0 から 3 % M e O H を含む塩化メチレンによる段階的グラジエント溶出) で精製することにより、さらに 1 . 0 2 g m (収率 1 5 %) の生成物を得た。

MS (ESI) m/z 416 and 418 (M+H) . ¹H NMR (M e O D) ppm 8.39 (1 H , d , J = 7 . 9 4 H z) 、 8.08 (1 H , s) 、 7.78 (1 H , s) 、 7.41 (1 H , d , J = 7.93 H z) 、 4.12 (3 H , s) 、 3.61 - 3.95 (6 H , m) 、 3.46 - 3.61 (2 H , m) .

【 0 2 8 6】

2 1 2 F . メチル 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2 - フェニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレートの製造

【化149】



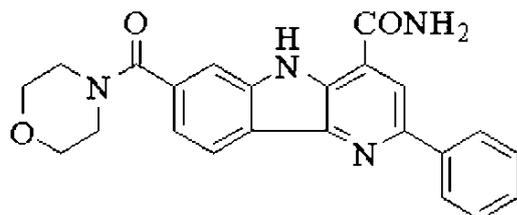
バイアル内のフェニルボロン酸 (92 mg、0.75 mmol)、メチル 7-(モルホリン-4-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート (150 mg、0.359 mmol)、三塩基性リン酸カリウム微粉末 (183 mg、0.861 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル (56.8 mg、0.119 mmol)、およびパラジウム(II)アセテート (11 mg、0.047 mmol) の混合物に窒素をフラッシュした。テトラヒドロフラン (3 mL) を加え、反応物を 80 °C で終夜加熱した。これを水および塩化メチレンで分液処理した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し、ラジアルシリカゲルクロマトグラフィ (0 から 2% MeOH を含む塩化メチレンによる段階的グラジエント溶出) により精製し、メチル 7-(モルホリン-4-カルボニル)-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート (112 mg) を固形物として得た。

MS (ESI) m/z 416.1 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) ppm 9.82 (1 H, s)、8.40 (1 H, d, $J=7.93$ Hz)、8.25 (1 H, s)、8.12 (2 H, d, $J=7.63$ Hz)、7.60 (1 H, s)、7.48 (2 H, t, $J=7.63$ Hz)、7.36 - 7.42 (1 H, m)、7.32 (1 H, d, $J=7.93$ Hz)、4.03 (3 H, s)、3.38 - 3.95 (8 H, m).

【0287】

212 G. 7-(モルホリン-4-カルボニル)-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミドの製造

【化150】



メチル 7-(モルホリン-4-カルボニル)-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート (112 mg、0.270 mmol) の 7N アンモニア / MeOH 溶液 (3 mL) 混合物を密閉したマイクロ波チューブに入れ、70 °C の油浴中で 3 日間加熱した。固形物を濾過により回収し、MeOH で洗浄し、7-(モルホリン-4-カルボニル)-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド (73 mg、収率 68%) を得た。濾液から溶媒を除去し、残渣をプレパラティブ HPLC (100 x 30 mm Luna C18 カラム; 流速 = 4.2 mL/分; 15 から 100% B、20 分間のグラジエント溶出; 溶媒 A = 10 mM NH_4OAc / 95% 水; 5% アセトニトリル; B = 10 mM NH_4OAc / 5% 水; 95% アセトニトリル) で精製し、別の 9 mg の生成物を得た。

MS (ESI) m/z 401.1 (M+H). $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) ppm 11.75 (1 H, br. s.)、8.66 (1 H, br. s.)、8.51 (1 H, s)、8.28 - 8.35 (3 H, m)、7.93 (1 H, br. s.)、7.82 (1 H, s)、7.52 - 7.60 (2 H, m)、7.45 (1 H, t, $J=6.71$ Hz)、7.32 (1 H, dd, $J=8.09, 1.37$ Hz)、3.35 - 3.88 (8 H, m).

【0288】

表 1 2 にリストされた化合物は、実施例 2 1 2 に記載の製造方法と類似の方法により合成された。

【表 1 2 - 1】

実施例番号	構造	化学名	保持時間(分)	MS (ESI) m/z (M+H)
213		2-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.98*	449.1
214		2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.56**	453.1
215		2-(3,4-ジクロロフェニル)-7-(モルホリン-4-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.72**	469.0
216		2-(3,4-ジフルオロフェニル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	3.86*	437.1
217		7-(4-モルホリニルカルボニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	2.39*	469.1
218		2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	2.79*	453.0
219		2-(6-フルオロピリジン-3-イル)-8-(モルホリン-4-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.17**	420.1
220		2-(2-フルオロ-4-ピリジニル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.21**	420.1

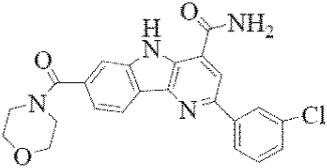
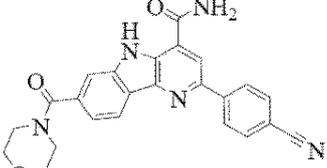
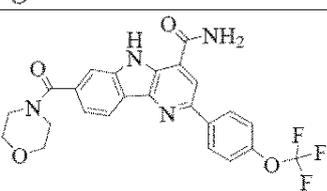
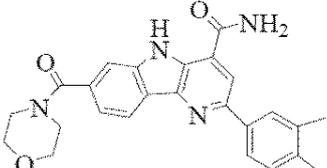
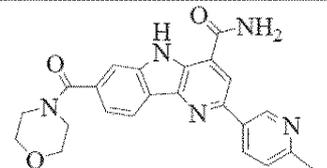
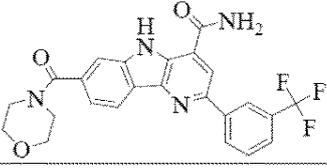
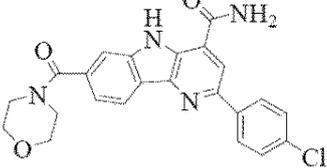
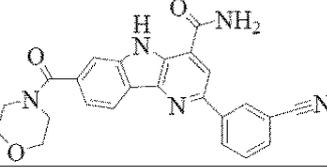
10

20

30

40

【表 1 2 - 2】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z (M+H)
221		2-(3-クロロフェニル)-7-(4-モルホリ ニルカルボニル)-5H-ピリド[3,2-b] インドール-4-カルボキシアミド	1.52**	435.1
222		2-(4-シアノフェニル)-7-(4-モルホリ ニルカルボニル)-5H-ピリド[3,2-b] インドール-4-カルボキシアミド	1.31**	426.1
223		7-(4-モルホリニルカルボニル)-2- (4-(トリフルオロメキシ)フェニル)- 5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カル ボキシアミド	1.64**	485.0
224		2-(3,4-ジメチルフェニル)-7-(4-モ ルホリニルカルボニル)-5H-ピリド [3,2-b]インドール-4-カルボキシアミ ド	1.51**	429.1
225		2-(6-メチル-3-ピリジニル)-7-(4-モ ルホリニルカルボニル)-5H-ピリド [3,2-b]インドール-4-カルボキシアミ ド	1.15**	416.2
226		7-(4-モルホリニルカルボニル)-2- (3-(トリフルオロメチル)フェニル)- 5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カル ボキシアミド	1.22**	469.1
227		2-(4-クロロフェニル)-7-(4-モルホリ ニルカルボニル)-5H-ピリド[3,2-b] インドール-4-カルボキシアミド	1.53**	435.1
228		2-(3-シアノフェニル)-7-(4-モルホリ ニルカルボニル)-5H-ピリド[3,2-b] インドール-4-カルボキシアミド	1.35**	426.1

10

20

30

40

【表 1 2 - 3】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z (M+H)
229		2-(2-メトキシ-5-ピリジニル)-7-(4- モルホリニルカルボニル)-5H-ピリド [3,2-b]インドール-4-カルボキシアミ ド	1.09**	433.2
230		2-(6-クロロ-3-ピリジニル)-7-(4-モ ルホリニルカルボニル)-5H-ピリド [3,2-b]インドール-4-カルボキシアミ ド	1.27**	436.1
231		2-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)- 7-(モルホリン-4-カルボニル)-5H- ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキ シアミドカルボキシアミド	1.43**	444.1
232		2-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)- 7-(モルホリン-4-カルボニル)-5H- ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキ シアミド	1.44**	444.1
233		2-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-(モ ルホリン-4-カルボニル)-5H-ピリド [3,2-b]インドール-4-カルボキシアミ ド	1.70*	437.06
234		2-(4-フルオロフェニル)-7-(モルホリ ン-4-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b] インドール-4-カルボキシアミド	1.37**	419.1
235		2-(2-フルオロフェニル)-7-(モルホリ ン-4-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b] インドール-4-カルボキシアミドカル ボキシアミド	1.81*	419.09
236		2-(3-フルオロフェニル)-7-(モルホリ ン-4-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b] インドール-4-カルボキシアミド	1.40**	419.0

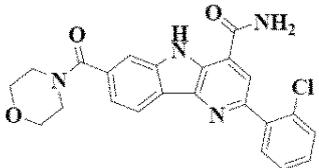
10

20

30

40

【表 1 2 - 4】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z (M+H)
237		2-(2-クロロフェニル)-7-(モルホリン-4-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.29**	434.8

HPLC 条件:島津 HPLC:

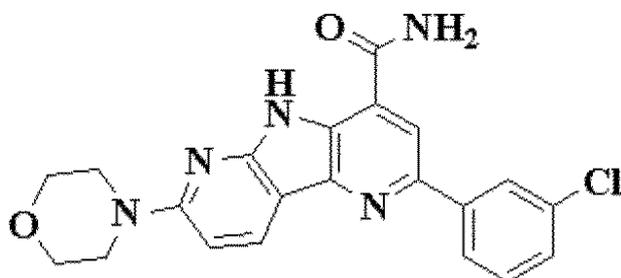
* PHENOMENEX (登録商標) Luna S10 3.0 x 50 mm カラム; 流速: 4 ml/分; グラジエント: 0 から 100 % B、3 分間;
溶媒: A = 5:95 メタノール:水; B = 95:5 メタノール:水; モディファイヤー = 0.1 % トリフルオロ酢酸。

**PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 3.0 x 50 mm カラム; 流速: 5 ml/分; グラジエント: 0 から 100 % B、3 分間;
溶媒: A = 5:95 アセトニトリル:水; B = 95:5 アセトニトリル:水; モディファイヤー = 10 mM NH₄OAc。

【 0 2 8 9】

実施例 2 3 8

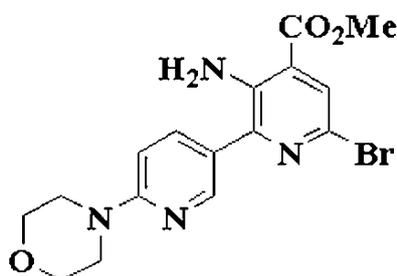
【化 1 5 1】



2 - (3 - クロロフェニル) - 7 - (4 - モルホリニル) - 5 H - ピリド [2 ' , 3 ' :
4 , 5] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボキシアミド

2 3 8 A . メチル 3 - アミノ - 6 - プロモ - 6 ' - モルホリノ - 2 , 3 ' - ビピリジン -
4 - カルボキシレート の 製 造

【化 1 5 2】



マイクロ波バイアル内の 4 - (5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジ
オキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) モルホリン (4 0 0 m g 、 1 . 3 7 9
m m o l) 、 メチル 3 - アミノ - 2 , 6 - ジプロモイソニコチネート (4 2 7 m g 、 1 .
3 7 9 m m o l) 、 テトラ (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1 5 9 m g 、
0 . 1 3 8 m m o l) 、 K₂CO₃ (7 6 2 m g 、 5 . 5 1 m m o l) の混合物に窒素を
フラッシュし、DMF (4 . 0 m L) を加えた。バイアルを密閉し、100 で終夜加熱
した。反応物を EtOAc および水で希釈すると、沈殿が生じた。これを濾過により回収
し、水および EtOAc で洗浄し、メチル 3 - アミノ - 6 - プロモ - 6 ' - モルホリノ -
2 , 3 ' - ビピリジン - 4 - カルボキシレート (2 3 2 m g 、 0 . 5 9 0 m m o l 、 収率
4 2 . 8 %) を薄緑色の固形物として得た。

10

20

30

40

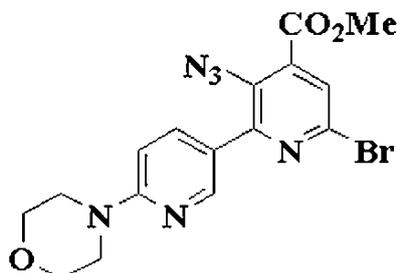
50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, chloroform-d) ppm 8.49 (1 H, d, $J=1.76$ Hz)、7.70 - 7.82 (2 H, m)、6.71 (1 H, d, $J=8.81$ Hz)、5.93 (2 H, br. s.)、3.91 (3 H, s)、3.76 - 3.86 (4 H, m)、3.46 - 3.63 (4 H, m) .

【0290】

238B. メチル3-アジド-6-ブロモ-6'-モルホリノ-2,3'-ピピリジン-4-カルボキシレートの製造

【化153】



10

メチル3-アミノ-6-ブロモ-6'-モルホリノ-2,3'-ピピリジン-4-カルボキシレート(230 mg、0.59 mmol)をTFA(2.9 mL)に溶解し、溶液を氷浴中で冷却した。亜硝酸ナトリウム(固体、89 mg、1.29 mmol)を撹拌しながらゆっくりと加え、赤色の溶液を得た。30分後、粉末アジ化ナトリウム(380 mg、5.85 mmol)を少量ずつ加えた(この際、気体が生成した)。0.5時間後、Et₂O(29 mL)を撹拌しながら加え、水を加え、EtOAcで抽出した。有機相を合わせ、水(3x)、飽和Na₂CO₃水溶液(水相が塩基性になるまで)、およびブライン(1x)で洗浄した。溶媒を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を除去した。フラッシュクロマトグラフィ(0から20% EtOAcを含むDCMによる段階的グラジエント溶出)により、メチル3-アジド-6-ブロモ-6'-モルホリノ-2,3'-ピピリジン-4-カルボキシレート(240 mg、0.57 mmol、収率98%)を黄色の固形物として得た。

20

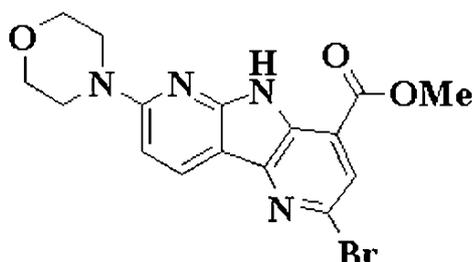
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, chloroform-d) ppm 8.73 (1 H, d, $J=2.44$ Hz)、7.99 (1 H, dd, $J=9.00, 2.59$ Hz)、7.71 (1 H, s)、6.68 (1 H, d, $J=8.85$ Hz)、4.00 (3 H, s)、3.79 - 3.86 (4 H, m)、3.59 - 3.66 (4 H, m) .

30

【0291】

238C. メチル2-ブロモ-7-(4-モルホリニル)-5H-ピロド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボキシレートの製造

【化154】



40

1,2-ジクロロエタン(0.4 mL)をメチル3-アジド-6-ブロモ-6'-モルホリノ-2,3'-ピピリジン-4-カルボキシレート(240 mg、0.572 mmol)、オクタン酸ロジウム二量体(35.7 mg、0.046 mmol)および破碎した4オングストロームモレキュラーシーブ(500 mg)の混合物に加え、終夜80で加熱した。反応物をTHFで希釈し、濾過した。回収した固形物を沸騰したTHFで何度も洗浄して全ての生成物を抽出した。合わせた濾液から溶媒を除去し、残渣をMeOHに懸濁し、生成物を濾過により回収した。これにより、メチル2-ブロモ-7-(4-モルホリニル)-5H-ピロド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-

50

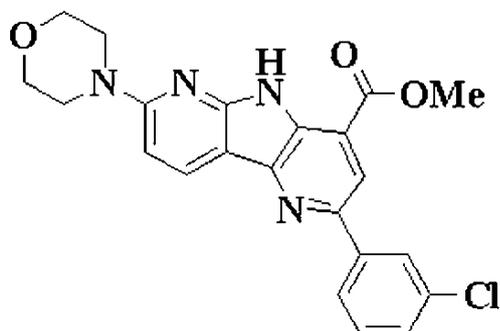
4 - カルボキシレート (167 mg、0.427 mmol、収率745%) を黄色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 11.75 (1 H, s)、8.30 (1 H, d, $J=8.85$ Hz)、7.72 (1 H, s)、6.91 (1 H, d, $J=8.85$ Hz)、4.01 (3 H, s)、3.74 (8 H, dd, $J=15.56, 4.88$ Hz)。

【0292】

238D. メチル2-(3-クロロフェニル)-7-(4-モルホリニル)-5H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボキシレートの製造

【化155】



3-クロロフェニルボロン酸(48.0 mg、0.307 mmol)、メチル2-プロモ-7-(4-モルホリニル)-5H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボキシレート(100 mg、0.256 mmol)、三塩基性リン酸カリウム微粉末(130 mg、0.613 mmol)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(21 mg、0.051 mmol)、およびPd(OAc)₂(5.7 mg、0.026 mmol)の混合物をマイクロ波バイアルに入れ、窒素をフラッシュした。THF(1.3 mL)を加え、バイアルの蓋を閉め、反応物を70の油浴中で24時間加熱した。冷却後、EtOAcおよび水で分液処理した。有機相をブラインで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し、ラジアルクロマトグラフィ(0から50% EtOAcを含むDCMによる段階的グラジエント溶出)で精製することにより、メチル2-(3-クロロフェニル)-7-(4-モルホリニル)-5H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボキシレート(55 mg、0.130 mmol、収率51%)を得た。

MS (ESI) m/z 423.11 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, chloroform- d) ppm 9.51 (1 H, s)、8.43 (1 H, d, $J=8.55$ Hz)、8.16 (1 H, t, $J=1.83$ Hz)、8.13 (1 H, s)、7.99 (1 H, d, $J=7.93$ Hz)、7.42 (1 H, t, $J=7.78$ Hz)、7.33 - 7.38 (1 H, m)、6.67 (1 H, d, $J=8.85$ Hz)、4.08 (3 H, s)、3.84 - 3.91 (4 H, m)、3.67 - 3.75 (4 H, m)。

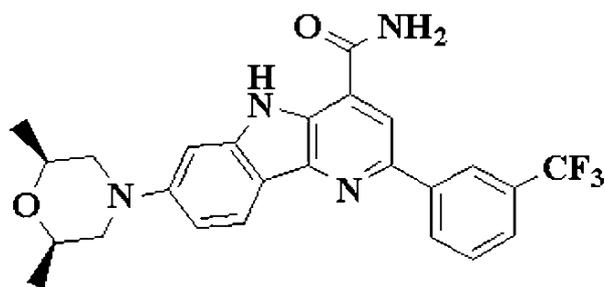
【0293】

238E. 2-(3-クロロフェニル)-7-(4-モルホリニル)-5H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボキサミドの製造

メチル2-(3-クロロフェニル)-7-(4-モルホリニル)-5H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボキシレート(50 mg、0.12 mmol)の7N NH₃/MeOH溶液(5 mL)溶液をマイクロ波バイアルに入れ、密閉し、80で48時間加熱した。これを濾過することにより、2-(3-クロロフェニル)-7-(4-モルホリニル)-5H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボキサミド(10 mg、0.022 mmol、収率19%)を黄色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 408 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) ppm 10.97 (s, 1H)、8.53 (br. s., 1H)、8.19-8.44 (m, 4H)、7.88 (br. s., 1H)、7.41-7.63 (m, 2H)、6.87 (br. s., 1H)、3.56 - 3.88 (m, 8H)。

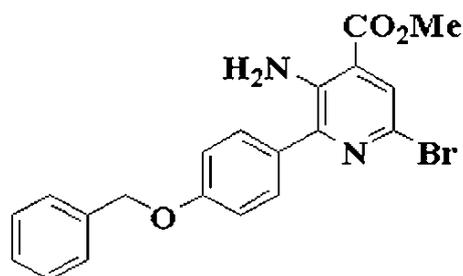
【0294】
 実施例239
 【化156】



10

7 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド
 239A . メチル 3 - アミノ - 2 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 6 - プロモイソニコチネートの製造

【化157】



20

4 - (ベンジルオキシ) フェニルボロン酸 (3 . 53 g , 15 . 5 mmol) 、 メチル 3 - アミノ - 2 , 6 - ジプロモイソニコチネート (4 . 0 g , 12 . 9 mmol) 、 テトラキス (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (0) (0 . 90 g , 0 . 77 mmol) 、 炭酸ナトリウム (3 . 28 g , 31 . 0 mmol) の混合物に窒素をフラッシュし、トルエン (32 mL) 、 および MeOH (11 mL) を加えた。反応物を窒素下で 24 時間加熱還流した。これを EtOAc および水で分液処理した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。ラジアルクロマトグラフィ (20 から 80 % DCM を含むヘキサンによる段階的グラジエント溶出) により、メチル 3 - アミノ - 2 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 6 - プロモイソニコチネート (3 . 28 g , 7 . 94 mmol 、 収率 62 %) を黄色の固形物として得た。

30

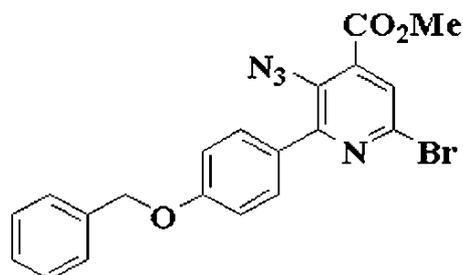
MS (ESI) m/z 415.0 (M+H) . ¹H NMR (500 MHz , chloroform-d) ppm 7.77 (1 H , s) 、 7.52 - 7.58 (2 H , m) 、 7.41 - 7.46 (2 H , m) 、 7.36 - 7.41 (2 H , m) 、 7.30 - 7.36 (1 H , m) 、 7.04 - 7.09 (2 H , m) 、 5.95 (2 H , br . s .) 、 3.92 (3 H , s) .

【0295】

239B . メチル 3 - アジド - 2 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 6 - プロモイソニコチネートの製造

40

【化158】



50

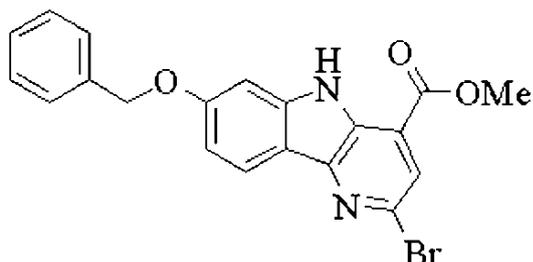
メチル 3 - アミノ - 2 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 6 - ブロモイソニコチネート (3 . 28 g , 7 . 94 mmol) を TFA (40 mL) に溶解し、得られた黄色の液体を氷浴中で冷却した。亜硝酸ナトリウム (固体、1 . 1 g、15 . 9 mmol) を攪拌しながら加え、赤色の混合物を得た (この際、気体が発生した) 。20 分後、アジ化ナトリウム (固体、5 . 16 g、79 mmol) を5 分間かけて加え、次いで直ちに Et₂O (40 mL) を加えた。20 分後、水を加え、混合物を EtOAc で抽出した。有機相を合わせ、水 (3 x)、および飽和 Na₂CO₃ 水溶液 (水相が塩基性になるまで)、およびブラインで洗浄した。溶媒を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を除去した。フラッシュクロマトグラフィ (10 から 40 % DCM を含むヘキサンによる段階的グラジエント溶出) により、メチル 3 - アジド - 2 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 6 - ブロモイソニコチネート (2 . 23 g、5 . 08 mmol、収率 64 %) を得た。

¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) ppm 7.68 - 7.79 (3 H, m)、7.29 - 7.49 (5 H, m)、7.06 (2 H, d, J=8.55 Hz)、4.00 (3 H, s) .

【 0 2 9 6 】

2 3 9 C . メチル 7 - (ベンジルオキシ) - 2 - ブロモ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレートの製造

【 化 1 5 9 】



1 , 2 - ジクロロエタン (3 . 5 mL) をメチル 3 - アジド - 2 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 6 - ブロモイソニコチネート (2 . 28 g、5 . 19 mmol)、オクタン酸ロジウム二量体 (0 . 101 g、0 . 130 mmol) および破碎した 4 オングストロームモレキュラーシーブ (2 . 2 gm) の混合物に加えた。これを 60 °C で 6 時間加熱した。反応物を DCM : MeOH = 3 : 1 混合物で希釈し、濾過した。回収した固形物をさらに DCM : MeOH 混合物で洗浄して残っていた全ての生成物を溶解した。溶媒を濾液から除去し、残渣を MeOH に懸濁した。生成物を濾過により回収し、少量の MeOH で洗浄し、メチル 7 - (ベンジルオキシ) - 2 - ブロモ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (1 . 72 g、4 . 18 mmol、収率 81 %) を黄色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 412.9 (M+H) . ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) ppm 9.45 (1 H, br. s)、8.22 (1 H, d, J=8.81 Hz)、7.87 (1 H, s)、7.43 - 7.50 (2 H, m)、7.37 - 7.44 (2 H, m)、7.30 - 7.37 (1 H, m)、6.96 - 7.06 (2 H, m)、5.18 (2 H, s)、4.04 (3 H, s) .

【 0 2 9 7 】

2 3 9 D . メチル 7 - (ベンジルオキシ) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレートの製造

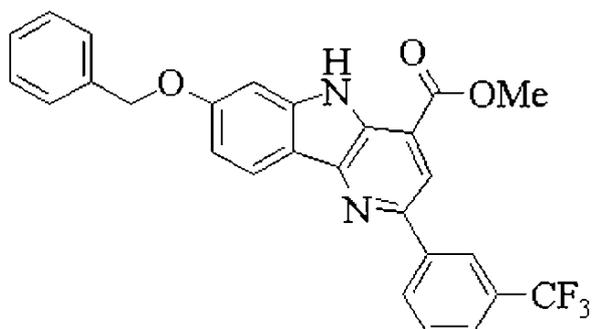
10

20

30

40

【化160】



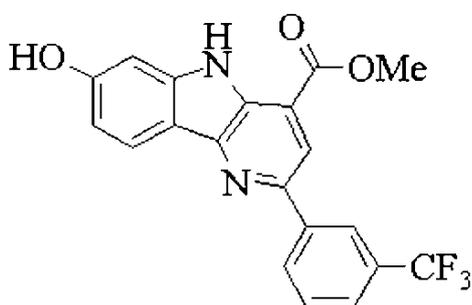
マイクロ波バイアル内の3-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(0.59g、3.1mmol)、メチル7-(ベンジルオキシ)-2-ブromo-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート(1.07g、2.60mmol)、三塩基性リン酸カリウム粉末(1.33g、6.24mmol)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(0.214g、0.520mmol)、およびPd(OAc)₂(0.058g、0.260mmol)の混合物に窒素をフラッシュした。THF(13mL)を加え、バイアルの蓋を閉め、反応物を70℃の油浴で24時間加熱した。これをEtOAcおよび水で分液処理した。有機相を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。シリカゲルクロマトグラフィ(50から25%ヘキサンを含むDCMによる段階的グラジエント溶出)により、メチル7-(ベンジルオキシ)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート(1.03g、2.16mmol、収率83%)を黄褐色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 477.1 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) ppm 9.47 (1 H, s)、8.44 (1 H, s)、8.30 - 8.37 (2 H, m)、8.21 (1 H, s)、7.57 - 7.67 (2 H, m)、7.49 (2 H, d, J=7.32 Hz)、7.42 (2 H, t, J=7.48 Hz)、7.32 - 7.38 (1 H, m)、7.03 - 7.09 (2 H, m)、5.21 (2 H, s)、4.10 (3 H, s).

【0298】

239E. メチル7-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレートの製造

【化161】



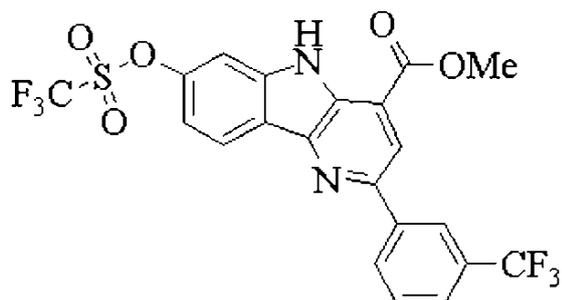
メチル7-(ベンジルオキシ)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート(1.0g、2.1mmol)のTFA(8.3mL)および水(2.3mL)溶液を90℃で3時間加熱した。溶媒を除去すると、橙色の固形物が残った。これをDCM:ヘキサン=1:1に懸濁し、濾過により回収し、未精製のメチル7-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート(0.9g)を黄色の固形物として得、これまでと同様に用いた。

MS (ESI) m/z 387.09 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.49 (1 H, s)、8.53 (1 H, s)、8.49 (1 H, d, J=7.02 Hz)、8.30 (1 H, s)、8.11 (1 H, d, J=8.24 Hz)、7.75 - 7.80 (2 H, m)、7.13 (1 H, d, J=1.83 Hz)、6.81 (1 H, dd, J=8.39, 1.98 Hz)、4.07 (3 H, s).

【0299】

239F. メチル2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-7-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート
 の製造

【化162】



10

メチル7-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート(800mg、2.07mmol)、4-ニトロフェニルトリフルオロメタンスルホネート(842mg、3.11mmol)、および炭酸カリウム(859mg、6.21mmol)のDMF(12ml)懸濁液を室温で3時間撹拌した。反応液を水およびEtOAcで分液処理した。有機相を分離し、水(5x)およびブラインで洗浄した。これを硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。カラムクロマトグラフィ(20から80%DCMを含むヘキサンによる段階的グラジエント溶出)により、メチル2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-7-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート(548mg、1.06mmol、収率51%)を薄黄色の固形物として得た。

20

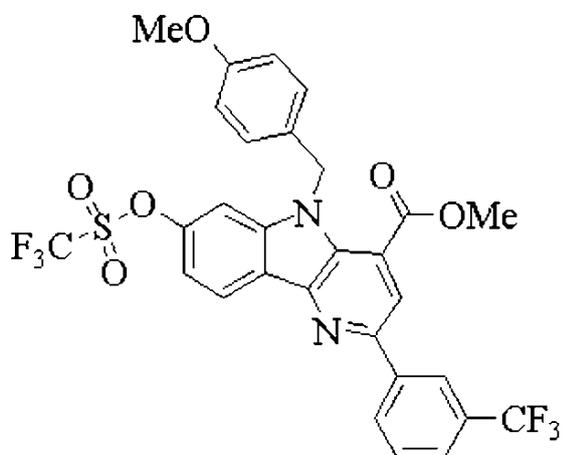
MS (ESI) m/z 587.09 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) ppm 9.76 (1 H, s)、8.51 (1 H, d, J=8.55 Hz)、8.44 (1 H, s)、8.31 - 8.38 (2 H, m)、7.60 - 7.72 (2 H, m)、7.51 (1 H, d, J=2.14 Hz)、7.29 (1 H, dd, J=8.55, 2.14 Hz)、4.13 (3 H, s).

【0300】

239G. メチル5-(4-メトキシベンジル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-7-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレートの製造

30

【化163】



40

水素化ナトリウム(22mg、0.54mmol、60%/油中分散物)をメチル2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-7-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート(200mg、0.386mmol)のDMF(4ml)氷冷溶液に撹拌しながら加えた。気体の発生が収まるまで、撹拌を続けた。1-(プロモメチル)-4-メトキシベンゼン(0.072ml、0.502mmol)を加え、反応液を氷浴中に2時間保持した。さらに室温で1時間後

50

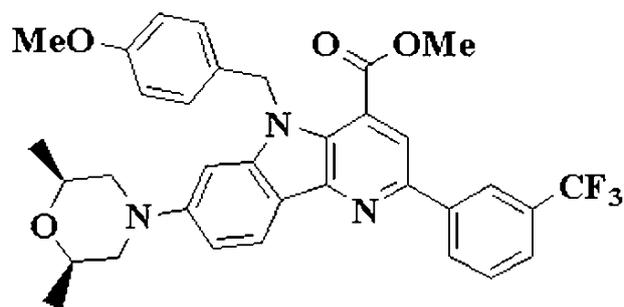
、反応を飽和NH₄Cl水溶液で停止させ、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水(5x)、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し、次いでラジアルクロマトグラフィ(0から5%DCMを含むヘキサンによる段階的グラジエント溶出)で精製することにより、メチル5-(4-メトキシベンジル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-7-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート(91mg、0.14mmol、収率37%)を得た。

MS (ESI) m/z 639.1 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) ppm 8.55 (1 H, d, J=8.55 Hz)、8.42 (1 H, s)、8.33 (1 H, d, J=7.63 Hz)、8.08 (1 H, s)、7.59 - 7.71 (2 H, m)、7.40 (1 H, d, J=2.14 Hz)、7.29 (1 H, dd, J=8.55, 2.14 Hz)、6.88 (2 H, d, J=8.85 Hz)、6.76 (2 H, d, J=8.85 Hz)、5.71 (2 H, s)、3.86 (3 H, s)、3.73 (3 H, s).

【0301】

239H.メチル7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-5-(4-メトキシベンジル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレートの製造

【化164】



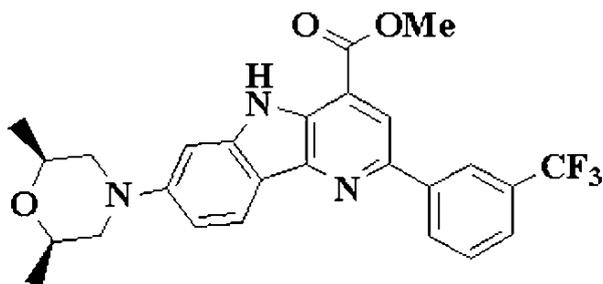
メチル5-(4-メトキシベンジル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-7-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート(51mg、0.08mmol)、シス-2,6-ジメチルモルホリン(9.8μL、0.080mmol)、三塩基性リン酸カリウム粉末(51mg、0.240mmol)、ピフェニル-2-イルジ-tert-ブチルホスフィン(11mg、0.036mmol)、およびPd(OAc)₂(2.7mg、0.012mmol)の混合物を含むマイクロ波バイアルに窒素をフラッシュした。DME(160μL)を加え、バイアルを密閉し、80で24時間加熱した。次いで、反応物をEtOAcおよび水で分液処理し、有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し、残渣をクロマトグラフィ(50から100%DCMを含むヘキサンによる段階的グラジエント溶出)で精製することにより、メチル7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-5-(4-メトキシベンジル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート(27mg、0.045mmol、収率56%)を黄色の油状物として得た。

MS (ESI) m/z 604.40 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) ppm 8.40 (1 H, s)、8.28 - 8.35 (2 H, m)、7.88 (1 H, s)、7.56 - 7.65 (2 H, m)、7.03 (1 H, dd, J=8.70, 1.98 Hz)、6.89 (2 H, d, J=8.55 Hz)、6.81 (1 H, d, J=1.83 Hz)、6.72 - 6.77 (2 H, m)、5.66 (2 H, s)、3.80 - 3.89 (2 H, m)、3.80 (3 H, s)、3.72 (3 H, s)、3.54 - 3.62 (2 H, m)、2.54 (2 H, m)、1.28 (6 H, d, J=6.1).

【0302】

239I.メチル7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレートの製造

【化165】



TFA (3 mL) をバイアル内のメチル 7 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (27 mg、0.045 mmol) およびアニソール (0.049 mL、0.45 mmol) の混合物に加えた。バイアルを密閉し、60 で3時間加熱し、次いでさらに70 で4時間加熱した。溶媒を除去し、残渣を EtOAc に溶解した。これを飽和 NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し、次いでラジアルクロマトグラフィ (50 から 0 % ヘキサン、次いで 10 % EtOAc を含む DCM による段階的グラジエント溶出) で精製することにより、メチル 7 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (16 mg、0.034 mmol、収率 75 %) を黄色の油状物として得た。

MS (ESI) m/z 481 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ ppm 9.41 (1 H, s)、8.42 (1 H, s)、8.32 (1 H, d, J=7.30 Hz)、8.27 (1 H, d, J=8.56 Hz)、8.16 (1 H, s)、7.55 - 7.66 (2 H, m)、7.00 (1 H, dd, J=8.81, 2.01 Hz)、6.92 (1 H, d, J=2.01 Hz)、4.08 (3 H, s)、3.85 (2 H, ddd, J=10.45, 6.30, 2.39 Hz)、3.63 (2 H, d, J=10.58 Hz)、2.51 - 2.61 (2 H, m)、1.30 (6 H, d, J=6.04 Hz)。

【0303】

239 J . 7 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキサミドの製造

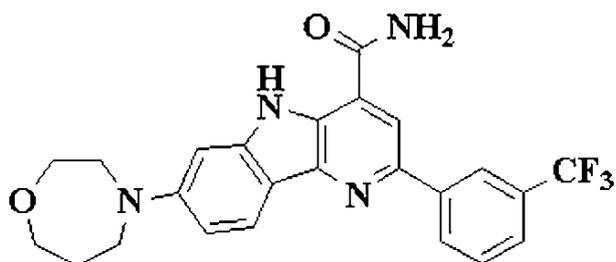
メチル 7 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (16 mg、0.033 mmol) の 7 N NH₃ / MeOH (5 mL) 懸濁液を密閉したマイクロ波バイアルに入れ、80 で48時間加熱した。溶媒を除去し、次いでプレパラティブ HPLC (100 x 30 mm Luna C18 カラム、A : B = 75 : 25 から A : B = 25 : 75 [A = 95 % H₂O : 5 % MeOH : 0.1 % TFA ; B = 5 % H₂O : 95 % MeOH : 0.1 % TFA] のグラジエント溶出、20 分間) による精製、次いで 2 N NH₃ / MeOH による SCX キャプチャーおよびリリースにより、7 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキサミド (12.9 mg、0.026 mmol、収率 79 %) を橙色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 469.28 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.47 (1 H, s)、8.39 (1 H, t, J=4.27 Hz)、8.23 (1 H, d, J=8.55 Hz)、8.20 (1 H, s)、7.72 (2 H, d, J=4.27 Hz)、7.07 - 7.11 (1 H, m)、7.01 - 7.08 (1 H, m)、3.80 - 3.91 (2 H, m)、3.70 - 3.76 (2 H, m)、2.43 - 2.53 (2 H, m)、1.29 (6 H, d, J=6.41 Hz)。

【0304】

実施例 240

【化166】



7 - (1 , 4 - オキサゼパン - 4 - イル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド

10

これは、メチル 5 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 7 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレートおよび 1 , 4 - オキサゼパンから同様にして製造された。

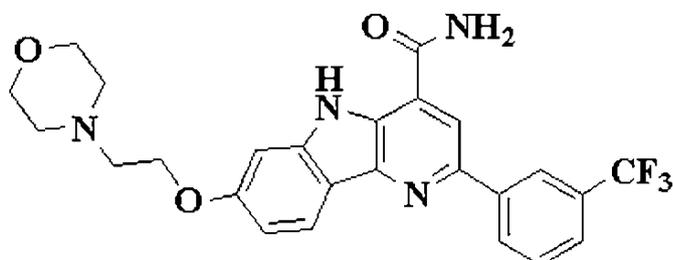
MS (ESI) m/z 455.25 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 8.45 (1 H, br. s.), 8.32 - 8.41 (1 H, m), 8.20 (1 H, d, J=8.85 Hz), 8.15 (1 H, s), 7.68 - 7.78 (2 H, m), 6.85 - 6.98 (2 H, m), 3.90 - 3.98 (2 H, m), 3.78 - 3.86 (4 H, m), 3.71 - 3.77 (2 H, m), 2.05 - 2.16 (2 H, m)

【0305】

20

実施例 241

【化167】

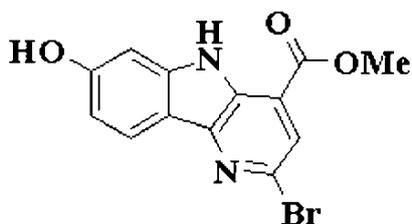


7 - (2 - モルホリノエトキシ) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド

30

241 A . メチル 2 - プロモ - 7 - ヒドロキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレートの製造

【化168】



40

メチル 7 - (ベンジルオキシ) - 2 - プロモ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (25 mg、0.061 mmol) の TFA (0.5 mL) 溶液を 80 で 20 分間加熱した。溶媒を除去すると、固形物が残った。これを EtOAc およびヘキサンの混合物に懸濁し、固形物を濾過により回収し、メチル 2 - プロモ - 7 - ヒドロキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (10 mg、0.031 mmol、収率 51%) を得た。

MS (ESI) m/z 320.9 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.03 (1 H, d, J=8.56 Hz), 7.79 (1 H, s), 6.99 (1 H, d, J=1.76 Hz), 6.79 (1 H, dd, J=8.

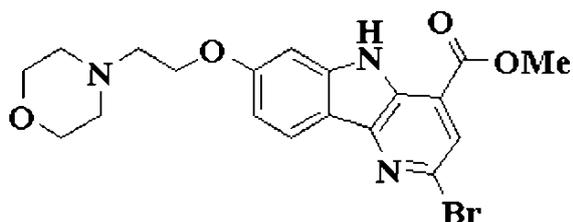
50

56, 2.27 Hz)、4.00 - 4.07 (3 H, m).

【0306】

241B. メチル2-ブromo-7-(2-モルホリノエトキシ)-5H-ピリド[3, 2-b]インドール-4-カルボキシレートの製造

【化169】



10

ジエチルアゾジカルボキシレート (790 μ L, 5.0 mmol) をトリフェニルホスフィン (1.31 g, 5.0 mmol)、メチル2-ブromo-7-ヒドロキシ-5H-ピリド[3, 2-b]インドール-4-カルボキシレート (800 mg, 2.49 mmol) および2-モルホリノエタノール (610 μ L, 5.0 mmol) の乾燥THF (12 mL) 溶液に室温、窒素下で加えた。1時間後、反応液をEtOAcおよび水で分液処理し、有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し、残渣をDCM: MeOHの1:1混合物で回収し、生成物をSCXカートリッジでキャプチャー、リリースした (2N NH₃ / MeOH: DCMの1:1混合物)。溶媒を除去し、生成物をラジアルクロマトグラフィ (0から3% MeOHを含むDCMによる段階的グラジエント溶出) で精製することにより、メチル2-ブromo-7-(2-モルホリノエトキシ)-5H-ピリド[3, 2-b]インドール-4-カルボキシレート (577 mg, 1.33 mmol, 収率53%) を黄褐色の固形物として得た。

20

MS (ESI) m/z 434.0 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) ppm 9.48 (1 H, s)、8.21 (1 H, d, J=9.32 Hz)、7.88 (1 H, s)、6.89 - 7.00 (2 H, m)、4.22 (2 H, t, J=5.67 Hz)、4.04 (3 H, s)、3.70 - 3.80 (3 H, m)、3.69 - 3.81 (4 H, m)、2.86 (2 H, t, J=5.67 Hz)、2.55 - 2.65 (4 H, m).

【0307】

241C. 7-(2-モルホリノエトキシ)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5H-ピリド[3, 2-b]インドール-4-カルボキサミドの製造

30

マイクロ波バイアル内の3-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸 (51 mg, 0.27 mmol)、メチル2-ブromo-7-(2-モルホリノエトキシ)-5H-ピリド[3, 2-b]インドール-4-カルボキシレート (90 mg, 0.21 mmol)、三塩基性リン酸カリウム (114 mg, 0.539 mmol)、ジシクロヘキシル(2', 6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン (17 mg, 0.041 mmol)、およびPd(OAc)₂ (4.7 mg, 0.021 mmol) の混合物に窒素をフラッシュした。THF (1 mL) を加え、バイアルの蓋を閉め、反応物を70 °Cの油浴中で18時間加熱した。さらにPd(OAc)₂ (4.7 mg, 0.021 mmol) およびジシクロヘキシル(2', 6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン (17 mg, 0.041 mmol) を加え、バイアルを再び密閉し、加熱を16時間続けた。反応物をろ過し、回収した固形物をTHFで洗浄した。濾液をSCXカラムにアプライし、DCM、次いでMeOHで洗浄した。これを2N NH₃ / MeOHによりリリースすることにより、未精製のメチル7-(2-モルホリノエトキシ)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5H-ピリド[3, 2-b]インドール-4-カルボキシレート (107 mg) を得た。これを密閉したマイクロ波バイアル内で7N NH₃ / MeOH (5 mL) に懸濁し、終夜80 °Cで加熱した。プレパラティブHPLC (100 x 30 mm Luna C18カラム, A: B = 30:70からA: B = 0:100 [A = 10 mM NH₄OAc / 5% CH₃CN水溶液; B = 10 mM NH₄OAc / 95% CH₃CN水溶液のグラジエント溶出]、20分間) による精製、次いでSPEEDVAC (登録商標)

40

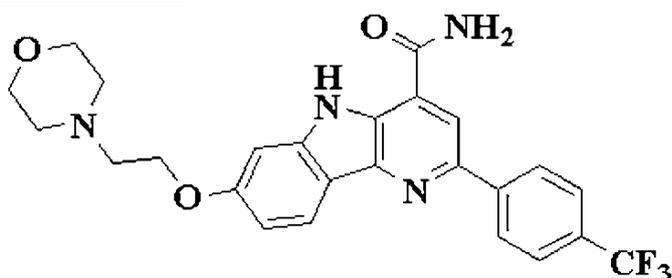
50

による溶媒の除去により、7 - (2 - モルホリノエトキシ) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド (48 mg、0.094 mmol、収率44%) を黄色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 483.1 (M-H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.51 (1 H, s)、8.62 (3 H, s)、8.47 (1 H, s)、8.16 (1 H, d, J=8.55 Hz)、7.92 (1 H, s)、7.69 - 7.83 (2 H, m)、7.31 (1 H, d, J=1.53 Hz)、6.92 (1 H, dd, J=8.70, 1.68 Hz)、4.19 (2 H, t, J=5.49 Hz)、3.61 (4 H, t, J=4.43 Hz)、2.77 (2 H, t, J=5.49 Hz)、2.51 (4 H, br. s.) .

【0308】

実施例 242



7 - (2 - モルホリノエトキシ) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド

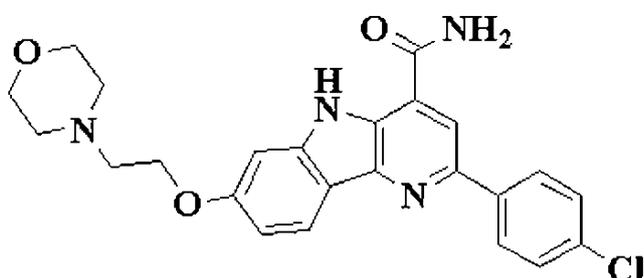
これは、メチル 2 - プロモ - 7 - (2 - モルホリノエトキシ) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシレートおよび 4 - (トリフルオロメチル)フェニルボロン酸から、同様にして製造された。

MS (ESI) m/z 485.0 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.51 (1 H, br. s.)、8.61 (1 H, br. s.)、8.51 (2 H, d, J=8.24 Hz)、8.47 (1 H, s)、8.14 (1 H, d, J=8.55 Hz)、7.90 (3 H, d, J=8.24 Hz)、7.31 (1 H, d, J=1.83 Hz)、6.92 (1 H, dd, J=8.55, 1.83 Hz)、4.20 (2 H, t, J=5.65 Hz)、3.61 (4 H, t, J=4.58 Hz)、2.77 (2 H, t, J=5.80 Hz)、2.42 - 2.58 (4 H, m) .

【0309】

実施例 243

【化171】



2 - (4 - クロロフェニル) - 7 - (2 - モルホリノエトキシ) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド

これは、メチル 2 - プロモ - 7 - (2 - モルホリノエトキシ) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシレートおよび 4 - クロロフェニルボロン酸から、同様にして製造された。

MS (ESI) m/z 451.1 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) ppm 9.90 (1 H, s)、8.26 (1 H, d, J=9.32 Hz)、7.96 - 8.07 (2 H, m)、7.64 (1 H, s)、7.39 - 7.50 (2 H, m)、6.86 - 7.02 (2 H, m)、6.17 - 6.70 (1 H, m)、5.62 - 6.16 (1 H, m)、4.22 (2 H, t, J=5.67 Hz)、3.70 - 3.81 (4 H, m)、2.86 (2 H, t, J=5.79 Hz)、2.54 - 2.66 (4 H, m) .

【0310】

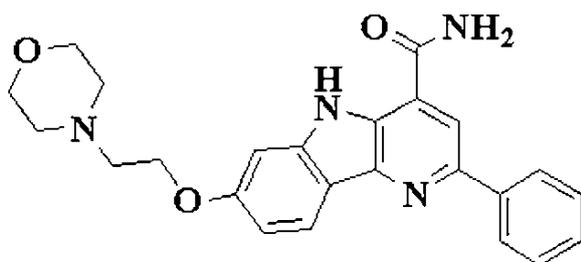
10

20

30

40

50

実施例 2 4 4【化 1 7 2】

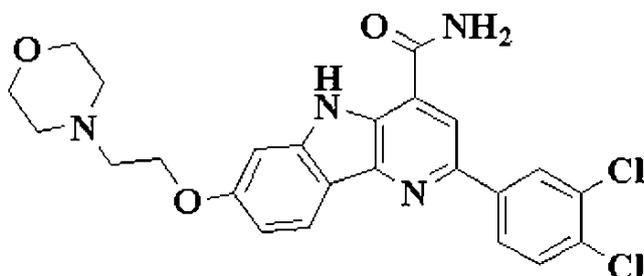
10

7 - (2 - モルホリノエトキシ) - 2 - フェニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド

これは、メチル 2 - プロモ - 7 - (2 - モルホリノエトキシ) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレートおよびフェニルボロン酸から、同様に製造された。

MS (ESI) m/z 415.1 (M-H). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.24 - 8.29 (1 H, m)、8.12 - 8.16 (1 H, m)、8.10 (2 H, d, $J=8.24$ Hz)、7.49 - 7.56 (2 H, m)、7.39 - 7.46 (1 H, m)、7.16 (1 H, d, $J=2.14$ Hz)、6.89 - 6.97 (1 H, m)、4.26 (2 H, t, $J=5.49$ Hz)、3.72 - 3.78 (4 H, m)、2.84 - 2.91 (2 H, m)、2.65 (4 H, br. s.).

20

【 0 3 1 1 】実施例 2 4 5【化 1 7 3】

30

7 - (2 - モルホリノエトキシ) - 2 - フェニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド

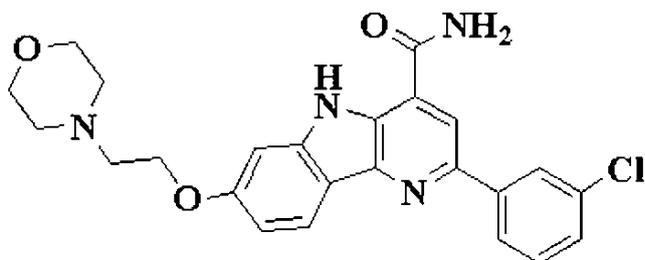
これは、メチル 2 - プロモ - 7 - (2 - モルホリノエトキシ) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレートおよび 3 , 4 - ジクロロフェニルボロン酸から、同様に製造された。

MS (ESI) m/z 485.0 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.52 (1 H, s)、8.57 (1 H, s)、8.53 (1 H, d, $J=2.14$ Hz)、8.43 (1 H, s)、8.31 (1 H, d, $J=8.55, 2.14$ Hz)、8.15 (1 H, d, $J=8.55$ Hz)、7.91 (1 H, s)、7.81 (1 H, d, $J=8.55$ Hz)、7.30 (1 H, d, $J=2.44$ Hz)、6.92 (1 H, dd, $J=8.70, 2.29$ Hz)、4.20 (2 H, t, $J=5.65$ Hz)、3.57 - 3.65 (4 H, m)、2.78 (2 H, t, $J=5.80$ Hz)、2.49 - 2.54 (4 H, m).

40

【 0 3 1 2 】実施例 2 4 6

【化174】



7 - (2 - モルホリノエトキシ) - 2 - フェニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド

10

これは、メチル 2 - プロモ - 7 - (2 - モルホリノエトキシ) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレートおよび 3 - クロロフェニルボロン酸から、同様にして製造された。

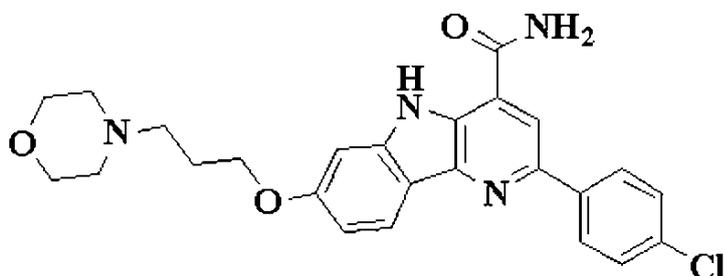
MS (ESI) m/z 451.0 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 11.49 (1 H, br. s.), 8.59 (1 H, br. s.), 8.41 (1 H, s), 8.35 (1 H, s), 8.28 (1 H, d, $J=7.94$ Hz), 8.15 (1 H, d, $J=8.55$ Hz), 7.89 (1 H, s), 7.57 (1 H, t, $J=7.78$ Hz), 7.44 - 7.50 (1 H, m), 7.30 (1 H, d, $J=2.14$ Hz), 6.91 (1 H, dd, $J=8.55, 2.14$ Hz), 4.20 (2 H, t, $J=5.65$ Hz), 3.58 - 3.64 (4 H, m), 2.77 (2 H, t, $J=5.65$ Hz), 2.48 - 2.57 (4 H, m).

20

【0313】

実施例 247

【化175】

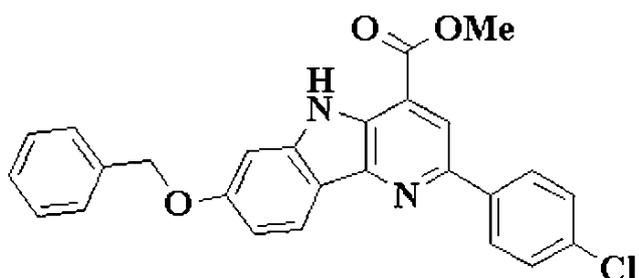


30

2 - (4 - クロロフェニル) - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド

247A. メチル 7 - (ベンジルオキシ) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレートの製造

【化176】



40

フラスコ内の 4 - クロロフェニルボロン酸 (388 mg, 2.48 mmol), メチル 7 - (ベンジルオキシ) - 2 - プロモ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (850 mg, 2.07 mmol), 三塩基性リン酸カリウム粉末 (1053 mg, 4.96 mmol), ジシクロヘキシル - (2', 6' - ジメトキシビフェニル - 2 - イル) - ホスフィン (85 mg, 0.21 mmol), および Pd (OAc)₂ (23.2 mg, 0.103 mmol) の混合物に窒素をフラッシュした THF (10 mL

50

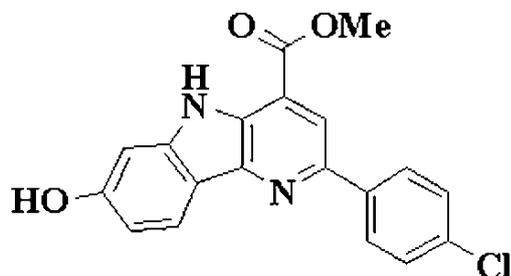
)を加え、反応物を24時間加熱還流した。それをEtOAcおよび水で分液処理した。有機相を分離し、水相をEtOAcで抽出した。有機相をあわせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。ラジアルクロマトグラフィ(0から50%DCMを含むヘキサンによる段階的グラジエント溶出)により、低純度のメチル7-(ベンジルオキシ)-2-(4-クロロフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート(709mg)を黄色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 443.0 (M+H).

【0314】

247B. メチル2-(4-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレートの製造
【化177】

10



メチル7-(ベンジルオキシ)-2-(4-クロロフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート(709mg、1.60mmol)のトリフルオロ酢酸(15mL)溶液を70℃で30分間加熱した。溶媒を除去し、残渣をEtOAc(25mL)およびヘキサン(50mL)の混合物に懸濁した。懸濁した固形物を濾過により回収し、EtOAc/ヘキサン混合物で洗浄した。これにより、低純度のメチル2-(4-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート(573mg)を得た。

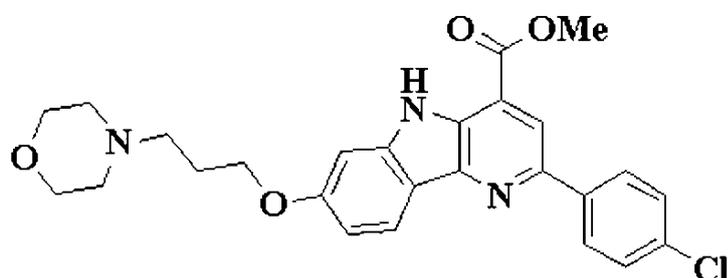
20

MS (ESI) m/z 353.0 (M+H).

【0315】

247C. メチル2-(4-クロロフェニル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレートの製造
【化178】

30



ジエチルアゾジカルボキシレート(90μL、0.57mmol)をトリフェニルホスフィン(149mg、0.567mmol)、メチル2-(4-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート(100mg、0.283mmol)および3-モルホリノプロパン-1-オール(78μL、0.57mmol)の乾燥THF(1.4mL)溶液に室温、窒素下において加えた。1時間後、反応を少量の水により停止させ、生成物をSCXカートリッジでキャプチャーし、MeOHおよびDCMで洗浄し、2N NH₃/MeOHによりリリースした。ラジアルクロマトグラフィ(0から1%MeOHを含むDCMによる段階的グラジエント溶出)により、低純度のメチル2-(4-クロロフェニル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート(75mg)を黄色の固形物として得た。

40

50

MS (ESI) m/z 480.0 (M+H).

【0316】

247.2-(4-クロロフェニル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド

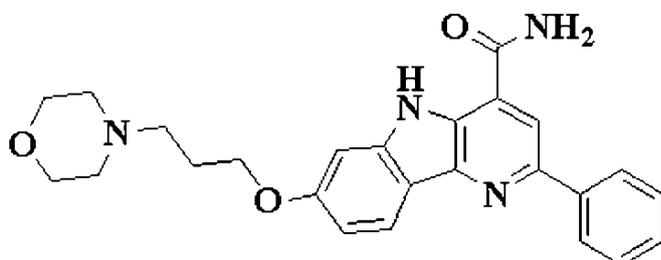
未精製のメチル2-(4-クロロフェニル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート(75mg、0.16mmol)の7N NH₃/MeOH(4mL)懸濁液をマイクロ波バイアルに入れて密閉し、80℃で終夜加熱した。生成物をプレパラティブHPLC(100×30mm Luna C18カラム、A:B=30:70からA:B=0:100[A=10mM NH₄OAc/5%CH₃CN水溶液; B=10mM NH₄OAc/95%CH₃CN水溶液]のグラジエント溶出、20分間)で精製し、次いでSPEEDVAC(登録商標)により溶媒を除去し、2-(4-クロロフェニル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド(34.6mg、0.071mmol、収率45%)を黄色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 465.0 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.45 (1 H, s)、8.57 (1 H, s)、8.37 (1 H, s)、8.28 - 8.33 (2 H, m)、8.11 (1 H, d, J=8.56 Hz)、7.87 (1 H, s)、7.54 - 7.63 (2 H, m)、7.28 (1 H, d, J=2.27 Hz)、6.88 (1 H, dd, J=8.69, 2.14 Hz)、4.11 (2 H, t, J=6.29 Hz)、3.59 (4 H, br. s.)、2.45 (2 H, br. s.)、2.32 - 2.45 (4 H, m)、1.96 (2 H, br. s.).

【0317】

実施例248

【化179】



7-(3-モルホリノプロポキシ)-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド

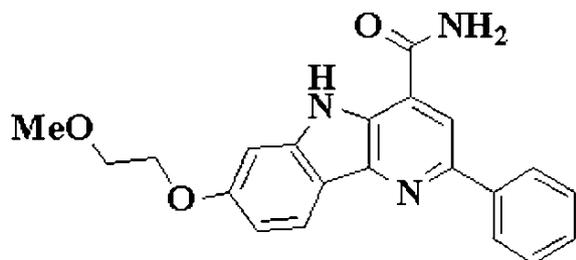
これは、メチル7-(ベンジルオキシ)-2-ブロモ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレートおよび4-クロロフェニルボロン酸から、同様にして製造された。

MS (ESI) m/z 431.1 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) ppm 9.88 (1 H, s)、8.28 (1 H, d, J=8.56 Hz)、8.00 - 8.15 (2 H, m)、7.67 (1 H, s)、7.49 (2 H, t, J=7.55 Hz)、7.40 (1 H, d, J=7.55 Hz)、6.85 - 7.02 (2 H, m)、6.45 (1 H, br. s.)、5.88 (1 H, br. s.)、4.13 (2 H, t, J=6.30 Hz)、3.61 - 3.77 (4 H, m)、2.41 - 2.66 (6 H, m)、1.94 - 2.10 (2 H, m).

【0318】

実施例249

【化180】

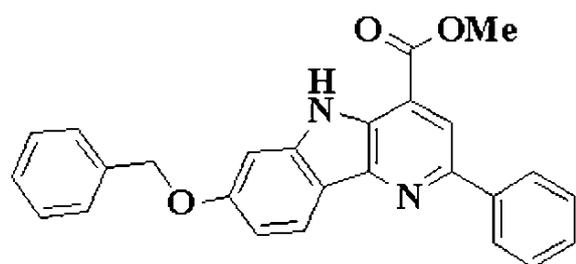


7 - (2 - メトキシエトキシ) - 2 - フェニル - 5 H - ピリド[3 , 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド

10

249A . メチル 7 - (ベンジルオキシ) - 2 - フェニル - 5 H - ピリド[3 , 2 - b]インドール - 4 - カルボキシレートの製造

【化181】



20

ジシクロヘキシル - (2' , 6' - ジメトキシビフェニル - 2 - イル) - ホスフィン (0 . 419 g , 1 . 02 mmol)、メチル 7 - (ベンジルオキシ) - 2 - ブロモ - 5 H - ピリド[3 , 2 - b]インドール - 4 - カルボキシレート (2 . 1 g , 5 . 1 mmol)、フェニルボロン酸 (0 . 747 g , 6 . 13 mmol)、Pd (OAc)₂ (0 . 115 g , 0 . 511 mmol)、および三塩基性リン酸カリウム (3 . 25 g , 15 . 3 mmol)を含むフラスコに窒素をフラッシュした。THF (16 mL)を加え、反応液を終夜加熱還流した。それをEtOAcおよび水で分液処理し、有機相を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒の除去、次いでクロマトグラフィ (25 から 70 % DCMを含むヘキサンによる段階的グラジエント溶出)により、メチル 7 - (ベンジルオキシ) - 2 - フェニル - 5 H - ピリド[3 , 2 - b]インドール - 4 - カルボキシレート (1 . 09 g , 2 . 67 mmol、収率 52 %)を黄色の固体として得た。

30

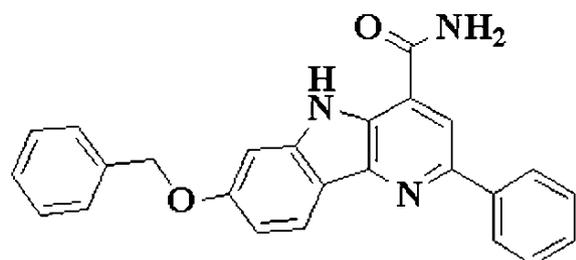
MS (ESI) m/z 407.2 (M-H) . ¹H NMR (500 MHz , chloroform-d) δ ppm 9.43 (1 H , s)、8.32 (1 H , d , J=9.16 Hz)、8.20 (1 H , s)、8.12 - 8.19 (2 H , m)、7.46 - 7.54 (4 H , m)、7.32 - 7.44 (4 H , m)、7.02 - 7.07 (2 H , m)、5.21 (2 H , s)、4.08 (3 H , s) .

【0319】

249B . 7 - (ベンジルオキシ) - 2 - フェニル - 5 H - ピリド[3 , 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミドの製造

40

【化182】



メチル 7 - (ベンジルオキシ) - 2 - フェニル - 5 H - ピリド[3 , 2 - b]インドール

50

- 4 - カルボキシレート (1008 mg、2.47 mmol) の 7N NH₃ / MeOH (36 mL) 溶液をマイクロ波バイアルに入れて密閉し、80 で 24 時間加熱した。冷却の際に反応混合物中の生成物は結晶化し、それを濾過により回収し、MeOH で洗浄した。これにより、7 - (ベンジルオキシ) - 2 - フェニル - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド (880 mg、2.24 mmol、収率 91%) が黄色の固形物として得られた

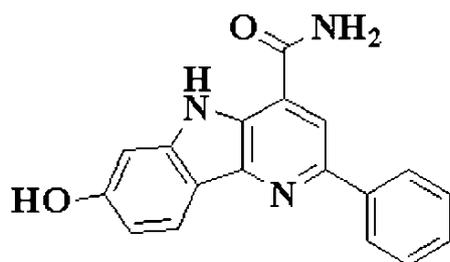
MS (ESI) m/z 394.1 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) δ ppm 9.87 (1 H, s)、8.27 - 8.35 (1 H, m)、8.09 (3 H, d, J=7.02 Hz)、7.68 (1 H, s)、7.47 - 7.55 (5 H, m)、7.41 (4 H, t, J=7.63 Hz)、7.31 - 7.37 (1 H, m)、7.00 - 7.08 (3 H, m)、5.20 (2 H, s).

10

【0320】

249C. 7 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミドの製造

【化183】



20

7 - (ベンジルオキシ) - 2 - フェニル - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド (880 mg、2.237 mmol)、10% Pd炭素 (400 mg) およびギ酸アンモニウム (705 mg、11.2 mmol) のエタノール (50 mL) 混合物を 1 時間加熱還流した。これを濾過し、濾液から溶媒を除去し、7 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド (658 mg、2.17 mmol、収率 97%) を黄色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 304.0 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.30 (1 H, br. s.)、9.77 (1 H, br. s.)、8.54 (1 H, br. s.)、8.30 (1 H, s)、8.27 (2 H, d, J=7.32 Hz)、8.03 (1 H, d, J=8.24 Hz)、7.80 (1 H, br. s.)、7.53 (2 H, t, J=7.63 Hz)、7.41 (1 H, s)、7.36 - 7.46 (1 H, m)、7.14 - 7.15 (1 H, m)、7.14 - 7.14 (1 H, m)、7.12 (1 H, d, J=1.83 Hz)、6.75 (1 H, dd, J=8.55, 2.14 Hz).

