

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7613778号

(P7613778)

(45)発行日 令和7年1月15日(2025.1.15)

(24)登録日 令和7年1月6日(2025.1.6)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 403/14 (2006.01)

C 0 7 D 403/14

C S P

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00

請求項の数 13 (全60頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2023-532714(P2023-532714)

(86)(22)出願日 令和3年11月24日(2021.11.24)

(65)公表番号 特表2023-551313(P2023-551313
A)

(43)公表日 令和5年12月7日(2023.12.7)

(86)国際出願番号 PCT/CN2021/132652

(87)国際公開番号 WO2022/111499

(87)国際公開日 令和4年6月2日(2022.6.2)

審査請求日 令和5年5月26日(2023.5.26)

(31)優先権主張番号 202011348554.2

(32)優先日 令和2年11月26日(2020.11.26)

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(73)特許権者 523198660

科輝智薬(深セン)新薬研究中心有
限公司ARTIVILA(SHENZHEN)
INNOVATION CENTER L
TD.中華人民共和国広東省深セン市龍崗
区龍城街道黄閣坑社区龍城工業園3号場
房二層南区局部Part of the South Ar
ea, Floor 2, No. 3 Bui
lding, Longcheng In
dustrial Park, Huan
ggekeng Community,
Longcheng Subdistr

最終頁に続く

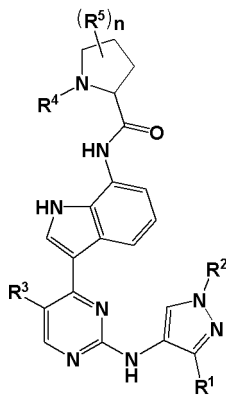
(54)【発明の名称】 アミド化合物、医薬組成物およびその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iで示される構造を有する、アミド化合物。

【化1】



(式 I)

(ただし、R¹は、H、ハロゲン、C₁～C₆直鎖もしくは分岐のアルキル基、C₃～C₆シクロアルキル基、またはOR^aから選ばれ、前記直鎖もしくは分岐のアルキル基、シクロアルキル基は、置換されていないか、または1～3個のR^{1a}によって置換され、R^{1a}は、Dまたはハロゲンから選ばれ、

R^2 は、H、C₁ ~ C₆ 直鎖もしくは分岐のアルキル基、C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル基、またはC₂ ~ C₁₀ ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記直鎖もしくは分岐のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基は、置換されていないか、または1 ~ 3個の R^{2a} によって置換され、

R^{2a} は、D、ハロゲン、シアノ基、無置換またはハロゲン化したC₁ ~ C₆ 直鎖もしくは分岐のアルキル基、C₃ ~ C₆ シクロアルキル基、C₂ ~ C₆ ヘテロシクロアルキル基、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $NR^{b1}R^{c1}$ 、 COR^{a1} 、 $CONR^{b1}R^{c1}$ 、 $COOR^{a1}$ 、 SO_2R^{a1} 、 $SO_2NR^{b1}R^{c1}$ 、 $NR^{b1}COR^{a1}$ 、 $NR^{d1}CONR^{b1}R^{c1}$ 、 $NR^{b1}SO_2R^{a1}$ 、 $NR^{d1}SO_2NR^{b1}R^{c1}$ 、または SOR^{a1} から選ばれ、

R^3 は、H、ハロゲン、シアノ基、無置換またはハロゲン化したC₁ ~ C₆ 直鎖もしくは分岐のアルキル基、C₂ ~ C₆ アルケニル基、C₂ ~ C₆ アルキニル基、またはC₃ ~ C₆ シクロアルキル基から選ばれ、

R^4 は、 SO_2R^{a2} 、 COR^{a2} 、 $COOR^{a2}$ 、C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル基、またはC₂ ~ C₁₀ ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基は、置換されていないか、または1 ~ 5個の R^{4a} によって置換され、

R^{4a} は、D、ハロゲン、シアノ基、C₁ ~ C₆ 直鎖もしくは分岐のアルキル基、C₃ ~ C₆ シクロアルキル基、C₂ ~ C₆ ヘテロシクロアルキル基、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $NR^{b3}R^{c3}$ 、 COR^{a3} 、 $CONR^{b3}R^{c3}$ 、 $COOR^{a3}$ 、 SO_2R^{a3} 、または $SO_2NR^{b3}R^{c3}$ から選ばれ、前記直鎖もしくは分岐のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基は、置換されていないか、または1 ~ 5個の R^{4b} によって置換され、

R^{4b} は、D、ハロゲン、シアノ基、 OR^{a4} 、または $NR^{b4}R^{c4}$ から選ばれ、

R^5 は、F、シアノ基、C₁ ~ C₆ 直鎖もしくは分岐のアルキル基、C₃ ~ C₆ シクロアルキル基、または OR^{a5} から選ばれ、

R^a 、 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 、 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 、 R^{a5} は、それぞれ独立してH、C₁ ~ C₁₀ 直鎖もしくは分岐のアルキル基、C₂ ~ C₁₀ アルケニル基、C₂ ~ C₁₀ アルキニル基、C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル基、またはC₂ ~ C₁₀ ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記直鎖もしくは分岐のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基は、置換されていないか、または1 ~ 4個の R^6 によって置換され、

R^6 は、D、ハロゲン、シアノ基、ヒドロキシ基、無置換またはハロゲン化したC₁ ~ C₆ 直鎖もしくは分岐のアルキル基、C₂ ~ C₆ アルケニル基、C₂ ~ C₆ アルキニル基、C₃ ~ C₆ シクロアルキル基、C₂ ~ C₆ ヘテロシクロアルキル基、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $NR^{b6}R^{c6}$ 、 COR^{a6} 、 $CONR^{b6}R^{c6}$ 、 $COOR^{d6}$ 、 SO_2R^{a6} 、 $SO_2NR^{b6}R^{c6}$ 、 $NR^{b6}COR^{a6}$ 、 $NR^{d6}CONR^{b6}R^{c6}$ 、 $NR^{b6}SO_2R^{a6}$ 、 $NR^{d6}SO_2NR^{b6}R^{c6}$ 、または SOR^{a6} から選ばれ、

R^{a6} 、 R^{b6} 、 R^{c6} 、 R^{d6} は、それぞれ独立してH、C₁ ~ C₁₀ 直鎖もしくは分岐のアルキル基、C₂ ~ C₁₀ アルケニル基、C₂ ~ C₁₀ アルキニル基、C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル基、またはC₂ ~ C₁₀ ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、

nは0 ~ 3の整数から選ばれ、n = 2である場合、 R^5 同士は連結しないか、または化学結合で連結して3 ~ 6員の炭素環もしくは炭素複素環を形成する。))

【請求項2】

式IAで示される構造を有する、請求項1に記載のアミド化合物。

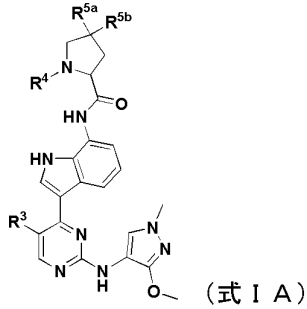
10

20

30

40

【化 2】



10

(ただし、 R^3 、 R^4 は、それぞれ独立して式 I と同じ限定範囲を有し、
 R^{5a} 、 R^{5b} は、それぞれ独立して H、F、シアノ基、C 1 ~ C 6 直鎖もしくは分岐のアルキル基、C 3 ~ C 6 シクロアルキル基、または OR^{a5} から選ばれ、 R^{5a} と R^{5b} は、連結していないか、または化学結合で連結して 3 ~ 6 員の炭素環もしくは複素炭素環を形成し、前記 R^{a5} は、式 I 中の R^{a5} の限定範囲と同じである。)

【請求項 3】

前記 R^3 は、H、ハロゲン、C 1 ~ C 6 直鎖もしくは分岐のアルキル基から選ばれる、請求項 2 に記載のアミド化合物。

【請求項 4】

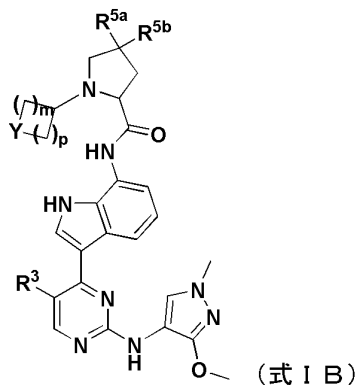
前記 R^4 は、 SO_2R^{a2} 、置換されていないか、または R^{4a} によって置換された C 2 ~ C 10 ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、
 前記 R^{a2} は、C 1 ~ C 6 直鎖もしくは分岐のアルキル基から選ばれ、
 前記 R^{4a} は、C 1 ~ C 6 直鎖もしくは分岐のアルキル基から選ばれ、
 前記 R^{a5} は、C 1 ~ C 6 直鎖もしくは分岐のアルキル基から選ばれる、
 請求項 2 に記載のアミド化合物。

20

【請求項 5】

式 I B で示される構造を有する、請求項 2 に記載のアミド化合物。

【化 3】



30

(ただし、 R^3 、 R^{5a} 、 R^{5b} は、それぞれ独立して式 I A と同じ限定範囲を有し、
 Y は NR^7 または O であり、
 R^7 は、H、C 1 ~ C 6 直鎖もしくは分岐のアルキル基、C 3 ~ C 6 シクロアルキル基、C 2 ~ C 6 ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記直鎖もしくは分岐のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基は、置換されていないか、または 1 ~ 5 個の R^{7a} によって置換され、
 R^{7a} は、D、ハロゲン、シアノ基、 OR^{a4} または NR^{b4} 、 R^{c4} から選ばれ、前記 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} は、それぞれ独立して式 I と同じ限定範囲を有し、
 m は 1 または 2 であり、p は 1 ~ 3 の整数から選ばれる。)

40

【請求項 6】

50

前記 R³ は、H、ハロゲン、またはメチル基から選ばれ、
前記 R^{5a}、R^{5b} は、それぞれ独立してH、F、メトキシ基、またはエトキシ基から選ばれる、

請求項 5 に記載のアミド化合物。

【請求項 7】

前記 R⁷ はHまたはメチル基であり、
前記 p は 2 である、

請求項 5 に記載のアミド化合物。

【請求項 8】

前記アミド化合物は、以下の化合物からなる群から選ばれる、請求項 1 に記載のアミド化合物。

10

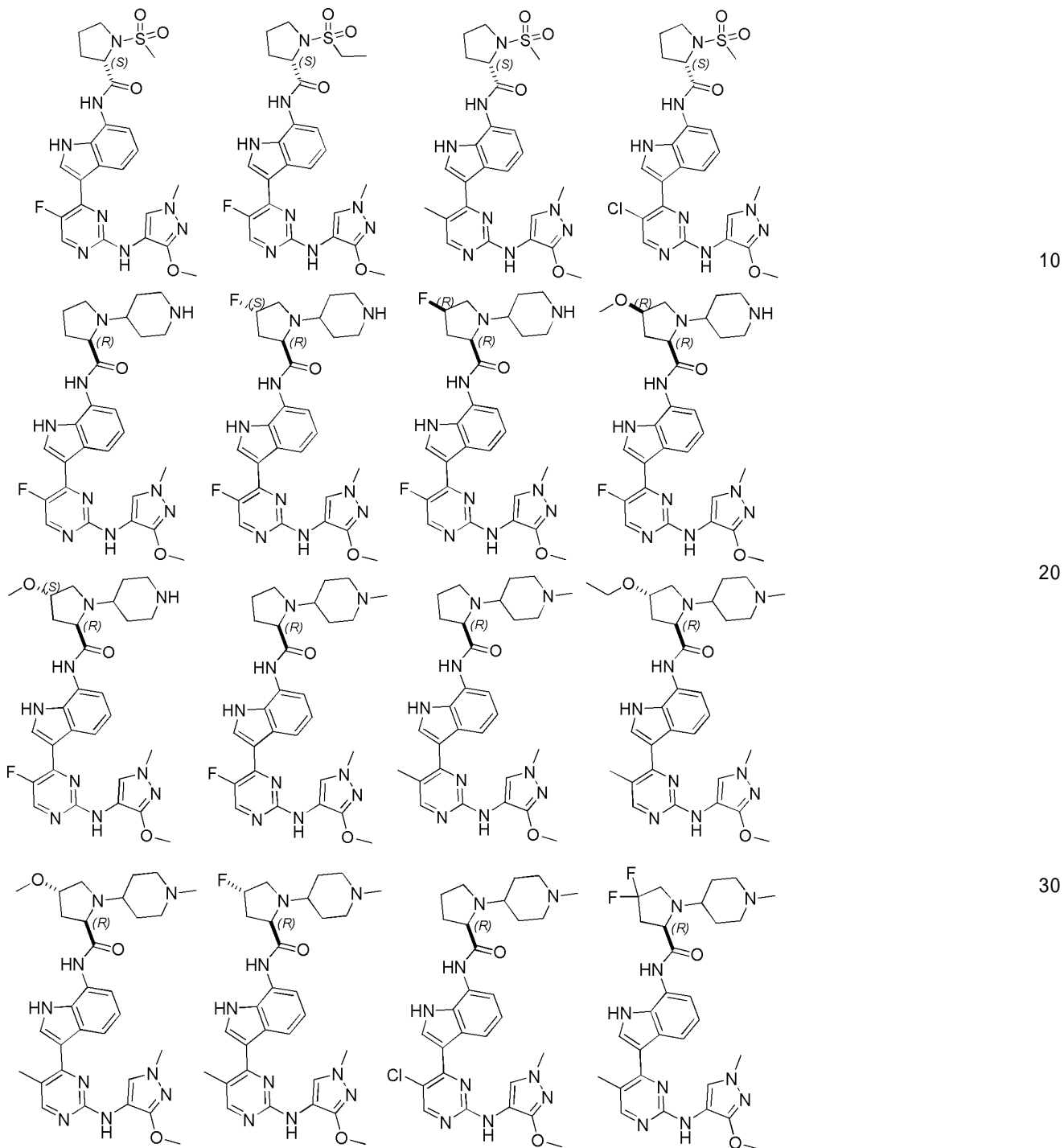
20

30

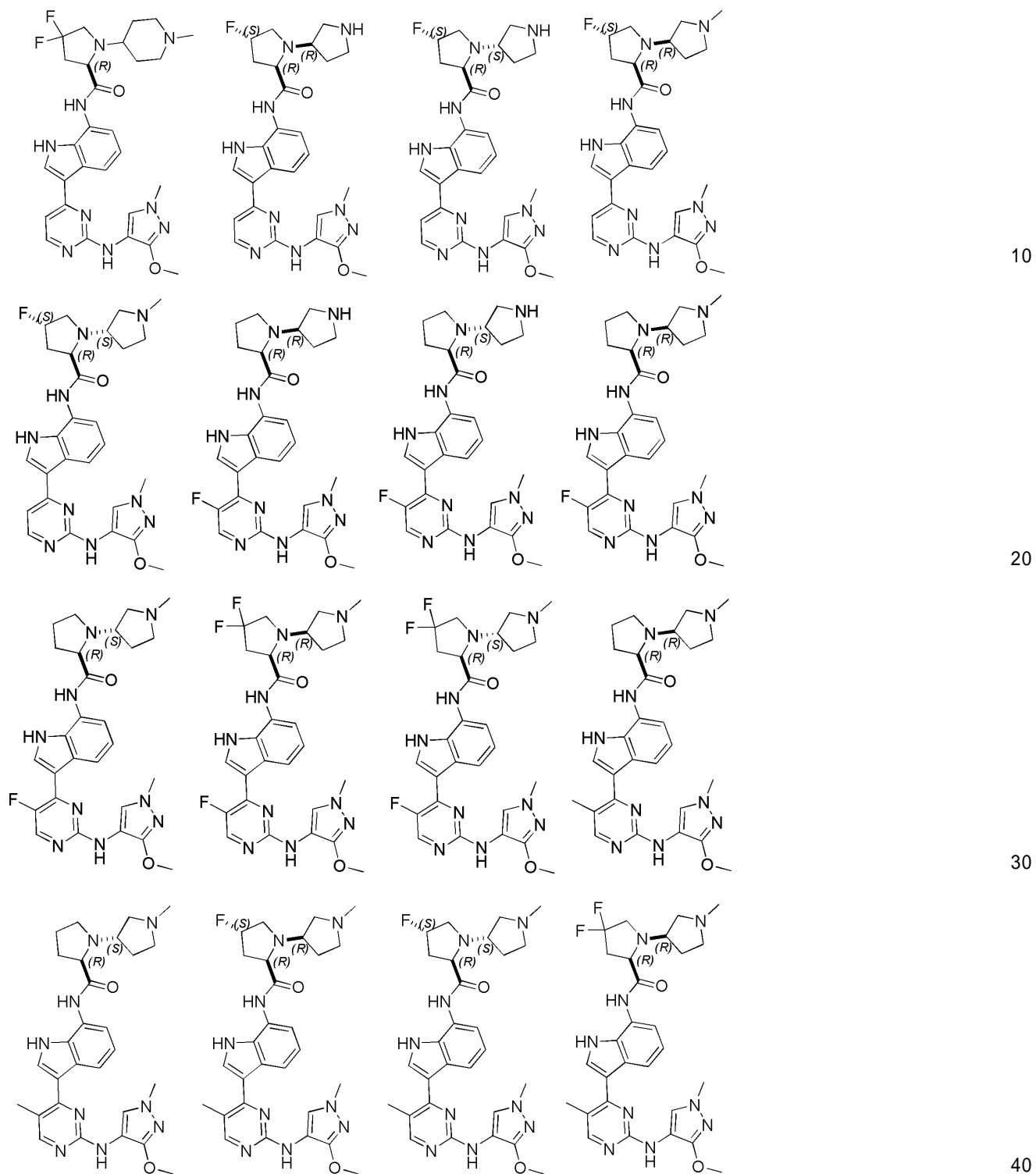
40

50

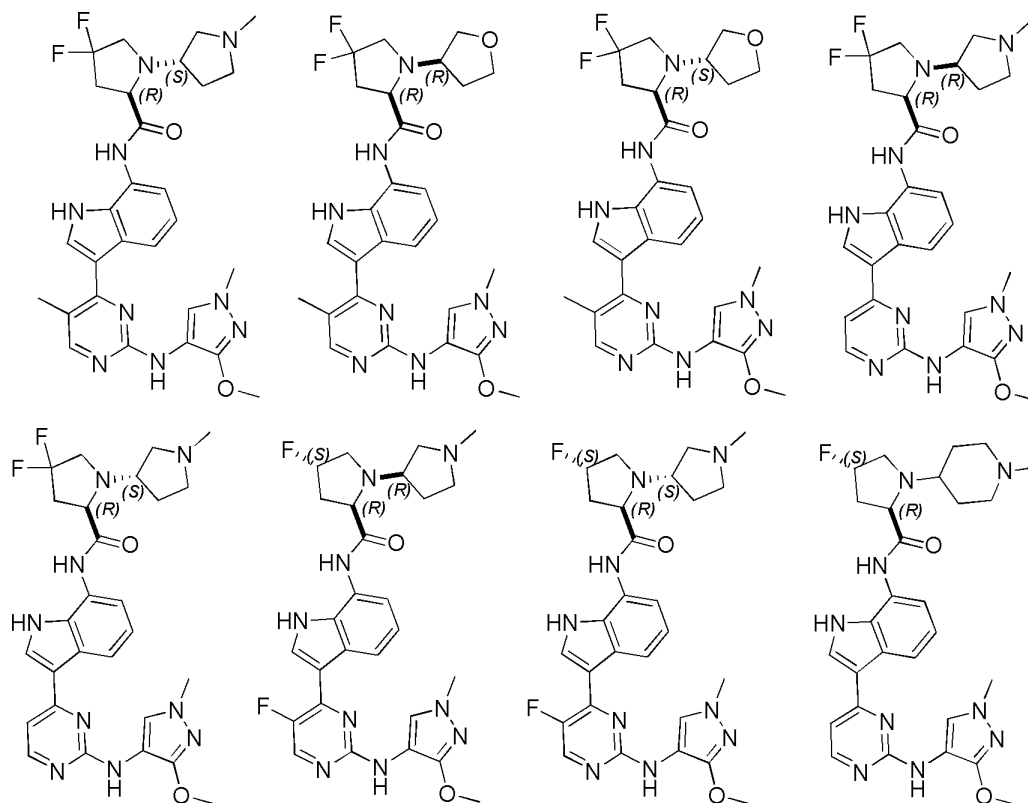
【化 4 - 1】



【化 4 - 2】



【化 4 - 3】



10

20

【請求項 9】

請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載のアミド化合物の立体異性体、幾何異性体、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 10】

活性成分および少なくとも 1 種の医薬用担体または賦形剤を含み、前記活性成分は、請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載のアミド化合物、請求項 9 に記載の立体異性体、幾何異性体、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩のうちのいずれか 1 種または少なくとも 2 種の組み合わせを含む、医薬組成物。

30

【請求項 11】

請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載のアミド化合物、請求項 9 に記載の立体異性体、幾何異性体、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩、請求項 10 に記載の医薬組成物の、JAK キナーゼを抑制する薬剤の調製における使用。

【請求項 12】

前記 JAK キナーゼは JAK 1 キナーゼである、請求項 11 に記載の使用。

【請求項 13】

請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載のアミド化合物、請求項 9 に記載の立体異性体、幾何異性体、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩、請求項 10 に記載の医薬組成物の、JAK キナーゼによって媒介された疾患を治療するための薬剤の調製における使用であって、

40

前記疾患は、炎症、自己免疫疾患、または癌を含み、

前記炎症、自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、関節炎、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎、アトピー性皮膚炎、痛風、脱毛症、白なまず、化膿性汗腺炎、I 型糖尿病、慢性腎臓病、急性腎臓障害、慢性閉塞性肺疾患、喘息、気管支炎、または移植片対宿主病を含み、

前記癌は、乳癌、肺癌、前立腺癌、毛細胆管癌、骨癌、膀胱癌、頭頸部癌、腎癌、肝癌、胃腸組織癌、食道癌、卵巣癌、膵臓癌、皮膚癌、精巣癌、甲状腺癌、子宮癌、子宮頸癌、膣癌、白血病、骨髄線維症、多発性骨髄腫、またはリンパ腫を含む、

50

使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、出願番号が202011348554.2である特許出願に対して優先権（先願の出願日が2020年11月26日で、発明名称が「アミド化合物、医薬組成物およびその使用」である）を主張するものであり、その全ての内容を引用により本願に援用する。

【0002】

本願は、薬剤化学の技術分野に属し、具体的には、アミド化合物、前記アミド化合物を含む医薬組成物、および前記アミド化合物または医薬組成物の薬剤の調製における使用に

10

【背景技術】

【0003】

JAKs (Janus-associated kinases) は非受容体型チロシンキナーゼであり、JAK1、JAK2、JAK3およびTYK2という4つのファミリーメンバーを含む。JAKsは、多くのサイトカインおよび成長因子のシグナル伝達で重要な作用を果たす。1つのサイトカインがその受容体に結合すると、該受容体にカップリングされたJAKはリン酸化および活性化を起こす。活性化されたJAKは、サイトカイン受容体、シグナルトランスジューサおよび転写活性化因子 (STAT) タンパク質を順次リン酸化する。活性化されたSTATタンパク質はダイマーを形成し、細胞核内に転移し、遺伝子の発現を調節する（「The regulation of JAKs in cytokine signaling and its breakdown in disease」、Hammarenh. M.ら、Cytokine、2019、118、48～63）。

20

【0004】

JAK/STATシグナル経路が多くのサイトカインのシグナル伝達を媒介するため、JAK/STATシグナル経路の失調は、多くの炎症、自己免疫疾患および癌を引き起こす（「The JAK-STAT Pathway: Impact on human Disease and Therapeutic Intervention」、O'Shea J. J.ら、Annual Review of Medicine、2015、66、311～328）。これらの疾患がJAKキナーゼを抑制することにより治療できることは、既に臨床的に実証される（「Therapeutic targeting of JAKs: from hematology to rheumatology and from the first to the second generation of JAK inhibitors」、Bertsias G.、Mediterranean Journal of Rheumatology、2020、31、Supp 1、105～111）。現在、複数の非選択的なJAK抑制剤は、炎症、自己免疫疾患（例えば、tofacitinibおよびbaricitinib）および原発性骨髄線維症（例えば、ruxolitinib）の治療に使用することが承認されたが、これらの薬剤は、いずれも用量制限毒性を有し、例えば、貧血および血小板低下の副作用（「Clinical efficacy of launched JAK inhibitors in rheumatoid arthritis」、Taylor

30

40

P. C.、Rheumatology、2019、58、i17～i26、「Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have an inadequate response to Methotrexate」、Keystone E. C.ら、Annals of the Rheumatic Diseases、2015、74、333～340）を有し、その原因は、これらの抑制剤がいずれもJAK2キナーゼを抑制し、エリスロポエチン (EPO) およびトロンボポイエチン (TPO) のシグナルに干渉するためである（「Sele

50

ctive JAKinibs: Prospects in Inflammatory and Autoimmune Diseases」、Virtanen A. T.ら、BioDrugs、2019、33、15~32)。

【0005】

JAKファミリーの4つのメンバーのうち、JAK1は、サイトカインシグナルに最も広く関与したキナーゼであり、且つ、他の3つのJAKsとペアを形成してシグナルを調節できる唯一のメンバーである。JAK1のこの特徴により、JAK1を選択的に抑制し、他のJAKsを抑制する必要がなく、特に、JAK2は、JAK/STATのシグナル経路を遮断するのに十分である(「Selective JAKinibs: Prospects in Inflammatory and Autoimmune Diseases」、Virtanen A. T.ら、BioDrugs、2019、33、15~32)。従って、選択的なJAK1抑制剤は、JAK/STATシグナル経路の失調に関連する炎症、自己免疫疾患および癌の治療に使用するのに十分である可能性がある。現在、公開されている選択的なJAK1抑制剤(例えば、upadacitinib、filgotinib)は、RAの治療に使用することが承認されているが、これらの抑制剤は、JAK2に対する選択性がいずれも高くなく、キナーゼ試験でいずれも3倍よりも小さい(「In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494)」、Parmentier J. M.ら、BMC Rheumatology、2018、2、23、「Preclinical Characterization of fglPG0634, a selective inhibitor of JAK1, for the treatment of inflammatory diseases」、Van Rompaey L.ら、Journal of Immunology、2013、191、3568~3577、「Triazolopyridines as Selective JAK1 Inhibitors: From hit Identification to fglPG0634」、Menet C. J.ら、Journal of Medicinal Chemistry、2014、57、9323~9342)。

【0006】

従って、JAK2に対する選択性がより高く、JAK1に対する抑制作用がより顕著な化合物の開発は、本分野の早急に解決すべき問題である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本願は、JAK1キナーゼ活性を抑制する作用および良好なJAK2選択性を有するアミド化合物、医薬組成物およびその使用を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0008】

態様1において、本願は、式Iで示される構造を有する、アミド化合物を提供する。

【0009】

10

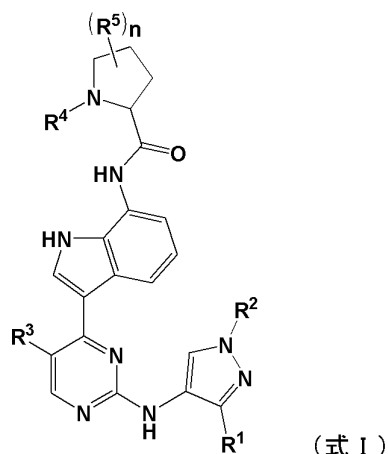
20

30

40

50

【化1】



10

【0010】

式 I 中、 R^1 は、H、ハロゲン、C 1 ~ C 6 直鎖もしくは分岐のアルキル基、C 3 ~ C 6 シクロアルキル基、または OR^a から選ばれ、前記直鎖もしくは分岐のアルキル基、シクロアルキル基は、置換されていないか、または 1 ~ 3 個（例えば、1 つ、2 つ、または 3 つ）の R^{1a} によって置換される。

【0011】

R^{1a} は、D またはハロゲンから選ばれる。

20

【0012】

式 I 中、 R^2 は、H、C 1 ~ C 6 直鎖もしくは分岐のアルキル基、C 3 ~ C 10 シクロアルキル基、または C 2 ~ C 10 ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記直鎖もしくは分岐のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基は、置換されていないか、または 1 ~ 3 個（例えば、1 つ、2 つ、または 3 つ）の R^{2a} によって置換される。

【0013】

R^{2a} は、D、ハロゲン、シアノ基、無置換またはハロゲン化した C 1 ~ C 6 直鎖もしくは分岐のアルキル基、C 3 ~ C 6 シクロアルキル基、C 2 ~ C 6 ヘテロシクロアルキル基、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $NR^{b1}R^{c1}$ 、 COR^{a1} 、 $CONR^{b1}R^{c1}$ 、 $COOR^{a1}$ 、 SO_2R^{a1} 、 $SO_2NR^{b1}R^{c1}$ 、 $NR^{b1}COR^{a1}$ 、 $NR^{d1}CONR^{b1}R^{c1}$ 、 $NR^{b1}SO_2R^{a1}$ 、 $NR^{d1}SO_2NR^{b1}R^{c1}$ 、または SOR^{a1} から選ばれる。

30

【0014】

式 I 中、 R^3 は、H、ハロゲン、シアノ基、無置換またはハロゲン化した C 1 ~ C 6 直鎖もしくは分岐のアルキル基、C 2 ~ C 6 アルケニル基、C 2 ~ C 6 アルキニル基、または C 3 ~ C 6 シクロアルキル基から選ばれる。

【0015】

式 I 中、 R^4 は、 SO_2R^{a2} 、 COR^{a2} 、 $COOR^{a2}$ 、C 3 ~ C 10 シクロアルキル基、または C 2 ~ C 10 ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基は、置換されていないか、または 1 ~ 5 個（例えば、1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、または 5 つ）の R^{4a} によって置換される。

40

【0016】

R^{4a} は、D、ハロゲン、シアノ基、C 1 ~ C 6 直鎖もしくは分岐のアルキル基、C 3 ~ C 6 シクロアルキル基、C 2 ~ C 6 ヘテロシクロアルキル基、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $NR^{b3}R^{c3}$ 、 COR^{a3} 、 $CONR^{b3}R^{c3}$ 、 $COOR^{a3}$ 、 SO_2R^{a3} 、または $SO_2NR^{b3}R^{c3}$ から選ばれ、前記直鎖もしくは分岐のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基は、置換されていないか、または 1 ~ 5 個（例えば、1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、または 5 つ）の R^{4b} によって置換される。

【0017】

R^{4b} は、D、ハロゲン、シアノ基、 OR^{a4} 、または $NR^{b4}R^{c4}$ から選ばれる。

50

【0018】

式I中、 R^5 は、F、シアノ基、C1～C6直鎖もしくは分岐のアルキル基、 OR^{a5} から選ばれる。

【0019】

R^a 、 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 、 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 、 R^{a5} は、それぞれ独立してH、C1～C10直鎖もしくは分岐のアルキル基、C2～C10アルケニル基、C2～C10アルキニル基、C3～C10シクロアルキル基、またはC2～C10ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記直鎖もしくは分岐のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基は、置換されていないか、または1～4個（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）の R^6 によって置換される。

10

【0020】

R^6 は、D、ハロゲン、シアノ基、ヒドロキシ基、無置換またはハロゲン化したC1～C6直鎖もしくは分岐のアルキル基、C2～C6アルケニル基、C2～C6アルキニル基、C3～C6シクロアルキル基、C2～C6ヘテロシクロアルキル基、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $NR^{b6}R^{c6}$ 、 COR^{a6} 、 $CONR^{b6}R^{c6}$ 、 $COOR^{d6}$ 、 SO_2R^{a6} 、 $SO_2NR^{b6}R^{c6}$ 、 $NR^{b6}COR^{a6}$ 、 $NR^{d6}CONR^{b6}R^{c6}$ 、 $NR^{b6}SO_2R^{a6}$ 、 $NR^{d6}SO_2NR^{b6}R^{c6}$ 、または SOR^{a6} から選ばれる。

【0021】

R^{a6} 、 R^{b6} 、 R^{c6} 、 R^{d6} は、それぞれ独立してH、C1～C10直鎖もしくは分岐のアルキル基、C2～C10アルケニル基、C2～C10アルキニル基、C3～C10シクロアルキル基、またはC2～C10ヘテロシクロアルキル基から選ばれる。

20

【0022】

式I中、 n は0～3の整数から選ばれ、例えば、0、1、2、または3である。

【0023】

$n=2$ である場合、 R^5 同士は連結しないか、または化学結合で連結して3～6員の炭素環もしくは炭素複素環を形成し、即ち、同じC原子に連結された2つの置換基 R^5 、隣接する2つの炭素原子に連結された2つの置換基 R^5 は互いに連結しないか、または化学結合で環に連結し、該環は3～6員（例えば、3員、4員、5員、または6員）の炭素環または炭素複素環である。

30

【0024】

本願において、同じN原子に連結された2つの置換基 R^{b1} と R^{c1} 、 R^{b3} と R^{c3} 、 R^{b4} と R^{c4} 、 R^{b6} と R^{c6} は互いに接続しないか、または化学結合で複素環基（N含有複素環）に連結する。前記複素環基は、置換されていないか、または1～3個（例えば、1つ、2つ、または3つ）の置換基によって置換され、前記置換基の選択範囲は R^6 と同じである。

【0025】

本願において、前記ハロゲンは、F、Cl、Br、またはIを含み、以下、同じ記述に関して、いずれも同じ意味を有する。

【0026】

本願において、前記C1～C10直鎖もしくは分岐のアルキル基は、それぞれ独立してC1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、またはC10の直鎖もしくは分岐のアルキル基であってもよく、例示的には、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 t -ブチル基、 n -ペンチル基、イソペンチル基、またはネオペンチル基等を含むが、これらに限定されない。

40

【0027】

前記C3～C10シクロアルキル基は、それぞれ独立してC3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、またはC10のシクロアルキル基であってもよく、例示的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、またはシクロヘキシル基等を含むが、これらに限定されない。

50

【 0 0 2 8 】

前記 C 2 ~ C 1 0 ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ独立して C 2、C 3、C 4、C 5、C 6、C 7、C 8、C 9、または C 1 0 のヘテロシクロアルキル基であってもよく、その中のヘテロ原子は O、N、S、P、または Si 等を含み、例示的には、テトラヒドロフラン環、テトラピロール環（ピロリジン環）、ピペリジン環等を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 2 9 】

前記 C 1 ~ C 6 直鎖もしくは分岐のアルキル基は、それぞれ独立して C 1、C 2、C 3、C 4、C 5、または C 6 の直鎖もしくは分岐のアルキル基であってもよく、例示的には、メチル基、エチル基、n - プロピル基、イソプロピル基、n - ブチル基、イソブチル基、t - ブチル基、n - ペンチル基、イソペンチル基、またはネオペンチル基等を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 3 0 】

前記 C 3 ~ C 6 シクロアルキル基は、それぞれ独立して C 3、C 4、C 5、または C 6 のシクロアルキル基であってもよく、例示的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、またはシクロヘキシル基等を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 3 1 】

前記 C 2 ~ C 6 ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ独立して C 2、C 3、C 4、C 5、または C 6 のヘテロシクロアルキル基であってもよく、その中のヘテロ原子は、O、N、S、または P 等を含み、例示的には、テトラヒドロフラン環、テトラピロール環（ピロリジン環）、ピペリジン環等を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 3 2 】

前記 C 2 ~ C 6 アルケニル基は、それぞれ独立して C 2、C 3、C 4、C 5、または C 6 のオレフィン基であってもよく、例示的には、ビニル基、プロペニル基、アリル基、または 1 - ブテニル基等を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 3 3 】

前記 C 2 ~ C 6 アルキニル基は、それぞれ独立して C 2、C 3、C 4、C 5、または C 6 のアセチレン炭化水素基であってもよく、例示的には、エチニル基、プロピニル基、プロパルギル基、1 - ブチニル基、または 2 - ブチニル基等を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 3 4 】

前記 C 2 ~ C 1 0 アルケニル基は、それぞれ独立して C 2、C 3、C 4、C 5、C 6、C 7、C 8、C 9、または C 1 0 のオレフィン基であってもよい。

【 0 0 3 5 】

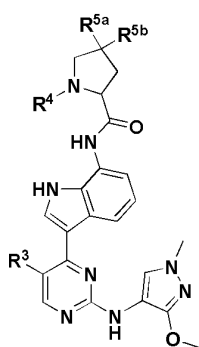
前記 C 2 ~ C 1 0 アルキニル基は、それぞれ独立して C 2、C 3、C 4、C 5、C 6、C 7、C 8、C 9、または C 1 0 のアセチレン炭化水素基であってもよい。

【 0 0 3 6 】

好ましくは、前記アミド化合物は、式 I A で示される構造を有する。

【 0 0 3 7 】

【 化 2 】



(式 I A)

10

20

30

40

50

【 0 0 3 8 】

式 I A 中、 R^3 、 R^4 は、それぞれ独立して式 I と同じ限定範囲を有する。

【 0 0 3 9 】

式 I A 中、 R^{5a} 、 R^{5b} は、それぞれ独立して H、F、シアノ基、C 1 ~ C 6 直鎖もしくは分岐のアルキル基、C 3 ~ C 6 シクロアルキル基、または OR^{a5} から選ばれ、 R^{5a} と R^{5b} は、連結していないか、または化学結合で連結して 3 ~ 6 員の炭素環もしくは複素炭素環を形成する。