30

【0321】

249. 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 2 - フェニル - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミドの製造

ジエチルアゾジカルボキシレート (0.073 mL、0.46 mmol) を 7 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド (70 mg、0.23 mmol)、2 - メトキシエタノール (0.036 mL、0.46 mmol)、およびトリフェニルホスフィン (121 mg、0.462 mmol) の乾燥 THF (1 mL) 混合物に室温、窒素下において加えた。2 時間後、反応液を MeOH で希釈し、生成物をプレパラティブ HPLC (100 x 30 mm Luna C18 カラム、B = 10% から B = 70% [A = 10 mM NH₄OAc / 5% CH₃CN 水溶液; B = 10 mM NH₄OAc / 95% CH₃CN 水溶液] のグラジエント溶出、20 分間) で単離し、SPEED VAC (登録商標) で溶媒を除去することにより、7 - (2 - メトキシエトキシ) - 2 - フェニル - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド (27.8 mg、0.074 mmol、収率 32%) を黄色の固形物として得た。

40

MS (ESI) m/z 362.1 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.42 (1 H, s)、8.57 (1 H, br. s.)、8.36 (1 H, s)、8.22 - 8.33 (2 H, m)、8.13 (1 H, d

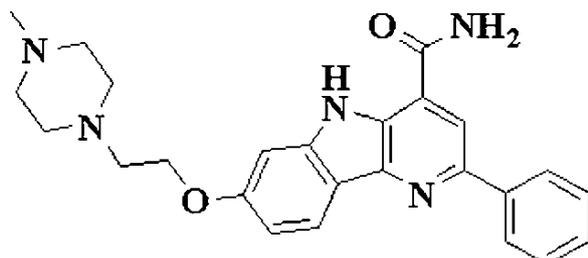
50

, J=8.55 Hz)、7.85 (1 H, br. s.)、7.54 (2 H, t, J=7.63 Hz)、7.37 - 7.47 (1 H, m)、7.30 (1 H, d, J=2.14 Hz)、6.91 (1 H, dd, J=8.70, 2.29 Hz)、4.12 - 4.24 (2 H, m)、3.66 - 3.79 (2 H, m)、3.36 (3 H, s)。

【0322】

実施例 250

【化184】



10

7-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド

これは、7-ヒドロキシ-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミドおよび2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エタノールから、同様にして製造された。

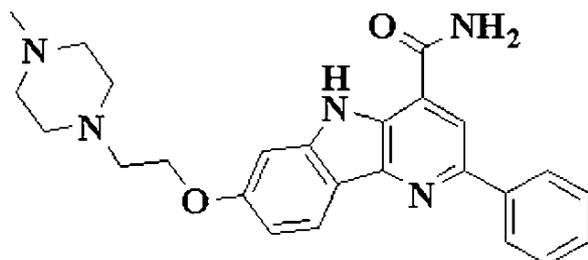
MS (ESI) m/z 430.1 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.20 - 8.27 (1 H, m)、8.12 (1 H, s)、8.04 - 8.09 (2 H, m)、7.46 - 7.53 (2 H, m)、7.37 - 7.42 (1 H, m)、7.12 - 7.16 (1 H, m)、6.87 - 6.94 (1 H, m)、4.18 - 4.27 (2 H, m)、2.87 (2 H, t, J=5.41 Hz)、2.42 - 2.77 (6 H, m)、2.27 (3 H, s)。

20

【0323】

実施例 251

【化185】



30

7-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド

これは、7-ヒドロキシ-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミドおよび2-(ジメチルアミノ)エタノールから、同様にして製造された。

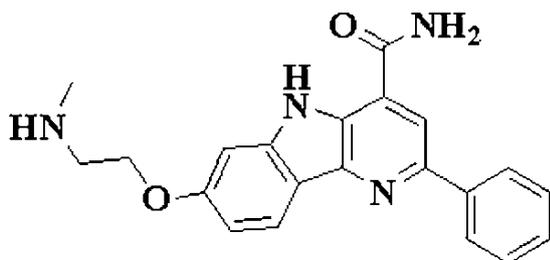
MS (ESI) m/z 375.1 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) d ppm 8.25 - 8.33 (1 H, m)、8.16 (1 H, s)、8.08 - 8.13 (2 H, m)、7.53 (2 H, t, J=7.78 Hz)、7.44 (1 H, t, J=7.32 Hz)、7.20 (1 H, d, J=2.14 Hz)、6.98 (1 H, dd, J=8.85, 2.14 Hz)、4.30 (2 H, t, J=5.34 Hz)、3.01 (2 H, t, J=5.34 Hz)、2.52 (6 H, s)。

40

【0324】

実施例 252

【化 1 8 6】



7 - (2 - (メチルアミノ) エトキシ) - 2 - フェニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド

10

これは、7 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミドおよび *tert* - ブチル 2 - ヒドロキシエチル (メチル) カルバメートから、粗生成物の精製前に MeOH (1 mL) および濃 HCl (1 mL) 混合物による脱保護を行ったことを除き、同様に製造された。

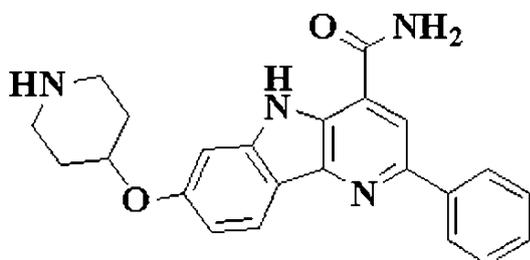
MS (ESI) m/z 361.12 (M+H) . $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) ppm 8.29 (1 H, d, $J = 8.85$ Hz)、8.16 (1 H, s)、8.11 (2 H, d, $J = 7.02$ Hz)、7.54 (2 H, t, $J = 7.78$ Hz)、7.44 (1 H, t, $J = 7.32$ Hz)、7.21 (1 H, d, $J = 2.14$ Hz)、6.98 (1 H, dd, $J = 8.70, 2.29$ Hz)、4.25 (2 H, t, $J = 5.19$ Hz)、3.05 (2 H, t, $J = 5.19$ Hz)、2.51 (3 H, s) .

20

【 0 3 2 5】

実施例 2 5 3

【化 1 8 7】



30

2 - フェニル - 7 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド

これは、7 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミドおよび *tert* - ブチル 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレートから、同様にして製造された。

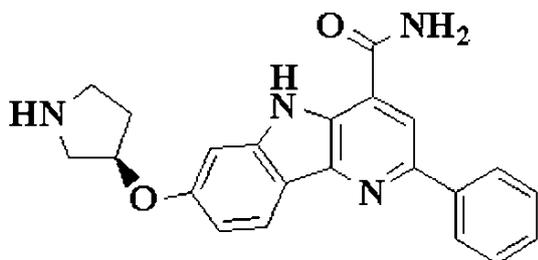
MS (ESI) m/z 387.1 (M+H) . $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 11.35 (1 H, br. s.)、8.57 (1 H, s)、8.36 (1 H, s)、8.28 (2 H, d, $J = 7.02$ Hz)、8.12 (1 H, d, $J = 8.55$ Hz)、7.84 (1 H, s)、7.54 (2 H, t, $J = 7.63$ Hz)、7.42 (1 H, t, $J = 7.32$ Hz)、7.32 (1 H, d, $J = 2.14$ Hz)、6.91 (1 H, dd, $J = 8.85, 2.14$ Hz)、4.43 - 4.57 (1 H, m)、3.05 (2 H, ddd, $J = 12.67, 4.27, 4.12$ Hz)、2.61 - 2.74 (2 H, m)、1.98 - 2.11 (2 H, m)、1.91 (3 H, s)、1.50 - 1.68 (2 H, m) .

40

【 0 3 2 6】

実施例 2 5 4

【化 1 8 8】



(R) - 2 - フェニル - 7 - (ピロリジン - 3 - イルオキシ) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド

10

これは、7 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミドおよび (S) - tert - ブチル 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキシレートから、同様にして製造された。

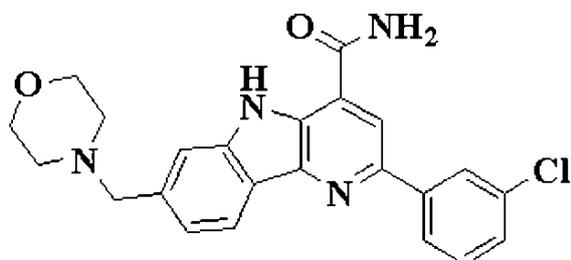
MS (ESI) m/z 373.1 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 8.28 (1 H, d, J = 8.85 Hz)、8.16 (1 H, s)、8.11 (2 H, d, J=7.02 Hz)、7.54 (2 H, t, J=7.63 Hz)、7.44 (1 H, t, J=7.32 Hz)、7.17 (1 H, d, J=2.14 Hz)、6.92 (1 H, dd, J=8.85, 2.14 Hz)、5.05 - 5.13 (1 H, m)、3.14 - 3.23 (3 H, m)、3.00 (1 H, ddd, J=11.22, 8.32, 4.88 Hz)、2.16 - 2.27 (1 H, m)、2.05 - 2.15 (1 H, m)

20

【0 3 2 7】

実施例 2 5 5

【化 1 8 9】

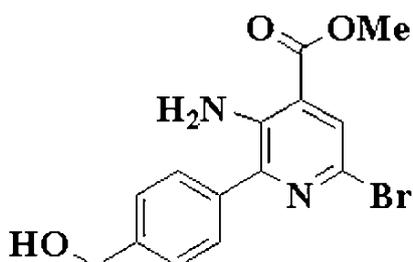


30

2 - (3 - クロロフェニル) - 7 - (モルホリノメチル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド

2 5 5 A . メチル 3 - アミノ - 2 , 6 - ジブロモイソニコチネート - (4 (ヒドロキシメチル) フェニル) イソニコチネートの製造

【化 1 9 0】



40

4 - (ヒドロキシメチル)フェニルボロン酸 (2.35 g、15.5 mmol)、メチル 3 - アミノ - 2 , 6 - ジブロモイソニコチネート (4.0 g、12.9 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.895 g、0.774 mmol)、炭酸ナトリウム (3.28 g、31.0 mmol) の混合物に窒素をフラッシュし、トルエン (32.3 mL)、および MeOH (10.75 mL) を加えた。反応物を窒素下で 24 時間加熱還流した。それを EtOAc および水で分液処理した。有機相をブライ

50

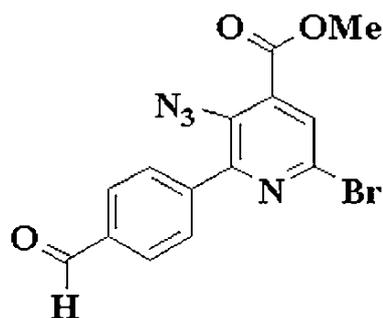
ンで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。残渣をクロマトグラフィ（0から20% EtOAcを含むDCMによる段階的グラジエント溶出）で精製することにより、メチル3-アミノ-6-プロモ-2-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)イソニコチネート(1.99g、5.90mmol、収率46%)を黄色の綿毛状の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 336.8 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) ppm 7.80 (1 H, s)、7.61 (2 H, d, J=8.24 Hz)、7.48 (2 H, d, J=7.93 Hz)、5.94 (2 H, br. s.)、4.75 (2 H, d, J=5.80 Hz)、3.92 (3 H, s)、1.72 (1 H, t, J=5.80 Hz)。

【0328】

255B. メチル3-アジド-6-プロモ-2-(4-ホルミルフェニル)イソニコチネート

【化191】



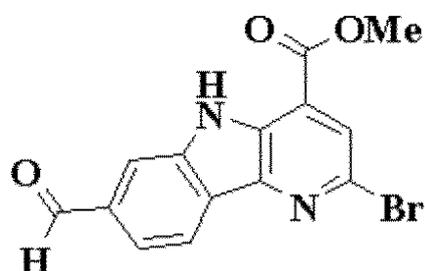
メチル3-アミノ-6-プロモ-2-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)イソニコチネート(5.7g、16.91mmol)をTFA(85mL)に溶解し、溶液を氷浴中で冷却した。亜硝酸ナトリウム(2.57g、37.2mmol)を攪拌しながらゆっくりと加え、気体の発生を伴う、黄色の液体を得た。40分後、気体の発生が収まり、アジ化ナトリウム(固体、10.99g、169mmol)を約5分かけて少量ずつ加えた(この際、気体が発生した)。Et₂O(85mL)をゆっくりと加え、沈殿を形成した。0.5時間攪拌後、水を加え、混合物をEtOAcで抽出した。有機相を合わせ、水(3x)およびブライン(1x)で、次いで飽和Na₂CO₃溶液(水相が塩基性になるまで)およびブライン(1x)で洗浄した。硫酸ナトリウムで溶媒を乾燥後、溶媒を除去した。フラッシュクロマトグラフィ(40から0%ヘキサン、次いで10%EtOAcを含むDCMによる段階的グラジエント溶出)により、メチル3-アジド-6-プロモ-2-(4-ホルミルフェニル)イソニコチネート(4.45g、12.3mmol、収率73%)を綿毛状の黄色の固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) ppm 10.10 (1 H, s)、7.96 - 8.04 (2 H, m)、7.90 - 7.96 (2 H, m)、7.86 (1 H, s)、4.03 (3 H, s)。

【0329】

255C. メチル2-プロモ-7-ホルミル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレートの製造

【化192】



1,2-ジクロロエタン(760μL)を、マイクロ波バイアル内のメチル3-アジド

10

20

30

40

50

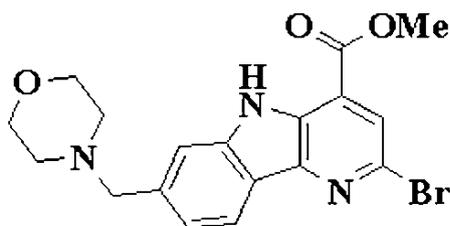
- 6 - ブロモ - 2 - (4 - ホルミルフェニル) イソニコチネート (4 1 2 m g 、 1 . 1 4 m m o l) 、 オクタン酸ロジウム二量体 (7 1 m g 、 0 . 0 9 1 m m o l) および破碎した 4 オングストロームモレキュラーシーブ (0 . 4 g m) に加えた。これを密閉し、80 で 2 4 時間加熱した。反応物を T H F で希釈し、固形物を濾過により回収した。これを沸騰した T H F で何度も洗浄して残った生成物を抽出した。濾液を合わせ、溶媒を除去し、残渣を M e O H に懸濁した。これを濾過することにより、メチル 2 - ブロモ - 7 - ホルミル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (2 9 2 m g 、 0 . 8 7 7 m m o l 、 収率 7 7 %) を薄緑色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 334.7 (M+H) . ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.17 (1 H, s) 、 10.19 (1 H, s) 、 8.38 (1 H, d, J=8.06 Hz) 、 8.28 (1 H, s) 、 8.00 (1 H, s) 、 7.85 (1 H, dd, J=8.18, 1.13 Hz) 、 4.05 (3 H, s) .

【 0 3 3 0 】

2 5 5 D . メチル 2 - ブロモ - 7 - (モルホリノメチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレートの製造

【 化 1 9 3 】



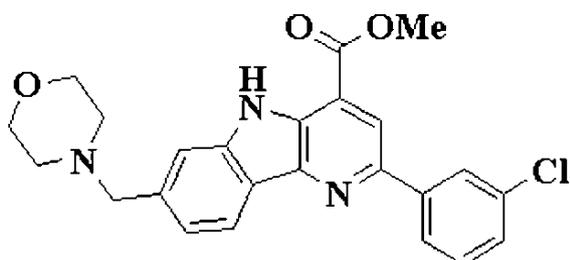
メチル 2 - ブロモ - 7 - ホルミル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (1 5 0 m g 、 0 . 4 5 0 m m o l) の D M F (1 m L) 懸濁液を 5 分間攪拌し、次いで D C M (1 0 m L) で希釈した。モルホリン (0 . 0 4 7 m L 、 0 . 5 4 0 m m o l) を加え、懸濁液を氷浴中で冷却した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (2 5 8 m g 、 1 . 2 1 m m o l) を加え、懸濁液をさらに 1 時間攪拌した。酢酸 (0 . 0 5 2 m L 、 0 . 9 0 m m o l) を加え、氷浴を取り外した。反応液を室温で 7 時間攪拌し、次いで D C M で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで水 (2 x) で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を除去した。ラジアルクロマトグラフィ (2 から 4 % M e O H を含む D C M による段階的グラジエント溶出) により、メチル 2 - ブロモ - 7 - (モルホリノメチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (7 5 m g 、 0 . 1 9 m m o l 、 収率 4 1 %) を灰白色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 402.0 (M+H) . ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) ppm 9.56 (1 H, br. s.) 、 8.31 (1 H, d, J=8.31 Hz) 、 7.99 (1 H, s) 、 7.56 (1 H, s) 、 7.35 (1 H, dd, J=8.06, 1.26 Hz) 、 4.09 (3 H, s) 、 3.73 - 3.79 (4 H, m) 、 3.71 (2 H, s) 、 2.47 - 2.59 (4 H, m) .

【 0 3 3 1 】

2 5 5 E . メチル 2 - (3 - クロロフェニル) - 7 - (モルホリノメチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレートの製造

【 化 1 9 4 】



マイクロ波バイアル内の 3 - クロロフェニルボロン酸 (3 4 m g 、 0 . 2 2 m m o l)

、メチル 2 - ブロモ - 7 - (モルホリノメチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (75 mg、0.19 mmol)、三塩基性リン酸カリウム粉末 (95 mg、0.45 mmol)、ジシクロヘキシル (2', 6' - ジメトキシビフェニル - 2 - イル) ホスフィン (15 mg、0.037 mmol)、および Pd (OAc)₂ (4.2 mg、0.019 mmol) の混合物に窒素をフラッシュした。THF (928 μL) を加え、バイアルの蓋を閉め、反応物を 70 °C の油浴中で 24 時間加熱した。反応物を EtOAc および水で分液処理した。有機相をブラインで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し、ラジアルクロマトグラフィ (0 から 2 % MeOH を含む DCM による段階的グラジエント溶出) によりメチル 2 - (3 - クロロフェニル) - 7 - (モルホリノメチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (59 mg、0.14 mmol、収率 73 %) を黄色の油状物として得た。

10

MS (ESI) m/z 435.9 (M+H) . ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) ppm 9.54 (1 H, s)、8.40 (1 H, d, J=8.06 Hz)、8.26 (1 H, s)、8.23 (1 H, t, J=1.76 Hz)、8.06 (1 H, dt, J=7.74, 1.42 Hz)、7.56 (1 H, s)、7.46 (1 H, t, J=7.68 Hz)、7.33 - 7.43 (2 H, m)、4.13 (3 H, s)、3.75 - 3.80 (4 H, m)、3.73 (2 H, s)、2.51 - 2.58 (4 H, m) .

【 0 3 3 2 】

255. 2 - (3 - クロロフェニル) - 7 - (モルホリノメチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミドの製造

メチル 2 - (3 - クロロフェニル) - 7 - (モルホリノメチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (59 mg、0.14 mmol) および 7 N NH₃ / MeOH (3 mL) の混合物を密閉したマイクロ波バイアル内で終夜 80 °C で加熱した。溶媒を除去し、プレパラティブ HPLC (100 x 30 mm Luna C18 カラム、A : B = 75 : 25 から A : B = 25 : 75 [A = 95 % H₂O : 5 % MeOH : 0.1 % TFA ; B = 5 % H₂O : 95 % MeOH : 0.1 % TFA] のグラジエント溶出、20 分間) により精製した。SCX キャプチャーおよびリリース (2 N NH₃ / MeOH) により、2 - (3 - クロロフェニル) - 7 - (モルホリノメチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド (18 mg、0.041 mmol、収率 30 %) を白色の結晶性の固形物として得た。

20

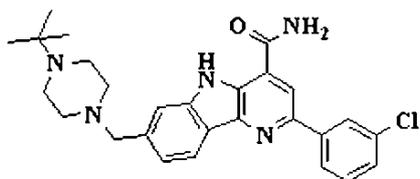
MS (ESI) m/z 420.8 (M+H) . ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.60 (1 H, b r. s.)、8.60 (1 H, s)、8.47 (1 H, s)、8.35 (1 H, t, J=1.76 Hz)、8.29 (1 H, d, J=8.31 Hz)、8.22 (1 H, d, J=8.06 Hz)、7.91 (1 H, s)、7.72 (1 H, s)、7.58 (1 H, t, J=7.81 Hz)、7.44 - 7.51 (1 H, m)、7.26 (1 H, dd, J=8.06, 1.26 Hz)、3.64 (2 H, s)、3.57 - 3.63 (4 H, m)、2.42 (4 H, d, J=2.01 Hz) .

30

【 0 3 3 3 】

実施例 256

【 化 195 】

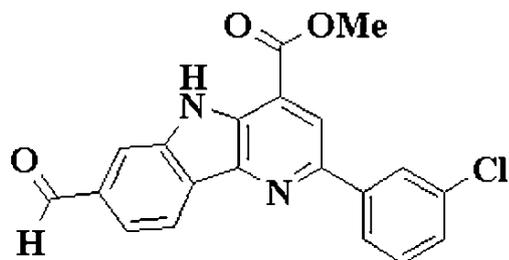


40

7 - ((4 - tert - ブチル - 1 - ピペラジニル) メチル) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド

256A. メチル 2 - (3 - クロロフェニル) - 7 - ホルミル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレートの製造

【化196】



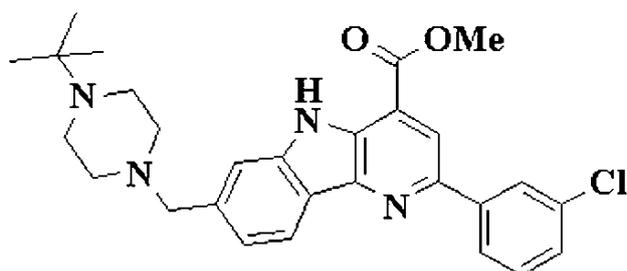
マイクロ波バイアル内の3-クロロフェニルボロン酸(73.8 mg、0.472 mmol)、メチル2-ブromo-7-ホルミル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート(131 mg、0.393 mmol)、三塩基性リン酸カリウム粉末(200 mg、0.944 mmol)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(32.3 mg、0.079 mmol)、およびPd(OAc)₂(8.8 mg、0.039 mmol)の混合物に窒素をフラッシュした。THF(2 mL)を加え、バイアルの蓋を閉め、反応物を70の油浴中で24時間加熱した。反応物をEtOAc(10 mL)および水(10 mL)で分液処理した。沈殿を濾過により回収し、EtOAcおよび水で洗浄し、風乾し、メチル2-(3-クロロフェニル)-7-ホルミル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート(88 mg、0.24 mmol、収率61%)を黄色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 364.99 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.04 (1 H, br. s.), 10.18 (1 H, s), 8.47 (1 H, d, J=8.06 Hz), 8.41 (1 H, s), 8.28 (1 H, s), 8.25 (1 H, s), 8.17 (1 H, d, J=7.55 Hz), 7.83 (1 H, d, J=8.06 Hz), 7.56 (1 H, t, J=7.81 Hz), 7.47 - 7.53 (1 H, m), 4.07 (3 H, s).

【0334】

256B. メチル7-((4-tert-ブチルピペラジン-1-イル)メチル)-2-(3-クロロフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレートの製造

【化197】



メチル2-(3-クロロフェニル)-7-ホルミル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート(80 mg、0.22 mmol)のDMF(1 mL)懸濁液を5分間攪拌し、次いでDCM(10 mL)で希釈した。1-tert-ブチルピペラジン(38 mg、0.26 mmol)を加え、懸濁液を氷浴中で冷却した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(125 mg、0.592 mmol)を加え、懸濁液をさらに0.5時間攪拌した。次いで酢酸(0.025 mL、0.44 mmol)を加え、氷浴を取り外した。反応液をさらに室温で終夜攪拌し、DCMで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで水(2x)で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を除去し、ラジアルクロマトグラフィ(0から3% MeOHを含むDCMによる段階的グラジエント溶出)により、メチル7-((4-tert-ブチルピペラジン-1-イル)メチル)-2-(3-クロロフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート(45 mg、0.092 mmol、収率42%)を黄色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 491.19 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) ppm 9.49 (1

H, s)、8.36 (1 H, d, J=7.94 Hz)、8.24 (1 H, s)、8.20 (1 H, s)、8.04 (1 H, d, J=7.63 Hz)、7.53 (1 H, s)、7.43 (1 H, t, J=7.78 Hz)、7.35 - 7.39 (1 H, m)、7.33 (1 H, d, J=7.93 Hz)、4.09 (3 H, s)、3.70 (2 H, s)、2.63 (8 H, br. s.)、1.07 (9 H, s)。

【0335】

256.7 - ((4-tert-ブチルピペラジン-1-イル)メチル)-2-(3-クロロフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミドの製造

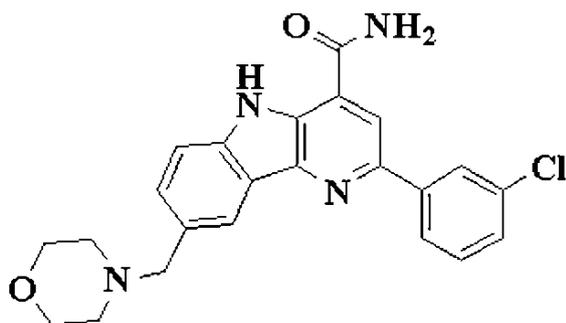
密閉したマイクロ波バイアル内のメチル7-((4-tert-ブチルピペラジン-1-イル)メチル)-2-(3-クロロフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート(45 mg、0.092 mmol)および7N NH₃/MeOH (5 mL)の懸濁液を80 で終夜加熱した。溶媒を除去し、プレパラティブHPLC (100 x 30 mm Luna C18カラム、A:B=75:25からA:B=25:75 [A=95% H₂O:5% MeOH:0.1% TFA; B=5% H₂O:95% MeOH:0.1% TFA]のグラジエント溶出、20分間)で精製した。SCXキャプチャーおよびリリース(2N NH₃/MeOHによる)により、7-((4-tert-ブチルピペラジン-1-イル)メチル)-2-(3-クロロフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド(28 mg、0.055 mmol、収率60%)を薄膜として得た。

MS (ESI) m/z 476.1 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 8.35 (1 H, d, J=7.94 Hz)、8.28 (1 H, s)、8.22 (1 H, d, J=1.53 Hz)、8.09 (1 H, d, J=7.93 Hz)、7.64 (1 H, s)、7.51 (1 H, t, J=7.93 Hz)、7.40 - 7.45 (1 H, m)、7.32 (1 H, d, J=7.93 Hz)、3.73 (2 H, s)、2.66 - 2.79 (4 H, m)、2.52 - 2.66 (4 H, m)、1.11 (9 H, s)。

【0336】

実施例257

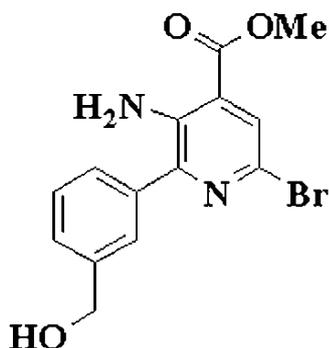
【化198】



2-(3-クロロフェニル)-8-(モルホリノメチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド

257A.メチル3-アミノ-6-ブロモ-2-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)イソニコチネートの製造

【化199】



10

20

30

40

50

3 - (ヒドロキシメチル)フェニルボロン酸 (0.88 g, 5.79 mmol)、メチル 3 - アミノ - 2 , 6 - ジブromoイソニコチネート (1.5 g, 4.8 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン Pd (0) (0.335 g, 0.290 mmol)、炭酸ナトリウム (1.23 g, 11.6 mmol) の混合物を含むフラスコに窒素をフラッシュし、トルエン (12 mL)、および MeOH (4 mL) を加えた。反応物を窒素下で 48 時間加熱還流した。それを EtOAc および水で分液処理し、有機相を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。クロマトグラフィ (0 から 15 % EtOAc を含む DCM によるグラジエント溶出) により、メチル 3 - アミノ - 6 - ブromo - 2 - (3 - (ヒドロキシメチル)フェニル)イソニコチネート (1.4 g, 4.2 mmol、収率 86%) を黄色の固形物として得た。

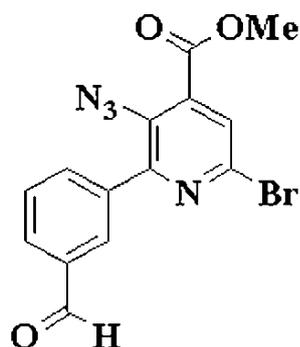
10

MS (ESI) m/z 339.02 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) ppm 7.80 (1 H, s)、7.58 (1 H, s)、7.40 - 7.55 (3 H, m)、5.94 (2 H, br. s.)、4.74 (2 H, d, J=5.79 Hz)、3.92 (3 H, s)、1.77 (1 H, t, J=5.92 Hz).

【0337】

257B. メチル 3 - アジド - 6 - ブromo - 2 - (3 - ホルミルフェニル)イソニコチネートの製造

【化200】



20

メチル 3 - アミノ - 6 - ブromo - 2 - (3 - (ヒドロキシメチル)フェニル)イソニコチネート (1.35 g, 4.00 mmol) を TFA (20 mL) に溶解し、得られた黄色の溶液を氷浴中で冷却した。亜硝酸ナトリウム (固体、0.553 g, 8.01 mmol) を攪拌しながら加え、気体の発生を伴う黄色の溶液を得た。30 分後、アジ化ナトリウム (2.60 g, 40.0 mmol) を 5 分かけて加え、その後直ちに Et₂O (20 mL) を加えた。沈殿が形成され、0.5 時間後、混合物を EtOAc で抽出した。有機相を水 (3 x)、ブライン (1 x)、次いで飽和 Na₂CO₃ 溶液 (水相が塩基性になるまで)、およびブライン (1 x) で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を除去した。フラッシュクロマトグラフィ (20 % ヘキサンを含む DCM、DCM および 5 % EtOAc を含む DCM による段階的グラジエント溶出) により、メチル 3 - アジド - 6 - ブromo - 2 - (3 - ホルミルフェニル)イソニコチネート (0.90 g, 2.5 mmol、収率 63%) を黄褐色の固形物として得た。

30

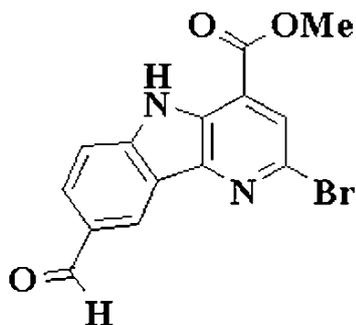
¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) ppm 10.09 (1 H, s)、8.27 (1 H, t, J=1.51 Hz)、8.01 - 8.07 (1 H, m)、7.98 (1 H, ddd, J=7.68, 1.51, 1.38 Hz)、7.84 (1 H, s)、7.65 (1 H, t, J=7.68 Hz)、4.02 (3 H, s).

40

【0338】

257C. メチル 2 - ブromo - 8 - ホルミル - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシレートの製造

【化201】



10

1, 2 - ジクロロエタン (1 . 7 m L) をフラスコ内のメチル 3 - アジド - 6 - ブロモ - 2 - (3 - ホルミルフェニル) イソニコチネート (9 0 3 m g 、 2 . 5 0 m m o l) 、 オクタン酸ロジウム二量体 (1 5 6 m g 、 0 . 2 0 m m o l) および破碎した 4 オングストロームモレキュラーシーブ (0 . 9 g m) の混合物に加えた。これを 8 0 で 1 8 時間加熱した。反応物を T H F で希釈し、濾過した。回収した固形物を生成物の抽出が完了するまで何度も沸騰した T H F で洗浄した。濾液を合わせ、溶媒を除去し、残渣を M e O H に懸濁し、生成物を濾過により回収した。これにより、メチル 2 - ブロモ - 8 - ホルミル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (4 8 4 m g 、 1 . 4 5 m m o l 、 収率 5 8 %) を灰色の固形物として得た。

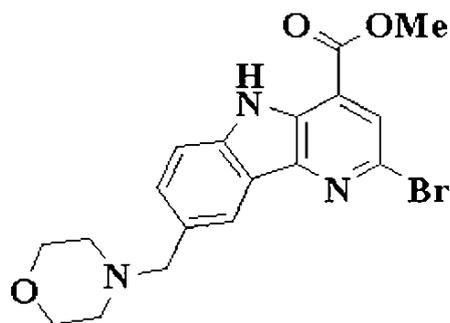
MS (ESI) m/z 334.91 (M+H) . ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.25 (1 H, s) 、 10.12 (1 H, s) 、 8.90 (1 H, s) 、 8.11 (1 H, d, J = 9.32 Hz) 、 7.98 (1 H, s) 、 7.88 (1 H, d, J = 8.56 Hz) 、 3.33 (3 H, s) .

20

【0339】

257D.メチル2-ブロモ-8-(モルホリノメチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレートの製造

【化202】



30

メチル 2 - ブロモ - 8 - ホルミル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (2 0 0 m g 、 0 . 6 0 0 m m o l) の D M F (1 m L) 懸濁液を 5 分間攪拌し、D C M (1 0 m L) で希釈した。モルホリン (0 . 0 6 3 m L 、 0 . 7 2 0 m m o l) を加え、懸濁液を氷浴中で冷却した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (3 4 4 m g 、 1 . 6 2 m m o l) を加え、懸濁液をさらに 0 . 5 時間攪拌した。次いで酢酸 (0 . 0 6 9 m L 、 1 . 2 0 m m o l) を加え、氷浴を取り外した。反応物をさらに室温で終夜攪拌した。それを D C M で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで水 (2 x) で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を除去し、ラジアルクロマトグラフィ (0 から 3 % M e O H を含む D C M による段階的グラジエント溶出) により、メチル 2 - ブロモ - 8 - (モルホリノメチル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (1 4 3 m g 、 0 . 3 5 4 m m o l 、 収率 5 9 %) を暗緑色の固形物として得た。

40

MS (ESI) m/z 436.10 (M+H) . ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) ppm 9.55 (1 H, br. s) 、 8.27 (1 H, s) 、 7.94 (1 H, s) 、 7.56 (1 H, dd, J = 8.31, 1.51 Hz) 、 7.45 (1 H, d, J = 8.31 Hz) 、 4.04 (3 H, s) 、 3.66 - 3.74 (4 H, m) 、 3.64 (2 H, s) 、 2.46 (4 H, br. s) .

50

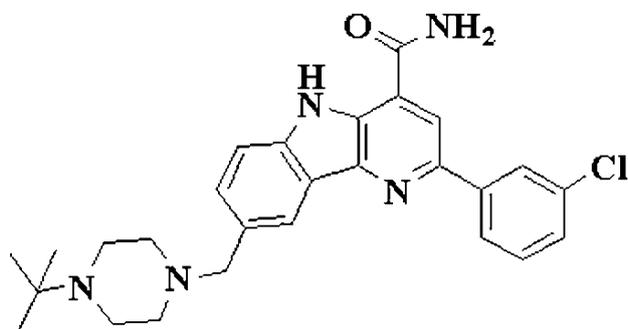
【0340】

257E. 2 - (3 - クロロフェニル) - 8 - (モルホリノメチル) - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミドの製造

密閉したマイクロ波バイアル内のメチル 2 - (3 - クロロフェニル) - 8 - (モルホリノメチル) - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシレート (68 mg、0.15 mmol) および 7N NH₃ / MeOH (5 mL) の混合物を 80 で終夜加熱した。溶媒を除去し、プレパラティブ HPLC (100 × 30 mm Luna C18 カラム、A : B = 75 : 25 から A : B = 25 : 75 [A = 95% H₂O : 5% MeOH : 0.1% TFA ; B = 5% H₂O : 95% MeOH : 0.1% TFA] のグラジエント溶出、20 分間) で精製した。SCX キャプチャーおよびリリース (2N NH₃ / MeOH) により、2 - (3 - クロロフェニル) - 8 - (モルホリノメチル) - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド (33 mg、0.073 mmol、収率 47%) を白色の結晶性の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 421.08 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.32 (1 H, s)、8.26 (1 H, s)、8.21 (1 H, t, J=1.76 Hz)、8.04 - 8.09 (1 H, m)、7.58 - 7.62 (1 H, m)、7.51 - 7.56 (1 H, m)、7.48 (1 H, t, J=7.93 Hz)、7.37 - 7.42 (1 H, m)、3.65 - 3.74 (6 H, m)、2.48 - 2.57 (4 H, m).

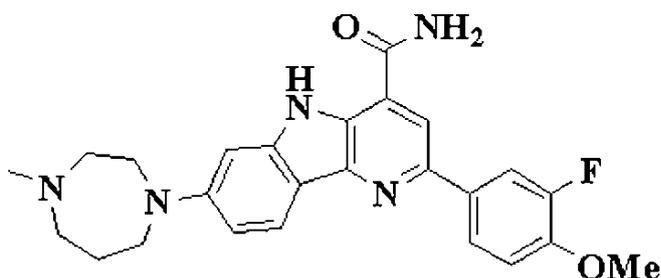
【0341】

実施例 258【化 203】8 - ((4 - tert - butylpiperazin - 1 - yl) methyl) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド

これは、2 - プロモ - 8 - ホルミル - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシレートおよび 1 - tert - butylpiperazin から、同様にして製造された。

MS (ESI) m/z 476.17 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.32 (1 H, s)、8.26 (1 H, s)、8.22 (1 H, t, J=1.76 Hz)、8.04 - 8.10 (1 H, m)、7.57 - 7.62 (1 H, m)、7.50 - 7.55 (1 H, m)、7.48 (1 H, t, J=7.81 Hz)、7.37 - 7.42 (1 H, m)、3.72 (2 H, s)、2.51 - 2.74 (8 H, m)、1.06 (9 H, s).

【0342】

実施例 259【化 204】2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 7 - (4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド

10

20

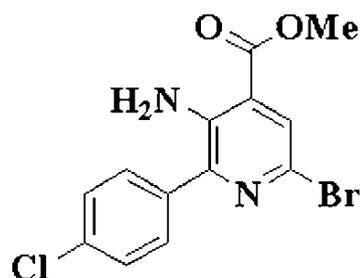
30

40

50

259A. メチル3-アミノ-6-ブロモ-2-(4-クロロフェニル)イソニコチネートの製造

【化205】



10

4-クロロフェニルポロン酸(3.03g、19.4mmol)、メチル3-アミノ-2,6-ジブロモイソニコチネート(5.0g、16.1mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(1.12g、0.968mmol)、炭酸ナトリウム(4.10g、38.7mmol)に窒素をフラッシュし、トルエン(40mL)、およびMeOH(13mL)を加え、反応物を93で30時間加熱した。これをEtOAcおよび水を抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。シリカゲルクロマトグラフィ(75から0%ヘキサンを含むDCMによる段階的グラジエント溶出)により、メチル3-アミノ-6-ブロモ-2-(4-クロロフェニル)イソニコチネート(3.86g、11.3mmol、収率70%)を黄色の綿毛状の固形物として得た。

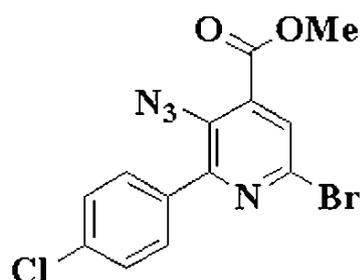
20

MS (ESI) m/z 343.02 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) ppm 7.81 (1 H, s)、7.54 - 7.60 (2 H, m)、7.43 - 7.49 (2 H, m)、5.91 (2 H, br. s.)、3.93 (3 H, s).

【0343】

259B. メチル3-アジド-6-ブロモ-2-(4-クロロフェニル)イソニコチネートの製造

【化206】



30

メチル3-アミノ-6-ブロモ-2-(4-クロロフェニル)イソニコチネート(3.86g、11.3mmol)をTFA(57mL)に溶解し、溶液を氷浴中で冷却した。亜硝酸ナトリウム(固体、1.72g、24.9mmol)を撹拌しながらゆっくりと加え、気体の発生を伴う茶色の溶液を得た。30分後、アジ化ナトリウム(固体、7.35g、113mmol)を少量ずつ5分間かけて加えた(気体の発生を伴った)。Et₂O(57mL)をゆっくりと加え、沈殿を形成した。0.5時間撹拌後、水を加え、混合物をEtOAcで抽出した。有機相を合わせ、水(3x)およびブライン(1x)、次いで飽和Na₂CO₃水溶液(水相が塩基性になるように)およびブライン(1x)で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を除去し、メチル3-アジド-6-ブロモ-2-(4-クロロフェニル)イソニコチネート(2.41g、6.56mmol、収率58.0%)を黄色の綿毛状の固形物として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) ppm 7.79 (1 H, s)、7.68 - 7.73 (2 H, m)、7.42 - 7.47 (2 H, m)、4.00 (3 H, s).

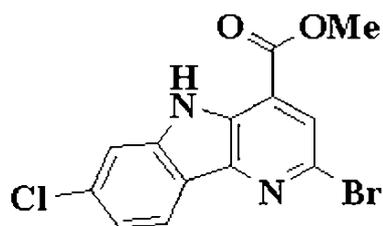
【0344】

259C. メチル2-ブロモ-7-クロロ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-

50

カルボキシレートの製造

【化207】



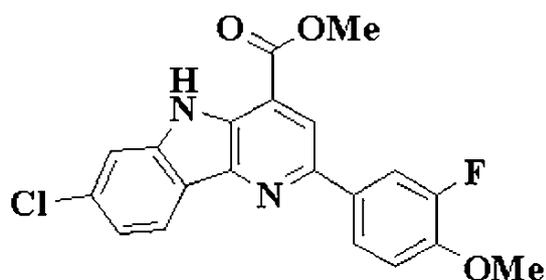
1, 2 - ジクロロエタン (4.4 mL) をメチル 3 - アジド - 6 - ブロモ - 2 - (4 - クロロフェニル) イソニコチネート (2.42 g, 6.58 mmol)、オクタン酸ロジウム二量体 (0.41 g, 0.53 mmol) および破碎した 4 オングストロームモレキュラーシーブ (2.5 gm) の混合物に加え、80 で 24 時間加熱した。反応物を THF で希釈し、濾過した。回収した固形物を残った生成物を抽出するために温 THF で何度も洗浄した。濾液を合わせ、溶媒を除去し、生成物を濾過により回収し、メチル 2 - ブロモ - 7 - クロロ - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (1.92 g, 5.65 mmol、収率 86%) を灰色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 340.99 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.89 (1 H, s)、8.19 (1 H, d, J=8.24 Hz)、7.92 (1 H, s)、7.76 (1 H, d, J=1.53 Hz)、7.35 (1 H, dd, J=8.55, 1.83 Hz)、4.04 (3 H, s).

【0345】

259D. メチル 7 - クロロ - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレートの製造

【化208】



3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニルボロン酸 (0.901 g, 5.30 mmol)、メチル 2 - ブロモ - 7 - クロロ - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (1.5 g, 4.4 mmol)、三塩基性リン酸カリウム粉末 (2.25 g, 10.6 mmol)、ジシクロヘキシル (2', 6' - ジメトキシビフェニル - 2 - イル) ホスフィン (0.363 g, 0.883 mmol)、および Pd(OAc)₂ (0.099 g, 0.44 mmol) の混合物を含むフラスコに窒素をフラッシュし、THF (22 mL) を加え、反応物を 70 で 20 時間加熱した。これを EtOAc および水で抽出し、有機相を水およびブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し、次いでシリカゲルクロマトグラフィ (75 から 0% ヘキサンを含む DCM による段階的グラジエント溶出) で精製することにより、メチル 7 - クロロ - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (1.29 g, 3.35 mmol、収率 76%) を薄緑色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 385.13 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.89 (1 H, s)、8.19 (1 H, d, J=8.24 Hz)、7.92 (1 H, s)、7.76 (1 H, d, J=1.53 Hz)、7.35 (1 H, dd, J=8.55, 1.83 Hz)、4.04 (3 H, s).

【0346】

259E. メチル 2 - ブロモ - 7 - クロロ - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 5 H - ピリド [3, 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレートの製造

10

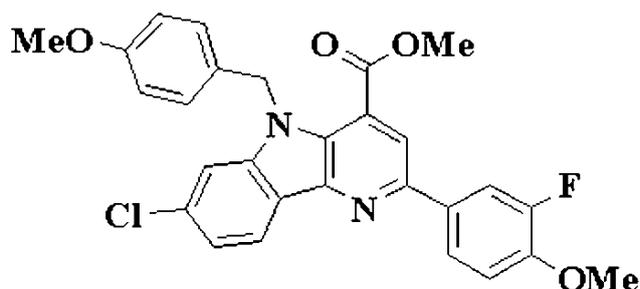
20

30

40

50

【化209】



1 - (クロロメチル) - 4 - メトキシベンゼン (0.72 ml, 5.36 mmol) およびヨウ化ナトリウム (0.80 g, 5.4 mmol) を攪拌しながら、メチル 7 - クロロ - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシレート (1.03 g, 2.68 mmol) および K_2CO_3 (1.11 g, 8.03 mmol) の DMF (10 ml) 懸濁液 (室温) に加えた。2 日後、これを EtOAc で希釈し、水 (5x) およびブラインで洗浄し、ついで硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し、次いでラジアルシリカゲルクロマトグラフィ (0 から 50% DCM を含むヘキサンによる段階的グラジエント溶出) で精製することにより、低純度のメチル 7 - クロロ - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシレート (820 mg, 1.62 mmol, 収率 61%) を黄色の固形物として得、同様に用いた。

MS (ESI) m/z 505.29 (M+H). 1H NMR (500 MHz, chloroform-d) ppm 8.38 (2 H, d, $J=8.24$ Hz)、7.92 - 7.97 (3 H, m)、7.85 (1 H, dd, $J=8.55, 1.22$ Hz)、7.46 (1 H, s)、7.34 (1 H, dd, $J=8.24, 1.53$ Hz)、7.06 (1 H, t, $J=8.70$ Hz)、6.86 (2 H, d, $J=8.24$ Hz)、6.75 (2 H, d, $J=8.55$ Hz)、5.66 (2 H, s)、3.95 (3 H, s)、3.81 (3 H, s)、3.73 (3 H, s)。

【0347】

259F - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 7 - (4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミドの製造

メチル 7 - クロロ - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシレート (60 mg, 0.12 mmol)、1 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン (41 mg, 0.36 mmol)、ピフェニル - 2 - イルジ - tert - プチルホスフィン (14 mg, 0.048 mmol)、および Pd(OAc)₂ (5.3 mg, 0.024 mmol) の混合物を含むマイクロ波バイアルに窒素をチャージした。トルエン (0.5 mL) を加え、バイアルを密閉し、110 °C で 20 時間加熱した。反応物を EtOAc および水で分液処理し、有機相をブラインで洗浄し、SCX カラムにキャプチャーし、MeOH で洗浄し、次いで 2N NH₃ / MeOH でリリースした。溶媒を除去し、未精製のメチル 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 7 - (4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシレート (47 mg) を得た。これをマイクロ波バイアルに入れ、TFA (3 mL) およびアニソール (0.088 mL, 0.81 mmol) を加えた。バイアルを密閉し、70 °C で 3 時間加熱した。溶媒を除去し、残渣を MeOH に溶解し、SCX カラムにアブライした。これを MeOH で洗浄し、生成物を 2N NH₃ / MeOH でリリースし、未精製のメチル 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 7 - (4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシレート (37 mg) を得た。これを 7N NH₃ / MeOH (5 mL) に懸濁し、80 °C で 15 時間加熱した。プレパラティブ HPLC (100 x 30 mm Luna C18 カラム、A : B = 100 : 0 から A : B = 40 : 60 [A = 95% H₂O : 5% MeOH : 0.1% TFA ; B = 5% H₂O : 95% MeOH : 0.1% TFA] のグラジエント溶出、20 分間)、次

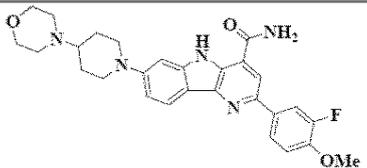
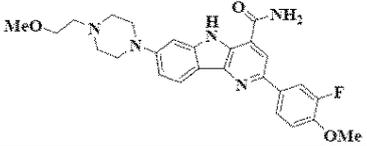
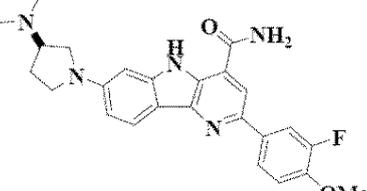
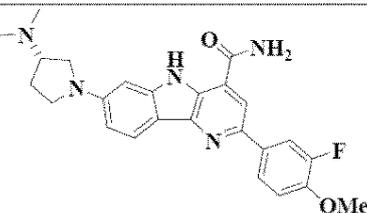
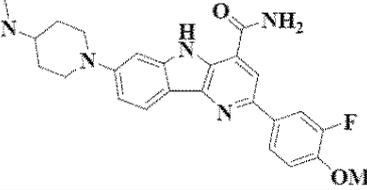
いでSCXキャプチャーキャプチャーおよびリリース(2N NH₃/MeOH)により、2-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-7-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド(3.2 mg、6.8 μmol、総収率7%)を橙色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 448.29 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 8.24 (1 H, d, J = 8.85 Hz)、8.06 (1 H, s)、7.82 - 7.94 (2 H, m)、7.24 (1 H, t, J = 8.55 Hz)、6.97 (1 H, d, J = 2.14 Hz)、6.91 (1 H, dd, J = 8.85, 2.44 Hz)、3.97 (5 H, br. s.)、3.73 (2 H, t, J = 5.95 Hz)、3.38 - 3.66 (4 H, m)、3.00 (3 H, s)、2.28 - 2.43 (2 H, m).

【0348】

以下の表の実施例は、同様にして製造された。

【表13】

実施例番号	構造	化学名	保持時間(分)	MS (ESI) m/z M+H ⁺
260		2-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-7-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.73	504
261		2-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-7-(4-(2-メキシエチル)ピペラジン-1-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.73	478.15
262		(R)-7-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.54	448.14
263		(S)-7-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.54	448.14
264		7-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.67	461.00

HPLC 条件: PHENOMENEX (登録商標) Luna S10 3 x 550 mm カラム, 4 分のグラジエント, 0 - 100% B, 4 mL/分. 溶媒 A: 95% MeOH - 5% H₂O - 0.1% TFA; 溶媒 B: 5% MeOH - 95% H₂O - 0.1% TFA.

【0349】

実施例 265

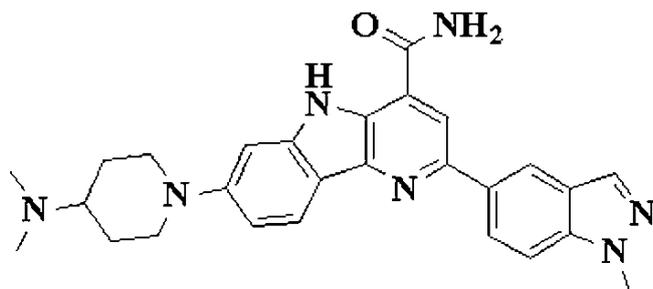
10

20

30

40

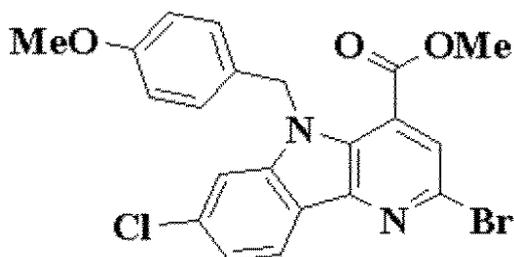
【化210】



7 - (4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - イン
ダゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド
265A . メチル 2 - ブロモ - 7 - クロロ - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 5 H - ピリ
ド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレートの製造

10

【化211】



20

NaH (0 . 62 g , 15 mmol , 60 % 油中分散物) をメチル 2 - ブロモ - 7 - ク
ロロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (3 . 5 g , 10 .
3 mmol) の乾燥 DMF (30 mL) に窒素下、氷浴中で攪拌しながら加えた。5 分後
、1 - (クロロメチル) - 4 - メトキシベンゼン (1 . 82 mL , 13 . 4 mmol) を
加え、反応物を氷浴から取り出し、室温で終夜攪拌した。反応物を EtOAc で希釈し、
水 (4 x) 、次いでラインで洗浄した。溶媒を除去し、次いでシリカゲルラジアルクロ
マトグラフィ (25 から 50 % DCM を含むヘキサンによる段階的グラジエント溶出) で
精製することにより、低純度のメチル 2 - ブロモ - 7 - クロロ - 5 - (4 - メトキシベン
ジル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (4 . 0 g) を薄
黄色の綿毛状の固形物として得、同様に用いた。

30

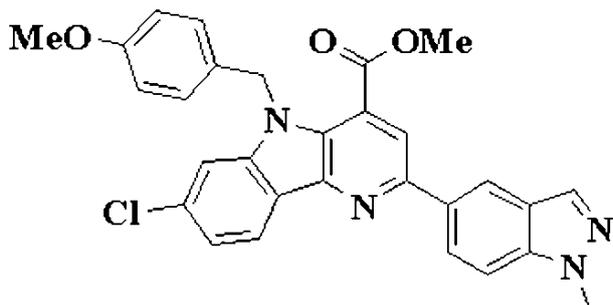
MS (ESI) m/z 460.95 (M+H) . ¹H NMR (500 MHz , chloroform-d) ppm 8.31 (1
H , d , J = 8.24 Hz) , 7.69 (1 H , s) , 7.47 (1 H , d , J = 1.53 Hz) , 7.34 (1 H , d
d , J = 8.39 , 1.68 Hz) , 6.78 - 6.82 (2 H , m) , 6.73 - 6.76 (2 H , m) , 5.63 (2
H , s) , 3.78 (3 H , s) , 3.73 (3 H , s) .

【0350】

265B . メチル 7 - クロロ - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - (1 - メチル - 1 H
- インダゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレ
ートの製造

40

【化212】



1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルボロン酸 (590 mg , 3 . 35 mmol)

50

メチル 7 - ブロモ - 7 - クロロ - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (1 . 1 9 g , 2 . 5 8 m m o l) 、 三塩基性リン酸カリウム粉末 (1 . 3 1 g , 6 . 1 9 m m o l) 、 ジシクロヘキシル (2 ' , 6 ' - ジメトキシビフェニル - 2 - イル) ホスフィン (0 . 2 1 2 g , 0 . 5 1 6 m m o l) 、 および Pd (O A c) ₂ (0 . 0 5 8 g , 0 . 2 5 8 m m o l) の混合物を含んだフラスコに窒素をフラッシュした。THF (1 0 m L) を加え、反応物を 7 0 ° で 1 5 時間加熱した。反応物を Et O A c および水で分液処理した。有機相を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。シリカゲルクロマトグラフィ (0 から 3 % Et O A c を含む D C M による段階的グラジエント溶出) により、メチル 7 - クロロ - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (7 2 0 m g , 1 . 4 1 m m o l 、 収率 5 5 %) を固形物として得た。

MS (ESI) m/z 511.14 (M+H) . ¹H NMR (500 MHz , chloroform-d) ppm 8.47 (1 H , s) 、 8.42 (1 H , d , J = 8.24 Hz) 、 8.27 (1 H , dd , J = 8.55 , 1.53 Hz) 、 8.07 (2 H , d , J = 2.14 Hz) 、 7.50 (1 H , d , J = 8.55 Hz) 、 7.46 (1 H , s) 、 7.35 (1 H , dd , J = 8.24 , 1.53 Hz) 、 6.86 - 6.91 (2 H , m) 、 6.76 (2 H , d , J = 8.85 Hz) 、 5 . 67 (2 H , s) 、 4.12 (3 H , s) 、 3.82 (3 H , s) 、 3.73 (3 H , s) .

【 0 3 5 1 】

2 6 5 C . 7 - (4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミドの製造

メチル 7 - クロロ - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (1 0 0 m g , 0 . 1 9 6 m m o l) 、 ビフェニル - 2 - イルジ - t e r t - ブチルホスフィン (2 3 m g , 0 . 0 7 8 m m o l) 、 三塩基性リン酸カリウム (1 2 5 m g , 0 . 5 8 7 m m o l) 、 Pd (O A c) ₂ (9 m g , 0 . 0 4 m m o l) の混合物を含むマイクロ波バイアルに窒素をフラッシュした。トルエン (0 . 8 m L) を加え、バイアルを密閉し、1 1 0 ° で 1 5 時間加熱した。反応物を Et O A c および水で分液処理した。有機相をブラインで洗浄し、S C X カラムにアプライした。これを Et O A c 、次いで Me O H で洗浄した。2 N N H ₃ / Me O H でリリースし、次いで D C M で洗浄し、未精製のメチル 7 - (4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (1 0 2 m g) を得た。これを T F A (5 m L) に溶解し、アニソール (0 . 1 9 m L , 1 . 7 m m o l) を加え、反応物を 7 5 ° で 4 時間加熱した。溶媒を除去し、残渣を Me O H に溶解し、S C X カラムにアプライし、Me O H で洗浄した。2 N N H ₃ / Me O H によりリリースし、未精製のメチル 7 - (4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (8 3 m g) を得た。これを 7 N N H ₃ / Me O H (7 m L) に懸濁し、密閉したマイクロ波バイアル内で 8 0 ° で 2 4 時間加熱した。プレパラティブ H P L C (L u n a A x i a 1 0 0 x 3 0 m m C 1 8 カラム、溶媒 A = 1 0 % メタノール、9 0 % H ₂ O 、 0 . 1 % T F A ; 溶媒 B = 9 0 % メタノール、1 0 % H ₂ O 、 0 . 1 % T F A 、 0 から 7 0 % B のグラジエント、流速 4 2 m L / 分、2 0 分)、次いで S C X キャプチャーおよびリリース (2 N N H ₃ / Me O H による) により、7 - (4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド (3 6 m g , 0 . 0 7 2 m m o l 、 収率 4 2 %) を固形物として得た。

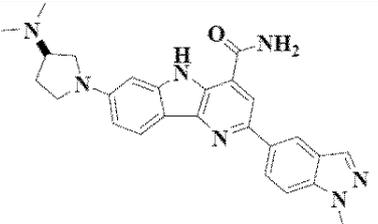
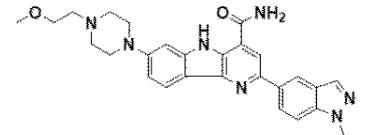
MS (ESI) m/z 468.28 (M+H) . ¹H NMR (400 MHz , DMSO-d₆) ppm 11.15 (1 H , s) 、 8.61 (1 H , s) 、 8.55 (1 H , s) 、 8.39 (1 H , dd , J = 8.94 , 1.64 Hz) 、 8.33 (1 H , s) 、 8.17 (1 H , s) 、 8.05 (1 H , d , J = 8.56 Hz) 、 7.81 (1 H , s) 、 7.77

(1 H, d, J = 9.06 Hz)、7.21 (1 H, d, J = 2.01 Hz)、6.99 (1 H, dd, J = 8.81, 2.27 Hz)、4.10 (3 H, s)、3.84 (2 H, d, J = 12.84 Hz)、3.14 - 3.21 (1 H, m)、2.74 - 2.87 (2 H, m)、2.23 (6 H, s)、1.89 (2 H, d, J = 10.32 Hz)、1.46 - 1.60 (2 H, m)。

【0352】

以下の表の実施例は、同様にして製造された。

【表14】

実施例番号	構造	化学名	保持時間(分)	MMS (ESI) m/z M+H ⁺
266		(R)-7-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.17(a)	454.25
267		7-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)-2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.51(b)	484.4

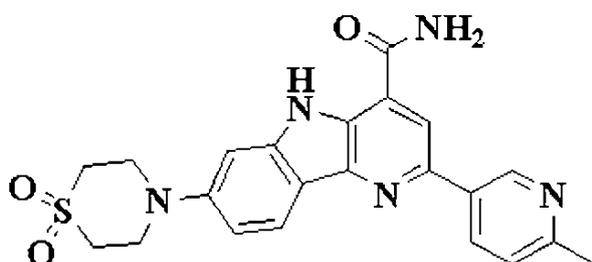
HPLC 条件 a: PHENOMENEX(登録商標) Luna S10 3 x 50 mm カラム, 3 分のグラジエント, 0 - 100% B, 4 mL/分. 溶媒 A: 95% MeOH - 5% H₂O - 0.1% TFA; 溶媒 B: 5% MeOH - 95% H₂O - 0.1% TFA.

HPLC 条件 b: PHENOMENEX(登録商標) Luna C18 3 x 50 mm カラム, 2 分のグラジエント, 0 - 100% B, 4 mL/分. 溶媒 A: 5% CH₃CN - 95% H₂O - 10 mM 酢酸アンモニウム; 溶媒 B: 95% CH₃CN - 5% H₂O - 10 mM 酢酸アンモニウム.

【0353】

実施例 268

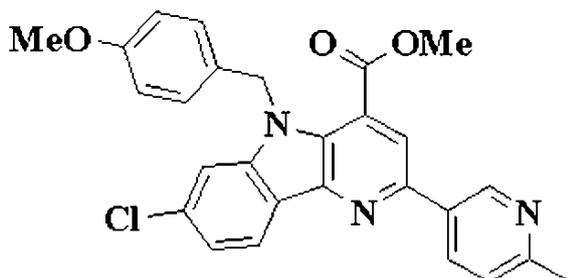
【化213】



7 - (1 , 1 - ジオキソド - 4 - チオモルホリニル) - 2 - (6 - メチル - 3 - ピリジニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド

268A . メチル 7 - クロロ - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレートの製造

【化214】



6 - メチルピリジン - 3 - イルボロン酸 (0 . 5 9 2 g 、 4 . 3 2 m m o l) 、 メチル 2 - プロモ - 7 - クロロ - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (1 . 2 4 g 、 2 . 7 0 m m o l) 、 三塩基性リン酸カリウム粉末 (1 . 3 8 g 、 6 . 4 8 m m o l) 、 ジシクロヘキシル (2 ' , 6 ' - ジメトキシビフェニル - 2 - イル) ホスフィン (0 . 2 2 2 g 、 0 . 5 4 0 m m o l) 、 および Pd (O A c) ₂ (0 . 0 6 1 g 、 0 . 2 7 0 m m o l) の混合物を含むフラスコに窒素をフラッシュした。THF (1 0 m L) を加え、反応物を 7 0 ° で 1 5 時間加熱した。これを Et O A c および水で分液処理した。有機相を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。シリカゲルクロマトグラフィ (0 から 3 % Et O A c を含む D C M による段階的グラジエント溶出) により、メチル 7 - クロロ - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (3 6 0 m g 、 0 . 7 6 3 m m o l 、 収率 2 8 %) を固形物として得た。

10

MS (ESI) m/z 472.12 (M+H) . ¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) ppm 9.18 (1 H, s) 、 8.33 - 8.42 (2 H, m) 、 7.98 (1 H, s) 、 7.47 (1 H, s) 、 7.34 (1 H, d , J = 8.24 Hz) 、 7.28 (1 H, d, J = 7.93 Hz) 、 6.86 (2 H, d, J = 8.24 Hz) 、 6.75 (2 H, d, J = 8.55 Hz) 、 5.66 (2 H, s) 、 3.78 - 3.84 (3 H, m) 、 3.69 - 3.74 (3 H, m) 、 2.63 (3 H, s) .