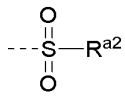
【 0 0 4 0 】

好ましくは、前記 R^3 は、H、ハロゲン、C 1 ~ C 6 直鎖もしくは分岐のアルキル基から選ばれる。

【 0 0 4 1 】

好ましくは、前記 R^4 は、 SO_2R^{a2} (

【 化 3 】

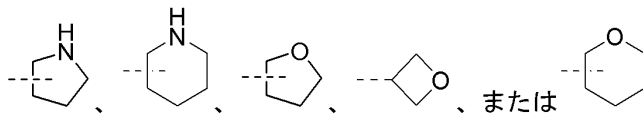


点線は基の連結サイトを表す)、置換されていないか、または R^{4a} によって置換された C 2 ~ C 10 ヘテロシクロアルキル基から選ばれる。

【 0 0 4 2 】

上記基のうち、C 2 ~ C 10 ヘテロシクロアルキル基は、例示的には、

【 化 4 】



等を含むが、これらに限定されない。点線は、基の連結サイトを表す。

【 0 0 4 3 】

好ましくは、前記 R^{a2} は、C 1 ~ C 6 直鎖もしくは分岐のアルキル基から選ばれる。

【 0 0 4 4 】

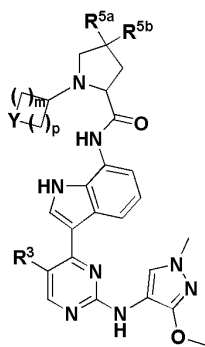
好ましくは、前記 R^{a5} は、C 1 ~ C 6 直鎖もしくは分岐のアルキル基から選ばれ、更に好ましくは、メチル基またはエチル基である。

【 0 0 4 5 】

好ましくは、前記アミド化合物は、式 I B で示される構造を有する。

【 0 0 4 6 】

【 化 5 】



(式 I B)

【 0 0 4 7 】

式 I B 中、 R^3 、 R^{5a} 、 R^{5b} は、それぞれ独立して式 I A と同じ限定範囲を有する。

【 0 0 4 8 】

式 I B 中、Y は NR^7 または O である。

10

20

30

40

50

【0049】

R⁷は、H、C 1 ~ C 6 直鎖もしくは分岐のアルキル基、C 3 ~ C 6 シクロアルキル基、C 2 ~ C 6 ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記直鎖もしくは分岐のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基は、置換されていないか、または1 ~ 5個（例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、または5つ）のR^{7a}によって置換される。

【0050】

R^{7a}は、D、ハロゲン、シアノ基、C 1 ~ C 6（例えば、C 1、C 2、C 3、C 4、C 5、またはC 6）直鎖もしくは分岐のアルキル基、C 3 ~ C 6 シクロアルキル基、C 2 ~ C 6 ヘテロシクロアルキル基、ヒドロキシ基、C 1 ~ C 6 直鎖もしくは分岐のアルコキシ基から選ばれ、前記直鎖もしくは分岐のアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基は、置換されていないか、または1 ~ 5個（例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、または5つ）のR^{7b}によって置換される。

10

【0051】

R^{7b}は、D、ハロゲン、シアノ基、ヒドロキシ基、C 1 ~ C 6 直鎖もしくは分岐のアルコキシ基から選ばれる。

【0052】

mは1または2であり、pは1 ~ 3の整数から選ばれ、例えば、1、2、または3であってもよい。

【0053】

好ましくは、前記R³はH、ハロゲン、メチル基から選ばれる。

20

【0054】

好ましくは、前記R^{5a}、R^{5b}は、それぞれ独立してH、F、メトキシ基、またはエトキシ基から選ばれる。

【0055】

好ましくは、前記R⁷はHまたはメチル基である。

【0056】

好ましくは、前記pは2である。

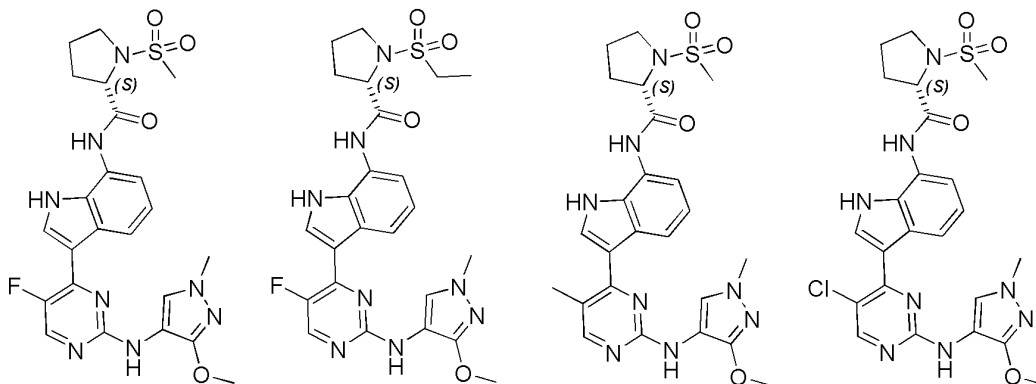
【0057】

好ましくは、前記アミド化合物は、以下の化合物のうちのいずれか1種または少なくとも2種の組み合わせを含む。

30

【0058】

【化6-1】

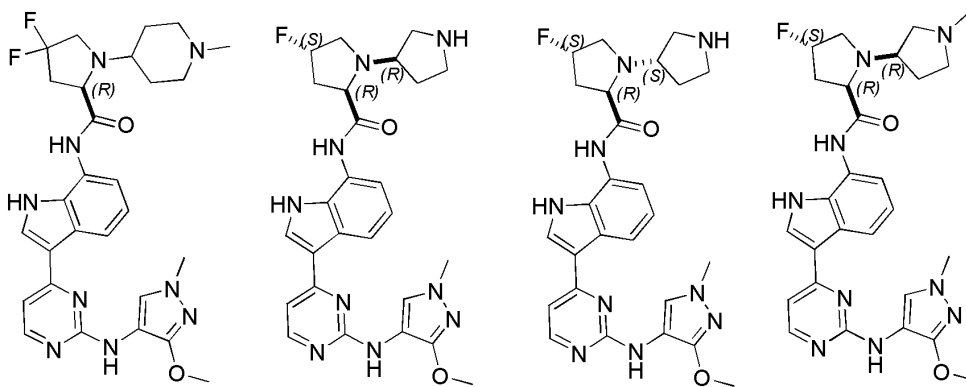
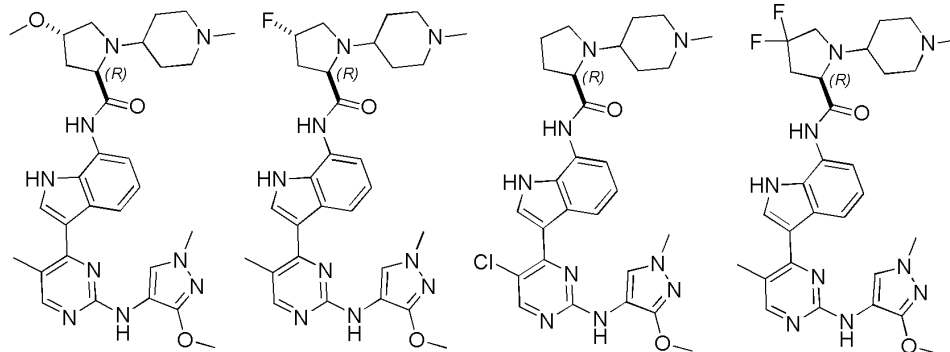
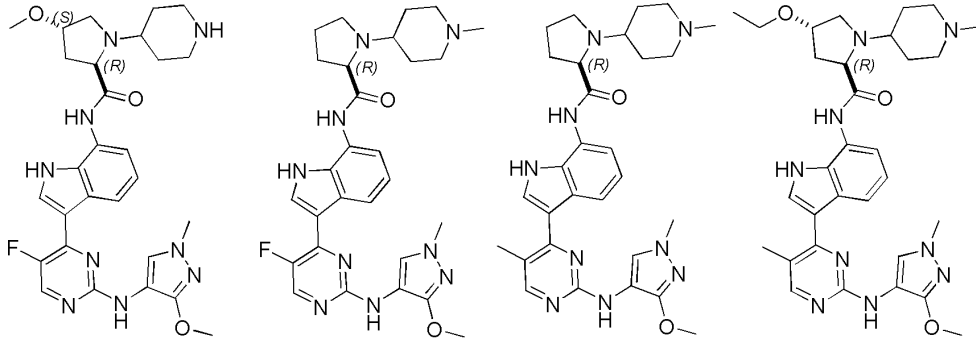
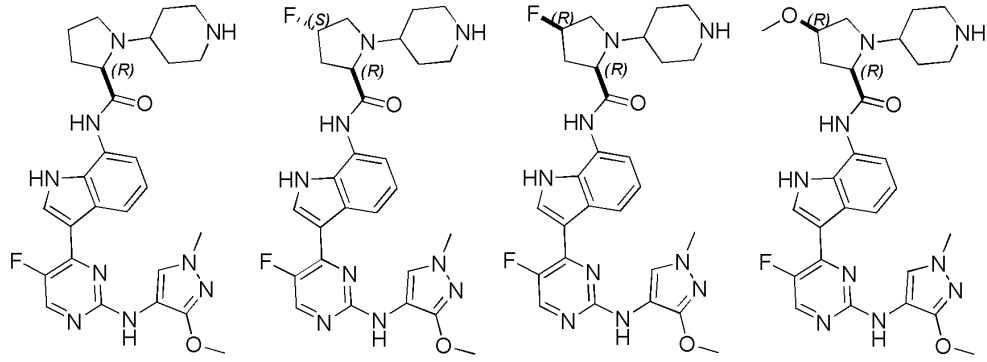


40

【0059】

50

【化 6 - 2】



【 0 0 6 0 】

10

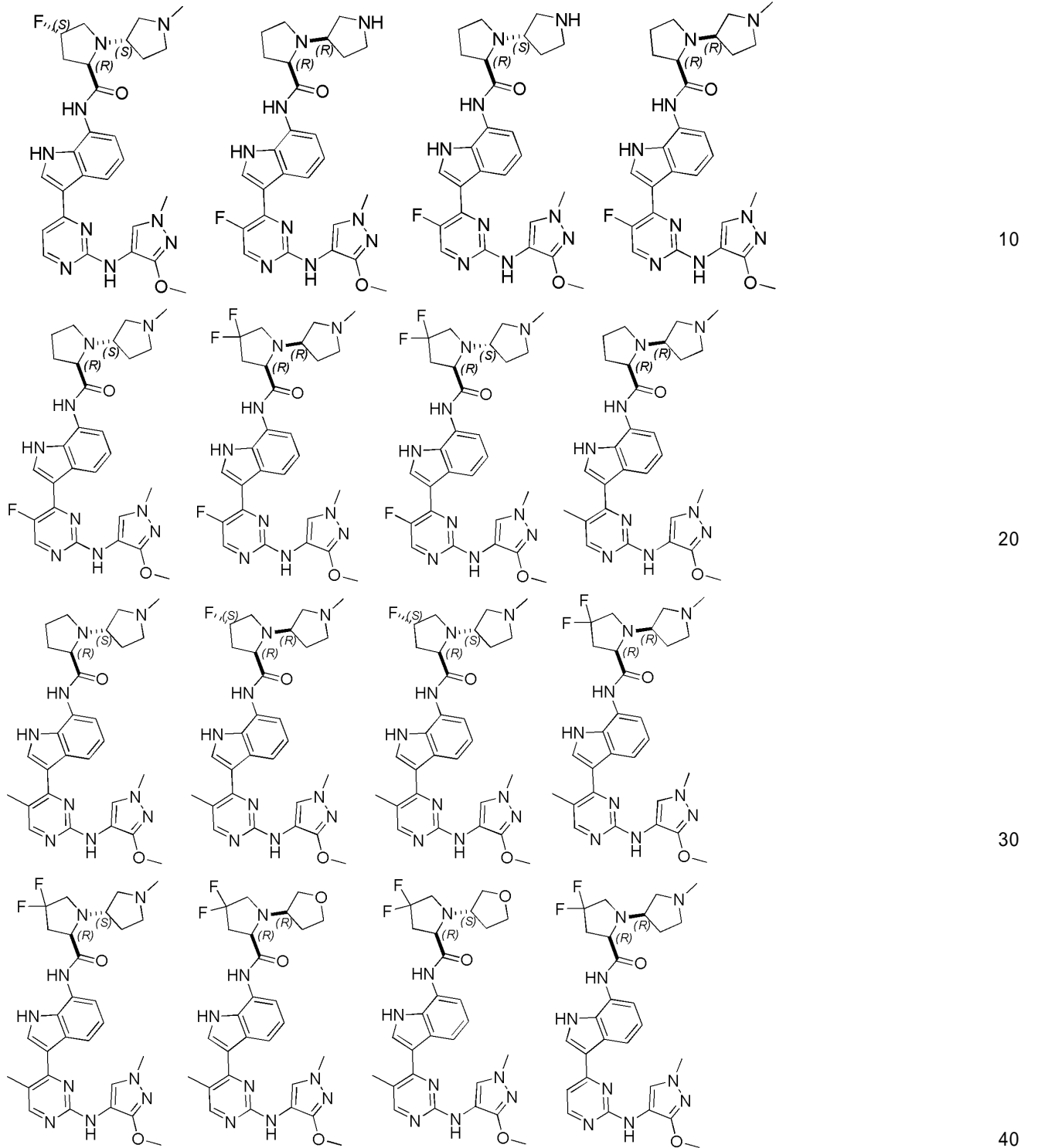
20

30

40

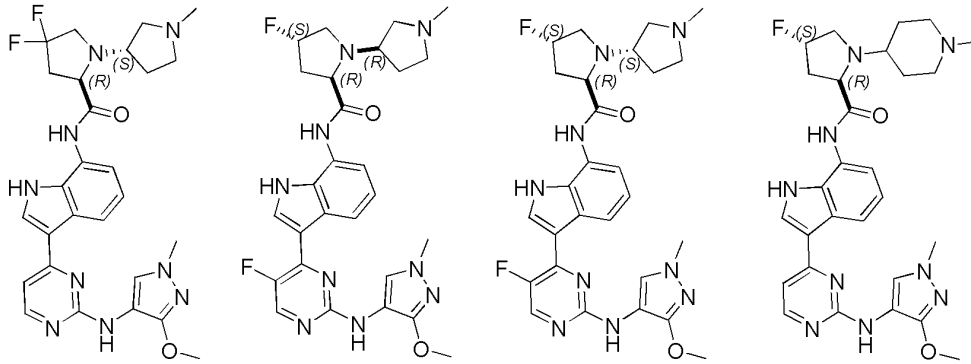
50

【化 6 - 3】



【 0 0 6 1 】

【化 6 - 4】



10

【0062】

態様 2 において、本願は、態様 1 に記載のアミド化合物の立体異性体、幾何異性体、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0063】

態様 3 において、本願は、活性成分および少なくとも 1 種の医薬用担体または賦形剤を含み、前記活性成分は、態様 1 に記載のアミド化合物、態様 2 に記載の立体異性体、幾何異性体、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩のうちのいずれか 1 種または少なくとも 2 種の組み合わせを含む、医薬組成物を提供する。

20

【0064】

態様 4 において、本願は、態様 1 に記載のアミド化合物、態様 2 に記載の立体異性体、幾何異性体、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩、態様 3 に記載の医薬組成物の、JAK キナーゼを抑制する薬剤の調製における使用を提供する。

【0065】

好ましくは、前記 JAK キナーゼは JAK 1 キナーゼである。

【0066】

態様 5 において、本願は、態様 1 に記載のアミド化合物、態様 2 に記載の立体異性体、幾何異性体、互変異性体、またはその医薬的に許容される塩、態様 3 に記載の医薬組成物の、JAK キナーゼによって媒介された疾患を治療するための薬剤の調製における使用を提供する。

30

【0067】

前記疾患は、自己免疫疾患、炎症疾患、痛み病、呼吸器疾患、気道疾患、肺疾患、肺炎症と損傷、肺動脈高圧、消化管疾患、アレルギー性疾患、感染症、創傷と組織損傷疾患、線維化疾患、眼疾患、関節疾患、筋肉疾患、骨疾患、皮膚疾患、腎臓疾患、造血系疾患、肝臓疾患、口腔疾患、代謝疾患、心臓疾患、血管疾患、神経炎症性疾患、神経変性疾患、膿血症、遺伝子疾患、または癌を含む。

【0068】

好ましくは、前記疾患は、炎症、自己免疫疾患、または癌を含む。

【0069】

好ましくは、前記炎症、自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、関節炎、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎、アトピー性皮膚炎、痛風、脱毛症、白なまず、化膿性汗腺炎、I 型糖尿病、慢性腎臓病、急性腎臓障害、慢性閉塞性肺疾患、喘息、気管支炎、または移植片対宿主病を含む。

40

【0070】

好ましくは、前記癌は、乳癌、肺癌、前立腺癌、毛細胆管癌、骨癌、膀胱癌、頭頸部癌、腎癌、肝癌、胃腸組織癌、食道癌、卵巣癌、膵臓癌、皮膚癌、精巣癌、甲状腺癌、子宮癌、子宮頸癌、膣癌、白血病、骨髄線維症、多発性骨髄腫、またはリンパ腫を含む。

【発明の効果】

【0071】

50

従来技術と比べ、本願は、以下の有益な効果を有する。

【0072】

本願は、新しい化学構造を持つアミド化合物を提供し、顕著なJAKキナーゼに対する抑制活性、特に、JAK1キナーゼに対する抑制活性を有し、JAK1キナーゼに対する抑制活性は、JAK2キナーゼに対する抑制活性よりも高く、選択性が高いJAK1キナーゼ抑制剤とすることができる。本願のアミド化合物は、JAK1キナーゼによって媒介された疾患を治療する薬剤の調製に使用でき、JAK1キナーゼによって媒介された炎症、自己免疫疾患、または癌等の病態で良好な治療効果を奏し、広い応用の見通しを有する。

【発明を実施するための形態】

【0073】

以下、具体的な実施形態により本願の技術案について更に説明する。当業者であれば、前記実施例は、本願を理解するためのものに過ぎず、本願の具体的な制限と見なされるべきではない。

【0074】

本願の「ハロゲン基」または「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を含む。

【0075】

「直鎖もしくは分岐のアルキル基」という用語は、直鎖もしくは分岐の飽和炭化水素基を意味する。アルキル基の実例は、メチル基(Me)、エチル基(Et)、プロピル基(例えば、n-プロピル基、イソプロピル基)、ブチル基(例えば、n-ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基)、ペンチル基(例えば、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基)、ヘキシル基(例えば、n-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2,2-ジメチルブチル、3-エチルペンチル基-1等)、ヘプチル基(例えば、n-ヘプチル基、2-ヘプチル基、3-ヘプチル基、4-ヘプチル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、2,2-ジメチルペンチル基、3,3-ジメチルペンチル基、3-エチルペンチル-1等)、オクチル基(例えば、1-オクチル基、2-オクチル基、2-エチルヘキシル基等)、ノニル基(例えば、1-ノニル基)、デシル基(例えば、n-デシル基等)、および類似する基を含む。更に好ましい炭素原子数は、1、2、3、4、5、6の直鎖もしくは分岐のアルキル基である。反対の定義がない限り、本願における全ての基の定義は、本明細書で定義する通りである。

【0076】

「ハロゲン化したアルキル基」という用語は、1つまたは複数のハロゲン置換基を有するアルキル基を意味する。ここで、アルキル基、ハロゲン基またはハロゲンの定義は、上記の通りである。ハロゲン化したアルキル基の実例は、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 C_2F_5 、 CCl_3 、および類似する基を含む。