【 0 3 5 4 】

2 6 8 B . 7 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 - チオモルホリニル) - 2 - (6 - メチル - 3 - ピリジニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミドの製造

20

ビフェニル - 2 - イルジシクロヘキシルホスフィン (1 3 m g 、 0 . 0 3 7 m m o l) 、 チオモルホリン 1 , 1 ジオキシド (3 0 m g 、 0 . 2 2 m m o l) 、 メチル 7 - クロロ - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (8 8 m g 、 0 . 1 8 6 m m o l) 、 三塩基性リン酸カリウム (5 9 m g 、 0 . 2 8 m m o l) 、 およびトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (8 . 5 m g 、 9 . 3 μ m o l) の混合物を含むフラスコに窒素をフラッシュした。DME (0 . 4 m L) を加え、バイアルを密閉し、終夜 1 0 0 ° で加熱した。反応物を Et O A c および水で分液処理した。有機相をブラインで洗浄し、生成物を S C X カラムでキャプチャーし、Et O A c および Me O H で洗浄し、次いで 2 N N H ₃ / Me O H および D C M によりリリースした。溶媒を除去し、未精製のメチル 7 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 - チオモルホリニル) - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (7 4 m g) を得た。これを T F A (5 m L) に溶解し、アニソール (0 . 1 4 2 m L 、 1 . 3 0 m m o l) を加え、反応物を 7 5 ° で 4 時間加熱した。溶媒を除去し、生成物を S C X カラムでキャプチャーし、Me O H で洗浄し、2 N N H ₃ / Me O H でリリースし、未精製のメチル 7 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 - チオモルホリニル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (6 1 m g) を得た。これを 7 N N H ₃ / Me O H (7 m L) に懸濁し、密閉したマイクロ波バイアル内で 8 5 ° で 1 7 時間加熱した。プラパラティブ H P L C (1 0 0 × 3 0 m m L u n a C 1 8 カラム、A : B = 1 0 0 : 0 から A : B = 4 0 : 6 0 [A = 9 5 % H ₂ O : 5 % Me O H : 0 . 1 % T F A ; B = 5 % H ₂ O : 9 5 % Me O H : 0 . 1 % T F A] のグラジエント溶出、2 0 分間) 、次いで S C X キャプチャーおよびリリース (2 N N H ₃ / Me O H) により、7 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 - チオモルホリニル) - 2 - (6 - メチル - 3 - ピリジニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド (1 4 m g 、 0 . 0 3 1 m m o l 、 収率 2 3 %) を黄色の固形物として得た。

30

40

MS (ESI) m/z 436.10 (M+H) . ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.29 (1 H, br. s.) 、 9.31 (1 H, d, J = 2.01 Hz) 、 8.54 (1 H, s) 、 8.49 (1 H, dd, J = 8.18, 2.39 Hz) 、 8.35 (1 H, s) 、 8.10 (1 H, d, J = 8.81 Hz) 、 7.87 (1 H, s) 、 7.41

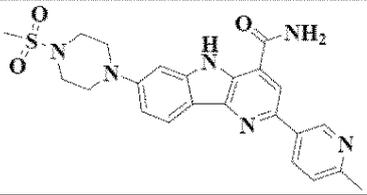
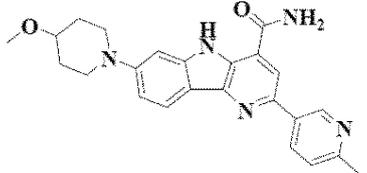
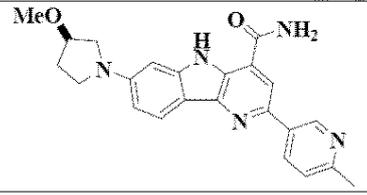
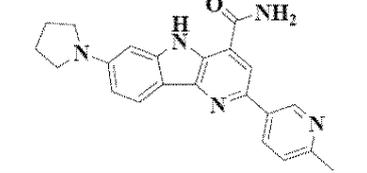
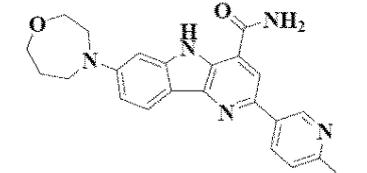
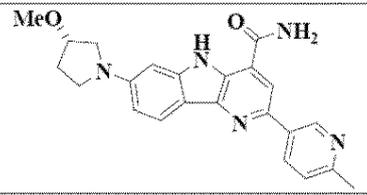
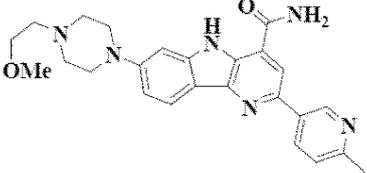
50

(1 H, d, J=8.31 Hz)、7.31 (1 H, d, J=2.27 Hz)、7.07 (1 H, dd, J=8.81, 2.01 Hz)、3.87 (4 H, d, J=4.78 Hz)、3.22 (4 H, d, J=4.03 Hz)、2.55 (3 H, s)。

【0355】

以下の表の実施例は、同様にして製造された。

【表15-1】

実施例番号	構造	化学名	保持時間(分)	MMS (ESI) m/z M+H ⁺
269		2-(6-メチルピリジン-3-イル)-7-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.58(a)	465.15
270		7-(4-メキシピペラジン-1-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.26(a)	416.17
271		(R)-7-(3-メキシピロリジン-1-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.82(a)	402.13
272		2-(6-メチルピリジン-3-イル)-7-(ピロリジン-1-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.93(a)	372.13
273		2-(6-メチルピリジン-3-イル)-7-(1,4-オキサゼパン-4-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.66(a)	402.16
274		(S)-7-(3-メキシピロリジン-1-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.82(a)	402.13
275		7-(4-(2-メキシエチル)ピペラジン-1-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.09(b)	445.14

10

20

30

40

【表 15 - 2】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MMS (ESI) m/z M+H ⁺
276		7-(4-(3-メキシプロピル)ピペラジン-1-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.13(b)	459.18
277		7-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.67(b)	422.12
278		7-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.34(a)	404.10
279		7-(4-シアノピペリジン-1-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.67(a)	411.12
280		7-(ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.34(a)	412.1
281		7-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	2.08(a)	408.10
282		2-(6-メチルピリジン-3-イル)-7-チオモルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.68(a)	404.07
283		2-(6-メチルピリジン-3-イル)-7-(ピペリジン-1-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.14(a)	386.16

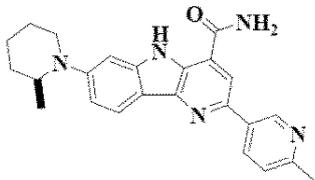
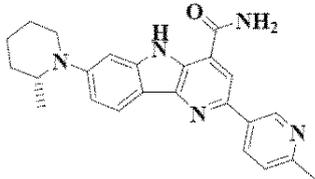
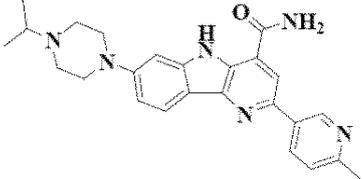
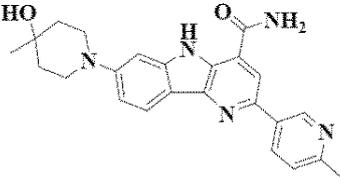
10

20

30

40

【表 15 - 3】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MMS (ESI) m/z M+H ⁺
284		(S)-7-(2-メチルピペリジン-1-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)-5H-ピリド [3,2-b] インドール-4-カルボキシアミド	1.18(a)	400.14
285		(R)-7-(2-メチルピペリジン-1-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)-5H-ピリド [3,2-b] インドール-4-カルボキシアミド	1.18(a)	400.14
286		7-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)-5H-ピリド [3,2-b] インドール-4-カルボキシアミド	1.12(a)	429.16
287		7-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)-5H-ピリド [3,2-b] インドール-4-カルボキシアミド	1.05(a)	416.10

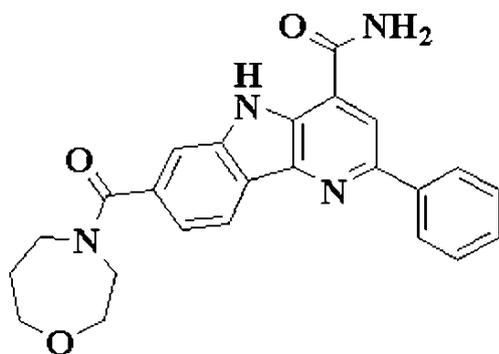
HPLC 条件 a: PHENOMENEX(登録商標) Luna S10 3 x 50 mm カラム, 4 分のグラジエント, 0 - 100% B, 4 mL/分.
溶媒 A: 95% MeOH - 5% H₂O - 0.1% TFA; 溶媒 B: 5% MeOH - 95% H₂O - 0.1% TFA.

HPLC 条件 b: PHENOMENEX(登録商標) Luna C18 3 x 50 mm カラム, 3 分のグラジエント, 0 - 100% B, 4 mL/分.
溶媒 A: 95% MeOH - 5% H₂O - 0.1% TFA; 溶媒 B: 5% MeOH - 95% H₂O - 0.1% TFA.

【 0 3 5 6 】

実施例 2 8 8

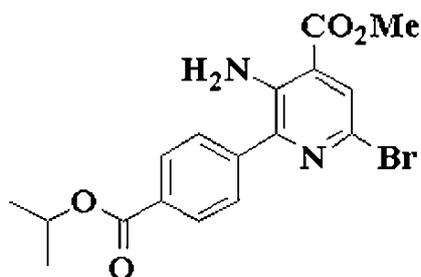
【 化 2 1 5 】



7 - (1 , 4 - オキサゼパン - 4 - イルカルボニル) - 2 - フェニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド

2 8 8 A . メチル 3 - アミノ - 6 - プロモ - 2 - (4 - (イソプロポキシカルボニル) フェニル) イソニコチネートの製造

【化 2 1 6】



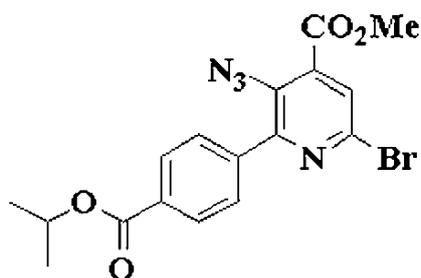
4 - イソプロポキシカルボニルフェニルボロン酸 (0 . 9 8 g 、 4 . 7 m m o l) 、 炭酸ナトリウム (1 . 0 2 g 、 9 . 5 8 m m o l) 、 テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0 . 2 0 5 g 、 0 . 1 7 7 m m o l) 、 およびメチル 3 - アミノ - 2 , 6 - ジプロモイソニコチネート (1 . 1 g 、 3 . 6 m m o l) の混合物をバイアルに入れ、窒素をフラッシュした。トルエン (1 2 m L) およびメタノール (4 m L) を加え、反応物を 1 1 0 ° で 1 6 時間加熱した。反応混合物を Et O A c および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分液処理した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し、次いでシリカゲルクロマトグラフィ (0 から 2 0 % Et O A c を含むによる段階的グラジエント溶出) で精製することにより、メチル 3 - アミノ - 6 - プロモ - 2 - (4 - (イソプロポキシカルボニル) フェニル) イソニコチネート (1 . 0 4 g 、 2 . 5 9 m m o l 、 収率 7 3 %) を得た。

MS (ESI) m/z 393.00 (M+H) . ¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) ppm 8.14 (2 H, d, J = 8.24 Hz) 、 7.84 (1 H, s) 、 7.69 (2 H, d, J = 8.24 Hz) 、 5.94 (2 H, br. s.) 、 5.27 (1 H, dt, J = 12.51, 6.26 Hz) 、 3.93 (3 H, s) 、 1.38 (6 H, d, J = 6.10 Hz) .

【 0 3 5 7 】

2 8 8 B . メチル 3 - アジド - 6 - プロモ - 2 - (4 - (イソプロポキシカルボニル) フェニル) イソニコチネートの製造

【化 2 1 7】



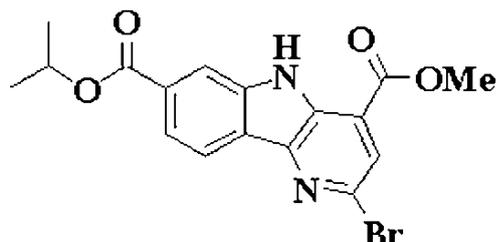
メチル 3 - アミノ - 6 - プロモ - 2 - (4 - (イソプロポキシカルボニル) フェニル) イソニコチネート (1 . 0 g 、 2 . 5 4 m m o l) を T F A (1 5 m L) に溶解し、得られた黄色の溶液を氷浴中で冷却した。亜硝酸ナトリウム (0 . 3 5 1 g 、 5 . 0 9 m m o l) を攪拌しながら加え、暗黄色の混合物を得た。30分後、アジ化ナトリウム (1 . 6 5 g 、 2 5 . 4 m m o l) を加え、その後直ちに Et ₂O (1 5 m L) を加えた。薄黄色の混合物を氷浴中で 3 0 分間攪拌した。それを Et O A c および酸の中和に十分な量の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分液処理した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去し、メチル 3 - アジド - 6 - プロモ - 2 - (4 - (イソプロポキシカルボニル) フェニル) イソニコチネート (1 . 0 g m 、 2 . 3 m m o l e 、 収率 9 2 %) を得た。

¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) ppm 8.13 (2 H, d, J = 8.24 Hz) 、 7.82 (2 H, d, J = 4.58 Hz) 、 7.80 (1 H, s) 、 5.24 - 5.30 (1 H, m) 、 4.01 (3 H, s) 、 1.38 (6 H, d, J = 6.10 Hz) .

【 0 3 5 8 】

288C. 7-イソプロピル4-メチル2-ブロモ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4,7-ジカルボキシレートの製造

【化218】



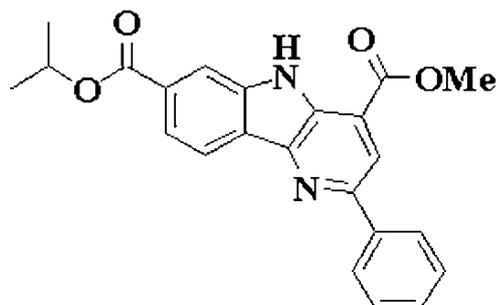
メチル3-アジド-6-ブロモ-2-(4-(イソプロポキシカルボニル)フェニル)-イソニコチネート(1.0g、2.4mmol)の1,2-ジクロロベンゼン(30mL)溶液を5分間加熱還流した。溶媒を減圧下で除去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(30%EtOAcを含むヘキサンによる溶出)で精製することにより、7-イソプロピル4-メチル2-ブロモ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4,7-ジカルボキシレート(0.48g、1.20mmol、収率50%)を得た。

MS (ESI) m/z 391.1 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.05 (1 H, br. s.), 8.42 (1 H, s), 8.33 (1 H, d, J=8.24 Hz), 8.01 (1 H, d, J=1.22 Hz), 7.91 (1 H, d, J=8.24 Hz), 5.22 (1 H, quin, J=6.03 Hz), 4.06 (3 H, s), 1.39 (6 H, d, J=6.10 Hz).

【0359】

288D. 7-イソプロピル4-メチル2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4,7-ジカルボキシレートの製造

【化219】



フェニルボロン酸(0.935g、7.67mmol)、7-イソプロピル4-メチル2-ブロモ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4,7-ジカルボキシレート(1.00g、2.56mmol)、三塩基性リン酸カリウム粉末(2.387g、11.25mmol)、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'-ピフェニル(0.244g、0.511mmol)、およびPd(OAc)₂(0.057g、0.256mmol)の混合物を含むフラスコに窒素をフラッシュした。THF(8mL)を加え、混合物を80℃で3時間加熱した。混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。シリカゲルクロマトグラフィ(50%から100%DCMを含むヘキサンによる段階的グラジエント溶出)により、7-イソプロピル4-メチル2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4,7-ジカルボキシレート(0.7g、1.8mmol、収率68%)を得た。

MS (ESI) m/z 388.99 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) ppm 9.68 (1 H, s), 8.52 (1 H, d, J=8.24 Hz), 8.39 (1 H, s), 8.30 (1 H, s), 8.21 (2 H, d, J=7.32 Hz), 8.08 (1 H, d, J=8.24 Hz), 7.56 (2 H, t, J=7.63 Hz), 7.41-7.51 (1 H, m), 5.36 (1 H, dt, J=12.51, 6.26 Hz), 4.14 (3 H, s), 1.46 (6 H, d, J=6.41 Hz).

【0360】

10

20

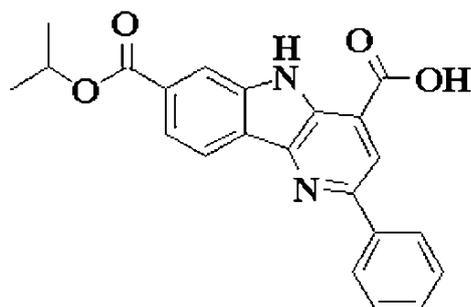
30

40

50

288E. 7 - (イソプロポキシカルボニル) - 2 - フェニル - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボン酸の製造

【化220】



10

7 - イソプロピル 4 - メチル 2 - フェニル - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 , 7 - ジカルボキシレート (380 mg, 0.978 mmol) の THF (5.6 mL) 、 MeOH (1.9 mL) および 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 mL, 2.0 mmol) の混合物による溶液を 25 で 15 分間攪拌した。反応液を 1 N HCl 水溶液 (0.52 mL) で処理し、有機溶媒を除去した。残渣を水に希釈し、1 N HCl 水溶液により約 pH 3.0 に酸性化すると、黄色のゲル様の沈殿が生じた。これを氷浴中で冷却し、濾過により回収し、水で洗浄し、乾燥し、低純度の 7 - (イソプロポキシカルボニル) - 2 - フェニル - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボン酸 (395 mg) を得た。

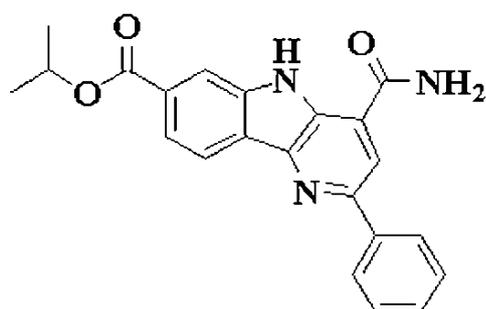
20

MS (ESI) m/z 375.09 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 11.88 (1 H, s)、8.35 - 8.50 (3 H, m)、8.25 (2 H, d, $J=7.94$ Hz)、7.83 - 7.96 (1 H, m)、7.56 (2 H, t, $J=7.78$ Hz)、7.46 (1 H, t, $J=7.17$ Hz)、5.22 (1 H, quin, $J=6.26$ Hz)、1.40 (6 H, d, $J=6.10$ Hz) .

【0361】

288F. イソプロピル 4 - カルバモイル - 2 - フェニル - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 7 - カルボキシレートの製造

【化221】



30

乾燥 DMF (10 mL) を 7 - (イソプロポキシカルボニル) - 2 - フェニル - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボン酸 (0.95 g, 2.54 mmol) 、 NH_4Cl (0.41 g, 7.6 mmol) 、 EDC (1.46 g, 7.61 mmol) 、 および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (1.03 g, 7.61 mmol) の混合物に加えた。数分間攪拌後、TEA (1.06 mL, 7.61 mmol) を加え、反応液を終夜攪拌した。これを水 (200 mL) で希釈し、沈殿を濾過により回収し、水で洗浄し、乾燥し、イソプロピル 4 - カルバモイル - 2 - フェニル - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 7 - カルボキシレート (0.925 g, 2.28 mmol, 収率 90%) を黄色の固形物として得た。

40

MS (ESI) m/z 374.04 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 11.89 (1 H, s)、8.66 (1 H, br. s.)、8.54 (1 H, s)、8.46 (1 H, s)、8.38 (1 H, d, $J=8.24$ Hz)、8.33 (2 H, d, $J=7.32$ Hz)、7.92 - 7.99 (1 H, m)、7.88 (1 H, dd, J

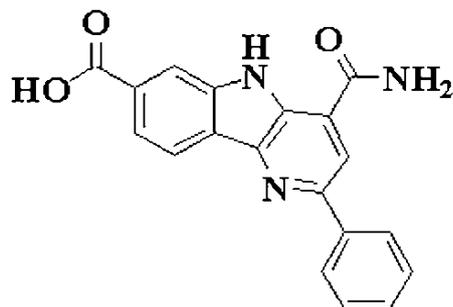
50

= 8.24, 1.22 Hz)、7.57 (2 H, t, J=7.63 Hz)、7.46 (1 H, t, J=7.32 Hz)、5.22 (1 H, dt, J=12.51, 6.26 Hz)、1.39 (6 H, d, J=6.41 Hz)。

【0362】

288G. 4-カルバモイル-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボン酸の製造

【化222】



10

イソプロピル4-カルバモイル-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシレート(2g、5.36mmol)のTHF(36ml)、MeOH(15ml)および1N NaOH水溶液(12ml、120mmol)の混合物による溶液を25℃で終夜撹拌した。有機溶媒を除去し、残渣を水に希釈し、DCM(20mL)で洗浄し、1N HCl水溶液で約pH3に酸性化すると、黄色のゲル様の沈殿が生じた。これを氷浴中で冷却し、沈殿を濾過により回収し、水で洗浄し、乾燥し、4-カルバモイル-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボン酸(2.1g、5.1mmol、収率95%)を得た。

20

MS (ESI) m/z 332.00 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 8.67 (1 H, d, J=8.55 Hz)、8.58 - 8.64 (1 H, m)、8.54 (1 H, s)、8.03 - 8.17 (3 H, m)、7.67 - 7.79 (3 H, m)。

【0363】

288.7-(1,4-オキサゼパン-4-カルボニル)-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミドの製造

1,4-オキサゼパン(15mg、0.15mmol)、4-カルバモイル-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボン酸(50mg、0.15mmol)、およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.071mL、0.41mmol)の乾燥DMF(1.3mL)混合物を数分間撹拌し、次いでベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(80mg、0.18mmol)を加えた。1時間後、反応液をMeOHで希釈し、プレパラティブHPLC(PHENOMENEX(登録商標)Luna 30x100mm C18、溶媒A=10%アセトニトリル-90%H₂O-0.1%TFA; 溶媒B=90%アセトニトリル-10%H₂O-0.1%TFA、10-70%Bグラジエント、18分間)により、7-(1,4-オキサゼパン-4-カルボニル)-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド(45mg、0.11mmol、収率70%)を黄色の固形物として得た。

30

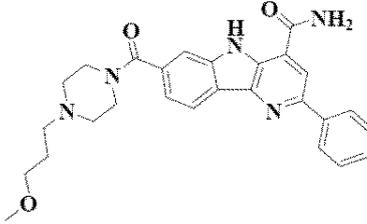
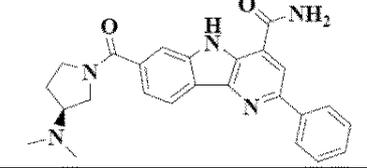
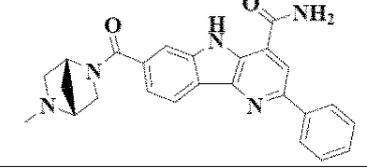
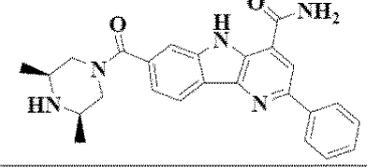
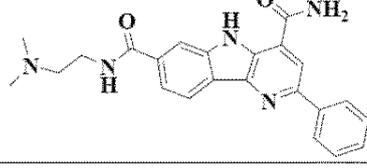
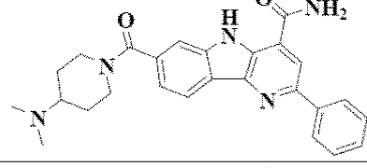
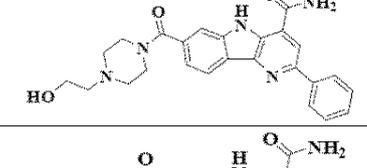
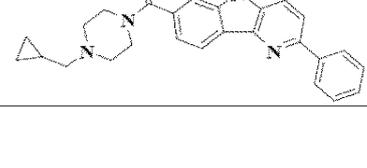
MS (ESI) m/z 415.09 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.75 (1 H, br. s.)、8.65 (1 H, br. s.)、8.50 (1 H, s)、8.31 (3 H, d, J=7.63 Hz)、7.92 (1 H, br. s.)、7.78 (1 H, br. s.)、7.56 (2 H, t, J=7.63 Hz)、7.45 (1 H, t, J=7.32 Hz)、7.28 (1 H, d, J=7.63 Hz)、3.77 (5 H, br. s.)、3.65 (1 H, br. s.)、3.50 (2 H, br. s.)、1.94 (1 H, br. s.)、1.79 (1 H, br. s.)。

40

【0364】

以下の表の実施例は、同様にして製造された。

【表 16 - 1】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z M+H ⁺
289		7-(4-(3-メトキシプロピル)ピペラジン-1-カルボニル)-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド	1.67(a)	472.15
290		(S)-7-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド	1.58(a)	428.1
291		7-((1S,4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド	1.27(b)	426.04
292		7-((3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-カルボニル)-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド	1.39(b)	428.08
293		N ⁷ -(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4,7-ジカルボキサミド	1.40(b)	402.11
294		7-(4-(ジメチルアミノ)ピペラジン-1-カルボニル)-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド	1.47(c)	442.1
295		7-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-カルボニル)-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド	1.28(c)	441.1
296		7-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-カルボニル)-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド	1.39(b)	454.11

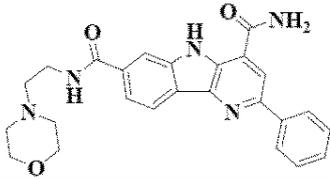
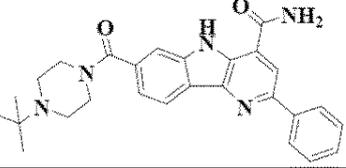
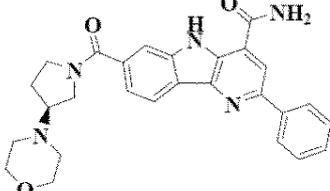
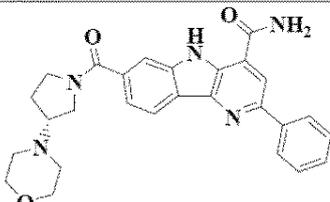
10

20

30

40

【表 16 - 2】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z M+H ⁺
297		N ⁷ -(2-モルホリノエチル)-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4,7-ジカルボキシアミド	1.42(b)	444.08
298		7-(4-tert-ブチルピペラジン-1-カルボニル)-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.47(c)	456.1
299		(S)-7-(3-モルホリノピロリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.58(a)	470.11
300		(R)-7-(3-モルホリノピロリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.58(a)	470.11

HPLC 条件 a: Xbridge S10 4.6 x 50 mm カラム, 3 分のグラジエント, 0 - 100% B, 4 mL/分. 溶媒 A: 95% MeOH - 5% H₂O - 0.1% TFA; 溶媒 B: 5% MeOH - 95% H₂O - 0.1% TFA.

HPLC 条件 b: PHENOMENEX (登録商標) Luna S10 3 x 50 mm カラム, 3 分のグラジエント, 0 - 100% B, 4 mL/分. 溶媒 A: 95% MeOH - 5% H₂O - 0.1% TFA; 溶媒 B: 5% MeOH - 95% H₂O - 0.1% TFA.

HPLC 条件: PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 3 x 50 mm カラム, 3 分のグラジエント, 0 - 100% B, 4 mL/分. 溶媒 A: 5% CH₃CN - 95% H₂O - 10 mM 酢酸アンモニウム; 溶媒 B: 95% CH₃CN - 5% H₂O - 10 mM 酢酸アンモニウム.

【 0 3 6 5 】

以下の化合物もまた、生成物の精製前に N - B o c 保護基を T F A により除去した点を除き、同様に製造された。

10

20

30

【表 17】

実施例番号	構造	化学名	保持時間(分)	MS (ESI) m/z M+H ⁺
301		7-(4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド	1.31(a)	428.2
302		7-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボニル)-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド	1.35(b)	426.04
303		7-(1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イルカルボニル)-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド	1.40(b)	454.11

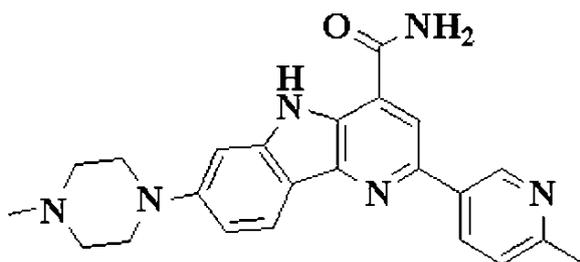
HPLC 条件 a: Xbridge S10 4.6 x 50 mm カラム, 3 分のグラジエント, 0 - 100% B, 4 mL/分. 溶媒 A: 95% MeOH - 5% H₂O - 0.1% TFA; 溶媒 B: 5% MeOH - 95% H₂O - 0.1% TFA.

HPLC 条件 b: PHENOMENEX (登録商標) Luna S10 3 x 150 mm カラム, 3 分のグラジエント, 0 - 100% B, 4 mL/分. 溶媒 A: 95% MeOH - 5% H₂O - 0.1% TFA; 溶媒 B: 5% MeOH - 95% H₂O - 0.1% TFA.

【0366】

実施例 304

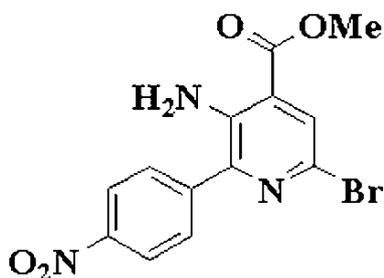
【化 223】



7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキサミド

304 A . メチル 3 - アミノ - 6 - プロモ - 2 - (4 - ニトロフェニル) イソニコチネートの製造

【化 224】



4 - ニトロフェニルボロン酸 (5 . 5 g , 3 2 . 9 m m o l) 、 炭酸ナトリウム (1 0 . 3 g , 9 7 m m o l) 、 テトラキストリフェニホスフィンパラジウム (0) (1 . 8 6 g , 1 . 6 1 m m o l) 、 およびメチル 3 - アミノ - 2 , 6 - ジプロモイソニコチネート

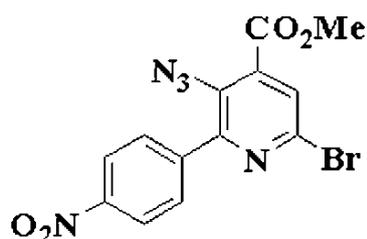
(10 g、32.3 mmol)の混合物を含むフラスコに窒素をフラッシュし、1,4-ジオキサン(60.0 mL)、次いでメタノール(20 mL)を加え、反応液を110で16時間加熱した。反応混合物をEtOAcおよび水で分液処理した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。残渣をEtOAc:ヘキサン=1:4の混合物に懸濁し、次いで濾過し、メチル3-アミノ-6-ブロモ-2-(4-ニトロフェニル)イソニコチネート(9.3 g、21 mmol、収率66%)を得た。

MS (ESI) m/z 354.04 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) ppm 8.37 (2 H, d, J=8.85 Hz)、7.91 (1 H, s)、7.88 (2 H, d, J=8.85 Hz)、5.98 (2 H, br. s.)、3.98 (3 H, s).

【0367】

304B. メチル3-アジド-6-ブロモ-2-(4-ニトロフェニル)イソニコチネートの製造

【化225】



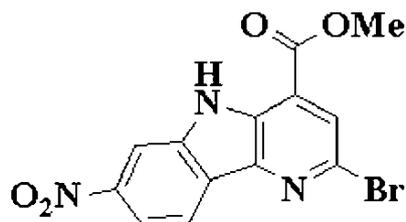
メチル3-アミノ-6-ブロモ-2-(4-ニトロフェニル)イソニコチネート(7.2 g、20.5 mmol)をTFA(70 mL)に溶解し、得られた黄色の溶液を氷浴中で冷却した。亜硝酸ナトリウム(2.82 g、40.9 mmol)を攪拌しながら少量ずつ加え、暗黄色の混合物を得た。30分後、アジ化ナトリウム(13.29 g、204 mmol)を少量ずつ加え、次いでEt₂O(20 mL)を加えた。薄黄色の混合物を氷浴中で30分間攪拌し、次いでDCMおよび水で分液処理した。有機相を水(3×250 mL)、飽和Na₂CO₃水溶液(3×250 mL)、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。シリカゲルクロマトグラフィ(30% THF/DCM)により、メチル3-アジド-6-ブロモ-2-(4-ニトロフェニル)イソニコチネート(6.8 g、16.5 mmol、収率81%)を得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.37 (2 H, d, J=8.85 Hz)、8.06 (1 H, s)、8.02 (2 H, d, J=9.16 Hz)、3.97 (3 H, s).

【0368】

304C. メチル2-ブロモ-7-ニトロ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレートの製造

【化226】



1,2-ジクロロエタン(30 mL)をメチル3-アジド-6-ブロモ-2-(4-ニトロフェニル)イソニコチネート(6.5 g、17.2 mmol)、オクタン酸ロジウム二量体(0.669 g、0.859 mmol)および破碎した4オングストロームモレキュラーシーブ(6.5 g)の混合物に加えた。反応物を80で14時間加熱した。粗混合物をTHFで希釈し、濾過した。回収した固形物をさらに温THFで抽出した。濾液を合わせたものから溶媒を除去し、残渣をメタノールに懸濁し、濾過し、風乾し、メチル2

10

20

30

40

50

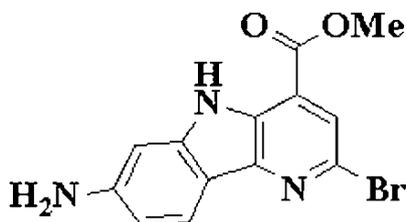
- ブロモ - 7 - ニトロ - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシレート (5 . 0 g、13 . 4 mmol、収率78%) を得た。

MS (ESI) m/z 351.91 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.31 (1 H, br. s.), 8.63 (1 H, d, J=2.14 Hz), 8.45 (1 H, d, J=8.55 Hz), 8.17 (1 H, dd, J=8.55, 2.14 Hz), 8.08 (1 H, s), 4.07 (3 H, s).

【0369】

304D. メチル7 - アミノ - 2 - ブロモ - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシレートの製造

【化227】



10

メチル2 - ブロモ - 7 - ニトロ - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシレート (1 . 5 g、4 . 3 mmol) およびラネーニッケル (1 . 5 g、26 mmol、W. R. Grace 2800スラリー/水) / EtOH (30 mL) のH₂下 (バルーン) の混合物を16時間攪拌した。濾過および濾液からの溶媒の除去により、メチル7 - アミノ - 2 - ブロモ - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシレート (1 . 1 g、2 . 8 mmol、収率66%) を固形物として得た。

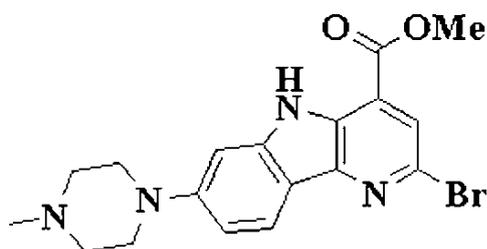
20

MS (ESI) m/z 322.2 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.27 (1 H, s), 7.79 (1 H, d, J=8.55 Hz), 7.62 (1 H, s), 6.79 (1 H, d, J=1.83 Hz), 6.61 (1 H, dd, J=8.55, 1.83 Hz), 5.84 (2 H, s), 4.00 (3 H, s).

【0370】

304E. メチル2 - ブロモ - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシレートの製造

【化228】



30

メチル7 - アミノ - 2 - ブロモ - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシレート (1 . 0 g、3 . 1 mmol)、2 - クロロ - N - (2 - クロロエチル) - N - メチルエタンアミンヒドロクロリド (1 . 20 g、6 . 25 mmol) および炭酸ナトリウム (1 . 66 g、15 . 6 mmol) の t - BuOH (40 mL) 混合物を終夜加熱還流した。反応物をEtOAcおよび水で分液処理し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、およびブラインで洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を除去し、シリカゲルクロマトグラフィ (5% MeOH / DCMにより溶出) により、メチル2 - ブロモ - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシレート (900 mg、2 . 14 mmol、収率69%) を得た。

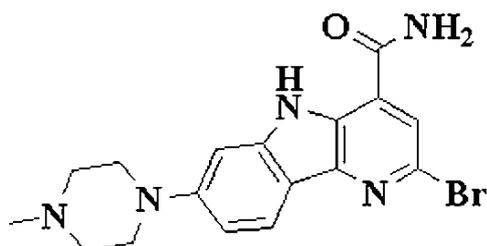
40

MS (ESI) m/z 405.14 (M+H); LCMS保持時間: 1.995分; Xbridge S10 4.6 x 50 mmカラム、3分間のグラジエント、0 - 100% B、4 mL/分、溶媒A: 95% MeOH - 5% H₂O - 0.1% TFA; 溶媒B: 5% MeOH - 95% H₂O - 0.1% TFA.

【0371】

50

304F. 2 - ブロモ - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミドの製造
【化229】



10

密閉したマイクロ波バイアル内のメチル 2 - ブロモ - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (300 mg、0.744 mmol) および 7 N NH₃ / MeOH (5 mL) の混合物を油浴中 80 で 16 時間加熱した。室温に冷却後、固形物を濾過により回収し、MeOHで洗浄し、風乾し、2 - ブロモ - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド (200 mg、0.489 mmol、収率 66 %) を得た。

MS (ESI) m/z 390.0 (M+H) ; L C M S 保持時間 : 1.242 分 ; P H E N O M E N E X (登録商標) L u n a S 1 0 4 . 6 x 5 0 mm カラム、3 分間のグラジエント、0 - 100 % B、5 mL / 分、溶媒 A : 10 % MeOH - 90 % H₂O - 0.1 % TFA ; 溶媒 B : 90 % MeOH - 10 % H₂O - 0.1 % TFA.

20

【0372】

304. 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミドの製造

2 - ブロモ - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド (50 mg、0.13 mmol)、1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (54 mg、0.26 mmol)、PdCl₂ (d p p f) - CH₂Cl₂ 付加物 (11 mg、0.013 mmol)、および 2 N Na₂CO₃ 水溶液 (0.32 mL、0.64 mmol) の混合物を含むマイクロ波バイアルに窒素をフラッシュした。DM E (5 mL) を加え、バイアルを密閉し、油浴中 100 で 2 時間加熱した。反応物を MeOH で希釈し、固形物を MeOH で洗浄した。濾液を合わせ、溶媒を除去し、プレパラティブ HPLC (P H E N O M E N E X (登録商標) L u n a C 1 8 3 0 x 1 0 0 10 μ カラム、溶媒 A = 10 mM NH₄OAc / 95 % 水 : 5 % アセトニトリル ; B = 10 mM NH₄OAc / 5 % 水 : 95 % アセトニトリル ; 30 から 100 % B、20 分間のグラジエント、流速 30 mL / 分) による精製、SCX キャプチャーおよびリリース (2 N NH₃ / MeOH) により、2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド (27 mg、0.066 mmol、収率 51 %) を黄色の固形物として得た。MS (ESI) m/z 401.27 (M+H) . ¹H NMR (500 MHz, acetone) d ppm 10.66 (1 H, br. s.)、9.34 (1 H, d, J = 1.83 Hz)、8.50 (1 H, dd, J = 8.09, 2.29 Hz)、8.32 (1 H, s)、8.16 (1 H, d, J = 8.85 Hz)、8.11 (1 H, br. s.)、7.36 (1 H, d, J = 8.24 Hz)、7.30 (1 H, d, J = 1.83 Hz)、7.12 (1 H, br. s.)、7.08 (1 H, dd, J = 8.70, 2.29 Hz)、3.33 - 3.40 (4 H, m)、2.78 (4 H, br. s.)、2.57 (3 H, s)、2.31 (3 H, s) .

30

40

【0373】

以下の表の実施例は、同様にして製造された。

【表 18】

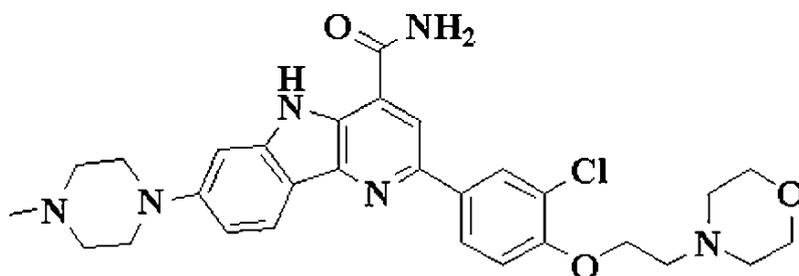
実施例番号	構造	化学名	保持時間(分)	MS (ESI) m/z M+H ⁺
305		2-(6-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.61	419.30
306		2-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.69	450.26
307		7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	2.04	454.26
308		2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.33	440.29
309		2-(3-クロロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.88	420.22
310		2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.52	434.18

HPLC: Xbridge S10 4.6 x 50 mm カラム, 3 分のグラジエント, 0 - 100% B, 4 mL/分. 溶媒 A: 95% MeOH - 5% H₂O - 0.1% TFA; 溶媒 B: 5% MeOH - 95% H₂O - 0.1% TFA.

【 0 3 7 4 】

実施例 3 1 1

【 化 2 3 0 】



2 - (3 - クロロ - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル) - 7 - (4 - メチルピペ

10

20

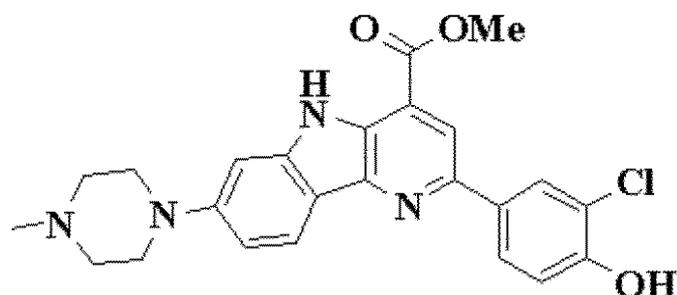
30

40

50

ラジン - 1 - イル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド
 3 1 1 A . メチル 2 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 7 - (4 - メチルピペ
 ラジン - 1 - イル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシレートの製
 造

【化 2 3 1】



10

3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニルボロン酸 (6 4 m g 、 0 . 3 7 m m o l) 、 メチ
 ル 2 - プロモ - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]イ
 ンドール - 4 - カルボキシレート (5 0 m g 、 0 . 1 2 m m o l) 、 三塩基性リン酸カリ
 ウム粉末 (1 1 6 m g 、 0 . 5 4 6 m m o l) 、 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 (1 2 m g 、 0 . 0 2 5 m m
 o l) 、 および P d (O A c) ₂ (2 . 8 m g 、 0 . 0 1 2 m m o l) の混合物を含むマ
 イクロ波バイアルに窒素をフラッシュした。THF (0 . 5 m L) を加え、バイアルを密
 閉し、反応物を 8 0 ° で 3 時間加熱した。プレパラティブ H P L C (1 0 0 × 3 0 m m
 Luna C 1 8 カラム、溶媒 A = 1 0 % メタノール、9 0 % H ₂ O 、 0 . 1 % T F A ;
 溶媒 B = 9 0 % メタノール、1 0 % H ₂ O 、 0 . 1 % T F A ; 1 0 - 6 0 % B 、流速 4 2
 m L / 分、2 0 分間) による混合物の精製、次いで S C X キャプチャーおよびリリース (2 N
 N H ₃ / M e O H) により、メチル 2 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル)
 - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4
 - カルボキシレート (3 0 m g 、 0 . 0 4 3 m m o l 、 収率 3 4 . 9 %) を得た。

20

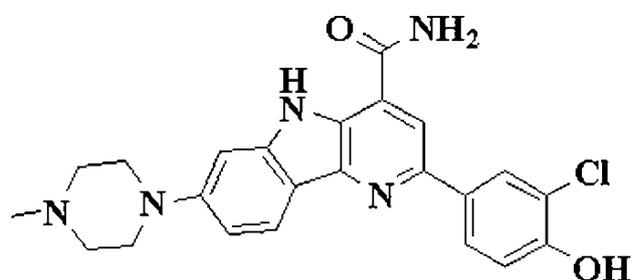
MS (ESI) m/z 451.10 (M+H) .

【 0 3 7 5】

3 1 1 B . 2 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 7 - (4 - メチルピペラジン
 - 1 - イル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミドの製造

30

【化 2 3 2】



40

密閉したマイクロ波管内のメチル 2 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 7 -
 (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カル
 ボキシレート (1 0 0 m g 、 0 . 2 2 2 m m o l) および 7 N N H ₃ / M e O H (5 m
 L) の混合物を油浴中 8 0 ° で 1 6 時間加熱した。室温に冷却後、固形物を濾過により回
 収し、M e O H で洗浄し、風乾し、2 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 7 -
 (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カル
 ボキシアミド (7 5 m g 、 0 . 1 6 m m o l 、 収率 7 4 %) を得た。

MS (ESI) m/z 436.10 (M+H) .

【 0 3 7 6】

3 1 1 C . 2 - (3 - クロロ - 4 - (2 - モルホリノエトキシ)フェニル) - 7 - (4 -

50

メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミドの製造

ジエチルアゾジカルボキシレート (0.076 mL、0.48 mmol) をトリフェニルホスフィン (126 mg、0.482 mmol)、2 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド (70 mg、0.16 mmol) および 2 - モルホリノエタノール (0.039 mL、0.32 mmol) の乾燥 THF (2 mL) 溶液 (オープンで乾燥したバイアル内、室温、窒素下) に加えた。12 時間攪拌後、プレパラティブ HPLC (100 x 30 mm Luna C18 カラム、溶媒 A = 10% メタノール、90% H₂O、0.1% TFA; 溶媒 B = 90% メタノール、10% H₂O、0.1% TFA; 10 - 60% B、流速 4.2 mL/分、20 分間)、SCX キャプチャーおよびリリース (2N NH₃/MeOH) により、2 - (3 - クロロ - 4 - (2 - モルホリノエトキシ)フェニル) - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド (25 mg、0.041 mmol、収率 26%) を黄色の固形物として得た。¹H NMR および LCMS の値は目的物質のものとは一致していた。MS (ESI) m/z 549.23 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) ppm 9.83 (1 H, s)、8.27 (1 H, d, J=8.55 Hz)、8.16 (1 H, d, J=1.53 Hz)、8.00 (1 H, d, J=8.24, 1.83 Hz)、7.60 (1 H, s)、7.08 (1 H, d, J=8.24 Hz)、7.02 (1 H, dd, J=8.70, 1.98 Hz)、6.93 - 6.96 (1 H, m)、4.26 - 4.30 (2 H, m)、3.76 - 3.81 (4 H, m)、3.40 - 3.45 (4 H, m)、2.90 - 2.95 (2 H, m)、2.65 - 2.73 (8 H, m)、2.44 (3 H, s).

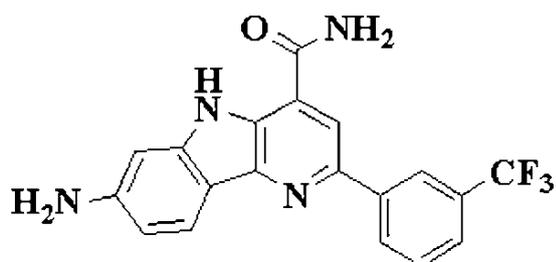
10

20

【0377】

実施例 312

【化233】

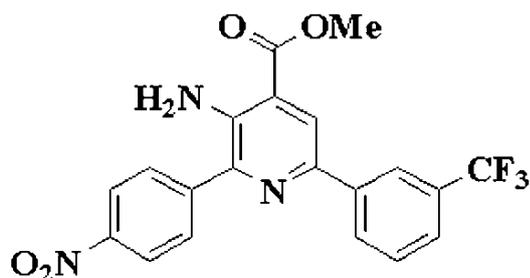


30

7 - アミノ - 2 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド

312A . メチル 3 - アミノ - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 6 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) イソニコチネートの製造

【化234】



40

メチル 3 - アミノ - 6 - ブロモ - 2 - (4 - ニトロフェニル) イソニコチネート (1.70 g、4.83 mmol)、3 - (トリフルオロメチル) フェニル硼酸 (1.83 g、9.66 mmol)、三塩基性リン酸カリウム粉末 (3.38 g、15.9 mmol)、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 (0.460 g、0.966 mmol)、および Pd(OAc)₂ (0

50

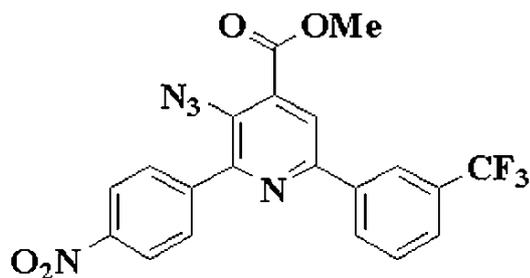
. 108 g、0.483 mmol)を含むマイクロ波バイアルに窒素をフラッシュした。THF (20 mL)を加え、混合物を窒素下で2時間加熱還流した。混合物をEtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄した。Na₂SO₄で乾燥後、溶媒を除去し、残渣を20% EtOAc / ヘキサンの混合物に懸濁した。濾過により、メチル3-アミノ-2-(4-ニトロフェニル)-6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-イソニコチネート(1.0 g、2.2 mmol、収率46%)を得た。

MS (ESI) m/z 417.99 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) ppm 8.39 - 8.47 (2 H, m)、8.22 - 8.27 (2 H, m)、8.19 (1 H, d, J = 7.55 Hz)、7.93 - 8.03 (2 H, m)、7.54 - 7.65 (2 H, m)、6.13 (2 H, br. s.)、4.04 (3 H, s).

【0378】

312B. メチル3-アジド-2-(4-ニトロフェニル)-6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)イソニコチネートの製造

【化235】



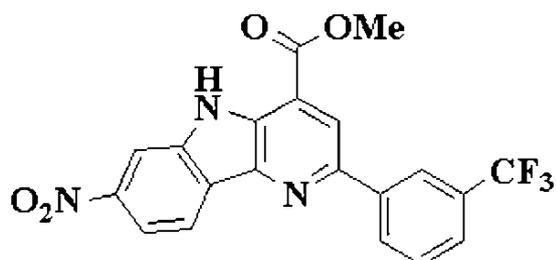
メチル3-アミノ-2-(4-ニトロフェニル)-6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)イソニコチネート(1 g、2.4 mmol)の濃塩酸(20 mL、37%)混合物を氷浴中で冷却し、亜硝酸ナトリウム(0.99 g、14.4 mmol)の水(0.5 mL)溶液を少量ずつ加えた。得られた橙-赤色の溶液を20分間攪拌し、次いでアジ化ナトリウム(0.94 g、14.4 mmol)の水(0.5 mL)溶液を一部分ずつ加えた。沈殿が形成され、30分後、反応物をDCMおよび水で分液処理した。有機相をブライン(2 x 50 mL)、飽和Na₂CO₃水溶液、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し、シリカゲルクロマトグラフィ(40% EtOAc / ヘキサン)で精製し、メチル3-アジド-2-(4-ニトロフェニル)-6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-イソニコチネート(1.0 g、2.1 mmol、収率89%)を得た。

¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) ppm 8.40 (2 H, d, J = 9.2)、8.33 (s, 1H)、8.29 (d, 1H, J = 8.3)、8.22 (s, 1H)、8.07 (d, 2H, J = 8.9)、7.74 (d, 1H, J = 7.3)、7.66 (t, 1H, J = 7.6)、4.12 (3 H, s).

【0379】

312C. メチル7-ニトロ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレートの製造

【化236】



1,2-ジクロロエタン(10 mL)をメチル3-アジド-2-(4-ニトロフェニル)-6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)イソニコチネート(1.0 g、2.3 mmol)、オクタン酸ロジウム二量体(0.125 g、0.161 mmol)および破

10

20

30

40

50

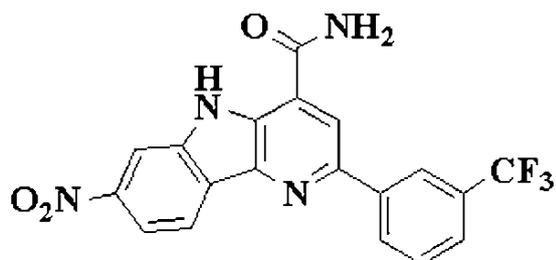
砕した4オンゲストロームモレキュラーシーブ(1.0g)の混合物に加えた。反応物を80で20時間加熱した。粗混合物をDCMで希釈し、シリカゲルクロマトグラフィ(0から20%MeOHを含むDCMによる段階的グラジエント溶出)により、メチル7-ニトロ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート(400mg、0.963mmol、収率43%)を得た。

MS (ESI) m/z 416.09 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.24 (1 H, br s)、8.42 - 8.72 (5 H, m)、8.16 (1 H, dd, J=8.55, 1.83 Hz)、7.82 (2 H, ddd, J=15.11, 7.78, 7.63 Hz)、4.10 (3 H, s)。

【0380】

312D. 7-ニトロ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミドの製造

【化237】



密閉したマイクロ波バイアル内のメチル7-ニトロ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート(250mg、0.602mmol)の7N NH₃/MeOH(5mL)懸濁液を油浴中80で16時間加熱した。室温に冷却後、固形物を濾過により回収し、MeOHで洗浄し、7-ニトロ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド(200mg、0.475mmol、収率79%)を得た。

MS (ESI) m/z 401.1 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.26 (1 H, br. s.)、8.62 - 8.81 (5 H, m)、8.54 (1 H, d, J=8.85 Hz)、8.03 - 8.19 (2 H, m)、7.75 - 7.88 (2 H, m)。

【0381】

312. 7-アミノ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミドの製造

7-ニトロ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド(200mg、0.500mmol)およびPd-C(200mg、0.188mmol)/MeOH(5mL)をH₂バルーン下で3時間攪拌した。濾過、次いでプレパラティブHPLC(100×30mm Luna C18カラム、溶媒A=10%メタノール、90%H₂O、0.1%TFA; 溶媒B=90%メタノール、10%H₂O、0.1%TFA; 10-60%B、流速42mL/分、20分間)およびSCXキャプチャーおよびリリース(2N NH₃/MeOH)により、7-アミノ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド(80mg、0.21mmol、収率41%)を得た。

MS (ESI) m/z 371.09 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.16 (1 H, d, J=4.58 Hz)、8.58 (2 H, br. s.)、8.51 (1 H, br. s.)、8.25 - 8.37 (1 H, m)、7.86 - 7.99 (1 H, m)、7.75 (3 H, d, J=6.10 Hz)、6.82 (1 H, d, J=3.36 Hz)、6.48 - 6.67 (1 H, m)、5.61 (2 H, br. s.)。

【0382】

実施例313

10

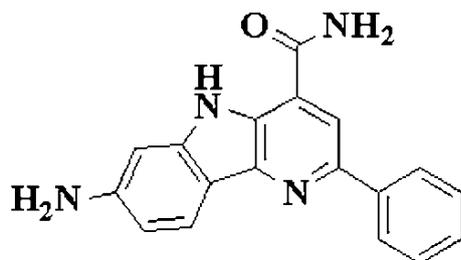
20

30

40

50

【化238】



7 - アミノ - 2 - フェニル - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド

10

これは、実施例312と同様にして製造された。

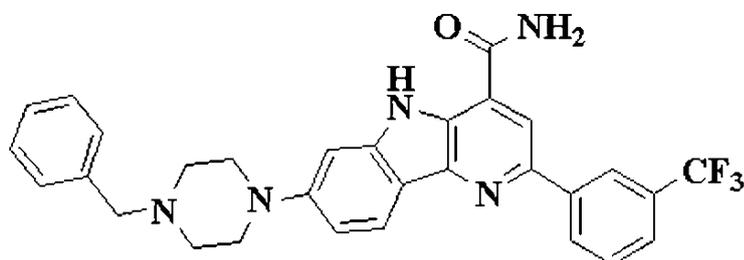
MS (ESI) m/z 303.07 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 11.05 (1 H, s)、8.46 (1 H, br. s.)、8.25 (2 H, d, $J=8.24$ Hz)、8.19 (1 H, s)、7.87 (1 H, d, $J=8.24$ Hz)、7.73 (1 H, br. s.)、7.51 (2 H, t, $J=7.78$ Hz)、7.39 (1 H, t, $J=7.32$ Hz)、6.82 (1 H, d, $J=1.83$ Hz)、6.57 (1 H, dd, $J=8.24, 1.83$ Hz)、5.55 (2 H, s).

【0383】

実施例314

【化239】

20



7 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド

30

7 - アミノ - 2 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド (70 mg、0.189 mmol)、N - ベンジル - 2 - クロロ - N - (2 - クロロエチル)エタンアミンヒドロクロリド (102 mg、0.378 mmol) および Na_2CO_3 (100 mg、0.945 mmol) の t - BuOH (2 mL) 混合物を終夜加熱還流した。プレパラティブ HPLC (100 x 30 mm Luna C18 カラム、溶媒 A = 10% メタノール、90% H_2O 、0.1% TFA; 溶媒 B = 90% メタノール、10% H_2O 、0.1% TFA; 10 - 60% B、流速 4.2 mL/分、20 分間) および SCX キャプチャーおよびリリース (2N NH_3 / MeOH) により、7 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド (50 mg、0.090 mmol、収率 48%) を得た。

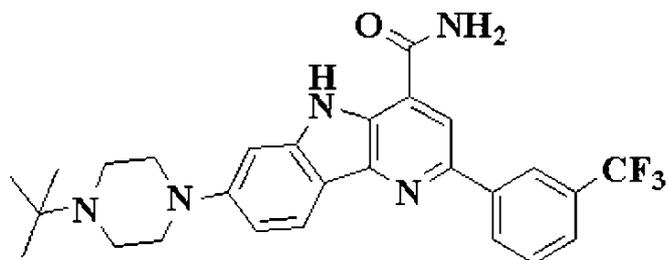
40

MS (ESI) m/z 530.29 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 11.33 (1 H, s)、8.54 - 8.64 (3 H, m)、8.41 (1 H, s)、8.07 (1 H, d, $J=8.85$ Hz)、7.88 (1 H, br. s.)、7.72 - 7.80 (2 H, m)、7.35 - 7.41 (4 H, m)、7.26 - 7.32 (1 H, m)、7.22 (1 H, d, $J=1.83$ Hz)、7.01 (1 H, dd, $J=8.85, 1.83$ Hz)、3.57 (2 H, s)、3.30 (4 H, d, $J=3.97$ Hz)、2.59 (4 H, d, $J=3.97$ Hz).

【0384】

実施例315

【化240】



7-(4-tert-ブチルピペラジン-1-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド 10

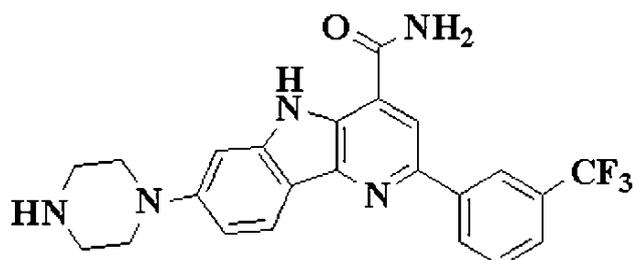
7-アミノ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド(90mg、0.243mmol)、N,N-ビス(2-クロロエチル)-2-メチルプロパン-2-アミンヒドロクロリド(114mg、0.486mmol)およびNa₂CO₃(129mg、1.22mmol)のt-BuOH(2mL)混合物を終夜加熱還流した。HPLCで精製することにより、7-(4-tert-ブチルピペラジン-1-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド(40mg、0.077mmol、収率32%)を得た。

MS (ESI) m/z 496.2 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.30 (1 H, s), 8.60 (2 H, d, J=1.53 Hz), 8.56 (1 H, br. s.), 8.40 (1 H, s), 8.07 (1 H, d, J=8.55 Hz), 7.85 (1 H, br. s.), 7.74 - 7.78 (2 H, m), 7.20 (1 H, d, J=1.83 Hz), 7.00 (1 H, dd, J=8.85, 2.14 Hz), 3.23 - 3.28 (4 H, m), 2.71 (4 H, d, J=4.27 Hz), 1.08 (9 H, s).

【0385】

実施例316

【化241】



7-(ピペラジン-1-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド 30

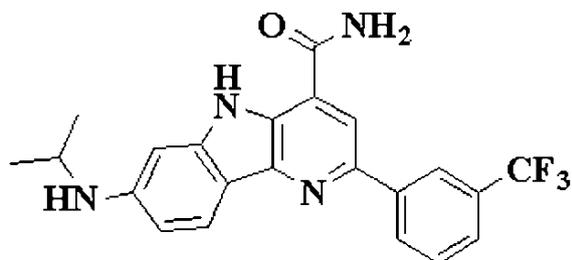
7-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド(20mg、0.038mmol)、10%Pd炭素(7mg)およびギ酸アンモニウム(12mg、0.19mmol)/MeOH(3mL)を0.5時間加熱還流した。反応物を室温に冷却し、DCMで希釈した。溶媒を除去し、7-(ピペラジン-1-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド(9mg、0.02mmol、収率52%)を得た。

MS (ESI) m/z 440.16 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.32 (1 H, s), 8.53 - 8.65 (3 H, m), 8.41 (1 H, s), 8.07 (1 H, d, J=8.85 Hz), 7.88 (1 H, s), 7.69 - 7.83 (2 H, m), 7.21 (1 H, d, J=1.83 Hz), 7.00 (1 H, dd, J=8.70, 1.98 Hz), 3.13 - 3.25 (4 H, m), 2.82 - 3.00 (4 H, m).

【0386】

実施例317

【化242】



7-(イソプロピルアミノ)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド

10

7-アミノ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド(30mg、0.081mmol)、プロパン-2-オン(0.118mL、1.62mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(172mg、0.810mmol)のDCM/THF(2/1)混合物(3mL)懸濁液を室温で終夜撹拌した。混合物をMeOHで希釈し、プレパラティブHPLC(100x30mm Luna C18カラム、溶媒A=10%メタノール、90%H₂O、0.1%TFA;溶媒B=90%メタノール、10%H₂O、0.1%TFA;10-60%B、流速42mL/分、20分間)、次いでSCXキャプチャーおよびリリース(2N NH₃/MeOH)により、7-(イソプロピルアミノ)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド(20mg、0.045mmol、55%)を得た。

20

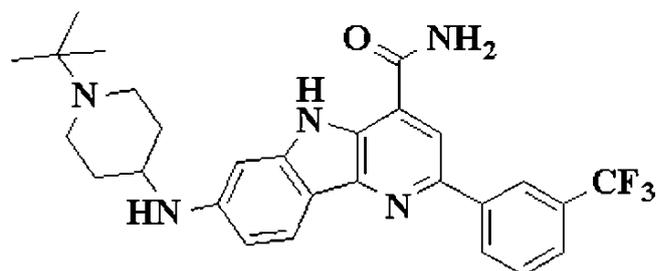
MS (ESI) m/z 413.20 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.13 (1 H, s)、8.58 (2 H, s)、8.51 (1 H, s)、8.29 (1 H, s)、7.90 (1 H, d, J=8.56 Hz)、7.81 (1 H, s)、7.68 - 7.77 (2 H, m)、6.80 (1 H, d, J=1.76 Hz)、6.60 (1 H, dd, J=8.56, 2.01 Hz)、6.00 (1 H, d, J=7.55 Hz)、3.53 - 3.68 (1 H, m)、1.21 (6 H, d, J=6.30 Hz).

【0387】

実施例318

【化243】

30



7-(1-tert-ブチルピペリジン-4-イルアミノ)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド

40

これは、7-アミノ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミドおよび1-(tert-ブチル)ピペリジン-4-オンから、同様にして製造された。

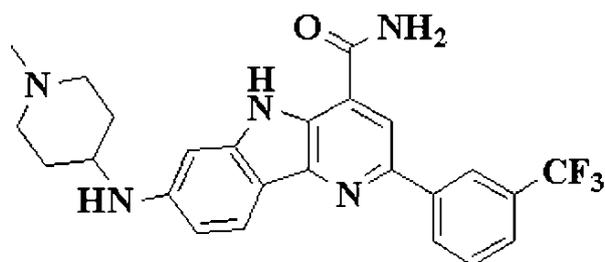
MS (ESI) m/z 510.35 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.10 (1 H, s)、8.55 - 8.63 (2 H, m)、8.51 (1 H, br. s.)、8.30 (1 H, s)、7.90 (1 H, d, J=8.55 Hz)、7.80 (1 H, br. s.)、7.70 - 7.78 (2 H, m)、6.85 (1 H, d, J=1.83 Hz)、6.63 (1 H, dd, J=8.70, 1.98 Hz)、6.04 (1 H, d, J=7.63 Hz)、3.23 (1 H, dd, J=10.22, 3.81 Hz)、2.95 - 3.08 (2 H, m)、2.21 (2 H, t, J=10.99 Hz)、2.02 (2 H, d, J=12.82 Hz)、1.34 - 1.52 (2 H, m)、1.06 (9 H, s).

【0388】

50

実施例 3 1 9

【化 2 4 4】



10

7 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルアミノ) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド

これは、7 - アミノ - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミドおよび 1 - メチルピペリジン - 4 - オンから、同様にして製造された。

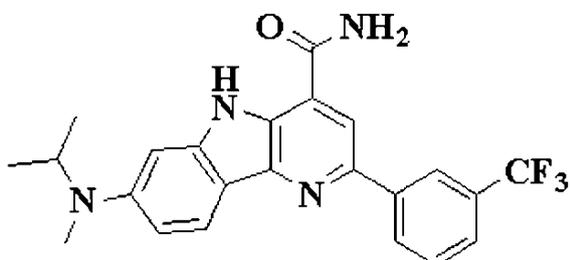
MS (ESI) m/z 468.30 (M+H); HPLC 保持時間: 1.85 分; Xbridge S10 4.6 x 50 mm カラム、3 分間のグラジエント、0 - 100 % B、4 mL / 分、溶媒 A: 95 % MeOH - 5 % H₂O - 0.1 % TFA; 溶媒 B: 5 % MeOH - 95 % H₂O - 0.1 % TFA.

【 0 3 8 9 】

20

実施例 3 2 0

【化 2 4 5】



30

7 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド

7 - (イソプロピルアミノ) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド (13 mg、0.032 mmol)、ホルムアルデヒド (0.023 mL、0.315 mmol、37 % 水溶液)、および ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (33 mg、0.16 mmol) の DCM / THF (2 / 1) 混合物 (0.3 mL) 懸濁液を室温で終夜攪拌した。粗反応物を MeOH で希釈し、プレパラティブ HPLC (100 x 30 mm Luna C18 カラム、溶媒 A = 10 % メタノール、90 % H₂O、0.1 % TFA; 溶媒 B = 90 % メタノール、10 % H₂O、0.1 % TFA、10 - 60 % B、流速 4 mL / 分、20 分間)、次いで S C X キャプチャーおよびリリース (2 N NH₃ / MeOH) により、7 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド (6 mg、0.011 mmol、収率 38 %) を得た。

40

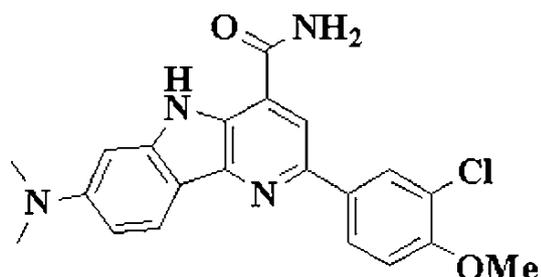
MS (ESI) m/z 427.13 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.17 (1 H, br. s.), 8.60 (2 H, d, J = 1.53 Hz), 8.54 (1 H, br. s.), 8.35 (1 H, s), 8.03 (1 H, d, J = 8.85 Hz), 7.83 (1 H, br. s.), 7.73 - 7.78 (2 H, m), 7.07 (1 H, d, J = 2.14 Hz), 6.87 (1 H, dd, J = 8.85, 2.14 Hz), 4.24 (septuplett, 1H, J = 6.6), 2.82 (3 H, s), 1.21 (6 H, d, J = 6.41 Hz).

【 0 3 9 0 】

50

実施例 3 2 1

【化 2 4 6】

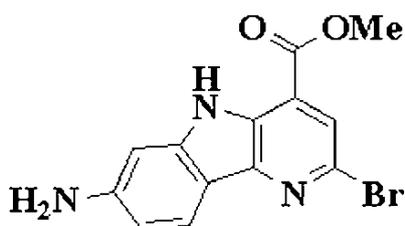


10

2 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 7 - (ジメチルアミノ) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド

3 2 1 A . メチル 7 - アミノ - 2 - ブロモ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレートの製造

【化 2 4 7】



20

メチル 2 - ブロモ - 7 - ニトロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (1 . 0 0 g 、 2 . 8 6 m m o l) およびラネーニッケル (1 . 0 g 、 1 7 m m o l 、 2 8 0 0 ニッケルスラリー / 水) の T H F (5 0 m L) 懸濁液を H₂ 下 (バルーン) で 1 . 5 時間攪拌した。これを濾過し、濾過ケーキを温 T H F (1 0 0 m L) で洗浄した。溶媒を除去し、メチル 7 - アミノ - 2 - ブロモ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (7 0 0 m g 、 2 . 0 8 m m o l 、 収率 7 3 %) を固形物として得た。

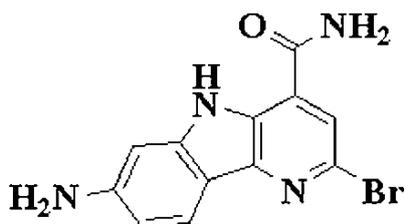
MS (ESI) m/z 321.94 (M+H) . ¹H NMR (500 MHz , DMSO-d₆) ppm 11.27 (1 H , br . s .) , 7.78 (1 H , d) , 7.62 (1 H , s) , 6.79 (1 H , br . s .) , 6.60 (1 H , d , J = 8.5) , 5.84 (2H , br . s .) , 4.00 (3 H , s) .