【0077】

「アルケニル基」という用語は、1つまたは複数のC=C二重結合を有する炭化水素基を意味する。アルケニル基の実例は、ビニル基、プロペニル基、アリル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、1,3-ブタジエニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、1,3-ペンタジエニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基等、および類似する基を含む。

【0078】

「アルキニル基」という用語は、1つまたは複数のC≡C三重結合を有する炭化水素基を意味する。アルキニル基の実例は、エチニル基、プロピニル基、プロパルギル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、1-ペンチニル基、2-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、2-ヘキシニル基等、および類似する基を含む。

【0079】

「シクロアルキル基」という用語は、非芳香族炭素環を意味し、環化アルキル基、環化アルケニル基、環化アルキニル基を含む。シクロアルキル基は、単環または多環(例えば

10

20

30

40

50

、2つ、3つ、または4つの縮合環を有する)の環系であってもよく、スピロ環を含む。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、3、4、5、6、7、8、9、10個の炭素原子を有してもよい。シクロアルキル基は、0個、1つ、2つ、または3つのC=C二重結合、および/または0個、1つ、または2つのC-C三重結合を更に有してもよい。同時にシクロアルキル基の定義に含まれるのは、シクロアルキル基環に縮合された芳香環を1つまたは複数有する(例えば、共通の結合を有する)部分を更に含み、例えば、ペンタン、ペンテン、ヘキサン、ヘキセンのベンゾ誘導体等および類似化合物である。1つまたは複数の縮合芳香環を有するシクロアルキル基は、芳香部分または非芳香部分により連結することができる。シクロアルキル基の実例は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基、シクロヘプテニル基、シクロヘプタジエニル基、アダマンチル基、ジヒドロインデニル基、テトラヒドロナフチル基および類似する基を含む。

【0080】

「ヘテロシクロアルキル基」という用語は、そのうちの1つまたは複数の環を形成する原子は、O、N、P、またはS等のようなヘテロ原子の非芳香複素環である。複素環基は、単環または多環(例えば、2つ、3つ、または4つの縮合環を有する)の環系およびスピロ環を含んでもよい。好ましい「ヘテロシクロアルキル基」の実例は、アジリジン基、アゼチジン基、テトラヒドロフラン基、テトラヒドロチオフエン基、テトラヒドロピラン基、ピロリジン基、オキサゾリジン基、チアゾリジン基、イミダゾリジン基、イソオキサゾリジン基、イソチアゾリジン基、ピラゾリジン基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ピペラジン基、ピペリジン基、および類似する基を含むが、これらに限定されない。同時にヘテロシクロアルキル基の定義に含まれるのは、非芳香族ヘテロシクロアルキル環に縮合された芳香環を1つまたは複数有する(例えば、共通の結合を有する)部分を更に含み、例えば、2,3-ジヒドロベンゾフラン基、1,3-ベンゾジオキサール基、ベンゾ-1,4-ジオキサニル基、フタルイミド基、ナフタルイミド基、および類似する基。1つまたは複数の縮合芳香環を有するヘテロシクロアルキル基は、芳香部分または非芳香部分により連結することができる。

【0081】

「アミド化合物」という用語は、本文で使用されるように、全ての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、同位体を含むことを意味する。

【0082】

本願に係るアミド化合物は、非対称であってもよく、例えば、1つまたは複数の立体中心を有する。特に断りのない限り、全ての立体異性体は、エナンチオマーおよびジアステレオマーであってもよい。非対称的に置換された炭素原子を含む本願のアミド化合物は、光学純度またはラミセ形式に分離することができる。光学純度形式は、ラミセ体の分割により調製されてもよいし、キラルシントン(synthon)またはキラル試薬で調製されてもよい。

【0083】

本願に係るアミド化合物は、互変異性体の形式を含んでもよい。互変異性体の新しい形式は、単結合と隣接する二重結合とが共にプロトンの移動に伴って交換して生成されるものである。

【0084】

本願に係るアミド化合物は、中間体または最終的な化合物に存在する原子の全ての同位体形式を含んでもよい。同位体は、同じ原子番号を有するが質量数が異なる原子を含む。例えば、水素の同位体は重水素および三重水素を含む。

【0085】

本願は、前記アミド化合物の医薬的に許容される塩を更に含む。「医薬的に許容される塩」とは、母体化合物が存在する塩基部分によりその塩の形式に転換することで変性した化合物の誘導体、または母体化合物が存在する酸部分によりその塩の形式に転換すること

10

20

30

40

50

で変性した化合物の誘導体を意味する。医薬的に許容される塩の実例は、塩基性基（例えば、アンモニア）の無機または有機酸の塩、または酸性基（例えば、カルボン酸）の無機または有機塩基の塩を含むが、これらに限定されない。本願の医薬的に許容される塩は、溶剤系で式 I、式 I A および式 I B の母体化合物の遊離塩基形式を 1 ~ 4 当量の適当な酸と反応させることで合成できる。適当な塩は、Remington's Pharmaceutical Sciences、17th ed.、Mack Publishing Company、Easton Pa.、1985、1418 および Journal of Pharmaceutical Science、66、2、1977 で挙げられる。

【0086】

本願に係るアミド化合物およびその医薬的に許容される塩は、溶媒和物形式、または水和物形式を更に含む。一般的には、溶媒和物形式または水和物形式は、非溶媒和物形式または非水和物形式と同等であり、いずれも本願の範囲内に含まれる。本願のいくつかのアミド化合物は、複数種の結晶形式または非結晶形式で存在することができる。概して、化合物の全ての物理的形式は、いずれも本願の範囲内に含まれる。

【0087】

本願は、前記アミド化合物のプロドラッグを更に含む。プロドラッグは、母体薬剤から誘導された薬理学的物質（即ち、薬剤）である。一旦投与すると、プロドラッグは体内で代謝されて母体薬剤となる。プロドラッグは、化合物に存在する 1 つまたは複数の官能基を置換することにより調製できる。プロドラッグの調製および使用については、「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」、T. Higuchi and V. Stella、Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series および Bioreversible Carriers in Drug Design、ed. Edward B. Roche、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press、1987 で見つけることができる。

【0088】

1 つの具体的な実施形態において、前記アミド化合物は、

(S) - N - (3 - (5 - フルオロ - 2 - ((3 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 7 - イル) - 1 - (メタンシルホニル) ピロリジン - 2 - ホルムアミド (S) - N - (3 - (5 - フルオロ - 2 - ((3 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 7 - イル) - 1 - (ブタンシルホニル) ピロリジン - 2 - ホルムアミド、

(S) - N - (3 - (2 - ((3 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 7 - イル) - 1 - (メタンシルホニル) ピロリジン - 2 - ホルムアミド、

(S) - N - (3 - (5 - クロロ - 2 - ((3 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 7 - イル) - 1 - (メタンシルホニル) ピロリジン - 2 - ホルムアミド、

(R) - N - (3 - (5 - フルオロ - 2 - ((3 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 7 - イル) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 2 - ホルムアミド、

(2R, 4S) - 4 - フルオロ - N - (3 - (5 - フルオロ - 2 - ((3 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 7 - イル) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 2 - ホルムアミド、

(2R, 4R) - 4 - フルオロ - N - (3 - (5 - フルオロ - 2 - ((3 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 7 - イル) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 2 - ホルムアミド、

(2R, 4R) - N - (3 - (5 - フルオロ - 2 - ((3 - メトキシ - 1 - メチル - 1

10

20

30

40

50

- 7 - イル) - 1' - メチル - [1 , 3' - ビピロリジン] - 2 - ホルムアミド、

(2 R , 3' R , 4 S) - 4 - フルオロ - N - (3 - (5 - フルオロ - 2 - ((3 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル) - 1' - メチル - [1 , 3' - ビピロリジン] - 2 - ホルムアミド、

(2 R , 3' S , 4 S) - 4 - フルオロ - N - (3 - (5 - フルオロ - 2 - ((3 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル) - 1' - メチル - [1 , 3' - ビピロリジン] - 2 - ホルムアミド、および

(2 R , 4 S) - 4 - フルオロ - N - (3 - (2 - ((3 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル) - 1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 2 - ホルムアミド、

という化合物を含む。

【 0 0 8 9 】

本願は、前記アミド化合物またはその N - 酸化物誘導体、単独な異性体またはその異性体の混合物、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される担体または賦形剤からなる医薬組成物を提供する。本願の医薬組成物は、経口投与、非経口投与（注射投与）、噴霧吸入、局所投与、経直腸投与、経鼻腔投与、膈投与、腹膜内投与、または埋め込まれたリザーバーを経由して投与することができる。

【 0 0 9 0 】

本願の別の態様において、前記アミド化合物および医薬的に許容される塩は、1つまたは複数の他の薬剤と併用することができる。併用時に、本願に係るアミド化合物と併用する薬剤は、重畳作用または相乗作用を奏する可能性がある。併用する薬剤は、小分子薬剤、モノマクロン薬剤、融合タンパク質薬剤、または抗感染 DNA 薬剤であってもよい。

【 0 0 9 1 】

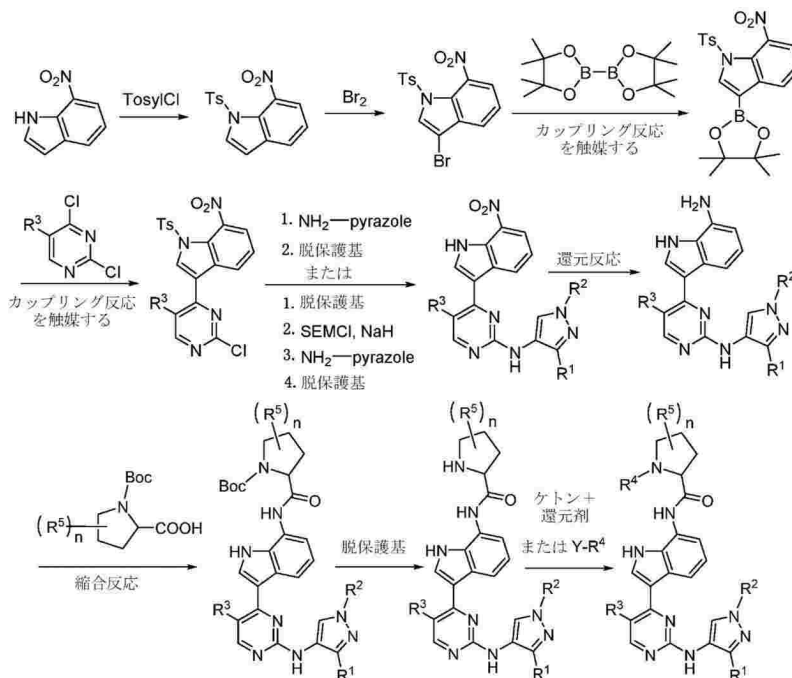
1つの具体的な実施形態において、前記アミド化合物は、以下のような調製ルート1または調製ルート2により得られる。

【 0 0 9 2 】

調製ルート 1

【 0 0 9 3 】

【 化 7 】



10

20

30

40

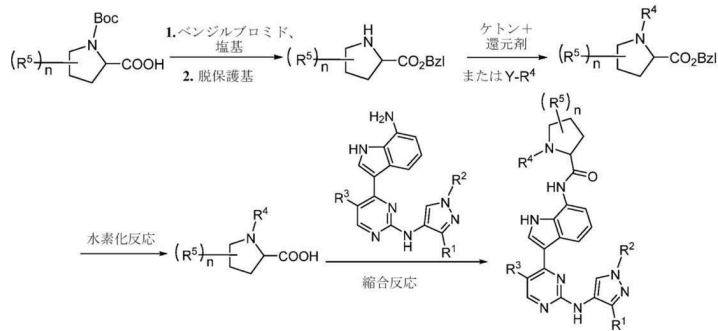
50

【 0 0 9 4 】

調製ルート 2

【 0 0 9 5 】

【 化 8 】

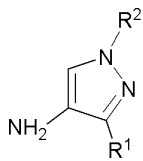


10

【 0 0 9 6 】

上記調製ルートにおいて、NH₂ - p y r a z o l e は、

【 化 9 】



20

を表し、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、nは、それぞれ独立して式 I と同じ限定範囲を有し、Ts、Boc、SEMは、アミノ基の保護基であり、Bzlはベンジル基を表し、カルボン酸の保護基であり、Yは脱離基であり、例えば、Clである。具体的な合成方法は、実施例で詳細に説明する。

【 0 0 9 7 】

[調製例 1]

中間体 1 である 3 - メトキシ - 1 - メチル - 4 - アミノ - 1 H - ピラゾールを調製し、具体的なステップは以下の通りである。

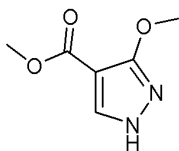
30

【 0 0 9 8 】

(1) 3 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - ギ酸メチルを合成した。

【 0 0 9 9 】

【 化 1 0 】



40

【 0 1 0 0 】

1 L の丸底フラスコに、2 - (メトキシメチレン) マレイン酸ジメチル (2 5 . 0 g 、 1 4 3 . 7 m m o l) 、塩酸ヒドラジン (2 0 . 0 g 、 2 9 2 . 0 m m o l) およびエタノール (E t O H 、 5 0 0 m L) を加えた後、1 6 h 加熱還流反応させた。反応が完了した後、減圧で濃縮してエタノールを除去し、残分を酢酸エチル (E t O A c 、 5 0 0 m L) に分散させ、3 0 m i n 攪拌してから濾過し、濾過ケーキを E t O A c で洗浄した。濾液を濃縮して溶剤を除去し、1 0 . 0 g の生成物を取得した。収率が 4 5 % であった。L C M S (E S I) : m / z = 1 5 7 (M + H) + であった。

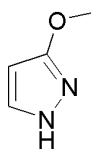
【 0 1 0 1 】

(2) 3 - メトキシ - 1 H - ピラゾールを合成した。

50

【0102】

【化11】



【0103】

100 mLの丸底フラスコに、3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-ギ酸メチル(10.0 g、64.1 mmol)を塩酸(6 M、30 mL)に溶解した後、90 に加熱して16 h反応させた。反応が完了した後、水を加えて希釈し、NaHCO₃固体で中和した。得た水相をEtOAcで抽出し、エステル相を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過後に濃縮して6.0 gの生成物を取得した。収率が95%であった。LCMS(ESI): m/z = 99 (M+H)⁺であった。

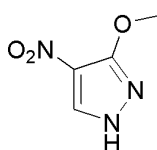
10

【0104】

(3) 3-メトキシ-4-ニトロ-1H-ピラゾールを合成した。

【0105】

【化12】



20

【0106】

氷水浴下で、3-メトキシ-1H-ピラゾール(6.0 g、61.2 mmol)を濃硫酸(36 mL)に溶解し、硝酸カリウム固体(6.2 g、61.2 mmol)を数回に分けて溶液に添加し、温度を維持して30 min反応させた。反応が完了した後、反応液を氷水に注ぎ、NaHCO₃固体で中和した。水相をEtOAcで抽出し、エステル相を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過後に濃縮して4.2 gの生成物を取得した。収率が48%であった。LCMS(ESI): m/z = 144 (M+H)⁺であった。

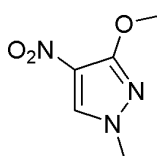
30

【0107】

(4) 3-メトキシ-1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾールを合成した。

【0108】

【化13】



【0109】

100 mLの丸底フラスコに、3-メトキシ-4-ニトロ-1H-ピラゾール(4.2 g、29.4 mmol)をジメチルホルムアミド(DMF、40 mL)に溶解し、溶液にK₂CO₃(6.1 g、44.1 mmol)を加え、室温で30 min反応させた後にヨードメタン(12.5 g、88.2 mmol)を加え、室温で16 h反応させた。反応が完了した後、水を加えて希釈し、EtOAcで抽出し、エステル相を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過後に濃縮して3.8 gの生成物を取得した。収率が82%であった。LCMS(ESI): m/z = 158 (M+H)⁺であった。

40

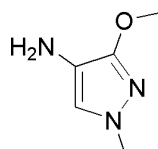
【0110】

(5) 3-メトキシ-1-メチル-4-アミノ-1H-ピラゾールを合成した。

【0111】

50

【化14】



【0112】

3-メトキシ-1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール(3.8g、24.2mmol)のEtOAc/EtOH(40mL/10mL)溶液に、パラジウム炭(10%のPd/C、55%の水、1.0g)およびヒドラジン水和物(8mL)を加え、室温で16h反応させた。反応が完了した後、濾過し、濾過ケーキをEtOAcで洗浄した。濾液を合わせ、減圧で濃縮し、得た残分をEtOAcに溶解し、急速に攪拌しながらHCl/EtOAcを沈殿析出が完全になるまで滴下した。濾過し、濾過ケーキをEtOAcおよびアセトニトリル(MeCN)で洗浄し、生成物である塩酸塩を3.5g取得した。収率が89%であった。LCMS(ESI):m/z=128(M+H)⁺であった。

10

【0113】

[調製例2]

中間体2である7-ニトロ-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)-1-(4-メチルフェニルスルホニル)-1H-インドールを調製し、具体的なステップは以下の通りである。

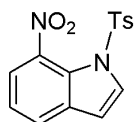
20

【0114】

(1)7-ニトロ-1-(4-メチルフェニルスルホニル)-1H-インドールを合成した。

【0115】

【化15】



30

【0116】

1000mLの丸底フラスコで、7-ニトロ-1H-インドール(16.2g、100.0mmol)およびテトラブチルアンモニウムプロマイド(3.2g、10.0mmol)をCH₂Cl₂(300mL)に溶解し、氷水浴に置いて冷却した。上記溶液にNaOH水溶液(10M、40mL)を滴下し、温度を維持して30min反応させた後、4-メチルベンゼンスルホニルクロリド(28.5g、150.0mmol)を加えた。反応系は自然に室温に昇温して16h反応することができる。反応が完了した後、CH₂Cl₂を加えて希釈し、有機相を順に水、10%のK₂CO₃水溶液、水、1Mの希塩酸、飽和NaCl水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過後に濃縮して生成物を30.0g取得した。収率が95%であった。LCMS(ESI):m/z=317(M+H)⁺であった。

40

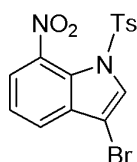
【0117】

(2)3-ブromo-7-ニトロ-1-(4-メチルフェニルスルホニル)-1H-インドールを合成した。

【0118】

50

【化16】



【0119】

氷水浴下で、7-ニトロ-1-(4-メチルフェニルスルホニル)-1H-インドール (31.6 g、100.0 mmol) を $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CCl}_4$ (250 mL / 250 mL) に溶解した後、 Br_2 (24.0 g、150.0 mmol) の CCl_4 溶液 (100 mL) をゆっくり滴下し、滴下が完了した後、自然に室温に昇温して16 h 反応させた。反応が完了した後、減圧で濃縮して溶剤を除去し、 EtOAc (500 mL) を加え、1 h 加熱還流し、その後、室温に冷却し、濾過し、濾過ケーキを EtOAc で洗浄して乾燥し、淡黄色固体を25 g 取得した。収率が63%であった。

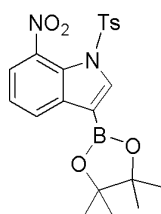
10

【0120】

(3) 7-ニトロ-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)-1-(4-メチルフェニルスルホニル)-1H-インドールを合成した。

【0121】

【化17】



20

【0122】

N_2 保護で、500 mL の丸底フラスコに、3-ブromo-7-ニトロ-1-(4-メチルフェニルスルホニル)-1H-インドール (10.0 g、31.6 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (16.0 g、63.2 mmol)、パラジウム触媒 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2.3 g、3.2 mmol)、酢酸カリウム (AcOK 、9.3 g、94.8 mmol) およびジオキサン (300 mL) を加え、100 に加熱して16 h 反応させた。反応が完了した後、反応液を水に注ぎ、 EtOAc で抽出した。エステル相を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過後に50 mL に濃縮し、その後、石油エーテル300 mL を加え、1 min 急速に攪拌してから迅速に濾過した。濾液を氷水浴に置いて冷却して固体を析出させ、濾過した。濾過ケーキを石油エーテル、冷エタノールで洗浄し、淡黄色固体を7.5 g 取得した。収率が54%であった。LCMS (ESI) : $m/z = 443$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

30

40

【0123】

[調製例3]

中間体3である3-(2-(3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-7-ニトロ-1-(4-メチルフェニルスルホニル)-1H-インドール-7-アミンを調製し、具体的なステップは以下の通りである。

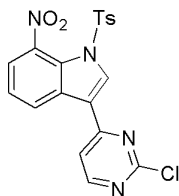
【0124】

(1) 3-(2-クロロピリミジン-4-イル)-7-ニトロ-1-(4-メチルフェニルスルホニル)-1H-インドールを合成した。

【0125】

50

【化18】



【0126】

N_2 保護で、100 mL の丸底フラスコに、中間体 2 (2.0 g、4.5 mmol)、2,4-ジクロロピリミジン (666 Mg、4.5 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (366 Mg、0.5 mmol)、テトラブチルアンモニウムフルオリド (131 Mg、0.5 mmol)、Na₂CO₃ (1.4 g、13.5 mmol) および DMSO (30 mL) を加え、120 に予熱されたオイルバスに置いて 2 h 反応させた。反応が完了した後、反応液を水に注ぎ、EtOAc で抽出した。エステル相を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過後に濃縮し、得た残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (移動相が、CH₂Cl₂ とメタノール MeOH との体積比 20 : 1 の混合液である)、生成物を 1.5 g 取得した。収率が 78% であった。LCMS (ESI) : m/z = 429 (M+H)⁺ であった。

10

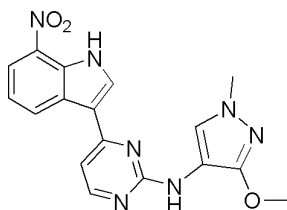
【0127】

(2) N-(3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(7-ニトロ-1H-インドール-3-イル)ピリミジン-2-アミンを合成した。

20

【0128】

【化19】



30

【0129】

N_2 保護で、100 mL の丸底フラスコに、3-(2-クロロピリミジン-4-イル)-7-ニトロ-1-(4-メチルフェニルスルホニル)-1H-インドール (1.5 g、3.5 mmol)、3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩 (570 Mg、3.5 mmol)、パラジウム触媒 Pd(dba)₂ (230 Mg、0.4 mmol)、バイナップ (BINAP、249 Mg、0.4 mmol)、Cs₂CO₃ (4.5 g、14.0 mmol) およびジオキサン (30 mL) を加え、110 に加熱して 2 h 反応させた。反応系を室温に冷却し、NaOH 水溶液 (3 M、10 mL) を加え、室温で 1 h 反応させた。反応が完了した後、反応液を水に注ぎ、EtOAc で抽出した。エステル相を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過後に濃縮し、得た残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (移動相が、CH₂Cl₂ と MeOH との体積比 10 : 1 の混合液である)、生成物を 1.0 g 取得した。収率が 78% であった。LCMS (ESI) : m/z = 366 (M+H)⁺ であった。

40

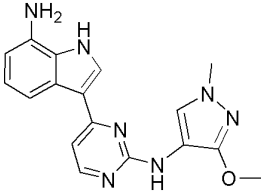
【0130】

(3) 3-(2-(3-(2-(4-nitro-1H-indol-3-yl)pyrimidin-5-yl)pyrimidin-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-アミンを合成した。

【0131】

50

【化 20】



【0132】

氷水浴下で、N - (3 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (7 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリミジン - 2 - アミン (1 . 0 g 、 2 . 7 m m o l) を E t O H (2 0 m L) に溶解し、その後、酢酸 (A c O H 、 1 . 6 g 、 2 7 m m o l) および亜鉛粉 (8 6 4 M g 、 1 3 . 5 m m o l) を加え、自然に室温に昇温して 1 h 反応させた。反応が完了した後、反応液を水に注ぎ、E t O A c で抽出した。エステル相を無水 N a ₂ S O₄ で乾燥し、濾過後に濃縮して生成物を 8 5 0 M g 取得した。収率が 9 4 % であった。LCMS (E S I) : m / z = 3 3 6 (M + H) ⁺ であった。

10

【0133】

調製例 3 における中間体 3 の合成ルートに従って中間体 4 ~ 5 を合成し、具体的な構造および生成物のマススペクトル情報は、表 1 に示す通りである。

【0134】

20

【表 1】

表 1

中間体	化合物構造	化合物名称	LCMS (E S I)
4		3 - (5 - フルオロ - 2 - ((3 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - アミン	3 5 4 (M + H) ⁺
5		3 - (5 - クロロ - 2 - ((3 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - アミン	3 7 0 (M + H) ⁺

30

40

【0135】

[調製例 4]

中間体 6 である 3 - (2 ((3 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - アミンを調製し、具体的なステップは以下の通りである。

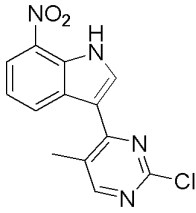
50

【0136】

(1) 3-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-7-ニトロ-1H-インドールを合成した。

【0137】

【化21】



10

【0138】

N₂保護で、100 mLの丸底フラスコに、中間体2 (2.0 g、4.5 mmol)、2,4-ジクロロ-5-メチルピリミジン (734 Mg、4.5 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (366 Mg、0.5 mmol)、テトラブチルアンモニウムフルオリド (131 Mg、0.5 mmol)、Na₂CO₃ (1.4 g、13.5 mmol) および DMSO (30 mL) を加え、120 に予熱されたオイルバスに置いて2 h 反応させた。反応系を室温に冷却し、NaOH水溶液 (3 M、10 mL) を加え、室温で1 h 反応させた。反応が完了した後、反応液を水に注ぎ、EtOAcで抽出した。エステル相を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過後に濃縮し、得た残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (移動相が、CH₂Cl₂とMeOHとの体積比10:1の混合液である)、生成物を1.0 g 取得した。収率が77%であった。LCMS (ESI): m/z = 289 (M+H)⁺であった。

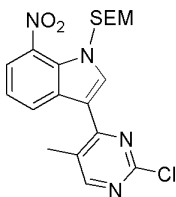
20

【0139】

(2) 3-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-7-ニトロ-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル-1H-インドールを合成した。

【0140】

【化22】



30

【0141】

氷水浴下で、3-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-7-ニトロ-1H-インドール (2.0 g、6.9 mmol) をテトラヒドロフラン (THF、30 mL) に分散させた。上記混合物にNaH (556 Mg、60%、13.9 mmol) を加え、温度を維持して30 min 反応させた。その後、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (SEMCl、1.7 g、10.4 mmol) を滴下し、1 h 反応させた。反応が完了した後、反応液を氷水に注意深く注ぎ、EtOAcで抽出した。エステル相を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過後に濃縮し、得た残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (移動相が、PEとEtOAcとの体積比5:1の混合液である)、生成物を2.6 g 取得した。収率が90%であった。LCMS (ESI): m/z = 419 (M+H)⁺であった。

40

【0142】

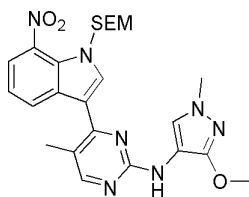
(3) N-(3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチル-4-(7-ニトロ-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イ

50

ンドール - 3 - イル) ピリミジン - 2 - アミンを合成した。

【0143】

【化23】



10

【0144】

N_2 保護で、100 mL の丸底フラスコに、3 - (2 - クロロ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 7 - ニトロ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インドール (2.6 g、6.2 mmol)、3 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - アミン塩酸塩 (1.0 g、6.2 mmol)、Pd (d b a) ₂ (345 M g、0.6 mmol)、B I N A P (373 M g、0.6 mmol)、C s ₂ C O ₃ (6.0 g、18.6 mmol) およびジオキサン (50 mL) を加え、110 に加熱して 2 h 反応させた。反応が完了した後、反応液を水に注ぎ、E t O A c で抽出した。エステル相を無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過後に濃縮し、得た残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (移動相が、P E と E t O A c との体積比 3 : 1 の混合液である)、生成物を 2.3 g 取得した。収率が 73 % であった。L C M S (E S I) : m / z = 510 (M + H) ⁺ であった。

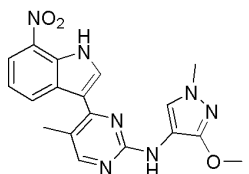
20

【0145】

(4) N - (3 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - メチル - 4 - (7 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリミジン - 2 - アミンを合成した。

【0146】

【化24】



30

【0147】

氷水浴下で、N - (3 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - メチル - 4 - (7 - ニトロ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリミジン - 2 - アミン (2.3 g、4.5 mmol) を C H ₂ C l ₂ (15 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (T F A、15 mL) を加え、自然に室温に昇温して 1 h 反応させた。減圧で濃縮して T F A を除去し、残分を M e O H (15 mL) に溶解し、氷水浴で冷却し、アンモニア水 (25%、15 mL) を加え、室温に昇温して 6 h 反応させた。反応が完了した後、反応液を水に注ぎ、E t O A c で抽出した。エステル相を無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過後に濃縮し、得た残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (移動相が、C H ₂ C l ₂ と M e O H との体積比 20 : 1 の混合液である)、生成物を 1.4 g 取得した。収率が 82 % であった。L C M S (E S I) : m / z = 380 (M + H) ⁺ であった。

40

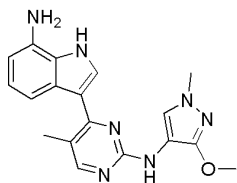
【0148】

(5) 3 - (2 ((3 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - アミンを合成した。

【0149】

50

【化 2 5】



【0150】

氷水浴下で、N - (3 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - メチル - 4 - (7 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリミジン - 2 - アミン (1 . 4 g、3 . 7 m m o l) を E t O H (2 0 m L) に溶解し、その後、A c O H (2 . 2 g、3 . 7 m m o l) および亜鉛粉 (1 . 2 g、1 8 . 5 m m o l) を加え、室温に昇温して 1 h 反応させた。反応が完了した後、反応液を水に注ぎ、E t O A c で抽出した。エステル相を無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過後に濃縮し、生成物を 1 . 2 g 取得した。収率が 9 3 % であった。L C M S (E S I) : m / z = 3 5 0 (M + H) ⁺ であった。

10

【0151】

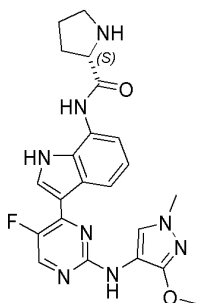
[調製例 5]

中間体 7 である (S) - N - (3 - (5 - フルオロ - 2 - ((3 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル) ピロリジン - 2 - ホルムアミドを調製した。

20

【0152】

【化 2 6】



30

【0153】

1 0 0 m L の丸底フラスコに、中間体 4 (1 . 2 g、3 . 4 m m o l) および N - B o c - L - プロリン (7 3 1 M g、3 . 4 m m o l) を加えて C H ₂ C l ₂ (3 0 m L) に溶解し、その後、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (D I E A、8 7 7 M g、6 . 8 m m o l) および縮合試薬 H A T U (1 . 9 g、5 . 1 m m o l) を加え、室温で 8 h 反応させた。反応が完了した後、C H ₂ C l ₂ を加えて希釈した。有機相を水で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過後に濃縮した。得た残分を C H ₂ C l ₂ (1 0 m L) に溶解し、T F A (1 0 m L) を加え、室温で 1 h 反応させた。反応が完了した後、水を加え、水相を E t O A c で抽出し、分液して有機相を除去した。水相を飽和 N a ₂ C O ₃ 溶液で塩基性を調整し、C H ₂ C l ₂ で抽出した。有機相を無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過後に濃縮し、生成物を 1 . 0 g 取得した。収率が 6 5 % であった。L C M S (E S I) : m / z = 4 5 1 (M + H) ⁺ であった。

40

【0154】

調製例 5 の中間体 7 の合成ルートに従って中間体 8 ~ 1 2 を順次合成し、具体的な構造および生成物のマススペクトル情報は、表 2 に示す通りである。

【0155】

50

【表 2】

表 2

中間体	化合物構造	化合物名称	LCMS (ESI)
8		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)ピロリジン-2-ホルムアミド	451 (M+H) ⁺
9		(R)-N-(3-(2-((3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)ピロリジン-2-ホルムアミド	447 (M+H) ⁺
10		(S)-N-(3-(2-((3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)ピロリジン-2-ホルムアミド	447 (M+H) ⁺
11		(S)-N-(3-(5-クロロ-2-((3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)ピロリジン-2-ホルムアミド	467 (M+H) ⁺
12		(R)-N-(3-(5-クロロ-2-((3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)ピロリジン-2-ホルムアミド	467 (M+H) ⁺

【0156】

[調製例6]

中間体13である(2R, 4S)-4-フルオロ-N-(3-(2-((3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)ピロリジン-2-ホルムアミドを調製し、具体的なステップは以下の通りである。

【0157】

(1) t-ブチル(2R, 4S)-4-フルオロ-2-((3-(2-((3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-

10

20

30

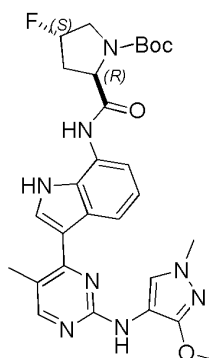
40

50

イル) - 1H - インドール - 7 - イル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - ギ酸エステルを合成した。

【0158】

【化27】



10

【0159】

100 mLの丸底フラスコで、中間体6 (1.2 g、3.4 mmol) および (2R, 4S) - N - Boc - 4 - フルオロプロリン (792 Mg、3.4 mmol) をピリジン (10 mL) に溶解し、その後、プロピルリン酸トリシクロ酸無水物 (50%、溶剤が EtOAc であり、10.8 g、17.0 mmol) を加え、室温で18 h 反応させた。反応が完了した後、EtOAc を加えて希釈し、4 M の塩酸で中和した。有機相を水洗し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過後に濃縮した。得た残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (移動相が、CH₂Cl₂ と MeOH と体積比 20 : 1 の混合液である)、生成物を 650 Mg 取得した。収率が 34% であった。LCMS (ESI) : m/z = 565 (M + H)⁺ であった。

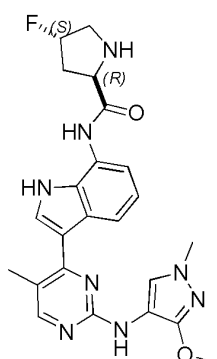
20

【0160】

(2) (2R, 4S) - 4 - フルオロ - N - (3 - (2 - ((3 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 7 - イル) ピロリジン - 2 - ホルムアミドを合成した。

【0161】

【化28】



30

【0162】

t - ブチル (2R, 4S) - 4 - フルオロ - 2 - ((3 - (2 - ((3 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 7 - イル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - ギ酸エステル (650 Mg、1.2 mmol) を CH₂Cl₂ (10 mL) に溶解し、TFA (10 mL) を加え、室温で1 h 反応させた。反応が完了した後、水を加え、水相を EtOAc で抽出し、分液して有機相を除去した。水相を飽和 Na₂CO₃ 溶液で塩基性を調整し、CH₂Cl₂ で抽出した。有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過後に濃縮し、生成物を 460 Mg

50

取得した。収率が 8.3% であった。LCMS (ESI) : m/z = 465 (M+H)⁺ であった。

【0163】

調製例 6 の中間体 13 の合成ルートに従って中間体 14 ~ 19 をそれぞれ合成し、具体的な構造および生成物のマススペクトル情報は、表 3 に示す通りである。

【0164】

【表 3】

表 3

中間体	化合物構造	化合物名称	LCMS (ESI)
14		(2R, 4S)-4-フルオロ-N-(3-(5-フルオロ-2-((3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)ピロリジン-2-ホルムアミド	469 (M+H) ⁺
15		(2R, 4S)-N-(3-(5-フルオロ-2-((3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-4-メトキシ基ピロリジン-2-ホルムアミド	481 (M+H) ⁺
16		(2R, 4S)-4-エトキシ-N-(3-(2-((3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)ピロリジン-2-ホルムアミド	491 (M+H) ⁺
17		(2R, 4S)-4-メトキシ-N-(3-(2-((3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)ピロリジン-2-ホルムアミド	477 (M+H) ⁺
18		(2R, 4R)-4-フルオロ-N-(3-(2-((3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)ピロリジン-2-ホルムアミド	465 (M+H) ⁺
19		(2R, 4S)-4,4-ジフルオロ-N-(3-(2-((3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)ピロリジン-2-ホルムアミド	483 (M+H) ⁺

【0165】

[実施例 1]

(S)-N-(3-(5-フルオロ-2-((3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラ

10

20

30

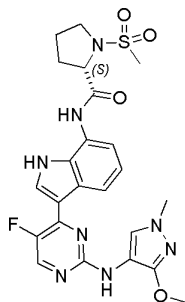
40

50

ゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル) -
1 - (メタンシルホニル) ピロリジン - 2 - ホルムアミド

【0166】

【化29】



10

【0167】

氷水浴下で、25 mL の丸底フラスコで、中間体7 (45 Mg、0.1 mmol) およ
びトリエチルアミン (Et₃N、30 Mg、0.3 mmol) を CH₂Cl₂ (2 mL) に
溶解し、その後、メタンシルホニルクロリド (14 Mg、0.12 mmol) を加え、1
0 min 反応させた。反応が完了した後、減圧で濃縮し、得た残分をシリカゲルカラムク
ロマトグラフィーで分離精製し (移動相が、CH₂Cl₂ と MeOH との体積比 10 : 1
の混合液である)、生成物を 36 Mg 取得した。収率が 68% であった。LCMS (ESI)
: m/z = 529 (M+H)⁺ であった。

20

【0168】

¹H-NMR (400 MHz、CDCl₃): 11.61 (s、1H)、10.05 (s、1H)、8.50 (d、J = 8.1 Hz、1H)、8.18 (d、J = 3.7 Hz、1H)、8.07 (t、J = 2.8 Hz、1H)、7.75 (s、1H)、7.15 (t、J = 7.8 Hz、1H)、6.82 (d、J = 7.5 Hz、1H)、6.56 (s、1H)、4.38 (dd、J = 8.6、3.5 Hz、1H)、3.97 (s、3H)、3.80 - 3.62 (m、4H)、3.53 - 3.36 (m、1H)、2.98 (s、3H)、2.62 - 2.46 (m、1H)、2.28 - 2.17 (m、1H)、2.15 - 2.00 (m、2H)。

30

【0169】

以下の表4に示す実施例2~4は、実施例1における方法に従って調製される。

【0170】

40

50

【表 4】

表 4

実施例	化合物構造	化合物名称	LCMS (ESI) および ¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃)
2		(S)-N-(3-(5-フルオロ-2-((3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-1-(ピペリジン-2-ホルムアミド	543 (M+H) ⁺ . ¹ H-NMR: δ 10.55 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.48 (dd, J = 8.5, 3.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.69-3.59 (m, 1H), 3.56-3.44 (m, 1H), 3.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.59-2.46 (m, 1H), 2.34-2.18 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.48 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
3		(S)-N-(3-(2-((3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-1-(メタンピロリジン-2-ホルムアミド	525 (M+H) ⁺ . ¹ H-NMR: δ 10.29 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.38 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.80-3.62 (m, 4H), 3.53-3.36 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.62-2.46 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 2H).
4		(S)-N-(3-(5-クロロ-2-((3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-1-(メタンピロリジン-2-ホルムアミド	545 (M+H) ⁺ . ¹ H-NMR: δ 10.29 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.38 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.80-3.62 (m, 4H), 3.53-3.36 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.62-2.46 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 2H).