30

【 0 3 9 1】

3 2 1 B . 7 - アミノ - 2 - ブロモ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミドの製造

【化 2 4 8】



40

メチル 7 - アミノ - 2 - ブロモ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (7 0 0 m g 、 2 . 1 9 m m o l) および 7 N N H₃ / M e O H (5 m L) を密閉したマイクロ波バイアルに入れ、油浴中 8 0 ° で 1 6 時間加熱した。室温に冷却後、固形物を濾過により回収し、M e O H で洗浄し、7 - アミノ - 2 - ブロモ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド (5 0 0 m g 、 1 . 1 5 m m o l 、 収率 5 3 %) を得た。

MS (ESI) m/z 306.96 (M+H) . ¹H NMR (500 MHz , DMSO-d₆) ppm 11.18 (1 H ,

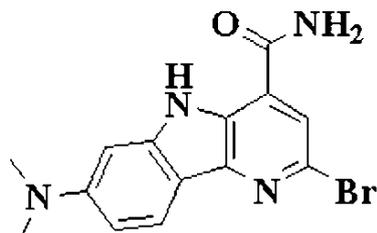
50

br. s.)、8.33 (1 H, br. s.)、7.79 (1 H, br. s.)、7.71 - 7.77 (2 H, m)、6.79 (1 H, s)、6.52 - 6.60 (1 H, m)、5.70 (2 H, br. s.) .

【0392】

321C. 2 - ブロモ - 7 - (ジメチルアミノ) - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミドの製造

【化249】



10

ナトリウムシアノボロヒドリド (0.655 mL、0.655 mmol、1.0 M / THF) を、7 - アミノ - 2 - ブロモ - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド (100 mg、0.262 mmol)、ホルムアルデヒド (0.21 mL、2.6 mmol、37% 水溶液)、および酢酸 (0.45 mL、0.79 mmol) の MeOH (1 mL) および THF (1 mL) 混合物による混合物に加えた。1時間攪拌後、これを MeOH で希釈し、プレパラティブ HPLC (PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 30 x 100 10 μ カラム、溶媒 A = 10 mM NH₄OAc / 95% 水 : 5% アセトニトリル ; B = 10 mM NH₄OAc / 5% 水 : 95% アセトニトリル、30 から 100% B、20 分間、流速 30 mL / 分)、次いで SCX キャプチャーおよびリリース (2 N NH₃ / MeOH) により、2 - ブロモ - 7 - (ジメチルアミノ) - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド (70 mg、0.17 mmol、収率 66%) を黄色の固体として得た。

20

MS (ESI) m/z 333.02 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.24 (1 H, s)、8.37 (1 H, br. s.)、7.91 (1 H, d, J=8.85 Hz)、7.82 (2 H, s)、6.95 (1 H, s)、6.80 (1 H, dd, J=8.85, 2.14 Hz)、3.04 (6 H, s) .

【0393】

321. 2 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 7 - (ジメチルアミノ) - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミドの製造

30

2 - ブロモ - 7 - (ジメチルアミノ) - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド (30 mg、0.090 mmol)、3 - クロロ - 4 - メトキシフェニルボロン酸 (34 mg、0.18 mmol)、PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ 付加物 (7.4 mg、9.0 μmol) を含むフラスコに窒素をフラッシュした。DME (1.5 mL) および Na₂CO₃ (0.23 mL、0.45 mmol、2.0 M 水溶液) を加え、バイアルを密閉し、油浴中 100 °C で 2 時間加熱した。これを DMF で希釈し、プレパラティブ HPLC (PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 30 x 100 10 μ カラム、溶媒 A = 10 mM NH₄OAc / 95% 水 : 5% アセトニトリル ; B = 10 mM NH₄OAc / 5% 水 : 95% アセトニトリル、30 から 100% B、20 分間、流速 30 mL / 分)、次いで SCX キャプチャーおよびリリース (2 N NH₃ / MeOH) により、2 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 7 - (ジメチルアミノ) - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド (30 mg、0.072 mmol、収率 80%) を黄色の固体として得た。

40

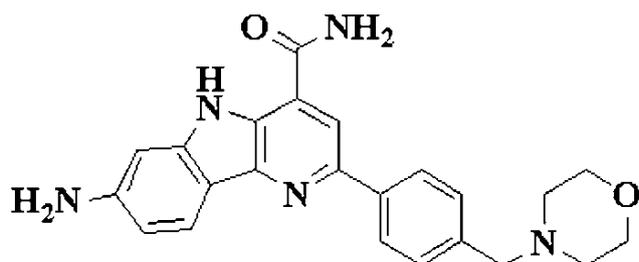
MS (ESI) m/z 395.12 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.10 (1 H, s)、8.49 (1 H, s)、8.33 (1 H, d, J=2.14 Hz)、8.16 - 8.27 (2 H, m)、8.02 (1 H, d, J=8.55 Hz)、7.78 (1 H, s)、7.31 (1 H, d, J=8.55 Hz)、6.99 (1 H, d, J=2.14 Hz)、6.79 (1 H, dd, J=8.85, 2.14 Hz)、3.95 (3 H, s)、3.04 (6 H, s) .

【0394】

50

実施例 3 2 2

【化 2 5 0】



10

7 - アミノ - 2 - (4 - (モルホリノメチル) フェニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド

7 - アミノ - 2 - プロモ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド (1 5 0 m g 、 0 . 3 9 3 m m o l) 、 4 - (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) ベンジル) モルホリン (2 3 8 m g 、 0 . 7 8 7 m m o l) 、 P d C l ₂ (d p p f) - C H ₂ C l ₂ 付加物 (3 2 m g 、 0 . 0 3 9 m m o l) を含むマイクロ波バイアルに窒素をフラッシュした。D M E (2 m L) および N a ₂ C O ₃ (0 . 9 8 m L 、 2 . 0 m m o l 、 2 . 0 N 水溶液) を加え、バイアルを密閉し、1 0 0 ° で 2 時間加熱した。これを D M F で希釈し、プレパラティブ H P L C (1 0 0 × 3 0 m m L u n a C 1 8 カラム、溶媒 A = 1 0 % メタノール、9 0 % H ₂ O 、 0 . 1 % T F A ; 溶媒 B = 9 0 % メタノール、1 0 % H ₂ O 、 0 . 1 % T F A ; 1 0 - 6 0 % B 、流速 4 2 m L / 分、2 0 分間)、次いで S C X キャプチャーおよびリリース (2 N N H ₃ / M e O H) により、7 - アミノ - 2 - (4 - (モルホリノメチル) フェニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド (9 0 m g 、 0 . 2 0 m m o l 、収率 5 1 %) を黄色の固形物として得た。

20

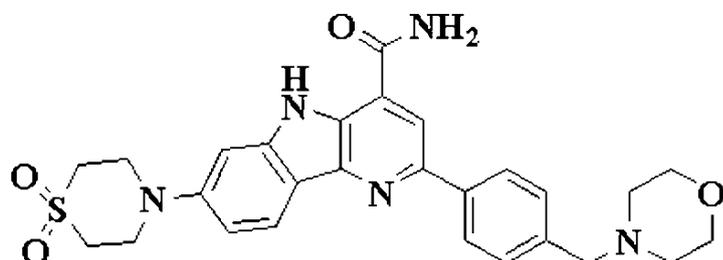
MS (E S I) m / z 402.16 (M + H) ; H P L C 保持時間 0 . 8 7 分 ; X b r i d g e S 1 0 4 . 6 × 5 0 m m カラム、3 分間のグラジエント、0 - 1 0 0 % B 、 4 m L / 分、溶媒 A : 9 5 % M e O H - 5 % H ₂ O - 0 . 1 % T F A ; 溶媒 B : 5 % M e O H - 9 5 % H ₂ O / 0 . 1 % T F A .

【 0 3 9 5 】

30

実施例 3 2 3

【化 2 5 1】



40

7 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 - チオモルホリニル) - 2 - (4 - (4 - モルホリニルメチル) フェニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド

7 - アミノ - 2 - (4 - (モルホリノメチル) フェニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド (5 0 m g 、 0 . 1 2 5 m m o l) 、 ビニルスルホン (0 . 1 3 m L 、 1 . 3 m m o l) の 2 - プロパノール (3 m L) 混合物を 1 0 0 ° で 終夜攪拌した。溶媒を除去し、プレパラティブ H P L C (1 0 0 × 3 0 m m L u n a C 1 8 カラム、溶媒 A = 1 0 % メタノール、9 0 % H ₂ O 、 0 . 1 % T F A ; 溶媒 B = 9 0 % メタノール、1 0 % H ₂ O 、 0 . 1 % T F A ; 1 0 - 6 0 % B 、流速 4 2 m L / 分、2 0 分間)、次いで S C X キャプチャーおよびリリース ((2 N N H ₃ / M e O H) により、7 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 - チオモルホリニル) - 2 - (4 - (4 - モルホリニルメチル) フェニル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド (4 5 m g 、 0 . 1 1 2 5 m m o l 、収率 9 0 %) を黄色の固形物として得た。

50

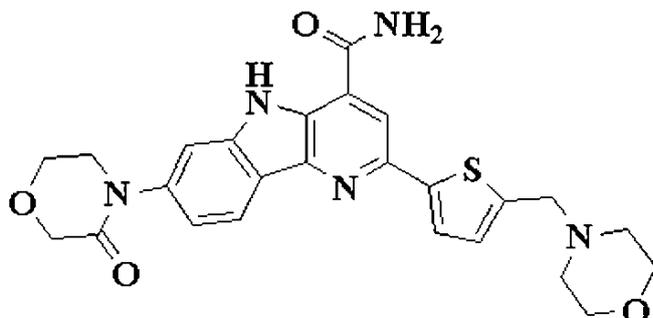
ルメチル)フェニル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド (6 mg、10.97 μmol 、収率 8.81%) を得た。

MS (ESI) m/z 520.22 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 11.22 (1 H, s)、8.54 (1 H, br. s.)、8.30 (1 H, s)、8.22 (2 H, d, $J=8.24$ Hz)、8.09 (1 H, d, $J=8.55$ Hz)、7.82 (1 H, s)、7.46 (2 H, d, $J=7.93$ Hz)、7.32 (1 H, d, $J=2.14$ Hz)、7.07 (1 H, dd, $J=8.85, 2.14$ Hz)、3.88 (4 H, br. s.)、3.58 - 3.65 (4 H, m)、3.55 (2 H, s)、3.20 - 3.27 (4 H, m)、2.41 (4 H, br. s.)

【0396】

実施例 324

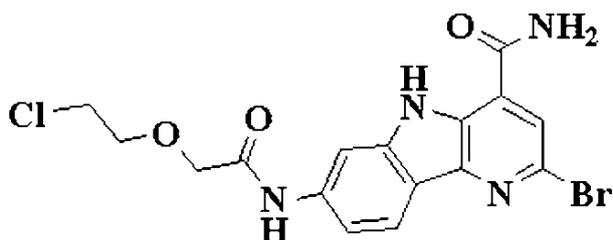
【化252】



2 - (5 - (モルホリノメチル)チオフェン - 2 - イル) - 7 - (3 - オキソモルホリノ) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド

324A. 2 - ブロモ - 7 - (3 - オキソモルホリノ) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミドの製造

【化253】



7 - アミノ - 2 - ブロモ - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド (200 mg、0.655 mmol) および 2 - (2 - クロロエトキシ)アセチルクロリド (113 mg、0.721 mmol) のトルエン (1.5 mL) 混合物を 100 で 12 時間攪拌した。溶媒を除去し、プレパラティブ HPLC (100 x 30 mm Luna C18 カラム、溶媒 A = 10% メタノール、90% H_2O 、0.1% TFA; 溶媒 B = 90% メタノール、10% H_2O 、0.1% TFA; 10 - 60% B、流速 42 mL/分、20 分間)、次いで SCX キャプチャーおよびリリース (2N NH_3 / MeOH) により、2 - ブロモ - 7 - (2 - (2 - クロロエトキシ)アセトアミド) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド (80 mg、0.19 mmol、収率 29%) を黄色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 426.97 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 11.73 (1 H, s)、9.99 (1 H, s)、8.44 (1 H, br. s.)、8.24 (1 H, s)、8.09 (1 H, d, $J=8.55$ Hz)、7.98 (1 H, s)、7.91 (1 H, br. s.)、7.49 (1 H, d, $J=9.46$ Hz)、4.21 (2 H, s)、3.86 (4 H, s).

【0397】

324B. 7 - アミノ - 2 - ブロモ - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミドの製造

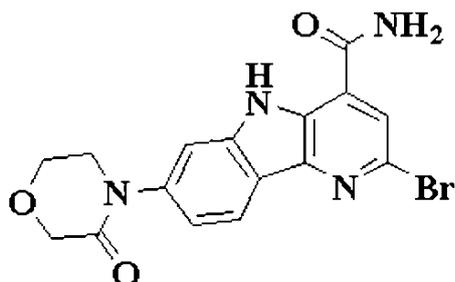
10

20

30

40

【化 2 5 4】



2 - プロモ - 7 - (2 - (2 - クロロエトキシ) アセトアミド) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド (40 mg、0.094 mmol) および炭酸カリウム (27 mg、0.20 mmol) のアセトニトリル (2.5 mL) 混合物を 100 で 3 時間攪拌した。溶媒を除去し、プレパラティブ HPLC (100 x 30 mm Luna C18 カラム、溶媒 A = 10% メタノール、90% H₂O、0.1% TFA ; 溶媒 B = 90% メタノール、10% H₂O、0.1% TFA ; 10 - 60% B、流速 42 mL / 分、20 分間)、次いで SCX キャプチャーおよびリリース ((2 N NH₃ / MeOH) により 2 - プロモ - 7 - (3 - オキソモルホリノ) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド (30 mg、0.073 mmol、収率 78%) を黄色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 389.02 (M+H) . ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.84 (1 H, br. s.)、8.06 - 8.32 (1 H, m)、7.89 (2 H, br. s.)、7.52 - 7.76 (2 H, m)、7.23 (1 H, br. s.)、4.16 - 4.36 (2 H, m)、3.94 - 4.13 (2 H, m)、3.74 - 3.90 (2 H, m) .

【 0 3 9 8 】

3 2 4 . 2 - (5 - (モルホリノメチル) チオフェン - 2 - イル) - 7 - (3 - オキソモルホリノ) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミドの製造

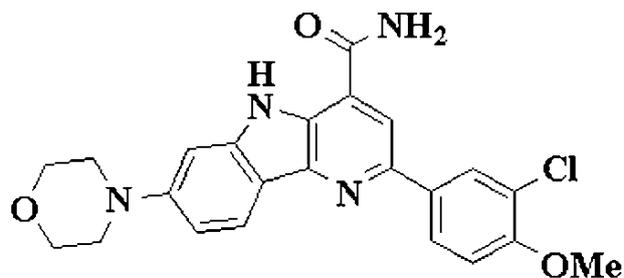
2 - プロモ - 7 - (3 - オキソモルホリノ) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド (30 mg、0.077 mmol)、4 - ((5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル) メチル) モルホリン (48 mg、0.15 mmol)、PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂ 付加物 (6 mg、8 μmol) の混合物に窒素をフラッシュした。DME (1.5 mL) および Na₂CO₃ (0.19 mL、0.39 mmol、2.0 N 水溶液) を加え、バイアルを密閉し、100 で 2 時間加熱した。これを DMF で希釈し、プレパラティブ HPLC (100 x 30 mm Luna C18 カラム、溶媒 A = 10% メタノール、90% H₂O、0.1% TFA ; 溶媒 B = 90% メタノール、10% H₂O、0.1% TFA ; 10 - 60% B、流速 42 mL / 分、20 分間)、次いで SCX キャプチャーおよびリリース (2 N NH₃ / MeOH) により、2 - (5 - (モルホリノメチル) チオフェン - 2 - イル) - 7 - (3 - オキソモルホリノ) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド (23 mg、0.046 mmol、収率 60%) を黄色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 492.15 (M+H) . ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.67 (1 H, s)、8.54 (1 H, s)、8.37 (1 H, s)、8.20 (1 H, d, J = 8.24 Hz)、7.92 (1 H, s)、7.74 (1 H, d, J = 1.83 Hz)、7.67 (1 H, d, J = 3.66 Hz)、7.30 (1 H, dd, J = 8.24, 1.83 Hz)、7.05 (1 H, d, J = 3.66 Hz)、4.27 (2 H, s)、4.01 - 4.07 (2 H, m)、3.79 - 3.88 (2 H, m)、3.73 (2 H, s)、3.63 (4 H, t, J = 4.73 Hz)、2.47 (4 H, br. s.) .

【 0 3 9 9 】

実施例 3 2 5

【化 2 5 5】

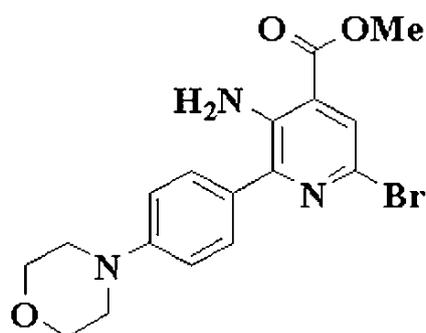


2 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 7 - モルホリノ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド

10

3 2 5 A . メチル 3 - アミノ - 6 - ブロモ - 2 - (4 - モルホリノフェニル) イソニコチネートの製造

【化 2 5 6】



20

4 - モルホリノフェニルボロン酸 (5 . 0 g 、 2 4 m m o l) 、 炭酸ナトリウム (6 . 9 1 g 、 6 5 . 2 m m o l) 、 テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (1 . 4 0 g 、 1 . 2 1 m m o l) 、 およびメチル 3 - アミノ - 2 , 6 - ジブロモイソニコチネート (7 . 8 6 g 、 2 5 . 4 m m o l) の混合物に吸引フラスコ内で窒素をフラッシュした。トルエン (6 0 m L) およびメタノール (2 0 m L) を加え、フラスコを密閉し、110 で 4 4 時間加熱した。室温に冷却後、固形物を濾過により回収し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄し、乾燥し、メチル 3 - アミノ - 6 - ブロモ - 2 - (4 - モルホリノフェニル) - イソニコチネート (7 . 3 2 g m 、 7 7 %) を得た。

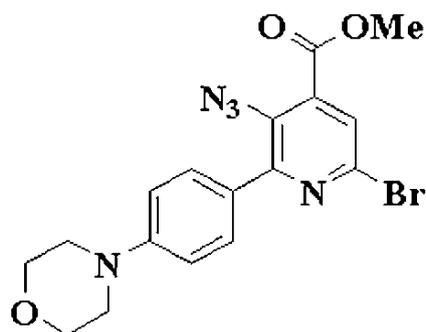
30

MS (ESI) m/z 392.15 (M+H) . ¹H NMR (500 MHz , chloroform-d) ppm 7.78 (1 H , s) 、 7.58 (2 H , d , J = 8.85 Hz) 、 7.01 (2 H , d , J = 8.85 Hz) 、 6.00 (2 H , b r . s .) 、 3.94 (3 H , s) 、 3.88 - 3.92 (4 H , m) 、 3.22 - 3.28 (4 H , m) .

【 0 4 0 0】

3 2 5 B . メチル 3 - アジド - 6 - ブロモ - 2 - (4 - モルホリノフェニル) イソニコチネートの製造

【化 2 5 7】



40

メチル 3 - アミノ - 6 - ブロモ - 2 - (4 - モルホリノフェニル) イソニコチネート (2 . 0 g 、 5 . 1 m m o l) を速やかに T F A (2 5 m L) に溶解し、得られた薄茶色の溶液を氷浴で冷却した。亜硝酸ナトリウム (固体、 0 . 4 0 5 g 、 5 . 8 6 m m o l) を

50

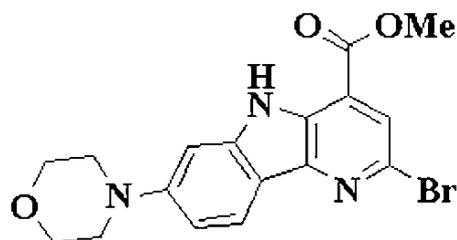
少量ずつ撹拌しながら5分間かけて加え、暗赤色の混合物を得た。30分後、アジ化ナトリウム(固体、1.24g、19.1mmol)を1分間かけて加え、次いでEt₂O(25mL)を加えた。混合物を氷浴中で30分間撹拌した。水を加え、混合物をEtOAcで抽出した。有機相を合わせ、水(3x)、ブライン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(水相が塩基性になるまで)、およびブライン(1x)で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を除去し、シリカゲルクロマトグラフィ(5、10、15、20%EtOAcを含むヘキサンによる段階的グラジエント溶出)により、メチル3-アジド-6-ブromo-2-(4-モルホリノフェニル)イソニコチネート(1.27g、3.04mmol、収率60%)を固形物として得た。

¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) ppm 7.77 (2 H, d, J=9.16 Hz)、7.70 (1 H, s)、6.99 (2 H, d, J=9.16 Hz)、4.02 (3 H, s)、3.87 - 3.92 (4 H, m)、3.26 - 3.31 (4 H, m) .

【0401】

325C. メチル2-ブromo-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレートの製造

【化258】



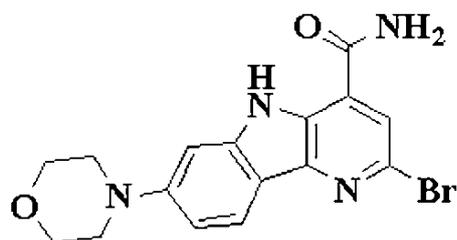
1,2-ジクロロエタン(14mL)をメチル3-アジド-6-ブromo-2-(4-モルホリノフェニル)イソニコチネート(4.66g、11.1mmol)、オクタン酸ロジウム二量体(0.521g、0.669mmol)および破碎した4オングストロームモレキュラーシーブ(4.66g)の混合物に加え、これを85℃で26時間加熱した。DCMで希釈し、濾過し、固形物をDCMで何度も洗浄した。濾液を合わせ、溶媒を除去し、残渣をMeOHに懸濁した。濾過により固形物を回収し、MeOHで洗浄し、乾燥し、メチル2-ブromo-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート(4.05g、10.4mmol、収率93%)を黄色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 390.11 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) ppm 9.43 (1 H, br. s)、8.20 (1 H, d, J=8.85 Hz)、7.86 (1 H, s)、7.00 (1 H, dd, J=8.70, 1.68 Hz)、6.89 (1 H, s)、4.06 (3 H, s)、3.91 - 3.96 (4 H, m)、3.32 - 3.37 (4 H, m) .

【0402】

325D. 2-ブromo-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミドの製造

【化259】



メチル2-ブromo-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート(3.0g、7.69mmol)を7N NH₃/MeOH(80mL)と吸引ビン内で混合した。これを密閉し、75℃で47時間加熱した。室温に冷却し、固形

10

20

30

40

50

物を濾過により回収し、MeOHで洗浄し、風乾し、2-プロモ-7-モルホリノ-5H-ピリド[3, 2-b]インドール-4-カルボキシアミド(2.64g、6.33mmol、収率82%)を黄色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 375.09 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.41 (1 H, s)、8.42 (1 H, br. s.)、7.96 (1 H, d, J=8.85 Hz)、7.85 - 7.91 (2 H, m)、7.19 (1 H, d, J=1.83 Hz)、7.03 (1 H, dd, J=8.70, 1.98 Hz)、3.72 - 3.85 (4 H, m)、3.16 - 3.25 (4 H, m).

【0403】

325.2-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3, 2-b]インドール-4-カルボキシアミドの製造

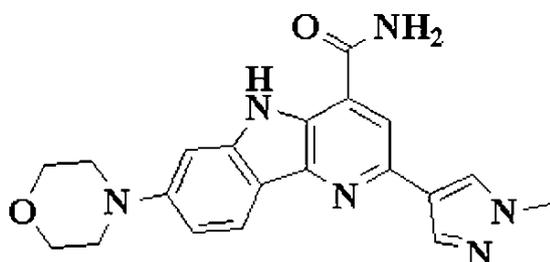
2-プロモ-7-モルホリノ-5H-ピリド[3, 2-b]インドール-4-カルボキシアミド(50mg、0.120mmol)、3-クロロ-4-メトキシフェニルボロン酸(33.5mg、0.180mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(9.8mg、0.012mmol)の混合物にマイクロ波バイアル内で窒素をフラッシュした。DME(2mL)およびNa₂CO₃水溶液(0.30mL、0.60mmol、2.0M)を加え、バイアルを密閉し、100 で3.5時間加熱した。プレパラティブHPLC(100×30mm Luna C18カラム、溶媒A=10%メタノール、90%H₂O、0.1%TFA; 溶媒B=90%メタノール、10%H₂O、0.1%TFA; 10-60%B、流速42mL/分、20分間)、次いでSCXキャプチャーおよびリリース(2N NH₃/MeOH)により、2-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3, 2-b]インドール-4-カルボキシアミド(10mg、0.023mmol、収率19%)を固形物として得た。

MS (ESI) m/z 437.21 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.24 (1 H, s)、8.53 (1 H, s)、8.35 (1 H, d, J=2.14 Hz)、8.27 (1 H, s)、8.24 (1 H, dd, J=8.55, 2.14 Hz)、8.08 (1 H, d, J=8.85 Hz)、7.82 (1 H, s)、7.31 (1 H, d, J=8.85 Hz)、7.22 (1 H, d, J=2.14 Hz)、7.01 (1 H, dd, J=8.55, 2.14 Hz)、3.95 (3 H, s)、3.78 - 3.85 (4 H, m)、3.22 - 3.27 (4 H, m).

【0404】

実施例326

【化260】



2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3, 2-b]インドール-4-カルボキシアミド

2-プロモ-7-モルホリノ-5H-ピリド[3, 2-b]インドール-4-カルボキシアミド(50mg、0.12mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(50mg、0.24mmol)、およびPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(9.79mg、0.012mmol)の混合物にマイクロ波バイアル内で窒素をフラッシュした。DME(2mL)およびNa₂CO₃水溶液(0.30mL、0.60mmol、2.0M)を加え、バイアルを密閉し、100 で3.5時間加熱した。プレパラティブHPLC(100×30mm Luna C18カラム、溶媒A=10%メタノール、90%H₂O、0.1%TFA; 溶媒B=90%メタノール、10%H₂O、0.1%TFA; 10-70%B、流速42mL/分、20分間)、次いでSCXキャプチャーおよびリリース(2

10

20

30

40

50

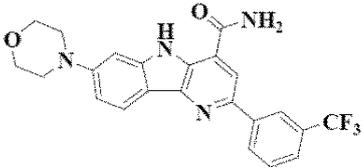
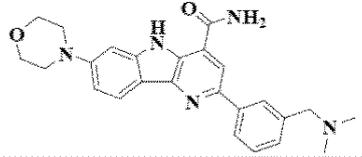
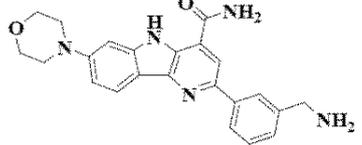
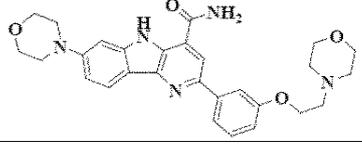
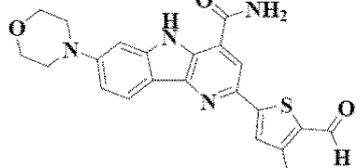
NH₃ / MeOH) により、2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-
-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド (30 mg
、0.075 mmol、収率63%) を固形物として得た。

MS (ESI) m/z 377.20 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.12 (1 H, s)、8.36 (1 H, br. s)、8.25 (1 H, s)、8.05 (1 H, s)、8.01 (1 H, s)、7.99 (1 H, d, J=8.85 Hz)、7.79 (1 H, s)、7.19 (1 H, d, J=2.14 Hz)、6.98 (1 H, dd, J=8.85, 2.14 Hz)、3.93 (3 H, s)、3.77 - 3.84 (4 H, m)、3.20 - 3.25 (4 H, m)。

【0405】

以下の表の実施例は、同様にして製造された。

【表19-1】

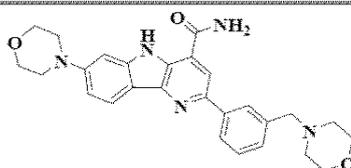
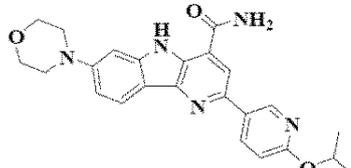
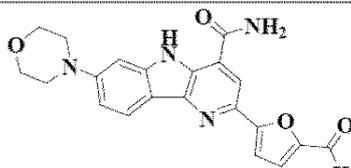
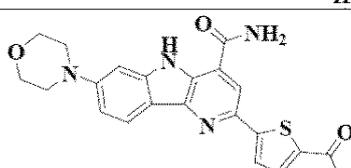
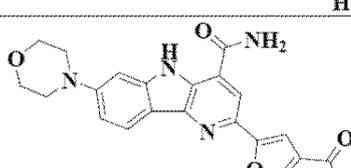
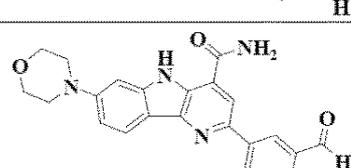
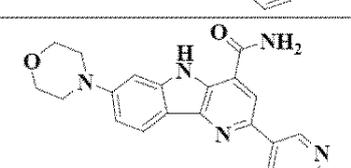
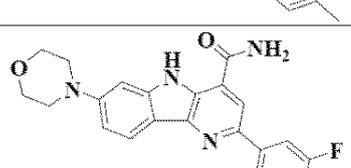
実施例番号	構造	化学名	保持時間 (分)	MS (ESI) m/z M+H ⁺
327		7-(3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド	2.43(a)	440.16
328		2-(3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド	1.52(c)	430.5
329		2-(3-(アミノメチル)フェニル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド	1.47(c)	402.5
330		7-(2-(3-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド	1.33(b)	502.38
331		2-(5-(ホルミル)-4-メチルチオフェン-2-イル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド	2.07(b)	421.20

10

20

30

【表 19 - 2】

実施例番号	構造	化学名	保持時間 (分)	MS (ESI) m/z M+H ⁺
332		7-モルホリノ-2-(3-(モルホリノメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.24(b)	472.24
333		2-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	2.00(b)	432.15
334		2-(5-ホルミルフラン-2-イル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.78(b)	391.17
335		2-(5-ホルミルチオフェン-3-イル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.73(b)	407.17
336		2-(4-ホルミルフラン-2-イル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.61(b)	391.19
337		2-(3-ホルミルフェニル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.45(b)	401.15
338		2-(6-メチルピリジン-3-イル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.28(b)	388.16
339		2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.54(b)	407.20

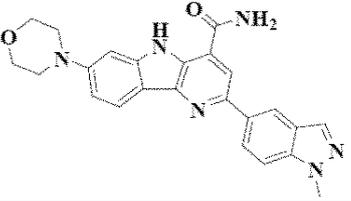
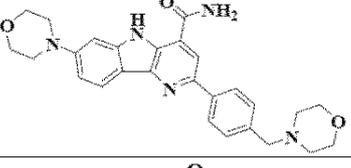
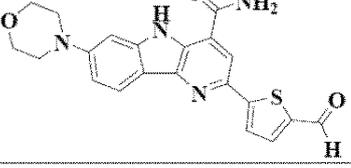
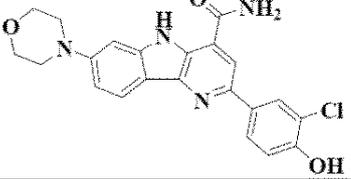
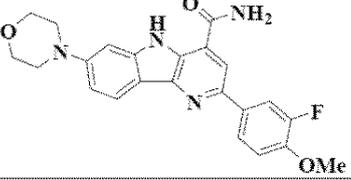
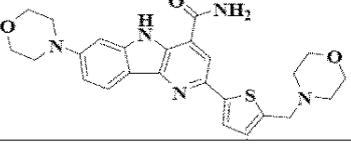
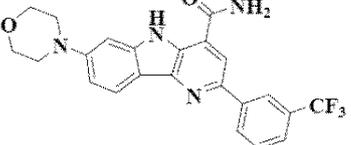
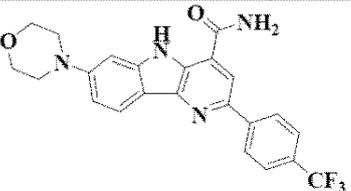
10

20

30

40

【表 19 - 3】

実施例番号	構造	化学名	保持時間 (分)	MS (ESI) m/z M+H ⁺
340		2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.65(b)	427.14
341		7-モルホリノ-2-(4-(モルホリノメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.17(b)	472.3
342		7-モルホリノ-2-(4-(モルホリノメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.91(b)	407.16
343		2-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.61(c)	423.4
344		2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.79(b)	421.25
345		7-モルホリノ-2-(5-(モルホリノメチル)チオフェン-2-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.27(b)	478.21
346		7-モルホリノ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	2.44(a)	441.21
347		7-モルホリノ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	2.51(a)	441.21

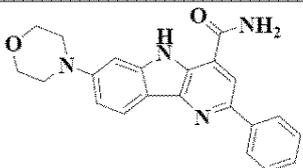
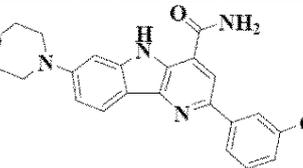
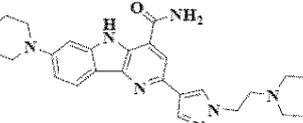
10

20

30

40

【表 19 - 4】

実施例番号	構造	化学名	保持時間(分)	MS (ESI) m/z M+H ⁺
348		7-モルホリノ-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.84(a)	373.11
349		2-(3-クロロフェニル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	2.68(a)	407.25
350		7-モルホリノ-2-(1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.08(a)	476.37

HPLC 条件 a: Xbridge S10 4.6 x 50 mm カラム, 3 分のグラジエント, 0 - 100% B, 4 mL/分. 溶媒 A: 95% MeOH - 5% H₂O - 0.1% TFA; 溶媒 B: 5% MeOH - 95% H₂O - 0.1% TFA.

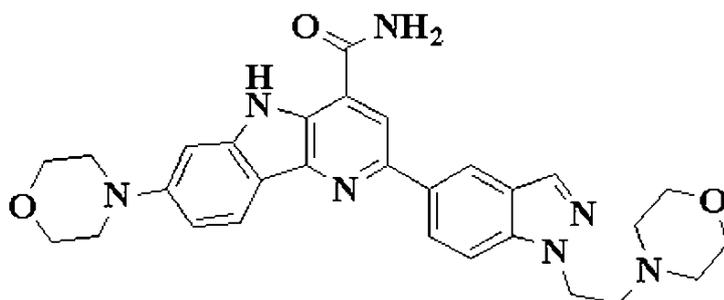
HPLC 条件 b: PHENOMENEX (登録商標) Luna S10 3 x 50 mm カラム, 3 分のグラジエント, 0 - 100% B, 4 mL/分. 溶媒 A: 95% MeOH - 5% H₂O - 0.1% TFA; 溶媒 B: 5% MeOH - 95% H₂O - 0.1% TFA.

HPLC 条件: PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 3 x 50 mm カラム, 2 分のグラジエント, 0 - 100% B, 1 mL/分. 溶媒 A: 5% CH₃CN - 95% H₂O - 10 mM 酢酸アンモニウム; 溶媒 B: 95% CH₃CN - 5% H₂O - 10 mM 酢酸アンモニウム.

【 0 4 0 6 】

実施例 3 5 1

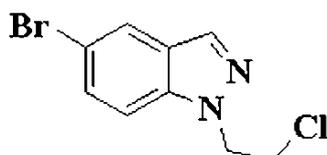
【 化 2 6 1 】



7 - モルホリノ - 2 - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド

3 5 1 A . 5 - プロモ - 1 - (2 - クロロエチル) - 1 H - インダゾールの製造

【 化 2 6 2 】



5 - プロモ - 1 H - インダゾール (9 0 0 m g , 4 . 5 7 m m o l) 、 1 - プロモ - 2 - クロロエタン (1 . 3 1 g , 9 . 1 4 m m o l) および K₂CO₃ (1 . 8 9 g , 1 3 . 7 m m o l) の DMF (4 0 m L) 混合物を密閉した吸引フラスコ内で 4 0 ° で 1 0 時間加熱した。1 . 3 g の 1 - プロモ - 2 - クロロエタン (1 . 3 1 g , 9 . 1 4 m m o l) 、 および K₂CO₃ (1 . 8 9 g , 1 3 . 7 m m o l) を加え、加熱を 3 時間続けた。これを濾過し、濾液から溶媒を除去し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィ (0 , 5

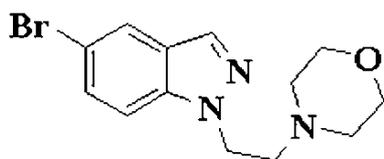
、10および20% EtOAcを含むヘキサンによる段階的グラジエント溶出)で精製することにより(溶出された順に): 5-ブロモ-1-(2-クロロエチル)-1H-インダゾール(690 mg、2.66 mmol、収率58%) [MS (ESI) m/z 260.95 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) ppm 7.99 (1 H, s)、7.88 (1 H, s)、7.46 - 7.52 (1 H, m)、7.36 (1 H, d, J=8.85 Hz)、4.67 (2 H, t, J=6.26 Hz)、3.97 (2 H, t, J=6.26 Hz).]、5-ブロモ-2-(2-クロロエチル)-2H-インダゾール(360 mg、1.39 mmol、収率30%) [MS (ESI) m/z 260.95 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) ppm 7.98 (1 H, s)、7.85 (1 H, s)、7.60 (1 H, d, J=9.16 Hz)、7.37 (1 H, d, J=9.16 Hz)、4.69 - 4.74 (2 H, m)、4.02 - 4.07 (2 H, m).]を得た。

10

【0407】

351B.4-(2-(5-ブロモ-1H-インダゾール-1-イル)エチル)モルホリンの製造

【化263】



5-ブロモ-1-(2-クロロエチル)-1H-インダゾール(500 mg、1.93 mmol)、ヨウ化カリウム(1.28 mg、7.71 mmol)およびモルホリン(1.0 mL、12 mmol)のNMP(3 mL)混合物を密閉したバイアル内で70℃で終夜加熱した。プラパラティブHPLC(100×30 mm Luna C18カラム、溶媒A=10%メタノール、90%H₂O、0.1%TFA; 溶媒B=90%メタノール、10%H₂O、0.1%TFA; 10-60%B、流速42 mL/分、20分間)により、4-(2-(5-ブロモ-1H-インダゾール-1-イル)エチル)モルホリン(549 mg、1.77 mmol、収率92%)を固形物として得た。

20

MS (ESI) m/z 311.98 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) ppm 7.89 (1 H, s)、7.81 (1 H, s)、7.38 - 7.42 (1 H, m)、7.29 (1 H, d, J=8.85 Hz)、4.44 (2 H, t, J=6.87 Hz)、3.58 - 3.63 (4 H, m)、2.82 (2 H, t, J=6.87 Hz)、2.41 - 2.48 (4 H, m).

30

【0408】

351.7-モルホリノ-2-(1-(2-モルホリノエチル)-1H-インダゾール-5-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミドの製造

4-(2-(5-ブロモ-1H-インダゾール-1-イル)エチル)モルホリン(549 mg、1.77 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(494 mg、1.95 mmol)、酢酸カリウム(347 mg、3.54 mmol)およびPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(72 mg、0.088 mmol)をマイクロ波バイアルに窒素をフラッシュした。ジオキササン(4.5 mL)を加え、バイアルを密閉し、100℃で5時間加熱した。これをEtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を除去し、未精製の4-(2-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル)エチル)モルホリン(1 gm)を油状物として得、下のように入れた。2-ブロモ-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド(50 mg、0.120 mmol)、未精製の4-(2-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール-1-イル)エチル)モルホリン(83 mg、0.17 mmol)、およびPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(9.8 mg、0.012 mmol)の混合物を含むマイクロ波バイアルに窒素をフラッシュした。DME(2 mL)およびNa₂CO₃水溶液(0.30 mL、0.60 mmol、2.0 M)

40

50

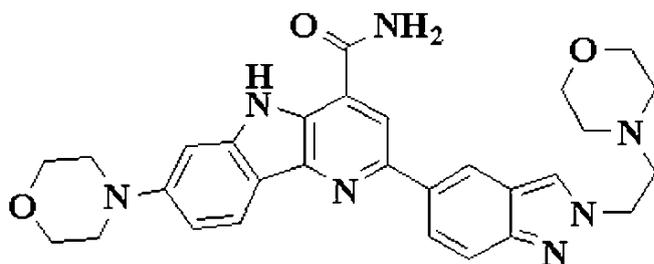
を加え、バイアルを密閉し、100 で6時間加熱した。プレパラティブHPLC(100×30mm Luna C18カラム、溶媒A=10%メタノール、90%H₂O、0.1%TFA; 溶媒B=90%メタノール、10%H₂O、0.1%TFA; 10-60% B、流速42mL/分、20分間)、次いでSCXキャプチャーおよびリリース(2NH₃/MeOH)により、7-モルホリノ-2-(1-(2-モルホリノエチル)-1H-インダゾール-5-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド(35mg、0.067mmol、収率56%)を固形物として得た。

MS (ESI) m/z 526.24 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.21 (1 H, s)、8.61 (1 H, s)、8.55 (1 H, br. s.)、8.37 (1 H, dd, J=9.16, 1.53 Hz)、8.35 (1 H, s)、8.19 (1 H, s)、8.10 (1 H, d, J=8.85 Hz)、7.79 - 7.86 (2 H, m)、7.23 (1 H, d, J=1.83 Hz)、7.02 (1 H, dd, J=8.70, 1.98 Hz)、4.58 (2 H, t, J=6.56 Hz)、3.77 - 3.87 (4 H, m)、3.49 - 3.56 (4 H, m)、3.21 - 3.27 (4 H, m)、2.82 (2 H, t, J=6.56 Hz)、2.41 - 2.49 (4 H, m).

【0409】

実施例352

【化264】



7-モルホリノ-2-(1-(2-モルホリノエチル)-1H-インダゾール-5-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド

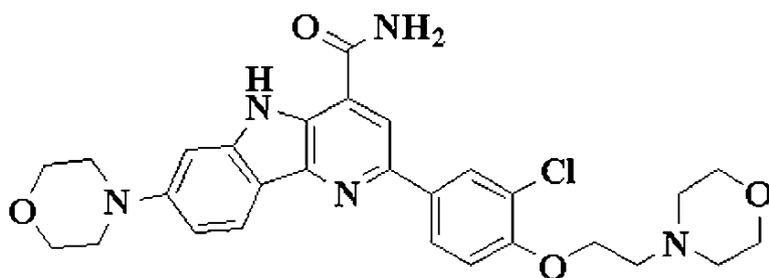
これは、5-ブロモ-2-(2-クロロエチル)-2H-インダゾールおよび2-ブロモ-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミドから、同様にして製造された。

MS (ESI) m/z 526.24 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.20 (1 H, s)、8.50 - 8.61 (3 H, m)、8.34 (1 H, s)、8.26 (1 H, d, J=9.15 Hz)、8.09 (1 H, d, J=8.85 Hz)、7.80 (1 H, br. s.)、7.73 (1 H, d, J=9.16 Hz)、7.22 (1 H, s)、7.01 (1 H, d, J=8.55 Hz)、4.59 (2 H, t, J=6.26 Hz)、3.77 - 3.87 (4 H, m)、3.56 - 3.61 (4 H, m)、3.20 - 3.27 (4 H, m)、2.91 (2 H, t, J=6.41 Hz)、2.42 - 2.48 (4 H, m)

【0410】

実施例353

【化265】



2-(3-クロロ-4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド

ジエチルアゾジカルボキシレート(0.012mL、0.074mmol)をトリフェニルホスフィン(19mg、0.074mmol)、2-(3-クロロ-4-ヒドロキシ

フェニル) - 7 - モルホリノ - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド (16 mg, 0.037 mmol) および 2 - モルホリノエタノール (9.0 μL, 0.074 mmol) の乾燥 THF (0.5 mL) に、室温、窒素下において加えた。終夜攪拌後、溶媒を除去し、プレパラティブ HPLC (PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 30 x 100 10 μm カラム、溶媒 A = 10 mM NH₄OAc / 95% 水 : 5% アセトニトリル ; B = 10 mM NH₄OAc / 5% 水 : 95% アセトニトリル、10 から 100% B のグラジエント、25 分間、流速 30 mL / 分)、次いで SCX キャプチャーおよびリリース (2N NH₃ / MeOH) により、2 - (3 - クロロ - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル) - 7 - モルホリノ - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド (4.9 mg, 8.2 μmol, 収率 22%) を固形物として得た。

10

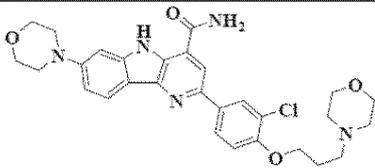
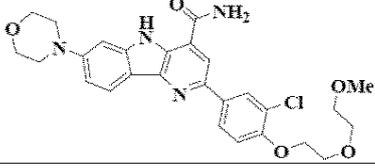
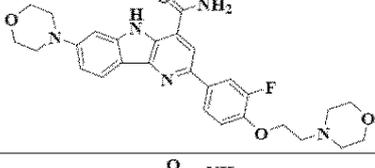
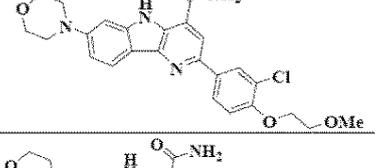
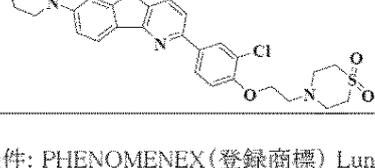
MS (ESI) m/z 536.38 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.26 (1 H, s)、8.54 (1 H, s)、8.34 (1 H, d, J = 2.01 Hz)、8.27 (1 H, s)、8.21 (1 H, dd, J = 8.69, 2.14 Hz)、8.07 (1 H, d, J = 8.56 Hz)、7.84 (1 H, s)、7.32 (1 H, d, J = 8.81 Hz)、7.20 (1 H, d, J = 2.01 Hz)、7.00 (1 H, dd, J = 8.81, 2.01 Hz)、4.26 (2 H, t, J = 5.79 Hz)、3.74 - 3.85 (4 H, m)、3.53 - 3.66 (4 H, m)、3.18 - 3.28 (4 H, m)、2.78 (2 H, t, J = 5.67 Hz)、2.52 - 2.59 (4 H, m).

【0411】

以下の表の実施例は、同様にして製造された。

【表20】

20

実施例番号	構造	化学名	保持時間 (分)	MS (ESI) m/z M+H ⁺
354		2-(3-クロロ-4-(3-モルホリノプロポキシ)フェニル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	11.51	550.37
355		2-(3-クロロ-4-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)フェニル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	2.00	525.15
356		2-(3-フルオロ-4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.33	520.38
357		2-(3-クロロ-4-(2-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.98	481.29
358		2-(3-クロロ-4-(2-(1,1-ジオキシド-4-チオモルホリニル)エトキシ)フェニル)-7-(4-モルホリニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.62	584.33

30

40

HPLC 条件: PHENOMENEX (登録商標) Luna S10 3 x 50 mm カラム, 3 分のグラジエント, 0 - 100% B, 4 mL / 分. 溶媒 A: 95% MeOH - 5% H₂O - 0.1% TFA; 溶媒 B: 5% MeOH - 95% H₂O - 0.1% TFA.

【0412】

以下の化合物もまた、生成物を最終的に精製する前に、N - Boc 保護基を TFA : D

50

C M = 1 : 1 により除去した点を除き、同様にして製造された。

【表 2 1】

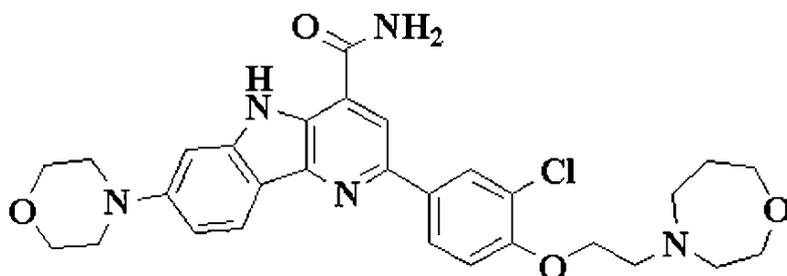
実施例番号	構造	化学名	保持時間(分)	MS (ESI) m/z M+H ⁺
359		2-(3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルメトキシ)フェニル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.61	520.20
360		2-(3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.57	506.16

HPLC 条件: PHENOMENEX(登録商標) Luna S10 3 x 50 mm カラム, 3 分のグラジエント, 0 - 100% B, 4 mL/分. 溶媒 A: 95% MeOH - 5% H₂O - 0.1% TFA; 溶媒 B: 5% MeOH - 95% H₂O - 0.1% TFA.

【 0 4 1 3 】

実施例 3 6 1

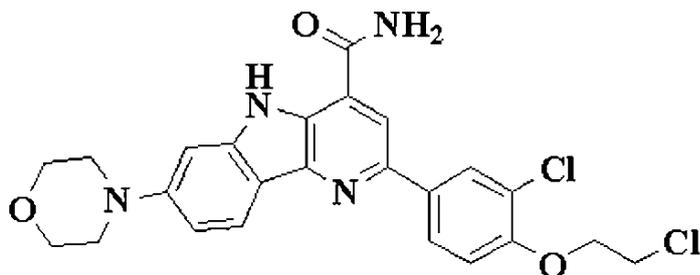
【化 2 6 6】



2 - (4 - (2 - (1 , 4 - オキサゼパン - 4 - イル) エトキシ) - 3 - クロロフェニル) - 7 - モルホリノ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド

3 6 1 A . 2 - (3 - クロロ - 4 - (2 - クロロエトキシ) フェニル) - 7 - モルホリノ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミドの製造

【化 2 6 7】



2 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 7 - モルホリノ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド (1 2 0 m g , 0 . 2 8 4 m m o l) , 1 - プロモ - 2 - クロロエタン (6 7 μ L , 1 . 4 2 m m o l) および K₂CO₃ (1 9 6 m g , 1 . 4 2 m m o l) の DMF (4 . 8 m L) 混合物をバイアル内で 4 0 ° で 3 時間加熱した。プレパラティブ HPLC (1 0 0 x 3 0 m m Luna C18 カラム、溶媒 A = 1 0 % メタノール、9 0 % H₂O、0 . 1 % TFA ; 溶媒 B = 9 0 % メタノール、1 0 % H₂O、0 . 1 % TFA ; 0 - 1 0 0 % B、流速 4 2 m L / 分、1 0 分間)、次いで S

10

20

30

40

50

CXキャプチャーおよびリリース(2N NH₃/MeOH)により、2-(3-クロロ-4-(2-クロロエトキシ)フェニル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド(94 mg、0.19 mmol、収率68%)を黄色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 485.22 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.25 (1 H, s)、8.53 (1 H, s)、8.36 (1 H, d, J=2.44 Hz)、8.28 (1 H, s)、8.23 (1 H, dd, J=8.70, 2.29 Hz)、8.08 (1 H, d, J=8.55 Hz)、7.83 (1 H, s)、7.34 (1 H, d, J=8.85 Hz)、7.22 (1 H, d, J=2.14 Hz)、7.01 (1 H, dd, J=8.85, 2.14 Hz)、4.43 - 4.48 (2 H, m)、4.01 - 4.05 (2 H, m)、3.78 - 3.84 (4 H, m)、3.21 - 3.27 (4 H, m).

【0414】

361. 2-(4-(2-(1,4-オキサゼパン-4-イル)エトキシ)-3-クロロフェニル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド

2-(3-クロロ-4-(2-クロロエトキシ)フェニル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド(20 mg、0.041 mmol)、ヨウ化カリウム(14 mg、0.082 mmol)、K₂CO₃(11 mg、0.082 mmol)およびホモモルホリンヒドロクロリド(23 mg、0.17 mmol)のDMSO(0.2 mL)混合物をバイアル内で70 で40時間加熱した。プレパラティブHPLC(100 x 30 mm Luna C18カラム、溶媒A = 10%メタノール、90%H₂O、0.1%TFA; 溶媒B = 90%メタノール、10%H₂O、0.1%TFA; 10-60%B、流速42 mL/分、20分間)、次いでSCXキャプチャーおよびリリース(2N NH₃/MeOH)により、2-(4-(2-(1,4-オキサゼパン-4-イル)エトキシ)-3-クロロフェニル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド(16 mg、0.029 mmol、収率71%)を黄色の固形物として得た。

MS (ESI) m/z 550.24 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 8.22 (1 H, d, J=8.85 Hz)、8.16 (1 H, d, J=2.14 Hz)、8.06 (1 H, s)、7.99 (1 H, dd, J=8.55, 2.44 Hz)、7.19 (1 H, d, J=8.85 Hz)、7.10 (1 H, d, J=2.14 Hz)、7.03 (1 H, dd, J=8.85, 2.14 Hz)、4.27 (2 H, t, J=5.34 Hz)、3.86 - 3.94 (4 H, m)、3.76 - 3.85 (4 H, m)、3.27 - 3.31 (4 H, m)、3.10 (2 H, t, J=5.34 Hz)、2.94 - 3.02 (4 H, m)、1.97 (2 H, m).

【0415】

以下の表の実施例は、同様にして製造された。

10

20

30

【表 2 2 - 1】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MMS (ESI) m/z M+H ⁺
362		メチル 4-(2-(4-(4-カルバモイル-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-2-イル)-2-クロロフェノキシ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート	1.57	593.19
363		2-(4-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エトキシ)-3-クロロフェニル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	2.06	517.20
364		2-(4-(2-(4-tert-ブチルピペラジン-1-イル)エトキシ)-3-クロロフェニル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.49	591.42
365		2-(4-(2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エトキシ)-3-クロロフェニル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.42	577.16
366		2-(3-クロロ-4-(2-(4-モルホリノピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.33	619.24
367		2-(3-クロロ-4-(2-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.49	593.21
368		2-(3-クロロ-4-(2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)エトキシ)フェニル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.30	563.21
369		2-(3-クロロ-4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.53	520.37

10

20

30

40

【表 2 2 - 2】

実施例番号	構造	化学名	保持時間(分)	MMS (ESI) m/z M+H ⁺
370		2-(4-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ)-3-クロロフェニル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.47	517.19
371		2-(3-クロロ-4-(2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ)フェニル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.50	531.24

10

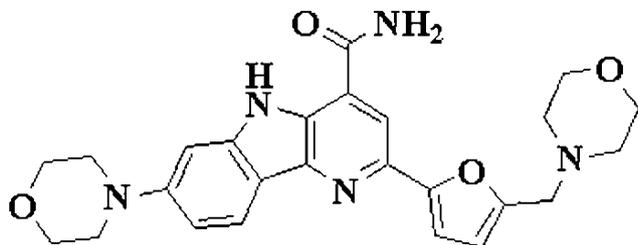
HPLC 条件: PHENOMENEX(登録商標) Luna S10 3 x 50 mm カラム, 3分のグラジエント, 0 - 100% B, 4 mL/分. 溶媒 A: 95% MeOH - 5% H₂O - 0.1% TFA; 溶媒 B: 5% MeOH - 95% H₂O - 0.1% TFA.

【 0 4 1 6 】

実施例 3 7 2

【 化 2 6 8 】

20



7 - モルホリノ - 2 - (5 - (モルホリノメチル) フラン - 2 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド

30

2 - (5 - ホルミルフラン - 2 - イル) - 7 - モルホリノ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド (1 4 m g , 0 . 0 2 2 m m o l) 、 モルホリン (1 9 μ L , 0 . 2 2 m m o l) 、 およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (2 4 m g , 0 . 1 1 m m o l) の 1 , 2 - ジクロロエタン (0 . 3 m L) 懸濁液を室温で終夜攪拌した。プレパラティブ H P L C (1 0 0 x 3 0 m m Luna C 1 8 カラム、溶媒 A = 1 0 % メタノール、9 0 % H₂O、0 . 1 % T F A ; 溶媒 B = 9 0 % メタノール、1 0 % H₂O、0 . 1 % T F A ; 1 0 - 6 0 % B、流速 4 2 m L / 分、1 0 分間)、次いで S C X キャプチャーおよびリリース (2 N N H₃ / M e O H) により、7 - モルホリノ - 2 - (5 - (モルホリノメチル) フラン - 2 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド (7 . 8 m g , 0 . 0 1 6 m m o l 、収率 4 4 %) を得た。

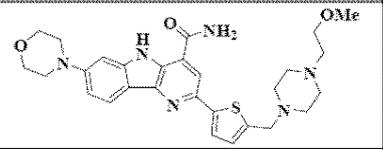
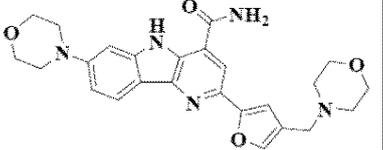
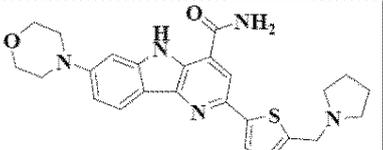
MS (ESI) m/z 462.33 (M+H) . ¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) ppm 8.27 (1 H, d, J=8.55 Hz)、7.98 (1 H, s)、7.11 (1 H, d, J=3.05 Hz)、6.98 (1 H, d, J=8.70, 1.98 Hz)、6.91 (1 H, d, J=1.83 Hz)、6.42 (1 H, d, J=3.36 Hz)、3.88 - 3.98 (4 H, m)、3.75 - 3.84 (4 H, m)、3.65 (2 H, s)、3.29 - 3.38 (4 H, m)、2.53 - 2.69 (4 H, m) .

40

【 0 4 1 7 】

以下の表の実施例は、同様にして製造された。

【表 2 3】

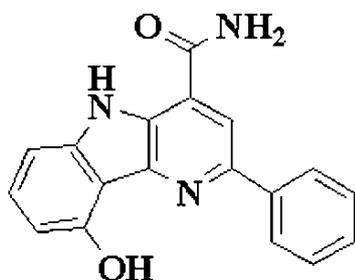
実施例番号	構造	化学名	保持時間(分)	MS (ESI) m/z M+H ⁺
373		2-(5-((4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チオフェン-2-イル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.36	535.40
374		7-モルホリノ-2-(4-(モルホリノメチル)フラン-2-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.19	462.32
375		7-モルホリノ-2-(5-(ピロリジン-1-イルメチル)チオフェン-2-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.34	462.32

HPLC 条件: PHENOMENEX(登録商標) Luna S10 3 x 50 mm カラム, 3分のグラジエント, 0 - 100% B, 4 mL/分. 溶媒 A: 95% MeOH - 5% H₂O - 0.1% TFA; 溶媒 B: 5% MeOH - 95% H₂O - 0.1% TFA.

【 0 4 1 8 】

実施例 3 7 6

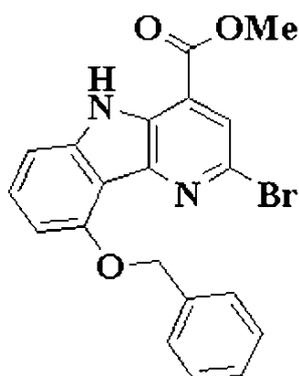
【化 2 6 9】



9 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド

3 7 6 A . メチル 9 - (ベンジルオキシ) - 2 - ブロモ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート の 製造

【化 2 7 0】



メチル 3 - アミノ - 2 , 6 - ジブロモイソニコチネート (3 . 0 0 g 、 9 . 6 8 m m o l) 、 2 - ベンジルオキシベンゼンボロン酸 (2 . 5 2 g 、 1 1 . 1 m m o l) 、 テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0 . 5 3 3 g 、 0 . 4 6 1 m m o l) および Na₂CO₃ (2 . 6 4 g 、 2 4 . 9 m m o l) を含むフラスコに窒素をフラッシュ

した。トルエン (2 4 m L) およびメタノール (8 m L) を加え、反応物を 1 1 0 で 2 3 時間加熱した。これを E t O A c および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分液処理した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し、次いでシリカゲルクロマトグラフィ (0 から 1 5 % E t O A c を含むヘキサンによる段階的グラジエント溶出) メチル 3 - アミノ - 2 - (2 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 6 - プロモイソニコチネート (2 . 8 0 g m 、 6 . 7 8 m m o l 、 収率 7 4 %) を固形物として得た。これを速やかに T F A (4 0 m L) に溶解し、得られた黄色の溶液を氷浴中で冷却した。亜硝酸ナトリウム (0 . 9 3 5 g 、 1 3 . 6 m m o l) を攪拌しながら加え、暗赤色の混合物を得た。3 0 分後、アジ化ナトリウム (固体、 4 . 4 0 g 、 6 7 . 8 m m o l) を 5 分間かけて加え、次いで E t ₂ O (4 0 m L) を加えた。これを氷浴中で 3 0 分間攪拌し、H₂O および E t O A c で分液処理した。有機相を分離し、ほとんどの溶媒を除去した。残渣を E t O A c で希釈し、飽和 N a H C O₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を約 5 0 m l に濃縮し、固形物を濾過、E t O A c で洗浄し、メチル 3 - アジド - 2 - (2 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 6 - プロモイソニコチネート (2 . 7 0 g m 、 4 . 3 9 m m o l 、 収率 6 5 %) を固形物として得た。1 , 2 - ジクロロエタン (3 m L) 、オクタン酸ロジウム二量体 (0 . 1 7 1 g 、 0 . 2 2 0 m m o l) 、および破砕した 4 オングストロームモレキュラーシーブ (2 . 7 0 g) を加え、混合物を 8 0 で 4 8 時間加熱した。これを 2 5 % M e O H / D C M 混合物で希釈し、濾過した。固形物をさらに 2 5 % M e O H / D C M で洗浄し、濾液を合わせ、溶媒を除去した。残渣を M e O H に溶解し、濾過し、M e O H

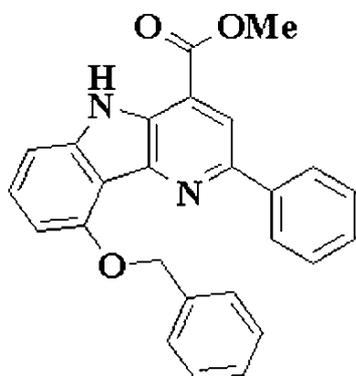
で洗浄し、メチル 9 - (ベンジルオキシ) - 2 - プロモ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (1 . 8 4 g 、 収率 9 7 %) を固形物として得た。

MS (ESI) m/z 411.0 (M+H) . ¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) d ppm 9.63 (1 H , br. s.) , 7.98 (1 H , s) , 7.77 (2 H , d , J = 7.32 Hz) , 7.48 (3H , m) , 7.34 (1H , m) , 7.16 (1 H , d , J = 7.93 Hz) , 6.85 (1 H , d , J = 7.93 Hz) , 5.48 (2 H , s) , 4.09 (3 H , s) .

【 0 4 1 9 】

3 7 6 B . メチル 9 - (ベンジルオキシ) - 2 - フェニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレートの製造

【 化 2 7 1 】



フェニルボロン酸 (0 . 8 8 9 g 、 7 . 2 9 m m o l) 、メチル 9 - (ベンジルオキシ) - 2 - プロモ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (1 . 5 0 g 、 3 . 6 5 m m o l) 、三塩基性リン酸カリウム粉末 (2 . 4 8 g 、 1 1 . 7 m m o l) 、 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 (0 . 3 4 8 g 、 0 . 7 2 9 m m o l) 、および P d (O A c)₂ (0 . 0 8 2 g 、 0 . 3 6 5 m m o l) を含むフラスコに窒素をフラッシュした。T H F (1 2 m L) を加え、混合物を 8 0 で 2 時間加熱した。反応物を E t O A c で希釈し、水、飽和 N a₂ C O₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し、残渣を少量の E t O A c に懸濁した。これを濾過し、E t O A c で洗浄し、メチル 9 - (ベンジルオキシ) - 2 - フェニル - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボ

キシレート (1.47 g、3.42 mmol、94%) を得た。

MS (ESI) m/z 408.9 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.68 (1 H, s)、8.33 (1 H, s)、8.28 (2 H, d, J=7.32 Hz)、7.87 (2 H, d, J=7.63 Hz)、7.37 - 7.57 (8 H, m)、6.99 (1 H, d, J=8.24 Hz)、5.45 (2 H, s)、4.09 (3 H, s)。

【0420】

376.9 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミドの製造

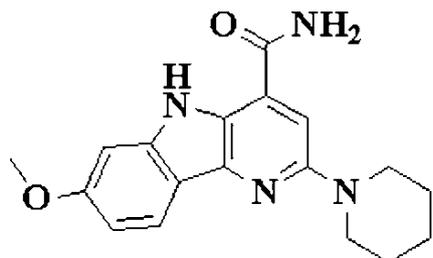
メチル 9 - (ベンジルオキシ) - 2 - フェニル - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシレート (1.28 g、3.13 mmol)、10% Pd 炭素 (0.567 g、0.533 mmol) およびギ酸アンモニウム (0.988 g、15.7 mmol) の EtOH (8 mL) 混合物を 1 時間加熱還流した。これを濾過し、濾液から溶媒を除去し、メチル 9 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシレート (1.10 g) を得、次に進んだ。メチル 9 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシレート (1.1 g、3.11 mmol) の 7N NH₃/MeOH (40 mL) 懸濁液を密閉したマイクロ波バイアル内で 80 で 48 時間加熱した。これを濾過し、9 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド (675 mg、1.78 mmol、収率 58%) を固形物として得た。

MS (ESI) m/z 304.12 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 8.36 (1 H, s)、8.07 - 8.11 (2 H, m)、7.52 - 7.66 (4 H, m)、7.24 (1 H, d, J=7.93 Hz)、6.79 (1 H, d, J=7.93 Hz)。

【0421】

実施例 377

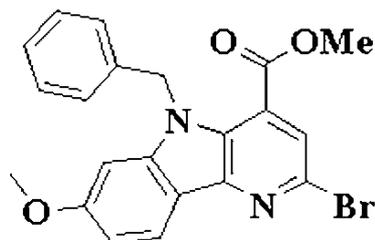
【化 272】



7 - メトキシ - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド

377A. メチル 5 - ベンジル - 2 - ブロモ - 7 - メトキシ - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシレートの製造

【化 273】



水素化ナトリウム (81 mg、2.0 mmol) を、メチル 2 - ブロモ - 7 - メトキシ - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシレート (450 mg、1.34 mmol) の THF (6 mL) 溶液に氷浴中で加えた。20 分後、氷浴から取り出し、室温で 0.5 時間攪拌した。ベンジルブロミド (276 mg、1.61 mmol) を加えた。室温で 3 日間攪拌後、これを EtOAc で希釈し、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO

4 で乾燥した。溶媒を除去し、ラジアルクロマトグラフィ (D C M で溶出) により、メチル 5 - ベンジル - 2 - ブロモ - 7 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (1 3 0 m g 、 0 . 3 1 m m o l 、 収率 2 3 %) を得た。

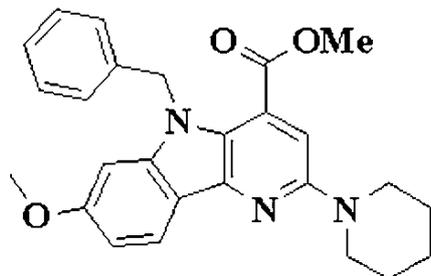
MS (ESI) m/z 425.0 (M+H) . ¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) ppm 8.27 (1 H, d, J=8.55 Hz)、7.59 (1 H, s)、7.17 - 7.24 (3 H, m)、6.97 (1 H, dd, J=8.70, 1.98 Hz)、6.88 - 6.93 (2 H, m)、6.84 (1 H, d, J=1.83 Hz)、5.67 (2 H, s)、3.86 (3 H, s)、3.70 (3 H, s) .