10

20

30

40

【0171】

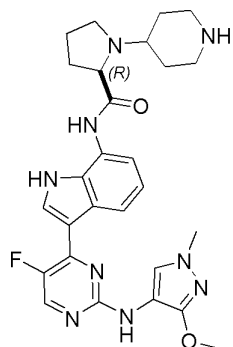
[実施例 5]

(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-1-(ピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-ホルムアミド

【0172】

50

【化 3 0】



10

【0173】

氷水浴下で、25 mL の丸底フラスコに、中間体 8 (90 Mg、0.2 mmol)、N-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン (80 Mg、0.4 mmol)、CH₂Cl₂ (3 mL) および MeOH (2 mL) を加えた。以上の反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (19 Mg、0.3 mmol) を加え、30 min 反応させた。その後、TFA (5 mL) を注意深く加え、室温で 1 h 反応させた。反応が完了した後、水を加え、水相を EtOAc で抽出し、分液して有機相を除去した。水相を飽和 Na₂CO₃ 溶液で塩基性を調整し、CH₂Cl₂ で抽出した。有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過後に濃縮し、得た残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (移動相が、CH₂Cl₂ と MeOH との体積比 10 : 1 の 0.1% の Et₃N である)、生成物を 64 Mg 取得した。収率が 60% であった。LCMS (ESI) : m/z = 534 (M+H)⁺ であった。

20

【0174】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 11.61 (s, 1H)、10.05 (s, 1H)、8.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、8.18 (d, J = 3.7 Hz, 1H)、8.07 (t, J = 2.8 Hz, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.15 (t, J = 7.8 Hz, 1H)、6.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、6.56 (s, 1H)、3.98 (s, 3H)、3.76 (s, 3H)、3.56 - 3.46 (m, 1H)、3.29 (t, J = 7.3 Hz, 1H)、3.22 - 3.05 (m, 2H)、2.71 - 2.52 (m, 4H)、2.31 - 2.05 (m, 2H)、2.02 - 1.72 (m, 4H)、1.64 - 1.45 (m, 2H)。

30

【0175】

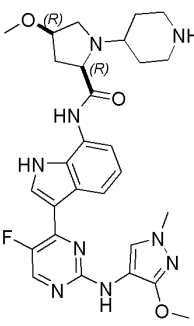
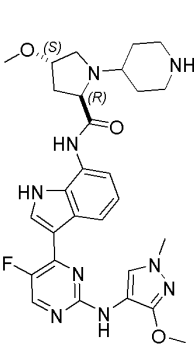
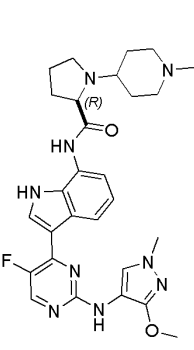
以下の表 5 に示す実施例 6 ~ 17 は、実施例 5 における方法に従って調製される。

【0176】

40

50

【表 5 - 2】

8	 <p>1501</p>	<p>(2<i>R</i>, 4<i>R</i>)-<i>N</i>- (3-(5-フルオロ 2-((3-メトキシ-1 -メチル-1<i>H</i>-ピラゾ ール-4-イル)アミ ノ)ピリミジン-4-イ ル)-1<i>H</i>-インドール -7-イル)-4-メト キシ-1-(ピペリジン -4-イル)ピロリジン -2-ホルムアミド</p>	<p>564 (M+H)⁺. ¹H-NMR: δ 11.54 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i>=8.1 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i>=3.8 Hz, 1H), 8.07 (t, <i>J</i>=2.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.15 (t, <i>J</i>=7.8 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i>=7.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.96 - 3.89 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.22 - 3.08 (m, 2H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.69 - 2.53 (m, 2H), 2.42 - 2.28 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 3H), 1.63 - 1.43 (m, 2H).</p>
9		<p>(2<i>R</i>, 4<i>S</i>)-<i>N</i>- (3-(5-フルオロ 2-((3-メトキシ-1 -メチル-1<i>H</i>-ピラゾ ール-4-イル)アミ ノ)ピリミジン-4-イ ル)-1<i>H</i>-インドール -7-イル)-4-メト キシ-1-(ピペリジン -4-イル)ピロリジン -2-ホルムアミド</p>	<p>564 (M+H)⁺. ¹H-NMR: δ 11.54 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i>=8.1 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i>=3.8 Hz, 1H), 8.07 (t, <i>J</i>=2.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.15 (t, <i>J</i>=7.8 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i>=7.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.96 - 3.89 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.22 - 3.08 (m, 2H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.69 - 2.53 (m, 2H), 2.42 - 2.28 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 3H), 1.63 - 1.43 (m, 2H).</p>
10		<p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(3-(5 -フルオロ-2-((3- メトキシ-1-メチル 1<i>H</i>-ピラゾール-4- イル)アミノ)ピリミ ジン-4-イル)-1<i>H</i>- インドール-7-イル) -1-(1-メチルピペ リジン-4-イル)ピロ リジン-2-ホルムアミ ド</p>	<p>548 (M+H)⁺. ¹H-NMR: δ 11.60 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i>=8.1 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i>=3.8 Hz, 1H), 8.06 (t, <i>J</i>=2.9 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.14 (t, <i>J</i>=7.8 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i>=7.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.55 - 3.44 (m, 1H), 3.35 - 3.26 (m, 1H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 2.89 - 2.82 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.51 - 2.40 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.25 - 2.08 (m, 2H), 2.06 - 1.91 (m, 4H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 2H).</p>

【0178】

10

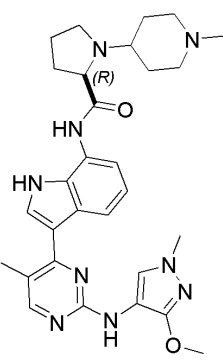
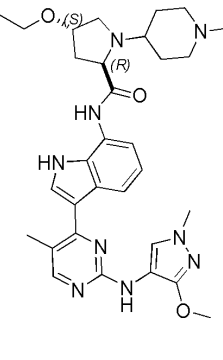
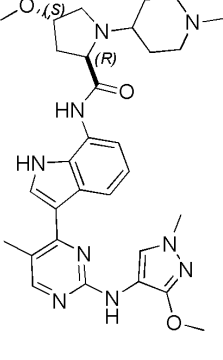
20

30

40

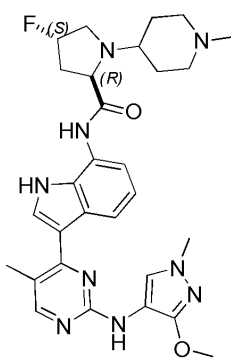
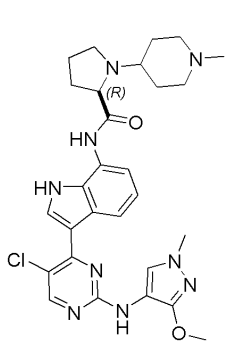
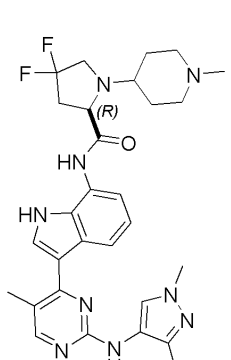
50

【表 5 - 3】

11		<p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(3-(2-((3-メトキシ-1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-イル)-1-(1-メチルピリジン-4-イル)ピロリジン-2-ホルムアミド</p>	<p>544 ((M+H)⁺。 ¹H-NMR: δ 11.36 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.25-8.17 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i>=2.8 Hz, 1H), 7.10 (t, <i>J</i>=7.8 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i>=7.4 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.54-3.45 (m, 1H), 3.38-3.25 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.71-2.57 (m, 1H), 2.53-2.41 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.24-2.07 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 5H), 1.89-1.64 (m, 3H).</p>	10
12		<p>(2<i>R</i>, 4<i>S</i>)-4-エトキシ-<i>N</i>-(3-(2-((3-メトキシ-1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-イル)-1-(1-メチルピリジン-4-イル)ピロリジン-2-ホルムアミド</p>	<p>588 (M+H)⁺。 ¹H-NMR: δ 11.30 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.34-8.10 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i>=2.7 Hz, 1H), 7.10 (t, <i>J</i>=7.8 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i>=7.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.77-3.63 (m, 4H), 3.57-3.38 (m, 3H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.58-2.46 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.32-2.15 (m, 5H), 2.06-1.78 (m, 4H), 1.77-1.59 (m, 2H), 1.20 (t, <i>J</i>=7.0 Hz, 2H).</p>	20
13		<p>(2<i>R</i>, 4<i>S</i>)-4-メトキシ-<i>N</i>-(3-(2-((3-メトキシ-1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-イル)-1-(1-メチルピリジン-4-イル)ピロリジン-2-ホルムアミド</p>	<p>574 (M+H)⁺。 ¹H-NMR: δ 11.30 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.34-8.10 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i>=2.7 Hz, 1H), 7.10 (t, <i>J</i>=7.8 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i>=7.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.77-3.63 (m, 4H), 3.57-3.38 (m, 4H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.58-2.46 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.32-2.15 (m, 5H), 2.06-1.78 (m, 4H), 1.77-1.59 (m, 2H).</p>	30

【0179】

【表 5 - 4】

14		<p>(2<i>R</i>, 4<i>S</i>)-4-フルオロ-<i>N</i>-(3-(2-((3-メトキシ-1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-イル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-ホルムアミド</p>	<p>562 (M+H)⁺. ¹H-NMR: δ 11.21 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.29 - 8.15 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i>=2.8 Hz, 1H), 7.10 (t, <i>J</i>=7.8 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i>=7.5 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.20 (d, <i>J</i>=53.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.56 - 3.36 (m, 1H), 3.32 - 3.16 (m, 1H), 3.00 - 2.83 (m, 2H), 2.78 - 2.54 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.16 - 2.00 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 4H), 1.78 - 1.58 (m, 2H).</p>
15		<p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(3-(5-クロロ-2-((3-メトキシ-1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-イル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-ホルムアミド</p>	<p>564 (M+H)⁺. ¹H-NMR: δ 11.55 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.43 - 8.18 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.11 (t, <i>J</i>=7.8 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i>=7.4 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.49 (dd, <i>J</i>=10.5, 2.9 Hz, 1H), 3.30 (t, <i>J</i>=7.6 Hz, 1H), 2.92 (d, <i>J</i>=11.5 Hz, 1H), 2.84 (d, <i>J</i>=11.5 Hz, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 2.51 - 2.40 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.23 - 2.07 (m, 2H), 2.00 - 1.87 (m, 5H), 1.75 - 1.61 (m, 3H).</p>
16		<p>(<i>R</i>)-4,4-ジフルオロ-<i>N</i>-(3-(2-((3-メトキシ-1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-イル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-ホルムアミド</p>	<p>580 (M+H)⁺. ¹H-NMR: δ 11.01 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i>=8.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i>=2.7 Hz, 1H), 7.12 (t, <i>J</i>=7.8 Hz, 1H), 6.82 (d, <i>J</i>=7.5 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.59 - 3.44 (m, 1H), 3.22 - 3.04 (m, 1H), 2.94 (d, <i>J</i>=11.7 Hz, 1H), 2.88 (d, <i>J</i>=11.8 Hz, 1H), 2.84 - 2.69 (m, 1H), 2.62 - 2.43 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.03 - 1.91 (m, 4H), 1.77 - 1.60 (m, 2H).</p>

【0180】

10

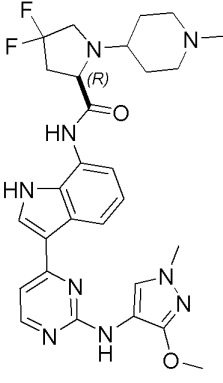
20

30

40

50

【表 5 - 5】

17		<p>(R)-4,4-ジフルオロ-N-(3-(2-((3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-ホルムアミド</p>	<p>566 (M+H)⁺. ¹H-NMR: δ 11.09 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.88 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.15 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.83 - 3.73 (m, 4H), 3.57 - 3.44 (m, 1H), 3.25 - 3.06 (m, 1H), 3.00 - 2.84 (m, 2H), 2.82 - 2.66 (m, 1H), 2.62 - 2.43 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.05 - 1.90 (m, 3H), 1.79 - 1.58 (m, 3H).</p>
----	---	--	--

10

【0181】

[実施例18および実施例19]

(2R, 3'R, 4S)-4-フルオロ-N-(3-(2-((3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-[1,3'-ビピロリジン]-2-ホルムアミド(実施例18)および(2R, 3'S, 4S)-4-フルオロ-N-(3-(2-((3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-[1,3'-ビピロリジン]-2-ホルムアミド(実施例19)

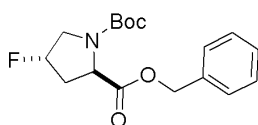
20

【0182】

(1)2-ベンジル1-(t-ブチル)(2R, 4S)-4-フルオロピロリジン-1,2-ジカルボン酸エステルを合成した。

【0183】

【化31】



30

【0184】

250 mLの丸底フラスコに、(2R, 4S)-1-(t-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸(7.0 g, 30.0 mmol)、炭酸セシウム(14.6 g, 45.0 mmol)およびMeCN(100 mL)を加え、室温で攪拌しながら1 h反応させた。上記反応系にベンジルブロミド(7.7 g, 45.0 mmol)を加え、その後、60 に加熱して2 h反応させた。反応が完了した後、濾過し、濾過ケーキをEtOAcで洗浄した。濾液を濃縮して溶剤を除去し、8.5 gの生成物を取得し、収率が88%であった。LCMS(ESI): m/z = 324 (M+H)⁺であった。

40

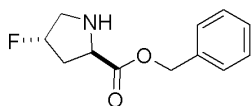
【0185】

(2)ベンジル(2R, 4S)-4-フルオロピロリジン-2-ギ酸エステルを合成した。

【0186】

50

【化32】



【0187】

2-ベンジル1-(*t*-ブチル)(2*R*, 4*S*)-4-フルオロピロリジン-1, 2-ジカルボン酸エステル(8.5 g, 26.3 mmol)をMeOH(40 mL)に溶解し、氷水浴に置いて冷却し、その後、濃塩酸(12 M, 20 mL)を加え、自然に室温に昇温して1 h 反応させた。反応が完了した後、減圧で濃縮してメタノールを除去し、残分を水に溶解し、水相をEtOAcで抽出し、分液して有機相を除去した。水相を飽和Na₂CO₃溶液で塩基性を調整し、CH₂Cl₂で抽出した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過後に濃縮し、生成物を5.2 g 取得した。収率が89%であった。LCMS(ESI): m/z = 224 (M+H)⁺であった。

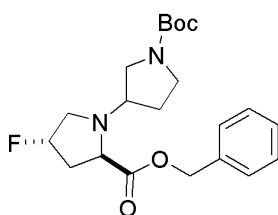
10

【0188】

(3) 2-ベンジル1'-(*t*-ブチル)(2*R*, 4*S*)-4-フルオロ-[1, 3'-ビピロリジン]-1', 2-ジカルボン酸エステルを合成した。

【0189】

【化33】



20

【0190】

氷水浴下で、100 mLの丸底フラスコに、ベンジル(2*R*, 4*S*)-4-フルオロピロリジン-2-ギ酸エステル(5.2 g, 23.3 mmol)、N-Boc-3-ピロリドン(6.6 g, 35.6 mmol)およびMeOH(50 mL)を加えた。上記反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム(2.2 g, 35.6 mmol)を加え、20 h 反応させた。反応が完了した後、水を加え、減圧で濃縮してメタノールを除去し、水相をEtOAcで抽出した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過後に濃縮し、得た残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し(移動相が、PEとEtOAcとの体積比10:1の混合液である)、生成物を7.6 g 取得した。収率が83%であった。LCMS(ESI): m/z = 393 (M+H)⁺であった。

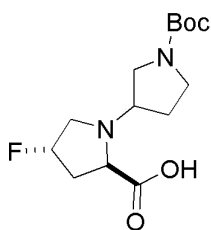
30

【0191】

(4) (2*R*, 4*S*)-1'-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-[1, 3'-ビピロリジン]-2-ギ酸を合成した。

【0192】

【化34】



40

【0193】

250 mLの水素風船を入れた三口丸底フラスコで、2-ベンジル1'-(*t*-ブチル

50

(2R, 4S) - 4 - フルオロ - [1, 3' - ビピロリジン] - 1', 2 - ジカルボン酸エステル (7.6 g, 19.4 mmol) を MeOH (40 mL) に溶解し、その後、Pd/C (2.0 g, 10%、55 wt% の水) を加え、室温で 20 h 反応させた。反応が完了した後、濾過し、濾過ケーキをメタノールで洗浄した。濾液を減圧で濃縮し、生成物を 4.9 g 取得した。収率が 85% であった。LCMS (ESI) : m/z = 303 (M+H)⁺ であった。

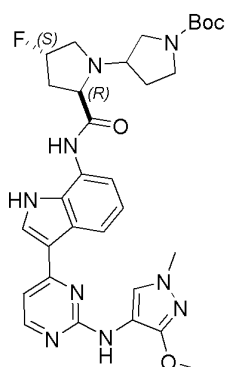
【0194】

(5) t - ブチル (2R, 4S) - 4 - フルオロ - 2 - ((3 - (2 - ((3 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 7 - イル) カルバモイル) - [1, 3' - ビピロリジン] - 1' - ギ酸エステルを合成した。