【 0 4 2 2 】

3 7 7 B . メチル 5 - ベンジル - 7 - メトキシ - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレートの製造

10

【 化 2 7 4 】



メチル 5 - ベンジル - 2 - ブロモ - 7 - メトキシ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (9 0 m g 、 0 . 2 1 m m o l)、9 , 9 - ジメチル - 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (1 8 m g 、 0 . 0 3 2 m m o l)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム - クロロホルム付加物 (1 1 m g 、 1 1 μ m o l)、C s ₂ C O ₃ (5 6 m g 、 0 . 5 3 m m o l) を含むフラスコに窒素をフラッシュした。ジオキサン (1 m L) およびピペリジン (0 . 0 4 2 m L 、 0 . 4 2 m m o l) を加え、バイアルを密閉し、1 0 0 で終夜加熱した。次いでこれを E t O A c で希釈し、水およびブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥した。溶媒を除去し、ラジアルシリカゲルクロマトグラフィ (0 から 2 % M e O H を含む D C M による段階的グラジエント溶出) により、メチル 5 - ベンジル - 7 - メトキシ - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (5 1 m g 、 0 . 1 2 m m o l 、 収率 5 6 %) を固形物として得た。

20

30

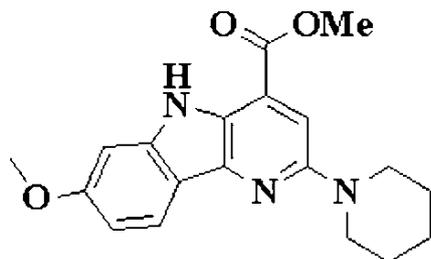
MS (ESI) m/z 430.2 (M+H) . ¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) ppm 8.15 (1 H, d, J=8.55 Hz)、7.25 (1 H, s)、7.15 - 7.21 (2 H, m)、6.89 - 6.94 (3 H, m)、6.87 (1 H, dd, J=8.55, 2.14 Hz)、6.78 (1 H, d, J=2.14 Hz)、5.59 (2 H, s)、3.84 (3 H, s)、3.66 (3 H, s)、3.53 - 3.61 (4 H, m)、1.68 - 1.76 (4 H, m)、1.61 - 1.68 (2 H, m) .

【 0 4 2 3 】

3 7 7 C . メチル 7 - メトキシ - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレートの製造

【 化 2 7 5 】

40



メチル 5 - ベンジル - 7 - メトキシ - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシレート (5 1 m g 、 0 . 1 2 m m o l) の T F

50

A (2 mL) 溶液および 2 滴のトリフルオロメタンスルホン酸を 30 分間加熱還流した。さらに 2 滴のトリフルオロメタンスルホン酸を加え、さらに 40 分間加熱を続けた。プレパラティブ HPLC (100 x 30 mm Luna C18 カラム、溶媒 A = 10 mM NH₄OAc / 95% 水 : 5% アセトニトリル ; B = 10 mM NH₄OAc / 5% 水 : 95% アセトニトリル ; 15 から 100% B のグラジエント、20 分間、流速 42 mL / 分)、次いで溶媒の除去により、メチル 7 - メトキシ - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシレート (15 mg、0.044 mmol、収率 37%) を得た。

MS (ESI) m/z 340.2 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) ppm 9.02 (1 H, br. s.), 8.09 (1 H, d, J=8.85 Hz), 7.22 (1 H, s), 6.89 (1 H, s), 6.85 (1 H, d, J=8.55 Hz), 4.02 (3 H, s), 3.90 (3 H, s), 3.53 - 3.64 (4 H, m), 1.69 - 1.80 (4 H, m), 1.56 - 1.67 (2 H, m).

【0424】

377.7 - メトキシ - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミドの製造

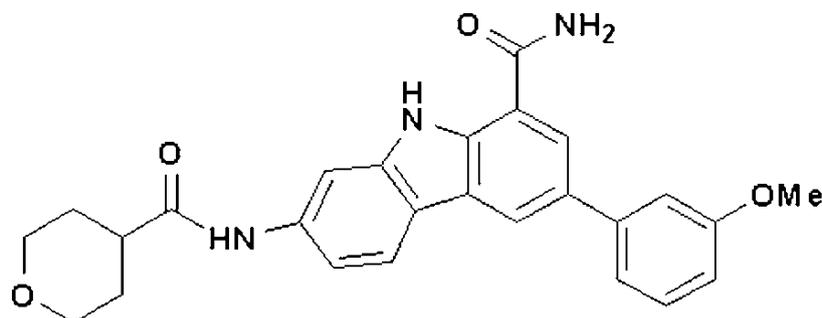
メチル 7 - メトキシ - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシレート (15 mg、0.044 mmol) および 7 N NH₃ / MeOH (1.5 mL) の混合物を密閉したマイクロ波バイアル内で 75 で 40 時間加熱した。溶媒を除去し、7 - メトキシ - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド (14 mg、0.038 mmol、収率 87%) を固形物として得た。

MS (ESI) m/z 325.1 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 8.04 (1 H, d, J=8.85 Hz), 7.21 (1 H, s), 7.06 (1 H, d, J=2.14 Hz), 6.82 (1 H, dd, J=8.70, 2.29 Hz), 3.91 (3 H, s), 3.49 - 3.62 (4 H, m), 1.74 - 1.82 (4 H, m), 1.66 - 1.73 (2 H, m).

【0425】

実施例 378

【化276】



3 - (3 - メトキシフェニル) - 7 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキシアミド) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

ジイソプロピルエチルアミン (0.032 mL、0.18 mmol)、EDC (23 mg、0.12 mmol) および HOBT (19 mg、0.12 mmol) を、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸 (15 mg、0.12 mmol) の DMF (0.5 mL) 溶液に加えた。これを 2 分間攪拌し、7 - アミノ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド (20 mg、0.060 mmol) を加えた。室温で終夜攪拌後、さらに EDC (23 mg、0.12 mmol) および HOBT (19 mg、0.12 mmol) を加え、反応物を週末にかけて攪拌した。さらに EDC (23 mg、0.12 mmol)、HOBT (19 mg、0.12 mmol) および テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸 (15 mg、0.12 mmol) を加え、反応物を終夜攪拌した。これをプレパラティブ HPLC (100 x 30 mm Luna C18 カラム、流速 42 / 分、A : B = 90 : 10 から A : B = 30 : 70 のグラジエント溶出、

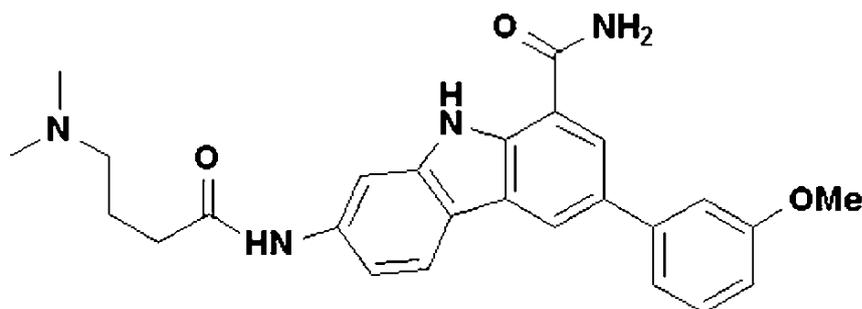
[A = 10 mM NH₄OAc / 5% アセトニトリル水溶液 ; B = 10 mM NH₄OAc / 95% アセトニトリル水溶液]、20 分間) により精製した。溶媒を除去し、3 - (3 - メトキシフェニル) - 7 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキシアミド) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド (13 mg、0.28 mmol、収率 47%) の固形物を得た。

MS (ESI) m/z 444.21 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.33 (1 H, s)、10.00 (1 H, s)、8.55 (1 H, s)、8.30 (1 H, br. s.)、8.20 (1 H, d, J = 1.83 Hz)、8.13 (1 H, d, J = 8.24 Hz)、8.07 (1 H, s)、7.39 - 7.53 (5 H, m)、6.90 - 6.97 (1 H, m)、3.91 - 3.99 (2 H, m)、3.89 (3 H, s)、3.34 - 3.44 (2 H, m)、2.63 - 2.74 (1 H, m)、1.63 - 1.81 (4 H, m).

【0426】

実施例 379

【化277】



7 - (4 - (ジメチルアミノ)ブタンアミド) - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

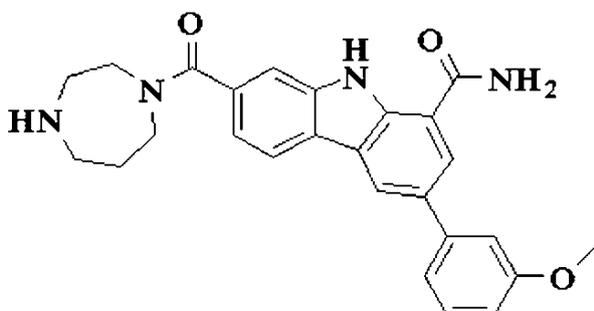
これは、7 - アミノ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドおよび 4 - (ジメチルアミノ)ブタン酸から、同様にして製造された。

MS (ESI) m/z 445.26 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 8.45 (1 H, d, J = 1.83 Hz)、8.14 (1 H, d, J = 1.53 Hz)、8.10 (1 H, d, J = 8.55 Hz)、8.05 (1 H, d, J = 1.83 Hz)、7.35 - 7.39 (3 H, m)、7.29 (1 H, dd, J = 8.39, 1.68 Hz)、6.93 (1 H, dt, J = 7.55, 2.02 Hz)、3.91 (3 H, s)、2.54 - 2.61 (2 H, m)、2.50 (2 H, t, J = 7.32 Hz)、2.40 (6 H, s)、1.91 - 2.02 (2 H, m).

【0427】

実施例 380

【化278】



7 - (1,4 - ジアゼパン - 1 - カルボニル) - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

トリフルオロ酢酸 (3 mL) を、tert - ブチル 4 - (8 - カルバモイル - 6 - (3 - メトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - カルボニル) - 1,4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート (11 mg、0.020 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に加えた。室温で 4 時間後、溶媒を除去し、残渣を MeOH で回収し、SCX カートリッジにアプライした。これを MeOH で洗浄し、2 N NH₃ / MeOH でリリースし、7 - (1

10

20

30

40

50

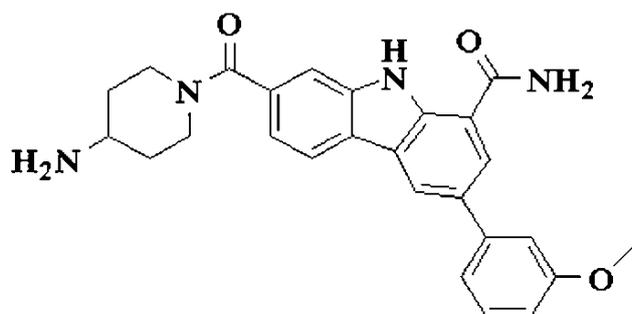
、4 - ジアゼパン - 1 - カルボニル) - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド (8 . 5 m g 、 0 . 0 1 9 m m o l 、 収率 9 2 %) を固形物として得た。

MS (ESI) m/z 443.23 (M+H) . ¹H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 8.57 (1 H, s) 、 8.28 (1 H, d, J=8.24 Hz) 、 8.24 (1 H, s) 、 7.71 (1 H, s) 、 7.34 - 7.44 (3 H, m) 、 7.29 (1 H, d, J=7.93 Hz) 、 6.94 (1 H, dt, J=7.55, 2.02 Hz) 、 3.92 (3 H, s) 、 3.81 - 3.89 (2 H, m) 、 3.55 - 3.65 (2 H, m) 、 3.10 - 3.18 (1 H, m) 、 2.94 - 3.04 (2 H, m) 、 2.87 - 2.95 (1 H, m) 、 1.96 - 2.08 (1 H, m) 、 1.77 - 1.89 (1 H, m) .

【 0 4 2 8 】

実施例 3 8 1

【 化 2 7 9 】



7 - (4 - アミノピペリジン - 1 - カルボニル) - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

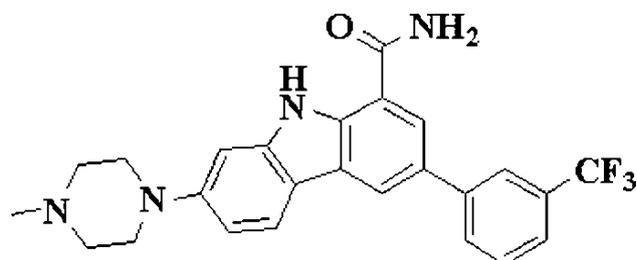
これは、tert - ブチル 1 - (8 - カルバモイル - 6 - (3 - メトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イルカルバメートから、同様に製造された。

MS (ESI) m/z 443.23 (M+H) . ¹H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 8.56 (1 H, d, J = 1.53 Hz) 、 8.18 - 8.34 (2 H, m) 、 7.68 (1 H, s) 、 7.32 - 7.45 (3 H, m) 、 7.26 (1 H, d, J=7.93 Hz) 、 6.89 - 6.98 (1 H, m) 、 4.52 - 4.75 (1 H, m) 、 3.91 (3 H, s) 、 3.74 - 3.88 (1 H, m) 、 3.10 - 3.26 (1 H, m) 、 2.89 - 3.11 (2 H, m) 、 1.73 - 2.09 (2 H, m) 、 1.26 - 1.56 (2 H, m) .

【 0 4 2 9 】

実施例 3 8 2

【 化 2 8 0 】



7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

3 8 2 A . メチル 4 ' - アミノ - 4 ' ' - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - [1 , 1 ' : 3 ' , 1 ' ' - ターフェニル] - 5 ' - カルボキシレート
の製造

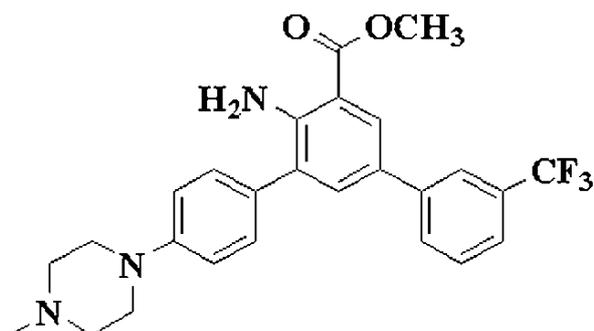
10

20

30

40

【化 2 8 1】



N-ブロモスクシンイミド (13.5 g、76.0 mmol) を、少量ずつ1.5時間かけて、メチル2-アミノ-5-ヨードベンゾエート (20 g、72 mmol) の CHCl_3 (320 mL) 溶液に室温で攪拌しながら加えた。これを終夜攪拌し、次いでシリカゲルクロマトグラフィ (10から30% DCMを含むヘキサンによる段階的グラジエント溶出) により、低純度のメチル2-アミノ-3-ブロモ-5-ヨードベンゾエート (21 g) を白色の固形物として得、下のように用いた。3-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸 (3.73 g、19.6 mmol)、メチル2-アミノ-3-ブロモ-5-ヨードベンゾエート (7.0 g、16 mmol)、 K_2CO_3 (6.85 g、49.6 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン複合体 (1.4 g、1.7 mmol)、ジオキサン (140 mL)、および水 (28 mL) の混合物を含むフラスコを脱気し、 N_2 を2回フラッシュし、次いで70 で3時間加熱した。これを室温に冷却し、EtOAcで希釈し、水 (2x)、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を除去し、シリカゲルクロマトグラフィ (0から7% MeOHを含むDCMによる段階的グラジエント溶出) により、低純度のメチル4-アミノ-5-ブロモ-3'-(トリフルオロメチル)ピフェニル-3-カルボキシレート (6.2 g、10.44 mmol、収率63.2%) を白色の固形物として得、下のように用いた。1-メチル-4-(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)ピペラジン (303 mg、1.00 mmol)、メチル4-アミノ-5-ブロモ-3'-(トリフルオロメチル)ピフェニル-3-カルボキシレート (250 mg、0.668 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0) (77 mg、0.067 mmol)、 K_2CO_3 (369 mg、2.67 mmol) をマイクロ波バイアルに入れ、窒素をフラッシュし、DMF (2.7 mL) を加えた。バイアルを密閉し、100 で終夜加熱した。反応物をEtOAcおよび水で分液処理した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。シリカゲルクロマトグラフィ (0から20% EtOAcを含むヘキサンによる段階的グラジエント溶出) により、メチル4'-アミノ-4''-(4-メチルピペリジン-1-イル)-3-トリフルオロメチル-[1,1':3',1''-ターフェニル]-5'-カルボキシレート (250 mg、0.532 mmol、収率80%) を得た。

MS (ESI) m/z 470.20 (M+H). ^1H NMR (500 MHz, chloroform-d) ppm 8.16 (1 H, d, $J=2.14$ Hz)、7.81 (1 H, s)、7.73 - 7.78 (1 H, m)、7.49 - 7.56 (3 H, m)、7.37 (2 H, d, $J=8.55$ Hz)、7.05 (2 H, d, $J=8.55$ Hz)、6.15 (2 H, br. s.)、3.95 (3 H, s)、3.26 - 3.38 (4 H, m)、2.60 - 2.69 (4 H, m)、2.39 (3 H, s).

【0430】

382B. メチル4'-アジド-4''-(4-メチルピペリジン-1-イル)-3-トリフルオロメチル-[1,1':3',1''-ターフェニル]-5'-カルボキシレート
の製造

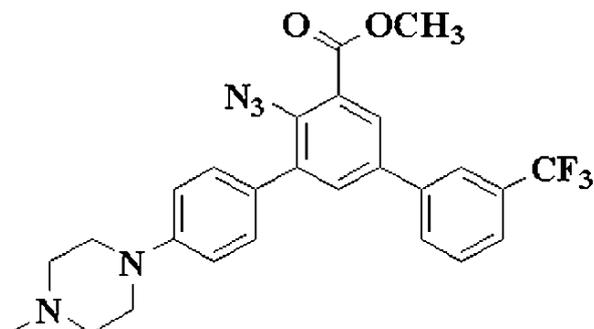
10

20

30

40

【化 2 8 2】



メチル 4'-アミノ-4''-(4-メチルピペリジン-1-イル)-3-トリフルオロ
 オメチル-[1,1':3',1''-ターフェニル]-5'-カルボキシレート (250
 mg、0.532 mmol) の塩酸 (12 mL、37%水溶液) 混合物を氷浴で冷却し、
 亜硝酸ナトリウム (220 mg、3.19 mmol) の水 (2 mL) 溶液をゆっくりと加
 えた。得られた橙-赤色の溶液を30分間攪拌し、アジ化ナトリウム (208 mg、3.
 19 mmol) の水 (2 mL) 溶液を滴下して加えた。30分後、DCMおよび水で乾燥
 した。有機相を水で洗浄し、有機相を合わせて10N NaOH水溶液で塩基性化した。
 これをDCMで抽出し、有機相を飽和NaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナト
 リウムで乾燥した。溶媒を除去し、シリカゲルクロマトグラフィ (0から2% MeOHを
 含むDCMによる段階的グラジエント溶出) により、メチル 4'-アジド-4''-(4
 -メチルピペリジン-1-イル)-3-トリフルオロメチル-[1,1':3',1''
 -ターフェニル]-5'-カルボキシレート (128 mg、0.26 mmol、収率49
 %) を固形物として得た。

¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) ppm 8.02 (1 H, d, J=2.44 Hz)、7.85 (1 H,
 s)、7.79 (1 H, d, J=7.63 Hz)、7.68 (1 H, d, J=2.44 Hz)、7.64 (1 H, d, J
 =7.63 Hz)、7.59 (1 H, d, J=7.63 Hz)、7.42 (2 H, d, J=8.55 Hz)、7.04 (2
 H, d, J=8.85 Hz)、4.03 (3 H, s)、3.26 - 3.39 (4 H, m)、2.57 - 2.69 (4 H,
 m)、2.38 (3 H, s)。

【0431】

382.7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)
 フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

メチル 4'-アジド-4''-(4-メチルピペリジン-1-イル)-3-トリフルオ
 ロメチル-[1,1':3',1''-ターフェニル]-5'-カルボキシレート (98 m
 g、0.20 mmol) の1,2-ジクロロベンゼン (1 mL) 溶液をバイアルに入れ、
 180 の油浴中に10分間置いた。室温に冷却し、DCM (5 mL) で希釈し、SCX
 カートリッジでキャプチャーし、メタノールで洗浄し、2N NH₃/メタノールおよび
 DCMの1:1混合物でリリースし、未精製のメチル7-(4-メチルピペラジン-1-
 イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カル
 ボキシレート (98 mg) を得た。これを7N NH₃/MeOH (2 mL) に懸濁し、
 密閉したマイクロ波バイアル内で80 で48時間加熱した。プレパラティブHPLC (
 100 x 30 mm Luna C18カラム、流速42 mL/分、A:B=90:10か
 らA:B=30:70のグラジエント溶出、[A=10 mM NH₄OAc/5%アセト
 ニトリル水溶液; B=10 mM NH₄OAc/95%アセトニトリル水溶液]、20分
 間)、次いでSCXキャプチャーおよびリリース (2N NH₃/MeOH) により、7
 -(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)
 -9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (9.2 mg、0.020 mmol、収率
 10%) を固形物として得た。

MS (ESI) m/z 451.4 (M-H). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 8.42 (1 H, d, J
 =1.83 Hz)、8.13 (1 H, d, J=1.83 Hz)、8.09 (1 H, s)、8.02 - 8.08 (2 H, m
)、7.66 (2H, m)、7.15 (1 H, d, J=1.83 Hz)、6.98 (1 H, dd, J=8.55, 2.14 H

10

20

30

40

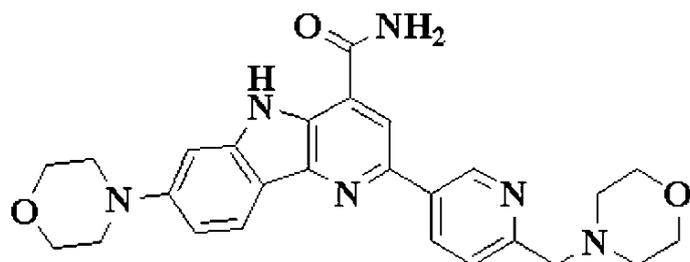
50

z)、3.30 - 3.35 (4 H, m)、2.64 - 2.75 (4 H, m)、2.39 (3 H, s) .

【0432】

実施例383

【化283】

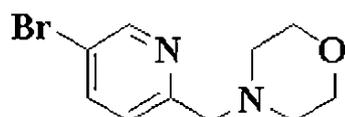


10

7 - モルホリノ - 2 - (6 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - イル) - 5 H - ピリド
[3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド

383A . 4 - ((5 - プロモピリジン - 2 - イル) メチル) モルホリンの製造

【化284】



20

ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1 . 6 g m 、 7 . 5 m m o l) を 5 - プロモ
ピコリンアルデヒド (1 . 0 g 、 5 . 4 m m o l) およびモルホリン (0 . 5 4 g 、 6 .
2 m m o l) の 1 , 2 - ジクロロエタン (1 0 m L) 溶液に加え、2 時間攪拌した。酢酸
(0 . 3 5 m L 、 6 . 2 m m o l) を加え、反応液をさらに週末にかけて攪拌した。これを濃
縮し、S C X カラムでキャブチャーし、M e O H で洗浄し、2 N N H ₃ / M e O H でリ
リースし、4 - ((5 - プロモピリジン - 2 - イル) メチル) モルホリン (5 3 7 m g 、
2 . 0 9 m m o l 、 収率 3 9 %) を茶色の油状物として得た。

MS (ESI) m/z 256.96 (M+H) . ¹H NMR (500 MHz , chloroform-d) ppm 8.61 (1
H , d , J = 2.44 Hz) 、 7.77 (1 H , dd , J = 8.24 , 2.44 Hz) 、 7.33 (1 H , d , J = 8.24
Hz) 、 3.67 - 3.77 (4 H , m) 、 3.60 (2 H , s) 、 2.42 - 2.57 (4 H , m) .

30

【0433】

383 . 7 - モルホリノ - 2 - (6 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - イル) - 5 H
- ピリド [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミドの製造

4 - ((5 - プロモピリジン - 2 - イル) メチル) モルホリン (5 3 7 m g 、 2 . 0 9 m
m o l) 、 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) (5 8 3 m g 、 2 . 3 0 m m o l) 、 K O A c (4 1 0 m
g 、 4 . 1 8 m m o l) および P d C l ₂ (d p p f) - C H ₂ C l ₂ 付加物 (8 5 m g
、 0 . 1 0 m m o l) を含むフラスコに窒素をフラッシュし、ジオキサン (5 m L) を加
えた。バイアルを密閉し、1 0 0 ° で 6 時間加熱した。反応物を濾過し、固形物を E t O
A c で洗浄した。濾液を水、ブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥した。溶媒を除去し、
7 5 0 m g の未精製の 4 - ((5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオ
キサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) モルホリン (7 5 0 m g) を茶
色の油状物として得、下のように入れた。2 - プロモ - 7 - モルホリノ - 5 H - ピリド [3
, 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド (6 0 m g 、 0 . 1 4 m m o l) 、 4 -
((5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)
ピリジン - 2 - イル) メチル) モルホリン (1 3 0 m g 、 0 . 1 7 1 m m o l) 、 P d C
l ₂ (d p p f) - C H ₂ C l ₂ 付加物 (1 2 m g 、 0 . 0 1 4 m m o l) を含むマイク
ロ波バイアルに窒素をフラッシュした。D M E (2 . 5 m L) および N a ₂ C O ₃ (0 .
3 6 m L 、 0 . 7 2 m m o l 、 2 . 0 M 水溶液) を加え、バイアルを密閉し、1 0 0 ° で

40

50

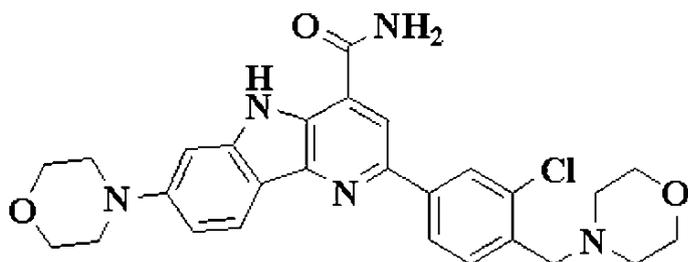
5時間加熱した。プレパラティブHPLC(100×30mm Luna C18カラム、溶媒A=10%メタノール、90%H₂O、0.1%TFA;溶媒B=90%メタノール、10%H₂O、0.1%TFA;10-60%B、流速42mL/分、10分間)、次いでSCXキャプチャーおよびリリース(2N NH₃/MeOH)により、7-モルホリノ-2-(6-(モルホリノメチル)ピリジン-3-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド(25mg、0.050mmol、収率35%)を固形物として得た。

MS (ESI) m/z 473.21 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, Acetone) ppm 10.75 (1 H, s)、9.36 (1 H, d, J=2.14 Hz)、8.58 (1 H, dd, J=8.09, 2.29 Hz)、8.35 (1 H, s)、8.10 - 8.22 (2 H, m)、7.62 (1 H, d, J=7.93 Hz)、7.29 (1 H, d, J=2.14 Hz)、7.18 (1 H, br. s.）、7.07 (1 H, dd, J=8.85, 2.14 Hz)、3.80 - 3.87 (4 H, m)、3.71 (2 H, s)、3.64 - 3.69 (4 H, m)、3.28 - 3.35 (4 H, m)、2.47 - 2.57 (4 H, m).

【0434】

実施例384

【化285】



2-(3-クロロ-4-(モルホリノメチル)フェニル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド

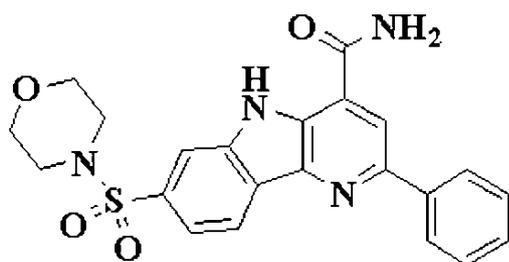
これは、2-クロロ-4-プロモベンズアルデヒドおよび2-プロモ-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミドから、同様にして製造された。

MS (ESI) m/z 506.35 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.30 (1 H, s)、8.54 (1 H, s)、8.31 - 8.37 (2 H, m)、8.24 (1 H, dd, J=8.09, 1.68 Hz)、8.08 (1 H, d, J=8.85 Hz)、7.84 (1 H, s)、7.64 (1 H, d, J=8.24 Hz)、7.23 (1 H, d, J=2.14 Hz)、7.02 (1 H, dd, J=8.85, 2.14 Hz)、3.78 - 3.87 (4 H, m)、3.65 (2 H, s)、3.60 - 3.64 (4 H, m)、3.22 - 3.27 (4 H, m)、2.45 - 2.50 (4 H, m).

【0435】

実施例385

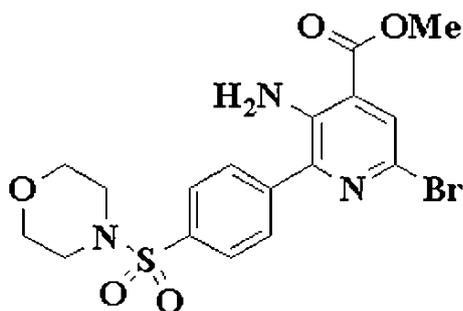
【化286】



7-(モルホリノスルホニル)-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド

385A.メチル3-アミノ-6-プロモ-2-(4-(モルホリノスルホニル)フェニル)イソニコチネートの製造

【化 2 8 7】



10

4 - (モルホリノスルホニル) - フェニルボロン酸 (0.920 g、3.39 mmol)、メチル 3 - アミノ - 2 , 6 - ジブプロモイソニコチネート (0.877 g、2.83 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.196 g、0.170 mmol)、炭酸ナトリウム (0.719 g、6.79 mmol) を含むフラスコに窒素をフラッシュした。トルエン (7 mL)、および MeOH (2.4 mL) を加え、反応物を窒素下で 24 時間加熱還流した。反応物を EtOAc および水で分液処理した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。ラジアルシリカゲルクロマトグラフィ (0 から 20 % EtOAc を含む DCM による段階的グラジエント溶出) により、メチル 3 - アミノ - 6 - ブロモ - 2 - (4 - (モルホリノスルホニル) フェニル) イソニコチネート (982 mg、2.15 mmol、収率 76%) を黄色の固形物として得た。

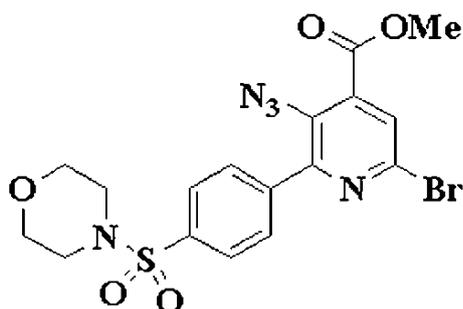
20

MS (ESI) m/z 457.9 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, chloroform-d) ppm 7.80 - 7.91 (5 H, m)、5.94 (2 H, br. s.)、3.94 (3 H, s)、3.68 - 3.79 (4 H, m)、2.98 - 3.07 (4 H, m).

【0436】

385B. メチル 3 - アジド - 6 - ブロモ - 2 - (4 - (モルホリノスルホニル) フェニル) イソニコチネートの製造

【化 2 8 8】



30

メチル 3 - アミノ - 6 - ブロモ - 2 - (4 - (モルホリノスルホニル) フェニル) - イソニコチネート (0.988 g、2.17 mmol) を TFA (11 mL) に溶解し、得られた黄色の溶液を氷浴中で冷却した。亜硝酸ナトリウム粉末 (0.299 g、4.33 mmol) を攪拌しながら加え、気体の発生を伴う暗赤色の混合物を得た。20 分後、アジ化ナトリウム粉末 (1.41 g、21.7 mmol) を 5 分かけて加え、次いで Et₂O (11 mL) を加えた。濃い沈殿が形成され、30 分後、水を加え、混合物を EtOAc で抽出した。有機相を水 (3x)、ブライン (1x)、飽和 Na₂CO₃ 水溶液 (水相が塩基性になるよう)、およびブラインで洗浄した。溶媒を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を除去し、シリカゲルクロマトグラフィ (0 から 10 % EtOAc を含む DCM による段階的グラジエント溶出) により、メチル 3 - アジド - 6 - ブロモ - 2 - (4 - (モルホリノスルホニル) フェニル) イソニコチネート (918 mg、1.90 mmol、収率 88%) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, chloroform-d) ppm 7.93 - 7.96 (2 H, m)、7.87 (1 H, s)

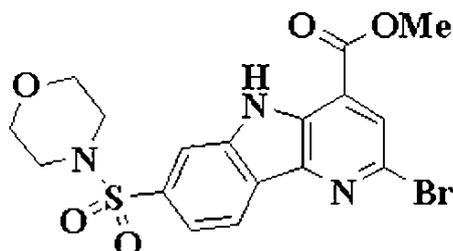
50

、7.85 (2 H, d, J=8.24 Hz)、4.03 (3 H, s)、3.73 - 3.77 (4 H, m)、3.03 - 3.07 (4 H, m)。

【0437】

385C. メチル2-ブロモ-7-(モルホリノスルホニル)-5H-ピリド[3, 2-b]インドール-4-カルボキシレートの製造

【化289】



10

1,2-ジクロロエタン(1.3 mL)を、メチル3-アジド-6-ブロモ-2-(4-(モルホリノスルホニル)フェニル)イソニコチネート(918 mg、1.90 mmol)、オクタン酸ロジウム二量体(74. mg、0.095 mmol)および破碎した4オングストロームモレキュラーシーブ(2.2 gm)の混合物に加え、反応物を80で終夜撹拌した。次いでそれをDCM: MeOH(3:1)で希釈し、濾過した。固形物を回収し、温THFで洗浄し、残存する全ての生成物を抽出した。濾液を合わせ、溶媒を除去し、残渣をMeOHに懸濁した。濾過により、メチル2-ブロモ-7-(モルホリノスルホニル)-5H-ピリド[3, 2-b]インドール-4-カルボキシレート(621 mg、1.37 mmol、収率72%)を黄褐色の固形物として得た。

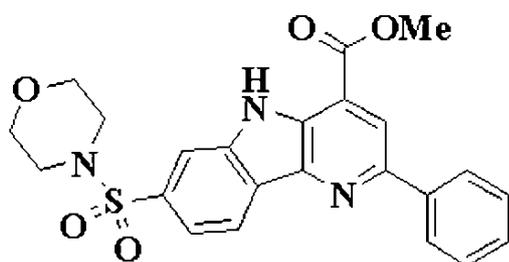
20

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.15 (1 H, s)、8.47 (1 H, d, J=8.24 Hz)、8.19 (1 H, s)、8.04 (1 H, s)、7.65 (1 H, dd, J=8.24, 1.53 Hz)、3.63 - 3.72 (4 H, m)、2.87 - 3.02 (5 H, m)。

【0438】

385D. メチル7-(モルホリノスルホニル)-2-フェニル-5H-ピリド[3, 2-b]インドール-4-カルボキシレートの製造

【化290】



30

フェニルボロン酸(41.9 mg、0.343 mmol)、メチル2-ブロモ-7-(モルホリノスルホニル)-5H-ピリド[3, 2-b]インドール-4-カルボキシレート(120 mg、0.264 mmol)、三塩基性リン酸カリウム(146 mg、0.687 mmol)、ジシクロヘキシル(2', 6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(22 mg、0.053 mmol)、およびPd(OAc)₂(5.9 mg、0.026 mmol)の混合物をマイクロ波バイアルに入れ、窒素をフラッシュした。THF(1.3 mL)を加え、バイアルの蓋を閉め、反応物を70で18時間加熱した。これをEtOAcおよび水で分液処理し、有機相を分離し、ブラインで洗浄した。これを硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。残渣をDCMに溶解し、ラジアルクロマトグラフィ(0から10% EtOAcを含むDCMによる段階的グラジエント溶出)により、メチル7-(モルホリノスルホニル)-2-フェニル-5H-ピリド[3, 2-b]インドール-4-カルボキシレート(107 mg、0.237 mmol、収率90%)を黄色の固形物として得た。

40

50

MS (ESI) m/z 450.0 (M-H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.04 (1 H, s), 8.58 (1 H, d, J=8.24 Hz), 8.47 (1 H, s), 8.26 (2 H, d, J=7.32 Hz), 8.19 (1 H, d, J=1.22 Hz), 7.67 (1 H, dd, J=8.24, 1.53 Hz), 7.58 (2 H, t, J=7.63 Hz), 7.46 - 7.52 (1 H, m), 4.11 (3 H, s), 3.62 - 3.72 (4 H, m), 2.92 - 3.00 (4 H, m).

【0439】

385.7 - (モルホリノスルホニル) - 2 - フェニル - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミドの製造

メチル 7 - (モルホリノスルホニル) - 2 - フェニル - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシレート (106 mg, 0.235 mmol) の 7 N NH₃ / MeOH (5 mL) 懸濁液を密閉したマイクロ波バイアル内で 80 °C で終夜攪拌した。室温に冷却後、沈殿を回収し、MeOHで洗浄し、乾燥し、7 - (モルホリノスルホニル) - 2 - フェニル - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド (67 mg, 0.15 mmol, 収率 62%) を黄色の綿毛状の固形物として得た。

10

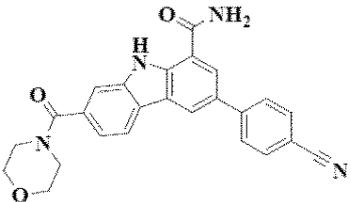
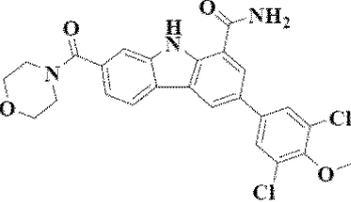
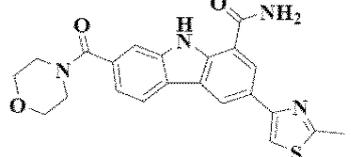
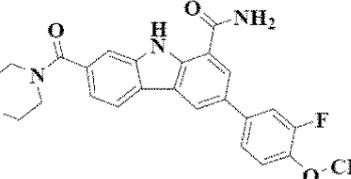
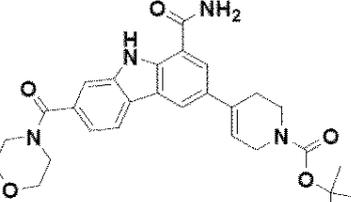
MS (ESI) m/z 435.1 (M-H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.03 (1 H, s), 8.70 (1 H, s), 8.59 (1 H, s), 8.52 (1 H, d, J=8.06 Hz), 8.33 (2 H, d, J=7.30 Hz), 8.21 (1 H, d, J=1.01 Hz), 8.00 (1 H, s), 7.52 - 7.64 (3 H, m), 7.46 (1 H, t, J=7.30 Hz), 3.60 - 3.69 (4 H, m), 2.88 - 2.97 (4 H, m).

【0440】

表 24 の以下の化合物は、実施例 144 に記載された製造方法を用いて合成された。

20

【表 2 4】

実施例番号	構造	化学名	保持時間(分)	MS (ESI) m/z*
386		3-(4-シアノフェニル)-7-(モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	9.87(a)	425
387		3-(3,5-ジクロロ-4-メキシフェニル)-7-(モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	13.22(a)	498/500/ 502 (**)
388		3-(2-メチルチアゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	8.45(a)	421
389		3-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメキシ)フェニル)-7-(モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	13.18(a)	502
390		tert-ブチル 4-(1-カルバモイル-7-(モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-3-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)カルボキシレート	12.08(a)	505

HPLC 条件 a: Sunfire C18 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm カラム, 15 分のグラジエント, 10-100% B, 1 mL/分. 溶媒 A: 5% CH₃CN - 95% H₂O - 0.1% TFA; 溶媒 B: 95% CH₃CN - 5% H₂O - 0.1% TFA.

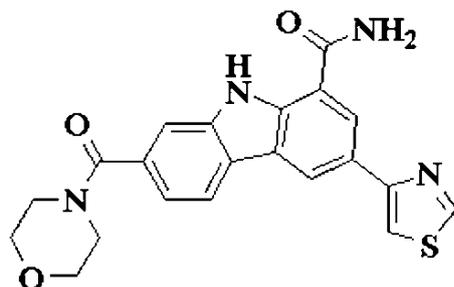
*特に断らない限り、全ての場合において(M+H)⁺が観察された。

** 同位体パターンは2つの塩素原子が存在するものと一致した。

【 0 4 4 1】

実施例 3 9 1

【化 2 9 1】



7-(モルホリン-4-カルボニル)-3-(チアゾール-4-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド

10

20

30

40

50

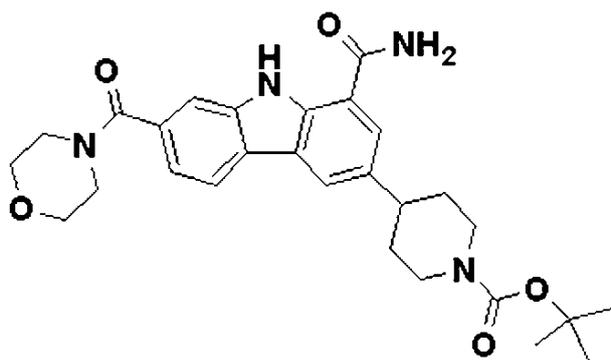
3 - ブロモ - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド (50 mg、0.112 mmol、実施例 144A)、Pd (Ph₃P)₄ (7 mg、6.06 μmol)、4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) チアゾール (37 mg、0.175 mmol)、Na₂CO₃ 水溶液 (0.15 mL、0.300 mmol)、MeOH (1 mL) およびトルエン (2 mL) を 5 mL のマイクロ波バイアル内で混合した。バイアルを密閉し、窒素をフラッシュし、105 °C で 4 時間油浴中で加熱した。さらに Pd (Ph₃P)₄ (20 mg、15 μmol)、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) チアゾール (65 mg、0.308 mmol) および Na₂CO₃ 水溶液 (0.30 mL、0.60 mmol) を加え、バイアルに再度窒素をフラッシュし、105 °C で 5 時間さらに加熱した。反応混合物をエバポレートして乾燥し、水に懸濁し、粗生成物を中程度の空隙率のガラスフリットで濾過することにより回収した。粗生成物を水で洗浄し、DMSO でフリットから溶出し、プラパラティブ HPLC で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、19.4 mg の 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 3 - (チアゾール - 4 - イル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドを得た。

MS (ESI) m/e+ = 407, m/e- = 405, [M-H]⁻ および [M+H]⁺ と一致。¹H NMR (CD₃OD+CDCl₃) ppm 9.11 (d, 1H, J = 2.1)、8.91 (d, 1H, J = 1.5)、8.57 (d, 1H, J = 1.5)、8.26 (d, 1H, J = 8.0)、7.96 (d, 1H, J = 1.8)、7.72 (s, 1H)、7.32 (dd, 1H, J = 7.9, 1.2)、3.90-3.50 (b, 8H)。HPLC 保持時間 8.02 分、(Sunfire C18 3.5 μm、4.6 × 150 mm カラム、15 分間のグラジエント、10 - 100% B、1 mL / 分、溶媒 A : 5% CH₃CN - 95% H₂O - 0.1% TFA ; 溶媒 B : 95% CH₃CN - 5% H₂O - 0.1% TFA)。

【 0 4 4 2 】

実施例 393

【 化 2 9 2 】



tert - ブチル 4 - (1 - カルバモイル - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 3 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

tert - ブチル 4 - (1 - カルバモイル - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 3 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート (実施例 390、159 mg、0.290 mmol) を 500 - ml PARR フラスコ内で EtOH (50 mL) に溶解した。フラスコに窒素をフラッシュし、次いでパラジウム (10% 炭素、96 mg、0.090 mmol) を加え、フラスコに再度窒素をフラッシュし、PARR シェーカー (shaker) に移し、60 psi の水素下で 24 時間水素化した。反応混合物を 0.45 μM ナイロンフィルターを通して濾過し、減圧下で濃縮した。94.3 mg の未精製の tert - ブチル 4 - (1 - カルバモイル - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 3 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (無色の薄膜状) を単離した。44.3 mg の粗生成物をプレパラティブ HPLC で精製し、21.5 mg の tert - ブチル 4 - (1 - カルバモイル - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 3 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

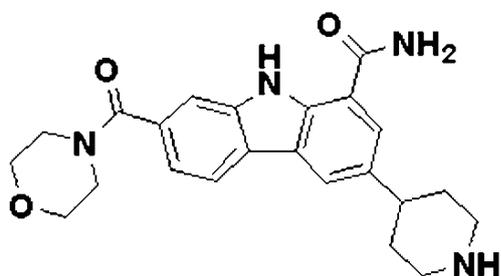
を得た。

MS $m/e^+ = 507$, $m/e^- = 505$, $[M-H]^-$ および $[M+H]^+$ と一致. 1H NMR (CD_3OD) ppm 8.21 (s, 1H)、8.20 (d, 1H, $J = 8.0$)、7.86 (d, 1H, $J = 1.5$)、7.67 (s, 1H)、7.26 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.5$)、4.29 (bd, 2H, $J = 13.3$)、3.90-3.50 (b, 8H)、2.95 (m, 3H)、1.96 (br. d., 2H, $J \sim 12$)、1.79 (dq, 2H, $J = 4.1, 12.6$)、1.51 (s, 9H).

【0443】

実施例 394

【化293】



10

7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 3 - (ピペリジン - 4 - イル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

tert - ブチル 4 - (1 - カルバモイル - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 3 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (実施例 393、50 mg、0.099 mmol) を 1, 2 - ジクロロエタン (3 ml) およびトリフルオロ酢酸 (1 ml、12.98 mmol) に溶解し、室温で 1 時間攪拌した。揮発性物質をエバポレートし、逆相プレパラティブ HPLC で精製し、次いで生成物を含むフラクションを、PHENOMENEX (登録商標) Strata - X カートリッジ (2 g の吸着剤、メタノールによる洗浄、2 M NH_3 / MeOH による溶出) を通して濾過することにより、21.9 mg の 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 3 - (ピペリジン - 4 - イル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドを得た。

20

MS (ESI) $m/e^- = 405$ and $m/e^+ = 407$, $[M-H]^-$ および $[M+H]^+$ と一致. HPLC 保持時間: 7.61 分、(Sunfire C18 3.5 μm , 4.6 x 150 mm カラム、15 分間のグラジエント、10 - 100% B、1 mL / 分、溶媒 A: 5% CH_3CN - 95% H_2O - 0.1% TFA; 溶媒 B: 95% CH_3CN - 5% H_2O - 0.1% TFA)。

30

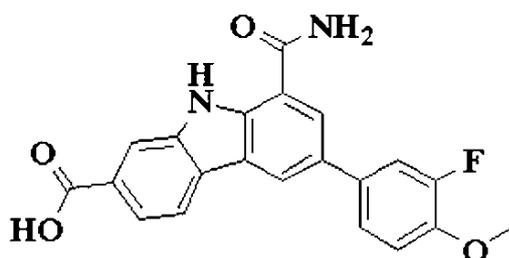
【0444】

1H NMR (CD_3OD) ppm 8.21 (s, 1H)、8.20 (d, 1H, $J = 8.0$)、7.87 (d, 1H, $J = 1.5$)、7.69 (s, 1H)、7.27 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.5$)、3.90-3.50 (b, 8H)、3.23 (br. d., 2H, $J \sim 12$)、2.91 (m, 1H)、2.83 (m, 2H)、1.97 (br. d., 2H, $J \sim 12$)、1.85 (m, 2H)。

【0445】

実施例 395

【化294】



40

8 - カルバモイル - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール

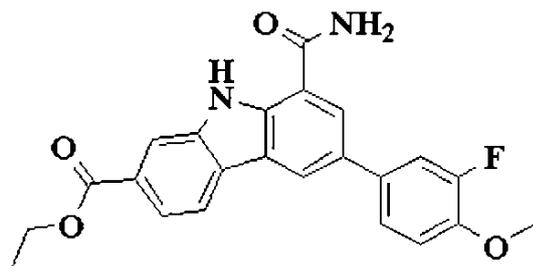
50

- 2 - カルボキシレート

395A. エチル 8 - カルバモイル - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 9

H - カルバゾール - 2 - カルボキシレートの製造

【化 295】



10

250 ml 吸引フラスコに、エチル 6 - ブロモ - 8 - カルバモイル - 9 H - カルバゾール - 2 - カルボキシレート (1.39 g、3.85 mmol、実施例 58C)、Pd (Ph₃P)₄ (280 mg、0.242 mmol)、2 - (3 - フルオロ - 4 - 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 (1.30 g、5.16 mmol)、Na₂CO₃ 水溶液 (4.2 ml、8.40 mmol)、MeOH (21.00 ml) およびトルエン (42 ml) をとり、窒素をフラッシュし、f 密閉し、油浴中 105 °C で 4 時間加熱した。反応混合物を濾過し、回収した固形物を水で洗浄した。濾液を KHSO₄ (1 M 水溶液) で酸性化し、ジクロロメタンで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濃縮した。その MgSO₄ を THF、および MeOH + CH₂Cl₂ 混合物で洗浄した。全ての洗浄液、抽出された生成物および回収された固形物残渣を合わせ、1.95 g の未精製のエチル 8 - カルバモイル - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - カルボキシレートを得た (推定純度 ~ 75%)。粗生成物はさらに精製することなく次に用いた。

20

MS (ESI) m/e = 405、生成物の [M-H]⁻ と一致。HPLC 保持時間：2.13 分 (PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 S10、3.0 x 50 mm カラム、3 分間のグラジエント、0 - 100% B、流速 4 mL / 分、溶媒 A : 5% CH₃CN - 95% H₂O - 10 mM NH₄OAc ; 溶媒 B : 95% CH₃CN - 5% H₂O - 10 mM NH₄OAc)、次に 100% B の均一濃度)。

30

【0446】

395. 8 - カルバモイル - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - カルボキシレートの製造

エチル 8 - カルバモイル - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - カルボキシレート (実施例 395A、1.95 g、3.60 mmol) を THF (100 ml) に懸濁した。メタノール (25 ml) および水酸化ナトリウム (1 M 水溶液、25 ml、25.00 mmol) を加え、混合物を室温で 64 時間攪拌した。反応混合物を部分的に濃縮し (ほとんどの溶媒をエボレートした)、次いで 1 N KHSO₄ 水溶液により酸性化した。生成物がくすんだ黄色の固形物として沈殿し、それを濾過により回収し、水およびエーテルで洗浄し、窒素下で乾燥した。1.1627 g の 8 - カルバモイル - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - カルボキシレート (推定純度 ~ 90%) を単離した。分析用サンプルをプレパラティブ 逆相 HPLC で精製した。

40

MS (ESI) m/e = 377、生成物の [M-H]⁻ と一致。HPLC 保持時間：10.03 分 (Sunfire C18 3.5 μm、4.6 x 150 mm カラム、15 分間のグラジエント、10 - 100% B、1 mL / 分、溶媒 A : 5% CH₃CN - 95% H₂O - 0.1% TFA ; 溶媒 B : 95% CH₃CN - 5% H₂O - 0.1% TFA)。¹H NMR (DMSO - d₆) ppm 11.68 (s, 1H)、8.75 (d, 1H, J = 1.5)、8.39 (b, 1H)、8.38 (b, 1H)、8.35-8.30 (m, 2H)、7.83 (dd, 1H, J = 13.2, 2.2)、7.81 (dd, 1H, J = 8.3, 1.3)、7.72 (dd, 1H, J = 9.8, 1.2)、7.59 (b, 1H)、7.31 (t, 1H, J

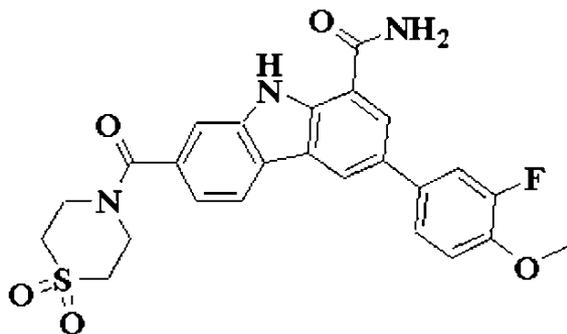
50

= 8.9)、3.92 (s, 3H) .

【0447】

実施例396

【化296】



10

3-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

8-カルバモイル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-2-カルボン酸(実施例395、35mg、0.083mmol)、HATU(150mg、0.394mmol)、DMAP(50mg、0.409mmol)、チオモルホリン-1,1-ジオキソ(90mg、0.666mmol)およびDMF(2ml)を混合し、室温で3日間攪拌した。反応混合物を0.45μmナイロンフィルターを通して濾過し、プレパラティブHPLCにより精製した。生成物を含むフラクションをエバポレートし、26.3mgの3-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを得た。

20

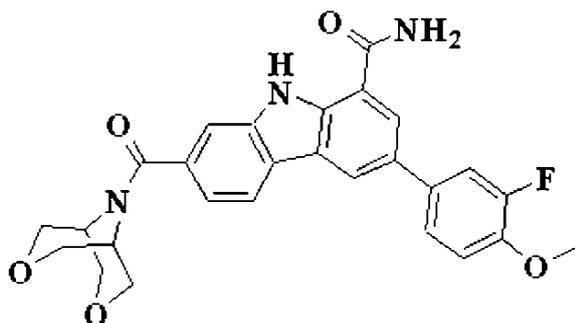
MS (ESI) m/e+ = 496, m/e- = 494、各々[M+H]⁺および[M-H]⁻と一致。HPLC保持時間: 9.61分。(Sunfire C18 3.5μm、4.6x150mmカラム、15分間のグラジエント、10-100%B、1ml/分、溶媒A: 5%CH₃CN-95%H₂O-0.1%TFA; 溶媒B: 95%CH₃CN-5%H₂O-0.1%TFA) . ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.60 (s, 1H)、8.73 (d, 1H, J = 1.6)、8.39 (b, 1H)、8.34-8.30 (m, 2H)、7.86 (d, 1H, J = 0.7)、7.81 (dd, 1H, J = 13.3, 2.3)、7.71 (dd, 1H, J = 8.5, 1.2)、7.60 (b, 1H)、7.35 (dd, 1H, J = 8.1, 1.4)、7.31 (t, 1H, J = 9.0)、3.92 (s, 3H)、4.2-3.7 (b, 4H)、3.35-3.25 (b, 4H) .

30

【0448】

実施例397

【化297】



40

7-(3,7-ジオキサ-9-アザビスクロ[3.3.1]ノン-9-カルボニル)-3-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド

7-(3,7-ジオキサ-9-アザビスクロ[3.3.1]ノン-9-カルボニル)

50

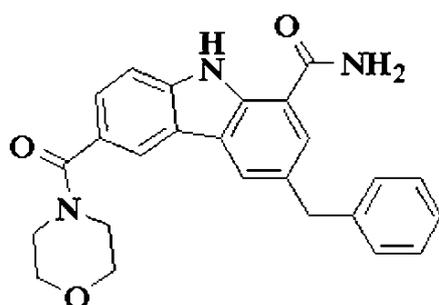
- 3 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドは、実施例 3 9 6 に記載の製造方法に従い合成された。

MS (ESI) $m/e^+ = 490$, $m/e^- = 488$, 各々 $[M+H]^+$ および $[M-H]^-$ と一致. HPLC 保持時間 : 9.12 分. (Sunfire C18 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm カラム, 15 分間のグラジエント, 10 - 100% B, 1 mL / 分, 溶媒 A : 5% CH_3CN - 95% H_2O - 0.1% TFA ; 溶媒 B : 95% CH_3CN - 5% H_2O - 0.1% TFA) . 1H NMR (DMSO- d_6) ppm 11.59 (s, 1H), 8.72 (d, 1H, $J = 1.5$), 8.39 (b, 1H), 8.32 (d, 1H, $J \sim 9$), 8.31 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H, $J = 13.3, 2.3$), 7.71 (dd, 1H, $J = 8.5, 1.3$), 7.60 (b, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 4.33 (bs, 1H), 4.07 (bd, 1H, $J = 11.0$), 3.92 (s, 3H), 3.91 (br. d., 2H, $J \sim 9.0$), 3.84 (bd, 2H, $J \sim 9.4$), 3.78 (bd, 2H, $J \sim 10.0$), 3.68 (bs, 1H) .

【 0 4 4 9 】

実施例 3 9 8

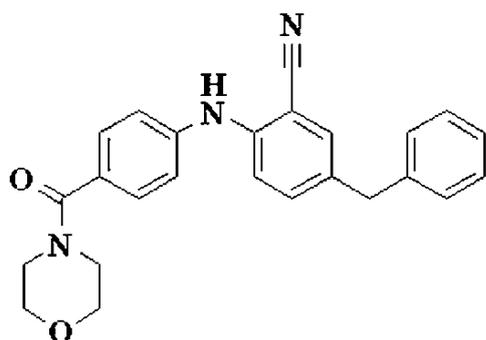
【 化 2 9 8 】



3 - ベンジル - 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

3 9 8 A . 5 - ベンジル - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ベンゾニトリルの製造

【 化 2 9 9 】



5 mL のマイクロ波バイアルに 5 - プロモ - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ベンゾニトリル (125 mg, 0.259 mmol, 実施例 160A)、2 - ベンジル - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (79 mg, 0.362 mmol) および $Pd(Ph_3P)_4$ (15 mg, 0.013 mmol) をとった。トルエン (1 mL)、MeOH (0.500 mL) および 2 M Na_2CO_3 溶液 (0.324 mL, 0.647 mmol) を加え、フラスコに窒素をフラッシュし、密閉し、110 で 4 時間加熱した。4 時間後、LCMS により、生成物と開始物質が 1 : 2.5 の比率で存在することが分かった (生成物 $m/e^- = 396$, $[M-H]^-$ と一致)。さらに、2 - ベンジル - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (400 mg, 1.834 mmol) および $Pd(Ph_3P)_4$ (30 mg, 0.026 mmol)、トルエン (1 mL)、MeOH (0.500 mL) および 2 M Na_2CO_3

溶液 (0.324 mL, 0.647 mmol) を加えた。バイアルに窒素をフラッシュし、密閉し、さらに 110 で 8 時間加熱した。反応混合物を、水およびジクロロメタンをロードした分液漏斗に注いだ。層を分離し、水層を再度ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、ラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカカラムクロマトグラフィ (100% CH₂Cl₂ から 50% CH₂Cl₂ + 50% EtOAc によるグラジエント溶出) で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、エボレートして乾燥し、42.3 mg の 5 - ベンジル - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ベンゾニトリル (推定純度 76%) を得た。この物質をさらに精製することなく用いた。

MS (ESI) m/e- = 396, m/e+ = 398, [M-H]⁻ および [M+H]⁺ と一致。

10

【0450】

398.3 - ベンジル - 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 9H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドの製造

5 - mL マイクロ波バイアルに 5 - ベンジル - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ベンゾニトリル (42 mg, 0.080 mmol)、酢酸 (4 mL) およびパラジウムアセテート (45.1 mg, 0.201 mmol) をとった。フラスコを密閉し、130 で 13 時間加熱した。反応混合物を 0.45 μm ナイロンフィルターを通して濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を BIOTAGE (登録商標) Si-プロピルチオールレジン (0.8 g / 6 mL カートリッジ、Pd の除去用) のレイヤーを通して濾過し、メタノールで洗浄した。淡黄色の溶出物を濃縮し、プラパラティブ HPLC

20

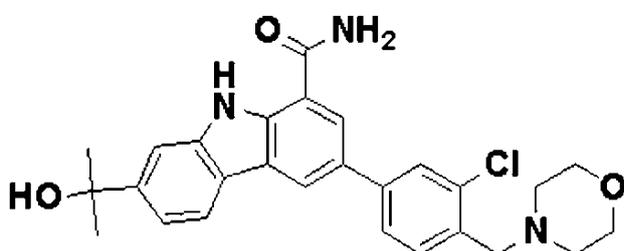
で精製し、7.0 mg の 3 - ベンジル - 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 9H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドを得た。
MS (ESI) m/e- = 412, m/e+ = 414, 各々 [M-H]⁻ および [M+H]⁺ と一致。HPLC 保持時間: 9.14 分。(Sunfire C18 3.5 μm, 4.6 x 150 mm カラム、15 分間のグラジエント、10 - 100% B、1 mL / 分、溶媒 A: 5% CH₃CN - 95% H₂O - 0.1% TFA; 溶媒 B: 95% CH₃CN - 5% H₂O - 0.1% TFA)。¹H NMR (CD₃OD) ppm 8.18 (m, 2H)、7.87 (s, 1H)、7.65 (b, 1H)、7.52 (b, 1H)、7.30 (m, 4H)、7.20 (b, 1H)、4.21 (s, 2H)、3.90-3.50 (b, 8H)。

【0451】

実施例 399

30

【化300】

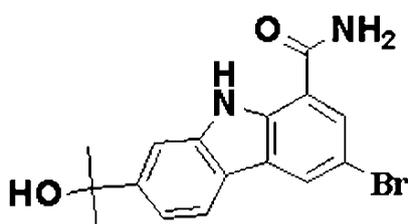


3 - (3 - クロロ - 4 - (モルホリノメチル) フェニル) - 7 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 9H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

40

399A.3 - ブロモ - 7 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 9H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドの製造

【化301】



50

250 - ml 丸底フラスコ内で、エチル 6 - プロモ - 8 - カルバモイル - 9 H - カルバ
 ゴール - 2 - カルボキシレート (1 . 0 5 g、2 . 4 7 1 mmol、実施例 5 8 C) を T
 HF (1 0 0 mL) に溶解し、0 に冷却した。メチルマグネシウムブロミド (1 . 4 M
 溶液 / 2 5 % THF + 7 5 % トルエン、2 6 mL、3 6 . 4 mmol) を加え、混合物を
 0 で 1 時間冷却し、1 時間かけて室温に昇温した。反応混合物を - 7 8 に冷却し、過
 剰のグリニャール試薬をアセトンを加えることにより (5 mL、6 8 . 1 mmol) クエ
 ンチした。混合物を - 7 8 で 3 0 分間攪拌し、次いで飽和 NH₄Cl 水溶液 (- 7 8
) でクエンチした。フラスコを水 / 氷浴に移し、1 0 分間攪拌した。反応混合物を水およ
 び酢酸エチルをロードした分液漏斗に注いだ。層を分離し、水層を再度 EtOAc (水層
 の pH は ~ 9) で抽出した。有機層を水で 1 回、ブラインで 1 回洗浄し、Na₂SO₄ で
 乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した (水 / 氷浴温度 < 3 0) 。粗生成物をシリカフラッ
 シュカラムクロマトグラフィ (2 5 g BIOTAGE (登録商標) カートリッジ、溶出
 液のグラジエントは 5 % EtOAc / DCM から 7 5 % EtOAc / DCM、9 6 フラク
 ション / 2 1 mL) で精製した。生成物はフラクション 5 7 - 8 0 に溶出された。生成物
 を含むフラクションを合わせ、エバポレートし、3 9 5 . 5 mg の 3 - プロモ - 7 - (2
 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 9 H - カルバゴール - 1 - カルボキシアミドを得た
 。

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.38 (s, 1H)、8.48 (d, 1H, J = 1.8)、8.22 (b, 1
 H)、8.09-8.09 (m, 2H)、7.88 (d, 1H, J = 1.0)、7.54 (b, 1H)、7.33 (dd, 1
 H, J = 8.3, 1.5)、5.05 (s, 1H)、1.52 (s, 6H)。MS (ESI) m/e+ = 347/349
 (1 Br 同位体パターン)、[M+H]⁺と一致、m/e+ = 330/332 (1 Br 同位体パターン)
 、[M+H-NH₃]⁺と一致。HPLC 保持時間：9 . 8 9 分。(Sunfire C18 3
 . 5 μm、3 . 0 x 1 5 0 mm カラム、1 5 分間のグラジエント、1 0 - 1 0 0 % B、
 0 . 5 mL / 分、溶媒 A : 5 % CH₃CN - 9 5 % H₂O - 0 . 1 % TFA ; 溶媒 B : 9
 5 % CH₃CN - 5 % H₂O - 0 . 1 % TFA) 。

【 0 4 5 2 】

3 9 9 . 3 - (3 - クロロ - 4 - (モルホリノメチル) フェニル) - 7 - (2 - ヒドロキ
 シプロパン - 2 - イル) - 9 H - カルバゴール - 1 - カルボキシアミドの製造

2 0 mL のマイクロ波バイアルに、4 - (2 - クロロ - 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) ベンジル) モルホリン (5 4 5 mg
 、0 . 9 2 0 mmol、実施例 4 7 7 B) [粗物質、純度 5 6 % と報告されているが、そ
 れ以下の可能性もある。さらに精製することなく用いた]、3 - プロモ - 7 - (2 - ヒド
 ロキシプロパン - 2 - イル) - 9 H - カルバゴール - 1 - カルボキシアミド (3 9 0 mg
 、1 . 0 1 1 mmol、実施例 3 9 9 A)、三塩基性リン酸カリウム微粉末 (7 8 0 mg
 、3 . 6 7 mmol)、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 6 ' - ジメトキシ - 1
 , 1 ' - ビフェニル (S - Phos) (8 6 mg、0 . 2 0 9 mmol)、パラジウム (II) アセテート (2 6 mg、0 . 1 1 6 mmol) および THF (8 mL) をとった。フ
 ラスコを密閉し、窒素をフラッシュし、8 5 で 4 時間加熱した。さらに 2 - ジシクロヘ
 キシルホスフィノ - 2 ' , 6 ' - ジメトキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル (S - Phos) (8 6 mg、0 . 2 0 9 mmol) およびパラジウム (II) アセテート (2 6 mg、0 . 1
 1 6 mmol) を加え、反応物を 8 5 でさらに 1 6 時間加熱した。さらに、三塩基性リ
 ン酸カリウム微粉末 (7 8 0 mg、3 . 6 7 mmol)、2 - ジシクロヘキシルホスフィ
 ノ - 2 ' , 6 ' - ジメトキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル (S - Phos) (8 6 mg、0 .
 2 0 9 mmol) およびパラジウム (II) アセテート (2 6 mg、0 . 1 1 6 mmol)
 を加え、混合物をさらに 8 5 で 2 4 時間加熱した。反応物を NH₄Cl 水溶液および E
 tOAc で分液処理した。有機相を NaHCO₃ 水溶液、次いでブラインで洗浄し、Mg
 SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下でエバポレートした。粗生成物を MeOH に溶解し、2
 . 3 g のチオールレジン (SILICYCLE (登録商標) Thiol - 3、1 . 2 7
 mmol / g) を通して濾過し、減圧下で濃縮した。シリカカラムクロマトグラフィ (H
 orizon ステーション、1 6 0 g カートリッジ、5 0 % EtOAc + 5 0 % DCM か

10

20

30

40

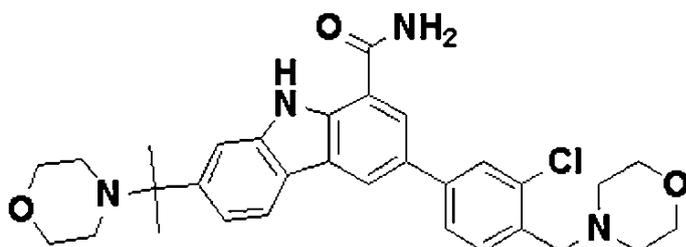
50

ら40% EtOAc + 40% DCM + 20% MeOHのグラジエント、190フラクション/21ml)で精製した。生成物は100-120(~10% MeOH)番目のフラクションに溶出された。生成物を含むフラクションを合わせ、揮発性溶媒をエバポレートし、71.7mgの3-(3-クロロ-4-(モルホリノメチル)フェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを得た。MS (ESI) m/e+ = 478, [M+H]⁺と一致。¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.32 (s, 1H)、8.66 (d, 1H, J = 1.3)、8.34 (b, 1H)、8.27 (d, 1H, J = 1.7)、8.16 (d, 1H, J = 8.3)、8.01 (d, 1H, 2.0)、7.90-7.85 (m, 2H)、7.61 (d, 1H, J = 8.0)、7.51 (b, 1H)、7.35 (dd, 1H, J = 8.2, 1.5)、5.04 (s, 1H)、3.67-3.60 (m, 6H)、2.49 (b, 4H)、1.54 (s, 6H)。HPLC保持時間: 16.38分、(Sunfire C18 3.5 μm, 3.0 x 150 mmカラム、15分間のグラジエント、10-100%B、0.5 mL/分、溶媒A: 5% CH₃CN - 95% H₂O - 0.1% TFA; 溶媒B: 95% CH₃CN - 5% H₂O - 0.1% TFA)。

【0453】

実施例400

【化302】



3-(3-クロロ-4-(モルホリノメチル)フェニル)-7-(2-モルホリノプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド

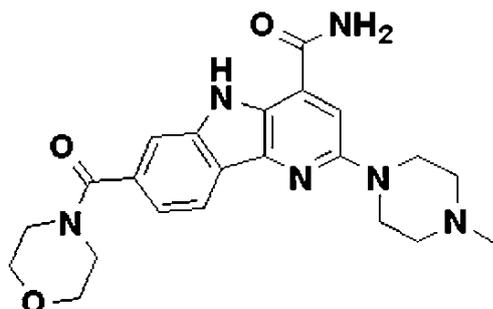
3-(3-クロロ-4-(モルホリノメチル)フェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド(40.3mg、0.080mmol、実施例399)をHCl(1M/ジエチルエーテル溶液、5ml、5.00mmol)に懸濁し、簡単に超音波処理を行った(完全には溶解しなかった。さらに溶解するためにDCM(5ml)を加えたが、失敗に終わった)。懸濁液を室温で1時間攪拌し、次いで0℃に冷却した。モルホリン(5ml、57.4mmol)を加え、氷浴を取り外し、混合物を室温で3日間攪拌した。反応混合物をEtOAcおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液をロードした分液漏斗に注いだ。層を分離し、水層を再度EtOAcで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥し、濾過し、エバポレートした。粗生成物をプラパラティブHPLCで精製した。生成物を含むフラクションをWaters MCXカートリッジ(1g吸着剤)を通して濾過し、カートリッジをMeOHで洗浄し、生成物を2M NH₃/MeOH溶液で溶出した。窒素下でエバポレートして乾燥し、10.8mgの白色の3-(3-クロロ-4-(モルホリノメチル)フェニル)-7-(2-モルホリノプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを得た。

MS (ESI) m/e- = 545, m/e+ = 547, [M-H]⁻および[M+H]⁺と一致。HPLC保持時間: 5.60分、(Sunfire C18 3.5 μm, 3.0 x 150 mmカラム、15分間のグラジエント、10-100%B、0.5 mL/分、溶媒A: 5% CH₃CN - 95% H₂O - 0.1% TFA; 溶媒B: 95% CH₃CN - 5% H₂O - 0.1% TFA)。¹H NMR (CD₃OD) ppm 8.50 (d, 1H, J = 1.7)、8.17 (d, 1H, J = 1.5)、8.12 (d, 1H, J = 8.3)、7.87 (d, 1H, J = 1.7)、7.80 (d, 1H, J = 0.7)、7.74 (dd, 1H, J = 8.0, 1.8)、7.61 (d, 1H, J = 8.1)、7.52 (dd, 1H, J = 8.2, 1.6)、3.75-3.68 (m, 10H)、2.61-2.54 (m, 8H)、1.49 (s, 6H)。

【0454】

実施例402

【化303】

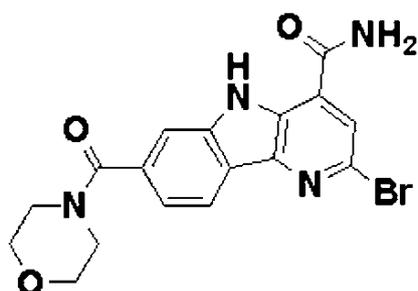


10

2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 5 H
- ピリド[3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド

402A . 2 - ブロモ - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 5 H - ピリド[3 , 2 -
b] インドール - 4 - カルボキシアミドの製造

【化304】



20

メチル 2 - ブロモ - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 5 H - ピリド[3 , 2 - b]
 インドール - 4 - カルボキシレート (1 . 008 g、2 . 410 mmol、実施例 212
 D) を密閉したマイクロ波バイアル内で NH₃ / MeOH (7 M) (18 mL、126 m
 mol) に懸濁した。混合物を 105 °C で 8 時間、マイクロ波反応器で加熱した。冷却の
 際に、生成物は結晶化し、それ濾過により回収し、MeOHで洗浄し、窒素気流下で乾燥
 し、736 . 4 mg の 2 - ブロモ - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 5 H - ピリド
 [3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミドを得た。

30

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.4 (b, 1H)、8.56 (s, 1H)、8.22 (d, 1H, J = 8.6
)、7.81 (s, 1H)、7.31 (dd, 1H, J = 7.9, 1.2)、3.75-3.35 (b, 10H) . MS (ESI)
 m/e⁻ = 401/403, m/e⁺ = 403/405 (1 Br 同位体パターン) , [M-H]⁻ および [M+H]⁺
 と一致 . HPLC 保持時間 : 6 . 74 分 . (Sunfire C18 3 . 5 μm、
 4 . 6 x 150 mm カラム、15 分間のグラジエント、10 - 100 % B、1 mL / 分、
 溶媒 A : 5 % CH₃CN - 95 % H₂O - 0 . 1 % TFA ; 溶媒 B : 95 % CH₃CN -
 5 % H₂O - 0 . 1 % TFA) .

【0455】

402 . 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル
) - 5 H - ピリド[3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミドの製造

40

0 . 5 mL マイクロ波バイアルに 2 - ブロモ - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) -
 5 H - ピリド[3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミド (8 mg、0 . 019 mm
 ol)、1 - メチルピペラジン (0 . 25 mL、2 . 246 mmol) および NMP (0
 . 25 mL) をとり、密閉し、180 °C で 2 時間加熱した。プラパラティブ HPLC で精
 製し、次いで生成物を含むフラクションを Waters MCX カートリッジにより濾過
 し、MeOH により洗浄し、2 M NH₃ / MeOH により溶出し、乾燥することにより
 、6 . 3 mg の 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 7 - (モルホリン - 4 - カル
 ボニル) - 5 H - ピリド[3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキシアミドを得た。

MS (ESI) m/e⁺ = 423, m/e⁻ = 421, [M+H]⁺ および [M-H]⁻ と一致 . HPLC 保持時間 : 5
 . 42 分 . (Sunfire C18 3 . 5 μm、4 . 6 x 150 mm カラム、15 分

50

間のグラジエント、10 - 100% B、1 mL/分、溶媒 A : 5% CH₃CN - 95% H₂O - 0.1% TFA ; 溶媒 B : 95% CH₃CN - 5% H₂O - 0.1% TFA) .¹H NMR (CD₃OD) ppm 8.25 (d, 1H, J = 8.3)、7.67 (b, 1H)、7.42 (s, 1H)、7.26 (dd, 1H, J = 8.0, 1.2)、3.90-3.50 (m, 12H)、2.74 - 2.66 (m, 4H)、2.41 (s, 3H) .

【0456】

表25の以下の化合物は、実施例402に記載の製造方法を用いて合成された。

【表25】

実施例番号	構造	化学名	保持時間(分)	MS (ESI) m/z*
403		7-(モルホリン-4-カルボニル)-2-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	9.75(b)	410
404		7-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	10.34(b)	493
405		2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-7-(モルホリン-4-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	6.73(a) 7.50(b)	423 (**)

HPLC 条件 a: Sunfire C18 3.5 μm, 4.6 x 150 mm カラム, 15 分のグラジエント, 10-100% B, 1 mL/分. 溶媒 A: 5% CH₃CN - 95% H₂O - 0.1% TFA; 溶媒 B: 95% CH₃CN - 5% H₂O - 0.1% TFA.

HPLC 条件 b: Xbridge C18 3.5 μm, 4.6 x 150 mm カラム, 15 分のグラジエント, 10-100% B, 1 mL/分. 溶媒 A: 10 nM NH₄HCO₃ in 5% MeOH + 95% H₂O; 溶媒 B: 10 nM NH₄HCO₃ in 95% MeOH + 5% H₂O.

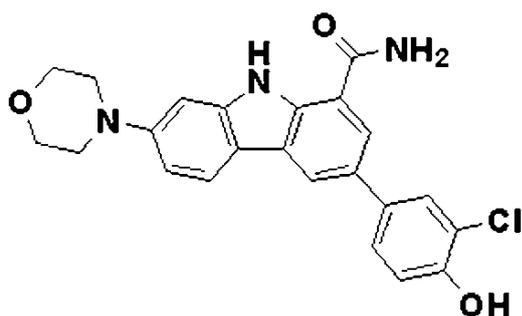
* 特に断らない限り、全ての場合において(M+H)⁺が観察された。

** 構造は NOE により確認された。

【0457】

実施例406

【化305】

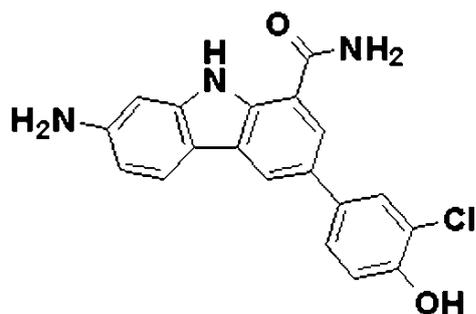


3 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 7 - モルホリノ - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

406A . 7 - アミノ - 3 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 9 H - カルバゾール

ール - 1 - カルボキシアミドの製造

【化306】



10

250 mL 吸引フラスコに7-アミノ-3-プロモ-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド(2.02 g、5.31 mmol、実施例480B)、3-クロロ-4-ヒドロキシフェニルボロン酸(1.00 g、5.80 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(0.167 g、0.204 mmol)、Na₂CO₃(2M)(8 mL、16.00 mmol)およびDME(80 mL)をとった。フラスコにN₂をフラッシュし、油浴中85 で3時間加熱した。2時間20分後のLCMSにより、~2/3の変換が行われたことが分かった。温度を100 に昇温し、加熱を1時間続けた。LCMSになると、少量の開始物質が残存していた。3-クロロ-4-ヒドロキシフェニルボロン酸(80 mg、0.46 mmol)およびPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(0.050 g、0.061 mmol)を加え、フラスコに再度窒素をフラッシュし、100 でさらに1時間加熱した。反応混合物を飽和NaCl水溶液およびアセトンと酢酸エチルの1:1混合液で分液処理した。水層を再度EtOAc+アセトン(1:1)で抽出し、有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して乾燥した。抽出中、水層および層の間に茶色の沈殿が形成された。これをCELITE(登録商標)パッドを通した濾過により回収した。CELITE(登録商標)を水で洗浄し、乾燥し、次いで濾過ケーキをアセトンで洗浄した。このLCMS分析により、少量の生成物がアセトン溶液中に存在することが分かった。この物質を抽出生成物に合わせた。回収したMgSO₄(有機層の乾燥に用いたもの)もまた、茶色の沈殿を含んでいた。この濾過ケーキをアセトンで洗浄した。LCMSにより、このアセトン溶液も少量の生成物を含むことが分かった。この溶液を生成物を含む主フラクションに合わせた。これをフラッシュカラムクロマトグラフィ(100%DCMから25%DCM+75%アセトン、次いで(25%DCM+75%アセトン)から(20%DCM+60%アセトン+20%MeOH)によるグラジエント溶出)で精製した。生成物のストリークは悪く、第一のグラジエントの終わりから第二のグラジエントの終わりにかけて溶出された。生成物を含むフラクションを合わせ、エバポレートして乾燥し、1.968gの7-アミノ-3-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを得た。

20

30

HPLC保持時間:6.17分。(Sunfire C18 3.5 μm、3.0 x 150 mmカラム、15分間のグラジエント、10-100%B、0.5 mL/分、溶媒A:5%CH₃CN-95%H₂O-0.1%TFA;溶媒B:95%CH₃CN-5%H₂O-0.1%TFA)。HPLC純度:~55%。MS(ESI) m/e+=352/354(同位体パターンは1 Clと一致)[M+H]⁺と一致。

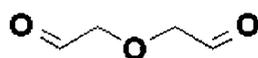
40

この物質を、さらに精製することなく用いた。

【0458】

406B.2,2'-オキシジアセトアルデヒドの製造

【化307】



2,5-ジヒドロフラン(350 mg、4.99 mmol)をジクロロメタン(35 mL)に250 mL丸底フラスコ内で溶解し、-78 に溶解した。溶液の色が淡い青で持

50

続するまで (~ 15 分間)、溶液内にオゾンの気泡を通した。混合物に窒素の気泡を通し、過剰のオゾン进行パージし、次いでトリフェニルホスフィン (2619 mg、9.99 mmol) を加え、フラスコを冷凍庫 (-20) に移し、1時間放置した。2, 2'-オキシジアセトアルデヒドの溶液を、さらに精製することなく用いた。

【0459】

406.3 - (3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル) - 7-モルホリノ - 9H-カルバゾール - 1-カルボキシアミド

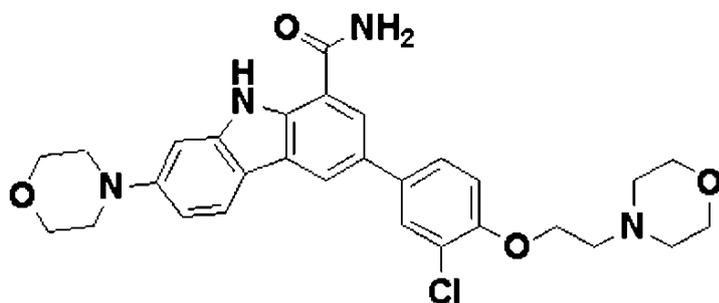
7-アミノ-3-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (700 mg、1.094 mmol、実施例406A) およびナトリウムシアノボロヒドリド (400 mg、6.37 mmol) をメタノール (20 mL) + THF (20.00 mL) に溶解した。オルソギ酸トリメチル (10 mL、90 mmol) および酢酸 (100 μL、1.747 mmol) を加え、次いで、実施例406Bの28 mLの粗混合物 (~ 4 mmolの2, 2'-オキシジアセトアルデヒド / CH₂Cl₂) を加えた。反応混合物を室温で90分間攪拌し、次いでWaters MCXカートリッジ (18 gの吸着剤) を通して濾過した。カートリッジを水、メタノールおよびジクロロメタンで洗浄し、次いで生成物を2M NH₃ / MeOHで溶出した。揮発性溶媒をエバポレートし、プラパラティブHPLCで精製し、149.0 mgの3-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-7-モルホリノ-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを得た。

MS (ESI) m/e+ = 422/424, m/e- = 420/422 [1 Cl 同位体パターン]. HPLC保持時間: 7.34分。(Sunfire C18 3.5 μm, 3.0 x 150 mmカラム、15分間のグラジエント、10-100% B、0.5 mL/分、溶媒A: 5% CH₃CN - 95% H₂O - 0.1% TFA; 溶媒B: 95% CH₃CN - 5% H₂O - 0.1% TFA). ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.13 (s, 1H)、10.22 (b, 1H)、8.45 (d, 1H, J = 1.5)、8.32 (b, 1H)、8.11 (d, 1H, J = 1.7)、8.07 (d, 1H, J = 8.8)、7.89 (d, 1H, J = 2.3)、7.67 (dd, 1H, J = 8.5, 2.3)、7.50 (b, 1H)、7.27 (d, 1H, J = 1.0)、7.09 (d, 1H, J = 8.5)、6.97 (dd, 1H, J = 8.7, 1.7)、3.86-3.79 (m, 4H)、3.25-3.19 (m, 4H).

【0460】

実施例407

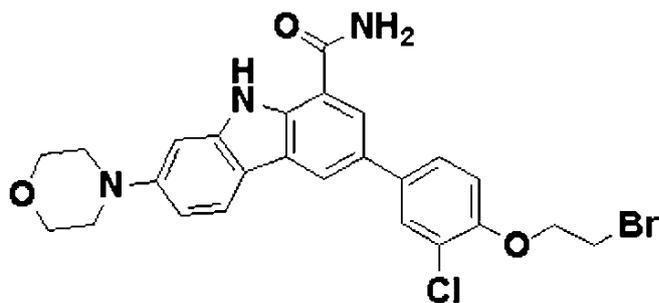
【化308】



3-(3-クロロ-4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル) - 7-モルホリノ - 9H-カルバゾール - 1-カルボキシアミド

407A.3 - (4-(2-プロモエトキシ) - 3-クロロフェニル) - 7-モルホリノ - 9H-カルバゾール - 1-カルボキシアミドの製造

【化309】



10

3 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 7 - モルホリノ - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド (114.9 mg、0.245 mmol、実施例 406)、 K_2CO_3 (386 mg、2.79 mmol)、DMF (10 ml) および 1, 2 - ジプロモエタン (0.24 ml、2.79 mmol) を 100 ml の丸底フラスコにトリ、混合物を室温で 4 時間撹拌した。反応混合物を 500 ml 水 + クエン酸 (0.5 M 水溶液) (20 ml、10.00 mmol) および酢酸エチルで分液処理した。有機層を $NaHCO_3$ 水溶液、次いでブラインで希釈し (1 + 5)、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、エバポレートして乾燥し、118.6 mg の 3 - (4 - (2 - プロモエトキシ) - 3 - クロロフェニル) - 7 - モルホリノ - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドを得た。

MS (ESI) m/e^+ = 528/530/532, m/e^- = 526/528/530, 1 Br および 1 Cl の同位体パターンと一致。 1H NMR (DMSO- d_6) ppm 11.14 (s, 1H)、8.50 (d, 1H, J = 1.5)、8.34 (b, 1H)、8.15 (d, 1H, J = 1.6)、8.07 (d, 1H, J = 8.5)、8.01 (d, 1H, J = 2.2)、7.83 (dd, 1H, J = 8.6, 2.4)、7.52 (b, 1H)、7.31 (d, 1H, J = 8.8)、7.24 (d, 1H, J = 2.0)、6.95 (dd, 1H, J = 8.8, 2.2)、4.50 (t, 2H, J = 5.5)、3.89 (t, 2H, J = 5.5)、3.83 - 3.79 (m, 4H)、3.22 - 3.17 (m, 4H)。

20

【0461】

407.3 - (3 - クロロ - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル) - 7 - モルホリノ - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドの製造

3 - (4 - (2 - プロモエトキシ) - 3 - クロロフェニル) - 7 - モルホリノ - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド (110 mg、0.146 mmol、実施例 407 A) を DMF (5 ml) に溶解した。モルホリン (0.045 ml、0.517 mmol) および K_2CO_3 (66 mg、0.478 mmol) を加え、混合物を 75 で 1 時間加熱した。さらにモルホリン (0.10 ml、1.148 mmol) を加え、混合物をさらに 1 時間撹拌した。混合物を体積 ~ 1 ml に濃縮し、次いで 3 ml DMSO + 3 ml MeOH で希釈し、0.45 μ m ナイロンフィルターを通して濾過し、プラパラティブ HPLC で精製した。生成物を含むフラクションをエバポレートして乾燥し、67.8 mg の 3 - (3 - クロロ - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル) - 7 - モルホリノ - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドを得た。

30

MS (ESI) m/e^+ = 535/537, m/e^- = 533/535 [1 Cl 同位体パターン]。HPLC 保持時間 : 15.81 分。 (Sunfire C18 3.5 μ m、3.0 x 150 mm カラム、15 分間のグラジエント、10 - 100 % B、0.5 mL / 分、溶媒 A : 5 % CH_3CN - 95 % H_2O - 0.1 % TFA ; 溶媒 B : 95 % CH_3CN - 5 % H_2O - 0.1 % TFA、次いで 100 % B の均一濃度)。 1H NMR (DMSO- d_6) ppm 11.13 (s, 1H)、8.49 (d, 1H, J = 1.5)、8.34 (b, 1H)、8.14 (d, 1H, J = 1.5)、8.07 (d, 1H, J = 8.5)、7.99 (d, 1H, J = 2.3)、7.82 (dd, 1H, J = 8.6, 2.4)、7.51 (b, 1H)、7.31 (d, 1H, J = 8.8)、7.24 (d, 1H, J = 2.0)、6.94 (dd, 1H, J = 8.8, 2.0)、4.26 (t, 2H, J = 5.8)、3.83 - 3.79 (m, 4H)、3.64 - 3.59 (m, 4H)、3.22 - 3.17 (m, 4H)、2.79 (t, 2H, J = 5.8)、2.58 - 2.54 (m, 4H)。

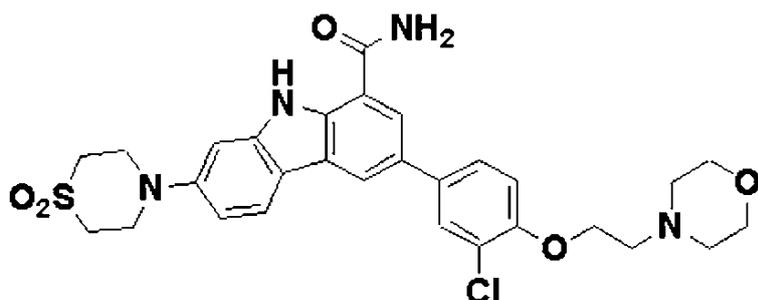
40

【0462】

50

実施例 408

【化310】

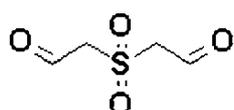


10

3 - (3 - クロロ - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル) - 7 - (1 , 1 - ジオキソ - チオモルホリノ) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

408A . 2 , 2' - スルホニルジアセトアルデヒドの製造

【化311】



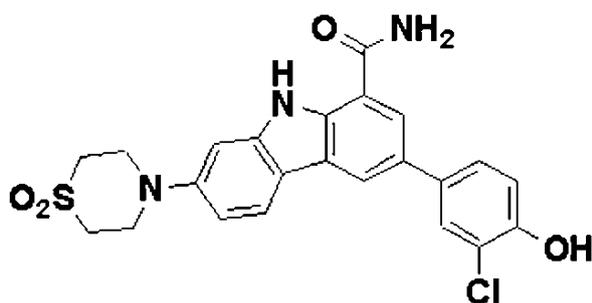
3 - スルホレン (CAS 77 - 79 - 2、0.591 g、5 mmol) を 250 ml の丸底フラスコ内でジクロロメタン (35 ml) に溶解し、-78 で冷却した。溶液の色が淡い青で持続するまで (~ 15 分間)、オゾンの気泡を溶液に通した。窒素の気泡を混合物に通して過剰のオゾン进行パーズし、ジメチルジスルフィド (1.479 ml、20.00 mmol) を加え、フラスコを冷凍庫 (-20) に移し、1 時間放置した。2, 2' - スルホニルジアセトアルデヒドの溶液を、さらに精製することなく用いた。

20

【0463】

408B . 3 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 7 - (1 , 1 - ジオキソ - チオモルホリノ) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドの製造

【化312】



30

7 - アミノ - 3 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド (460 mg、0.785 mmol、実施例 406A) およびナトリウムシアノボロヒドリド (560 mg、8.91 mmol) をメタノール (20 mL) + THF (20.00 mL) に溶解した。オルソギ酸トリメチル (5 mL、45 mmol) および酢酸 (100 μl、1.747 mmol) を加え、次いで実施例 408A の粗反応混合物 (~ 5 mmol の 2, 2' - スルホニルジアセトアルデヒド / CH₂Cl₂) を加えた。反応混合物を室温で 90 分間攪拌し、次いで酢酸エチルおよび希釈した NH₄Cl 水溶液 (500 mL 水 + 25 mL 飽和溶液) で分液処理した。水層を再度酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。逆相 HPLC による精製を試み、79.6 mg の 3 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 7 - (1 , 1 - ジオキソ - チオモルホリノ) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド (純度 ~ 80%) を得、さらに精製することなく用いた。

40

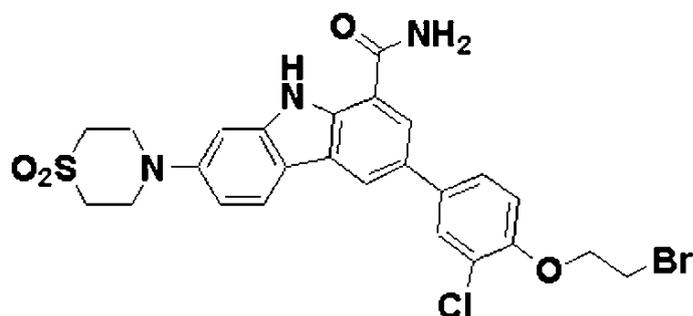
50

MS (ESI) $m/e^+ = 470/472$, $m/e^- = 468/470$ [1 Cl 同位体パターン].

【0464】

408C. 3 - (4 - (2 - プロモエトキシ) - 3 - クロロフェニル) - 7 - (1, 1 - ジオキソ - チオモルホリノ) - 9H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドの製造

【化313】



10

3 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 7 - (1, 1 - ジオキソ - チオモルホリノ) - 9H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド (49.4 mg, 0.084 mmol, 実施例 408B)、 K_2CO_3 (150 mg, 1.085 mmol)、DMF (6 ml) および 1, 2 - ジプロモエタン (0.09 ml, 1.044 mmol) を 100 ml の丸底フラスコにとり、室温で 4.5 時間攪拌した。反応混合物を、100 ml 水 + クエン酸 (0.5 M 水溶液) (10 ml, 5.00 mmol) をロードした分液漏斗に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を $NaHCO_3$ 水溶液、次いでブラインで希釈し (1 + 5)、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、エバポレートして乾燥し、48.6 mg の 3 - (4 - (2 - プロモエトキシ) - 3 - クロロフェニル) - 7 - (1, 1 - ジオキソ - チオモルホリノ) - 9H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドを得、さらに精製することなく用いた。推定純度：~90% (LCMS による)。

20

MS (ESI) $m/e^+ = 576/578/580$, $m/e^- = 574/576/578$, 1 Br および 1 Cr の同位体パターンと一致。

【0465】

408. 3 - (3 - クロロ - 4 - (2 - モルホリノエトキシ)フェニル) - 7 - (1, 1 - ジオキソ - チオモルホリノ) - 9H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドの製造

30

3 - (4 - (2 - プロモエトキシ) - 3 - クロロフェニル) - 7 - (1, 1 - ジオキソ - チオモルホリノ) - 9H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド (48.6 mg, 0.076 mmol, 実施例 408C) を DMF (5 ml) に溶解した。モルホリン (0.1 ml, 1.15 mmol) および K_2CO_3 (40 mg, 0.29 mmol) を加え、混合物を 75 で 2 時間攪拌した。0.45 μ m ナイロンフィルターを通して混合物を濾過し、プラパラティブ HPLC で精製した。生成物を含むフラクションをエバポレートして乾燥し、43.0 mg の 3 - (3 - クロロ - 4 - (2 - モルホリノエトキシ)フェニル) - 7 - (1, 1 - ジオキソ - チオモルホリノ) - 9H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドを得た。

MS (ESI) $m/e^+ = 583/585$, $m/e^- = 581/583$ [1 Cl 同位体パターン]. HPLC 保持時間：14.31 分。(Sunfire C18 3.5 μ m, 3.0 x 150 mm カラム、15 分間のグラジエント、10 - 100% B、0.5 mL / 分、溶媒 A：5% CH_3CN - 95% H_2O - 0.1% TFA；溶媒 B：95% CH_3CN - 5% H_2O - 0.1% TFA、次いで 100% B の均一濃度)。 1H NMR (DMSO- d_6) ppm 11.12 (s, 1H)、8.53 (d, 1H, $J = 1.2$)、8.35 (b, 1H)、8.16 (d, 1H, $J = 1.5$)、8.11 (d, 1H, $J = 8.8$)、7.99 (d, 1H, $J = 2.3$)、7.82 (dd, 1H, $J = 8.5, 2.2$)、7.53 (b, 1H)、7.34 (d, 1H, $J = 2.0$)、7.31 (d, 1H, $J = 8.8$)、7.00 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.2$)、4.26 (t, 2H, $J = 5.8$)、3.85 (b, 4H)、3.64 - 3.59 (m, 4H)、3.23 (b, 4H)、2.79 (t, 2H, $J = 5.8$)、2.58 - 2.54 (m, 4H)。

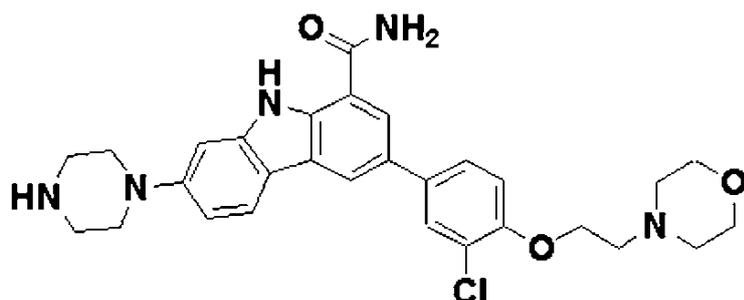
40

【0466】

50

実施例 409

【化314】

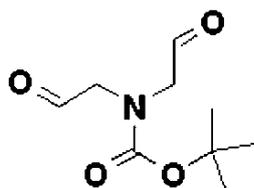


10

3 - (3 - クロロ - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル) - 7 - (ピペラジン - 1 - イル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

409A. tert-ブチルビス(2-オキソエチル)カルバメートの製造

【化315】



20

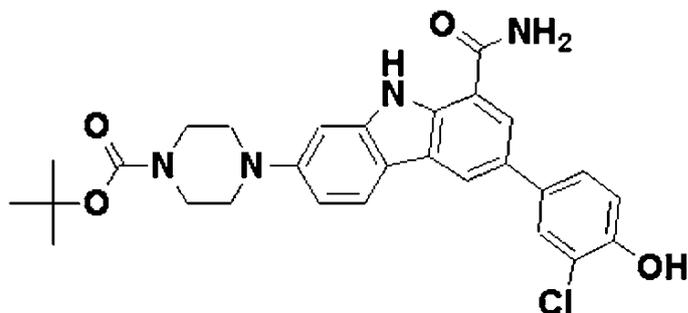
tert-ブチル2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート(1.692g、10mmol)を250mlの丸底フラスコ内でジクロロメタン(35ml)に溶解し、-78で冷却した。溶解したオゾンの色が薄い青で持続するまで、溶液にオゾンの気泡を通した(~15分間)。青色が消えるまで溶液に窒素の気泡を通し、次いでジメチルスルフィド(2.96ml、40.0mmol)を加え、フラスコを冷凍庫(-20)に移し、1時間放置した。tert-ブチルビス(2-オキソエチル)カルバメートの溶液を、さらに精製することなく用いた。

【0467】

409B. tert-ブチル4-(8-カルバモイル-6-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-9H-カルバゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの製造

30

【化316】



40

7-アミノ-3-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド(2.00g、3.41mmol、実施例406A)およびナトリウムシアノボロヒドリド(1.40g、22.3mmol)をメタノール(40mL)+THF(40.00mL)に溶解した。オルソギ酸トリメチル(24ml、109mmol)および酢酸(300μl、5.2mmol)を加え、次いで実施例409Aの粗反応混合物(~10mmolのtert-ブチルビス(2-オキソエチル)カルバメート/CH₂Cl₂)を加えた。反応混合物を室温で90分間攪拌し、次いで酢酸エチルおよび希釈したNH₄Cl水溶液(500ml水+25ml飽和溶液)で分液処理した。水層を再度

50

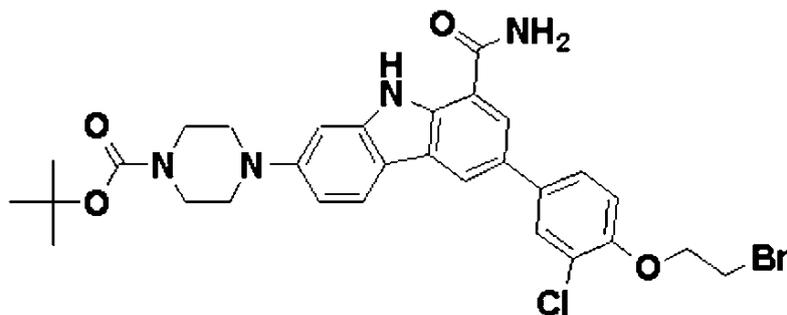
酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカクロマトグラフィ（160gカートリッジ、800ml EtOAc + DCM（1+1）、次いで0%から10% MeOH / EtOAc + DCM（1+1）のグラジエント溶出）により、365mgのtert-ブチル4-（8-カルバモイル-6-（3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル）-9H-カルバゾール-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（純度~50%）を得、さらに精製することなく用いた。

MS (ESI) $m/e^+ = 521/523$, $m/e^- = 519/521$ [1 Cl 同位体パターン].

【0468】

409C. tert-ブチル4-（6-（4-（2-プロモエトキシ）-3-クロロフェニル）-8-カルバモイル-9H-カルバゾール-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレートの製造

【化315】



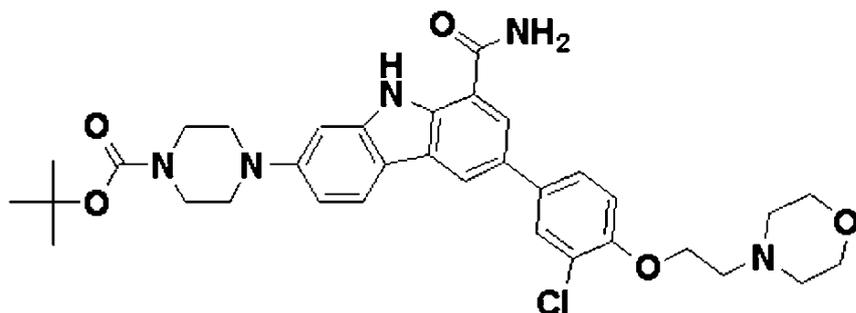
tert-ブチル4-（8-カルバモイル-6-（3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル）-9H-カルバゾール-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（推定純度~50%、365mg、~0.35mmol、実施例409B）、 K_2CO_3 （1.12g、8.10mmol）、DMF（20ml）および1,2-ジプロモエタン（0.64ml、7.4mmol）を100mlの丸底フラスコにとり、室温で17時間攪拌した。反応混合物を、100ml水+クエン酸（0.5M水溶液）（60ml、30mmol）をロードした分液漏斗に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を $NaHCO_3$ 水溶液、次いでブラインで希釈し（1+5）、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、エバポレートして乾燥し、342mgのtert-ブチル4-（6-（4-（2-プロモエトキシ）-3-クロロフェニル）-8-カルバモイル-9H-カルバゾール-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレートを得、さらに精製することなく用いた。推定純度（LCMS）：~55%.

MS (ESI) $m/e^+ = 627/629/631$, $m/e^- = 625/627/629$, 1 Br および 1 Cl の同位体パターンと一致.

【0469】

409D. tert-ブチル4-（8-カルバモイル-6-（3-クロロ-4-（2-モルホリノエトキシ）フェニル）-9H-カルバゾール-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレートの製造

【化318】



tert-ブチル4-（6-（4-（2-プロモエトキシ）-3-クロロフェニル）-

10

20

30

40

50

8 - カルバモイル - 9 H - カルバゾール - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (342 mg、推定純度 55%、 ~ 0.30 mmol、実施例 409C) を DMF (6 ml) に溶解した。モルホリン (0.5 ml、5.7 mmol) および K_2CO_3 (160 mg、1.16 mmol) を加え、混合物を 75 で 2 時間加熱した。反応混合物を、100 ml 水 + 25 ml 飽和 NH_4Cl 水溶液をロードした分液漏斗に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、エバポレートして乾燥した。プラパラティブ HPLC による精製により、170 mg の tert - ブチル 4 - (8 - カルバモイル - 6 - (3 - クロロ - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを得た。

MS (ESI) m/e+ = 634/636, m/e- = 632/634 [1 Cl 同位体パターン]. HPLC 保持時間: 16.96 分. (Sunfire C18 3.5 μ m, 3.0 x 150 mm カラム、15 分間のグラジエント、10 - 100% B、0.5 mL / 分、溶媒 A: 5% CH_3CN - 95% H_2O - 0.1% TFA; 溶媒 B: 95% CH_3CN - 5% H_2O - 0.1% TFA、次いで 100% B の均一濃度). 1H NMR (DMSO- d_6) ppm 11.14 (s, 1H)、8.50 (d, 1H, J = 1.3)、8.33 (b, 1H)、8.14 (d, 1H, J = 1.5)、8.07 (d, 1H, J = 8.8)、7.98 (d, 1H, J = 2.3)、7.82 (dd, 1H, J = 8.8, 2.3)、7.51 (b, 1H)、7.31 (d, 1H, J = 8.8)、7.25 (d, 1H, J = 2.0)、6.95 (dd, 1H, J = 8.8, 2.0)、4.26 (t, 2H, J = 5.8)、3.63 - 3.59 (m, 4H)、3.53 (b, 4H)、3.21 - 3.17 (m, 4H)、2.79 (t, 2H, J = 5.8)、2.58 - 2.54 (m, 4H)、1.46 (s, 9H).

【0470】

409.3 - (3 - クロロ - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル) - 7 - (ピペラジン - 1 - イル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドの製造

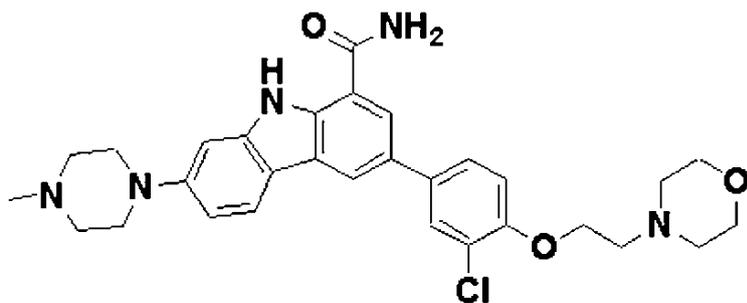
tert - ブチル 4 - (8 - カルバモイル - 6 - (3 - クロロ - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (124.3 mg、0.171 mmol)、 $ClCH_2CH_2Cl$ (6 ml) および TFA (2 ml、26.0 mmol) を混合し、室温で 45 分間攪拌した。揮発性物質をエバポレートし、粗生成物を 6 ml の MeOH に溶解した。その 2 ml ずつを (粗生成物の 1/3) を以下の実施例 410 および 411 の合成に用いた。残りの 1/3 をプラパラティブ HPLC で精製した。生成物を含むフラクションを Waters MCX カートリッジを通して濾過し、MeOH で洗浄し、2 M NH_3 / MeOH で溶出し、エバポレートして乾燥し、19.4 mg の 3 - (3 - クロロ - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル) - 7 - (ピペラジン - 1 - イル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドを得た。

MS (ESI) m/e+ = 534/536, m/e- = 532/534 [1 Cl 同位体パターン]. HPLC 保持時間: 4.72 分. (Sunfire C18 3.5 μ m, 3.0 x 150 mm カラム、15 分間のグラジエント、10 - 100% B、0.5 mL / 分、溶媒 A: 5% CH_3CN - 95% H_2O - 0.1% TFA; 溶媒 B: 95% CH_3CN - 5% H_2O - 0.1% TFA、次いで 100% B の均一濃度). 1H NMR (CD_3OD) ppm 8.33 (d, 1H, J = 1.5)、8.04 (d, 1H, J = 1.8)、8.02 (d, 1H, J = 8.5)、7.84 (d, 1H, J = 2.3)、7.68 (dd, 1H, J = 8.5, 2.5)、7.19 (d, 1H, J = 8.7)、7.15 (d, 1H, J = 2.0)、6.98 (dd, 1H, J = 8.8, 2.0)、4.28 (t, 2H, J = 5.4)、3.76 - 3.73 (m, 4H)、3.40 - 3.25 (m, 4H, overlap with CD_3OD signal)、3.09 - 3.04 (m, 4H)、2.91 (t, 2H, J = 5.4)、2.73 - 2.69 (m, 4H).

【0471】

実施例 410

【化 3 1 9】



10

3 - (3 - クロロ - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル) - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

実施例 409 の粗生成物 [3 - (3 - クロロ - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル) - 7 - (ピペラジン - 1 - イル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド (~ 30 mg、~ 0.057 mmol) をその TFA 塩として含む] の 1 / 3 を MeOH (2 ml) および THF (2.0 ml) に溶解した。酢酸カリウム (0.022 g、0.224 mmol) を加え、pH が ~ 4 - 5 であることを確認した。ホルムアルデヒド (水溶液、37%) (0.05 ml、0.672 mmol)、次いでオルソギ酸トリメチル (1 ml、9.05 mmol) を加え、混合物を室温で 5 分間撹拌した。ナトリウムシアノボロヒドリド (15 mg、0.239 mmol) を加え、撹拌を室温で 1 時間続けた。反応混合物を希釈した NaHCO₃ 水溶液および EtOAc で分液処理した。有機層を再度希釈した (1 + 5) NaHCO₃ 水溶液、次いでブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、エバポレートして乾燥した。粗生成物をプラパラティブ HPLC で精製し、21.6 mg の 3 - (3 - クロロ - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル) - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドを得た。

20

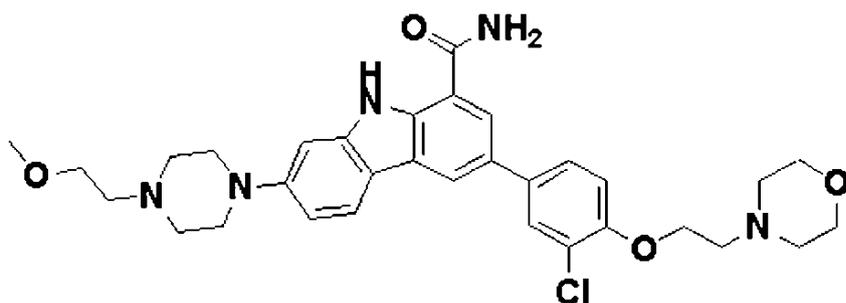
MS (ESI) m/e+ = 548/550 [1 Cl 同位体パターン] . HPLC 保持時間 : 4.22 分 . (Sunfire C18 3.5 μm、3.0 x 150 mm カラム、15 分間のグラジエント、10 - 100% B、0.5 mL / 分、溶媒 A : 5% CH₃CN - 95% H₂O - 0.1% TFA ; 溶媒 B : 95% CH₃CN - 5% H₂O - 0.1% TFA、次いで 100% B の均一濃度) . ¹H NMR (CD₃OD) ppm 8.32 (d, 1H, J = 1.7)、8.03 (d, 1H, J = 1.8)、8.01 (d, 1H, J = 8.5)、7.83 (d, 1H, 1.8)、7.67 (dd, 1H, J = 8.5, 2.5)、7.18 (d, 1H, J = 8.8)、7.14 (d, 1H, J = 2.0)、6.97 (dd, 1H, J = 8.8, 2.0)、4.27 (t, 2H, J = 5.4)、3.76 - 3.73 (m, 4H)、3.36 - 3.25 (m, 4H, overlap with CD₃OD signal)、2.90 (t, 2H, J = 5.3)、2.73 - 2.66 (m, 8H)、2.39 (s, 3H) .

30

【 0 4 7 2 】

実施例 411

【化 3 2 0】



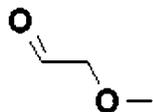
40

3 - (3 - クロロ - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル) - 7 - (4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

411A . 2 - メトキシアセトアルデヒドの製造

50

【化 3 2 1】



2 ml のマイクロ波バイアルに、メトキシアセトアルデヒドジメチルアセタール (0.129 mL、1 mmol) および HCl (1 M 水溶液) (1.000 mL、1.000 mmol) をとり、密閉し、80 で 10 分間加熱した。反応混合物を室温に昇温し、そのまま、次の実験に用いた (実施例 4 1 1)。

【0 4 7 3】

4 1 1 . 3 - (3 - クロロ - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル) - 7 - (4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドの製造

実施例 4 0 9 の粗生成物 [3 - (3 - クロロ - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル) - 7 - (ピペラジン - 1 - イル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド (~ 3 0 mg、~ 0.057 mmol) をその TFA 塩として含む] の 1 / 3 を MeOH (2 ml) および THF (2.0 ml) に溶解した。酢酸カリウム (0.250 g、2.55 mmol) および実施例 4 1 1 A の粗生成物 (~ 1 mmol の 2 - メトキシアセトアルデヒド / 1 ml 1 N HCl 水溶液) を加え、pH が ~ 4 - 5 であることを確認した。オルソギ酸トリメチル (2 ml、18.1 mmol) を加え、混合物を 5 分間室温で撹拌した。ナトリウムシアノボロヒドリド (18 mg、0.286 mmol) を加え、撹拌を室温で 1 時間続けた。反応混合物を希釈した NaHCO₃ 水溶液および EtOAc で分液処理した。有機層を再度希釈した (1 + 5) NaHCO₃ 水溶液、次いでブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、エバポレートして乾燥した。粗生成物をプラパラティブ HPLC で精製し、26.0 mg の 3 - (3 - クロロ - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル) - 7 - (4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドを得た。

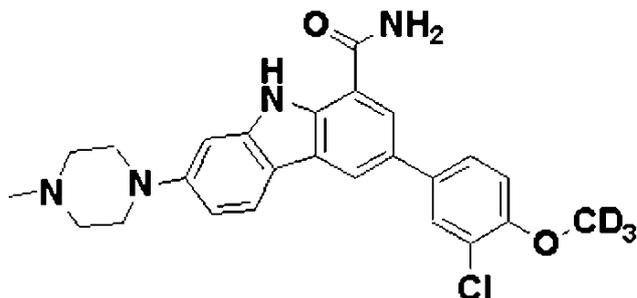
MS (ESI) m/e+ = 592/594 [1 Cl 同位体パターン]. HPLC 保持時間 : 5.69 分.

(Sunfire C18 3.5 μm、3.0 x 150 mm カラム、15 分間のグラジエント、10 - 100% B、0.5 mL / 分、溶媒 A : 5% CH₃CN - 95% H₂O - 0.1% TFA ; 溶媒 B : 95% CH₃CN - 5% H₂O - 0.1% TFA、次いで 100% B の均一濃度). ¹H NMR (CD₃OD) ppm 8.33 (d, 1H, J = 1.8)、8.03 (d, 1H, J = 1.8)、8.01 (d, 1H, J = 8.5)、7.83 (d, 1H, 2.2)、7.68 (dd, 1H, J = 8.7, 2.4)、7.18 (d, 1H, J = 8.5)、7.14 (d, 1H, J = 2.1)、6.97 (dd, 1H, J = 8.6, 2.2)、4.28 (t, 2H, J = 5.4)、3.76 - 3.73 (m, 4H)、3.61 (t, 2H, J = 5.6)、3.38 (s, 3H)、3.36 - 3.25 (m, 4H, overlap with CD₃OD signal)、2.90 (t, 2H, J = 5.4)、2.79 - 2.75 (m, 4H)、2.73 - 2.67 (m, 6H).

【0 4 7 4】

実施例 4 1 2

【化 3 2 2】

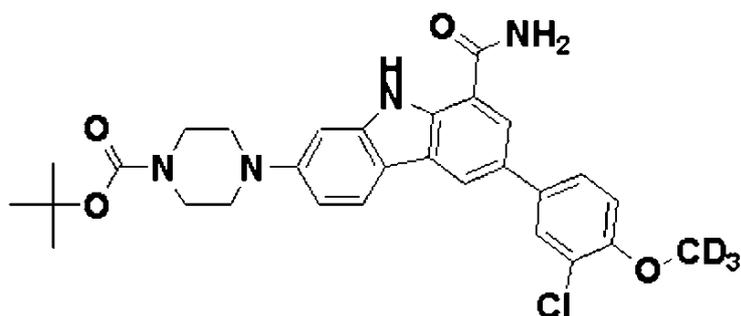


3 - (3 - クロロ - 4 - トリジューテロメトキシフェニル) - 7 - (4 - メチルピペラジ

ン - 1 - イル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

4 1 2 A . t e r t - ブチル 4 - (8 - カルバモイル - 6 - (3 - クロロ - 4 - トリジューテロメトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの製造

【化 3 2 3】



10

1 0 0 m l の丸底フラスコに t e r t - ブチル 4 - (8 - カルバモイル - 6 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (0 . 2 9 g 、 0 . 1 6 7 m m o l 、 実施例 4 0 9 B) 、 K_2CO_3 (0 . 4 0 g 、 2 . 8 9 m m o l) および DMF (2 0 m l) をとった。ヨードメタン - d 3 (0 . 1 7 m l 、 2 . 7 3 m m o l) を加え、混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。反応混合物を、5 0 0 m l 水 + 2 5 m l 飽和 NH_4Cl 水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を希釈した (1 + 5) $NaHCO_3$ 水溶液で 2 回、次いでブラインで 1 回洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、エバポレートして乾燥した。粗生成物を DMSO + MeOH に溶解し、プラパラティブ HPLC で精製した。生成物を含むフラクションを Waters MCX カートリッジ (5 g の吸着剤) で濾過し、カートリッジを MeOH で洗浄し、生成物を 2 M NH_3 / MeOH およびジクロロメタンの 1 : 1 混合物で溶出した。揮発性物質をエバポレートし、3 1 . 0 m g の t e r t - ブチル 4 - (8 - カルバモイル - 6 - (3 - クロロ - 4 - トリジューテロメトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを得た。

20

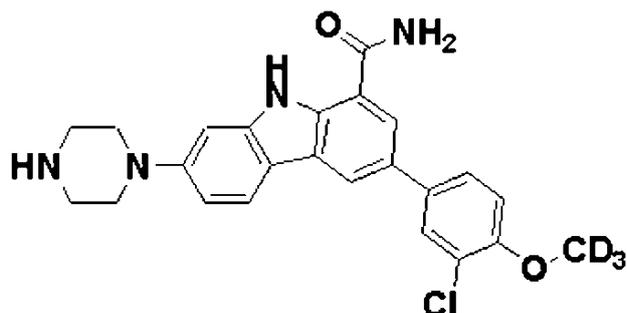
MS (ESI) m/e+ = 538/540, 1-Cl-同位体パターン, $[M+H]^+$ と一致。 1H NMR ($CDCl_3$) ppm 10.24 (s, 1H)、8.23 (d, 1H, $J = 1.2$)、7.98 (d, 1H, $J = 8.3$)、7.69 (d, 1H, $J = 2.3$)、7.63 (d, 1H, $J = 1.0$)、7.52 (dd, 1H, $J = 8.5, 2.3$)、7.03 (d, 1H, $J = 8.3$)、6.98 - 6.94 (m, 2H)、3.67 - 3.62 (m, 4H)、3.29 - 3.23 (b, 4H)、1.52 (s, 9H)。

30

【 0 4 7 5】

4 1 2 B . 3 - (3 - クロロ - 4 - トリジューテロメトキシフェニル) - 7 - (ピペラジン - 1 - イル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドの製造

【化 3 2 4】



40

t e r t - ブチル 4 - (8 - カルバモイル - 6 - (3 - クロロ - 4 - (トリジューテロメトキシ) フェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (3 1 m g 、 0 . 0 5 8 m m o l) を $ClCH_2CH_2Cl$ (1 0 m l) に溶解した。TFA (2 m l 、 2 6 . 0 m m o l) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物

50

をエバポレートして乾燥し、粗生成物をさらに精製することなく用いた。

MS (ESI) m/e+ = 438/440 (1 Cl 同位体パターン)。

【0476】

412.3 - (3-クロロ-4-トリジューテロメトキシフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

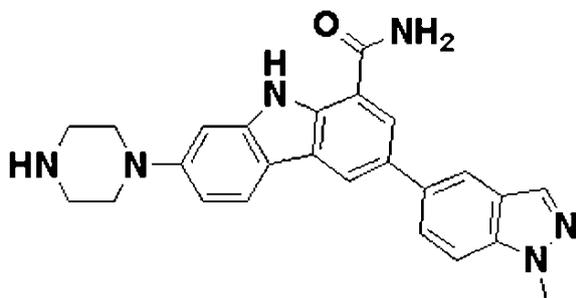
実施例412Bの粗生成物[0.058mmolの3-(3-クロロ-4-(トリジューテリオメトキシ)フェニル)-7-(ピペラジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドをそのTFA塩として含む]をMeOH(2ml)およびTHF(2ml)に溶解した。酢酸カリウム(0.022g、0.224mmol)を加え、pHが~4-5であることを確認した。ホルムアルデヒド(水溶液、37%)(0.050ml、0.672mmol)、次いでオルソギ酸トリメチル(1ml、9.05mmol)を加え、混合物を5分間室温で撹拌した。ナトリウムシアノボロヒドリド(15mg、0.239mmol)を加え、混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を希釈したNaHCO₃水溶液およびEtOAcで分液処理した。水層を再度EtOAcで洗浄した。有機層を合わせ、ブラインで1回洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、エバポレートして乾燥した。粗生成物をプラパラティブHPLCで精製した。生成物を含むフラクションをWaters MCXカートリッジ(1g)で濾過し、カートリッジをMeOHで洗浄し、生成物を2M NH₃/MeOH+CH₂Cl₂で溶出し、エバポレートして乾燥し、13.8mgの3-(3-クロロ-4-トリジューテロメトキシフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを得た。

MS (ESI) m/e+ = 452/454 (1 Cl 同位体パターン), 目的生成物と一致。HPLC保持時間: 8.03分。(Sunfire C18 3.5μm, 3.0x150mmカラム、15分間のグラジエント、10-100%B、0.5mL/分、溶媒A: 5%CH₃CN-95%H₂O-0.1%TFA; 溶媒B: 95%CH₃CN-5%H₂O-0.1%TFA、次いで100%Bの均一濃度。) ¹H NMR (CDCl₃) ppm 10.21 (s, 1H)、8.23 (d, 1H, J = 1.2)、7.97 (d, 1H, J = 8.3)、7.70 (d, 1H, J = 2.3)、7.61 (d, 1H, J = 1.5)、7.53 (dd, 1H, J = 8.5, 2.3)、7.04 (d, 1H, J = 8.5)、7.00-6.95 (m, 2H)、3.38-3.34 (m, 4H)、2.69-2.64 (m, 4H)、2.41 (s, 3H)

【0477】

実施例413

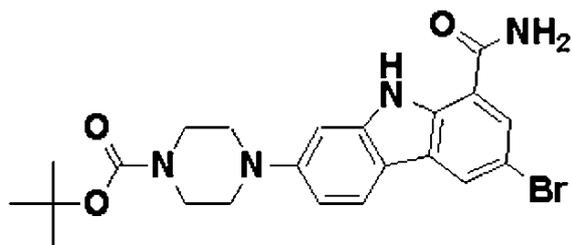
【化325】



3-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-7-(ピペラジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド

413A. tert-ブチル4-(6-プロモ-8-カルバモイル-9H-カルバゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの製造

【化326】



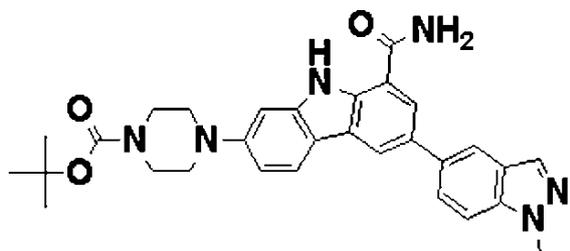
7 - アミノ - 3 - ブロモ - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド (0 . 7 8 g 、
 1 . 2 8 2 m m o l 、 実施例 4 8 0 B) をメタノール (4 0 m L) + T H F (2 0 . 0 m
 1) に溶解した。酢酸カリウム (0 . 1 2 6 g 、 1 . 2 8 2 m m o l) を pH が ~ 4 - 5
 になるまで加えた。オルソギ酸トリメチル (6 m l 、 5 4 m m o l) 、 次いで ~ 2 . 9 m
 m o l の tert - ブチルピス (2 - オキソエチル) カルバメート / 1 0 m l C H ₂ C
 l ₂ 溶液 (実施例 4 0 9 A) を加えた。反応混合物を室温で 5 分間攪拌し、次いでナトリ
 ウムシアノボロヒドリド (5 0 3 m g 、 8 m m o l) を加え、混合物を室温で 1 8 時間攪
 拌した。反応混合物を酢酸エチルおよび希釈した N a H C O ₃ 水溶液 (5 0 0 m l 水 + 2
 5 m l 飽和溶液) で分液処理した。水層を再度酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、
 ブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を M e O
 H + D C M に溶解し、S t r a t a X - C 強陽イオン交換カートリッジ (2 x 5 g の吸
 着剤) で濾過した。カートリッジをメタノールで洗浄し、生成物を 2 M N H ₃ / M e O
 H および D C M の 1 + 1 混合物で溶出し、0 . 4 9 g の tert - ブチル 4 - (6 - ブロ
 モ - 8 - カルバモイル - 9 H - カルバゾール - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレ
 ートを得た。推定純度 ~ 5 0 % . この物質を、そのまま、次の反応に用いた。

MS (ESI) m/e+ = 473/475 (1 Br 同位体パターン) .

【0478】

4 1 3 B . tert - ブチル 4 - (8 - カルバモイル - 6 - (1 - メチル - 1 H - インダ
 ゴール - 5 - イル) - 9 H - カルバゾール - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレ
 ートの製造

【化327】



2 0 m l のマイクロ波バイアルに、 tert - ブチル 4 - (6 - ブロモ - 8 - カルバモ
 イル - 9 H - カルバゾール - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (0 . 4 9 g
 、 0 . 5 1 8 m m o l) 、 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルボロン酸 (0 . 2
 5 5 g 、 1 . 3 7 7 m m o l) 、 D M E (1 5 m L) 、 P d C l ₂ (d p p f) - C H ₂
 C l ₂ 付加物 (4 0 m g 、 0 . 0 4 9 m m o l) および N a ₂ C O ₃ (2 M) (1 . 5 5
 m L 、 3 . 1 0 m m o l) をとった。バイアルを密閉し、1 5 分間窒素をフラッシュし、
 次いで 1 0 0 で 2 時間加熱した。LCMS により、開始物質のプロミドが一部分変換さ
 れたことが分かった。1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イルボロン酸 (0 . 1 1 5
 g 、 0 . 6 2 1 m m o l) 、 P d C l ₂ (d p p f) - C H ₂ C l ₂ 付加物 (3 0 m g 、
 0 . 0 3 7 m m o l) および N a ₂ C O ₃ (2 M) (1 . 0 m L 、 2 . 0 m m o l) を加
 え、加熱を 1 0 0 で 4 時間続けた。反応混合物を 1 0 0 m l 水 + 2 5 m l 飽和 N H ₄ C
 l 水溶液をロードした分液漏斗に注ぎ、E t O A c (2 x) で抽出した。有機層を希釈し
 た N a H C O ₃ 溶液で 1 回、次いでブラインで洗浄し、M g S O ₄ + 3 g S I L I C Y

10

20

30

40

50

CLE (登録商標) チオールレジンを [Pd およびフェロセンをキャプチャーするため] で終夜乾燥した。これを濾過し、エバポレートして乾燥し、粗生成物を得、シリカクロマトグラフィ (100%ジクロロメタンから50%DCM + 50%EtOAcのグラジエント (85フラクション / 12ml、フラクションA)、次いで50%DCM + 50%EtOAcから40%DCM + 40%EtOAc + 20%MeOHのグラジエント (85フラクション / 12ml、フラクションB) で精製した。生成物を含むフラクション (B20 - B27) を合わせ、エバポレートして乾燥し、168mgのtert-ブチル4-(8-カルバモイル-6-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-9H-カルバゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを得た。推定純度 ~ 50% (相当量の1-メチル-1H-インダゾール-5-イルボロン酸を含む)。

10

MS (ESI) m/e+ = 525.

【0479】

413.3 - (1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) - 7 - (ピペラジン-1-イル) - 9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

実施例413Bの粗生成物 [168mg、~0.16mmolのtert-ブチル4-(8-カルバモイル-6-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-9H-カルバゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート] を $ClCH_2CH_2Cl$ (20ml) に懸濁した。TFA (2ml、26.0mmol) を加え、完全に溶解した。反応混合物を室温で2.5時間攪拌し、次いでエバポレートして乾燥した。生成物をプラパラティブHPLCで精製し、62.6mgの3-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) - 7 - (ピペラジン-1-イル) - 9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを得た。その「遊離塩基生成物」をMeOHに懸濁した。1.0eqのHCl (147μlの1.00M水溶液) を加え、完全に溶解した。エバポレートして乾燥し、67.8mgの3-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) - 7 - (ピペラジン-1-イル) - 9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドをその一塩酸塩として得た。

20

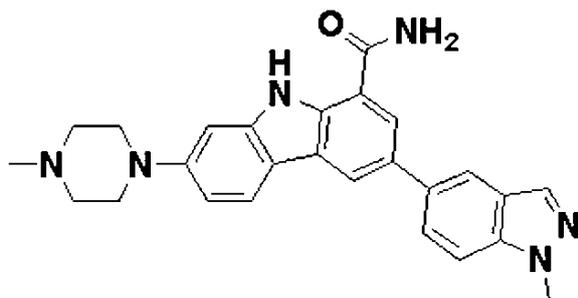
MS (ESI) m/e+ = 425. HPLC保持時間: 5.82分. (Sunfire C18 3.5μm, 3.0 x 150mmカラム、15分間のグラジエント、10-100%B、0.5mL/分、溶媒A: 5%CH₃CN - 95%H₂O - 0.1%TFA; 溶媒B: 95%CH₃CN - 5%H₂O - 0.1%TFA、次いで100%Bの均一濃度). ¹H NMR (CD₃OD) ppm 8.46 (d, 1H, J = 1.5)、8.17 (d, 1H, J = 1.7)、8.13 (b, 1H)、8.11-8.07 (m, 2H)、7.91 (dd, 1H, J = 1.8, 8.8)、7.67 (d, 1H, J = 8.8)、7.23 (d, 1H, J = 2.0)、7.03 (dd, 1H, J = 8.5, 2.0)、4.12 (s, 3H)、3.56-3.52 (m, 4H)、3.47-3.43 (m, 4H).

30

【0480】

実施例414

【化328】



40

3 - (1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) - 7 - (4-メチルピペラジン-1-イル) - 9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド

3-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) - 7 - (ピペラジン-1-イル) - 9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド、HCl (44mg、0.091mmol、実施例413) をMeOH (7ml) に溶解した。pHをチェックしたところ、~4 -

50

5であった。ホルムアルデヒド（水溶液、37%）（0.050 ml、0.672 mmol）を加え、次いでオルソギ酸トリメチル（1 ml、9.05 mmol）を加えた。室温で5分間攪拌後、ナトリウムシアノボロヒドリド（20 mg、0.318 mmol）を加え、反応物を室温で1時間攪拌し、次いで濃縮して乾燥した。粗生成物をプラパラティブ HPLCにより精製した。生成物を含むフラクションを PHENOMENEX（登録商標）X-Cカートリッジ（2 g）を通して濾過し、カートリッジを MeOH で洗浄し、生成物を 2 M NH₃ / MeOH + CH₂Cl₂ で溶出した。エバポレートして乾燥し、22.0 mg の 3 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド（「遊離塩基」）を得た。生成物を 10 ml MeOH に懸濁し、50 μl の 1.00 N HCl 水溶液（1.00 等量）を加え（完全に溶解した）、揮発性物質をエバポレートし、21.3 mg の 3 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド、塩酸塩を得た。

10

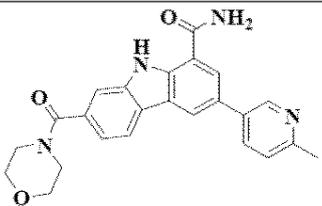
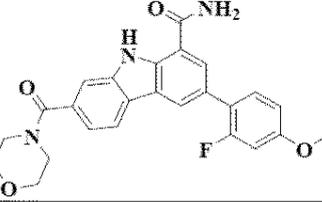
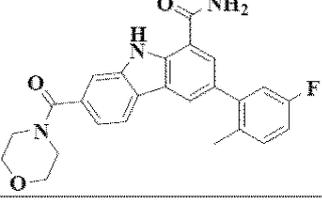
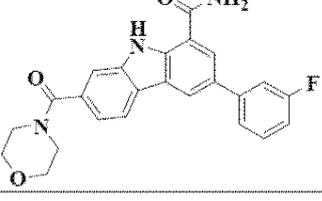
MS (ESI) m/e+ = 439. HPLC 保持時間：5.86 分。（Sunfire C18 3.5 μm、3.0 × 150 mm カラム、15 分間のグラジエント、10 - 100% B、0.5 mL / 分、溶媒 A：5% CH₃CN - 95% H₂O - 0.1% TFA；溶媒 B：95% CH₃CN - 5% H₂O - 0.1% TFA、次いで 100% B の均一濃度）。¹H NMR (CD₃OD) ppm 8.45 (d, 1H, J = 1.8)、8.17 (d, 1H, J = 1.7)、8.12 (b, 1H)、8.11-8.07 (m, 2H)、7.91 (dd, 1H, J = 1.5, 8.7)、7.67 (d, 1H, J = 8.8)、7.23 (d, 1H, J = 2.0)、7.02 (dd, 1H, J = 8.7, 2.2)、4.12 (s, 3H)、4.01 - 3.94 (m, 4H)、3.71 - 3.64 (m, 4H)、3.02 (s, 3H)。

20

【0481】

表 26 の以下の化合物は、実施例 144 に記載の製造方法を用いて合成された。

【表 26】

実施例番号	構造	化学名	保持時間(分)	MS (ESI) m/z*
415		3-(6-メチルピリジン-3-イル)-7-(モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.24(a)	415.16
416		3-(2-フルオロ-4-メキシフェニル)-7-(モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.55(a)	448.14
417		3-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-7-(モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.61(b)	432.17
418		3-(3-フルオロフェニル)-7-(モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	1.56(b)	418.18

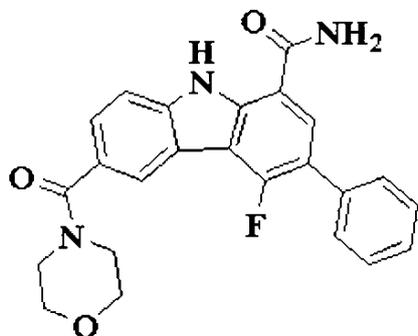
HPLC 条件 a: XTERRA(登録商標) C18 3.0 x 50mm S7 カラム, 3 分のグラジエント, 0-100% B, 4 mL/分. 溶媒 A: 5% CH₃CN - 95% H₂O - 10mM NH₄OAc; 溶媒 B: 95% CH₃CN - 5% H₂O - 10mM NH₄OAc.