10

【0195】

【化35】



20

【0196】

50 mL の丸底フラスコで、中間体 3 (191 Mg, 0.57 mmol) および (2R, 4S) - 1' - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - フルオロ - [1, 3' - ビピロリジン] - 2 - ギ酸 (172 Mg, 0.57 mmol) を DMF (5 mL) に溶解し、その後、DIEA (219 Mg, 1.7 mmol)、HATU (260 Mg, 0.68 mmol) を加え、室温 1 h 反応させた。反応が完了した後、CH₂Cl₂ を加えて希釈した。有機相を水洗し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過後に濃縮し、得た残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (移動相が、CH₂Cl₂ と MeOH との体積比 30 : 1 の混合液である)、生成物を 254 Mg 取得した。収率が 72% であった。LCMS (ESI) : m/z = 620 (M+H)⁺ であった。

30

【0197】

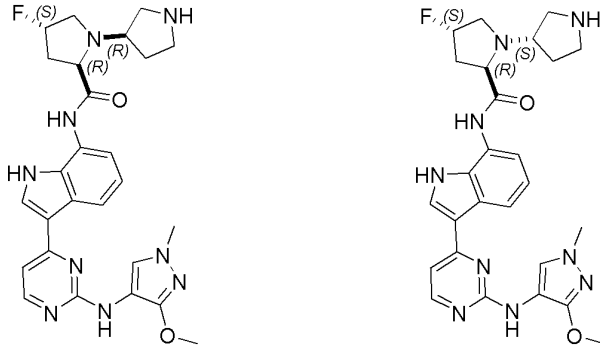
(6) (2R, 3' R, 4S) - 4 - フルオロ - N - (3 - (2 - ((3 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 7 - イル) - [1, 3' - ビピロリジン] - 2 - ホルムアミドおよび (2R, 3' S, 4S) - 4 - フルオロ - N - (3 - (2 - ((3 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 7 - イル) - [1, 3' - ビピロリジン] - 2 - ホルムアミドを合成した。

40

【0198】

50

【化 3 6】



10

【0199】

50 mL の丸底フラスコで、*t*-ブチル(2*R*, 4*S*)-4-フルオロ-2-((3-(2-((3-メトキシ-1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-7-イル)カルバモイル)-[1, 3'-ピピロリジン]-1'-ギ酸エステル(127 Mg, 0.21 mmol)をCH₂Cl₂(5 mL)に溶解し、氷水浴に置いて冷却した。その後、上記溶液にTFA(2.0 mL)を加え、室温で1 h 反応させた。反応が完了した後、減圧で濃縮してTFAおよび溶剤を除去した。残分をキラルHPLCカラム(chiral ND(2) SU 250 × 21.1 mm)で分離した。最初に溶出した成分は42 Mgで、実施例18であり、収率が38%であった。LCMS(ESI): *m/z* = 520 (M+H)⁺であった。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃):

20

12.05 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.21 (d, *J* = 53.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.85 - 3.70 (m, 5H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.49 - 3.32 (m, 1H), 3.29 - 3.19 (m, 2H), 3.18 - 3.07 (m, 2H), 3.06 -

30

2.97 (m, 1H), 2.86 - 2.69 (m, 1H), 2.29 - 2.07 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 2H)。2番目に溶出した成分は36 Mgで、実施例19であり、収率が33%であった。LCMS(ESI): *m/z* = 520 (M+H)⁺であった。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃):

12.35 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.21 (d, *J* = 53.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.85 - 3.70 (m, 5H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.49 - 3.32

40

(m, 1H), 3.29 - 3.19 (m, 2H), 3.18 - 3.07 (m, 2H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.86 - 2.69 (m, 1H), 2.29 - 2.07 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 2H)。

【0200】

[実施例20および実施例21]

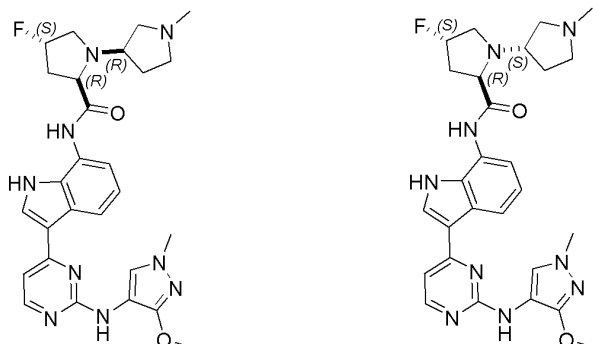
(2*R*, 3'*R*, 4*S*)-4-フルオロ-N-(3-(2-((3-メトキシ-1-メ

50

チル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル) - 1' - メチル - [1, 3' - ビピロリジン] - 2 - ホルムアミド (実施例 20) および (2 R, 3' S, 4 S) - 4 - フルオロ - N - (3 - (2 - ((3 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル) - 1' - メチル - [1, 3' - ビピロリジン] - 2 - ホルムアミド (実施例 21)

【 0 2 0 1 】

【 化 3 7 】



10

【 0 2 0 2 】

氷水浴下で、50 mL の丸底フラスコに、(2 R, 4 S) - 4 - フルオロ - N - (3 - (2 - ((3 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル) - [1, 3' - ビピロリジン] - 2 - ホルムアミド (127 Mg、0.21 mmol)、40% のホルムアルデヒド水溶液 (47 Mg、0.63 mmol) および MeOH (10 mL) を加えた。上記反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (2.2 g、35.6 mmol) を加え、1 h 反応させた。反応が完了した後、水を加え、減圧で濃縮してメタノールを除去し、水相を EtOAc で抽出した。有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過後に濃縮し、残分をキラル HPLC カラム (chiral ND (2) SU 250 x 21.1 mm) であり、移動相が、エタノールとイソプロピルアルコールとメタノールと n - ヘキサンとの体積比 35 : 30 : 10 : 15 の混合液 (0.3% のトリエチルアミンを含む) であり、流速 12 mL / min) で分離した。最初に溶出した成分は 37 Mg で、実施例 20 であり、収率が 33% であった。LCMS (ESI) : m/z = 534 (M+H)⁺ であった。¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃) : 11.50 (s、1H)、9.96 (s、1H)、8.31 (d、J = 5.3 Hz、1H)、8.22 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.86 (s、1H)、7.83 (s、1H)、7.31 - 7.24 (m、1H)、7.20 (t、J = 7.8 Hz、1H)、6.99 (d、J = 5.3 Hz、1H)、6.62 (s、1H)、5.20 (d、J = 53.0 Hz、1H)、3.98 (s、3H)、3.84 - 3.72 (m、4H)、3.63 - 3.53 (m、1H)、3.50 - 3.31 (m、1H)、3.25 - 3.08 (m、2H)、3.03 - 2.92 (m、1H)、2.87 - 2.70 (m、4H)、2.42 - 2.27 (m、2H)、2.26 - 2.15 (m、1H)、2.11 - 1.93 (m、2H)。2 番目に溶出した成分は 30 Mg で、実施例 21 であり、収率が 27% であった。LCMS (ESI) : m/z = 534 (M+H)⁺ であった。¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃) : 11.30 (s、1H)、9.86 (s、1H)、8.31 (d、J = 5.3 Hz、1H)、8.21 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.86 (s、1H)、7.84 (s、1H)、7.31 - 7.24 (m、1H)、7.20 (t、J = 7.8 Hz、1H)、6.99 (d、J = 5.3 Hz、1H)、6.62 (s、1H)、5.20 (d、J = 53.0 Hz、1H)、3.

20

30

40

50

9.7 (s, 3H), 3.84 - 3.72 (m, 4H), 3.63 - 3.53 (m, 1H), 3.50 - 3.31 (m, 1H), 3.25 - 3.08 (m, 2H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 2.87 - 2.70 (m, 4H), 2.42 - 2.27 (m, 2H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 2.11 - 1.93 (m, 2H).

【0203】

以下の表6に示す実施例22~39は、実施例18および19、実施例20および21における方法に従って調製される。

【0204】

【表6-1】

表6

実施例	化合物構造	化合物名称	LCMS (ESI) および ¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃)
22		(2 <i>R</i> , 3' <i>R</i>)- <i>N</i> - -(3-(5-フルオ ロ-2-((3-メトキ シー-1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イ ル)アミノ)ピリミジ ン-4-イル)-1 <i>H</i> -インドール-7-イ ル)-[1, 3'-ビ ピロリジン]-2-ホ ルムアミド	520 (M+H) ⁺ . ¹ H-NMR: δ 11.86 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.53 - 8.40 (m, 1H), 8.21 - 8.13 (m, 1H), 8.05 - 8.03 (m, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 1H), 7.42 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.56 - 2.89 (m, 6H), 2.64 - 2.48 (m, 1H), 2.39 - 1.66 (m, 8H).
23		(2 <i>R</i> , 3' <i>S</i>)- <i>N</i> - -(3-(5-フルオ ロ-2-((3-メトキ シー-1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イ ル)アミノ)ピリミジ ン-4-イル)-1 <i>H</i> -インドール-7-イ ル)-[1, 3'-ビ ピロリジン]-2-ホ ルムアミド	520 (M+H) ⁺ . ¹ H-NMR: δ 12.96 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.53 - 8.40 (m, 1H), 8.21 - 8.13 (m, 1H), 8.05 - 8.03 (m, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 1H), 7.29 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.56 - 2.89 (m, 6H), 2.64 - 2.48 (m, 1H), 2.39 - 1.66 (m, 8H).
24		(2 <i>R</i> , 3' <i>R</i>)- <i>N</i> - -(3-(5-フルオ ロ-2-((3-メトキ シー-1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イ ル)アミノ)ピリミジ ン-4-イル)-1 <i>H</i> -インドール-7-イ ル)-1'-メチル- [1, 3'-ビピロリ ジン]-2-ホルムア ミド	534 (M+H) ⁺ . ¹ H-NMR: δ 11.83 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.44 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J=3.8 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 - 7.35 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.53 - 3.29 (m, 3H), 3.09 - 2.93 (m, 2H), 2.67 - 2.42 (m, 4H), 2.42 - 2.29 (m, 2H), 2.28 - 2.15 (m, 2H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 3H).

10

20

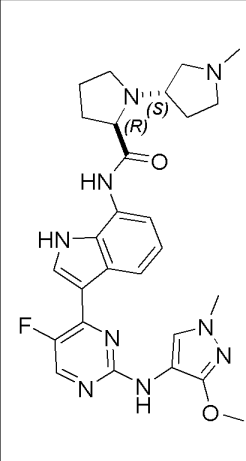
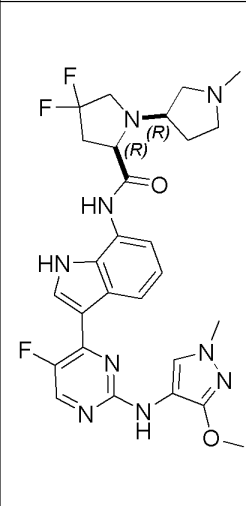
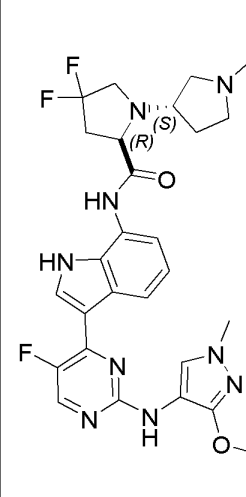
30

40

50

【 0 2 0 5 】

【 表 6 - 2 】

25		<p>(2<i>R</i>, 3'<i>S</i>)-<i>N</i>- (3-(5-フルオ ロ-2-((3-メト キシ-1-メチル-1<i>H</i> -ピラゾール-4-イ ル)アミノ)ピリミ ジン-4-イル)-1<i>H</i> -インドール-7-イ ル)-1'-メチル [1, 3'-ビピロリ ジン]-2-ホルムア ミド</p>	<p>534 (M+H)⁺. ¹H-NMR: δ 12.08 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i>=8.1 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i>=3.8 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 - 7.35 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.53 - 3.29 (m, 3H), 3.09 - 2.93 (m, 2H), 2.67 - 2.42 (m, 2H), 2.42 - 2.29 (m, 4H), 2.28 - 2.15 (m, 2H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 3H).</p>
26		<p>(2<i>R</i>, 3'<i>R</i>)- 4,4-ジフルオロ- <i>N</i>-(3-(5-フル オロ-2-((3-メト キシ-1-メチル-1 <i>H</i>-ピラゾール-4-イ ル)アミノ)ピリミ ジン-4-イル)-1 <i>H</i>-インドール-7-イ ル)-1'-メチル -[1, 3'-ビピロ リジン]-2-ホルム アミド</p>	<p>570 (M+H)⁺. ¹H-NMR: δ 11.53 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i>=8.1 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i>=3.7 Hz, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i>=7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, <i>J</i>=7.8 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 3.63 - 3.41 (m, 2H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.15 - 2.95 (m, 2H), 2.93 - 2.74 (m, 1H), 2.70 - 2.55 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.43 - 2.27 (m, 2H), 2.26 - 2.07 (m, 1H), 2.03 - 1.83 (m, 1H).</p>
27		<p>(2<i>R</i>, 3'<i>S</i>)- 4,4-ジフルオロ- <i>N</i>-(3-(5-フル オロ-2-((3-メト キシ-1-メチル-1 <i>H</i>-ピラゾール-4-イ ル)アミノ)ピリミ ジン-4-イル)-1 <i>H</i>-インドール-7-イ ル)-1'-メチル -[1, 3'-ビピロ リジン]-2-ホルム アミド</p>	<p>570 (M+H)⁺. ¹H-NMR: δ 11.70 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i>=8.1 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i>=3.7 Hz, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i>=7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, <i>J</i>=7.8 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 3.63 - 3.41 (m, 2H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.15 - 2.95 (m, 2H), 2.93 - 2.74 (m, 1H), 2.70 - 2.55 (m, 1H), 2.43 - 2.27 (m, 5H), 2.26 - 2.07 (m, 1H), 2.03 - 1.83 (m, 1H).</p>

10

20

30

40

【 0 2 0 6 】

50

【表 6 - 3】

28		<p>(2<i>R</i>, 3'<i>R</i>)-<i>N</i>- (3-(2-((3- メトキシ-1-メチル -1<i>H</i>-ピラゾール- 4-イル)アミノ)- 5-メチルピリミジン -4-イル)-1<i>H</i>- インドール-7-イ ル)-1'-メチル- [1, 3'-ビピロリ ジン]-2-ホルムア ミド</p>	<p>530 (M+H)⁺. ¹H-NMR: δ 11.78 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i>=8.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i>=2.3 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i>=7.5 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i>=7.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.44 - 3.28 (m, 3H), 3.22 - 3.11 (m, 1H), 3.01 - 2.92 (m, 1H), 2.54 - 2.29 (m, 9H), 2.29 - 2.13 (m, 3H), 2.12 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 2H).</p>
29		<p>(2<i>R</i>, 3'<i>S</i>)-<i>N</i>- (3-(2-((3- メトキシ-1-メチル -1<i>H</i>-ピラゾール- 4-イル)アミノ)- 5-メチルピリミジン -4-イル)-1<i>H</i>- インドール-7-イ ル)-1'-メチル- [1, 3'-ビピロリ ジン]-2-ホルムア ミド</p>	<p>530 (M+H)⁺. ¹H-NMR: δ 11.78 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i>=8.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i>=2.3 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i>=7.5 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i>=7.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.44 - 3.28 (m, 3H), 3.22 - 3.11 (m, 1H), 3.01 - 2.92 (m, 1H), 2.54 - 2.29 (m, 9H), 2.29 - 2.13 (m, 3H), 2.12 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 2H).</p>
30		<p>(2<i>R</i>, 3'<i>R</i>, 4<i>S</i>)-4-フルオロ -<i>N</i>-(3-(2- ((3-メトキシ-1- メチル-1<i>H</i>-ピラゾ ール-4-イル)アミ ノ)-5-メチルピリ ミジン-4-イル)- 1<i>H</i>-インドール-7 -イル)-1'-メチ ル-[1, 3'-ビピ ロリジン]-2-ホル ムアミド</p>	<p>548 (M+H)⁺. ¹H-NMR: δ 11.58 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.28 - 8.11 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i>=2.3 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i>=7.2 Hz, 1H), 7.16 (t, <i>J</i>=7.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.20 (d, <i>J</i>=53.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.78 (t, <i>J</i>=8.7 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 3.50 - 3.30 (m, 1H), 3.25 - 3.10 (m, 2H), 3.01 - 2.92 (m, 1H), 2.83 - 2.72 (m, 1H), 2.41 - 2.27 (m, 7H), 2.27 - 2.14 (m, 2H), 2.12 - 1.94 (m, 2H).</p>

【0207】

10

20

30

40

50

【表 6 - 4】

<p>31</p>		<p>(2<i>R</i>, 3' <i>S</i>, 4 <i>S</i>) - 4-フルオロ - <i>N</i>-(3-(2-(3-メトキシ-1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-イル)-1'-メチル-[1,3'-ビピロリジン]-2-ホルムアミド</p>	<p>548 (M+H)⁺. ¹H-NMR: δ 11.58 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.28 - 8.11 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i>=2.3 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i>=7.2 Hz, 1H), 7.16 (t, <i>J</i>=7.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.20 (d, <i>J</i>=53.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.78 (t, <i>J</i>=8.7 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 3.50 - 3.30 (m, 1H), 3.25 - 3.10 (m, 2H), 3.01 - 2.92 (m, 1H), 2.83 - 2.72 (m, 1H), 2.41 - 2.27 (m, 7H), 2.27 - 2.14 (m, 2H), 2.12 - 1.94 (m, 2H).</p>
<p>32</p>		<p>(2<i>R</i>, 3' <i>R</i>) - 4,4-ジフルオロ - <i>N</i>-(3-(2-(3-メトキシ-1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-イル)-1'-メチル-[1,3'-ビピロリジン]-2-ホルムアミド</p>	<p>566 (M+H)⁺. ¹H-NMR: δ 11.40 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i>=2.6 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i>=7.5 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i>=7.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.74 - 3.64 (m, 4H), 3.60 - 3.42 (m, 2H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 3.11 - 2.92 (m, 2H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.69 - 2.54 (m, 1H), 2.42 - 2.27 (m, 8H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 2.04 - 1.89 (m, 1H).</p>
<p>33</p>		<p>(2<i>R</i>, 3' <i>S</i>) - 4,4-ジフルオロ - <i>N</i>-(3-(2-(3-メトキシ-1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-イル)-1'-メチル-[1,3'-ビピロリジン]-2-ホルムアミド</p>	<p>566 (M+H)⁺. ¹H-NMR: δ 11.40 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i>=2.6 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i>=7.5 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i>=7.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.74 - 3.64 (m, 4H), 3.60 - 3.42 (m, 2H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 3.11 - 2.92 (m, 2H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.69 - 2.54 (m, 1H), 2.42 - 2.27 (m, 8H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 2.04 - 1.89 (m, 1H).</p>