HPLC 条件 b: Luna C18 3.0 x 50mm S10 カラム, 3 分のグラジエント, 0-100% B, 4 mL/分. 溶媒 A: 5% CH₃CN - 95% H₂O - 10mM NH₄OAc; 溶媒 B: 95% CH₃CN - 5% H₂O - 10mM NH₄OAc.

【 0 4 8 2 】

実施例 4 2 0

【 化 3 2 9 】



4 - フルオロ - 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 3 - フェニル - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

4 2 0 A . 4 - フルオロ - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ベンゾニトリルの製造

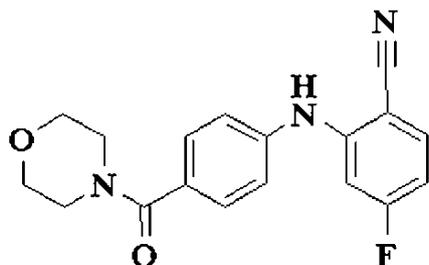
10

20

30

40

【化330】



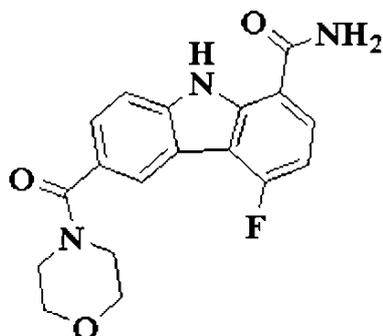
KOtBu (0.968 g, 8.63 mmol) を 100 ml の丸底フラスコ内で DMSO (3 ml) に溶解した。(4-アミノフェニル)(モルホリノ)メタノン (1.631 g, 7.91 mmol) / 7 ml DMSO を加えた。混合物を室温で 15 分間攪拌した。2,4-ジフルオロベンゾニトリル (1 g, 7.19 mmol) / 3 ml DMSO をゆっくりと約 5 分間かけて混合物に加えた。得られた混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、NH₄Cl 水溶液で抽出した。次いで、有機層を水 (4 x)、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濃縮した。2.54 g の粗生成物 4-フルオロ-2-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ベンゾニトリル (80%、LC/MS) を得た。

MS (ESI) m/z 326.11 (M+H)⁺.

【0483】

420B. 4-フルオロ-6-(モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化331】



4-フルオロ-2-(4-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ベンゾニトリル (100 mg, 0.246 mmol) を密閉したマイクロ波チューブ内で Pd(OAc)₂ (138 mg, 0.615 mmol) / AcOH (7 mL) と混合した。混合物をマイクロ波照射により、160 °C で 90 分間加熱した。混合物を濾過し、5 ml AcOH で洗浄した。濾液を濃縮し、プレパラティブ HPLC で精製し、4-フルオロ-6-(モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを得た。

MS (ESI) m/z 342.13 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.87 (s, 1H)、8.19 (s, 1H)、8.11 (s, 1H)、8.03 (dd, 1H, J = 8.3, 5.0)、7.83 (d, 1H, J = 8.6)、7.53 (m, 2H)、7.08 (m, 1H)、3.64 - 3.57 (bm, 8H).

【0484】

420C. 3-プロモ-4-フルオロ-6-(モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

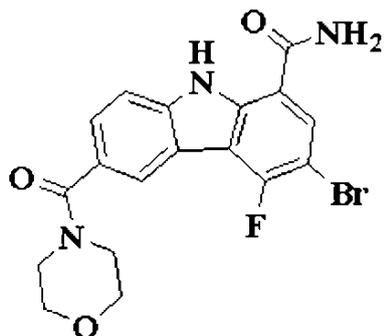
10

20

30

40

【化 3 3 2】



4 - フルオロ - 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド (9 mg、0.026 mmol) を NBS (5.5 mg、0.031 mmol) / DMF (1.5 mL) と混合した。混合物を 80 °C で 20 分間攪拌した。さらに NBS (3 mg、0.017 mmol) を混合物に加え、80 °C でさらに 20 分間加熱した。混合物を濃縮し、プレパラティブ HPLC で精製し、3 - ブロモ - 4 - フルオロ - 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドを得た。MS (ESI) m/z 420 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.72 (s, 1H)、8.32 (d, 1H, J = 6.5)、8.28 (bs, 1H)、8.13 (s, 1H)、7.85 (d, 1H, J = 8.3)、7.64 (bs, 1H)、7.58 (dd, 1H, J = 8.5, 1.6)、3.7 - 3.5 (bm, 8 H) .

【 0 4 8 5 】

420.4 - フルオロ - 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 3 - フェニル - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドの製造

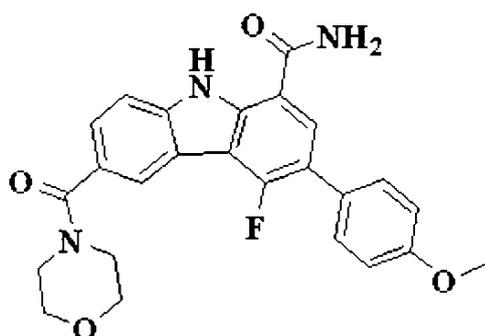
3 - ブロモ - 4 - フルオロ - 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド (25 mg、0.059 mmol)、フェニルボロン酸 (10.88 mg、0.089 mmol)、Pd (Ph₃P)₄ (6.87 mg、5.95 μmol) および Na₂CO₃ (2 M) (0.074 mL、0.149 mmol) を密閉したマイクロ波チューブ内でトルエン (2 mL) および MeOH (1 mL) と混合した。混合物を 105 °C で 3 時間攪拌した。混合物を ACRODISC (登録商標) PTFE 膜 (0.45 μm) を通して濾過し、プレパラティブ HPLC で精製し、9.7 mg の 4 - フルオロ - 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 3 - フェニル - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドを得た。

MS (ESI) m/z 418.06 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.9 (bs, 1H)、8.32 (bs, 1H)、8.19 (d, 1H, J = 7.1)、8.15 (s, 1H)、7.84 (d, 1H, J = 8.6)、7.72 (d, 2H, J = 7.3)、7.62-7.53 (m, 4H)、7.43 (t, 1H, J = 7.3)、3.7 - 3.5 (bm, 8 H) .

【 0 4 8 6 】

実施例 4 2 1

【化 3 3 3】



4 - フルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

3 - ブロモ - 4 - フルオロ - 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール

10

20

30

40

50

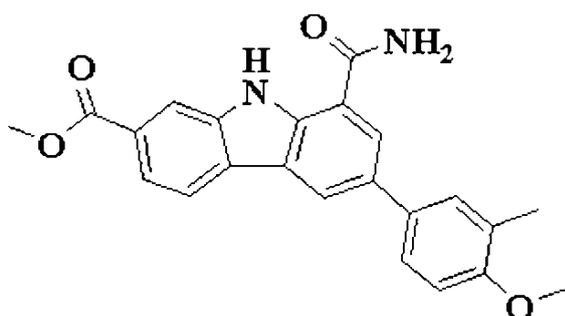
ル - 1 - カルボキシアミド (25 mg、0.059 mmol)、4 - メトキシフェニルボロン酸 (13.56 mg、0.089 mmol)、Pd (Ph₃P)₄ (6.87 mg、5.95 μmol) および Na₂CO₃ (2M) (0.074 mL、0.149 mmol) を密閉したマイクロ波チューブ内でトルエン (2 mL) および MeOH (1 mL) と混合した。混合物を 105 °C で 3 時間攪拌した。混合物を ACRODISC (登録商標) PTFE 膜 (0.45 μm) を通して濾過し、プレパラティブ HPLC を用いて精製し、12.2 mg の表題化合物を得た。

MS (ESI) m/z 448.06 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.86 (bs, 1H)、8.31 (bs, 1H)、8.16 (d, 1H, J = 9.1)、8.14 (s, 1H)、7.83 (d, 1H, J = 8.6)、7.66 (d, 2H, J = 8.2)、7.55 (m, 2H)、7.11 (d, 2H, J = 8.5)、3.84 (s, 3H)、3.7 - 3.5 (bm, 8H).

【0487】

実施例 4 2 2

【化 3 3 4】



メチル 8 - カルバモイル - 6 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - カルボキシレート

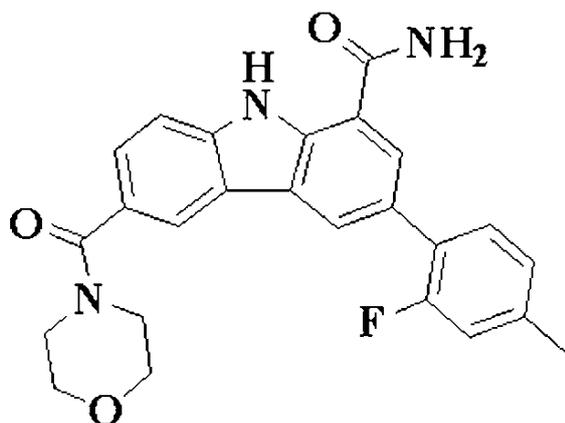
実施例 1 4 4 に記載の製造方法により、表題化合物を実施例 1 5 3 製造時の副産物として単離した。

MS (ESI) m/z 387.15 (M-H)⁻. ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.69 (s, 1H)、8.68 (s, 1H)、8.41 - 8.35 (m, 3H)、8.31 (s, 1H)、7.81 (d, 1H, J = 8.2)、7.71 (m, 2H)、7.58 (bs, 1H)、7.07 (d, 1H, J = 8.2)、3.91 (s, 3H)、3.86 (s, 3H)、2.28 (s, 3H).

【0488】

実施例 4 2 3

【化 3 3 5】



3 - (2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

4 2 3 A . 2 ' - フルオロ - 4 ' - メチル - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ピフェニル - 3 - カルボニトリルの製造

10

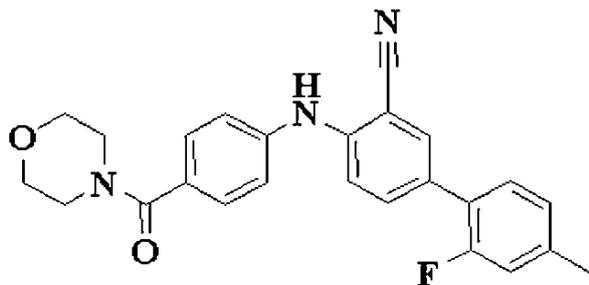
20

30

40

50

【化 3 3 6】



実施例 160B に記載の製造方法により、2-フルオロ-4-メチルフェニルボロン酸を 3, 4-ジメチルフェニルボロン酸の代わりに用い、製造された。

MS (ESI) m/z 416.21 (M+H)⁺.

【0489】

423. 3-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-6-(モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキサミドの製造

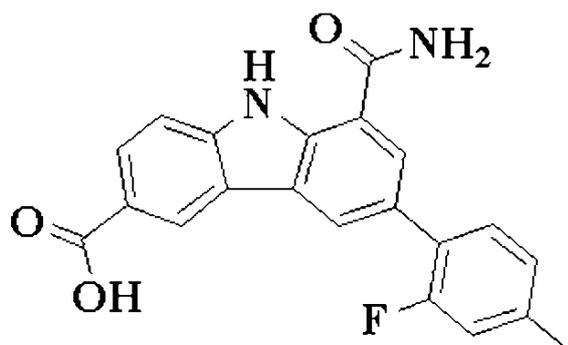
実施例 160 に記載の製造方法により、製造された。

MS (ESI) m/z 432.18 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.66 (s, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.33 (s, 1H)、8.28 (s, 1H)、8.14 (s, 1H)、7.78 (d, 1H, J = 8.6)、7.6-7.55 (m, 2H)、7.49 (d, 1H, J = 8.5)、7.18 (m, 2H)、3.7-3.5 (bm, 8H)、2.4 (s, 3H).

【0490】

実施例 424

【化 3 3 7】



8-カルバモイル-6-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-3-カルボン酸

424. 8-カルバモイル-6-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-3-カルボン酸の製造

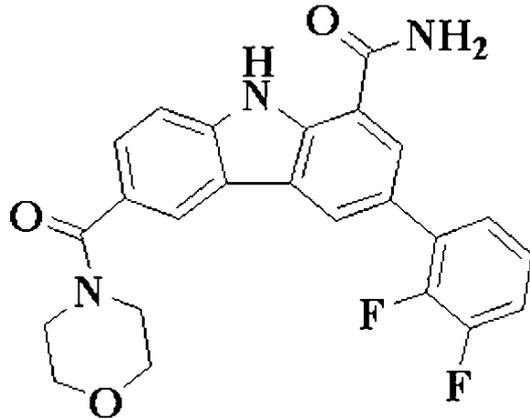
この表題化合物は、実施例 423 製造時の副産物として単離された。

MS (ESI) m/z 361.19 (M-H)⁻. ¹H NMR (MeOD-d₄) ppm 8.86 (s, 1H)、8.50 (s, 1H)、8.17 (dd, 1H, J = 8.6, 1.8)、8.13 (s, 1H)、7.67 (d, 1H, J = 8.5)、7.56 (m, 1H)、7.09-7.17 (m, 2H)、2.45 (s, 3H).

【0491】

実施例 425

【化 3 3 8】

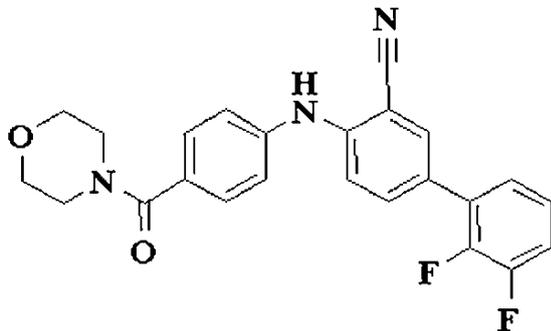


10

3 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

4 2 5 A . 2 ' , 3 ' - ジフルオロ - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ピフェニル - 3 - カルボニトリルの製造

【化 3 3 9】



20

実施例 1 6 0 B に記載の製造方法により、2,3-ジフルオロフェニルボロン酸を 3,4-ジメチルフェニルボロン酸の代わりに用い、製造された。

MS (ESI) m/z 420.14 (M+H)⁺.

30

【0 4 9 2】

4 2 5 . 3 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドの製造

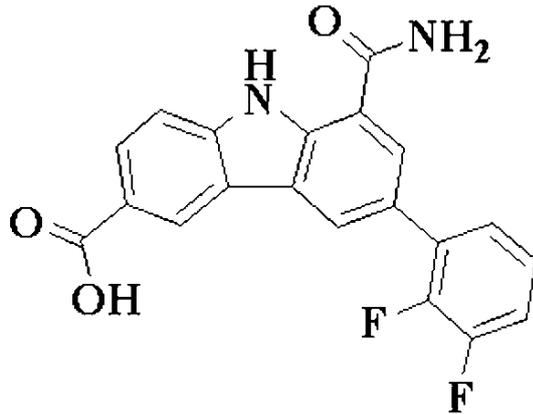
実施例 1 6 0 に記載の製造方法に従い、製造された。

MS (ESI) m/z 436.16 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.73 (s, 1H)、8.65 (s, 1H)、8.36 (s, 1H)、8.30 (s, 1H)、8.20 (s, 1H)、7.80 (d, 1H, J = 8.2)、7.6 (s, 1H)、7.56-7.35 (m, 4H)、3.7-3.5 (bm, 8H).

【0 4 9 3】

実施例 4 2 6

【化 3 4 0】



10

8 - カルバモイル - 6 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 9 H - カルバゾール - 3 - カルボン酸

4 2 6 . 8 - カルバモイル - 6 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 9 H - カルバゾール - 3 - カルボン酸の製造

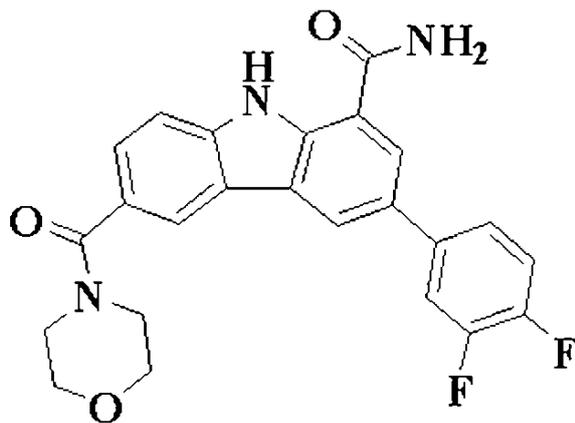
この表題化合物は、実施例 4 2 5 製造時の副産物として単離された。

MS (ESI) m/z 365.12 (M-H)⁻. ¹H NMR (MeOD-d₄) ppm 8.88 (s, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.19-8.17 (m, 2H)、7.68 (d, 1H, J = 8.6)、7.51-7.47 (m, 1H)、7.32-7.29 (m, 2H).

【 0 4 9 4 】

実施例 4 2 7

【化 3 4 1】

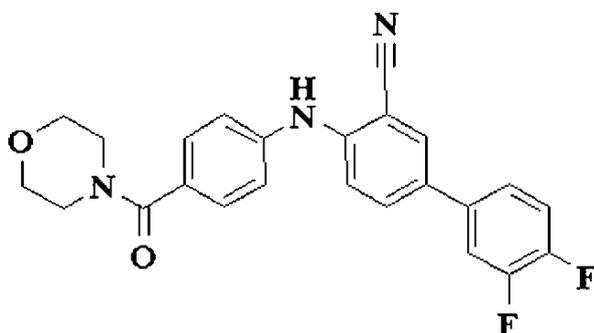


30

3 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

4 2 7 A . 3 ' , 4 ' - ジフルオロ - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ピフェニル - 3 - カルボニトリルの製造

【化 3 4 2】



50

実施例 160B に記載の製造方法により、3,4-ジフルオロフェニルボロン酸を 3,4-ジメチルフェニルボロン酸の代わりに用い、製造された。

MS (ESI) m/z 420.15 (M+H)⁺.

【0495】

427.3 - (3,4-ジフルオロフェニル) - 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 9H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドの製造

実施例 160 に記載の製造方法により製造された。

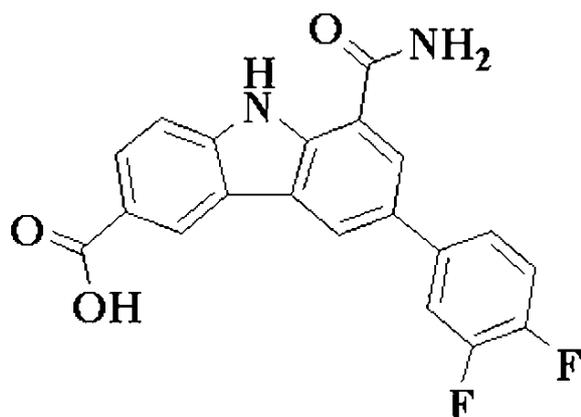
MS (ESI) m/z 436.14 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.66 (s, 1H)、8.84 (s, 1H)、8.38 (s, 2H)、8.34 (s, 1H)、8.06-8.01 (m, 1H)、7.81-7.77 (m, 2H)、7.62-7.57 (m, 2H)、7.5 (d, 1H, J = 8.6)、3.7 - 3.5 (bm, 8H).

10

【0496】

実施例 428

【化343】



20

8 - カルバモイル - 6 - (3,4-ジフルオロフェニル) - 9H - カルバゾール - 3 - カルボン酸

428.8 - カルバモイル - 6 - (3,4-ジフルオロフェニル) - 9H - カルバゾール - 3 - カルボン酸の製造

この表題化合物は、実施例 427 製造時の副産物として単離された。

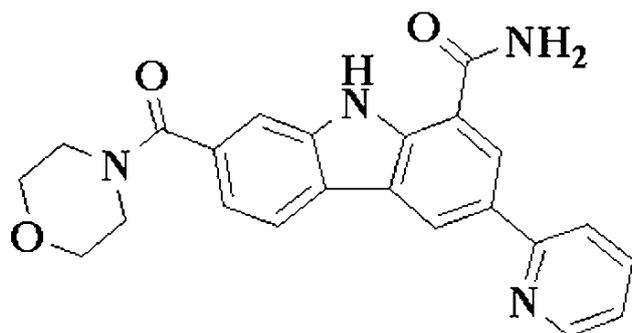
MS (ESI) m/z 365.14 (M-H)⁻. ¹H NMR (MeOD-d₄) ppm 8.89 (s, 1H)、8.64 (s, 1H)、8.22 (s, 1H)、8.17 (dd, 1H, J = 8.5, 1.8)、7.82-7.77 (m, 1H)、7.67-7.64 (m, 2H)、7.43-7.38 (m, 1H).

30

【0497】

実施例 429

【化344】



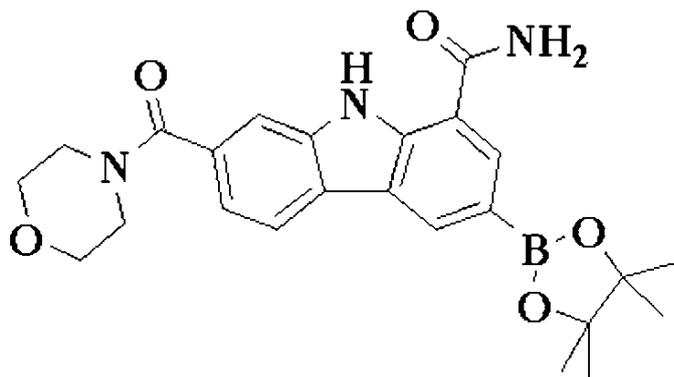
40

7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 9H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

429A.7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 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) - 9H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドの製造

50

【化345】



10

3 - ブロモ - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド 144 A (250 mg、0.559 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ(1, 3, 2 - ジオキサボロラン) (568 mg、2.237 mmol)、PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂ 付加物 (91 mg、0.112 mmol) および酢酸カリウム (274 mg、2.80 mmol) を密閉したマイクロ波チューブ内でジオキササン (7 mL) と混合した。混合物を脱気し、N₂ で満たし、油浴中 100 °C で 10 時間攪拌した。混合物を CELITE (登録商標) を通して濾過し、MeOH で洗浄し、濃縮した。300 mL の水を加え、混合物を CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をそのまま用いた。MS (ESI) m/z 450.12 (M+H)⁺.

20

【0498】

429.7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドの製造

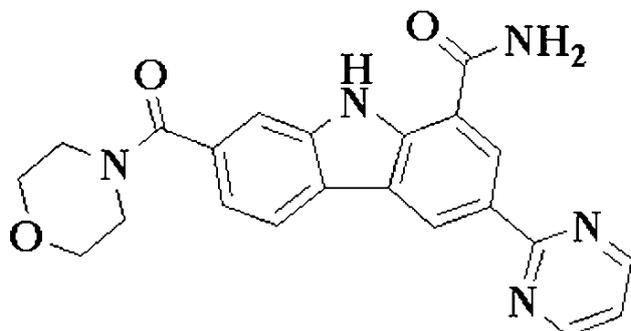
2 - プロモピリジン (0.1 mL、1.025 mmol)、7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド 429 A (140 mg、0.125 mmol)、Pd(Ph₃P)₄ (76 mg、0.066 mmol) および Na₂CO₃ (2 M) (0.8 mL、1.600 mmol) を密閉したマイクロ波チューブ内でトルエン (2 mL) および MeOH (1 mL) と混合した。混合物を脱気し、100 °C で 12 時間加熱した。混合物を濃縮し、プレパラティブ HPLC で精製し、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 401.16 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.66 (s, 1H)、9.13 (d, 1H, J = 1.5)、8.73 (d, 1H, J = 4.8)、8.71 (d, 1H, J = 1.5)、8.40 (s, 1H)、8.33 (d, 1H, J = 8.0)、8.21 (d, 1H, J = 8.0)、7.95 (td, 1H, J = 7.8, 1.8)、7.83 (s, 1H)、7.57 (s, 1H)、7.37 (m, 1H)、7.27 (dd, 1H, J = 8.1, 1.5)、3.7-3.5 (bm, 8 H).

30

【0499】

実施例 430

【化346】



40

7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 3 - (ピリミジン - 2 - イル) - 9 H - カルバゾール

50

ール - 1 - カルボキシアミド

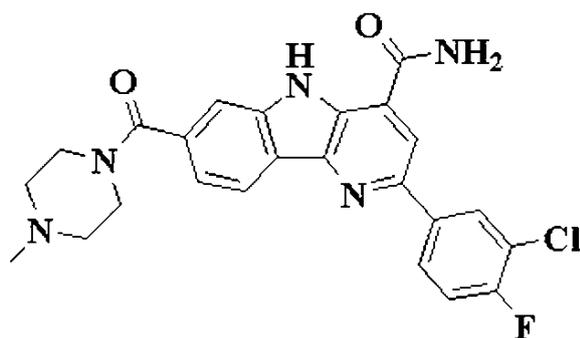
2 - プロモピリミジン (250 mg、1.572 mmol)、7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 9H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド 429A (140 mg、0.125 mmol)、Pd(Ph₃P)₄ (76 mg、0.066 mmol) および Na₂CO₃ (2 M) (0.8 mL、1.600 mmol) を密閉したマイクロ波チューブ内でトルエン (2 mL) および MeOH (1 mL) と混合した。混合物を脱気し、100 で12時間加熱した。混合物を濃縮し、プレパラティブHPLCで精製し、表題化合物を得た。

MS (ESI) m/z 402.16 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.76 (s, 1H)、9.35 (s, 1H)、9.01 (d, 1H, J = 1.5)、8.95 (d, 2H, J = 4.9)、8.43 (s, 1H)、8.34 (d, 1H, J = 7.9)、7.82 (s, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.45 (t, 1H, J = 4.7)、7.26 (dd, 1H, J = 8.0, 1.5)、3.7-3.5 (bm, 8 H)

【0500】

実施例 431

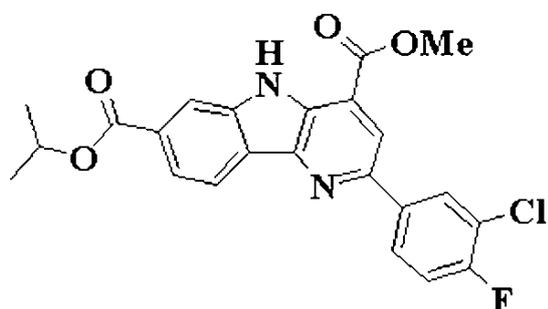
【化347】



2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド

431A . 7 - イソプロピル 4 - メチル 2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4, 7 - ジカルボキシレートの製造

【化348】



実施例 288D に記載の製造方法により、製造された。

MS (ESI) m/z 441.17 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) ppm 9.71 (s, 1H,)、8.50 (d, 1H, J=8.3)、8.31 (m, 3H)、8.09 (m, 2H)、7.31 (t, 1H, J=8.5)、5.36 (m, 1H)、4.15 (s, 3H)、1.46 (d, 6H, J=6.1) .

【0501】

431B . 2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - (イソプロポキシカルボニル) - 5H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボン酸の製造

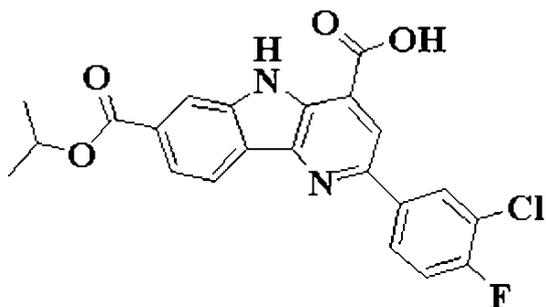
10

20

30

40

【化349】



10

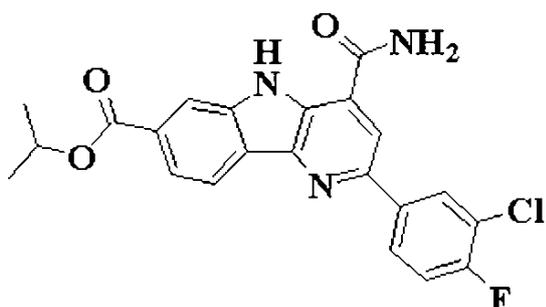
実施例288Eに記載の製造方法により、製造された。

MS (ESI) m/z 426.93 (M+H)⁺.

【0502】

431C. イソプロピル4-カルバモイル-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボキシレートの製造

【化350】



20

実施例288Fに記載の製造方法により、製造された。

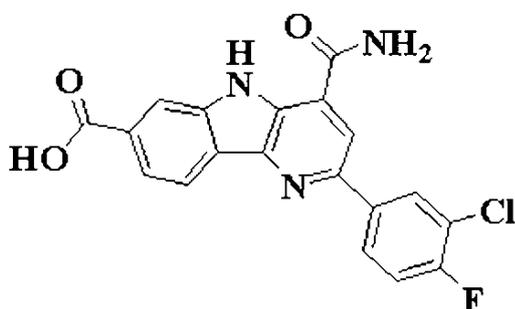
MS (ESI) m/z 426.23 (M+H)⁺.

【0503】

431D. 4-カルバモイル-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボン酸の製造

30

【化351】



40

実施例288Gに記載の製造方法により、製造された。

MS (ESI) m/z 384.13 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.94 (s, 1H)、8.64 (s, 1H)、8.56 (s, 1H)、8.51 (dd, 1H, J = 7.4, 2.1)、8.42 (s, 1H)、8.37 (m, 2H)、8.00 (s, 1H)、7.88 (dd, 1H, J = 8.2, 1.2)、7.63 (t, 1H, J = 8.9).

【0504】

431.2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミドの製造

4-カルバモイル-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボン酸431D (55 mg、0.143 mmol)、1-

50

メチルピペラジン (0 . 0 3 2 m L 、 0 . 2 8 7 m m o l) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 7 5 m L 、 0 . 4 3 0 m m o l) および H A T U (1 0 9 m g 、 0 . 2 8 7 m m o l) / D M F (1 m L) を終夜攪拌した。混合物を濃縮し、プレパラティブ H P L C で精製し、表題化合物を得た。

MS (ESI) m/z 466.16 (M+H) ⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.82 (s, 1H)、8.62 (s, 1H)、8.53 (s, 1H)、8.50 (dd, 1H, J = 7.1, 2.1)、8.34 (m, 2H)、7.99 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.62 (t, 1H, J = 8.8)、7.28 (d, 1H, J = 8.0)、3.67 (bs, 4H)、2.37 (bs, 4H)、2.22 (s, 3H) .

【 0 5 0 5 】

表 2 7 の以下の化合物は、実施例 4 3 1 に記載の製造方法を用いて、合成された。

【表 27 - 1】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z*
432		2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.895(a)	506.23
433		2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.627(a)	496.25
434		2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(4-(3-メトキシプロピル)ピペラジン-1-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.807(a)	524.24
435		2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-((1S,4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.790(a)	478.24
436		(S)-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.813(a)	480.19
437		(R)-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.817(a)	480.19
438		2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N ² -(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4,7-ジカルボキシアミド	1.853(a)	454.16
439		4-カルバモイル-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボン酸	1.520(a)	384.13

10

20

30

40

【表 27 - 2】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z*
440		2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N ⁷ -(2-モルホリノエチル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4,7-ジカルボキシアミド	1.75(a)	496.18
441		2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(4-メチル-1,4-ジアゼパシン-1-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.793(a)	480.19
442		2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(1,4-オキサゼパン-4-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.827(a)	467.14
443		tert-ブチル 3-(4-カルバモイル-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート	2.310(a)	578.34
444		tert-ブチル 1-(4-カルバモイル-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-7-カルボニル)ピペリジン-4-イル(メチル)カルバメート	2.355(a)	580.37
445		7-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボニル)-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.847(a)	478.17

HPLC 条件 a: XTERRA(登録商標) C18 3.0 x 50mm S7 カラム, 3分のグラジエント, 0-100% B, 4 mL/分. 溶媒 A: 5% CH₃CN - 95% H₂O - 10mM NH₄OAc; 溶媒 B: 95% CH₃CN - 5% H₂O - 10mM NH₄OAc.

【 0 5 0 6 】
実施例 4 4 6

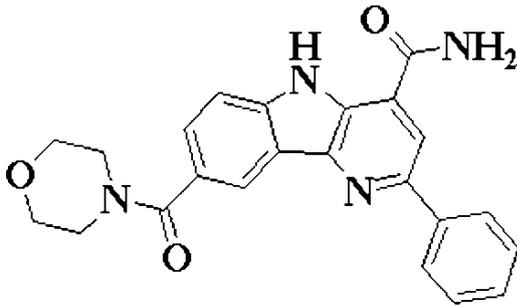
10

20

30

40

【化 3 5 2】

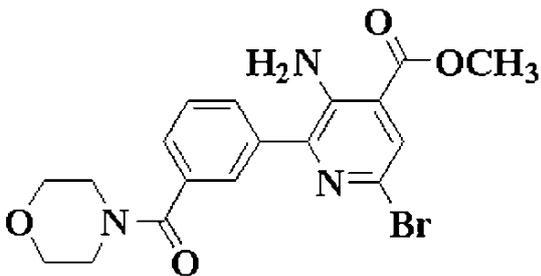


10

8 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2 - フェニル - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシアミド

4 4 6 A . メチル 3 - アミノ - 6 - ブロモ - 2 - (3 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) イソニコチネートの製造

【化 3 5 3】



20

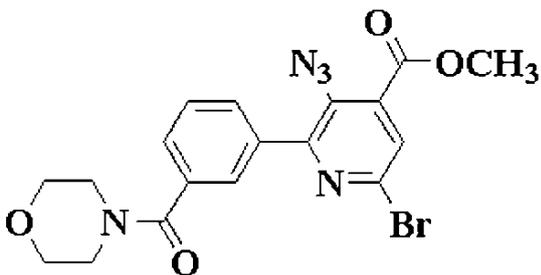
実施例 2 1 2 C に記載の製造方法により製造された。

MS (ESI) m/z 420.03 (M+H)⁺.

【0 5 0 7】

4 4 6 B . メチル 3 - アジド - 6 - ブロモ - 2 - (3 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) イソニコチネートの製造

【化 3 5 4】



30

実施例 2 1 2 D に記載の製造方法により製造された。

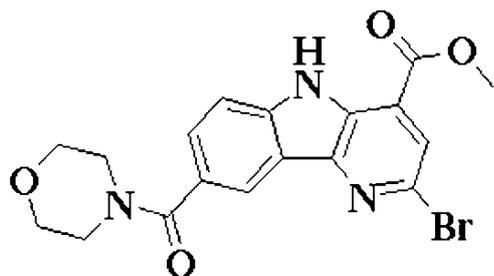
MS (ESI) m/z 446.03 (M+H)⁺.

【0 5 0 8】

4 4 6 C . メチル 2 - ブロモ - 8 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 5 H - ピリド[3, 2 - b]インドール - 4 - カルボキシレートの製造

40

【化355】



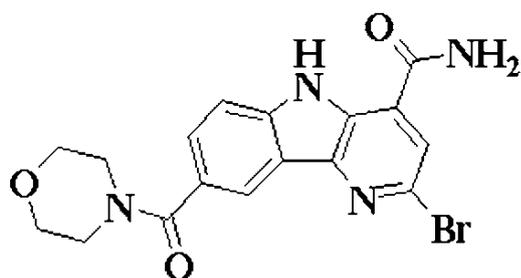
実施例 2 1 2 E に記載の製造方法により製造された。

MS (ESI) m/z 418 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.03 (s, 1H)、8.23 (s, 1H)、7.97 (s, 1H)、7.82 (d, 1H, J = 8.6)、7.69 (d, 1H, J = 8.5)、4.05 (s, 3H)、3.7 - 3.5 (bm, 8H).

【0509】

446D. 2-ブロモ-8-(モルホリン-4-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミドの製造

【化356】



メチル 2-ブロモ-8-(モルホリン-4-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシレート (220 mg、0.526 mmol) をマイクロ波バイアル内で NH₃ / MeOH (7N) (18 mL、126 mmol) と混合した。混合物を 105 で 2.5 時間、マイクロ波照射により加熱した。混合物を濃縮し、205 mg の粗生成物を得た。

MS (ESI) m/z 402.95 (M+H)⁺.

【0510】

446.8-(モルホリン-4-カルボニル)-2-フェニル-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミドの製造

2-ブロモ-8-(モルホリン-4-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド (100 mg、0.248 mmol)、フェニルボロン酸 (60.5 mg、0.496 mmol)、三塩基性リン酸カリウム (168 mg、0.794 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル (23.64 mg、0.050 mmol) およびパラジウム(II)アセテート (5.57 mg、0.025 mmol) をマイクロ波チューブ内で THF (4 mL) と混合した。混合物をマイクロ波照射により 85 で 3 時間加熱した。混合物を濃縮し、プレパラティブ HPLC で精製することにより、表題化合物を得た。

MS (ESI) m/z 401.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.8 (s, 1H)、8.65 (s, 1H)、8.5 (s, 1H)、8.32 (m, 3H)、7.94 (s, 1H)、7.81 (d, 1H, J = 8.2)、7.60 (m, 3H)、7.44 (t, 1H, J = 7)、3.7 - 3.5 (bm, 8H).

【0511】

実施例 447

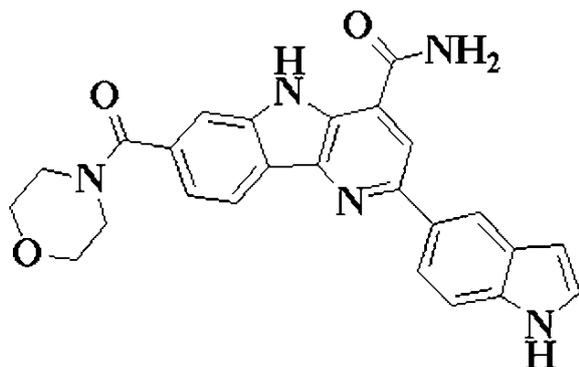
10

20

30

40

【化 3 5 7】



10

2-(1H-インドール-5-イル)-7-(モルホリン-4-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミドの製造

2-プロモ-7-(モルホリン-4-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド (60 mg、0.149 mmol)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール (72.3 mg、0.298 mmol)、三塩基性リン酸カリウム (134 mg、0.476 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル (24.43 mg、0.060 mmol) および Pd(OAc)₂ (6.68 mg、0.030 mmol) を密閉したマイクロ波バイアル内で THF (2 mL) と混合した。混合物に N₂ をフラッシュし、油浴中 85 °C で 3.5 時間加熱した。LC/MS により、極少量の生成物が存在することが分かった。反応混合物に、N₂ をブローにより吹きかけて乾燥した。混合物に Pd(PPh₃)₄ (34.4 mg、0.030 mmol)、トルエン (3 mL)、MeOH (1.5 mL) および Na₂CO₃ (2 M) (0.149 mL、0.298 mmol) を加えた。次いで、混合物を 100 °C で 3 時間加熱した。混合物を濃縮し、プレパラティブ HPLC で精製し、表題化合物を得た。

20

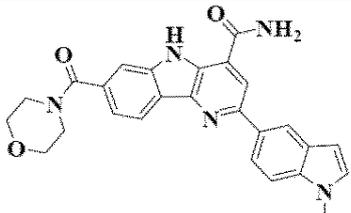
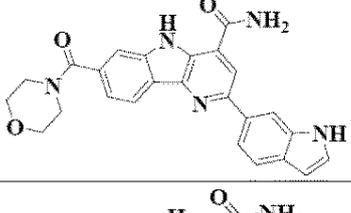
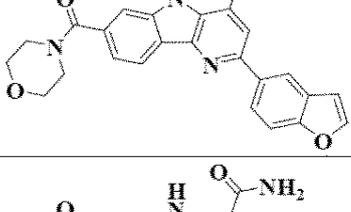
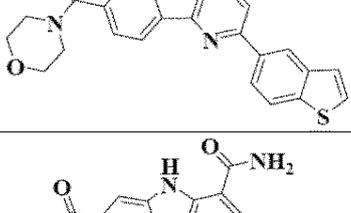
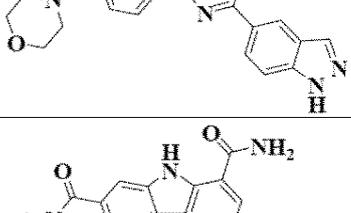
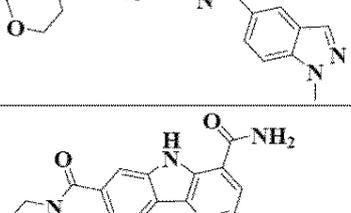
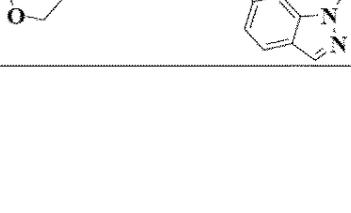
MS (ESI) m/z 440.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.65 (s, 1H)、11.20 (s, 1H)、8.67 (s, 1H)、8.5 (m, 2H)、8.32 (d, 1H, J = 8.2)、8.12 (d, 1H, J = 8.5)、7.9 (s, 1H)、7.8 (s, 1H)、7.53 (d, 1H, J = 8.0)、7.41 (m, 1H)、7.30 (d, 1H, J = 8.0)、6.57 (s, 1H)、3.66 (bs, 8H)。

30

【0 5 1 2】

表 2 8 の以下の化合物は、実施例 4 4 7 に記載の製造方法を用いて製造された。

【表 28 - 1】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z*
448		2-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-7-(モルホリン-4-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.307(b)	454.3
449		2-(1H-インドール-6-イル)-7-(モルホリン-4-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.977(a)	440.14
450		2-(ベンゾフラン-5-イル)-7-(モルホリン-4-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	2.148(a)	441.12
451		2-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-7-(モルホリン-4-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	2.315(a)	457.03
452		2-(1H-インダゾール-5-イル)-7-(モルホリン-4-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.767(a)	441.12
453		2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-7-(モルホリン-4-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.513(c)	455.1
454		2-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-7-(モルホリン-4-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	2.002(a)	455.15

10

20

30

40

【表 28 - 2】

実施例番号	構造	化学名	保持時間(分)	MS (ESI) m/z*
455		2-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)-7-(モルホリン-4-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド	1.903(a)	455.13
456		2-(ベンゾ[e][1,4]チアゾール-5-イル)-7-(モルホリン-4-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド	2.033(a)	458.08
457		2-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)-7-(モルホリン-4-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド	2.062(a)	472.12

HPLC 条件 a: Luna C18 3.0 x 50mm S10 カラム, 3 分のグラジエント, 0-100% B, 4 mL/分. 溶媒 A: 5% MeOH - 95% H₂O - 10mM NH₄OAc; 溶媒 B: 95% MeOH - 5% H₂O - 10mM NH₄OAc.

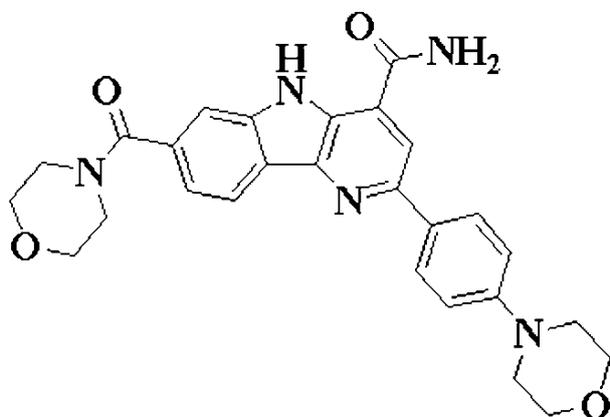
HPLC 条件 b: Luna C18 3.0 x 50mm S10 カラム, 3 分のグラジエント, 0-100% B, 4 mL/分. 溶媒 A: 10% CH₃CN - 90% H₂O - 0.1% TFA; 溶媒 B: 90% CH₃CN - 10% H₂O - 0.1% TFA.

HPLC 条件 c: Luna C18 30 x 2, 3u カラム, 3 分のグラジエント, 0-100% B, 4 mL/分. 溶媒 A: 5% CH₃CN - 95% H₂O - 10mM NH₄OAc; 溶媒 B: 95% CH₃CN - 5% H₂O - 10mM NH₄OAc.

【 0 5 1 3 】

実施例 4 5 8

【 化 3 5 8 】



7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2 - (4 - モルホリノフェニル) - 5 H - ピリド
[3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキサミド

2 - プロモ - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 5 H - ピリド[3 , 2 - b] インドール - 4 - カルボキサミド (6 0 m g , 0 . 1 4 9 m m o l)、4 - (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) モルホリン (8 6 m g , 0 . 2 9 8 m m o l)、P d C l ₂ (d p p f) - C H ₂ C l ₂ 付加物 (1 2 . 1 5 m g , 0 . 0 1 5 m m o l)、および N a ₂ C O ₃ (2 M) (0 . 2 2 3 m L、0 . 4 4 6 m m o l) を密閉したマイクロ波バイアル内で D M E (4 m L) と混合した

10

20

30

40

50

。ここにN₂をフラッシュし、油浴中100℃で4時間加熱した。混合物を濃縮し、プレパラティブHPLCで精製し、表題化合物を得た。

MS (ESI) m/z 486.13 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.65 (s, 1H)、8.63 (s, 1H)、8.4 (s, 1H)、8.29 (d, 1H, J = 7.9)、8.20 (d, 2H, J = 8.9)、7.9 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.29 (dd, 1H, J = 8.0, 1.5)、7.11 (d, 2H, J = 9.2)、3.79 (t, 4H, J = 4.9)、3.65-3.45 (bm, 8H)、3.23 (t, 4H, J = 4.9)。

【0514】

表29の以下の化合物は、実施例459に記載の製造方法を用いて合成された。

【表29-1】

実施例番号	構造	化学名	保持時間(分)	MS (ESI) m/z*
459		2-(4-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-7-(モルホリン-4-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.855(a)	484.13
460		7-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(4-(モルホリノメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	2.005(a)	500.16
461		2-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.710(a)	420.1
462		2-(イソキサゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.648(a)	392.03
463		2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.595(a)	405.1
464		2-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(モルホリン-4-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	2.152(a)	473.08
465		7-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(3-モルホリノフェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.948(a)	486.19

10

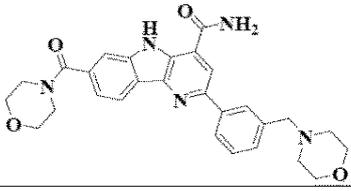
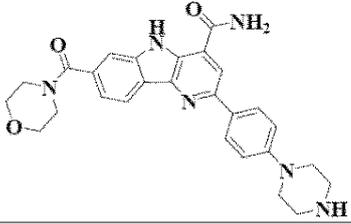
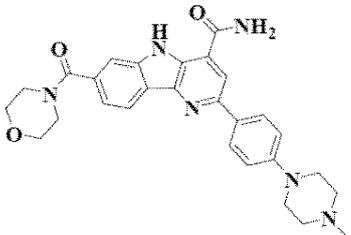
20

30

40

50

【表 29 - 2】

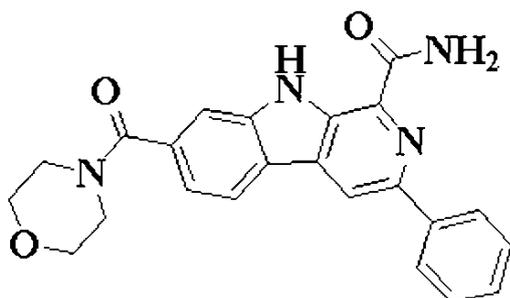
実施例番号	構造	化学名	保持時間(分)	MS (ESI) m/z*
466		7-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(3-(モルホリノメチル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド	2.047(a)	500.22
467		7-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド	1.890(a)	485.18
468		2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-7-(モルホリン-4-カルボニル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド	2.022(a)	499.23

HPLC 条件 a: Luna C18 3.0 x 50mm S10 カラム, 3 分のグラジエント, 0-100% B, 4 mL/分. 溶媒 A: 5% MeOH - 95% H₂O - 10mM NH₄OAc; 溶媒 B: 95% MeOH - 5% H₂O - 10mM NH₄OAc.

【0515】

実施例 469

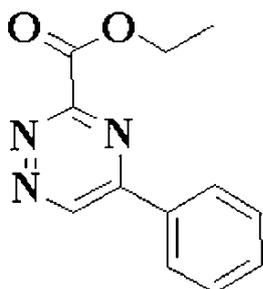
【化359】



7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 3 - フェニル - 9 H - ピリド[3,4-b]インドール - 1 - カルボキサミド

469A. エチル 5 - フェニル - 1,2,4 - トリアジン - 3 - カルボキシレートの製造

【化360】



500 mL の三口丸底フラスコ内で、エチル 2 - アミノ - 2 - チオオキソアセテート (2.5 g、18.77 mmol) をエタノール (25 mL) と混合した。この橙色の溶液に、滴下ポートによりヒドラジン (0.590 mL、18.77 mmol) のエタノール

10

20

30

40

50

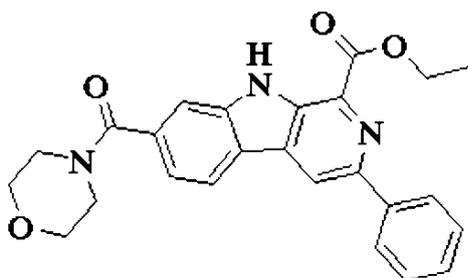
ル (1 5 m L) 溶液を 5 分間かけて加えた。反応混合物を 1 時間攪拌した。2 - オキソ - 2 - フェニルアセトアルデヒド水和物 (2 . 8 6 g 、 1 8 . 7 7 m m o l) を上の混合物に加え、混合物を N₂ 下、室温で終夜攪拌した。混合物を濃縮し、1 0 m l の C H₂ C l₂ で希釈し、B I O T A G E (登録商標) (0 - 2 0 % E t O A c / C H₂ C l₂) で精製した。生成物を含むフラクションを濃縮し、2 . 5 2 g の表題化合物を得た。

MS (ESI) m/z 229.95 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 9.82 (s, 1H)、8.30 (d, 2H, J = 8.6)、7.7 - 7.6 (m, 3H)、4.65 (q, 2H, J = 7.1)、1.55 (t, 3H, J = 7.1) .

【 0 5 1 6 】

4 6 9 B . エチル 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 3 - フェニル - 9 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 1 - カルボキシレートの製造

【 化 3 6 1 】



(1 H - インドール - 6 - イル) (モルホリン) メタノン (2 0 0 m g 、 0 . 8 6 9 m m o l)、エチル 5 - フェニル - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 - カルボキシレート (2 9 9 m g 、 1 . 3 0 3 m m o l) および 1 - メトキシ - 2 - (2 - メトキシエトキシ) エタン (5 5 6 μ L 、 3 . 9 1 m m o l) を密閉したマイクロ波バイアル内で混合した。混合物をマイクロ波照射により 1 8 5 ° で 8 時間加熱した。混合物をプレパラティブ H P L C で精製し、表題化合物を得た。

MS (ESI) m/z 430.09 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.82 (s, 1H)、9.13 (s, 1H)、8.47 (d, 1H, J = 7.9)、8.27 (d, 2H, J = 7.7)、7.81 (s, 1H)、7.56 (t, 2H, J = 7.6)、7.44 (t, 1H, J = 7.3)、7.36 (d, 1H, J = 7.9)、4.5 7 (q, 2H, J = 7.1)、3.67 - 3.45 (bm, 8H)、1.47 (t, 3H, J = 7.1) .

N O E および g H M B C を用いて、構造を確認した。

【 0 5 1 7 】

4 6 9 . 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 3 - フェニル - 9 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 1 - カルボキシアミドの製造

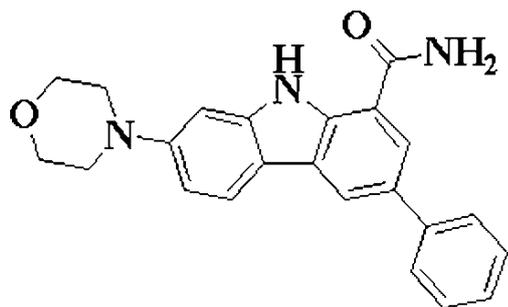
エチル 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 3 - フェニル - 9 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 1 - カルボキシレート (1 5 m g 、 0 . 0 3 5 m m o l) および 7 N N H₃ / M e O H (1 . 5 m L 、 1 0 . 5 0 m m o l) を密閉したマイクロ波チューブ内で混合し、マイクロ波照射により 1 3 5 ° で 3 . 5 時間加熱した。混合物を濃縮し、プレパラティブ H P L C を用いて精製し、表題化合物を得た。

MS (ESI) m/z 401.07 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.83 (s, 1H)、9.07 (s, 1H)、8.43 (m, 4H)、7.89 (s, 1H)、7.84 (s, 1H)、7.53 (t, 2H, J = 7.6)、7.42 (t, 1H, J = 7.3)、7.32 (dd, 1H, J = 7.9, 1.5)、3.67 - 3.43 (bm, 8H) .

【 0 5 1 8 】

実施例 4 7 0

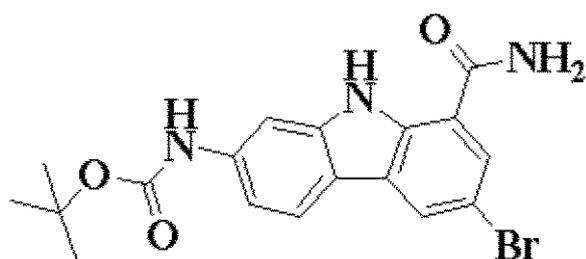
【化362】



10

7 - モルホリノ - 3 - フェニル - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド
470A. tert - ブチル 6 - ブロモ - 8 - カルバモイル - 9 H - カルバゾール - 2 -
イルカルバメートの製造

【化363】



20

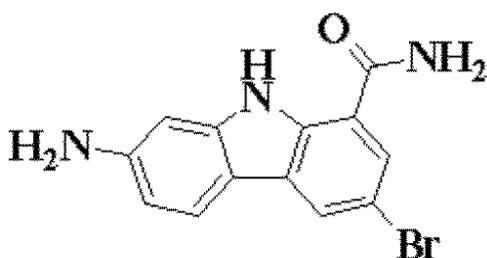
6 - ブロモ - 8 - カルバモイル - 9 H - カルバゾール - 2 - カルボン酸 58D (20 g、60.0 mmol) を 4 オングストロームモレキュラーシーブ (20 g、60.0 mmol) / ジオキサン (500 mL) と混合した。混合物に Et₃N (20.67 mL、148 mmol) およびジフェニルホスホラジレート (32.1 mL、148 mmol) を加えた。混合物を 55 で 2 時間加熱した。tBuOH (57.4 mL、600 mmol) を混合物に加え、80 で 16 時間撹拌した。混合物を 500 mL MeOH、500 mL CH₂Cl₂ で希釈し、CELITE (登録商標) を通して濾過した。濾液を濃縮して乾燥した。100 mL MeOH を加え、薄茶色の固形物が形成され、それを濾過により回収し、11.2 g の表題化合物を得た。

30

MS (ESI) m/z 402.1 (M-H)⁻.

【0519】

470B. 7 - アミノ - 3 - ブロモ - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドの製造
【化364】



40

tert - ブチル 6 - ブロモ - 8 - カルバモイル - 9 H - カルバゾール - 2 - イルカルバメート (2.2 g、5.44 mmol) を CH₂Cl₂ (30 mL) に溶解した。TFA (11 mL、143 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間撹拌した。混合物を濃縮して乾燥した。飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、30 分間撹拌し、濾過した。灰白色の固形物を回収し、水 (2 x) で洗浄し、終夜風乾し、表題化合物を得た。

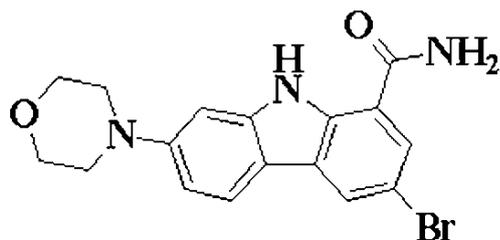
MS (ESI) m/z 303.95 (M-H)⁻.

【0520】

470C. 3 - ブロモ - 7 - モルホリノ - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドの製造

50

【化 3 6 5】



7 - アミノ - 3 - ブロモ - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド (2 5 0 m g 、
0 . 8 2 2 m m o l) 、 1 - クロロ - 2 - (2 - クロロエトキシ) エタン (0 . 3 8 7 m
L 、 3 . 2 9 m m o l) 、 炭酸ナトリウム (6 9 7 m g 、 6 . 5 8 m m o l) を密閉した
マイクロ波バイアル内で D M F (4 m L) に混合した。バイアルを脱気し、N₂ で満たし
た。混合物をマイクロ波照射により 2 0 0 ° で 2 時間加熱した。混合物をプレパラティブ
H P L C で精製し、表題化合物を得た。

10

MS (ESI) m/z 374.01 (M+H)⁺ .

【 0 5 2 1 】

4 7 0 . 7 - モルホリノ - 3 - フェニル - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドの
製造

3 - ブロモ - 7 - モルホリノ - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド (3 4 m g
、 0 . 0 9 1 m m o l) 、 フェニルボロン酸 (2 2 . 1 6 m g 、 0 . 1 8 2 m m o l) 、
P d C l₂ (d p p f) - C H₂ C l₂ 付加物 (7 . 4 2 m g 、 9 . 0 9 μ m o l) 、 お
よび N a₂ C O₃ (2 M) (0 . 1 8 2 m L 、 0 . 3 6 3 m m o l) を密閉したマイクロ
波バイアル内で D M E (1 m L) に混合した。混合物に N₂ をフラッシュし、油浴中 1 0
5 ° で 1 . 5 時間加熱した。混合物をプレパラティブ H P L C で精製し、表題化合物を得
た。

20

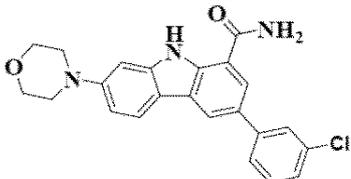
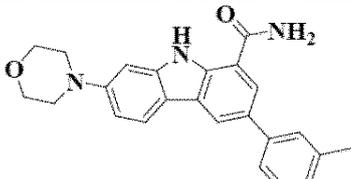
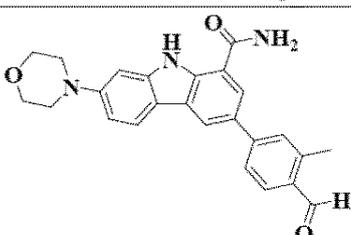
MS (ESI) m/z 372.13 (M+H)⁺ . ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.12 (s , 1H) 、 8.47
(s , 1H) 、 8.30 (s , 1H) 、 8.16 (s , 1H) 、 8.05 (d , 1H , J = 8.5) 、 7.87 (d ,
2H , J = 8.3) 、 7.50 (m , 3H) 、 7.34 (t , 1H , J = 7.4) 、 7.24 (s , 1H) 、 6.93 (
dd , 1H , J = 8.5 , 1.9) 、 3.8 (m , 4H) 、 3.19 (m , 4H) .

【 0 5 2 2 】

表 3 0 の以下の化合物は、実施例 4 7 0 に記載の製造方法を用いて合成された。

30

【表 3 0】

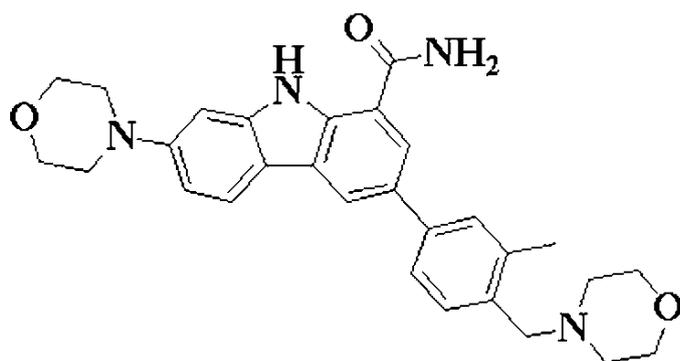
実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z*
471		3-(3-クロロフェニル)-7-モルホリノ-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	2.713(a)	406.1
472		7-モルホリノ-3-m-トリル-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	2.651(a)	386.17
473		3-(4-ホルミル-3-メチルフェニル)-7-モルホリノ-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	2.395(a)	414.17

HPLC 条件 a: Luna C18 3.0 x 50mm S10 カラム, 3 分のグラジエント, 0-100% B, 4 mL/分. 溶媒 A: 5% MeOH - 95% H₂O - 10mM NH₄OAc; 溶媒 B: 95% MeOH - 5% H₂O - 10mM NH₄OAc.

【 0 5 2 3 】

実施例 4 7 4

【 化 3 6 6 】

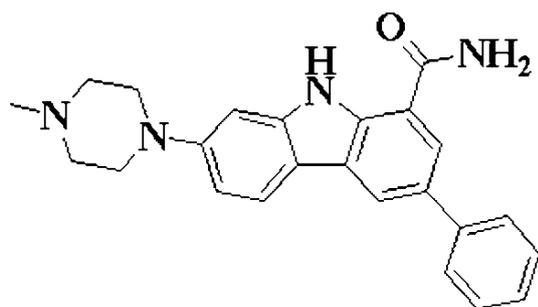


3 - (3 - メチル - 4 - (モルホリノメチル) フェニル) - 7 - モルホリノ - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

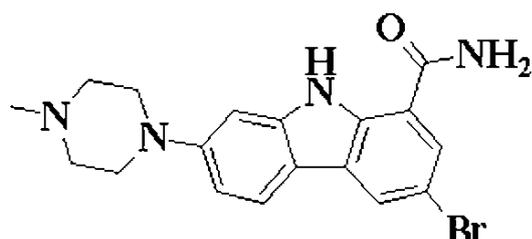
3 - (4 - ホルミル - 3 - メチルフェニル) - 7 - モルホリノ - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド (2 0 m g 、 0 . 0 3 4 m m o l) 、 モルホリン (0 . 0 5 m L 、 0 . 5 7 4 m m o l) 、 ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1 0 0 m g 、 0 . 4 7 2 m m o l) を密閉したマイクロ波バイアル内で T H F (5 m L) および C H ₂ C l ₂ (2 m L) に混合した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を濃縮し、プレパラティブ H P L C で精製し、表題化合物を得た。

MS (ESI) m/z 485.25 (M+H) ⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.10 (s, 1H) 、 8.44 (s, 1H) 、 8.28 (s, 1H) 、 8.13 (s, 1H) 、 8.04 (d, 1H, J = 8.6) 、 7.67 (s, 1H) 、 7.62 (d, 1H, J = 8.0) 、 7.47 (s, 1H) 、 7.33 (d, 1H, J = 7.6) 、 7.24 (s, 1H) 、 6.93 (dd, 1H, J = 8.6, 1.9) 、 3.8 (t, 4H, J = 4.7) 、 3.58 (bs, 4H) 、 3.49 (s, 2H) . 3.19 (t, 4H, J = 4.6) 、 2.45 (s, 3H) 、 2.4 (bs, 4H) .

【 0 5 2 4 】

実施例 475【化367】

10

7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-フェニル-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド475A. 3-ブromo-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造【化368】

20

7-アミノ-3-ブromo-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド 470B (250 mg、0.822 mmol)、2-クロロ-N-(2-クロロエチル)-N-メチルエタンアミンヒドロクロリド、メクロレタミンHCl (316 mg、1.644 mmol) および炭酸ナトリウム (436 mg、4.11 mmol) を密閉したマイクロ波バイアル内で t-BuOH (5 mL) に混合した。バイアルを脱気し、N₂ で満たした。混合物を油浴中 80 °C で 16 時間加熱した。6 mL の DMF を混合物に加え、混合物をマイクロ波照射により 160 °C で 1 時間加熱した。混合物を濃縮し、プレパラティブ HPLC で精製し、表題化合物を得た。

30

MS (ESI) m/z 387.04 (M+H)⁺.

【0525】475. 7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-フェニル-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

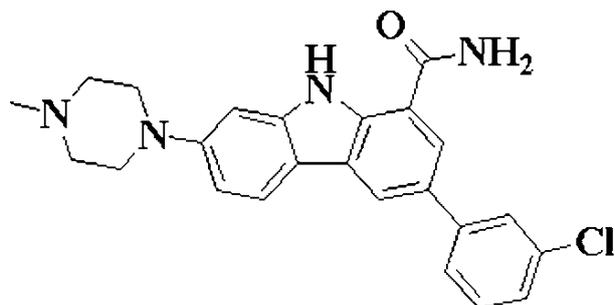
3-ブromo-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (35 mg、0.090 mmol)、フェニルボロン酸 (22.04 mg、0.181 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (7.38 mg、9.04 μmol)、および Na₂CO₃ (2M) (0.181 mL、0.362 mmol) を密閉したマイクロ波バイアル内で DME (1 mL) に混合した。混合物に窒素をフラッシュし、油浴中 105 °C で 1.5 時間加熱した。混合物を濃縮し、プレパラティブ HPLC で精製し、表題化合物を得た。

40

MS (ESI) m/z 385.19 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.08 (s, 1H)、8.46 (s, 1H)、8.29 (s, 1H)、8.15 (s, 1H)、8.02 (d, 1H, J = 8.5)、7.87 (d, 2H, J = 7.4)、7.50 (m, 3H)、7.34 (t, 1H, J = 7.3)、7.23 (s, 1H)、6.92 (dd, 1H, J = 8.8, 2.1)、3.25-3.15 (m, 8H)、2.25 (s, 3H).