10

20

30

40

【 0 2 0 8 】

【表 6 - 5】

34		<p>(<i>R</i>)-4,4-ジフルオロ-<i>N</i>-(3-(2-((3-メトキシ-1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-イル)-1-((<i>R</i>)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピロリジン-2-ホルムアミド</p>	<p>553 (M+H)⁺. ¹H-NMR: δ 10.85 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.32 - 8.12 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.71 - 7.54 (m, 1H), 7.24 - 7.06 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.36 - 4.13 (m, 1H), 4.12 - 3.90 (m, 4H), 3.80 - 3.63 (m, 4H), 3.62 - 3.48 (m, 2H), 3.20 - 3.03 (m, 1H), 2.94 - 2.74 (m, 1H), 2.73 - 2.55 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.25 - 2.04 (m, 2H), 1.92 - 1.69 (m, 2H).</p>
35		<p>(<i>S</i>)-4,4-ジフルオロ-<i>N</i>-(3-(2-((3-メトキシ-1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-イル)-1-((<i>S</i>)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピロリジン-2-ホルムアミド</p>	<p>553 (M+H)⁺. ¹H-NMR: δ 10.85 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.32 - 8.12 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.71 - 7.54 (m, 1H), 7.24 - 7.06 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.36 - 4.13 (m, 1H), 4.12 - 3.90 (m, 4H), 3.80 - 3.63 (m, 4H), 3.62 - 3.48 (m, 2H), 3.20 - 3.03 (m, 1H), 2.94 - 2.74 (m, 1H), 2.73 - 2.55 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.25 - 2.04 (m, 2H), 1.92 - 1.69 (m, 2H).</p>
36		<p>(2<i>R</i>, 3'<i>R</i>)-4,4-ジフルオロ-<i>N</i>-(3-(2-((3-メトキシ-1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-イル)-1'-メチル-[1,3'-ビピロリジン]-2-ホルムアミド</p>	<p>552 (M+H)⁺. ¹H-NMR: δ 11.52 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i>=5.3 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i>=8.0 Hz, 1H), 7.90 - 7.79 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 7.21 (t, <i>J</i>=7.8 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i>=5.3 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 3.60 - 3.39 (m, 2H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 3.12 - 2.93 (m, 2H), 2.89 - 2.72 (m, 1H), 2.70 - 2.55 (m, 1H), 2.41 - 2.26 (m, 5H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 2.02 - 1.86 (m, 1H).</p>

【0209】

10

20

30

40

50

【表 6 - 6】

37		<p>(2<i>R</i>, 3'<i>S</i>) - 4, 4-ジフルオロ-<i>N</i>-(3-(2-((3-メトキシ-1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-イル)-1'-メチル-[1, 3'-ビピロリジン]-2-ホルムアミド</p>	<p>552 (M+H)⁺. ¹H-NMR: δ 11.52 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i>=5.3 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i>=8.0 Hz, 1H), 7.90 - 7.79 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 7.21 (t, <i>J</i>=7.8 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i>=5.3 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 3.60 - 3.39 (m, 2H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 3.12 - 2.93 (m, 2H), 2.89 - 2.72 (m, 1H), 2.70 - 2.55 (m, 1H), 2.41 - 2.26 (m, 5H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 2.02 - 1.86 (m, 1H).</p>
38		<p>(2<i>R</i>, 3'<i>R</i>, 4<i>S</i>) - 4-フルオロ-<i>N</i>-(3-(5-フルオロ-2-((3-メトキシ-1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-イル)-1'-メチル-[1, 3'-ビピロリジン]-2-ホルムアミド</p>	<p>552 (M+H)⁺. ¹H-NMR: δ 11.84 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.42 (d, <i>J</i>=8.1 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i>=3.8 Hz, 1H), 8.07 - 7.95 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.23 (d, <i>J</i>=53.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.76 (t, <i>J</i>=8.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 3.51 - 3.32 (m, 1H), 3.26 - 3.11 (m, 2H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.52 - 2.32 (m, 4H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.12 - 1.96 (m, 2H).</p>
39		<p>(2<i>R</i>, 3'<i>S</i>, 4<i>S</i>) - 4-フルオロ-<i>N</i>-(3-(5-フルオロ-2-((3-メトキシ-1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1<i>H</i>-インドール-7-イル)-1'-メチル-[1, 3'-ビピロリジン]-2-ホルムアミド</p>	<p>552 (M+H)⁺. ¹H-NMR: δ 12.08 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i>=8.1 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i>=3.8 Hz, 1H), 8.05 - 7.93 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.51 - 7.36 (m, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.21 (d, <i>J</i>=53.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.77 (t, <i>J</i>=8.7 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.62 - 3.55 (m, 1H), 3.50 - 3.31 (m, 1H), 3.25 - 3.09 (m, 2H), 3.01 - 2.94 (m, 1H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.43 - 2.27 (m, 4H), 2.24 - 2.14 (m, 2H), 2.10 - 1.93 (m, 2H).</p>

10

20

30

40

【0210】

[実施例40]

(2*R*, 4*S*) - 4 - フルオロ - *N* - (3 - (2 - ((3 - メトキシ - 1 - メチル - 1*H* - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1*H* - インドール - 7 - イル) - 1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 2 - ホルムアミド

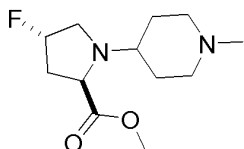
【0211】

(1)メチル(2*R*, 4*S*) - 4 - フルオロ - 1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 2 - ギ酸エステルを合成した。

【0212】

50

【化38】



【0213】

氷水浴下で、100 mLの丸底フラスコで、1-(t-ブチル)2-メチル(2R,4S)-4-フルオロピロリジン-1,2-ジカルボン酸エステル(1.0 g、4.0 mmol)をCH₂Cl₂(50 mL)に溶解した。上記溶液にTFA(10 mL)を加え、室温で2 h反応させた。反応が完了した後に、減圧で濃縮してTFAおよび溶剤を除去した。残分をMeOH(50 mL)に溶解し、氷水浴に置いて冷却し、その後、N-メチル-ピペリジン-4-オン(678 Mg、6.0 mmol)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(378 Mg、6.0 mmol)を加え、20 h反応させた。反応が完了した後、珪藻土で濾過し、メタノールで洗浄し、濾液を収集し、減圧で濃縮してメタノールを除去し、得た残分を直接次の反応に用いた。生成物を1.2 g取得した。LCMS(ESI): m/z = 245 (M+H)⁺であった。

10

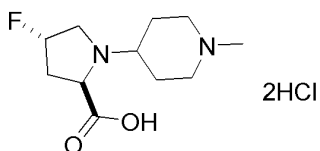
【0214】

(2)(2R,4S)-4-フルオロ-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-ギ酸塩酸塩を合成した。

20

【0215】

【化39】



【0216】

100 mLの丸底フラスコに、メチル(2R,4S)-4-フルオロ-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-ギ酸エステル(1.2 g、4.9 mmol)および6 Mの塩酸(50 mL)を加え、6 h加熱還流した。反応が完了した後、減圧で濃縮して溶剤を除去した。残分をイソプロピルアルコール(150 mL)に入れ、攪拌しながら100 ℃に加熱して完全に溶解させてから、30 min反応させ、固体を徐々に析出し、2 h反応し続けた。その後、室温まで自然冷却し、10 h攪拌した。濾過し、濾過ケーキをイソプロピルアルコールで洗浄し、乾燥して目的の生成物を850 Mg取得し、2ステップの総収率が70%であった。LCMS(ESI): m/z = 231 (M+H)⁺であった。

30

【0217】

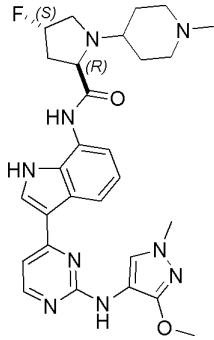
(3)(2R,4S)-4-フルオロ-N-(3-(2-(3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-ホルムアミドを合成した。

40

【0218】

50

【化40】



10

【0219】

50 mLの丸底フラスコで、中間体3 (191 Mg、0.57 mmol) および (2R, 4S) - 4 - フルオロ - 1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 2 - ギ酸塩酸塩 (172 Mg、0.57 mmol) をDMF (5 mL) に溶解し、その後、DIEA (294 Mg、2.3 mmol)、HATU (260 Mg、0.68 mmol) を加え、室温で1 h 反応させた。反応が完了した後、CH₂Cl₂を加えて希釈した。有機相を水洗し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過後に濃縮し、得た残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し (移動相が、CH₂Cl₂とMeOHとの体積比10 : 1の混合液である)、生成物を245 Mg 取得した。収率が78%であった。LCMS (ESI) : m/z = 548 (M+H)⁺。¹H-NMR (400 MHz、CDCl₃) :

20

11.30 (s、1H)、9.74 (s、1H)、8.34 - 8.26 (m、2H)、7.88 (d、J = 2.8 Hz、1H)、7.83 (s、1H)、7.14 (t、J = 7.8 Hz、1H)、6.98 (d、J = 5.4 Hz、1H)、6.77 (d、J = 7.5 Hz、1H)、6.63 (s、1H)、5.20 (d、J = 53.6 Hz、1H)、3.99 (s、3H)、3.94 - 3.84 (m、1H)、3.76 (s、3H)、3.53 - 3.35 (m、1H)、3.32 - 3.16 (m、1H)、2.98 - 2.85 (m、2H)、2.80 (s、1H)、2.77 - 2.55 (m、2H)、2.26 (s、3H)、2.17 - 2.01 (m、1H)、2.01 - 1.87 (m、3H)、1.76 - 1.60 (m、2H)。

30

【0220】

[試験例 1]

以上の実施例に係るアミド化合物に対してJAK1およびJAK2キナーゼの抑制活性の試験を行い、方法は以下のとおりである。

【0221】

Mobility Shift Assay方法で、1 mMのATPでの前記アミド化合物のキナーゼJAK1およびJAK2に対する抑制活性 (IC₅₀) を検出した。JAK1キナーゼは、Carna社 (カタログ番号 : 08 - 144、ロット番号 : 11CBS - 0144V) から購入し、JAK2キナーゼは、Carna社 (カタログ番号 : 08 - 045、ロット番号 : 10CBS - 0289R) から購入した。JAK1 Peptideは、GL社 (カタログ番号 : 758318、ロット番号 : P191104 - TL758318) から購入し、Kinase substrate 22は、GL社 (カタログ番号 : 112393、ロット番号 : P200403 - CL112393) から購入した。使用するポジティブコントロール化合物はbaricitinibであった。具体的なステップは以下の通りである。

40

【0222】

1、1x Kinase bufferを調製した。

【0223】

50

2、化合物濃度勾配の調製：被験化合物の開始濃度は10000 nM (JAK1) または30000 nM (JAK2) であり、384穴プレートで100倍の終濃度の100%のDMSO溶液に希釈し、化合物を3倍に希釈し、10個の濃度とした。ディスペンサーEcho 550を用いて目的のプレートに250 nLの100倍の終濃度の化合物を転移した。

【0224】

3、1x Kinase bufferを用いて2.5倍の終濃度のキナーゼ溶液を調製した。

【0225】

4、化合物穴およびポジティブコントロール穴にそれぞれ10 µLの2.5倍の終濃度のキナーゼ溶液を加え、ネガティブコントロール穴に10 µLの1x Kinase bufferを加えた。

10

【0226】

5、1000 rpmで30秒遠心分離し、反応プレートを振盪して均一に混合した後、室温で10分間インキュベートした。

【0227】

6、1x Kinase bufferを用いて5/3倍の終濃度のATP (ATP終濃度 = 1 mM) と Kinase substrateとの混合溶液を調製した。

【0228】

7、15 µLの5/3倍の終濃度のATPと基質との混合溶液を加え、反応を開始した。

20

【0229】

8、384穴プレートを1000 rpmで30秒遠心分離し、振盪して均一に混合した後、室温でそれぞれ対応する時間をインキュベートした。

【0230】

9、30 µLの検出終了液を加えてキナーゼ反応を停止し、1000 rpmで30秒遠心分離し、振盪して均一に混合した。

【0231】

10、Caliper EZ Readerを用いて転換率を読み取り、半数の抑制濃度のIC₅₀を計算し、データは表7に示す通りである。

【0232】

30

40

50

【表 7】

表 7

実施例	JAK1		実施例	JAK2	
	IC ₅₀ (nM) 1mMのATP	IC ₅₀ (nM) 1mMのATP		IC ₅₀ (nM) 1mMのATP	IC ₅₀ (nM) 1mMのATP
1	73	2815	23	59	5370
2	137	1847	24	40	14567
3	70	2208	25	68	12448
4	53	652	26	48	5487
5	55	4302	27	60	4395
6	68	4001	28	40	16296
7	152	4406	29	67	13448
8	1168	10482	30	33	5165
9	51	5001	31	92	11865
10	104	14613	32	26	3885
11	69	12069	33	39	3428
12	103	12031	34	161	2513
13	101	14488	35	115	1888
14	41	6622	36	91	11986
15	27	3641	37	216	10837
16	40	3339	38	34	5275
17	216	10484	39	50	4850
18	108	10229	40	259	24346
19	368	15469	baricitinib	9.3	9.0
20	120	21451	abrocitinib	49	873
21	262	>30000	AZD4205	56	4019
22	46	7279			

【0233】

表7の試験データにより、本願に係るアミド化合物が1mMのATP濃度でJAK1キナーゼを効果的に抑制することができ、且つ、本願に係るアミド化合物は、JAK1キナーゼに対する抑制活性がJAK2キナーゼに対する抑制活性よりも高く、高いJAK1選択性を有し、2つのJAK1抑制剤であるabrocitinibおよびAZD4205と比べ、本願のほとんどの化合物は、JAK1キナーゼの抑制よりも、JAK2キナーゼの抑制に対する選択性が高いことが分かった。

【0234】

[試験例2]

サイトカインIFNは、JAK1/TYK2シグナル経路を介してSTAT3リン酸化(pSTAT3)を誘導することができる。本願は、マウス全血実験を用いて本願の実施例30および実施例32に係る化合物のINFによって誘導されたpSTAT3に対する抑制を試験するとともに、2つの選択的なJAK1抑制剤であるabrocitinibおよびAZD4205を比較として試験した。使用したIFNは、Recombinant Mouse IFN (Miltenyi #130-093-131)であり、使用したpSTAT3抗体は、Alexa Fluor 488 anti-STAT3 Phospho (Tyr705) Antibody (Biolegend #651106)であり、使用したCD3抗体は、Brilliant Violet 421 anti-mouse CD3 Antibody (Biolegend #100228)であった。サイトカイン希釈緩衝液は、PBS + 0.1%のBSAであり、濾過して-4で貯蔵した。FACS緩衝液は、PBS + 0.2%のBSA + 1MMのEDTAであった。具体的なステップは以下の通りである。

【0235】

1、C57BL/6Jマウス血液を、穴毎に90μLで96穴プレートに入れた。

【0236】

2、穴毎に5 μ Lの化合物(19X)を加えて均一に混合し、インキュベータにおいて37 で60 min置いた。

【0237】

3、穴毎に5 μ Lの20XのIFN (作動濃度20000 IU/mL)刺激因子を加えて均一に混合し、37 で30 min置いた。

【0238】

4、血液を96深穴プレートに転移し、穴毎に1 mLのLyse fix buffer (1X)を加えて均一に混合し、37 で10 min置いた。

【0239】

5、600 gを5 min遠心分離し、上清を捨てた。穴毎に1 mLのPBSを加え、600 gを5 min遠心分離し、上清を捨て、2回繰り返した。穴毎に100 μ Lのanti-mCD3 antibody (サイトカイン希釈緩衝液で80倍に希釈した)を加えて均一に混合し、4 で30 min置いた。

10

【0240】

6、穴毎に1 mLのPBSを加え、600 gを5 min遠心分離し、上清を捨て、2回繰り返した。穴毎に1000 μ LのPerm IIIを加え、均一に混合し、4 で30 min置いた。

【0241】

7、600 gを5 min遠心分離し、上清を捨てた。穴毎に1 mLのPBSを加え、600 gを5 min遠心分離し、上清を捨て、2回繰り返した。

20

【0242】

8、穴毎に100 μ Lのanti-pSTAT3 antibody (FACS緩衝液で50倍に希釈する)を加えて均一に混合し、25 で40 min置いた。

【0243】

9、穴毎に1 mLのFACS緩衝液を加え、600 gを5 min遠心分離し、上清を捨てた。穴毎に200 μ LのFACS緩衝液を加えて再懸濁し、全てのサンプルを96穴コニカルプレートに転移して機械で検出した。

【0244】

10、データを収集して分析した。その50%抑制率(IC₅₀)を表8に示した。

30

【0245】

【表8】

表8

化合物	JAK1キナーゼ IC ₅₀ (nM) 1mM のATP	JAK2キナーゼ IC ₅₀ (nM) 1mMのATP	JAK2/JAK1 倍数選択性	マウス全血 IFN α によって誘導された pSTAT3 IC ₅₀ (nM)
実施例30	33	5162	156	127
実施例32	26	3885	149	121
abrocitinib	49	873	18	204
AZD4205	56	4019	72	173

40

【0246】

表8の試験結果から、本願の化合物は、マウス全血実験でJAK1/TYK2のシグナル経路を効果的に抑制でき、実施例30および実施例32において、IFNによって誘導されたpSTAT3の発現を抑制するIC₅₀がそれぞれ127 nMおよび121 nMであり、且つ、2つのJAK1選択性の抑制剤であるabrocitinibおよびAZD4205よりも抑制活性が高いことが見られた。

【0247】

50

本願は、上記実施例により本願のアミド化合物、医薬組成物およびその使用を説明したが、本願は上記実施例に限定するものではなく、すなわち、本願は上記実施例に依存して実施しなければならないことを意味するものではないことを、出願人より声明する。当業者であれば、本願に対するいかなる改良、本願の製品の各原料に対する等価的な置換および補助成分の追加、具体的な形態の選択等は、全て本願の保護範囲および開示範囲内に含まれることを理解すべきである。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

		F I			
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06		
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12		
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06		
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02		
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00		
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00		
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02		
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02		
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14		
C 0 7 D	405/14 (2006.01)	C 0 7 D	405/14		

ict, Longgang District Shenzhen, Guangdong, China

(74)代理人 110002860

弁理士法人秀和特許事務所

(72)発明者 黄 立 力

中華人民共和国広東省深セン市龍崗区南湾街道布瀾路33号宝福李朗珠宝文化産業園B区7A01

(72)発明者 李 華

中華人民共和国広東省深セン市龍崗区南湾街道布瀾路33号宝福李朗珠宝文化産業園B区7A01

(72)発明者 劉 華斌

中華人民共和国広東省深セン市龍崗区南湾街道布瀾路33号宝福李朗珠宝文化産業園B区7A01

(72)発明者 張 新苗

中華人民共和国広東省深セン市龍崗区南湾街道布瀾路33号宝福李朗珠宝文化産業園B区7A01

審査官 長谷川 大輔

(56)参考文献 国際公開第2020/211839(WO, A1)

特表2020-506171(JP, A)

特表2018-529770(JP, A)

特表2006-522768(JP, A)

国際公開第2020/101382(WO, A1)

国際公開第2020/057669(WO, A1)

特表2009-525337(JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07D401/00-421/14

CAplus/REGISTRY(STN)