【0526】実施例 476

【化 3 6 9】



10

3 - (3 - クロロフェニル) - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

表題化合物は、実施例 4 7 5 に記載の製造方法を用いて製造された。

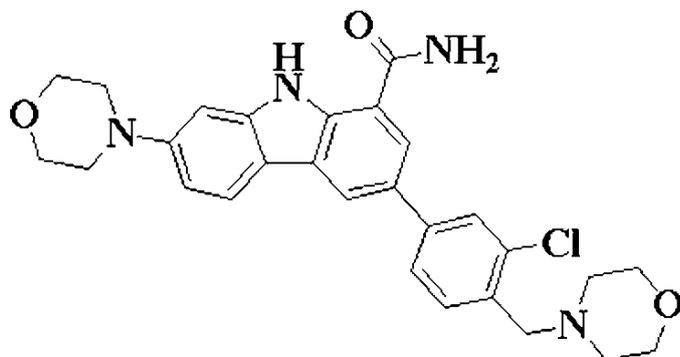
MS (ESI) m/z 419.15 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.13 (s, 1H)、8.54 (d, 1H, J = 1.5)、8.33 (s, 1H)、8.18 (d, 1H, J = 1.6)、8.04 (d, 1H, J = 8.9)、7.97 (t, 1H, J = 1.8)、7.86 (d, 1H, J = 7.9)、7.52 (m, 2H)、7.40 (dd, 1H, J = 8.0, 1.2)、7.23 (d, 1H, J = 2.1)、6.93 (dd, 1H, J = 8.5, 2.1)、3.25-3.15 (m, 8H)、2.25 (s, 3H)。

【 0 5 2 7 】

実施例 4 7 7

【化 3 7 0】

20

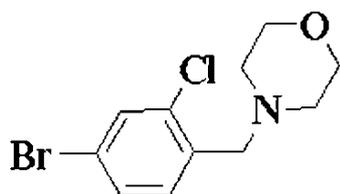


30

3 - (3 - クロロ - 4 - (モルホリノメチル) フェニル) - 7 - モルホリノ - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

4 7 7 A . 4 - (4 - プロモ - 2 - クロロベンジル) モルホリンの製造

【化 3 7 1】



40

4 - プロモ - 2 - クロロベンズアルデヒド (1 g、4 . 5 6 m m o l)、モルホリン (0 . 4 5 7 m L、5 . 2 4 m m o l)、酢酸 (0 . 3 0 0 m L、5 . 2 4 m m o l) およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1 . 4 5 g、6 . 8 4 m m o l) を密閉したマイクロ波バイアル内で THF (4 m L) に混合した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、H₂O で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濃縮した。粗生成物を BIOTAGE (登録商標) (0 - 2 0 % EtOAc / ヘキサン) で精製した。目的性を含むフラクションを回収し、濃縮し、1 . 0 1 g の表題化合物を得た。

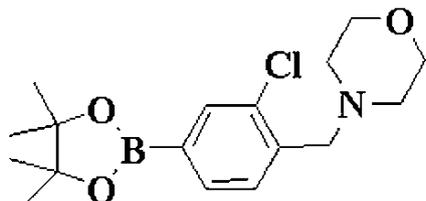
MS (ESI) m/z 289.9 (M+H)⁺.

50

【0528】

477B.4 - (2-クロロ-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)ベンジル)モルホリンの製造

【化372】



4-(4-ブromo-2-クロロベンジル)モルホリン(500mg、1.721mmol)、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)(481mg、1.893mmol)、酢酸カリウム(338mg、3.44mmol)およびPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(70.3mg、0.086mmol)を密閉したマイクロ波バイアル内でジオキサン(5mL)に混合した。混合物にN₂をフラッシュし、100℃で4時間加熱した。混合物を濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液をEtOAcで希釈し、H₂O、ブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、680mgの粗生成物を得た。

MS (ESI) m/z 338.04 (M+H)⁺.

【0529】

477.3 - (3-クロロ-4-(モルホリノメチル)フェニル)-7-モルホリノ-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

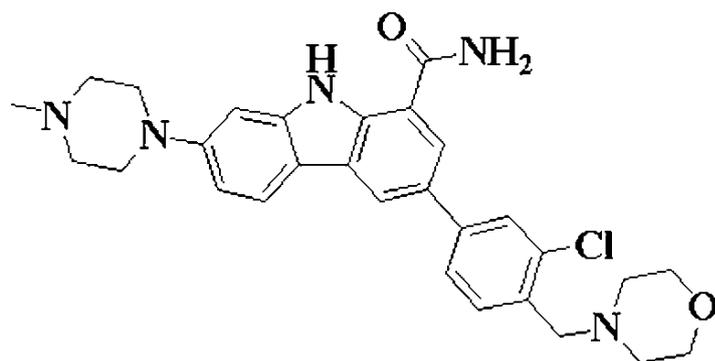
表題化合物は、実施例475に記載の製造方法を用いて合成された。

MS (ESI) m/z 505.09 (M+H)⁺.

【0530】

実施例478

【化373】

3-(3-クロロ-4-(モルホリノメチル)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド

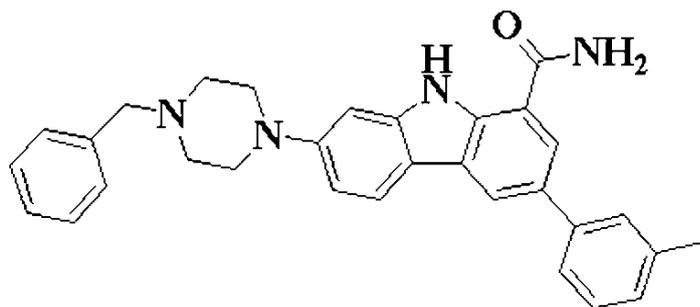
表題化合物は、実施例475に記載の方法を用いて合成された。

MS (ESI) m/z 518.26 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.13 (s, 1H)、8.52 (s, 1H)、8.32 (s, 1H)、8.17 (s, 1H)、8.03 (d, 1H, J = 8.8)、7.97 (s, 1H)、7.84 (d, 1H, J = 7.9)、7.58 (d, 1H, J = 8.0)、7.50 (s, 1H)、7.23 (s, 1H)、6.93 (d, 1H, J = 8.8)、3.62 (bm, 10H)、3.22 (bm, 4H)、2.46 (bm, 4H)、2.27 (s, 3H).

【0531】

実施例479

【化374】

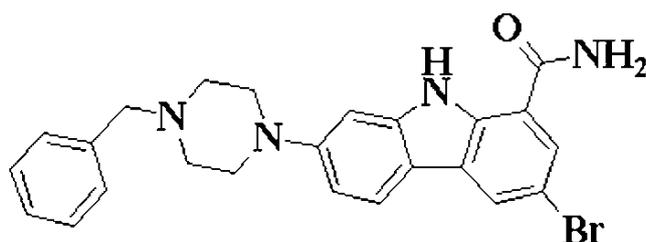


10

7-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-3-m-トリル-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド

479A. 7-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-3-ブromo-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化375】



20

7-アミノ-3-ブromo-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド 470B (400 mg、1.315 mmol)、N-ベンジル-2-クロロ-N-(2-クロロエチル)エタンアミンヒドロクロリド (707 mg、2.63 mmol) および炭酸ナトリウム (697 mg、6.58 mmol) を密閉したマイクロ波バイアル内でDMF (8 mL) に混合した。バイアルを脱気し、N₂ で満たした。混合物を油浴中 80 °C で16時間加熱した。次いで、混合物をマイクロ波照射により 200 °C で1時間加熱した。混合物をプレパラティブHPLCで精製し、表題化合物を得た。

MS (ESI) m/z 463.07 (M+H)⁺.

30

【0532】

479. 7-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-3-m-トリル-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

7-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-3-ブromo-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (100 mg、0.216 mmol)、m-トリルボロン酸 (58.7 mg、0.432 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (17.62 mg、0.022 mmol)、およびNa₂CO₃ (2M) (0.432 mL、0.863 mmol) を密閉したバイアル内でDME (4 mL) に混合した。混合物に窒素をフラッシュし、油浴中 100 °C で4時間加熱した。混合物をプレパラティブHPLCにより精製し、表題化合物を得た。

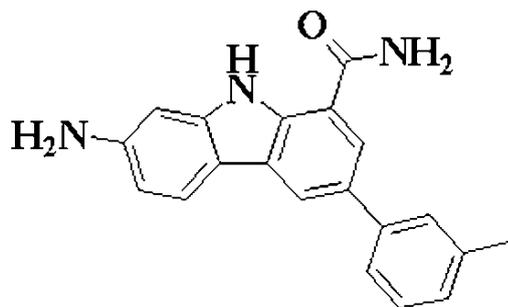
40

MS (ESI) m/z 475.12 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.07 (s, 1H)、8.44 (s, 1H)、8.28 (s, 1H)、8.12 (s, 1H)、8.02 (d, 1H, J = 8.6)、7.69 (s, 1H)、7.65 (d, 1H, J = 7.0)、7.47 (s, 1H)、7.36 (m, 5H)、7.28 (m, 1H)、7.21 (s, 1H)、7.16 (d, 1H, J = 7.9)、6.90 (dd, 1H, J = 8.5, 2.1)、3.56 (s, 2H)、3.22 (bm, 4H)、2.57 (bm, 4H)、2.42 (s, 3H).

【0533】

実施例480

【化376】



10

7 - アミノ - 3 - m - トリル - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

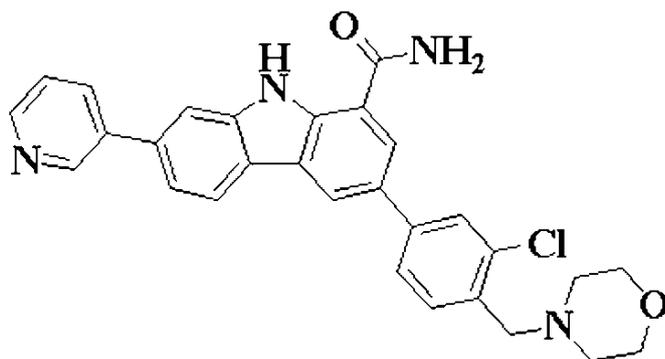
7 - アミノ - 3 - プロモ - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド 470 B (350 mg、1.151 mmol)、m - トリルボロン酸 (313 mg、2.302 mmol)、PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂ 付加物 (94 mg、0.115 mmol)、および Na₂CO₃ (2 M) (2.88 mL、5.75 mmol) を密閉したマイクロ波バイアル内で DME (15 mL) に混合した。混合物に N₂ をフラッシュし、油浴中 100 で 4 時間加熱した。混合物をプレパラティブ HPLC で精製し、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 316.04 (M+H)⁺。¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 10.89 (s, 1H)、8.30 (s, 1H)、8.23 (s, 1H)、8.03 (s, 1H)、7.82 (d, 1H, J = 8.2)、7.67 (s, 1H)、7.63 (d, 1H, J = 7.6)、7.41 (s, 1H)、7.36 (t, 1H, J = 7.6)、7.14 (d, 1H, J = 7.6)、6.81 (s, 1H)、6.5 (d, 1H, J = 8.3)、5.24 (bs, 2H)、2.42 (s, 3H)。

20

【0534】

実施例 481

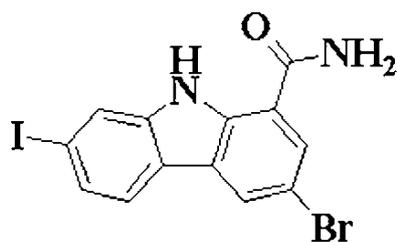
【化377】



30

3 - (3 - クロロ - 4 - (モルホリノメチル) フェニル) - 7 - (ピリジン - 3 - イル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド481 A . 3 - プロモ - 7 - ヨード - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドの製造

【化378】



40

7 - アミノ - 3 - プロモ - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド 470 B (1 g、2.79 mmol) および CH₂I₂ (15 mL) の混合物に亜硝酸イソペンチル (1 mL、7.48 mmol) を加えた。混合物をマイクロ波照射により 60 で 45 分間加熱した。ヨウ化銅 (I) (0.266 g、1.397 mmol) を反応混合物に加え、マ

50

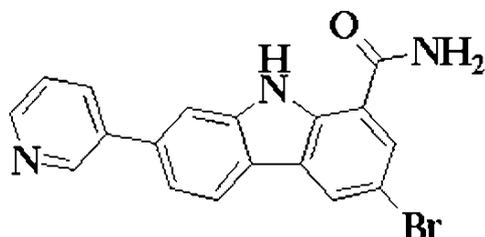
マイクロ波照射により 55 でさらに 30 分間加熱した。混合物を濃縮した。EtOAc (50 ml) を加え、10 分間攪拌し、濾過した。回収した固形物を H₂O (2 × 50 ml) で洗浄した。残った固形物をプレパラティブ HPLC により精製し、表題化合物を得た。

MS (ESI) m/z 412.82 (M-H)⁻.

【0535】

481B. 3-プロモ-7-(ピリジン-3-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化379】



10

3-プロモ-7-ヨード-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (100 mg、0.241 mmol)、ピリジン-3-イルボロン酸 (35.5 mg、0.289 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (39.4 mg、0.048 mmol)、および Na₂CO₃ (2M) (0.482 mL、0.964 mmol) を密閉したマイクロ波バイアル内で DME (4 mL) に混合した。混合物に N₂ をフラッシュし、油浴中 105 で 5 時間加熱した。混合物をそのまま用いた。

20

MS (ESI) m/z 365.88 (M+H)⁺.

【0536】

481.3-(3-クロロ-4-(モルホリノメチル)フェニル)-7-(ピリジン-3-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド

上記の反応混合物 (481B) に 4-(2-クロロ-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)ベンジル)モルホリン 477B (0.098 g、0.289 mmol) を加え、さらに PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (0.020 g、0.024 mmol) を加えた。混合物をマイクロ波照射により 105 で 1 時間加熱した。混合物を濾過し、次いでプレパラティブ HPLC で精製し、表題化合物を得た。

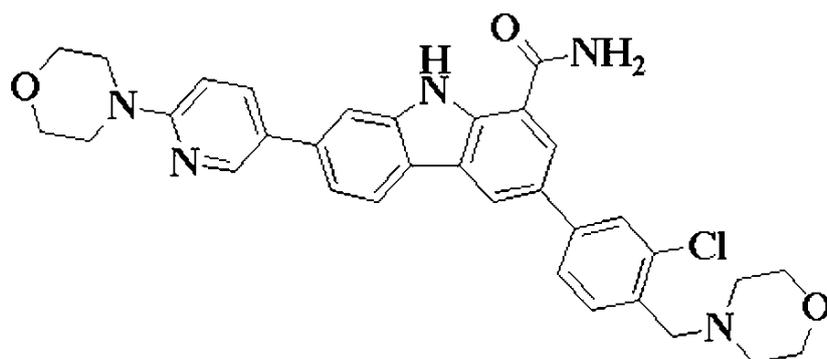
30

MS (ESI) m/z 495.19 (M-H)⁻.

【0537】

実施例 482

【化380】



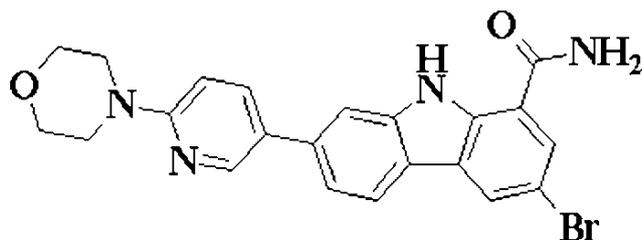
40

3-(3-クロロ-4-(モルホリノメチル)フェニル)-7-(6-モルホリノピリジン-3-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド

482A. 3-プロモ-7-(6-モルホリノピリジン-3-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

50

【化381】



3 - ブロモ - 7 - ヨード - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド 481A (100 mg、0.241 mmol)、4 - (5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)モルホリン (84 mg、0.289 mmol)、PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂ 付加物 (39.4 mg、0.048 mmol)、および Na₂CO₃ (2M) (0.602 mL、1.205 mmol) を密閉したマイクロ波バイアル内で DME (4 mL) に混合した。混合物に N₂ をフラッシュし、氷浴中 105 °C で 5 時間加熱した。混合物はそのまま用いた。

MS (ESI) m/z 450.97 (M+H)⁺.

【0538】

482.3 - (3 - クロロ - 4 - (モルホリノメチル)フェニル) - 7 - (6 - モルホリノピリジン - 3 - イル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

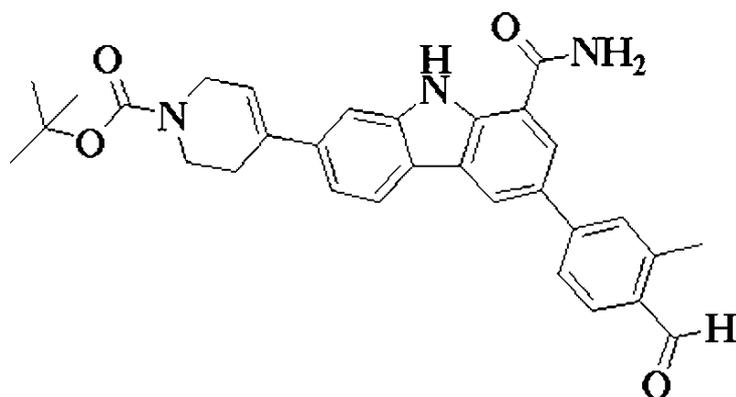
上の反応混合物 (482A) に 4 - (2 - クロロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ベンジル)モルホリン 477B (0.098 g、0.289 mmol) およびさらなる PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂ 付加物 (0.020 g、0.024 mmol) を加えた。混合物をマイクロ波照射により 105 °C で 1 時間加熱した。混合物を濾過し、次いでプレパラティブ HPLC で精製し、表題化合物を得た。

MS (ESI) m/z 582.21 (M+H)⁺.

【0539】

実施例 483

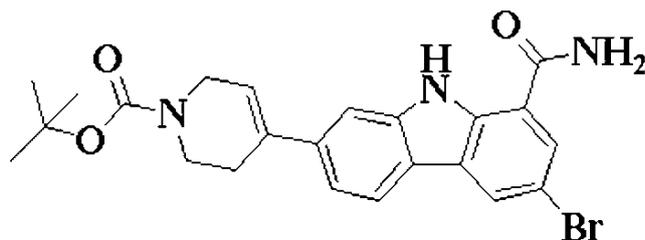
【化382】



tert - ブチル 4 - (8 - カルバモイル - 6 - (4 - ホルミル - 3 - メチルフェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート

483A . tert - ブチル 4 - (6 - ブロモ - 8 - カルバモイル - 9 H - カルバゾール - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレートの製造

【化383】



3 - ブロモ - 7 - ヨード - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド 481A (200 mg、0.482 mmol)、tert - ブチル 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボキシレート (194 mg、0.626 mmol)、Pd (Ph₃P)₄ (35 mg、0.030 mmol)、および Na₂CO₃ (2M) (0.964 mL、1.928 mmol) を密閉したマイクロ波バイアル内でトルエン (10 mL) および MeOH (5 mL) に混合した。混合物に N₂ をフラッシュし、油浴中 105 で 4 時間加熱した。混合物はそのまま用いた。

MS (ESI) m/z 468.22 (M-H)⁻.

【0540】

483. tert - ブチル 4 - (8 - カルバモイル - 6 - (4 - ホルミル - 3 - メチルフェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボキシレートの製造

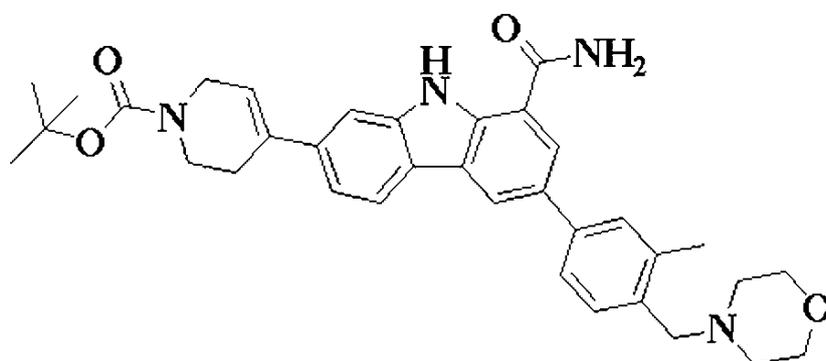
上の反応混合物 (483A) に 4 - ホルミル - 3 - メチルフェニルボロン酸 (103 mg、0.627 mmol)、Pd (Ph₃P)₄ (11.14 mg、9.64 μmol) および Na₂CO₃ (0.482 mL、0.964 mmol) を加えた。混合物を 105 で 4 時間撹拌した。混合物を濾過し、次いでプレパラティブ HPLC で精製し、表題化合物を得た。

MS (ESI) m/z 508.31 (M-H)⁻.

【0541】

実施例 484

【化384】



tert - ブチル 4 - (8 - カルバモイル - 6 - (3 - メチル - 4 - (モルホリノメチル)フェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボキシレート

表題化合物は、実施例 474 に記載の製造方法を用いて合成された。

MS (ESI) m/z 581.24 (M+H)⁺.

【0542】

実施例 485

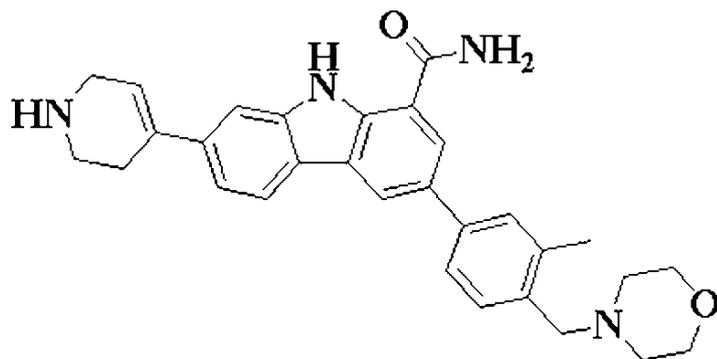
10

20

30

40

【化385】



10

tert - ブチル 4 - (8 - カルバモイル - 6 - (3 - メチル - 4 - (モルホリノメチル) フェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート

tert - ブチル 4 - (8 - カルバモイル - 6 - (3 - メチル - 4 - (モルホリノメチル) フェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート 484 (3 mg、5.17 μmol) を TFA (0.2 mL、2.60 mmol) / 1, 2 - ジクロロエタン (0.4 mL) と混合した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、表題化合物を TFA 塩として得た。

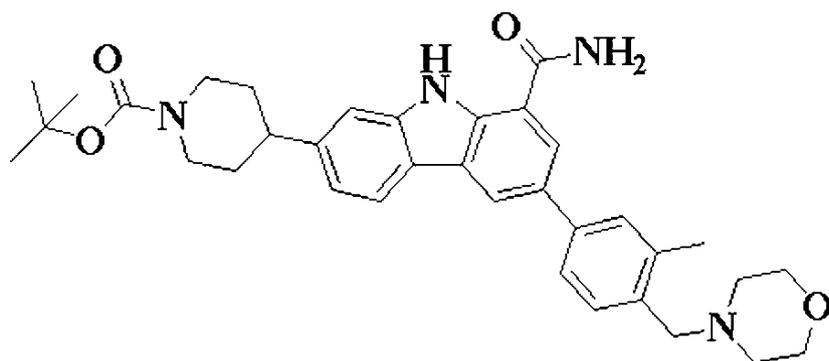
MS (ESI) m/z 481.07 (M+H)⁺. ¹H NMR (MeOD-d₄) ppm 8.60 (d, 1H, J = 1.8)、8.27 (d, 1H, J = 1.8)、8.21 (d, 1H, J = 8.2)、7.87 (s, 1H)、7.82 (dd, 1H, J = 7.9, 1.5)、7.75 (d, 1H, J = 1.3)、7.63 (d, 1H, J = 7.9)、7.43 (dd, 1H, J = 8.2, 1.5)、6.31 (bs, 1H)、4.51 (s, 2H)、4.1 - 3.85 (m, 6H)、3.56 (t, 2H, J = 6.1)、3.47 - 3.2 (m, 4H)、2.98 (bs, 2H)、2.63 (s, 3H)。

20

【0543】

実施例 486

【化386】



30

tert - ブチル 4 - (8 - カルバモイル - 6 - (3 - メチル - 4 - (モルホリノメチル) フェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

tert - ブチル 4 - (8 - カルバモイル - 6 - (3 - メチル - 4 - (モルホリノメチル) フェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート 484 (12 mg、0.021 mmol) およびパラジウム炭素 (20 mg、0.019 mmol) を密閉したマイクロ波バイアル内で MeOH (10 mL) と混合した。混合物を室温、H₂ (バルーン) 下において終夜攪拌した。混合物を濾過し、プレパラティブ HPLC (MeOH / H₂O / TFA) により、表題化合物を得た。

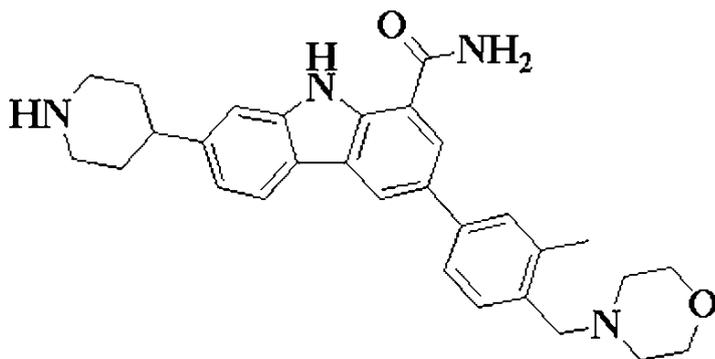
40

MS (ESI) m/z 583.19 (M+H)⁺.

【0544】

実施例 487

【化 3 8 7】



10

3 - (3 - メチル - 4 - (モルホリノメチル) フェニル) - 7 - (ピペリジン - 4 - イル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

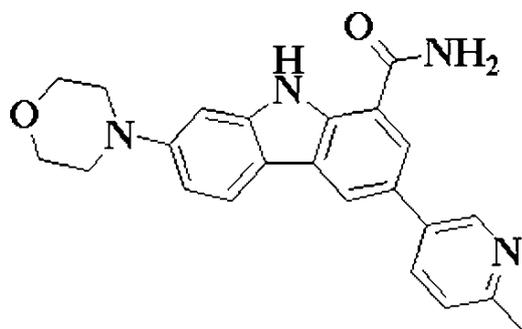
表題化合物は、実施例 4 8 6 のプレパラティブ H P L C による精製中に検出され、単離された。

MS (ESI) m/z 483.20 (M+H) ⁺.

【 0 5 4 5 】

実施例 4 8 8

【化 3 8 8】



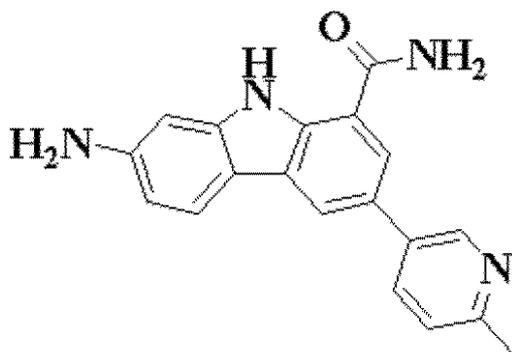
20

3 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 7 - モルホリノ - 9 H - カルバゾール - 1 - カ
ルボキシアミド

30

4 8 8 A . 7 - アミノ - 3 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 9 H - カルバゾール -
1 - カルボキシアミドの製造

【化 3 8 9】



40

表題化合物は、実施例 4 8 0 に記載の製造方法を用い、6 - メチルピリジン - 3 - イル
ボロン酸を用いて合成された。

MS (ESI) m/z 316.96 (M+H) ⁺.

【 0 5 4 6 】

4 8 8 . 3 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 7 - モルホリノ - 9 H - カルバゾール
- 1 - カルボキシアミドの製造

7 - アミノ - 3 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カル

50

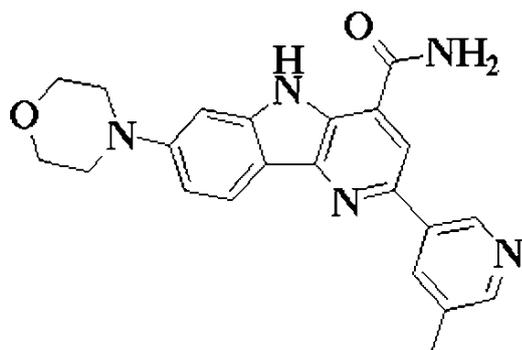
ボキシアミド (134 mg、0.284 mmol)、1-クロロ-2-(2-クロロエトキシ)エタン (101 mg、0.709 mmol) および Na_2CO_3 (180 mg、1.703 mmol) を密閉したマイクロ波バイアル内で DMF (4 mL) と混合した。混合物をマイクロ波照射により 200 で 2 時間加熱した。混合物を濾過し、次いでプレパラティブ HPLC により精製し、表題化合物を得た。

MS (ESI) m/z 387.00 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO- d_6) ppm 11.16 (s, 1H)、8.97 (s, 1H)、8.53 (s, 1H)、8.3 (s, 1H)、8.18 (s, 1H)、8.15 (dd, 1H, J = 8.0, 2.5)、8.05 (d, 1H, J = 8.5)、7.51 (s, 1H)、7.37 (d, 1H, J = 8.2)、7.24 (s, 1H)、6.94 (d, 1H, J = 8.6)、3.8 (m, 4H)、3.19 (m, 4H)、2.53 (s, 3H).

【0547】

実施例 489

【化390】



2-(5-メチルピリジン-3-イル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド

2-ブromo-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド 325D (100 mg、0.267 mmol)、5-メチルピリジン-3-イルボロン酸 (51.1 mg、0.373 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 付加物 (10.88 mg、0.013 mmol)、および Na_2CO_3 (2M) (0.666 mL、1.333 mmol) を密閉したマイクロ波バイアル内で DME (4 mL) と混合した。混合物に N_2 をフラッシュし、マイクロ波照射により 110 で 1 時間加熱した。混合物を濾過し、次いでプレパラティブ HPLC で精製し、表題化合物を得た。

MS (ESI) m/z 387.97 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO- d_6) ppm 11.33 (s, 1H)、9.25 (s, 1H)、8.52 (s, 1H)、8.44 (s, 1H)、8.43 (s, 1H)、8.36 (s, 1H)、8.09 (d, 1H, J = 8.6)、7.87 (s, 1H)、7.23 (s, 1H)、7.03 (dd, 1H, J = 8.9, 2.1)、3.81 (m, 4H)、3.25 (m, 4H)、2.44 (s, 3H).

【0548】

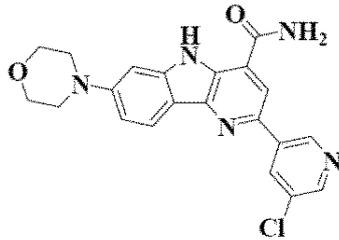
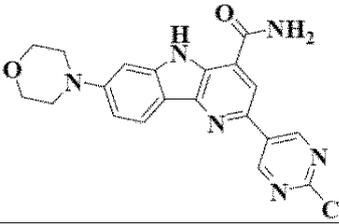
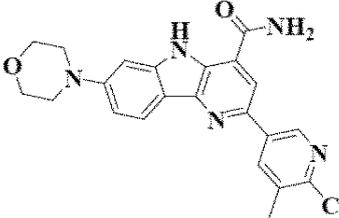
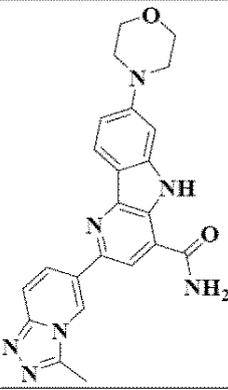
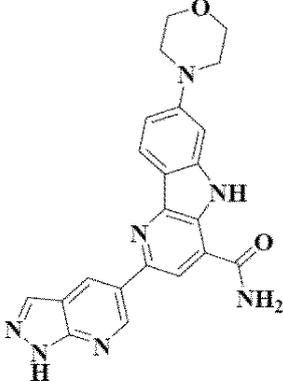
表 31 の以下の化合物は、実施例 489 に記載の製造方法を用いて合成された。

10

20

30

【表 3 1 - 1】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z*
490		2-(5-クロロピリジン-3-イル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	2.422(a)	407.93
491		2-(2-クロロピリミジン-5-イル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	2.222(a)	409.03
492		2-(6-クロロ-5-メチルピリジン-3-イル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	2.447(a)	422.05
493		2-(3-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.973(a)	428.07
494		7-モルホリノ-2-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.985(a)	414.05

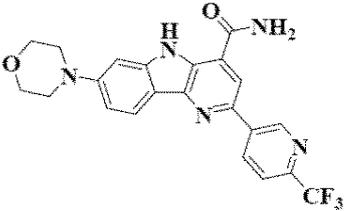
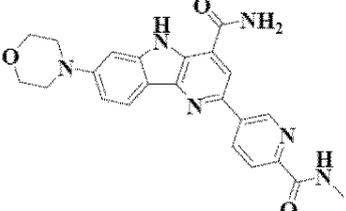
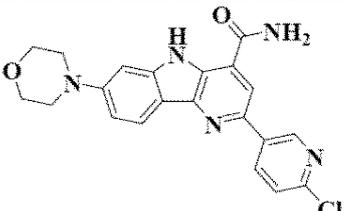
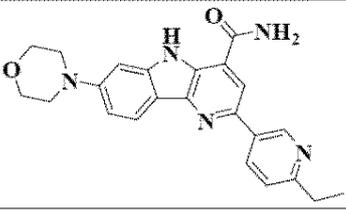
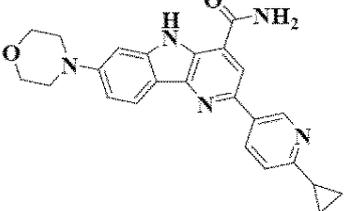
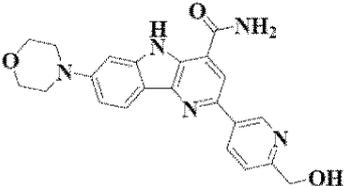
10

20

30

40

【表 3 1 - 2】

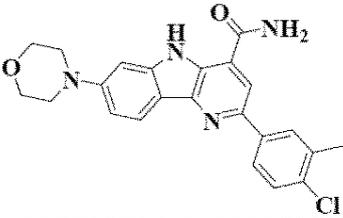
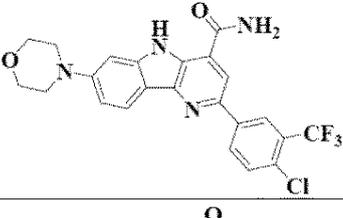
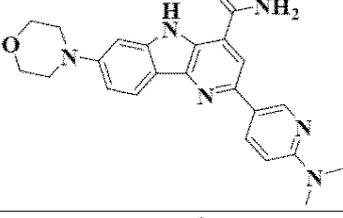
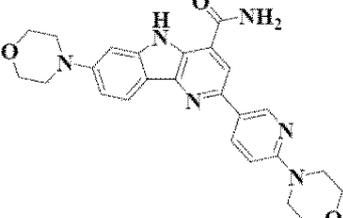
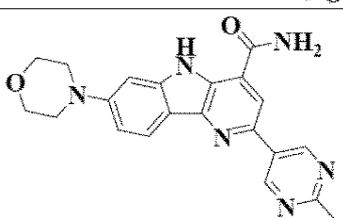
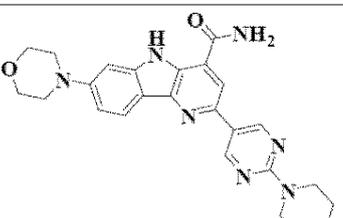
実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z*
495		7-モルホリノ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド	2.432(a)	442.02
496		2-(6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド	2.042(a)	431.06
497		2-(6-クロロピリジン-3-イル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド	2.282(a)	408.02
498		2-(6-エチルピリジン-3-イル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド	2.290(a)	402.12
499		2-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド	2.325(a)	414.11
500		2-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキサミド	1.857(a)	404.06

10

20

30

【表 3 1 - 3】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z*
501		2-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-7-モルホリノ-5H-ピリド [3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	2.545(a)	421.01
502		2-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-7-モルホリノ-5H-ピリド [3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	2.741(a)	474.96
503		2-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)-7-モルホリノ-5H-ピリド [3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	2.205(a)	417.10
504		7-モルホリノ-2-(6-モルホリノピリジン-3-イル)-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	2.133(a)	459.10
505		2-(2-メチルピリミジン-5-イル)-7-モルホリノ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	1.983(a)	389.08
506		2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-7-モルホリノ-5H-ピリド [3,2-b]インドール-4-カルボキシアミド	2.338(a)	473.08

HPLC 条件 a: Luna C18 3.0 x 50mm S10 カラム, 3 分のグラジエント, 0-100% B, 4 mL/分, 溶媒 A: 5% MeOH - 95% H₂O - 10mM NH₄OAc; 溶媒 B: 95% MeOH - 5% H₂O - 10mM NH₄OAc.

【 0 5 4 9 】

実施例 5 0 7

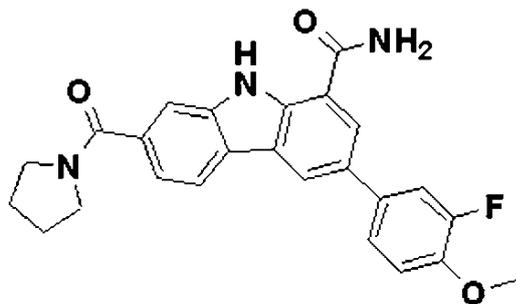
10

20

30

40

【化 3 9 1】



10

3 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 7 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

8 - カルバモイル - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - カルボン酸 (16 mg、0.042 mmol、実施例 395)、HATU (24.12 mg、0.063 mmol) および DIPEA (0.022 mL、0.127 mmol) を DMF (1 mL) に溶解し、10 分間攪拌した。ピロリジン (9.2 mg、0.13 mmol) を加え、混合物を終夜振とうした。プラパラティブ HPLC で精製し、9.4 mg の 3 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 7 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドを得た。

HPLC 保持時間：4.36 分。(Ascendis 4.6 x 50 mm 5 μm C18、2 mL / 分、0 から 100 % B (8 分間)、次いで 100 % B (1 分間)、溶媒 A : 5 % CH₃CN - 95 % H₂O - 10 mM NH₄OAc ; 溶媒 B : 95 % CH₃CN - 5 % H₂O - 10 mM NH₄OAc) を得た。

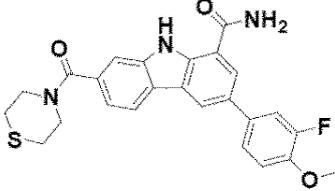
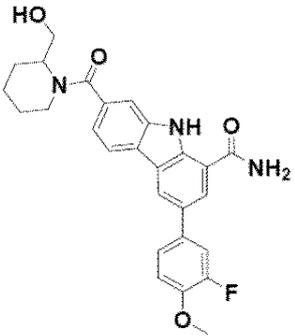
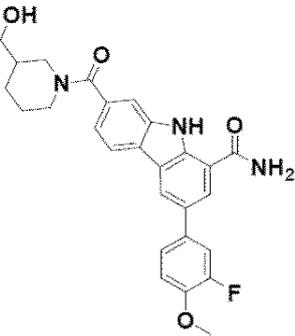
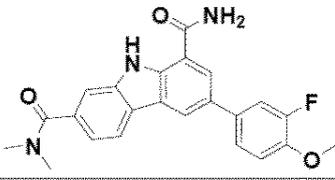
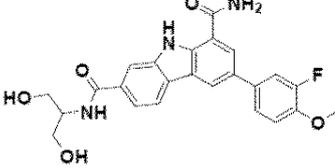
20

MS (ESI) m/e+ = 432 [M+H]⁺.

【 0 5 5 0 】

表 3 2 の以下の化合物は、実施例 5 0 7 に記載の製造方法を用いて合成された。実施例 5 1 4、5 2 3 および 5 2 8 は、精製する前に、乾燥し、TFA / DCM (DCM : 0.5 mL、TFA : 0.5 mL) により室温で 2 時間、脱保護した。

【表 3 2 - 1】

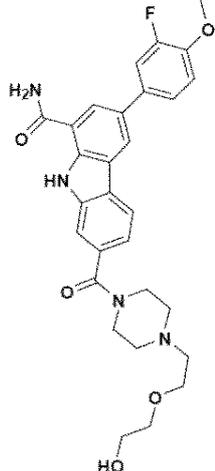
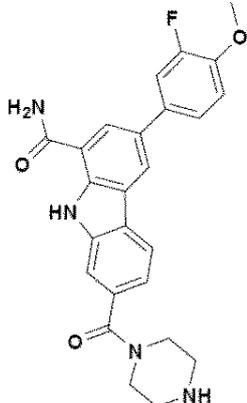
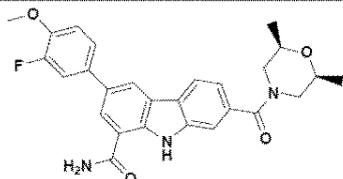
実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z*
508		3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-7-(チオモルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.51(a)	464
509		3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-7-(2-(ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.08(a)	476
510		3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-7-(3-(ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.88(a)	476
511		3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-N ⁷ ,N ⁷ -ジメチル-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド	4.06(a)	406
512		N ⁷ -(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド	3.18(a)	452

10

20

30

【表 3 2 - 2】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z*
513		3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-7-((4-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.53(a)	535
514		3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-7-(1-ピペラジニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.76(a)	447
515		7-(((2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル)カルボニル)-3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.54(a)	476

10

20

30

【表 3 2 - 3】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z*
516		3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-7-((4-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.64(a)	476
517		7-(((3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル)カルボニル)-3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.91(a)	475
518		7-(((3S)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル)カルボニル)-3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.94(a)	475

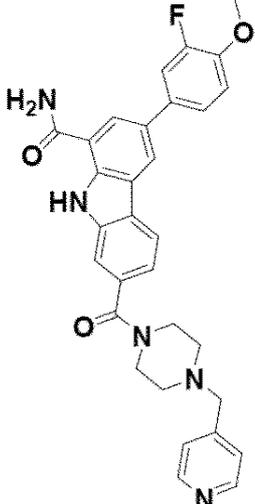
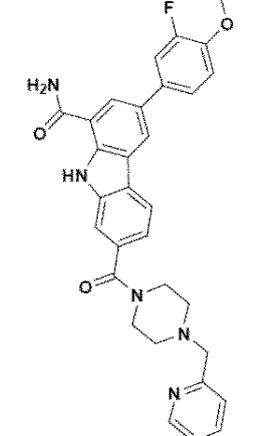
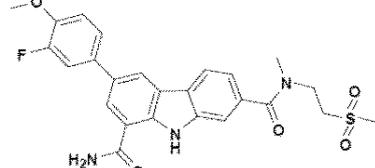
10

20

30

40

【表 3 2 - 4】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z*
519		3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-7-((4-(2-ピリジニルメチル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.07(a)	538
520		3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-7-((4-(2-ピリジニルメチル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.98(a)	538
521		3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-N ⁷ -メチル-N ² -(2-(メチルスルホニル)エチル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド	3.83(a)	498

10

20

30

【表 3 2 - 5】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z*
522		3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-7-((4-(3-メキシプロピル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.01(a)	519
523		N ¹ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド	3.81(a)	475
524		3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-N ² -(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド	3.61(a)	472
525		3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-7-((4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.84(a)	531
526		3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-7-((2-(ヒドロキシメチル)-4-モルホリニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.51(a)	478
527		3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-7-((4-メキシ-1-ピペリジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.32(a)	476

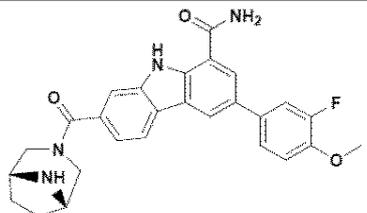
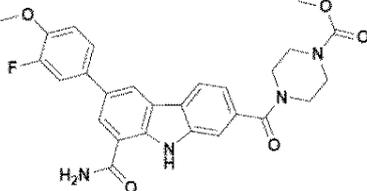
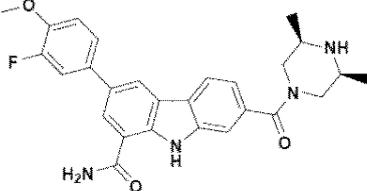
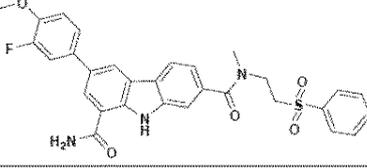
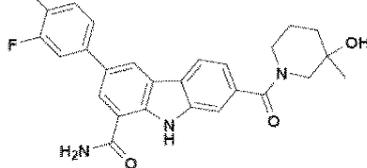
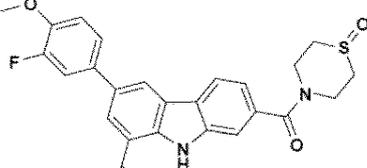
10

20

30

40

【表 3 2 - 6】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z*
528		7-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルカルボニル)-3-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.91(a)	473
529		メチル 4-((8-カルバモイル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-2-イル)カルボニル)-1-ピペラジンカルボキシレート	4.11(a)	505
530		7-(((3R,5S)-3,5-ジメチル-1-ピペラジン)カルボニル)-3-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.62(b)	475
531		3-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-N ⁷ -メチル-N ⁷ -(2-(フェニルスルホニル)エチル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド	4.41(b)	560
532		3-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7-((3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ピペリジン)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.41(b)	494 [M+H ₂ O+H] ⁺
533		3-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7-(チオモルホリン-S-オキシド)-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.40(b)	480

10

20

30

【表 3 2 - 7】

実施例番号	構造	化学名	保持時間(分)	MS (ESI) m/z*
534		3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-7-(((2R)-2-(メキシメチル)-4-モルホリニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.99(b)	492
535		3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-7-(((2S)-2-(メキシメチル)-4-モルホリニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.09(b)	492
536		7-((3-シアノ-4-モルホリニル)カルボニル)-3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.32(b)	473
537		3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-7-((3-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.17(b)	487

10

20

30

【表 3 2 - 8】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z*
538		3-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7-(1,4-オキサゼパン-4-イルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.93(b)	462
539		3-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7-(8-オキサ-3-アザスピロ [3.2.1]オクタン-3-イルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.15(b)	474
540		3-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7-((1S,4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-2-イルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.79(b)	473
541		3-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-N'-(1-(4-ピリジニルメチル)-4-ピペリジニル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド	4.06(b)	552

10

20

30

【表 3 2 - 9】

実施例番号	構造	化学名	保持時間(分)	MS (ESI) m/z*
542		7-((4,4-ジフルオロ-1,4'-ビペリジン-1'-イル)カルボニル)-3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.62(b)	565
543		3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-7-(((3R,5S)-3,4,5-トリメチル-1-ピペラジニル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.99(b)	489
544		3-(3-フルオロ-4-メキシフェニル)-7-((3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.47(a)	556

HPLC 条件 a: Ascentis 4.6x50mm 5 um C18, 2 ml/分, 0 から 100%B, 8 分間, 次いで 100%B, 1 分間. 溶媒 A: 5% CH₃CN - 95% H₂O - 10mM NH₄OAc; 溶媒 B: 95% CH₃CN - 5% H₂O - 10mM NH₄OAc.

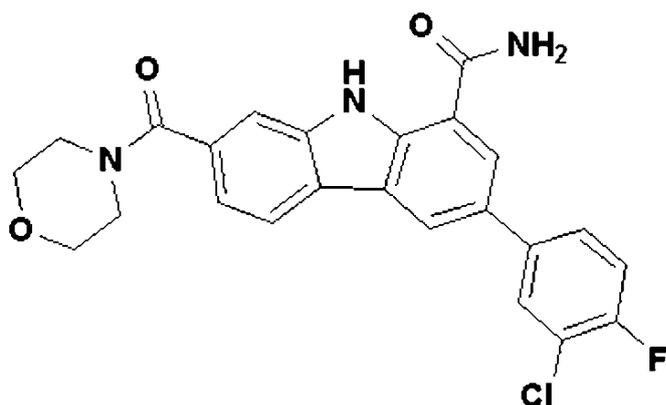
HPLC 条件 b: SUPELCO (登録商標) Ascentis Express 4.6x50mm 2.7 um C18, 2 ml/分, 0 から 100%B, 8 分間, 次いで 100%B, 1 分間. 溶媒 A: 5% CH₃CN - 95% H₂O - 10mM NH₄OAc; 溶媒 B: 95% CH₃CN - 5% H₂O - 10mM NH₄OAc.

観察された MS シグナルは[M+H]⁺ と一致した (特に示した実施例は除く)。

【 0 5 5 1】

実施例 5 4 5

【 化 3 9 2】



3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 9

10

20

30

40

50

H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

3 - ブロモ - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド (33 mg、0.075 mmol、実施例 144A) を MeOH (0.6 mL) に溶解し、3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルボロン酸 (55.7 mg、0.32 mmol) を含むマイクロ波バイアルに加え、次いで Na₂CO₃ (0.12 mL の 2 M 水溶液) および PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂ (6.12 mg、7.50 μmol) およびトルエン (1.2 mL) を加えた。バイアルを密閉し、BIOTAGE (登録商標) マイクロ波反応器により 160 °C で 15 分間加熱した。反応混合物をエバポレートして乾燥し、DMF + イソプロパノールに溶解し、プレパラティブ HPLC により精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、エバポレートして乾燥し、6.0 mg の 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドを得た。

10

HPLC 保持時間: 4.72 分. (SUPELCO (登録商標) Ascentis Express, 4.6 x 50 mm 2.7 μm C18, 2 mL / 分, 0 から 100 % B (8 分間、次いで 100 % B (1 分間)、溶媒 A: 5 % CH₃CN - 95 % H₂O - 10 mM NH₄OAc; 溶媒 B: 95 % CH₃CN - 5 % H₂O - 10 mM NH₄OAc).

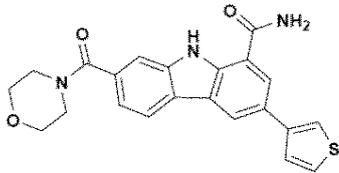
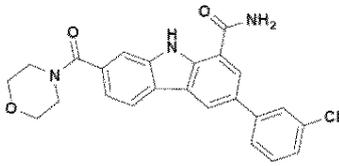
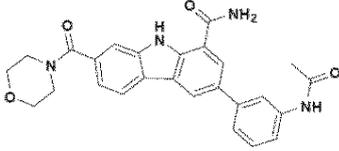
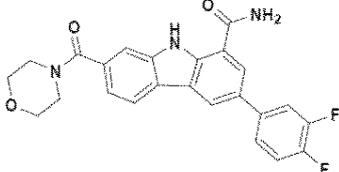
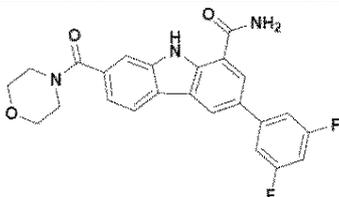
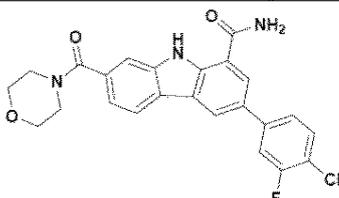
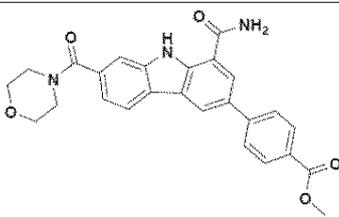
MS (ESI) m/e+ = 452 [M+H]⁺.

【0552】

表 33 の以下の化合物は、実施例 545 に記載の方法を用いて製造された。

20

【表 3 3 - 1】

実施例番号	構造	化学名	保持時間(分)	MS (ESI) m/z*
546		7-(4-モルホリニルカルボニル)-3-(3-チエニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.04	406
547		3-(3-クロロフェニル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.65	434
548		3-(3-アセトアミドフェニル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.26	457
549		3-(3,4-ジフルオロフェニル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.47	436
551		3-(3,5-ジフルオロフェニル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.53	436
553		3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.79	452
554		メチル 4-(1-(4-モルホリニルカルボニル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-3-イル)ベンゾエート	4.08	458

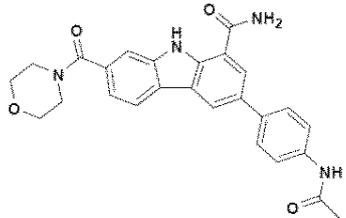
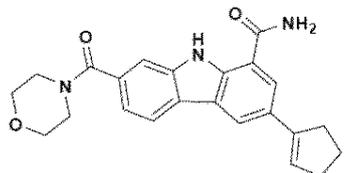
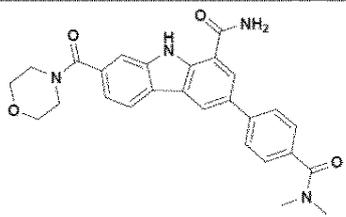
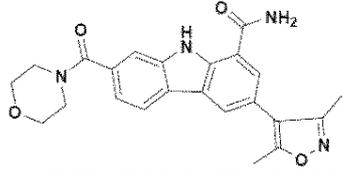
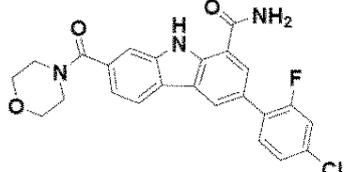
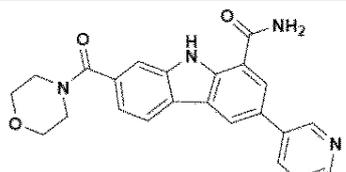
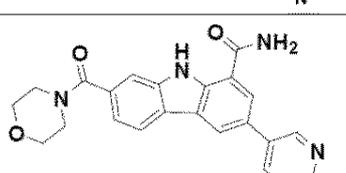
10

20

30

40

【表 3 3 - 2】

実施例番号	構造	化学名	保持時間(分)	MS (ESI) m/z*
556		3-(4-アセトアミドフェニル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.12	457
557		3-(1-シクロペンテン-1-イル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.36	390
558		3-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.22	471
559		3-(3,5-ジメチル-4-イソキサゾールイル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.40	419
560		3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.71	452
561		7-(4-モルホリニルカルボニル)-3-(5-ピリミジニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	2.68	402
562		3-(2-メトキシ-5-ピリミジニル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.13	432

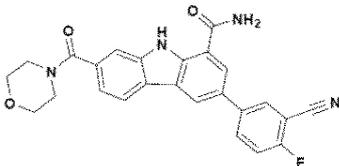
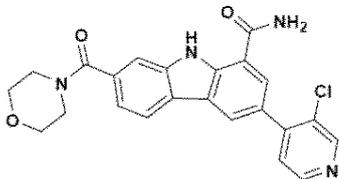
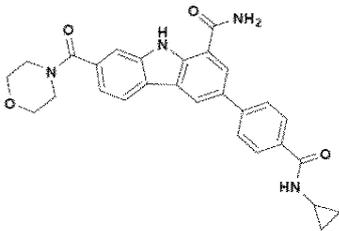
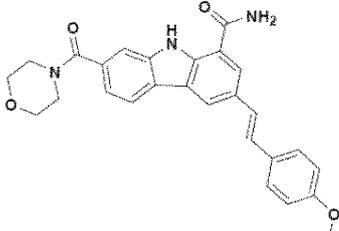
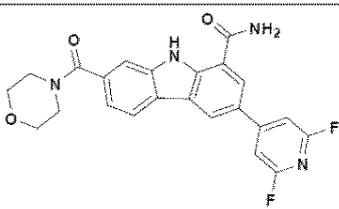
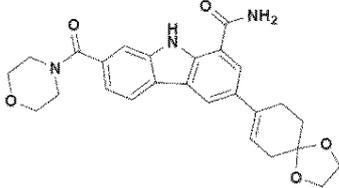
10

20

30

40

【表 3 3 - 3】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z*
563		3-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-7-(4-モルホリ ニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキ シアミド	4.22	443
564		3-(3-クロロ-4-ピリジニル)-7-(4-モルホリ ニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキ シアミド	3.36	435
565		3-(4-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-7- (4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール- 1-カルボキシアミド	3.31	483
567		3-((E)-2-(4-メトキシフェニル)ビニル)-7-(4-モル ホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カル ボキシアミド	4.56	456
568		3-(2,6-ジフルオロ-4-ピリジニル)-7-(4-モルホリ ニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキ シアミド	4.10	437
569		3-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-7-エン-8-イ ル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバ ゾール-1-カルボキシアミド	3.59	462

HPLC 条件: SUPELCO (登録商標) Ascentis Express 4.6x50mm 2.7 um C18, 2 ml/分, 0 から 100%B, 8 分間、次いで 100%B, 1 分間。溶媒 A: 5% CH₃CN - 95% H₂O - 10mM NH₄OAc; 溶媒 B: 95% CH₃CN - 5% H₂O - 10mM NH₄OAc.

全ての観察された MS シグナルは [M+H]⁺ と一致した。

【 0 5 5 3 】

実施例 5 7 0

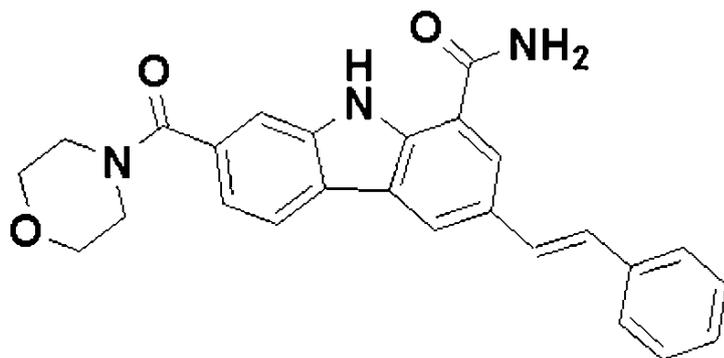
10

20

30

40

【化 3 9 3】



10

(E) - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 3 - スチリル - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド

3 - プロモ - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド (40 mg、0.10 mmol、実施例 144A) およびジシクロヘキシ (2', 6' - ジメトキシビフェニル - 2) ホスフィン (8.2 mg) をジオキサン (1.5 mL) に溶解し、(E) - スチリルポロン酸 (37 mg、0.25 mmol) を含む 2 - mL マイクロ波バイアルに加え、次いでリン酸カリウム (64 mg / 0.15 mL 水) を上のバイアルに加えた。Pd(OAc)₂ (4.49 mg、20.00 μmol) を固体として加えた。バイアルを密閉し、130 で 10 分間加熱した。粗反応混合物をエバポレートして乾燥し、DMF + MeOH (1.2 mL + 0.4 mL) に溶解し、濾過し、プレパラティブ HPLC により精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、エバポレートして乾燥し、1.4 mg の (E) - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 3 - スチリル - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドを得た。

20

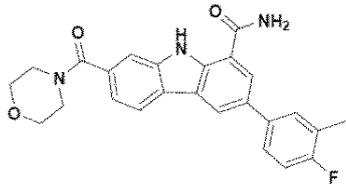
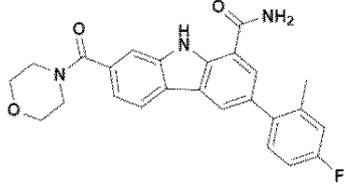
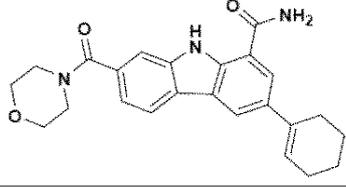
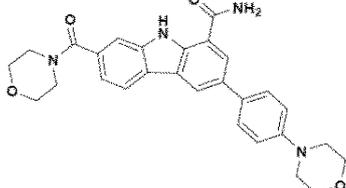
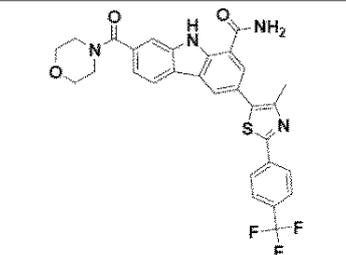
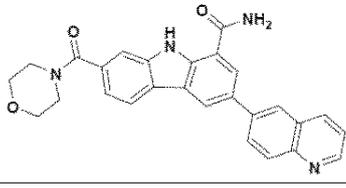
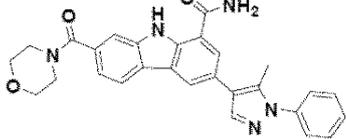
HPLC 保持時間：4.39 分。(SUPELCO (登録商標) Ascentis Express 4.5 x 50 mm 3 μm C18、2 mL / 分、5 から 95 % B (8 分間)、次いで 95 % B (1 分間)、溶媒 A : 5 % CH₃CN - 95 % H₂O - 10 mM NH₄OAc ; 溶媒 B : 95 % CH₃CN - 5 % H₂O - 10 mM NH₄OAc)。MS (ESI) m/e+ = 426 [M+H]⁺。

【0554】

30

表 3 4 の以下の化合物は、実施例 5 7 0 に記載の製造方法を用いて合成された。

【表 3 4 - 1】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z*
571		3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.38	432
572		3-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.27	432
573		3-(1-シクロヘキセン-1-イル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.32	404
574		7-(4-モルホリニルカルボニル)-3-(4-(4-モルホリニル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.63	485
575		3-(4-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3-チアゾール-5-イル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	5.22	565
576		7-(4-モルホリニルカルボニル)-3-(6-キノリンイル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.34	451
577		3-(5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.80	480

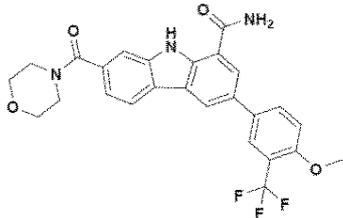
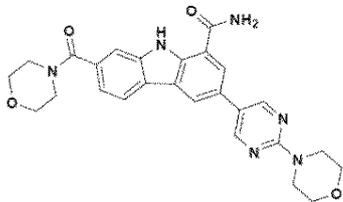
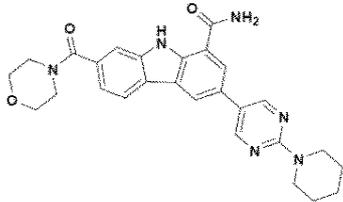
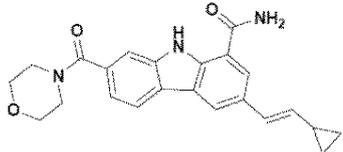
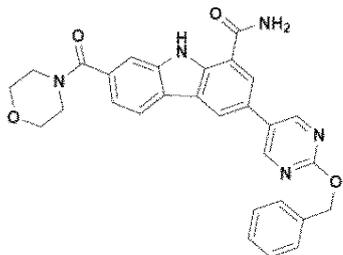
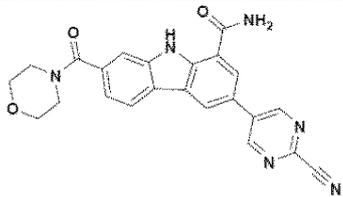
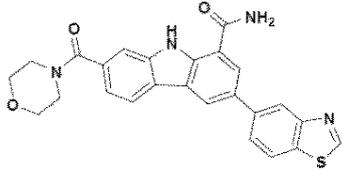
10

20

30

40

【表 3 4 - 2】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z*
578		3-(4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.41	498
579		7-(4-モルホリニルカルボニル)-3-(2-(4-モルホリニル)-5-ピリミジニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.25	487
580		7-(4-モルホリニルカルボニル)-3-(2-(1-ピペリジニル)-5-ピリミジニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.26	485
581		3-((E)-2-シクロプロピルビニル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.01	390
582		3-(2-(ベンジルオキシ)-5-ピリミジニル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.14	508
583		3-(2-シアノ-5-ピリミジニル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	5.43	427
584		3-(1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.60	457

10

20

30

40

【表 3 4 - 3】

実施例 番号	構造	化学名	保持 時間 (分)	MS (ESI) m/z*
585		メチル 3-(1-カルバモイル-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-3-イル)-5-クロロベンゾエート	4.46	492
586		3-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	3.21	454
587		3-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.02	436
588		3-(2,3-ジフルオロフェニル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.04	436
589		3-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-7-(4-モルホリニルカルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.31	462
590		7-(4-モルホリニルカルボニル)-3-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	4.63	484

HPLC 条件: SUPELCO (登録商標) Ascentis Express 4.5x50mm 3 um C18, 2 ml/分, 5 から 95%B, 8 分間、次いで 95%B, 1 分間. 溶媒 A: 5% CH₃CN - 95% H₂O - 10mM NH₄OAc; 溶媒 B: 95% CH₃CN - 5% H₂O - 10mM NH₄OAc.
 全ての観察された MS シグナルは [M+H]⁺ と一致した。

10

20

30

フロントページの続き

(51) Int. Cl.	F I	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 405/04 (2006.01)	C 0 7 D 405/04	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 491/08 (2006.01)	C 0 7 D 491/08	
C 0 7 D 491/113 (2006.01)	C 0 7 D 491/113	
C 0 7 D 413/06 (2006.01)	C 0 7 D 413/06	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 3 Z
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 417/04 (2006.01)	C 0 7 D 417/04	
C 0 7 D 487/08 (2006.01)	C 0 7 D 487/08	
C 0 7 D 471/10 (2006.01)	C 0 7 D 471/10	1 0 1
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 498/08 (2006.01)	C 0 7 D 498/08	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 1 1
C 0 7 D 451/06 (2006.01)	C 0 7 D 451/06	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/403 (2006.01)	A 6 1 K 31/403	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/4375 (2006.01)	A 6 1 K 31/4375	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 K 31/553 (2006.01)	A 6 1 K 31/553	
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 7/04 (2006.01)	A 6 1 P 7/04	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	

(74)代理人 100150500

弁理士 森本 靖

(72)発明者 アショク・ピナヤク・ブランデア

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 ダグラス・ジー・パット

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 キンジエ・リュウ

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 ウォルター・エル・ジョンソン

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、
プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ハロルド・マステイラーズ

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 ギイフェン・チャン
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 クルト・ツィンマーマン
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

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 国際公開第2007/061764(WO, A1)
国際公開第2006/034317(WO, A1)
国際公開第2007/005534(WO, A1)
国際公開第2007/076286(WO, A1)
米国特許出願公開第2005/0153989(US, A1)
米国特許第05532261(US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 209/88
C07D 401/04~14
C07D 403/06~12
C07D 405/04~12
C07D 413/04~14
C07D 417/04
C07D 451/06
C07D 471/04~10
C07D 487/08
C07D 491/08~113
C07D 498/08
C07D 519/00
CAplus/REGISTRY(STN)